

KOMPENDIUM – NSPR K5

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna det som du tycker att detta dokument är värt för dig

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K5 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K5/T5are. Sista preklin-terminen, hur fort gick inte det? Här kommer vårt lilla NSPR kompendium men väldigt mycket repetition från K2 för alla glömsisar som vi. Om vi får lämna ett tips till stadietentan dock så är det att gå igenom alla sinnen från K2 som vi inte skrivit om så mycket i detta kompendium, för dra oss baklänges va de verkar digga att testa oss på hörseln och synen. Övriga tips? Inte mer än att göra tentafrågor, både till neuro (framförallt ADHD/Autism där föreläsningarna inte riktigt matchar de frågorna som skrivits) men också till stadie.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och heller inte krav på att pröjsa då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T5 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

Neuro-Sinne-Psyke-Rörelse

KRANIALNERVER	10
CN 1 - OLFACTORIUS	12
CN 2 - OPTICUS	13
REFLEXER	14
CN3 OCULOMOTORIUS	14
CN 4 TROCHLEARIS	14
HORNERS SYNDROM	15
CN5 TRIGEMINUS	15
CN6 ABDUCENS	15
CN7 FACIALIS	15
BELLS PARES	16
HYPERAKUSI	16
CN8 VESTIBULOCOCHLEARIS	16
CN9 GLOSSOPHARYNGEUS	17
CN10 VAGUS	17
CN11 ACCESORIUS	17
CN12 HYPOGLOSSUS	17
SAMMANFATTNING OCH MINNESREGLER	17
NERVSTATUS	18
CNS & ÖNH	19
BLODFÖRSÖRJNING	19
ARTERIELLT	19
FRÄMRE BLODFÖRSÖRJNING	19
BAKRE BLODFÖRSÖRJNING	19
ANASTOMOSER - CIRCULUS WILLISII	20
SINUS CAVERNOSUS	20
HJÄRNHINNOR	20
KLINISK RELEVANS	21
ÖHN	21
UNDERSÖKNINGSMETODER	21
FIBERSKOPI	21
STÄMBANDSPARES	22
LARYNGOSKOPI	22
ÖVRIG ANATOMI SOM KAN VARA VÄRD ATT LÄRA SIG	23
EXTERN HALSMUSKULATUR (LITE FOKUS)	23
LARYNX	23
VENTRIKLARNA	24
BALANSSYSTEM OCH YRSEL	24

VAD KAN ORSAKA YRSEL?	25
ANATOMI - K2	25
INNERÖRAT	26
OTOLITSYSTEMET	26
SACculus	26
UTRICULUS	27
BÅGGÅNGAR	27
VESTIBULO OKULÄRA REFLEXEN (VOR)	27
NYSTAGMUS	28
SÅ VAD ÄR (PATOLOGISK) NYSTAGMUS?	28
ANAMNES OM ÖRONYRSEL	29
PATOLOGI	29
BENIGN PAROXYSMAL POSITIONELL VERTIGO - KRISTALLSJUKAN - CANALOLITHIASIS	29
DIX-HALLPIKES TEST	29
EPLEYS ELLER SEMONTS MANÖVER	30
VESTIBULARISNEURIT	30
KALORISKT TEST	30
TENTAFRÅGA - OMSKRIVEN	31
CEREBRAL ISCHEMI	31
ANGIOGRAM	32
CEREBRALT BLODFLÖDE	32
REGLERING AV CEREBRALA BLODFLÖDET - K2	33
CBF THRESHOLD	33
PENUMBRAN	34
ISCHEMISKT FÖRLOPP	34
ISCHEMISK SKADA	34
REPERFUSIONSSKADA	35
K3 - REPETITION	35
BLOD-HJÄRNBARRIÄREN	36
K2- REPETITION	36
ÖDEM	36
VASOGENT ÖDEM	36
CYTOTOXISKT ÖDEM	36
INTRAKRANIELL TRYCKDYNAMIK (MONRO-KELLIE)	36
SKALLTRAUMA	37
PRIMÄR SKADA	37
SEKUNDÄR SKADA	38
INKLÄMNING	38
HANDLÄGGNING	38
CUSHINGREAKTION	38
SYMTOMBILD	39
A.CEREBRI ANTERIOR (ACA)	39

A.CEREBRI MEDIA (MCA)	39
A.CEREBRI POSTERIOR (PCA)	40
A.CEREBELLI INFERIOR POSTERIOR (PICA)	40
BEHANDLING	40
TRANSITORISKA ISCHEMISKA ATTACKER (TIA)	41
ORSAKER	41
SYMPTOM	41
UTREDNING	41
BEHANDLING	41
CLINICAL REASONING	42
ABCDE	42
RLS-85	42
HJÄRNANS ANATOMI - SHORT VERSION	43
SMÄRTA BORTOM AKUT NOCICEPTION	43
SOMATOSENSORIK	43
EXTEROCEPTION	44
PARALLELL BANA	44
INTEROCEPTION	45
DEF. LATERALISERING	46
PROJICERING FRÅN LAMINA 1 PÅVÄG TILL THALAMUS	46
INTEROCEPTION, RECEPTOR, FIBRER OCH LAMINA 1 NEURON	47
MODULERING AV SMÄRTSIGNALERING	47
CENTRAL SENSITISERING - MEKANISMER	48
DYSFUNKTIONELL CENTRAL SENSITISERING?	48
PERIFER SENSITISERING - K2	49
MOTORISKA SYSTEM	49
KORTIKOSPINALA BANOR	50
LATERALA KORTIKOSPINALA BANAN - PYRAMIDBANAN	50
SKADA PÅ NEDÅTGÅENDE/ÖVRE MOTORNEURON	50
SKADA PÅ NEDRE MOTORNEURON	50
SUBKORTIKALA BANOR	50
REFLEXER	51
STRÄCKREFLEX	52
HÄNDELSEFÖRLOPP	52
RECIPROK INHIBITION	52
INVERS STRÄCKREFLEX	53
HÄNDELSEFÖRLOPP	53
BORTDRAGNINGREFLEX	53
SPRÅK	53

PROPRIOCEPTION	54
METODER FÖR AVBILDNING AV HJÄRNANS STRUKTUR	54
ULTRALJUD	54
HUR FUNGERAR DET (LITE KORT)	54
ANVÄNDNINGSOMRÅDE	54
RÖNTGEN	54
HUR FUNGERAR DET (LITE KORT)	54
ANVÄNDNINGSOMRÅDE	55
DATORTOMOGRAFI	55
HUR FUNGERAR DET (LITE KORT)	55
UTAN KONTRASTMEDEL	55
KONTRASTMEDEL	55
BRA TECKEN ATT HÅLLA KOLL PÅ	55
DT PERFUSION	55
FÖRDELAR VS. NACKDELAR	56
MAGNETRESONANSTOMOGRAFI	56
MAGNETEN ÄR ALLTID PÅSLAGEN	56
OLIKA BILDTYPER	56
FÖRDELAR VS. NACKDELAR	56
NÄR SKA DU VÄLJA VAD?	57
NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR	57
FELVECKNINGSSJUKDOMAR/AMYLOIDA SJUKDOMAR	57
PATOGENES	58
CELLENS SKYDDSSYSTEM	58
GEMENSAM KARAKTERISTIKA	58
PRION-LIKA EGENSKAPER	58
SPRIDNING RÄCKER INTE	59
PRIONSJUKDOMAR	59
ALZHEIMERS SJUKDOM	59
THE AMYLOID CASCADE HYPOTHESIS	60
GENETIK	60
ALS	60
FRONTOTEMPORAL LOBE DEGENERATION	61
PATOLOGI	61
RÖRELSESJUKDOMAR	61
BASALA GANGLIER	61
RECAP - MOTORISK ORGANISATION	62
DIREKTA VÄGEN - ÖKAR rörlighet!	62
INDIREKTA VÄGEN - MINSKAR rörlighet!	62
SYMPTOMGRUPPER	62

DYSTONI - TORTICOLLIS	63
BEHANDLING	63
BOTULINUMTOXIN	63
DBS - DEEP BRAIN STIMULATION	63
TORTICOLLIS	63
CHOREA - HUNTINGTON	63
HUNTINGTONS SJUKDOM	64
HUNTINGTIN (HTT)	64
PATOFSYIOLOGI	64
TICS - GILLE DE LA TOURETTS	64
GILLE DE LA TOURETTS	65
PARKINSONISM - PARKINSON	65
PARKINSON	65
ALFA-SYNUKLEIN	65
ETIOLOGI	66
PATOFSYIOLOGI	66
UNDERSÖKNINGAR	67
BEHANDLING	67
NEUROPATI OCH PNS-DIAGNOSTIK	68
VANLIGA ORSAKER TILL NEUROPATI	68
KLASSIFICERING AV NERVFIBRER	68
I KLINIK	68
OLIKA NERVSKADOR	69
KLINISK NEUROFYSIOLOGI	69
METODER	69
ELEKTROMYOGRAFI (EMG)	69
NERVLEDNINGSHASTIGHETSBESTÄMNING	70
SENSIBILITET/KÄNSEL	71
MEKANISK PÅVERKAN	71
KARPALTUNNELSYNDROM	71
DIAGNOSTICERING	71
MYASTENIDIAGNOSTIK	72
PROJICERAD VS. REFERERAD SMÄRTA	72
JONKANALERS ROLL I SJUKDOM OCH BEHANDLING	72
REPETITION K2	72
HUR FUNKAR JONKANALER?	72
ÖPPEN, STÄNGD ELLER INAKTIVERAD	72
EN AKTIONSPOTENTIAL	73
HODGKINS CYKEL	73
EXCITABILITET (RETBARHET)	73
HUR PÅVERKAR OLIKA STIMULERINGAR NERVCELLSAKTIVITETEN?	74

OLIKA STARK STIMULERING (KORT DURATION)	74
OLIKA STARK STIMULERING (LÅNG DURATION)	74
VAD HÄNDER OM JONKANALER BLOCKERAS?	74
BLOCKERADE NATRIUMKANALER	74
BLOCKERADE KALIUMKANALER	75
VAD HÄNDER OM EXTRACELLULÄRA JONKONCENTRATIONER ÄNDRAS?	75
HYPERKALEMI	75
VARFÖR UTEBLIR RETBARHETEN VID HYPERKALEMI	75
HUR PÅVERKAR HYPERVENTILATION NERVCELLSAKTIVITETEN	76
HUR KAN ÄNDRAD NERVCELLSAKTIVITET MODULERAS?	76
NÄR ÄR DETTA RELEVANT?	76
HJÄRNTUMÖRER	77
NEUROPATOLOGI	77
VAD BÖR EN REMISS INNEHÅLLA FÖR UPPGIFTER?	77
NORMAL HJÄRNA	77
TUMÖRER I CNS	78
GLIOM	78
MIKROMORFOLOGISK GRADERING	78
Vid utförande av en mikromorfologisk gradering tas följande punkter hänsyn till:	78
• Tumörtyp	78
OBS1! De tre sistnämnda är tecken på att tumören växer snabbt. OBS2! Hjärntumörer är ofta heterogena, och graden ska därför baseras på det mest aggressiva utseendet.	78
WHO:S KLASSIFICERING 2022	78
VIKTIGA MUTATIONER	79
IDH (ISOCITRATDEHYDROGENAS)	79
1p19q CO-DELETION	79
HANDLÄGGNING	79
PREOPERATIV MR	79
KIRURGI	80
BRAIN MAPPING OCH INTRAOPERATIV ÖVERVAKNING	80
SUBKORTIKAL MAPPING	80
MÅL MED HJÄRNKIRURGI	80
“STUPP-REGIMEN” VID GLIOBLASTOM	80
MGMT OCH TMZ	80
REGISTRERING AV ELEKTRISK AKTIVITET I HJÄRNAN OCH EPILEPTOGENES	81
VAD ÄR EEG?	81
EEG-PLACERING	81
EEG-AKTIVITET	81
GRUNDRYTM	81
DET THALAMOCORTIKALA BANSYSTEMET	82

EPILEPTIFORM AKTIVITET	82
OLIKA TYPER	82
HOS FRISKA	82
EPILEPTIFORM AKTIVITET UTAN EPILEPSI	82
HUR GÖR MAN EEG?	83
STIMULI	83
HYPERVENTILERING	83
FOTOSTIMULERING	83
INDIKATIONER	83
LÅNGTIDS-EEG	83
VAD SER VI MED EEG?	84
EVOKED POTENTIALS	84
NÄR HAR MAN EPILEPSI	84
KLASSIFIKATION AV EPILEPTISKT ANFALL	84
KRITERIER FÖR EPILEPSI	85
EPILEPSISYNDROM	85
NÄR ÄR MAN FRISK FRÅN EPILEPSI?	85
ETIOLOGI	85
MEKANISMER BAKOM ANFALL	85
KRAMPTRÖSKEL	86
SYNAPTISK PLASTICITET	86
EPILEPTISKA ANFALL MED GENERALISERAD START	86
VAD GÖR VI VID ETT EPILEPTISKT ANFALL?	87
BEHANDLING	87
VANLIGA VERKNINGSMEKANISMER	87
ÖVRIGA BEHANDLINGAR	87
FÖRELÄSARENS SISTA BUDSKAP	87
SÖMN, DYGNSTRYTM OCH MEDVETSLÖSHET	87
SÖMN	87
VAD ÄR SÖMN?	87
VARFÖR SOVER VI?	88
ÅTERSTÄLLA HJÄRNANS ENERGIBALANS	88
RENSA BORT SLAGGPRODUKTER	88
HUSHÅLLA MED SYNAPSER	88
IMMUNFÖRSVARET	88
SÖMNSTADIER	89
ICKE-REM-SÖMN	89
REM-SÖMN	89
SÖMNEN UNDER NATTEN	89
HUR MYCKET BEHÖVER VI SOVA?	89
VAD HÄNDER OM MAN INTE FÅR SOVA TILLRÄCKLIGT?	90
SÖMNREGLERING	90

TOP-DOWN-MEKANISM	90
THALAMOKORTIKALA NEURON	90
BOTTOM-UP-MEKANISMER	91
KONSEKVENSER	91
HUR REGLERAS REM-SÖMN?	91
SUBJEKTIV OCH OBJEKTIV MÄTNING AV SÖMN	92
SUBJEKTIVA METODER	92
SEMIOBJEKTIVA METODER	92
OBJEKTIVA METODER	92
ÖVERENSSTÄMMELSE SUBJEKTIV-OBJEKTIV SÖMN	92
NATTLIG ANDNINGSREGISTRERING (POLYGRAFI)	92
SÖMNSTÖRNING	92
TYPER AV SÖMNBESVÄR	93
INSOMNI	93
HYPERSOMNI	93
SÖMNRELATERADE ANDNINGSSTÖRNINGAR	93
AVVIKANDE BETEENDEN UNDER SÖMN	93
DYGNSRYTM	93
VAD ÄR DYGNSRYTM?	93
VARFÖR HAR VI DYGNSRYTM?	94
VAD KAN PÅVERKA DYGNSRYTMEN?	94
HUR SKAPAS DYGNSRYTMEN?	94
SUPRACHIASMATICUS	94
DEN MOLEKYLÄRA KLOCKAN	95
MORGON- OCH KVÄLLSMÄNNISKOR	95
NEURONALA NÄTVERK FRÅN SCN	95
DYGNSRYTM OCH SÖMN	95
DYGNSRYTMSTÖRNINGAR	96
MEDVETSLÖSHET	96
KOMA	96
ANDRA TILLSTÅND ATT SKILJA FRÅN KOMA	96
ORSAKER TILL MEDVETANDERUBBNINGAR	97
HUR UNDERSÖKER MAN DET?	97
GLASGOW COMA SCALE	97
REACTION LEVEL SCALE 85	97
LIKVORDIAGNOSTIK	98
VENTRIKLARNA	98
VENTRIKELSYSTEMET - LIKVORCIRKULATION	98
LIKVORDIAGNOSTIK	98
INDIKATION/KONTRAINDIKATION FÖR LP	99
DIAGNOSTIK	99

DEMYELINISERANDE SJUKDOMAR	100
MULTIPEL SKLEROS (MS)	100
OLIKA TYPER	100
SYM TOM	101
PATOGENES	101
UTREDNING	101
BEHANDLING	102
GUILLAIN-BARRÉ	102
VAR I NERVS YSTEMET KAN EVENTUELL SKADA VARA LOKALISERAD? VILKA SJUKDOMAR ÖVERVÄGER DU?	103
DISKUTERA SAMBANDET MELLAN PATIENTENS MAGSJUKA OCH GUILLAIN BARRÉ?	103
VAD VISAR LUMBALPUNKTIONEN?	103
VÄRDERA NEUROFRAFISVARET	103
VILKA BEHANDLINGAR FINNS ATT TILLGÅ?	103
VILKA KOMPLIKATIONER KAN TILLSTÖTA?	103
LITE ANNAT SMÅTT OCH GOTT	104
FORTLEDNING VIA AXONER	104
PERIFERA NERVER	104
OLIKA TYPER AV NEUROPATI	104

KRANIALNERVER

CN1 Olfactorius	Sensorisk	Känna doft	Förlängning av telencephalon. Passerar genom etmoidalbenets lamina cribrosa till bulbus olfactorius som ligger under frontalloben.	Anosmi - förlorat luktsinne
CN2 opticus	Sensorisk	Syn. Ljus- och ackommodationreflexen	Löper ut genom canalis opticus som ligger mediant i os sphenoidale. Löper med a. ophtalmica. Passerar bakåt till chiasma opticum ovan hypofys. Fibrer från temporal delen av näthinnan passerar korsade medan nasal delen korsas. Efter synaps i <i>corpus geniculatum laterale</i> (lateral knäkroppen) via synstrålningen (<i>radiatio optica</i>) till synbarken i occipitalloben	Synskärpan, Skotom (synfältsbortfall), Papillödem, Ögonnervsinfalmmat ion
CN3 Oculomot orius	Motorisk	Rectus superior, inferior, medius, obliquus inferior m Sphincter pupillae, m Levator palpebrae superioris – lyfter ögonlocket.	Oculomotorius har sin kärna belägen i mesencephalon. Nerven utgår på ventralsidan genom tentorium cerebelli och löper sedan tillsammans med n. trochlearis (N IV), n. abducens (N VI) och den första (översta) grenen av n. trigeminus (N V) i sinus cavernosus. Nerverna lämnar till sist	Pares

			skallen via fissura orbitalis superior, i os sphenoidale.	
CN4 Trochlearis	Motorisk	M. Obliquus superior	Löper ut genom fissura orbitalis superior som ligger i os sphenoidale, ligger lateralt om canalis opticus. Kärnan ligger belagd i mesencephalon. ENDA KÄRNAN SOM GÅR UT POSTERIÖRT.	Diplopi vid blickriktning nedåt i adducerat läge (Horner syndrom)
CN5 Trigeminus	Båda	Uppdelning intrakraniellt V1 - Ophthalmicus (bara) sensoriskt på pannan och övre ögonlock och näsryggen. Bidrar till blinkreflex. V2 - Maxillaris, innerverar sensoriskt över käken och kinderna V3 - Mandibularis - sensoriskt underkäken samt känsel i tungan och motoriskt till käkmuskulaturen. Förgrening n. lingualis som innerverar främre $\frac{2}{3}$ sensoriskt (KÄNSEL) av tungan.	V1 - fissura orbitalis V2 - foramen rotundum – går ut genom foramen infraorbitale V3 - foramen ovale – går ut genom foramen mentale Kärna i metencephalon (PONS)	Känselbortfall i ansikte, tunga och mun samt motorisk påverkan i käkmuskulaturen → svårt att tugga
CN6 Abducens	Motorisk	M rectus lateralis	Löper ut genom fissura orbitalis superior som ligger i os sphenoidale, ligger lateralt om canalis opticus. Kärna i PONS	Diplopi när man tittar åt den skadade sidan
CN7 Facialis	Båda	Innervation av ansiktsmuskulatur. Smakförmedling på främre $\frac{2}{3}$ av tungan. Salivation. Tårflöde. Innervation av m. stapedius	Börjar att löpa in meatus acusticus internus till canalis facialis. Därefter dyker den ut genom foramen stylomastoideus och delar upp sig i motoriska grenar. Kärnan ligger belagd i PONS. I canalis facialis avges dock tre grenar: • N. petrosus major → tårkörtlar (glandula lacrimalis) • N. stapedius → m. stapedius • Chorda tympani → löper sista biten till tungan med n. lingualis från CN. V3, tar smak (främre $\frac{2}{3}$) samt sublingualis och -mandibularis (spottkörtlar). Löper med n. Lingualis.	Stor bredd på patologiskt uttryck. Lättast att lära sig funktion och utgå därifrån.
CN8 Vestibulocochlearis	Sensorisk	Hörsel och balans VOR-reflexen	Löper tillsammans med facialis men löper ut till innerörat genom meatus acusticus internus. Kärna i PONS dorsalt	Nedsatt hörsel, tinnitus, vertigo (yrsel)

CN9 Glosso-pharyngeus	Båda	Svalgets sensorik (tonsiller) samt enstaka muskler, även baroreceptorer (autonom komponent) på sinus caroticus. Posteriora delen av smaken och känseln på tungan (1/3).	Har sin kärna i medulla oblongata, går ut genom foramen jugulare	
CN10 Vagus	Båda	Bukväggen, bäcken och thorax, och baroreceptorerna. Väldigt lång. Parasympatisk nerv. Muskulatur i svalget	Kärna i medulla oblongata och löper ut genom foramen jugulare	Heshet pga recurrenspares
CN11 Accesorius	Motorisk	M. trapezius och m. sternocleidomastoideus, uppstår på ryggmärgsnivå, men löper intrakraniellt.	Uppstår i ryggmärg, löper upp i foramen magnum och svänger sedan ut igen genom foramen jugulare. Kärna långt ned i medulla oblongata samt på cervikal nivå.	Pares och atrofi. Kan ex. ej lyfta båda axlarna.
CN12 Hypoglossus	Motorisk	Innerverar alla muskler under/i tungan	Kärna i medulla oblongata. Löper ut strax lateralt om foramen magnum i canalis nervi hypoglossi	Kan ej sticka ut tungan ordentligt.

- Multipel kranialnerv skada tyder på skada i hjärnstammen eller i skullbasen där många kärnor ligger belagda.
- Samtidig skada på CNIV, CNV1, CNVI och CNVIII tyder på skada i fissura orbitalis superior eller sinus cavernosus.

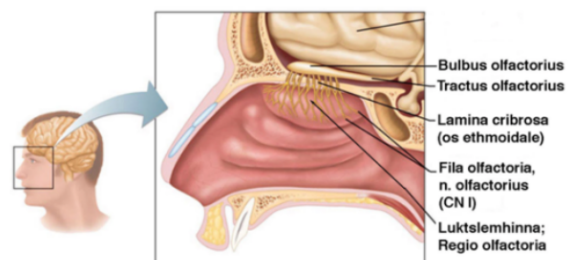
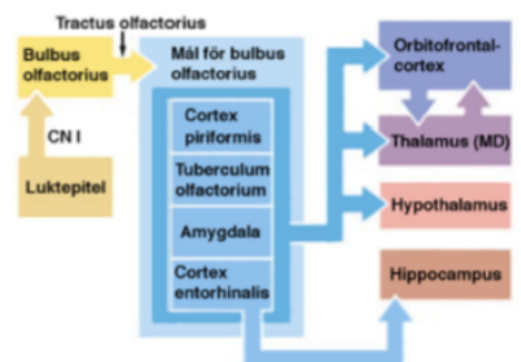
CN 1 - OLFACTORIUS

Olfactorius är luktnerven, dvs en sensorisk nerv. Patologi som förekommer kopplat till olfactorius kallas för anosmi, vilket med andra ord innebär ett förlorat luktsinne.

Temporär anosmi beror oftast på lokala förändringar i slemhinnan, tex, förkylning. Eftersom nervtrådarna är väldigt känsliga och tunna, samt ej sitter så skyddat i nässlemhinnan så kan skador ofta uppkomma till följd av trauma så som:

- Sjukdomar
- Virusinfektioner
- Långvarigt bruk av näsdroppar
- Tumör i hjärnan (olfaktoriusmeningeom), vilket är ovanligt men där anosmi kan vara ett tidigt symptom
- Parkinson - ofta bland de första symptomen

Man **testar** detta genom att patienten för dofta på välbekanta saker som kaffe, parfym och tobak. Därefter får



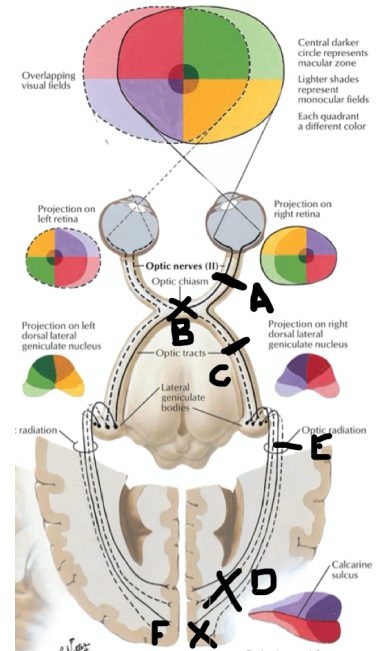
man lukta på ammoniak som är retande via trigeminus (smärtsensation) → inte en doft per se.

Luktsinnet är INTE kopplat till thalamus som de andra sensoriska sinnen.

CN 2 - OPTICUS

Vid undersökning av synen tittar man på dessa faktorer och kan då stöta på vissa patologiska tillstånd:

- **Synfält**
 - Donder → ett objekt visas i de fyra kvadranternas ytterkant för att identifiera luckor i synfältet
 - Skotom → mörk fläck i synfältet
 - Perimetri - undersökningsmetod där P tittar in i en glob och skall trycka på en knapp när denne ser en liten lampa lysa. Identifiera små defekter.
- **Synskärpa** → synkarta (bokstäver på 4-5 m avstånd)
- **Ögonbottenspegling** - leta efter papillödem
 - Papillen blir "rosigare" pga vidgade vener, vid förhöjt intrakraniellt tryck. Kan även se ödem och blödningar. Patienten kan uppleva obscurationer (scotom) → skymningsfenomen som kommer titt som tätt.
- **Färgseende** → Ishihara test. Kan ge indikation på synnervsinflammation.



	Skadelokal	Synnedläggning	Resultaterande synfält
a	Framför chiasma	Monokulär synnedläggning (ena ögat påverkat)	Vänster öga Höger öga
b	Chiasmakompression	Bitemporal hemianopsi (tunnelseende) - tänk hypofystumör som växer uppåt	
c	Synbanan framför corpus geniculatum laterale	Homonym kontralateral hemianopsi - kan ske vid stroke. Lika på båda ögonen. Ser inte "en sida"	
d	Skada nära occipitalloben (ej så vanligt)	Homonym kontralateral hemianopsi med macula-ursparning	
e	Del av synstrålningen som passerar temporallobesspetsen (om problem i parietalloben → nedre kvadrantanopsi)	Homonym kontralateral partiell övre kvadrantanopsi	
f	Occipitallobens area striata	Homonyma paracentrala skotom	

Tips för att komma ihåg alla de där konstiga termerna ovan:

- Alla skador *efter* chiasma kallas **kontralateral** då skadan påverkar motsatt sida av synfältet från var den skett.
- **Homonym** = samma del av synfältet på båda ögonen har fallit bort

Vanliga tillstånd som påverkar synen:

- Nervinfarkt pga diabetes mellitus
- Expansivitet i sinus cavernosus.

REFLEXER

Ljusreflexen - När ena ögat belyses, dras båda ögonens pupiller omedelbart ihop. Det belysta ögats afferenta fibrer löper i n. opticus (CN II) som leder ljussignaler via synbanan till corpus geniculatum laterale. Där lämnar dessa nervfibrer synbanan och löper till de båda okulomotoriuskärnornas parasympatiska del (benämnd Edinger-Westphals kärna). Därifrån utgår efferenta fibrer i n. oculomotorius på vardera sidan till vardera ögats pupillsfinkter.

I och med att ljusreflexen påverkar båda ögonen, trots att endast det ena blir belyst delas ljusreaktionen upp i **direkt** och **indirekt**. Direkt ljusreaktion → momentan kontraktion (sammandragning) av den belysta pupillen. Indirekt ljusreaktion → momentan kontraktion av pupillen på den icke-belysta sidan.

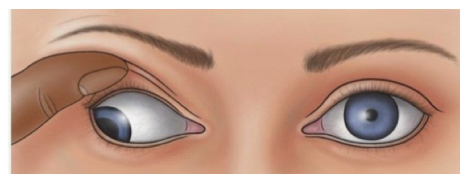
Akommodationsreflexen - Akommodation är ögats förmåga att anpassa synen till olika avstånd. Ögats akommodation sker genom ändring av linsens brytkraft, vilket styrs av ciliärmusklerna (CN III).

Akommodationsförmågan testas genom att patienten får fästa blicken, t ex på en pennspets, som successivt förs mot patientens nästipp. Vid normal akommodationsundersökning uppstår konvergens (båda ögonen kollrar inåt), som successivt följs av pupillkontraktion.

CN3 OCULOMOTORIUS

I och med att oculomotorius innerverar 4 av ögats sex muskler, exklusive **m. levator palpebrae** och **m. sphincter pupillae**, kan man lätt upptäcka **pareser** genom att titta på ögonens rörelser. Observandum;

1. Blicken är lätt abducerat och tittar nedåt → kontrollera dubbelseende vid blickriktning uppåt, nedåt och åt sidorna.
2. **Ptos** - oförmåga att lyfta ögonlocket/ögonlocket hänger
3. **Mydriasis** - pupillvidgning → kontrollera ljusreflexer



Orsaker till detta kan vara expanderande aneurysm som leder till kompression av nerven eller nervinfarkt vid diabetes.

CN 4 TROCHLEARIS

Trochlearis innerverar den övre sneda ögonmuskeln → m. obliquus superior som ser till att man tittar aducerat och nedåt → tänk kolla i kors. Vid skada på trochlearis kommer det ske **diplopi** (dubbelseende) vid blickriktning nedåt i aducera läge (på det skadade ögat), vilket ofta ger upphov till problem med att gå i trappor. Detta orsakas oftast av



skalltrauman eller nervinfarkt. Kan vara svårt att se på bilden, men notera att höger öga inte riktigt hänger med och tittar i samma riktning som vänster öga (oförmöget att kolla mer nedåt).

OBS! Här finns det två av olika bilder och teorier kring hur *m. obliquus superior* justerar ögat, föreläsarna är inte överens. En föreläsare och vissa tentafrågor menar att man istället muskeln abducerar och titta nedåt. Men sammantaget innebär det iallafall att man kliniskt kan se att man ej kan titta nedåt och inåt när muskeln inte fungerar som den ska.

HORNERS SYNDROM

Ett syndrom kännetecknat av defekter i det sympatiska nervsystemet i ena ansiktshalvan, inkl. ögat. Kliniska drag omfattar mios (förminskad pupill), lindrig blefaroptos (sänkt ögonlock) och halvsidig anhidros (ingen svettproduktion). Orsaker till tillståndet kan vara skada på sympatiska fibrer från cervikalmärgen, sympatiska gränssträngen, längs *carotis interna*, *sinus cavernosus* eller i orbitan längs kärl och trigeminus grenar. Skadan kan bero på en karotidisdissektion eller karotisocklusion.



Ögats sympatiska innervation (tentafråga) - Första ordningens sympatiska neuron av ögat är belägna i diencefalon, hjärnstam och ryggmärg. Andra ordningens neuron löper med spinala nerver till plexus brachialis och lungans apex (översta delar). Tredje ordningens neuron löper längs *a. carotis communis* uppåt till *a. carotis interna* på samma sida. Från *sinus cavernosus* går sympatiska nervfibrer in i orbita och når ögat.

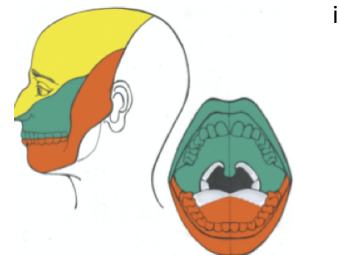
CN5 TRIGEMINUS

Trigeminus har som tidigare nämnt funktion för sensibilitet samt viss motorik ansiktet genom 3 grenar. För att identifiera vilken av dessa grenar som är kajko tittar man på

1. **V1** → kornealreflexen → om man blinkar vid beröring av hornhinnan
2. **V2** → Känsln i laterala näsborren
3. **V3** → föra käken i sidled (motorisk komponent)

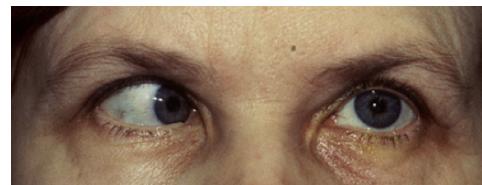
Orsaker till skada kan bero på herpesinfektion (latens i trigeminusgangliet) eller pontsvinkeltumör.

- Vid skada på trigeminus (trigeminus lesion) finns även risk för neuropatisk keratit (stod som OBS på föreläsningen) → Lesion ger nedsatt känsel i kornea → hornhinneinflammation/neuropatisk keratit.



CN6 ABDUCENS

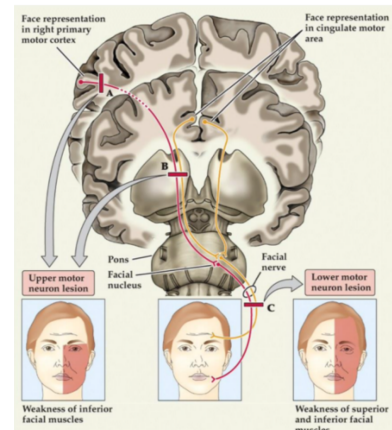
I och med att nerven innerverar *m. rectus lateralis* kommer det vid skada att uppstå diplopi när den berörde tittar åt den skadade sidan. Skadan orsakas oftast av intrakraniell tryckstegring eller av mikrovaskulära skador till följd av diabetes.



CN7 FACIALIS

Vanligt förekommande med patologi i denna nerven. I och med att den passerar genom parotiskanalen (salivkanalen) så är den väldigt känslig för infektion. Vid facialispares skall man undersöka huruvida den är **central** eller **perifer**.

Innervationen av ansiktet sköts på liknande sätt som övriga kroppen. Signaler skickas från primära motorcortex till de två bilaterala kärnorna nucleus facialis (motsvarighet till ryggmärgens framhorn) där omkoppling sker till CN VII. Innervationen för nedre delen av respektive ansiktshalva kommer att korsa över, medan innervationen för den övre delen av ansiktet istället löper bilateralt till båda kärnorna → beroende på vilken nivå en skada sker, kommer den ge olika uttryck i ansiktet.



- **Central** → Pannans muskler är intakta, ögonslutning endast obetydligt påverkad, hängande mungipa, nedsatt munrörlighet; kontralateral ansiktshalva drabbad.
 - Kontralateral nedre del av ansiktshalva drabbad
 - Ses vid stroke
- **Perifer** → Pannan utslätad, slutningsdefekt i ögonlocken. Testa smak och ljudkänslighet för nivådiagnostik
 - Ipsilateral ansiktshalva drabbad
 - Ses vid Bells pares, Guillain Barrés syndrom, ponsvinkeltumör

BELLS PARES

Ett väldigt vanligt tillstånd där man får ett akut insjuknande med ensidig facialispares. Sjukdomen har oklar etiologi men misstänks vara inflammatoriskt tillstånd. 75-80% läker ut där man ser att steroidbehandling förbättrar prognosen.

HYPERAKUSI

I och med att facialisnerven innerverar m. stapedius, som reglerar rörligheten av stapes, kan man få problem även med hörseln. Detta kan ge sig i uttryck genom att man i ena örat upplever hyperakusi → dvs ljudet blir väldigt högt i ena örat.

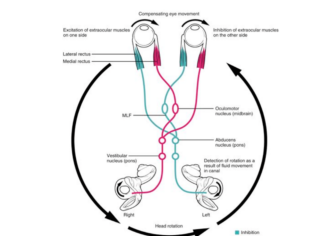
Stapediusreflexen kontraherar m. stapedius bilateralt vid ensidig (eller dubbelsidig) ljudstimulering av tillräckligt hög styrka. Reflexen löser vanligtvis ut vid ca 70 dB eller högre. Hörselbenskedjans rörlighet minskas genom att muskelsenan drar i stapes. En gren av NVII medierar reflexen motoriskt.

CN8 VESTIBULOCOCHLEARIS

Vid skada på vestibulocochlearis så kan man få symtom som hörselnedsättning, tinnitus, vertigo (yrsel), nystagmus (ögondarrning) och balansrubbingar. Delar upp det i central och perifer yrsel där central beror på skada på nerv- eller hjärnstamsförbindelser, medan perifer yrsel beror på skada i innerörat.

Vestibulocochleära reflexen - rörelse/rotation av huvudet ger motsatt rörelseriktning av ögonen, vilket tillåter oss att fokusera blicken och uppfatta världen som stillastående. Båggångarna detekterar rotatoriska rörelser via capula, vars signaler sedan går via vestibulärkärnorna och kopplar om till

Vestibulo-okulära reflexen (VOR)



ögonen muskler. Fungerar inte denna reflex kommer patienten få nystagmus samt uppleva yrsel. Omkoppling sker till:

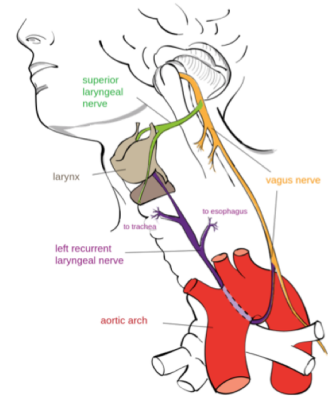
- Nucleus abducens (från vilken m. rectus lateralis styrs)
- Nucleus oculomotorius (från vilken bland annat m. rectus medialis styrs)

CN9 GLOSSOPHARYNGEUS

För att testa glossopharyngeus funktion ska man iaktta mjuka gommen och uvula. Tittar även om svalgreflexen är intakt → petar på bakre svalgväggen med en spatel och ser om gombågarna lyfter sig.

CN10 VAGUS

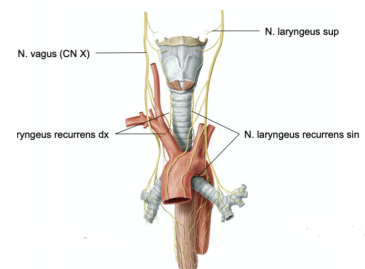
Finns inget bra enskilt kliniskt test och testas tillsammans med glossopharyngeus då de överlappar till stor del. Däremot kan långvarig och svårförklarad heshet vara ett tecken på att vagus kan vara involverad. Då går man vidare med att undersöka stämbanden efter en så kallad **recurrenspares** (n. Laryngeus Recurrens) → ipsilateral stämbandsförlamning.



Laryngeus recurrens har olika förlopp på de olika sidorna.

- På vänster sida kommer nerven att svänga runt hela aortabågen nere i thorax.
- På höger sida svänger den runt truncus brachiocephalicus

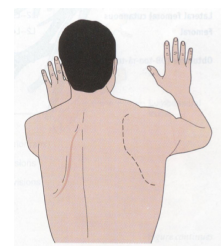
Klinisk innebär detta att om man har en stämbandsförlamning på vänster sida måste man undersöka om det finns något i thorax som kan klämma på nerven så att den inte fungerar som den ska. Är förlamningen däremot på höger sida krävs inte detta då den aldrig är där nere och vänder.



CN11 ACCESORIUS

Vid en skada på n. accessorius kan man göra test så som:

1. Vrida hakan samtidigt som man håller emot (vrid huvudet åt motsatt håll som man vill testa muskeln) → testar sternocleidomastoideus
2. Höja skuldran mot motstånd → m Trapezius
3. Huvudlyftning i planläge vid misstanke om bilateral svaghet



Vid samtidiga besvär från nn. IX, X och XI skall man misstänka foramen jugulare syndrom → beror eventuellt på globustumör.

CN12 HYPOGLOSSUS

Vid skada devierar tungan MOT den sjuka sidan när man ber patienten räcka ut tungan. Ibland noteras även att tungan blir slät och atrofisk på den sjuka sidan. Är skadorna bilaterala skall man misstänka ALS.



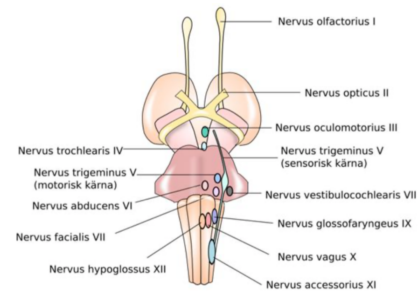
SAMMANFATTNING OCH MINNESREGLER

Det finns totalt 12 par av kranialnerv, där alla utom CN I och II har sina kärnor i hjärnstammen. Alla kranialnerv, förutom n. opticus och n. trochlearis, löper även ipsilateralt.

De motoriska kranialnerverna har deras ursprung från CNS, men beter sig som perifera nerver i form av att de vid skada ger slappa pareser. Vanligtvis vid skada som påverkar motoriken i CNS får patienten spastiska pareser.

Minnesregler:

- Nervernas ordning: **Oh Oh Oh To Touch And Feel Very Good Vagina Ah Heaven**
- Motorisk eller sensorisk: **Some Say Marry Money But My Brother Say Big Brain Matters More**
- Motoriska kärnor tenderar att ligga mer MEDIALT.
- Rule of 5** – alla kranialnerv som innehåller V har sin kärna belagd i PONS. Dvs CN IV, CN V, CN VI, CN VII och CN VIII
- Rule of 12** – alla kranialnerv som är en faktor av 12 ligger medialt, dvs kranialnerv 3, 4, 6 och 12.



NERVSTATUS

Neurologisk diagnostik är till stor del baserad på klinisk analys, där anamnestagande och nervstatus ses som två hörnstenar. Nervstatus innefattar sex moment, som utförs enligt en standardiserad rutinordning (se bild till höger). Patienten börjar med samtal och får sedan utföra tester i följande ordning; stående, sittande och till sist liggande. De sex momenten, med exempel på tillhörande test, är:

- Högre cerebrala funktioner** - Testas under anamnesen och innefattar bland annat vakenhetsgrad, språkfunktion, minne och psykiskt status.
- Kranialnerv** - Testar olika funktioner i ansikte, tunga, pharynx, nacke osv.
 - Ansiktsmotorik
 - Tungmotorik
 - Ögonrörelser
 - Svalgreflex
- Motorik** - Hit hör muskeltonus, muskelatrofi, muskelstyrka, rörelsemönster och finmotorik.
 - Tå- och hälgång
 - Nigsittning + uppresning
 - Grassets test - armar framt sträck i supinerat läge
 - Fingerspretning + axelabduktion
 - (Omvänd barre)
- Reflexer**
 - Senreflexer - biceps, brachioradialis, triceps, quadriceps och triceps surae
 - Babinskis tecken - drar trubbigt föremål hårt längs laterala delen av foten, och sedan mot stortån. Vid dorsalflektion → patologiskt → övre motorneuronskada.
- Koordination**
 - Rombergs prov - bålkoordination → vid svajning kan lillhjärnan tagit skada
 - Finger-näsa - extremitetsataxi (ryckiga rörelser) - vid intentionstremor → lillhjärnan
 - Diadokokinesi (enkel rörelse som upprepas snabbt, skruva glödlampa) - testar cerebellum
- Sensibilitet** - beröring, nålstick (smärta) och vibration

RUTINNEURVSTATUS	
UNDER SAMTALET Högre cerebrala funktioner 1. Påverkan på talet (dysarti, dysfasi) 2. Vb enkel screening avseende orientering, minne, spatial funktion, uppmärksamhetsstörning 3. Öfrivilliga rörelser 4. Ansiktsmotorik 5. Avvikning (patientens motorik)	5. Ptos 6. Pupillstorlek och ljusreaktion 7. Ansiktsmotorik (n. VII) 8. Hörsel (n. VIII) 9. Svalgreflex, svalgsymmetri (nn. IX, X, XII) 10. Tungmotorik (n. XII) 11. Diadokokinesi 12. Fingerspel 13. Armar framt sträck ("Grassets test") 14. Muskelkraft i armar (fingerspretning och axelabduktion) 15. Reflexer i armar och ben
STÅENDE 1. Gångmönster 2. Tå- och hälgång 3. Rombergs prov 4. Finger-nålförsök 5. Nigsittning och uppresning	LIGGANDE 1. Sensibilitet för smärta och vibration (ansikte, distalt arm och ben) 2. "Omvänd" Barre 3. Tonus i hand-, arm- och knäleder 4. Hålknäsförsök 5. Babinskis tecken
SITTANDE 1. Ögonbottnar (n. II) 2. Synfält (n. II) 3. Ögonrörelser (nn. III, IV, VI) 4. Nystagmus	Copyright © Lundbeck, Lundgren och Malm

RUTINNEURVSTATUS (journalsammanställning)	
Högre cerebrala funktioner • Tal (dysarti, dysfasi) • Ev orientering, minne, spatial funktion, uppmärksamhetsstörning Kranialnerv • Ögonbottnar (n. II) • Synfält (n. II) • Ögonrörelser (nn. III, IV, VI) • Ptos • Pupillstorlek och ljusreaktion • Ansiktsmotorik (n. VII) • Hörsel (n. VIII) • Nystagmus • Svalgreflex, svalgsymmetri, (nn. IX, X) • Tungmotorik (nn. XII)	Motorik och koordination • Öfrivilliga rörelser • Avvikning (patientens motorik) • Gångmönster • Rombergs prov • Diadokokinesi • Fingerspel • Finger-nålförsök • Hålknäsförsök • Tonus i hand-, arm- och knäleder Reflexer • Reflexer • Babinskis tecken Sensibilitet • Sensibilitet för smärta och vibration (ansikte, distalt arm och ben)
Muskulatur och grov kraft • Armkraft, proximalt och distalt (fingerspret, axelabduktion) • Armar framt sträck ("Grassets test") • Benkraft, proximalt och distalt (nigsittning, tå/hälgång) • "Omvänd" Barre	Copyright © Lundbeck, Lundgren och Malm

CNS & ÖNH

BLODFÖRSÖRJNING

ARTERIELLT

FRÄMRE BLODFÖRSÖRJNING

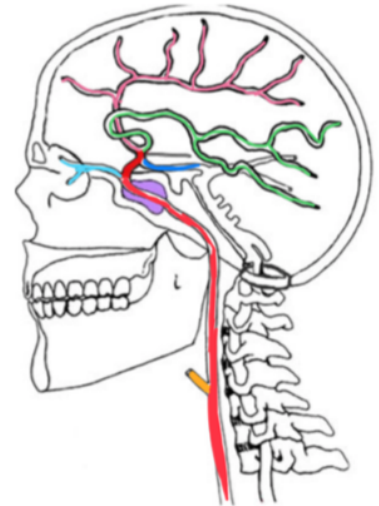
Den främre försörjningen härstammar från **a. carotis communis** som beroende på vilken sida man tittar på härstammar från två olika kärl

- Sin → arcus aorta
- Dx → truncus brachiocephalicus

a. Carotis interna (ICA) är den del av artären som kommer att träda in i skallbasen genom canalis caroticus i os temporale och går ut i sinus cavernosus på varsin sida av hypofysen (återkommer till denna struktur). **A. carotis externa (ECA)** kommer istället att försörja det yttre kring ansikte och hals. **ICA** passerar den hårda hjärnhinnan dura mater och avger tre grenar.

Grenar från ICA:

- **A. Ophthalmica** - försörjer ögat
- **A. communicans posterior** - förbindelse med bakre cirkulationen
- **A. Choroidea ant** - plexus i sidoventrikeln



Efter att **a. carotis interna (ICA)** lämnat ifrån sig de tre grenarna kommer den även lämna ifrån sig **a. cerebri anterior (ACA)** samt den naturliga fortsättningen **a. cerebri media (MCA)**.

- **A. Cerebri anterior (ACA)** - rider på corpus callosum och försörjer frontal och parietalloben. Ger ifrån sig gren som är viktig för capsula interna (motorisk funktion)
- **A. cerebri media (MCA)** - försörjer 80% av hemisfärerna och går i fissura sylvii. Ger ifrån sig lenticulostriate som försörjer basala ganglierna.

BAKRE BLODFÖRSÖRJNING

Den bakre blodförsörjningen kommer via **a. vertebralis** som härstammar från **a. subclavia**. Vertebralis går via foramen transversarium i de cervikala kotorna innan de förenas i **a. basilaris** mellan medulla oblongata och pons.

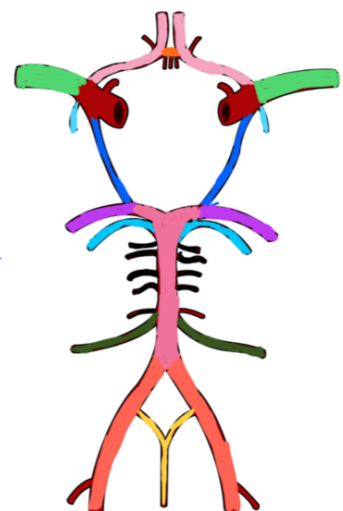
a. Vertebralis sin och **dx** kommer att ge av några viktiga grenar uppåt:

- **A. Spinalis**
- **A. Cerebelli inferior posterior (PICA)**

Efter att artärerna gått samman och bildat **a. basilaris** kommer även här avgå några viktiga grenar

- **A. Cerebelli inferior anterior (AICA)**
- **A. Cerebelli superior**

Därefter rider basilaris på pons till övergången till mesencephalon där den delar upp sig i **aa. cerebri posterior (PCA)**



- **aa. Cerebri posterior (PCA)** – försörjer inferiora delen av temporalloben och occipitalloben, avger viktiga grenar som försörjer thalamus och basala ganglier.

ANASTOMOSER - CIRCULUS WILLISII

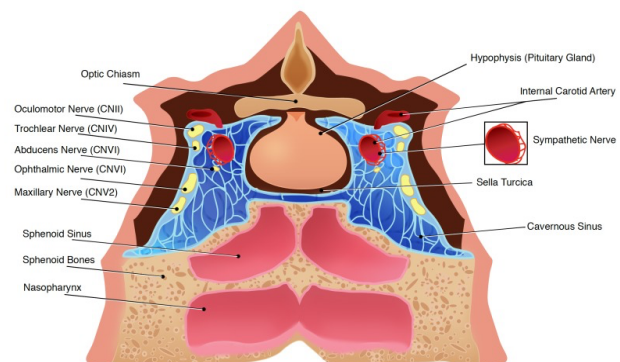
Det finns förbindelser mellan den främre och bakre blodförsörjningen. Hur denna ser ut är dock högst individuell men i stora drag kommer försörjningen att kommunicera genom **circulus willisii** genom tre förbindelser. Denna förbindelse kan se till att vid en TIA eller ateroskleros, att försörjningen ändå är adekvat. Skulle det däremot ske en stroke i a. basilaris är prognosen mycket dålig.

1. Främre förbindelsen **a. communicans anterior** förbinder vänster och höger **a. cerebri anterior (ACA)**
2. Förbindelse mellan främre och bakre cirkulationen → **A. communicans posterior** går direkt från **carotis interna** på båda sidorna och förbinder **a. cerebri posterior (PCA)** med **a. cerebri media (MCA)**

SINUS CAVERNOSUS

Sinus cavernosus är ett venöst dränage som snarare kan liknas med ett venöst plexa. Sinuset är belagt mellan de två lagrena dura mater. Kaviteterna har stor klinisk betydelse då många viktiga strukturer går igenom här. När ett ökat tryck sker i området, ex en hypofysemör, kan cavernosus syndrom uppstå. Genom att utgå från strukturerna som löper igenom kan vi se vilka problem som kan uppstå:

- N. Trochlearis → ögonförlamning
- N. Abducens → ögonförlamning
- N. Oculomotorius → ögonförlamning
- N. Trigemini (ophthalmicus och maxillaris) → känselbortfall i ansiktet
- Carotis interna innehåller sympatis



N. Opticus löper precis ovanför så vid stor expansivitet kan även denna nerv påverkas → synbortfall

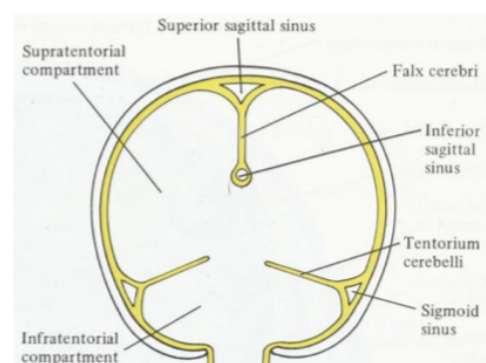
Även **horner's syndrom** kan uppstå som karakteriseras av defekter i det sympatiska nervsystemet i ena ansiktshalvan, inkl. ögat. Läs under *Trochlearis*.

HJÄRNHINNOR

DURA MATER

Dura mater är den yttersta hjärnhinnan som består av två stycken fuserade lamina. Vid sulcus longitudinalis cerebri vänder en av de två lamina inåt en bit, dubbelviker sig och löper sedan återigen ut och fuserar med andra lamina. Den dubbelvikta strukturen kallas för **falx cerebri** och skiljer de två hemisfärerna från varandra. Detta bildar även två viktiga venösa sinus, kallade **sinus sagittalis superior** samt **inferior**.

Dura mater gör även andra inflikningar längre ned i kraniet vilket kallas för tentorium cerebelli. Dessa inflikningar görs



symmetriskt på båda sidorna och bildar tätliknande strukturer vilket avskiljer det supra- och infratentoriella rummet.

1. I det **supratentoriella rummet** hittas storhjärnans hemisfärer, vilka ligger och vilar på tentoriumet.
2. I det **infratentoriella rummet** hittas lillhjärnan och hjärnstammen.

ARACHNOIDEA MATER

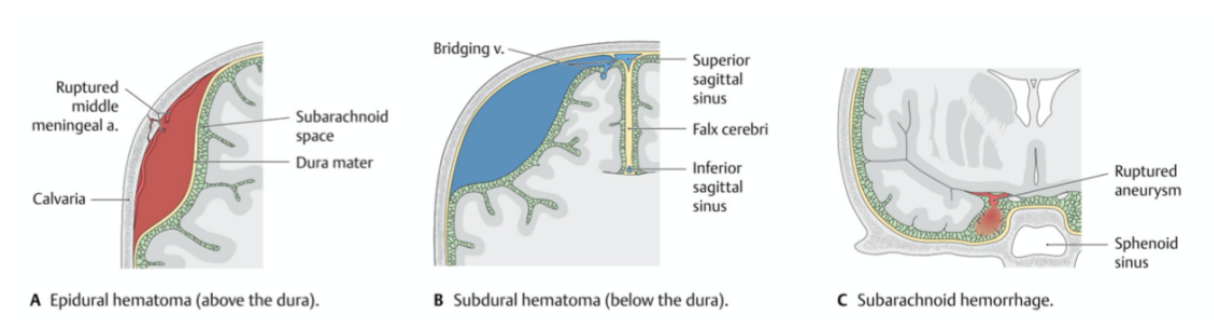
Den mellersta hinnan, arachnoidea mater, kallas även spindelvävshinnan. Hinnan är inte lika hård och stel som dura mater, utan kännetecknas som mer följsamt med trabekler mot pia mater.

- **SUBARACHNOIDALRUMMET** - Mellan arachnoidea och pia mater hittas subarachnoidalrummet. Här finner vi likvor/spinalvätskan, men även kärl.

PIA MATER

Den innersta och tunnaste hjärnhinnan kallas pia mater och ligger diktan hjärnan

KLINISK RELEVANS



- Epiduralt hematom** - ovanför duran, innanför kraniet. En arteriell blödning ofta till följd av ett kraftigt slag. Kliniskt viktigt kärl är a. meningea media, som är en gren från a. maxillaris (från ECA), som löper mellan dura mater och kraniet.
- Subduralt hematom** - Mellan duran och arachnoidea. Sker oftast när en av bryggvenerna, kallade emissarievenor, slits sönder. Drabbar ofta äldre, men kräver sällan våld.
- Subarachnoidal blödning** - Artär går sönder i subarachnoidalrummet. Oftast en kärlmissbildning som ett aneurysm som orsakar. Sällan våld.

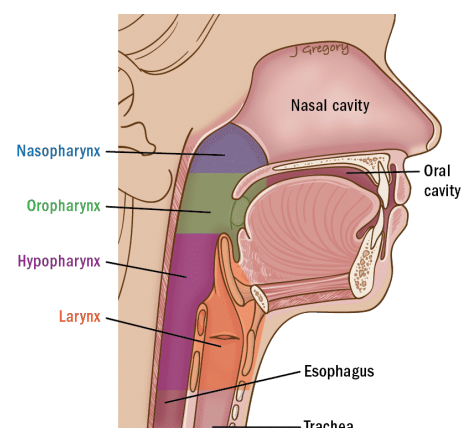
ÖHN

UNDERSÖKNINGSMETODER

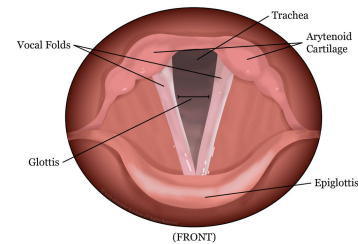
FIBERSKOPI

Fiberskopi nyttjar man för att undersöka hela halsens anatomi, ex stämbandspares. Det kan genomföras i vaket tillstånd med en liten kamera eller genom att bara titta in.

1. Man börjar genom att föra kameran in i näsan (ses några polyper?) och sedan mot **nasopharynx (epipharynx)**
2. Vid **nasopharynx** tittar man till tuba auditiva - hålrummet luftar mellan öron och näsa, om det är tilltäppt kan man få öroninflammationer.
3. Fortsätter till **mesopharynx** (oropharynx på engelska) som är vid munnen



4. **Hypopharynx** ligger bakom **larynx**. Vid inspektion av området finns vissa strukturer man skall kunna observera (OBS tentafråga). Strukturerna är skrivna frontalt till dorsalt.
- Tungbas - Radix linguae
 - Epiglottis
 - Larynx ingång m stämbanden
 - Plica vestibularis - falska stämbanden
 - Plica vocalis
 - Trachea
 - Sinus piriformis - ligger bilateralt



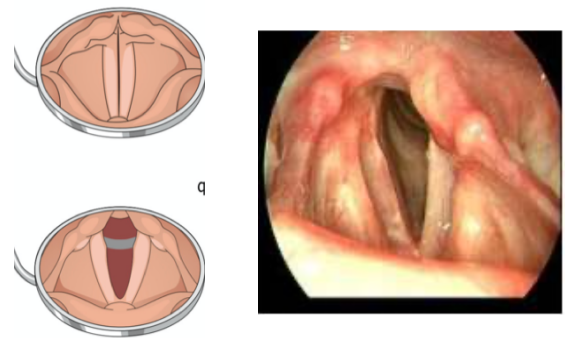
Observera att bilden visar hur det ser ut från undersökarens perspektiv när man går ned med ett fiberskop. Detta skiljer sig från bilderna som ofta används för att beskriva anatomin av larynx och pharynx.

Minnesregel för att orientera sig → tänk stämbanden som en pil. Där de går samman pekar alltid framåt, "ut ur kroppen". Vid pares kommer "pilen" inte att kunna stänga sig utan står då och "läcker" bakåt.

STÄMBANDSPARES

När man andas står stämbanden lite öppna. När man pratar är de "stängda" → rör på sig lite granna men dras samman.

Vid en pares kan inte stämbanden dras samman. Bilden till höger har dykt upp på tenta varvid man ska avgöra vilket stämband som är stillastående och vilket som är friskt. Det man då skall se är att höger stämband (alltså vänster sida av bilden) står öppet och inte kan spänna sig/dra sig samman, som vänster stämband (höger sida på bilden).



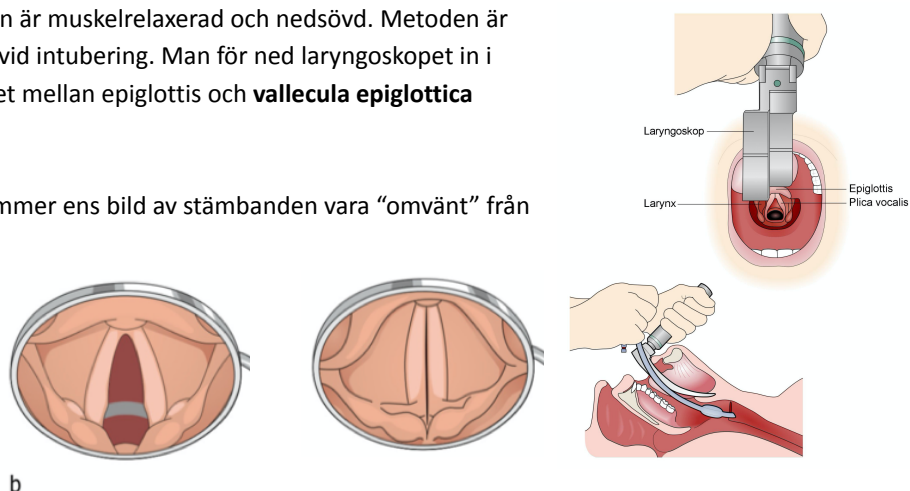
En pares beror ofta på en skada av N. laryngeus recurrens från N. Vagus. Vagus kommer dessutom att innervera muskulatur från mjuka gommen och svalgets övre och nedre delar.

För att undersöka det vidare (detta är ev recap från kranialnervsavsnittet but hey, lite repetition har väl ingen dött av), vill man testa **sväljreflexen** (som är en del av neurologisk status). Man genomför detta genom att röra området vid tonsillen på respektive sida med en munspatel. Man kan även beröra svalgväggen och tungans bakre tredjedel med något föremål som utlöser reflexen - detta område innerveras istället av glossopharyngeus. Reflexen gör att gombågarna lyfter sig.

LARYNGOSKOPI

Laryngoskopi sker när man är muskelrelaxerad och nedsövd. Metoden är densamma som används vid intubering. Man för ned laryngoskopet in i munhålan och placerar det mellan epiglottis och **vallecula epiglottica** (ventralt om epiglottis).

När man nu tittar ned kommer ens bild av stämbanden vara "omvänt" från vad man ser vid en fiberoskopi.



ÖVRIG ANATOMI SOM KAN VARA VÄRD ATT LÄRA SIG

EXTERN HALSMUSKULATUR (LITE FOKUS)

Suprahyoidala muskler ligger över os. hyoideum (tungbenet). Innerveras av CN12, **n. hypoglossus**. De infrahyoidala musklerna ligger under os. hyoideum och innerveras av cervicalplexat.

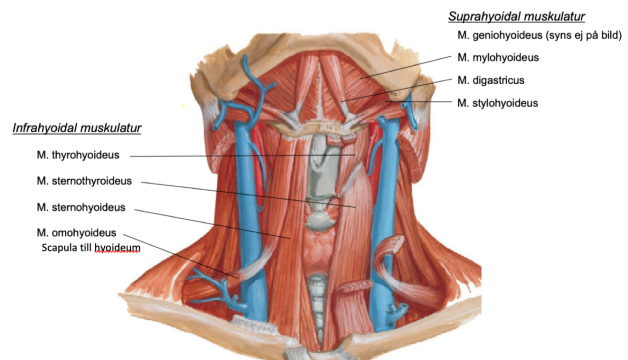
MINNESRAMSA: "TOSS MY GRAVY SPOON DARLING"

My Gravy Spoon Darling = Suprahyoidalt:

- Mylohyoideus
- Geniohyoideus
- Stylohyoideus
- Digastricus – har två bukar

TOSS =Infrahyoidalt:

- Thyrohyoideus
- Omohyoideus
- Sternothyroideus
- Sternohyoideus

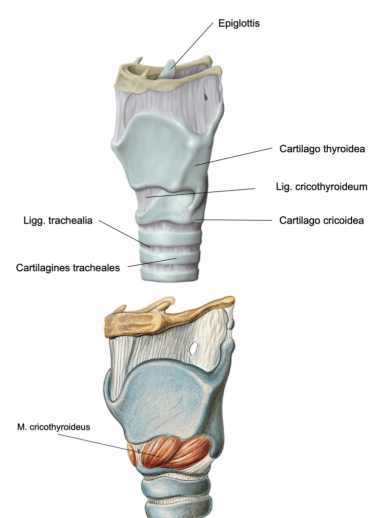


LARYNX

Bra strukturer att känna till på larynx är de som visas på bilden till höger (nån måtta får det vara). **Os. hyoideum** är ett löst ben, som de supra- och infrahyoidala musklerna binder in till. På bilden ses även epiglottis (struplocket), som är en tunn slemhinneklädd broskflik som täcker luftstrupen vid sväljning. **Cartilago thyroidea** är den struktur som hos män kallas för adamsäpple. Precis under denna struktur hittas **lig. cricothyroideum** (kan även kännas som ett litet membran), vilket är bra att känna till då en akut luftväg behöver skapas (akut koniotomi). Ytterligare mer caudal hittas **cartilago cricoidea**, som efterföljs av c-formade **cartilagineae tracheales**.

På framsidan ses även några muskelbukar, kallade **m. cricothyroideus**, vilka har i uppgift att dra ner cartilago thyroidea för att höja tonläget. Muskeln innerveras av **n. laryngeus superior**. Det finns även en rad andra muskler, som innerveras av n. recurrens och har i uppgift att reglera stämbanden (plica vocalis):

- Abducerade stämband → andas
- Adducerade stämband → skapar ljud



VENTRIKLARNA

Ventriklarna är sammanbundna håligheter i hjärnan som är fylld med cerebrospinalvätska CSF. Vätskan produceras i plexus choroideus genom att blod filtreras där. För att komma ihåg hur ventriklarna ligger så gav amanuensen oss ett "rita upp det knep"

- Tredje ventrikeln (ventriculus tertius) motsvarar ett ansikte
- Lateral ventrikel motsvarar en aerodynamisk hjälm
- Aqueductus cerebri motsvarar halsen
- Fjärde ventrikeln har två små t-rex armar framåt och en buckla på ryggen
- Canalis centralis är kroppen

Hur ska man komma ihåg vilken ordning de kommer i då? Jo **CSF is LIT AF**

CSF - plexus **C**horoideus

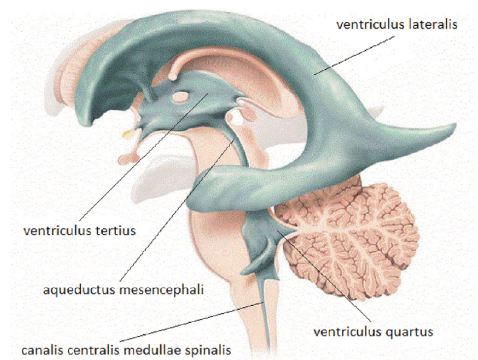
Lateral ventrikeln

Interventricular foramina

Tredje ventrikeln

Aqueductus cerebri

Fjärde ventrikeln



Canalis centralis kommer leda vätskan ut i de **subarachnoidalrummet**.

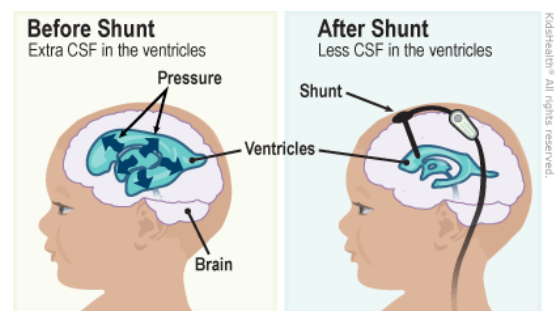
Vätskan kommer sedan att ligga som ett skyddande lager där och dräneras i så kallade **Granulatio arachnoidea** som ligger i sinus sagittalis superior. Men egentligen så dräneras det lite överallt.

VATTENSKALLE/HYDROCEFALUS

Detta är ett fenomen som kan uppstå antingen genom:

1. Obstruktion i någon av ventriklarna - kan bero på tumör
2. Återabsorptionen är inte adekvat

CSF kommer nämligen inte att sluta produceras om ventriklarna blir "överfyllda". Detta kommer leda till ett ökat tryck i skallen vilket kan ge upphov till stasapill, morgon huvudvärk och morgonillamående.

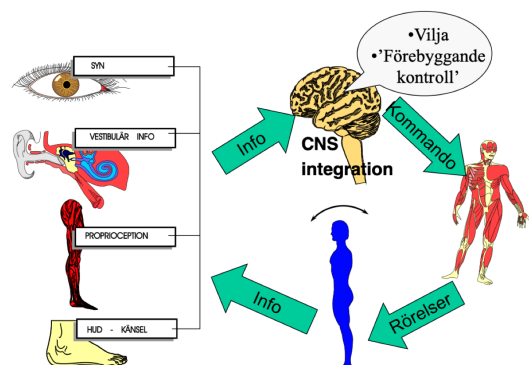


BALANSSYSTEM OCH YRSEL

Yrsel är väldigt vanligt, och framförallt hos kvinnor. Hos de under 65 år så uppger 20-30% av kvinnorna och 0-15% av alla män ha problem med yrsel. Av de som är över 65 år uppger 25-40% yrselbesvär. De goda nyheterna är att yrsel tenderar att vara lätt att förstå och diagnostisera samt att det ofta(st) går att behandla.

Beskriv hur olika typer av signaler samverkar och bearbetas för att vi skall hålla vår posturala kontroll (kroppens orientering och stabilitet) är en tentafråga som dyker upp vart om vartannat; vilken kort kan besvaras:

Synintryck, proprioceptiva- och inneröresignaler samordnas i de vestibulariskärnorna. Därifrån styrs sedan ögonen genom



VOR, och den posturala muskulaturen (nacke, rygg, ben, osv) genom den vestibulospinala reflexen. Detta leder till en korrigering av den kroppsliga positionen, som i sin tur resulterar i ny info som återigen når vestibulariskärnorna. Det sker således en aktivering av en feedback loop som sedan återkopplas till sensoriska indatasystemen → är vi nöjda med kroppens läge, eller ska något korrigeras? Nedan följer exempel på störningar som kan komma att påverka balansen, och följaktligen orsaka yrsel.

VAD KAN ORSAKA YRSEL?

- **Störningar i receptororganen**

- Proprioception

- Ger information om kroppsegmentet inbördes läge och rörelser. Vid en knuff (grön pil) måste vi kunna korrigera rätt för att inte falla (röd bild).
 - Mekanoreceptorer i huden registrerar tryck mot underlaget och därmed kroppens rörelser. Vid polyneuropati försämras denna uppfattning.



- Innerörat - Balansorganet

- Syninformation

- Ger uppfattning om rörelser relativt omgivningen. Exempel på detta är vilken hastighet något har samt dess orienteringen, dvs vad som är horisontellt, upp och ned. Det ger dessutom möjlighet till anticipatorisk kontroll, att i förväg kunna undvika ett hinder (ser en trottoarkant → lyfter på foten).

- **Störning i CNS**

- Cerebellum
 - Alkohol
 - Degenerativa sjukdomar

- **Kombinationer**

- **Funktionell**

- Medicinskt oförklarlig, ofta kopplat till kraftig ångest, fobier eller dyl.

- **Fysiologisk**

- Finns en anledning till att det inte känns vidare bra → Lustiga huset med plant golv och sneda väggar gör att man känner sig snurrig, trots att inget är fel.

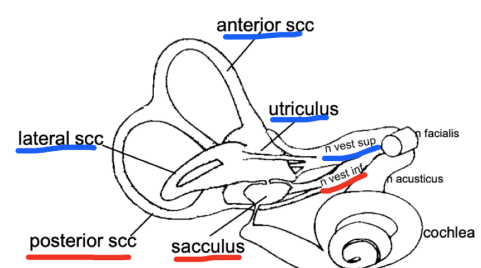
Yrsel kan även delas upp i:

1. Perifer yrsel → beror på en skada på balansorgan eller n. vestibularis
2. Central yrsel → beror på skada i hjärnan, oftast någon form av lesion som förhindrar signaler från att komma fram

ANATOMI - K2

Mellanörat – Börjar vid trumhinnan (membrana tympanica) i slutet av hörselgången (meatus acusticus externus) och fortsätter sedan med de tre hörselbenen hammaren (malleus), städet (incus) och stigbygeln (stapes). Dessa tre skapar en förbindelse mellan trumhinnan och innerörat.

Innerörat - Innehåller de sensoriska organen för hörsel och balans. Hörselsnäckan (cochlea) motsvarar hörseldelen av innerörat. Balansen sköts av de semicirkulära kanalerna (canales semicirculares) samt utriculus och sacculus, vilka finns belägna i vestibulum (delen mellan de semicirkulära kanalerna och cochlea) som även kallas för labyrinten. På vestibulum sitter bland annat det ovala fönstret som



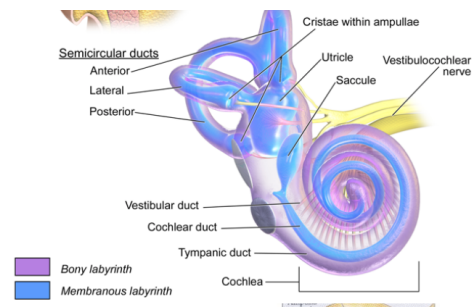
stapes vibrerar mot. Hörseln innerveras av **n. cochlearis/acusticus** och balansen av **n. vestibularis**, vilka tillsammans går ihop och bildar CN VIII (**n. vestibulocochlearis**). CN VIII löper in i skallen genom meatus acusticus internus tillsammans med CN VII.

- Anteriora canales semicircularis, utriculus samt laterala canales semicircularis innerveras av **n. vestibularis superior**
- Posteriora canales semicircularis samt sacculus innerveras av **n. vestibularis inferior**.

OBS! Detta innebär att dessa två system kan fungera oberoende av varandra.

Balansen registreras som sagt av labyrinthen, vilken består av en benlabyrinth (ytterst) och en hinnlabyrinth (innerst). Inuti hinnlabyrinth rinner endolymfa (mycket natrium och kalium) som står i förbindelse med cochleas scala media. Mellan hinn- och benlabyrinth hittas perilymfan.

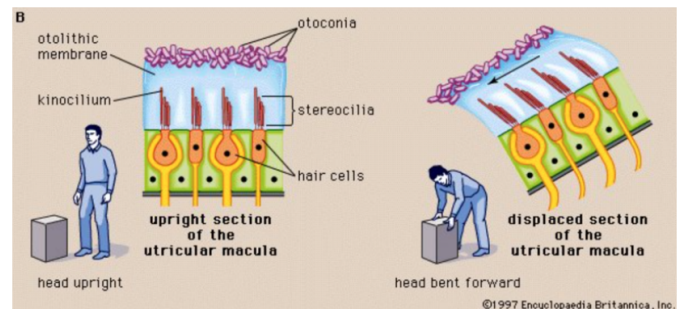
Labyrinthen i stort utgörs av tre semicirkulära båggångar, med ampuller vid bågarnas bas. Till labyrinthen hör även **sacculus** och **utriculus**. De semicirkulära bågarna uppfattar **angulär acceleration** i alla tre dimensionella plan (snett framåt, snett bakåt samt horisontellt), medan sacculus och utriculus uppfattar **linjär acceleration** och **huvudets position**.



INNERÖRAT

OTOLITSYSTEMET

Sacculus och utriculus fungerar annorlunda, i jämförelse med båggångarna, då deras långa stereocilier är täckta av **ett gelatinöst lager (cupula)** med otokonier på. Otokonier är små kristaller av kalciumkarbonat som ökar stereociliernas massa och tendens att följa gravitationen. När vi lutar huvudet kommer den gelatinösa massan med otokonier på sig att vilja glida med. Detta medför således att stereocilierna åker med → sacculus och utriculus **detekterar huvudets position i förhållande till gravitationen**.

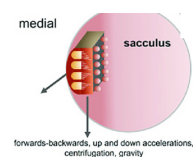


OBS! För att vi ska få en uppfattning om vart vårt huvud befinner sig i rummet vägs signalerna från båda öronen ihop.

SACculus

Sacculus detekterar accelerationer vinkelrätt mot horisontalplanet, dvs upp och ned, samt påverkas av gravitationen. Konceptet för sacculus och utriculus är desamma.

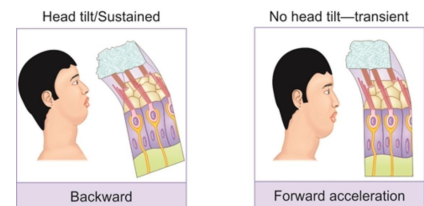
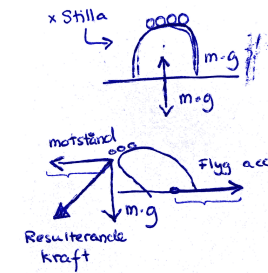
Sacculus går även att aktivera via ljudstimuleringen, vilket beror på de delade vätskorna mellan systemen (endolymfan och perilymfan). En reflex som kan aktiveras tack vare detta är när man ljudstimulerar ena örat, kommer m. sternocleidomastoideus att slappna av på samma sida för att underlätta för huvudet att rikta huvudet MOT från ljudet.



UTRICULUS

Utriculus detekterar **accelerationer i horisontalplanet**, men påverkas även av gravitationen. För att sätta detta i ett kontext använder vi oss av exemplet: Vid start av en flygning kommer det att kännas som om man tippar huvudet bakåt, trots att man bara accelererar linjärt. Detta är något som utriculus uppfattar och signalerar om. Hur kommer det sig?

Vid en linjär acceleration så kommer det finnas ett visst motstånd/tröghet i otokonerna, som tidigare nämnt. Detta gör att stenarna glider åt motsatt håll som accelerationen som flygplanet har. Eftersom stenarna nu inte har samma motkraft under sig av den gelatinösa massan kommer gravitationen påverka stenarna. Detta ger stenarna en kraft nedåt (se bild). Detta gör att den **resulterande kraften** blir snett nedåt trots att flygplanet i sig enbart rör sig horisontellt. Effekten av att accelerera framåt blir alltså densamma som att luta huvudet bakåt (då huvudet i ett plan inte kan lutas bakåt till följd av ryggstödet).



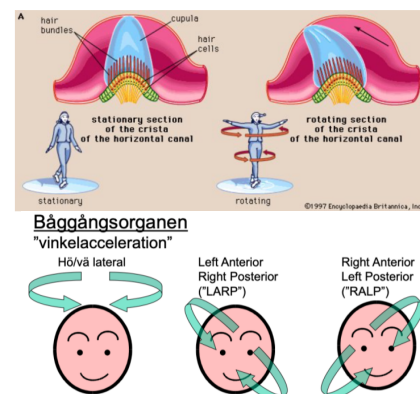
Utriculus är svårare att mäta och kontrollera om det fungerar. Men det finns två varianter

1. **oVEMP** → adderar en skakning på huvudet i horisontalplanet vilket kan aktivera ryckningar i ögonen
2. **Tyska hinken** → Vit linje i en hink. Ber patienten att säga till när linjen är horisontell vilket man bör klara inom 2 grader. Om höger utriculus inte fungerar kommer patienten sätta linjen lutandes åt (patientens) höger.

BÅGGÅNGAR

En båggång kommer att uppfatta **angulär acceleration** med hjälp av **endolymfan** som rör sig i båggången. När vi roterar vårt huvud åt vänster så kommer **endolymfan** ha en viss **tröghet** som gör att det blir en relativ rotation av vätskan åt motsatt håll mot huvudets rotation. Detta leder till att ampullernas stereocilier böjs som bilden visar → får en ökning av impulser på vänster sida.

- Höger laterala båggång stimuleras av högergående rörelser samtidigt som vänster laterala båggång inhiberas.
Assymetriskt inflöde leds in till vestibulärskärnorna.



OBS! Balansorganet kan bara uppfatta accelerationer, vilket innebär att en förändring av vinkel i konstant hastighet inte kommer att registreras.

VESTIBULO OKULÄRA REFLEXEN (VOR)

Vestibulo-ockulära reflexen - rörelse/rotation av huvudet ger motsatt rörelseriktning av ögonen, vilket tillåter oss att fokusera blicken och uppfatta världen som stillastående. **Båggångarna detekterar rotatoriska rörelser** via cupulas rörelse, vars signaler sedan går via vestibulärskärnorna och kopplar om till ögonmusklerna. Fungerar inte denna reflex kommer patienten få nystagmus samt uppleva yrsel. Omkoppling sker till:

- Nucleus abducens (från vilken m. rectus lateralis styrs)
- Nucleus oculomotorius (från vilken bland annat m. rectus medialis styrs)

OBS! VOR tar han om ALLA huvudrörelser. Det enklaste exemplet för att illustrera VOR är snurrandes horisontellt, men även om huvudet skakas på annat sätt kommer VOR att utlösas (bara med mer komplex aktivering av ögonmusklerna).

DÖV

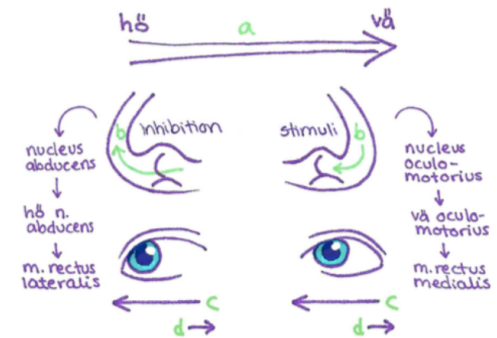
Om man är döv på ena örat, kan man ha svårt att rotera åt det hållet utan att bli yrslig. Detta beror på att både cochlean och båggången inte fungerar adekvat. Detta resulterar i att rörelser åt det hållet inte kan detekteras mer än till mycket liten grad (av motsatta sidans båggång, som normalt sätt vid en rörelse åt motsatt håll signalerar mindre). Om båggången inte fungerar som det skall, kan inte VOR reflexen aktiveras vilket gör att man upplever yrsel.

RAMLAR BAKÅT

Även när man ramlar bakåt kommer VOR reflexen att fungera genom att rörelsen noteras av den posteriora båggången. Detta gör att vid fallet bakåt kommer VOR att stabilisera synintrycket på retina genom att snabbt vrida ögonen i motfas med huvudets bakåtroterande rörelse. Personen i fråga kommer alltså att se motivet framför sig med full skärpa

NYSTAGMUS

- Vid lätt vridning av huvudet åt vänster sida (några grader)
- Ökad stimulering av den **vänstra horisontella båggångsampullen** genom att endolyfvan strömmar åt motsatt riktning (in i ampullen). Minskad stimuli i den **högra horisontella ampullen** (endolyfva strömmar bort från ampullen).
- Stimuli fortleder till vestibulärskärnorna.** Ger en stimulering av:
 - Vänster n. oculomotorius → vänster öga rör sig medialt genom rectus medialis
 - Höger n. abducens → höger öga rör sig lateralt genom m. rectus lateralis
- Då ögonen rört sig maximalt i sidoläge uppkommer en snabb ögonrörelse som återställer ögats position, för att finna nytt fokus. Detta "hopp" kallas **sackad eller nystagmus**, och sker åt samma håll som rotationen.



Denna **vestibulo-okulära reflexen (VOR)** hjälper oss att fixera föremål då vi vrider huvudet. Man kan alltså provocera fram nystagmus genom att rotera på en stol. VOR är en del av nystagmus.

Ögonen slår åt det hållet man upplever att man roterar

SÅ VAD ÄR (PATOLOGISK) NYSTAGMUS?

Nystagmus är benämningen för upprepade ofrivilliga ögonrörelser som ofta uppträder i samband med sjukdomar som berör balansorganen, men även vid ögon- och CNS-sjukdomar.

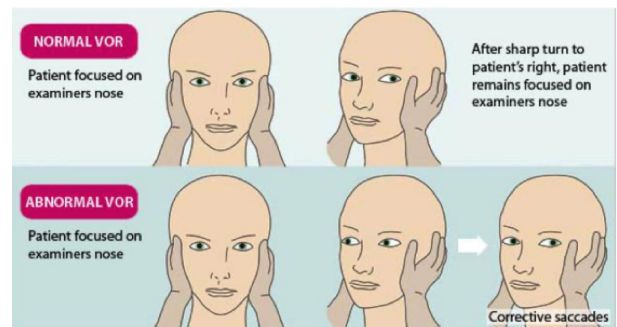
Nystagmus kan förekomma både vid central och perifer yrsel (vanligast). Egenskaper hos nystagmusen kan ge ledtråd om genes så som:

- BPPV** - nystagmus provoceras fram av lägesförändringar.
- Central skada** - förvärras karakteristiskt vid fixering av blicken och nystagmusens riktning kan vara både enkel- samt multiriktad (kan förändras när blicken förändras).

- **Perifer skada** - nystagmusens riktning är från den skadade sidan (alltid enkelriktad) och förbättras karakteristiskt vid fixering av blicken
- **Riktningsförändrad nystagmus** - talar starkt för stroke

HUR UNDERSÖKER MAN DET?

1. **Frenzels glasögon** → Eliminerar fixation (patienten ser svart, men undersökaren ser patientens ögon). Detta på grund utav att synintryck minskar perifer nystagmus.
2. **HIT (head-impulse test)** → Testar om VOR fungerar. Se bild om genomförande. Det hållet (höger eller vänster) vridningen sker i, om patienten då får en återställande sackad = det örat är påverkat. Detta är ett bra test för att skilja mellan problematik perifert eller centralt, där ett patologiskt impulstest är ett av de viktigaste kliniska testen för att för att påvisa en uttalad perifer vestibulär skada.



ANAMNES OM ÖRONYRSEL

När man ska ta anamnes vid yrsel skall man fråga vilken **karaktär** yrseln har; om den är rotatorisk eller ostadig, ger den gungningskänsla eller svimningskänsla. Man ska dessutom fråga om **duration** (sekunder, halvminut, timmar, kontinuerligt). Vad **provocerar** yrseln, lägesförändring, huvudrörelse eller annat? Har patienten **associerade hörselbesvär**? I och med att det går i samma nerv kan man misstänka att en massa trycker på nerven om både hörsel och balans är påverkat.

Om anamnesen är svår kan man alltid be patienten att beskriva sina symtom utan att använda ordet "yr".

PATOLOGI

Ett annat ord för rotatorisk yrsel är **vertigo**.

BENIGN PAROXYSMAL POSITIONELL VERTIGO - KRISTALLSJUKAN - CANALOLITHIASIS

Tillståndet anses bero på en skada i båggången (oftast den posteriora båggången) där lösryckta otolitkristaller (från utricle) rullar fram och tillbaka vid huvudvridningar och retar balanssinnescellerna ("kristallsjuka"). BPPV kan förekomma efter skalltrauma och tolkas som att otoliter skakats loss.

Akut insjuknande med lägesyrsel som utlöses i ett eller flera lägen av huvudet. Efter en latens på några sekunder kommer en kraftig rotatorisk yrsel åtföljd av lägesnystagmus. Yrseln är uttröttbar.

DIX-HALLPIKES TEST

Positivt Dix-Hallpikes test. Låt patienten sitta på en bänk så att huvudet kommer utanför bänkens kant när patienten läggs ned. Vrid huvudet 45 grader mot det öra som skall testas. Lagg snabbt ned patienten på rygg med huvudet hängande. Vid typiskt positivt test upplever patienten efter några sekunders latens en rotatorisk yrsel som tilltar i intensitet och ofta ser man en nystagmus mot den testade sidan. Om lägeprovokationen upprepas avtar yrseln allt mer och försvinner slutligen helt.

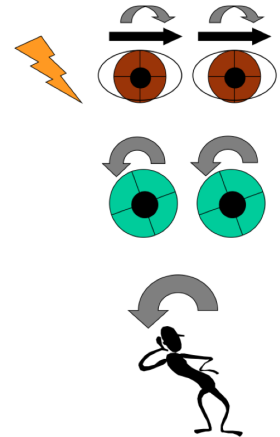
EPLEYS ELLER SEMONTS MANÖVER

Man kan på ett enkelt vis behandla genom repositionering av bakre BPPV som tar max 3 minuter. På detta viset får man stenarna att rulla ut från båggångarna så de längre inte påverkar dem. Därefter är det svårt för stenarna att "ramla in i båggångarna" igen.



VESTIBULARISNEURIT

Akut perifert vestibulärt bortfall eller vestibularisneurit är en grupp av sjukdomar med samma bakgrund → **en upphävt symmetri i vila mellan höger och vänster vestibularisorgan**. Detta drabbar oftast den **övre vestibularisnerven**, vilken innerverar anteriora och laterala båggången samt utriculus.

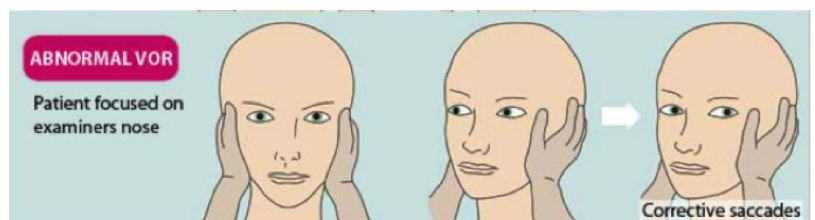


Detta tillstånd kan bero på många olika saker såsom inflammation, trauma eller infektion. Nedan beskrivs symtom som kan uppstå, och utöver dem kan följande symtom också upplevas: kontinuerlig rotatorisk yrsel, rörelse intolerans samt kräkningar.

Vid vänstersidig vestibularisneurit är nerven som leder signalerna från utriculus skadad. Vi får då en, förhållandevis, ökad signalering i HÖGER öra → det känns som om vi lutar huvudet åt höger. Det medför att du kommer att uppleva:

1. En rak horisont som att den lutar åt vänster (Tyska hinken)

Vid vridning åt vänster kommer kroppen inte känna de, vilket får VOR-reflexen att utebli → ögonen följer med åt vänster och kan inte fixeras på en punkt. Patienten upplever då:



2. Saccad-rörelser åt höger för att stabilisera blicken någorlunda (kan vara svåra att upptäcka) → försöker kompensatoriskt vrida blicken för att fästa dem på den punkt man fixerat ögonen vid innan själva rörelsen.

Vid stillasittande kommer en minskad signalering från vänster sida ge känslan av rotation åt höger

3. Nystagmus som slår åt höger (från det sjuka örat/åt det hållet patienten upplever rotationen åt)

På grund av utebliven signalering så kommer ej de vestibulospinala-reflexerna att aktiveras adekvat

4. Falltendens åt det sjuka örats håll (vänster)

KALORISKT TEST

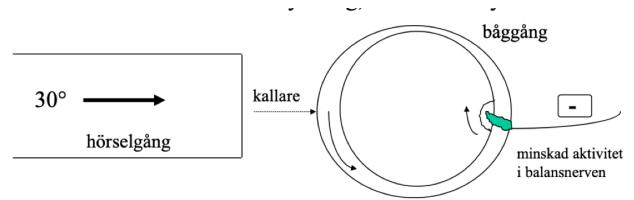
För att undersöka detta kontrolleras **laterala båggången** genom att framkalla rotatorisk nystagmus genom stimulering av den yttre hörselgången med vatten eller luft som är över respektive under kroppstemperatur.

- Vid varm stimulering uppstår nystagmus mot det stimulerande örat. Detta genom att endolymfan expanderar, och därigenom trycker cupula inåt i båggången på den sidan → singlering ökar
- Kyla ger nystagmus bort från den stimulerade sidan
 1. Kyla komprimerar vätska och drar cupula inåt på höger sida, vilket minskar signalering
 2. Kroppen tror då att man roterar åt vänster

3. VOR reflex utlöses så ögonen "fixeras" åt höger
4. Nystagmus-reflex utlöses och ögonen slår åt vänster.

Utebliven nystagmus tyder på störning i labyrinthfunktionen.

Testet ger ett relativt mått på retbarheten av balansorganets laterala båggångar, och används ofta för att påvisa vestibularisneurit. Vid vänstersidig vestibularisneurit uppkommer varken yrselkänsla eller nystagmus vid vattenspolning av det vänstra örat. Vattenspolningar av det friska högra örat kommer däremot att utlösa en kort yrselkänsla och förväntade ögonrörelser nystagmus.



OBS! Ett litet hål på trumhinnan innebär 100% dykförbud. Detta beror på risken att drabbas av rotatorisk yrsel, via den kaloriska reaktion, då vatten kan sippra in i mellanörat och kyla ned → dykaren svävar i detta läge i livsfara om denne drabbas av rotatorisk yrsel under vattnet.

TENTAFRÅGA - OMSKRIVEN

Situation: Du kliver upp på ett ojämnt underlag så att större vikt läggs på främre trampdynan. Om vi nu betraktar kroppen som en stel pinne, hur kommer balanssystemet att aktiveras? Vilka sensoriska system kommer hjälpa dig att hålla balansen genom att signalera om bakåtrörelse, och vilka kommer att vara till ingen/nästan ingen hjälp.

- **PROPRIOCEPTION**

- Det ökade trycket under tårna kommer att signaleras till hjärnan och tolkas som en framåtlutning → aktiveras en destruktiv bakåtlutning → ingen hjälp till att hålla balans
- Muskelspolar i triceps surae känner av den ökade sträckningen → orsakar en sträckreflex → **kontraproduktiv** kontraktion av muskeln → faller bakåt → ingen hjälp till att hålla balans.
- **Varför är den kontraproduktiv?** Man får lägga in tyngdpunkten i ekvationen också. När marken försvinner under hälarna så vi tappar bakåt kommer tyngdpunkten förflyttas så den är "bakom" personen. När kontraktion av vaden sker så vi "ställer oss på tå" kommer tyngdpunkten förflyttas ytterligare bakåt vilket leder till att vi tappar ännu mer bakåt.

- **SYNEN**

- Ger ingen hjälp

- **BÅGGÅNGARNA**

- Signalerar till balansen att det sker en rotationsrörelse bakåt - aktiverar kompensatorisk rörelse

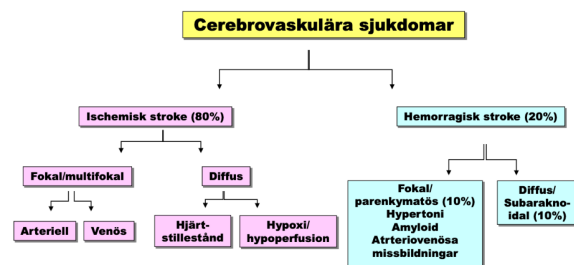
- **OTOLITORGANEN**

- Signalerar till balansen att det sker en rotationsrörelse bakåt - aktiverar en kompensatorisk rörelse

Slutsatsen är att innerörats balansapparat ensamt sensoriskt måste hjälpa dig att korrigera balansstörningen åt rätt håll (vilket görs via vestibulospinala reflexer).

CEREBRAL ISCHEMI

Cerebrovaskulära sjukdomar kan delas upp enligt grafen till höger. Förtydligande:

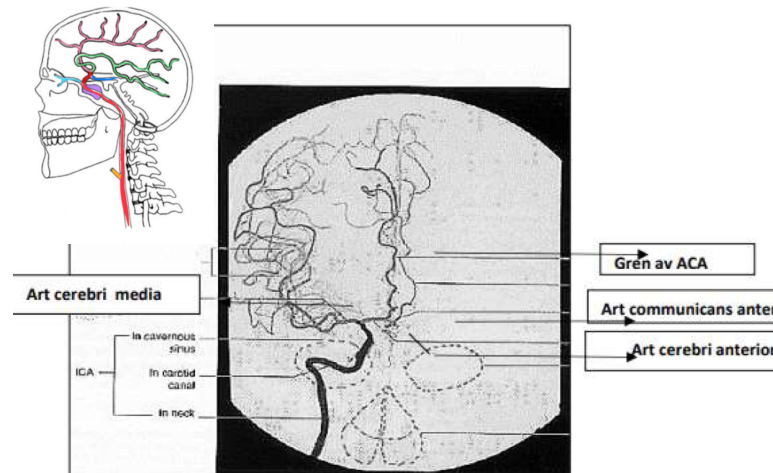


- Fokal/Multifokal → Ett kärl blir strypt av ex. propp, plack som rupturerat, dissektion etc.
- Diffus/Global ischemi → drabbar majoritet av hjärna ex. vid hjärtstopp

De cerebrovaskulära sjukdomarna omfattar 9% av dödsfallen bland kvinnorna och 7% av dödsfallen bland männen.

ANGIOGRAM

Hur sjukt det än må vara, så har bilderna till höger varit en tentafråga för inte allt för många år sedan, vilket gör att jag nu motvilligt skriver ned detta. Angiogram går till som sådant att ett instrument förs in via ljumsken, tar sig upp till de efterfrågade delarna och sprutar kontrast samtidigt som en ögonblicksbild tas.



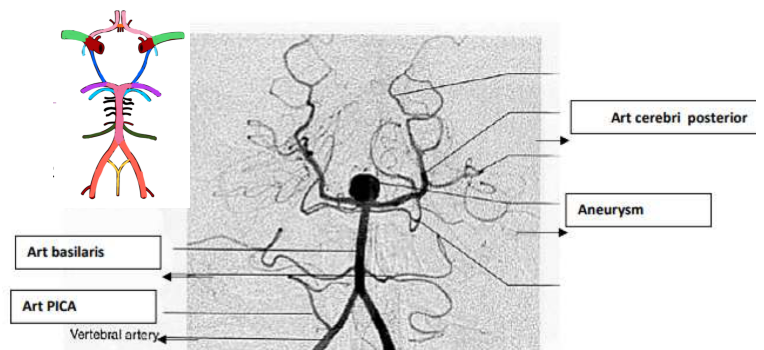
CAROTID ANGIOGRAM

Bilden visar en bild framifrån, orbitan och näskaviteten är streckade.

- Utgår från **A. carotis interna**
- Fortlöper till **a. cerebri media**
- Gren **A. Cerebri anterior (ACA)**
- **art. communicans anterior** löper direkt från a. cerebri media

VERTEBROBASILAR ANGIOGRAM

- Huvudet = aneurysm vid bifurkationen av **a. basilaris**
- Armarna = **aa. cerebri posterior (PCA)**
- Små armarna under = **A. Cerebelli superior**
- Kroppen = **a. basilaris**
- Hulahlakjolen = **Aa. Cerebelli inferior anterior (AICA)**
- Benen = **aa. Vertebralis**
- Utstick från ben = **aa. Cerebelli inferior posterior (PICA)**



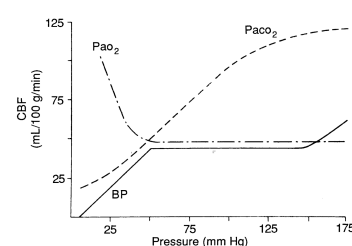
CEREBRALT BLODFLÖDE

Det cerebrala blodflödet har globalt ett flöde runt 50-60 ml/100g hjärnmassa. Flödet är större i grå substans än i vit. Detsamma gäller för de metabola kraven där de metabola kraven är 3-4 gånger högre i grå substans.

Hjärnan är en vävnad som är väldigt känsligt för reducerat blodflöde/ischemi på grund utav:

1. Ingen egen energilagring
2. Väldigt begränsad kapacitet att oxidera fria fettsyror, och i form av ketoner → behöver glukos.

Därför är hjärnan beroende av ett jämnt och oavbrutet flöde av syre och glukos för att bibehålla funktion. Under *Reglering av cerebralt blodflöde* finnes repetition från K2. Men innan det, det som togs upp under föreläsningen K5.



Autoreglering innebär att vidden på kärlen i hjärnan kan ändras, beroende på blodtryck, för att bibehålla konstant blodflöde. Denna autoreglering kan dock exempelvis påverkas av ischemi, skalltrauma och blödning → om störningen skulle vara allvarlig följer blodflödet passivt systemiska förändringar. Likt bilden till höger visar autoregleras blodflödet vid tryck mellan 50-150 mmHg, men över- respektive underskrids detta kommer blodet att passivt börja följa dilatationen (när kärlen inte kan konstrikera/dilatera mer).

Bilden visar även att partialtrycket för koldioxid har stor inverkan, där stigande nivåer av CO₂ (ex. vid hypoventilation) kommer få CBF att öka. I motsats kan dock en minskad arteriell tension för koldioxid minska CBF och ICP, vilket är anledningen till att hyperventilation är en primär åtgärd i dessa lägen. **OBS!** Till skillnad från koldioxid har syrgastensionen i princip INGEN påverkan på CBF.

REGLERING AV CEREBRALA BLODFLÖDET - K2

Det cerebrala perfusionstrycket är oberoende av det extradurala ventrycket. CBF är relativt konstant trots att vårt blodtryck förändras beroende på aktivitet vi utför. Det finns fyra huvudmekanismer för att det skall fungera:

- **Flöde-metabolism** → Det finns en direkt koppling mellan cerebralt blodflöde och det fokala regionala hjärnområdets metabolism, dvs platsens behov av syre och glukos just då. Nedan följer några exempel:
 - Ökat laktat vid hög energianvändning → förändrar extracellulärt pH → påverkar kärlen → vasodilatation
 - Kväveoxid → från endotel → potent vasodilaterare
 - Adenosin → nedgraderat ATP → potent vasodilaterare
- **Tryck-autoreglering** → Viktigaste mekanismen för autoregleringen är den myogena kontrollen. Det transmurala och intraluminära trycket kan påverka den glatta muskulaturen som svarar genom att konstrikera eller dilatera beroende på den den töjningen eller tryck den utsätts för.
- **Vaskulär aktivitet** → Kärlen kan reagera på förändringar av koldioxidhalten i artärblodet.
 - Andas vi långsamt, hypoventilerar, ökar vårt koldioxidtryck i blodet vilket gör att arteriolerna i hjärnan kommer att dilatera → får ett ökat blodflöde cerebralt.
 - Tvärtom sker när vi hyperventilerar och förskjuter jämvikten så att koldioxidhalten minskar i blodet. Detta sker genom att koldioxiden snabbt passera blodhjärnbarriären och påverkar bikarbonat-jämvikten → vätejonkoncentrationen minskar → pH runt artärerna påverkas, vilket i sin tur inducerar en förändring av kalciumnivåerna → påverkar glatt muskulatur
- **Neurogen reglering** → Hjärnans kärl har en mycket rik innervation, olika typer av fibrer och olika typer av neurotransmittorer som har olika effekt på kärl och kan leda till vasodilatation och eller vasokonstriktion

CBF THRESHOLD

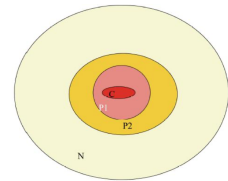
Viktigt att komma ihåg är att CBF och skadorna som kan uppstå vid störning är dosberoende, dvs exponeringen. En väldigt kort stund helt utan flöde kan vara lika skadligt som halvdålig flöde under en längre tid.

CBF mL/100g/min	Threshold	Konsekvens
40-60		Normalt

20-30	Neurologisk funktion	Nervceller kan längre inte upprätthålla sin funktion. Avvikande neurologiska symtom.
10-20	Jonpump och membranpotential	Na ⁺ och K ⁺ pump fungerar ej. Cytotoxiskt ödem. Kan ej upprätthålla membranpotential
<10	Metabolisk failure	Cellen kan inte återhämta sig från grav störning i den cellulära energihomeostas (point of no return)

PENUMBRAN

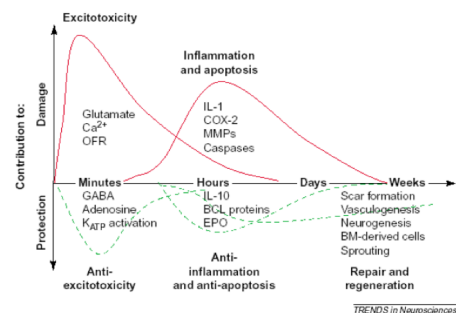
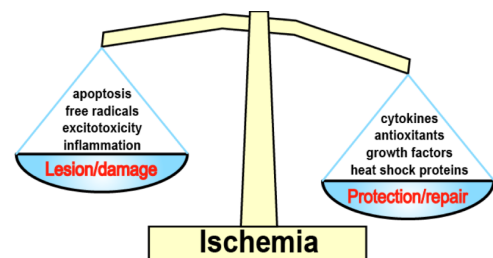
När man tittar på ischemier finns det **kritiska områden**, där flödet är under 10 mL/100g/min, dvs bortom räddning. Runt i kring de kritiska områdena hittar man **penumbran**, vilket är områden med dåligt flöde, men inte kritiskt dåligt → det finns saker att rädda. Detta område är kliniskt viktigt för vilka insatser man skall sätta in. Området kan visualiseras radiologiskt.



ISCHEMISKT FÖRLOPP

Vid ischemi finns det ett säkerhetssystem som skyddar vävnaden vid ischemi.

- **Tidigt i förloppet (minuter) - Excitotoxicitet**
 - Skada → Glutamat och Ca²⁺
 - Skyddande → GABA, adenosin
- **Timmar in i förloppet -inflammation och apoptos**
 - Skada → IL1, COX2, MMPs
 - Skyddande → IL10, EPO
- **Veckor - reparation och regeneration**
 - Skyddande → Ärrvävnad, neurogenes, angiogenes



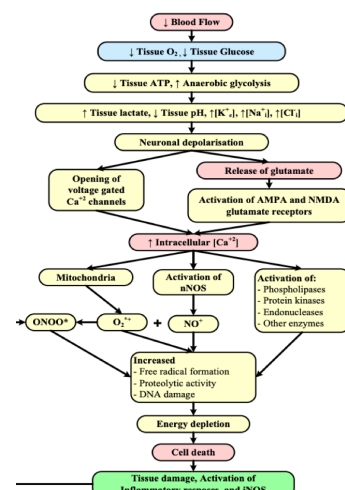
Man brukar säga **“time is muscle”** där de tre första timmarna har störst betydelse. Den totala ischemitiden klassas som Symtom-till-perfusionsbehandlingstid. Reperfusionens skadan har idag ingen etablerad behandling för att begränsas.

ISCHEMISK SKADA

STEG 1

Vi får en propp som stoppar blodflödet. Glukos och syre minskar i området. Detta resulterar i fyra saker

1. pH sjunker → En cerebral acidosis försämrar den skadade hjärnans förutsättningar att återhämta sig.
2. Minskad ATP produktion
3. Anaerob glykolys → mer laktat/pyruvat
4. Jongradienten Na⁺/K⁺ kan inte upprätthållas → ökat Na⁺ intracellulärt → depolarisation



Sammantaget leder detta till en neuraldepolarisation → utsöndring av glutamat.

STEG 2

Det extracellulära glutamatet kommer att binda in till NMDA och AMPA receptorer, vilket ger intracellulära signaler som höjer Ca^{2+} koncentrationen. Depolarisationen i sig öppnar även fler kalciumkanaler, samt att kalcium kan komma från mitokondrier samt ER.

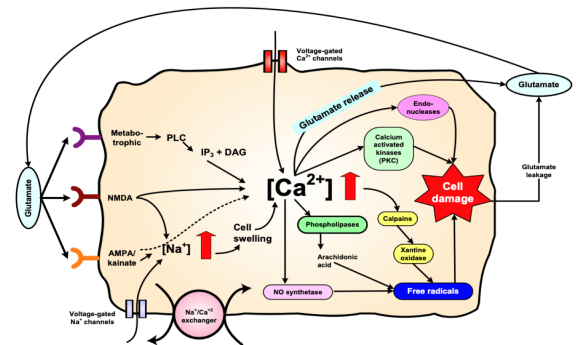
Att jongradienten inte kan upprätthållas resulterar också i att Na^+/K^+ balansen blir fel, vilket gör att H_2O dras in i cellen → cytotoxiskt ödem.

STEG 3

Den ökade koncentrationen Ca^{2+} inne i cellen resulterar i tre saker:

1. Öka mängden nedbrytande enzymer, såsom fosfolipaser och proteinkinaser
2. Ökar NO syntesen
3. Öka mängden fria radikaler via påverkan på mitokondrier (läs reperfusionsskada K3)

Sammantaget leder det till cellskada och att energin tar slut → celldöd



STEG 4

Celldöden ger vävnadsskada som aktiverar inflammation och apoptos → mer skada sker.

REPERFUSIONSSKADA

En reperfusionsskada uppstår när reperfusion tillför syre till det skadade området och leder till bildandet av fria radikaler (hydroxylradikal, superoxid och väteperoxid). Dessa nybildade fria radikaler leder till ytterligare cellskador, utöver dem som "själva skadan" redan förorsakat.

K3 - REPETITION

Vid reperfusion stiger ATP-nivåerna snabbt, vilket leder till en hyperkontraktion av myocyter (pga. skyhöga Ca^{2+} -nivåer intracellulärt som binder in till troponin C) → membranskada och celldöd. Detta beskrivs även som reperfusionsskadan.

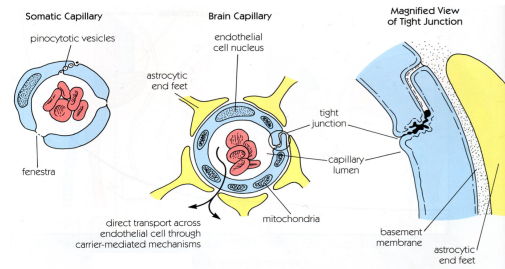
Under ischemifasen kommer även laktat att börja bildas i högre utsträckning i cellen → pH sjunker. Det låga pH kommer i sin tur att stänga de stora MPTP-porer som finns belägna i mitokondrierna, trots att de ökande mängderna ROS och Ca^{2+} försöker öppna dem. Vid reperfusion stabiliseras pH snabbt, vilket även leder till att inhiberingen av MPTP-porerna försvinner. På grund av de ackumulerade höga nivåerna av ROS och Ca^{2+} i cellerna då kommer MPTP-porerna att öppnas i för hög utsträckning → cytokrom C (från ETC) läcker ut i hög utsträckning → ej fungerade ETC samt bildning av apoptosom (inducerar apoptos) → celldöd. Detta är således också en typ av reperfusionsskada.



BLOD-HJÄRNBARRIÄREN

K2- REPETITION

Blodhjärnbarriären (BBB) har låg permeabilitet, vilket är ett livsviktigt skydd för att minimera risken för skador på CNS, ex. av toxiner. Det medför dock en svårighet för bland annat verksamma läkemedel att nå CNS, vilka måste vara av en viss kemisk karaktär för att överhuvudtaget kunna ta sig förbi (små och lipofila). Blodhjärnbarriären hålls impermeabel av tight junctions och fotutskott från astrocyter, samt att kapillärerna INTE är fenestrerade. Permeabiliteten är på så vis noggrant kontrollerad, där endast CO₂, O₂, glukos och aminosyror tillåts ta sig igenom. Transporten sker antingen genom diffusion eller aktiv transport.

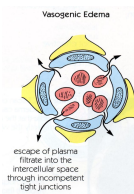


ÖDEM

Det finns två olika typer av ödem som kan uppstå intrakraniellt:

VASOGENT ÖDEM

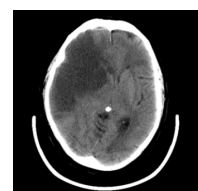
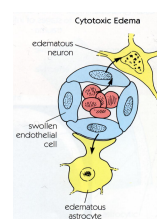
BBB är skadad, vilket ökar dess permeabilitet. Detta gör att vätska tar sig ut extracellulärt i hjärnan. På DT ses en skada på BBB enklast genom tillförsel av kontrast, då det sipprar ut i hjärnparenkymet vid skadan. På bilden ses även en tumör, vilket är orsaken bakom skadan på BBB. Det vasogena ödemet kan kännas igen på DT genom dess "stråkighet".



OBS! Vasogent ödem kan även fås vid ischemisk stroke, då inflammationen orsakar skada på blodhjärnbarriären → vätskeutträde.

CYTOTOXISKT ÖDEM

Cellerna fylls med vatten och sväller. Detta är oftast fallet då det blir ett stopp i ett intrakraniellt kärl, vilket gör att cellerna distalt om stoppet inte förses med blod → ischemi. Detta leder i sin tur till att Na/K-pumparna slutar fungera, så att mer natrium tar sig in i cellerna och därefter följaktligen även vatten. På DT igen känns detta som ett område med samma blodförsörjning.

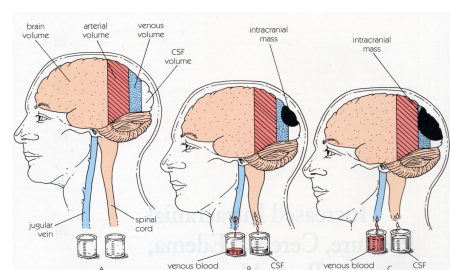


INTRAKRANIELL TRYCKDYNAMIK (MONRO-KELLIE)

Volymerna innanför kraniet kan delas upp i följande:

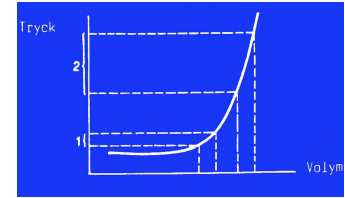
- Hjärnvävnad (80%)
- Blod (10%) - både arteriellt och venöst
- Likvor (10%)
- (Expansivitet)

Hjärnan skyddas av kraniet, då det är kroppens mest vitala organ. Problem uppstår dock när trycket stiger intrakraniellt, då det endast finns en liten mån av expansivitet. I bilden till höger ses den

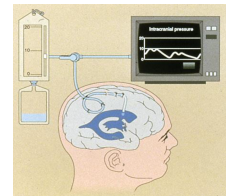


intrakraniella volymuppdelningen, där det i den mellersta bilden börjat växa en tumör. Kroppen är dock, likt i flera andra lägen, bra på att kompromissa → **likvor** och **venöst blod** förs bort för att upprätthålla det intrakraniella trycket. Denna kompromiss kan utföras så länge reserver kvarstår intrakraniellt, men när dessa till sist tar slut påverkas istället det arteriella blodflödet eller hjärnans anatomiska struktur (herniering=ihopklämmning).

Bilden till höger beskriver samma sak som ovan nämnts, men med en lite annan synvinkel. Till en början kan volymen öka kraftigt utan att det har någon påverkan på det intrakraniella trycket. Efter ett litet tag (1) börjar dock en liten volymökning medföra en lite tryckökning, vilket med tiden sedan **exponentiellt** övergår till att (2) en lite volymökning medför en kraftig tryckökning (sker när de kompensatoriska komponenterna är borta).



Det intrakraniella trycket (ICP) mäts vanligen via ventrikeldrän tryckmätare i ena sidoventrikelns framhorn, och via detta kan man på ett enkelt sätt tappa ut liquor om det skulle vara nödvändigt för att sänka ICP. Normalt ligger ICP omkring 10 mmHg, och det är inte förens det överstiger 20 mmHg de på NIVA agerar. Ett praktexempel på att ICP skiftar hos friska individer är "morgonhuvudvärk", som primärt beror på en hypoventilation under sömnen → mer koldioxid i blodet, och därmed vidgade kärl som ökar trycket intrakraniellt.

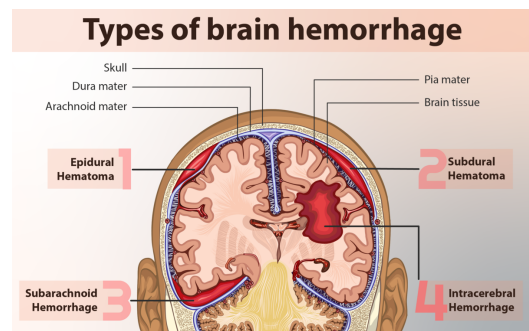
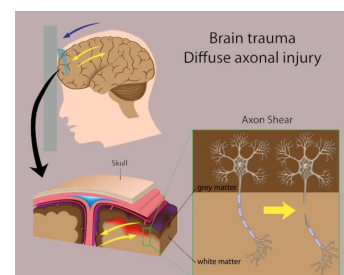


SKALLTRAUMA

PRIMÄR SKADA

Primära skadan **sker i skadeögonblicket**, vilket innebär att prevention är det enda sättet att skydda sig när olyckan inträffar (ex. ha hjälm när du cyklar). Hjärnvävnaden kan i dessa lägen ta skada på fyra olika sätt:

1. **Skalp-laceration (rivsår) och skallfraktur**
2. **Acceleration-deceleration** → vid hjärnskakning far hjärnan runt inuti kraniet (fram och tillbaka), vilket kan få skallbasen att agera "rivjärn". Detta kan orsaka kortikala lacerationer och kontusioner (blåmärken)
3. **Rotationsacceleration** → ger upphov till diffuse axonal injury (DAI), vilket beror på att olika delar i hjärnan har olika viskositet (rörlighet). I lägen då huvudet slängs runt kommer grå och vit substans att röra sig olika mycket, vilket leder till uttänjning av axonen. Om rotationskraften blir tillräckligt stor slits axonerna till sist av.
 - a. DAI 1 - Minst allvarlig och det som uppstår lättast, ex. när cortex rör sig från vit substans. Kan orsaka blödning subkortikalt
 - b. DAI 2 - skador i corpus callosum
 - c. DAI 3 - skador i hjärnstammen (mest allvarlig)
4. **Intrakraniella blödningar**
 - a. Epiduralhematom - en variant av Monro-Kellie, då det kan trycka undan delar av hjärnan och ta plats
 - b. Subduralhematom



- c. Traumatisk subaraknoidal blödning
- d. Intracerebralhematom
- e. Intraventrikulärhematom

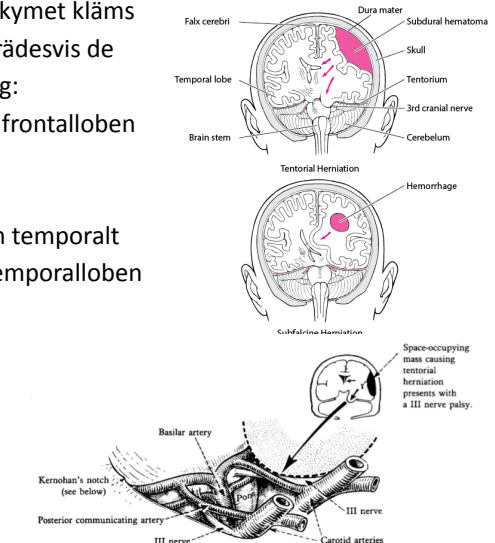
SEKUNDÄR SKADA

De skador som uppkommer efter de primära skadorna, och beror av dem. Absolut vanligaste orsaken är hypoxi/ischemi som ger upphov till hjärnsvullnad → ökat intrakraniellt tryck. Ett annat exempel är hypovolemi, där hjärnan får för lite blod, som också resulterar i cytotoxiskt ödem → ökat ICP, och därmed ännu mindre blod (ond spiral).

INKLÄMNING

Om förhöjt intrakraniellt tryck (ICP) inte behandlas, eller om förloppet är mycket snabbt, kan inklämning, s.k. herniering, ske. Det innebär att hjärnparenkymet kläms åt av det höga trycket mot de styva strukturer i skallen som finns, företrädesvis de durala skiljeväggarna. Man brukar tala om två huvudtyper av inklämning:

- **Subfalcin herniering** - när ena hemisfärens mediala del, oftast frontalloben och gyrus cinguli kläms under falx cerebri.
- **Transtentoriell herniering** - som ofta sker om det rör sig om en temporalt belägen expansivitet. Denna inklämning innebär att mediala temporalloben med uncus (anatomisk del av inre temporalloben) hernierar ned medialt om tentorium cerebelli. Kardinaltecknet för detta är **ipsilateral pupildilatation (mydriasis)**, vilket orsakas av att de ytligt belägna parasympatiska fibrerna av n. oculomotorius till m. sphincter pupillae komprimeras. Har man däremot gått väldigt långt i förloppet kan hernieringen även påverka andra sidan vilket gör att man har en bilateral pupillpåverkan
- **Herniering via foramen magnum** - hjärnstampspåverkan (andning och medvetande)



HANDLÄGGNING

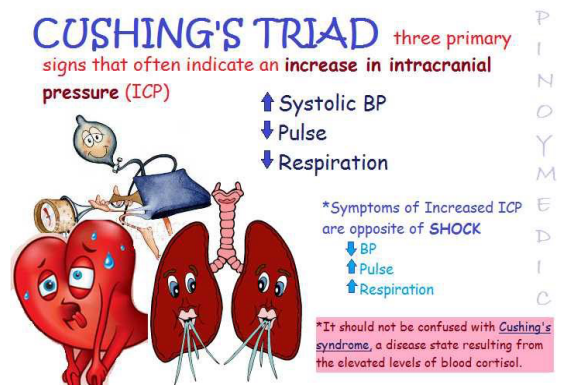
Vid hotande inklämning kan olika ingrepp tas till för att minimera trycket intrakraniellt:

- Hyperventilera patienten → medför vasokonstriktion och minskad intrakraniell blodvolym
- Osmotisk diures → använder sig av läkemedlet **mannitol**, vilket får cellerna att skrupna
- Barbiturater i.v. → sänker metabolismen i hjärnan, vilket minskar CBF

CUSHINGREAKTION

Cushingreaktionen (även kallad vasopressor-respons) består av kombinationen **fallande puls** och **stigande blodtryck**, och kan uppkomma sent i förloppet av en hjärnstamsinklämning efter att de kompensatoriska mekanismerna som omfördelar blod-, likvor och hjärnparenkymets volymer uttömts. Detta uppkommer på följande vis:

1. Av någon anledning stiger ICP (intrakraniellt tryck), och när det överstiger MAP, kommer artärerna att tryckas



ihop → cerebrala perfusionstrycket (CPP) sjunker drastiskt → cerebral ischemi

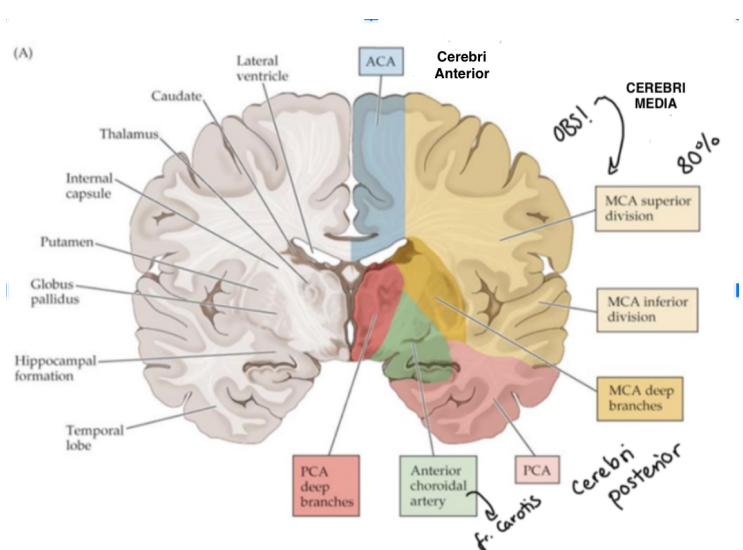
2. Vid cerebral ischemi aktiveras sympatikus, vilket via α -adrenerga receptorer orsakar vasokonstriktion (i övriga delar av kroppen) och via β_1 -adrenerga receptorer ökad kronotropi (ökad hjärtfrekvens). Sammantaget resulterar detta i **förhöjt systemiskt blodtryck**, vilket är en kroppsligt försök att fortsätta kunna försörja hjärnan.
3. När det systemiska blodtrycket dock ökar, registreras detta av baroreceptorerna i carotiskärlen samt i aortabågen → aktivering av parasympatikus, som i en motreaktion **sänker hjärtfrekvensen**.
4. Det höga blodtrycket kommer även att påverka det respiratoriska centrat i hjärnstammen → minskad andningsfrekvens.

SYMTOMBILD

Viktig bild för att förstå vilken symtombild man kan få vid olika typer av strokes. Man brukar dela in strokesymtomen i kortikala med kontralateral påverkan, eller diffusa/globala symtom när stroken har påverkan på hjärnstammen med ipsilaterala konsekvenser.

Bra tanke att ha i bakhuvudet är även att en tromb och blödning betar sig annorlunda intrakraniellt:

- **Tromb** - ockluderar ETT kärl, vilket stryper försörjningen av cellerna distalt om stoppet
- **Blödning** - ökar det intrakraniella trycket, och framförallt vid själva skadan. Kan påverka områden som blodförsörjningsmässigt är helt olika (inte lika tydliga symtom).

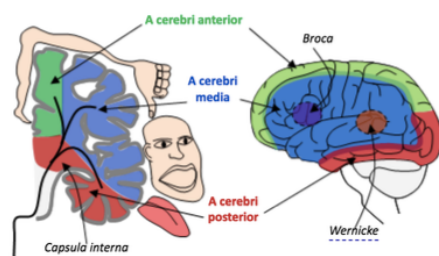


TIPS! För att komma ihåg symtombilden i de olika kärlen sök på "Stroke Localization Made Easy with Mnemonics!"

A.CEREBRI ANTERIOR (ACA)

ACA försörjer mediala ytor på frontalloben och parietalloben i sagittalplan. Dessa områden hanterar sensorisk och motorisk signalering till benen. Endast en liten andel av strokes inträffar här. Symtombilden kan se ut som följande:

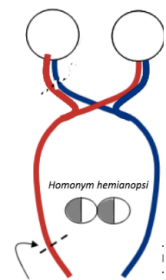
- Hemipares (muskelsvagning) i nedre extremitet kontralateralt.
- Känselförlust nedre extremitet kontralateralt.
- Bebis-reflexer som greppreflexer kan komma tillbaka → babinskis



A.CEREBRI MEDIA (MCA)

Detta kärl försörjer stora delar av hjärnan, men främst laterala hemisfärerna. Här sitter områden som styr motorik och sensorik från midjan och uppåt. Även djupare delar som capsula interna, basala ganglier samt Wernicke och brocas area försörjs av MCA. Detta är det vanligaste området för en hjärninfarkt, eftersom MCA är den naturliga fortsättningen av a. carotis interna. Symtombilden:

- Hemipares kontralateralt på överkroppen
- Central facialispares (hängande mungipa), kontralateralt
- Känselförlust kontralateralt överkropp
- Skador i dominant hemisfär (vänster hos 90%)
 - Afasi
 - Expressiv afasi → Brocas area påverkat. Kan ej få fram tanken
 - Impressiv afasi → Wernickes område påverkat. Förståelse för språk nedsatt
 - Apraxi - kan ej göra viljemässiga rörelser
- Skada i tysta hemisfären
 - Neglekt (en del av kroppen känns som främmande)
 - Uppmärksamhetsstörning
 - Problem med intonation och prosodi. Svårt att få korrekt emotionell ton i talet.
- Homonym hemianopsi



Andra bra begrepp att känna till är:

- **Spasticitet** - stela och spända muskler, som blir ihållande till följd av påverkade reflexer.
- **Klonus** - ex. att en fot rör sig upp och ned upp och ned (tänk sträckreflex åt båda håll)

A.CEREBRI POSTERIOR (PCA)

Försörjer occipitalloben och inferiora temporalloben, men även djupa strukturer som hippocampus och thalamus. Vid förlust ses:

- Kontralateral hemianopsi - förlust av syn i höger eller vänster synfält.
- Förvirring
- Kontralateralt känselbortfall pga thalamus

A.CEREBELLI INFERIOR POSTERIOR (PICA)

PICA är en förgrening av a. vertebralis och försörjer posterioinferiora cerebellum och nedre delen av medulla oblongata (viktiga kranialnervskärnor). En PICA infarkt ger upphov till Wallenbergs syndrom vilket ger symtombilden:

- Nedsatt känsel ipsilateralt i ansiktet (CN 5)
- Nedsatt känsel kontralateralt i kroppen
- Svalg och stämbandspares (CN 10)
- Horners syndrom ipsilateralt (hängande ögonlock och pupill)
- Yrsel och nystagmus (CN 8)

BEHANDLING

Akut trombolysbehandling och trombektomi kallas med ett samlingsbegrepp akut rekanaliserande behandling och kan ha avgörande betydelse för patienter med ischemisk stroke. Avsikten är att så snart som möjligt åstadkomma en arteriell rekanalisering för att begränsa skadans utveckling.

- **Intravenös trombolys med alteplas (Actilyse)** - tPA-aktivator, vilket innebär att tissue plasminogen activator aktiveras → plasminogen aktiveras till plasmin → fibrinolys.
- **Trombektomi** - mekanisk öppning av en kärltilltäppning intravaskulärt

TRANSITORISKA ISCHEMISKA ATTACKER (TIA)

Transitorisk ischemisk attack (TIA) är ett akut instabilt cerebrovaskulärt syndrom och ska ses som en allvarlig varningssignal för risk för utveckling av ischemisk stroke. Inom de två första dagarna efter en TIA har 5-10 % fått en stroke.

Definitionsmässigt är TIA ett fokalneurologiskt bortfallssymtom, orsakat av en cirkulationsrubbning i en artär som försörjer ett specifikt kärlområde i centrala nervsystemet, där samtliga symtom är övergående inom 24 timmar (vanligen inom 5-60 minuter).

ORSAKER

De vanligaste orsakerna till TIA är:

- **Aterosklerotisk storkärlssjukdom** - Exempelvis artäremboli från karotisstenos
- **Småkärlssjukdom** - Ocklusion av små, djupt belägna cerebrala ändartärer med påverkan på hjärnans subkortikala delar.
- **Kardiell emboli** - Ofta p g a förmaksflimmer

SYMPTOM

- Svaghet
- Synfältsbortfall
- Känselfall
- Afasi

UTREDNING

- **Anamnes**
- **Neurologiskt status**
- **Somatiskt status**
- **EKG** - Förekomst av förmaksflimmer, annan hjärtrytmrubbning, tecken på ischemisk hjärtsjukdom?
- **DT-hjärna** - Görs akut för att utesluta färsk manifest infarkt/blödning samt differentialdiagnoser.

När TIA fastställts krävs skyndsamt utredning av bakomliggande orsak. Utredningen styrs av vilket kärlterritorium man bedömer har påverkats och utgörs standardmässigt av påvisande/uteslutande av vanliga orsaker till TIA inklusive storkärlssjukdom och kardiell embolikälla. I och med detta kan ytterligare undersökningar göras:

- **Ultraljud (duplex av karotisartärer)** - För att påvisa eventuell ateroskleros och/eller stenoser.
- **Långtids-EKG** - telemetriövervakning

BEHANDLING

- **Acetylsalicylsyra (ASA)** - Det mest använda trombocythämmande läkemedlet! Effekten är COX-hämning, vilket förhindrar trombocyter till att producera tromboxan (TXA2) → minskad trombocyttaktivering.

- **Clopidogrel** - Inhiberar **irreversibelt** P2Y₁₂-receptor, till vilken ADP binder in och aktiverar trombocyter. Att den är irreversibel innebär att den på kort sikt har mycket effekt (redan befintliga trombocyter inhiberas), medan den på lång sikt har desto mindre effekt (nybildade trombocyter påverkas inte alls). Detta beror på att clopidogrel just binder in irreversibelt → släpper aldrig.
- **Warfarin** - En vitamin K-antagonist (tas oralt) som verkar genom att hämma enzymet vitamin K-reduktas, vilket är det enzymet som återbildar oxiderat vitamin K tillbaka till reducerad form. Regenereringen av vitamin K till reducerad form krävs för nödvändig gamma-karboxylering av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer och hämmare (Carl Silvia 1972).

CLINICAL REASONING

ABCDE

ABCDE är en algoritm för i vilken ordning saker och ting ska undersökas samt åtgärdas i en akutsituation:

Airway - fri luftväg (vid trauma även stabilisering av nacke)

Breathing - andning

Circulation - blodcirkulation (skulle det föreligga en massiv blödning ska denna stoppas primärt, innan A)

Disability - bedömning av neurologi (neurologiskt status)

Exposure - undersök patienten

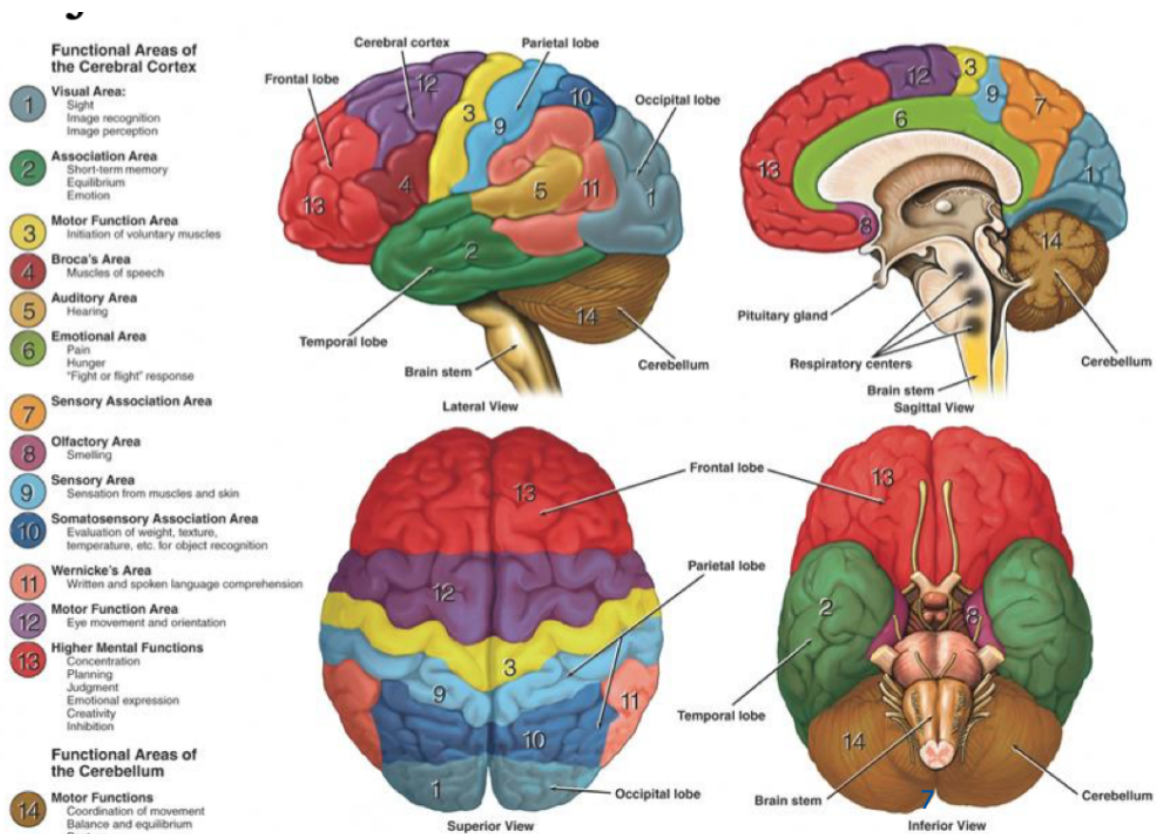
L-ADCBDE	Kontroll	Åtgärd
Livsfarligt läge	Överblicka läget Vad har hänt? Risker?	• Prioritera egen säkerhet • Flytta till skydd
Airways	Kontrollera fri luftväg	• Rensa luftväg • Gör hakyft/käkyft • Stabilisera nacke
Breathing	Kontrollera andningen. Se, lyssna, känn	• Ingen andning= HLR • Andning = stabilt sidoläge efter genomgången L-ABCDE
Circulation	Kolla efter blödningar Kontrollera puls Värdera cirkulation	• Vid blödning: • Fingertryck • Högläge • Tryckförband • Avvändande förband endast vid akut livshotande blödning!
Disability	Kontrollera medvetandegrad	• AVPU • Alert - vaken och pratar • Verbal- personen svarar på tilltal • Pain- reagerar på smärta • Unresponsive- reagerar inte alls
Exposure	Kompletterande helkroppundersökning	• Skydda mot överhettning/medkylning • Stabilisera benbrott • Larma

RLS-85

1. Orienterad till tid, rum och plats (fullt medveten)
2. Slö/oklar
3. Krävs kraftigt stimuli för att få personen att vakna
4. Lokaliserar smärtstimuli genom att föra armen mot platsen (över medellinjen)
5. Undandragande - försöker vrida bort sig, eller om smärta på handen → försöker dra bort den
6. Böjmönster - böjer in armar mot kroppen samt inåtroterar benen
7. Sträckrörelser
8. Ingenting

Vid RLS 4-8 är patienten medvetslös!

HJÄRNANS ANATOMI - SHORT VERSION



SMÄRTA BORTOM AKUT NOCICEPTION

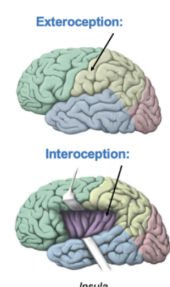
Vad är smärta? "Smärta definieras som en obehaglig sensorisk och emotionell upplevelse förknippad med vävnadsskada, hot om vävnadsskada eller en upplevelse som kan liknas vid denna."

Några viktiga definitioner

- **Hyperalgesi** - stimuli som normalt är smärtsamma upplevs som mer smärtsamma än normalt
- **Allodyni** - icke-smärtsamma stimuli som beröring eller kyla upplevs som smärta
- **Nociceptiv smärta** - smärta som uppkommer efter aktivering av nociceptorer
- **Neuropatisk smärta** - smärta initierad eller orsakad av en skada eller sjukdom i det somatosensoriska nervsystemet
 - **Perifer neuropatisk smärta (PNS)** - något är fel i nerverna ute i kroppen, ex. neuropatier
 - **Central neuropatisk smärta (CNS)** - något är fel i nerverna tillhörande CNS, ex. stroke som skadar känselbanor

SOMATOSENSORIK

Somatosensorik är vårt känselsinne och innefattar de processer som ger upphov till, eller påverkar detta sinne och tillhörande perception (uppfattningsförmåga). Det somatosensoriska systemet kan delas upp i två fundamentalt olika system:

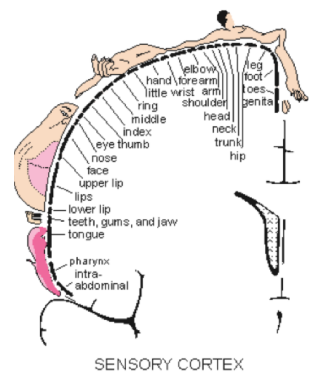
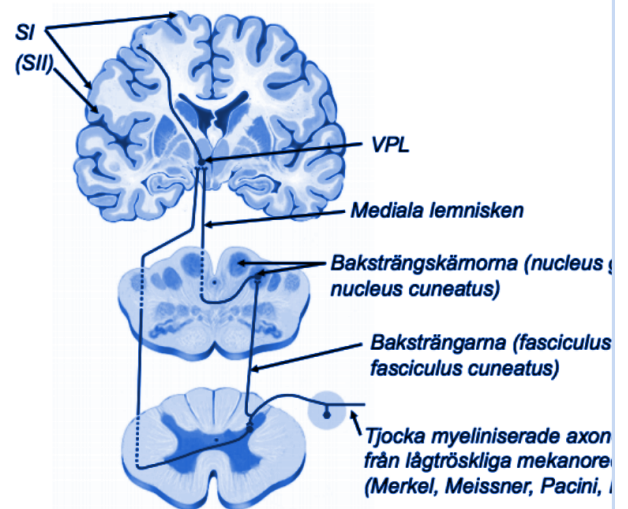


1. **Exteroception** – det sinne vi använder för att känna omgivningen, och där framförallt beröring. Ger afferent, sensorisk, feedback till det somatosensoriska systemet, vilket är viktigt för att kunna styra motoriken utifrån känseln. Signalerna ledas till det primära somatosensoriska cortex i gyrus postcentralis.
2. **Interception** – det sinne som känner av hur kroppen mår, genom smärta, temperatur, klåda osv. Här ges även afferent feedback för det autonoma nervsystemet där varierande temperaturer kan påverka blodförsörjning och svettningar. Signalerna leds till det primära interoceptiva cortex, där pilen pekar (i dorsala posteriora insula).

EXTEROCEPTION

Ingick inte under K5 föreläsningen men recap inför studie om inte annat.

1. **Lågtröskliga mekanoreceptorer** i periferin kommer leda signaler via **tjocka myeliniserade A β -axoner**, som är snäppet långsammare än alfa-fibrer. Signalen kommer att fortledas in via sin nercells kropp i dorsalrotsgangliet till **lamina 3** i dorsalroten. De viktigaste signalerna kommer UTAN omkoppling ledas till baksträngarna på respektive sida. Det finns två baksträngar.
 - a. **Fasciculus gracilis** → signaler från nedre delen av kroppen. Ligger mest medialt av de två.
 - b. **Fasciculus cuneatus** → signaler från övre delen av kroppen C1-T6-nivå.
2. Båda fasciklarna löper upp till kaudala medulla oblongata och terminerar i två kärnor med motsvarande fasciklarnas namn → **nucleus Gracilis och cuneatus**. Det sekundära neuronet kommer att korsa över till andra sidan hjärnstammen och bilda den mediala lemnisken. **Mediala lemnisken** är en tydlig bunt av axoner som terminerar i **VPL** (nucleus ventralis posteriolateralis) i thalamus. VPL kommer ha en somatotrofisk organisation, detta för att nervsystemet skall ha koll på var signalerna kommer ifrån.
3. I thalamus ligger tredje ordningens neuron som skickar vidare signal till **primära somatosensoriska cortex** (även kallat S1) i **gyrus postcentralis**. Signalerna kommer gå via capsula interna.



PARALLELL BANA

Utöver den fortledning som går direkt via baksträngen, finns en parallell bana. Primärafferenten eller beröringsfibrerna kommer även att projicera till neuron tillhörande tractus spinothalamicus som är belagda i lamina 5, varefter axonet korsar över. Lamina 5 har mycket större receptiva fält, vilket innebär att denna signalväg inte har samma förmåga att skicka detaljerad känselinformation.

Detta innebär att skadar man baksträngarna på T8 nivå på HÖGER-sida, dvs innan fasciculus cuneatus får man symtom som:

1. Känselbortfall från T8 och nedåt i höger del av kroppen → förlorad **diskriminativ beröring**

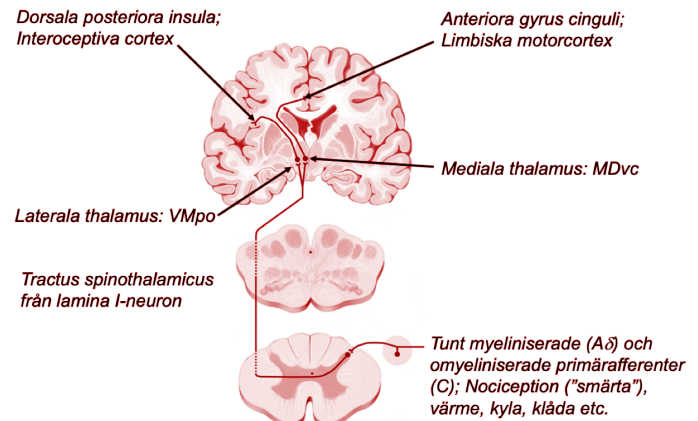
2. Fortsatt **grov beröringskänsl** i höger nedre del av kroppen → kan inte identifiera om en rörelse är uppåt eller nedåt om man stryker handen på benet, men man känner att något är där

INTEROCEPTION

Interoception är det så kallade smärtbanesystemet där nociception (smärta) samt temperatur och klåda registreras. I korta drag går registreringen till som nedan:

1. Signal leds från **högröskliga fria/nakna nervändar** in i ryggmärgen av **tunna myeliniserade A δ -axoner** eller **omyeliniserade C-axoner**. Axonerna löper in i dorsalrotsganglion där afferenta neuron har sina cellkroppar, och fortsätter därefter in i ryggmärgen via dorsalroten. Här sker första omkopplingen till andra ordningens neuron i **lamina 1 eller 2**.

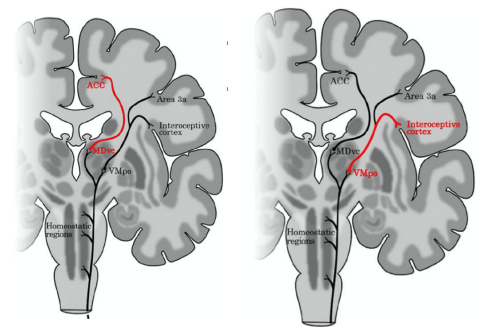
Omkopplingen kommer att vara **modlitetsspecifik**, då projektnsneuronen uppfattar olika typer av stimuli. Detta kallas även för **labeled line**.



2. Projektnsneuronen i lamina kommer att **direkt överkorsa** och löpa till thalamus via **tractus spinothalamicus**. Detta är samma som den parallella vägen vid exteroception. I thalamus finns två kärnor som de terminerar i:

MDvc - Medialt i thalamus, i den ventrocaudala delen av den mediodorsala kärnan. Tredje ordningens neuron fortsätter till anteriora gyrus cinguli (även kallat limbiska motorcortex)

VMpo – Lateralt i thalamus, i den posteriora delen av den ventromediala kärnan. Tredje ordningens neuron fortsätter sedan till dorsala posteriora insula (även kallat interoceptiva cortex)



- På vägen upp till thalamus kommer lamina 1 neuronerna att projicera på ryggmärgs- och hjärnstamsnivå. Återkommer.
3. **a**, Från **MDVC** skickas signalen till **anteriora gyrus cinguli**, även kallat limbiska motorcortex. Detta område är viktigt för **motivation** och motivationsstyrt beteende och har en central roll i regleringen av smärtskontrollerande system.
b, Från **VMpo** kopplas signalen om och går till tredje ordningens neuron i **dorsala posteriora insula**, även kallat primära interoceptiva cortex. Detta motsvarar primära somatosensoriska cortex för exteroception, fast för de interoceptiva modaliteterna.
 4. Fortsatt bearbetning i dorsala posteriora insula:
 - Den **posteriora delen** av insula, även kallat interoceptiva cortex, mottar afferent information som via tractus spinothalamicus färdats utifrån kroppen och mot bland annat insula → objektiv interoceptiv medvetenhet av det rådande kroppstillståndet.

- Det som registreras i **mid-insula** kommer, till skillnad från den posteriora delen, stämma bättre överens med individens subjektiva bedömning av det kroppsliga tillståndet. En lika hård smäll känns inte lika hård för alla. Detta kan mid-insula förmedla genom att det står i kontakt med både den centrala delen av amygdala samt med anteriora cingulicortex (ACC).
- **Anteriora insula** (även kallat limbiska sensoriska cortex) är involverad i såväl subjektiva upplevelser av sensoriska stimuli, som i olika emotionella känsloupplevelser som kan relateras till olika kroppsliga funktioner. Anteriora insula tar emot information från mid-insula, men även all möjlig information från resten av hjärnan.
 - I anteriora insula sker också en **lateralisering**. Detta innebär att att anteriora insula kommer att få signaler från BÅDA hemisfärerna baserat på vad för typ av interoception vi känner av.
 - Vänstra anteriora insula tar emot signaler med positiva känslor. Dessutom löper smakfibrer och parasympatiska afferenter hit.
 - Högra anteriora insula tar emot information om negativa känslor.

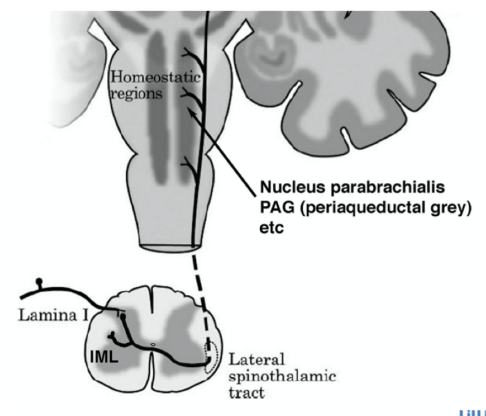
DEF. LATERALISERING

Hjärnhalvorna fungerar på det sättet att de i vissa avseenden har olika funktion, eller att den ena dominerar över den andra → medför bland annat höger- eller vänsterhänthet. Kopplat till detta så är höger anteriora insula mer förknippat med negativa känslor.

PROJICERING FRÅN LAMINA 1 PÅVÄG TILL THALAMUS

På vägen upp till thalamus kommer lamina 1 neuronerna ha projektioner på ryggmärg och hjärnstamsnivå.

- **IML** → finns belagd i ryggmärgen och står för intermediolaterala kärnan som ligger belagd i lateralhornet där de preganglionära sympatiska neuronerna är belagda. Härifrån kommer den presympatiska axonerna att skickas ut via ventralroten ut i kroppen för att synapsa mot postganglionära neuron för att reglera sympatiska autonoma reflexer. Detta kan innefatta att ändra blodflödet till en viss del av kroppen beroende på temperaturen, vilket är ett exempel på spinala autonoma reflexer.
- **PAG och nucleus parabrachialis** → Högre upp i hjärnstammen projiceras det även till homeostatiska områden, däribland PAG. Dessa kontrollerar preganglionära sympatiska neuronerna och dess output. Stimuli från de interoceptiva neuronerna kan således ge ökad hjärtfrekvens eller höjt blodtryck.



Skulle kroppen utsättas för kyla kommer informationen perifert nå hypotalamus via den homeostatiska regionen. Hypotalamus integrerar information från periferin med sina egna temperatursensorer (egna TRPm8) och vid kyla svarar den genom att aktivera sympatiska nervsystemet, via projektioner till raphe-kärnorna i hjärnstammen och preganglionära neuroner i ryggmärgens lateralhorn. Detta ger bland annat vasokonstriktion i hud och extremiteter samt aktivering av brun fettväv. Hypotalamus aktiverar även skelettmuskulatur, vilket i extrema fall syns som frossa. Hypotalamus och andra delar av hjärnan aktiverar också värmesökande beteende som att ta på sig kläder eller dra en filt över sig.

INTEROCEPTION, RECEPTOR, FIBRER OCH LAMINA 1 NEURON

Känsla	Receptor	Fibrer	Lamina → överkorsning
Hetta	TRP1	C-fibrer	HPC (heat-pinch-cold)
Normala temperaturer	TRP3 och TRP4	Aδ-fibrer	HPC (heat-pinch-cold)
Köld	TRPM8	Aδ-fibrer	COOL
Smärta	???	Aδ-fibrer	NS (nociceptive specific)

OBS! Dessa har kommit på tentor.

MODULERING AV SMÄRTSIGNALERING

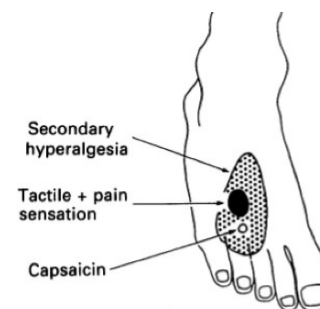
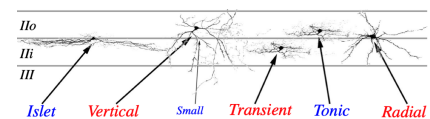
Modulering av smärtsignalering kan ske på **två vis**, och syftar till att både kunna öka respektive minska hur mycket ett smärtsamt stimuli känns. Det klassiska exemplet är soldaten som blir skjuten på krigsfältet. Primärt känner personen minskad smärta (för att hen ska kunna ta sig därifrån), men så fort förbandstältet och trygghet nås brakar den värsta smärtan lös.

Neurala kretsar i dorsalthornet - Bottom-up

Neuronkretsarna i dorsalthornet delas upp i lamina 1 och 2, då de är uppbyggda på olika vis:

1. Lamina 1 utgörs till 90% av excitatoriska interneuron
2. Lamina 2 består istället av olika definierade typer av interneuron, varav hälften är **excitatoriska** och hälften **inhibitoriska**.

Dessa är organiserade, men man vet inte så mycket detaljer kring detta ännu. Viktigt att ta med sig är att interneuronen i lamina 1 och 2 har kontakt med varandra, och kan påverka projektnsneuronen från lamina 1.

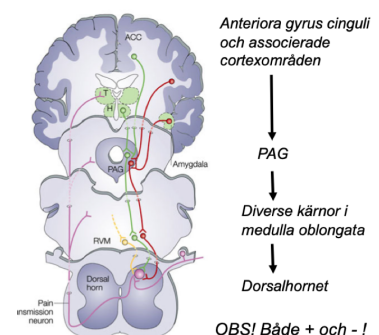


Hur kan neuronkretsarna i dorsalthornet modulera?

- **Sekundär hyperalgesia** → Exteroceptiva signaler via Aβ-axoner kopplar om i dorsalthornet och öppnar polysynaptiska förbindelser till normalt inaktiva neuron, vilket istället leder till en smärtsensation (interoception). Ett exempel på detta kan vara hudområdet runt ett sår, där beröring av huden enbart borde signalera beröring men istället upplevs som smärta (utan att några nociceptorer aktiverats perifert).
- **Smärta stör ut klåda** → Genom att klia aktiverar man nociceptorer vars signalering stör ut klådan
- **Kyla stör ut smärta** → Kylspray verkar hämma smärta, men man vet ej den exakta mekanismen

Descenderande kontroll - Top-down

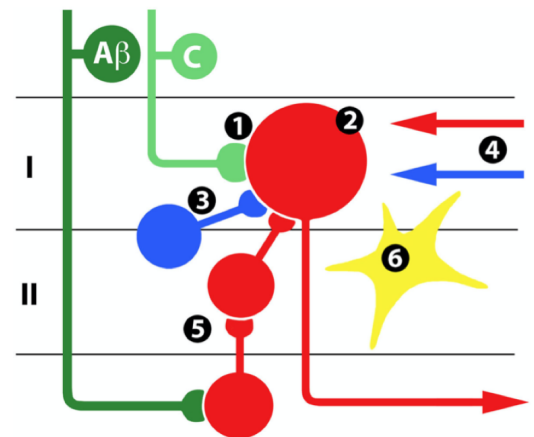
- Anteriora gyrus cinguli och associerade cortexområden kommer att kontakta PAG, som ligger i mesencephalon. PAG kommer i sin tur att kontakta diverse kärnor i medulla oblongata som går ned till dorsalthornet och reglerar dess signaler.



CENTRAL SENSITISERING - MEKANISMER

Mekanism som är beroende av pågående afferent impulsflöde. Ofta reversibel när skadan läkt och den inflammatoriska retningen upphört, men kan vid kronisk smärta bli kvar orsaka lidande hos personen. I det akuta finns det ett syfte - känslig i ett område runt omkring skadan så att man skall skydda det. Nedan följer 6 punkter kring hur central sensitisering kan uppstå:

1. **Potentiering av nociceptiva synapser** → antalet receptorer (LTP) → ökad signalering
2. **Förhöjd excitabilitet hos nociceptiva neuron** → förändrat genuttryck höjer vilomembranpotentialen (närmare tröskelvärde), vilket leder att en aktionspotential lättare fyras.
 - a. Detta kan även ske perifert → kallas **perifer sensitisering** och kan ske vid posttraumatisk neuropatisk smärta (mer om detta nedan).
3. **Minskad inhibition** → Prostaglandiner frisätts i bakhornet vid smärtstimulering, vilket leder till fosforyleringen av receptorer som annars inhiberar smärtsignalering
4. **Förändrad balans i descenderande excitation/inhibition (top-down)**
5. **Öppnande av normalt tysta synaptiska förbindelser** → Sekundär hyperalgesi (*se ovan*), synaptiska förbindelser mellan excitatoriska neuron och interoceptive neuron.
6. **Glia signalering** - vid kraftig smärtstimulering frigörs ämnen från gliaceller, främst astrocyter och mikroglia, vilket påverkar nervcellerna → potentierar synapserna

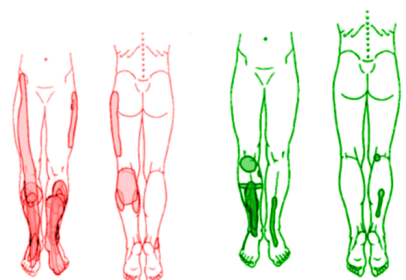


DYSFUNKTIONELL CENTRAL SENSITISERING?

Central sensitisering fyller flera syften i kroppen, framförallt när kroppen är skadad. Viktigt är dock att denna process är reversibel, så att individen inte fortsatt går och är överkänslig trots att skadan sedan länge är borta. Nedan radas en del indikationer på att en individ har en dysfunktionell central sensitisering:

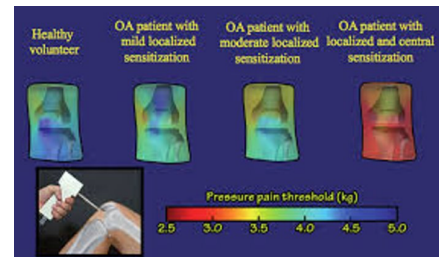
- Ökad känslighet jämfört med förut - hyperalgesi → med högre intensitet och duration
- Ökad känslighet för stimuli som annars inte upplevts som smärta → allodyni
- Fler symtom som depression, ångest, sömnstörning
- Spridning till flera områden
- Mindre effekt av läkemedel
- Sjukskrivning, låg livskvalitet

Risken med patienter som dessa är att vården riskerar att både över- och underbehandla, samt över- och underutreda på grund utav att deras symtombild är så bred. Man kan dessutom inte bevisa att smärtan är en överdriven nociception genom ex röntgen, utan det ända man gör är att utesluta andra faktorer som kan provocera fram smärtan.



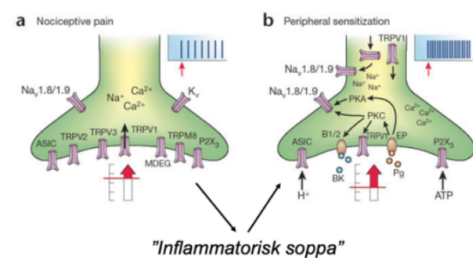
Dock nämnde föreläsaren att det finns två metoder för att tyda på **dysfunktionellt smärtsystem**. Detta är dock inget som används i kliniken utan enbart vid forskning.

1. **Koksaltinjektion** → sprutar in koksalt i tibialis anterior muskeln. Detta är smärtsamt även för **friska individer**. De med dysfunktionellt smärtsystem kan dock komma att uppleva smärta i det **andra benet** också, vilket rent fysiologiskt inte borde blivit påverkat. Detta tyder på att det perifera inte spelar någon roll utan att det är den centrala hämningen som inte fungerar som den ska.
2. **Trycktröskel** → applicerar tryck på knäleden hos de friska vs de med knäledsartros och mäter när trycksensationen övergår till en smärtsensation.



PERIFER SENSITISERING - K2

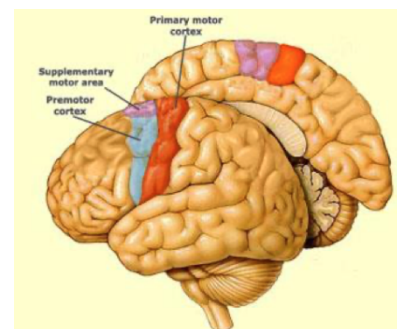
Viktigt att veta är att nociceptorernas känslighet kan variera. I periferin kan detta göras genom uppreglering eller nedreglering av receptorsyntesen. Vid ökat antal receptorer kommer den annars behagliga temperaturen i duschen kännas som smärta = sänkt smärtgräns på grund av fler receptorer.



MOTORISKA SYSTEM

I hjärnan kommer en tanke kunna omsättas i till en rörelse, och nedan följer ett generellt händelseförlopp (utan cerebellum och basala ganglier):

Prefrontala cortex är viktiga vid planering av en rörelse. Efter själva planeringen är gjord skickas signaler vidare till **premotorområdet**, som bland annat består av **premotorarean**, där den planerade handlingen översätts till ett rörelseprogram. Cellerna på denna nivå kodar dock inte direkt för en kontraktion av en viss muskel, utan aktiveras istället innan en rörelse ens är utförd. En annan del av premotorarean kallas **supplementära motor arean (SMA)** som själv projicerar till pyramidbanan. Här kan man få en störning vid operation i området som ger hyporeflexi men normal tonus, som får en symptomregress efter 1-2 veckor.



Premotorområdet skickar sedan i sin tur vidare informationen till **primära motorcortex (M1)**, vilket är den del som direkt kontakter motorneuron i ryggmärgens laterala framhorn via den **laterala corticospinala banan**. Denna bana är korsad och står för den finmotoriska delen av rörelsen.

Premotorområdet och primära motorcortex kontakter även nervceller i den retikulära formationen (belägen i hjärnstammen), vilka har till uppgift att projicera till ryggmärgens mediala framhorn (i detta fall via den **reticulospinala banan**). Denna bana styr grovmotorik, och framförallt i proximal muskulatur (djupa ryggmuskler) → ser till att en individ inte ramlar omkull vid tyngdpunktsförändring.

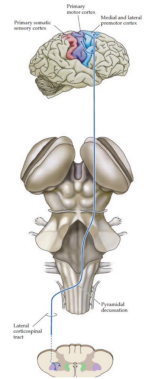
KORTIKOSPINALA BANOR

Det finns flera motoriska banor, vilka antingen kan vara direkta eller indirekta. De direkta sköter finmotorik (förutom en) och löper kontralateralt till de laterala delarna av framhornet. De indirekta banorna sköter grovmotorik (förutom en) och löper bilateralt (på båda sidor) till de mediala delarna av framhornet.

LATERALA KORTIKOSPINALA BANAN - PYRAMIDBANAN

Den **direkta banan** går direkt från primära motorcortex till spinala motorneuron och kallas för den **laterala kortikospinala banan** eller i mer vardagligt språk **pyramidbanan**. Denna bana är ensam i att sända de signaler som sköter finmotoriken i kroppen. Banan löper från primära motorcortex först igenom capsula interna (så banan kallas när den passera basala ganglierna), sedan via pyramiderna (i hjärnstammen) där de **ÖVERKORSAR** → löper kontralateralt. Därefter fortsätter de sedan ned till de **laterala motorneuronen** i framhornet.

- Det finns även den anteriora kortikospinala banan, men vilken enbart innerverar grovmotoriska rörelser.



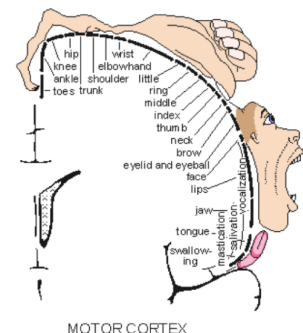
OBS! Banan löper i främre delar av tegmentum, vilka kallas för pedunculus cerebri.

SKADA PÅ NEDÅTGÅENDE/ÖVRE MOTORNEURON

Skador på **övre motorneuron** är vanligt, då det är en stor del av cortex som upptas av de motoriska områdena samt att dessa nerver sträcker sig hela vägen från hjärnbarken ned till den nedre änden av ryggmärgen. Skador på de nedåtgående motorneuron kan, oavsett lokalisering av skadan längs banan, ge upphov till en uppsättning symtom. Dessa kallas för "upper motor neuron syndrome".

Skador på motoriska cortexområden eller på de nedåtgående motoraxonerna i capsula interna orsakar en **omedelbar slapphet** i musklerna på den **kontralaterala sidan av kroppen och ansiktet**. Med tanke på motorsystemets topografiska arrangemang, hjälper identifiering av de specifika delar av kroppen som påverkats att lokalisera platsen för skadan.

I normala fall utövar övre motorneuron hämmande modulerade signaler på reflexkretsarna i ryggmärgen. Vid övre motorneuronskada försvinner dock dessa hämmande signaler, vilket gör att olika typer av reflexer överdrivs (**hyperreflexi**). Dessutom ser man **spastisk förlamning** samt man kan se **Babinskis tecken**.



SKADA PÅ NEDRE MOTORNEURON

När man talar om skada på nedre motorneuron pratar man om alfa-motorneuronen på ryggmärgsnivå ut till periferin. Det är till dessa neuron som omkoppling vid reflexer sker → därmed kan man lista ut att vid skador på nedre motorneuron ses **svaga reflexer**. Pyramidbanan är intakt, vilket gör att problemet sitter mellan alfa-motorneuronet i ventral/frontalhornet och periferin → överkorsningen har redan skett → **förlamningen** kommer att vara av **slapp och ipsilateral karaktär**.

SUBKORTIKALA BANOR

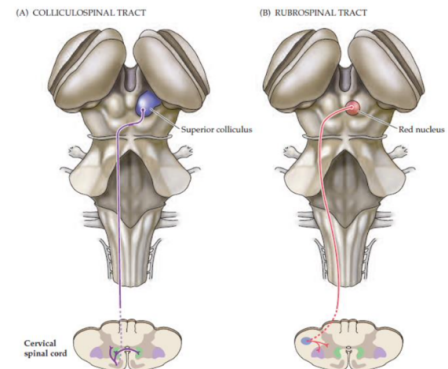
Från hjärnstammen löper ett gäng nervbanor ned till olika motorneuron i ryggmärgen, vilket är anledningen till att de kallas för subkortikala motorbanor. Dessa banor ansvarar i huvudsak för postural kontroll (nervsystemets förmåga att reglera kroppens orientering och stabilitet) och medrörelser (kompenserande rörelser). Från

hjärnstammen utgår fyra olika banor, vilka är de indirekta banorna eftersom signalerna INTE går direkt från primära motorcortex till motorneuron:

Tectospinala/colliculospinala banan

Förlopp: Får inflöde av synintryck och utgår från nucleus colliculus superior, dorsalt på mesencephalon, och överkorsar direkt i hjärnstammen. Kontakter motorneuron i den mediala delen av framhornet på båda sidor, vilka styr grovmotorik i bland annat de djupa ryggmuskulerna.

Funktion: Kroppslig orientering i förhållande till obearbetad syn-stimuli.



Rubrospinala banan

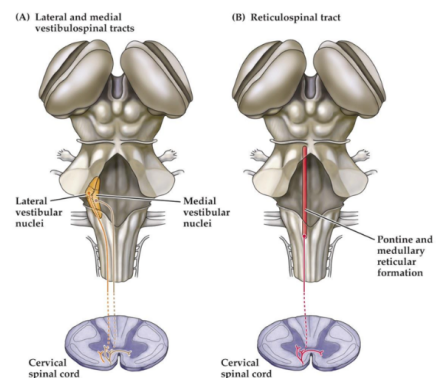
Förlopp: Utgår från nucleus ruber i mesencephalon, överkorsar och löper sedan till laterala motorneuron i framhornet.

Funktion: Styr motorneuron kopplade till finmotorik i övre extremiteter och är en back-up bana ifall laterala corticospinala banan skulle gå sönder.

Vestibulospinala banan

Förlopp: Får inflöde av balans och utgår från nucleus vestibularis medialis respektive lateralis. Löper sedan ipsilateralt ned och kontakter mediala motorneuron i framhornet på båda sidor.

Funktion: Har samma funktion som den tectospinala banan, bara att denna bana använder sig av balansintryck för att styra de djupa ryggmuskulerna samt stabilisera kroppen.



Reticulospinala banan

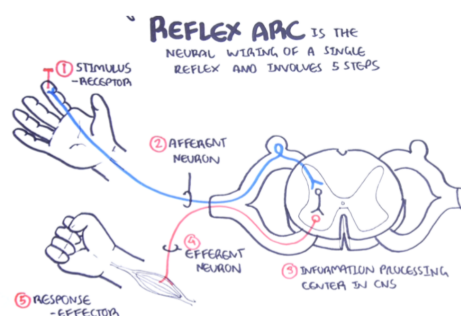
Förlopp: Utgår från den retikulära formationen i hjärnstammen och löper sedan ned och kontakter mediala motorneuron i framhornet på båda sidor.

Funktion: Styr grovmotorik av de djupa ryggmuskulerna, hållning samt även medrörelser, vilket är stabiliserande och kompenserande rörelser vid utförande av specifik rörelse (proximala muskler, nära kroppen). Exempelvis om du tänkar att du ska sträcka dina armar så långt framåt det bara går, så kommer muskler i både ryggen och benen aktiveras för att förhindra att du tippas framåt.

REFLEXER

Sensorisk input kan generera en motorisk output ut via PNS, utan att signalerna går upp till hjärnan. Detta beror på att det sker omkopplingar i lokala ryggmärgskretsar, och kallas för en **reflexbåge**. En reflexbåge kan delas upp i 5 steg:

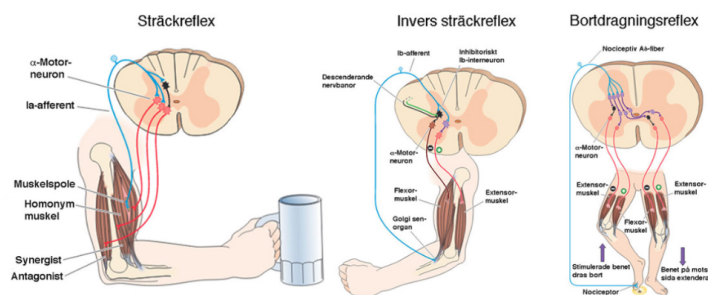
1. Receptor upptäcker stimuli
2. Signal färdas med afferent (sensoriskt) neuron till ryggmärgen (CNS)



3. CNS processar signalen lokalt i ryggmärgen
4. Efferenta motorneuron skickar signalen vidare till utsatt muskel
5. Muskeln agerar på signal → kontraherar

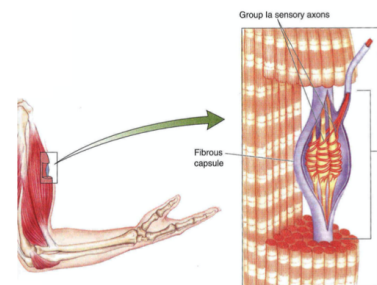
Reflexer finns till för att vi snabbt ska kunna reagera på afferent signalering från sensoriska receptorer. Då signalen kan ha detekterat något farligt för muskel eller vävnad måste den kvickt bearbetas. Det finns tre olika typer av sensoriska receptorer som genererar tre olika typer av reflexsvar (kan ses nedan):

- **Muskelspolen** → detekterar muskellängd → sträckreflex
- **Golgi senorgan** → detekterar muskelspänning → invers sträckreflex
- **Nociceptiv information** (smärtreceptorer) → detekterar smärta/vävnadsfara → flexorreflex/korsad sträckreflex/bortdragningsreflex



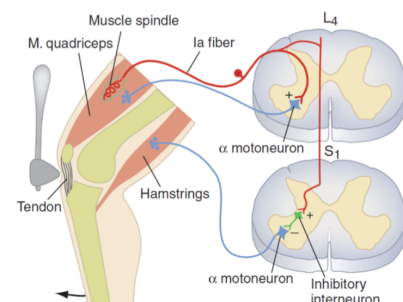
STRÄCKREFLEX

Denna reflex kommer få sin information från muskelspoler, vilka ligger inbäddade bland extrafusala muskelfibrer. En muskelspole är en liten sensorisk struktur, som även kan kallas modifierad muskelfiber eller **intrafusala fiber**. Runt spolarna lindar sig sensorisk tråd, samt kapslas in av en bindvävskapsel. Det finns två olika typer av afferenta nervfibrer, vilka oberoende av varandra signalerar in till ryggmärgen. Dessa kallas typ II och Ia, och mottar information från de tre intrafusala muskelfibrer; nuclear chain, static nuclear bag och dynamic nuclear bag.



HÄNDELSEFÖRLOPP

Vid en sträckreflex skickas sensorisk information till ryggmärgen, via någon av de två afferenta fibrerna, och synapsar mot ett motorneuron som aktiveras. Vid patellarreflexen, slås en reflexhammare på patellarsenan som då framkallar en liten sträckning i M. quadriceps. Detta detekterar muskelspolarna. Snabbt kommer de dynamiska intrafusala muskelfibrerna känna av detta, och skicka signaler via primära afferenter (Ia- fibrer). Monosynaptiskt kommer Ia fibern att synapsa excitatoriskt till ett alfa-motorneuronet, som vidare går till den muskelbuk som reagerat på sträckningen. Detta leder till en kontraktion i M. quadriceps → benet "sparkas framåt".



RECIPROK INHIBITION

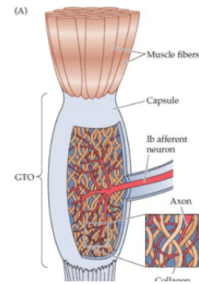
Om enbart ovanstående hade skett, hade även hamstrings utsatts för en sträckreflex då m. quadriceps drar ihop sig. Detta hade i sådana fall lett till att vi sparkat fram och tillbaka hela eftermiddagen. Kroppen har därför ett sätt att motverka detta genom kollaterala fibrer, vilket kallas **reciprok inhibition**. Dessa fibrer kommer istället att gå till inhibitoriska interneuron, som hyperpolariserar det motorneuron som går till den antagonistiska muskulaturen. **OBS!** Det finns inga inhibitoriska motorneuron, utan enbart inhibitoriska interneuron som inhiberar exciterande motorneuron.

INVERS STRÄCKREFLEX

Känslereceptorerna golgi senorgan sitter i övergången mellan muskelfibrer och sena, och har till uppgift att skicka information till centrala nervsystemet om senans belastning. Den består av kollagentrådar inkapslat i bindväv, där en afferent nervtråd letar sig in.

När muskeln sträcks kommer den afferenta nervtråden (Ib-fibrer) att pressas mot kollagenet, vilket leder till en aktionspotential. Senorganet kommer alltså inte känna av en förändring av längd, utan enbart spänningen i senan → golgi senorgan fyrar frekvent vid muskelkontraktion. Detta är viktigt för att:

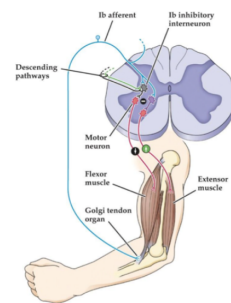
- Jämna ut belastningen mellan olika delar av muskeln
- Ge återkoppling till CNS gällande spänningsgrad



HÄNDELSEFÖRLOPP

Golgi från biceps aktiveras vid kontraktion av muskeln. Signal leds via myeliniserade Ib-fibrer till ryggmärgen, där den kopplas om till två olika interneuroner:

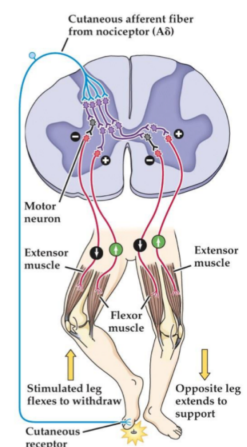
- Ett **inhibitoriskt interneuron** som inaktiverar alfa-motorneuronet till muskeln som registrerat spänningen i GTO (golgi senorgan)
- Ett **excitatoriskt interneuron** som aktiverar alfa-motorneuronet till antagonisten, vilket ytterligare minskar spänningen i GTO hos agonisten.



BORTDRAGNINGSPREFLEX

När vi får ett nociceptivt inflöde, dvs signaler om något att något smärtsamt stimulerar våra sensoriska receptorer utlöser vi en bortdragningsreflex/korsad sträckreflex. Aktiveringen av lokala kretsar i ryggmärgen syftar till att flektera den stimulerade extremiteten och extendera den andra extremiteten för att ge ett kompensationsmässigt stöd.

- Signalen går via A-delta fibrer till ryggmärgen, där de först kopplar om till interneuron för att sedan synapsa i alfa-motorneuron → polysynaptisk reflex (till skillnad från sträckreflexen).
- Det sker även en överkorsning till motsatt sidas alfa-motorneuron, där musklerna aktiveras/inhiberas tvärtom mot i det (ex. ben som bilden visar) som känt av smärtan.
- På samma sida som stimuli detekteras kommer extremitet att dras undan → flekteras



SPRÅK

Hodotopi är en dynamisk organisationen av det centrala nervsystemet som utgörs av en mosaik av kortikala, funktionella områden som är sammanbundna via parallella subkortikala nätverk. Detta, till skillnad från den klassiska modellerna på hur intryck bearbetas, fokuserar på bansystemen som är involverade i transport av information mellan kortexområden. När det kommer till språk finns det två viktiga bansystem som är viktigast. Det finns så klart en massa till, men föreläsaren tyckte dessa var viktigast.

Språk Intryck kommer att bearbetas och processas i bakre temboralloben. Därifrån löper

- Ventral stream - språkförståelse och logisk språkuppbyggnad
- Dorsal stream - bred projicering och bearbetar förståelse och uppbyggnad till ett motoriskt talat språk.
De viktigaste banorna här är;
 - Fasciculus arcuatus - expressiv afasi (Brocas area påverkat)
 - Fasciculus longitudinalis superior (SLF)

PROPRIOCEPTION

Proprioception innebär människans känsla för position och rörelse av sina egna kroppsdelar, vilket är extra viktigt vid komplexa rörelser. För att detta skall fungera måste signalerna gå fort, varvid de leds via tjocka fibrer in till ryggmärgen. Denna information mottas genom

- Muskellängd (muskelspole)
- Muskelspänning (golgi senorgan)
- Ledvinklar (ledreceptorer)
- Sträckningsgrad av huden (ruffini och merkel, extra viktigt i handen)

Målet är att skicka signaler till:

- Nervceller i ryggmärgen som modulerar rörelser och medierar reflex
- Cerebellum (spinocerebellära banor) och hjärnstam
- Baksträngskärnan/thalamus/SI

METODER FÖR AVBILDNING AV HJÄRNANS STRUKTUR

Det finns många olika metoder, även kallade modaliteter, för att avbilda hjärnan.

ULTRALJUD

Eftersom hjärnan täcks av kraniet är det svårt att studera hjärnan med ultraljud → används ytterst lite inom neuro. Det kan dock användas vid undersökning av nyfödda barn, då deras fontaneller ännu inte vuxit samman.

HUR FUNGERAR DET (LITE KORT)

Ljudvågor sänds in i kroppen med hjälp av en transducer och reflekteras mot de olika vävnaderna (som ett ekolod).

ANVÄNDNINGSSOMRÅDE

RÖNTGEN

Likt ultraljud är vanlig slätröntgen inte ett förstahandsval inom neurologin, då det inte ger så bra bild av det man vill studera.

HUR FUNGERAR DET (LITE KORT)

Röntgen är en elektromagnetisk vågrörelse, med kort våglängd och hög frekvens, som består av fotoner. Under deras färd genom människokroppen kan dessa dämpas mot olika vävnader, vilket då kallas för **attenuering**. En vävnads täthet avgör penetrationen av strålningen.

ANVÄNDNINGSMOMÅNT

- Angiografi
- Slangöversikt

DATORTOMOGRAFI

Till skillnad från de två ovan nämnda används datortomografi MASSVIS inom neurologin. "Tomo" betyder skikt, vilket är förklaringen till att denna röntgenform även kan kallas för skiktröntgen.

HUR FUNGERAR DET (LITE KORT)

Likt vid vanlig slätröntgen används joniserande strålning, där fotoner omvandlas till en elektrisk signal. Denna signal registreras av en digital detektion, som detekterar vävnadens absorption av/genomsläpplighet för röntgenstrålningen.

Vid studerande av bilderna i efterhand ses vävnaden i en gråskala (Hounsfield-skalan), som är proportionell till vävnadens densitet. Enbart med dessa bilder kan det dock ofta vara svårt att urskilja något, varpå kontrastmedel brukar användas.

UTAN KONTRASTMEDEL

Högsensitivitet för akut blödning, där färskt blod ses som vitt. I övrigt ses endast en gråskala, men som tenderar att oftast vara tillräckligt för att bedöma infarkter (men sämre än MR). Sensitiviteten för att upptäcka patologiska tillstånd i skallgropen/hjärnstammen är väldigt låg.

KONTRASTMEDEL

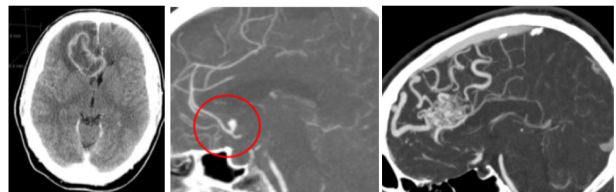
Syftet är att förbättra differentieringen mellan olika vävnadstyper. En särskilt bra fördel är att det INTE passerar blodhjärnbarriären → vid kontrast i hjärnparenkymet vet vi att det råder skada på BBB. Viktigt är även att känna till att intravenöst kontrast, som är det vanligaste att använda, INTE är samma sak som angiografi (går via ljumsken, sprutar kontrast och tar ögonblicksbild).

BRA TECKEN ATT HÅLLA KOLL PÅ

Bild 1: Tumör med barriärskada (ses lättast med intravenöst kontrastmedel)

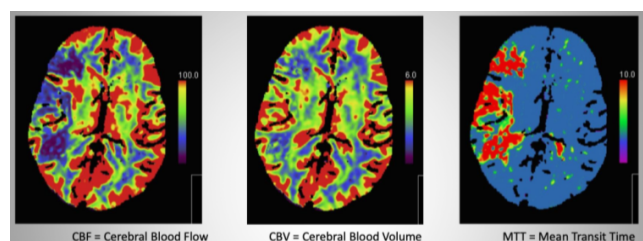
Bild 2: Aneurysm (ses lättast genom arteriell angiografi)

Bild 3: Arteriovenös missbildning/AVM (ses lättast genom arteriell angiografi)



DT PERFUSION

Används i strokesammanhang för att studera genomblödning i parenkymet, och i första hand vid infarkt för att kunna fastställa rimlig intervention. En mismatch mellan CBF och CBV kallas för **penumbra**, och är ett potentiellt räddningsbart parenkym. I bilderna till höger ses ett nedsatt blodflöde i vänster hjärnhalva, men ingen



förändrad blodvolym. Detta beror på att andra delar i närheten kompenserar.

FÖRDELAR VS. NACKDELAR

FÖRDELAR	NACKDELAR
Snabbt och tillgängligt (24/7)	Joniserande strålning
Få kontraindikationer	Kräver ofta kontrastmedel (kontraindikation vid allergi eller njursvikt)
Förhållandevis lättolkat	Oftast sämre diagnostiskt utbyte i jämförelse med MR
Morfologisk avbildning	

MAGNETRESONANSTOMOGRFI

Vid en MR förekommer ingen strålning, och heller inga rörliga delar i själva apparaten (till skillnad från DT). Det en MR gör är att denne detekterar vävnadens protoninnehåll snarare än densitet → bättre mjukdelsvisualisering. Denna undersökning tar dock oerhört lång tid, och är inget som används i det akuta skedet.

MAGNETEN ÄR ALLTID PÅSLAGEN

Innan en MR-undersökning måste patienten kunna garantera att denne INTE har några metallföremål i kroppen. Eftersom MR-kameran är en gigantisk magnet så kommer den kunna attrahera metallföremål, vilket kan påverka eventuella delars funktion i kroppen. På samma sätt får en undersökare inte medhava något metallföremål in i undersökningsrummet, då detta kan attraheras av apparaten.

OLIKA BILDTYPER

Med en MRT kan många olika bilder tas, men i och med det är den mer komplicerad att både utföra samt tolka. Av den anledningen struntar vi i det nu, ber till alla bilddiagnostiksgudar där uppe att det inte kommer på tentan och avvaktar till K6.

FÖRDELAR VS. NACKDELAR

FÖRDELAR	NACKDELAR
Ingen strålning, (oftast) ingen kontrast	Mer komplex tolkning och fler artefakter
Kan vid multipla frågeställningar lätt kombineras med andra sekvenser	Tidskrävande!
Större diagnostiskt utbyte i jämförelse med DT	Ofta sämre tillgänglighet
	Svårt vid klaustrofobi, orolig patient osv. kan kräva narkos
	Kontraindikationer (metallföremål eller vet inte)

NÄR SKA DU VÄLJA VAD?

Frågeställning	Metod
Akut stroke (blödning/infarkt)	DT - snabb och hög känslighet för blödning
Akut trauma	DT - snabb och hög känslighet för blödning och skelettskada
Djupa skador/DAI	MR - Mycket känsligare än DT för små slitskador i parenkymet, skador på hjärnstam och bakre skallgroten. Dessa patienter är sällan behov av akut undersökning.
Tumör	DT - ofta som första screening MR - för att mer exakt bedöma utbredning, spridning etc.
Aneurysm/AVM	DT angio
Sinustrombos	DT angio MR angio
Barn	DT - om trauma och riktigt akuta tillstånd MR - i alla andra lägen, främst av strålningskäl
Rygg	DT - för att bedöma skelettskada och andra skeletala förändringar MR - för att bedöma märgpåverkan, rotpåverkan, diskbråck, ligamentskada, hematoma osv.

NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR

Vad som kännetecknar neurodegenerativa sjukdomar är ett **smygande insjuknande** (vet ej när det började) med ett **progressivt förlopp** (gradvis sämre och sämre). Det sker en **selektiv död/dysfunktion** av nervceller som medför stor **förlust av kognitiva funktioner**. Övertid **förlorar patienterna sin autonomi** och **förmåga att klara sig själva**. Det är en grupp sjukdomar som i snitt **förkortar livslängden med 10-12 år** i snitt.

FELVECKNINGSSJUKDOMAR/AMYLOIDA SJUKDOMAR

Innan vi dyker in på de specifika sjukdomarna ska vi titta på den generella patogenesen kring hur felveckningar av proteiner leder till aggregat och sjukdom.

Proteiner som blivit felaktigt vikta eller inte är tillräckligt stabila, pga felveckning, kan inte längre utföra sin normala funktion. Situationen kan också vara sådan att det inte kan transporteras till rätt lokal, och därmed inte utföra sin normala funktion pga felveckning.

Dessa **felveckade proteiner kan därmed aggregera**, och gärna med andra komponenter vilket leder till amyloid sjukdom. **OBS!** Amyloidos avser enbart sjukdomar med extracellulära deponeringar, medan termen amyloida sjukdomar avser sjukdomar där proteiner aggregerar oavsett var deponeringarna sker.

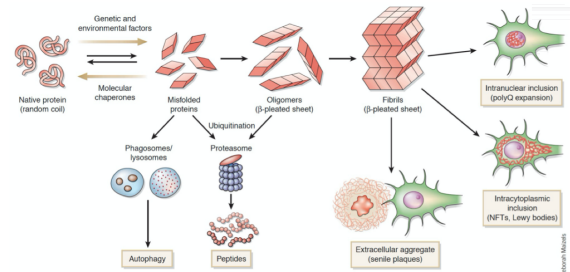
I neurodegenerativa sjukdomar tycks cellulära funktionen försämrats genom att **aggregerade proteiner interagerar med cellulära komponenter**. Denna försämring är associerad med **förhöjd oxidativ stress**, men mekanismen är okänd.

PATOGENES

Normalt sätt kommer proteiner att veckas, enligt konstens alla regler, så att de kan utföra sin funktion. Genetiska och miljöfaktorer kan ställa till det så att de blir felveckade, vilket cellerna oftast kan skydda sig mot genom att vecka upp och om dem genom chaperoner, alternativt degenerera dem genom proteasomen. Om detta säkerhetssystem dock inte fungerar kan det bildas

oligomerer → kan börja aggregera och bilda **fibriller**.

Oligomererna är den farliga formen som är ostabil och kan börja interagera med intracellulära strukturer. Oligomererna fungerar också som en "template" → som en mall för andra proteiner, som också börjar att väckas fel. Fibrillerna kan sedan bilda aggregat **intranukleärt, intracytoplasmiskt eller extracellulärt**.



CELLENS SKYDDSSYSTEM

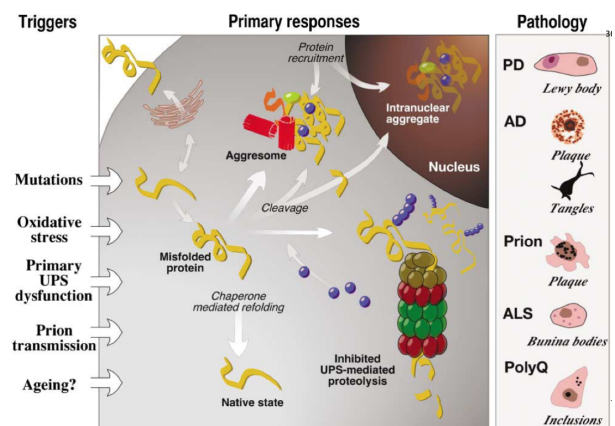
Felveckade proteiner identifieras normalt och tas bort från cellen, eller lagras i **aggresomer**. Till en början kan alltså många av aggregaten rensas undan genom **ökad autofagi**. Vad man däremot ser vid många neurodegenerativa sjukdomar är att autofagosomen, lysosomen sam autolysosomen inhiberas och inte längre kan utföra sin funktion → driver på aggregeringen ytterligare.

Dessutom ser man att retromeren, vars funktion är att sortera var i cellen material skall transporteras, förlorar viss del av sin funktion. Detta resulterar i att de små aggregaten hamnar på fel ställen → driver på så att ytterligare aggregat bildas.

GEMENSAM KARAKTERISTIKA

Ska man dra till med något av effekterna vid neurodegenerativa sjukdomar kan man alltid luta sig tillbaka på dessa:

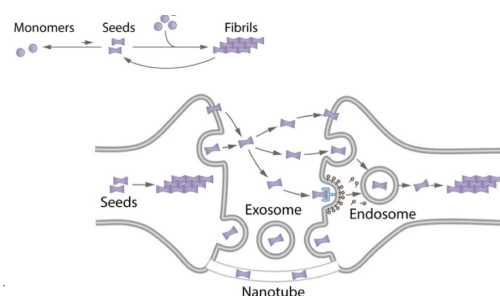
- Ökade oxidativa vävnadsskador
- Minskad mitokondrie och axonal transport
- Progressiv cellatrofi och apoptos
- Minskad neurotransmittor produktion
- Ökad mängd inflammatoriska cytokiner
- Ökad mängd inflammatoriska lipidmediatorer
- Ökad produktion av inflammatoriska cytokiner
- Ackumulering av abnorma proteinfragment.



Nedan går vi in specifikt på de olika sjukdomarna. Utöver dessa är även huntingtons och parkinsons sjukdom inkluderade, men de står under rörelseapparatusens sjukdomar.

PRION-LIKA EGENSKAPER

Man brukar tala om att neurodegenerativa sjukdomar sprider sig med prion-lik spridning. En prion är en infektiös partikel som består av ett felveckat endogent protein. Prionerna har förmågan att påverka normala exemplar av det endogena proteinet, så att de också antar en felveckad form och blir



"infektiösa". Prioner behöver alltså inte DNA eller RNA för att föröka sig men är beroende av tillgång till endogent tillverkade proteiner att omforma.

Prioner kan alltså tjuvåka på andra system som kroppen redan har, då framförallt exosomer som nervceller utsöndrar. Om det sprids till är ung och frisk klarar den av denna spridning utan problem, men om nedbrytningssystemet är lite kajko, som vi gått igenom ovan, så kan det ske en spridning av de felveckade proteinerna.

SPRIDNING RÄCKER INTE

Vad man däremot kommit fram till är att den prion-liknande spridningen inte kan vara hela sanningen. Sjukdomarna som vi kommer gå igenom nedan genomgår nästan samma process, med samma patologiska uppkomst → men ter sig helt olika, ger olika symtom och påverkar olika celltyper. Det rör sig alltså om en selektiv vulnerabilitet, där vissa genetiska anlag kan ha större risk för att ådra sig sjukdomarna. Återkommer under vardera sjukdom.

PRIONSJUKDOMAR

Dessa är snabbt progredierande neurodegenerativa sjukdomar som har några karaktäristika av infektiösa sjukdomar. Denna sjukdom beror av felveckat "prion protein" PRP. Detta leder till så kallade spongiforma förändringar histologiskt genom intracellulära vakuoler som innehåller proteinet i neuron och gliaceller. Detta är för att proteinets struktur ändras från ett alfa helix dominerat till en beta-sheet dominerad struktur, vilket gör den resistent för nedbrytning av proteinasas K.

Den vanligaste men ändå mycket ovanliga 1/1.000.000 prionsjukdomen är Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. Denna sjukdom beror antingen på sporadiskt (90% av fallen) att proteinerna börjar veckas fel eller att felveckade proteiner introduceras till patienten iatrogen. Familjära former av den här sjukdomen kan synas och beror av mutationer i PRNP genen som kodar för PRP. Kort om sjukdomen:

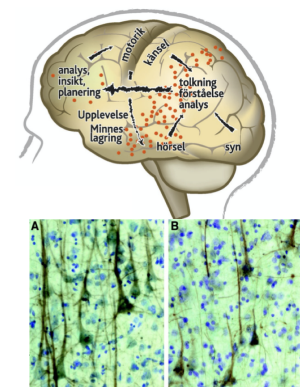
- Dyker ofta upp i 70 årsåldern
- Snabb progression av demens
- Minnesförändringar och beteende förändringar följt av snabbt demens progression med muskelkontraktioner som svar på stimulation
- Generellt så är överlevnaden 7 månader

ALZHEIMERS SJUKDOM

Alzheimers sjukdom är en typ av demens som leder till **progressiv kognitiv nedsättning** som beror på en ansamling av **extracellulära plack** med **neurofibrillära nystan**. Detta leder till störningar i olika neurotransmittersystem som leder till de kognitiva besvären:

- Acetylcholin
- Glutamat
- Monoaminerga

Bilden visar en normal hjärna (A) och en sjuk hjärna (B) där man ser betydligt färre nervceller (pyramidceller) och fler mikroglia, vilket tyder på neuroinflammatorisk process.



THE AMYLOID CASCADE HYPOTHESIS

Proteinet som ställer till med problem är amyloid beta prekursor protein (APP). APP är ett vanligt protein i hela kroppen. När proteinet klyvs kan det ge upphov till två typer av proteiner, ett som är amyloidogenetiskt (beta-amyloid) och ett som inte är det. Klyvningen är helt normal, men det är när balansen mellan de två rubbas som det kan ge upphov till amyloidos då **amyloida beta-sheets aggregerar** och bildar plack → stör kommunikationen mellan nervceller och orsakar hjärninflammation.

När en stor mängd beta-amyloid bildas så kommer det ske en ökning av fosforylering av tau. Tau-protein är viktigt för microtubulis stabilitet i axonen → tau är viktigt för axonal transport. Vid en hyperfosforylering, som sker vid alzheimers, så försämras alltså den axonala transporten.

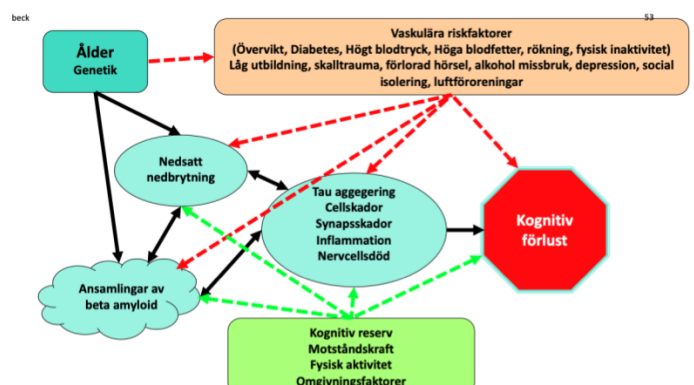
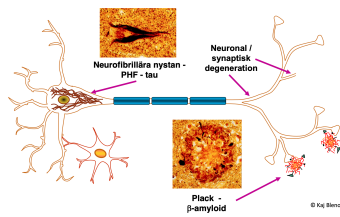
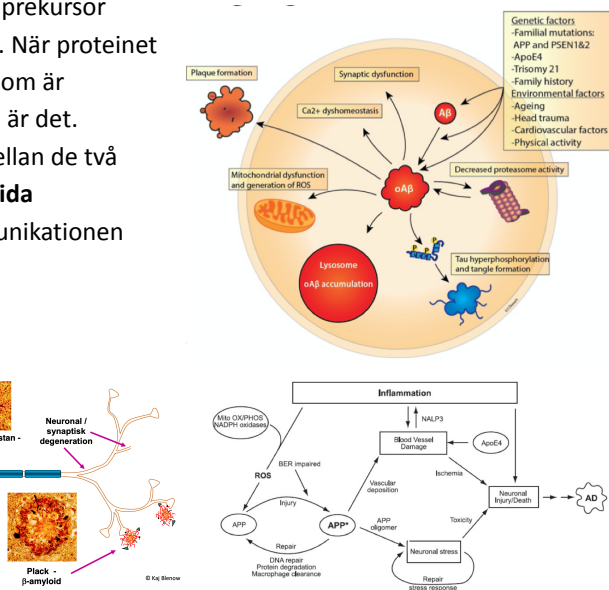
Hyperfosforylerat tau kan aggregera till paired helical filament, vilka i sin tur aggregerar till **neurofibrillary tangles (NFT)**.

Ju längre gången sjukdomen är så kommer det ske en annorlunda distribution av tau → går från axonal till cellkroppsfokuserad ansamling.

GENETIK

Apolipoprotein E → och då genotypen **ApoE4** är den största riskfaktorn för att ådra sig AD. ApoE är inte en autosomalt dominant gen men tros framförallt vara viktig i rollen för bortrensning av beta-sheets. Däremot krävs det stokastiska (slumpmässiga) faktorer som påverkar → bland annat ålder, livsstilefaktorer, neuroinflammation osv.

Det finns andra familjära mutationer i APP som ger en större riskökning, men det är mycket ovanligare vilket gör att det "orsakar" färre fall.



ALS

Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är en neurodegenerativ sjukdom som drabbar **övre motorneuron** från **motorcortex**, **hjärnstammen** och **nedre motorneuron** från **ryggmärgen**.

Namnet kommer från att **celldöd hos nedre motorneuron** leder till denervation och atrofi av musklerna (= "amyotrofisk"). "Lateral" kommer från att det främst är den laterala delen av ryggmärgen som drabbas → "tractus corticospinalis".



- Celldöd hos övre motorneuron leder till spastisk pares, hyperreflexicitet, pos. babinkis tecken.
- Ej sensorisk påverkan
- Ofta kognitiv påverkan som demens.
- Ej lång överlevnad.

Finns en ärftlig form hos 10%, autosomal dominant, symtom vid yngre ålder. Annars uppkommer ALS främst sporadisk, med polygenetisk påverkan. Den vanligaste (20% av fallen) är mutation i **"SOD-1"** → felveckning av protein → ansamlas i neuron → celldöd.

Stephen Hawking är undantaget som bekräftar regeln att man kan leva ett långt liv trots sjukdomen.

FRONTOTEMPORAL LOBE DEGENERATION

Frontotemporal lobs degeneration (FTLD) är en vanlig orsak till demens, särskilt hos de under 65 år. Beroende på var degenerationen startar kan man få olika uttryck av sjukdomen.

- **Frontotemporal demens** - Bilateralt, symmetriskt degeneration av prefrontal och främre temporalloberna som leder till sociala interaktions förändringar, empati förlust, apati och insikts tapp. Även Parkinsonism kan spela roll då atrofi i basala ganglierna kan finnas
- **Semantisk demens** - bilateral atrofi av temporallobsspetsarna → försämrar ordförståelsen och förmågan att rätt benämna olika saker (bil, nyckel etc).
- **Progressiv afasi** - Degeneration av området kring fissura sylvi → trögt och "upphackat" tal med många grammatiska fel.



PATOLOGI

- De flesta sjukdomar som ger FTLD syndrom-bild uppvisar inklusionskroppar som är **tau-positiva**.
- FTLD överlappar kliniskt och patologiskt med ALS bland annat.
- De flesta FTLD fallen orsakas av mutationer i generna för tau.

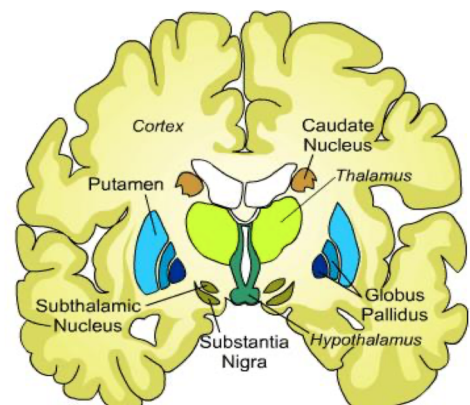
RÖRELSESJUKDOMAR

BASALA GANGLIER

Ligger basalt i hjärnan och är kärnor, trots att de heter ganglier (på grund av felbenämning en gång i tiden). Till dessa hör **nucleus caudatus** och **putamen**, som tillsammans kallas för **striatum**. Även **globus pallidus externa/interna**, **substantia nigra** och **nucleus subthalamicus** räknas till de basala ganglierna. Inklusionen till de basala ganglierna kan skilja sig mellan olika läroböcker.

De basala ganglierna har två viktiga uppgifter

1. **Motoriska systemet - cortex**
 - a. Initiering av rörelser
 - b. Modulering av rörelser - jämnhet, hastighet



2. Non-motorsystemet - frontallob, limbiska systemet

- Kognition - kan te sig dement, fast patienten inte är det vid skada på det basala ganglierna
- Emotion - svårt att uppleva/uttrycka känslor

De basala gangliernas funktion i de motoriska systemet är mycket dylikt **cerebrocerebellum-kretsen** som skickar signaler från cortex till diverse kärnor i pons, vilka vidareförs till cortex i cerebellum. Dessa signaler sänds sedan åter tillbaka till cerebrocortex. "Hur det var tänkt vs. hur det blev" – muskelminne.

RECAP - MOTORISK ORGANISATION

KORTIKOKORTIKALA KRETSEN

De basala ganglierna är inblandade i en corticocortical krets, från cortex till cortex, och som på engelska kallas för "**motor loop**". Kretsens uppgift är att endast släppa igenom en rörelse, medan närliggande konkurrerande rörelser filtreras bort. Kretsen kan delas in i två olika vägar, där båda vägar är beroende av dopamin som transmittorsubstans från det **nigrostriatala systemet** för normal funktion.

DIREKTA VÄGEN - ÖKAR rörlighet!

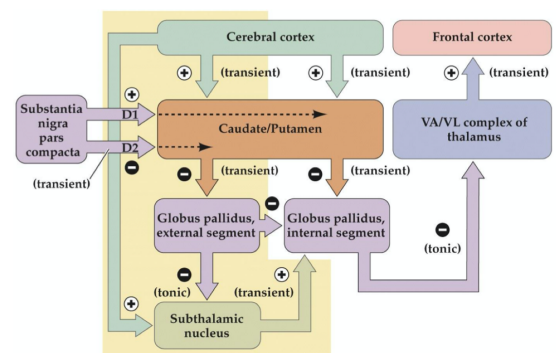
Globus pallidus interna är under basala omständigheter tämligen aktiv, och kommer då ligga på med en tonisk broms på thalamus så att motorcortex inte fyras. Därför kommer inte barken skicka igenom så många rörelse. Få rörelser tar sig igenom filtret! I aktivt tillstånd kommer cortex istället att skicka exciterande signaler till striatum (caudate/putamen), som gör att striatum aktiveras och därigenom hämmar globus pallidus interna som då blir mindre aktiv. Bromsen mot thalamus släpper en aning, vilket gör att exciterande signaler kan skickas tillbaka till cortex.

Det **nigrostriatala systemet** kan modulera denna väg genom att utsöndra dopamin till striatum, där striatala celler i den direkta vägen har dopamin D1-receptorer. Vid ökat inflöde av dopamin från substantia nigra förstärks hämningen från striatum på pallidus interna, vilket leder till en ökad rörlighet.

INDIREKTA VÄGEN - MINSKAR rörlighet!

Cortex kommer även att aktivera den indirekta vägen, där ett aktiverat striatum (utan dopamin) verkar hämmande på globus pallidus externa → hämningen på pallidus interna försvinner, thalamus hämmas av den indirekta vägen och det blir svårare för olika rörelser att ta sig igenom. En hämmad pallidus externa blir även oförmögen att utöva dess toniska hämning på den subthalamiska kärnan → aktiverande effekt på pallidus interna som då får en ytterligare ökad kraft att hämma thalamus.

Det **nigrostriatala systemet** kan dock även modulera denna väg, genom att de striatala cellerna i den indirekta vägen har dopamin D2-receptorer. Vid ökat inflöde av dopamin från substantia nigra minskar striatums hämning på pallidus externa. Detta leder till att globus pallidus interna hämmas, vilket i sin tur leder till **ökad rörlighet ÄVEN i den indirekta vägen**. Dopaminsignalering från det **nigrostriatala systemet** aktiverar således cortex via båda vägar.



SYMPTOMGRUPPER

Symtomgrupperna inom rörelsesjukdomarna är inte så många, men desto mer variabla. Symtombilderna kan kombineras på många vis och ge en komplex bild. Till vardera symtomgrupp kommer en typisk sjukdom att kopplas samman, vilket går in på djupet mer efteråt.

1. Dystoni
2. Chorea
3. Tics
4. Parkinsonism

DYSTONI - TORTICOLLIS

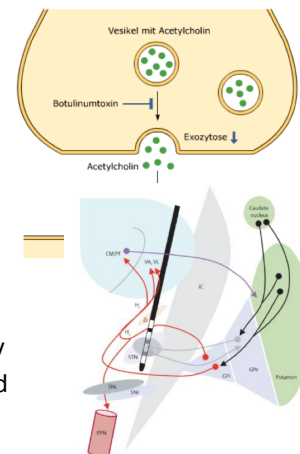
Dystoni är ett neurologiskt syndrom som karakteriseras av ofrivilliga, ihållande, stereotypa, ofta repetitiva samkontraktioner av antagonistisk muskulatur. Detta orsakar spastiska rörelser och abnorma ställningar. Syndromet kan vara väldigt smärtsamt då det bildas stora mängder mjölksyra och träningsvärk vid det konstanta kraftiga muskelarbetet.

Detta syndrom kan uppstå vid stroke, eller annan skada i striatum, pallidum och thalamus. En perifer nervskada eller trauma kan även förorsaka fokal dystoni. Man kan se en minskad aktivitet i globus pallidus interna, däremot vet man inte om det är den minskade aktiviteten som orsakar dystonin eller om dystonin orsakar den minskade aktiviteten.

BEHANDLING

BOTULINUMTOXIN

Om dystonin är fokal, dvs inte påverkar så stora delar av kroppen kan man behandla med botulinumtoxin, vilket i vardagligt tal kallas för botox. Botulinumtoxin är ett mycket potent nervgift som verkar genom att hämma nervsignaler som aktiverar muskulaturen. Detta görs genom att hindra frisättningen av signalsubstansen acetylkinin → muskeln slutar att kontraheras. Toxinet urspringer från början från bakterien **Clostridium botulinum**.

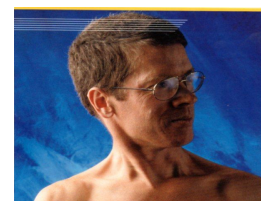


DBS - DEEP BRAIN STIMULATION

Men är fallet så att stor del av kroppen är påverkad får man istället använda sig av elektrostimulering. Denna elektrod placerar man i globus pallidus interna, som vid ökad aktivitet minskar antalet rörelser som "tar sig igenom filtret".

TORTICOLLIS

En vanlig typ av dystoni är torticollis som innebär en vridning av huvudet. Detta leder till en kraftig aktivering av sternocleidomastoideus, som på bilden kan ses som väldigt stor.



CHOREA - HUNTINGTON

Chorea är ofrivilliga onormala rörelser, sk dyskinesier. Termen chorea (härstammar från grekiskan) är väldigt dylikt koreografi, vilket härleds till att rörelserna som de drabbade har liknar dansrörelser.

Men hur skiljer sig dessa rörelserna mot dystoni? Vid chorea ser man snarare dynamiska rörelser som inte ger upphov till mjölksyra, muskeltillväxt och träningsvärk på samma vis. Här ser man snarare en ohämmad, konstant rörelse som ger upphov till att patienten ofta går ned i vikt.

HUNTINGTONS SJUKDOM

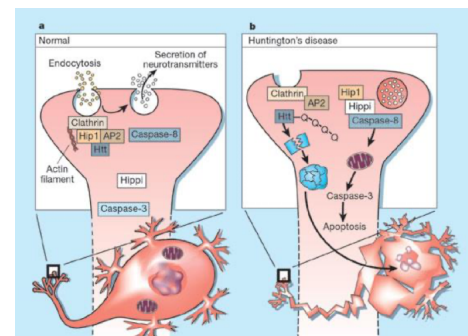
Huntingtons sjukdom är en ärftlig sjukdom som nedärvs **autosomalt dominant**. Detta innebär att sannolikheten att drabbas som barn där en förälder bär anlag (och därmed har sjukdomen) är 50%. Sjukdomen ger upphov till ofrivilliga rörelser som ofta i fingrar, tår och tunga. Med tiden progredierar de ofta till slingrande rörelser i extremiteterna. Även kognitiva symtom är vanliga.

HUNTINGTIN (HTT)

Huntingtin är ett protein med funktion för cellulär transport längs mikrotubuli och aktinskelettet. Det är dessutom viktigt för transkriptionsreglering samt inlagringen i autofagosomer.

Sjukdomen beror på ökat antal repetitioner av baserna CAG i genen för **proteinet huntingtin** (ja huntingtin inte huntington). I normala fall är dessa repeterade ca 6-34 ggr, medan det i personer med Huntingtons sjukdom ofta är betydligt mer → komplett penetrans om det finns mer än 42 repeats. Ju fler repetitioner man har, desto tidigare uppstår symtomen.

Repetitionerna skapar en förlängd svans, kallat **poly-Q**, på proteinet huntingtin vilket leder till klyvning och generering av toxiska fragment. Hur detta leder till celledöd är inte helt klart, men det finns en del ledtrådar. Glutamin-repetitionerna leder till en tendens att bilda aggregat, vilket kan spela in. Det kan också vara så att nedbrytningsfragment av det modifierade huntingtin är toxiska eller att glutamin-repetitionerna stör transkription.

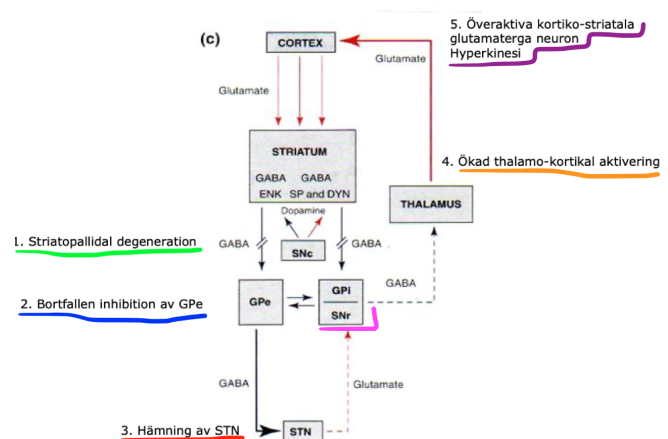


PATOFYSIOLOGI

Detta leder till att den direkta banan blir mycket mer aktiv

1. Striatum (nucleus caudatus och putamen) **degenereras**
2. Bortfallen inhibition av **globus pallidus externa**
3. Globus pallidus externa kan då hämma **subthalamiska kärnan**
4. Bortfallen aktiveringen av **globus pallidus interna** → hämmar inte längre thalamus

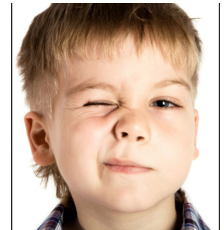
Detta leder till en ökad **thalamo-kortikal aktivitet** vilket leder till överaktiva kortikostriala glutaminerga neuron → **hyperkinesi**



TICS - GILLE DE LA TOURETTS

Tics är korta, stereotypa orytmiska rörelser eller ljud som ofta förekommer av en tvångskänsla. Dessa kan oftast hämmas volontärt, men oftast medför ticset en typ av lätnad för personen i fråga. Det finns tre kategorier:

1. Transitoriska tics - motoriska och ibland vokala. Duration under ett år → övergående
2. Persisterande tics - motoriska eller vokala men aldrig blandat. Pågår mer än ett år.
3. Gille de la Touretts
 - a. Multipla motoriska och ett eller flera vokala tics som pågår över 1 år



GILLE DE LA TOURETTS

Hos personer med gille de la touretts ser man hyperaktivitet, koncentrationssvårigheter, impulsivitet och emotionell labilitet. Detta tror man beror på en störning i limbiska indirekta banan med oförmågan att inhibera oönskat beteende.

Tics i barndomen är vanligt och är ofta en del av **utvecklingen**. Därav kan de vara svårt att skilja på touretts och utveckling i vissa faser av barns liv.

PARKINSONISM - PARKINSON

Parkinsonism karakteriseras av en triad som ofta drabbar ena sidan av kroppen före den andra;

1. **Viloskakningar (tremor)** - Skakningar uppkommer i vila, samt när en rörelse skall avslutas.
2. **Rörelsesvårigheter (hypokinesi)** - Rörelserna blir långsammare och svårare att sätta igång
3. **Stelhet (rigiditet) med kugghjulsfenomen** - muskler blir stela och hackiga. Stel mimik.

Kort och gott försvinner de spontana rörelserna och det krävs koncentration för att röra sig. Ett annat typiskt symptom är mikrografi, dvs. man skriver med allt mindre bokstäver som är mer uttalad i slutet av ord eller meningar. Sömnstörning är också vanligt vid Parkinson och anses vara orsakad dels av symptomen bradykinesi, muskeltkramp och rigiditet men också av en störd sömnkvalitet (insomnia och fragmenterad sömn). Vidare ses inte sällan en störd REM-sömn med förlust av muskelatoni och därmed rörelser under drömsömn. Ofta förekommer också nattliga hallucinationer eller livliga mardrömmar

För att sätta diagnosen parkinson måste man utesluta andra orsaker såsom alkohol, läkemedel (antipsykotika kan ge detta som biverkan), samt andra CNS sjukdomar. Då det inte finns några prover man kan ta för att fastställa diagnos är parkinson enbart en klinisk diagnos.

OBS! Vilotremorna skiljer sig mot **intentionstremor (även kallat essentiell tremor)** som är vanligt att se vid skador på **cerebellum (Tentafråga)**. Bra minnesregel för Parkinsonpatienter är att de har relativt lätt att dricka vatten, men har svårare för att dricka kaffe. Detta beror på att de måste stanna upp för att blåsa på kaffet → börjar skaka.

PARKINSON

Är en kronisk progressiv neurodegenerativ sjukdom som ger motoriskt – och ibland kognitivt – handikapp. Detta pga. degeneration av dopaminerga neuron i substantia nigra. Det finns dessutom ett antal atypiska varianter som inte blir bättre av dopamin tillskott:

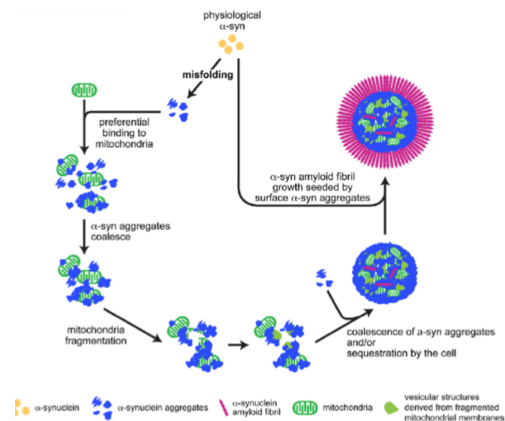
- Multipel systematrofi

- Progressiv supranukleär paralyse
- Kortikobasal degeneration

ALFA-SYNUKLEIN

När alfa-synuklein proteiner felveckas (se mer under *neurodegenerativa sjukdomar* om det generella förloppet) så bildas s.k. Lewy bodies, dvs inklusionskroppar med felveckat **alfa-synuklein**. Dessa är inklusionskroppar som lägger i neuron i substantia nigra pars compacta. Detta börjar som sagt oftast på ena sidan av hjärnan, vilket innebär KONTRALATERALA problem.

Men innan de lagras i lewykroppar så dräller oligomert alfa-synuklein runt och är toxiskt. Detta leder till oxidativ stress, ofullständig axonal transport, mitokondrie dysfunktion och synaptisk dysfunktion → nervceller degenereras. För att man ska **få diagnosen** parkinson måste man ha lewy bodies i nervcellerna, men detta kan man ju inte se förens personen avlidit. Alfa-synuklein kan spridas mellan celler, på ett prionliknande vis och därigenom inducera lewy body-patologi.



Så om man hittade en behandling som specifikt kunde ta bort Lewy Kropparna ur kvarvarande dopaminerga celler och även ta bort nya Lewykroppar varefter de bildades, hur hade sjukdomen utvecklats då? Det är inte säkert att detta hade gjort så stor skillnad. **Lösligt oligomert alfasynuklein är toxiskt**, så alfasynukleinet kan ha uträttat sin sjukdom drivande roll innan det fångas i Lewykroppar. Andra processer nedströms alfasynukleinet kan också ha satts igång på ett svårhindrat sätt. Slutligen är det inte säkert att alfasynuklein är den enda nyckeln till celldöden vid all Parkinsons sjukdom. Helt andra processer kan vara inblandade och då hjälper det inte nödvändigtvis att ta bort Lewykropparna.

ETIOLOGI

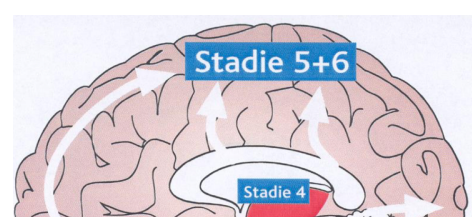
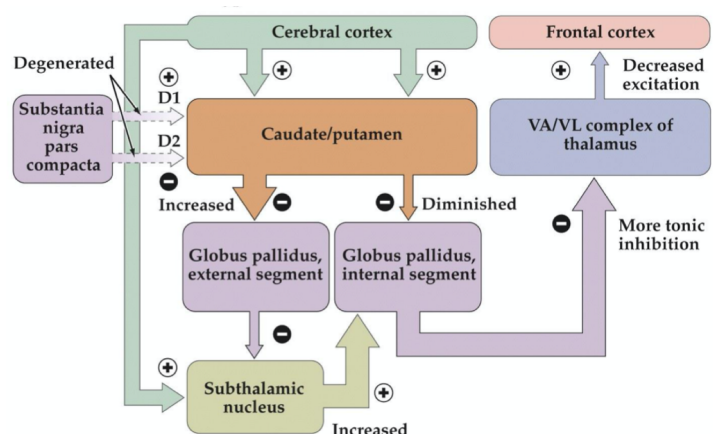
Parkinson är lite vanligare hos män och kan börja uppträda redan vid 30-40 årsåldern. Den vanligaste typen är idiopatisk, men det finns ärftliga former där man ser mutationer i alfa-synuklein, Parkin, LRRK2, PINK1 (**tentafråga**).

PATOFYSIOLOGI

(Läs om hur dopamin fungerar ovan i normalfallet). Vid Parkinson så ses en degeneration av substantia nigra pars compacta → vilken normalt hjälper till att initiera rörelser och nu blir de alltså minskad motorik.

Alltså kommer D1 receptor inte kunna påverka direkta vägen och D2 inte indirekta vägen → motoriska fel pga. för lite dopamin i systemet.

Den rena dopaminerga celldöden kan dock inte förklara all problematik vid Parkinsons sjukdom.

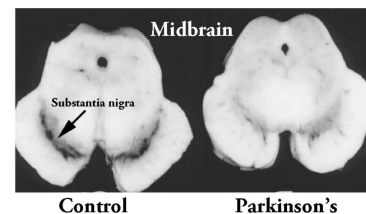


En hypotes för patogenesen vid Parkinsons sjukdom är att näsan utgör en port för patologin och att sjukdomen "sprider sig" från luktsystemet till övriga delar av hjärnan. Man talar ibland om "prion-lik" spridning. Spridningen brukar man dela upp olika stadier där det första är luktsinnet och vissa kärnor i hjärnstammen påverkas.

- **Bulbus olfactorius degenereras** → många upplever anosmi årtionden innan nästa symtom av sjukdomen, vilket beror på en degeneration av nervceller i bulbus olfactorius. Dopamin nyttjas som transmittorsubstans. Sekundärt kan viktnedgång uppstå.
- **Serotonerga projektioner** → Raphekärnan påverkas i senare skeden, vilket kan ge svårigheter med emotionsregleringen då serotonin projektioner till frontal cortex är viktiga för den regleringen. Serotonerga projektioner är också viktiga till basala ganglierna för att kontrollera rörelser.
- **Noradrenalin projektioner** → locus coeruleus drabbas också, vilket har funktioner vid kognition, humör och emotioner. Här kan man se en samsjuklighet hos de med parkinson och depressiva sjukdomar.
- **Hjärnstammen** → här regleras blodtryck → kan få ortostatisk hypotension vid långt gången parkinson.

UNDERSÖKNINGAR

Diagnosen är ffa klinisk, men man kan se tecken på en minskning av det område som producerar dopamin i hjärnan (substantia nigra) på MRT bilder. Spinalvätskeanalys kan också visa en relativ brist på dopaminets nedbrytningsprodukt **HVA**.



BEHANDLING

Vid behandling syftar man till att öka mängden dopamin för att främja rörligheten. Dopamin kan däremot inte ges i ren form då det inte kan passera blodhjärnbarriären, varvid man ger L-DOPA. Dessutom ger man carbidopa.

- **L-Dopa:** Är en dopaminprekursor som omvandlas till dopamin
- **Carbidopa:** Hämmar omvandlingen av L-dopa till dopamin i perifer vävnad, men ej i CNS då den ej passerar blod-hjärnbarriären. Utan carbidopa skulle endast en mycket liten del av det L-Dopa som administreras nå CNS, vilket skulle kräva högre doser och därmed bieffekter p.g.a. perifert dopamin

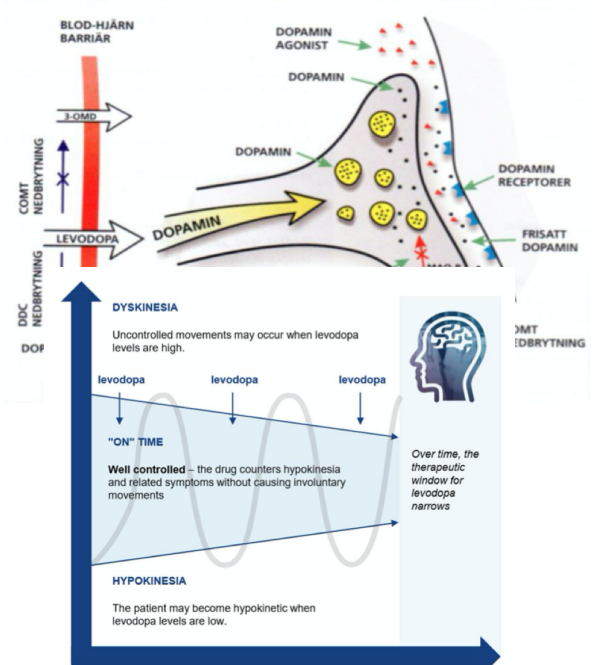
Exempel på preparat **Madopark**

VILKEN EFFEKT KAN UPPNÅS I OLIKA FASER AV BEHANDLINGEN?

Tidig fas: Symtomfrihet. Jämn frisättning av dopamin 2-5 år.

Fluktuationsfas: Jämn LM-effekt. Dosglapp, dystoni, överrörlighet. Samma goda effekt fås inte längre.

Komplikationsfas/ON-OFF syndrom - I sent skede av sjukdomen efter kanske 15-20 år avtar dopaminets effekt och man kan se s.k. on-off fenomen när patienten blir alldeles stel omväxlande med överrörlighet. Tätare dosintervall av medicineringen kan hjälpa något. Kan drabbas av svår tremor, ortostatisk hypotension, hallucinationer och förvirring.



OBS! Med tiden smalnas det terapeutiska fönstret för L-DOPA av, vilket ökar risken för biverkningar (dyskinesi och hypokinesi). Anledningen till detta förklarades rätt luddigt av föreläsaren, men som hävdade att receptorerna med tiden blir svårare att aktivera (pga förändrad lokalisering i spalten). Receptorerna kommer även att öka i antal, så när den förhöjda dosen väl aktiverar receptorerna ökar risken för att aktivera "för många".

NEUROPATI OCH PNS-DIAGNOSTIK

Neuropati är ett sjukdomstillstånd i kroppens nerver, vilket kan drabba både ytliga känselnerv (sensoriska) och nerver som har till uppgift att styra muskler (motoriska). Begreppet **polyneuropati** innebär att det är flera av kroppens nerver som är påverkade.

VANLIGA ORSAKER TILL NEUROPATI

- **Diabetes mellitus**
- **Hög alkoholkonsumtion**
- **Autoimmuna sjukdomar** - ex. Guillain Barrés syndrom (inflammatorisk polyneuropati)
- **Mekaniska skador**
- **Kobalaminbrist**

KLASSIFICERING AV NERVFIBRER

Nervfibrer kan både klassificeras efter bokstäver och siffror (se bild), där bokstäver är det som främst används inom kliniken.

- **A-alfa** - de nervfibrer med snabbast ledningshastighet i kroppen. De är tjockt myeliniserade och löper till muskler samt från muskelreceptorer (muskelspole och golgi-senorgan)
- **A-beta** - aningen långsammare och tunnare än alfa. Löper från tryck-, berörings- och vibrationsreceptorer i huden (exteroception).
- **A-gamma** - ännu lite långsammare och tunnare, och sköter efferens till muskelspolen (så att denne följer muskelns kontraktion/relaxation).
- **A-delta** - de långsammaste och tunnaste myeliniserade av de fyra A-fibrerna. Leder afferent information om smärta och köld.
- **B-fibrer** - mindre myeliniserade än A-fibrerna, och därmed även långsammare. Dessa neuron hittas preganglionärt i det autonoma nervsystemet
- **C-fibrer** - omyeliniserad och klart långsammast ledningshastighet av alla nervfibrer. Dessa hittas i postganglionära autonoma nervsystemet, smärtfibrer och värmefibrer.

Tabell 2.1

Fibertyp	Alternativ indelning	Diameter (μm)	Hastighet (m/s)	Exempel
A-fibrer				
A α	Ia, Ib	12–20	70–100	Nervfibrer till muskler, fibrer från muskelreceptorer
A β	II	5–12	30–70	Fibrer från tryck-, berörings- och vibrationsreceptorer i huden
A γ		3–6	15–30	Efferens till muskelspolen
A δ	III	2–5	12–30	Smärtfibrer, köldfibrer
B-fibrer		3	3–15	Preganglionära autonoma fibrer
C-fibrer	IV	0,3–1,3	0,5–2	Postganglionära autonoma fibrer, smärtfibrer, värmefibrer, fibrer från ergoreceptorer

I KLINIK

Grova fibrer, såsom A-alfa och A-beta, är "lätta" att undersöka och diagnostisera, till skillnad från de mer tunna fibrerna.

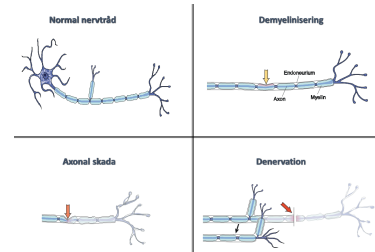
OLIKA NERVSKADOR

Demyelinisering - axonet är intakt, men myelinet är skadat. Det kan antingen vara ihoptryckt eller borta på grund av patologiskt tillstånd. Vid komplett demyelinisering upplever patienten det som att "gå på kuddar".

Axonal skada - axonerna angrips antingen mekaniskt eller av en sjukdom → omyeliniserade C-fibrer kan endast drabbas av denna typ (om inte nästa)

Denervation - komplett avskärning av en nerv

OBS! I dagsläget finns det inget sätt att bota neuropati, utöver att kirurgiskt lätta på tryck eller sätta ihop nerver.



KLINISK NEUROFYSIOLOGI

Inom vården sköter klinisk neurofysiologi diagnostik av sjukdomar/skador i nedanstående delar av kroppen, och i följande avsnitt kommer de röda att beröras. Metodiken för diagnostik bygger oftast på registrering av elektrisk aktivitet.

- Hjärna
- Ryggmärg
- Perifera nerver
- Muskler

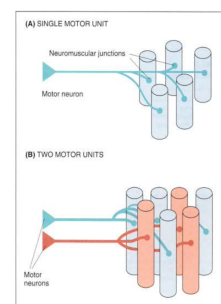
METODER

Det finns flera metoder som används inom klinisk neurofysiologi, men när det gäller neuropatier används primärt elektromyografi (EMG), nervledningshastighetsbestämning (NHB) samt känseltrösklar.

ELEKTROMYOGRAFI (EMG)

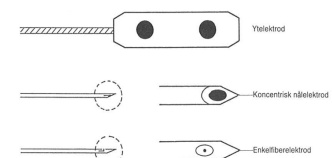
EMG utförs vid misstanke om skador/sjukdomar i perifera nerver eller muskler, och den tydligaste indikationen är **muskelsvaghet**. EMG kan i dessa lägen hjälpa till att differentiera om problematiken sitter i PNS eller CNS.

Det anatomiska underlaget för denna metod är att muskler består av **motoriska enheter** (se bild), där en motorisk enhet utgörs av ett motorneuron och dess tillhörande muskelfibrer. I muskler som kräver finmotorik, såsom i handen, är de motoriska enheterna små → varje motorneuron innerverar endast ett få muskelfibrer, och i mer posturala muskler, såsom ryggmuskler, är de motoriska enheterna mycket större.



EMG-SIGNALEN

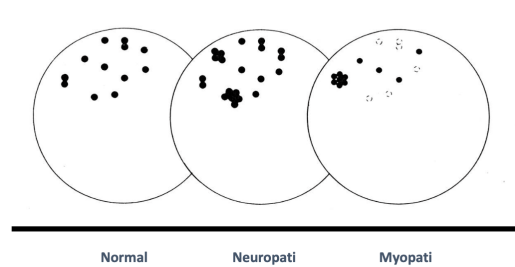
För att detektera en EMG-signal används EMG-elektroder, vilka kan se ut på olika vis (se bild till höger). En ytelektrod placeras på huden, och kan användas på vårdcentral, medan en koncentrisk nål sticks in i en muskel och används



enbart av läkare på kliniskt neurofysiologiska avdelningen. En enkelfiberelektrod används ytterst sällan.

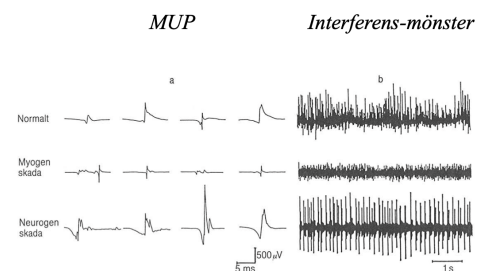
Vid aktivering av en motorisk enhet kan en **MUP (motor units potential)** uppmätas, och beroende på utslaget utseende kan olika diagnoser ställas:

- **Stora MUP** → neuropati. Vissa nerver fungerar sämre, vilket tvingar friska nerver att innervera fler muskelfibrer än normalt. Detta kallas för reinnervation, då de motoriska enheterna växer. Signalen blir även av denna anledning större i respektive nerv, på grund av att denna behöver "försörja" fler muskelfibrer (bredare och högre på EMG-bilden).
- **Små MUP** → myopati. Muskeln består av färre muskelfibrer, vilket leder till att varje nerv i snitt innerverar färre muskelfibrer än normalt. Detta leder följaktligen till att signalen i neuronerna blir lägre.
- **Bortfall av MUP** → denervation



Vid undersökningen registreras EMG-signaler i följande ordning:

1. Registrering i avslappnad muskel
 - a. Finns spontan aktivitet? Detta tyder isåfall på nervskada
2. Registrering vid lätt kontraktion
 - a. Hur förändras MUP när fler och fler motoriska enheter kopplas på?
3. Registrering vid maximal kontraktion
 - a. Interferensmönstret studeras



NERVLEDNINGSHASTIGHETSBESTÄMNING

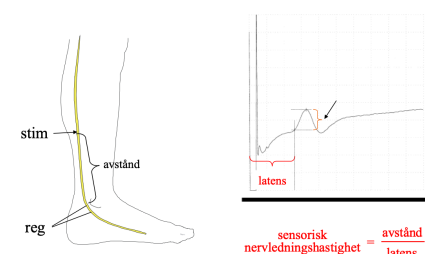
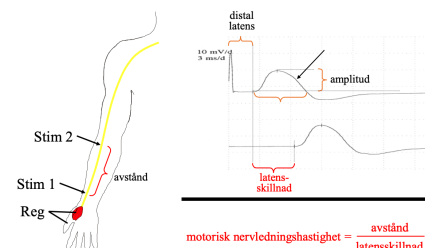
Denna undersökning utförs på samma indikation som EMG, om det råder misstanke om skada/sjukdom i perifer nerv. Till skillnad från EMG undersöks i detta test endast nerverna och INTE musklerna (även fast de kan användas som registreringspunkt). Vad kan upptäckas med NHB?

- Långsammare nervledningshastighet tyder på **demyelinisering/minskad axondiameter**.
- Lägre registrerad amplitud av en signal tyder på **axonal skada**.

NHB-SIGNALEN

För att detektera nervledningshastigheten och signalens amplitud stimuleras en perifer nerv elektriskt, och beroende på om man är ute efter den sensoriska eller motoriska nervledningshastigheten görs detta på lite olika sätt:

- **Motorisk neurografi** - En perifer nerv stimuleras elektriskt på punkt (1), och latensen till registrering i en muskel noteras. Därefter utförs samma procedur, men med elektrisk stimulering på punkt (2). Avståndet mellan punkt 1 och 2 mäts, samt differensen mellan de två latenserna (=latensskillnaden) beräknas. Avståndet divideras därefter med latensskillnaden, vilket ger den motoriska ledningshastigheten.



- **Sensorisk neurografi** - Likt ovan stimuleras en perifer nerv på ett ställe och registreras på ett annat. Detta behöver dock endast göras på en punkt, varpå den sensoriska ledningshastigheten beräknas som avstånd dividerat med latens. **OBS!** Detta utslag är dock svårare att mäta, då den elektriska signalen är tusen gånger svagare än den motoriska. Omätbara fibrer med neurografi är de **omyeliniserade**.

OBS 1! En inflammatorisk neuropati kommer alltså på neurografi påvisa nedsatt ledningshastighet, men normal amplitud.

OBS 2! Abnormalitet kan ses vid demyeliniserande processer, både lokala och generella. Exempel är polyneuropati, Guillain-Barré och lokal nervkompression (såsom karpaltunnelsyndrom).

SENSIBILITET/KÄNSEL

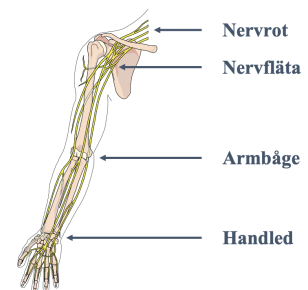
Om du enbart vill undersöka en patients sensibilitet kan du testa olika modaliteter:

- Beröring med monofilament
- Smärta med något vasst (tandpetare)
- Vibration med stämgafl
- Temperaturkänslighet med ett varmt respektive kallt föremål

Det går specifikt även att undersöka **temperaturtröskeln**, där patienten får känna på en liten apparat som kommer att skifta temperatur (antingen varmare eller kallare). När patienten upplever en temperaturskillnad trycker denne på en knapp → en patient med neuropati trycker betydligt senare än en frisk individ.

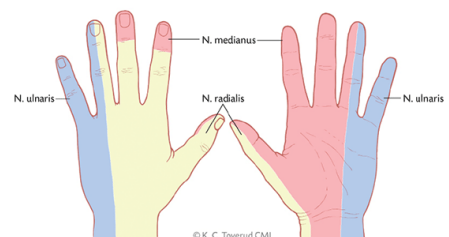
MEKANISK PÅVERKAN

Bilden till höger visar vanliga skadeställen, där inklemning av n. medianus (karpaltunnelsyndrom) är det klart vanligaste. Inklemning av n. ulnaris i armbågen är även den en vanlig sökorsak. I bilden visas även plexus brachialis och spinalnerven, och vid problematik i dessa områden är det svårare att mäta med mätutrustning (inte lika lätt att komma åt med elektroder).



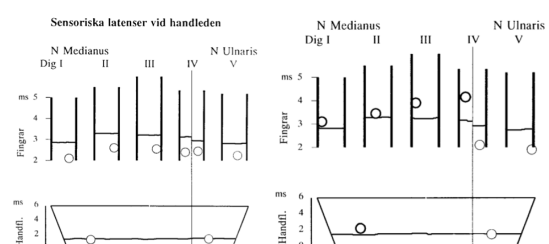
KARPALTUNNELSYNDROM

I karpaltunneln (under ett ligament) löper **n. medianus** tillsammans med nio stycken muskelbukar från **m. flexor digitorum superficialis** och **profundus** samt **m. flexor pollicis longus**. Med anledning av att dessa strukturer löper under ligament kan det i vissa lägen bli trångt → nervpåverkan. Vanliga symptom är domningar i handen (se bild), för att med tiden ge smärtor i hela armen. Dessa smärtor tros dock vara sekundära till att handen används på annat sätt vid karpaltunnelsyndrom.



DIAGNOSTICERING

För att kunna ställa diagnosen karpaltunnelsyndrom görs en NHB, där den sensoriska ledningshastigheten mäts. Stimulering görs då, i tur och ordning, i handflatan samt på alla fem fingrar (två ggr på pekfingeret) och registreras i handleden. I vänstra bilden ses latenser som ligger under



“gränsen” (=normalt), medan det i den högra bilden ses latenser som överskrider “gränsen” (=patologiskt).

OBS! Anledningen till att det i den patologiska bilden är några punkter som ligger under gränsen är att dessa områden innerveras av n. ulnaris → inte påverkad vid karpaltunnelsyndrom.

MYASTENIDIAGNOSTIK

Myasteni innebär uttröttbarhet och svaghet i muskler, och en sådan diagnos kan ställas med hjälp av myastenidiagnostik. Denna undersökningsmetod utförs med **repetitiv nervstimulering** och mätning av muskelsvarets storlek. Ingen dekrement (minskning av amplituden) tyder på normal funktion, medan dekrement över 10% tyder på myasteni.

Myastenia gravis orsakar en **abnorm muskeluttröttbarhet**, och detta på grund av att kroppen bildat autoantikroppar mot de postsynaptiska acetylkolinreceptorerna (nikotinerga). Efter vila tenderar musklerna att fungera bra då det finns mycket ACh i synapsspalten, men vid upprepad användning av musklerna minskar ACh i spalten vilket gör att fortledningen av signaler börjar fungera allt sämre. **OBS!** Tillståndet behandlas med **acetylkolinesterashämmare**.

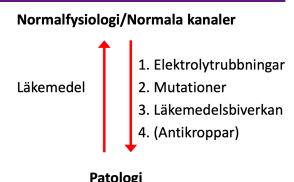
PROJICERAD VS. REFERERAD SMÄRTA

Refererad smärta eller “referred pain” tros bero på att smärtfibrer från inre organ kontakter nervceller i ryggmärgen, som också får nociceptivt inflöde från huden eller rörelseapparaten. Eftersom man oftare har ont i huden/rörelseapparaten kommer hjärnan tolka smärtan som att den kommer därifrån.

Projicerad smärta/neuropatisk smärta beror på en nervskada, där smärtupplevelsen projiceras till den skadade strukturens innervationsområde. Det är således viktigt att konceptuellt skilja på refererad och projicerad smärta. Exempelvis kommer en tumör i plexus brachialis kunna ge smärta från armen, då hjärnan tolkar att smärtan “mer troligt” kommer från armen än den nervskada tumören förorsakar i plexat.

JONKANALERS ROLL I SJUKDOM OCH BEHANDLING

Jonkanaler är inblandade i både normalfysiologi samt patologi. Elektrolytrubbningar, mutationer och läkemedelsbiverkningar är faktorer som kan påverka jonkanaler att driva fram sjukdom. För att vända denna trend har det dock utvecklats läkemedel som kan reversera detta.

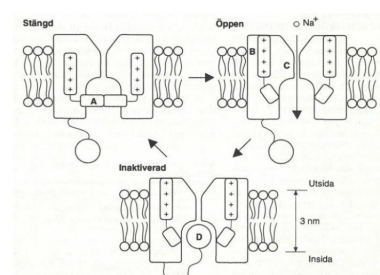


REPETITION K2

HUR FUNKAR JONKANALER?

ÖPPEN, STÄNGD ELLER INAKTIVERAD

1. En port (A) på insidan av kanalen håller denne stängd så att inga joner tar sig igenom.
2. Vid någon form av stimuli, likt ovan nämnt, kan porten öppnas (C) → joner strömmar igenom
3. En positivt laddad spänningssensor i kanalens periferi (B) kan göra kanalen känslig för membranspänning. I vila är



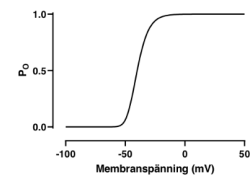
spänningssensorn attraherad av insidans negativa spänning → befinner sig i ett nerläge (stängd). Om insidan blir positivt laddad repelleras spänningssensorn till utsidan och drar då med sig porten så att kanalen öppnas (öppen). I det öppna läget kan fotbojan sedan inaktivera kanalen (inaktiverad).

4. Kanalen kan därefter stängas på två olika sätt:
- Den vanliga porten stänger till följd av minskad stimuli.
 - Kanalen pluggas igen av "fotbojan" (D), vilken inaktiverar kanalen under pågående stimuli. En inaktiverad kanal kan alltså inte släppa igenom joner trots stimuli.

OBS! Na⁺-kanaler kan inaktiveras, medan K⁺-kanaler endast kan stängas.

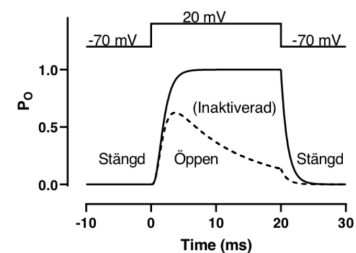
EN AKTIONSPOTENTIAL

Jonkanaler skapar membranpotential, vilken utgör skillnaden mellan ut- och insidan. Dessa kanaler kan öppnas av olika stimuli - såsom förändrad membranpotential, ligander, sträckning och temperatur.



De flesta spänningsaktiverade kanalerna är stängda vid vilospänning (-70mV) och öppnas vid mer positiva spänningar. Desto högre spänning → större sannolikhet att kanalen är öppen (enligt diagram till höger).

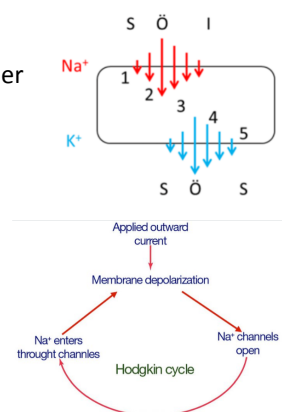
När membranpotentialen plötsligt ändras från en (negativ) vilospänning till en positiv spänning (ex +20 mV) så öppnas den intracellulära porten (heldragen linje i bilden) → joner kan då flöda genom kanalen. När membranpotentialen sedan återställs till vilospänning stängs kanalen igen (spänningssensorn åker till ett nerläge och därmed stängs porten). Typiska tidförlopp för öppningen är runt 1 ms, men betydligt långsammare öppningar förekommer för vissa kanaler. Om kanalen har en fotboja (ex. Na⁺-kanaler) kommer dessa börja att inaktiveras innan alla hunnit öppna sig. Därmed når sannolikheten att kanalen är öppen aldrig upp till 1 (se streckad linje nedan).



HODGKINS CYKEL

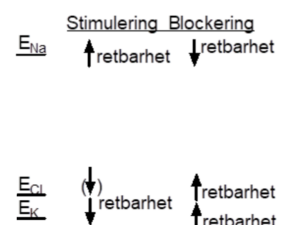
Hodgkins cykel beskriver den positiva feedback-effekten, hos både nerv- och muskelceller, som fås av att en ökad depolarisering som kommer att aktivera/öppna fler spänningsreglerade kanaler, vilket ökar membranpotentialen ytterligare.

När membranpotentialen har nått upp till ca. +30mV kommer istället Na⁺-kanalerna att stängas/inaktiveras och K⁺-kanaler öppnas. Då vi tidigare aktivt pumpat in K⁺, kommer K⁺ vilja flöda ut från cellen och därmed neutralisera den. K⁺-kanalerna är dock generellt långsammare på att stängas, vilket kommer leda att membranpotential för en kort stund underskrider vilopotential. Detta kallas hyperpolarisering och förklarar hur vi återgår till vilomembranpotential.



EXCITABILITET (RETBARHET)

Excitabilitet betyder "hur belägen en cell är för att avfyra en aktionspotential", och detta beror av in- och utflödet av olika joner. Vid stimulering av:



- Na^+ -kanaler $\rightarrow$ ökad excitabilitet, då membranpotentialen närmar sig natriums nernstpotential (+60mV)
- K^+ -kanaler $\rightarrow$ minskad excitabilitet, eftersom dess nernstpotential är -90mV
- Cl^- -kanaler $\rightarrow$ minskad excitabilitet, men oförändrad vilopotential då dess nernstpotential stämmer bra överens med den vilomembranspänningen i många nervceller (-70mV)

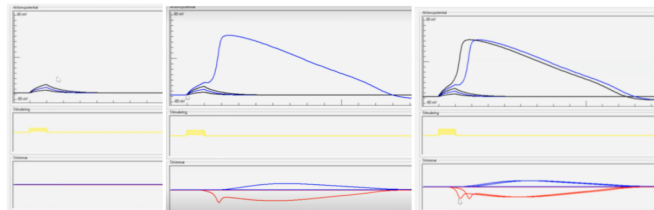
OBS! Om de olika kanalerna istället skulle blockeras, vilket de kan göras av olika läkemedel blir excitabiliteten motsatt.

HUR PÅVERKAR OLIKA STIMULERINGAR NERVCELLSAKTIVITETEN?

Beteendet hos en nervcell kan kallas för "allt eller inget"-beteende, då dess aktivitet antingen resulterar i en aktionspotential eller inte.

OLIKA STARK STIMULERING (KORT DURATION)

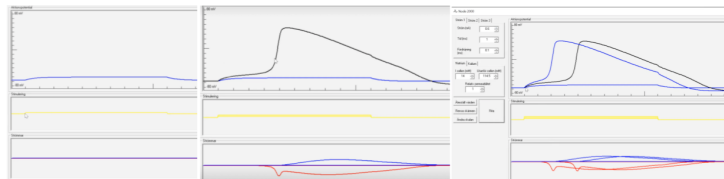
Vid **låg stimulering** (inflöde av Na^+) under **kort tid** ses i princip ingen förändring i nervcellens membranpotential (bild längst till vänster). Denna stimulering genererar alltså INTE en tillräckligt hög EPSP (excitatorisk postsynaptisk potential) i axon hillock $\rightarrow$ aktionspotential uteblir.



I den mellersta bilden ser vi istället hur en aktionspotential uppkommer, till följd av en aningen **ökad stimulering** av nervcellen. EPSP överskrider i detta läge tröskelvärdet i axon hillock, vilket i sin tur drar igång Hodgkins cykel. Skulle stimuleringen öka ytterligare, nås tröskelvärdet snabbare $\rightarrow$ tidigare aktionspotential MEN med samma styrka (högra bilden).

OLIKA STARK STIMULERING (LÅNG DURATION)

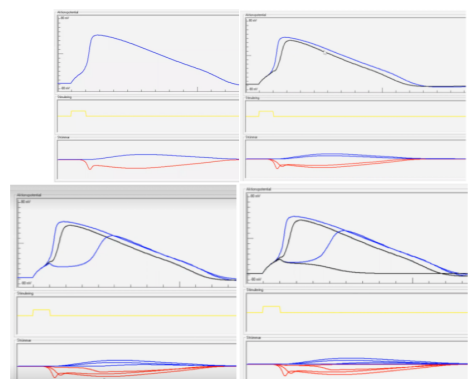
Vid **låg stimulering** under **lång tid** ses, likt i fallet ovan, ingen aktionspotential (bild till vänster). **Höjs dock stimuleringen** aningen mer, till en styrka som i fallen ovan inte resulterade i aktionspotential, gör den det nu. Detta beror att en stimulering under längre tid successivt höjer EPSP, vilken till sist resulterar i en aktionspotential. Häpnadsväckande här är att aktionspotentialen kan förskjutas i tid, vilket innebär att den uppkommer långt senare i förhållande till när cellen började stimuleras (bild i mitten). Skulle styrkan ökas ytterligare, men längden på stimuleringen kvarstå, uppkommer aktionspotentialen tidigare med samma styrka (bild till höger).



VAD HÄNDER OM JONKANALER BLOCKERAS?

BLOCKERADE NATRIUMKANALER

I vänstra övre bilden ses en vanlig aktionspotential där **100%** av Na^+ -kanalerna är "fungerande". Skulle sedan **50%** av alla Na^+ -kanaler blockeras kan en aktionspotential fortsatt uppkomma (tillräcklig neurotransmission), men där toppen av



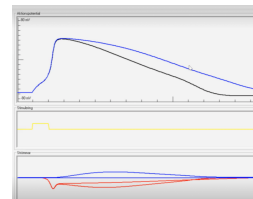
aktionspotentialen inte når en lika hög membranspänning (övre högra bilden). I den vänstra nedre bilden ses istället ett utfall då **80%** av alla Na^+ -kanaler blockerats. En aktionspotential uppkommer även i detta fall, men långt mycket senare $\rightarrow$ Na^+ -kanalerna går på högvarv för att trigga aktionspotential. Skulle dock **ytterligare fler** Na^+ -kanaler vara blockerade uteblir aktionspotentialen helt och hållet (höger nedre bild). **Summa summarum** $\rightarrow$ desto fler Na^+ -kanaler som är blockerade, desto färre kan hjälpa till att driva en aktionspotential.

Denna kunskap är relevant när det kommer till lokalanestesi, då man med läkemedel vill slå ut nervaktiviteten i det område där en exempelvis lokal operation ska utföras. Dessa typer av läkemedel, som blockerar natriumkanaler, kan även användas vid epilepsi $\rightarrow$ minskad retbarhet i hjärnan. OBS! Handlar aldrig om en 100% blockering i hjärnan, då all nervaktivitet då skulle slås ut.

BLOCKERADE KALIUMKANALER

Vid blockerade kaliumkanaler påverkas inte depolarisationsfasen, utan istället repolarisationsfasen $\rightarrow$ fördröjs, då detta sköts av K^+ -kanaler. I bilden till höger är **100%** av K^+ -kanalerna blockerade, men hur kommer det sig då att det sker en repolarisation ändå? Det finns två anledningar:

1. Na^+ -kanalerna inaktiveras $\rightarrow$ ingen inström av natrium som höjer membranspänningen
2. "Läckkanaler" $\rightarrow$ ospecifika, icke spänningsberoende, kanaler som läcker ut olika joner från grovnerverna

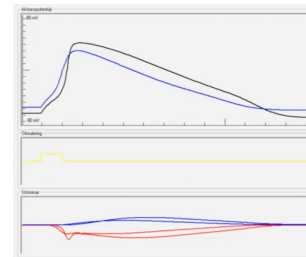


Detta är intressant i de lägen en aktionspotential vill förlängas, vilket bland annat är vid hjärtarytmier. Genom att fördröja repolarisationen, kommer hjärtfrekvensen att sänkas.

VAD HÄNDER OM EXTRACELLULÄRA JONKONCENTRATIONER ÄNDRAS?

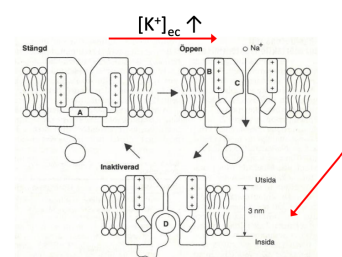
HYPERKALEMI

Den absolut viktigaste elektrolyttrubningen att hålla koll på är hyperkalemi (mer kalium i blodet/extracellulärt), då detta kan vara direkt livshotande. Membranspänningen kommer vid stigande kaliumvärden att öka en aning, samtidigt som aktionspotentialen blir lägre (ses på bilden till höger, blå linje). Till en början blir det lättare för cellen att uppnå tröskelvärdet (i och med ökad retbarhet) och utlösa aktionspotentialer. Om den ökningen av extracellulärt kalium dock fortsätter, så att vilomembranpotentialen överskrider tröskelvärdet, uteblir tillsist aktionspotentialen $\rightarrow$ utebliven nervcellsaktivitet.



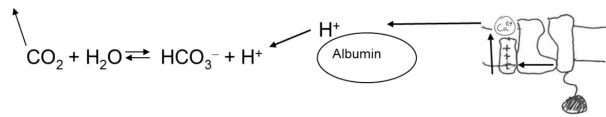
VARFÖR UTEBLIR RETBARHETEN VID HYPERKALEMI

Vid hyperkalemi ökar cellens vilomembranpotential (mer positiv membranpotential), vilket kommer att ha stor inverkan på natriumkanaler. Den förhöjda extracellulära koncentrationen av K^+ får natriumkanaler att både öppnas snabbare (vilopotentialen närmare tröskelvärdet), men även att inaktiveras snabbare av fotbojan (depolariseras inte lika mycket). För att natriumkanalerna ska gå från inaktiverade till stängda krävs dock en låg membranpotential i nerverna, och då hyperkalemin motverkar detta blir det svårare för Na^+ -kanalerna att återgå till stängd form för att senare kunna öppnas igen. Konstant inaktiverade Na^+ -kanaler $\rightarrow$ utebliven aktionspotential.



HUR PÅVERKAR HYPERVENTILATION NERVCELLSAKTIVITETEN

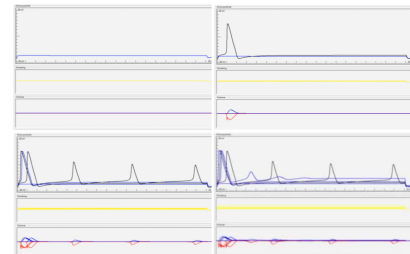
Vid hyperventilation andas vi ut stora mängder CO_2 , vilket förskjuter bikarbonatjämvikten så att H^+ minskar i blodet $\rightarrow$ alkalotisk. H^+ är till viss del bundet till albumin i blodet, men när dess koncentration sjunker frigörs inbindningsställen på albumin till vilka bland annat Ca^{2+} binder.



I normala fall är en viss andel av Ca^{2+} i blodet bundet till Na^+ -kanaler, vilket har som funktion att trycka ner spänningssensorn som håller porten stängd $\rightarrow$ Ca^{2+} har en lätt hämmande effekt. Vid hypokalcemi försvinner dock denna hämning, vilket gör att Na^+ -kanaler lättare öppnas samt att en aktionspotential lättare uppstår. Detta kan yttra sig som stickningar och domningar, vilket är välkända symtom på hypokalcemi. En person som även har ökad benägen för epilepsi kommer i dessa lägen även kunna trigga ett anfall. **OBS!** Hyperkalcemi ökar tröskelvärdet, medan hypokalcemi sänker det. Kalciumnivåerna påverkar dock INTE vilopotentialen.

HUR KAN ÄNDRAD NERVCELLSAKTIVITET MODULERAS?

Vid långvarig stimulering av ett neuron, som överskrider en viss styrka, kan repetitiva aktionspotentialer bli ett resultat $\rightarrow$ det som sker vid ett epileptiskt anfall (se bild till höger). Skulle dock stimuleringen ökas ytterligare kan efterföljande aktionspotentialer kvävas helt. Detta kan sammanfattas som:



- **Långvarig stimulering med låg styrka** - stimuleringen når aldrig upp till tröskelvärdet $\rightarrow$ ingen aktionspotential (övre vänstra bilden)
- **Långvarig stimulering med medellåg styrka** - stimuleringen är tillräckligt hög för att överskrida tröskelvärdet EN gång (övre högra bilden)
- **Långvarig stimulering med medelhög styrka** - stimuleringen är tillräckligt hög för att överskrida tröskelvärdet, men tillräckligt låg för att låta cellen repolariseras och nå vilomembranpotential under tröskelvärdet igen. Pågår fortsatt den långvariga stimuleringen kommer denna trigga ytterligare en aktionspotential osv. $\rightarrow$ epileptiskt anfall (nedre vänstra bilden)
- **Långvarig stimulering med hög styrka** - stimuleringen är tillräckligt hög för att överskrida tröskelvärdet, men i motsats till ovan för hög för att låta cellen repolariseras till under tröskelvärdet $\rightarrow$ utebliven repetitiv fyrning (nedre högra bilden)

NÄR ÄR DETTA RELEVANT?

Fall 1 - Vid lågt antal K^+ -kanaler, antingen på grund av mutation eller genetiskt färre, kan en normal stimulering ge repetitiv fyrning. Detta kan då behandlas med Na^+ -kanalsantagonister, vilka redan vid 50% blockad har återfört signalen till normal fyrning. Desto färre Na^+ -kanaler, desto svårare att fyra aktionspotential. Dessa läkemedel är bra vid epilepsi och hjärtarytmier.

Fall 2 - Vissa mutationer ökar antalet Na^+ -kanaler, vilket kan resultera i lättare fyrning och därigenom även ökad risk för repetitiv fyrning. Detta behandlas genom att öppna fler kaliumkanaler, vilket också är bra läkemedel vid epilepsi. Natriumkanaler kan ses som kroppens gas, och kaliumkanaler som kroppens broms. För att balansera ut det ökade antalet natriumkanaler öppnas därför fler kaliumkanaler.

HJÄRNTUMÖRER

Av alla hjärntumörer som upptäcks är $\frac{1}{3}$ metastaser och $\frac{2}{3}$ primärtumörer. Hos barn är hjärntumörer den **vanligaste** typen av tumörer, medan den hos personer över 40 år tillhör de mer **ovanligare**.

Vid upptäckt av en hjärntumör är **samarbete** en förutsättning för gott patientomhändertagande. För att resultatet ska bli så bra som möjligt krävs samarbete mellan olika professioner för att ta reda på vart den sitter (radiologi) → kan ta bort så stor del som möjligt (kirurgi) → kan genom mikroskopering ta reda på tumörtyp (patologi) → bästa möjliga behandling kan sättas in (onkologi).

NEUROPATHOLOGI

Denna profession är livsavgörande, då olika typer av tumörer svarar olika bra på olika behandlingar. Därför viktigt att kunna differentiera olika typer från varandra.

Morfologi är grunden för all tumördiagnostik, och säkerligen kommer den fortsätta att vara det i framtiden men med fler nödvändiga tilläggsanalyser (olika infärgningar). Vad patologen kan göra beror på:

- Tillgängligt material (kvalitet, mängd och representativitet)
- Frågeställning (remisskvalitet och diagnostiska överväganden)

OBS! En diagnos är ett hopslag av radiologiska, makroskopiska, histomorfologiska och molekylärpatologiska fynd.

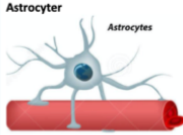
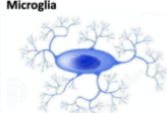
VAD BÖR EN REMISS INNEHÅLLA FÖR UPPGIFTER?

- **Patientdata** - kort om symtom, duration och relevanta övriga sjukdomar
- **Tidigare operationer i CNS**
- **Annan känd primärtumör**
- **Radiologi** - tumörens läge, storlek, avgränsning, kontrastladdning, nekros osv.
- **Aktuella och tidigare behandlingar** - kortison, cytostatika osv.
- **Operationsfynd**
- **Medgivande enligt biobankslagen** - att deras prover får sparas i en biobank

NORMAL HJÄRNA

Viktigt att komma ihåg är att vi INTE har vanlig bindväv i ryggmärg och hjärna, utan att vi har en speciell typ av stödjeceller som kallas gliaceller i dessa vävnader. Vanlig bindväv finner vi vid kärl och från pia mater och utåt. Dess uppgift är att omge nervceller och modulera framskridning av nervimpulser.

- Glia limitans är det tunna lager av astrocytutskotten som ligger dikt an pia mater → utgör en fysisk blodhjärnbarriär. Det är även detta lager som skiljer CNS från PNS. Detta ligger även runt alla kärl för att reglera transporten in och ut.

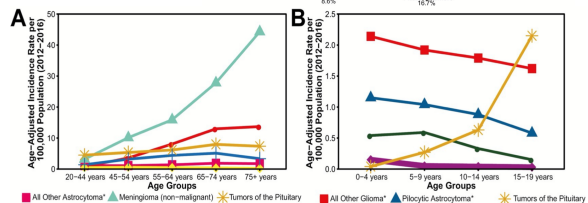
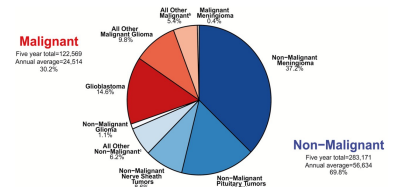
Cell	Funktion	Övrigt
 Astrocyter	- Viktigt för att upprätthålla blod-hjärn-barriären. Utskotten från astrocyterna bildar glia limitans direkt under basal membranet samt kring kärl - Reglera den extracellulära jonkoncentrationen - Metabol reglering - Omsättning och återupptag av transmittorer - Påverkar synaptisk transmission	- Finns två varianter - Protoplasmatiske astrocyter finns i grå substans - Fibrösa astrocyter finns i vit substans - Sitter antingen nära cellkroppen eller kärl
 Oligodendrocyter	- Myeliniserar i CNS	- En oligodendrocyte kommer att myelinisera flera internodala segment på ett axon men kan även myelinisera flera axoner.
 Microglia	- Fagocyterar avdödade celler	- Rörliga och blir fler efter behov - Långsmal cell
 Ependymala	- Bekläder ventriklarna och centralkanalerna i ryggmärgen	- Lätta att känna igen histologiskt

OBS! Namnen på tumörerna kommer ifrån vad de SER UT som, och inte vilken cell de ursprungligen kommer från.

TUMÖRER I CNS

Det finns en uppsjö av olika tumörer i CNS, men de vanligaste är **gliom**. Tråkigt nog är även gliom de mest maligna, där de som heter **glioblastom** är både värst och vanligaste (högre dödlighet än pankreascancer). I bilden till höger ses en graf över vilka tumörer som är vanligast i olika åldrar, där **gliom** och **hypofystumörer** är vanligast under 20 år och **meningiom** (benigna) är klart vanligast i äldre åldrar. Bra att känna till är dock att handläggningen, oavsett hjärntumör, liknar varandra väldigt mycket.

OBS! Trots att nervceller inte delar sig är det relativt vanligt med tumörer i CNS... detta beror på att de flesta tumörerna i CNS INTE kommer från nervceller.



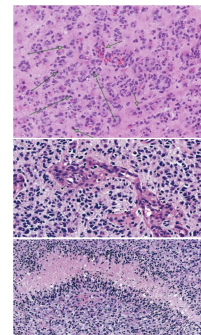
GLIOM

Gliom klassificeras histologiskt av WHO i ett antal diagnoser, där 1-2 är lågradiga och 3-4 höggradiga (ju högre grad, desto mer elakartad). Viktigt att känna till är att dessa klassificeringar förändras med tiden, och den senaste klassificeringen kom i år (2022) → tidigare tentafrågor som berör detta gäller INTE!

MIKROMORFOLOGISK GRADERING

Vid utförande av en mikromorfologisk gradering tas följande punkter hänsyn till:

- Tumörtyp
 - Grad av anaplas
 - Antal mitoser och/eller proliferationsindex Ki67 (övre bilden)
 - Förekomst av mikrovaskulär proliferation (mellersta bilden)
 - Förekomst av nekros (nedre bilden)



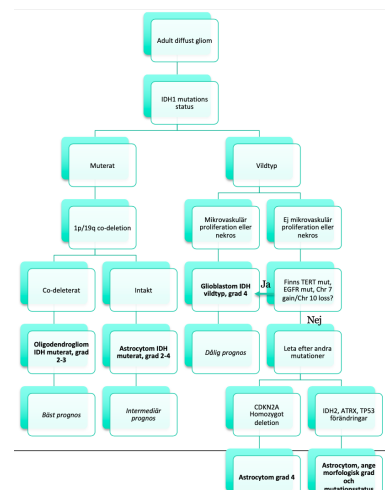
OBS1! De tre sistnämnda är tecken på att tumören växer snabbt. **OBS2!** Hjärntumörer är ofta heterogena, och graden ska därför baseras på det mest aggressiva utseendet.

WHO:S KLASSIFICERING 2022

I bilden till höger ses förloppet för klassificering, där första steget är att konstatera att det rör sig om ett **gliom**. I steg två studeras om **enzymet IDH** (mer om detta nedan) är muterat eller inte. Klassificeringen delar sedan upp sig i två vägar, där bland annat **1p/19q co-deletion** (mer nedan) samt **mikrovaskulär proliferation** är av vikt för klassificering av tumören. Gliom kan vara i form av:

- Oligodendrogliom - IDH-muterat → grad 2-3 (god prognos)
- Astrocytom - IDH-muterat → grad 2-4 (intermediär prognos)
- Glioblastom - IDH-vildtyp → grad 4 (dålig prognos)
- Astrocytom - IDH-vildtyp

GLIOBLASTOM



Vanligaste maligna hjärntumören hos vuxna, då den utgör 15% av alla intrakraniella neoplasier och 45-50% av primära maligna hjärntumörer hos vuxna. Etiologin är oklar. Medianöverlevnaden varierar beroende på studie, men någonstans mellan **6-15 månader** vid maximal behandling, och 5-årsöverlevnaden ligger endast på några ynka procent → värsta cancerformen du kan drabbas av (värre än pankreascancer).

Histopatologiskt är glioblastom en **diffust infiltrerande** (ingen tydlig gräns) **hypervaskulär tumörmassa**. Dem tenderar att vara cellrika, med lågt differentierade celler med kärnatypi och ofta uttalad pleomorfism. I dessa neoplasier ses ofta även rikligt med mitoser, mikrovaskulär proliferation samt nekros.

VIKTIGA MUTATIONER

IDH (ISOCITRATDEHYDROGENAS)

Detta enzym ingår i citronsyracykeln och är muterat i 70-80% av alla låggradiga gliom. Vid mutation börjar enzymet att producera **2-OH-glutarat (onkometabolit)**, istället för NADPH.

1p19q CO-DELETION

Skulle IDH vara muterad går undersökning vidare med att studera kromosomerna 1 och 19. Skulle det förekomma en samtidig förlust av delar från kromosom 1 och 19 talar det starkt för att det är ett oligodendrogliom.

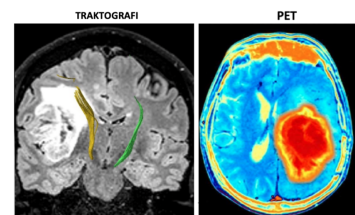
HANDLÄGGNING

En patient inkommer till akuten med huvudvärk och neurologiska symtom (eller annan antydning på problematik i hjärnan). En DT beställs, och om denne påvisar en hjärntumör görs följande:

1. Sätts in på högdos kortikosteroider → sväller av det cytotoxiska ödemet
2. Preoperativ MR påvisar tydligare än DT tumörens utbredning och läge
3. Opereras inom en vecka med exstirpation (ta bort så mycket som är möjligt)
4. Postoperativ MR påvisar om operationen varit radikal eller ej
5. PAD ger ett utlåtande vad det är för tumör
6. Behandling inleds med cytostatika och strålning om så behövs

PREOPERATIV MR

Vid preoperativ MR är det även bra att studera hjärnans bansystem (subkortikalt) med hjälp av **traktografi** → tumörens påverkan på bansystemet och därigenom möjlig resektionsgrad. Dessa bansystem kan ses som elkablar som konnektar olika delar med varandra, och det viktigaste bansystemet vi har i hjärnan kallas för kortikospinala banan/pyramidbanan (tractus corticospinalis). Detta bansystem leder motoriska signaler från cortex ner i ryggmärgen.



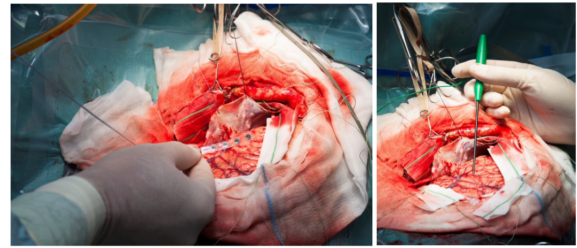
MR Spektroskopi - mäter aminosyrahalten

PET - mäter metabolismen i tumörer

KIRURGI

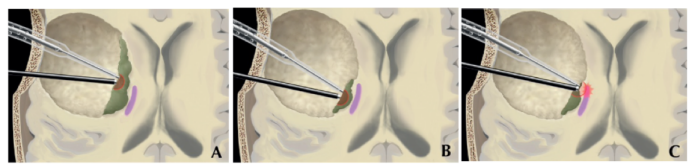
BRAIN MAPPING OCH INTRAOPERATIV ÖVERVAKNING

Lokalisation av språkområden, motorområden och förbindelsebanor (ex. capsula interna). Med hjälp av elstimulering och "kartor" kan olika funktioner hittas under kirurgins gång → för att minska risken för postoperativa biverkningar. Motorik kan hittas med patient nedsövd, men andra funktioner såsom språk kräver att patienten är vaken → vaken kirurgi.



SUBKORTIKAL MAPPING

Under tumörresektionen kan motoriska banor lokaliseras genom **monopolär elektrisk stimulering**. En viss strömstyrka motsvarar ett visst avstånd i hjärnparenkymet, och kirurgi görs ALDRIG närmare än 2-3 mm från ett bansystem.



MÅL MED HJÄRNKIRURGI

- Cytoreduktion → minska tumörmassan
- Minska risken för malign omvandling (vid lågradiga tumörer)
- Förbättrad quality of life

Vid ingrepp som operation är målet tydligt, **maximal resektion**, men i åtanke måste även **bevarad funktion** finnas. En kirurg skulle i många lägen kunna ta bort större delen av en tumör, men till vilket pris. Vad får patienten för liv när den vaknar upp efter sin operation.

Maximal resektion
↑ ↓
Bevarad funktion

När det gäller glioblastom har en resektion ned till 78% visat sig förbättra överlevnaden för patienten, men vid en aggressiv tumör där inte ens 78% är möjligt att ta bort → kan lika väl bara biopsa.

"STUPP-REGIMEN" VID GLIOBLASTOM

Detta tillvägagångssätt har blivit standard vid omhändertagande av patienter med glioblastom, där punkt 1-3 görs "samtidigt".

1. Kirurgi → cytoreduktion
2. Radioterapi 60 Gy (fraktioner 2 Gy x 30)
3. Konkomitant Temozolomid /TMZ) i 6 veckor
4. Adjuvant TMZ - minst 6 cykler

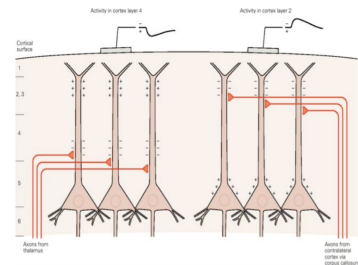
MGMT OCH TMZ

MGMT är ett DNA-reparerande enzym, där en metylering av genen leder till inaktivering av transkriptionen. Om genen dock är aktiv kan tumörcellerna reparera DNA-skador. Huruvida denna gen är metylerad eller inte är en oberoende prognostisk faktor för längre överlevnad vid glioblastom, men det är en avgörande faktor för hur bra **temozolomid** (DNA-skadande) kommer verka.

REGISTRERING AV ELEKTRISK AKTIVITET I HJÄRNAN OCH EPILEPTOGENES

VAD ÄR EEG?

EEG står för **elektroencefalografi** och registrerar elektrisk aktivitet från hjärnan. EEG-potentialerna är summerade postsynaptiska potentialer från pyramidcellerna i hjärnbarken, och eftersom pyramidcellerna får input från djupare liggande strukturer avspeglas även den aktiviteten i EEG:ts utseende (dock betydligt klurigare att se).



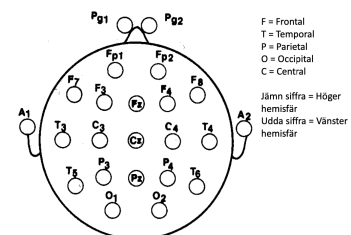
EEG-signalen alstras genom att två elektroder jämförs med varandra, och om den elektriska spänningen är olika vid de två elektroderna ses en EEG-signal som avviker från baslinjen. EEG-signalen kan även mätas mellan en aktiv elektrod och en referenselektrod, vilket på så vis ger upphov till två typer av avledningar (likt EKG):

- **Bipolära avledningar** - mäter spänningen mellan två faktiska elektroder
- **Unipolära avledningar** - mäter spänningen mellan en faktisk elektrod och en beräknad elektrod, som ofta skapas som ett medelvärde av flera andra elektroder

OBS! En spike upp kallas för negativ signal och en spike ned kallas för en positiv signal.

EEG-PLACERING

EEG-elektroder placeras på huvudet, och likt för EKG finns en bestämd karta för hur de ska placeras ut. I övrigt låter jag bilden tala för sig självt, men detta är då inget vi behöver kunna i sömnen. Bra att känna till är att jämna och udda nummer placeras på olika hemisfärer. Den centrala elektroden sitter mitt på huvudet och kan därför vara svår att avgöra från vilken lob denna registrerar aktivitet (pga att alla ser lite olika ut under kraniet).



EEG-AKTIVITET

Vid studerande av EEG-signaler ses oscillerande regelbundna vågmönster, vilka benämns efter olika grekiska bokstäver beroende på deras frekvens. Mellan varje rött streck på bilden är det en sekund, och en mer aktiv hjärna resulterar "oftast" i ökad frekvens (grov tumregel).

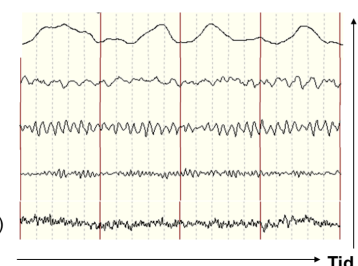
Delta (0,5-4 Hz)

Theta (4-8 Hz)

Alfa (8-13 Hz)

Beta (13-30 Hz)

Gamma (>30 Hz)



Utöver frekvensen kan även följande studeras:

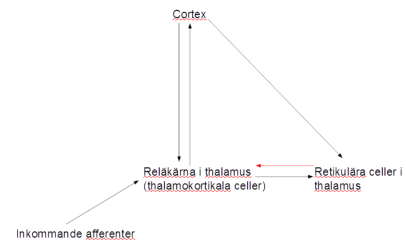
- Utbredning - vart i hjärnan ser vi aktivitet
- Reaktivitet - hur förändras EEG utifrån olika stimuli

GRUNDRYTM

I vila talar man om en **grundrytm**, vilken hos en frisk, vaken och vuxen individ ligger mellan 8-12 Hz (alfa). För att uppnå grundrytm måste ögonen vara stängda, då öppna ögon direkt påverkas aktiviteten i hjärnan. Exakt hur detta sker vet man inte, men troligen är det thalamus som alstrar intrycken från syn och sedan samspelar med cortex.

DET THALAMOCORTIKALA BANSYSTEMET

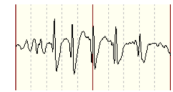
Inkommande afferent information tar sig tidigt i förloppet till reläkärnor i thalamus (till thalamokortikala celler), innan signal förs vidare till cortex. I thalamus finns även retikulära celler, vilka har i uppgift att hyperpolarisera de thalamokortikala cellerna → reglerar hur "lätt" det är att vidareförmedla signaler till cortex, och påverkar därmed vår uppmärksamhet. Vid kraftigare hyperpolarisering krävs starkare afferent info för att det ska väcka vår uppmärksamhet och leda till en tanke. **OBS!** Det är detta system som alstrar grundrytmen.



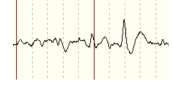
EPILEPTIFORM AKTIVITET

Epileptiform aktivitet är en EEG-aktivitet som är associerad med epilepsi → det är alltså detta man letar efter på ett EEG. Dock bör man känna till att en epileptiform aktivitet inte alltid är likställt med epilepsi, och att en med epilepsi inte alltid påvisar epileptiform aktivitet. I bilden till höger ses tre typer av epileptiform aktivitet.

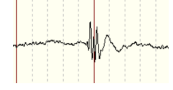
Spike-and-wave



Sharp wave



Polyspike-and-wave



Även i detta fall är EEG-signalen fortsatt summan av postsynaptiska potentialer, där:

1. Ju fler nervceller som samtidigt alstrar postsynaptiska potentialer med samma polaritet, desto högre blir amplituden.
2. Ju mer synkrona nervcellerna är, desto kortare blir durationen på EEG-vågen

OBS! En grupp celler som aktiveras hypersynkront ger således både en hög våg med kort duration (= spetsig våg), och det är denna abnorma tendens hos neuron av att aktiveras hypersynkront som kännetecknar epilepsi. Nervceller tenderar även att vara betydligt lättare att aktivera vid epilepsi.

OLIKA TYPER

Det finns två olika typer av epileptiform aktivitet:

- **Iktal epileptiform aktivitet (anfallsaktivitet)** - den aktivitet som ses vid ett pågående epileptiskt anfall
- **Interiktal epileptiform aktivitet** - den aktivitet som ses mellan epileptiska anfall, och därmed inte ger några påvisbara symtom.

HOS FRISKA

Någon enstaka procent av friska personer kan ha epileptiform aktivitet i sina EEG, och av dessa kommer ca. 2-3% utveckla epilepsi de kommande 5 åren. Det finns även en del "friska" som har epilepsi, med anfall, utan att varesig de eller deras läkare förstått det.

EPILEPTIFORM AKTIVITET UTAN EPILEPSI

Vid grava hjärnskador, ex. efter långvarig anoxi, kan cortex bli så skadat att det bara förmår svara med epileptiform aktivitet. Då ser man periodiska epileptiforma komplex mot en för övrigt flack bakgrund (isoelektriskt EEG=rak linje). Prognosen är i dessa fall **väldigt dålig**.

HUR GÖR MAN EEG?

EEG görs i vila när patienten stilla sitter och blundar i 20-30 min, så kallad **viloregistrering**. I viloregistreringen identifierar man personens grundrytm och säkerställer att det inte finns någon patologisk aktivitet, och till skillnad från EKG-tolkning så handlar EEG-tolkning mer om mönsterigenkänning än om att mäta millimeters avvikelser från baslinjen.



I vissa lägen kan även ett sömn-EEG göras, exempelvis om det är svårt att få patienten lugn. Sömn kan induceras antingen via melatonin eller sömndeprivering (håller sig vaken natten innan besöket). Detta är kan vara särskilt lägligt för barn. **OBS!** Det går inte att söva en patient, då anestesi innebär att aktiviteten i hjärnan sänks → felaktiga kurvor.

STIMULI

HYPERVENTILERING

Vid hyperventilering uppmanas patienten att hyperventilera i tre minuter. Detta leder till att man blir av med koldioxid, så att det uppstår en respiratorisk alkalos. Detta görs, då vissa former av epilepsi tenderar att bli tydligare vid hyperventilering.

FOTOSTIMULERING

Vid ett fåtal gånger under de 20-30 minuterna undersökningen pågår öppnas ögon, för att fotostimulera ögonen med stroboskopiskt ljus i olika frekvenser. Ljuset exciterar cellerna i synbarken, och vid ökad synkronicitet kan nervcellernas aktivitet trigga epileptisk aktivitet → vissa epilepsivarianter är känsliga för detta.



Fun fact: En episod i Pokémon utlöste epilepsi hos vissa japanska barn, då ljuset från en attack skiftade i just den frekvens som visat sig kunna utlösa epilepsi. Denna episod togs efter detta bort.

INDIKATIONER

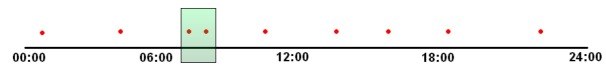
- **Epilepsi** - viktigaste indikationen
 - Identifiera typ av epilepsi
 - Identifiera om en person har ett anfall
 - Identifiera om anfallen är epileptiska
- **Encefalit och encefalopati**
- **Oklar medvetlöshet, eller attacker/anfall av oklar natur**

LÅNGTIDS-EEG

Om det inte räcker med EEG som varar under 30min för att fånga epileptiform aktivitet kan olika typer av långtids-EEG istället användas.

- **Portabel bandspelar-EEG**
- **Kontinuerlig EEG-monitorering inom intensivvård**
- **Videometri** - för att kunna avgöra om anfall är epileptiska samt vart de startar

I och med att det inte alltid går att fånga upp epileptiform aktivitet med ett enstaka EEG är **sensitiviteten** endast 50-60% (går alltså inte att utesluta epilepsi enbart med EEG). Vid upprepade EEG:n och tillägg av sömn och andra provokationer stiger dock siffran till ca. 90%. Bilden till höger visar att epileptiform aktivitet endast förekommer under vissa tidpunkter om dygnet → avgörande när EEG utförs.



VAD SER VI MED EEG?

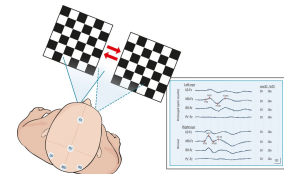
Vi ser inte hela hjärnan med ett skalp-EEG, och framförallt har vi svårt att se mediala delar av temporalloberna, insula och området mellan hemisfärerna. Det vi ser är de delar av storhjärnans cortex som ligger nära skalpen.



EVOKED POTENTIALS

Evoked potentials är en variant av EEG-signal som representerar en förändring i hjärnaktivitet som uppkommer när hjärnan bearbetar ett stimulus. EEG görs alltså samtidigt som patienten utsätts för ett stimulus → kollar hur hjärnaktiviteten förändras. Exempel på stimuli är ljus och ljud.

Det kliniska syftet med detta är att undersöka de processer som detekterar sinnesintryck, för dem till hjärnan och bearbetar dem. Evoked potentials delas in efter vilket sinnesintryck som stimuluset utgör, och ger därefter en helhetsbedömning av ett visst sinnessystem. Nedan följer en lista olika typer av evoked potentials:



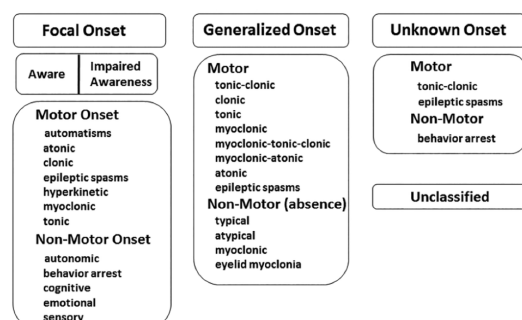
- **SEP (somatosensoriska EP)** - stimulerar en perifer nerv elektriskt och mäter EEG från den kontralaterala parietalloben
- **VEP (visually EP)** - stimuluset är ett synintryck, vanligtvis ett schackrutemönster där de vita och svarta fälten byter plats (se bild)
- **BAEP (Brainstem Auditory EP)** - stimuluset är ett klickljud → EEG registreras från delar i hjärnan inblandade i ljudbearbetning
- **MEP (Motor EP)** - en omvänd EP → ger en kraftig elektromagnetisk puls över motorcortex, och registrerar ett svar i form av en muskelryckning

NÄR HAR MAN EPILEPSI

KLASSIFIKATION AV EPILEPTISKT ANFALL

Ett **epileptiskt anfall** är "en övergående episod av symtom och/eller fynd på grund av abnormt excessiv (överdriven) eller synkron neuronal aktivitet i hjärnan". Ett epileptiskt anfall kan dock starta på olika sätt uttrycka sig på många olika sätt, vilket bilden till höger får symbolisera.

- **Fokal debut** - anfallet initieras i samma del av hjärnan varje gång. Dessa personer kan under



anfallet vara allt från fullt medvetna till helt omedvetna

- **Generaliserad debut** - anfallet initieras från olika delar och påverkar ALLTID medvetandet.

Anfallsstarten kan även vara:

- **Motorisk** - får en ökad muskeltonus i någon del av kroppen
- **Icke-motorisk** - uttrycka sig på annat vis (se bild)

OBS! Alla människor kan, vid tillräckligt hög stress, utveckla ett epileptiskt anfall... men tröskeln för detta varierar.

KRITERIER FÖR EPILEPSI

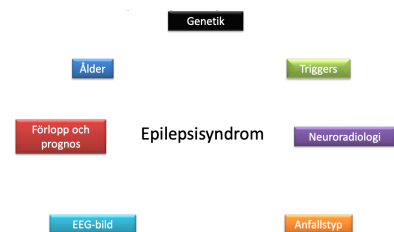
Epilepsi är när någon har haft ett epileptiskt anfall, och deras hjärna har en patologisk och bestående benägenhet att få förnyade epileptiska anfall.

- Minst två oprovocerade epileptiska anfall som är åtskilda med minst 24 timmar, ELLER...
- Minst ett oprovocerat epileptiskt anfall samt fynd på EEG eller neuroradiologi som indikerar risk för ett till epileptiskt anfall inom 10 år, ELLER...
- Ett identifierbart epilepsisyndrom (mer nedan)

OBS! Med oprovocerat anfall innebär att det inte ska vara utlöst i samband med ex. feber, narkotika, abstinens eller sömnbrist.

EPILEPSISYNDROM

Epilepsisyndrom kan definieras av flera olika saker (se bild till höger), som bland annat av en unik kombination av symptom eller av platsen (loben) i hjärnan där anfällen uppstår. Patienter med en viss typ av genetisk uppsättning kan diagnostiseras utan att de haft ett enda anfall (men kommer med stor säkerhet i framtiden få det).



NÄR ÄR MAN FRISK FRÅN EPILEPSI?

- Diagnostiserats med en epilepsivariant som är associerad med en viss åldersperiod och patienten nu är äldre än den åldersperioden, ELLER...
- När en patient varit anfallsfri i minst tio år och läkemedelsfri i minst fem år.

ETIOLOGI

Det finns sex huvudgrupper av faktorer som tros påverka uppkomsten av epilepsi (kommit på **tenta**):

- Strukturella skador
- Metabola sjukdomar
- Genetiska faktorer
- Infektioner
- Immunologiska orsaker
- Okända orsaker

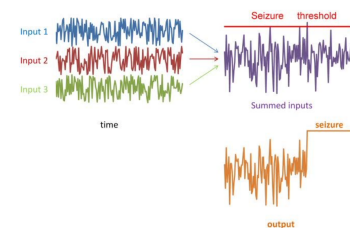
MEKANISMER BAKOM ANFALL

Ibland kan en grupp nervceller vara abnormt lättretade, vilket gör att de skickar en aktionspotential vid stimulering som i normala fall inte nått tröskelvärdet. Detta kan bero på **ökad excitation** eller **minskad inhibition**, vilket i sin tur kan bero på:

- **Jonkanalsmutationer** - ex. abnormt inflöde av joner in i cellen
- **Autoantikroppar**
- **Kortikala dysplasier** - ett barn har fler nervceller än en vuxen, och neurotypiskt tillbakabildas överskottet. Skulle inte detta vara fallet finns det fler nervceller i hjärnan → ökad excitation.
- **Lokala vävnadsskador** - typiskt efter stroke eller tumörer

KRAMPTRÖSKEL

Alla personer har en kramptröskel, vilket innebär att alla kan drabbas av epilepsi om ett nätverk av nervceller stimuleras tillräckligt mycket. Hålls stimuleringen under tröskeln händer ingenting, men så fort tröskeln överskrids utlöses ett epileptiskt anfall.



SYNAPTISK PLASTICITET

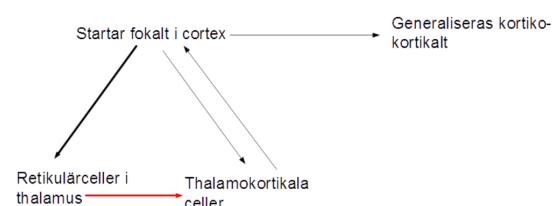
Vid hög aktivitet i ett neuralt nätverk kan det till med tiden bli självförsörjande, till följd av att hjärnan är plastisk. Detta beror på:

- **Ökad mobilisering av presynaptiska vesiklar** → mer transmittorsubstans än vanligt paketeras
- **Överbelastning av återupptagsmekanismer** → transmittorsubstans blir kvar längre i spalten
- **Förändringa va jonkoncentrationer intra- och extraneuronalt** → en aktionspotential bygger på utbyte mellan natrium och kalium, och sker detta väldigt ofta (vid överdriven aktivitet) blir Na^+/K^+ -pumpen överbelastad. Detta leder i sin tur till mer konstant depolariserade neuroner.
- **Förändring av GABA-A-receptorn** → i normala fall är detta en passiv kanal (vid öppning av GABA) som låter kloridjoner (Cl^-) flöda in i nervcellen med sin koncentrationsgradient för att hyperpolarisera. Extracellulärt förs det sedan tillsammans med K^+ (utan att påverka membranpotentialen) så att gradienten upprätthålls. Kalium-klorid-kotransportören kan dock överbelastas, vilket gör att kloridjoner ansamlas intracellulärt. När denna koncentration med tiden överstiger den extracellulära kommer öppning av GABA-A istället leda till en depolarisering, då kloridjoner i detta läge börjar strömma ut istället för in. **Summa summarum:** Inhiberande GABA blir i situationen stimulerande.

EPILEPTISKA ANFALL MED GENERALISERAD START

Dessa anfall startar också fokalt, men till skillnad från de fokala debuterna är det inte en specifik del som startar anfällen hela tiden.

De startar fokalt i cortex, på grund av att några nervceller har en abnorm benägenhet av att skicka aktionspotentialer. Dessa signaler når retikulärcellerna i thalamus, vilka som svar inhiberar de thalamokortikala cellerna → **normalt slutar det här.**



Vid benägenhet för att få epilepsi så reagerar de thalamokortikala cellerna mer kraftigt, och blir dessa tillräckligt hyperpolariserade aktiverar de en kalciumkanal som endast påträffas i dessa celler. Detta leder till att exciterande signaler skickas till cortex och aktiverar de redan aktiva cellerna ännu mer (abnormt aktiva), vilket följaktligen stimulerar retikulärcellerna ännu mer osv. → **ond cirkel**.

VAD GÖR VI VID ETT EPILEPTISKT ANFALL?

De flesta anfallen slutar spontant, men gör dem inte det försöker man bryta med läkemedel. Först med bensodiazepiner, sen med antiepileptika och till sist så sövs patienten. **OBS!** Vid motoriska anfall som engagerar bålen → säkra cirkulation och andning.

OBS! Patienter med epilepsi får både kör- och badförbud.

BEHANDLING

Läkemedel sätts in om patienten löper hög risk för att utveckla nya anfall, och man strävar efter monoterapi (ett läkemedel) men kan ibland behöva kombinera flera.

VANLIGA VERKNINGSMEKANISMER

Följande verkningsmekanismer har kommit på **tenta** (tänk inaktivering av excitatoriska och aktivering av inhibitoriska):

- Inaktivering av Na-kanaler
- Aktivering av K-kanaler
- Inaktivering av Ca-kanaler

- Förstärkning av GABA-aktivitet
- Inhibering av glutamat-aktivitet

ÖVRIGA BEHANDLINGAR

- **Kirurgi** - avlägsnar det epileptiska fokuset
- **Vagusstimulator** - ger input via vagusnerven till vaguskärnor, som sedan projicerar till bland annat thalamus.
- **Ketogen kost**

FÖRELÄSARENS SISTA BUDSKAP

Vi förväntas INTE kunna tolka EEG...

- Om vi dock ser något som ser spetsigt ut på ett EEG på en tenta, då har personen i fallet epilepsi
- Om vi ser något som ser spetsigt ut på ett riktigt EEG, då är det sannolikt antingen en normalvariant eller en artefakt :)

SÖMN, DYGNSRYTM OCH MEDVETSLÖSHET

SÖMN

VAD ÄR SÖMN?

Sömn förekommer hos alla undersökta organismer med ett nervsystem, men vad är det egentligen som kännetecknar sömn och hur skiljer det sig från annan form av medvetslöshet?

- **Förhöjda detektionströsklar för stimuli** - en sovande organism (ex. en människa) måste stimuleras kraftigare än en vaken organism för att få reaktion.
- **Snabbt reversibelt** - man är väckbar när man sover, och vaknar förhållandevis snabbt
- **Fysiologiskt** - sömn är ett normalt fysiologiskt tillstånd, till skillnad från andra former av medvetslöshet (mer om detta längre ned)
- **Homeostatiskt reglerat** - i likhet med ätande, drickande och andning har vi ett visst sömnbehov. Om vi får för lite sömn måste vi kompensera det genom att få mer, eller djupare, sömn.
- **Motorisk inaktivitet** - avsaknad av viljemässiga, medvetna rörelser
- **Art-typisk kroppsposition** - hos människor betyder det att vi ligger ned

VARFÖR SOVER VI?

Det korta svaret är, **vi vet inte**. Det man dock observerat är att råttor dör efter ett par veckor utan sömn, så visst har det en vital funktion. Människor som sover dåligt blir sömniga och gör fler misstag, och kroniskt dålig sömn har visat sig öka risken för ett flertal sjukdomar samt trafik- och arbetsplatsolyckor.

Det finns dock ett flertal teorier bakom varför vi sover, och nedan följer fyra av dem (**tenta**):

ÅTERSTÄLLA HJÄRNANS ENERGIBALANS

Under sömnen är vilometabolismen lägre än under vakenhet (förutom i REM-sömn där den av någon anledning är högre!?). Nervcellerna får sin energi från att hydrolysera $ATP \rightarrow ADP \rightarrow AMP \rightarrow$ adenosin, och när nervcellerna är metabolt aktiva stiger således **koncentrationen av AMP/adenosin**. Detta indikerar **energibrist**. Vissa nervceller, som är inblandade i sömnreglering, har adenosinreceptorer och vid höga koncentrationer **främjas sömn möjligen för att vi ska kunna återhämta energibehovet**.

Fun fact: Koffein är en adenosinreceptorantagonist $\rightarrow$ vi blir av med den sömngivande effekten av adenosinet.

RENSA BORT SLAGGPRODUKTER

En gammal teori, men som fått förnyat intresse. Hjärnan har inget lymfsystem, men ett system kallat det **glymfatsika systemet** som har en motsvarande funktion. Vid neuronal aktivitet frisätts transmittorsubstanser, men många av dem är **toxiska** i för hög koncentration (ex. glutamat). Dessa substanser, samt deras metaboliter, behöver därför forslas bort och denna process sker huvudsakligen under sömn. **OBS!** Högre flöde av CSF har kunnat uppmätas under sömn, samt amyloid-beta har påvisats ansamlas under vakenhet och minskas under sömn.

HUSHÅLLA MED SYNAPSER

Synapser nybildas och återbildas genom livet, vilket utgör en stor del av hjärnans plasticitet och inläring. Vi kan dock bara underhålla en viss mängd synapser, då de är energikrävande och tar plats. I och med detta måste vi hushålla med synapser, och under sömn sker en "pruning" (beskärning) där vissa synapser förstärks medan andra försvagas/tas bort.

IMMUNFÖRSVARET

Immunförsvaret påverkas av sömn, och sömn påverkar immunförsvaret. När vi sover blir vi mer passiva och drar oss undan, vilket har spekulerats minska risken för att smitta andra. Många sömnstörningar samt sömnbrister ger även en kronisk, låggradig inflammation.

SÖMNSTADIER

Sömnen kan delas in i två huvudsakliga typer: **REM-sömn** och **icke-REM-sömn** (NREM).

- Icke-REM-sömnen delas i sin tur in i tre understadier, som benämns N1, N2 samt N3.
- REM-sömnen delas ibland in i två stadier, tonisk och fasisk, men detta görs främst inom forskningssammanhang.

ICKE-REM-SÖMN

Hos vuxna dominerar icke-REM-sömnen, och utgör ca. **80% av den totala sömntiden**. Icke-REM kännetecknas av lugn och regelbunden andning, låg puls och blodtryck, sjunkande kroppstemperatur och lägre muskeltonus än under vakenhet. De tre understadierna är:

- **N1 (ytligaste sömnen)** - upplevs ofta inte ens som sömn subjektivt, utan som dåsighet eller som att man håller på att somna.
- **N2 (medeldjup sömn)** - vanligaste sömnstadiet som utgör ca. halva natten.
- **N3 (djupsömn)** - det är detta sömnstadium som gör oss utvilade, samt det sömnstadium som är starkast homeostatiskt reglerat (mer nedan). På engelska kan detta stadium kallas för SWS (slow wave sleep), vilket syftar på ett EEG:s utseende.

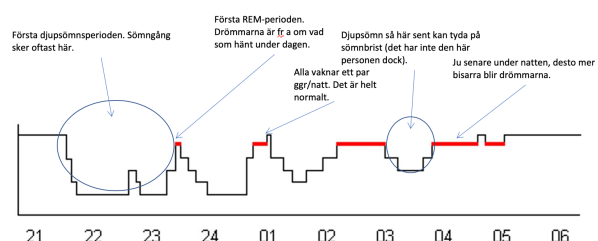
REM-SÖMN

REM står för **rapid eye movements**, och syftar som det låter på snabba saccadiska ögonrörelser som i "skurar" uppkommer under denna period. REM-sömn dominerar hos små barn, men minskar i mängd under barndomen för att endast utgör 20% av sömnen hos vuxna. Under REM har vi stora variationer i såväl puls som blodtryck och andning. Den aktiva kroppstemperaturregleringen är avstängd och vi har en fysiologiskt aktivt upprätthållen muskeltonus. Den kroppsliga påverkan skiljer sig alltså helt och hållet mellan REM och icke-REM.

Tidigare kallades REM-sömn för drömsömn, men det har nu bevisats att vi både drömmer under hela natten. Karaktären av drömmarna tenderar dock att skilja sig från varandra.

SÖMNNEN UNDER NATTEN

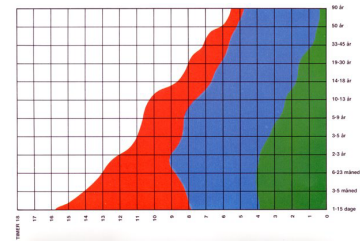
Sömnen är uppdelad i **sömncykler**, vilka är ca. 90-120 min långa. Varje sömncykel inleds med NREM och avslutas med REM (som dock ibland kan saknas i första sömncykeln). I början av natten är NREM djupast, för att sedan gradvis bli ytligare. REM blir



mer och mer framträdande ju senare under natten den kommer. På y-axeln i bilden ses sömndjup → längre ned = djupare sömn.

HUR MYCKET BEHÖVER VI SOVA?

Normalt sömnbehov är 6,5-9 timmar för vuxna individer, men det fysiologiska behovet kan normalt variera → "kortsovare" som mår bra av 6h och "långsovare" som mår bra av 9h. Barn behöver generellt sett mer sömn. Frågan "hur mycket behöver vi sova?" kan dock enklast besvaras som "tillräckligt mycket för att vara pigga och välfungerande när vi är vakna". Värt att känna till är även att sömnbehovet varierar under livet, vilket bilden till höger visar. Y-axeln anger ålder (ej linjär) och i grafen ses **REM**, **djupsömn (N3)** samt **N1-N2**.



VAD HÄNDER OM MAN INTE FÅR SOVA TILLRÄCKLIGT?

Effekterna av sömnbrist varierar mellan individer, både **hur känslig** varje individ är och **hur man reagerar** på sömnbrist. Sömnbrist är hos **vuxna** och **barn (båda)** associerat med :

- **Högt BMI**
- **Minskad insöndring av tillväxthormon**
- **Insulinresistens**
- **Ökad aptit**
- **Koncentrationssvårigheter**
- **Mortalitet**
- **Beteendesvårigheter i skolan**

OBS! Flera studier visar även att reaktiviteten försämras avsevärt vid sämre sömn, samt kvaliteten på en utförd uppgift.

OBS 2! I **tentasvar** har även följande exempel angivits på frågan "nämna några potentiella konsekvenser av akut sömnbrist" → Möjliga konsekvenser som kan nämnas är t ex sömnhet, ökad smärtskänslighet, försämrad reaktionsförmåga, försämrad uppmärksamhet och försämrat arbetsminne.

SÖMNREGLERING

Sömn är **homeostatiskt reglerat**, vilket innebär att det **byggs upp ett sömnbehov (ökat sömntryck)** när vi är vakna som vi sedan **återställer genom att sova**. Sömnbrist kan återhämtas genom både längre och djupare sömn. Sömnbehovet i sin tur regleras via två mekanismer; en top-down samt en bottom-up-mekanism.

Utöver det homeostatiska sömntrycket styrs sömn och vakenhet även av:

- **Dygnsrytm** - strävar efter att hålla oss vakna på dagen och sova på natten (läs mer nedan)
- **Motivation** - motiverade beteenden är vakenhetshöjande (ex. spela dataspel)
- **Emotioner**
- **Homeostatiska signaler** - t.ex. hunger, törst och kissnöd är vakenhetshöjare tills dess att dem behoven är stillande
- **Immunförsvar** - proinflammatoriska cytokiner är sömngivande

TOP-DOWN-MEKANISM

Reglerar globalt, genom att specifika nervcellskärnor i framförallt hjärnstammen och hypothalamus interagerar med varandra och sedan projicerar till thalamus och cortex.

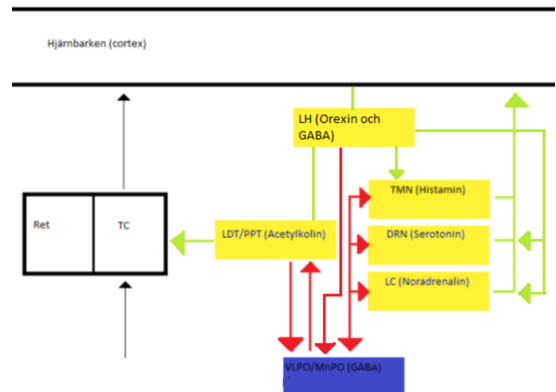
THALAMOKORTIKALA NEURON

- Sleep On-neuron - aktiva under sömn och som, vid aktivering, inducerar sömn
- Sleep Off-neuron - aktiva under vakenhet och som, vid aktivering, inducerar vakenhet.

Dessa två olika typer av neuron utövar **reciprok inhibition** på varandra (On hämmar Off och vice versa), vilket innebär att det ständigt pågår en dragkamp mellan dessa. När vi är vakna har Sleep Off-neuronen övertaget, och när vi sover har Sleep On-neuronen övertaget.

Sinnesintryck från periferin når de thalamokortikala cellerna i thalamus, vilka i normalfallet har en väldigt negativ vilomembranpotential. Detta innebär att de behöver exciteras väldigt kraftigt för att själva kunna utlösa aktionspotentialer mot cortex, vilket gör att de nervimpulser som sinnesintrycken alstrar oftast är otillräckliga för att själva kunna utlösa dessa.

När vi dock är vakna står både thalamus och cortex under tonisk excitation från neuron i olika cellgrupper i det retikulära aktiveringssystemet (hjärnstammen). Hit räknas **Sleep Off-neuronen**, som är aktiva under vakenhet, och gör det lättare för sinnesintryck att bli exciterade.



I VIPO och mnPO (olika delar av den preoptiska kärnan i hypothalamus) hittas GABAerga **Sleep On-neuron**, vilka är aktiva under sömn. De projicerar till Sleep Off-neuronen och inhiberar dem, så att excitationen av thalamus och cortex successivt minskar. Det är av denna anledning det krävs kraftigare stimulering för att få någon som sover att reagera. I motsats inhiberar Sleep Off-neuronen Sleep On under vakenhet.

Det finns även ytterligare celler, lokaliserade i laterala hypotalamus, som exciterar Sleep Off-neuron och cortex samt inhiberar Sleep On-neuron. Dessa nervceller innehåller orexin (vakenhetsstimulerande), och det de **orexinerga cellerna** skapar en viss tröghet i systemet → ser till att "olämpliga" utfall i dragkampen uteblir. Skulle dock dessa celler vara skadade kan personen i fråga drabbas av **narkolepsi** → insomningsattacker mitt på ljusa dagen.

BOTTOM-UP-MEKANISMER

Förutom den top down-reglering av sömn och vakenhet sker också en bottom up-reglering, där enskilda kortikala regioner själva kan reglera sitt sömndjup, eftersom olika delar av cortex kan ha olika sömnbehov och därför behöva olika sömndjup. Dessa processer är inte lika välförstådda som top-down-mekanismerna.

Medan vi kliniskt sover kan enskilda delar av cortex vara vakna, och medan vi kliniskt är vakna kan enskilda kortikala kolumner sova. Denna lokala reglering av sömndjup är till stor del användningsbeorende, vilket innebär att ju mer vi använt en viss del av hjärnan under föregående vakenperiod, desto djupare kommer just den delen av hjärnan att sova under kommande sömnperiod.

KONSEKVENSER

- **Misstag/slarvfel ökar när man blir sömning** → om en person ombeds utföra en uppgift samtidigt som nödvändiga delar av cortex sover är sannolikheten högre att personen misslyckas med uppgiften.

- **Sömnröghet** → fenomenet att man kan vara sömnigare precis när man vaknar än när man gick och lade sig, trots att man precis sovit och borde vara utvilad. Detta tros bero på att delar av hjärnan fortfarande sover lokalt.
- **Sömngång** → vissa delar är vakna, medan andra sover

HUR REGLERAS REM-SÖMN?

Precis som det finns Sleep On och Sleep Off-neuron finns det även REM On och REM Off-neuron, vilka också utövar reciprok inhibition på varandra. Denna reglering är dock mer komplicerad, men summa summarum är att REM On-neuronen indirekt inhiberar alfa-motorneuron i ryggmärgen så att vi inte ska leva ut våra drömmar → ex går upp, klär på oss eller utövar vår dröm rent fysiskt.

SUBJEKTIV OCH OBJEKTIV MÄTNING AV SÖMN

SUBJEKTIVA METODER

Dessa metoder är **enkla, billiga** samt kräver **ingen specialutrustning**. De fångar patientens **subjektiva uppfattning**, vilken i sammanhanget är viktig, men som **bristfälligt kan överensstämma** med den objektiva sömnen. Hit räknas:

- **Anamnes**
- **Sömndagbok** - 1-2 veckor som innefattar när patienten lägger sig/stiger upp samt somnar/vaknar

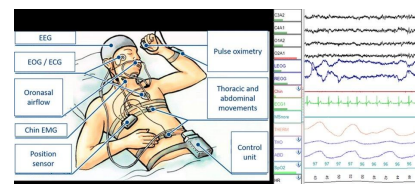
SEMIOBJEKTIVA METODER

Kan **skatta sömn** under en längre tid, ex. i patientens hemmiljö, men tenderar att **skatta fel** hos personer som sover dåligt. Exempel på dessa metoder är:

- **Mobilappar**
- **Aktigrafi** - bärbar accelerometer, som typiskt sett bärs som ett armbandsur. Den registrerar acceleration, och teorin bygger på att vi mestadels ligger stilla när vi sover.

OBJEKTIVA METODER

Polysomnografi är **golden standard**, som kan **avgöra sömnstadier** samt **detektera sömnstörningar** patienten själv inte märker. Nackdelar är dock att det är **dyrt** och är **onaturligt att sova med**.



ÖVERENSSTÄMMELSE SUBJEKTIV-OBJEKTIV SÖMN

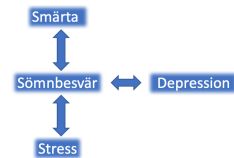
Personer med **“normal” sömn** har en måttligt överensstämmande bild mellan subjektiv och objektiv sömnlängd. Detta skiljer sig från personer med **insomni**, som tenderar att överskatta tiden det tar att somna och underskatta sin totala sömntid. Generellt tenderar även personer med **dålig sömn** att minnas sina dåliga nätter bättre än sina bra nätter, vilket kan göra att de överskattar frekvensen och svårighetsgraden av sina sömnbesvär.

NATTIG ANDNINGSREGISTRERING (POLYGRAFI)

Om man ska undersöka personer som snarkar eller får andningsuppehåll under sömn använder man ofta en förenklad undersökningsmetod som mäter andningsrörelser, pulsoximetri, luftflöde/snarkning och kroppsposition.

SÖMNSTÖRNING

Alla har nätter då de sover bra och nätter där de sover dåligt, det är en del av livet. Mellan 10-30% av befolkningen upplever själva att deras sömn är störd på något sätt, vilket bland annat kan bero på att sömnstörningar väldigt ofta samvarierar med andra sjukdomar. I bilden till höger ses **“tvåriktade samband”**, vilket innebär att båda två kan leda till varandra.



TYPER AV SÖMNBESVÄR

INSOMNI

Insomni betyder **för lite sömn**, och kan uppstå vid svårigheter att somna och/eller att förbli sovande när man väl somnat. Vanligt med onda cirklar, då svårigheten att sova gör en frustrerad som i sin tur gör det ännu svårare att sova. Dessa personer är trötta och har andra symtom på sömnbrist på dagarna.

Behandling kan ske med GABA-agonister eller med KBT, som syftar till att minska tiden personerna ligger vakna i sängen.

HYPERSOMNI

Hypersomni betyder **för mycket sömn**, och kan uppstå vid störningar i sömnregleringen (ex. narkolepsi) eller om sömnen av någon anledning fragmenteras (korta uppvaknanden patienten själv inte märker, men som stör sömnen). Dessa personer är konstant sömniga och måste kämpa för att hålla sig vakna, eller får ofrivilliga insomnanden. I klinik är det viktigt att differentiera hypersomni från otillräcklig sömn, där sömnhet och insomningsbenägenhet också är symtom på sömnbrist.

SÖMNRELATERADE ANDNINGSSTÖRNINGAR

Snarkningar eller andningsuppehåll under sömn, antingen beroende på att luftvägarna faller samman eller för att man inte har andningsrörelser. Detta kan bland annat bero på det faktum att man ligger ned, och att andningsreglering och muskeltonus påverkas under sömn → ökad risk för andningsstörningar. Andningsstörningarna kan både vara sådana som enbart uppkommer under natten, till att de kan förekomma under vakenhet också.

De vanligaste sömnrelaterade andningsstörningarna är snarkning och obstruktiv sömnapné, där de övre luftvägarnas mjukdelar faller samman och obstruerar luftvägarna. Dessa personer behandlas vanligen med övertrycksandning via mask (CPAP).

AVVIKANDE BETEENDEN UNDER SÖMN

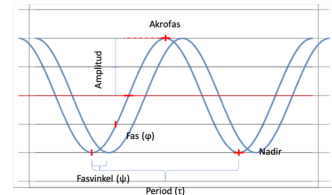
Ett flertal olika sjukdomar kan yttra sig som avvikande eller bisarra beteenden under sömn, såsom epilepsi eller parasomnier (primär sömnstörning). En parasomni innebär att hjärnan befinner sig delvis i sömn och delvis i

vakenhet, vilket kan leda till att en person exempelvis går, slåss och äta i sömnen. Det finns även dem som blir sexuellt utåtagerande eller som lever ut sina drömmar.

DYGNSRYTM

VAD ÄR DYGNSRYTM?

Dygnsrytmen är **omkring 24 timmar** och är endogent genererad, vilket innebär att den är någorlunda **konstant** oberoende av yttre faktorer → däremot är den påverkbar genom **yttre tidgivare (zeitgeber)** såsom ljus och mörker. Till skillnad från andra biokemiska funktioner så är dygnsrytmen **stabil för förändringar i temperatur och pH**.



VARFÖR HAR VI DYGNSRYTM?

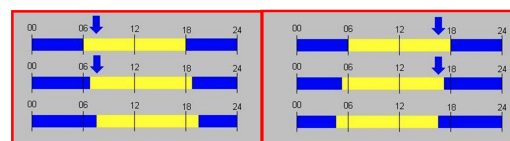
10% av generna i kroppen ger uttryck på ett dygnsrytmberoende sätt, vilket gör att cellerna kan synkronisera och koordinera olika reaktioner och fysiologiska processer. Evolutionärt tror man att dygnsrytmen funnits för att skydda mot ultraviolett ljus från solen.

VAD KAN PÅVERKA DYGNSRYTMEN?

- Sömn och vakenhet
- Koncentrations- och kognitiv förmåga
- Hormoninsöndring, ex kortisol och melatonin
- Aptit → är du vrålhungrig kommer du inte kunna somna
- Kroppstemperatur
- Metabolism
- Immunförsvar → sover mer när man är sjuk. Är man riktigt sjuk dock kan man få sömnstörningar.

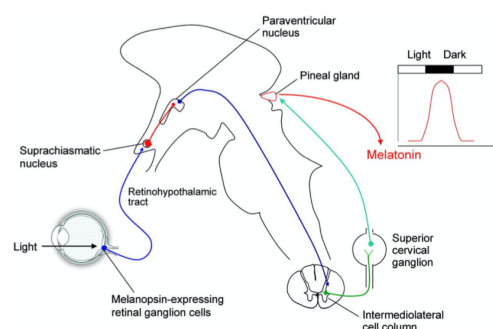
HUR SKAPAS DYGNSRYTMEN?

Zeitgeber, eller tidsgivare, är ting som kännetecknas av att de kan påverka kroppens upplevelse av tid på dygnet, men olika mycket beroende på NÄR de inträffar. Mörker kan exempelvis få kroppen att både skjuta dygnsrytmen framåt och bakåt beroende om mörkret kommer senare på morgonen (skjuter fram dygnsrytmen) eller tidigare på kvällen (skjuter tillbaka dygnsrytmen). I bilden motsvarar den blå pilen mörker.



SUPRACHIASMATICUS

Alla celler med kärna har samma grundläggande klockmekanism, och förmåga att skapa sin egen dygnsrytm. Neuronen i nucleus suprachiasmaticus (SCN) i hypothalamus har dock en stabilare dygnsrytm med högre amplitud och större förmåga att fortsätta även i konstanta förhållanden (dvs även om det är konstant ljust eller mörkt). SCN styr övriga klockor i kroppen huvudsakligen genom att styra frisättningen av melatonin från tallkottkörteln (corpus pineale). Melatonin är den viktigaste tidsgivaren för de flesta



cellulära klockor i kroppen medan ljus är den viktigaste tidsgivaren för SCN.

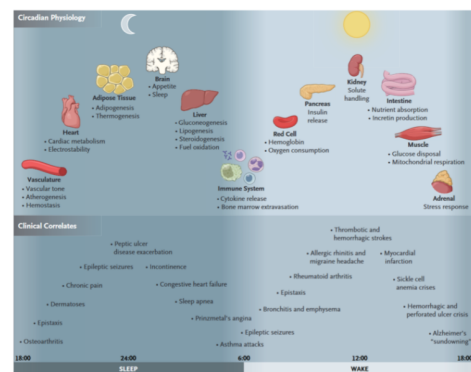
Ett vanligt missförstånd är att många tänker sig SCN som en "omkopplingsstation" och att information som kommer in i SCN, ex ljus, direkt kommer att avspeglas och skickas vidare till resten av kroppen. Detta är dock inte hela sanningen. Ljus och mörker kommer via den retinohypothalamiska banan ge information och ha förmåga att påverka SCN. Men hade detta styrt SCN helt hade vi inte kunnat anpassa oss efter månlljus, säsongsburna variationer på dagslängd och inte att förglömma, den moderna världens artificiella ljus.

SCN kan alltså även agera individuellt, oberoende av inkommande information. Trots att en person befinner sig i ett upptänt rum mitt i natten kan SCN fortsatt veta att det är natt. Detta kan även vara tydligt när du blir jetlaggad (dvs. flyger över flera tidszoner) och är trött mitt på dagen på din nya destination → SCN har ännu inte hunnit ställa om. SCN är i och med detta inte helt påverkbart från utsidan, utan har en biologisk klocka. För hade vi bara varit beroende av ljus och mörker så hade dygnsrytmen ställt om sig direkt.

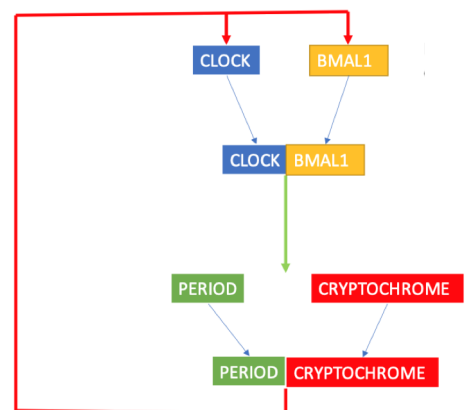
DEN MOLEKYLÄRA KLOCKAN

Inuti SCN-cellerna (och alla kärnbärande celler) finns en transkription/translations/feedbackloop som tar ca 24 timmar och är ansvarig för grundrytmen. Aktiviteten inuti enskilda celler måste sedan synkroniseras och bli en gemensam klocksignal som går ut från SCN, vilket sker via neuronala nätverk. Denna projektion går till en stor mängd olika delar av CNS → platser ansvariga för bland annat sömn (melatonininsöndring), aptit och kroppstemperatur.

Via melatoninutsöndring får resten av cellerna i kroppen reda på vilken tid på dygnet det är, och kan på så vis synkronisera sina egna klockor. Detta gör att organ och organsystem kan anpassa sin funktion efter tid på dygnet.



Det går till som sådan att proteiner **CLOCK** och **BMAL1**, som utan varandra ej har någon funktion, dimeriseras till en transkriptionsfaktor. Detta leder till transkription av **PERIOD** och **CRYPTOCHROME**. Dessa kan på samma vis dimeriseras till en transkriptionsfaktor. Denna transkriptionsfaktor kommer istället att hämma uttrycket av det ursprungliga proteinerna **CLOCK** och **BMAL1**, men efter ett tag kommer dem att brytas ned → **CLOCK** och **BMAL1** kan återigen börja bildas. **CLOCK** och **BMAL1** kommer alltså att starta en kaskad som hämmar sitt eget uttryck för att sedan kunna börja om igen → denna process som tar ungefär 24 timmar.



- Grovt sett så bildas **PERIOD** OCH **CRYPTOCHROME** under förmiddagen och bryts ned på kvällen, grovt sätt!

Men hur verkar Zeitgeber? Genom att påverka olika posttranslationella modifieringar (ex fosforylering på **PERIOD**), som gör den molekyllära klockan mer eller mindre stabil. Detta gör i sin tur att den går mer eller mindre snabbt. Ljus verkar genom att öka uttrycket av **PERIOD**.

MORGON- OCH KVÄLLSMÄNNISKOR

Det finns genetiska skillnader som påverkar stabiliteten i ett klockprotein → ex. personer med fem fosforyleringstillstånd på PERIOD kommer ha en snabbare nedbrytning av PERIOD → dygnsrytmen håller i en kortare period → morgonmänniskor

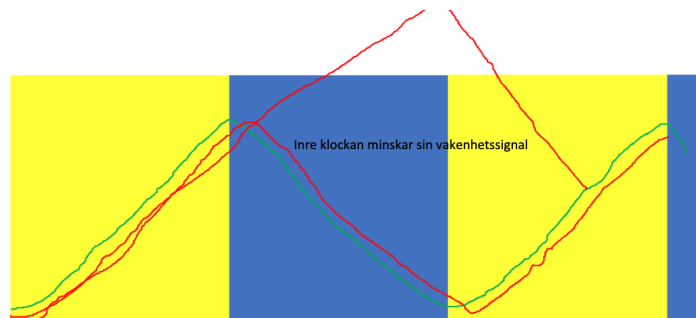
NEURONALA NÄTVERK FRÅN SCN

Vet inte exakt hur informationen in till SCN översätts till neuronaktivitet i SCN. På något sätt påverkar den molekylära klockan i SCN-neuronen aktiviteten i cellernas jonkanaler, och därmed cellernas retbarhet → man vet heller inte hur detta blir en utåtgående signal till CNS.

DYGNSRYTM OCH SÖMN

SCN projicerar till Sleep ON- och Sleep OFF-celler, vilket i praktiken ger ifrån sig en **vakenhetssignal** som ökar hela dagen. Det homeostatiska sömntrycket ökar även det när vi är vakna, och minskar när vi sover, medan dygnsrytmen strävar efter att hålla oss vakna på dagen och sovande på natten. Dagtid ökar det **homeostatiska sömntrycket successivt**, men motverkas av

dygnsrytmen/vakenhetssignal som hindrar oss från att sova. När det blir kväll slutar dygnsrytmen att hålla oss vakna, och sömntrycket får oss att somna, till nästa morgon då sömntrycket är lågt och dygnsrytmen dessutom är inställd på att vi ska vakna. Pondera att man tar en timmes powernap på eftermiddagen → det homeostatiska sömntrycket minskar → svårt att somna på kvällen.



Om man är vaken hela natten och istället går och lägger sig vid 6 på morgonen (se den andra röda linjen som fortsätter uppåt) kommer man förmodligen inte sova 8 timmar som man kanske behöver. Detta beror på att det homeostatiska sömntrycket krockar med vakenhetsgraden som styrs av dygnsrytmen → vaknar lagom till lunch ändå.

DYGNSRYTMSTÖRNINGAR

Dygnsrytmstörningar uppstår när den inre dygnsrytmen och det astronomiska dygnet inte stämmer överens. Eftersom dygnsrytmen styr så många fysiologiska processer kan detta ge en rad olika symtom. Vanligtvis är dock sömnbesvären de som är värst.

- **Avancerad sömnfas** → den inre klockan går före
- **Försenad sömnfas** → den inre klockan går efter → vaken till 3-4 på natten och vaknar vid 12 på dagen
- **Icke 24-timmars dygn** → den inre klockan går för snabbt eller långsamt
- **Arytmisk dygnsrytmstörning** → den inre klockan går oregelbundet → tänk små bebisar. Vid 3-6 månaders ålder börjar man se tendenser till att de förstår vad som är natt och dag.

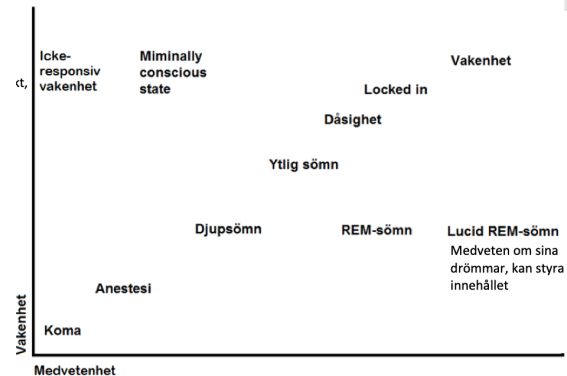
I första hand utreder man med anamnes och aktigrafi/sömndagbok.

MEDVETSLÖSHET

Sömn är **fysiologiskt** till skillnad från svimning, koma och dylikt. Den är **homeostatiskt reglerad** till skillnad från annan medvetslöshet/okontaktbarhet. Sönnen är dessutom **snabbt reversibel** till skillnad från dvala och koma.

Medvetslöshet brukar delas in i två komponenter

1. **Vakenhet** - Öppna ögon, spontanmotorik
2. **Medvetenhet** - vilken grad är man medveten om sin omgivning?



KOMA

- **Subjektiv definition** av koma är total avsaknad av medvetande trots yttre stimulering.
- **Objektiv definition** är avsaknad av både vakenhet och medvetande. Inte väckbar. Därmed öppnas inte ögonen heller spontant eller på yttre stimuli. Man ser heller ingen respons vid uppmaningar och heller inga adekvata rörelser som respons på smärtsamma stimuli.

ANDRA TILLSTÅND ATT SKILJA FRÅN KOMA

- **Hjärndöd** - hjärnans alla funktioner har upphört oåterkalleligt (död enligt svensk definition)
- **Ickeresponsivt vakenhetssyndrom** - patienten är en "grönsak". Patienten har öppna ögon, fungerande reglering av vitala parametrar men visar inga yttre tecken på medvetande.
- Minimally conscious state: Som ovan, fast men med svaga, fluktuerande tecken på medvetande. Kan reagera på namn exempelvis.
- **Locked in syndrom**: Fullt vaken, men kan inte kommunicera det till omgivningen. Kan ofta röra på ögonen. FILMTIPS → **fjärilen i glaskupan**
- **Stupor** - Patienten är väckbar men endast vid mycket kraftig stimulering

ORSAKER TILL MEDVETANDERUBBNINGAR

- Traumatisk hjärnskada
- Anoxisk hjärnskada (drunkning, hjärtstopp)
- Skada på hjärnstammen eller thalamus
- Bilateral hemisfärskador
- Vissa neurodegenerativa, metabola och inflammatoriska/infektiösa tillstånd.

HUR UNDERSÖKER MAN DET?

- Status
- Kliniska skalor - RLS, Glasgow coma scale
- EEG
- Evoked potentials
- Funktionell MR/PET
- Transkraniell magnetstimulering

GLASGOW COMA SCALE

Internationellt välanvänd och etablerad skala. Dock kritiserad för att den är svår att använda på intuberade patienter och patienter med ögonskador efter t.ex trauma. Djup medvetslöshet ger låga poäng.

	Ögonöppning	Svar på tilltal	Motorisk reaktion
6			följer uppmaningar
5		orienterad	lokaliserar (supraorbitalt)
4	spontan	desorienterad / konfusorisk	undandragande (fingernagelbådd)
3	ja, vid tilltal	enstaka ord	onormal flexion (fingernagelbådd)
2	ja, vid smärtstimulering	oartikulerat ljud	extension (fingernagelbådd)
1	ingen trots smärtstimulering	nej	ingen trots smärtstimulering

REACTION LEVEL SCALE 85

RLS-skalan är mindre använd internationellt, men välanvänd och etablerad i Sverige. Djup medvetslöshet ger höga poäng.

1	Kontaktbar utan latens, orienterad
2	Slo / oklar, kontakt vid tilltal, tillrop, beröring
3	Mycket slo / oklar, kontakt vid upprepade tillrop, ruskningar, smärtstimulering
4	Lokaliserar smärta men avvärjer ej
5	Undandragande rörelse
6	Böjer stereotypt
7	Sträcker stereotypt
8	Ingen reaktion på smärtstimulering

LIKVORDIAGNOSTIK

VENTRIKLARNA

Ventriklarna är sammanbundna håligheter i hjärnan som är fylld med cerebrospinalvätska CSF. Vätskan produceras i plexus choroideus genom att blod filtreras där. För att komma ihåg hur ventriklarna ligger så gav amanuensen oss ett "rita upp det knep"

- Tredje ventrikeln (ventriculus tertius) motsvarar ett ansikte
- Lateral ventrikel motsvarar en aerodynamisk hjälm
- Aqueductus cerebri motsvarar halsen
- Fjärde ventrikeln har två små t-rex armar framåt och en buckla på ryggen
- Canalis centralis är kroppen

Hur ska man komma ihåg vilken ordning de kommer i då? Jo **CSF is LIT AF**

CSF - plexus **C**horoideus

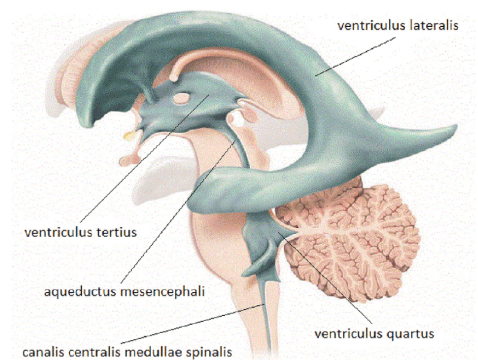
Lateral ventrikeln

Interventricular foramina

Tredje ventrikeln

Aqueductus mesencephali

Fjärde ventrikeln



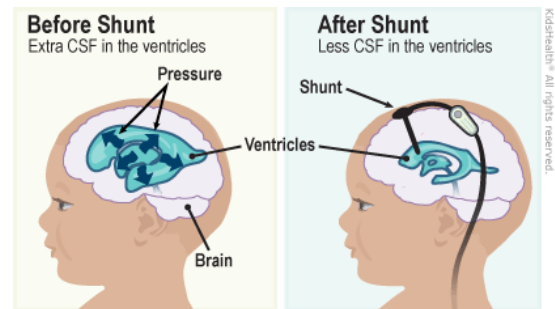
Canalis centralis kommer leda vätskan ut i de **subarachnoidalrummet**. Vätskan kommer sedan att ligga som ett skyddande lager där och dräneras i så kallade **Granulatio arachnoidea** som ligger i sinus sagittalis superior. Men egentligen så dräneras det lite överallt.

VATTENSKALLE/HYDROCEFALUS

Detta är ett fenomen som kan uppstå antingen genom:

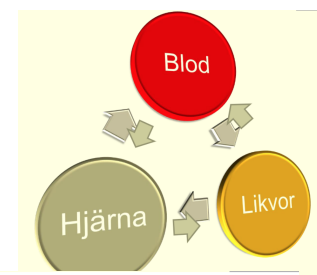
1. Obstruktion i någon av ventriklarna - kan bero på tumör
2. Återabsorptionen är inte adekvat

CSF kommer nämligen inte att sluta produceras om ventriklarna blir "överfyllda". Detta kommer leda till ett ökat tryck i skallen vilket kan ge upphov till stasapill, morgon huvudvärk och morgonillamående.



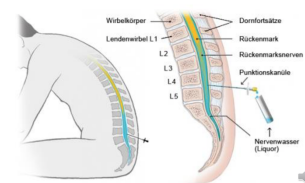
VENTRIKELSYSTEMET - LIKVORCIRKULATION

Likvorcirkulationen rymmer ca 150ml, dock produceras ca 500 ml likvor per dygn (hög omsättning). 60-80% bildas i plexus choroideus från hjärnans extracellulära rum. Funktionen av vätskan är att verka **stötdämpande**, **borttransport av slaggprodukter** samt transport av **aktiva metaboliter**.



LIKVORDIAGNOSTIK

När man skall utföra likvordiagnostik punkterar man mellan L3-L4 i linje med crista iliaca eller L4-L5 → på säkert avstånd från **conus medullaris** som är slutet på ryggmärgen → sticker i en säck (av pia mater) som innehåller en hästsvans av nerver → **cauda equina**.



Droppar ut ungefär en matsked vätska (15ml)

INDIKATION/KONTRAINDIKATION FÖR LP

- Infektion/inflammation
- Subarachnoidalblödning (efter DT/MR)
- Maligna celler
- Barriärskada - läcker det in proteiner från blodet (typiskt vid Guillain-Barré)
- Intratekal IgG-syntes
- Ej vid misstanke om expansivitet (ex. tumör)
- Ej vid antikoagulantia

Infektion	Inflammation	Malignitet
Bakterier	MS	Lymfom
Virus	SLE/Sjögren	Meningeal carcinomatos
Svamp	Vaskulit	
Protozoer	Sarkoidos	
	Läkemedelsreaktion	

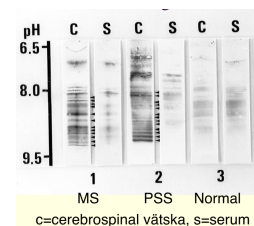
DIAGNOSTIK

INSPEKTION	Klar <200 Mjölkgig 200-700 Grumlig >700x10 ⁶ /liter
TRYCKMÄTNING	Normalvärde <20cm vatten
CELLRÄKNING	<5x10 ⁶ /L mononukleära Inga polynukleära

	Ev atypiska celler, bakterier
ODLING/SEROLOGI	Virus, borrelia/PCR
CYTOLOGI	Maligna celler, inflammatorisk reaktion
ABSORBANS	Vid misstanke om SAB (subarachnoidalblödning)
PARENKYMSKADEMARKÖRE R	Neurofilament (neuronsönderfall) - kan stiga vid MS-skov, eller andra skador mot huvudet

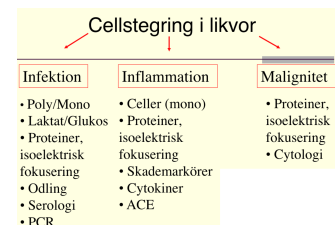
Om man tittar mer på vad specifika prover säger oss:

- Albuminkvot (sp-alb/s-alb) - mått på barriärskada
- IgG-index - mått på intratekal immunglobulinproduktion
- Isoelektriskt fokusering = oligoklonala band
- Laktat - stiger vid bakteriell infektion, tbc, svamp, sarcoidos, meningeal carcinomatos
- Glukoskvot



Hjärnskademarkörer (lite översikt)

- NFL - neurofilament → neuronskademarkör
- NSE - neuronspecifikt enolas → markör för kortikal skada
- GFAP - gliafibrillärt surt protein → astrocytmarkör
- Tau-protein → förhöjt vid alzheimer och Jacob-Creutzfeldt



Övriga markörer

- IL-6
- CXCL13 (neuroborrelia)

Föreläsaren tryckte även på att alltid **Spara och frysa likvor!!!** → **man kommer alltid på något i efterhand.**

DEMYELINISERANDE SJUKDOMAR

Flera patologiska processer kan orsaka förlust av myelin. Två exempel är **immunmedierad destruktion** och **infektioner**. Även ärvda sjukdomar (leukodystrofier) kan påverka syntesen och omsättningen av myelin och dess komponenter.

MULTIPEL SKLEROS (MS)

Demyeliniserande sjukdomar i CNS är förvärvade tillstånd som karaktäriseras av skada på myelinet, med relativt bevarande av axon. De kliniska symtom som uppstår är resultat av att myelinet förloras, och ledningen längs axonerna därmed påverkas. Hur sjukdomarna fortlöper beror på CNS begränsade kapacitet att generera nytt myelin samt sekundära skador på axon.

Multipel skleros är en autoimmun demyeliniserande sjukdom som karaktäriseras av **distinkta episoder av neurologiska bortfall**, fördelade över tid och som kan hänföras till förändringar i CNS vita substans (dessa förändringar uppstår på olika platser). Demyeliniseringen sker ENBART i CNS, då myelinet skiljer sig mellan perifera och centrala nerver. Hos de flesta av individerna med MS har sjukdomen sin gång med återkommande,

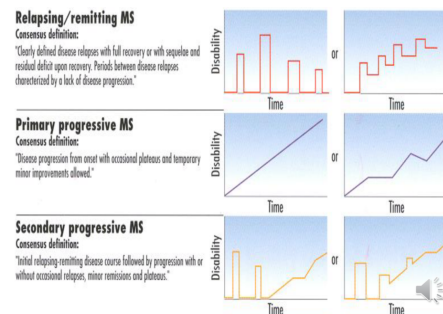
övergående skov med olika duration och neurologiska brister. Efter ett skov kommer den neurologiska funktionen tillbaka gradvis. Frekvensen av skoven tenderar att minska med tiden, men en konstant neurologisk försämring drabbar de allra flesta.

Orsaken till MS är oklar, men anses vara en kombination av ärftliga och omgivningsrelaterade faktorer. En specifik population, där misstanke bör falla på MS vid neurologiska symtom, är 30 åriga kvinnor (medelålderskvinnor enligt Gustav) som väl illustrerar **riskkön** samt **riskålder**.

OLIKA TYPER

Förloppet vid MS kan skilja sig en aning mellan olika individer:

- **Skovvist förlöpande MS** - 85 % av MS-patienter debuterar med denna förloppsform, där skov (inflammatoriskt uttryck) omväxlar med remissioner. Initialt går symtomen i god regress, men med tiden blir symtom mer och mer kvarstående → kumulativa effekten av många genomgångna skov kan bli betydande, så att sjukdomen så småningom går över i ett sekundär progressivt förlopp.
- **Primärprogressiv MS** - 10-15 % av patienterna insjuknar med långsam progress utan föregångna skov. Dessa patienter är i regel något äldre (> 35 år) och primärprogressiv MS är lika vanligt hos män som hos kvinnor. Vanligaste kliniska bilden är långsamt progredierande myelopati med parapares.
- **Sekundär progressiv MS** - långsam successiv försämring sker efter tidigare skovvist förlöpande sjukdom. Hjärnans och ryggmärgens förmåga att kompensera för ytterligare skador är uttömd och sjukdomsmekanismen är nu mer av **degenerativ än inflammatorisk natur**. Ser mycket ryggmärgsskador

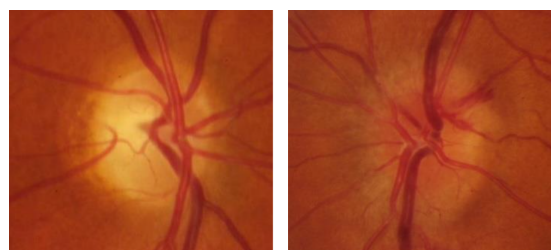
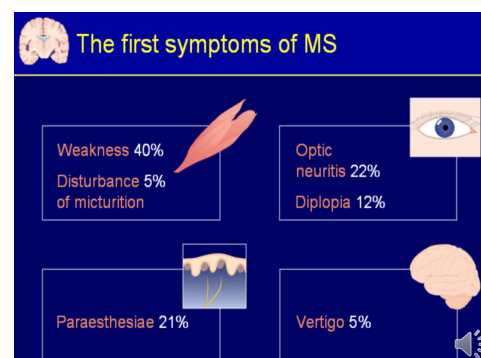


SYMPTOM

Opticusneurit är, tillsammans med muskelsvaghet, ett vanligt debutsymtom, vilket kan upptäckas vid ögonbottenundersökning. Svullnad i, exempelvis höger papill, med smärta och synnedsättning talar för synnervsinflammation (opticusneurit). I detta fall kommer det råda en **högersidig afferent nervpåverkan**. Om höger öga i detta läge belyses ses fördröjda och tröga ljusreaktioner på båda ögonen, dvs högersidiga direkta och vänstersidiga indirekta ljusreaktioner är påverkade. Vid belysning av vänster öga ses dock normala reaktioner på båda ögonen, dvs. vänster direkt och höger indirekt ljusreaktioner är normala.

OBS! Parestesier brukar beskrivas som domningar, stickningar, pirningar eller känselnedsättningar i huden.

I bilderna ses ett papillödem till höger (som kan vara orsakad av en opticusneurit), och ett normalfynd till vänster. Övriga fynd i höger bild är att papillen är större, mer utsuddad samt med oklara gränser. Papillen kan

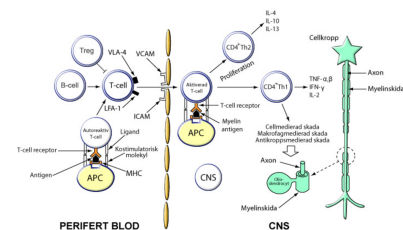


beskrivas "rosig", både till färg och utseende. Enligt tentasvar går det även att se mer "slingriga kärl".

Patienter som inte har tecken på inflammation i centrala nervsystemet vid opticusneurit utvecklar sällan MS. I Edit-fallet Johanna framkom det dock, efter noggrann anamnes, att det förelegat känselstörningar i nedre extremiteterna sedan tidigare, vilka i ljuset av de aktuella utredningsresultaten, får betraktas som ett starkt misstänkt första skov av MS.

PATOGENES

MS är en kronisk inflammatorisk sjukdom som drabbar hjärna och ryggmärg (= centrala nervsystemet = CNS). Vid MS är T-celler aktiverade av okänd orsak och riktade mot egna kroppsantigen. Aktiverade T-celler passerar därefter blod- hjärnbarriären och når CNS där de aktiverade T-cellerna uttrycker cytokiner och rekryterar övriga inflammatoriska celler såsom makrofager och B-celler. Myelin i CNS angrips, vilket följs av myelinförlust och nervcellöd.



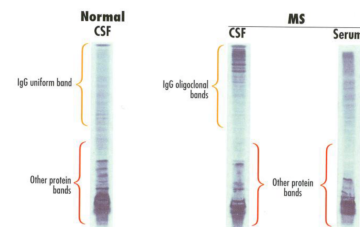
Vid MS sker det en demyelinisering pga. ett immunologiskt angrepp på myelinskidan som omger axonet. Det uppstår ofta tidigt i förloppet även skador på axonet självt, kallat "axonal transection". Ärrbildning, glios och atrofi uppstår ganska ofta i det långa loppet.

Kända riskfaktorer för MS är Epstein-Barr-virus och rökning.

Varför påverkas inte perifera nerver? Myelinet ser lite annorlunda ut och påverkas inte av antikropparna.

UTREDNING

Utredning av MS görs idag med hjälp av **lumbalpunktion** där **spinal proteinanalys**, via elektrofores, är central. Typiska fynd i likvor vid MS är lätt stegring av mononukleära celler (kan vara mycket diskret), intratekal (innanför dura mater) immunoglobulinsyntes i form av högt IgG-index samt oligoklonala band (av IgG-immunoglobuliner, vilka inte ses i serum).



MS är en sjukdom som drabbar den vita substansen och i färskt stadium är lesionerna (sjuklig förändring i funktion eller organstruktur) fastare än sin omgivning (skleros=förhårdning) och framstår som väl avgränsade, glasartade och oregelbundet formade plack. Dessa plack går att se via MR-bilder, vilka tenderar att vara periventrikulära och/eller engagera corpus callosum. Ibland kan de dock vara svåra att diskriminera från andra typer av lesioner i den vita substansen, t ex ischemiska. Innan behandlingsstart sker ofta en utvidgad differentialdiagnostik för att utesluta sjukdomar, vilka kan imitera MS → sarkoidos och SLE.



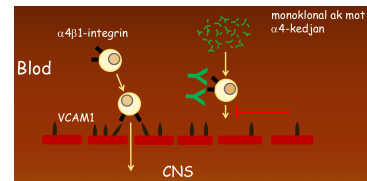
BEHANDLING

Immunmodulerande terapi mot MS är i stort sett bara tillämpbar på skovvis förlöpande MS. Vid s.k. sekundär progressiv och primärprogressiv typ (utan skov) finns ännu ingen effektiv behandling.

Första linjens behandling idag är i **injektioner av IFN-β** (hämmar T-hjälparceller att orsaka inflammation), och tabletter **teriflunomid** eller **dimetylfumarat**. Mekanismerna bakom den gynnsamma effekten av de immunmodulerande läkemedlen är dock i dagsläget ofullständigt kartlagd. Bromseffekten anges idag till 30-50

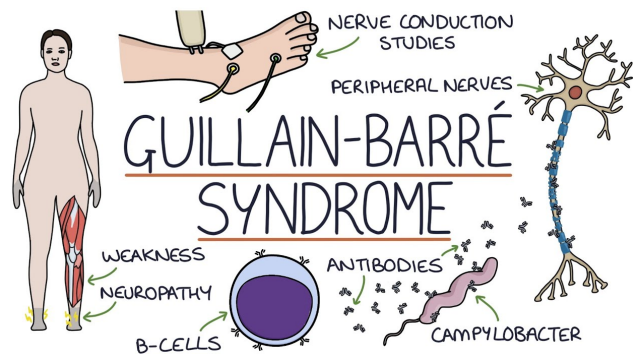
%, oftast uttryckt i reduktion av antalet skov per år. Med tiden kan antikroppar mot IFN- β utvecklas, och i detta läge måste behandling bytas.

Andra linjens behandling mot MS inkluderar infusioner av bland annat natalizumab (**Tysabri**), vilket är en humaniserad monoklonal antikropp. Den har i uppgift att blockera adhesionsmolekylen alfa-4-integrin (på leukocyterna), som i sin tur hindrar leukocyter från att fästa till kärlväggens endotel (VCAM-1). Därigenom hindras aktiverade leukocyter från att via blod-hjärnbarriären nå CNS från periferin. Inflammation i hjärnan och ryggmärgen kan därigenom reduceras påtagligt.



GUILLAIN-BARRÉ

Symtombild: Tilltagande svaghet och domningar i benen samt en svår värk i ryggen och benen sedan knappt en vecka tillbaka. Symtomen har kommit smygande men förvärrats under veckan. Svagheten har stigit uppåt och patienten har sedan gårdagen även noterat svaghet i armarna. Vid undersökning finner man generellt svaga reflexer. Grov kraft är nedsatt både distalt och proximalt. Nedsatt sensibilitet för vibration och beröring. Babinskis tecken är negativt.



VAR I NERVSYSTEMET KAN EVENTUELL SKADA VARA LOKALISERAD? VILKA SJUKDOMAR ÖVERVÄGER DU?

Man kan tänka sig en sjukdom i ryggmärg, nervrötter eller en perifer neurogen påverkan såsom vid polyneuropati → om skadan suttit i övre motorneuron hade hyperreflexi upptäckts samt positivt babinskis. Guillain-Barré som är en **inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati** (finns varianter med axonal skada också, MEN det är ytterst ovanligt i västvärlden varvid man vid fråga på tentamen skall benämna det som en demyeliniserande sjukdom), med relativt snabbt uppåtstigande pareser, där så småningom även andningsmuskulaturen påverkas. Interoception förmedlas via nervfibrer som är tunna och mindre myeliniserade, vilket förklarar varför smärtsignalering inte är lika påverkat som exteroceptionen samt motoriken, vars axoner är mer kraftigt myeliniserade. Hetta förmedlas dessutom med C-fibrer, vilka inte är myeliniserade överhuvudtaget.

DISKUTERA SAMBANDET MELLAN PATIENTENS MAGSJUKA OCH GUILLAIN BARRÉ?

En infektion, ofta en camplobakterierit, kan hos genetiskt predisponerade personer ge upphov till en fördröjd (typ 4) överkänslighetsreaktion pga av sk "molecular mimicry" mellan antigen hos campylobakt bakterien och perifert nervmyelin. En föregående infektion (ex. magsjuka) förekommer hos ca 2/3 av patienter med Guillain-Barré.

VAD VISAR LUMBALPUNKTIONEN?

Lumbalpunktionen visar **proteinstegring (albumin)** och normalt/lätt förhöjt LPK, vilket tyder på en inflammation in vid nervrötterna med skada på blod-nervbarriären.

Leukocyter	2.8	Normalt $<5.0 \times 10^6/L$
Albumin kvot	18.3	Normalt <6.8
IgG index	0.45	Normalt <0.7

VÄRDERA NEUROFRAFISVARET

Vid neurografi ses **långsamma ledningshastigheter** vid Guillain-Barré som tecken till demyelinisering, medan man ser låga amplituder vid en axonal neuropati, ex diabetesneuropati. EMG visar sällan mer än ett neurogent bortfall i förhållande till patientens kraftnedsättning. Denervationsaktivitet kan ses även om axonen blir skadade, vilket man ibland ser i senare och mer kroniska skeenden av sjukdomen.

Nerv	Latens ms	Hastighet m/s	Amplitud mV / μ V	Amplitud %	
Ulnaris dx handled mot över armbåge mot	4.6 (3.0)	33 (50)	5.3		
F-vågslatens sensoriskt	40 (28)		3.7	70%	Partiellt konduktionsblock
Ulnaris sin handled mot över armbåge mot	5.6 (3.0)	34 (50)	6.8		
F-vågslatens sensoriskt	37 (28)		4.6	68%	Partiellt konduktionsblock
Peroneus dx	0 svar				
Peroneus sin	12 (5)	23 (40)	0.5 (<2)		
Suralis dx och sin sens	0				

VILKA BEHANDLINGAR FINNS ATT TILLGÅ?

Man behandlar som regel alla patienter med Guillain-Barré för att de skall tillfriskna snabbare. Plasmaferes och iv immunglobulinbehandling har samma effekt på sjukdomsförloppet men immunglobulin är oftast mer lättadministrerat.

VILKA KOMPLIKATIONER KAN TILLSTÖTA?

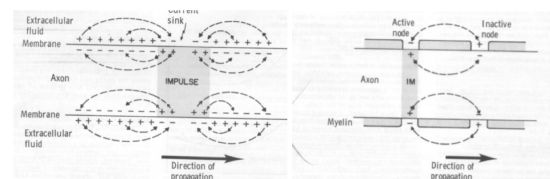
De tre viktigaste komplikationerna är ventrombos med risk för embolier, autonom störning med blodtrycksfall och hjärtarytmier samt andningssvikt.

Nedsatt andningsförmåga bör föranleda akut bedömning för IVA-vård, där urinkateter sätts och hjärt- och blodtrycksobservering påbörjas. Ingen ytterligare behandling sätts in då patienter med Guillain-Barré med autonom påverkan är känsliga för medicinering. Symtomen är ofta övergående i samband med klinisk förbättring. **Takykardi** och **blåspåverkan** är relativt vanligt och beror på en autonom nervpåverkan.

LITE ANNAT SMÅTT OCH GOTT

FORTLEDNING VIA AXONER

- **Omyeliniserad nerv** → långsam impulsfortledning
- **Myeliniserad nerv** → saltatorisk (hoppande) konduktion ger snabb impulsfortledning



PERIFERA NERVER

I våra perifera nerver löper både afferenta och efferenta nervfiber.

OLIKA TYPER AV NEUROPATI

- **Axonal neuropati (dying back-neuropati)** → orsakas vanligtvis av diabetes, och kan därför även kallas för diabetisneuropati. Detta kan förklaras som (taget från K4 ERL):
 - Vid hyperglykemi fylls celler med höga koncentrationer av glukos. Detta leder till att enzymet aldoseduktas, som i normala fall endast omvandlar en andel glukos till sorbitol (pga. låg affinitet för glukos), kommer producera sorbitol i ökad mängd. Sorbitol har svårt att passera cellmembranet, vilket orsakar en ansamling av sorbitol i vävnadens celler. Sorbitol är även ett

hyperosmolärt ämne → cellerna fylls med oerhört mycket vatten, vilket ökar risken för svullnad och nekros. Vanligt drabbade celltyper är bland annat **perifera neuron**.

- **Demyeliniserande neuropatier** → klassisk orsak är Guillain Barré