



Lillhiärnans roll i timing av rörelser



Tidsmässig kontroll, "timing", är en viktig aspekt av alla rörelser. Betänk vad som händer om du lutar tekoppen en bråkdel av en sekund innan du fört den mot munnen eller om en pianist trycker ner en tangent några millisekunder för sent! Det räcker faktiskt att en tangentnedtryckning är feltimad med 20 millisekunder för att en vaken lyssnare skall höra felet. En särskilt viktig typ av rörelser som man inte får glömma är vårt tal – det blir helt obegripligt om inte varje ljud kommer i rätt ögonblick. Läs mer i denna spännande artikel av **Germund Hesslow**, professor i neurofysiologi vid Lunds universitet.

Det har länge varit ett mysterium hur denna timing går till. Det verkar dock som om många hjärnregioner är inblandade.¹ Yvonne Johansson har nyligen beskrivit den roll som så kallade "medium spiny neurons" i Striatum spelar i timing (Neurologi i Sverige, 10 Juni, 2020). Här tänkte jag beskriva det vi vet om en annan struktur som är viktig för tidsmässig kontroll av rörelser, nämligen cerebellum,² där man de senaste åren har påvisat existensen av en sorts "mikroklockor".

Cerebellum tycks vara säte för inlärd automatiserade rörelser. Parkinsonpatienter har svårt att initiera automatiska sekvenser, men när sådana sekvenser väl kommit igång kan de ofta fortlöpa relativt problemfritt med korrekt timing. Ett exempel på en parkinsonpatient med grava symtom, som likväl kan spela piano häpnadsväckande bra, kan beskådas i detta Youtubeklipp:<https://www.youtube.com/watch?v=FFx3MDQ-osY>



Kunskapen om cerebellums roll i timing

kommer ifrån studiet av en mycket enkel typ av motorisk inläring, en betingad blinkreflex.

Kunskapen om cerebellums roll i timing kommer ifrån studiet av en mycket enkel typ av motorisk inläring, en betingad blinkreflex. Den betingade reflexen har betraktats som en fundamental form av associativt minne alltsedan den beskrevs av Ivan Pavlov³ för mer än ett århundrade sedan och blinkbetingning har blivit en populär experimentell modell

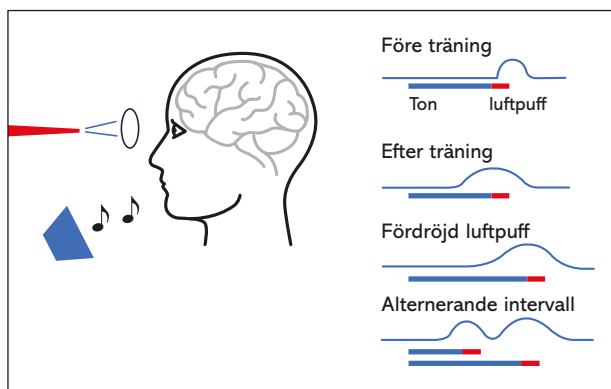


Bild 1: Blinkbetingning, modellsystem för att studera inläring av nya associationer och av timing. En ton åtföljs av en luftpuff mot ögat efter några hundra millisekunder. Luftpuffen, men inte tonen, utlöser en blinkning dvs en rörelse av ögonlocket (överst till höger). Efter flera parningar utlöser tonen själv en blinkning före luftpuffen. Den inlärd blinkningen är exakt timad. Om luftpuffen kommer senare, lär sig försökspersonen att fördröja blinkningen lika mycket. Om intervall mellan ton och luftpuff växlar, lär man sig en "dubbel" blinkning.

för motorisk inläring. Den är lätt att etablera och mäta och tycks fungera likartat hos alla däggdjur, inklusive människan. En luftpuff som riktas mot hornhinnan utlöser en blinkreflex. Om ett neutralt stimulus, till exempel en ton, regelbundet föregår luftpuffen kommer tonen efter en tids träning själv att utlösa en blinkning [Bild 1]. Nästan vilket stimulus som helst kan användas och kan kopplas med nästan vilken motorisk reflex som helst.

Den betingade reflexen är precis timad. Den når normalt sitt maximum just när luftpuffen kommer, det vill säga just när den gör mest nytta för att skydda ögat. Om man låter tonen föregå luftpuffen med exempelvis 250 millisekunder, kommer den betingade blinkningen att nå sitt maximum vid 250 millisekunder. Ökar man tiden mellan ton och luftpuff till 500 millisekunder kommer blinkningen efter en tids ytterligare träning att istället nå sitt maximum vid 500 millisekunder. Om man växlar mellan två olika intervall mellan ton och luftpuff, blir resultatet två blinkningar i snabb följd anpassade till var sitt intervall [Bild 1].

Man visade redan på 1980-talet att den betingade reflexen hos kaniner försvinner om man blockerar utflödesvägen från cerebellum eller de djupa kärnorna och kan inte läras in igen. Däremot går det utmärkt att lära in en betingad blinkreflex hos ett försöksdjur som decerebrerats, det vill säga helt saknar storhjärna och basala ganglier, men har en intakt cerebellum. Senare forskning har visat att inläringen äger rum i cerebellums cortex, närmare bestämt i Purkinjecellerna.

Cerebellums bark har flera egenskaper som gör den unikt lämpad för inläring av nya associationer. Den funktionella enheten i cerebellum är ett sagittalt orienterat band av något hundratal Purkinjeceller, en så kallad mikrozon.⁴ Varje muskel kontrolleras av en eller flera mikrozoner. Purkinjecellerna har stora enormt förgrenade dendritträd som breder ut sig i ett plan, vinkelrätt mot foliet.

Purkinjecellerna har (utöver lokala inhibitoriska interneuron) två mycket olika typer av inflöden [Bild 2]. Interaktionen

mellan dessa inflöden är nyckeln till förståelsen av hur cerebellum fungerar. Dels mottar varje Purkinjecell en enda så kallad klättertråd från nedre oliven i pons. Klättertråden förmedlar "felsignaler"; den indikerar att den muskel som kontrolleras av mikrozon inte gör vad den skall i den aktuella situationen och instruerar Purkinjecellen att ändra sitt reaktionsmönster i sådana situationer i framtiden.



Eftersom det finns minst en mikrozon för varje muskel och en mikrozon får information om alla stimuli, finns det kontaktvägar från alla stimuli till alla motoriska responser.

Den andra typen av inflöde informerar Purkinjecellen om den aktuella situationen. Från ponskärnorna går signaler i så kallade mosstrådar upp till cortex. Dessa fibrer förmedlar information från alla sinnesorgan men också descenderande signaler från storhjärnans bark. Mosstrådarna går upp till granulaceller vars axoner löper vidare upp till cortex där de grenar upp sig T-formigt för att sedan bilda synapser med Purkinjecellerna. Dessa axoner löper parallellt med varandra och parallellt med lillhjärnans folier och kallas därför parallelltrådar. På grund av det tredimensionella arrangemanget,

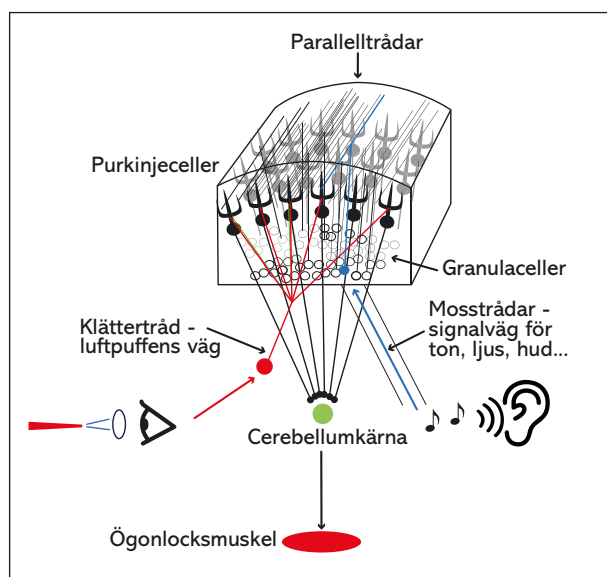


Bild 2: En cerebellär modul som kontrollerar ögonlocks rörelser. En rad Purkinjeceller i cerebellums cortex projicerar via en cerebellär kärna till ögonlocksmuskeln. Luftpuffen signaleras till Purkinjecellerna via klättertrådar (en per Purkinjecell). Alla sensoriska modaliteter signaleras via mosstrådar till granulaceller och sedan via parallelltrådar (flera hundra tusen per Purkinjecell). Purkinjecellerna lär sig att reagera på en signal i parallelltrådarna efter parning med klättertråds signalen.

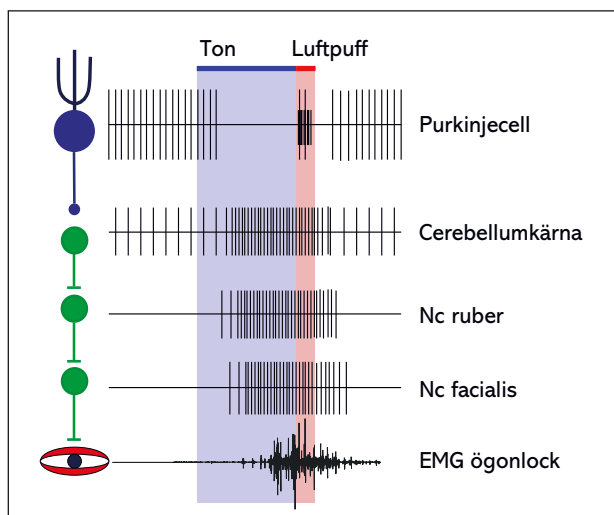


Bild 3: Den toniskt aktiva Purkinjecellen hämmar aktiviteten i den cerebellära kärnan. För att aktivera kärncellerna krävs en timad paus i Purkinjecellen. Sådana pauser i Purkinjecellens fyrning kan registreras när en betingad reflex har etablerats.

med Purkinjecellernas dendriter orienterade vinkelrätt mot folierna, kan många parallelltrådar kontakta Purkinjecellerna. Man har beräknat att antalet granuleceller överstiger det totala antalet celler i hela resten av CNS och *flera hundra tusen parallelltrådar, som signalerar allt som händer organismen, kan kontakta en enda Purkinjecell.*

Eftersom det finns minst en mikrozon för varje muskel och en mikrozon får information om alla stimuli, finns det kontaktvägar från alla stimuli till alla motoriska responser. Om synapserna mellan parallelltrådar och Purkinjeceller kan modifieras, har vi alltså ett maskineri för att lära in vilket stimulus-responssamband som helst.

Vi vet nu att en luftpuff mot cornean ger upphov till en signal i klättertrådarna till just de Purkinjeceller som styr

ögonlocksmuskeln medan t.ex. toner, ljussignaler eller hudstimulering aktiverar parallelltrådar till Purkinjecellen.⁵

Purkinjecellerna är inhibitoriska medan utflödesvägen från cerebellums kärnor till ögonlocksmuskeln är excitatoriska. För att kunna utlösa en blinkning måste Purkinjecellen därför minska sin fyrning. Det som krävs är med andra ord en paus i Purkinjecellens spontana bakgrundsaktivitet så som illustreras i Bild 3.

Om man registrerar aktiviteten hos de Purkinjeceller som kontrollerar ögonlocket under inläring av en betingad blinkning kan man observera just detta. Före träningen händer ingenting i Purkinjecellen när tonen presenteras, men efter ett par timmars träning med parad stimulering börjar Purkinjecellen minska sin fyrning som svar på tonen. Efter ytterligare en stunds träning utlöser tonen en paus i fyrningen [Bild 3].⁶

Denna paus är timad precis som den betingade blinkreflexen⁷ och det är nu klart att det är denna paus som driver den betingade reflexen. När man växlar mellan två olika intervall mellan ton och luftpuff, uppkommer två distinkta pauser, även detta precis som beteendet. Purkinjecellen kan med andra ord lära sig inte bara att tima sina svar – den kan lära sig en sekvens av timade svar.⁸

Vad är det då som händer vid inläringen? Ett svar som styrt nästan all forskning om minne och inläring sedan Cajal⁹ för mer än hundra år sedan beskrev synapsen, är att *“memories are thought to be encoded by modification of synaptic strength”* (Wikipedia).

Parallelltrådarna i cerebellum frisätter glutamat som verkar på excitatoriska glutamatreceptorer (AMPA-receptorer) och man har tänkt sig att inläringen i cerebellum uppkommer genom att klättertrådsimpulser undertrycker de parallelltrådsynapser som är aktiva samtidigt, så kallad *“long-term depression”*.¹⁰ Detta skulle förändra balansen mellan från parallelltrådarnas excitation och inhibition från GABA-erga interneuron, så att de senare åstadkommer en under-

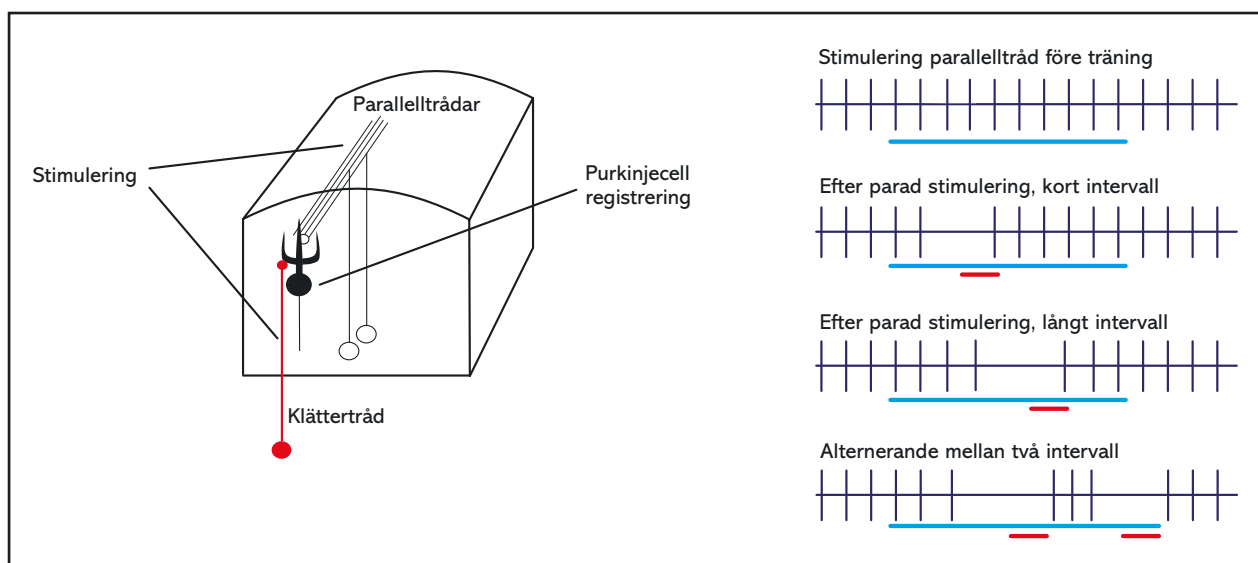


Bild 4: Experiment som visar att timermekanismen sitter i Purkinjecellen. Vid parad stimulering av parallell- och klättertrådar lär sig cellen att reagera med fyrningsmönster som visas till höger.

tryckning av fyrningen. Ett problem med denna hypotes är dock att den inte kan förklara timingen. För att lösa detta problem förde en del forskare fram hypotesen att det finns olika fördröjningar i granulacellerna så att bara de parallelltrådar som är aktiva samtidigt med luftpuffen blir påverkade.

Man kan testa denna hypotes genom att elektriskt stimulera parallelltrådar direkt. Några fördröjningar kan då inte uppkomma och om Purkinjecellen ändå kan lära sig timade svar, måste timingmekanismen sitta i cellen själv. Experiment på försöksdjur [Bild 4] har visat att Purkinjecellen kan lära sig timade pauser och till och med multipla timade pauser som svar på stimulering av parallelltrådarna.¹¹ Detta visar att timingmekanismen sitter i själva Purkinjecellen, som alltså måste ha någon form av mikroklocka, som kan registrera tiden mellan parallelltråds- och klättertrådssignalerna, det vill säga tonen och luftpuffen och sedan generera en respons med ett timing som motsvarar denna fördröjning. Experimentet visar förstås också att den klassiska synen på inlärning som förändring av synaptisk styrka måste kompletteras med en helt annan minnesmekanism, nämligen lagring av tidsintervall.



Det förhållandet att cerebellum har reciproka förbindelser med områden som anses involverade i kognitiva och emotionella funktioner som prefrontala cortex och hypothalamus antyder att cerebellära mekanismer kan vara viktigt för icke-motoriska funktioner.

Det ligger nära till hands att tänka sig att pianospelarens tangentnedtryckning är som en betingad reflex, där Purkinjecellerna som styr en viss fingermuskel lärt sig att pausa vid rätt tidpunkt(er) när parallelltrådarna signalerar en kombination av toner, proprioceptiv information från fingrarna och åsynen av noterna.

Den grundläggande cerebellära modul som beskrivits ovan upprepas över hela cerebellums cortex och ser ungefär likadan ut överallt.⁴ Troligen fungerar olika regioner på ungefär samma sätt fastän in- och utflödena är olika. Det förhållandet att cerebellum har reciproka förbindelser med områden som anses involverade i kognitiva och emotionella funktioner som prefrontala cortex och hypothalamus antyder att cerebellära mekanismer kan vara viktigt för icke-motoriska funktioner. Faktum är att när uppmärksamheten väl har fästs på detta, har man observerat såväl kognitiva som emotionella symtom vid cerebellära tillstånd och cerebellära anomalier har setts hos patienter med till exempel autism och

ADHD.¹²⁻¹⁵ Det är hög tid att även i kliniken uppmärksamma den struktur i hjärnan som innehåller mer än hälften av dess nervceller.



GERMUND HESSLOW
Professor i neurofysiologi, Lunds universitet
germund.hesslow@med.lu.se

REFERENSER

1. Petter EA, Lusk NA, Hesslow G, Meck WH. Interactive roles of the cerebellum and striatum in sub-second and supra-second timing: Support for an initiation, continuation, adjustment, and termination (ICAT) model of temporal processing. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;71:739-755.
2. Bareš M, Apps R, Avanzino L, et al. Consensus paper: Decoding the Contributions of the Cerebellum as a Time Machine. *From Neurons to Clinical Applications. The Cerebellum* 2019;18:266-286.
3. Pavlov IP. Conditioned reflexes. An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex (transl. and edited by Anrep, G.V.). London: Oxford University Press, 1927.
4. Apps R, Garwicz M. Anatomical and physiological foundations of cerebellar information processing. *Nature Reviews: Neuroscience* 2005;6:297-311.
5. Yeo CH, Hesslow G. Cerebellum and conditioned reflexes. *Trends in Cognitive Sciences* 1998;2:322-330.
6. Jirenhed DA, Bengtsson F, Hesslow G. Acquisition, extinction, and reacquisition of a cerebellar cortical memory trace. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2007;27:2493-2502.
7. Jirenhed DA, Hesslow G. Learning stimulus intervals--adaptive timing of conditioned purkinje cell responses. *Cerebellum* 2011;10:523-535.
8. Jirenhed D-A, Rasmussen A, Johansson F, Hesslow G. Learned response sequences in cerebellar Purkinje cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2017;114:6127-6132.
9. Cajal S. La fine structure des centres nerveux. *Proc R Soc Lond* 1894;55:444-468.
10. Ito M, Yamaguchi K, Nagao S, Yamazaki T. Long-term depression as a model of cerebellar plasticity. *Prog Brain Res* 2014;210:1-30.

11. Johansson F, Jirenhed DA, Rasmussen A, Zucca R, Hesslow G. Memory trace and timing mechanism localized to cerebellar Purkinje cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2014;111:14930-14934.

12. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, et al. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. The Cerebellum 2014;13:151-177.

13. Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, et al. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. The Cerebellum 2017;16:552-576.

14. Schmahmann JD. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. Trends in Cognitive Sciences 1998;2:371.

15. Buckner Randy L. The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. Neuron 2013;80:807-815.



Lamotrigin Aurobindo

Väljer du det billigaste alternativet?

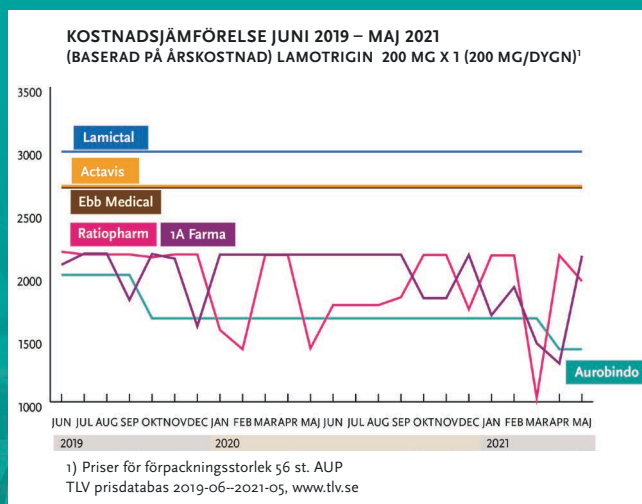
Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

Lamotrigin Aurobindo från Orion är det mest kostnadsbesparande alternativet över tid.¹

Lamotriginläkemedel måste *väljas aktivt vid receptförskrivning* då de inte byts ut automatiskt på apotek.

1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas juni 2019–maj 2021.

Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.



ORION PHARMA AB | BOX 85 | 182 11 DANDERYD | ORIONPHARMA.SE

ORION
PHARMA

Lamotrigin Aurobindo (lamotrigin) No3A [Rx] (F). **Epilepsi:** Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamotrigin Aurobindo ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år: Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. **Bipolär sjukdom:** Vuxna från 18 år och äldre: Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Aurobindo är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2018-12-11