

**Anna K Magnusson**, med dr, forskare, Abteilung Neurobiologie, Ludwig-Maximilians Universität, München  
**Richard Tham**, docent, läkare, institutionen för nervsystem och rörelseorgan, Hälsouniversitetet, Linköping *richth@inr.liu.se*

## Inbyggd nödbroms i balanssystemet

### Hierarki av mekanismer kompenserar efter akut perifert vestibulärt bortfall visar djurexperimentell forskning

**II** Vår balans – vestibularissystemet – lämpar sig utmärkt som modell för experimentell forskning. Det är det enda sensoriska systemet där man inte bara exakt kan mäta »input« i form av sensoriska stimuli utan också kvantifiera »output« i form av motoriska reflexer, dessutom med icke-invasiva metoder.

Vidare är vestibularissystemet anatomiskt och fysiologiskt väl kartlagt samt fylogenetiskt konserverat med i stort identiskt arrangemang hos alla vertebrater.

På den kliniska sidan har vestibularisforskning resulterat i en utveckling av diagnostiska metoder som möjliggör en mycket mer exakt nivådiagnostik vid balansrubbingar än vad klassiskt kaloriskt test och Rombergs prov gör [1].

Prekliniskt har vestibularissystemet blivit allt mer populärt som modell för att studera mekanismer bakom plastiska förändringar i hjärnan efter en perifer sensorisk skada. Ökad kunskap om vilka cellulära mekanismer som aktiveras av ett akut ensidigt perifert vestibulärt bortfall kan ge infallsvinklar och öppna nya möjligheter för terapi av de patienter som drabbas av detta tillstånd.

Denna artikel sammanfattar de senaste hypoteserna kring mekanismer som ligger till grund för kompensation av horisontell spontannystagmus och vilka neuroaktiva substanser som är involverade. Artikeln tar också upp nya rön kring förhållandet mellan det vestibulära systemet och stress – ett nytt, spännande interdisciplinärt forskningsfält med stor klinisk relevans.

#### Vestibulär kompensation – på lokal och global nivå

Vårt balansorgan i innerörat registrerar huvudets position och hur det rör sig i förhållande till övriga kroppen och omgivningen. Denna sensoriska information kodas som nervimpulser och överförs via vestibularisnerven till centrala nervsystemet (CNS). Vestibulär afferent information utövar kontroll över våra okulomotoriska och posturala reflexer men är också av största vikt för kognitiva aspekter på balansen, såsom vår förmåga att orientera oss i omgivningen och skapa ett spatialt minne.

En skada på det perifera balansorganet och/eller vestibularisnerven är oftast ensidig och kan uppstå vid sjukdomar som vestibularisneurit eller akustikusneurinom, alternativt om vi blir utsatta för ett skalltrauma eller en vestibulotoxisk substans. Konsekvensen av en sådan skada är grav asymmetri i den nervcellsaktivitet som överförs till CNS från de bägge sidorna och manifesterar sig som kraftig rotatorisk yrsel associerad med spontannystagmus, falltendens och illamående. Dessbättre klingar dessa symtom snabbt av, även utan behandling, till största delen beroende på att CNS kompenserar

#### Sammanfattat



Central vestibulär kompensation efter ensidigt bortfall av balansorganet används som modell för att studera hjärnans plasticitet.

Djurexperimentell forskning visar att cellulära mekanismer relaterade till den inhibitoriska transmittorsubstansen GABA och glukokortikoider återskapar förlorad nervcellsaktivitet i vestibulära områden i hjärnstammen.

Den dokumenterat positiva effekten av glukokortikoider vid vestibularisneurit, som anses bero på antiinflammatoriska effekter, kan bero på den centralnervösa inverkan på vestibulo-cerebellära kretsar.

Det finns också experimentella bevis för en koppling mellan vestibulär kompensation och stress på ett funktionellt plan.

Ett normalt stresspåslag främjar kompensationsprocessen medan långvarig stress, förknippad med ångest, tycks retardera den.

Kliniskt kan dessa resultat bidra till förståelsen av varför vissa patienter utvecklar kronisk yrsel efter perifert vestibulärt bortfall medan andra tillfrisknar helt på kort tid.

asymmetrin i balanssystemet. Denna process, som kallas vestibulär kompensation, är komplex och multifaktoriell och omfattar allt från förändringar på det lokala cellulära planet till anpassning på global kognitiv nivå [2].

I basal djurexperimentell forskning har man studerat framför allt cellulära mekanismer involverade i kompensationen av horisontell spontannystagmus och nervceller i de mediala vestibulariskärnorna (MVN), som genererar den horisontella vestibulo-okulära reflexen [3]. Dessa nervceller projicerar sig dessutom till ryggmärgen och till högre centra i CNS, vilket talar för att MVN är ett högst relevant område för att förstå konsekvenserna av ensidigt perifert vestibulärt bortfall och dess kompensation. Parallellt med dessa studier på cellu-

lär nivå finns också djurexperimentell beteendeforskning som har undersökt kompensationsprocessen på funktionell nivå [3].

## Statiska symtom

De akuta symtomen efter ensidigt perifert vestibulärt bortfall är dramatiska och tydliga utan någon stimulering av balansorganen, dvs utan huvudrörelser, och kallas därför statiska symtom i litteraturen. Det dominerande symtomet är en kraftig spontannystagmus, framför allt i det horisontella planet. Detta sistnämnda beror på att vertikal nystagmus, som är relaterad till de främre och bakre båggångarna, i stort sett släcker ut varandra, och den horisontella komponent som kvarstår blir mest synlig vid undersökning.

Posturalt finns det en falltendens åt sidan med det vestibulära bortfallet. Hos fyrfota djur observeras även andra posturala symtom såsom rotation och huvudlutning mot det vestibulära bortfallet samt kraftig asymmetri av muskeltonus i extremiteterna. De flesta statiska symtom kompenseras relativt fort, inom några få dagar till veckor beroende på species. Hos människa rör det sig snarare om någon vecka.

## Dynamiska symtom

Dynamiska symtom kompenseras, till skillnad från statiska, mycket långsammare eller inte alls. Dessa observeras då det vestibulära systemet stimuleras, dvs vid huvudrörelser, och beror på abnormal symmetri, styrka och precision av ögon-, nack- och spinala reflexer. Den vestibulo-okulära reflexen kompenseras aldrig fullständigt och uppvisar latent asymmetri vid vestibulära test. Detta kan verka otroligt med tanke på att majoriteten av de patienter som drabbas av ensidigt vestibulärt bortfall blir helt återställd och kan leva ett fullt normalt och aktivt liv.

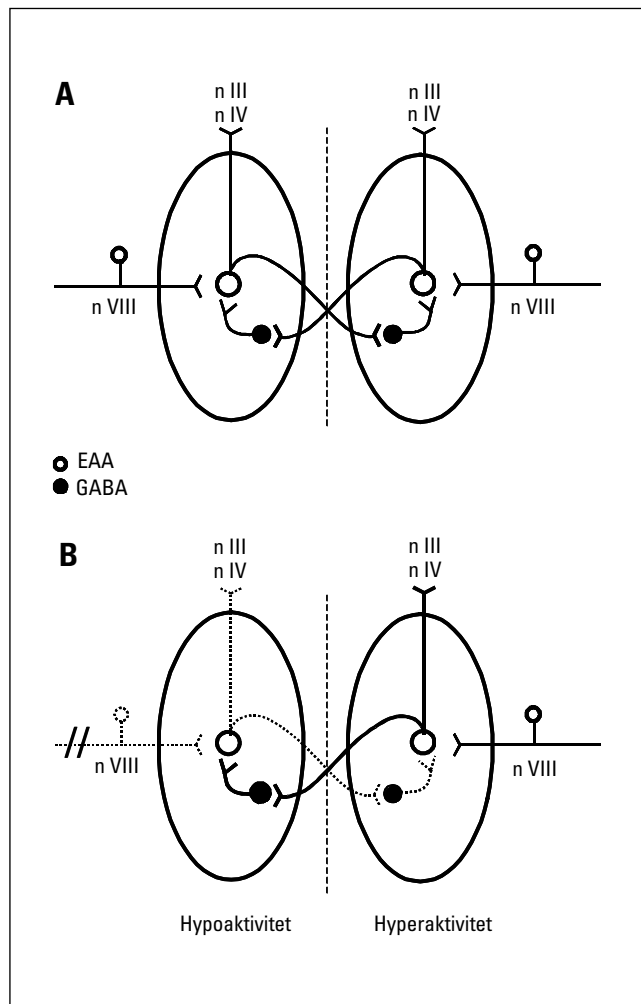
Förklaringen ligger sannolikt i att det finns en stark kognitiv komponent inblandad i kompensationen av dynamiska symtom. Patienten kan ha högst individuella strategier som minimerar risken för att framkalla instabilitet i de ovannämnda reflexerna. Det kan handla om att undvika häftiga huvudrörelser, lära sig att blinka eller fixera blicken vid huvudrörelser eller att helt enkelt ignorera en viss instabilitet i synfältet vid huvudrörelse.

## Hur uppstår horisontell spontannystagmus?

Den första relästationen i CNS som nervfibrerna från den laterala båggången når är MVN. Dessa vestibulariskärnor uppvisar ett specifikt aktivitetsmönster vid horisontell rotatorisk huvudrörelse. Den spontana nervcellsaktiviteten ökar i ipsilaterala MVN och minskar i kontralaterala MVN vid huvudacceleration åt ena hållet. Det beror på att MVN har, förutom inflöde från vestibularisnerven, en reciprok bilateral hämning, som kontrolleras av transmittorsubstansen GABA [4] (Figur 1A).

Vid ett akut ensidigt perifert vestibulärt bortfall upphör aktivitetsinflödet till MVN på samma sida (ipsi-MVN) medan nervcellsaktiviteten i MVN på den intakta sidan (kontra-MVN) får en extra »kick«, då den nu saknar hämmande inflöde från den skadade sidan, s k disinhibition. Konsekvensen av detta blir att nervcellsaktiviteten i ipsi-MVN blir ytterligare nedtryckt av de överkorsande hämmande banorna från kontra-MVN (Figur 1B).

Följaktligen finner man vid djurexperimentella elektrofysiologiska registreringar in vivo ingen eller låg nervcellsaktivitet i ipsi-MVN, medan kontra-MVN är hyperaktiv de första timmarna efter perifert vestibulärt bortfall [5]. Det har visat sig att nervcellsaktiviteten i båda MVN i stort sett normaliseras parallellt med att spontannystagmus klingar av [6]. Det är tämligen accepterat att återskapad aktivitet i ipsi-MVN



**Figur 1.** Schematisk skiss av de mediala vestibulariskärnorna i horisontalplanet. A: Symmetrisk nervcellsaktivitet hos ett intakt system. B: Asymmetrisk nervcellsaktivitet efter ensidigt perifert vestibulärt bortfall orsakar spontannystagmus. n VIII = nervus vestibulocochlearis; n IV = nervus abducens; n III = nervus oculomotorius; EAA = excitatoriska projektionsneuroner; GABA = hämmande GABA-erga interneuroner.

har stark koppling till kompensation av spontannystagmus. Frågan är bara vilka mekanismer som bidrar till att återskapa nervcellsaktiviteten på så kort tid, trots att inflödet från det perifera balansorganet är permanent borta.

## Hypoteser om kompensationsmekanismer

Djurexperimentella data från de senaste tio åren har starkt bidragit till att utforma de hypoteser som gör anspråk på att förklara hur nervcellsaktiviteten i MVN normaliseras efter ensidigt perifert vestibulärt bortfall. Denna artikel tar upp resultat baserade på neurofarmakologiska beteendestudier och cellulära studier på råttor.

Det finns flera potentiella mekanismer som tycks vara mer eller mindre aktiva under olika stadier av kompensationsprocessen. Det ska dock understrykas att dessa mekanismer mycket väl kan vara beroende av varandra eller på annat sätt samspela vid vestibulär kompensation.

## Neurofarmakologiska beteendestudier på råttor

Studier på det cellulära planet har påvisat signifikanta förändringar i vestibularisystemet redan under de första timmarna efter ensidigt vestibulärt bortfall. I beteendeförsök kan man undersöka vestibularisystemets funktion tidigast några tim-

## II Fakta 1

### Mekanismer vid central vestibulär kompensation

Period i kompensationsprocessen	Mekanismer
Minuter–timmar	Vestibulär habituering – beroende av vestibulocerebellära kretsar. Kontroll av transmittorsubstansfrisättning via autoreceptorer.
Timmar–dagar	Nervcellers inneboende excitabilitet ökar i MVN på skadad sida – beroende av stress och endogen glukokortikoidfrisättning. GABA <sub>B</sub> -receptorkänslighet minskar i MVN på skadad sida.
Veckor–år	Synaptisk reorganisation på central nivå. Kognitiva strategier.

mar efter en kirurgisk labyrintektomi, utförd i generell narkos. En ny metod där ena balansorganet slås ut tillfälligt av lokalbedövningsmedel hos vakna djur gör det nu möjligt att studera även de tidigaste förändringarna på beteendenivå [7].

Bland annat finner man en kvarstående asymmetri i systemet vid dynamisk stimulering när den lokalanestetiska effekten och därmed spontannystagmus klingat av. Den vestibulookulära reflexen är kraftigt reducerad vid stimulering mot den omedelbara sidan. Denna asymmetri kvarstår i flera dygn. En sådan effekt skulle kunna förklaras genom att det övergående perifera bortfallet givit upphov till »vestibulär habituering«. Det är ett beteendekoncept, som innebär att upprepad eller långvarig stimulering av systemet ger ett gradvis reducerat svar, vilket är beroende av nodulus–uvulakomplexet i cerebellum [8, 9]. Vestibulär habituering skulle kunna utgöra en endogen fysiologisk mekanism, som omedelbart kan börja motverka den initiala asymmetrin i systemet vid ett akut perifert sensoriskt bortfall.

Nervcellsaktiviteten i vestibulariskärnorna är kopplad till transmittorsubstansen GABA (Figur 1A). GABA har två receptorer, som kallas typ A och typ B. GABA<sub>B</sub>-receptorn finns både pre- och postsynaptiskt i MVN. Den presynaptiska receptorn reglerar transmittorsubstansfrisättning via negativ återkoppling och kallas därför också ibland autoreceptor. Denna fysiologiska återkopplingsmekanism skulle kunna minska den ökade frisättning av GABA i ipsi-MVN som uppstår vid ensidigt bortfall av balansorganet (Figur 1B).

En sådan hypotes stöds av de neurofarmakologiska beteendestudier på råttor som visar att kompensationen i initialt skede är extremt känslig för blockad av GABA<sub>B</sub>-receptorn, vilket retarderar kompensationen [7, 10]. Hos långtidskompenenserade djur, dvs dagar och veckor efter ett perifert vestibulärt bortfall, har GABA<sub>B</sub>-receptorantagonister fortfarande en dekompenenserande effekt, och en systemisk engångsdos återframkallar spontannystagmus.

Baklofen (GABA<sub>B</sub>-receptoragonist) har hos dessa djur en

positiv verkan och utjämnar den kroniska asymmetrin i vestibularissystemet, som manifesteras i de ofullständigt kompenenserade dynamiska symtomen, medan muscimol (GABA<sub>A</sub>-receptoragonist) däremot inte har någon effekt [11].

Således verkar transmittorsubstansen GABA och dess typ B-receptor vara involverade i den funktionella kompensationen av okulomotoriska symtom både i det okompenenserade initiala skedet med statiska symtom och i det kompenenserade stadiet med kvarvarande dynamiska symtom.

### Cellulära studier i vävnadssnitt från råttor

Elektrofysiologisk registrering av både extra- och intracellulär nervcellsaktivitet i MVN från vävnadssnitt av hjärnstammen har starkt bidragit till en ökad förståelse av adaptiva processer vid vestibulär kompensation. Nervceller i MVN har speciella spänningskänsliga jonkanaler som gör att de är konstant aktiva, även utan inflöde från någon annan del av CNS eller perifera nerver. Man kan säga att nervceller har en inneboende excitabilitet som reglerar deras egenaktivitet och svar på yttre stimuli.

Intracellulära registreringar från MVN-celler, där alla inflöden skurits av, visar att den inneboende excitabiliteten ökar i ipsi-MVN redan några få timmar efter en ensidig labyrintektomi [12]. Dessa förändringar kvarstår i snitt preparerade från långtidskompenenserade djur och är troligen nödvändiga för att enskilda nervceller ska kunna upprätthålla sin normala homeostas och tolka kvarvarande sensorisk information, trots permanenta förändringar i aktivitetsinflöde.

Vidare har andra cellulära studier av rättans MVN påvisat minskad GABA-receptorkänslighet i ipsi-MVN och ökad GABA-receptorkänslighet i kontra-MVN inom timmar efter en ensidig labyrintektomi [13]. Detta gäller både postsynaptiska GABA<sub>A</sub>- och GABA<sub>B</sub>-receptorer. En asymmetrisk modulering av nervcellers inre excitabilitet och GABA-receptorkänslighet i MVN kan förklara den snabba normaliseringen av nervcellsaktiviteten i båda MVN, som sammanfaller med en kompensation av spontannystagmus. Förutom det lokala hämmande nätverket i MVN finns det bevis för att GABA-erga Purkinjeceller i vestibulocerebellum är involverade i den tidiga kompensationsprocessen genom att selektivt hämma nervcellerna i kontra-MVN [14].

Hos långtidskompenenserade råttor är GABA<sub>A</sub>-receptorkänsligheten normaliserad, medan GABA<sub>B</sub>-receptorkänsligheten fortsätter att vara låg i ipsi-MVN [15]. Detta kan vara förklaringen till den gynnsamma effekten av baklofen som påvisas vid neurofarmakologiska beteendestudier [11]. Baklofen skulle i första hand hämma nervceller i kontra-MVN som har normal GABA<sub>B</sub>-receptorkänslighet och därmed utjämnar den latenta asymmetrin i nervcellsaktiviteten, som tros orsaka de dynamiska symtomen.

Sammanfattningsvis verkar det finnas en hierarki av mekanismer vid vestibulär kompensation. Det finns inbyggda fysiologiska processer som fungerar som en nödbroms i vestibularissystemet och som kan träda i kraft omedelbart efter ett perifert sensoriskt bortfall. Dessa återföljs av plastiska förändringar, som normaliserar nervcellsaktiviteten i vestibulariskärnorna, vilket kompenenserar de statiska symtomen. På längre sikt tillkommer sannolikt strukturella förändringar på systemnivå som – jämte kognitiva strategier – hjälper CNS att upprätthålla en fungerande balans, trots viss kvarstående asymmetri i systemet.

### Stress, glukokortikoider och vestibulär kompensation

Det finns allt starkare bevis för att stress, både fysisk och mental med steroidhormonpåslag, spelar en nyckelroll vid vestibulär kompensation. På cellulär nivå har det visat sig att den ökande inneboende excitabiliteten hos nervceller i ipsi-

MVN är beroende av den akuta stressrespons som uppstår i samband med det vestibulära bortfallet [16]. De cellulära förändringarna uppstår nämligen inte om man håller djuret nedsovt efter kirurgisk labyrintektomi ända tills man preparerar vävnadssnitten. Förändringarna blockeras också om man injicerar en specifik glukokortikoidreceptorantagonist (RU 38486), vilket bevisar att effekten orsakas av glukokortikoidreceptorn. Vestibulo-cerebellum tycks utgöra ett viktigt locus för denna mekanism [17]. Däremot visade en beteendestudie att om råttor utsätts för extrem stress, förknippad med rädsla, efter en labyrintektomi fördröjs kompensationsprocessen [18]. En normal stressreaktion efter bortfallet tycks alltså vara bra eller rent av nödvändig för kompensationsprocessen, medan långvarig stress, förknippad med rädsla och ångest, tycks retardera den.

Hittills har det välkända sambandet mellan yrsel och ångest varit dåligt underbyggt, men nyligen har en anatomisk koppling beskrivits mellan vestibularsystemet och neurala kretsar som tros vara inblandade vid ångest. Kort sammanfattat finns en konvergens av vestibulär och autonom information i parabrachialiskärnan, som i sin tur har funktionell koppling till känslotillstånd som rädsla och ångest [19].

## Rön av betydelse för klinisk praxis

Att dra direkta slutsatser från grundforskning, som oftast utförs på djur, om human relevans och klinisk praxis är svårt.

I fallet vestibulär kompensation kan man dock säga att det inte finns någon anledning att tro att de cellulära kompensationsmekanismerna av den basala vestibulo-okulära reflexen skulle skilja sig nämnvärt mellan vertebrater. I så fall indikerar ovanstående resultat att det är av yttersta vikt att inte störa den initiala kompensationsprocessen och att vara försiktig med farmaka som t ex påverkar det GABA-erga systemet eller minskar det naturliga stresspåslaget.

Det är redan känt att sedativa medel kan retardera vestibulär kompensation [20]. Däremot har glukokortikoider en dokumenterat positiv effekt vid behandling av patienter med ensidigt vestibulärt bortfall [21]. Det är möjligt att glukokortikoiderna inte bara har en antiinflammatorisk, gynnsam effekt utan också verkar direkt på vestibulo-cerebellära kretsar och på så vis främjar den initiala kompensationsprocessen, vilket visats på råttor. En stresssituation, exempelvis orsakad av tidiga balansövningar, skulle av samma anledning kunna befrämja kompensationen.

Det finns nu starka belägg för att vestibulära symtom och ångest ömsesidigt förstärker varandra [22]. Detta faktum kan vara en bakomliggande orsak till den försämrade kompensationen efter ett vestibulärt bortfall eller dekomensation i ett senare stadium.

Framtida interdisciplinär grundforskning inom detta område kommer förhoppningsvis att kasta ljus inte bara över vestibulär kompensation utan också över koncept som psyko-gen yrsel, vilket kan få stor klinisk betydelse.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Strupp M, Arbusow V. Acute vestibulopathy. *Curr Opin Neurol* 2001;14:11-20.
2. Curthoys IS, Halmagyi GM. Vestibular compensation: a review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *J Vest Res* 1995; 5:67-107.
3. Dieringer N. 'Vestibular compensation': neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Prog Neurobiol* 1995;46:97-129.
4. Shimazu, H, Precht W. Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. *J Neurophysiol* 1966;29:467-92.
5. Precht W, Shimazu H, Markham CH. A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 1966;29:966-1010.
6. Ris L, De Waele C, Serafin M, Vidal PP. Neuronal activity in the ipsilateral vestibular nucleus following unilateral labyrinthectomy in the alert guinea-pig. *J Neurophysiol* 1995;74:2087-99.
7. Magnusson AK, Tham R. Vestibulo-oculomotor behaviour in rats following a transient unilateral vestibular loss induced by lidocaine. *Neurosci* 2003;120:1105-14.
8. Clément G, Courjon JH, Jeannerod M, Schmid R. Unidirectional habituation of vestibulo-ocular responses by repeated rotational or optokinetic stimulations in the cat. *Exp Brain Res* 1981;42:34-42.
9. Waespe W, Cohen B, Raphan T. Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and the uvula. *Science* 1985;228:199-202.
10. Magnusson AK, Ulfendahl M, Tham R. Early compensation of vestibulo-oculomotor symptoms after unilateral vestibular loss in rats is related to GABA<sub>B</sub> receptor function. *Neurosci* 2002;3:625-34.
11. Magnusson AK, Lindström S, Tham R. GABA<sub>B</sub> receptors contribute to vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in pigmented rats. *Exp Brain Res* 2000;134:32-41.
12. Darlington CL, Dutia MB, Smith PF. The contribution of the intrinsic excitability of vestibular nucleus neurons to recovery from vestibular damage. *Eur J Neurosci* 2002;15:1719-27.
13. Yamanaka T, Him A, Cameron SA, Dutia MB. Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurones after unilateral labyrinthectomy. *J Physiol (Lond)* 2000;523:413-24.
14. Kitahara T, Takeda N, Kiyama H, Kubo T. Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system - review. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1998;539:19-27.
15. Johnston AR, Him A, Dutia MB. Differential regulation of GABA(A) and GABA(B) receptors during vestibular compensation. *NeuroReport* 2001;12:1-4.
16. Cameron SA, Dutia MB. Lesion-induced plasticity in rat vestibular nucleus neurones dependent on glucocorticoid receptor activation. *J Physiol (Lond)* 1999;518:151-8.
17. Johnston AR, Seckl JR, Dutia MB. Role of the flocculus in mediating vestibular nucleus neuron plasticity during vestibular compensation. *J Physiol (Lond)* 2002; 545:903-11.
18. Yamamoto T, Yamanaka T, Matsunaga T. The effects of stress application on vestibular compensation. *Acta Otolaryngol* 2000;120:504-7.
19. Balaban CD. Neural substrates linking balance control and anxiety. *Physiol Behav* 2002;77:469-75.
20. Pykkö I, Magnusson M, Schalen L, Enbom H. Pharmacological treatment of vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1988;455:77-81.
21. Strupp M. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004; 351:354-61.
22. Jacob RG, Furman JM. Psychiatric consequences of vestibular dysfunction. *Curr Opin Neurol* 2001;14:41-6.



=artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

A sudden unilateral loss of peripheral vestibular input results in the onset of acute dizziness and imbalance associated with spontaneous nystagmus, postural instability and nausea. Fortunately, these symptoms ameliorate rapidly, even without treatment, due to central nervous plastic changes which are collectively termed »vestibular compensation«. This concept has become a widely accepted research model for studying lesion-induced plasticity. Recent research has dealt in particular with the plasticity of the medial vestibular nuclei that mediate the horizontal vestibulo-ocular reflex. Studies range from a cellular level in vitro to a functional level in vivo. Taken together, results from such studies have contributed greatly to what is known of vestibular compensation today. This article summarises evidence for several plasticity mechanisms that drive the recovery of spontaneous nystagmus, one of which is dependent on an endocrine stress-response. In the long run, such knowledge might influence the management and treatment of patients with balance disorders.

**Anna K Magnusson, Richard Tham**

Correspondence: Richard Tham, Institutionen för nervsystem och rörelseorgan, Hälsouniversitetet, SE-581 85 Linköping, Sweden [rieth@inr.liu.se](mailto:rieth@inr.liu.se)