

Konsequenzen stochastischer Stereocilien-Kanäle für Rauschabstand und Frequenzgang auditorischer Haarzellen

Hans Werner Strube

Drittes Physikalisches Institut, Universität Göttingen

EINLEITUNG

Als Mechanismus der mechanoelektrischen Wandlung in den Haarzellen des Innenohres wird gegenwärtig angenommen, dass sich bei Auslenkung des Stereocilien-Bündels der elektrische Membranwiderstand ändert. Da die Scala media elektrisch positiv gegen die Scala tympani ist, fließt ein Strom in die Zelle, der ihr Inneres je nach Auslenkung des Bündels mehr oder weniger depolarisiert. Als Mikrostruktur des steuerbaren Widerstandes nimmt man diskrete Kanäle an, die sich stochastisch öffnen und schließen, wobei die Öffnungswahrscheinlichkeit (wohl über von Verbindungsfasern zwischen den Cilien erzeugte mechanische Spannungen) von der Auslenkung abhängt. Holton und Hudspeth [5] untersuchten das Kanalrauschen als Funktion des Rezeptorstroms und fanden es konsistent mit der Annahme eines Kanals mit zwei oder drei Zuständen. Ferner sollten pro Haarzelle etwa 100 Kanäle existieren, etwa 1–2 pro Cilium.

Ein solches Modell führt zu Problemen beim Verständnis hochfrequenter AC-Rezeptorströme, da es ein inhärentes Tiefpassverhalten zeigen sollte, das bisher in der Literatur nicht behandelt wurde. Auch die Größe des Rauschens könnte zu Schwierigkeiten bei der Erklärung der Empfindlichkeit des Gehörs führen.

DER BINÄRE KANAL

Wir nehmen einen binären Kanal mit den Zuständen „offen“ und „geschlossen“ an, die die Wahrscheinlichkeiten p bzw. $1 - p$ haben. p hängt von der Cilienauslenkung und damit von der Zeit ab. Für konstante Spannung über dem Kanal ist p proportional zum Erwartungswert des Rezeptorstroms. Seien k_{01} und k_{10} die Übergangsraten geschlossen \rightarrow offen bzw. umgekehrt, die direkt von der Auslenkung x (bzgl. der Ruhelage x_0) moduliert werden, vgl. Gl. (12), (13) in [5]:

$$\begin{aligned} k_{01} &= k_0 \exp[a(x + x_0)] = k_+(x_0) \exp(ax), \\ k_{10} &= k_0 \exp[-b(x + x_0)] = k_-(x_0) \exp(-bx). \end{aligned} \quad (1)$$

k_0 hat einen Temperaturgang wie $T \exp(-G/T)$ mit einem $G > 0$, und $a > 0$ und $b > 0$ sind proportional zu $1/T$. Nach Definition der Raten folgt die Öffnungswahrscheinlichkeit p der Dgl. (mit $\dot{p} = dp/dt$):

$$\begin{aligned} \dot{p} &= -k_{10}p + k_{01}(1 - p) \\ &= -(k_+ \exp(ax) + k_- \exp(-bx))p + k_+ \exp(ax). \end{aligned} \quad (2)$$

Sei im Folgenden x klein und sinusförmig: $x(t) = A \cos(\omega t)$. Entwicklung von (2) bis zur 2. Ordnung liefert

$$\dot{p} = -(K_0 + K_1 x + K_2 x^2/2)p + k_+(1 + ax + a^2 x^2/2). \quad (3)$$

mit den Abkürzungen

$$K_0 = k_+ + k_-, \quad K_1 = k_+ a - k_- b, \quad K_2 = k_+ a^2 + k_- b^2. \quad (4)$$

Zerlegung $p = p_0 + p_1 + p_2$ mit $p_n = O(x^n)$ liefert

$$0 = -K_0 p_0 + k_+, \quad (5)$$

$$\dot{p}_1 = -K_0 p_1 + (k_+ a - K_1 p_0)x, \quad (6)$$

$$\dot{p}_2 = -K_0 p_2 - K_1 p_1 x + (k_+ a^2 - K_2 p_0)x^2/2. \quad (7)$$

Gl. (5) gibt die Gleichgewichts-Wahrscheinlichkeit (vgl. (16) in [5])

$$p_0 = k_+/K_0 = 1/(1 + \exp[-(a + b)x_0]), \quad (8)$$

die ein Sigmoid als Funktion von x_0 ist, Fig. 1. Gl. (6) hat die periodische Lösung

$$\begin{aligned} p_1(t) &= P_1 A \cos(\omega t - \varphi), \\ P_1 &= [k_+ k_- (a + b)/K_0^2] [1 + (\omega/K_0)^2]^{-1/2}, \\ &= p_0(1 - p_0)(a + b) [1 + (\omega/K_0)^2]^{-1/2}, \\ \tan \varphi &= \omega/K_0. \end{aligned} \quad (9)$$

Die AC-Übertragungsfunktion $P_1 \exp(-i\varphi)$ stellt also ein Tiefpassfilter 1. Ordnung mit der Grenzfrequenz $K_0/2\pi$ dar. Bei der Frequenz Null ist P_1 einfach die Ableitung des statischen Sigmoids, dp_0/dx_0 , wie es sein muss. Allgemein hängt P_1 nur von drei Parametern ab, z.B. p_0 , $a + b$, K_0 , statt von den ursprünglichen vier (k_0 , a , b , x_0).

Gl. (7) liefert einen weiteren (ω -abhängigen) DC-Term und einen Term der 2. Harmonischen mit Tiefpasscharakteristik.

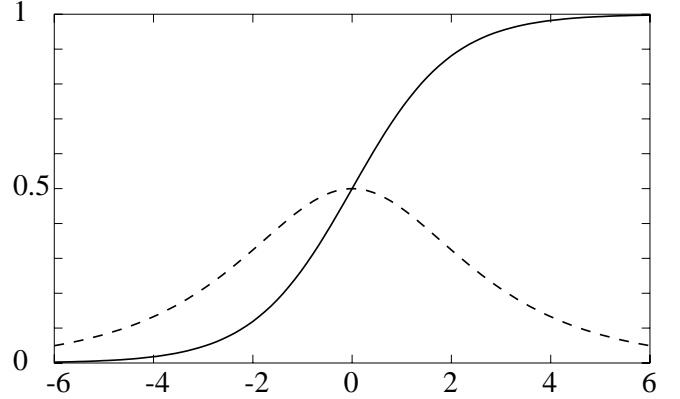


Fig. 1: Öffnungs-Wahrscheinlichkeit (durchgezogen) und Rausch-Effektivwert (gestrichelt) als Funktion der Cilien-Auslenkung, wenn diese konstant ist. Abszisse: $(a + b)(x_0 + x)$.

Kanalrauschen

Der Rezeptorstrom $I(t)$ eines Kanals hat die Form eines „Telegrafentrauschens“, das stochastisch zwischen zwei Werten 0 und I_{\max} mit Erwartungswert pI_{\max} springt. Sei $s(t)$ das normierte, erwartungswertbefreite Rauschen:

$$s = \frac{I}{I_{\max}} - p = \begin{cases} 1 - p & \text{mit Wahrsch. } p, \\ -p & \text{mit Wahrsch. } 1 - p. \end{cases} \quad (10)$$

Die Rauschleistung (=Varianz) ist also (vgl. (8) in [5])

$$\langle s^2 \rangle = (1 - p)^2 p + p^2(1 - p) = p(1 - p), \quad (11)$$

wie in [5] auch experimentell in guter Näherung gefunden wurde. In Fig. 1 ist die Wurzel aus (11), d.h. der Effektivwert des Rauschens, als Funktion einer konstanten Auslenkung gestrichelt dargestellt.

Die Autokorrelationsfunktion und damit das Spektrum lässt sich für konstante Auslenkung x (o.B.d.A. = 0) mittels (2) leicht berechnen ($\Pr\{\}$ heißt Wahrscheinlichkeit von $\{\}$):

$$\begin{aligned} \rho(\tau) &= (1 - p_0)^2 \Pr\{s(\tau) > 0 \ \& \ s(0) > 0\} \\ &\quad + p_0^2 \Pr\{s(\tau) < 0 \ \& \ s(0) < 0\} \\ &\quad - p_0(1 - p_0) [\Pr\{s(\tau) > 0 \ \& \ s(0) < 0\} \\ &\quad + \Pr\{s(\tau) < 0 \ \& \ s(0) > 0\}] \\ &= p_0(1 - p_0) \exp(-K_0|\tau|). \end{aligned} \quad (12)$$

Das Rauschspektrum ist also proportional zu $1/[1 + (\omega/K_0)^2]$, was ebenfalls in [5] experimentell bestätigt wurde, und hat damit den gleichen Tiefpass-Charakter wie die mechanoelektrische Wandlung.

Das gesamte Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) für kleine Signalamplitude A folgt aus (9) und (11):

$$SNR = (A^2/2)p_0(1 - p_0)(a + b)^2/[1 + (\omega/K_0)^2]; \quad (13)$$

das SNR in einem schmalen Frequenzband $\Delta\omega$ um ω herum ist

$$(SNR)_{\Delta\omega} = (\pi A^2/4)p_0(1 - p_0)(a + b)^2 K_0/\Delta\omega. \quad (14)$$

AUSWIRKUNGEN DES MODELLS

Das von Hudspeth am Ochsenfrosch bei 10 °C gemessene Tiefpassverhalten des Rauschens zeigte eine Grenzfrequenz von ca. 200 Hz. An Säugetier-Haarzellen ist dagegen nie ein solches Verhalten für die mechanoelektrische Wandlung (Auslenkung → Rezeptorstrom) gefunden worden. Dies ist nicht zu verwechseln mit dem elektrischen RC-Tiefpassverhalten der Zellmembran (Rezeptorstrom → Membranspannung), das hinzukommt. Tatsächlich zeigen die äußeren Haarzellen (ÄHZ) bis zu mehreren 10 kHz nur letzteres, und für ihre Rolle in einer aktiven Rückkopplung, wie sie derzeit angenommen wird, wäre ein weiterer Tiefpass untragbar. Auch das cochleare Mikrophoniesignal, das wohl von den Rezeptorströmen erzeugt wird, zeigt keinen Tiefpasseffekt. Die Kanäle müssen also um viele Größenordnungen schneller sein als beim Ochsenfrosch. Teilweise kann das durch den Temperaturunterschied erklärt werden; bei 37 °C sollte die Grenzfrequenz etwa 5 kHz betragen [6, 7], was aber noch um ein bis zwei Größenordnungen zu klein ist: “mammalian hair cells must simply have still faster channels. There is, unfortunately, no direct information on the subject of which I am aware.” [7]

Wenn die Grenzfrequenz niedrig wäre, sollte durch die Effekte zweiter Ordnung (7) auch eine Frequenzabhängigkeit der DC-Antwort auftreten, evtl. sogar mit Vorzeichenwechsel.

Ein weiteres Problem ist die Intensität des Kanalrauschens. Der Spitze-Spitze-Rauschstrom eines einzelnen Kanals entspricht der maximalen möglichen Modulation durch ein Nutzsignal. Die Rauschströme der Kanäle einer Zelle addieren sich jedoch inkohärent, die Nutzsignal-Antworten kohärent. Bei n Kanälen gibt das eine relative Rauschverminderung um $10 \text{ dB} \cdot \lg n$, bei $n = 100$ also um 20 dB. Da die maximale Modulation wohl annähernd der Schmerzschwelle (120 dB SPL) entsprechen dürfte, taucht erst bei 100 dB SPL das Nutzsignal aus dem Rauschen auf! Bei großen Signalen vermindert sich zwar im Mittel die Rauschleistung nach (11), aber gerade für kleine Signale ist das Rauschen ja besonders störend.

Diese Schwierigkeit lässt sich teilweise durch Filterung abmildern. Die inneren Haarzellen (IHZ) erzeugen durch Nichtlinearitäten gerader Ordnung und den Membran-RC-Tiefpass eine Einhüllende („DC-Antwort“) und folgen der Signalform selbst nur bis zu einigen kHz. Die ÄHZ müssen zwar der Signalform selbst folgen, um in einer entdämpfenden Rückkopplung wirksam zu sein, aber die Schleifenverstärkung enthält einen Bandpass durch die BM-Resonanz. In beiden Fällen wird die wirksame Rauschleistung im Verhältnis der Bandbreite zur Rauschbandbreite vermindert. Nimmt man letztere als einige 100 kHz an, so kann man weitere 20 dB erreichen, liegt damit aber immer noch bei 80 dB SPL.

Eine darüber hinausgehende Reduktion erfordert eine Mittelung über viele Haarzellen. Bei den ÄHZ summiert sich ihre aktive Verstärkungswirkung über einen längeren BM-Abschnitt (nach [2] ca. 1 mm, d. h. 300 ÄHZ) kohärent, was noch einmal ca. 25 dB schaffen könnte. Außerdem könnte es eine elektrische Mittelung geben, wenn die Vorstellung über Nichtlokalität des Verstärkungsmechanismus durch elektrische Kopplung vieler ÄHZ entlang der BM nach [3] richtig sind. Bei den IHZ gibt es keine direkte Mittelung, da ihre Ausgänge getrennt in neuronale Feuerraten umgesetzt werden, was sogar ein erneutes stochastisches Element einführt. Erst durch Mittelung über viele Nervenfasern von den (ca. 120) IHZ einer Frequenzgruppe wäre eine Reduktion zu erreichen. Selbst bei Vernachlässigung des „neuralen“ Rauschens kann diese also nur ca. 20 dB betragen.

Allerdings dürfen wir die Auslenkung der Cilien an der Hörschwelle nicht mit 120 dB unter Maximalwert ansetzen, da bei niedrigen Pegeln der Einsatz von aktiven Verstärkungsmechanismen angenommen wird. Dadurch erhalten die Cilien bei 0 dB SPL eine Auslenkung, die ca. 40–60 dB SPL beim passiven, linearen Innenohr entspricht. Man kommt also – bei Annahme extrem schneller Kanäle – durch die Mittelungs- und Filtereffekte durchaus zumindest in die Nähe dieses Bereichs. Leider ist die Argumentation nicht ganz stichhaltig, da die entdämpfende Rückkopplung ja selbst Rauschen einführt (das der ÄHZ), das mit verstärkt wird.

Tatsächlich gemessene Kurven nach Fig. 1 sind meist unsymmetrisch, was man durch einen ternären Kanal mit zwei geschlossenen Zuständen erklärt [5, 4]. An obigen Abschätzungen würde sich gegenüber dem binären Kanal aber kaum etwas ändern.

FOLGERUNG UND DISKUSSION

Die herrschende Modellvorstellung für die mechanoelektrische Wandlung an den Haarzellen des Ohres, die auf stochastischen Kanälen mit 2–3 Zuständen beruht, ist nur sinnvoll, wenn die Übergangsraten zwischen den offenen und geschlossenen Kanalzuständen extrem hoch liegen (mindestens ca. 10^6 s^{-1}). Anderenfalls sollte über das RC-Tiefpass-Verhalten der Zellmembran hinaus ein weiterer Tiefpasseffekt des Rezeptorstroms selbst zu beobachten sein, der aber nie gefunden wurde. Er würde auch die Funktion der ÄHZ in einer aktiven Rückkopplung beeinträchtigen. Weiterhin wäre das durch die Kanäle entstehende Rauschen zu stark für die beobachtete Empfindlichkeit des Ohres. Vor allem letzteres Problem kann aufgrund der gegebenen Abschätzung nicht voll geklärt werden.

Wenn es auch nahe liegt, einen universellen Mechanismus für den Rezeptorkanal anzunehmen, wäre es doch bedenkenswert, ob höhere Tiere als der Ochsenfrosch nicht nur viel schnellere Kanäle, sondern sogar solche mit vielen oder gar kontinuierlichen Öffnungsgraden aufweisen könnten, deren thermische Schwankung klein gegen den Gesamtbereich ist.

Leider zeigen aber auch Messungen von Einzelkanälen an Schildkröten [1] und sogar an ÄHZ neugeborener Mäuse [4] ein im Groben binäres Öffnungsverhalten (bimodales Stromhistogramm) mit langsamen Übergängen. Diese Messungen bezogen sich jedoch auf künstlich unempfindlich gemachte bzw. abnorm unempfindliche Zellen. Außerdem wurden schnelle Details durch die Langsamkeit der Messgeräte (einige kHz) und hohes Messrauschen verdeckt. Die Problematik bleibt also offen.

Literatur

- [1] A.C. Crawford, M.G. Evans, R. Fettiplace: The actions of calcium on the mechano-electrical transducer current of turtle hair cells. *J. Physiol.* **434**, 369–398 (1991)
- [2] E. de Boer, A.L. Nuttall: The “inverse problem” solved for a three-dimensional model of the cochlea. III. Brushing-up the solution method. *J. Acoust. Soc. Am.* **105**, 3410–3420
- [3] E.K. Dimitrialis, R.S. Chadwick: Solution of the inverse problem for a linear cochlear model: A tonotopic cochlear amplifier. *J. Acoust. Soc. Am.* **106**, 1880–1892 (1999)
- [4] G.S.G. Géléoc et al.: A quantitative comparison of mechano-electrical transduction in vestibular and auditory hair cells of neonatal mice. *Proc. R. Soc. Lond. B* **264**, 611–621 (1997)
- [5] T. Holton, A.J. Hudspeth: The transduction channel of hair cells from the bull-frog characterized by noise analysis. *J. Physiol.* **375**, 195–227 (1986)
- [6] A.J. Hudspeth: How the ear’s works work. *Nature* **341**, 397–404 (1989)
- [7] A.J. Hudspeth, briefliche Mitteilung (26.09.1992)