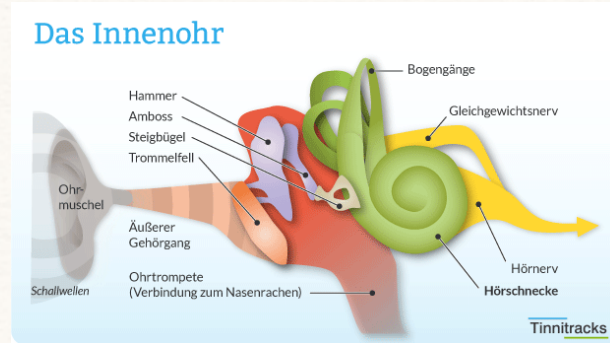
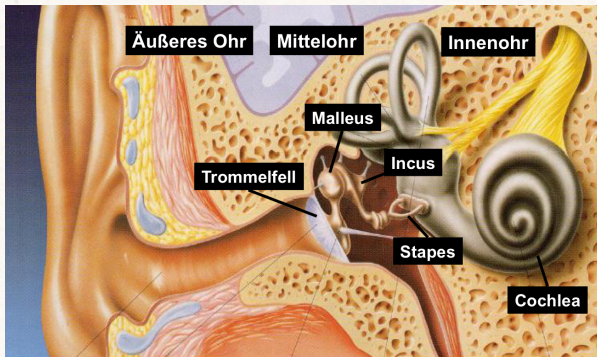




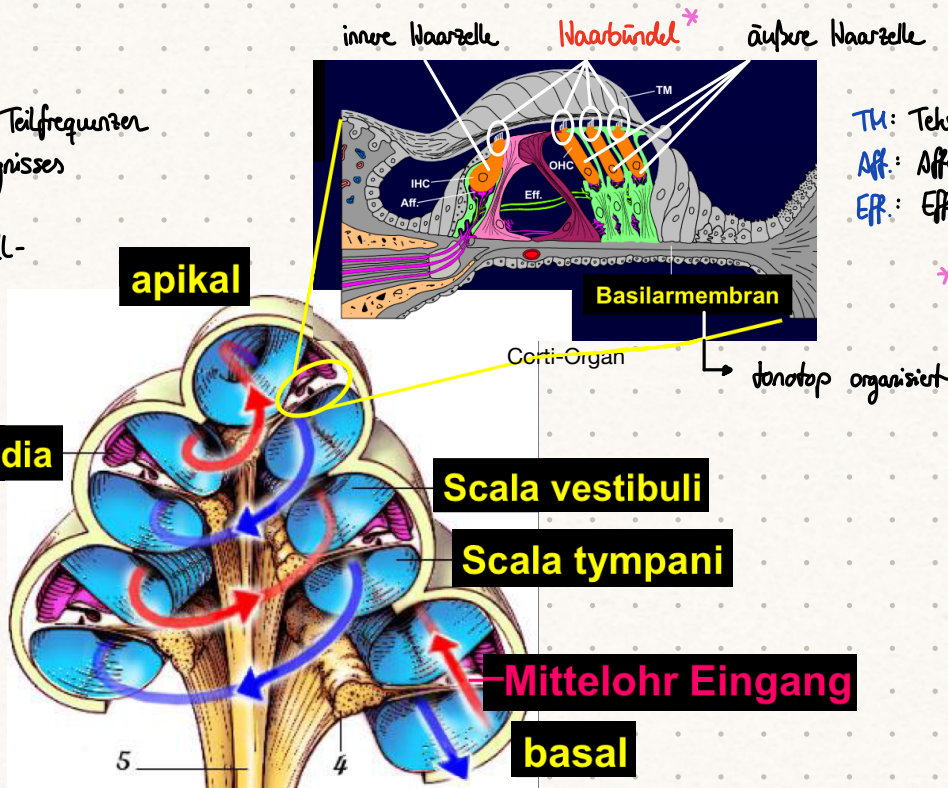
COCHLEA

Tonotopie

Abbildung von Teilfrequenzen eines Schalleignisses

Haarsinneszelle

wandelt Schallwellen in Nervenaktivität um

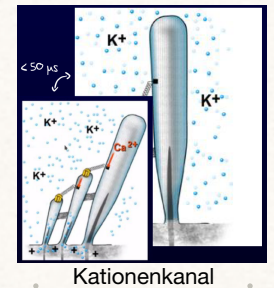


TM: Tektorialmembran

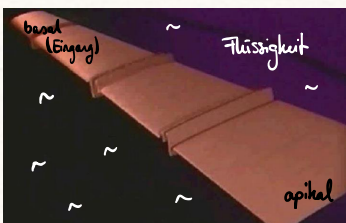
Aff: Affereuter Nerv

Eff: Efferenter Nerv

* : Schnittstelle zw. Mechanik und Elektrik
→ Mechanoelektrische Transduktion



BASILARMEMBRAN

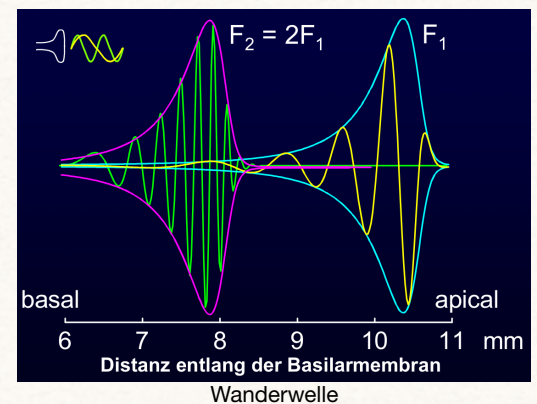


- ▷ 33-35 mm
- ▷ Masse + Frequenz
→ Resonanzsystem
- ▷ Mechanische Energie wird als eine Wanderwelle entlang der BM fortgepflanzt
- ▷ Bewegung wird aktiv verstärkt
- ▷ Spektralanalysator

- ▷ **Apikal**: am stärksten gespannt, am dünnsten, am breitesten
- ▷ **Basal**: am dicksten, am schmalsten
→ ovales Fenster



Wanderwelle



- ▷ Schallwelle lenkt die Basilarmembran am Ort der maximalen Peak Frequenz aus

HAARSINNESZELLEN

Innere Haarsinneszellen

- ▷ Innenseite des Corti-Organs
- ▷ „Tonrezeptor“ $\Rightarrow$ neuronale Kodierung
- ▷ 300 innere Haarzellen

Äußere Haarzellen

- ▷ Außenseite des Corti-Organs
- ▷ Stereozilien in Tectorialmembran verankert
- ▷ aktiver Verstärker
- ▷ Beeinflussung der Schwingungen des Corti-Organs durch Längenänderung
- ▷ 12.000
- ▷ erhalten efferente Innervation $\Rightarrow$ Verstärkung

Vestibuläre Haarzellen

- ▷ sekundäre Sinneszellen $\Rightarrow$ elektromechanische Verstärkung
- ▷ in Stützstellen eingebettet
- ▷ langes, nur passiv bewegliches Kinosilium

MOTORMOLEKÜLE

Prestin

- ▷ Längenänderung der Gesamtzelle durch Synchronisation der Änderungen der Molekületflächen $\Rightarrow$

SENSORINEURALE SCHWERHÖRIGKEIT

Tip-Link Verlust

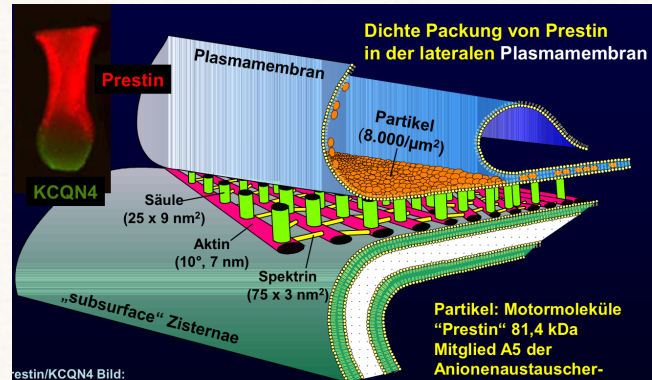
- ▷ z.B. Schallüberstimulation $\Rightarrow$ kein Rezeptorstrom
 - ↳ reduzierte cochleäre Verstärkung (ÄNZ)
 - ↳ Schwerhörigkeit
 - ↳ keine stimulusverzierte Freisetzung von Transmittersubstanz (INZ)
 - ↳ Taubheit

Stria vascularis Helffunktion

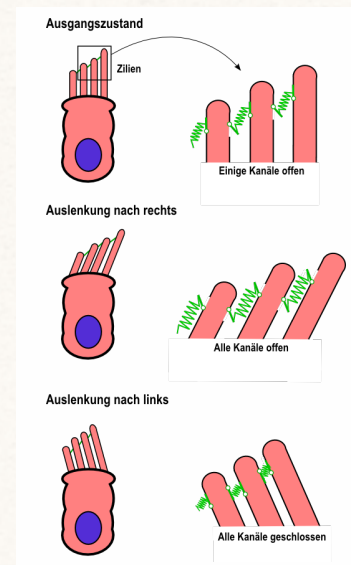
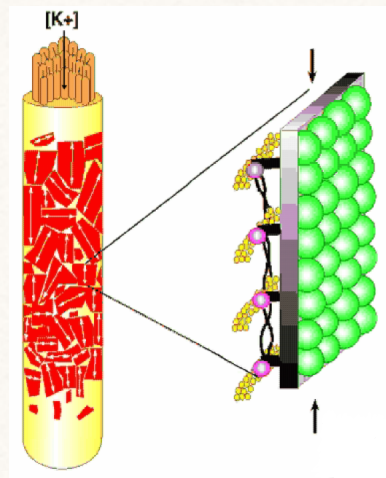
- ▷ z.B. Gefäßverengung, Anoxie, Kanalkblock $\Rightarrow$ reduziertes endocochleäres Potential
 - ↳ reduzierte Batterienenergie für MET (INZ und ÄNZ) und EMT (ÄNZ)
 - ↳ Schwerhörigkeit bis Taubheit

REZEPTORPOTENZIAL führt zu

- ▷ Freisetzung von Transmittersubstanz an den Synapsen der INZ $\Rightarrow$ Aktionspotentiale
- ▷ Elektromechanische Kraft vom Soma der ÄNZ $\Rightarrow$ cochleärer Verstärkung



Äußere Haarsinneszelle



Take home bzw. Fragen

Welcher Mechanismus ist hauptsächlich für die Impedanzanpassung zwischen dem äußeren Gehörgang und der Cochlea verantwortlich?

Antwort: Mittelohr – Oberfläche Verhältnis: Trommelfell re. Stapesfussplatte

Wie wird mechanische Energie entlang der Basilarmembran fortgepflanzt?

Antwort: Wanderwelle

Wodurch wird die Tonotopie der Cochlea hauptsächlich gewährleistet?

Antwort: abnehmende Steifigkeit der Basilarmembran von basal nach apikal

(Breite ↑, Dicke ↓)

Welche Mechanismen sind für die mechanoelektrische Aktion der Haarsinneszellen verantwortlich?

Antwort: mechanosensitive, nicht-spezifische Kationenkanäle, gesteuert direkt oder indirekt durch die Tip-Links (Cadherin)

Wo befinden sich die Energiequellen für die mechanoelektrische Transduktion?

Antwort: Nernstpotenzial (Ruhemembranpotenzial) u. endocochleäres Potenzial

Was bewirken die inneren bzw. äußeren Haarsinneszellen?

Antwort: IHZ: neuronale Kodierung, ÄHZ: elektromechanische Verstärkung

Welche Mechanismen sind für die elektromechanische Aktion der äußeren Haarsinneszellen verantwortlich?

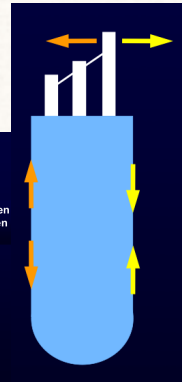
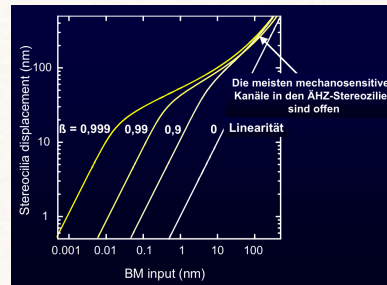
Antwort: Prestin getrieben durch Rezeptorpotenzial -> Oberflächenänderung auf das Zytoskelett übertragen -> Längenänderung der Gesamtzelle

NICHTLINEAR

- ▷ somatische Kräfteerzeugung
- ▷ nichtlineare Öffnungswahrscheinlichkeit der MET-Kanäle
- ▷ Boltzmannfunktion: Thermodynamik
⇒ Wahrscheinlichkeit des Übergangs zwischen Energiezuständen
- ▷ Verstärkung mittels positiver Rückkopplung
- ▷ Nichtlineare Verstärkung durch nichtlineare mechanoelektrische Transduktion in den ÄH-Z-Stereozilien in einem linearen elektromechanischen Weg mit positiver Rückkopplung

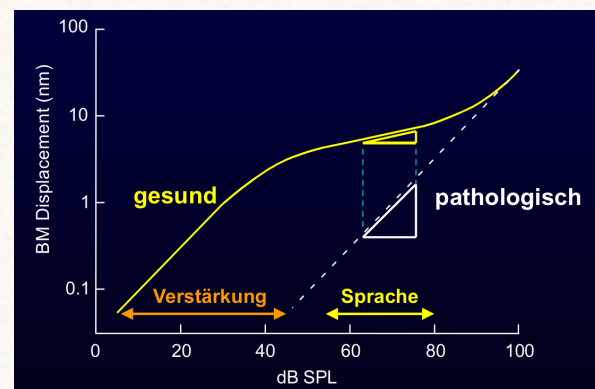
Kanäle offen
↓
keine Rückkopplung
↓
keine Verstärkung

SCHALLVERARBEITUNG: Nichtlinear



REKRUITMENT-TEST

- ▷ für sensorineurale Schwerhörigkeit
- ▷ Erkennbarkeit kurzer Lautstärkeerhöhung
- ▷ Testton 20 dB über der Hörschwelle
- ▷ kurze Intensitätserhöhung einmal in 5s
- ▷ 20 mal wiederholt
⇒ fast alle Intensitätserhöhungen richtig erkannt (60-100%)
↳ Test positiv
↳ sensorineurale Schwerhörigkeit
⇒ aussagekräftigerer Test:
otoakustische Emissionen



OTOAKUSTISCHE EMISSIONEN

- ▷ Nebenprodukt des cochleären Verstärkers
- ▷ Als Schall im äußeren Gehörgang abgeleitet
- ▷ Objektive Diagnostik des Verstärkers

Transitorische evokierte OAE (TEOAE)

- ▷ Stimulus: Klick/Impuls
- ▷ frequenzspezifisch aber schnell

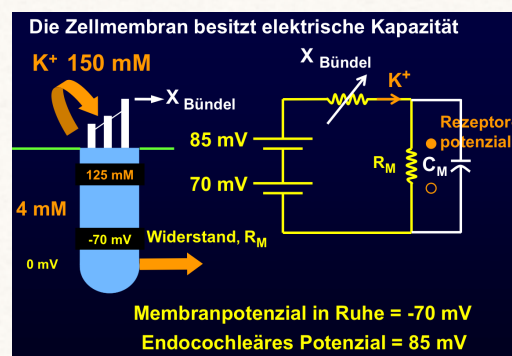
Distorsions-Produkte-OAE (DPOAE)

- ▷ Stimulus: zwei Töne unterschiedlicher Frequenzen
- ▷ frequenzspezifisch aber zeitaufwendig
↓
aussagekräftiger als TEOAE

- ▷ Ursprung: asymmetrische nichtlineare Form der Wachstumfunktion

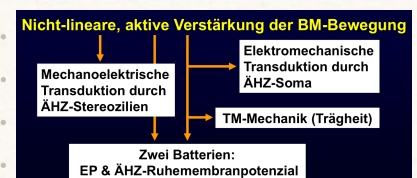
▷ Tectorialmembran als Feder und als Masse

MECHANOELEKTRISCHE TRANSDUKTION



- ▷ Rezeptorstrom ist rein ohmsch bei niedrigen Frequenzen
- ▷ Rezeptorpotential: abgeschwächt (6 dB/Okt) bis zu 40 dB verzögert (90°)

- ▷ Trägheit der Tectorialmembran kehrt die Phase der Stereozilienauslenkung um



Take home bzw. Fragen

Was ist die zelluläre Basis für den nichtlinearen mechanoelektrischen Rezeptorstrom?

Antwort: Wahrscheinlichkeit des Energieübergangs zwischen einem geschlossenen und einem offenen Kanalzustand (Boltzmann Funktion – statistische Thermodynamik)

Wie kommt die nichtlineare Antwort der Basilarmembran zustande?

Antwort: nicht-lineares, elektromechanisches Kraftelement (ÄHZ) in einer Schleife mit positiver Rückkopplung

Für einen beliebigen Platz auf der Basilarmembran, in welchem Frequenzbereich befindet sich die aktive Verstärkung?

Antwort: um die CF, mit einer Breite von ca. 0,5-1,0 Okt.

Was ist die mechanische Basis des Rekrutment-Tests?

Antwort: normalhörend: nicht-lineare (komprimierende) Bewegung der Basilarmembran ($\Delta X_{BM}/\Delta SPL < < 1 \text{ dB/dB}$); pathologisch: lineare Bewegung ($\Delta X_{BM}/\Delta SPL = 1 \text{ dB/dB}$)

Was ist die Basis der Distorsions-Produkt otoakustischer Emissionen?

Antwort: elektromechanische Kraft von den ÄHZ, wobei die Verzerrungskomponente der nicht-linearen Form der Öffnungswahrscheinlichkeit der MET-Kanäle der ÄHZ-Stereozilien entstammen

Welche zwei physikalischen, präsynaptischen Eigenschaften sind für Zeitverzögerungen in der Cochlea verantwortlich?

Antwort: Masse und Membrankapazität

Wodurch werden Zeitverzögerungen im cochleären Verstärker reduziert?

Antwort: Synergie zwischen ÄHZ elektromechanischer Kraft und Trägheit der Tektorialmembran

INTENSITÄTSKODIERUNG

- ▷ Je höher der Schalldruckpegel, desto mehr Aktionspotenziale werden ausgelöst
- ▷ mit höherem Schalldruckpegel ist der ausgelenkte Bereich der Basilarmembran größer

KODIERUNG IM AFFERENTEN NERV

⇒ IK durch nichtlinearen Eingang zu einer INZ mit Synapsen unterschiedlicher Schwellen

AUSLENKUNG STEREOZILIEN

- ▷ Abstimmungskurven der neuronalen Schwelle und der Basilarmembran-Geschwindigkeit überlagern sich praktisch bei allen Frequenzen
- 1) Die INZ werden mittels viskoser Flüssigkeitskräfte im subtektonalen Spalt ausgelenkt
- 2) Frequenzselektivität der neuronalen Schwellenkurve und CF sind durch die Frequenzselektivität und CF der Geschwindigkeit der INZ-Stereozilien bestimmt

⇒ Visköse Flüssigkeitskraft ist proportional zu Geschwindigkeit

- ▷ Jede INZ besitzt ca. 30 Synapsen

DYNAMIKBEREICH

Erklärung für den großen Dynamikbereich

- ▷ Synapsenpopulation
- ▷ Auslenkung der Stereozilien (nichtlineare Funktion)
 - ⇒ neuronale Wachstumsfunktionen unterschiedlicher Dynamikbreite

STIMULUSFREQUENZEN

- ▷ Kodierung durch Frequenzabhängigkeit der neuronalen Antwort

Niedrige (< 1 kHz)

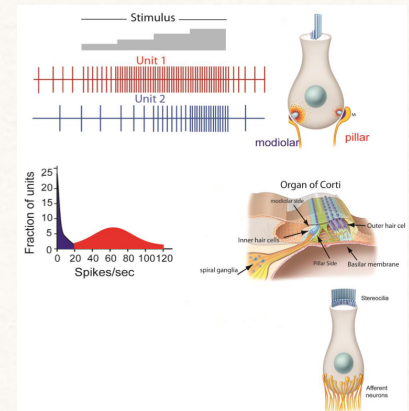
- ▷ Phaselocking (Phasenregelschleife)
 - ⇒ abhängig von Phasenvorschiebung
 - ⇒ Wechselspannungskomponente
 - ⇒ Phasensynchronisation

Hohe

- ▷ Platz entlang der Cochlea und die DC-Komponente des Rezeptorpotentials
 - ⇒ Gleichspannungskomponente

Modiolus-Seite

- ▷ kleine Synapsen
- ▷ niedrige Spon.-Rate
- ▷ hohe Schwelle

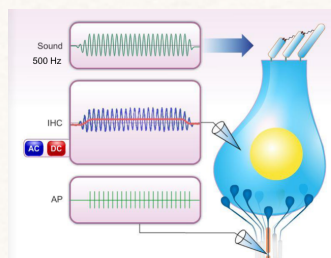
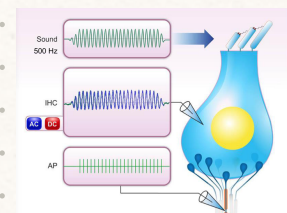


Pillar-Seite

- ▷ große Synapsen
- ▷ hohe Spon.-Rate
- ▷ niedrige Schwelle

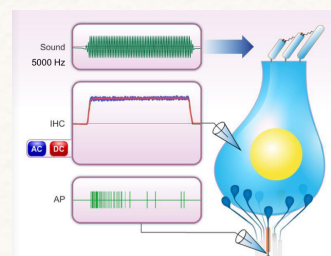
REZEPTORPOTENZIAL

AC Wechselspannung
DC Gleichspannung



500 Hz

2000 Hz



5000 Hz

LIMITIERENDE FAKTOREN

Kodierung hoher Frequenzen

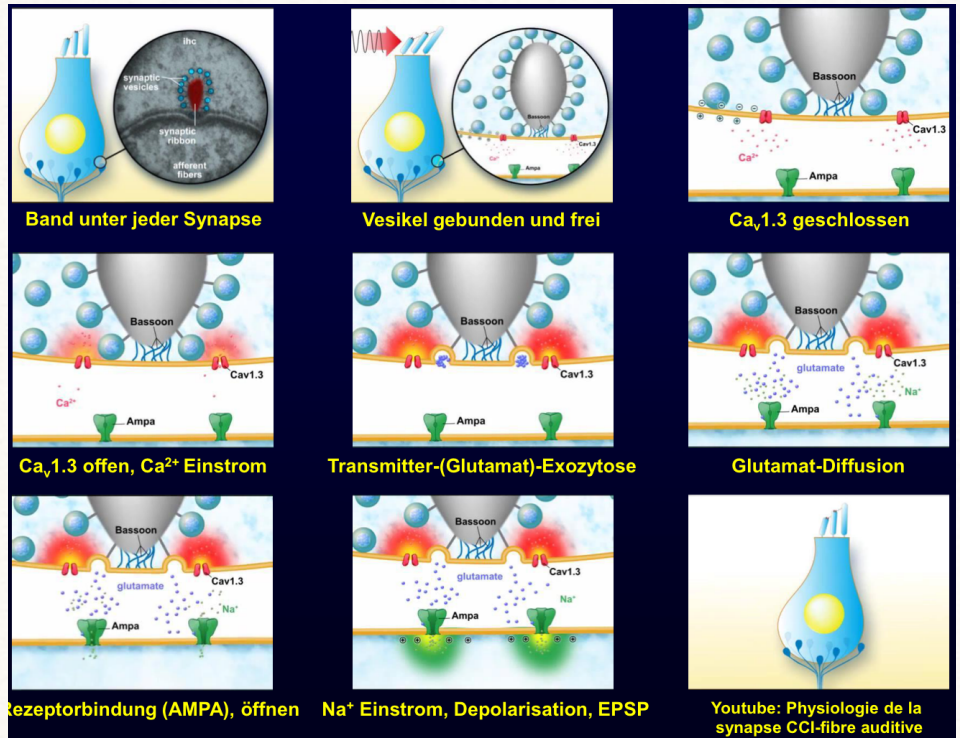
- ▷ elektrische Zeitkonstante der Zellmembran der INZ
- ▷ absolute und relative Refraktärzeiten der Synapse
- ▷ zeitlicher Filter (zeitliche Schwankungen)

Lösung 1: DC Rezeptorpotential als synaptischer Stimulus

- ▷ nichtlineare, asymmetrische Wachstumsfunktion der MET-Kanäle
 - Rezeptorstrom mit Stimulusfrequenz und Verzerrungskomponente
- ▷ laterale Wand wirkt wie Tiefpassfilter
 - herausfiltern der AC-Komponenten vom Rezeptorstrom

Lösung 2: Synaptische Spezialisierung

- ▷ schnelle und nicht-deaktivierende Calciumkanäle
- ▷ schnelles Transmitter-Rezeptor-Paar: L-Glutamat und AMPA
- ▷ synaptisches Band ("ribbon") an jeder Synapse
- ▷ nur 3-6 Vesikel nötig für ein EPSP
- ▷ nur ein EPSP nötig für ein AP



Take home bzw. Fragen

Welche zwei limitierenden physikalischen bzw. elektrophysikalischen Faktoren werden durch die komprimierende Antwort der Basilarmembran behoben?

Antwort: 1) Überstimulation (Zerreißen) des Corti'schen Organs, und 2) neuronaler Dekodierer eingeschränkter Dynamikbreite (Entladungsrate vs. Stereozilienauslenkung)

Durch welche zwei synergistisch wirkenden Prozesse wird die Dynamikbreite der afferenten neuronalen Antwort gewährleistet?

Antwort: 1) nicht-lineare (komprimierende) Bewegung der Basilarmembran bzw. IHZ-Stereozilien, und 2) Synapsen unterschiedlicher Schwellen auf einer einzelnen IHZ

Welche molekularbiologischen Prozesse sorgen dafür, dass die Synapse an der inneren Haarsinneszelle so schnell wie möglich antwortet?

Antwort: 1) Glutamat/AMPA, 2) präsynaptisches Band (Ribbon), 3) $\text{Ca}_v1.3$ (nicht-deaktivierend und linear), 4) 1 EPSP pro AP

Wie wird Schall bei niedrigen bzw. hohen Stimulusfrequenzen kodiert?

Antwort: niedrig: Phaselocking; hohe: Platz entlang der Cochlea und die DC-Komponente des Rezeptorpotenzials

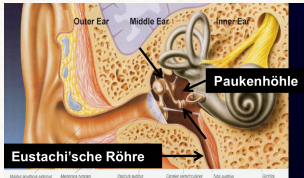
Wodurch wird das Problem der langen Membranzeitkonstante der inneren Haarsinneszelle bei der Freisetzung von Transmittersubstanz bei hohen Stimulusfrequenzen ($> 600 \text{ Hz}$) gelöst?

Antwort: nicht-lineare mechanoelektrische Transduktionskanäle (Boltzmann-Funktion)
-> verzerren den Rezeptorstrom mit einer gleichgerichteten Komponente (DC)
-> herausgefiltert durch die Tiefpass-Charakteristik (V_R/I_R) der Zellmembran

HOMÖOSTASE

Erhaltung eines Gleichgewichtszustandes, der durch Regelung zustande kommt

- ▷ mechanisch
- ▷ elektrisch
- ▷ biochemisch



Extracochleäre Lösungen

1. Eustachi'sche Röhre

- ▷ Druckausgleich
- ▷ Belüftung der Paukenhöhle

2. Gleitgelenke

- ▷ weicher Knorpel zwischen Hammer und Amboss

3. Kontraktion der Mittelohrmuskeln

- ▷ Druckabschwächung
- ▷ Schutz gegen hohen Schalldruck

Intracochleäre Lösungen

1. Helicotrema

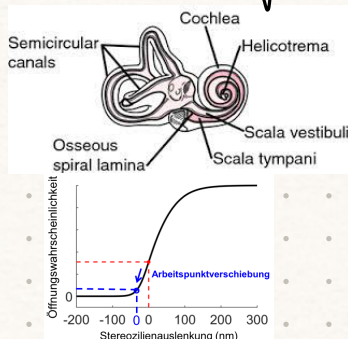
- ▷ Verbindungsöffnung zwischen Scala tympani und Scala vestibuli
- ▷ Verteilung von Druckänderungen gleichmäßig in ST und SV

2. Geschwindigkeitskopplung zu IHT-Stereozilien

- ▷ frei beweglich unter Tectorialmembran
- ▷ keine Kopplung der Störung auf die Stereozilien

3. Regulierung mechanoelektrischer Transduktion durch Ca^{2+}

- ▷ Abnahme der mechanischen Spannung in den Tip-Links
- ▷ Arbeitspunktverschiebung



STÖRFAKTOREN

HOMÖOSTASE

Bei niedrigen Frequenzen

- ▷ atmosphärische Druckänderungen
- ▷ Schlucken und Gähnen
- ▷ Veränderung der Körperhaltung
- ▷ Kontraktion der Mittelohrmuskeln
- ▷ intermittierender Verschluss des äußeren Gehörgangs
- ▷ osmotisches oder hydrostatisches Ungleichgewicht

Bei höheren Frequenzen

- ▷ Schallüberstimulation
- ▷ Hintergrundrauschen
- ▷ Vaskulopathie
- ▷ Ionen-Ungleichgewicht

EFFERENZEN

Schnell

- ▷ Detektion von Schall im Rauschen
- ▷ Auslenkung der Basilarmembran
- ▷ cochleäre Verstärkung wird nichtlinear reduziert
- ▷ Sprachdiskrimination im Hintergrundrauschen wird verbessert
- ▷ erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} - und Hyperpolarisation durch nAChR (nicotiniger ACh-Rezeptor)

1. Short durch SK2 und BK Kanäle

- ⇒ Verminderung des Rezeptorpotentials der ANZ

2. Hyperpolarisation des Membranpotentials der ANZ

- ⇒ Verminderung der cochleären Verstärkung

Langsam

- ▷ Schutz bei Schallüberstimulation
- ▷ Prestin und Zytoskelett
- ▷ Verringerung der Steifheit der gesamten Zelle
- ▷ Reduktion der aufgetragenen elektromechanischen Kraft

1. Schallinduzierte Aktivität von den Typ II Affferenzen stimuliert

- ⇒ reduziert cochleäre Verstärkung

2. Fungieren als Nozizeptoren

Take home bzw. Fragen

Wie werden langsame mechanische Druckänderungen reduziert bzw. kompensiert?

Antwort: 1) Eustach'sche Röhre, 2) Mittelohrknöchelchen-Gelenke, 3) Mittelohrreflex, 4) Helicotrema, 5) IHZ-Stereozilien nicht in Tektorialmembran eingebettet, 6) Ca^{2+} -Kontrolle der Tip-Link-Spannung, 7) Ca^{2+} -Kontrolle der elektromechanisch aufgebrachte Kraft der ÄHZ

Was ist die Hauptwirkung der Efferenzen auf die IHZ-Dendriten bzw. auf das ÄHZ-Soma?

Antwort: IHZ-Dendriten: Abnahme der Entladungsrate;

ÄHZ-Soma: Reduktion des Ruhemembranpotenzials als auch der Steifheit

Was sind die Mechanismen für die efferent induzierte schnelle bzw. langsame Verminderung der cochleären Verstärkung?

Antwort: schnelle: Hyperpolarisation der ÄHZ wegen Ca^{2+} Einstrom durch nAChR und Ausstrom durch SK2- und BK-Kanäle; Hyperpolarisation → Verschiebung des Arbeitspunkts;

langsame: Freisetzung von Ca^{2+} reduziert Steifheiten von Prestin und Zytoskelett
→ weniger aufgebrachte elektromechanische Kraft

Was sind mögliche Rollen für schnelle bzw. langsame medial efferente Aktivität?

Antwort: schnelle: Verbesserung der Sprachdiskrimination im Hintergrundrauschen;

langsame: Schutz bei Schallüberstimulation

Was sind zwei mögliche Rollen für die Typ II Afferenzen?

Antwort: 1) Verminderung der cochleären Verstärkung, 2) Nozizeptoren

Take home bzw. Fragen

Welche Mechanismen sind für die Wiederaufnahme von extrazellulären K^+ -Ionen verantwortlich?

Antwort: Stützzellen, Epithel-Zellen, Fibrozyten, Symporter und Gap-Junctions

Welcher Cotransporter ist für die Aufnahme von extrazellulären K^+ -Ionen durch die Deiters-Zellen verantwortlich?

Antwort: KCC4

Wo in Stria vascularis wird das endocochleäre Potenzial erzeugt?

Antwort: Interimzellen mittels KCNJ10