

# Haariges Hören

Haarzellen im Innenohr lassen sich als aktives Nichtgleichgewichts-System auffassen.

Kai Dierkes und Benjamin Lindner

Bis zu 15 Millionen Menschen in Deutschland klagen gelegentlich oder auch häufiger über Hörprobleme. Die möglichen Ursachen sind vielfältig, meist jedoch ist es Lärm, der die Sinneszellen im Innenohr irreversibel schädigt. Nicht nur Mediziner und Biologen erforschen das Gehör, sondern auch Physiker. Neben Forscherneugier eint sie die Hoffnung, dass unser wachsendes Verständnis für die biophysikalische Funktionsweise des Ohres auch zu neuen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen führen kann.

**W**ir können außerordentlich leise Töne wahrnehmen, die sich von den lautesten (nicht hörschädigenden) Tönen um beeindruckende zwölf Größenordnungen in der Schallintensität unterscheiden. Außerdem sind wir in der Lage, Töne auseinanderzuhalten, die sich um weniger als ein Prozent in ihrer Frequenz unterscheiden (der Halbtonabstand zweier Klaviertasten entspricht etwa sechs Prozent). Bemerkenswert ist, dass sich diese Eigenschaften nicht nur in der Aktivität bestimmter Gehirnareale manifestieren, sondern schon auf rein mechanischer Ebene in der Hörschnecke, der Cochlea (Abb. 1). Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher trotz vieler Fortschritte noch nicht verstanden [1, 2].

Zu den wichtigsten neueren Erkenntnissen zählt, dass sich das Ohr nicht als passiver Detektor verstehen lässt. Vielmehr zeigen Messungen mit modernsten Methoden, dass es sich bei der Gehörschnecke um einen aktiven Verstärker handelt, d. h. um ein Organ, das Energie benötigt, um seine Empfindlichkeit und Frequenzauflösung aufrecht zu erhalten [4]. Eine erstaunliche Begleiterscheinung der Aktivität ist die mechanische Erzeugung von Tönen im Ohr selbst ohne äußere Schallsignale. Diese otoakustischen Emissionen unterhalb der Hörschwelle lassen sich mit empfindlichen Mikrofonen aufzeichnen und zur medizinischen Diagnostik verwenden. Noch herrscht keine Einigkeit darüber, wie genau der aktive Verstärker im Innenohr implementiert ist. Als erwiesen gilt jedoch, dass ein spezieller Zellentyp einen seiner zentralen Elemente bildet: die Haarzellen, die erstaunliche dynamische Merkmale aufweisen.

Haarzellen finden sich in den Organen des Gehörns und des Gleichgewichtssinns aller Wirbeltiere. An der Oberfläche dieser Zellen findet man das namensgebende Haarbündel, eine pinselartige Anord-

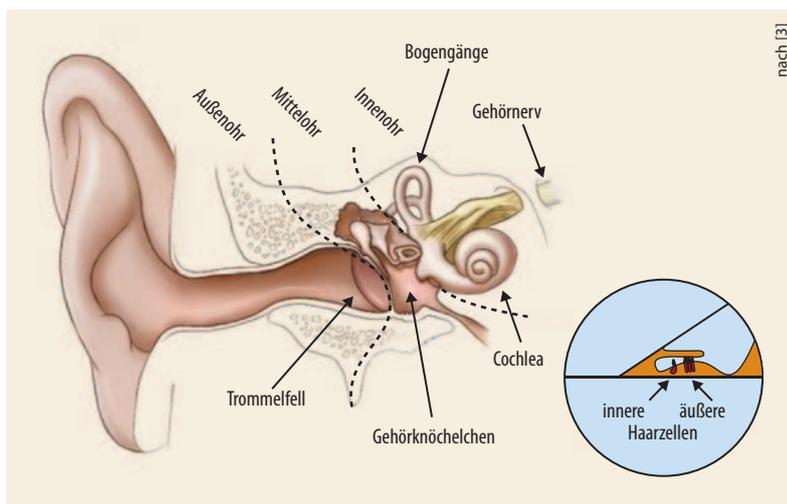


Abb. 1 Im Innenohr aller Wirbeltiere wandeln sensorische Haarzellen mechanische Signale (Schall, Beschleunigung, Körperlage) in elektrische um. Die Verarbeitung auditorischer Signale findet bei Säugetieren dabei in der schlauchartig aufgewickelten Cochlea (Hörschnecke)

statt, welche über die Gehörknöchelchen mit dem Trommelfell verbunden ist. Ein Querschnitt durch die Cochlea offenbart eine Aufteilung in drei mit Flüssigkeit gefüllte Kammern (Inset). Die mittlere Kammer beherbergt die mechanosensitiven inneren und äußeren Haarzellen.

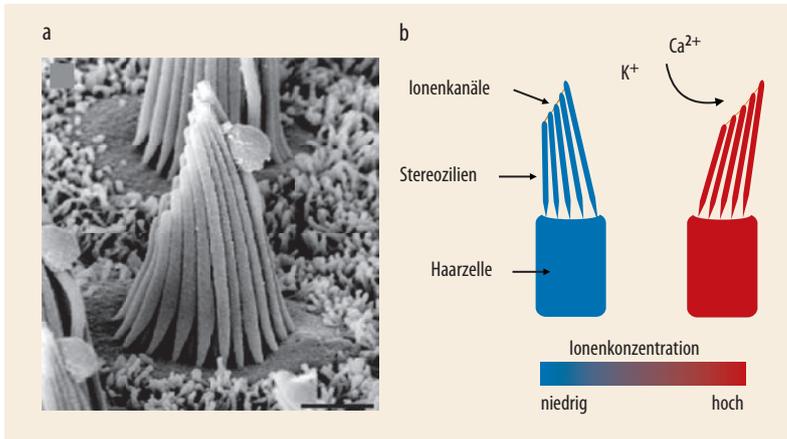
nung mechanisch vernetzter Ausstülpungen (Stereozilien). Ein gut untersuchtes biologisches Modellsystem ist das Haarbündel aus dem Sacculus des Ochsenfroschs, das als Detektor für niederfrequenten Schall und seismische Vibrationen dient (Abb. 2a). Obgleich Haarbündel verschiedener Lebewesen in der Form stark differieren, sind die im Folgenden skizzierten mechanosensorischen Mechanismen ähnlich.

In der menschlichen Gehörschnecke rufen Schallsignale Flüssigkeitsbewegungen hervor. Diese lenken das Haarbündel als Ganzes aus, verschieben aber auch seine Stereozilien untereinander (Abb. 2b). Filigrane

## KOMPAKT

- Methoden der Statistischen Physik sind nützlich, um die Funktionsweise biologischer Systeme, z. B. der mechanosensitiven Haarbündel im Innenohr zu verstehen.
- Das Fluktuations-Dissipations-Theorem ermöglicht den modellfreien Nachweis, dass oszillierende Haarbündel nicht im thermodynamischen Gleichgewicht sind.
- Mit biophysikalischen Nichtgleichgewichtsmodellen kann man verstehen, wie allgegenwärtige Fluktuationen die biologische Funktionsweise von sensorischen Haarbündeln beeinflussen.

Prof. Dr. Benjamin Lindner, Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin und Institut für Physik, Humboldt-Universität Berlin; Dr. Kai Dierkes, Centre for Genomic Regulation, Barcelona



**Abb. 2** Die eigentliche Umwandlung mechanischer Reize geschieht mithilfe einer pinselartigen Ausstülpung der Haarzelle, dem so genannten Haarbündel (a, Elektronenmikroskopaufnahme eines Haarbündels aus dem Sacculus des

Ochsenfroschs [5]). In allen Haarbündeln induziert eine Auslenkung der Haarbündelspitze mittels mechanisch geöffneter Ionenkanäle einen in die unterliegende Haarzelle fließenden Transduktionsstrom (schematisch in b).

Verbindungen zwischen den Stereozilien (Tiplinks) übersetzen diese Scherbewegung in eine Kraft auf mechanisch schaltbare Ionenkanäle. Die Bewegung des Haarbündels öffnet und schließt somit diese Kanäle, moduliert den durch sie fließenden Transduktionsstrom und führt damit letztlich zur Stimulation der an die Haarzelle angeschlossenen Nervenzellen.

In der menschlichen Gehörschnecke gibt es insgesamt etwa 16 000 Haarzellen. Jede der ungefähr 4000 inneren Haarzellen ist hier für die Transduktion einer Frequenzkomponente zuständig – die Aktivierung einer bestimmten Haarzelle signalisiert dem Gehirn also die Präsenz eines bestimmten Sinustons im Schallsignal. Auf diese Weise führt das Ohr eine Art Fourier-Zerlegung durch. Neben den inneren Haarzellen, die für die Signalumwandlung zuständig sind, gibt es auch äußere Haarzellen, deren Aufgabe die aktive mechanische Verstärkung des Schallsignals ist.

### Aktive Verstärkung fernab des Gleichgewichts

Wie sind nun die Eigenschaften unseres Gehörsinns mit denen der Haarzelle verknüpft? Kann man aktive Verstärkung schon auf der Ebene der einzelnen Haarzelle finden?

Benachbarte Frequenzen lassen sich mit einer Reihe von Detektoren unterscheiden, die hinreichend scharf auf distinkte Frequenzen eingestimmt sind. Theorie und Experimente sprechen dafür, dass nichtlineare aktive Oszillatoren diese Rolle als Detektor übernehmen können. *Aktiv* bedeutet hier, dass der Oszillator nur unter Energieverbrauch funktioniert, Energie, die Stoffwechselfvorgänge im Organismus bereitstellen. Aktivität und Nichtlinearität sind unterschiedliche Aspekte von physikalischen Systemen. Es gibt sowohl nichtlineare passive Systeme (z. B. ein Teilchen, das sich auf einem periodischen Gitter bewegt) als auch aktive lineare Systeme.

Passend zur Idee, dass aktive Oszillatoren als Detektoren fungieren, hat man gefunden, dass Haarbündel ähnlich einem Oszillator auch ohne ein äußeres Signal schwingen können, allerdings wie ein durch thermische Fluktuationen stark verrauschter Oszillator (**Abb. 3a**). Ein frequenz aufgelöstes Maß für die Stärke der Fluktuationen, aber auch für die Güte einer verrauschten Oszillation, ist das Leistungsspektrum  $S(\omega)$  (**Infokasten**). Beim Haarbündel des Ochsenfroschs hat das Leistungsspektrum ein deutliches Maximum bei 8 Hz (typisch bei 5 bis 50 Hz), das allerdings auch durch eine relativ starke Linienbreite charakterisiert ist (**Abb. 3b**).

Man kann nicht nur die spontane Bewegung von Haarbündeln messen, sondern mit Hilfe feiner Glasfasern auch ihre Antwort auf eine mechanische Reizung testen – ähnlich der Anregung eines geladenen Teilchens durch ein äußeres elektrisches Feld (**Infokasten**). Ein fein gestimmter Detektor sollte nur nennenswert auf die Stimulation mit einer bestimmten Frequenz ansprechen. In der Tat reagiert die Haarzelle auf die Stimulation mit einem Sinussignal ihrer Eigenfrequenz optimal. Der Betrag der Suszeptibilität, der diese Reaktionsstärke quantifiziert, weist allerdings ein recht breites Maximum auf.

Sind diese Oszillationen und die Verstärkung akustischer Sinnesreize nun alleiniges Kennzeichen der lebenden Zelle oder ergeben sie sich schon aus den rein mechanischen Eigenschaften des Filamentbündels? Ein Leistungsspektrum mit ausgeprägtem Maximum zum Beispiel erfordert kein lebendes System, d. h. kein System, das im Sinne der Thermodynamik weitab des Gleichgewichts agiert. Nehmen wir an, dass das Haarbündel ein schwach gedämpfter und an einem Ende fest verankerter Stab sei, dessen durch thermisches Rauschen verursachte kleine Verbiegungen sich durch eine lineare Dynamik beschreiben lassen. Diese Dynamik entspricht der eines Brownschen Teilchens an einer Feder (**Infokasten**). Das Leistungsspektrum dieses Systems ist gut bekannt und lässt sich problemlos auf das Spektrum des Haarbündels fitten. Die Antwort-Amplitude dieses linearen Gleichgewichtssystems auf eine äußere periodische Störung hat die bekannte Form einer Resonanzkurve mit einem Maximum für Treibfrequenzen nahe  $\omega_0$  – so wie im Experiment beobachtet.

Selbst wenn es kleine Abweichungen im Spektrum oder in der Antwort auf einen Sinus-Stimulus gibt, könnte man argumentieren, dass das Haarbündel eben eine nichtlineare (aber immer noch passive) Dynamik hat oder dass man mehr als einen räumlichen Freiheitsgrad benötigt, um die Dynamik eines morphologisch so komplizierten Gebildes quantitativ zu beschreiben. Ist es somit theoretisch aussichtslos zu entscheiden, ob das Haarbündel aktiv ist oder nicht? Glücklicherweise lässt sich die Frage völlig modellfrei aus den experimentellen Daten selbst entscheiden. Wäre das Haarbündel passiv und seine Fluktuationen nur Schwankungen um seine Ruhelage im thermodynamischen Gleichgewicht mit dem Wärmebad der umgebenden Flüssigkeit, so müsste es ein Fluktuations-Dissipations-Theorem (FDT) erfüllen (**Infokasten**).

Insbesondere müsste das so genannte Fluktuations-Antwort-Verhältnis für alle Frequenzen gleich Eins sein. Wie vorher skizziert, kann man für das Haarbündel dieses Verhältnis messen und auf Abweichungen von Eins testen. Erfüllen die gemessenen Größen das Fluktuations-Dissipations-Theorem nicht, kann man (ohne ein Modell benutzt zu haben) ausschließen, dass es sich um ein Gleichgewichtssystem handelt.

In der Tat gelang solch ein Beweis für das Haarbündel des Ochsenfroschs [6]. Martin und Mitarbeiter maßen sowohl Leistungsspektrum als auch Suszeptibilität und trugen das Fluktuations-Antwort-Verhältnis als Funktion der Frequenz auf. (Abb. 3c): Für die Eigenfrequenz  $\omega_{HB}$  divergiert  $V_{FA}(\omega)$ , für  $\omega < \omega_{HB}$  nimmt  $V_{FA}(\omega)$  sogar negative Werte an. Dies zeigt auf eindrucksvolle Weise, dass das Haarbündel weit vom thermodynamischen Gleichgewicht entfernt ist.

Seit einigen Jahren beschäftigen sich Theoretiker mit mathematischen Relationen, die dem FDT ähnlich sehen, aber unter recht allgemeinen Voraussetzungen für ein Fließgleichgewicht (engl. „steady state“) gelten, das explizit kein thermodynamisches Gleichgewicht impliziert. Vorausgesetzt wird, dass das System adäquat durch einen Zufallsprozess für  $n$  Variablen  $x_1(t), \dots, x_n(t)$  beschrieben wird, der die „Markov-Eigenschaft“ erfüllt. Für einen Markov-Prozess wird die Statistik der Entwicklung nur von der Gegenwart, aber nicht von der Vergangenheit bestimmt. Markov-Prozesse stellen eine wichtige Klasse von Modellen für Nichtgleichgewichtssysteme dar. Ein Beispiel für einen zweidimensionalen Zufallsprozess wird unten in Gl. (3) gegeben. Kennen wir die stationäre Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variablen  $\rho(x_1, \dots, x_n; F_0)$  unter Einfluss einer konstanten Kraft  $F_0$ , lässt sich eine zu dieser Kraft konjugierte Variable definieren:

$$z = - \frac{\partial}{\partial F_0} \ln(\rho(x_1, \dots, x_n; F_0)) \Big|_{F_0=0} = z(x_1, \dots, x_n), \quad (1)$$

wobei die letzte Beziehung besagt, dass  $z$  im Allgemeinen eine nichtlineare Funktion aller Variablen ist.

Für die konjugierte Variable  $z(t)$  gilt nun unter den genannten Voraussetzungen das folgende Nichtgleichgewichts-Fluktuations-Dissipations-Theorem [8–11]:

$$S_{zz}(f) = \frac{2}{\omega} \text{Im} \chi_{z,F}(\omega), \quad (2)$$

also praktisch völlig äquivalent zum Gleichgewichtsfall (Infokasten). Wenn alle Variablen des Systems experimentell zugänglich sind, lässt sich die Wahrscheinlichkeitsverteilung  $\rho(x_1, \dots, x_n; F_0)$  für verschiedene Werte der konstanten Kraft  $F_0$  bestimmen und aus Gl. (1) damit die konjugierte Variable berechnen. Hat man für  $z(t)$  das Leistungsspektrum und die Suszeptibilität bestimmt, lässt sich Gl. (2) überprüfen, indem man das Fluktuations-Antwort-Verhältnis als Funktion der Frequenz aufträgt. Ist dieses Verhältnis nahe bei Eins, ist dies ein Hinweis darauf, dass eine Markovsche Beschreibung der Dynamik mit Hilfe der Variablen  $x_1, \dots, x_n$  sinnvoll ist. Dies kann eine essenzielle Hilfe bei der Modellierung fernab des Gleichgewichts sein und ermöglicht im Allgemeinen ein tieferes Verständnis der stochastischen Dynamik.

Leider ist es im Fall der Haarbündeldynamik nicht möglich, alle relevanten Variablen im Experiment zu beobachten. Dinis und Mitarbeiter haben jedoch einen indirekten Weg gefunden, um mithilfe einer geschickten Variablentransformation die konjugierte Variable anhand von Haarbündeldaten abzuschätzen [7]. Sie erhalten für die konjugierte Variable ein Fluktuations-Antwort-Verhältnis, das für alle Frequenzen nicht allzu stark von Eins abweicht (Abb. 3d). Biologische Relevanz

**FLUKTUATIONS-DISSIPATIONS-THEOREM**

Das Fluktuations-Dissipations-Theorem für Gleichgewichtssysteme im Wärmebad setzt die spontanen Fluktuationen des Systems mit seiner Antwort auf äußere Anregung in Beziehung. Als Beispiel dieser allgemeinen Beziehung betrachten wir ein schwach gedämpftes geladenes Teilchen an einer Feder im Wärmebad, dessen Dynamik gegeben ist durch:

$$\begin{array}{ccc}
 \text{Trägheitsterm} & \text{Federkraft} & \text{äußeres Feld} \\
 \downarrow & \downarrow & \downarrow \\
 m\ddot{x} + \gamma\dot{x} + m\omega_0^2 x = & \sqrt{2\gamma k_B T} \xi(t) + qE(t) \\
 \uparrow & \uparrow & \\
 \text{Stokes Reibung} & \text{Zufallskraft (thermische Stöße)} & 
 \end{array}$$

Ohne äußeres Feld fluktuiert das System aufgrund der Interaktion mit dem Wärmebad. Das Leistungsspektrum zeigt an, wie die Varianz dieser Fluktuationen über die Frequenzen verteilt ist. Es ist gegeben als Fourier-Transformierte der Korrelationsfunktion ( $\langle \dots \rangle =$  Ensemblemittel):

$$S(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} d\tau e^{i\omega\tau} \langle x(t) x(t + \tau) \rangle$$

Ein Spektrum mit ausgeprägtem Maximum zeigt eine oszillierende Korrelation und somit eine

stochastische Oszillation an (Abb. i). Auf ein anregendes Feld  $E(t) = E_0 \cos(\omega_E t)$  reagiert das System mit einer charakteristischen mittleren Antwort, die durch die komplexwertige Suszeptibilität beschrieben wird (Abb. ii):

$$\langle x(t) \rangle = qE_0 [\text{Re}(\chi) \cos(\omega_E t) + \text{Im}(\chi) \sin(\omega_E t)]$$

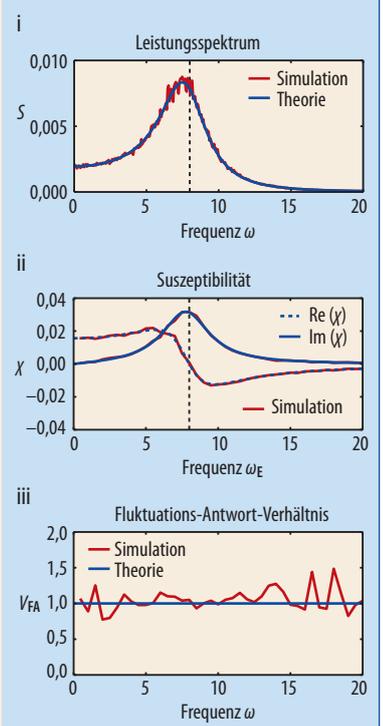
Das Feld leistet an Teilchen Arbeit, die im Wärmebad dissipiert wird. Wird die Arbeit als Zeitintegral ausgedrückt, dann ergibt sich:

$$W = \frac{\omega_E}{2\pi} \int_0^{2\pi/\omega_E} dt \langle \dot{x}(t) qE(t) \rangle \propto \text{Im}(\chi(\omega_E))$$

Der Imaginärteil  $\text{Im}(\chi)$  beschreibt also, wie Anregungen im Wärmebad dissipiert werden. Die Korrelation der Fluktuationen (Leistungsspektrum) und die Dissipation von Anregungen (Imaginärteil der Suszeptibilität) sind beide Folge der Wechselwirkung mit dem Wärmebad und deshalb im Fluktuations-Dissipations-Theorem verknüpft:

$$S(\omega) = \frac{2k_B T}{\omega} \text{Im}(\chi(\omega))$$

Das Verhältnis  $V_{FA}$  von linker zu rechter Seite ist bei allen Frequenzen gleich Eins (Abb. iii).



bekommen diese Ergebnisse dadurch, dass sie den Raum der biophysikalischen Mechanismen begrenzen, welche den beobachteten Oszillationen überhaupt zu Grunde liegen können. Insbesondere zeigen sie, dass es im Haarbündel energieverbrauchende Elemente geben muss, welche die Bewegungen des Haarbündels in Gang halten. So wird verständlich, dass Haarzellen aktiv mechanische Arbeit verrichten können.

### Biophysik des Haarbündels

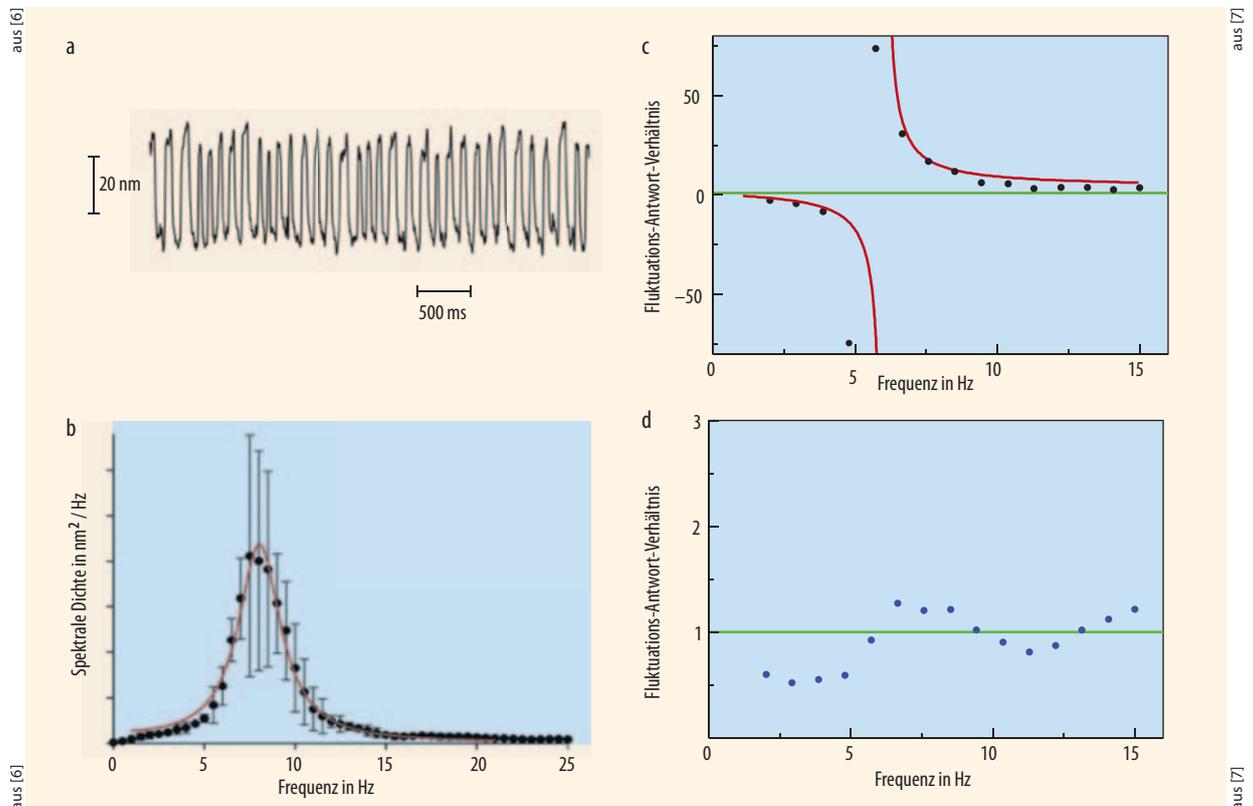
Welche biologischen Vorgänge bringen aber nun das Haarbündel aus dem thermischen Gleichgewicht, d. h. machen es zu einem aktiven Oszillator? Wie kommen die beobachteten Oszillationen zustande? Handelt es sich beim Haarbündel um einen nichtlinearen Oszillator? Und ist es möglich, die Dynamik des Haarbündels durch eine einfache Markovsche Beschreibung zu fassen? Auf diese Fragen wollen wir nun näher eingehen.

Vom Stoffwechsel bereitgestellte Energie ist unter anderem für zwei Prozesse nötig: Erstens herrscht zwischen dem Inneren der Haarzelle und dem umgebenden Medium ein Ungleichgewicht in der Konzentration bestimmter Ionen und ein nichtverschwindendes Transmembranpotential, das Ionenpumpen metabolisch kostspielig aufrechterhalten. Zweitens üben molekulare Motoren innerhalb der Stereozilien unter Energieverbrauch aktiv Kräfte aus. Eine zentrale Komponente des Oszillationsmechanismus ist neben

diesen aktiven Elementen, die das Haarbündel aus dem Gleichgewicht bringen, eine Nichtlinearität, die durch die oben erwähnten mechanosensorischen Ionenkanäle mit ins Spiel kommt und das Haarbündel zu einem nichtlinearen Oszillator macht. Man findet nämlich, dass die Öffnungswahrscheinlichkeit  $P_o$  der Transduktionskanäle bezüglich der Auslenkung  $X(t)$  des Haarbündels eine sigmoide, d. h. stark nichtlineare Abhängigkeit zeigt (wie die Boltzmann-Funktion eines Zwei-Zustands-Systems, Abb. 4b).

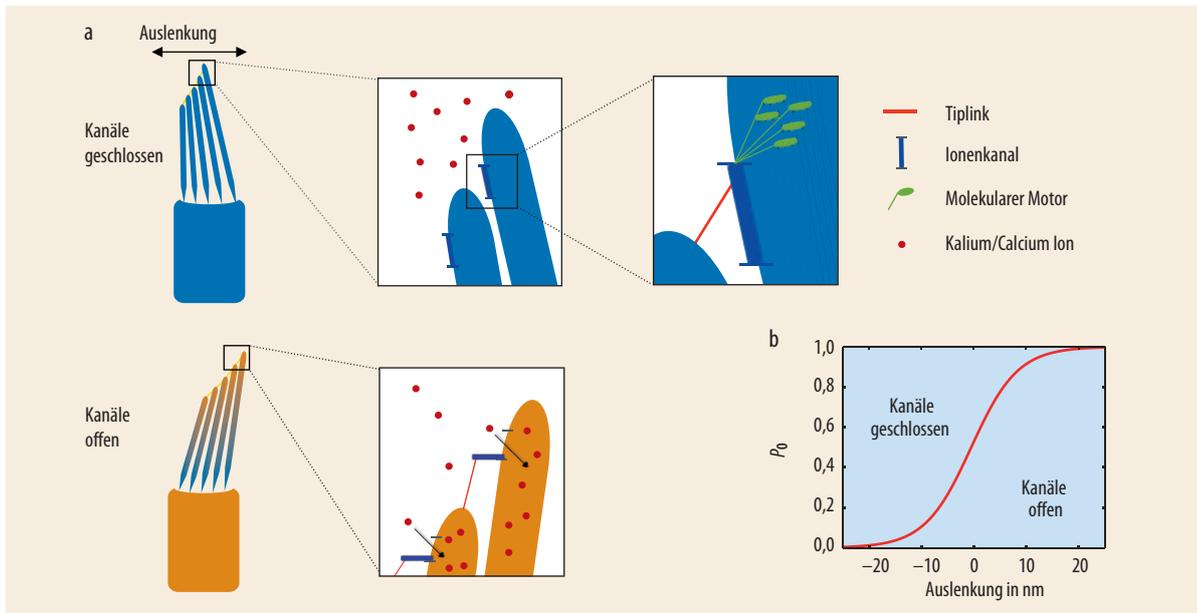
Diese Nichtlinearität der Öffnungswahrscheinlichkeit hat eine wichtige Konsequenz für die mechanische Antwort des Haarbündels. Einer auf die Haarbündelspitze wirkenden Kraft steht zum einen eine durch die Verankerung der Stereozilien hervorgerufene lineare Steifigkeit  $K_{SP}$  entgegen. Zum anderen führt eine Öffnung des Kanals über die Tiplinks (Abb. 4a) ebenfalls zu einer Kraft auf die Stereozilien und auf das Haarbündel im Ganzen. Diese Kraft hängt in ihrer Größe von der Steifigkeit  $K_{GS}$  der Tiplinks und von einer Länge  $D$  ab, die der Konfigurationsänderung des sich öffnenden bzw. schließenden Kanals entspricht. In Verbindung mit der nichtlinearen Abhängigkeit der Öffnungswahrscheinlichkeit hat dies insgesamt eine nichtlineare Steifigkeit des Haarbündels zur Folge. Bemerkenswerterweise kann diese Steifigkeit für einen begrenzten Bereich von Auslenkungen sogar negativ werden.

Neben der Auslenkung des Haarbündels beeinflusst auch die Position  $X_a(t)$  von Motorproteinen innerhalb des Stereoziliums die Öffnungswahrscheinlichkeit der



**Abb. 3** Die winzigen Auslenkungen des Haarbündels (Zeitreihe in a) zeigen verrauschte Oszillationen. Das Leistungsspektrum hat ein Maximum um die 8 Hz (b). Aus den spontanen Fluktuationen und der Antwort auf periodische Stimuli lässt sich das Fluktuations-Antwort-Verhältnis bestimmen. Legt man die Auslenkung

des Haarbündels zugrunde, so ist das Fluktuations-Dissipations-Theorem verletzt (c). Bei geeigneter Variablentransformation unter Annahme einer zweidimensionalen markovschen Nichtgleichgewichtsdynamik lässt sich das verallgemeinerte Fluktuations-Dissipations-Theorem für die konjugierte Variable nachweisen (d).



**Abb. 4** Mechanisch sensitive Ionenkanäle ändern ihre Öffnungswahrscheinlichkeit  $P_0$  in Abhängigkeit von der Auslenkung des Haarbündels (a). Gemäß der vorherrschenden Ansicht übersetzen Tiplinks Relativbewegungen der Stereozilien in eine auf die Kanäle wirkende Kraft. Neben der mechanischen

Auslenkung beeinflusst auch die von molekularen Motoren auf den Kanal ausgeübte Kraft dessen Zustand. Eine mögliche Anordnung von Tiplinks, Kanälen und Motoren ist in a) gezeigt. Aufgetragen als Funktion der Auslenkung, variiert  $P_0$  in nicht-linearer Form (b).

Ionenkanäle (Abb. 4a). Solche „molekularen Motoren“ spielen in allen Zellen u. a. eine wichtige Rolle beim gerichteten Transport entlang von Filamenten wie Mikrotubuli oder Aktin. Im Haarbündel sind kleine Gruppen dieser Motorproteine auf der Innenseite der Stereozilien mit den Ionenkanälen einerseits und mit den Aktinfilamenten andererseits verbunden. Die durch sie erzeugte Kraft beträgt maximal  $F_{\max}$ . Die Kraft, die die Motoren tatsächlich auf den jeweiligen Kanal ausüben, hängt allerdings von der intrazellulären Kalziumkonzentration ab ( $\text{Ca}^{2+}$  hemmt die Motoren). Letztere wird bestimmt durch den Kalziumeinstrom durch die Ionenkanäle. Mit anderen Worten, es gibt einen Rückkopplungseffekt zwischen Kalziumkonzentration, Öffnungswahrscheinlichkeit der Ionenkanäle, Zugkraft der molekularen Motoren und mechanischer Auslenkung, der in einem dynamischen Wechselspiel zu den im Ochsenfrosch-Haarbündel beobachteten Oszillationen führt.

Eine wichtige Beobachtung ist, dass die Oszillationen eines einzelnen Haarbündels stark verrauscht sind, was sich sowohl in den aufgezeichneten Trajektorien (Abb. 3a) als auch in der endlichen Linienbreite des korrespondierenden Leistungsspektrums (Abb. 3b) widerspiegelt. In theoretischen Studien wurde gezeigt, dass es für die quantitative Beschreibung der Haarbündeldynamik unerlässlich ist, den Effekt dieses Rauschens zu berücksichtigen [12]. Fluktuationen entstehen dabei im Haarbündel durch das stochastische Schalten der Ionenkanäle, die Brownsche Bewegung des Haarbündels im umgebenden Medium und eine stochastische Komponente in der Kraftentwicklung der molekularen Motoren, verursacht durch zufällige An- und Abkopplung der Motoren an die Aktinfilamente.

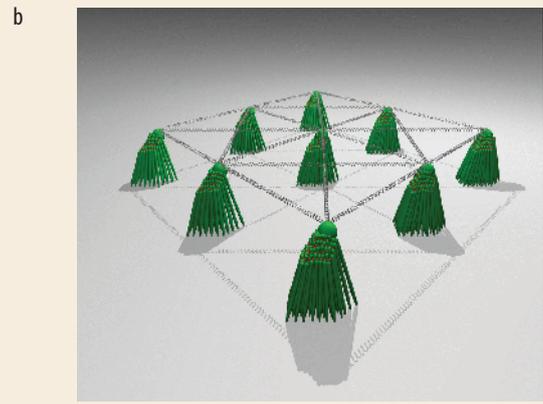
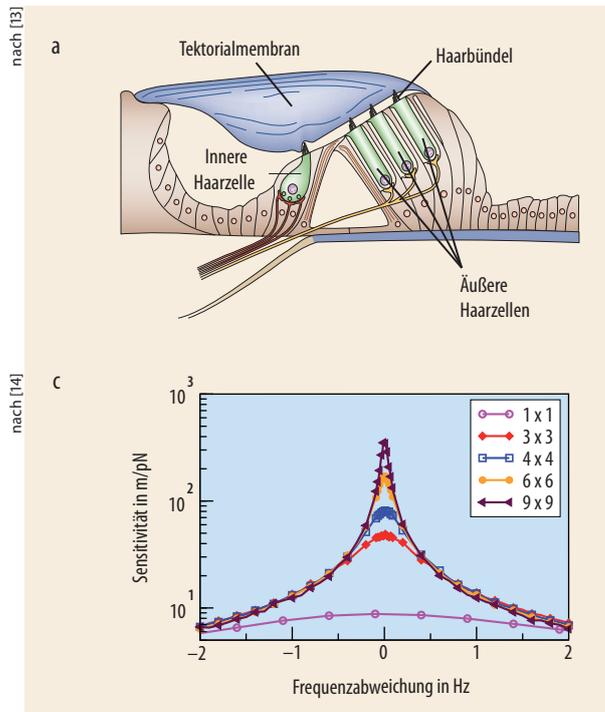
Die oben beschriebenen Beobachtungen lieferten die Grundlage für die mathematische Beschreibung

des Haarbündels durch nur zwei effektive Freiheitsgrade,  $X$  und  $X_a$  [12]:

$$\begin{aligned} \lambda \dot{X} &= -K_{GS}(X - X_a - DP_0) - K_{SP}X + F(t) + \xi(t), \\ \lambda_a \dot{X}_a &= K_{GS}(X - X_a - DP_0) + F_{\max}(SP_0 - 1) + \xi_a(t), \end{aligned} \quad (3)$$

wobei  $P_0$  eine Funktion von  $X - X_a$  ist. Des Weiteren sind  $\xi(t)$  und  $\xi_a(t)$  unabhängige Gaußsche Rauschquellen, welche die Wirkung der im Haarbündel erzeugten Fluktuationen modellieren. Der Parameter  $S$  kontrolliert die Rückkopplungsstärke der Kalziumkonzentration auf die Motorkraft. Wie bei dem im Infokasten diskutierten Brownschen Teilchen handelt es sich hier um ein zweidimensionales System stochastischer Differentialgleichungen. Dieses System besitzt die Markov-Eigenschaft und liefert somit ein Beispiel für ein System, das das Nichtgleichgewichts-Fluktuations-Dissipations-Theorem erfüllt. Neben der Auslenkung  $X$  spielt hier die Position der molekularen Motoren auf der Innenseite der Stereozilien die Rolle der zweiten dynamischen Variablen. Darüber hinaus führt die Öffnungswahrscheinlichkeit  $P_0$  eine Nichtlinearität in die Dynamik ein. Mit Ausnahme von  $S$  und  $F_{\max}$  liegen Schätzungen für alle verbleibenden Parameter auf Basis experimenteller Daten vor. Werden  $S$  und  $F_{\max}$  allerdings geeignet gewählt, so reproduziert das durch Gl. (3) beschriebene System erfolgreich die Statistiken der verrauschten Dynamik eines Haarbündels aus dem Ochsenfroschohr, d. h. das Leistungsspektrum der spontanen Oszillationen, die Suszeptibilität bei schwacher Stimulation und sogar die Antwort auf eine starke periodische Stimulation [12].

Im Rahmen eines solchen Modells lässt sich insbesondere zeigen, dass die Fluktuationen die Fähigkeit des Haarbündels, einem Sinuston zu folgen, stark einschränken. Im Folgenden wenden wir uns der Frage



**Abb. 5** Im Innenohr sind die Haarbündel der äußeren Haarzellen durch die darüberliegende Tektorialmembran gekoppelt (a). In erster Näherung lässt sich der Effekt einer solchen elastischen Kopplung zwischen Haarbündeln durch Federn modellieren (b). Computersimulationen zeigen, dass eine derartige Kopplung zu einer Rauschreduktion führt. Das Haarbündel gewinnt hierdurch an Sensitivität und ist desto schärfer auf seine eigene charakteristischen Frequenz gestimmt, je mehr Bündel gekoppelt sind (c).

zu, wie diese Beschränkung der Signalübertragung in der Cochlea möglicherweise überwunden wird.

### Rauschreduktion im Ohr

Wie eingangs erwähnt, liegt das Interesse an der Dynamik mechanosensitiver Haarbündel unter anderem darin begründet, unser Verständnis von den biophysikalischen Grundlagen des Hörens zu erweitern. Ein Verweis auf die Detektions- und Verstärkungsleistungen einzelner Haarbündel allein kann jedoch die um Größenordnungen höhere Sensitivität und Frequenzauflösung der menschlichen Cochlea nicht quantitativ erklären. Die Haarbündel der ca. 12000 äußeren Haarzellen sind entlang der Basilarmembran in Dreierreihen angeordnet, wobei ihre Spitzen in eine durchgängige Membran, die Tektorialmembran, eingelassen sind (Abb. 5a). Ihre Materialeigenschaften bedingen, dass die Auslenkung eines Haarbündels das benachbarte Bündel mechanisch beeinflusst. Die Tektorialmembran koppelt mit anderen Worten Haarbündel elastisch.

In Simulationen kann man untersuchen, wie sich die Verstärkungseigenschaften ändern, wenn Haarbündelmodelle wie in Gl. (3) beschrieben durch Federn gekoppelt sind (Abb. 5b). Es zeigt sich, dass diese Form der Kopplung zu einer Mittelung der Fluktuationen und so zu einer Rauschunterdrückung führt [14, 15]. Dies zieht insbesondere bessere Verstärkungseigenschaften nach sich. So ist die Suszeptibilität eines Haarbündels innerhalb einer kleinen Gruppe deutlich schärfer auf die Eigenfrequenz des Oszillators gestimmt (Abb. 5c). Schon Gruppen von rund hundert Haarbündeln reichen dabei aus, um eine ähnliche Leistung zu erbringen wie für die Cochlea beobachtet. Technisch ist es derzeit nicht möglich, gekoppelte Haarbündel in der Coch-

lea experimentell zu untersuchen. Die theoretische Vorhersage einer Rauschreduktion durch Kopplung lässt sich aber in einem Hybridexperiment am Ochsenfrosch-Haarbündel verifizieren. Zu diesem Zweck entwickelten Barral und Mitarbeiter eine Technik, um einzelne biologische Haarbündel in Echtzeit mit auf dem Computer simulierten Haarbündeln interagieren zu lassen [16]. Die Sensitivität des Haarbündels wurde dabei wie theoretisch vorhergesagt durch Ankoppeln an seine verrauchten virtuellen Nachbarn verbessert. Gruppen gekoppelter Haarbündel erweisen sich damit als aussichtsreiche Kandidaten für einen wesentlichen Bestandteil des cochlearen Verstärkers.

### Offene Fragen

Die hier diskutierten Phänomene spielen sich bei relativ kleinen Frequenzen ab. Dies ist dem Haarbündel aus dem Sacculus des Ochsenfroschs geschuldet, dessen charakteristische Frequenz eher bei 10 Hz als bei 10 kHz liegt. Obgleich verschiedene Arbeiten zeigen, dass sich Modelle wie das oben skizzierte Haarbündelmodell so modifizieren lassen, dass sie auch für andere Frequenzbereiche funktionieren, deuten andere Studien darauf hin, dass bei hohen Frequenzen viskoelastische Wechselwirkungen zwischen den Stereozilien wichtig werden und damit auch viel komplexere Modelle erforderlich sind [5, 17].

Abgesehen von der aktiven Haarbündelmotilität gibt es viele andere Aspekte, die wichtig sind, um das Gehörorgan im Ganzen zu verstehen. Äußere Haarzellen in der Cochlea zeigen noch eine weitere erstaunliche Eigenschaft – sie strecken und kontrahieren ihren Zellkörper in Antwort auf eine Veränderung des Transmembranpotentials und agieren damit als ein (energetisch äußerst effizientes) Piezoelement [18]. Diese Elek-

tromotilität ist mit dem Protein Prestin verknüpft und trägt maßgeblich zur aktiven Verstärkung in der Cochlea bei. Vermutlich wirken Haarbündelmotilität (als Element der nichtlinearen Verstärkung) und Elektromotilität (als Hauptquelle der mechanischen Leistung) zusammen [19], um im komplexen mechanischen Wechselspiel des Cortischen Organs das Innenohr zu dem herausragenden Verstärker zu machen, der es uns erlaubt, ein leises Blätterscheln wahrzunehmen, Musik zu genießen oder einer Vorlesung zu folgen.

### Danksagung

Für viele Anregungen und die fruchtbare Zusammenarbeit möchten wir Frank Jülicher (MPI für Physik komplexer Systeme) herzlich danken.

### Literatur

- [1] G. A. Manley and R. R. Fay (Hrsg.), *Active Processes and Otoacoustic Emissions in Hearing*, Springer, New York (2008)
- [2] A. J. Hudspeth, *Neuron* **59**, 530 (2008)
- [3] [http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:Adult hearing embryonic origins.jpg](http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:Adult%20hearing%20embryonic%20origins.jpg)
- [4] J. Ashmore et al., *Hearing Res.* **266**, 1 (2010)
- [5] A. S. Kozlov, D. Andor-Ardo und A.J. Hudspeth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109**, 2896 (2012)
- [6] P. Martin, A. J. Hudspeth und F. Jülicher, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 14380 (2001)
- [7] L. Dinis et al., *Phys. Rev. Lett.* **109**, 160602 (2012)
- [8] G. S. Agarwal, *Z. Phys.* **252**, 25 (1972)
- [9] P. Hänggi und H. Thomas, *Phys. Rep.* **88**, 207 (1982)
- [10] J. Prost, J.-F. Joanny und J. R. Parrondo, *Phys. Rev. Lett.* **103**, 090601 (2009)
- [11] U. Seifert und T. Speck, *EPL* **89**, 10007 (2010)
- [12] B. Nadrowski, P. Martin und F. Jülicher, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 12195 (2004)
- [13] R. Fettilplace und C. M. Hackney, *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, 19 (2006)
- [14] K. Dierkes, B. Lindner und F. Jülicher, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 18669 (2008)
- [15] K. Dierkes, F. Jülicher und B. Lindner, *Eur. Phys. J. E* **35**, 37 (2012)
- [16] J. Barral, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 8079 (2010)
- [17] A. S. Kozlov et al., *Nature* **474**, 376 (2012)
- [18] J. Ashmore, *Physiol. Rev.* **88**, 173 (2008)
- [19] D. O. Maoileidigh und F. Jülicher, *J. Acoust. Soc. Am.* **128**, 1175 (2010)

### DIE AUTOREN

**Kai Dierkes** studierte Mathematik an der FU Berlin. In seiner Doktorarbeit, die er am MPI für Physik komplexer System in Dresden anfertigte, befasste er sich mit dem Einfluss der elastischen Kopplung auf die verrauschte Dynamik sensorischer Haarbündel. Seit zwei Jahren ist er Postdoktorand am Centre for Genomic Regulation in Barcelona, wo er sich mit biophysikalischen Fragen bei der Embryonalentwicklung der Fruchtfliege befasst.



**Benjamin Lindner** (FV Dynamik und Statistische Physik, Biologische Physik) erforscht u. a. die Pulsstatistik und die Informationsübertragung in Nervenzellen sowie Bewegungs- und Transportvorgänge in der Zelle. Der studierte Physiker promovierte 2002 an der HU Berlin und war dann als Postdoc drei Jahre an der University of Ottawa (Kanada) und sechs Jahre am MPI für Physik Komplexer Systeme in Dresden. Seit 2011 ist er Professor für Theorie komplexer Systeme und Neurophysik an der HU Berlin.

