

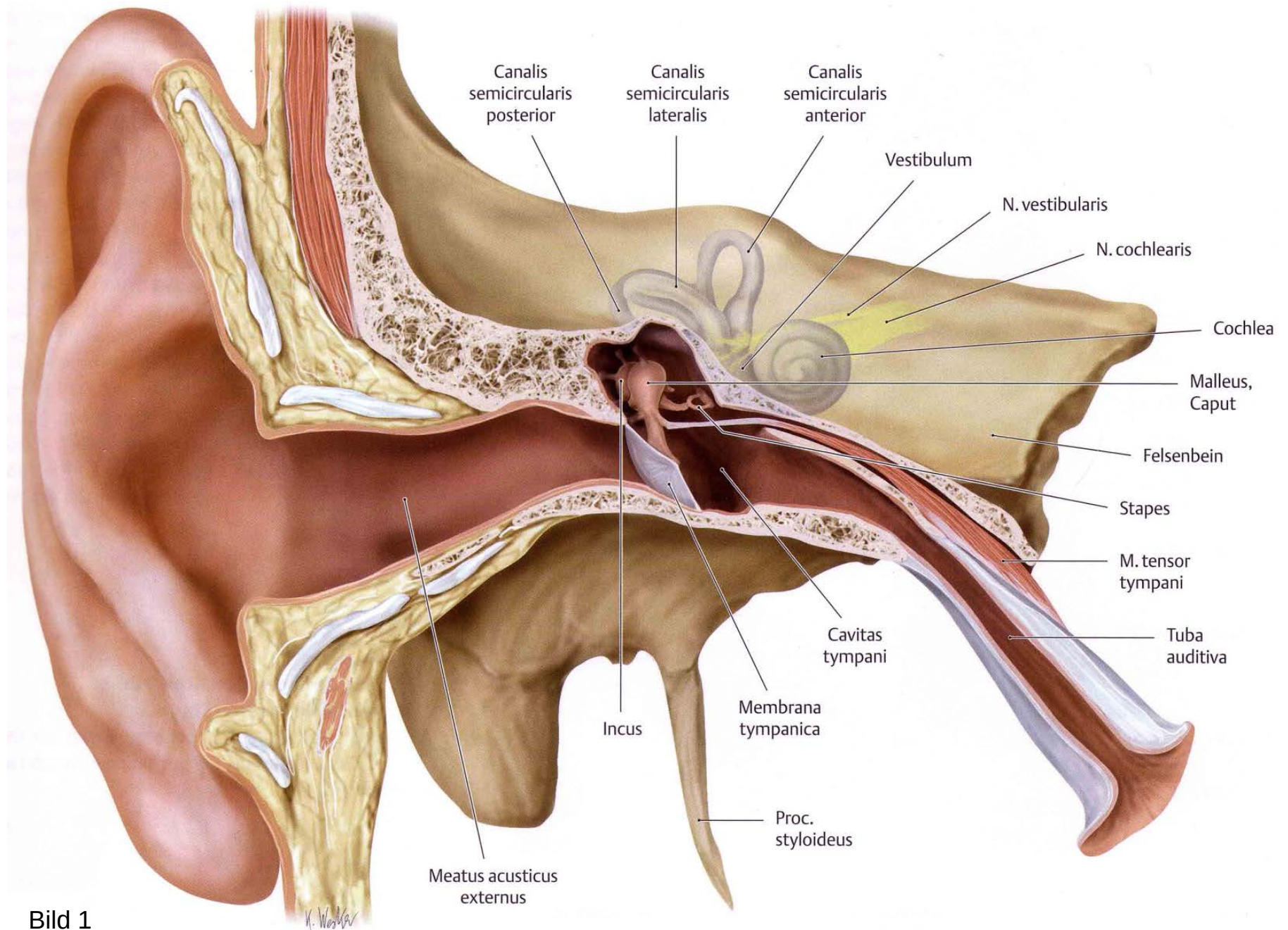


Bild 1

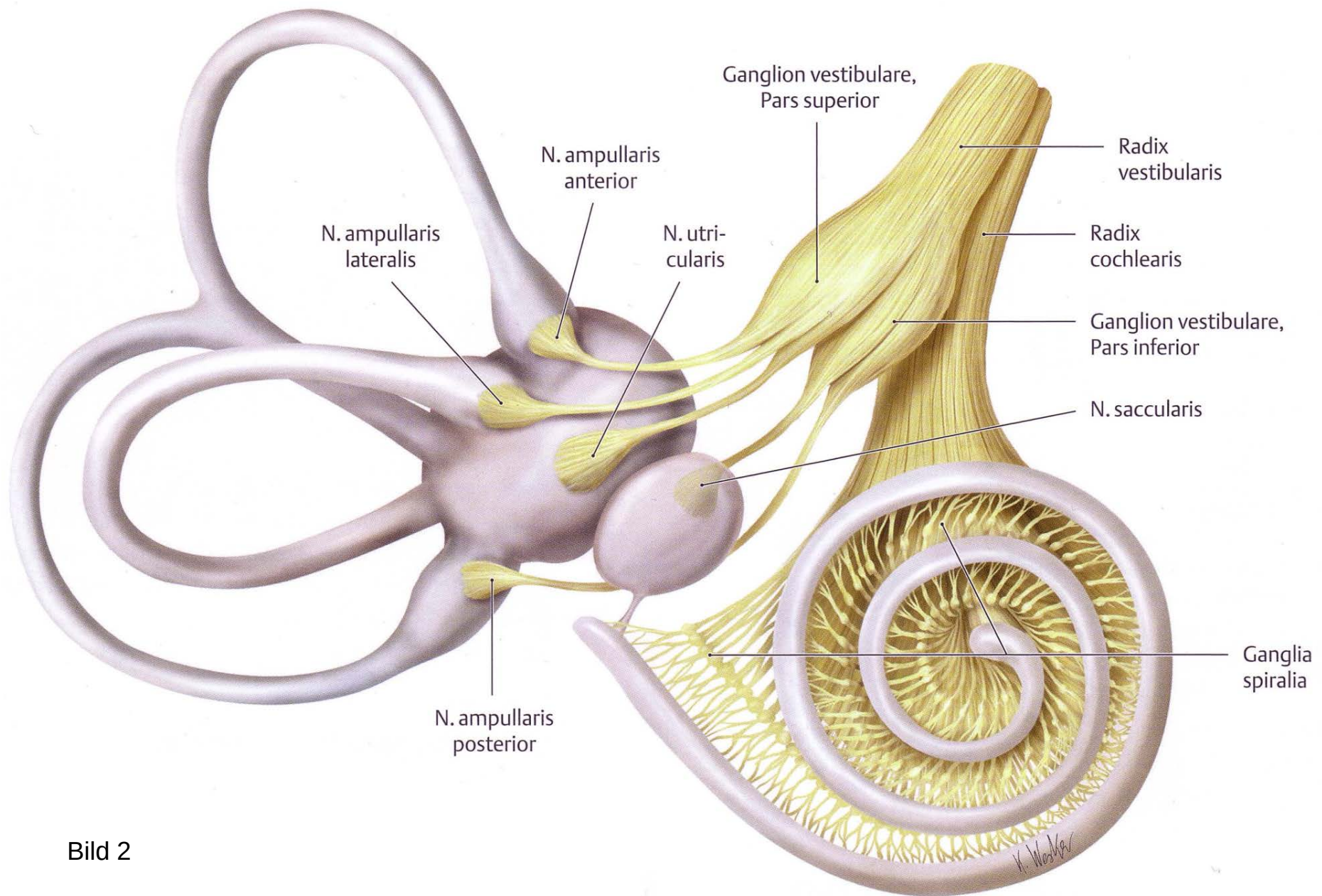


Bild 2

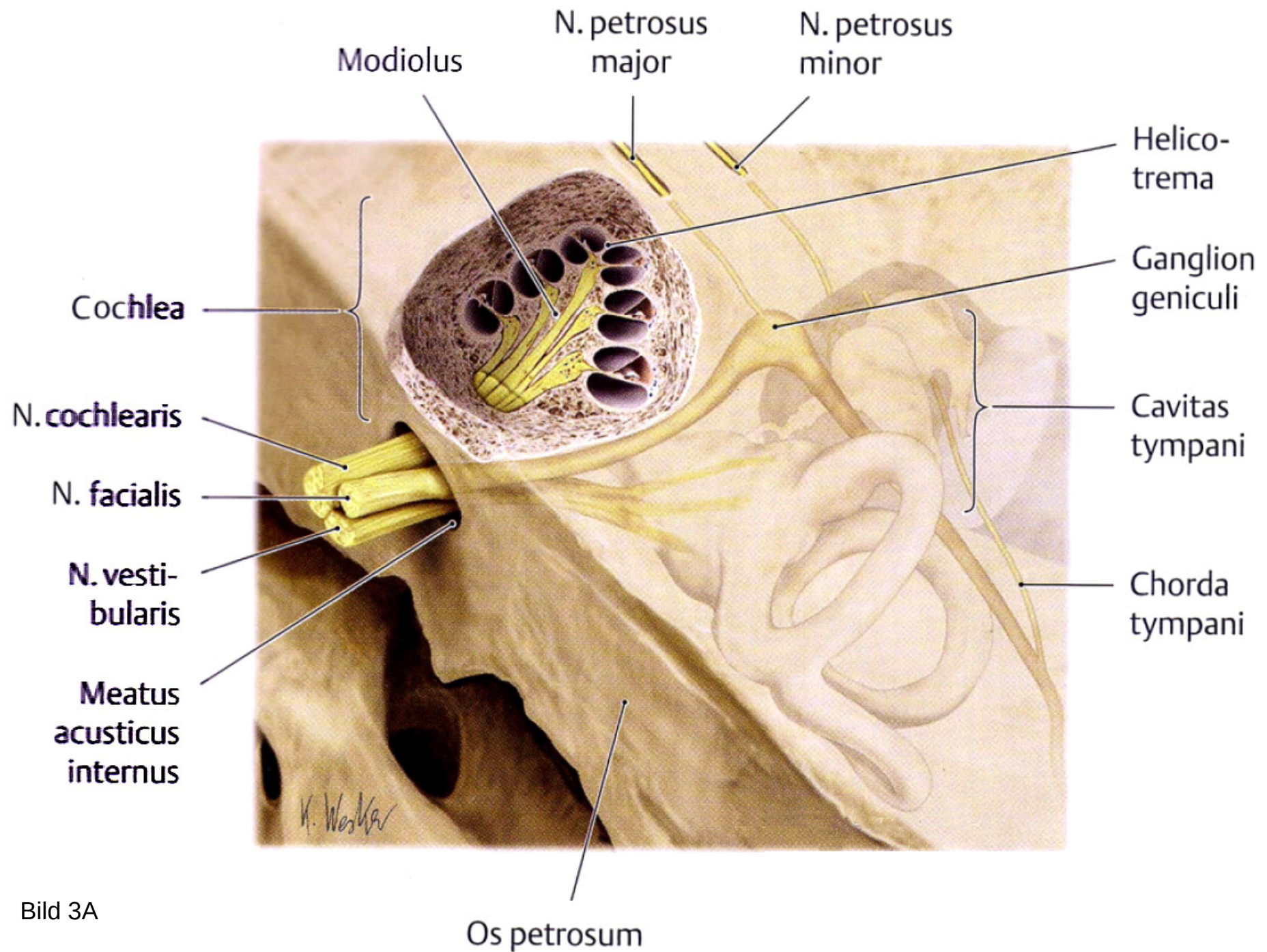


Bild 3A

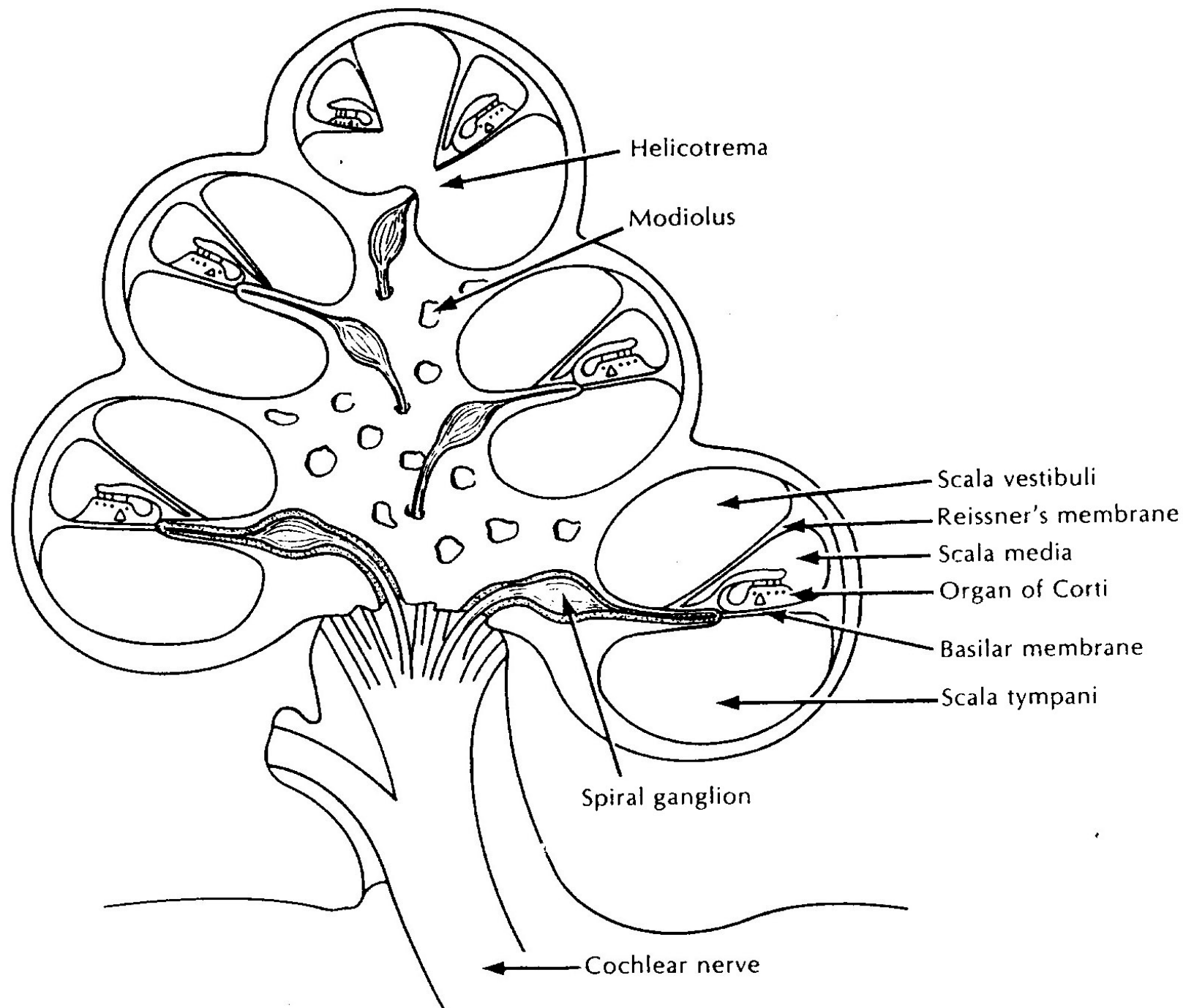


Bild 3B

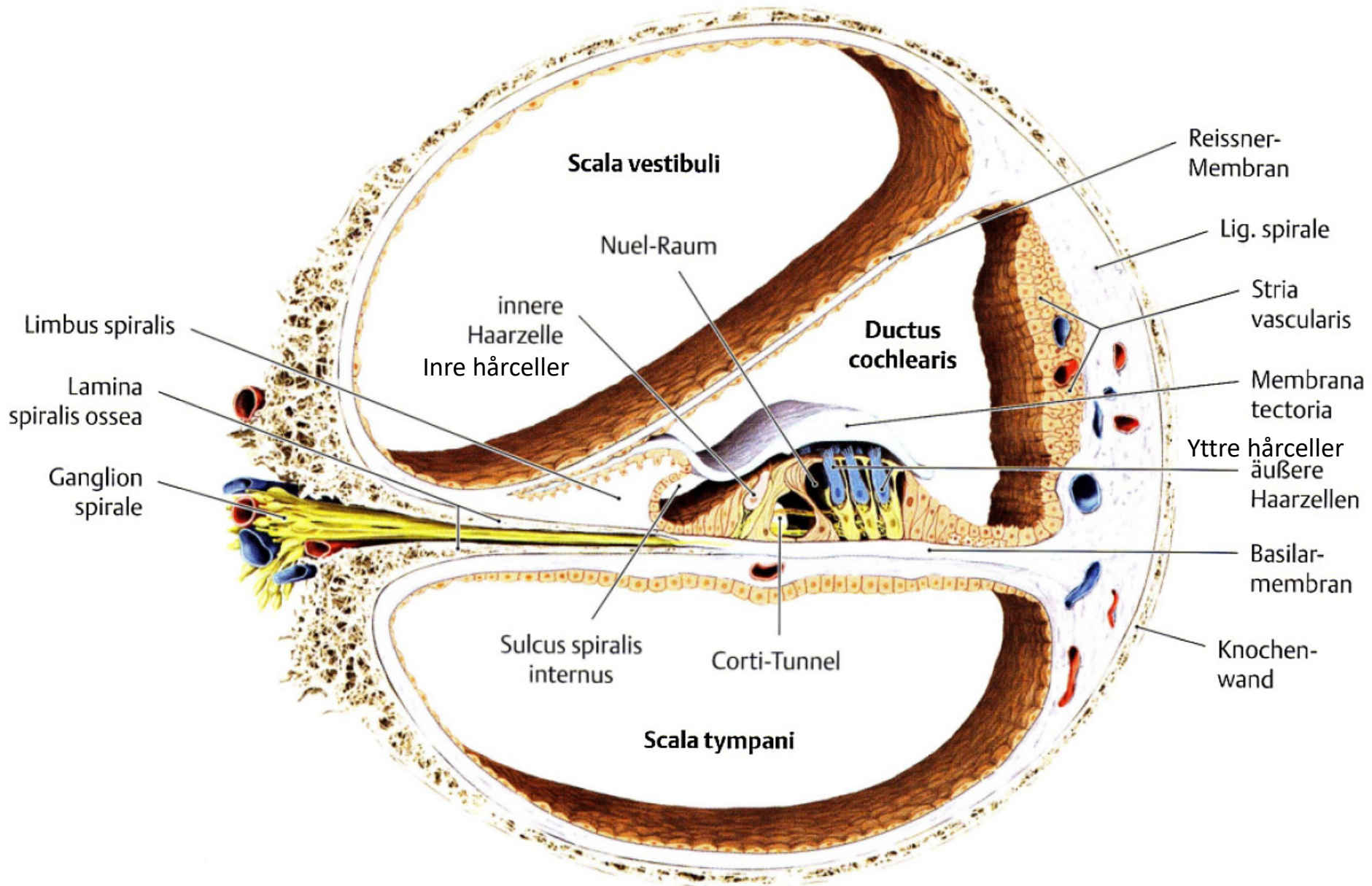
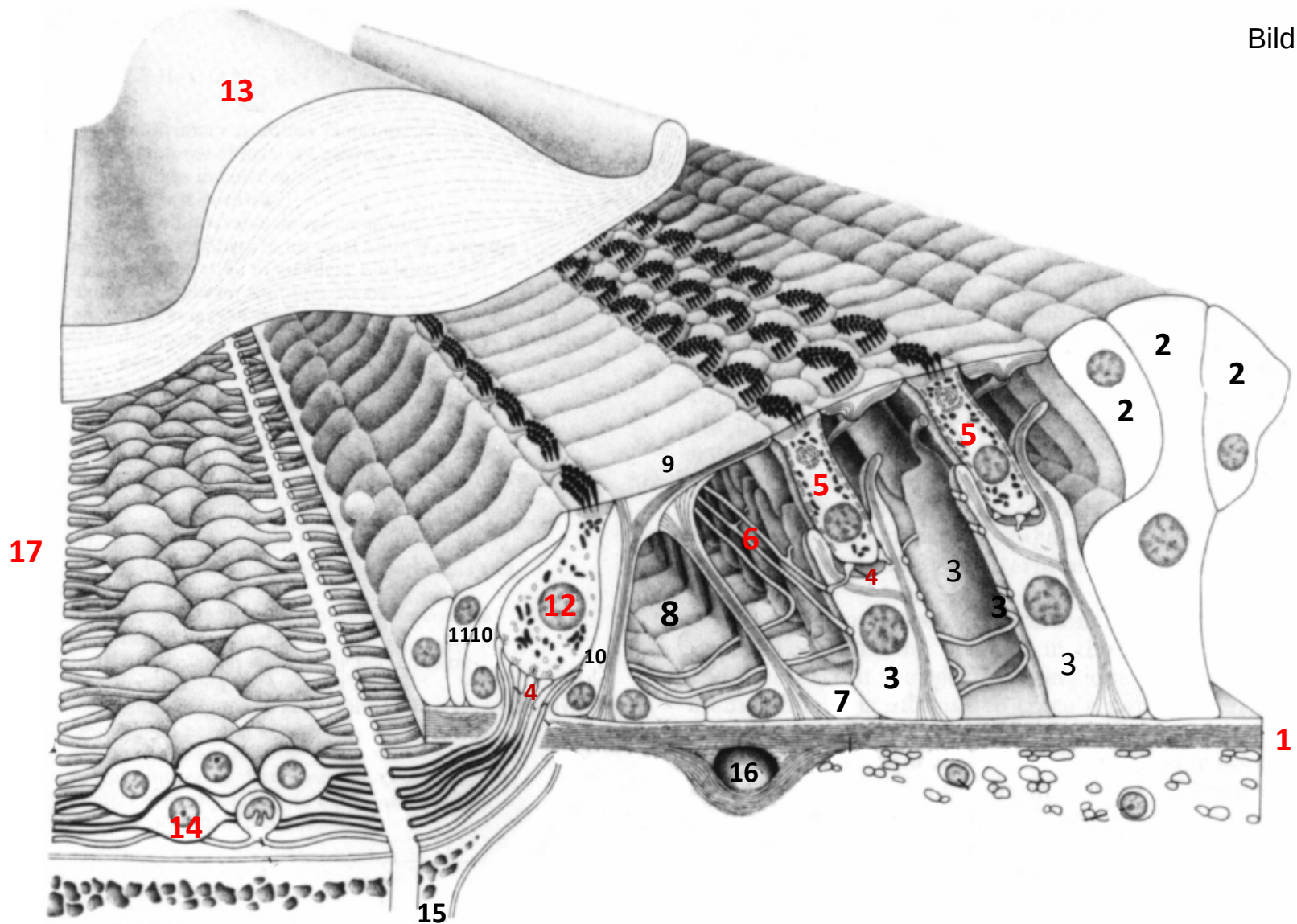


Bild 3C



Drawing of organ of Corti in basal turn of typical mammalian cochlea.. **1, Basilar membrane**; 2, Hensen cells; 3, outer phalangeal cells; **4, nerve endings**; **5, outer hair cells**; **6, outer spiral (nerve) fibres**; 7, outer pillar cells; 8, inner tunnel; 9, inner pillar cells; 10, inner phalangeal cells; 11, border cell; **12, inner hair cell**; **13, tectorial membrane**; **14, spiral ganglion cells**; 15, bony spiral lamina; 16, spiral blood vessel; **17, axons of spiral ganglion cells (auditory nerve fibres)**; Breaks in nerve fibres indicate that a portion has been displaced so that spiral ganglion cell bodies, which are normally located farther away, could be shown

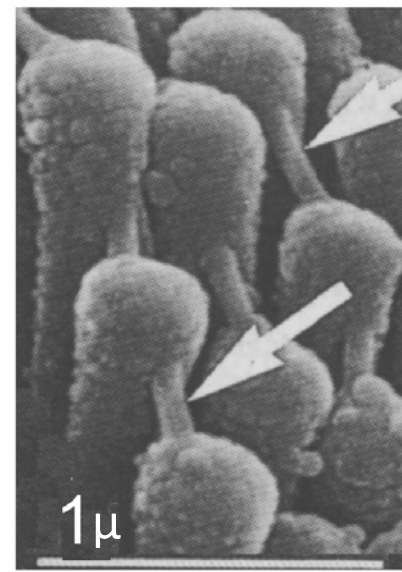
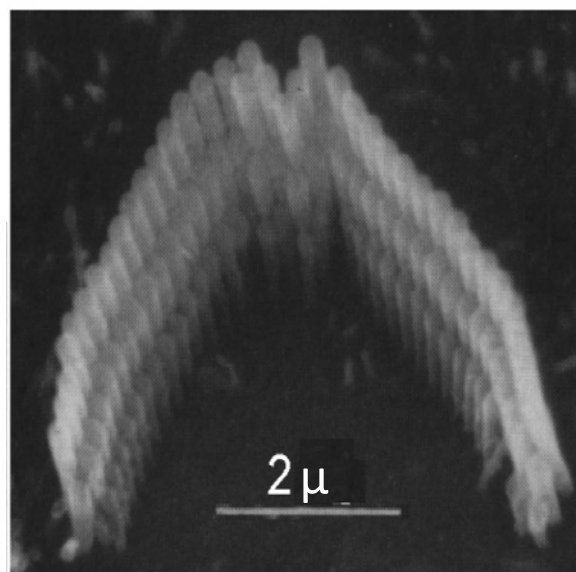
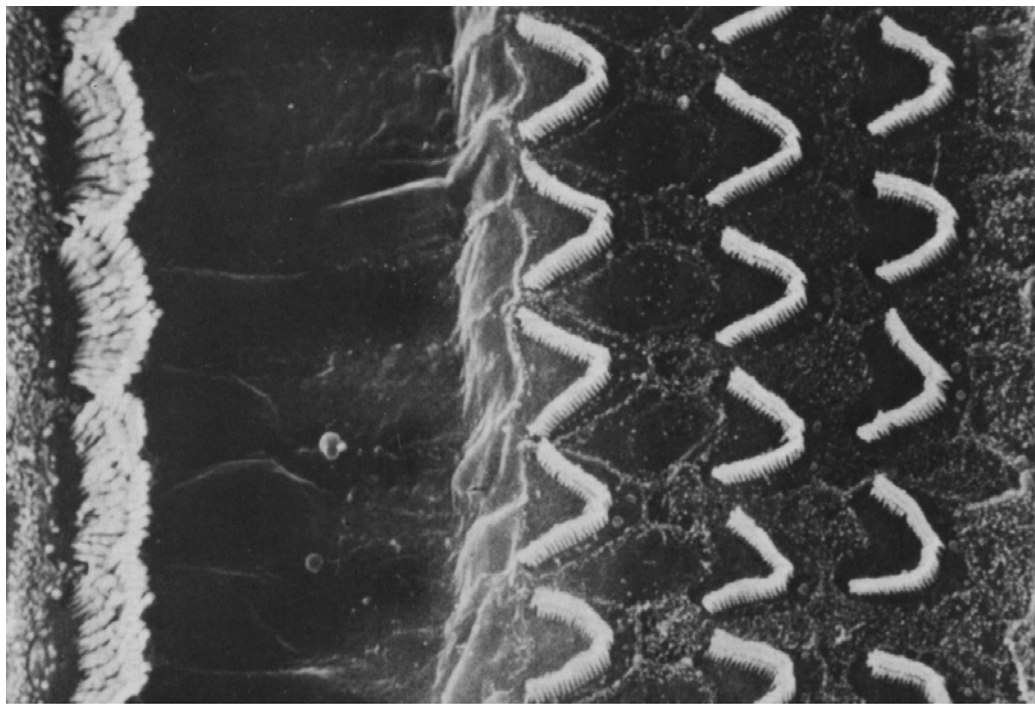


Bild 5

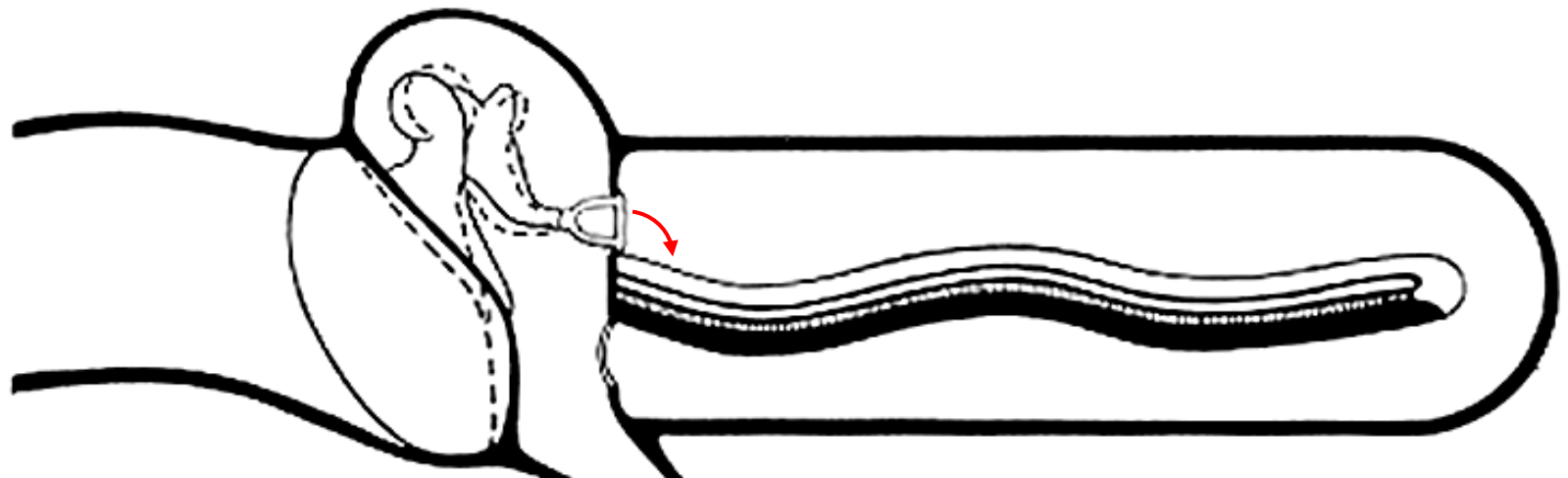
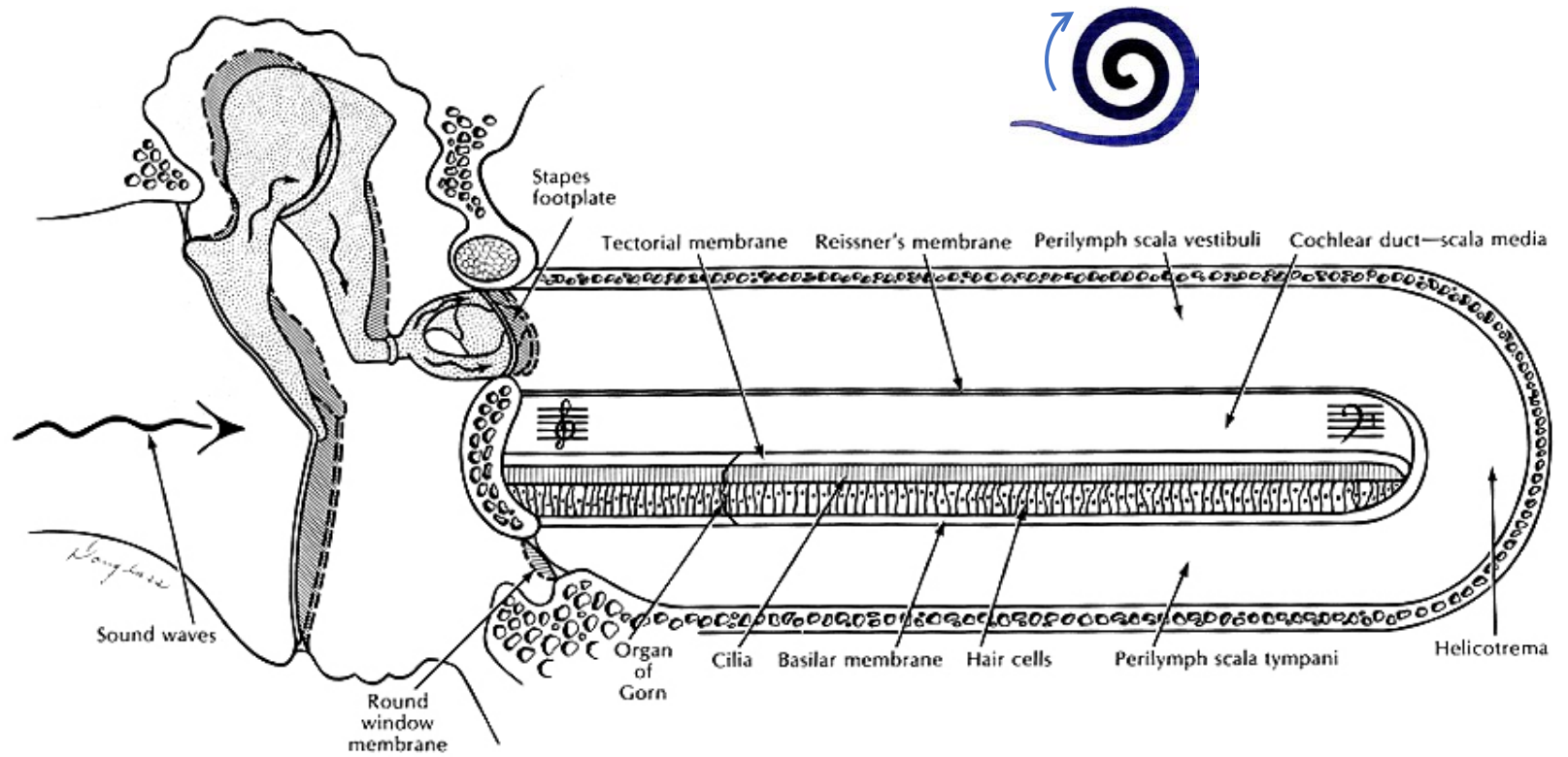


Bild 6

Bild 7

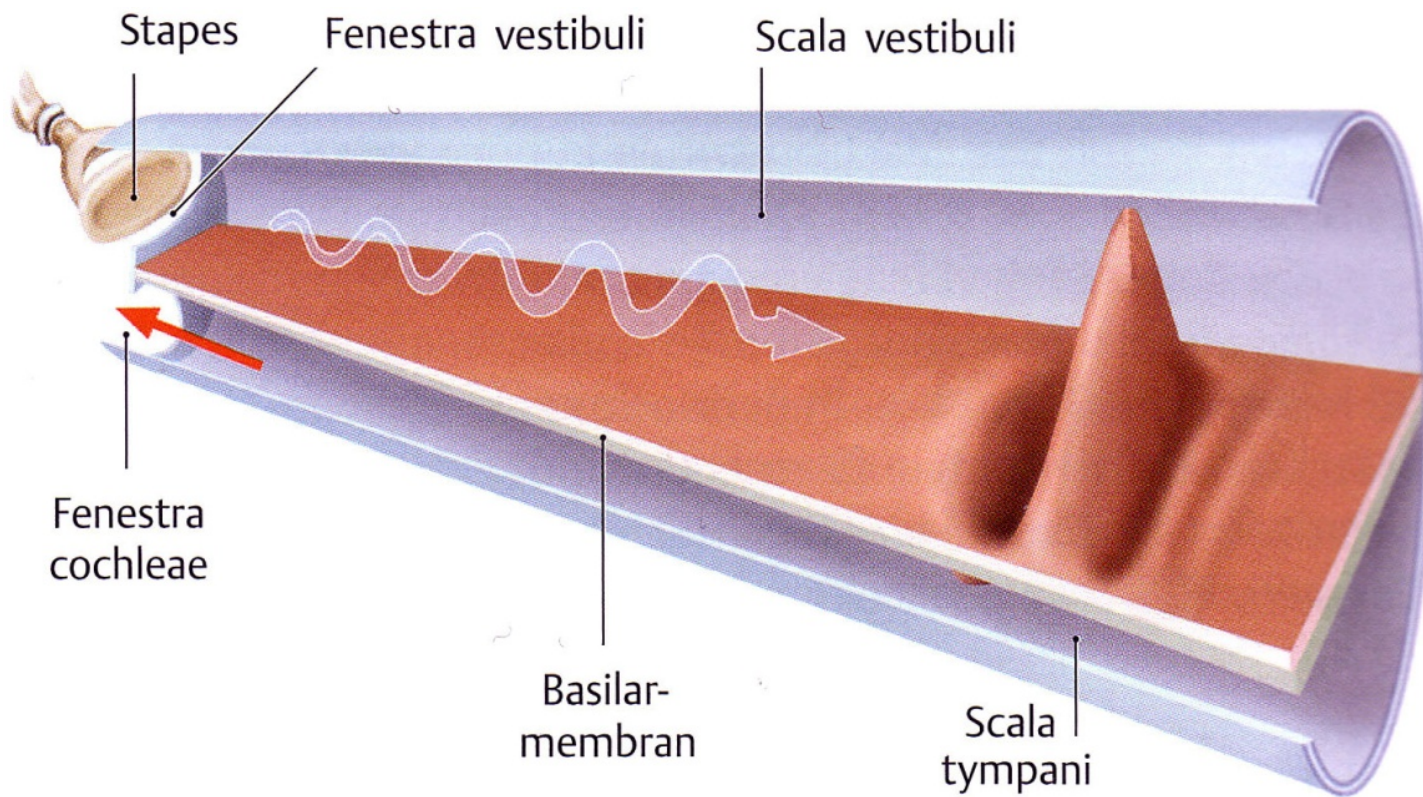


Bild 8

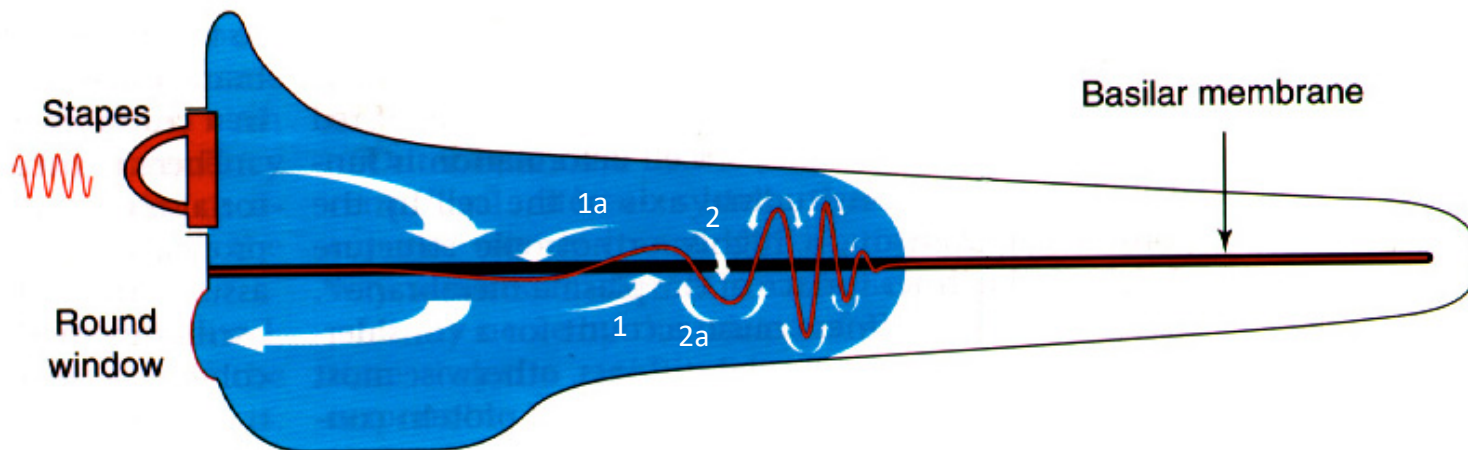


Bild 9

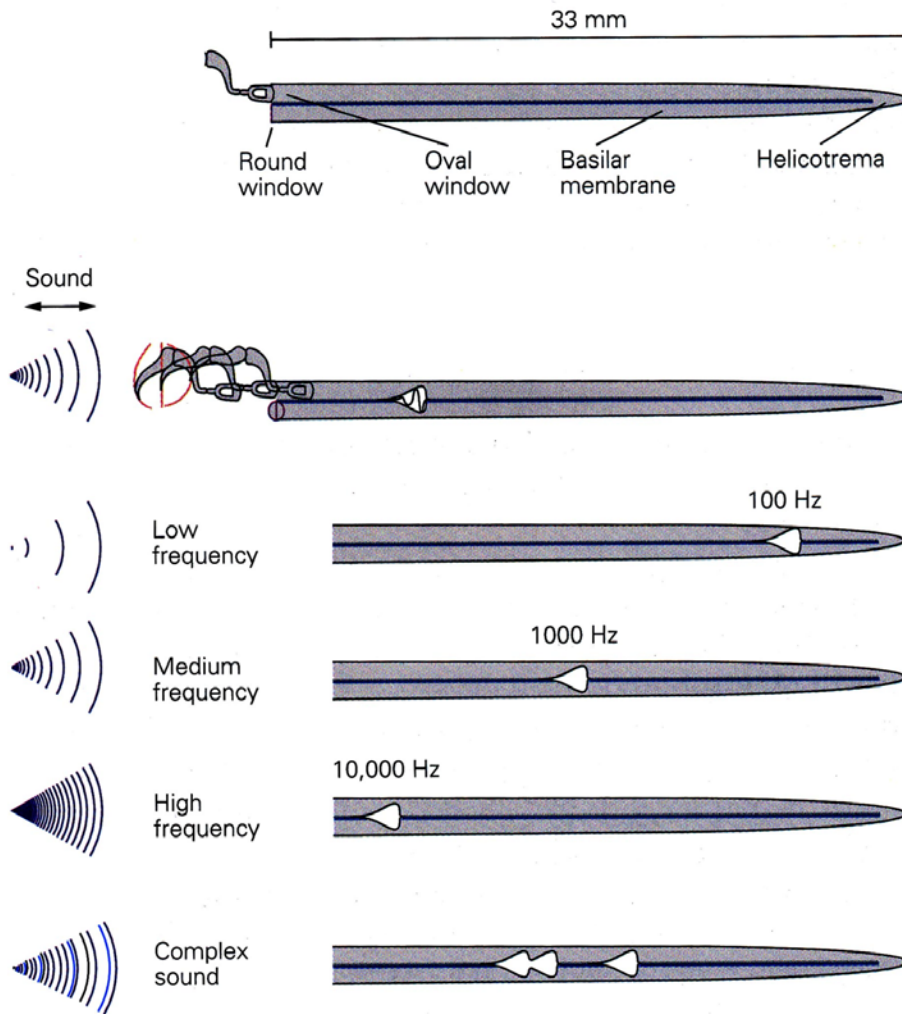


Bild 10

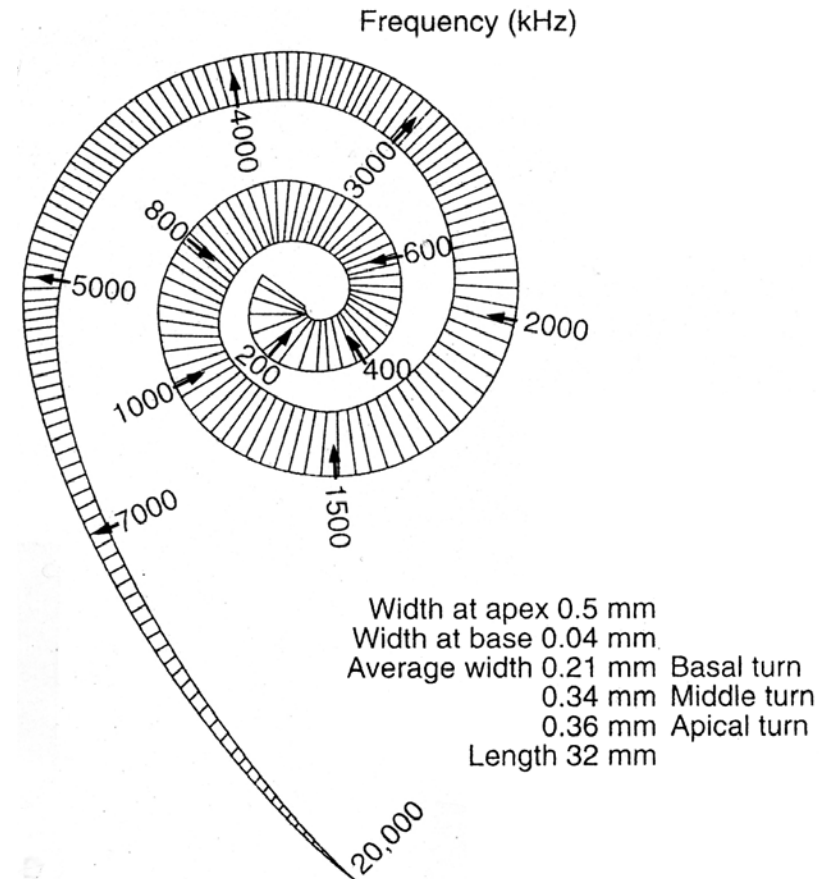


Bild 11

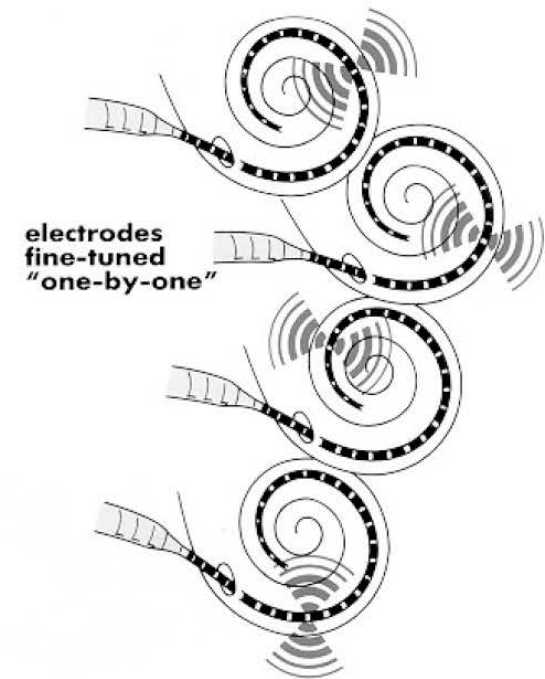
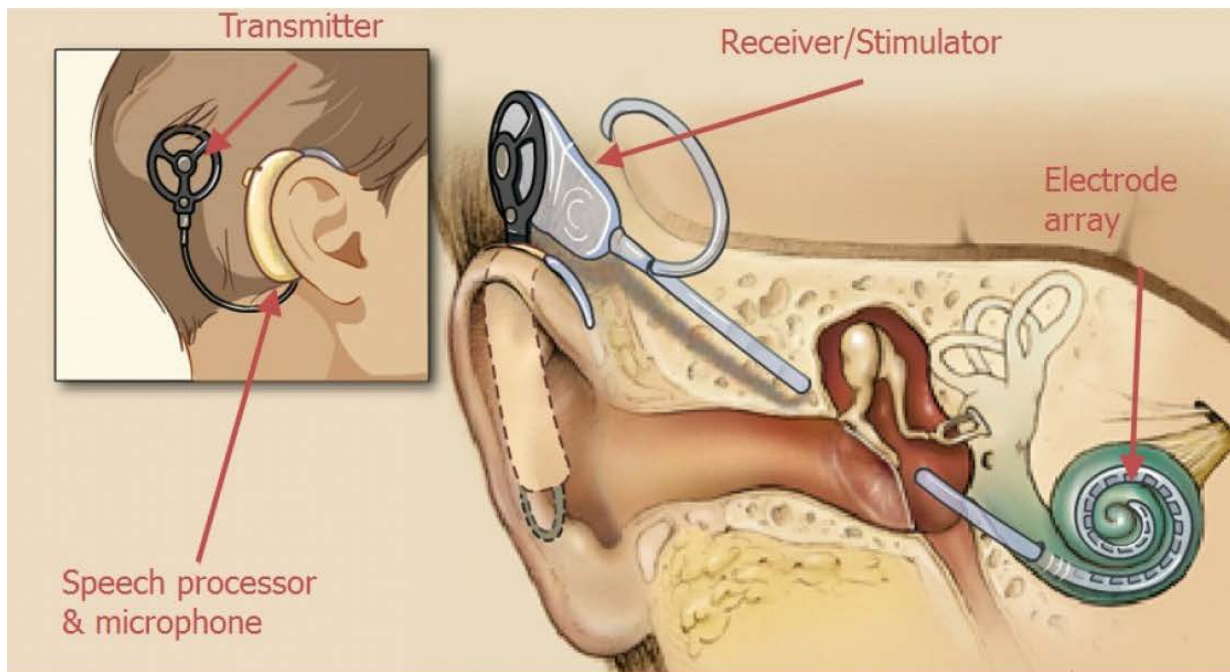


Bild 12

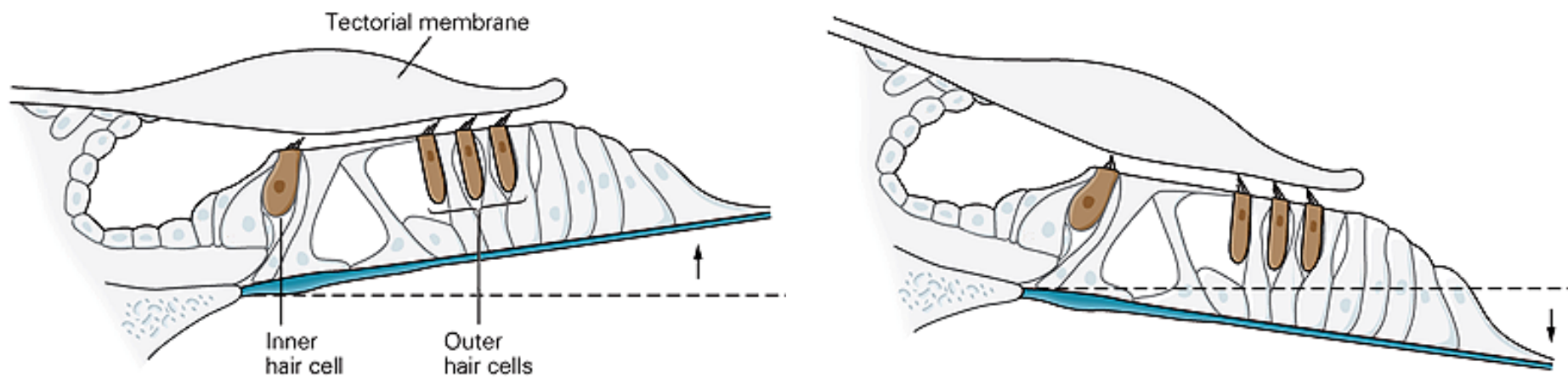


Bild 13

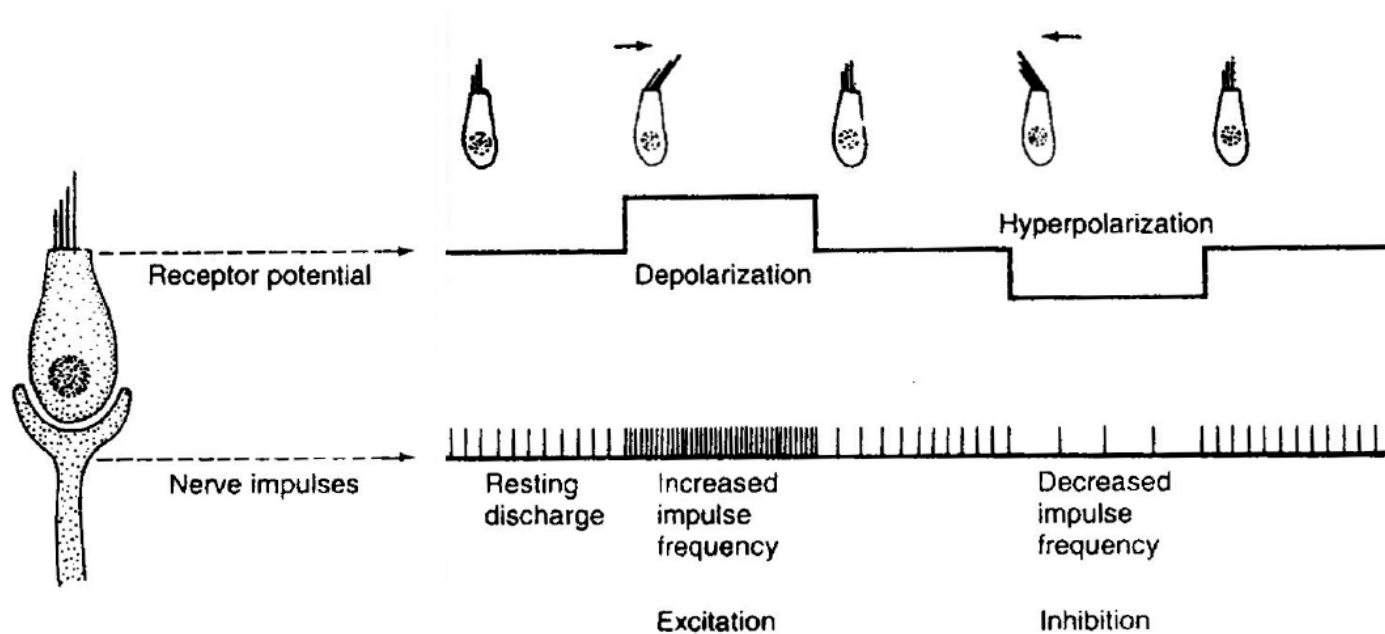


Bild 14

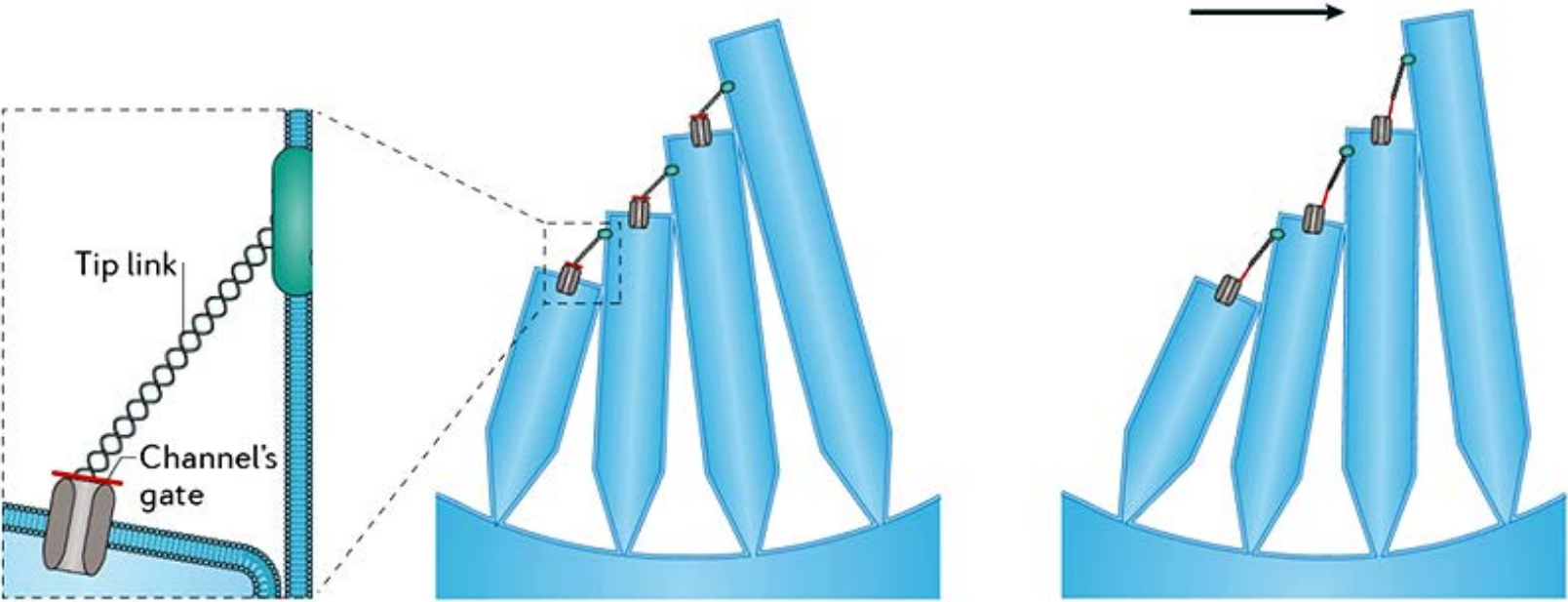


Bild 15

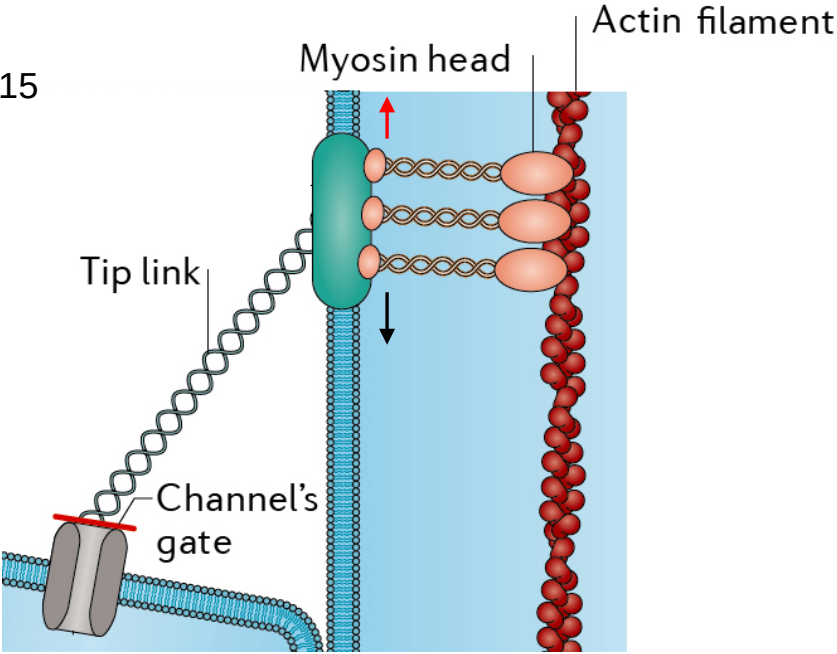
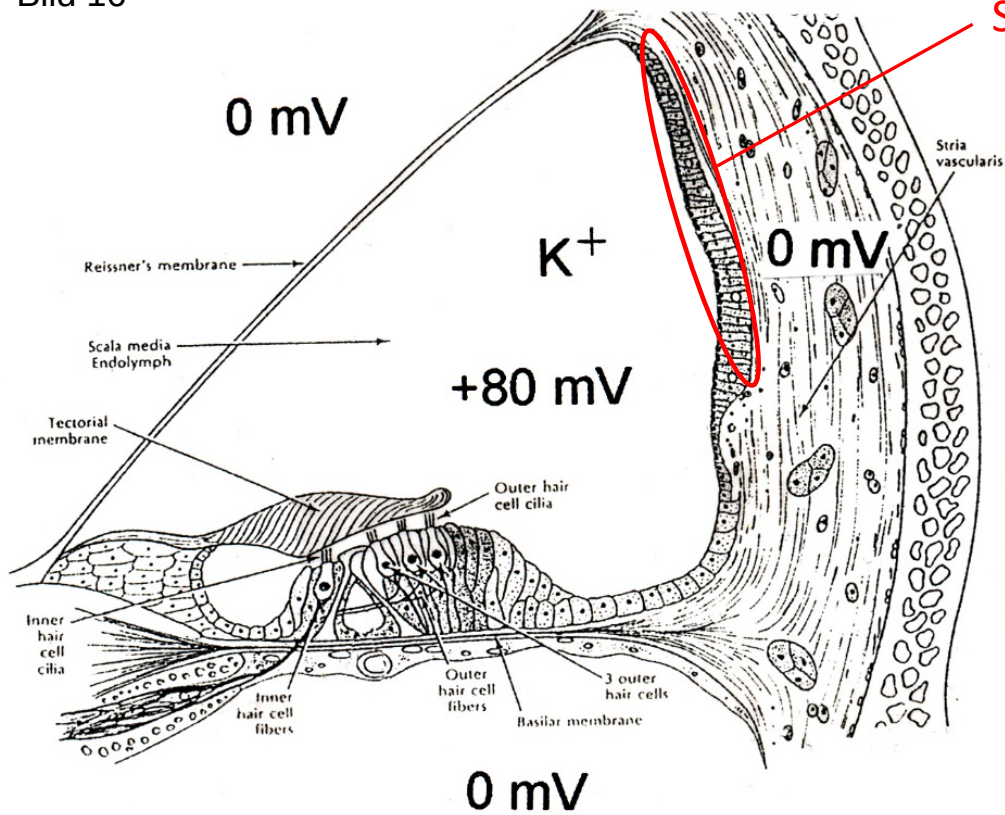


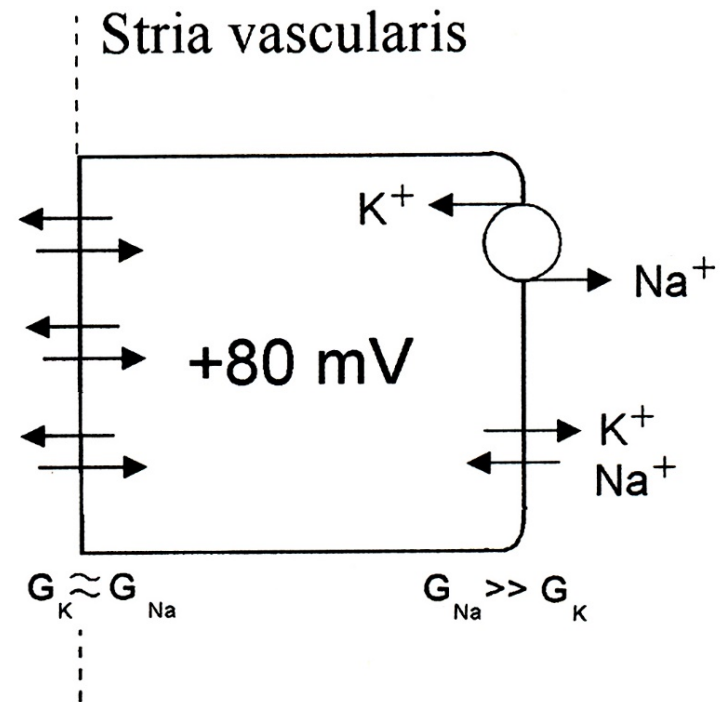
Bild 16

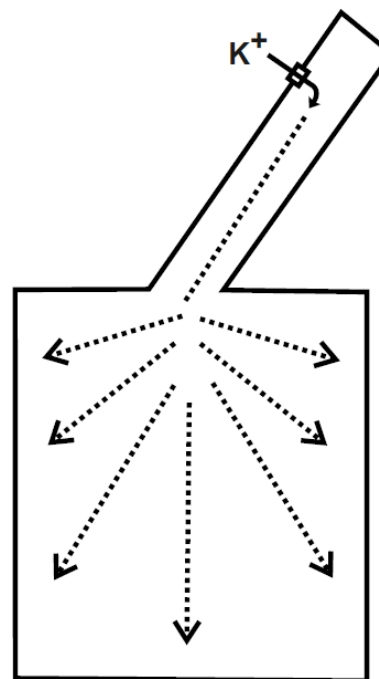
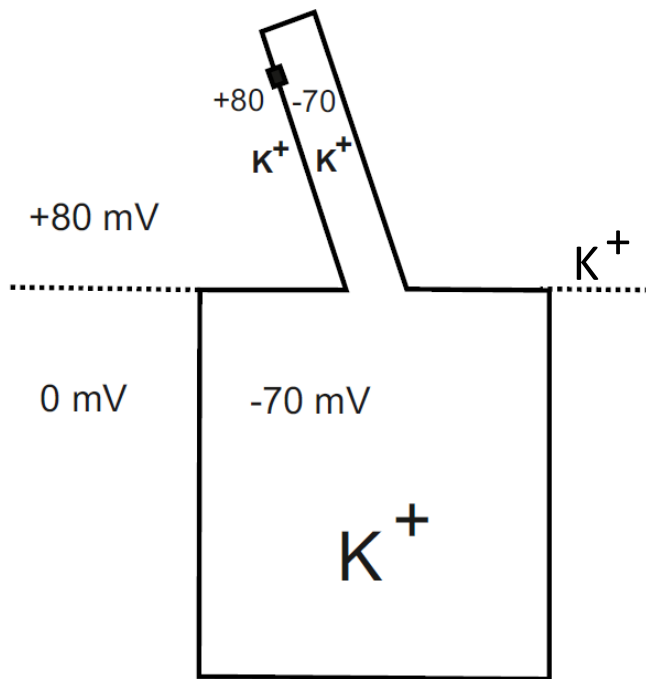


Stria vascularis epitelceller

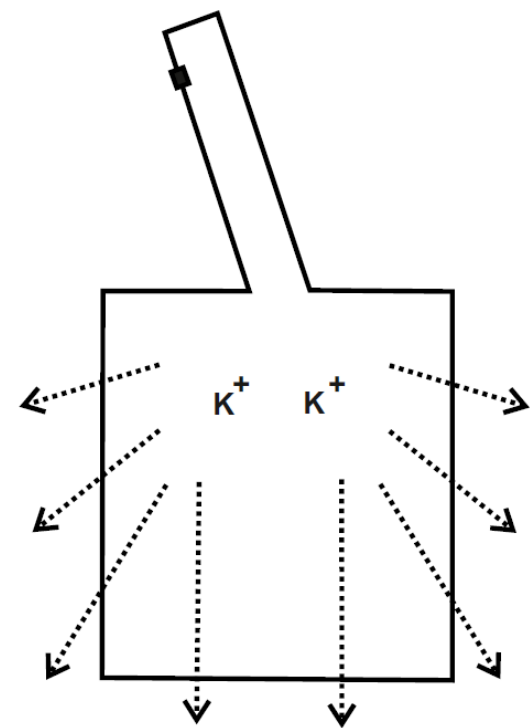
Bild 17

+80 mV



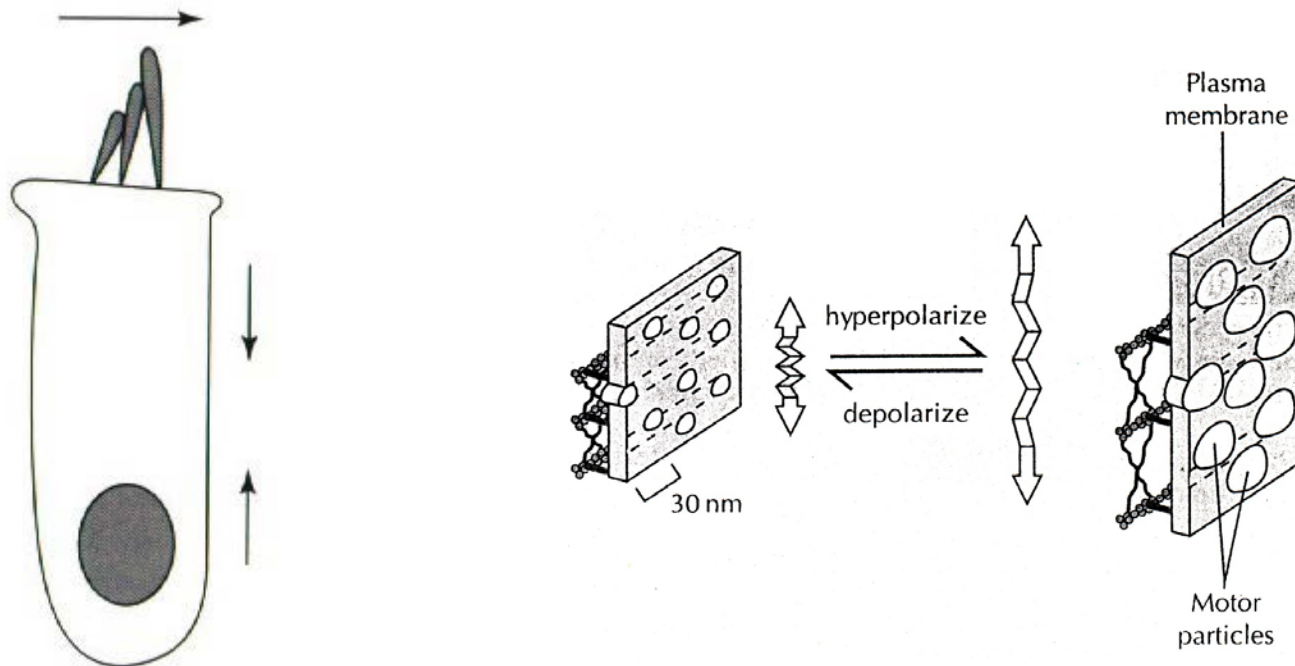
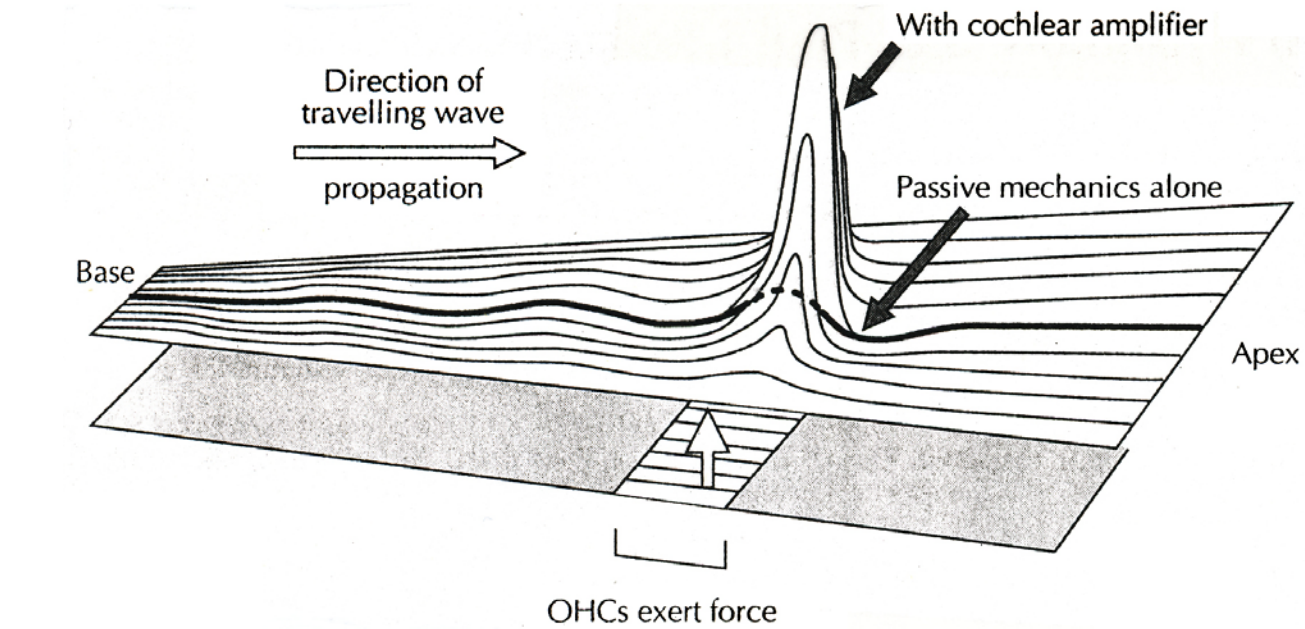


Depolarisierung



Repolarisierung

Bild 19



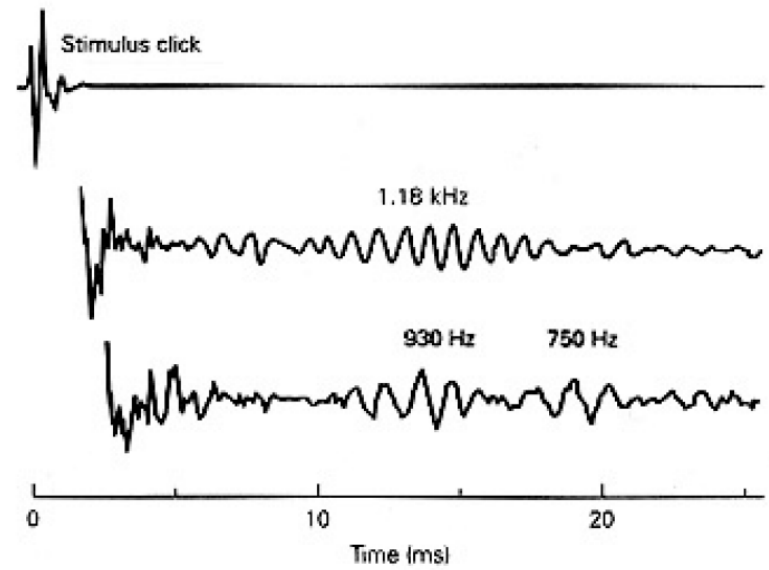
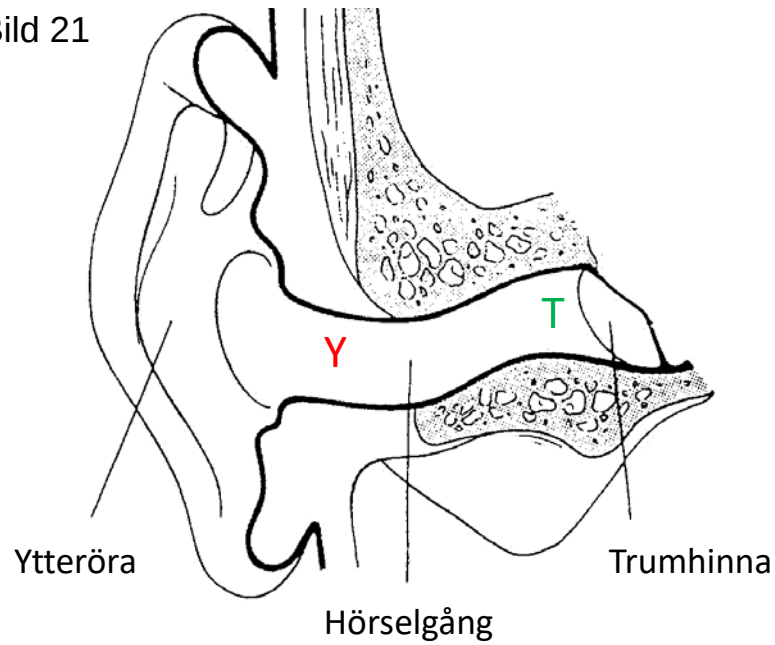


Bild 21



T = Totalt Y = Ytteröra H = Hörselgång (= T - Y)

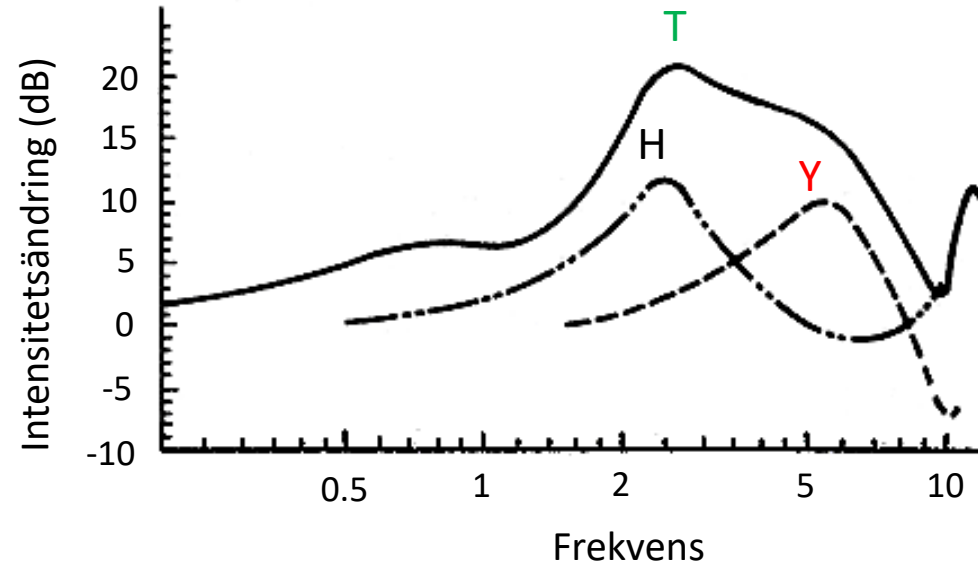


Bild 22

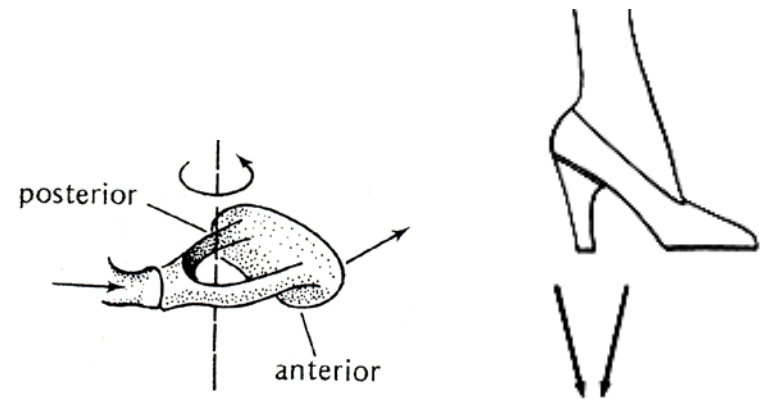
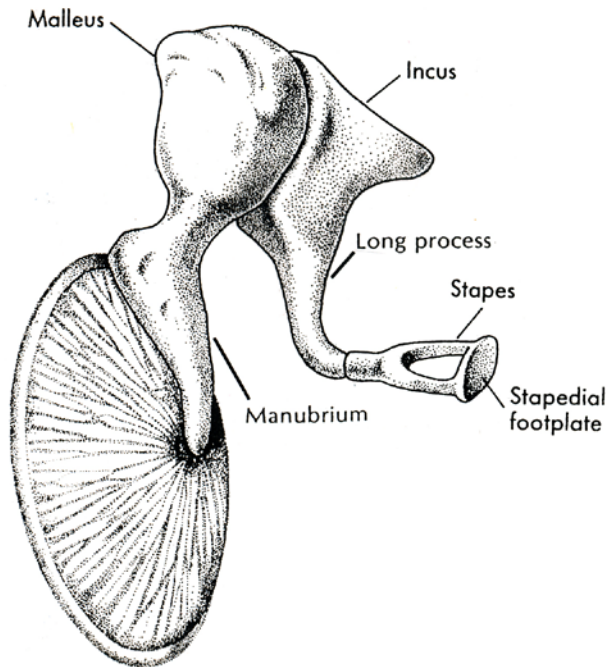


Bild 23

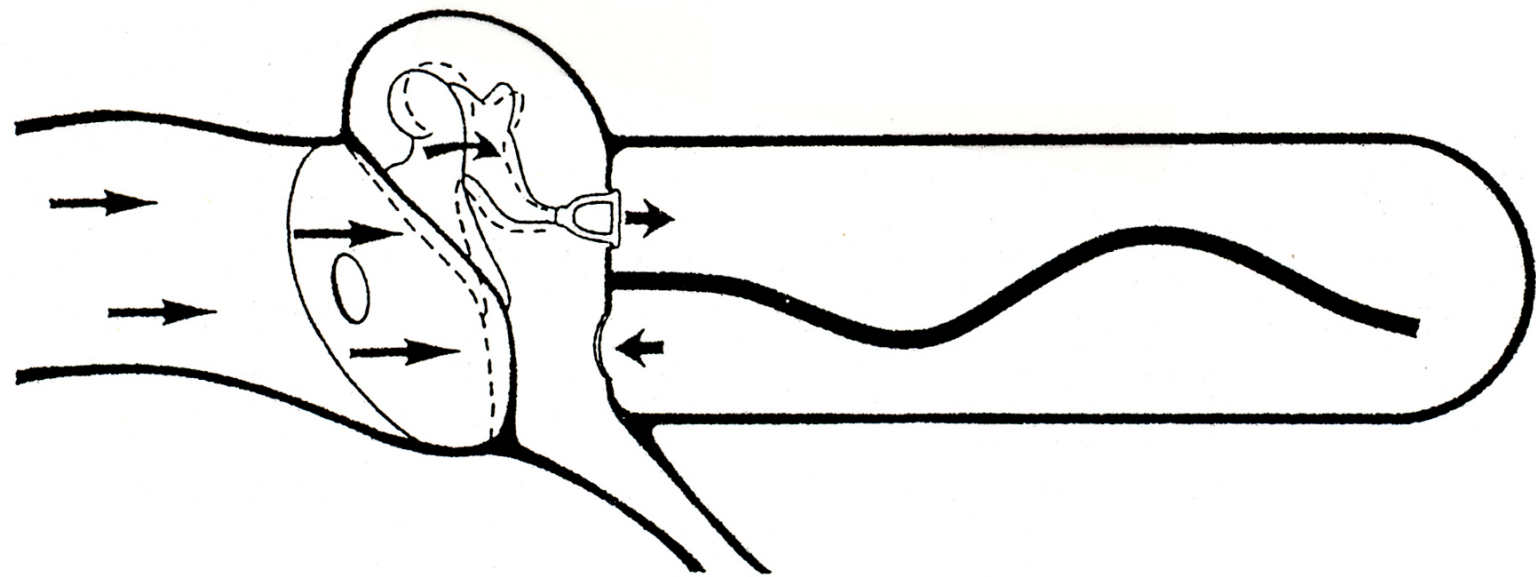


Bild 24

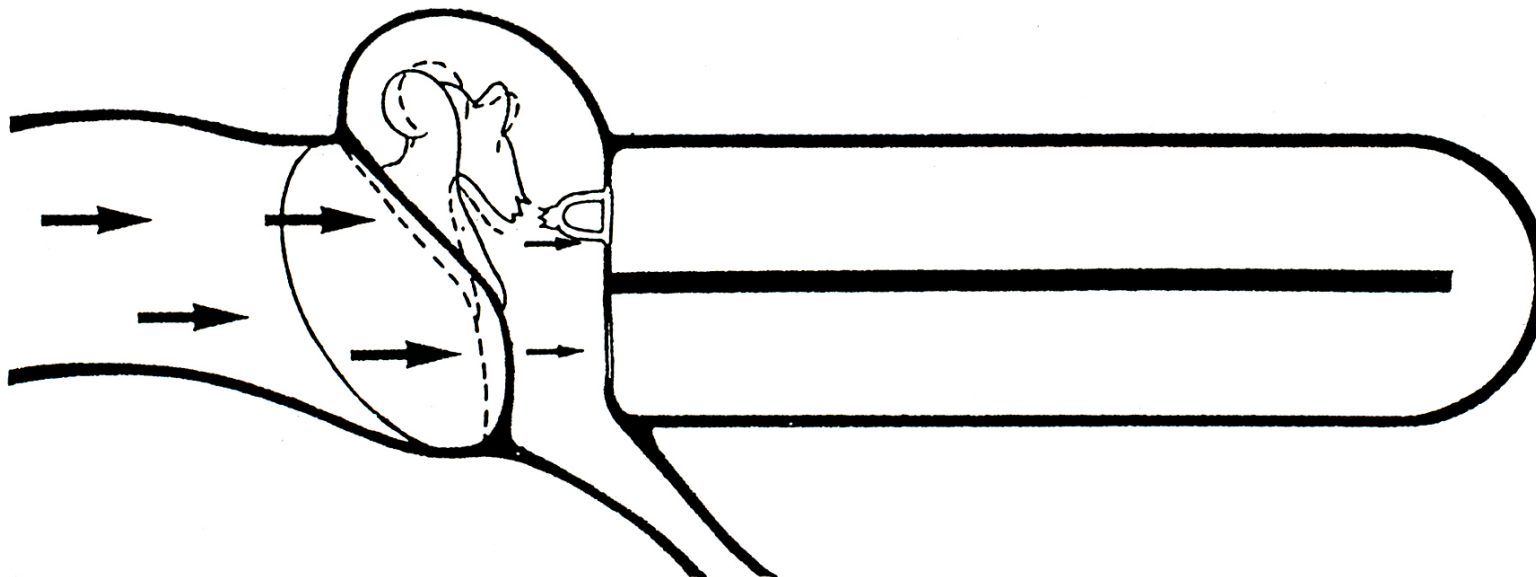


Bild 25

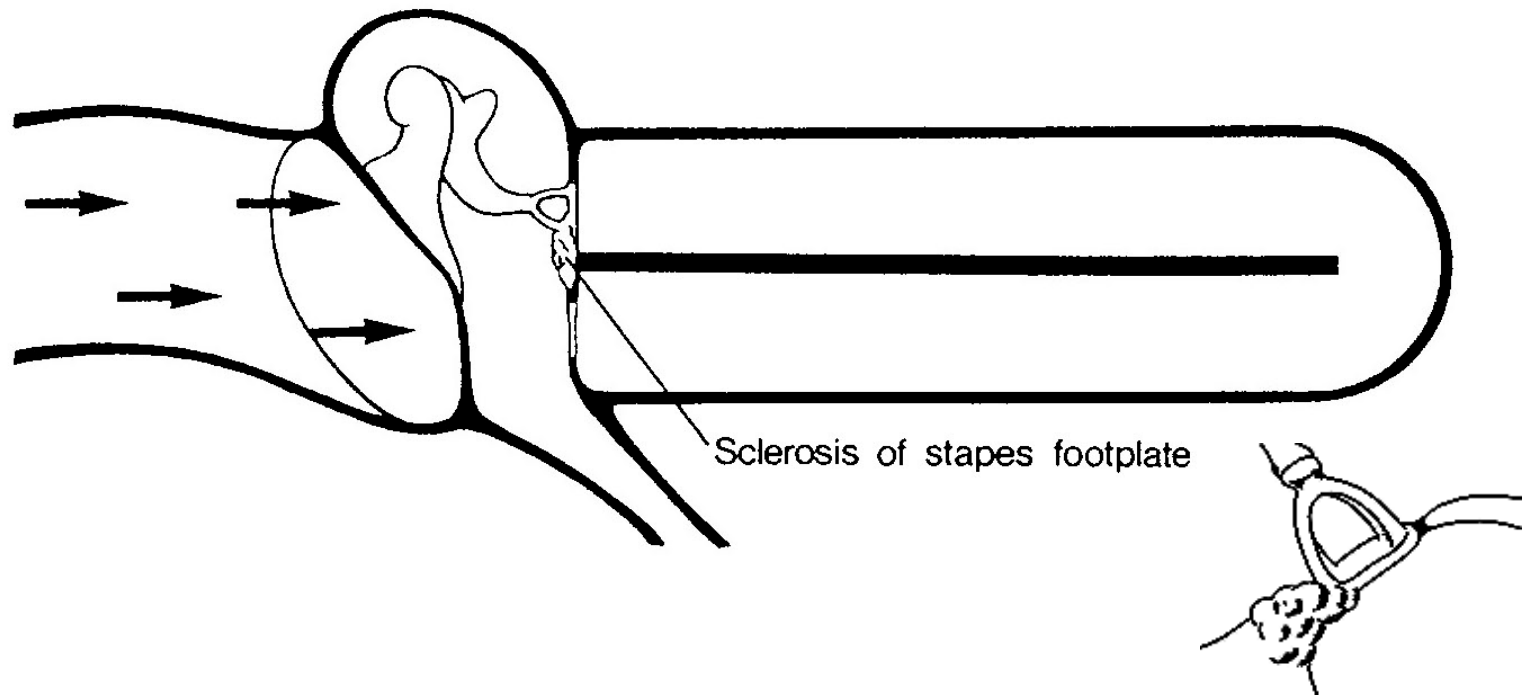


Bild 26

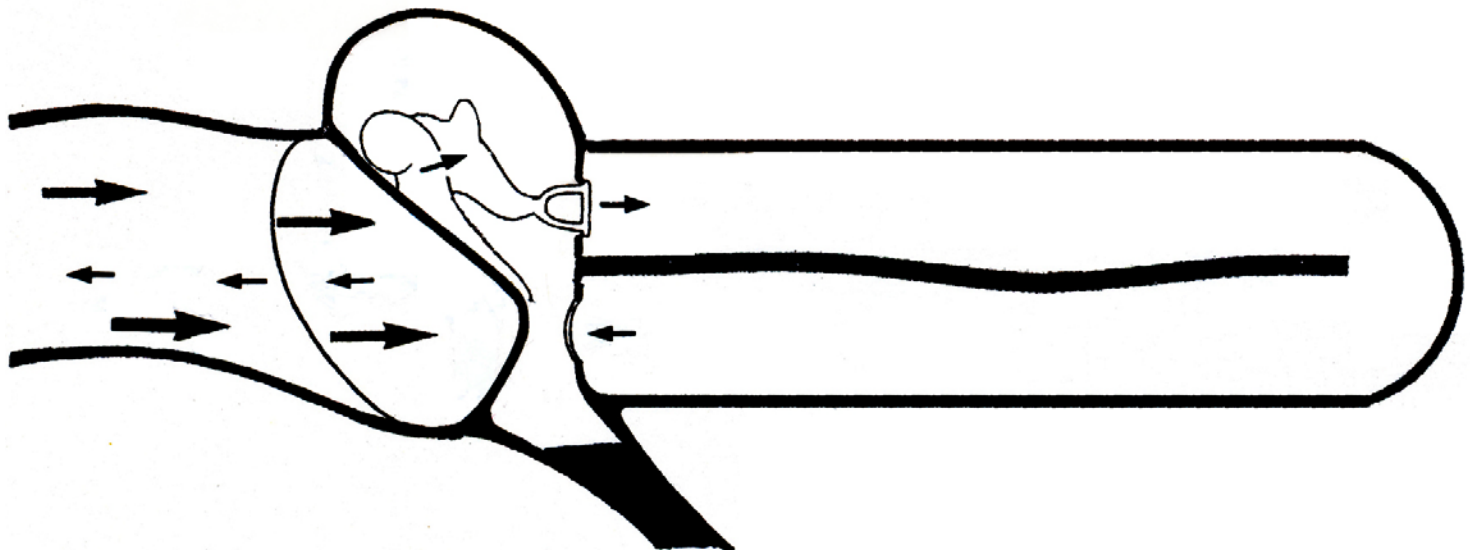


Bild 27

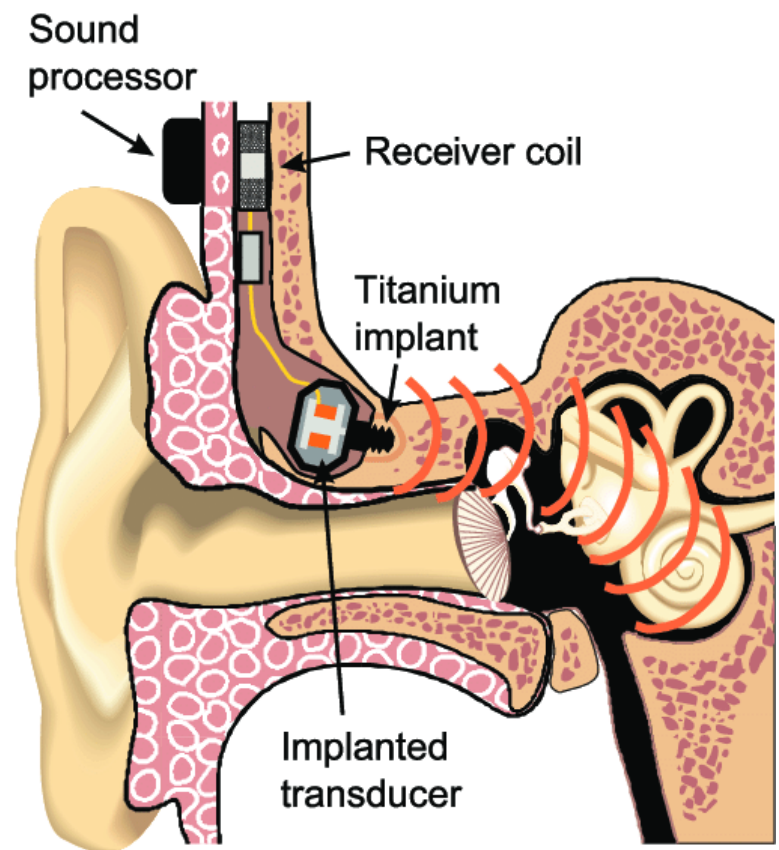
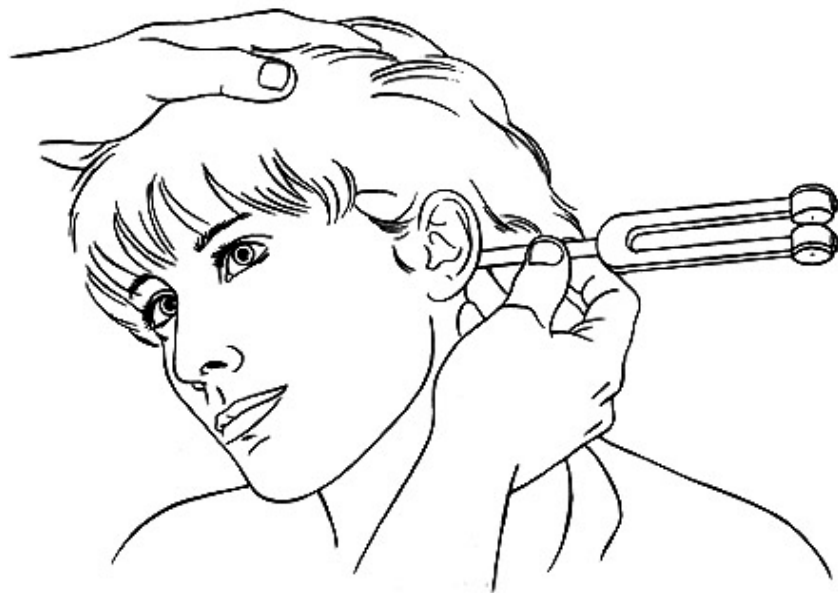


Bild 28

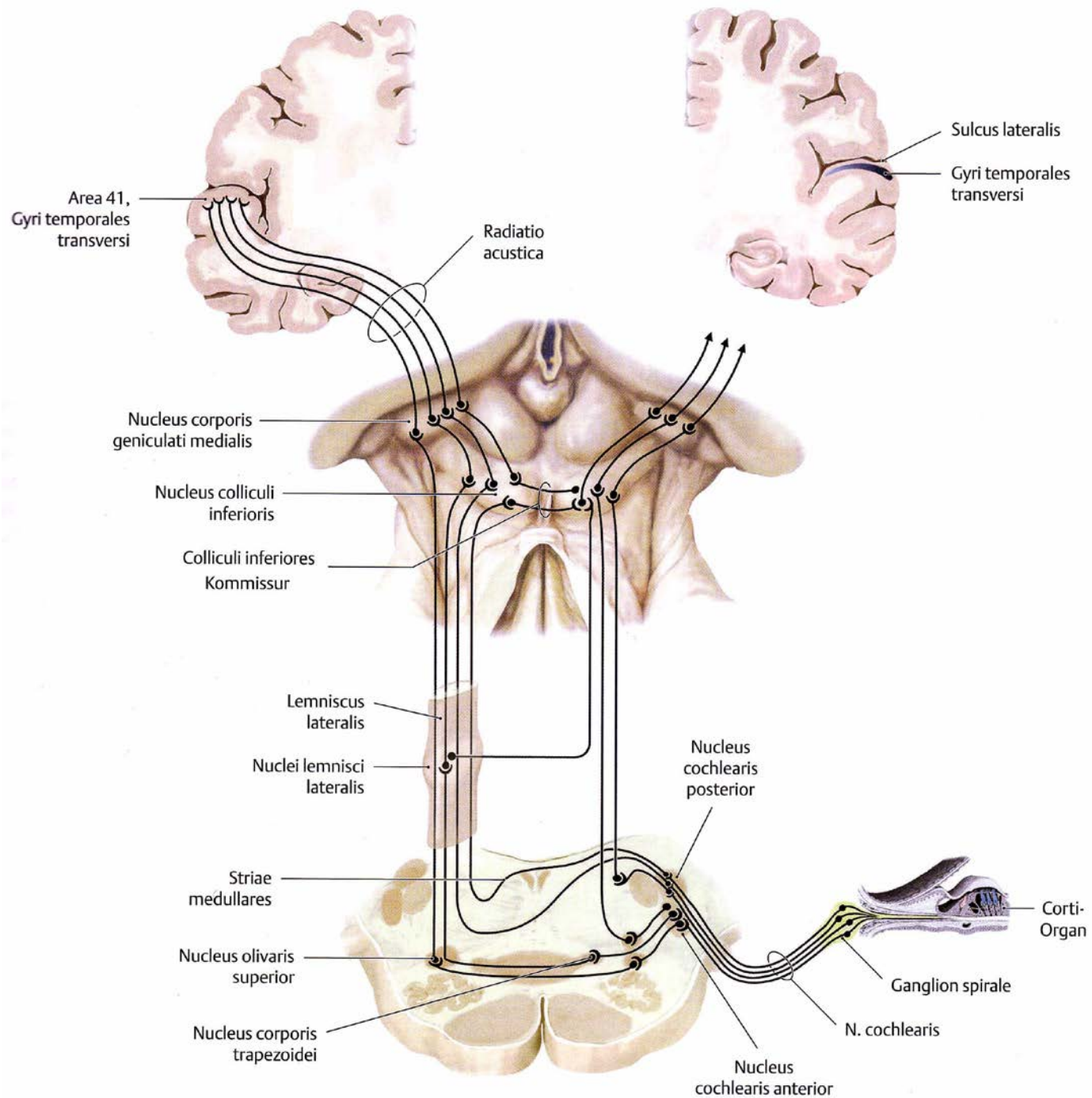


Bild 29

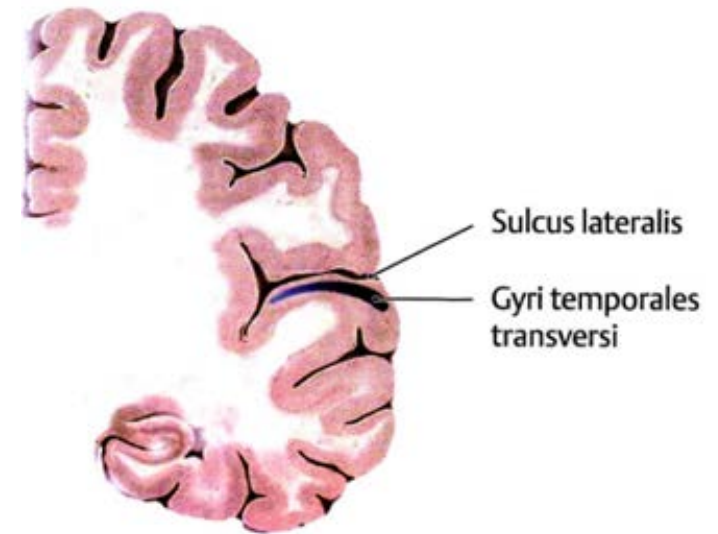
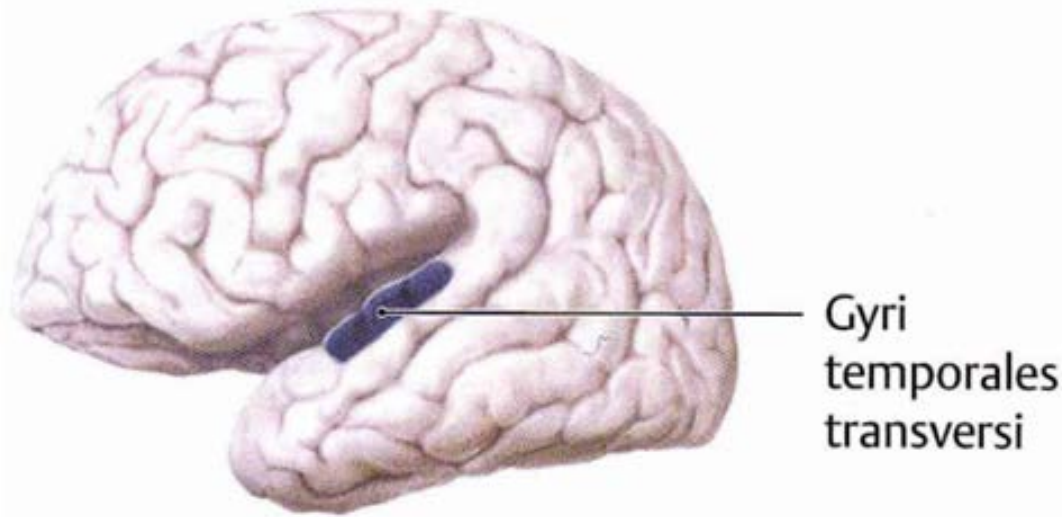


Bild 30

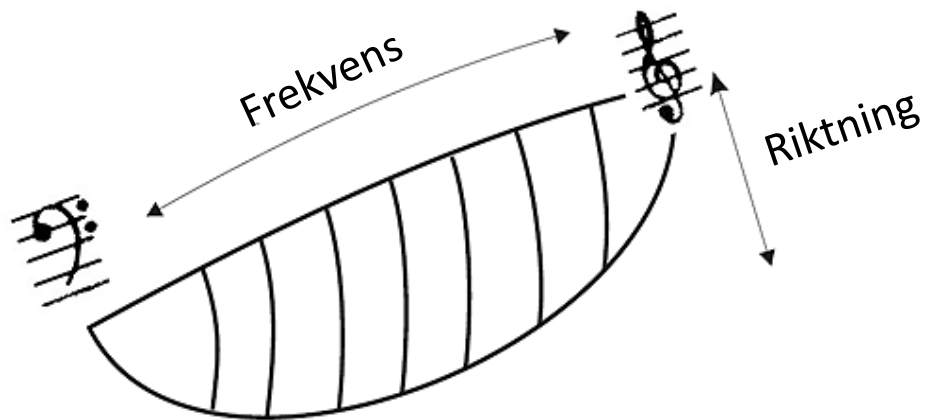


Bild 31

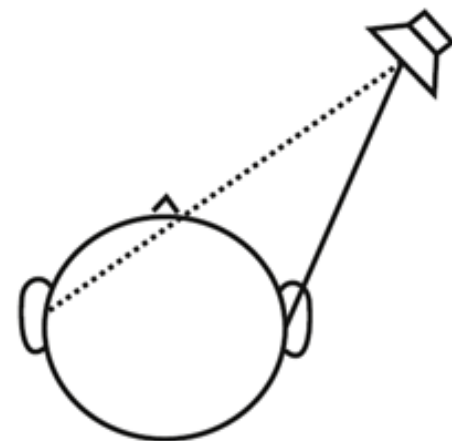


Bild 32

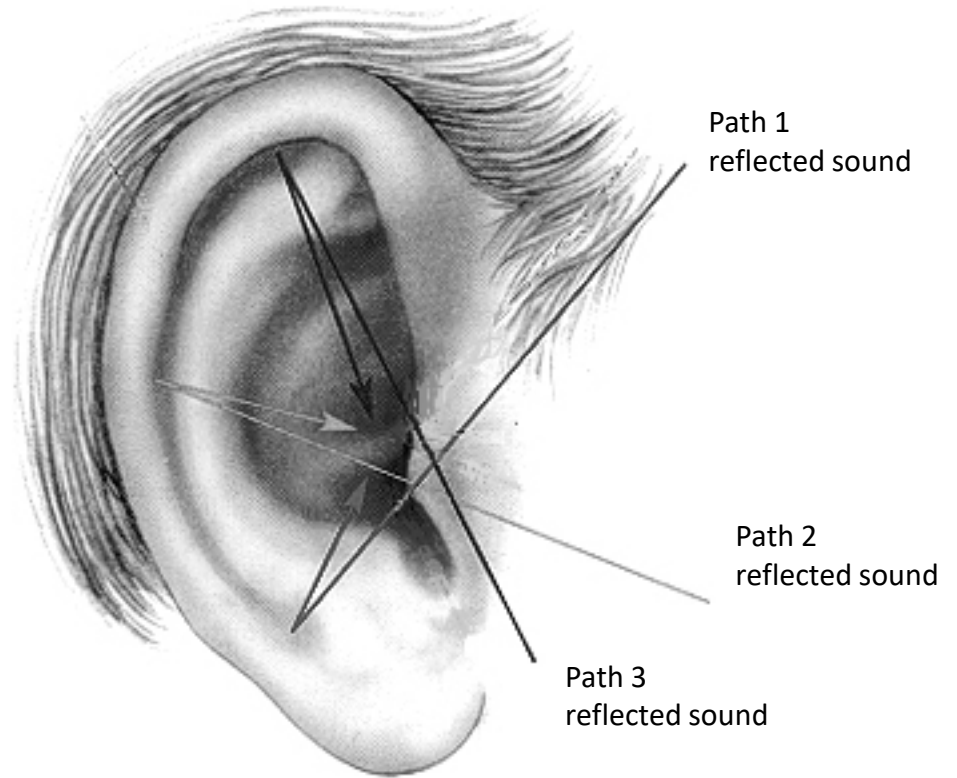
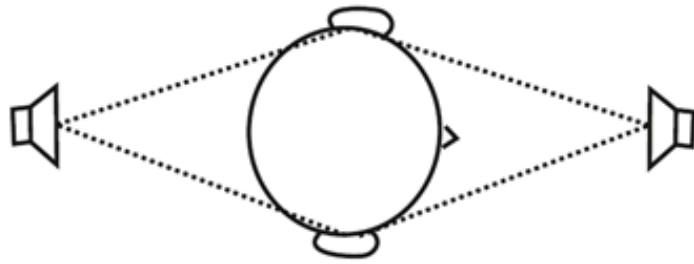
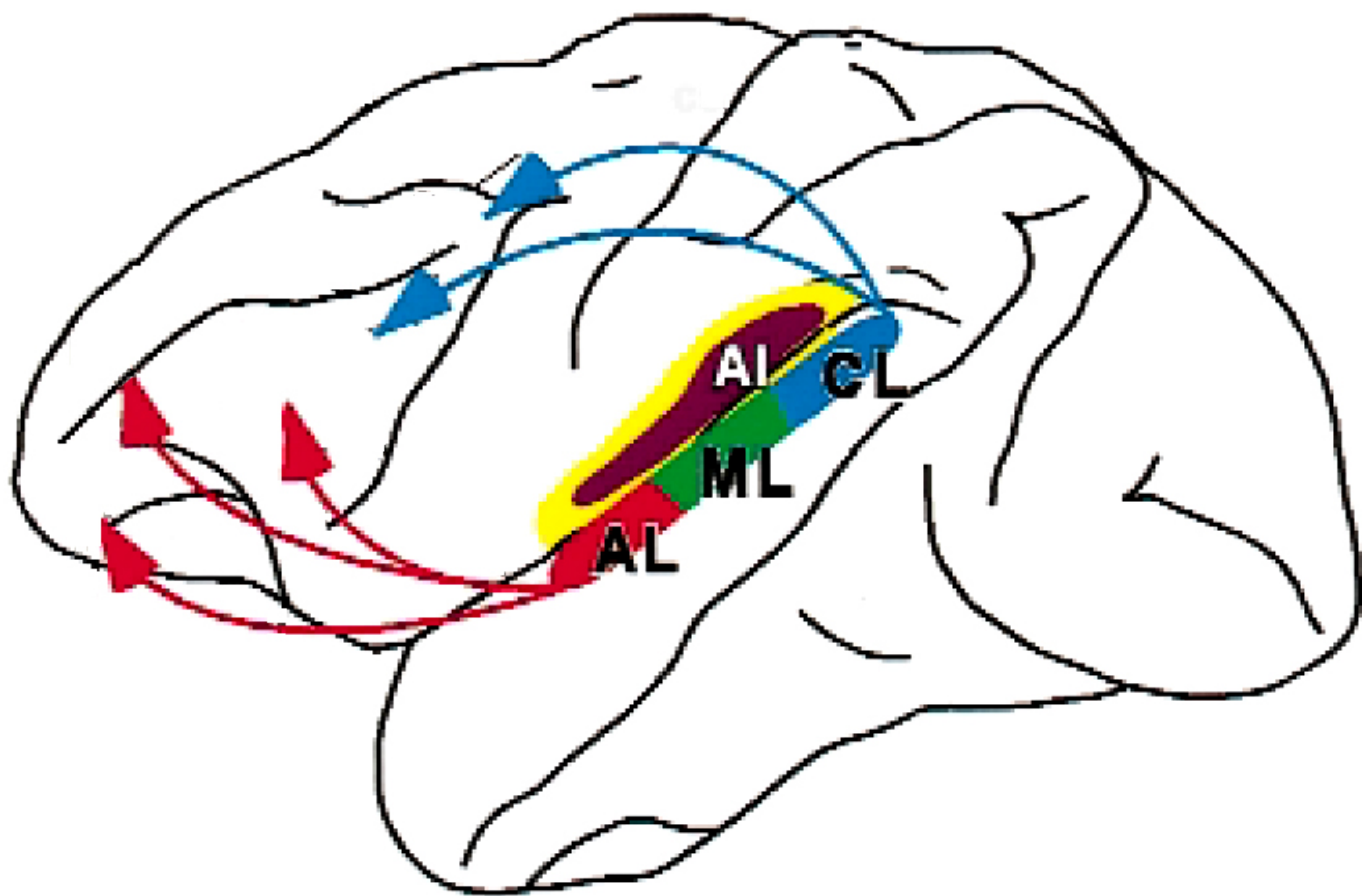


Bild 33



Detta kompendium i hörselfysiologi behandlar:

- 1) Innerörat (cochlean) och dess sinnesceller, som översätter ljudvågor till impulser i hörselnerven (bild 2-20).
- 2) Hur ljud överförs genom ytter- och mellanörat (bild 21-27, samt 34-35).
- 3) Ljudbearbetning i centrala nervsystemet (bild 28-33)

I kompendiet finns också exempel på kliniska tillämpningar av hörselfysiologi (bild 11, 20, 27, 34).

Bild 1 Denna figur skall först uppmärksamma gränserna mellan örats olika delar. Trumhinnan skiljer ytterörat från mellanörat. Ovala och runda fönstret skiljer mellanörat från innerörat. Man kan sammanfatta örats fysiologi med att ytterörat fångar upp ljudvågor (dvs tryckvågor i omgivningen) och fortleder dem till trumhinnan. Trumhinnans vibrationer överförs, via hörselbenen, till cochlean. Genom att det sista hörselbenet, stapes (stigbygeln), fäster i ovala fönstret och trycker mot cochleans bindvävsvägg kommer ljudvågen att överföras till vätskan inuti cochlean och denna tryckvåg i vätskan kommer att påverka innerörats sinnesceller.

Bild 2 Visar cochlean (och vestibularisapparaten). Lägg speciellt märke till att hela hörselsnäckan är innerverad av nervtrådar (från cochlearisnerven) längs med hörselsnäckans vindlingar. Cellkropparna finns i sensoriska ganglier (ganglia spiralia) som ligger i temporalbenet direkt utanför hörselsnäckan.

Innerörat

Bild 3 A, B, C Tre tvärsnittsbilder av cochlean (i C av en enda vindling). Cochlean är uppdelad i 3 rum - scala vestibuli, scala media samt scala tympani, och som skiljs åt av basilarmembranet respektive av Reissners membran. Scala media innehåller endolymfa, de övriga rummen perilymfa. Dessa olika vätskor skiljer sig åt i jonsammansättning vilket vi återkommer till i bild 16. På basilarmembranet står det cortiska organet och i detta finns sinnescellerna (hårcellerna, markerade i blått i bild 3C) På bilderna syns också cochlearisnerven inuti den del av temporalbenet, som ligger i cochleans mitt och som benämns modiolus (bild A och B). I modiolus finns även ganglia spiralia (bild 3B och C).

Bild 4 En tredimensionell teckning av det cortiska organet. Lägg märke till att det finns två typer av sinnesceller; yttre hårceller som står uppställda i tre rader samt inre hårceller, som bildar en rad. Hårcellernas cilier (totalt ca 150/cell) är formade som ett W vilket syns bäst hos de yttre hårcellerna (se övre fotot i bild 5). I varje cochlea finns hos människa ca 15500 hårceller varav 12000 yttre och 3500 inre - 80% är alltså yttre hårceller. Cochlearisnerven innehåller hos människa ca 30000 afferenta fibrer. Av dessa går ca 95% till de inre hårcellerna, trots att dessa utgör minoriteten av sinnescellerna. En inre hårcell kontakter alltså flera nervfibrer (ca 9 st). Den inre hårcellen divergerar alltså till flera axoner. För de yttre hårcellerna gäller istället att förbindelsen är konvergent dvs flera hårceller (ca 6 st) kontakter ett och samma axon. Vidare är axonerna från de inre hårcellerna myeliniserade medan axonerna från de yttre hårcellerna är omyeliniserade. Sammantaget tyder dessa skillnader på att de två hårcellstyperna har olika funktioner - något som vi skall återkomma till senare. Det finns också efferenta fibrer i hörselnerven. Dessa hämmar hårcellerna.

Bild 5 En bild av innerörat i svepelektronmikroskop. Den övre bilden visar ytan på cortiska organet efter att tektorialmembranet tagits bort. Man ser tydligt cilierna såväl på inre hårceller (till vänster) som på yttre hårceller utplacerade i tre rader (till höger). Den nedre vänstra bilden visar en enskild hårcell och man ser att cilierna står uppställda i tre rader, samt

att längden på cilierna varierar trappstegsformat mellan raderna. En närbild på några enstaka cilier (bilden nederst till höger) visar att toppen på varje cilium är förbunden med närmaste längsta cilium (i raden bredvid) genom ett filament, sk "tip-link" (pilar). En hårcell har en diameter på ca 6-7 mikrometer (dvs som en erytrocyt).

Bild 6 Om man tänker sig att man rullar ut cochlean till ett rör (som visas i den lilla blå bilden överst) och skär ett längssnitt mitt igenom röret på längden, så får man denna schematiska teckning. I mitten syns scala media med basilarmembranet (som hos människa är ca 30 mm långt) och en lång rad av hårceller. Stapes står via ovala fönstret i kontakt med scala vestibuli. Scala tympani börjar i runda fönstret och möter scala vestibuli i helicotrema. Utifrån denna bild skall vi nu beskriva innerörats funktion. Den undre bilden visar schematiskt hur ljudvågor överförs till innerörat. Trumhinnans vibrationer leder, via hörselbenen, till att stapes vibrerar mot ovala fönstret. Detta alstrar en tryckvåg som utbreder sig i scala vestibulis perilymfa (röd pil) och som sätter scala media och basilarmembranet i vibration.

Bild 7 Basilarmembranets vibrationsrörelser undersöktes vid förra seklets början med ett mikroskop, vars objektiv opererats in i temporalben från lik och med användande av stroboskopbelysning. Idag kan man mycket exakt mäta vibrationerna genom att rikta laserljus mot basilarmembranet genom en liten öppning i scala tympani. Man har också kunnat mäta trycket i endolymfan (genom att föra in en tryck-sensor i scala tympani, så att man kan uppskatta hur tryckvågorna i vätskan påverkar i basilarmembranet). Om man med en liten högtalare utanför eller i hörselgången, sänder kortvariga ljudpulser (t.ex klick-ljud) så finner man att varje gång som stapesplattan pressar in ovala fönstret, så upprättas en vågrörelse i basilarmembranet och som börjar vid basen och fortleds uppåt. Denna vågrörelse kallas "travelling wave" ("vandrande våg") och illustreras i denna bild.

Bild 8 Denna bild visar schematiskt hur man anser att en "travelling wave" uppstår. Den direkta tryckvågen från stapesplattan utövar en tryckeffekt på basilarmembranets basala delar (den grövsta vita pilen i figuren). Man kan tänka sig att tryckvågen, populärt uttryckt, "snärtar till" membranet basalt. Rörelsen fortplantas sedan mekaniskt utmed basilarmembranet från basen (närmast ovala fönstret) och upp mot snäckans topp.

Utbredningen av en "travelling wave" längs basilarmembranet påverkas också av växelverkan mellan membranet och endolymfan, vilket visas med de återstående vita pilarna. Den inledande böjningen av basilarmembranet till följd av tryckvågen från stapes (i figuren riktad nedåt) ger en ny mindre tryckvåg i vätskan (pil 1) som sprids lokalt och påverkar membransegmentet framför, som böjs åt motsatt håll (uppåt i figuren), vilket ger en ny liten lokal tryckvåg (pil 2) som i sin tur sprids och böjer membransegmentet framför åt motsatt håll (dvs nedåt igen) vilket i sin tur alstrar en ny lokal tryckvåg (pil 3) som påverkar membransegmentet framför som böjs uppåt osv... Sammanfattningsvis, en böjning av basilarmembranet ger en ny tryckvåg runt omkring, som ger en kraft på omgivande delar av basilarmembranet så att de böjs åt motsatt håll. Det uppstår förstås också lokala tryckvågor med samma verkan på bakomliggande delar av basilarmembranet (t.ex. pilarna 1a och 2a).

Bild 9 Man upptäckte tidigt att basilarmembranets rörelsemönster skilde sig för toner med olika frekvenser. Ju lägre frekvensen var, ju längre upp mot apex utbreddes sig en "travelling-wave" innan den släcktes ut och den maximala vibrationsamplituden nåddes precis före utsläckningen. Detta illustreras schematiskt i figuren för tre olika frekvenser (low, medium, high). Man ser att ju högre frekvensen är, ju mer basalt ligger det område av basilarmembranet, som vibrerar mest. Allmänt gäller att varje frekvens har sin speciella plats där vibrationsamplituden är maximal. För en komplex ljudvåg sammansatt av olika frekvenser (i figuren tre frekvenser; nedersta raden) och med ett mer komplicerat rörelsemönster i stapesplattan kommer basilarmembranet att dela upp ljudvågen så att man får flera platser som

vibrerar på en gång (i figuren således tre) och som motsvarar de ingående frekvenserna. Basilarmembranet kan alltså avbilda frekvensinnehållet i de ljud som når innerörat.

Bild 10 Orsaken till frekvensuppdeleningen är att olika delar av basilarmembranet har olika resonansfrekvenser och att resonansfrekvensen sjunker kontinuerligt upp mot spetsen på cochlean. Förklaringen till variationen i resonansfrekvenser är rent mekanisk. I basen på cochlean är basilarmembranet smalare (se tabellen) och styvare. Man kan jämföra med gitarrsträngar, där tunna och styvare stängar ger ljusare toner. Höga frekvenser representeras alltså basalt i cochlean och låga frekvenser i toppen. I den övre figuren i bild 6 har detta markerats med en diskant- respektive basklav. Allmänt sett ger alltså varje ljud ett unikt vibrationsmönster i basilarmembranet, beroende på vilka frekvenser som ingår i ljudet och vilken ljudstyrka, som de olika frekvenskomponenterna har. Därmed kommer varje ljud (beroende på just det ljudets frekvensinnehåll) att aktivera en bestämd kombination av hårceller. Eftersom hårceller på olika platser längs basilarmembranet innerveras av olika axoner i hörselnerven, kommer varje ljud att i sin tur aktivera en bestämd kombination av afferenta axoner i hörselnerven. CNS kan alltså bestämma ljudets frekvenskomponenter genom att jämföra fyrningsfrekvensen mellan olika axoner i hörselnerven. Den generella ljudstyrkan kan bestämmas genom att ett starkare ljud ger en generellt högre fyrningsfrekvens i axonerna.

Bild 11 Denna bild skall bara visa en klinisk tillämpning av kunskapen om hur innerörat analyserar ljud. Vid vissa former av dövhet (ofta medfödda) saknas fungerande hårceller men med kvarstående fungerande axoner. Man kan då kirurgiskt implantera en lång elektrod inuti cochlean med flera stimuleringspunkter som kan aktivera axoner på olika platser längs basilarmembranet. Genom en mikrofon vid ytterörat leder man ljudet till en liten ljudprocessor bakom ytterörat som analyserar ljudets frekvensinnehåll och via radiosändare skickas stimuleringspulser till de olika elektroderna motsvarande amplituden av olika frekvenskomponenter. Med denna teknik, cochleaimplantat, kan sådana patienter få en hörselupplevelse.

Bild 12 Hur reagerar då hårcellerna på basilarmembranets vibrationer och hur signaleras de till CNS? Teckningarna visar något förenklat hur basilarmembranets svängningar påverkar hårcellerna. Den vänstra bilden illustrerar en rörelse uppåt av basilarmembranet och den högra en nedåtriktad rörelse av basilarmembranet. Som framgår av figuren medför rörelserna i basilarmembranet och tektorialmembranet att cilierna böjs i sidled och åt olika håll i de två fallen. För de yttre hårcellerna gäller att de längsta cilierna sitter fast i membrana tektoria dvs det är den relativa rörelsen av både basilar- och tektorialmembran som får hårcellernas cilier att böjas. För de inre hårcellerna, vars cilier inte sitter fast i membrana tektoria räcker uppenbarligen endolymfens tröghet (dvs motståndet från endolymfan kring cilierna) i sig för att cilierna skall böjas i sidled när basilarmembranet vibrerar.

Bild 13 Denna figur visar schematiskt en intracellulär registrering från en hårcell (övre kurvan), samt fyrningsfrekvensen i den nervfiber som innerverar hårcellen (nedre kurvan). Hårceller fyrar inte aktionspotentialer utan membranpotentialens nivå reglerar direkt frisättningen av glutamat som fungerar som excitatorisk transmittorsubstans till nervfibern och med AMPA-receptorer som postsynaptisk receptor/jonkanal. När cilierna böjs i riktning mot de längsta cilierna, så depolariseras membranpotentialen, vilket ökar frisättningen av transmittor och därmed fyrningsfrekvensen i nervfibern. Böjning av cilierna åt motsatt håll ger omvända effekter - hyperpolarisation och minskning av nervfibers fyrningsfrekvens. När basilarmembranet vibrerar kommer alltså hårcellernas membranpotential att oscillera i takt med vibrationerna. Vid högfrekventa vibrationer får man dock en kontinuerlig depolarisation.

De närmast följande bilderna skall förklara hur receptorpotentialen uppstår dvs hur böjning av cilierna kan öppna/stänga jonkanaler i hårcellens membran (bild 14-15) samt de jonströmmar som då uppkommer och som förändrar membranpotentialen (fig 16-18).

Bild 14 Den modell som används för att förklara hur böjning av cilierna påverkar cellmembranets jonkanaler illustreras i denna figur. Man tänker sig att de "tip-links" som förbinder cilierna med varandra (se bild 5) fäster i själva jonkanalerna, som är belägna i spetsen på varje cilium. När cilierna böjs i riktning mot de längsta cilierna öppnas kanalerna genom att respektive "tip-link", populärt uttryckt, "drar" upp kanalens grind (ritad som en röd linje). Man kan också uttrycka det så att när en "tip-link" spänns, så uppkommer en konformationsändring av kanalproteinet, vilket ökar sannolikheten att kanalen tillbringar tid i sitt öppna tillstånd. Ju kraftigare sträckning av "tip-links", dvs ju mer cilierna böjs, desto större är denna sannolikhet och desto fler kanaler kommer följaktligen att öppnas. Genom kanalen strömmar positiva joner in i cellen. Det fortsatta resonemanget utgår nu från ett "viloläge" när cilierna står rakt upp med en viss mängd öppna jonkanaler. Om cilierna böjs mot det längsta strået ökar antalet öppna kanaler ytterligare, strömmen av positiva joner in i cellen ökar och man får en depolarisering av membranpotentialen jämfört med viloläget. När cilierna böjs i riktning mot de kortaste cilierna är färre jonkanaler öppna och strömmen av positiva joner in i celler därmed lägre än i viloläget. Man får då en hyperpolarisering av membranpotentialen jämfört med viloläget. Därmed har vi kunnat förklara potentialförändringarna i bild 13. Man har baserat denna modell bl.a på försök som visat att hårcellerna inte längre påverkas av att cilierna böjs efter att man har förstört "tip-links" med kemiska metoder. Man har vidare kunnat registrera med mikroelektrod extracellulärt nära cellmembranet och konstaterat att strömmen under depolarisation är störst i ciliets spets vilket indikerar att jonkanalerna sitter just här. Strömstyrkan är så låg att varje cilium sannolikt bara har 1 (max 2) jonkanaler. Man har också kunnat fastställa att systemet är så känsligt att 90% av den maximala depolarisationen har uppnåtts redan när cilierna böjts <1 mikrometer vid spetsen. Vid hörseltröskeln har cilierna böjts endast några tiondels nanometer! Den jonkanal som ger upphov till receptorpotentialen är ännu inte fullt identifierad biokemiskt. En svårighet i sammanhanget är att det finns så pass få sådana jonkanaler (några hundratal) i en hårcell.

Bild 15 Om detta system skall fungera, så måste vilospänningen i tip-links regleras mycket noga. Om "tip-links" är för löst spända, så minskar möjligheten att detektera små böjningar av cilierna eftersom alltför få jonkanaler öppnas. Om tip-links är för hårt spända, så minskar upplösningen dvs det blir svårare att skilja små böjningar från kraftigare eftersom alltför många jonkanaler öppnas redan vid en liten förskjutning av cilierna. Man tänker sig att spänningen i "tip-links" regleras genom att ändra positionen för infästningen (det gröna området i figuren) i ciliet. Ett kontraktilt system, (myosin-aktin), antas aktivt sträva mot att förflytta infästningspunkten uppåt (röd pil) och sträcka (dvs öka spänningen i) "tip-links". En alltför hårt spänd "tip-link" kommer, å andra sidan, att passivt "dra" kanalen nedåt (svart pil) i membranet och då minskas spänningen i denna "tip-link". Systemet kommer alltså att sträva mot ett jämviktsläge där dessa krafter balanseras, motsvarande en optimal vilospänning i "tip-link". Ett argument för denna modell är att den förklarar s.k. "långsam adaptation", vilket innebär att receptorpotentialen successivt minskar om man (in vitro) böjer cilierna i riktning mot det längsta ciliet och håller kvar cilierna i denna position några 10-tals ms. Förklaringen blir att när cilierna hålls kvar riktade mot det längsta strået, så förblir "tip-links" utsträckta tillräckligt länge för att fästpunkterna skall "dras" nedåt på cilierna, med resultatet att spänningen i "tip-links" minskar varvid jonkanaler stängs och receptorpotentialen minskar. I modellen ingår också att det kontraktila system av aktin-myosin (som spänner "tip-links" genom att flytta infästningen uppåt) kan hämmas om jonkanalerna står öppna i alltför stor utsträckning, vilket ju är fallet om "tip-links" är alltför hårt spända. Eftersom man för vestibularisapparatusens hårceller har visat att adaptationen ökar om man höjer den extracellulära Ca^{2+} -koncentrationen, så är en tolkning att kontraktila systemet hämmas av Ca^{2+} -joner. Calciumjonerna antas strömma in i cellen genom samma jonkanal som ger upphov till själva receptorpotentialen och som ju är öppen i större utsträckning vid hårt spända "tip-links". De inre hårcellerna i cochlean uppvisar också adaptation men mekanismen är sannolikt annorlunda

eftersom den inte påverkas av Ca^{2+} -koncentrationen. De yttre hårceller uppvisar inte någon nämvärd långsam adaptation, vilket är ytterligare ett argument (utöver vad som sagts i bild 4) för att de har en annan funktion än de inre.

Bild 16 Vilket jonslag ger då upphov till receptorpotentialen? För att besvara detta, måste vi först beskriva scala medias elektrofysiologi. Endolymfan inuti scala media har en kemisk sammansättning som liknar intracellulärvätska, dvs den domineras av kaliumjoner men har mycket låg natriumhalt. Mellan scala media och innerörats övriga vätskerum finns det dessutom en elektrisk potentialskillnad. Denna s.k "cochlea-potential" uppgår ca +80 mV - scala media är alltså positiv i förhållande till rummen utanför.

Bild 17 Det är epitelcellerna i stria vascularis (rödmarkerat område i bild 16) som är ansvariga såväl för endolymfens kemiska sammansättning som för potentialskillnaden. Denna bild visar schematiskt elektrofysiologin för en epitelcell i stria vascularis. Cellen har ett sedvanligt Na^+ - K^+ ATP-as som pumpar K^+ -joner in i cellen och Na^+ -joner ut ur den, men har till skillnad från andra celler en positiv vilomembranpotential på ca +80 mV. Man anser att orsaken till denna ligger i att den basolaterala membranen har en mycket högre permeabilitet för natrium än för kalium. Membranpotentialen kommer alltså att till största delen bestämmas av jämviktspotentialen för natriumjoner, som för dessa celler är ca 140 mV. Man skulle kunna säga att den permeabilitetssituation som råder i den basolaterala membranen i vila, liknar permeabilitetssituationen i en nervcell under en aktionspotential. För den andra sidan av endotelcellerna dvs den luminala membranen (mot scala media) gäller helt andra förhållanden. Här är istället permeabiliteten hög för både natrium- och kaliumjoner utan preferens för något enskilt jonslag. Den luminala membranen kommer därför enbart att ekvibrera jonkoncentrationerna i endolymfan och cytoplasman i stria vascularisendotelet - man kan något förenklat se endolymfan som en utvidgning av stria vasculariscellernas cytoplasma. Endolymfan får därför ungefär samma sammansättning som intracellulärvätska och samma potential gentemot extracellulärutrymmet som stria vasculariscellernas vilomembranpotential dvs +80 mV.

Bild 18 Hårcellerna omges av två olika extracellulära miljöer som skiljs åt genom "tight junctions" mellan hårcellerna.

Den basolaterala ytan omges av extracellulärvätska. Denna del av cellen motsvarar ungefär miljön för en nervcell. Na^+ - K^+ ATPas i membranet ger ungefär samma koncentrationsdifferenser som för en nervcell dvs kemiska potentialer på +60 mV för Na^+ och -90 mV för K^+ . Cellens vilomembranpotential är ca -70 mV eftersom membranet, precis som en nervcell, har en hög K^+ -permeabilitet och en låg Na^+ -permeabilitet.

Den apikala ytan omges av endolymfa med ungefär samma sammansättning som intracellulärvätska. Apikalt finns alltså ingen skillnad i koncentrationen av något jonslag mellan cellens in- och utsida. Med andra ord, den kemiska potentialen för såväl Na^+ , som K^+ -joner är lika med noll. Den svarta kvadraten visar schematiskt en stängd jonkanal. Om kanalen skulle öppnas så blir alltså den elektriska potentialskillnaden över membranet den enda drivande kraften för jonflödet genom kanalen. Den drivande kraften blir alltså 150 mV dvs endolymfapotential (80 mV) minus vilomembranpotential (-70 mV).

När jonkanalen öppnats (mellersta figuren) driver den elektriska potentialskillnaden över ciliets membran positiva joner in i cellen, vilket ger en depolarisering. Jonkanalen har ingen särskild selektivitet för något enskilt jonslag. Eftersom K^+ -joner dominerar i endolymfan kommer huvuddelen av strömmen genom kanalen att utgöras av K^+ -joner (även Ca^{2+} -joner bidrar; se bild 15). När jonkanalen stängts (högra figuren) så repolariseras membranpotentialen tillbaka till vilomembranpotentialen genom ett utflöde av K^+ -joner genom det basolaterala membranets läck-kanaler.

Som framgår av figurerna är det alltså samma jonslag (kalium) som strömmar in i

cellen under depolarisationen resp. som strömmar ut under repolarisationen.

Vad är nu poängen med detta? Jo, om hårceller fungerade på samma sätt som nervceller, så skulle det vara olika jonslag som ansvarade för strömmen under de- resp. repolarisationen dvs depolarisation genom ett inflöde av Na^+ och repolarisation genom ett utflöde av K^+ . Hos nervceller måste alltså Na^+-K^+ pumpen återställa de Na^+ -joner som flödat in i cellen under depolarisationen och de K^+ -joner som lämnat cellen under repolarisationen, för att inte koncentrationsskillnaderna i Na^+ och K^+ över cellmembranet successivt skall utjämnas. Membranpotentialen genomgår ett stort antal cykler av de- och hyperpolarisering när basilarmembranet svänger med frekvenser på exempelvis några 1000-tals Hz och Na^+-K^+ pumpen skulle sannolikt få svårt att hinna med. Genom att låta både de- och repolariseringen ske via K^+ -joner så finns ingen risk att koncentrationsförhållandena över membranerna ändras.

Bild 19 Med noggranna mätningar av basilarmembranets rörelser har senare visats dels att vibrationsamplituden är mycket större, dels att basilarmembranet har bättre förmåga att separera ut olika frekvenser, än vad man kan förvänta sig enbart från de mekaniska egenskaperna, som beskrevs i bild 10. Hos djur är vibrationsamplituden ca 100 ggr större *in vivo* än hos lik. Vidare minskar amplituden drastiskt när man avbryter blodförsörjningen till innerörat eller om man slår ut cochlea-potentialen genom att stoppa Na^+-K^+ -pumpen i stria vascularis, som man kan göra genom att överdosera ett urindrivande läkemedel, furosemid. Eftersom ingen av dessa manipulationer påverkar basilarmembranets mekaniska egenskaper har man antagit att innerörat måste rymma en aktiv mekanism, som förstärker basilarmembranets vibrationer och som slås ut i dess försök. Man har visat att basilarmembranets vibrationer minskar vid stimulering av de efferenta fibrerna som hämmar de yttre hårcellerna, och man har därför förslagit att dessa celler är ansvariga för den aktiva förstärkningsmekanismen.

Hur skulle de yttre hårcellerna kunna förstärka basilarmembranets rörelser? När man studerat yttre hårceller *in vitro* har man funnit att dessa ändrar sin längd beroende på membranpotentialen. Vid depolarisation kontraherar hårcellerna längden minskar med upp till 10% - denna egenskap saknas helt hos de inre hårcellerna. Man kan se längdförändringarna direkt i mikroskop (nedersta bilden) när man med mikroelektrod artificiellt ändrar hårcellens membranpotential.

Eftersom den basolaterala ytan av de yttre hårcellerna är fixerad vid basilarmembranet och cilierna vid membrana tectoria, har man framlagt hypotesen att:

- 1) Hårcellernas längdförändringar utlöses av vibrationen av basilarmembranet - då böjs ju hårcellernas cilier och membranpotentialen ändras (vänster figur i mittenraden).
- 2) Längdförändringarna kommer att utöva en kraft tillbaka på basilar- och tektorialmembranet, som ökar svängningsrörelserna i dem.

Vad är mekanismen för längdförändringarna? När man undersökt yttre hårceller i elektronmikroskop har man funnit att cellmembranet har en hög täthet av ett membranprotein, (höger figur i mittenraden). Detta protein är kopplat till cellens cytoskelett, som är format som ett nätverk under plasmamembranet. Med patch-clamp teknik har man kunnat visa att om man suger in en liten bit av membranet i en patch-clamp elektrod och sedan ändrar potentialen lokalt över membranbiten, så ändras membranbitens yta som ökar vid hyperpolarisering och minskar vid depolarisering. Man har föreslagit att proteinet känner av membranpotentialens storlek och genom en konformationsändring i proteinet ökar resp. minskar dess yta vid hyper- resp. depolarisering. Via kopplingen till cytoskelettet skulle ytförändringarna kunna överföras direkt till cytoskelettet och göra att hela cellen ändrar form. I cellens längdriktning utgörs cytoskelettets byggstenar sannolikt av spektrin, som är eftergivligt (spektrin är t.ex huvudkomponenten i erytrocyter, som ju lätt ändrar form) medan längs cellens omkrets är komponenterna istället aktinfilament, som är styvare. Hårcellernas formförändringar koncentreras på detta sätt till cellens längdriktning. Membranproteinet har döpts till prestin (*presto = snabbt*). Under senare år har man fått bevis för att också aktiva rörelser av cilierna

kan ge en kraft på basilarmembranet och detta skulle kunna vara ytterligare en mekanism för att förstärka basilarmembranets rörelser.

Sammanfattningsvis är det med all sannolikhet så att det endast är de inre hårcellerna, som är de verkliga receptorcellerna. De yttre hårcellerna har sannolikt en helt annan funktion, nämligen att förstärka basilarmembranets rörelser och förbättra frekvensupplösningen. Man har kunnat uppskatta förstärkningens storlek vid olika ljudstyrkor och funnit att den är som störst för ljud upp till 50 decibel. En tanke är att det är vardagliga svaga ljud (såsom tal, viskningar vilka ligger inom detta ljudstyrkeområde) som förstärks så att uppfattningen av dem underlättas.

Det har dessutom föreslagits att en del yttre hårceller också skulle kunna fungera som nociceptorer ("smärtreceptorer"). Detta har sin bakgrund i att de yttre hårcellerna innerveras av omyeliniserade axoner (se bild 4). Man har relativt nyligen upptäckt att vissa av de omyeliniserade axonerna i hörselnerven aktiveras vid mycket höga, potentiellt skadliga, ljudstyrkor. Denna nociceptiva funktion skulle kunna vara en förklaring till den upplevelse av smärta man kan få av mycket höga ljud.

Bild 20 Ett annat fenomen, som fått klinisk betydelse, har också knutits till de yttre hårcellerna och innerörats aktiva förstärkningsmekanism. Man har nämligen visat att örat också kan, märkligt nog, sända ut ljud! Man kan upptäcka sådana utsända ljud, kallade "otoacoustic emissions" genom att placera en liten hörlur tillsammans med en mikrofon i hörselgången på ett sätt att man kan sända in en ljudpuls in i örat och registrera ljudbilden efteråt. Figuren visar exempel på sådana registreringar. Den första pulsen (kurvan överst, tidsintervall 0-3 ms) motsvarar ett klick-ljud försökspersonen lyssnat till och kort efter klick-ljudet (tidsintervallet 5-20 ms) kan man registrera utsända ljud av olika frekvenser. Dessa s.k. "otoacoustic emissions" har tolkats som ett bevis för att innerörat har aktiva förstärkningssystem. Tolkningen är att ljudemissionen involverar yttre hårceller, som aktivt *skapar* vibrationer i basilarmembranet, vilka i sin tur skapar en tryckvåg i den omgivande perilymfan, som sedan fortleds via perilymfan bakåt till ovala fönstret, därefter baklänges genom hörselbenskedjan. Till sist sätts vibrationer upp i trumhinnan och därmed ljudvågor som går ut ur örat. Den kliniska betydelsen av "otoacoustic emissions" är att de finns redan hos spädbarn och kan därmed fungera som ett kliniskt test på att innerörat "fungerar", långt innan barnet kan medverka i ett konventionellt hörseltest.

Ytterörat

Bild 21 En första viktig funktion hos ytterörat är att skydda innehållet i mellan- och innerörat mot skador genom att dessa känsliga strukturer kan placeras inuti temporalbenet och enbart vara i kontakt med skallens utsida genom den smala hörselgången. En sådan konstruktion kommer emellertid också att påverka ljudvågorna. Ljudet reflekteras mot väggarna under passagen via aurikel och hörselgång och det blir en blandning av direkt och reflekterat ljud, med interferens mellan dem, som når trumhinnan. Man kan undersöka hur ljudvågorna påverkas av ytterörat genom att placera en liten testmikrofon vid hörselgångens början (plats **Y** i figuren) resp. vid trumhinnan (plats **T** i figuren), samt en referensmikrofon omedelbart framför aurikeln. På detta sätt kan man jämföra ljudvågens utseende efter passagen genom aurikeln resp. hörselgången. I diagrammet till höger jämförs amplituden av en ren ton med olika frekvenser. Kurva **Y** visar skillnaden i amplitud omedelbart innanför aurikeln jämfört med utsidan. Kurva **T** visar skillnaden i amplitud vid trumhinnan jämfört med örats utsida. Genom att subtrahera kurva **Y** från kurva **T** får man amplitudförändringen från början till slutet av hörselgången (kurva H). Man ser att passagen genom ytterörat ger en relativt sett högre amplitud (ca 20 dB) i frekvensområdet 2-5 kHz (kurva T) och att aurikeln resp. hörselgången

tillsammans svarar för denna effekt - aurikeln har en resonansfrekvens på ca 5 kHz (kurva Y) och hörselgången runt 2 kHz (kurva H). Dessa frekvensområden motsvarar ungefär konsonanternas frekvenser i talområdet. Ytterörat kommer alltså att relativt sett att medföra en högre styrka av konsonantområdet. Passagen genom ytterörat har också en viktig funktion i att bestämma från vilken riktning ett ljud kommer (se bild 32).

Trumhinnan och mellanörat

Bild 22 Mellanörat rymmer hörselbenen och kommunicerar med nasopharynx via örontrumpeten. Trumhinnan är fäst vid manubrium mallei och stapesplattan vid ovala fönstret. Mellanörats funktion är att öka "ljudtrycket", vilket krävs för att sätta den förhållandevis tröga perilymfan i innerörat i rörelse. Om trumhinnan och hörselbensskedjan togs bort, och ljudvågorna fick träffa ovala fönstret direkt, så skulle de mesta reflekteras tillbaka och inte gå in till innerörat. Tryckökningen får man dels genom att trumhinnan har, som figuren visar, en större area (ca 0.5-1 kvadratcentimeter) än stapesplattan (ca 3.2 kvadratmillimeter), vilket gör att trycket blir större vid ovala fönstret. (Principen är densamma som en stiletklack, som koncentrerar det tryck hälen utövar på skosulan, till en klack med så liten spets att tryckökningen blir stor nog att ge avtryck i golvet). Dessutom är manubrium mallei något längre än stapes långa utskott (syns ej i den projektion som visas i figuren), vilket ger en hävstångseffekt. Sammantaget får man en tryckökning på ca 30 dB. Överföringen till innerörat är så effektiv att nästan all energi i det ljud som träffar trumhinnan överförs till innerörat -man kan visa att <1% av det ljud som träffar trumhinnan reflekteras tillbaka. Figuren i mitten visar hur stapesplattan rör sig - den svänger med centrum i den posteriora kanten dvs det är främst den anteriora delen som utövar ett tryck mot perilymfan. För att ytterligare belysa betydelsen av trumhinnan, hörselbenen samt även örontrumpeten, skall vi diskutera vad som händer om man selektivt stör funktionen hos var och en av dem.

Bild 23 Ett litet hål i trumhinnan leder inte till någon nämnvärd hörselnedsättning. Ljudöverföringen till innerörat bestäms ju framför allt av skillnaden i area mellan trumhinnan och ovala fönstret och en liten trumhinneperforation lämnar större delen av trumhinneytan intakt. Med större storlek på hålet får man dock en allt större hörselnedsättning (max ca 30 dB).

Bild 24 Om man istället skadar hörselbenen (övre bilden) och lämnar trumhinnan intakt, så får man en mycket stor hörselnedsättning (ca 60 dB). Dels försvinner mellanörats förstärkning helt. Dessutom kommer den intakta trumhinnan att absorbera största delen av ljudenergin hos de ljudvågor, som träffar den. Det är alltså en kraftigt försvagad ljudvåg som utbreder sig bakom trumhinnan och når ovala fönstret. Ljudvågen når dessutom både det ovala och det runda fönstret nästan samtidigt och tryckvågorna i perilymfan tar då delvis ut varandra.

Bild 25 En liknande situation (som den i bild 24) uppstår vid vad som kallas otoskleros, vilket innebär en succesivt tilltagande bentillväxt som minskar stapesplattans rörlighet och till sist fixerar den till ovala fönstret (bilden till höger).

Bild 26 Om man slutligen täpper igen örontrumpeten, så kommer efter ett tag luften inuti mellanörat att absorberas av slemhinnans epitel. Det kommer då att uppstå ett undertryck i mellanörat, som leder till en indragning av trumhinnan vars rörlighet försämras. En allt större del av energin i ljudvågorna kommer inte att absorberas i trumhinnan och överförs till innerörat, utan kommer istället att reflekteras tillbaka från trumhinneytan. Om örontrumpeten får stå sluten en längre tid, som kommer mellanörat dessutom att fyllas av vätska, som secernerats av epitelcellerna. Örontrumpetens funktion är alltså att se till att det hela tiden är samma lufttryck på båda sidor om trumhinnan.

Örontrumpeten öppnas kortvarigt vid sväljning - på detta sätt gör man tryckutjämningar t.ex när man flyger - men är annars stängd. Örontrumpeten kan inte vara öppen ständigt. Då

uppstår nämligen s.k autofoni dvs ens eget tal fortleds upp i mellanörat via örontrumpeten och låter obehagligt starkt.

Bild 27 Ljud kan nå innerörat på ett annat sätt än via mellanörat. Om man sätter en stämgafläpp mot huvudet, så hör man tydligt en ton och det räcker att stämgafläppen förlorar kontakten med skallen för att tonen skall försvinna. Ljudet leds alltså inte via luften utan istället direkt till innerörat genom vibrationer i skallbenet, som alstras av stämgafläppen. Man kallar denna typ av ljudledning för benledning. Benledning förklarar till att man uppfattar ljudet från sitt eget tal (som leds både via luft- och benledning) annorlunda än när man lyssnar på en inspelning av det (i en inspelning saknas ju benledning). Den högra bilden visar en viktig klinisk tillämpning av benledning, s.k. benförankrade hörapparater, som kan användas när en hörselnedsättning har sin bakgrund i störningar i mellanörats funktion såsom otoskleros (bild 25). I temporalbenet inopereras en vibrator som via radiolänk står i kontakt med ljudprocessor, fäst (med magnet) ovanpå huden bakom ytterörat. Vibratorn skapar vibrationer i skallbenet och leder således ljudet vidare via benledning till innerörat.

De centrala hörselbanorna

Bild 28 Denna bild visar hörselbanornas anatomi. Hörsnervens terminerar i cochleariskärnorna i hjärnstammen. Därifrån går två fiberstråk, ett bakre (från den posteriora cochleariskärnan) och ett främre (från den anteriora cochleariskärnan). Det främre kallas även corpus trapezoideum. Fiberstråken är början på uppåtgående banor till thalamus. I thalamus omkopplas hörselinformationen i corpus geniculatum mediale (= mediala knäkroppen), som i sin tur projicerar till primära hörselbarken. I hörselbanan upp till thalamus finns några omkopplingskärnor t.ex. nucleus olivaris superior (= övre olivkärnan) och colliculus inferior. Notera att hörselbanorna ascenderar såväl ipsi-, som contralateralt och att det dessutom finns commissurband mellan höger och vänster sida (t.ex. mellan colliculi inferiores). Vid totalt bortfall av en sidas hörselbark blir man alltså inte döv på ena örat. Commissurbanden används för att identifiera från vilken riktning ett ljud kommer (se vidare bild 31).

Bild 29 Hörselbarkens lokalisering har man fastställt genom registrera potentialförändringar s.k "evoked potentials" från hjärnbarksytan på vakna patienter under hörselstimulering (hörlurar) vid neurokirurgiska operationer. Lokaliseringen av hörselbarken har man senare verifierat med blodflödesmätningar i hjärnan (PET, fMRI) under ljudstimulering. Det markerade området visar primära hörselbarken, som ligger i temporalloben.

Bild 30 På försöksdjur kan man undersöka hur CNS bearbetar informationen från hörselnerven. Eftersom innerörat analyserar ljudets frekvenssammansättning, är det naturligt att man studerat hur frekvenser representeras i CNS. Figuren illustrerar hörselbarkens yta och skall visa att hörselbarken uppvisar en s.k tonotop organisation dvs celler med angränsande frekvenser ligger bredvid varandra i hjärnbarken. Den frekvens som nervcellerna är känsliga för ökar alltså systematiskt när man förflyttar sig i en viss riktning över hjärnbarksytan. De olika banden illustrerar cortexområden som analyserar olika frekvenser.

Bild 31 Vad skiljer då cellerna i ett och samma band åt? Jo, cellerna detekterar ljudkällans riktning så att ljudkällor från olika riktningar aktiverar olika populationer av celler i respektive "frekvensskiva". Man har visat att riktningen kodas genom att nervcellerna är känsliga för de amplituder respektive tidskillnader, som finns mellan ljudet i det högra och det vänstra örat. Som figuren till höger visar så är avståndet till de två öronen från en ljudkälla olika, vilket gör att ljudet tar lite längre tid (några mikrosekunder) att nå det öra som ligger längst bort samt att ljudet hinner försvagas något under vägen till detta öra. Celler i hörselbarken är känsliga för sådana tids- och amplitudskillnader. Känsligheten för tids- och amplitudskillnader mellan de två öronen finns faktiskt redan i celler längre ner i hörselbanorna, i reläkärnor som t.ex. övre

olivkärnan. I hörselbanan finns commissurbanor (se bild 28), som kopplar samman information från höger och vänster sida till samma ner-cell. Dessa är grunden för att kunna registrera tids- och amplitudskillnader mellan öronen. En annan skillnad mellan olika celler i samma "frekvensband" är att de kan kräva olika ljudstyrka för att aktiveras – vissa celler aktiveras vid svagare ljud, andra först vid högre ljudstyrka.

Bild 32 Tids- resp. amplitudskillnaden mellan ljudvågen i de båda öronen fungerar för att bestämma en ljudkällas riktning i sidled. Denna figur skall visa att dessa strategier inte fungerar för att bestämma en ljudkällas riktning i höjddled eller för att avgöra om ljudkällan ligger framför eller bakom huvudet. Figuren överst till vänster skall illustrera att avståndet till varter örat är detsamma för en ljudkälla rakt framför huvudet som för en motsvarande ljudkälla rakt bakom. Så gäller för alla ljudkällor i ett och samma sagittalplan (figuren nederst till vänster). Tids- respektive amplitudskillnader kan därmed inte skilja dessa riktningar åt. För att lösa detta problem, så används ytteröronen! Olika ljud har nämligen lite olika klangbild beroende på att de reflekteras på olika sätt mot ytterörats vindlingar (högra figuren). Man har visat att personer som saknar ytteröron har problem med att identifiera en ljudkällas riktning i höjddled. Man kan experimentellt skapa samma problem på försökspersoner med intakta ytteröron, om man fyller ytterörats vindlingar med modeller.

Syftet med riktningshörsel är förstås att kunna selektera ut ljud t.ex. att kunna lyssna selektivt på en persons tal i en omgivning där flera samtal pågår runt omkring. Denna förmåga benämns ibland "cocktailfenomenet" (eftersom den ju krävs vid deltagande i ett "cocktailparty").

Bild 33 Precis lateralt om den primära hörselbarken (A1 = primary auditory cortex) har man på apa funnit tre hierarkiskt högre hörselområden, som ligger parallellt med primära hörselbarken och som får information från den. Det tre områdena benämns AL (anterolateral), ML (middle-lateral), CL (caudolateral). Nervceller i dessa områden aktiveras inte av toner utan av mer komplexa ljud som innehåller flera frekvenser. Apors kommunikationsljud tycks aktivera nervceller i AL-området. Nervceller i CL-området bestämmer från vilken riktning ett ljud kommer (olika nervceller aktiveras för olika riktningar). Från de två områdena går sedan banor (röda och blå pilar) vidare genom olika delar av hjärnan. Detta har lett till hypotesen att hjärnan har skilda system för att lokalisera respektive för att identifiera ljud. Banorna (blå) från CL området anses överföra information om ljudkällans riktning (motsvarande synsystemets "where stream"; se synkompendiet). Röda pilar från AL-området anses vara bansystem för att identifiera själva ljudet (motsvarande synsystemets "what stream"; se synkompendiet). Hos människa är naturligtvis analysen av språkljud centralt vilket förstås inte tas upp i denna modell från försök på apa.

Kontroll av transmissionen i hörselbanor och mellanöra

På flera nivåer i hörselbanorna finns projektioner tillbaka till lägre relästationer för att kontrollera signaleringen genom dem. Exempelvis finns hämmande banor från hörselbarken tillbaka till mediala knäkroppen och från mediala knäkroppen tillbaka till colliculus inferior. Som tidigare nämnts innehåller hörselnerven också efferenta fibrer. De utgår från ett område nära övre olivkärnan och hämmar hårcellerna. Ett ytterligare kontrollsystem och som är kliniskt viktigt, är den s.k. akustiska mellanörereflexen.

Bild 34 Den akustiska mellanörereflexen innebär att starka ljud utlöser en kontraktion av m. stapedius och m. tensor tympani, som fäster i hörselbenen. Kontraktionen minskar hörselbenens vibration. Den vänstra i figuren visas hur stapesplattans vibrationer minskar (symboliserat genom en mindre storlek på den svarta pilen vid stapesplattan jämfört med pilarna på hörselbenen och mot trumhinnan) vid kontraktion av stapediusmuskeln (röd pil).

Syftet med reflexen är alltså att skydda innerörat mot starka skadande ljud. Reflexen har en latens på ca 25-150 ms, vilket innebär att snabba s.k "impulsljud" inte hinner blockeras av reflexen. Dessa ljud ger också särskilt stor risk för hörselskador. Den högra bilden visar schematiskt hur den akustiska mellanörereflexen kan undersökas i kliniken. Eftersom kontraktionen av stapediusmuskeln ökar styvheten hos hela systemet trumhinna-hörselben, så kommer en större andel av de ljudvågor som träffar trumhinnan under en pågående stapediusreflex att reflekteras tillbaka. Denna reflexion kan man mäta genom att med en liten sond placerad i hörselgången ge en ton och med en mikrofon samtidigt mäta styrkan på ljudet i hörselgången (större ljudstyrka innebär att en större del av ljudet återreflekteras). Med en sådan undersökning kan man t.ex. diagnosticera ett avbrott i hörselbenskedjan vilket leder till att reflexen bortfaller i det skadade örat.

Bild 35 Kopplingsschemat för den akustiska mellanörereflexen. De motorneuron som hör till stapediusmuskeln ligger i facialiskärnan. Reflexbanan till dessa motorneuron går från hårcellerna, via den ventrala cochleariskärnan, samt nucl. olivaris sup. Lägg märke till att neuronerna i nucl. olivaris sup. har en kollateral som korsar över till motsatta sidan. Ett starkt ljud i ett öra ger alltså en muskelkontraktion bilateralt.