

Neely, S.T., and Stover, L.J. (1993). "Otoacoustic emissions from a nonlinear, active model of cochlear mechanics," in: *Biophysics of Hair Cell Sensory Systems*, edited by H. Duifhuis, J.W. Horst, P. van Dijk, and S.M. van Netten (World Scientific, Singapore), pp. 64-70.

Patuzzi, R.B., Yates, G.K., and Johnstone, B.M. (1989). "Outer hair cell receptor current and sensorineural hearing loss," *Hear. Res.* 42, 47-72.

Sachs, M.B., and Abbas, P.J. (1976). "Phenomenological model for two-tone suppression," *J. Acoust. Soc. Am.* 60, 1157-1163.

Steele, C.R., Baker, G., Tolomeo, J., and Zetes, D. (1993). "Electro-mechanical models of the outer hair cell," in: *Biophysics of Hair Cell Sensory Systems*, edited by H. Duifhuis, J.W. Horst, P. van Dijk and S.M. van Netten (World Scientific, Singapore), pp. 207-2140-337.

Strelhoff, D., and Flock, Å. (1984). "Stiffness of sensory-cell hair bundles in the isolated guinea pig cochlea," *Hear. Res.* 15, 19-28.

Völdrich, L. (1983). "Experimental and Topographic Morphology in Cochlear Mechanics, in: *Mechanics of Hearing*, edited by E. de Boer and M.A. Viergever (Martinus Nijhoff, Amsterdam), pp. 163-167.

Zwislocki, J.J., and Cefaratti, L.K. (1989). "Tectorial membrane II: Stiffness measurements *in vivo*," *Hear. Res.* 42, 211-227.

Samenvatting

Dit proefschrift behandelt verschillende aspecten van cochleaire niet-lineariteit. Het doel is te onderzoeken of bepaalde niet-lineaire fenomenen met elkaar gerelateerd zijn. De nadruk ligt niet zozeer op het simuleren van deze verschijnselen met een cochlea model als wel op het verkrijgen van inzicht in de mechanica van het binnenoor.

Het oor is een zeer gespecialiseerd orgaan dat geluidsignalen converteert in zenuwpulsen die auditieve informatie naar de hersenen voeren. Het oor kan in drie delen opgesplitst worden: het *uitwendige oor*, het *middenoor* en het *binnenoor* (bestaande uit de *cochlea* en de *semicirculaire kanalen*). Het uitwendige oor vangt een geluidsgolf op en leidt deze door de *gehoorgang* naar het *trommelmvies*. Dit wordt zo gedaan dat de geluidsdruk¹ ter hoogte van het trommelmvies versterkt wordt in het frekwentiegebied dat belangrijk is voor het spraakverstaan. Door de 'kleur' van het geluid te veranderen stelt het uitwendige oor ons in staat om geluid (in beperkte mate) te lokaliseren. Het middenoor bestaat uit een keten van drie gehoorbeentjes, het *aambeeld*, de *hamer* en de *stijgbeugel*. Deze keten geleidt de geluidstrillingen van het trommelmvies naar het ovale venster, de ingang van de cochlea. Het middenoor zorgt voor een 20-voudige versterking van het geluid. Deze versterking vermindert de reflectie die ontstaat als het geluid van de lucht in de gehoorgang (via het middenoor) naar de vloeistof die zich in de cochlea bevindt gaat. Een andere eigenschap van het middenoor is het beveiligen van de cochlea tegen overmatig geluid. Dit mechanisme treedt niet alleen in werking als hard geluid het oor binnenkomt maar ook gedurende iemands eigen spraak (zelfs voordat die spraak begonnen is).

Als het ovale venster wordt bewogen door de stijgbeugel (op een oscillerende wijze), ontstaat er een geluidsgolf in de vloeistof van de cochlea. De geassocieerde geluidsdruk in die vloeistof doet de partitie (die de cochlea in twee delen splitst) bestaande uit het *basilair membraan* (BM) en het *orgaan van Corti* (waar de zintuigcellen zich bevinden) bewegen. Door de interactie tussen vloeistof en partitie ontstaat er een lopende golf op het BM en in de vloeistof. In het geval dat de stimulus sinusvormig is stijgt de amplitude van de golf langs de lengte van de partitie tot er een maximum wordt bereikt op een plaats die afhangt van frekwentie. Hoge frekwenties vinden hun maximum op plaatsen dichtbij de stijgbeugel, terwijl lagere frekwenties op lokaties verder in de cochlea terechtkomen. De reden voor het ontstaan van dit 'toonladder effect' is dat de stijfheid die toegeschreven kan worden aan de cochleaire partitie afneemt van de stijgbeugel tot aan het *helicotrema* (het andere eind van de cochlea). Als de stimulus uit meer dan één component bestaat, roept elke component een lopende golf in het leven die elk op een andere plaats zijn maximum heeft. De cochlea verricht derhalve een soort frekwentie-naar-plaats analyse van de auditieve stimulus.

In het orgaan van Corti zijn twee typen zintuigcellen aanwezig, de *binnenste* en *buitenste haarcellen*. Gedurende bewegingen van het BM ontstaat er een relatieve beweging tussen de onderkant van het *tectoriaal membraan* en de toppen van deze haarcellen. Dit leidt tot uitwijkingen van de *trilhaartjes* van de haarcellen wat weer polarisatie van de cellen tot gevolg heeft. In het geval van de binnenste haarcellen leidt

¹ De geluidsdruk is het verschil tussen de druk veroorzaakt door de aanwezigheid van een longitudinale compressiegolf en de barometerdruk.

polarisatie tot het genereren van aktiepotentialen in de vezels van de *gehoorzenuw*. Bij de buitenste haarcellen leidt polarisatie tot veranderingen in hun eigen cellengte. Deze veranderingen zijn hoogstwaarschijnlijk betrokken bij het verbeteren van de gevoeligheid en de frekwentie selektiviteit van het oor.

Vóór 1971 dacht men dat de BM respons een lineaire funktie van het input niveau was. In 1971 liet Rhode echter zien dat voor sinusvormige stimulatie de BM respons zich niet-lineair gedraagt als een funktie van input niveau: de respons wordt gecomprimeerd voor sterkere stimuli. Niet alleen de amplitude maar ook de fase van de respons wordt beïnvloed door de niet-lineariteit. Rhode en Robles (1974) en Sellick *et al.* (1982) rapporteerden een groter wordende fase achterstand bij een groter wordend stimulus niveau voor frekwenties beneden de karakteristieke frekwentie (dit is de frekwentie waarvoor de bestudeerde locatie in de cochlea het meest gevoelig is). Er zijn meer niet-lineaire verschijnselen ontdekt. Gedurende twee-toon stimulatie kan de respons op een toon gesupprimeerd worden door de aanwezigheid van de andere toon. Bij dit verschijnsel, dat twee-toon suppressie wordt genoemd, vertoont de fase van de probe respons veranderingen die zeer afhangen van de stimulus condities (Cheatham en Dallos, 1990; Nuttall en Dolan, 1993). Deze kritische afhankelijkheid is in dit proefschrift onderzocht. Een ander niet-lineair verschijnsel dat ontstaat als de cochlea met twee tonen wordt gestimuleerd is de generatie van combinatie tonen. Als mensen luisteren naar toonparen kunnen ze tonen horen die niet in de stimulus aanwezig zijn (Goldstein, 1967; Smoorenburg, 1972). Pendanten van deze tonen zijn gemeten in neurale responsen (Goldstein en Kiang, 1968), in binnenste haarcellen (Nuttall en Dolan, 1990), in otoakoestische emissies (Kemp, 1979) maar ook op het niveau van bewegingen van het BM (Robles *et al.*, 1991).

Hoewel in het verleden verschillende niet-lineaire modellen van de cochlea zijn ontwikkeld, zijn de bovengenoemde niet-lineaire verschijnselen nog niet geheel begrepen en gerepliceerd. Het hoofddoel van dit proefschrift is (1) het ontwikkelen van een cochlea model dat deze niet-lineaire verschijnselen beter repliceert dan voorgaande modellen en (2) het oplossen van het model op zodanige wijze dat inzicht in het werkingsmechanisme makkelijker wordt verkregen dan met bestaande oplossingsmethodes.

Om een raamwerk waarin niet-lineaire processen kunnen worden onderzocht tot stand te brengen is een 1-dimensionaal cochlea model ontwikkeld dat de respons van en het drukverschil over het BM beschrijft. We hebben het model niet-lineair en lokaal actief gemaakt door elementen te introduceren die geluidsdrukken genereren op een niet-lineaire wijze. Deze geluidsdrukken worden direkt over het BM gezet. De actieve elementen, waarvan aangenomen wordt dat het de buitenste haarcellen (outer hair cells; OHCs) zijn, worden in werking gesteld door relatieve bewegingen tussen de onderkant van het tectoriaal membraan en de bovenkant van de OHCs. Deze relatieve beweging zorgt voor een resonantie die de aktiviteitsverdeling langs het BM plaats-frekwentie afhankelijk maakt op een dusdanige wijze dat op plaatsen basaal van de piek meer energie in het systeem wordt gepompt dan erdoor wordt geabsorbeerd. Het gevolg is dat de drukgolf in de cochlea versterkt wordt. Er is voor gezorgd dat de modelrespons goed aansluit bij experimentele resultaten verkregen bij lage stimulus niveau's. Rekening houdend met experimentele resultaten (bijv. Huspeth en Corey, 1977; Patuzzi *et al.*, 1989) hebben we de niet-lineariteit van deze OHCs een saturerende vorm gegeven.

Om meer inzicht in cochleaire mechanica te verkrijgen hebben we het door ons

ontwikkelde cochlea model opgelost in het *frequentiedomein* m.b.v. een linearisatie methode (die we de quasi-lineaire methode hebben genoemd). Een belangrijk voordeel boven tijdsdomein methodes is dat de concepten impedantie, amplitude en fasehoek kunnen worden gebruikt bij het beschrijven van de mechanica en de bewegingen van de cochleaire partitie. Met de BM impedantie kunnen we het effect van de niet-lineariteit op de fase en amplitude van de BM respons analyseren en verhelderen. Een ander voordeel van de quasilineaire methode is dat de rekensnelheid veel groter is dan voor bestaande methodes in het tijdsdomein. Dit betekent dat we het model kunnen oplossen met een PC, die een goede grafische omgeving ondersteunt. Verder is het 'ontluizen' op een PC veel handiger dan op een mainframe. De grote rekensnelheid heeft de ontwikkeling van het cochlea model dat gebruikt is in dit proefschrift vergemakkelijkt: geschikte parameter waarden moesten gevonden worden om het model zowel goed convergerend te maken als goede responsen te laten genereren. Dit proces zou veel meer tijd hebben gekost met een tijdsdomein methode.

De basis aanname die tot de ontwikkeling van de quasilineaire methode heeft geleid is dat, voor stimulatie met een periodieke golfvorm, het basilaire membraan óók periodiek trilt met een periode die gelijk is aan die van de stimulus. Dit betekent dat de cochleaire respons perfect kan worden geanalyseerd in termen van zijn Fourier componenten. De methode bestaat dan ook uit het berekenen van de relevante Fourier componenten van de systeemvariabelen op elke plaats van de cochlea, en uit het oplossen van de BM respons door iteratie omdat de sterkte en fase van de Fourier componenten op een niet-lineaire wijze afhangen van de BM respons. In elke iteratiestap wordt dan een lineair probleem opgelost. Eerst wordt het model opgelost door de 'aktieve' impedantie op elke plaats in de cochlea een bepaalde startwaarden te geven. Dan worden de OHC drukverdeling en zijn primaire componenten berekend. Door de primaire drukcomponenten te delen door de corresponderende snelheidscomponenten verkrijgen we een nieuwe 'aktieve' impedantie verdeling waarmee het model opnieuw wordt opgelost om een nieuwe schatting van het patroon van de BM snelheidsrespons te bepalen. Dit wordt enkele malen gedaan totdat voldoende convergentie is opgetreden. Tot slot, indien gewenst, worden de combinatie-tonen berekend door het model op te lossen met de relevante vervormings-componenten in de door de OHCs gegenereerde druk.

In hoofdstuk 2 worden het in dit proefschrift gebruikte cochlea model en de quasi-lineaire oplossingsmethode beschreven. Vervolgens wordt het model opgelost met de ontwikkelde methode. Model resultaten laten een verscherping van de cochleaire frekwentie selektiviteit en een versterking van de BM respons zien als op de juiste manier drukbronnetjes (lees: buitenste haarcellen) in de cochlea worden geïntroduceerd. De plaats-frekwentie afhankelijkheid is zodanig dat in een begrensd gebiedje basaal t.o.v. de piek de weerstandscomponent van de BM impedantie een negatieve waarde heeft. Elders is de weerstand positief om stabiliteit van het model te waarborgen. Omdat elk drukbronnetje voorgesteld wordt als een saturerende funktie van zijn input, is de respons een niet-lineaire funktie van de geluidsintensiteit. Versterking van het ingangsniveau heeft een 'afvlakkende' werking op de respons: de scherpte van de respons piek en de frekwentie selektiviteit van het model nemen af. Dit gedrag wordt selfsuppressie genoemd. Bij intensiteiten boven de 80 dB SPL ziet de respons er hetzelfde uit als die van een passief model, i.e., een model zonder drukbronnetjes. De input-output funktie van de model respons is vergelijkbaar met die gemeten in experimenten (Sellick *et al.*,

1982; Robles *et al.*, 1986). In de appendix van dit hoofdstuk is een schatting gemaakt van de invloed van hogere-orde produkten op de primaire respons. Deze invloed blijkt nihil te zijn zodat we de hogere-orde termen niet mee hoeven te nemen in onze berekeningen.

Hoofdstuk 3 behandelt het verschijnsel twee-toon suppressie. Dit verschijnsel kan plaats vinden als een tweede toon wordt toegevoegd bij een enkele-toon stimulus: de amplitude van de enkele-toon respons kan dan kleiner worden. Tevens kan de fase veranderen. In een poging dit verschijnsel te verklaren hebben Sach en Abbas (1976) de *verzwakkings hypothese* opgesteld. Deze hypothese stelt dat verzwakking van het ingangsniveau van een enkele toon hetzelfde effect heeft op de respons van die toon als de toevoeging van een tweede toon. Echter, de hypothese heeft tot veel contradicties geleid. Deze tegenstellingen kunnen worden opgeheven met het model dat in dit proefschrift wordt gebruikt, een model waarin niet-lineariteit en activiteit intrinsiek verbonden zijn met elkaar. Bovendien lost het model problemen op die uit de experimenten van Nuttall en Dolan (1993) volgden. Uit hun experiment bleek dat onder bijna dezelfde omstandigheden een totaal ander fase gedrag van de gemeten respons volgde. Hun verklaring was dat er verschillende soorten suppressie zouden moeten bestaan die onder verschillende omstandigheden in werking zouden treden. Deze verklaring wordt door ons model weerlegd: al het door hun gevonden fase gedrag kan gerepliceerd en verklaard worden met het in dit proefschrift gebruikte model.

In hoofdstuk 3 behandelen we emissies van de $2f_1$ - f_2 combinatietoon waarin f_1 en f_2 de frekwenties van de primaire tonen voorstellen (met $f_2 > f_1$). Experimenten hebben laten zien dat otoakoestische emissies van vervormingsprodukten 'getuned' zijn als functie van de primaire frekwentie verhouding f_2/f_1 . M.a.w., als de primaire frekwenties op zodanige manier worden veranderd dat de frekwentie van de combinatietoon gelijk blijft, dan zijn (voor gelijkgehouden primaire niveau's) de emissies maximaal bij een frekwentie verhouding van ongeveer 1.2 (deze waarde is afhankelijk van de hoogte van de primaire niveau's). Volgens verschillende auteurs (Brown en Gaskill, 1990; Brown en Williams, 1993; Allen en Fahey, 1993) is deze 'tuning' het resultaat van filtering van de vervormingsprodukten binnenin de cochlea. Omdat de buitenste haarcellen ingebed zijn in het orgaan van Corti, worden de door deze cellen gegenereerde drukken gefilterd voordat ze teruggekoppeld worden naar het basilaire membraan en datzelfde geldt voor de vervormingsprodukten. In dit hoofdstuk vallen we het idee aan dat de experimenteel gevonden 'tuning' veroorzaakt wordt door zo'n filtering. We laten zien dat dezelfde graad van 'tuning' bereikt wordt in ons model waarin geen filtering van vervormingsprodukten plaatsvindt. Daarbij wordt aangetoond dat de 'tuning' het gevolg is van de in het model aanwezige niet-lineariteit. Wanneer f_2/f_1 tot 1 nadert, uit de niet-lineariteit zich gedeeltelijk in het supprimeren van het actieve mechanisme dat de combinatietoon versterkt en gedeeltelijk in het satureren van de generatie van de combinatietoon.

In hoofdstuk 5 staat een nabootsing van een experiment door Allen en Fahey (1992) beschreven. Met het experiment probeerden ze het bestaan van de 'cochleaire versterker' te ontzenuwen. Dit deden ze door een schatting te maken van de 'power gain' in de cochlea m.b.v. otoakoestische emissies van vervormingsprodukten. De emissie van de combinatietoon (CT) met frekwentie $2f_1$ - f_2 werd gemeten als functie van de primaire frekwenties f_1 en f_2 ($f_2 > f_1$) terwijl de CT's frekwentie en de neurale respons van een zenuwvezel afgestemd op deze frekwentie konstant werd gehouden. De CT emissie bleek niet te veranderen als de primaire frekwenties werden gevarieerd en Allen en Fahey

konkludeerden daaruit dat de cochlea passief is. Deze konklusie wordt aangevallen in dit hoofdstuk. Ondanks een maximum versterking van de snelheidsrespons van 40 dB in een lokaal-actief model t.o.v. een passief model, verkregen we nagenoeg dezelfde resultaten als Allen en Fahey in hun experimenten. Onze konklusie is dat Allen en Fahey's interpretatie van hun experimenten fout is. Zorgvuldige analyse toont aan waarom ze nauwelijks een verschil hebben gemeten: de range waarover ze de primaire frekwenties varieerden was niet groot genoeg om een substantieel verschil in emissie te kunnen verwachten. We hebben hun experimenten uitgebreid door bij een kleinere frekwentie verhouding te kijken de CT emissie te berekenen. Deze emissie bleek groter te zijn dan de emissie gemeten bij kleinere frekwentie verhoudingen. Toekomstig onderzoek moet uitmaken of dit ook in experimenten gevonden wordt.

In hoofdstuk 6 worden quasi-lineaire responsen met tijdsdomein oplossingen vergeleken. Het doel van deze vergelijking is om inzicht te verkrijgen in de nauwkeurigheid van de quasi-lineaire oplossingsmethode die in dit proefschrift gebruikt is. Voor sinusvormige stimulatie blijkt de overlap tussen de modeloplossingen verkregen met de quasi-lineaire en de tijdsdomein methode spectaculair goed te zijn. Voor de primaire tonen onder twee-toon stimulatie geldt hetzelfde. Alleen voor de $2f_1$ - f_2 combinatietoon wijken de responsen verkregen met de twee methodes in lichte mate af. Deze afwijkingen zijn te klein om gevaar op te leveren voor de konklusies gemaakt in dit proefschrift.

In dit proefschrift hebben we laten zien dat niet-lineaire modellen in het frekwentie domein kunnen worden opgelost met een quasi-lineaire oplossingsmethode op een zodanige wijze dat veel inzicht wordt verkregen in het werkingsmechanisme van cochleaire niet-lineariteit. Verder is aangetoond dat verschillende cochleaire verschijnselen kunnen worden gesimuleerd met een model waarin activiteit en niet-lineariteit tot één geheel is verweven. Deze fenomenen zijn met meer succes gesimuleerd dan mogelijk is met vroegere modellen, en zijn daardoor beter te begrijpen.

Referenties

- Allen, J.B. and Fahey, P.F. (1992). "Using acoustic distortion products to measure the cochlear amplifier gain on the basilar membrane," *J. Acoust. Soc. Am.* 96, 178-188.
- Allen, J.B., and Fahey, P.F. (1993). "Evidence for a second cochlear map," in: *Biophysics of Hair Cell Sensory Systems*, edited by H. Duifhuis, J.W. Horst, P. van Dijk, and S.M. van Netten (World Scientific, Singapore), pp. 296-302.
- Brown, A.M., and Gaskill, S.A. (1990). "Measurement of acoustic distortion reveals underlying similarities between human and rodent mechanical responses," *J. Acoust. Soc. Am.* 88, 840-849.
- Brown, A.M., and Williams, M.W. (1993). "A second filter in the cochlea," in: *Biophysics of Hair Cell Sensory Systems*, edited by H. Duifhuis, J.W. Horst, P. van Dijk, and S.M. van Netten (World Scientific, Singapore), pp. 72-77.