

SAMENVATTING**NIET-LINEAIRE EN ACTIEVE COCHLEA  
MODELLEN:  
ANALYSE EN OPLOSSINGSMETHODEN**

Dit proefschrift behandelt een aantal aspecten van de mechanica van het inwendig oor (slakkehuis of cochlea). De nadruk wordt gelegd op het analyseren van modellen van de cochlea en het zoeken naar adequate oplossingsmethoden voor de modelvergelijkingen. Het uiteindelijke doel hiervan is het kunnen begrijpen van de werking van het slakkehuis, door het opstellen van een model waarmee experimenteel waargenomen verschijnselen verklaard kunnen worden. In dit proefschrift komen een drietal onderwerpen aan de orde:

- Een kwantitatieve validatie van de "klassieke" macromechanische cochleamodellen, aan de hand van gemeten bewegingen van het basilaire membraan (BM).
- Het ontwikkelen van methoden waarmee de hypothese "de cochlea bevat een mechanisch actief filter dat zich op het niveau van de BM beweging manifesteert" getest kan worden.
- Het ontwikkelen van een robuuste en efficiënte methode om niet-lineaire en actieve cochleamodellen in het tijddomein op te lossen.

Cochleamodellen kunnen verdeeld worden in twee klassen, namelijk macromechanische en micromechanische modellen. Een belangrijke eigenschap van macromechanische modellen is dat elk punt van het BM slechts één vrijheidsgraad heeft, de mechanische eigenschappen van het orgaan van Corti/tectoriaal membraan (OC/TM) complex worden als het ware samengevoegd met die van het BM. Ook zijn macromechanische cochleamodellen lineair en passief; dit laatste wil zeggen dat er geen mechanische energie aan het systeem wordt toegevoegd anders dan via de stimulus. Alle

cochleamodellen die niet aan de bovenstaande beschrijving voldoen, worden tot de klasse van de micromechanische modellen gerekend.

In het eerste deel (hoofdstuk 1) van het proefschrift worden de BM snelheden, berekend in macromechanische cochleamodellen, vergeleken met die, gemeten in dierexperimenten. Omdat een aantal modelparameters binnen zekere grenzen vrij te kiezen is, worden de modelvergelijkingen opgelost met een snelle, benaderende methode, de L(iouville-)G(reen) methode. Het blijkt dat de modelresponsie zowel wat betreft amplitude als fase goed in overeenstemming te brengen is met de stompe BM-snelheidskrommen uit de experimenten van Johnstone en Yates (1974) en van Rhode (1971, 1978). Deze stompe BM-snelheidskrommen worden tegenwoordig geacht gemeten te zijn in fysiologisch niet meer intacte cochlea's. In de loop van de tachtiger jaren zijn er veel scherper afgestemde BM snelheden gemeten (Khanna en Leonard, 1982; Sellick *et al.*, 1982, 1983; Robles *et al.*, 1986); de afstemming van deze snelheidskrommen is vergelijkbaar met de afstemming van receptorpotentialen in de haarcellen. Deze scherp afgestemde BM snelheden kunnen niet gesimuleerd worden door macromechanische cochleamodellen. Ook berekeningen in lineaire, passieve cochleamodellen die uitgebreid zijn met een tweede vrijheidsgraad per punt op het BM die het OC/TM complex representeert, leveren niet de scherper afgestemde snelheidsprofielen.

De in de laatste jaren gepubliceerde scherpe BM-snelheidskrommen geven aanleiding voor de hypothese dat de cochlea een actief mechanisch filter bevat. Dit wordt ondersteund door de eind zeventiger jaren ontdekte akoestische echo's en spontane akoestische emissies. Voorts dragen quantummechanische beschouwingen en modeltheoretische analyses argumenten aan voor zo'n actief filter. In dit proefschrift worden twee methoden besproken waarmee de hypothese dat de cochlea een actief filter bevat dat zich op het niveau van de BM beweging manifesteert, getest kan worden. De eerste methode (behandeld in hoofdstuk 2) is een omgekeerde behandeling van de mechanica van de cochlea. In plaats van de BM-snelheid voor een gegeven BM-impedantie te berekenen, wordt de impedantiefunctie berekend uit een gegeven BM-snelheidspatroon. Het reële deel van de aldus berekende impedantie geeft een aanwijzing voor de aanwezigheid van een actief filter; waar dit reële deel negatief is, wordt door de cochlea energie toegevoerd aan de beweging van het BM. Simulatiestudies laten zien dat het reële deel van de impedantie extreem gevoelig is voor verstoringen in het BM-

snelheidsprofiel. De gemeten BM-snelheidskrommen worden altijd gestoord door meetfouten, zodat het op deze manier niet mogelijk is om uit de experimentele gegevens te bepalen of de cochlea al dan niet actieve elementen bevat, die zich op het niveau van de BM beweging manifesteren.

Aanzienlijk minder gevoelig voor verstoringen in de BM-snelheid is de vermogensflux door een dwarsdoorsnede van een kanaal van het slakkehuis (hoofdstuk 3). De vermogensflux is een belangrijke indicator voor mechanische activiteit, daar een stijging in deze functie correspondeert met toevoer van mechanische energie. Teneinde de vermogensflux te berekenen uit gemeten BM-snelheidskrommen, moeten de meetdata eerst gladgestreken en geïnterpoleerd worden om numerieke fouten, als gevolg van te weinig meetpunten en van meetruis, te reduceren. De keuze van de "smoothing"-methode blijkt de berekende vermogensflux aanzienlijk te beïnvloeden. Gekozen is voor een "cubic spline smoothing" methode waarin de regularisatieparameter, welke de mate van gladheid bepaalt, afhangt van de data. De vermogensflux-methode brengt een duidelijke scheiding aan tussen stompe BM-snelheidskrommen (Johnstone en Yates, 1974) en scherp afgestemde BM-snelheidskrommen (Sellick *et al.*, 1983; Robles *et al.*, 1986). De stomp afgestemde krommen geven geen aanleiding tot een significante stijging in de vermogensflux, de scherp afgestemde krommen doen dit wel. Samenvattend luidt de conclusie uit het tweede en derde hoofdstuk van dit proefschrift: Uit de recent gemeten, scherp afgestemde BM-snelheidskrommen kan, binnen het kader van de modelveronderstellingen, afgeleid worden dat de cochlea een actief mechanisch filter bevat; het reële deel van de impedantie waarmee in de modellen dit mechanisch actief gedrag gesimuleerd wordt, kan echter niet betrouwbaar uit de gemeten BM-snelheidskrommen bepaald worden.

Aangezien de onderliggende mechanismen van het niet-lineaire en actieve gedrag van de cochlea niet of nauwelijks bekend zijn, is het nuttig verschillende fenomenologische cochleamodellen te kunnen testen en met elkaar te vergelijken. Daartoe worden robuuste en efficiënte oplossingsmethoden voor niet-lineaire en actieve cochleamodellen geconstrueerd, waarmee responsies van zulke modellen op diverse type ingangssignalen in het tijddomein berekend kunnen worden. In het vierde tot en met het zesde hoofdstuk van het proefschrift worden numerieke oplossingsmethoden voor respectievelijk één, twee- en drie-dimensionale (1D, 2D, 3D) modellen gepresenteerd. Dit maakt het mogelijk om het effect van de dimensionaliteit van de vloeistofgolf op de

BM bewegingen te bestuderen.

Het 1D model wordt beschreven door een partiële differentiaalvergelijking in twee onafhankelijke variabelen (plaats en tijd) met bijbehorende rand- en beginvoorwaarden. De partiële differentiaalvergelijking wordt in de plaats gediscretiseerd met behulp van het principe van Galerkin, waardoor een stelsel van gewone differentiaalvergelijkingen in de tijd wordt verkregen. Om dit stelsel op te lossen, zijn verschillende numerieke integratiemethoden getest en vergeleken wat betreft stabiliteit, nauwkeurigheid en rekensnelheid. Uit de vergelijking komt een vierde orde Runge-Kutta schema met een variabele stapgrootte als meest geschikt naar voren. Dit schema blijkt zowel stabiel als efficiënter te zijn dan de andere beschouwde integratieschema's.

Twee- en drie-dimensionale cochleamodellen worden beschreven door partiële differentiaalvergelijkingen in een tijdvariabele en twee, respectievelijk drie plaatsvariabelen met bijbehorende rand- en beginvoorwaarden. Om de modelvergelijkingen numeriek op te lossen, worden de modelvergelijkingen eerst omgevormd tot een 1D integraalvergelijking voor de versnelling van het BM; dit kan worden gedaan zonder dat het multi-dimensionale karakter van de beweging van de vloeistofgolf in de kanalen verloren gaat. De discretisatie van de integraalvergelijking gebeurt dan slechts in één plaatsvariabele. Het hierdoor ontstane stelsel van gewone differentiaalvergelijkingen in de tijdvariabele wordt evenals in het 1D geval geïntegreerd met een vierde orde Runge-Kutta schema. De methode voor 2D en 3D modellen kost meer rekentijd dan die voor 1D modellen. Immers, op elke tijdstap moet een stelsel vergelijkingen worden opgelost waarvan de systeemmatrix in het 1D geval tridiagonaal is, terwijl in 2D en 3D de systeemmatrix vol is. In het 3D geval moet bovendien voor elk element van die matrix een slecht convergerende reeks gesommeerd worden. Daar de systeemmatrix onafhankelijk is van de tijdvariabele, hoeft het vullen van deze matrix voor een bepaalde verzameling geometrische en mechanische modelparameters slechts één maal te gebeuren.

De in dit proefschrift ontwikkelde methoden kunnen worden toegepast op een breed scala van cochleamodellen, en voor diverseingangssignalen. De methoden zijn derhalve zeer geschikt om niet-lineaire en actieve modelconcepten te valideren. Ook kunnen zij gebruikt worden als referentie voor het testen van benaderende oplossingsmethoden, die minder computertijd vragen

en bovendien meer inzicht geven in de fysica van de bewegingen van het BM.

## REFERENTIES

- Johnstone, B.M. and Yates, G.K. (1974). Basilar membrane tuning curves in the guinea pig. *J. Acoust. Soc. Am.* 55, 584-587.
- Khanna, S.M. and Leonard, D.G.B. (1982). Basilar membrane tuning in the cat cochlea. *Science* 215, 305-306.
- Rhode, W.S. (1971). Observations of the vibration of the basilar membrane in squirrel monkeys using the Mössbauer technique. *J. Acoust. Soc. Am.* 49, 1218-1231.
- Rhode, W.S. (1978). Some observations on cochlear mechanics. *J. Acoust. Soc. Am.* 64, 158-176.
- Robles, L., Ruggero, M.A., and Rich, N.C. (1986). Basilar membrane mechanics at the base of the chinchilla cochlea. I. Input-output functions, tuning curves, and response phases. *J. Acoust. Soc. Am.* 80, 1364-1374.
- Sellick, P.M., Patuzzi, R., and Johnstone, B.M. (1982). Measurements of basilar membrane motion in guinea pig using the Mössbauer technique. *J. Acoust. Soc. Am.* 72, 131-141.
- Sellick, P.M., Yates, G.K., and Patuzzi, R. (1983). The influence of Mössbauer source size and position on phase and amplitude measurements of the guinea pig basilar membrane. *Hear. Res.* 10, 101-108.

## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 1 november 1957 te 's-Gravenhage geboren. Na in juni 1976 aan de scholengemeenschap "Simon Stevin" te 's-Gravenhage het diploma atheneum-B behaald te hebben, ging hij studeren aan de Technische Hogeschool te Delft [tegenwoordig: Technische Universiteit Delft (TUD)]. In juni 1983 slaagde hij voor het examen voor wiskundig ingenieur. Van juli 1983 tot juli 1987 werkte hij als wetenschappelijk assistent op het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en de TUD in het kader van het onderzoekproject "Niet-lineaire en actieve cochleamodellen". Het project werd ondersteund door de Stichting voor Biofysica van de Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek. Sinds juli 1987 is hij verbonden aan de faculteit der Technische Wiskunde en Informatica, vakgroep Toegepaste Analyse, van de TUD.