ÜBERSICHTSARBEIT

Schwellennahe und überschwellige Schallverabeitung des Innenohres Teil I: Physiologie und Pathophysiologie

Thomas Janssen
Technische Universität München, HNO-Klinik rechts der Isar, Labor für experimentelle Audiologie, D-81675 München

Zusammenfassung *Die hohe Sensitivität, Dynamik und Trennschärfe des Gehörs sind im wesentlichen Leistungen des Innenohres. Im vorliegenden Teil I* »Physiologie und Pathophysiologie« *der Übersicht über* schwellennahe und überschwellige Schallverarbeitung des Innenohres *werden die grundlegenden Erkenntnisse über Aufbau und Funktion der Gehörschnekke (Cochlea) dargelegt. Schwerpunkte sind hier die makro-(passive) und mikromechanische (aktive) Schallverarbeitung. Es werden die verschiedenen Theorien der Schallverarbeitung in der Cochlea (Einortstheorie, Wanderwellentheorie, Tektorialmembranfilter, cochleärer Verstärker) und ihre Beziehungen zueinander beschrieben. Es werden der örtliche und zeitliche Schwingungsverlauf der Basilarmembran und die daraus resultierende Erregungsbildung in den Sinneszellen bzw. Nervenfasern bei stationärer und transienter Reizung mit Hilfe einfacher Simulationen veranschaulicht. Im besonderen wird die Rolle der äußeren Haarzellen als mechanische Verstärker beleuchtet. Die äußeren Haarzellen mit ihrer kompressiven nichtlinearen Übertragungseigenschaft nehmen eine Schlüsselrolle in der schwellennahen und überschwelligen Schallverarbeitung ein. Die Mechanismen der passiven und aktiven Schallverarbeitung in der Cochlea werden im später erscheinenden Teil II* »Modelle« *an Hand von Modellsimulationen detaillierter beschrieben. Beim akustischen Trauma, endolymphatischen Hydrops, Durchblutungsstörungen, Ototoxen und auch Tinnitus sind die äußeren Haarzellen als schwächstes Glied in der Kette der mechanischen Schallverarbeitung als erste betroffen. Das Rekruitmentphänomen kann heute als Folge einer Funktionsstörung äußerer Haarzellen erklärt werden. Mit dem Verlust äußerer Haarzellen gehen Sensitivität, Dynamikkompression und – damit einhergehend – die Trennschärfe des Gehörs verloren. Mit den diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung der gestörten Schallverarbeitung in der Cochlea wird sich Teil III* »Diagnostik« *unter besonderer Berücksichtigung der otoakustischen Emissionen befassen.*

Schlüsselwörter: *mechanische und neuronale Schallverarbeitung*
Innenohr
stationäre und transiente Reizung
cochleärer Verstärker
Rekruitment
Pathomechanismen

Corresponding author: Prof. Dr. Thomas Janssen
Technische Universität München
HNO-Klinik rechts der Isar, Labor für experimentelle Audiologie
Ismaninger Str. 22, D-81675 München
Phone +49 89 4140 4195
Fax +49 89 4140 4971
E-mail: T.Janssen@lrz.tum.de

Sound processing of the inner ear near and above the threshold of hearing Part I: physiology and pathophysiology

Thomas Janssen
Technische Universität München, HNO-Klinik rechts der Isar, Labor für experimentelle Audiologie, D-81675 München

Abstract *The high sensitivity, dynamics, and frequency selectivity of hearing are essentially capacities of the cochlea. »Part I: Physiology and Pathophysiology«, an overview of inner ear sound processing of near and above the threshold of hearing, explains the basic knowledge about the structure and function of the cochlea. The main emphasis here is on macro (passive) and micro mechanical (active) sound processing. The different theories of sound processing in the cochlea (one place theory, travelling wave theory, tectorial membrane filter, cochlear amplifier) and their relations to each other are described. The local and temporal oscillation pattern of the basilar membrane and the resulting depolarisation in the sensory cells or nerve fibers for stationary and transient stimulation are illustrated using simple simulations. In particular, the role of the outer hair cells as mechanical amplifiers is examined. The outer hair cells with their property of compressive nonlinear transmission play a key role in sound processing near and above the threshold of hearing. The mechanisms of active and passive sound processing in the cochlea will be described in more detail by means of model simulations in »Part II: Models« (to be published later). In the case of acoustic trauma, endolymphatic hydrops, circulatory disorders, ototoxicants and also tinnitus, the outer hair cells are affected first, being the weakest member in the chain of the mechanical sound processing. Today, the recruitment phenomenon can be explained as the result of the malfunction of the outer hair cells. With the loss of the outer hair cells, the sensitivity, dynamic compression and – in combination – the selectivity of hearing are lost. »Part III: Diagnostics« will deal with the diagnostic possibilities of assessing the disturbed sound processing in the cochlea, particularly with a view to otoacoustic emissions.*

Key words: *mechanical and neuronal sound processing*
cochlea
stationary and transient stimulation
cochlea amplifier
recruitment
pathomechanisms

Prolog

Was ist eigentlich Schall und wie empfinden wir ihn? Diese Frage führte bei den Gelehrten im Europa des 18. Jahrhunderts zu heftigen Diskussionen: »Wenn ein Baum im Wald umstürzt«, so fragten die Gelehrten von damals, »und kein Mensch ist zugegen, der es hört, gibt es dann Schall?« »Natürlich nicht«, sagten die Philosophen. »Schall ist ein Sinneseindruck, der alleine in der Vorstellung des Menschen existiert.« »Zweifellos doch« entgegneten die Physiker jener Zeit. »Schall besteht aus bestimmten physikalischen Vorgängen, die *immer* stattfinden, unabhängig davon, ob ein Mensch zugegen ist, der sie wahrnimmt, oder nicht.« (Zitat aus Schall und Gehör von *S. S. Stevens* und *Fred Warshofsky* (TIME-LIFE International 1966).

Einleitung

Über den heutigen Wissensstand der Schallverarbeitung im Innenohr sollen Teil I *Physiologie und Pathophysiologie* und Teil II *Modelle* informieren. Es soll aufgezeigt werden, welche Fortschritte zur Aufklärung der Schallverarbeitungsprozesse in der Cochlea erzielt wurden. Im Teil III *Diagnostik* sollen vor allem die neuen diagnostischen Verfahren, im besonderen die otoakustischen Emissionen, vorgestellt und ihr Stellenwert in der Audiologie diskutiert werden.

Das Hörorgan besteht aus einer Kette informationsverarbeitender Systeme. Das Mittelohr mit dem Trommelfell und den Gehörknöchelchen dient der Übertragung des Schalls auf das Innenohr. Im Innenohr – in der Cochlea – findet die mechanisch-nervöse Umsetzung des Schallsignals statt. Auf den von den Sinneszellen in der Cochlea ausgehenden Nervenfasern werden Stromimpulse ausgelöst, die als Nachrichtenträger zur Übermittlung der Schallsignale an das Gehirn fungieren.

Schon in der Antike hat die Kunstfertigkeit des menschlichen Ohres die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gezogen. Die Gelehrten von damals wussten schon, dass die Schallschwingungen durch die Luft an das Ohr heran getragen werden, auf das Trommelfell treffen und dann in das Innere des Ohres gelangen, nahmen aber an, dass die Schwingungen über Knochen im Inneren des Kopfes direkt zum Gehirn geleitet werden.

Gabriello Fallopia legte 1561 die Grundlage der anatomischen Kenntnisse der Gehörschnecke, der Cochlea, einem spiralförmig gewundene Labyrinth aus Knochen, Knorpel und Haut. *Fallopia* vermutete, dass die in der Cochlea eingepflanzte Luft, die seit der Zeit der Griechen als unentbehrlich für das Hören galt, die Klänge wie ein Musikinstrument verstärkt und nahm an, dass die weit verzweigten Ausläufer des Gehörnervs auf die Bewegung der Luft ansprechen.

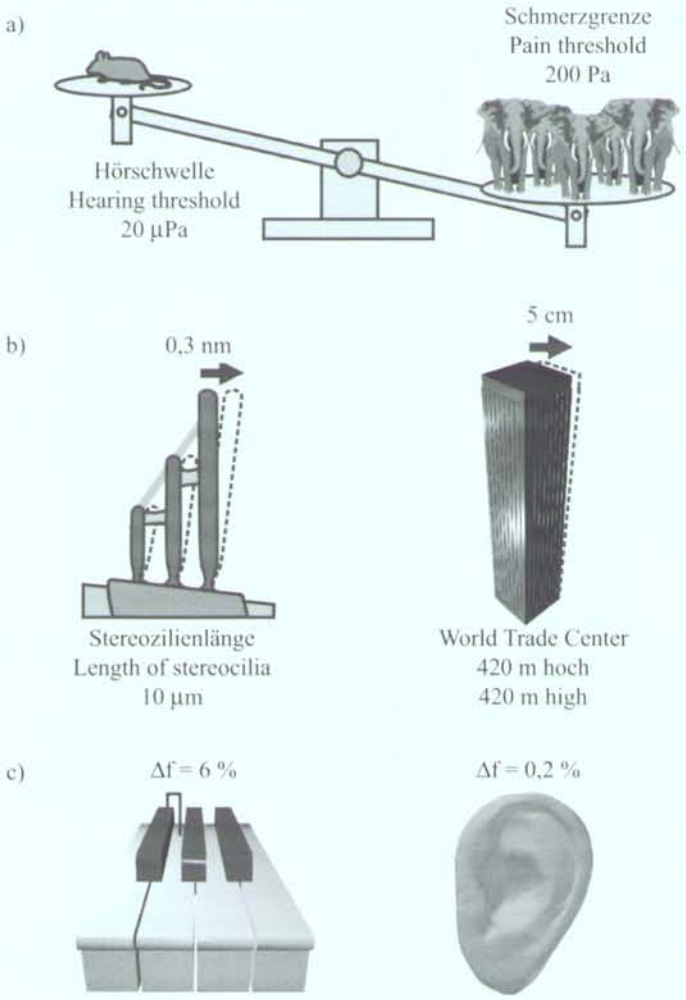

Abb. 1: Leistungsvergleiche des Gehörs (modifiziert nach Dallos 1996): Dynamikbereich (a), Stereozilienauslenkung (b), Frequenzauflösung (c)

Fig.1: Comparison of hearing capacity (modified from Dallos, 1996): Dynamic range (a), Displacement of the stereocilia (b), Frequency resolution (c).

Diese Theorie vertrat auch noch etwa 200 Jahre später der Komponist *Jean Philippe Rameau* in seiner Abhandlung *Über die Erzeugung des Wohlklanges oder theoretische und praktische Abhandlung über Musik (1737)*, in der er schreibt *Was über die klingenden Körper* (Musikinstrumente) *gesagt wurde, muss gleichermaßen gelten für die Fasern* (Hörnerven), *die den Boden der Schnecke des Ohres ausfüllen. Diese Fasern sind ebenso klingende Körper, auf die die Luft ihre Schwingungen überträgt und von wo die Empfindung für Töne und Harmonie zur Seele geleitet wird.*

Erst das Experiment des Deutschen *Philipp Friedrich Meckel* widerlegte die über 2000 Jahre währende Theorie von der einge-

pflanzten Luft als Nachrichtenträger zum Gehirn: In einer Frostnacht löste er aus einem Schädel das Felsenbein und stellte beim Spalten des Knochens fest, dass die Cochlea völlig mit einer gefrorenen Flüssigkeit angefüllt war. Nach der Erfindung des Mikroskops untersuchte 1851 der italienische *Graf Alfonso Corti* mit diesem neuen Instrument das Innenohr und fand feine Haarzellen. Die Sinneszellen des Ohres waren endlich gefunden. Und da die Elektrizität bereits entdeckt war und sich der Hörnerv mit den Experimenten von *Volta* als elektrischer Leiter erwies, war klar, dass die Schalltransmission zum Gehirn nicht mechanischer sondern elektrischer Natur ist.

In den Sinneszellen der Cochlea findet ein – auch heute noch nicht bis in den Einzelheiten aufgeklärter – Transduktionsprozess statt, der den Schall in elektrische Impulse, den Aktionspotentialen auf den Nervenfasern, wandelt. Je nach der Zusammensetzung des Schallreizes entstehen bestimmte Erregungsmuster in den Sinneszellen entlang der Cochlea und in den zentralwärts ziehenden Nervenfasern und den angeschlossenen Projektionsfeldern des auditiven Cortex.

Moderne Techniken zur Messung der Schwingungen der Basilarmembran belegen heute eindeutig (*Ruggero* et al. 1997), dass das hohe Frequenzauflösungsvermögen und die hohe Sensitivität des Hörorgans im wesentlichen auf Leistungen des Innenohres zurückzuführen sind. Wie bei der Frequenzdispersion des Lichts durch das Prisma wird auch in der Cochlea der Schall in seine spektralen Bestandteile zerlegt. Hohe Schallfrequenzen erregen die Sinneszell- und Nervenfasereareale im basalen, mittlere Schallfrequenzen im medialen und tiefe Schallfrequenzen im apikalen Teil der Cochlea.

Die erste wissenschaftliche Abhandlung über die Schallverarbeitungsmechanismen in der Cochlea stammt von dem deutschen Arzt und Physiker *Hermann von Helmholtz* (1863). Er entwickelte die *Einortstheorie*, nach der jede einzelne Hörfrequenz an einem bestimmten Ort in der Cochlea abgebildet wird. Die Frequenzdispersion in der Hörschnecke konnte durch den ungarischen Physiker *Georg von Békésy* experimentell 1942 bestätigt werden. Seine *Wanderwellentheorie* mit der Beschreibung der Frequenz-Orts-Abbildung in der Cochlea wurde mit dem Nobelpreis 1960 geehrt.

Neueste Entdeckungen, die die Erkenntnisse über die enorme Leistungsfähigkeit des Innenohres erweitert haben, sind die otoakustischen Emissionen (*Kemp* 1978) und die Motilität der äußeren Haarzellen (*Brownell* et al. 1985, *Zenner* 1986). Zellphysiologische und feinmorphologische Daten liegen vor, die darauf hindeuten, dass die äußeren Haarzellen zu Schwingungen angeregt werden und so in scharf lokalisierter Weise Schwingungsenergie an die Basilarmembran liefern und damit den adäquaten Reiz der inneren Haarzellen, den eigentlichen sensorischen Rezeptoren des Hörorgans, verstärken. Neben der passiven Frequenzdispersion durch die Basilarmembran ist somit dem sensorischen Transduktionsprozess eine zusätzliche Filterbank aus fein abgestimmten mechanischen Resonatoren vorgeschaltet, die das Frequenzauflösungsvermögen und die Sensitivität des Hörorgans in erheblichen Maße verbessert. Eine wichtige Entdeckung war auch, dass die äußeren Haarzellen kompressive nichtlineare Übertragungseigenschaften aufweisen und so den großen Dynamikbereich des hörbaren Schalls auf einen kleineren Dynamikbereich in der Cochlea abbilden (*Johnstone* et al. 1986).

Psychoakustische Daten zur Lautheit gaben schon sehr früh (*Steinberg* und *Gardner* 1937) Hinweis auf die kompressive nichtlineare Schallverarbeitung des Gehörs. Die heutigen physiologischen Daten zur Basilarmembranauslenkung belegen diese alte Erkenntnis. Neu ist »nur«, dass mit der Entdeckung der otoakustichen Emissionen und der Motilität der äußeren Haarzellen klar geworden ist, *wo* dieser Mechanismus auf der Hörbahn angesiedelt ist und auch (teilweise) *wie* er funktioniert

Leistungen des Innenohres

Das menschliche Ohr verarbeitet Schallreize mit äußerster Präzision. Es kann extrem leise Geräusche wahrnehmen (wie den säuselnden Wind im Kornfeld) oder extrem laute (wie den Donnerschlag nach dem Blitz). Beim leisesten Geräusch ist der Schalldruck millionenfach kleiner als beim lautesten. Diese große Dynamik des Ohres entspricht etwa dem Gewichtsverhältnis von einer Maus zu fünf Elefanten (s. Abb. 1a). Der Schalldruck an der Hörschwelle beträgt ein Milliardstel des atmosphärischen Druckes. An der Hörschwelle antwortet das Hörorgan mit Schwingungen, deren Amplituden im subatomaren Bereich liegen. Im Zentrum der Schallverarbeitung stehen die Hörsinneszellen. Die Hörsinneszelle ist so empfindlich, dass eine Auslenkung ihrer Stereozilien von nur 0,3 nm (1 nm=10^{-9} m) ausreicht, um den sensorischen Transduktionsprozeß in Gang zu setzten. Ein Größenvergleich zeigt, wie klein die Auslenkung ist. Eine Auslenkung von 0,3 nm entspricht in etwa der Schwankung eines Wolkenkratzers von 5 cm (Abb. 1b). Die Energie, die zur Auslenkung der Stereozilie notwendig ist, beträgt ca. 10^{-20} Joule, das ist etwa die Energie eines zehntel Lichtquants.

Neben der hohen Sensitivität und dem großen Dynamikbereich verfügt das Hörorgan über einen großen Frequenzbereich und eine hohe Frequenztrennschärfe. Der Frequenzbereich des menschlichen Ohres umfaßt mehr als 10 Oktaven, wobei etwa 640 Tonhöhen unterschieden werden können. Ein geschultes Ohr kann zwei Töne differenzieren, deren Frequenzunterschied nur 0,2 % beträgt. Damit ist die Frequenzauflösung des menschlichen Ohres 30 mal größer als die des Klaviers (Abb. 1c). Die Erregungsbildung in den Hörsinneszellen wird durch die Hydromechanik (Wanderwelle) und durch den Verstärkungsprozeß im Cortischen Or-

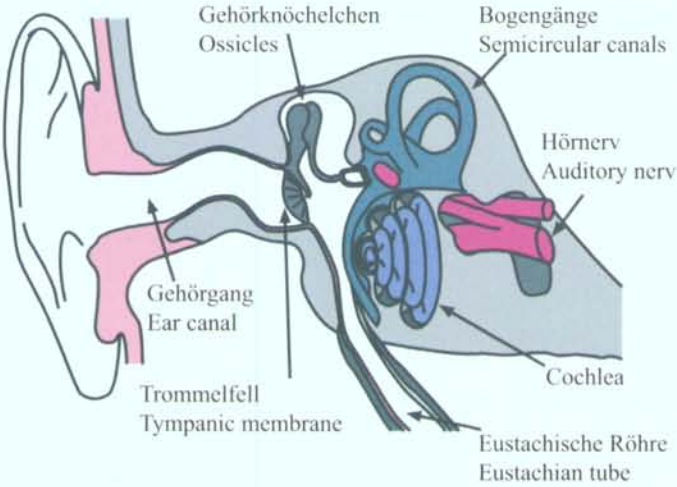

Abb. 2: Schematische Darstellung des Außen- Mittel- und Innenohres (nach Ritter und Bräuer 1987).

Fig. 2: Schematic illustration of the outer, middle and inner ear (from Ritter and Bräuer 1987).

gan (cochleärer Verstärker) bestimmt. Nach Kodierung des Schallreizes in Aktionspotentiale auf den Hörnervenfasern führt die Weiterverarbeitung des Schallreizes in den Kerngebieten der aufsteigenden Hörbahn im auditiven Cortex zur Hörempfindung.

Aufbau des Innenohres

Die vom Trommelfell aufgenommenen Luftschwingungen werden über die Gehörknöchelchen (Hammer, Amboss und Steigbügel) auf das ovale Fenster des Innenohres übertragen. Die etwa erbsengroße *Cochlea* ist eine zweieinhalbfach gewundene Röhre, in der drei mit Lymphe gefüllte Kanäle, die Scala tympani, die Scala media und die Scala vestibuli übereinander von der Basis bis zur Spitze laufen (Abb. 3). Das Innenohr umfasst sowohl das Gleichgewichtsorgan als auch das Hörorgan (Abb. 2). Die Bogengänge des Gleichgewichtsorgans und die Scala vestibuli und Scala tympani bilden einen Flüssigkeitsraum. Die sehr dünne Reissner-Membran trennt die Scala vestibuli von der Scala media. Die Scala media, auch als Ductus cochlearis bezeichnet, ist ein in sich abgeschlossener Teil, der gegenüber der Umgebung ein Potential von +85 mV besitzt. Die Flüssigkeit in der Scala media (Endolymphe) ist eine Lymphe mit hohem Kaliumgehalt. Sie wird von der Stria vascularis sezerniert und im Saccus endolymphaticus resorbiert. Scala tympani und Scala vestibuli sind an der Scheckenspitze über das Helikotrema verbunden. Die natriumreiche Flüssigkeit dieser beiden Scalen (Perilymphe) weist das Potential 0 mV auf und steht mit der Hirnflüssigkeit in Verbindung. Die unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen in Endo- und Perilymphe werden durch aktiven Ionentransport und passive Diffusion aufrecht erhalten (Abb. 4).

Auf der Basilarmembran befindet sich das *Cortische Organ* mit den Sinneszellen, den äußeren und inneren Haarzellen (Abb. 5). Die äußeren Haarzellen stehen in drei, die inneren Haarzellen in einer Reihe. Entlang der etwa 32 mm langen Schneckentrennwand befinden sich etwa 3200 solcher ›Cortischen Bögen‹. Der Begriff ›Cortischer Bogen‹ wurde von *Helmholtz* (1863) geprägt. In seiner ›Einortstheorie‹ ist das aus einer inneren und drei äußeren Haarzellen bestehende Cochleasegment die kleinste mechanische Einheit. Der Abstand der Sinneszellen beträgt etwa 1/100 mm. Die Hörsinneszelle besteht aus dem Zellkörper und den darauf befindlichen Stereozilien. Die äußeren Haarzellen haben w-förmig angeordnete Stereozilienbüschel mit bis zu 150 Sterozilien pro Sinneszelle, die Stereozilien der inneren Haarzellen stehen ungeordnet. Die Stereozilien der äußeren Haarzellen sind mit der Tektorialmembran verbunden, die der inneren Haarzellen dagegen nicht. Das Innere der äußeren Haarzelle besitzt ein Potential von -70 mV, das der inneren Haarzelle ein Potential von -45 mV, so dass gegenüber der Endolymphe ein für den sensorischen Transduktionsprozess notwendiges großes Potentialgefälle von 155 mV bzw. 130 mV besteht.

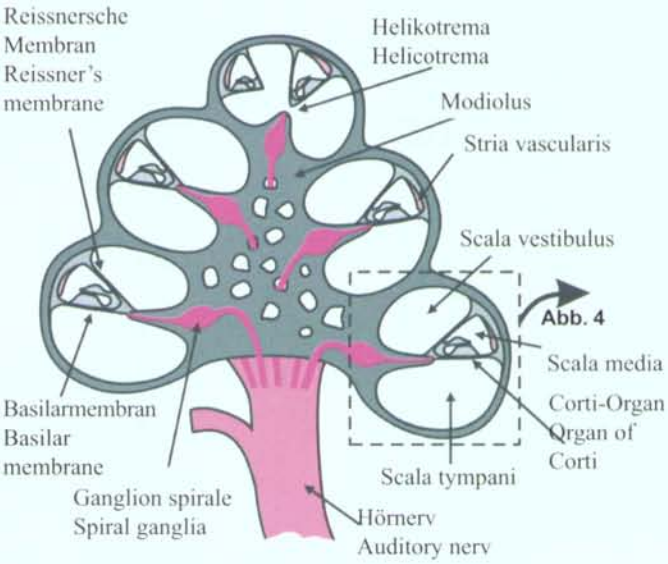

Abb. 3: Schnitt durch die zweieinhalbfach gewundene Cochlea (schematisch) (nach Goodhill 1979).

Fig. 3: Section of the two and a half times winded cochlea (schematic) (from Goodhill 1979).

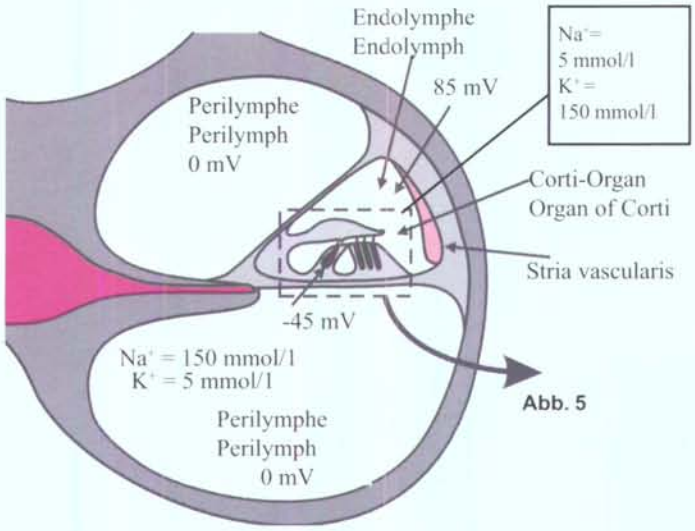

Abb. 4: Schnitt durch den basalen Cochleagang (schematisch) (modifiziert nach Reiss et al. 1989).

Fig. 4: Section of the basal turn of the cochlea (schematic) (modified from Reiss et al. 1989).

Schallverarbeitung

Die wesentlichen Elemente der Schallverarbeitung in der Cochlea sind die *Basilarmembran*, auf der sich Schwingungen ausbreiten, wenn der Steigbügel bei Beschallung des Trommelfells ausgelenkt wird, und das *Corti-Organ* mit seinen Hörsinneszellen, in denen die mechanisch-neurale Umsetzung des Schallreizes stattfindet. Eine wichtige Rolle hierbei spielen die äußeren Haarzellen, die im Sinne eines hochabgestimmten aktiven Filters die Wanderwellen verstärken und so den adäquaten Reiz der inneren Haarzellen – den eigentlichen Sinneszellen – erhöhen. Neben der Basilarmembran ist die Tektorialmembran ein wichtiges Element der mechanischen Schallverarbeitung. Vieles spricht dafür, dass die Basilarmembran und die Tektorialmembran sich gegeneinander bewegen, und es in dieser Scherbewegung zur Deflektion der Stereozilie und damit zur Auslösung des sensorischen Transduktionsprozesses kommt. Die passive Basilarmembran sorgt für eine grobe, das aktive Corti-Organ für eine feine Frequenzabstimmung. Geht der aktive Verstärkungsprozess verloren, sind die Sensitivität und die Trennschärfe des Gehörs in erheblichem Maße eingeschränkt.

Cochleamechanik

Die *Frequenz-Orts-Transformation* ist eines der wesentlichen Merkmale der mechanischen Schallverarbeitung in der Cochlea. Diese tonotope Organisation findet sich in allen höheren Zentren der Schallverarbeitung wieder. Schon *Helmholtz* (1863) nahm an, dass die Empfindung der verschiedenen Töne eine Eigenschaft der verschiedenen Nervenfasern ist, wobei die einzelnen Cortischen Bögen auf die einzelnen Tonfrequenzen wie Resonatoren abgestimmt sind (Einortstheorie). Die von Helmholtz deduktiv gewonnene Vorstellung von der Abbildung der Tonfrequenzen an verschiedenen Orten in der Cochlea wurde von *Békésy* (1942, 1943, 1960) durch direkte Messungen der Basilarmembranauslenkung bestätigt. Neu war jedoch die Entdeckung, dass nicht die stehende Welle, sondern die *Wanderwelle* die vorherrschende Wellenform ist (Abb. 6).

Die Wanderwelle beginnt mit sehr kleiner Amplitude, wächst in Richtung Schneckenspitze langsam an, um dann an einer bestimmten – von der Anregungsfrequenz abhängigen Stelle – ein Maximum auszubilden. Sie läuft mit hoher Geschwindigkeit in die Cochlea hinein und wird dann im Maximum sehr schnell abgebremst. Im Gegensatz zur stehenden Welle erzeugt die Wanderwelle an keiner Stelle einen Schwingungsbauch oder Schwingungsknoten, so dass überall innerhalb ihrer Umhüllenden Auslenkungen existieren.

Warum es bei der Wanderwelle zu einer Frequenzdispersion kommt, lässt sich durch den unterschiedlichen Widerstand erklären, den die Wanderwelle entlang der Basilarmembran in Richtung Schneckenspitze vorfindet. Der ortsvariable Widerstand ist eine Folge der unterschiedlichen Steifigkeit der Basilarmembran. Die Basilarmembran ist an der Schneckenbasis mit einer Breite von 0,04 mm um mehr als das Tausendfache steifer als an der Schneckenspitze mit einer Breite von 0,5 mm. Dies ist auch der Grund dafür, dass die Fortpflanzungsgeschwindigkeit in Richtung maximaler Ausbauchung immer geringer und die Auslenkungsamplitude immer größer werden.

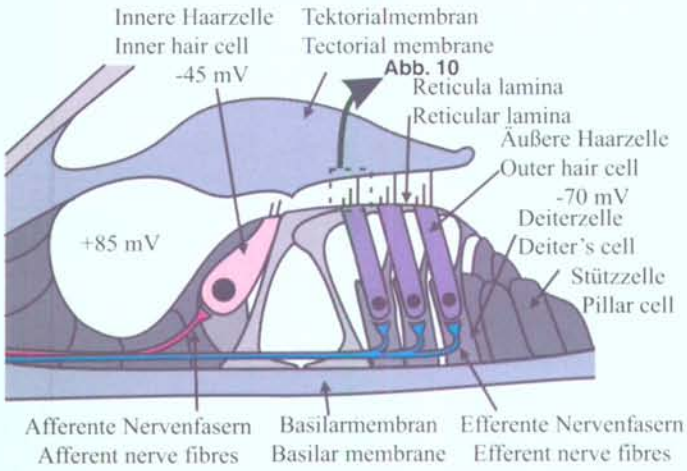

Abb. 5: Schnitt durch das Corti-Organ des basalen Cochleagangs (schematisch) (modifiziert nach Slepecky 1996).

Fig. 5: Section of the organ of Corti of the basal cochlear duct (schematic) (modified from Slepecky 1996).

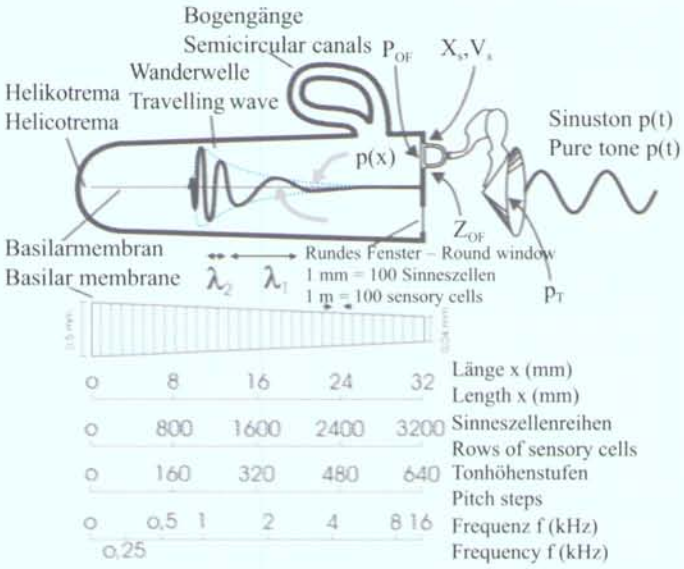

Abb. 6: Schematische Darstellung des Mittelohres und der abgewickelten Cochlea mit Wanderwelle (nach Dallos 1996): Der Schalldruck am Trommefell $p_T(t)$ wird in eine Auslenkung des Stapes x_S transformiert. Die Stapesbewegung erzeugt einen Druck an der Steigbügelfußplatte p_{OF}, welcher mit der Stapesschnelle v_S die Eingangsimpedanz der Cochlea Z_{OF} bildet. Der Druckgradient entlang der Basilarmembran p(x) erzeugt eine Wanderwelle, deren Wellenlänge nach apikal immer kleiner wird ($\lambda_2 < \lambda_1$). Skalen der Cochlea (nach Zwicker 1982): Frequenz und Frequenzstufen transformiert auf die Länge der Basilarmembran (0 mm=Helikotrema, 32 mm=Stapes) und die Sinneszellreihen. Die Auslenkungsamplitude ist im Verhältnis zur Länge der Basilarmembran zu groß eingezeichnet (gilt auch für folgende Bilder).

Fig. 6: Schematic illustration of the middle ear and the unwinded cochlea with the travelling wave (from Dallos, 1996): The sound pressure at the tympanic membrane $p_T(t)$ is transferred into a displacement of the stapes x_s. The stapes movement generates a pressure at the stapes footplate p_{OF}, which forms together with the stapes velocity v_S the input impedance of the cochlea Z_{OF}. The pressure gradient along the basilar membrane p(x) generates a travelling wave and its wavelength gets smaller and smaller towards apical region ($\lambda_2 < \lambda_1$). Cochlear scales (from Zwicker, 1982): Frequency and frequency steps transformed to the length of the basilar membrane (0 mm = helicotrema, 32 mm = stapes) and the rows of sensory cells. The displacement amplitude in relation to the basilar membrane length is drawn too big (this is also true for the following pictures).

Wenn die Wanderwellentheorie die Einortstheorie auch zunächst ablöste, so findet diese heute in den Modellvorstellungen über die Cochleamechanik in der Form des Tektorialmembranfilters wieder ihre Berücksichtigung. Die von *Allen* (1980) aufgestellte Theorie des *Tektorialmembranfilters* postuliert neben der longitudinalen Wanderwellenausbreitung eine zusätzliche unabhängige radiale Bewegungskomponente in den Cortischen Bögen. Beide Filter, die Basilarmembran (Tiefpass) und die Tektorialmembran (Hochpass), bilden einen Bandpass, mit dem die hohe Trennschärfe des Gehörs erklärt werden kann (Näheres s. Teil II). Diesem Zweistufen-Modell mit der transversalen Basilarmembran-Resonanz und der radialen Tektorialmembran-Resonanz kann eine weitere Stufe zur Simulation der aktiven Prozesse hinzugefügt werden, nämlich Energie verbrauchende aktive Elemente (äußere Haarzellen) zur Verstärkung der einfallenden Schallwellen (*Neely* und *Kim* 1986). Näheres s. Teil II.

Frequenz- und Lautstärkekodierung

Nach den Prinzipien der Elastokinetik bilden in einem inhomogenen Medium wie der Basilarmembran hochfrequente Schwingungen ihre maximalen Amplituden da ab, wo das Medium steif ist (basal), tieffrequente Schwingungen da, wo das Medium weniger steif ist (apikal). Wegen des Steifigkeitsgradienten der Basilarmembran führt bei Anregung des Ohres mit einem Gemisch von zwei Tönen mit den Frequenzen 4 kHz und 0,25 kHz die hochfrequente Komponente zur maximalen Ausbauchung im basalen, die tieffrequente Komponente zur maximalen Ausbauchung im apikalen Bereich der Cochlea (s. Abb. 7). Auf dem Weg zum jeweiligen Auslenkungsmaximum tritt eine Phasenverschiebung zwischen Stapes- und Basilarmembranauslenkung von vier Perioden auf. Die räumliche und zeitliche Dispersion der Wanderwelle bewirkt so ein frequenzabhängiges Schwingungsmaximum auf der Basilarmembran, das umso näher an der Schneckenbasis liegt, je höher die anregende Frequenz der Steigbügelschwingung ist. Damit findet in der Cochlea bereits eine spektrale Zerlegung des Schallsignals als tonotopes Abbild der im Schallreiz enthaltenen Signalfrequenzen entlang der Ortskoordinate in Längsrichtung der Basilarmembran statt.

Je nach der Zusammensetzung der Frequenzkomponenten des Schallreizes werden somit Sinneszellen an bestimmten Cochleaorten erregt, und es entstehen bestimmte Erregungsmuster (Ortsmuster) auf den Hörnervenfasern und in den Projektionsfeldern des auditorischen Cortex, so dass der Frequenzinhalt des Schallreizes für das Gehirn ›lesbar‹ wird. Informationen über die Frequenzzusammensetzung können jedoch nicht nur nach dem geschilderten *Ortsprinzip*, sondern auch nach dem *Periodizitätsprinzip* gewonnen werden. Die Frequenzkomponenten des Schallreizes bilden sich auch im Zeitmuster der Aktionspotentiale ab (s. Abb. 7).

Dies geschieht dadurch, dass die Basilarmembran mit der Frequenz des Tones schwingt und die Stereozilien – als Folge der

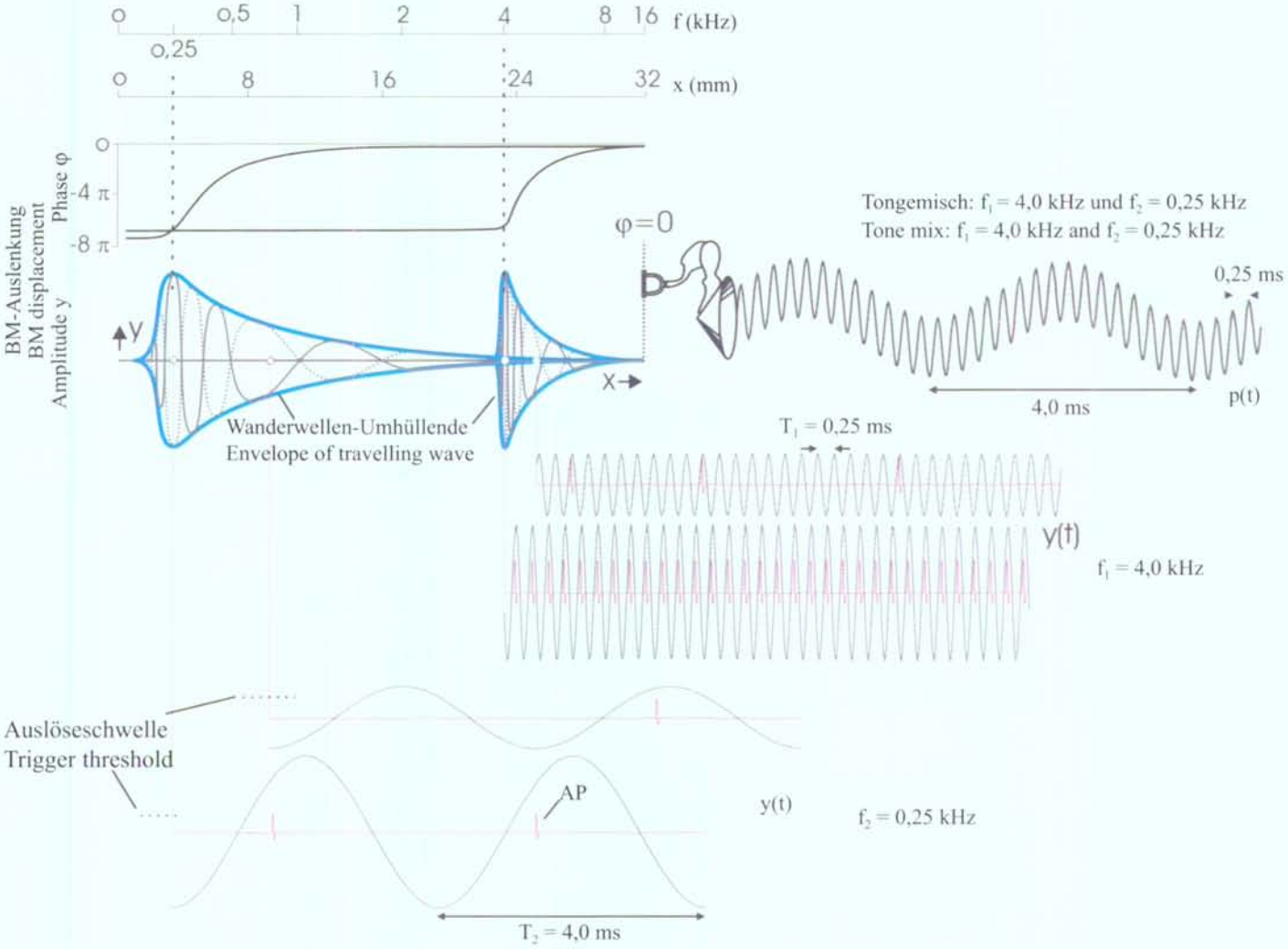

Abb. 7: Schematische Darstellung der Frequenz-Orts-Transformation. Zwei gleichzeitig dargebotene Töne führen zu Wanderwellen, die an verschiedenen Orten ihre maximalen Schwingungen ausprägen (y(x)). Der 4kHz-Ton hat sein Maximum im basalen (bei etwa 24 mm), der 250Hz-Ton im apikalen Bereich der Cochlea (bei etwa 4mm). Jeder Ort innerhalb der jeweiligen Umhüllenden schwingt mit der Frequenz des jeweiligen Tones (y(t)). Mit zunehmendem Abstand vom Stapes kommt es zu einem zunehmenden Phasenunterschied zwischen der Stapes- und der Basilarmembranauslenkung (bis zu -8 π, Phasenacheilung). An den Orten mit großer Auslenkung erfolgt die Auslösung der Aktionspotentiale (AP) in jeder Schwingungsphase, an den Orten mit kleiner Amplituden nicht. Die Frequenz ist in der Periodendauer des Sinustones kodiert $f = 1/T$: f_1=4kHz → T_1=0,25ms, f_2=0,25 kHz → T_2=4ms (nach Lehnhardt und Janssen in Lehnhardt/Laszig 2000).

Fig. 7: Schematic illustration of the frequency into place transformation. Two simultaneously presented tones result in travelling waves, which perform their maximum oscillations at different places (y(x)). The 4 kHz tone reaches its maximum in the basal region of the cochlea (at about 24 mm), the 250 Hz tone in the apical region (at about 4 mm). Each place inside the respective envelope oscillates with the frequency of the corresponding tone (y(t)). As the distance to the stapes increases, so does the phase difference between the displacement of the stapes and the basilar membrane (up to -8 π phase displacement). At the places where displacement is high, the trigger of the action potentials (AP) occurs in each oscillation phase. This is not the case at the places with smaller amplitudes. The frequency is coded in the period of the pure tone $f = 1/T$: f_1 = 4 kHz → T_1 = 0,25 ms, f_2 = 0,25 kHz → T_2 = 4 ms (from Lehnhardt and Janssen in Lehnhardt/Laszig 2000).

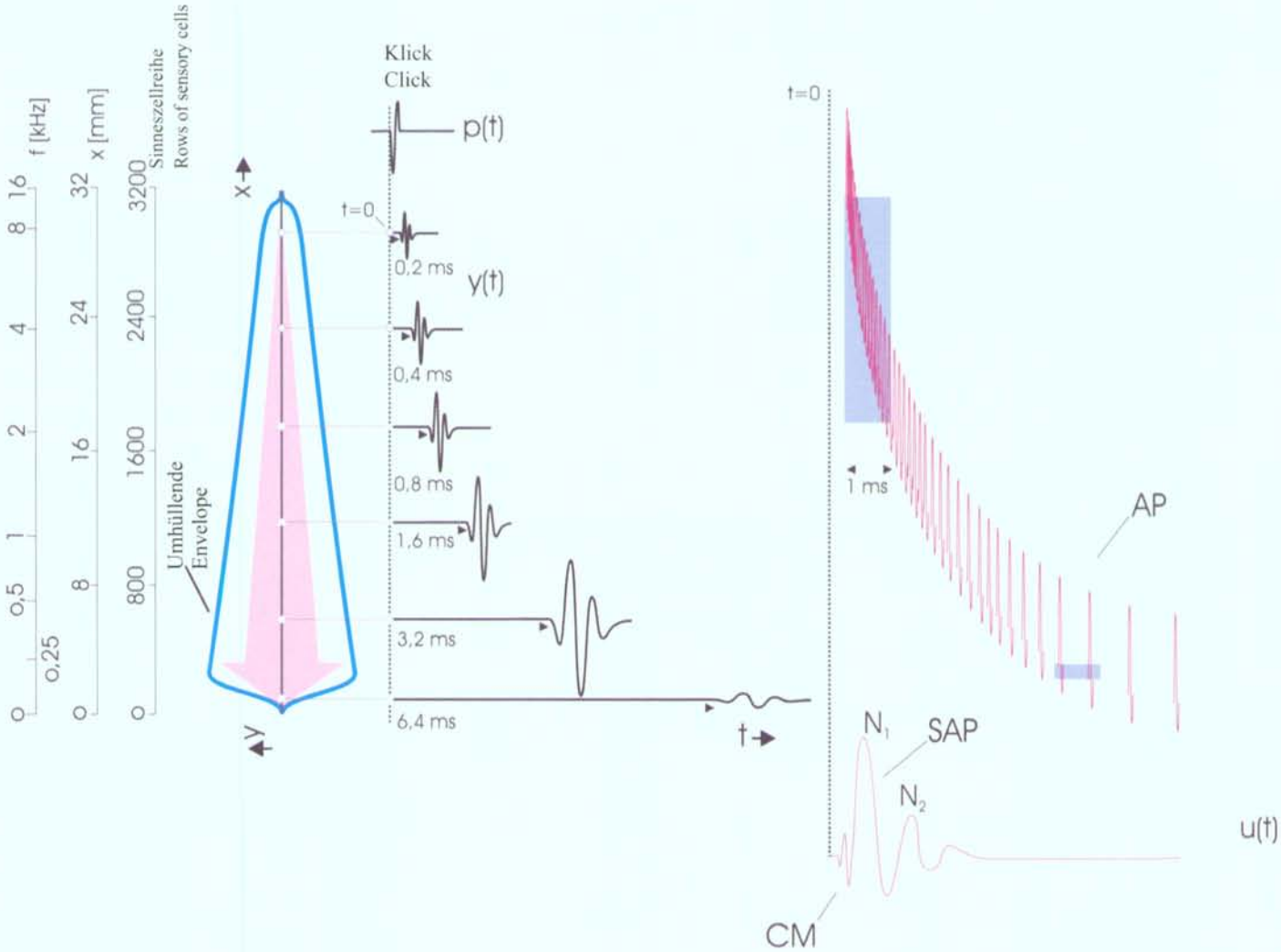

Abb. 8: Schematische Darstellung des Schwingungsverlaufs der Basilarmembran y(t) und der Auslösung der Aktionspotentiale AP an verschiedenen Orten in der abgewickelten Cochlea. Der Klickreiz am Trommelfell löst eine Welle in der Cochlea aus, die von basal nach apikal läuft (großer Pfeil). Als Folge der Frequenzdispersion und der Laufzeiteffekte bilden sich auf der Basilarmembran im basalen Bereich kurze Impulsantworten mit kleiner Latenz (0,2ms), im apikalen Bereich lange Impulsantworten mit großer Latenz (6,4 ms). Die Synchronisation der AP ist daher im basalen Bereich am größten. Die Bildung des Summenaktionspotentials (SAP) als Scharmittel der AP und des Cochleamikrophonpotentials (CM) als Scharmittel der Rezeptorpotentiale der äußeren und inneren Haarzellen erfolgt somit hauptsächlich über die Sinneszellen des basalen und medialen Cochleabereichs (nach Lehnhardt und Janssen in Lehnhardt/Laszig 2000).

Fig. 8: Schematic illustration of the oscillation course on the basilar membrane y(t) and the trigger of the action potentials AP at different places in the unwinded cochlea. The click stimulus at the tympanic membrane causes a travelling wave in the cochlea, which runs from basal to apical region (big arrow). As a result of frequency dispersion and delay effects short impulses with short latency (0,2 ms) occur in the basal region on the basilar membrane and long impulses with long latency (6,4 ms) in the apical region. Therefore the synchronisation of the AP is highest in the basal region. The generation of the compound action potential (CAP) as a mean of the AP and the cochlear microphonics (CM) as a mean of the receptor potentials of the outer and inner hair cells occurs mainly via the sensory cells in the basal and medial cochlear regions (from Lehnhardt and Janssen in Lehnhardt/ Laszig 2000).

Scherbewegung zwischen Tektorialmembran und Basilarmembran – mit gleicher Frequenz hin- und herbewegt werden und der Transduktionsprozess in der Sinneszelle einleigeleit wird. Die Periodendauer des Tones ist im zeitlichen Abstand der Aktionspotentiale kodiert. Dieser Mechanismus existiert bis mindestens 5 kHz (*Klinke* 1986). Periodendauer und Frequenz stehen im reziproken Zusammenhang, so dass sich aus dem Aktionspotential-Zeitmuster die Schallreizfrequenz rückrechnen lässt (Abb. 7 unten).

Für die Kodierung der Lautstärke sind zwei Mechanismen verantwortlich. Bei Erhöhung des Schallpegels dehnt sich der Erregungsbereich auf der Basilarmembran aus, so dass zum einen die Anzahl der erregten Sinneszellen wächst und zum anderen die Wahrscheinlichkeit der Aktionspotentialauslösung als Folge der Erhöhung der Auslenkungsamplitude zunimmt. Das bedeutet, dass mit steigender Lautstärke immer mehr Nervenfasern aktiviert werden und sich die Aktionspotentialrate der einzelnen Nervenfaser zunehmend erhöht.

Transiente Schallreizung

Bei Anregung des Ohres mit einem transienten Schallreiz (Klick), wie er zur Auslösung von Hirnstammpotentialen oder transintorisch evozierten otoakustischen Emissionen verwendet wird, läuft eine Wellenfront auf der Basilarmembran von der Schneckenbasis bis zur Schneckenspitze (Abb. 8, links). Die Laufzeit beträgt etwa 6 ms, wobei die Hälfte dieser Zeit zum Durchlaufen des letzten Sechstels der Basilarmembran benötigt wird (*Zwicker* und *Feldtkeller* 1967). Die Geschwindigkeit ist somit nicht konstant, sondern in der Schneckenbasis viel größer als in der Schneckenspitze. Wegen der exponentiell abnehmenden Geschwindigkeit der Wellenfront werden die apikal gelegenen Cochleaorte zunehmend später in Schwingungen versetzt.

Ein transienter Schallreiz erzeugt impulsförmige Schwingungen auf der Basilarmembran, wobei mit zunehmendem Abstand von der Schneckenbasis zunehmend mehr hochfrequente Signalanteile herausgefiltert und somit die Ein- und Ausschwingzeiten immer länger werden (Abb. 8, Mitte). Als Folge der ortsveränderlichen Einschwingvorgänge der Basilarmembran ergibt sich eine *ortsveränderliche* Synchronisation der Entladungen auf den Hörnervenfasern. Wegen der Laufzeiteffekte tritt im basalen Bereich der Cochlea eine sehr hohe, im apikalen Bereich eine sehr niedrige Synchronisation der Aktionspotentiale auf. Die ortsveränderliche Innervationsdichte der Nervenfasern ist ein weiterer Grund für die geringe Synchronisation im apikalen Bereich der Cochlea. Im apikalen Bereich ist die Innervationsdichte um den Faktor 3 kleiner als im medialen Bereich (460 zu 1380 Nervenfasern/mm, *Spoendlin* und *Schrott* 1989). Das Summenaktionspotential (SAP), das Scharmittel der Aktionspotentiale, spiegelt somit im wesentlichen die Entladungsaktivität basaler und medialer Nervenfasern wider (Abb. 8, rechts). Dies gilt auch für die Hirnstammpotentiale. Auch das Cochleamikrophonpotential (CM), das Scharmittel der Rezeptorpotentiale der Sinneszellen, wird im wesentlichen durch die basalen und medialen Sinneszellen generiert.

Als Konsequenz aus der Frequenzdispersion und den Laufzeiteffekten in der Cochlea ergibt sich, dass nur transiente Schallreize (Klicks) eine ausreichend hohe Synchronisation der Höhrbahnaktivität erzeugen, und dies vornehmlich im basalen Bereich der Cochlea. Auch bei Verwendung von tieffrequenten Tonimpulsen führt das hochfrequente Kurzzeitspektrum beim Ein- und Ausschalten des Reizes zur synchronisierten Entladungsaktivität im basalen Bereich der Cochlea. Selbst im Falle des mit einem 500- Hz-Tonimpuls ausgelösten Frequenzfolgepotentials ist nicht das schmalbandige Spektrum des Tones, sondern das breitbandige Spektrum der einzelnen Zyklen des Tones ausschlaggebend für die Synchronisation der Hörbahnaktivität (*Janssen* et al. 1991). Eine frequenzspezifische Auslösung von Hirnstammpotentialen oder die Erfassung von Tieftonhörresten ist daher ohne Maskierungsmaßnahmen nicht möglich. Auch die in Abhängigkeit von der Reizintensität auftretende Latenz- und Amplitudenänderung der Hirnstammpotentiale ist eher auf eine ortsabhängige Erregung der Sinneszellen als auf neurale Prozesse zurückzuführen (*de Boer* 1984, 1996; *Janssen* 1992).

Knochenleitung

Physiologisch gesehen ist die Knochenleitung ohne Bedeutung, da die Luftschallenergie nahezu zu 100 % vom Schädel reflektiert wird. Koppelt man jedoch Schwingungsenergie durch Aufsetzen eines Knochenhörers auf den Schädel direkt in das Innenohr ein, so lassen sich wie bei der Luftleitung Wanderwellen auf der Basilarmembran erzeugen und es kommt zur gleichen Frequenz-Orts-Transformation.

Wie *Békésy* (1955) nachweisen konnte, breiten sich Wanderwellen unabhängig vom Ort der Knochenschallanregung an der Labyrithkapsel immer von basal nach apikal aus. Die nahe Übereinstimmung der Laufzeiteffekte und der Frequenz-Orts-Transformation bei Luft- und Knochenleitung lässt sich heute durch den Vergleich von luft- und knochenleitungsevozierten Hirnstammpotentialen belegen (*Schratzenstaller* et al. 1999). Bei Anregung des Schädels mit einem Knochenhörer gelangt die Schallenergie auf zwei Wegen in das Innenohr, einmal über den Schädelknochen als *direkter* Knochenschall, zum anderen über den knöchernen Gehörgang und das Mittelohr als *osteotympanaler* Knochenschall (*Tonndorf* 1972). Der direkte Knochenschall entsteht durch Kompressions- und Dilatationsbewegung der Labyrinthkapsel, der osteotympanale Knochenschall durch den als Folge der Kompressions- und Dilatationsbewegung des Gehörgangs erzeugten Luftschall, der über den normalen Luftleitungsweg – also über das Mittelohr – in das Innenohr geleitet wird. Der Anteil dieses Luftschalls an der Energiebilanz ist klein und ist, abgesehen von sehr niedrigen Frequenzen (<200 Hz), vernachlässigbar (*Tonndorf* und *Khanna* 1972).

Die *Carhart-Mulde* bei der otosklerotischen Fixation des Steigbügels ist daher eher auf eine Phasenauslöschung zwischen dem über die Labyrinthkapsel eingekoppelten direkten Knochenschall und seinen als Folge der erhöhten Impedanz des Steigbügels auftretenden Reflexionen zurückzuführen, als auf eine Phasenauslöschung zwischen direktem und osteotympanalem Knochenschall.

In der Audiometrie ist die Knochenleitung von Bedeutung, da durch Einkopplung der Schallenergie in die Innenohrlymphe mittels Knochenleitungshörer die Innenohrfunktion unter Ausschluss des Mittelohres geprüft werden kann.

Cochleärer Verstärker

Die von *Békésy* am Felsenbeinpräparat gemessene Basilarmembranschwingung war linear, d. h. ihre Form war nicht abhängig vom Reizpegel und zeigte nur eine schwache Frequenzabstimmung. Die »passive« oder tote Cochlea weist daher nicht die Eigenschaft extrem steiler Filter auf und kann daher nicht die scharfe Frequenzabstimmung primärer afferenter Neurone erklären. Die heute am lebenden Ohr mit der Mößbauertechnik oder der Laser-Dopplervibrometrie gemessenen Schwingungen der Basilarmembran bestätigen zwar die Existenz der Wanderwelle, zeigen aber einen wesentlichen qualitativen und quantitativen Unterschied. Sie sind extrem nichtlinear und weisen eine Frequenzabstimmung auf, die sich mit der afferenter Neurone deckt (*Johnstone* et al. 1986; *Rhode* 1971; *Ruggero* et al. 1997). Dies lässt darauf schließen, daß die hohe Sensitivität und das hohe Frequenzauflösungsvermögen weitgehend auf mechanischen Schallverarbeitungsprozessen in der Cochlea basiert.

Die seit *Békésy* aufgestellte Hypothese eines der Basilarmembran folgenden *neuralen* Filters zur Erklärung der Diskrepanz zwischen der Trennschärfe der passiven Cochlea und den neuralen Tuningkurven ist heute obsolet. Der englische Physiker *Gold* (1948) war der einzige, der damals nicht an einen nachgeschalteten neuralen Prozess glaubte. Er war schon damals davon überzeugt, dass aktive nichtlineare mechanische Prozesse in der Cochlea Ursache für die hohe Trennschärfe und die große Dynamik des Ohres sind. Kraft seiner Autorität verhinderte jedoch *Békésy* die Weiterentwicklung des Gedankenmodells von *Gold* (*Gold* 1988). Seit der Entdeckung des cochleären Verstärkers wissen wir, daß *Gold* recht hatte.

Wegen seiner starken Nichtlinearität besitzt das Ohr mit 3 % einen außerordentlich hohen Klirrfaktor (Maß für Verzerrung). Die Verzerrungen sind so groß, dass zum einen Töne entstehen, die nicht im Originalstimulus enthalten sind, zum anderen tritt das Phänomen auf, dass bei der Zweitonanregung der eine Ton den anderen auslöschen kann, wenn der Frequenzabstand zu klein wird (Zweitonunterdrückung, *Smoorenburg* 1972; *Dallos* et al. 1980). Begleiterscheinung dieser starken mechanischen Verzerrung des Innenohres sind die otoakustischen Emissionen, insbesondere die Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen, die bei der Zweitonanregung bei Einstellung eines bestimmten Frequenzverhältnisses (f2/f1 = 1,2) entstehen.

Die Entdeckung der otoakustischen Emissionen (*Kemp* 1978) brachte nicht nur eine völlig neue Methode der Hördiagnostik hervor, sie veränderte auch das bisherige Denken über die Schallverarbeitung im Innenohr. Vieles spricht dafür, dass die *äußeren* Haarzellen, die als Generatoren der otoakustischen Emissionen angesehen werden, mechanische Verstärker sind, die in einem komplexen Zusammenspiel mit den Stützzellen, der Basilarmembran und der Tektorialmembran die Mechanik zur Ansteuerung der eigentlichen Hörrezeptoren – der *inneren* Haarzellen – empfindlicher macht und schärfer abstimmt (Übersicht: *Dallos* 1992; *Klinke* 1987; *Zenner* 1994; *Patuzzi* 1996). Es wird heute angenommen, dass die äußeren Haarzellen in einem Rückkoppelungsprozess mit der Basilarmembran den adäquaten Reiz der inneren Haarzellen erhöhen (cochleärer Verstärker). Die spontanen otoakustischen Emissionen (SOAE) werden als Beweis für die Existenz einer Energiequelle in der Cochlea angeführt (*Wilson* 1980). Jedoch werden SOAE auch in Ohren von Nichtsäugern gefunden, bei denen kein aktiver Prozess nachgewiesen werden konnte (*Manley* und *Taschenberger* 1993).

Die Schlüsselentdeckung zur Annahme eines Cochleären Verstärkers war, dass äußere Haarzellen bei elektrischer Stimulation wie ein Piezokristall ihre Form verändern (*Brownell* 1983; *Brownell* et al. 1985; *Zenner* 1986; *Ashmore* 1987). Diese elektro-motilen Antworten sind vornehmlich Längenänderungen des Zellkörpers von bis zu 5 %. Die Antworten sind nichtlinear und sind bei Schallfrequenzen bis zu 24 kHz nachgewiesen worden (*Dallos* und *Evans* 1995). Bei Schädigung äußerer Haarzellen (Anoxie, Schalltrauma und Ototoxen) geht die hohe Trennschärfe und die Sensitivität des Gehörs verloren (*Johnstone* et al. 1986; *Libermann* und *Dodds* 1984). Auch die otoakustischen Emissionen, als Nebenprodukte des nichtlinearen Verstärkungsprozesses, sind dann nicht mehr registrierbar (*Brown* et al. 1989; *Kemp* und *Brown* 1984; *Mills* und *Rubel* 1994).

Rekruitment

Das Rekruitmentphänomen kann heute mit der Nichtlinearität der Cochleamechanik erklärt werden. Bei normaler Funktion äußerer Haarzellen (aktive Cochlea) findet in der Cochlea eine kompressive nichtlineare Schallverarbeitung statt, wobei der große Dynamikbereich des Schallsignals am Trommelfell auf einen kleineren Dynamikbereich abgebildet wird. Als Folge hiervon antwortet die Basilarmembran bei kleinen Reizintensitäten mit einem überproportionalen Anwachsen der Auslenkung (Verstärkung), bei mittleren Reizintensitäten kommt es zur Sättigung, d. h. trotz Erhöhung des Schallpegels bleibt die Auslenkung der Basilarmembran nahezu konstant. Gegenüber einem linearen, passiven Übertragungsverhalten ergibt sich durch diese Dynamikkompression ein deutlicher Zuwachs an Sensitivität und Trennschärfe (s. blaue Kurven in Abb. 9).

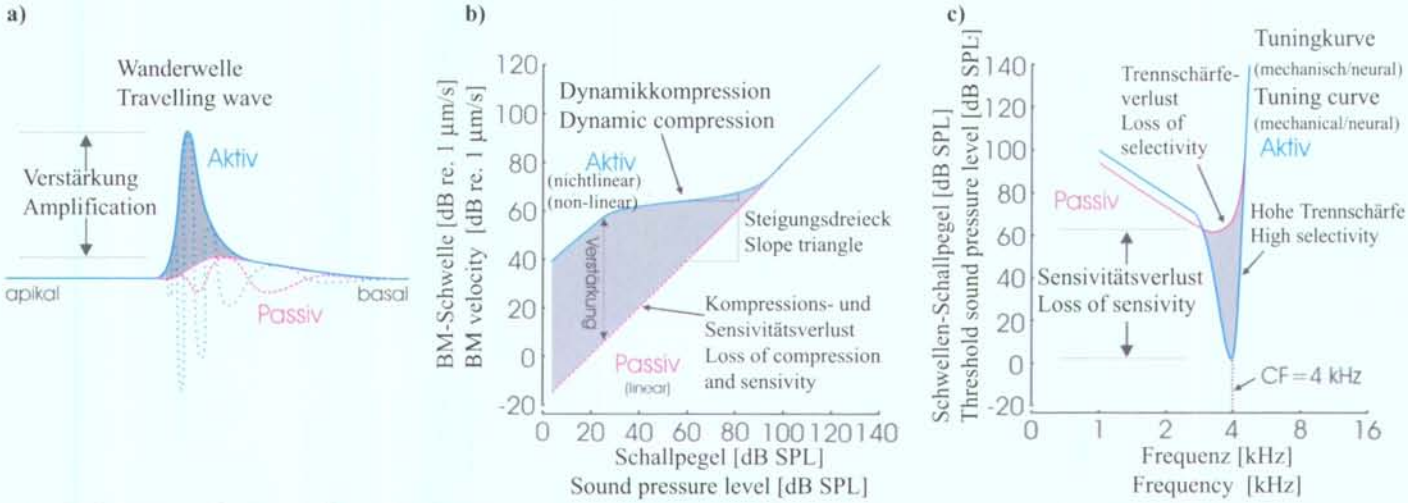

Abb. 9: Schematische Darstellung der aktiven und passiven Wanderwelle und ihre Auswirkung auf die Dynamik und die Trennschärfe der Basilarmembran (BM). Bei intakten äußeren Haarzellen ist die Ausbauchung der Basilarmembran hoch und schmal (aktiv), bei Verlust äußerer Haarzellen ist sie flach und breit (passiv) (a). Bei kleinen Schallpegeln kommt es bei der aktiven Kochlea zu einem nichtlinearen Anwachsen der BM-Schnelle (Dynamikkompression) und führt damit zu einer hohen Trennschärfe (Spitze der Tuningkurve), bei hohen Schallpegeln verhalten sich Schallpegel und BM-Schnelle linear und die Tuningkurve öffnet sich (b u. c, blaue Kurven). Bei der passiven Cochlea – bei Verlust äußerer Haarzellen – ergibt sich im gesamten Pegelbereich ein linearer Zusammenhang zwischen Schallpegel und BM-Schnelle (Kompresssionsverlust) und daraus resultierend ein Verlust an Sensitiviät und Trennschärfe (b u. c, rote Kurven). Am vergrößerten Steigungsdreieck lässt sich das Rekruitment ablesen (nach Lehnhardt und Janssen in Lehnhardt/Laszig 2000).

Fig. 9: Schematic illustration of the active and passive travelling wave and its effect on the dynamics and the frequency selectivity of the basilar membrane (BM). With intact outer hair cells, the displacement of the basilar membrane is high and narrow (active), with the loss of outer hair cells, it is flat and wide (passive) (a). At low sound pressure levels a nonlinear growth of the BM velocity occurs in the active cochlea (dynamic compression) and leads to a high selectivity (peak of the tuning curve), at high sound pressure levels the sound pressure levels and the BM velocity behave linearly and the tuning curve opens (b and c, blue curves). In the passive cochlea – when outer hair cells are lost – a linear correlation between sound pressure level and BM velocity occurs over the whole level range (loss of compression) and results in a loss of sensitivity and selectivity (b and C, red curves). From the extended slope triangle the recruitment can be seen (from Lehnhardt and Janssen in Lehnhardt/Laszig 2000).

Bei einem Verlust äußerer Haarzellen (passive Cochlea) fällt der Verstärkungsprozess aus und die Basilarmembran nimmt lineares Verhalten an, d. h. mit wachsendem Schallpegel ergibt sich ein gleichmäßiges Anwachsen der Basilarmembranauslenkung. Um die Basilarmembran mit einer für den sensorischen Transduktionsprozess der inneren Haarzelle ausreichend großen Amplitude auszulenken, müssen jetzt sehr viel höhere Schallpegel appliziert werden. Die Folge dieses Kompressionsverlustes ist, dass das Gehör unempfindlicher wird, und die hohe Trennschärfe verloren geht (s. rote Kurven in Abb. 9).

Zur Wahrnehmung einer Lautheitsänderung bei mittleren Lautstärken ist daher bei normaler Hörfunktion eine sehr viel größere Zunahme des Schallpegels erforderlich als bei gestörter Hörfunktion (Rekruitment). Bei sehr hohen Lautstärken verhalten sich das kranke und das gesunde Ohr wieder gleich, welches als Lautheitsausgleich empfunden wird. Die heutige Rekruitmenthypothese geht demnach von einer Funktionsstörung äußeren Haarzellen aus. Die inneren Haarzellen sind dabei nicht betroffen, so dass eine normale Schallverarbeitung bei hohen Schallpegeln, also im eigentlichen Arbeitsbereich der inneren Haarzellen stattfinden kann.

Sensorische Transduktion

Die Hörsinneszellen, äußere und innere Haarzellen, wandeln Schall in Strom um, wenn ihre Stereozilien zwischen der Tektorialmembran und der Reticula lamina hin- und herbewegt werden. Dabei tritt in den Sinneszellen eine reizsynchrone Änderung des Rezeptorpotentials auf (*Russell* 1983). Bei den inneren Haarzellen induziert die Änderung des Rezeptorpotentials die Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt und so die Auslösung von Aktionspotentialen in den afferenten Ner-

venfasern. Bei den äußeren Haarzellen führt sie zur Kontraktion und Elongation des Zellkörpers, wodurch die Schwingungen der Basilarmembran und damit der adäquate Reiz der inneren Haarzelle verstärkt werden.

Die molekulare Basis der *Motilität* der äußeren Haarzellen wird im Zellplasma der Membran gesehen (*Brownell* et al. 1985; *Zenner* 1986). Es wird vermutet, daß die transmembranale Potentialdifferenz von 155 mV (Endolymphe = 85 mV, äußere Haarzelle = -70 mV (s. Abb. 5)) die treibende Kraft der Moterelemente in der basolateralen Membran ist (*Santos-Sacci* und *Dilger* 1988; *Dallos* und *Evans* 1995). Die hohe axiale Steifigkeit der Membran ($3x10^{-3}$ N/m) macht die Zelle zu einer Feder, mit der die Kräfte auf das Corti-Organ übertragen werden (*Holley* and *Ashmore* 1988). Als Beweis für die kontraktilen Eigenschaften der äußeren Haarzellen wird das Vorhandensein von Proteinfilamenten (Actin) im Zellkörper, an der Kutikula und an den Stereozilien angeführt (*Flock* 1986; *Hudspeth* 1985).

Corey und *Hudspeth* (1979) vermuteten aufgrund von Ionenaustauschversuchen in der Endolymphe des Frosches K+-Ionen als Träger des Transduktionsstromes, die als Folge der großen

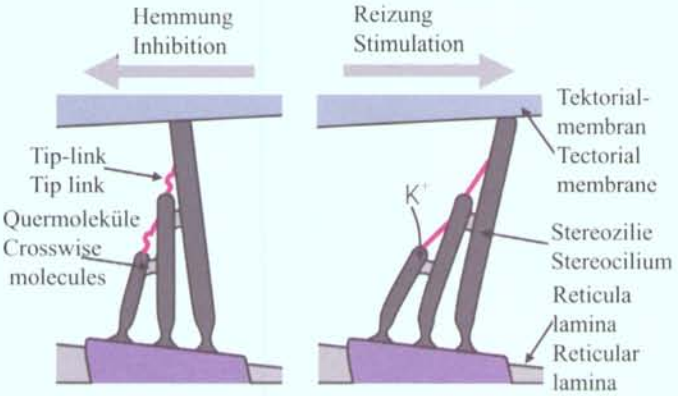

Abb. 10: Postulierte Stereozilien-Bewegung und Öffnung der Ionenkanäle bei akustischer Reizung (modifiziert nach Pickles et al. 1984). In der Sogphase des Reizes werden die Stereozilien nach außen verbogen. Es kommt zu einer Anspannung der Tip-links und damit zur Öffnung der Ionenkanäle an den Spitzen der Stereozilien (Reizung). In der Druckphase des Reizes werden die Stereozilien in Gegenrichtung deflektiert und die Ionenkanäle geschlossen (Hemmung).

Fig. 10: Postulated stereocilia movement and opening of the ionic canals by acoustical stimulation (modified from Pickles et al. 1984). In the rarefaction phase of the stimulus the stereocilia are bent outwards. The result is a strain on the tip links and therefore the opening of the ionic canals at the tips of the stereocilia (Stimulation). In the condensation phase of the stimulus the stereocilias are deflected in the opposite direction and the ionic canals are closed (inhibition).

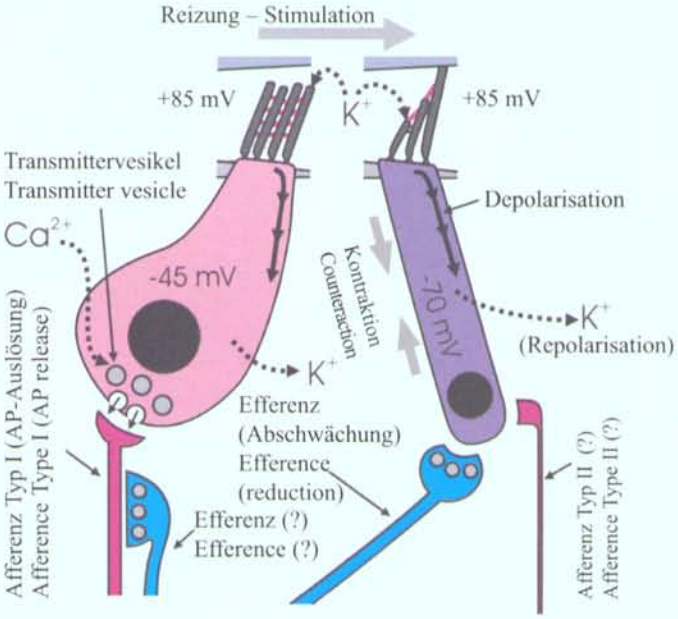

Abb. 11: Sensorische Transduktion. Bei Deflektion der Stereozilien werden Ionenkanäle geöffnet, was zum Einstrom von K+-Ionen aus der Endolymphe in das Zytoplasma der Haarzelle führt. Durch die hierdurch ausgelöste Membrandepolarisation kommt es bei der inneren Haarzelle zum Einstrom von Calciumionen aus der Corti-Lymphe (Perilymphe) und damit zur Freisetzung von Neurotransmittern im synaptischen Spalt. Das hierdurch aufgebaute Generatorpotential führt zur Auslösung eines Aktionspotentials in der afferenten Nervenfaser. Bei der äußeren Haarzelle führt die Depolaristaion zur Kontraktion des Zellkörpers. Die Depolarisation steigert gleichzeitig die Öffnungswahrscheinlichkeit von kalziumspezifischen Kanälen in der Zellwand und erlaubt die Repolarisation der Zelle in der Rückschwingphase der Stereozilien (modifiziert nach Dallos 1992).

Fig. 11: Sensoriy transduction. When the stereocilias are deflected, the ionic canals open, which leads to a streaming in of the K+-ions from the endolymph into the cytoplasm of the hair cell. This causes a membrane depolarisation which leads to a stream of calcium iones from the Cortilymph (perilymph) into the inner hair cell, and because of this, to a release of neurotransmitters into the synaptical gap. This builds up a generator potential which causes the triggering of an action potential in the afferent nerve fibre. In the outer hair cell, the depolarisation causes a contraction of the whole cell body. The depolarisation increases the probability of calcium specific canals opening in the cell membrane and allows the repolarisation of the cell during the phase when the stereocilia swing back (modified from Dallos 1992).

Potentialdifferenz zwischen der Endolymphe und dem Inneren der Haarzelle durch die apikale Zellmembran hindurchtreten und die Sinneszelle durch die laterobasale Zellmembran wieder verlassen.

Crawford und *Fettiplace* (1981) konnten zeigen, dass es sich hierbei um spannungsgesteuerte Ionenkanäle handelt. Mit Hilfe der Patch-clamp-Methode fanden *Lewis* und *Hudspeth* (1983) an isolierten Haarzellen des Froschsakkulus Calciumkanäle. Calcium, so vermuten die Autoren, dient der Freisetzung von für die Auslösung von Aktionspotentialen erforderlichen Neurotransmittern (möglicherweise Glutamat).

Um hohe Schallfrequenzen zu verarbeiten, muss der Tranduktionsprozess mit hoher Geschwindigkeit arbeiten. Es wird daher diskutiert, dass die *Transduktionskanäle* nicht durch chemische Boten, sondern mechanisch geöffnet werden (*Hudspeth* 1989). Die Stereozilien besitzen transmembrane Ionenkanäle. Es wird spekuliert, dass durch Zug der zwischen den Streozilien befindlichen *Tip-links* Ionenkanäle an der Spitze der Stereozilien geöffnet werden (Abb. 10). Die heutige Vorstellung von der mechanoelektrischen Transduktion der Hörsinneszellen zeigt Abb. 11.

Neuronale Verarbeitung

Der Informationsfluss vom Innenohr zum auditiven Kortex läuft über die etwa 30 000 Hörnervenfasern, in denen als Folge der mechano-elektrischen Umwandlung des Schallreizes in der Sinneszelle Aktionspotentiale (AP) ausgelöst werden. Die Spontanaktivität (unregelmäßige Auslösung von AP ohne Reiz), die Sättigungsentladungsrate (maximale Anzahl von AP) und die Frequenzabstimmung sind von Nervenfaser zu Nervenfaser unterschiedlich (*Kiang* et al. 1965, *Evans* 1975).

Die Spontanaktivität einzelner Nervenfasern liegt zwischen 1 AP/s und etwa 100 AP/s. Die Fasern mit hoher Spontanaktivität sind am empfindlichsten. Die Sättigungsentladungsraten können bis zu 300 AP/s betragen. Mit zunehmendem Schallpegel steigt die Entladungsrate der Faser an. Bei Frequenzen nahe der charakteristischen Frequenz der Faser erfolgt ein rascher Anstieg bei kleinen Schallpegeln, bei weiter entfernten Frequenzen ist der Anstieg langsamer und zeigt sich erst bei hohen Pegeln. Eine einzelne Nervenfaser besitzt einen Dynamikbereich von nur 40 dB. Das bedeutet, dass der große Dynamikbereich des Ohres von über 120 dB nicht über eine einzelne Nervenfaser übertragen werden kann. Die Kodierung der Lautstärke muss daher über zusätzlich aktivierte Fasern erfolgen.

Die *neurale Tuningkurve* charakterisiert die Frequenzabhängigkeit der Nervenfaser. Die neurale Tuningkurve der Nervenfaser hat wie die mechanische Tuningkurve der Basilarmembran oder die elektrische Tuningkurve der Haarzelle (Rezeptorpotential) einen V-förmigen Verlauf, mit einer steilen hochfrequenten und einer weniger steilen tieffrequenten Flanke (s. Tuningkurve in Abb. 9). Der tiefste Punkt der Tuningkurve, nämlich die Frequenz, bei der der kleinste Schallpegel zur Erhöhung der Spontanaktivität führt, wird als charakteristische Frequenz (CF) bezeichnet. Die an verschiedenen Nervenfasern mit verschiedenen Bestfrequenzen aufgenommenen Tuningkurven geben die unterschiedliche Frequenzabstimmung an verschiedenen Orten der Cochlea wieder. Eine Tuningkurve erhält man, wenn man für verschiedene Frequenzen *den* Schalldruckpegel ermittelt und aufzeichnet, der zu einer Erhöhung der Spontanaktivität um einen kleinen konstanten Wert führt.

Die Auslösung der AP ist ein alles-oder-nichts Ereignis, d. h. es muss eine bestimmte Auslenkung der Basilarmembran bzw. der Stereozilie erreicht werden, um die Sinneszelle und damit die Nervenfaser zu aktivieren. Ob eine AP-Auslösung stattfindet, ist aber nicht nur von der Amplitude des Reizes, sondern auch davon abhängig, wann die letzte AP-Auslösung erfolgte. Wegen der Refraktäreigenschaft der Nervenfaser (absolute Refraktärzeit = 0,75 ms, relative Refraktärzeit 3,5 ms, *Gaumond* et al. 1982) ist bei hochfrequenten Sinustönen eine Auslösung der AP trotz reizsynchroner Deflektion der Stereozilie nicht in allen Reizzyklen möglich, so dass der Zeitabstand zwischen den APs dem ganzahligen Vielfachen der Periodendauer des Reizes entspricht. Bei tieffrequenten Sinustönen ist zumindest bei hohen Reizpegeln eine AP-Auslösung in allen Reizzyklen möglich, so dass der Zeitabstand zwischen den APs und die Periodendauer des Sinustons gleich sind (s. Abb. 7).

Die Innervation der Haarzellen ist unterschiedlich (*Spoendlin* 1969). Die inneren Haarzellen haben eine sehr starke *afferente* Innervierung (95 %), die äußeren Haarzellen haben eine sehr starke *efferente* Innervierung. Das efferente System hat wahrscheinlich die Aufgabe, die mikromechnanischen Prozesse im Corti-Organ über die äußeren Haarzellen zu steuern und damit auf die inneren Haarzellen einzuwirken (*Libermann* et al. 1996). Zweck dieser efferenten Inhibition könnte die verbesserte Signalerkennung im Störgeräusch sein.

Pathophysiologische Aspekte

Akustisches Trauma

Akustische Traumata (Knalltrauma, akute und chronische Lärmtraumata) sind Folge einer mechanisch induzierten Störung der Haarzellfunktion (*Beck* 1984; *Lehnhardt* 1984; *Schuknecht* 1993; *Axelson* et al. 1996). Dies kann die Stereozilien betreffen, die Tip-links oder die Quermoleküle, die die Stereozilien verbinden oder den Zellkörper (s. Abb. 10). Bei extrem hohem Schalldruck können auch die Tektorialmembran, die Reticula lamina, die Stützzellen und die Nervenendigungen beschädigt werden. Welche Schädigungen auftreten und welchen Hörverlust sie nach

sich ziehen ist abhängig von der Expositionszeit, dem Spitzenschalldruck, der Art des Schalles (Dauerschall oder Transient) und der Vulnerabilität des Ohres. Das schwächste Glied in der mechanischen Kette sind die Stereozilien mit ihren Tip-links und ihren Quermolekülen. Die Tip-links und die Quermoleküle können abreißen, die Stereozilien können an Steifigkeit verlieren und mit den Nachbarstereozilien verklumpen oder abreißen (*Tilney* et al. 1982). Der Zellkörper kann anschwellen oder völlig degenerieren. In allen Fällen ist der sensorische Transduktionsprozess behindert oder ausgeschaltet.

Wenn auch die äußeren Haarzellen in der Regel zuerst betroffen sind (*Spoendlin* 1971; *Lim* 1976), so findet man bei längerer Lärmexposition mit moderater Intensität Schädigungen der inneren Haarzellen bei intakten äußeren Haarzellen oder Schädigungen der inneren und der äußeren Haarzellen (*Canlon* 1988). Bei Schädigung der äußeren Haarzellen geht der scharf abgestimmte Teil der neuralen Tuningkurve verloren (s. Abb. 9, rote Kurven). Bei einer Schädigung der inneren Haarzellen ist die Tuningkurve nach oben verschoben (*Libermann* und *Dodds* 1984). Streng genommen bedeutet dies, dass ein Sensitivitätsverlust aber kein Trennschärfeverlust auftritt (nicht in Abb. 9 gezeigt).

Begleiterscheinung eines akustischen Traumas ist meist ein vorübergehender oder persistierender Tinnitus. Die beginnende Lärmschwerhörigkeit drückt sich im Tonschwellenaudiogramm als Hochtonsenke bei 4 kHz aus. Dies hat den Grund darin, dass das menschliche Gehör bei 4 kHz am empfindlichsten ist. Mit zunehmender Lärmschwerhörigkeit dehnt sich der Hörverlust auf die hohen und dann auf die mittleren Frequenzen aus.

Epidemiologische Studien an Jugendlichen, die noch keiner beruflichen Lärmbelastung ausgesetzt sind, zeigen, dass die Inzidenz irreversibler Innenohrschäden als Folge von Freizeitlärm zunimmt. Als Ursachen hierfür werden der Konsum zu lauter Musik (Walkman, Diskothek, Rockkonzert u. ä.), die weite Verbreitung lauter Kinderspielzeuge (z. B. Pistolen, Knallfrösche) und die Verwendung von Feuerwerkskörpern angesehen (*Zenner* et al. 1999).

Mit Hilfe von DPOAE-Wachstumsfunktionen lassen sich der Sensitiviäts- und Kompressionsverlust lärmgeschädigter äußerer Haarzellen in eng umschriebenen Bereichen der Cochlea erfassen (*Kummer* et al. 1998; *Janssen* et al. 1998). Näheres s. Teil III.

Endolymphatischer Hydrops

Der endolymphatische Hydrops entsteht durch eine Zunahme des Lymphvolumens in der Scala media. Als Folge der Volumenzunahme werden zunächst die weiche Reissnersche Membran, bei ausgeprägter Volumenzunahme auch die steifere Reticula lamina und die Basilarmembran aus ihrer Ruhelage verschoben. Die statische Auslenkung der Membranen führt wahrscheinlich zu einer anhaltenden Verschiebung der Tektorialmembran und der Stereozilien, wodurch die sensorische Transduktion verändert wird (*Tonndorf* 1976), vor allem im apikalen Bereich der Cochlea, wo die Basilarmembran weniger steif ist und sich daher weiter auslenken lässt. Der Hydrops drückt sich im Tonschwellenaudiogramm daher zunächst als Tieftonhörverlust, im fortgeschrittenen Stadium als Hörverlust im tiefen und mittleren Frequenzbereich aus.

Die Entstehung des Hydrops wird mit einer fehlerhaften Endolymphproduktion durch Störung der Elektrolytregulation, einer Störung der Endolymphpresorption im Saccus endolymphaticus oder eines Verschlusses des Ductus endolymphaticus erklärt (*Arnold* und *Altermatt* 1995).

Der Hydrops und – als dessen Folge – die Ruptur der Reissnerschen Membran werden als morphologisches Korrelat der *Menièreschen Erkrankung* (Morbus Menière) angenommen (*Schuknecht* 1993; *Hamann* und *Arnold* 1999). Vor allem wird die durch die Ruptur ausgelöste Durchmischung der natriumreichen Perilymphe mit der kaliumreichen Endolymphe und die damit verbundene Kaliumintoxikation der cochleären und labyrinthären sensorischen und neuralen Strukturen als Erklärung für die beim M. Menière auftretenden akuten Schwindelanfälle angeführt (*Jahnke* 1977; *Morgenstern* 1985).

Die Volumenzunahme der Endoloymphe dient auch der Erklärung der *Diplakusis*, der Störung der Tonhöhenempfindung (*Meyer zum Gottesberge* 1966). Bei der Diplakusis kann der Tonhöhenunterschied beim Vergleich beider Ohren bis zu mehreren 100 Hz betragen. Die Tonhöhenempfindung kann sowohl zu tiefen als auch zu hohen Frequenzen verschoben sein. Für die Verschiebung zu hohen Frequenzen wird die Versteifung der Cochleamechanik als Folge einer Änderung der Viskosität, für die Verschiebung zu tiefen Frequenzen wird die mit der Volumenzunahme einher gehende Erhöhung der Masse verantwortlich gemacht. Je nach Überwiegen der Masse oder der Steife ist die Basilarmembran tiefer oder höher abgestimmt und die Frequenz-Orts-Transformation nach apikal oder basal verschoben.

Durchblutungsstörungen

Das Innenohr wird über die Ateria labyrinthi mit Blut versorgt, wobei die stark muskulären Konvolute im Modiolus an der Regulation der Durchblutung beteiligt sind (*Maass* 1982). Werden im Tiermodell die Modiolusgefäße unterbrochen, gehen die Haarzellen zugrunde (*Jahnke* und *Gorgas* 1974). Eine Unterbrechung der Ateria labyrinthi führt zur Degeneration des gesamten Innenohres (*Lehnhardt* 1984). Bei Anoxie werden die otoakustischen Emissionen supprimiert, was auf eine hohe Empfindlichkeit des Transduktionsprozesses der Haarzellen gegenüber Sauerstoffmangel hinweist (*Kemp* und *Brown* 1984). Der endolymphatische und perilymphatische Sauerstoffpartialdruck vermindert sich bei Exposition mit Sinustönen oberhalb einer Schallpegels von 120 dB SPL. Impulslärm verursacht einen weitaus größeren intracochleären pO_2-Abfall als Sinustöne (*Lamm* et al. 2000).

Die heutige Modellvorstellung des *Hörsturz* geht von einer viralen und/oder vaskulären Genese aus (*Lehnhardt* 1958, 1984), konnte jedoch bislang tierexperimentell nicht eindeutig belegt werden (*Schuknecht* und *Donavan* 1986). Als weitere Pathomechanismen werden virale Infektionen (*Jaffe* 1978), immunpathologische Prozesse durch Antikörper (*Arnold* et al. 1985) oder spezifisch sensibilisierte Lymphocyten (*Gloddek* und *Harris* 1989) sowie Stoffwechselstörungen angenommen.

Ototoxische Innenohrschwerhörigkeit

Toxische Schäden des Innenohres treten auf bei Infektionskranheiten (Grippeotitis, Mumps, Meningitis, Zoster oticus, Borreliose), Stoffwechselstörungen (bei Schilddrüsen-, Leber- oder Nierenerkrankung) und ototoxischen Medikamenten (Cytostatica, Schleifendiuretika, Aminoglykosid-Antibiotika) (s. *Lehnhardt* 1984). Bei hohen Dosen kann es zu irreparablen Haarzellschädigungen kommen. Die Haarzelle kann dabei direkt oder indirekt durch eine Funktionseinschränkung der Stria vascularis als Energielieferant der äußeren Haarzellen betroffen sein. Wird nämlich die für die sensorische Transduktion der Haarzelle erforderliche Ionenzusammensetzung verändert, so resultiert eine Schwerhörigkeit als Folge einer Sinneszellstörung oft begleitet mit einem Tinnitus.

Tinnitus

Tinnitus kann als Folge einer Störung peripherer Schallverarbeitungsmechanismen entstehen, durch Schädigung der Sinneszellen oder durch fehlerhafte Reizleitung an den afferenten Nervenfasern. Nur in seltenen Fällen wird er durch eine mangelnde Innenohrdurchblutung generiert. Tinnitus kann auch zentral als Folge organischer Veränderungen durch einen Hirntumor oder bei der multiplen Sklerose generiert werden (*Hesse* in *Lehnhardt/Laszig* 2000). Mit Hilfe von DPOAE-Wachstumsfunktionen kann eine spezifische Schädigung äußerer Haaarzellen im Frequenzbereich des Tinnitus nachgewiesen werden, vor allem beim akuten Tinnitus, und dies sowohl beim lärminduzierten Tinnitus (*Janssen* et al. 1998) als auch beim aspirininduzierten Tinnitus (*Janssen* et al. 2000). Näheres s. Teil III.

Der Entstehung einer Innenohrschwerhörigkeit, ihrer spontanen Rückbildung, ihrer Persistenz und Progredienz liegen multifaktorielle Pathomechanismen zugrunde, die nur punktuell und hinsichtlich ihrer kausalen Zusammenhänge noch nicht ausreichend erforscht sind.

Danksagung: Für die Durchsicht des Manuskriptes danke ich Manfred Kössl und Kerstin Lamm.

Literatur/References

Allen JB (1980) Cochlear micromechanics – a physical model of transduction. J Acoust Soc Am 1660–1670

Arnold W, Altermatt HJ (1995) The significance of the endolymphatic sac and its possible role in Menière's disease. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl. 519, 36–42

Arnold W, Altermatt HJ, Gebbers JO, Pfaltz CR (1985) Zur Immunopathologie des Innenohres. Z Laryngol Rhinol Otol 64, 252–261

Ashmore JF (1987) A fast motile event in outer hair cells isolated from the guinea pig cochlea. J Physiol 323–347

Axelsson A, Borchgrevink HM, Hamernik RP, Hellström PA, Henderson D, Salvi RJ (Eds) (1996) Scientific basis of noise-induced hearing loss. Thieme Medical Press, New York 1996

Beck C (1984) Pathologie der Innenohrschwerhörigkeiten. Arch Oto-Rhino-Laryngol Suppl. 1, 1–57

Békésy Gv (1942) Über die Schwingungen der Schneckentrennwand beim Präparat und Ohrenmodell. Akust Zeits 173–186

Békésy Gv (1943) Über die Resonanzkurve und die Abklingzeit der verschiedenen Stellen der Schneckentrennwand. Akust Zeits 66–76

Békésy Gv (1960) Experiments in hearing. Krieger, MGraw-Hill, New York (1960); Huntington, New York, reprint (1980)

Békésy Gv (1955) Paradoxical direction of wave travel along the cochlear partition. J Acoust Soc Am 27, 155–161

Brown AM, McDowell B, Forge A (1989) Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. Hear Res 42, 143–156

Brownell WE (1983) Observations on a motile response in isolated outer hair cells. In: Webster WR, Aitkin LM (eds.) Mechanism of hearing. Monash University press, Clayton, Australien, 5–10

Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, de Ribaupierre Y (1985) Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. Science 227, 194–196

Canlon B (1988) The effect of acoustic trauma on the tectorial membrane, stereocilia, and hearing sensitivity. Scand Audiology, Suppl. 27

Corey DP, Hudspeth AJ (1979) Ionic basis of the receptor potential in a vertebrate hair cell. Nature 281, 675–677

Corti A (1851) Recherches sur l'organe de l'ouïe des mammifères. Zeitschr. wiss. Zool. (3), 109–169

Crawford AC, Fettiplace R (1981) Non-linearities in the responses of turtle hair cells. J Physiol (London) 315, 317–338

Dallos P (1996) Overview: Cochlear Neurobiology. In: *Dallos P, Popper AN, Fay RR* (eds.): The Cochlea. Springer, New York, 1–43

Dallos P (1992) The active cochlea. J Neurosc 12, 4575–4585

Dallos P, Evans BN (1995) High-frequency motility of outer hair cells and the cochlear amplifier. Science 267, 2006–2009

Dallos P, Harris DM, Relkin E, Cheatham MA (1980) Two-tone suppression and intermodulation distortion in the cochlea: effect of outer hair cell lesions. In: van den Brink G, Bilsen FA (eds.). Delft University Press, 242– 249

de Boer E (1984) Auditory physics. Physical principles in hearing theory. II. Phys Rep 105, 141–226

de Boer E (1996) Mechanics of the cochlea. Modeling efforts. In: *Dallos P, Popper AN, Fay RR* (eds.) (1996) The Cochlea. Springer, New York, 258–317

Evans EF (1975) The sharpening of cochlear frequency selectivity in the normal and abnormal cochlea. Audiology 14, 419–442

Falloppia G (1562) Observationes anatomicae. MA Ulmus Venetiis

Flock A (1986) Mechanical properties of hair cells. Hear Res 22, 80ff

Gaumond RP, Kim DO, Molnar CE (1982) Stimulus and recovery dependence of cat cochlear nerve fibres spike discharge probability. J Neurophysiol 48, 856–873

Gloddek B, Harris JP (1989) Role of lymphokines in the immune response of the inner ear. Acta Otolaryngol (Stockholm) 108, 68–75

Gold T (1948) Hearing. The physical basis of the action of the cochlea. Proc R Soc Edinb (Br) 135, 492–498

Gold T (1988) Historical background to the proposal, 40 years ago, of an active model for cochlear frequency analysis. Symposium on cochlear mechanisms, Keele 1988

Goodhill V (1979) Ear diseases, deafness and dizziness. Herper and Row, Hagerstown, USA

Hamann KF, Arnold W (1999) Menière's disease. In: *Büttner U* (Hrsg.) Vestibular dysfunction and its therapy. Adv Otorhinolaryngol 55, Karger, Basel, 137–168

Hesse G (2000) Tinnitus. In: *Lehnhardt E, Laszig R* (Hrsg.) Praxis der Audiometrie. Thieme, Stuttgart

Helmholtz H v (1863) Die Lehre von den Tonempfindungen als physiologische Grundlage für die Theorie der Musik. Vieweg, Braunschweig

Holley MC, Ashmore JF (1988) A cytoskeletal spring in cochlear outer hair cells. Nature 335, 635–637

Hudspeth AJ (1985) The cellular basis of hearing: the biophysics of hair cell. Science 230, 745–752

Hudspeth AJ (1989) How the ear's works work. Nature 341, 397–404

Jaffe BF (1978) Viral causes of sudden inner ear deafness. Otolaryngol Clin N Amer 11, 63–69

Jahnke K (1977) Zur Pathogenese der akuten Symptome des Morbus Menière. Laryngol Rhinol Otol 56, 402–406

Jahnke K, Gorgas K (1974) The permeability of blood vessels in the guinea pig cochlea. I. Vessels of the modiolus and spiral vessel. Anat Embryol 146, 21–31

Janssen T (1992) Untersuchung zur Schallverarbeitung im Innenohr und Erfassung cochleärer Funktionsstörungen mittels Ableitung von Hirnstammpotentialen. Habilitationsschrift, Technische Universität München

Janssen T, Boege P, Oestreicher E, Arnold W (2000) Tinnitus and 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions following salicylate overdose. J Acoust Soc Am 107, 1790–1792

Janssen T, Kummer P, Arnold W (1998) Growth behavior of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions in tinnitus. J Acoust Soc Am 103, 3418–3430

Janssen T, Steinhoff HJ, Böhnke F (1991) Entstehungsmechanismus der Frequenzfolgepotentiale. Otorhinolaryngol. Nova, 16ff

Johnstone BM, Patuzzi R, Yates GK (1986) Basilar membrane measurements and the traveling wave. Hear Res 22, 147–153

Kemp DT (1978) Stimulated acoustic emissions from the human auditory system. J Acoust Soc Am 64, 1386–1391

Kemp DT, Brown MA (1984) Ear canal acoustic and round window electrical correlates of 2f1-f2 distortion generated in the cochlea. Hear Res 13, 39–46

Kiang NYS, Watanabe T, Thomas EC, Clarc LF (1965) Discharge patterns of single fibers in the cat's auditory nerve. MIT Press, Cambridge

Klinke R (1986) Neurotransmission in the inner ear. Hear Res 22, 235–243

Klinke R (1987) Die Verarbeitung von Schallreizen im Innenohr. HNO 35, 139–148

Kummer P, Janssen T, Arnold W (1998) The level and growth behavior of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity. J Acoust Soc Am 103, 3431–3444

Lamm K, Arnold W (2000) The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO_2 and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. Hear Res 141, 199–219

Lehnhardt E (1984) Klinik der Innenohrschwerhörigkeiten. Arch Oto-Rhino-Laryngol, Suppl. 1, 58–218

Lehnhardt E (1958) Plötzliche Hörstörungen, auf beiden Seiten auftretend oder nacheinander aufgetreten. Laryngol Rhinol Otol 37, 1–5

Lehnhardt E, Janssen T (2000) Physiologie und Pathophysiologie des Innenohres. In: Lehnhardt E, Laszig R (Hrsg.) Praxis der Audiometrie. Thieme, Stuttgart

Lewis RS, Hudspeth AJ (1983) Voltage- and ion-dependent conductances in solitary vertebrate hair cells. Nature 304, 538–541

Liberman MC, Dodds LW (1984) Single neuron labeling and chronic cochlear pathology. III. Stereocilia damage and alterations of threshold tuning curves. Hear Res 16, 55–74

Liberman MC, Puria S, Guinan JJ Jr. (1996) The ipsilaterally evoked olivocochlear reflex causes rapid adaptation of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission. J Acoust Soc Am 99, 3572ff

Lim DJ (1976) Ultrastructural cochlear changes following acoustic hyperstimulation and ototoxicity. Ann Otol Rhinol Laryngol 85, 740–751

Manley G, Taschenberger G (1993) Spontaneous otoacoustic emissions from a bird. In: Duifhuis D, Horst JW, van Dijk P, van Netten SM (eds.) Biophysics of hair cell sensory systems. World scientific, Singapore, 33–39

Maass B (1982) Innenohrdurchblutung. HNO 30, 355–364

Meyer zum Gottesberge A (1966) Menière'sche Erkrankung. In: *Berendes J, Link R, Zöllner F* (Hrsg.) Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Praxis und Klinik. Bd. III/3, Thieme, Stuttgart, 161ff

Mills DM, Rubel EW (1994) Variation of distortion product otoacoustic emissions with furosemide injection. Hear Res 77, 183–199

Morgenstern C (1985) Pathophysiologie, Klinik und konservative Therapie der Menièreschen Erkrankung. Arch Oto-Rhino-Laryngol, Suppl. 247, 1–66

Neely ST, Kim DO (1986) A model for active elements in cochlear biomechanics. J Acoust Soc Am, 1472–1480

Nilsson P, Erlandsson B, Hakanson H, Ivarsson A, Wersäll J (1982) Anatomical changes in the cochlea of the guinea pig following industrial noise exposure. In: *Hamernik RP, Henderson D, Salvi R* (eds.) New perspectives on noise induced hearing loss. Raven press, New York, 69–80

Patuzzi R (1996) Cochlear micromechanics and macromechanics. In: Dallos P, Popper AN, Fay RR (eds.) The Cochlea. Springer, New York, 186–257

Pickles JO, Comis SD, Osborne MP (1984) Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction. Hear Res 15, 103–112

Rameau JP (1737) Erzeugung des Wohlklangs oder theoretische und praktische Abhandlung über Musik. Prault, Paris

Reiss G, Walkowiak W, Zenner HP, Plinkert PK, Lehnhardt E (1989) Das stato-akustische Organ. Duphar, Hannover

Rhode WS (1971) Observation of the vibration of the basilar membrane in squirrel monkeys using the Mössbauer technique. J Acoust Soc Am 49, 1218–1231

Ritter K, Bräuer H (1987) Exemplar Otologica. Bildatlas zur Morphologie und Pathophysiologie des Hör- und Gleichgewichtsorgans. Albert Roussel

Ruggero MA, Rich NC, Recio A, Narayan SS, Robles L (1997) Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea. J Acoust Soc Am 101, 2151–2163

Russell IJ (1983) Origin of the receptor potential in inner hair cells of the mammalian cochlea: evidence for Davis's theory. Nature 301, 334–336

Russell IJ (1991) The voltage response of hair cells in the basal turn of the guinea pig cochlea. J Physiol (London) 435, 493–511

Santos-Sacci J, Dilger DP (1988) Whole cell currents and mechanical responses of isolated outer hair cells. Hear Res 35, 143–150

Schratzenstaller B, Janssen T, Alexiou C, Arnold W (1999) Confirmation of G. v. Békésy's theory of paradoxical wavepropagation in the cochlea by means of auditory brainstem potentials. ORL

Schuknecht HF (1993) Pathology of the ear. Lea & Febiger, Philadelphia (second edition)

Schuknecht HF, Donavan ED (1986) The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Arch Oto-Rhino-Laryngol 243, 1–15

Slepecky NB (1996) Structure of the mammalian Cochlea. In: *Dallos P, Popper AN, Fay RR* (eds.) The Cochlea. Springer, New York, 44–129

Smoorenburg GF (1972) Combination tones and their origin. J Acoust Soc Am 52, 615–632

Spoendlin H (1969) Innervation patterns in the organ of Corti in the cat. Acta Otolaryngol 67, 239–254

Spoendlin H (1971) Primary structural changes in the organ of Corti after acoustic overstimulation. Acta Otolaryngol, 166–176

Spoendlin H, Schrott A (1989) Analyses of the human auditory nerve. Hear Res 43, 25ff

Steinberg JC, Gardner MB (1937) The dependence of hearing impairment on sound intensity. J Acoust Soc Am 9, 11–23

Stevens SS, Warshofsky F (1966) Schall und Gehör. Time Life

Tilney LG, Saunders JC, Egelman E, DeRosier DJ (1982) Changes in the organization of action filaments in the stereozilii of noise damaged lizard weller. Hear Res 7, 181–197

Tonndorf J (1972) Bone conduction. In: Tobias JV (ed.) Foundations of modern auditory theory, Vol. II. Academic press, New York

Tonndorf J (1976) Endolymphatic hydrops: mechanical causes of hearing loss. Arch Oto-Rhino-Laryngol 212, 293–299

Tonndorf J, Khanna SM (1972) Tympanic-membrane vibrations in human cadaver ears studied by time-averaged holography. J Acoust Soc Am 52, 1221ff

Wilson JP (1980) Evidence for cochlear origin for acoustic reemissions, threshold fine-structure and tonal tinnitus. Hear Res 2, 233–252

Zenner HP (1986) Motile responses in outer hair cells. Hear Res 22, 83–90

Zenner HP (1994) Hören. Thieme, Stuttgart

Zenner HP, Struwe V, Schuschke G, Spreng M, Stange G, Plath P, Babisch W, Rebentisch E, Plinkert P, Bachmann KD, Ising H, Lehnert G (1999) Gehörschäden ducrh Freizeitlärm. HNO 4 , 236–248

Zwicker E (1982) Psychoakustik. Springer, Berlin

Zwicker E, Feldtkeller R (1967) Das Ohr als Nachrichtenempfänger. 2. Aufl., Hirzel, Stuttgart