

**Aus der Universitätsklinik für Hals, Nasen- und Ohrenheilkunde
mit Poliklinik Tübingen**

Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. H.P. Zenner

Sektion für Physiologische Akustik und Kommunikation

Leiter: Professor Dr. A. W. Gummer

Dreidimensionales Finite-Elemente-Modell von Stereozilien innerer und äußerer Haarzellen

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Roland Müller

aus

Schleswig

2008

**Aus der Universitätsklinik für Hals, Nasen- und Ohrenheilkunde
mit Poliklinik Tübingen**

Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. H.P. Zenner

Sektion für Physiologische Akustik und Kommunikation

Leiter: Professor Dr. A. W. Gummer

Dreidimensionales Finite-Elemente-Modell von Stereozilien innerer und äußerer Haarzellen

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Roland Müller

aus

Schleswig

2008

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. W. Gummer

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. F. Böhnke

meiner Frau Pascale

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
2. Überblick über die Anatomie und Physiologie	12
2.1. Äußeres Ohr	12
2.2. Mittelohr	12
2.3. Innenohr	13
2.4. Stereozilien	17
3. Überblick über Modellbildungen des Innenohres	23
3.1. Finite Elemente	23
3.2. Stereozilienmodelle	25
4. Methodik	27
4.1. Stereozilien äußerer Haarzellen	27
4.2. Stereozilien innerer Haarzellen	29
4.3. Links	30
4.4. Finite Elemente Modell	31
4.5. Modellbildung	32
5. Ergebnisse	35
5.1. Numerische Experimente	35
5.2. Statisch-nichtlineare Analyse des Modells äußerer Haarzellen	36
5.3. Bündelsteifigkeit im Modell äußerer Haarzellen	41
5.4. Harmonische Analyse des Modells äußerer Haarzellen	42
5.5. Transiente Analyse	45
5.6. Spannungsverteilung im Modell	48
5.7. Vergleich von Bündeln innerer und äußerer Haarzellen	50
6. Diskussion	56
6.1. Modell vs. Experimente	56
6.2. Bündelsteifigkeit	57
6.3. Frequenzverhalten	59
6.4. Modell innerer Haarzellen vs. Modell äußerer Haarzellen	59
6.5. Einfluss der Links in Stereozilienmodellen	60
6.6. Spannungsanalyse	61
6.7. Ausblick	62

7. Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	66
Anhang: Allgemeiner „Inputfile“ des Modells äußerer Haarzellen	71

1. Einleitung

Mit über einer Million beweglicher Teile ist das menschliche Innenohr eines der komplexesten Sinnesorgane des menschlichen Körpers. Viele Forschungsgruppen beschäftigen sich mit dem Verständnis der physiologischen Abläufe in der Cochlea. Erste detaillierte Darstellungen der Cochlea stammen von Linke⁴⁶. Die Darstellung der Sinneszellen gelang aufgrund einer speziellen Präpariertechnik erstmals im Jahr 1851 Alfonso Corti, nach dem später der Hör-Sinnesorgan-Komplex benannt wurde.

Das Gesamtverständnis der physiologischen Abläufe wird jedoch gerade wegen der Komplexität in ihrer Gesamtheit deutlich erschwert. Dennoch ist es in den letzten Jahrzehnten gelungen, entscheidende Fortschritte in der Hörforschung zu machen. Einige Experimente, u.a. die von Kemp^{38,39} über den Nachweis von otoakustischen Emissionen oder die von der Forschungsgruppe von Brownell⁹ über die Beschreibung elektromotiler (äußerer) Haarzellen, erbrachten neue Erkenntnisse zum Verständnis des Hörens und eröffneten damit völlig neue Forschungsteilgebiete⁶⁹.

Es bestand immer der Wunsch, die physiologischen Abläufe im Innenohr direkt zu untersuchen, aber die besonders kleinen anatomischen Dimensionen dort waren lange Zeit nur unbefriedigend mittels der Lichtmikroskopie zugänglich. Erst die Elektronenmikroskopie und die Laser- Interferometrie eröffneten neue anatomische Details und Untersuchungsmöglichkeiten. Bis zum heutigen Tag fehlen jedoch noch genaue Kenntnisse über die Funktion des Gesamtsystems. Neben den Versuchen mit Organen sind daher verschiedenste Ansätze entwickelt worden, um die Funktion des Innenohres zu beschreiben (mathematische Modelle, mechanoelektrische Modelle, fluidmechanische Modelle und mechanische Modelle).

Seit den 50er Jahren wird ein neuer Lösungsansatz zur Beantwortung komplexer Fragestellungen mit der Finite-Elemente Methode angeboten. Durch die Fortentwicklung der Rechenprogramme und der Rechenkapazitäten selbst, können nun auch komplexe biomechanische Fragestellungen untersucht werden.

Für das Innenohr konnten bisher Experimente mit Hörorganen und andere Lösungsansätze nicht alle Fragestellungen hinreichend aufklären. PD Dr. F. Böhnke von der HNO- Klinik der Technischen Universität München (Direktor Prof.

Dr. W. Arnold) beschäftigt sich seit Jahren mit der Entwicklung eines Finite-Elemente-Modells der Cochlea. Er gab den Anstoß und die Grundidee in Kooperation mit dem Deutsch-Französischen Forschungsinstitut, Saint-Louis, Frankreich, ein Stereozilienmodell zu entwickeln. Aufgrund der großen Erfahrung auf dem Gebiet der Innenohrphysiologie in Bezug auf Experimente und der Grundmechanismen der Innenohrfunktion, wurde eine Zusammenarbeit mit der Sektion für Physiologische Akustik und Kommunikation der Universität Tübingen, Prof. Dr. Gummer, aufgebaut.

Das Cochlea-Modell von PD Dr. Böhnke umfasst bisher nicht die feinen Unterstrukturen der Cochlea. Bisherige Finite-Element-Modelle von Haarzellbündeln waren in der Anatomie sehr stark vereinfacht und bildeten die W-Form der äußeren Haarzelle nicht ab. Ausgehend von einer einfachen Balkenanatomie einer Stereozilie entstand daraufhin die Idee, das vorliegende dreidimensionale Finite-Elemente-Modell von Stereozilienbündeln innerer und äußerer Haarzellen zu erstellen und die errechneten Ergebnisse mit den experimentell gefundenen Ergebnissen zu vergleichen.

Das Ziel dieser Arbeit gilt der Fragestellung, inwieweit ein Finite-Elemente-Modell von Stereozilien innerer und äußerer Haarzellen entwickelt werden kann. Dazu war es notwendig eine Spezies zu finden, die dem Menschen im Bezug auf den anatomischen Aufbau der Cochlea möglichst ähnlich ist und zu der es möglichst viele biomorphologische Vergleichsparameter gibt. Weiterhin sollten für die Spezies eine Reihe experimentell gewonnener Daten vorliegen, damit die numerisch gewonnenen Ergebnisse mit experimentell gewonnenen Daten verglichen werden können. Aufgrund des Ergebnisvergleiches soll das Modell validiert werden.

Das zu entwickelnde Modell soll den Einfluss einer Kraftapplikation auf die verschiedenen Bündel berechnen und darstellen können. Die unterschiedliche Anatomie zwischen einem Bündel innerer Haarzellen und einem Bündel äußerer Haarzellen lässt ein unterschiedliches mechanisches Verhalten erwarten. Ein Teil der Analyse soll diese Erwartung untersuchen und einen möglichen Einfluss der W-Form auf das mechanische Verhalten eines Bündels äußerer Haarzellen beschreiben. Für Fragestellungen, die sich mit der Öffnung von den Transduktionskanälen (gating springs) beschäftigen, ist eine genaue Kenntnis von mechanischen Spannungsverteilungen in dem Stereozilienbündel von Interesse. Spannungsverteilungsmuster können weiterhin Rückschlüsse und Vermutungen über mögliche Zerstörungen bei mechanischer Überbelastung ermöglichen. Die einzelnen Stereozilien eines Bündels sind

durch verschiedene Links untereinander verbunden. Durch gezieltes Löschen von verschiedenen Link-Typen soll der Einfluss der unterschiedlichen Links auf das Bündel berechnet werden. Harmonische Analysen sollen die Frage nach einem möglichen Filterverhalten klären.

2. Überblick über die Anatomie und Physiologie

Im Hörorgan wird eine Schallwelle in einen elektrischen Impuls verwandelt. Bei Säugern besteht diese mechano-elektrische Kopplung durch ein komplexes System aus äußerem Ohr, Mittelohr und Innenohr.

Schallwellen entstehen durch Kompression und Ausdehnung eines Schallmediums, meistens Luft. Von einer Schallquelle ausgehend, setzt sich eine Schallwelle fort, welche vom äußeren Ohr aufgefangen wird und zum Trommelfell weitergeleitet wird. Die Mittelohrknöchelchen leiten mit einer mechanischen Schwingung die Schallwelle an das Innenohr weiter, wo die Schwingung in eine Flüssigkeitsschwingung als Wanderwelle fortgeleitet wird. Das Innenohr entschlüsselt die Schwingungen mittels der Wanderwelle, teilt sie einer ortsspezifischen Frequenz zu und erzeugt ein Aktionspotential, welches über das vestibulocochleäre Nervenbündel im N. Cochlearis an das Gehirn zur Reizverarbeitung weitergeleitet wird. Ausführliche Beschreibungen der Anatomie und Physiologie findet man bei Békésy⁵, Keidel und Neff³⁷, Pickles⁵⁴, Lim⁴⁴, Ulfendahl⁷³, Dallos¹²

2.1. Äußeres Ohr:

Schallwellen werden von der Concha aufgefangen und in den äußeren Gehörgang weitergeleitet. Dabei findet eine Amplituden- und Phasenänderung der Druckwelle statt. Diese Veränderungen bezüglich erlauben eine Ortsbestimmung der Schallquelle durch den Abgleich der beiderseitig eingehenden Informationen^{21,54}.

2.2. Mittelohr:

Das Mittelohr verbindet über das Trommelfell (Tympanon) und die drei Gehörknöchelchen (Malleolus, Incus und Stapes) die äußeren Ohranteile mit dem Innenohr. Über drei Mechanismen werden die unterschiedlichen Impedanzen des luftgefüllten äußeren Ohres und des flüssigkeitsgefüllten Innenohres angepasst.

Den Haupteinfluß auf die Impedanzanpassung hat die Schallübertragung von der Schallaufnahme durch die große Fläche des Trommelfells und der

Schallabgabe über die vergleichsweise kleine Fläche des ovalen Fensters, welche etwa 35-mal kleiner ist. Weiteren Einfluss hat die unterschiedliche Hebellänge der Fortsätze von Malleolus und Incus. Diese Längenunterschiede verstärken das eingehende Signal nochmals um ca. 30 %⁴³.

Weiterhin führen Formveränderungen des Trommelfells selbst zu Modifikationen bei der Schallweiterleitung, welche jedoch nach Khanna und Tonndorf⁴⁰ nur sehr untergeordneten Einfluss haben. Ein vollkommen fehlendes Mittelohr mit einer direkten Schallübertragung auf das Innenohr führt zu einer Amplitudenverminderung des Schalleingangssignales um 30 dB im Vergleich zu einer Schallübertragung über ein intaktes Mittelohr⁴³.

2.3. Innenohr:

Das Säuger-Innenohr besteht mit dem Gleichgewichtsorgan und dem Hörorgan aus zwei Sinnesorganen. Der Vestibularapparat besteht aus den Bogengängen (Canales semicirculares) sowie aus Utriculus und Sacculus.

Das eigentliche Hörorgan, die Cochlea, besteht beim Säuger aus drei Kanälen, welche sich spiralförmig von der Basis zur Spitze (Abb. 1) miteinander verdrehen.



Abb. 1: Elektronenmikroskopisches Bild der präparierten Meerschweinchen-Cochlea. Zur Verfügung gestellt von Dr. Dancer, ISL, Saint-Louis, Frankreich

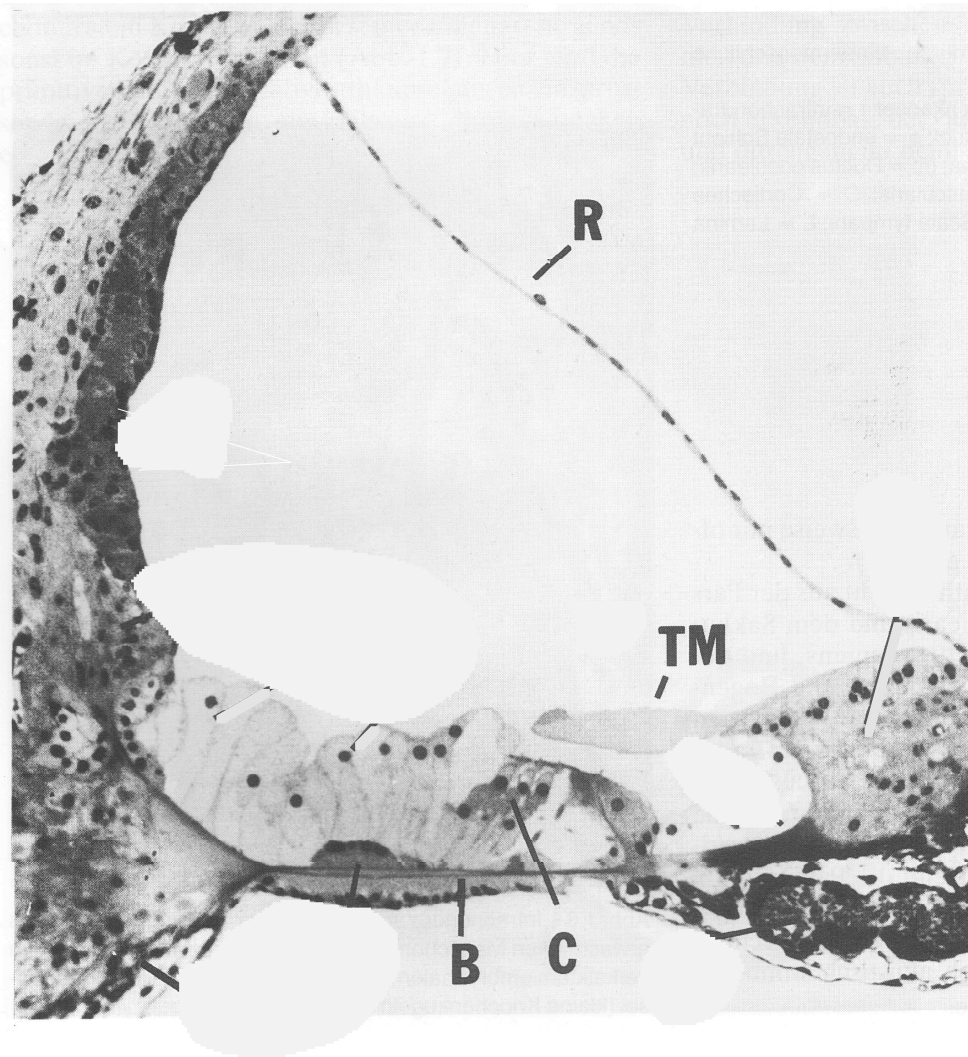


Abb. 2: Elektronenmikroskopisches Bild der präparierten Meerschweinchen-Cochlea: B:Basilarmembran, C:Cortisches Organ, R: Reißnersche Membran
TM: Tectorialmembran

Zur Verfügung gestellt von Dr. Dancer, ISL, Saint-Louis, Frankreich

Im mittleren Anteil (Abb. 2), der Scala media, ist das Cortische Organ gelegen, getrennt von der Scala vestibuli durch eine zweilagige Zellschicht, der Reißnerschen Membran. Deren Hauptfunktion besteht darin, eine Ionenbarriere zwischen der Endolymphe in der Scala media und der Perilymphe der Scala vestibuli zu sein.

Das Cortische Organ sitzt auf der Basilarmembran, die durch ihre ortsspezifische Steifigkeit wesentlichen Einfluss auf die Biomechanik der Cochlea hat. Sie trennt anatomisch die endolymph-gefüllte Scala media von der Scala tympani, welche Perilymphe enthält. Funktionell ist diese Barriere jedoch

durchlässig, da sowohl der Nuellsche Raum, als auch der Cortische Tunnel mit Perilymphe gefüllt ist⁴¹.

Das eigentliche Hörorgan, das Cortische Organ, sitzt auf der Basilarmembran im inneren und mittleren Anteil. Lateral gelegen finden sich die Claudius Zellen. Medial der Claudius Zellen liegen zwei Reihen der sogenannten Hensen Zellen, welche durch große Zellkerne und durch Fetteinlagerungen auffällig sind. Medial schließen sich zwei völlig verschiedene Arten von Sensorzellen an, in drei Reihen parallel angeordnet die äußeren Haarzellen und die einreihigen inneren Haarzellen. Entlang der 32 mm langen Schneckenkammerwand der menschlichen Cochlea stehen ca. 3200 Sinneszellreihen. Daraus ergibt sich der Abstand zwischen den Sinneszellreihen von ca. 10 µm.

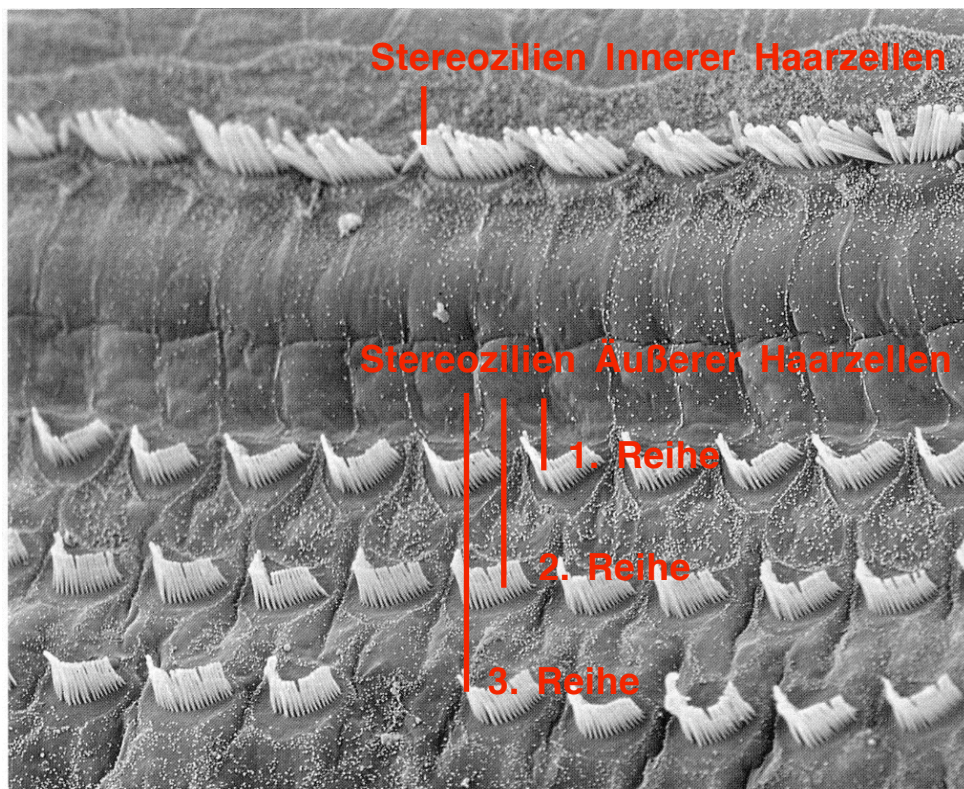


Abb. 3: Elektronenmikroskopisches Bild innerer und äußerer Haarzellen der Meerschweinchen-Cochlea. Die inneren Haarzellbündel sind linienförmig, während die äußeren Haarzellbündel eine w-förmige Struktur aufweisen und in 3 parallelen Reihen angeordnet sind.

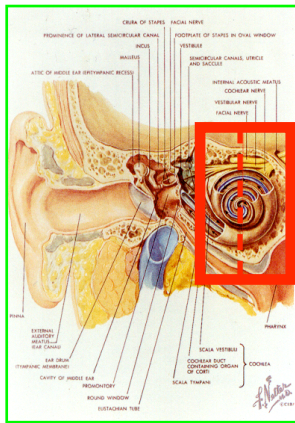
Zur Verfügung gestellt von Dr. Dancer, ISL, Saint-Louis, Frankreich

Auf der Zelloberfläche, welche der Tectorialmembran zugewandt ist, befinden sich die Stereozilienbündel (Abb. 3), welche im folgenden Abschnitt genauer beschrieben werden.

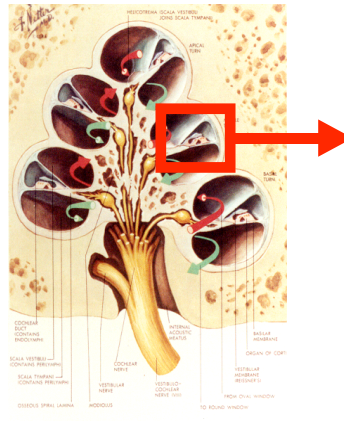
90-95 % der afferenten Fasern verlassen die inneren Haarzellen zum achten Hirnnerv⁵⁹, während der Anteil der afferenten Fasern der äußeren Haarzellen nur 5-10 % beträgt. Die äußeren Haarzellen wiederum erhalten vom olivocochleären Nervenbündel den Großteil der efferenten Fasern⁷⁵. Daraus lässt sich vermuten, dass eine äußere Haarzelle weniger ein Rezeptororgan, als vielmehr ein „Erfolgsorgan“ ist⁸, welches die Aufgabe hat, den einfallenden Schall mechanisch zu verstärken bzw. zu ändern. Die inneren Haarzellen wiederum haben dementsprechend die Aufgabe, den mechanischen Reiz in ein Reizmuster von Aktionspotentialen auf den etwa 30 000 Hörnervenfasern zu wandeln und für das Gehirn verständlich zu kodieren. Der Nachweis der aktiven Motilität der äußeren Haarzelle und somit die Beurteilung der verschiedenen Aufgaben der Äußeren und Inneren Haarzellen gelang Brownell et al.⁹ sowie Zenner et al.⁷⁷.

Zwischen den äußeren und inneren Haarzellen bilden die Pfeilerzellen den Cortischen Tunnel und haben durch die Stützfunktion ebenfalls großen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften des Cortischen Organes⁵⁹. Unterhalb der äußeren Haarzellen sind die Deiter Zellen gelegen, welche die Bewegungen der Basilarmembran auf die Haarzellen übertragen. Die Steifigkeit der Deiter- und Pfeilerzellen liegt mehrere Größenordnungen über der von Haarzellen⁷⁰.

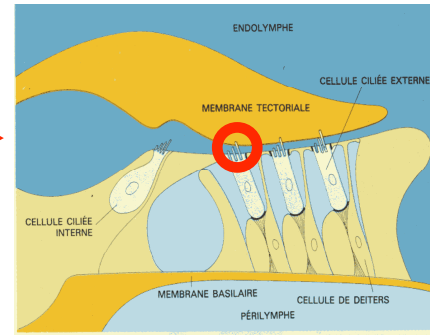
Das Cortische Organ wird abgedeckt von der Tectorialmembran (Abb. 4c), einer gallertig-fibrösen Struktur, welche am inneren Limbus fixiert ist. Die Tectorialmembran hat Kontakt mit den längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen^{41,43}, welches bei einer Scherbewegung zwischen der Tectorialmembran und der Basilarmembran zu einer Auslenkung des Stereozilienbündels der äußeren Haarzellen führt¹³. Die inneren Haarzellen haben keinen nachweisbaren Kontakt zur Tectorialmembran^{8,32,44,68}.



4a



4b



4c

Abb. 4a-c: Anatomische Darstellung des Felsenbeines, der Cochlea und des Cortischen Organs:

4a: Querschnittszeichnung durch das menschliche Felsenbein. Markiert ist der Ausschnitt der Cochlea und die Schnittebene von Abb. 4b.

4b: Querschnittszeichnung durch die Cochlea: Markiert ist mit Pfeilen die Flußrichtung der Perilymphe. Das Rechteck präsentiert einen Anschnitt des Cortischen Organs.

4c: Querschnittszeichnung des Cortischen Organs: Markiert ist ein Stereozilienbündel einer äußeren Haarzelle.

2.4. Stereozilien:

Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, sitzen den Haarzellen die Stereozilienbündel auf (Abb. 4c). Ein Stereozilienbündel besteht aus je drei Reihen Stereozilien (Abb. 5), deren Längen sich unterscheiden (Abb. 6). Lateral zum Limbus gelegen liegt die längste der Stereozilienreihen, an die sich nach medial die etwas kürzere mediale und die kürzeste Reihe anschließt (Abb. 5). Die Längen der Stereozilienbündel und der einzelnen Stereozilien variieren entlang der Cochlea. Die kürzesten Bündel werden steigbügelnahe, im Bereich der Wahrnehmung der hohen Frequenzen, gefunden^{67,76}. Der mittlere Durchmesser eines Stereoziliums beträgt zwischen 200 und 400 nm. Die Länge beträgt zwischen im basalen Bereich etwa 4 µm und etwa 8 µm im apikalen Bereich in der Säuger-Cochlea¹⁹.

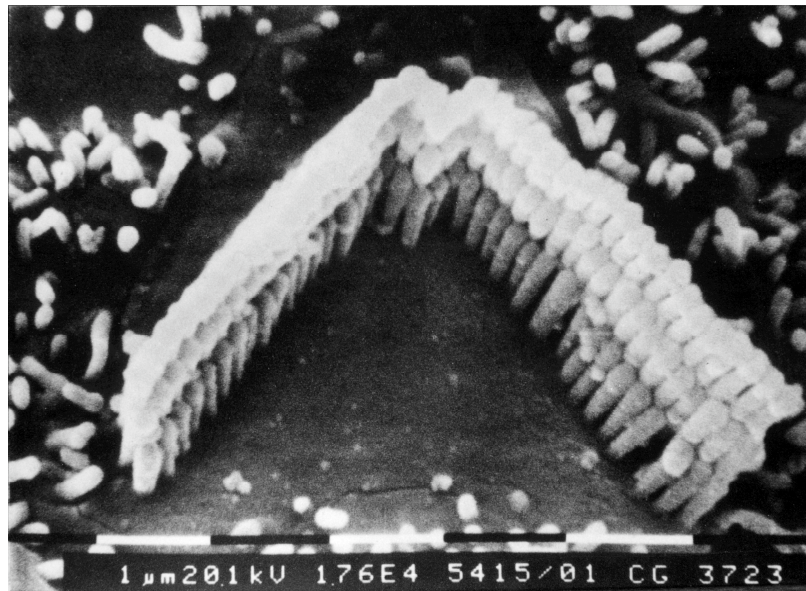


Abb. 5: Elektronenmikroskopisches Bild eines Stereozilienbündels einer äußeren Haarzelle. Zur Verfügung gestellt von Dr. Dancer, ISL, Saint-Louis, Frankreich

Das Zytoskelett des Stereoziliums selbst besteht aus einer äußeren Hülle im Sinne einer kapselähnlichen Verdichtung von Aktinfasern und einer parallelen Anordnung von Aktinfasern (Abb. 7a) welche in die Cuticularplatte der Haarzelle wurzelähnlich einstrahlen⁶⁹ (Abb. 7b).

Die Anzahl der parallelen Aktinfasern nimmt dabei von der Spitze mit einigen hundert Faser auf ein gutes Dutzend ab. Die parallelen Aktinfasern sind zusätzlich durch kleinere (Fimbrin)-Fasern miteinander vernetzt. Dieser Aufbau erlaubt eine drehende Bewegung entlang der Längsachse um einen Angelpunkt auf der Cuticularplatte.

Die Stereozilien sind einander zum mittleren Stereozilium einer Reihe zugeneigt (Abb. 6 Kachar³⁴) (Furness und Hackney¹⁸, Jacobs und Hudspeth³², Pickels et al⁵⁰).

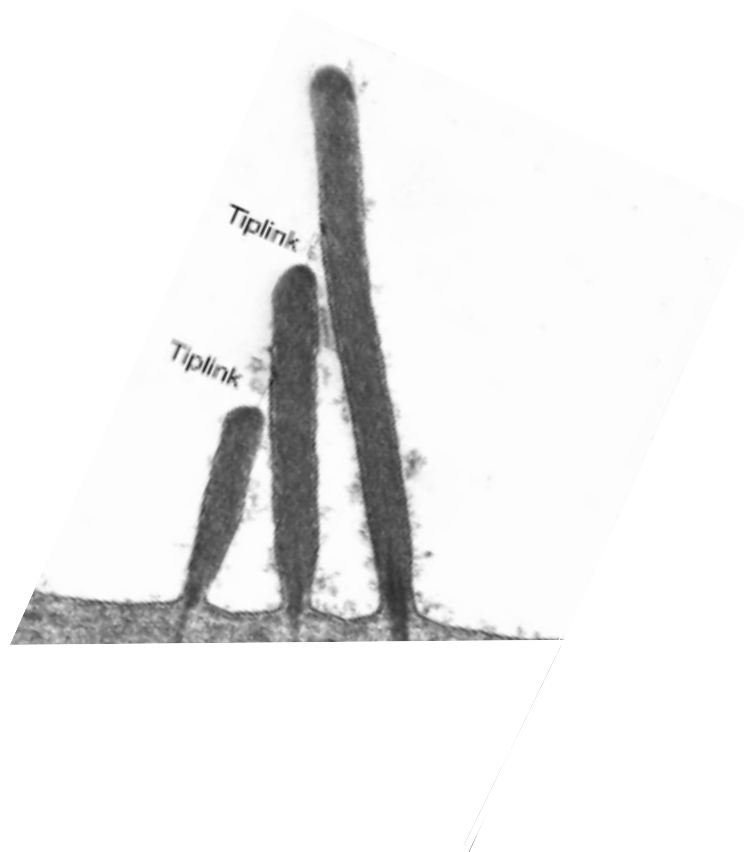
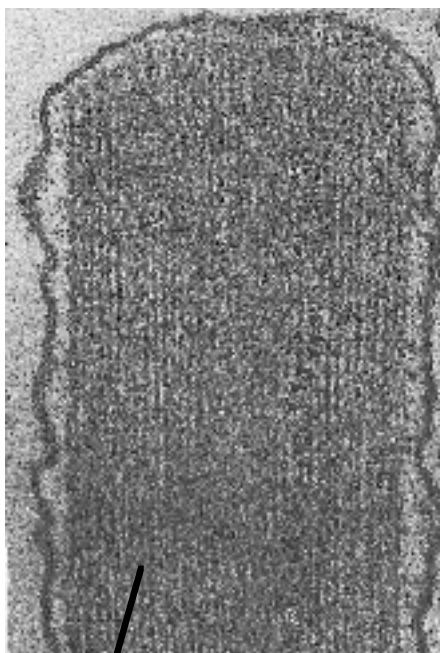
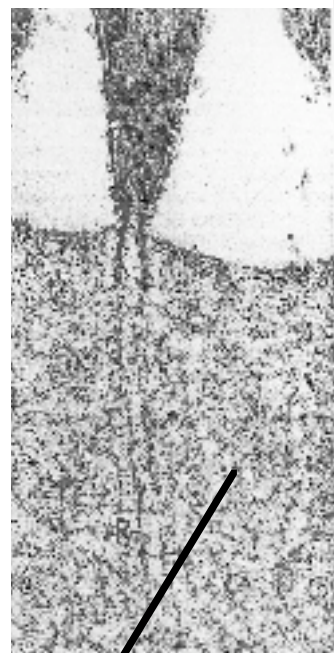


Abb. 6: Elektronenmikroskopisches Bild eines Stereozilienbündels ³⁵



A

Abb. 7a



CP

Abb. 7b

Abb. 7a: Ausrichtung der Aktin-Filamente (A)

Abb.7b: Wurzelähnliche Anheftung der Aktin-Filamente in der Cuticularplatte (CP)⁶⁹

Die Stereozilien sind untereinander hexagonal mit sogenannten „Links“ verbunden^{53,27}, so dass alle Stereozilien eines Bündels wie in einem Netz verknüpft sind (Abb. 8).

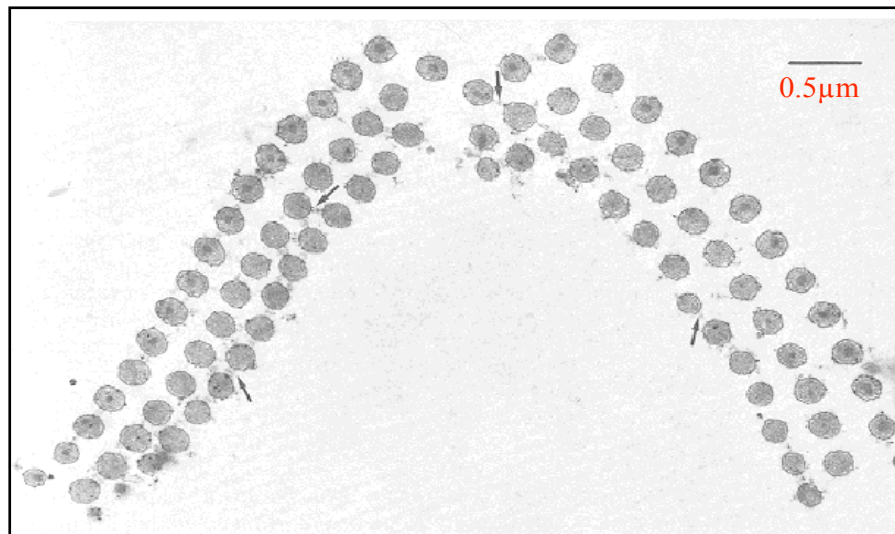


Abb. 8: Elektronenmikroskopisches Bild eines Stereozilienbündels einer äußeren Haarzelle mit Darstellung der Links (Pfeile) (Santi, P.A.⁵⁷)

Das Vorhandensein und die Ausrichtung dieser Links steht in direkter Beziehung zur sensorischen Funktion^{47,76}. Von den Spitzen der kleineren Stereozilien zieht eine Verbindung zum Korpus des benachbarten größeren Stereoziliums (Abb.8). Diese Verbindung wird Tip-Link genannt. Nach neuesten elektronenmikroskopischen Untersuchungen³⁶ bestehen die Tip-Links aus einer Helix-Struktur mehrerer Ketten, welche am Kopf des kleineren Stereoziliums drei und an oberen Fixierungsstelle zwei Anheftungspunkte haben (Abb. 9).

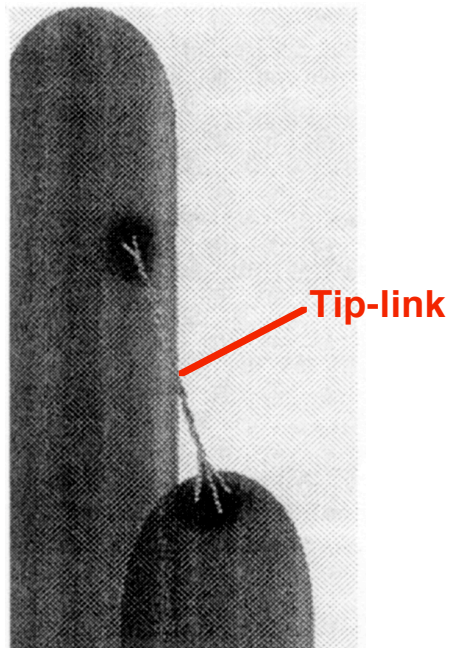


Abb. 9: Elektronenmikroskopisches Bild eines Tip-Link³⁵

Immunhistochemische Studien belegen, daß die Tip-Links aus dem Protein Cadherin 23 (Siemens et al.⁶⁰, Söllner et al.⁶², Kazmierczak et al.³⁶) im mittleren Anteil sowie aus Protocadherin 15 an den jeweiligen Enden (Kazmierczak et al.³⁶) bestehen. Der Durchmesser der Tip-Links liegt zwischen 4^{25} und 10^{66} nm bei einer Länge von ca. 200 nm.

Alle weiteren Verbindungen werden für gewöhnlich als Side-Link oder Lateral-Link bezeichnet (in Abb. 8 mit Pfeilen markiert). Zur besseren Übersicht und zur Unterscheidung der Side-Links halte ich eine Trennung in zwei Gruppen für sinnvoll. Die erste Gruppe verbindet seitlich die Stereozilien einer Reihe miteinander und wird deshalb in der Folge als „Side-Link“ bezeichnet. Die Anzahl dieser Side-Links zwischen den Stereozilien ist variabel. Die andere Gruppe von Links verbindet die Stereozilien der einzelnen Reihen unterhalb der Ebene der Tip-Links miteinander, so daß diese Links in Folge als „Row-Links“ bezeichnet werden.

Bündel innerer und äußerer Haarzellen haben jedoch, über den allgemein ähnlichen Aufbau hinaus, auch Unterschiede in der Morphologie. Die inneren Haarzellbündel bestehen aus einer linearen Anordnung von Stereozilien in drei parallelen Reihen. Die elektronenmikroskopischen Messungen von Zetes⁷⁸ zeigen, dass die Stereozilien in Bündeln innerer Harzellen vergleichsweise kürzer, jedoch dicker sind, als die äußerer Haarzellen. In der Nähe der

Ansatzstelle der Tip-Link am größeren Stereozilienkörper werden von einigen Arbeitsgruppen^{12,30,31,34} die Transduktionskanäle für die mechano-elektrische Kopplung vermutet. Eine Auslenkung der Stereozilie in Richtung der längsten Stereozilie (exzitatorische Richtung) führt zu einer relativen Verschiebung zwischen den benachbarten längeren und kürzeren Stereozilien. Dabei regulieren die Tip-Links in der Wand eines Stereoziliums Ionenkanäle, welches zu einem Einströmen von Kationen (hauptsächlich Kalium) in die Zelle führt^{25,47}. Durch den Einstrom der Kationen kommt es bei den inneren Haarzellen zur Freisetzung von Transmittersubstanz. Bei den äußeren Haarzellen kommt es zur somatischen Kontraktion mit der aktiven Verstärkung bedingt durch die kontraktilen Elemente der äußeren Haarzelle. Hierin liegt die zentrale und wichtige Rolle der Stereozilien. Ein Fehlen der Tip-Links führt, wider Erwarten, jedoch nicht zu einem Verschuß der Ionen-Kanäle, sondern zu einer permanenten Öffnung mit Kalium und Kalzium-Einstrom aus der Endolymphe und zur Depolarisation⁵¹.

3. Überblick über Modellbildungen des Innenohres

Im Folgenden sollen klassische Modelle und moderne Modelle beschrieben werden. Klassische Modelle beruhen auf Annahmen, die im Wesentlichen auf den makromechanischen Eigenschaften der Cochlea beruhen. Békésy⁴ (1928) entwarf ein Modell, welches aus zwei Kanälen bestand, die durch ein Metallband getrennt wurden. Die jeweiligen Enden der beiden Kanäle waren mit einer Gummimembran verschlossen, das runde und ovale Fenster darstellend. An der oberen Membran befand sich ein Dorn, welcher die Schwingung, die mit einer Stimmgabel aufgebracht wurde, weiterleiten sollte. Ein Beispiel für eine mögliche physikalisch-mathematische Beschreibung der Mechanik im Innenohr ist das Feder-Masse Modell von Allen¹. Er konnte zeigen, dass die gemessene Basilarmembran-Antwort mit zwei voneinander unabhängigen Feder-Massen-Systemen simuliert werden kann.

Moderne Modelle schließen die aktive Hörmechanik ein. In diesem Zusammenhang soll die vorliegende Arbeit ein Bindeglied zwischen den klassischen Modellen und den neuen Erkenntnissen der Mikromechanik im Innenohr darstellen.

3.1. Finite Elemente

Die Finite-Elemente-Methode bietet die Möglichkeit zur Erfassung komplexer Geometrien. Ursprünglich wurde die Finite-Elemente-Methode zur Lösung von Festkörper-Problemen in den 50er Jahren entwickelt, obwohl die Bezeichnung "Finite Elemente" erst etwas später benutzt wurde. Vorläufer reichen aber noch viel weiter zurück. Im weiteren Verlauf der Forschung wurde die Finite-Elemente-Methode immer weiter verallgemeinert und kann nunmehr in vielen physikalischen Problemstellungen eingesetzt werden.

Die Finite-Elemente-Methode ist ein numerisches Verfahren zur näherungsweise Lösung von partiellen Differentialgleichungen mit Randbedingungen. Dabei wird zunächst das zu untersuchende Lösungsgebiet in Teilgebiete, die Finiten Elemente eingeteilt. Innerhalb des Finiten Elements werden für die gesuchte Lösung je n Ansatzfunktionen definiert, die nur auf endlich vielen der Teilgebiete ungleich Null sind. Durch eine Linearkombination der n Ansatzfunktionen innerhalb des Elementes werden die möglichen

Lösungen der numerischen Näherung festgelegt. Die Differentialgleichungen und die Randbedingungen werden mit Gewichtungsfunktionen multipliziert und über das Lösungsgebiet integriert. Das Integral wird durch eine Summe über einzelne Integrale der Finiten Elemente ersetzt. Da die Ansatzfunktionen nur auf wenigen der Elemente ungleich Null sind, ergibt sich ein dünnbesetztes, häufig sehr großes, lineares Gleichungssystem, bei dem die Faktoren der Linearkombination unbekannt sind.

Dieses Gleichungssystem könnte man zwar prinzipiell direkt (z.B. mit dem Gaußschen Eliminationsverfahren) lösen. Da der Berechnungsaufwand dort aber bei N Gleichungen $O(N^3)$ beträgt und beim Lösen die dünnbesetzte Struktur, die sich effizient speichern lässt, verloren geht, verwendet man im allgemeinen iterative Löser, die schrittweise eine Lösung verbessern. Einfache Beispiele dafür sind das Jacobi- und Gauss-Seidel-Verfahren, praktisch werden aber eher Mehrgitterverfahren oder vorkonditionierte Krylov-Unterraumverfahren, wie das Verfahren der konjugierten Gradienten, verwendet.

Letztlich wird dabei ein sehr großes Gleichungssystem aufgestellt, das in unserem Fall aus einer Gesamtsteifigkeitsmatrix, einem Verschiebungsvektor und einem Kraftvektor besteht. Es muss anschließend gelöst werden, und man erhält die gesuchten Verformungen und die mechanischen Spannungen.

Der Umfang dieses Gleichungssystems wächst sehr schnell mit der Zahl der Knoten bzw. Elemente des Gesamtsystems. Deshalb war die Anwendung der Finite-Elemente-Methode auf komplexe Probleme mit einer Vielzahl von Unbekannten früher nur unter Verwendung leistungsfähiger Großrechner möglich. Heute können hierfür auch Personal Computer benutzt werden. Die Finite-Elemente-Methode ist allerdings das beste Beispiel für eine Anwendung, die enorm von parallelen Prozessoren profitieren würde.

Im Vergleich zu den klassischen numerischen Lösungsansätzen mit einer Ansatzfunktion über das Gesamtgebiet, erstreckt sich bei der Finite-Elemente-Methode die Ansatzfunktion über die Teilgebiete (einzelne Elemente). Eine Steigerung der Genauigkeit wird bei der Finite-Elemente-Methode durch eine Verfeinerung der Aufteilung in mehrere Teilgebiete (Anzahl der Elemente) erreicht, während bei klassischen numerischen Verfahren höhere numerische Ansätze nötig sind. Daraus ergibt sich der Vorteil, daß mittels der Finite-Elemente-Methode ein allgemein formulierbares, modular aufgebautes und computergerechtes Modell entwickelt werden kann, welchem die starren, unflexiblen, nicht anpassungsfähigen klassischen numerischen Ansätze gegenüberstehen. Ein weiterer Vorteil bietet die Finite-Elemente-Methode in der

Berechnung von allgemeinen, diskontinuierlichen Formen, während klassische Berechnungsmethoden überwiegend auf regelmäßige Strukturen angewiesen sind, welches bei der Berechnung von komplexen Körpern zu einer zusätzlichen Vereinfachung des Modells führt. Weiterhin beschreiben klassische analytische Untersuchungsansätze nur schwer die Simulation im dreidimensionalen Raum.

Richtungsweisende Arbeiten mit der Finite-Elemente-Methode zur Berechnung der komplexen Vorgänge im Innenohr sind die Arbeiten von Böhnke et al.⁶, Steele et al.^{64,65,66}, Wada et al.⁷⁴ sowie Cai und Chadwick¹⁰.

Das Cochlea-Modell von Böhnke und Arnold⁷ beinhaltet die äußeren Haarzellen, die Stützzellen, die Basilarmembran, die Stereozilien und die Reticula lamina mit insgesamt 600 Finiten Elementen und erlaubt die Analyse von Amplituden- und Phasenverläufen, unter anderem die Scherbewegung zwischen Tectorialmembran und Basilarmembran entsprechend dem Modell von Allen¹ und die Auswirkung der Verstärkungsfunktion äußerer Haarzellen.

3.2. Stereozilienmodelle

Finite-Elemente-Modelle aus dem Bereich der Haarzellen und Stereozilien finden sich bis zum heutigen Tag selten. Die aktuellsten Arbeiten von Silber et al.⁶¹ beschäftigen sich mit dreidimensionalen Finite-Element-Modellen von Haarzellbündeln aus dem Utriculus von Fröschen. Das einzige bisher vorliegende Finite-Element-Modell von Stereozilien aus dem Hörorgan wurde 1997 von der Arbeitsgruppe Duncan und Grant¹⁵ erzeugt (vgl. Abb 10), welches über die Stereozilie hinaus eine Vernetzung mit Tip- und Side-Links darstellte. Die Elemente wurden aus Keil-Elementen für die Stereozilienkörper und Federelementen für die Links zusammengesetzt. Das Gesamtmodell aus drei vernetzten Stereozilien bestand aus 384 Keil-Elementen und 44 Federelementen mit insgesamt 1707 Knoten. Die natürliche Anatomie wurde im Modell von Duncan und Grant trotz der Modellintegration von Tip-links und Side-Links stark vereinfacht. Die Stereozilien wiesen hier einen Durchmesser von 30 nm an der Basis bis 125 nm im Bereich des Korpus auf, bei einer Gesamtlänge von 6-10 µm. Die Stereozilien wurden parallel ohne Neigung gegeneinander modelliert. Der Abstand zwischen den einzelnen Stereozilien betrug 500 nm. Eine größere Modellbildung mit Darstellung der W- Form eines Bündels äußerer Haarzellen wurde nicht versucht. Weiterhin fehlt auch im Modell von Duncan und Grant die Integration der umgebenden Endolymphe. Zum Aufbau

des Modells wurde die Software Patran v2.5 und zur Berechnung Abacus v5.2.
verwendet.

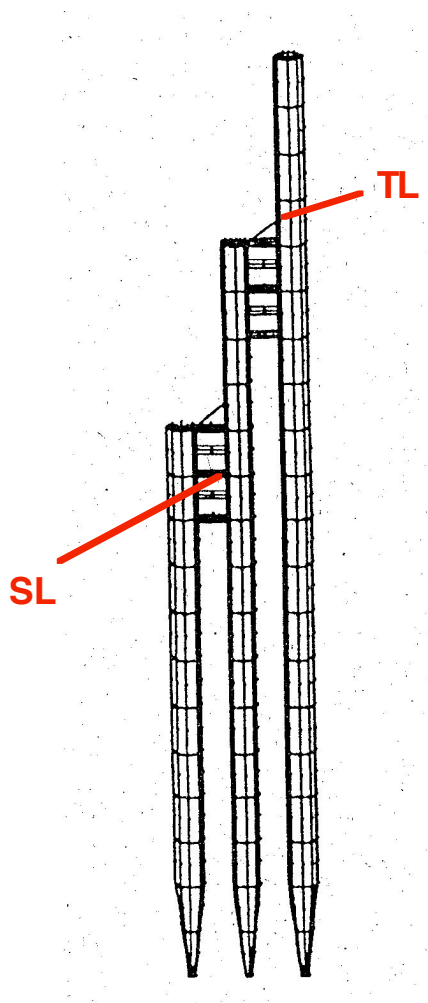


Abb. 10: Finite-Elemente-Modell von Duncan and Grant¹⁶

TL: Tip-Link SL: Side-Links.

4. Methodik

Die morphologische Vielfaltigkeit der unterschiedlichen möglichen Tiere für Innenohrexperimente bereitet Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit der Ergebnisse und Analysen der verschiedensten Beschreibungsansätze. Idealerweise sollten menschliche Daten zur Beschreibung der Morphologie und ihrer Physiologie herangezogen werden. Aus den verschiedensten Gründen liegen jedoch vergleichende Versuchsdaten nur unzureichend vor, daß experimentell gewonnene Resultate als Referenzdaten herangezogen werden müssen.

Häufig werden Katzen, Chinchillas (Lim 1980)⁴⁴, Hühner (Eisen 1999)¹⁷, Wüstenspringmäuse, Mäuse, Ratten oder Meerschweinchen für Experimente verwendet. Anatomische Vergleichsstudien zwischen Menschen- und Meerschweinchen-Cochleae haben gezeigt, daß die Innenohren dieser Spezies vergleichbare Größenverhältnisse aufweisen, selbst wenn die Anatomie und Anordnung im Detail Unterschiede aufweisen. So finden sich beim Menschen unregelmäßige Anordnungen von äußeren Haarzellen sowie zusätzliche innere Haarzellreihen, wie sie beim Meerschweinchen nicht zu finden sind⁷². Auch die Anzahl langer Stereozilien ist beim Menschen zahlreicher als beim Meerschweinchen⁷².

Umfangreiche Daten über die Morphologie von Stereozilienbündeln von Meerschweinchen hat Zetes (1995) publiziert⁷⁸. Auf der Grundlage dieser Daten wurde ein dreidimensionales Finite-Elemente-Modell von Stereozilienbündeln innerer und äußerer Haarzellen entwickelt.

4.1. Stereozilien äußerer Haarzellen

Es wurden Parameter einer Haarzelle verwendet, welche denen einer äußeren Haarzelle in der mittleren Stereozilienreihe vergleichbar sind, da hier die umfangreichsten Daten vorlagen. Diese repräsentiert ein Bündel mit einem Abstand von 6,2 cm vom Apex der Meerschweinchen-Cochlea und einer charakteristischen Frequenz von 1080 Hz⁷⁸. Vergleichbare Messungen von Tsuji und Liberman⁷² geben eine charakteristische Frequenz von ca. 800 Hz an.

Ein Interessenpunkt war die Untersuchung des Einflusses der W-Form auf das mechanische Verhalten des Bündels. Daher wurde die Gesamtanzahl der Stereozilien eines Bündels im Modell von ca. 120-180 Stereozilien des auf 75 Stereozilien des mittleren Bündelabschnittes mit dem W- Anteil reduziert. Diese

75 Stereozilien wurden in 3 Reihen mit je 25 Stereozilien unterschiedlicher Längen angeordnet.

Messungen von rasterelektronenmikroskopischen Darstellungen zeigen eine Abwinklung des Bündels von 90-110°. Für das vorliegende Modell der äußeren Haarzelle wurde ein Winkel von 106° gewählt.

Grundlage für die Längenannahmen waren die Messungen von Zetes⁷⁸. Die Länge wurde mit 4800 nm für das längste Stereozilium, mit 2250 nm für ein Stereozilium der mittleren Reihe und mit 1150 nm für ein kurzes Stereozilium festgesetzt (Abb. 11). Rasterelektronischen Abbildungen zufolge ist die Basis eines Stereoziliums an Cuticularplatte der Haarzelle dünn und verdickt sich konisch im basalen Anteil bis zu seinem maximalen Durchmesser (vgl. Abb. 6, 7b). Der Kopf eines Stereoziliums ist kugelig abgerundet. (vgl. Abb. 8). Zetes⁷⁸ gibt in ihren Messungen bei entsprechender Länge eines Stereoziliums einen Durchmesser von 285-300 nm an. Daher wurde als maximaler Durchmesser 300 nm definiert. Exakte Daten zum Durchmesser des Stereoziliums an der Basis liegen nicht vor. Es wurde ein Wert von 150 nm angenommen.

Die Stereozilien sind einander zugeneigt (vgl. Abb. 6). Dieses wurde auch im Modell berücksichtigt. Die mittlere Reihe des Stereozilienbündels wurde lotrecht auf die Cuticularplatte positioniert und die längere und kürzere Stereozilie der mittleren Reihe zugeneigt. Zwischen den Stereozilienreihen selbst sollte zwischen der Spitze des kürzeren Stereozilie und dem Körper des benachbarten größeren Stereoziliums nur ein unbedeutender Abstand liegen (vgl. Abb. 4). Mit einem Neigungswinkel des kleineren Stereoziliums von -5° zum mittleren Stereozilium und einem Neigungswinkel von 5° vom dem größeren zum mittleren Stereozilium wurde diese Annahme erreicht.

Innerhalb der W-Konfiguration des mittleren Anteils des Bündels der äußeren Haarzelle mußten jedoch die Winkel variiert werden, um Überschneidungen der Stereozilienkörper zu vermeiden. Der Neigungswinkel in der x-Achse betrug hier -5° von dem kleinerem Stereozilium zum mittleren Stereozilium und 4,4° vom größeren zum mittleren Stereozilium.

Zusätzlich war es nötig die Stereozilien in der y-Achse zu neigen. Der Neigungswinkel lag bei 5° von dem kleineren Stereozilium zum mittleren Stereozilium und bei -3° von dem größeren zum mittleren Stereozilium.

Da in dem Stereozilium eine fibrilläre Anordnung von Aktin-Fasern gefunden wird⁶⁹, wurde das Young'sche Elastizitätsmodul auf $E_{\text{Aktin}} = 20 \text{ MPa}$ festgelegt. Das Elastizitätsmodul für Aktin wurde von Gittes²⁶ auf 3 GPa abgeschätzt. Eine Verwendung dieses Wertes führte jedoch zu einer übermäßigen Versteifung des

Bündels, daß sich nach meiner Abschätzung die Verwendung von 20 MPa empfahl.

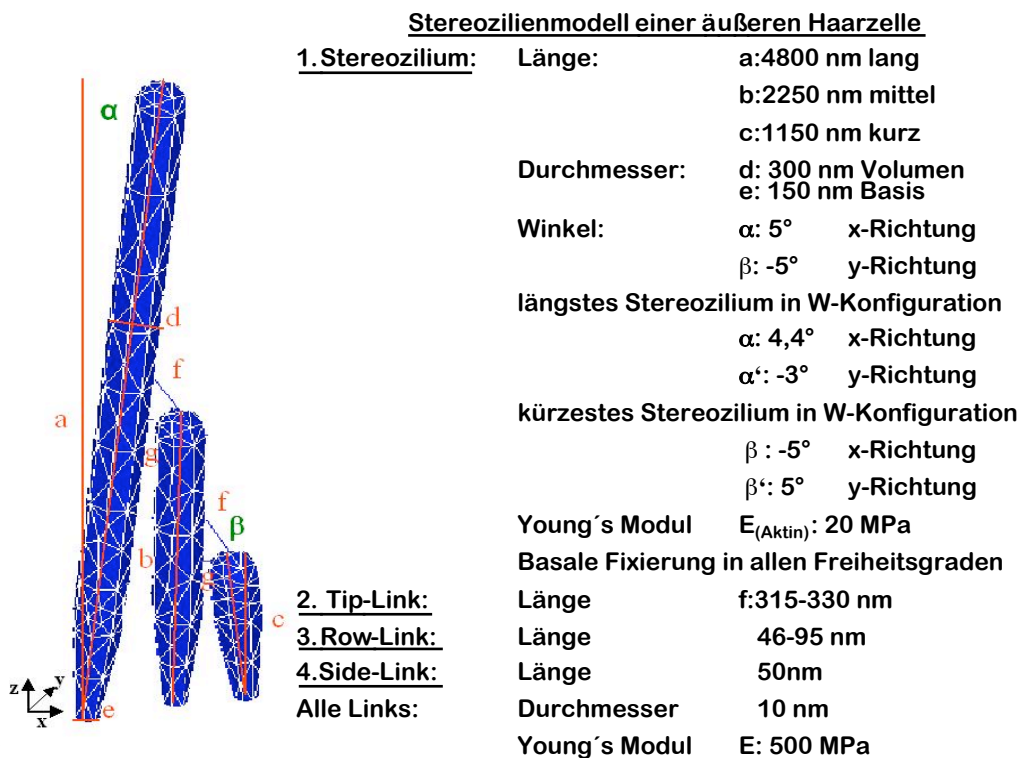
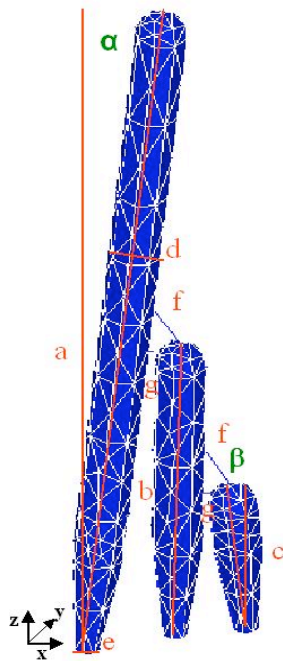


Abb. 11: Übersichtsdarstellung des Finite-Elemente-Modells der äußeren Haarzellen mit Angaben der verwendeten Parameter

4.2. Stereozilienmodell einer inneren Haarzelle

Hier wurden insgesamt 66 Stereozilien in linearer Anordnung in drei Reihen aufgebaut. Die Messungen von Zetes⁷⁸ zeigen, daß die Stereozilien innerer Haarzellen im Vergleich zu Stereozilien äußerer Haarzellen geringgradig dicker sind. Die Modellvorgaben wurden entsprechend verändert. Der Durchmesser beträgt 200 nm an der Basis bis maximal 400 nm am Korpus des Stereoziliums (Abb. 12). Diese Daten entsprechen ebenfalls einem Bündel im Abstand von 6,2 cm vom Apex. Das Young'sche Elastizitätsmodul wurde ebenfalls aufgrund der fibrillären Anordnung der Aktinfasern auf $E_{Aktin} = 20$ MPa festgelegt.



Stereozilienmodell einer inneren Haarzelle

<u>1. Stereozilium:</u>	Länge:	a: 4080 nm lang b: 1550 nm mittel c: 1000 nm kurz
	Durchmesser:	d: 400 nm Volumen e: 200 nm Basis
	Young's Modul	$E_{(Aktin)} : 20 \text{ MPa}$
	Basale Fixierung in allen Freiheitsgraden	
<u>2. Tip-Link:</u>	Länge	f: 425-509 nm
<u>3. Row-Link:</u>	Länge	46-95 nm
<u>4. Side-Link:</u>	Länge	50 nm
Alle links:	Durchmesser	10 nm
	Young's Modul	E: 500 MPa

Abb. 12: Übersichtsdarstellung des Finite-Elemente-Modells der inneren Haarzellen mit Angaben der verwendeten Parameter

4.3. Links

Santi⁵⁷ sowie Hackney und Furness²⁷ beschreiben eine hexagonale Vernetzung der Stereozilien untereinander. Zunächst sind die benachbarten Stereozilien einer Reihe durch sogenannte „Side-Links“ verbunden. Die Anzahl dieser seitlichen Verbindungen ist inkonstant. Eine seitlicher Anbindung erfolgte zwischen den Stereozilien der längsten Reihe mit vier Verbindungen, in der mittleren Reihe mit drei Verbindungen und in der kleinsten Reihe mit zwei Side-Links. Als Länge der Side-Links wurde 50 nm festgelegt.

Zusätzlich wurden die Stereozilien untereinander mit weiteren Links vernetzt, die die einzelnen Reihen seitlich miteinander verbinden. Diese Verbindungen werden im folgenden Text zur besseren Übersichtlichkeit „Row-Links“ bezeichnet. Die Längen betragen zwischen 46 und 95 nm.

Abschließend existieren Verbindungen von der Spitze eines kleineren Stereoziliums zum benachbarten größeren Stereozilium. Diese werden als „Tip-Links“ bezeichnet. Als Länge wird in der Literatur 200⁵³ bis 350 nm³⁵ für die Tip-Links äußerer Haarzellen angegeben. Daher wurden Tip-Links in Längen von 315-330 nm für das Modell der Stereozilien äußerer Haarzellen verwendet. Die

wenigen Messungen für den Abstand von Stereozilien innerer Haarzellen im Rahmen der Messungen von Zetes⁷⁸ ergaben einen weiteren Abstand der Stereozilien voneinander. Im Rahmen der Modellentwicklung wurde diesem im Bezug auf den Durchmesser Rechnung getragen. Dies führte jedoch auch zu einer größeren Länge der Tip-Links im Modell der Stereozilien der inneren Haarzellen von 425-509 nm sowie der Side-Links von 46-95 nm.

Als Durchmesser aller verwendeten Links wurde 10 nm⁵⁴ verwendet.

Als Elastizitätsmodul wurde für alle Links ein Wert von 500 MPa angenommen.

4.4. Finite-Elemente-Modell

Mit den oben angegebenen Daten der Cochlea von Meerschweinchen wurde unter Verwendung der Software Ansys Version 5.6 und Version 5.7 ein dreidimensionales finite Elemente Modell entwickelt.

Stereozilien: Insgesamt umfaßt das Bündel für eine äußere Haarzelle 75 Stereozilien sowie für das Bündel innerer Haarzellen 60 Stereozilien. Die Stereozilienkörper wurden aus Solid-Elementen aufgebaut. Die Ansys-Software bietet für die Erzeugung von dreidimensionalen Modellen von soliden Strukturen das Solid -Elemente Nr. 45[®] an. Jedes Element wird durch 8 Endpunkte (Knoten), definiert mit 3 Freiheitsgraden an jedem Knoten in x,y und z- Richtung. Die Verwendung dieses Elements wurde gewählt, da es sich durch Plastizität, Kriechen, Ausbeulung, Spannungsversteifung, weite Deformierbarkeit und große Zugfestigkeit auszeichnet.

Über die Solid-Elemente wurde zur Simulation der kapselartigen Hülle ein dichtes Netz festerer Beam-Elemente modelliert. Das Ansys-Programm bietet als einachsige Balkenelemente den Beam Nr. 4[®] mit den Eigenschaften von Zug, Kompression, Torsion und Beugung. Das Balkenelement Beam 4 hat 6 Freiheitsgrade an jedem Knoten und und läßt Verschiebung in x,y und z- Richtung sowie Rotation entlang der x,y und z- Achse zu. Beam4-Elemente haben die Möglichkeit zur Druckversteifung.

Links: Zur Modellierung der links wurden ebenfalls Beam 4-Elemente verwendet, welche die gleichen, oben beschriebenen, Eigenschaften besitzen.

4.5. Modellbildung

Um den Nullpunkt des virtuellen Koordinatensystems wurde ein Kreis als Basis der ersten Stereozilie generiert mit dem Durchmesser von 150 nm. Dieser wurde danach exzentrisch mit Solid-Element 45 mit dem Winkel von -6° trichterförmig bis zu einer Länge von 700 nm und einer Dicke von 300 nm extrudiert. Auf diesen Konus wurden scheibenförmige Zylinder in verschiedenen Dicken plziert und abschließend eine Halbkugel aufgesetzt. Die weiteren Stereozilien wurden in vergleichbarer Technik an verschiedenen Koordinaten im virtuellen Raum generiert. An den Außenflächen der Solidelemente wurden zur Versteifung Beam 4-Elemente definiert.

Zwischen den Stereozilienkörpern wurden die Links mit Beam 4-Elementen generiert. Die längsten Stereozilien werden mit je vier Side-Links seitlich verbunden. In der mittleren und kleinen Reihe werden die Stereozilien seitlich mit je zwei Side-Links verbunden. Die Tip-Links werden vom Korpus des längeren Stereoziliums zur Spitze des benachbarten kleineren Stereoziliums generiert. Die letzte Anbindung der Stereozilien erfolgt durch die Row-Links mit je einer Verbindung vom Korpus der größeren zum Korpus der beiden lateral-vorne gelegenen Stereoziliumkörper (vgl. Abb 13).

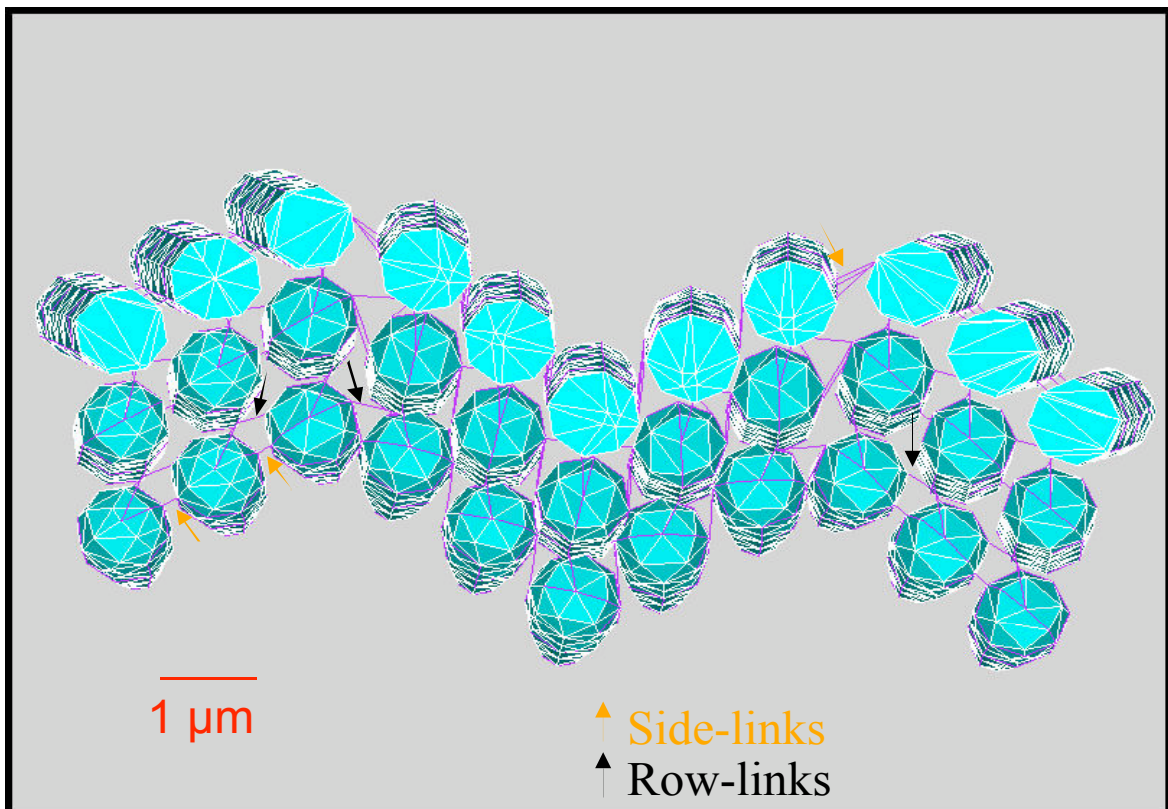


Abb. 13: Schnittdarstellung durch das Stereozilienmodell der äußeren Haarzelle zur Veranschaulichung der Link-Kopplungen

Abschließend werden die ca. 23 000 Solidelemente, und 6870 Balkenelemente rechnerisch zu einem Finite-Element-Modell vernetzt. Abbildung 14 zeigt ein Modell eines Bündels äußerer Haarzellen, Abbildung 15 ein Bündel innerer Haarzellen.

Details der Modellgenerierung eines Bündels äußerer Haarzellen sind im Anhang beigefügt.

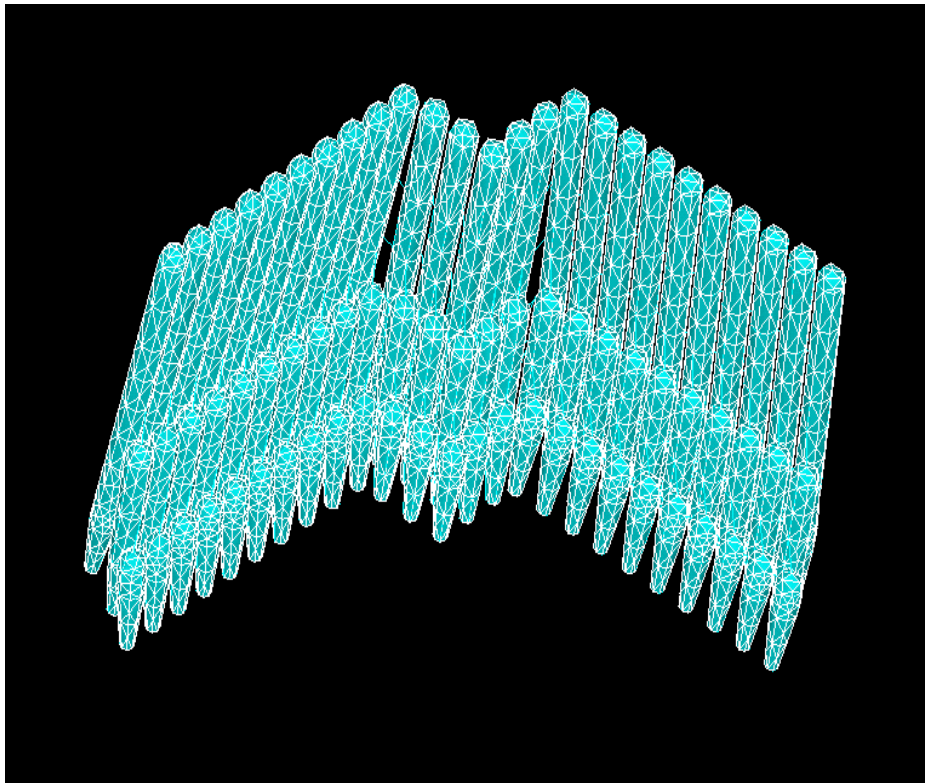


Abb. 14: Darstellung des gesamten Finite-Elemente-Modells eines Haarzellbündels einer äußeren Haarzelle

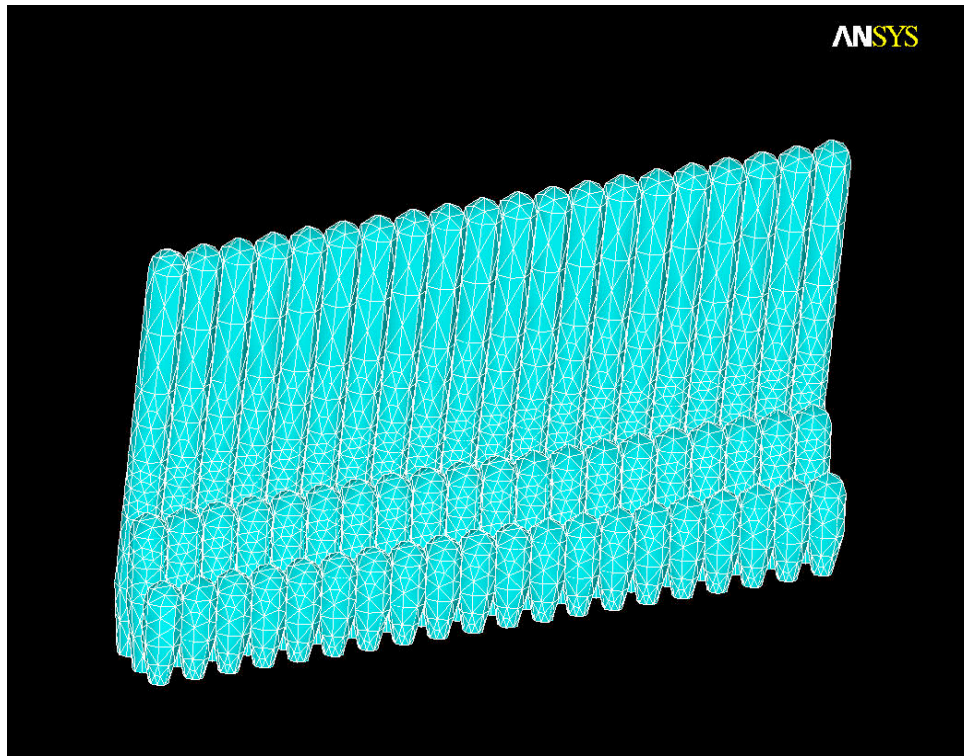


Abb. 15: Darstellung des gesamten Finite-Elemente-Modells eines Haarzellbündels einer inneren Haarzelle

5. Ergebnisse

5.1. Numerische Experimente

In Analogie zur Kraftübertragung der Tectorialmembran auf die Spitzen der Äußeren Haarzellen wurde die Kraft tangential auf die Spitzenknoten der Modell-Stereozilien appliziert.

Eine Kraft, welche tangential von außen in Richtung der kleineren Stereozilien einwirkt, hat inhibitorischen Effekt auf den Rezeptorstrom der äußeren Haarzelle. Umgekehrt wirkt eine exzitatorische Kraft von der Richtung der kleineren Stereozilien depolarisierend. Dementsprechend wurden die jeweiligen Kräfte appliziert (vgl. Abb. 16).

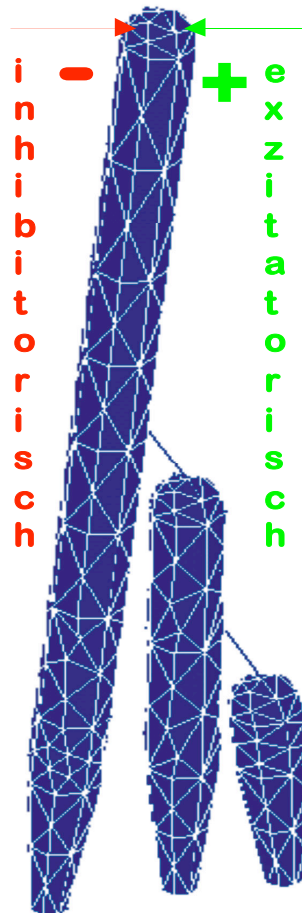


Abb. 16: Darstellung Kraftapplikation

5.2. Statisch-nichtlineare Analyse des Modells äußere Haarzelle:

In der ersten Untersuchung sollte der Einfluß der Richtung der Kraftapplikation auf das Stereozilium einer äußeren Haarzelle analysiert werden. Dazu wurden Kräfte zwischen 0,01 und 0,075 nN auf die Spitzen einmalig inhibitorisch sowie exzitatorisch aufgebracht.

Exzitatorisch war das Maß der Auslenkung an der Spitze linear, unabhängig von der applizierten Kraft (Abb. 17).

Im Gegensatz dazu war das Verhalten bei inhibitorischer Krafteinwirkung nichtlinear. Nach einem linearen Verlauf bis 0,025 nN nahm die Auslenkung danach nichtlinear zu, daß für den gleichen Kraftunterschied der Auslenkungsunterschied größer war im Sinne einer expansiven Nichtlinearität.

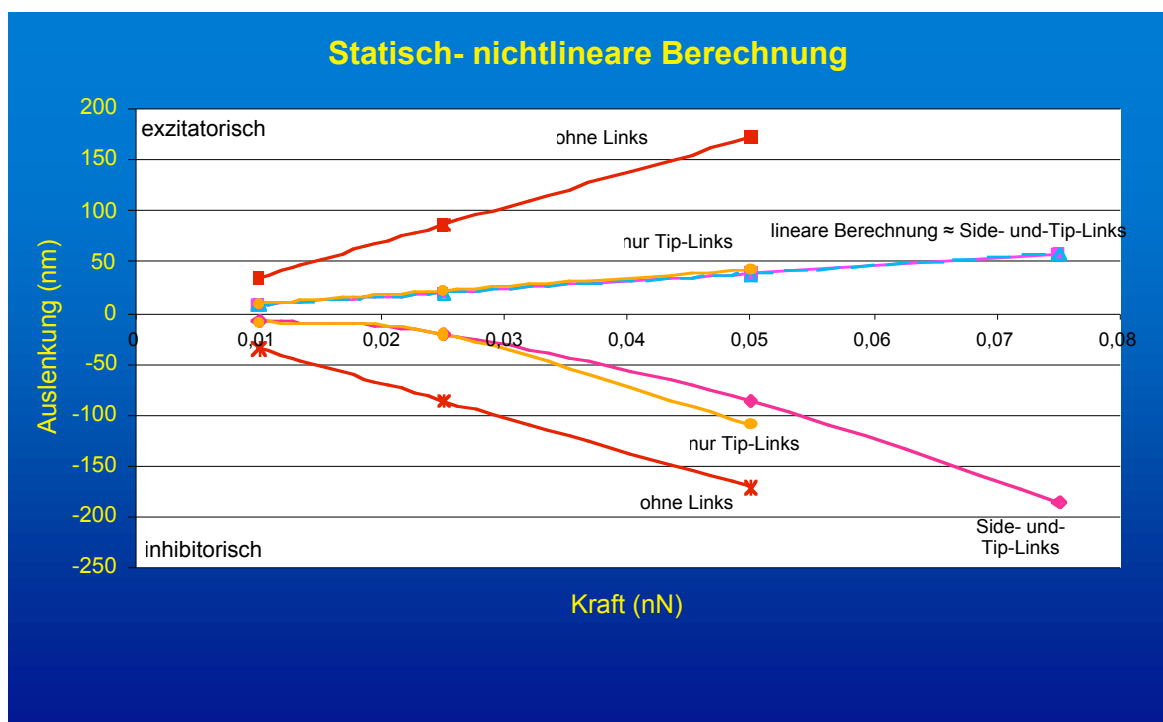


Abb. 17: Ergebnisse der Auslenkung nach statisch-linearer Anregung

Modellanalysen erlauben die gezielte Untersuchung bestimmter Elemente eines Modells. Durch gezieltes Löschen verschiedener Links im Modell sollte der Einfluß der verschiedenen Verbindungen auf die Auslenkung des Bündels äußerer Haarzellen und somit auf die Steifigkeit untersucht werden. Dabei wurde grundsätzlich festgestellt, daß, sowohl inhibitorisch, als auch exzitatorisch, die Auslenkung zunimmt, je mehr Verbindungen gelöscht wurden. Um den Einfluß der verschiedenen Links auf das Bündel und die Bündelsteifigkeit zu untersuchen, wurden verschiedene Modellvarianten erstellt, bei denen selektiv bestimmte Link- Typen gelöscht wurden.

Ein Löschen sämtlicher Links (vgl. Abb. 18) führt zu einer symmetrischen linearen Auslenkung (Abb. 17). Eine Kraftübertragung über die Links von dem langen Stereozilium auf die kleineren Stereozilien findet nicht statt. Daher erfolgen keine Bewegungen der kleineren Stereozilien. Ein vergleichbares lineares Verhalten wird auch durch Löschen der Tip-Links errechnet, da hier ebenfalls keine Kraftübertragung auf die kleineren Stereozilien stattfindet. Durch die laterale Vernetzung wird jedoch das Bündel um ca. 40 % versteift.

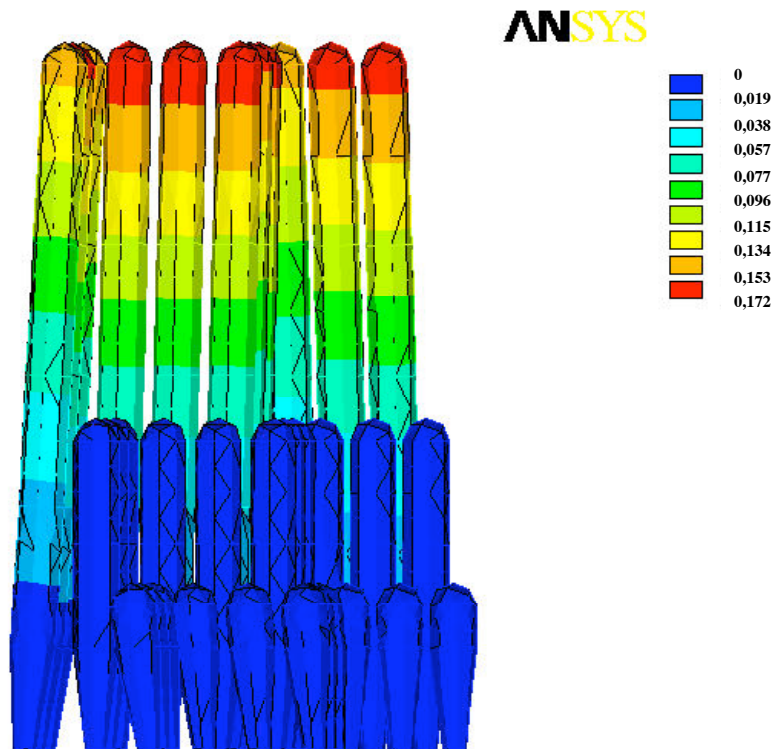


Abb.18: Darstellung der Auslenkung (in nm) nach einer einmaligen exzitatorischen Anregung mit 0,05 nN eines Modells äußerer Haarzellen ohne Links. Weitesten Auslenkungen im Bereich der Spitzen (rot markiert), der langen Stereozilien, keine Auslenkung im Bereich der mittleren und kleinen Stereozilien sowie der Basis (blau markiert).

Nichtlineares Verhalten findet sich bei inhibitorischer Kraftapplikation im Modell mit ausschließlicher Verbindung durch Tip-Links (vgl. Abb. 19). Während die Auslenkung in exzitatorischer Richtung weitestgehend die gleichen Werte erreicht wie im Gesamtbündel mit allen Links (vgl. Abb. 21), so ist die Auslenkung eines Bündels ausschließlich mit Tip-Link-Verknüpfung um 30 % größer.

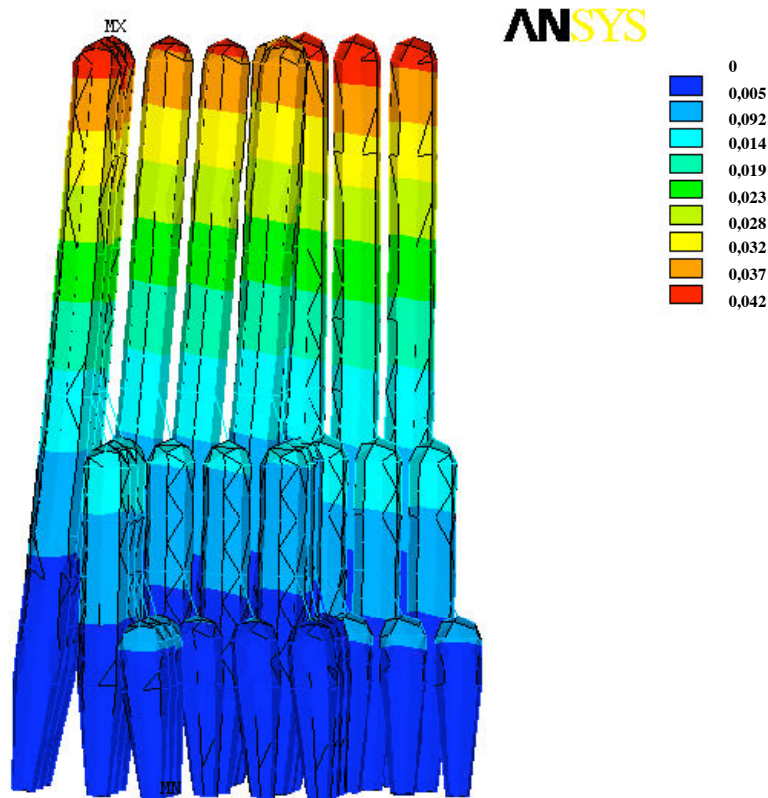


Abb.19: Darstellung der Auslenkung (in nm) nach einer einmaligen exzitatorischen Anregung mit 0,05 nN eines Modells äußerer Haarzellen nur verbunden durch Tip-Links. Weitesten Auslenkungen im Bereich der Spitzen (rot markiert) der langen Stereozilien, keine Auslenkung im Bereich der Basis der Stereozilien (blau markiert).

Das Modell Tip- und Side-Links, ohne die Vernetzung mit Row-Links weist ebenfalls in exzitatorischer Richtung eine lineare Auslenkung in der gleichen Größenordnung wie ein Bündel mit allen Links auf. Inhibitorisch fällt auch hier ein nichtlineares Verhalten ab 0,025 nN auf. Die Auslenkung nimmt jedoch weniger stark zu wie in dem Bündel nach Modell mit ausschließlicher Tip-Link-Bindung, gleichbedeutend einer zusätzlichen Versteifung des Modells durch die zusätzlichen Verbindungen (Abb. 20).

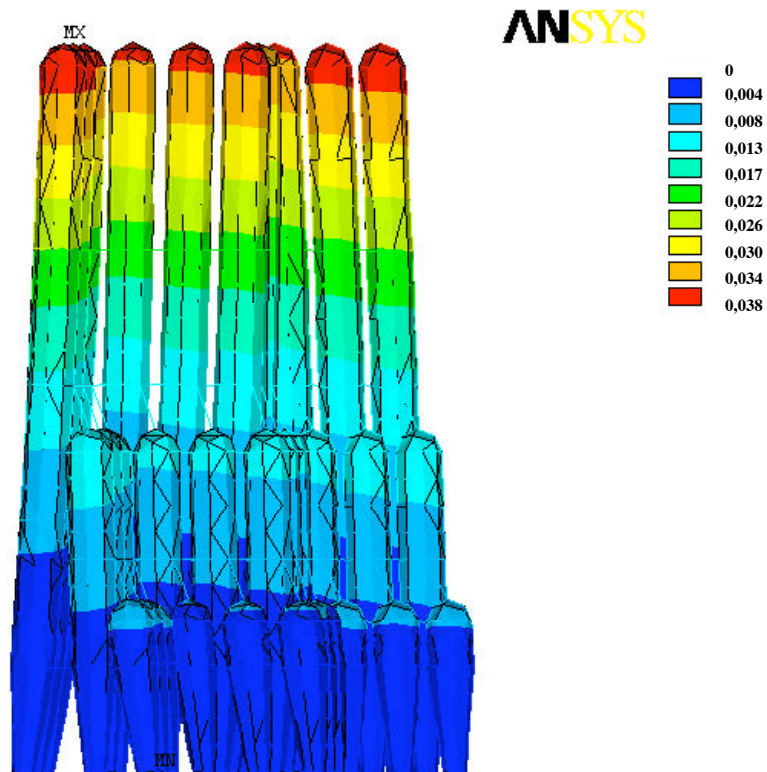


Abb.20: Darstellung der Auslenkung (in nm) nach einer einmaligen exzitatorischen Anregung mit 0,05 nN eines Modells äußerer Haarzellen mit Verbindung über Tip- und Side-Links. Weitesten Auslenkungen im Bereich der Spitzen (rot markiert) der langen Stereozilien, keine Auslenkung im Bereich der Basis der Stereozilien (blau markiert).

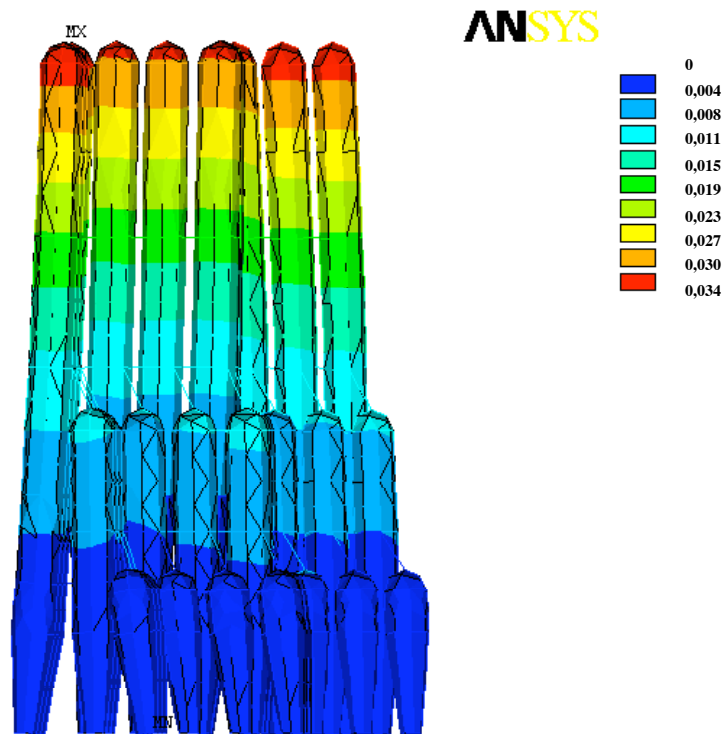


Abb. 21: Darstellung der Auslenkung (in nm) nach einer einmaligen exzitatorischen Anregung mit 0,05 nN eines Modells äußerer Haarzellen mit Verbindung über Tip-, Side- und Row- Links. Weitesten Auslenkungen im Bereich der Spitzen (rot markiert), der langen Stereozilien, keine Auslenkung im Bereich der Basis der Stereozilien (blau markiert).

5.3. Bündelsteifigkeit im Modell von äußeren Haarzellen

Aus der statisch-linearen Analyse läßt sich die Bündelsteifigkeit eines Bündels äußerer Haarzellen errechnen.

Das Modell ohne Link-Vernetzung der Stereozilien hat eine Steifigkeit von lediglich 0,29 mN/m. Das Modell mit Tip- und Side-Links weist nach Kraftapplikation von 50 nN auf die Spitzen der längsten Stereozilien eine Steifigkeit von 1,29 mN/m nach exzitatorischer Anregung und 0,577 mN/m nach inhibitorischer Anregung auf, welches einem Verhältnis von 1,28:1 entspricht.

In einem Bündel äußerer Haarzellen mit allen Links ist erkennbar, daß das größte Ausmaß der Auslenkung an den Spitzen der Stereozilien erfolgt. Die mittleren Stereozilien weisen sowohl an den Spitzen, als auch im Bereich des mittleren Anteils Bewegungen auf. Eine relevante Mitbewegung der kleinen

Stereozilien ist nur minimal sichtbar, obwohl Kraft auch über die Tip-Links übertragen wird (Abb. 21).

In der numerischen Analyse zeigt das Gesamtmodell mit allen Links nach Kraftapplikation von 50 nN exzitatorisch eine Steifigkeit von 1,46 mN/m und inhibitorisch 0,94 mN/m. Diese Werte entsprechen einem exzitatorisch-inhibitorisch-Verhältnis von 1,55:1.

Daraus ergibt sich, daß ein Bündel durch die Vernetzung mit Side-, Row- und Tip-Links 5 -mal steifer ist als ein Modell ohne Links.

5.4. Harmonische Analyse des Modells äußerer Haarzellen

Mit dem Modell wurde eine harmonische Analyse zur Bestimmung von des Frequenzgangs durchgeführt. Der Frequenzbereich der Anregung lag zwischen 250 und 15000 Hz. Die applizierte Kraft auf die Stereozilienspitzen betrug 0,05 nN. Das Modell wurde zunächst ohne interne oder externe Dämpfungsparameter angeregt. Das auf diese Weise angeregte Modell hat 3 Resonanzfrequenzen bei 4000, 5333 Hz und 6666 Hz (Abb. 22 a, b). Unterhalb der Resonanzfrequenzen findet sich ein gering ansteigender Verlauf (6,5 dB/Oktave, Abb. 22 b). Dieser Verlauf entspricht am ehesten dem eines All-Pass-Filters. Dies ist in Anbetracht der charakteristischen Frequenz von ca. 1000 Hz erwähnenswert.

Weiterhin sollte das Schwingungsverhalten mit einer definierten angenommenen Dämpfungszeitkonstante von 30 μ s untersucht werden. Dieser Dämpfungsparameter soll die Dämpfung durch die umgebende Endolymphe simulieren, wird aber bei fehlender umgebender Endolymphe mit in die Stereozilienkörper-Parameter einberechnet. Dabei zeigte das Modell das Schwingungsverhalten eines Tiefpassfilters, eines Systems 1. Ordnung, mit einer Grenzfrequenz von 5260 Hz (Abb. 23).

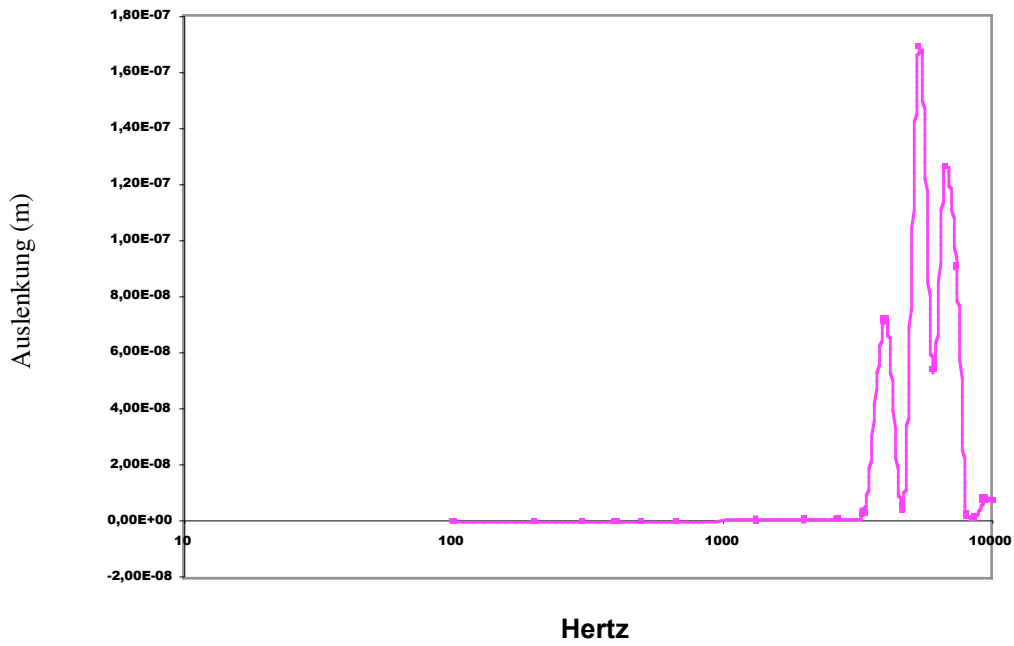


Abb. 22 a: Harmonische Analyse des Modells einer Äußeren Haarzelle ohne Dämpfung

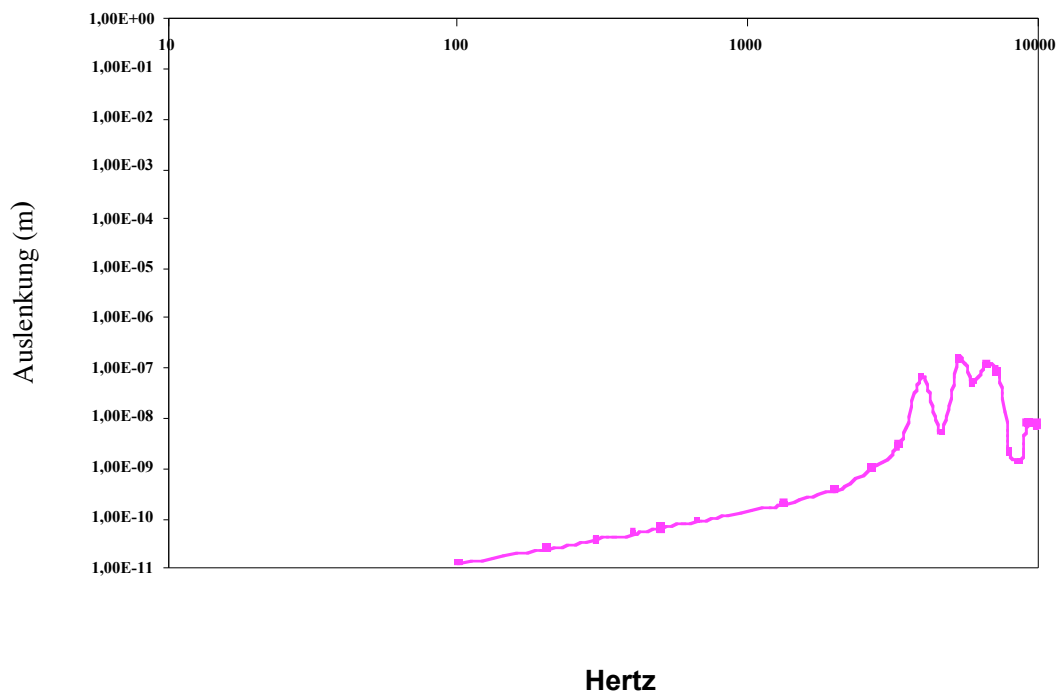


Abb. 22 b: Harmonische Analyse des Modells einer Äußeren Haarzelle ohne Dämpfung (logarithmischer Darstellung der Auslenkung)

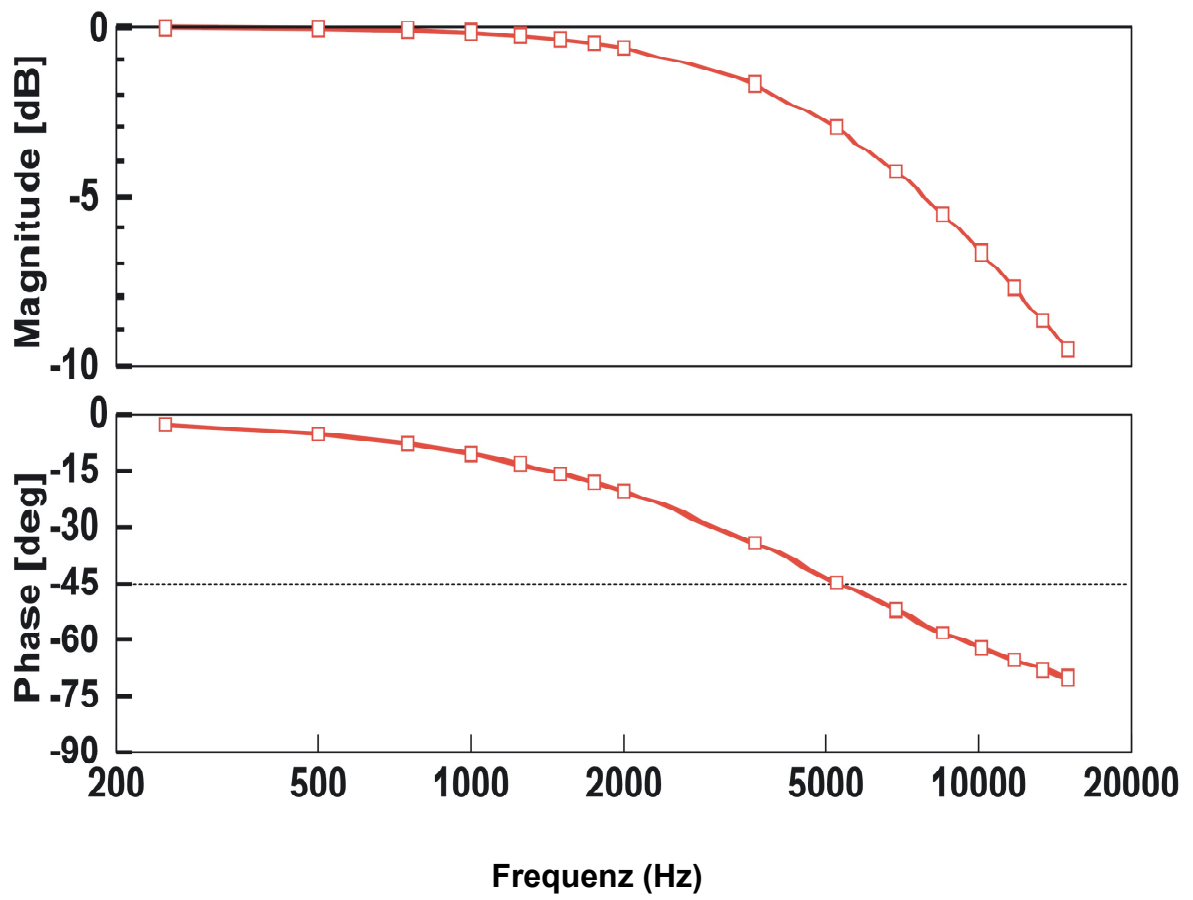


Abb. 23: Harmonische Analyse mit Dämpfungszeitkonstante 30 μ s

5.5. Transiente Analyse von Modellen Äußerer Haarzellen

Bei der transienten Analyse wurde die Bündel äußerer Haarzellen mit einem sinusförmigen 1000 Hz Reiz angeregt. Eine Dämpfungskomponente wurde nicht eingerechnet.

Im ersten Versuchsteil wurde die auf die Spitzen der längsten Stereozilien applizierte Kraft variiert (Abb. 24). Erwartungsgemäß ist die Auslenkung umso größer je weniger Links das Modell aufweist. In exzitatorischer Richtung sind Maximalwerte für die jeweiligen Auslenkungen größer als in inhibitorischer Richtung.

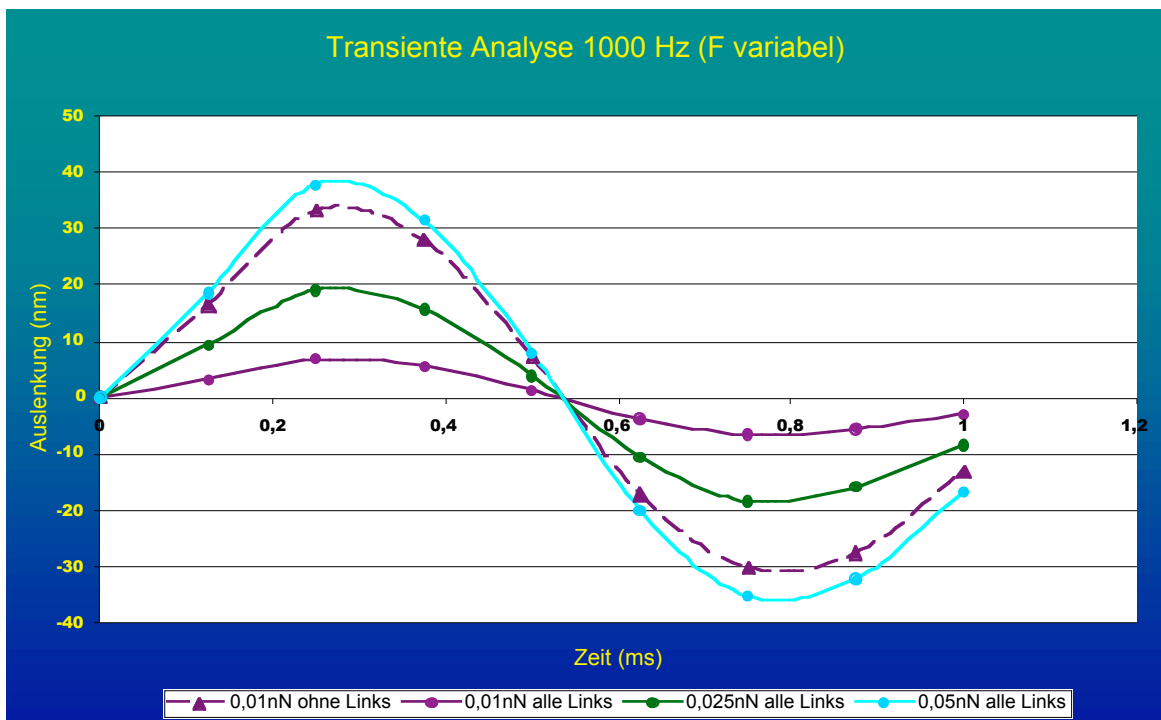


Abb. 24: Transiente Analyse eines Bündels äußerer Haarzellen nach variabler Kraftapplikation. Darstellung 0,01 nN ohne Link-Verbindungen zum Vergleich. Anregung mit 1000 Hz.

Eine zweite Berechnung sollte den Einfluß der verschiedenen Linkverbindungen im Rahmen einer transienten Analyse bei 1000 Hz bei konstanter Kraftapplikation von 0,01 nN auf die Spitzen der längsten Stereozilien untersuchen (Abb. 25). Wie erwartet sieht man, dass die Auslenkung umso weiter stattfindet, je mehr Link-Verbindungen gelöscht wurden.

Der Schnittpunkt der Kurven zur x-Achse fand nicht bei genau 0,5 ms, sondern

verzögert bei ca. 0,035 ms verzögert. Die zweite Phasenhälfte ist länger als die erste, denn extrapoliert wird die x-Achse erst nach 1,13 ms geschnitten, welches einem Verhältnis von 1:1,11 entspricht. Dies ist ein Ausdruck der nicht-linearen Antwort der Stereozilienauslenkung.

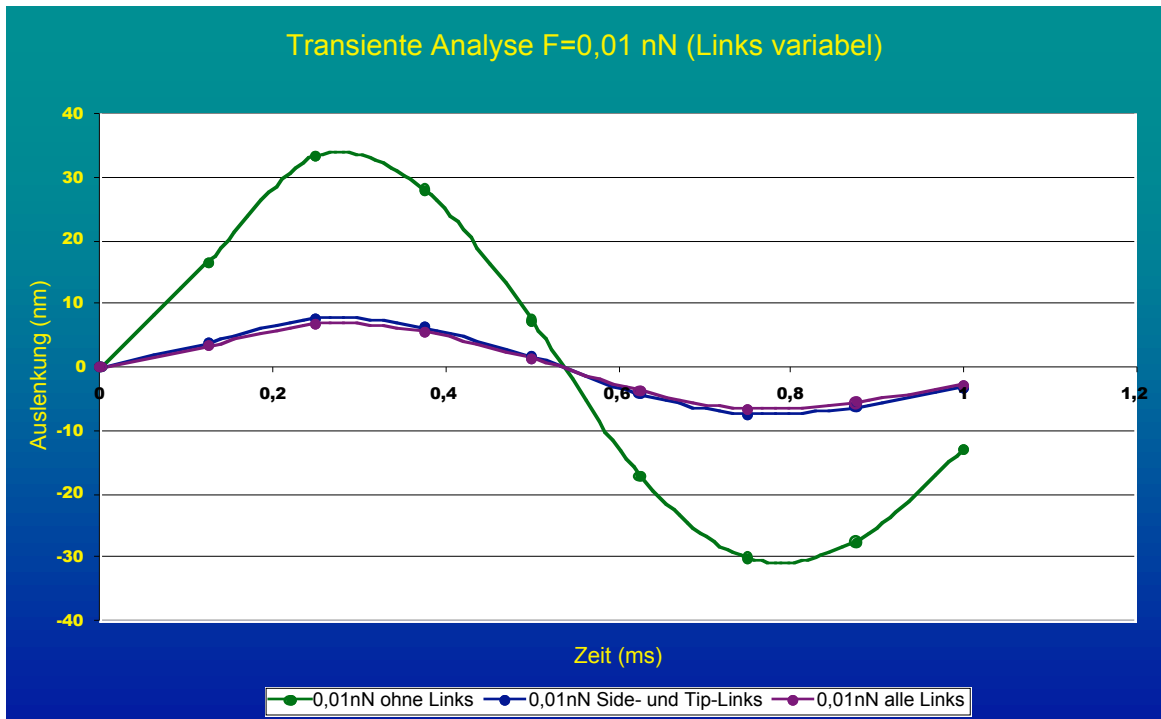


Abb. 25: Transiente Analyse eines Bündels äußerer Haarzellen mit unterschiedlichen Link-Verbindungen ($F = 0,01 \text{ nN}$, Anregung mit 1000 Hz)

Der Einfluß auf die Steifigkeit und somit auf die Auslenkung der Stereozilien durch die Row-Links ist im Vergleich zu dem Bündel mit allen Links nur gering um den Faktor von ca. 1,13 (Abb. 26). Eine genauere Analyse der Rechenergebnisse zeigt jedoch auch hier keinen konstanten Wert. Nach ca. 0,5 ms wurde ein maximaler Unterschied in der Auslenkung im Verhältnis zwischen dem Modell mit Side- und Tip-Links und dem Modell mit allen Links errechnet (Abb. 26).

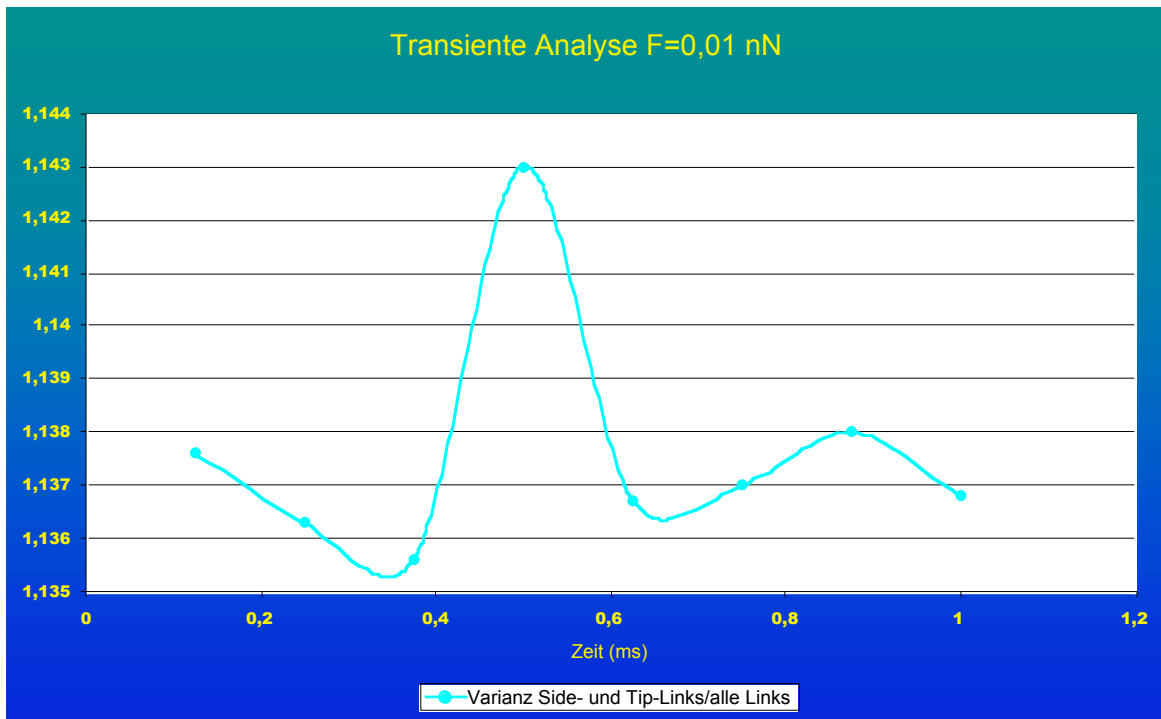


Abb. 26: Transiente Analyse eines Bündels äußerer Haarzellen mit unterschiedlichen Link-Verbindungen ($F= 0,01 \text{ nN}$, Anregung mit 1000 Hz) Werte der y-Achse entsprechen den Werten der Auslenkung zum jeweiligen Zeit punkt von dem Modell mit Side und Tip-Links dividiert durch die Werte der Auslenkung des Modells mit allen Links.

Vergleichbare Berechnungen wurden auch im Verhältnis zwischen einem Bündel ohne Link-Verbindungen sowie mit allen Links berechnet. Die Auslenkungen stiegen etwa um den Faktor 5,5, wenn alle Verbindungen durch Selektion gelöscht wurden. Auch hier fanden sich bei ca. $0,5 \text{ ms}$ im Bereich der Auslenkungsmaxima die größten Abweichungen, entsprechend einer nichtlinearen Auslenkung (Abb. 27).

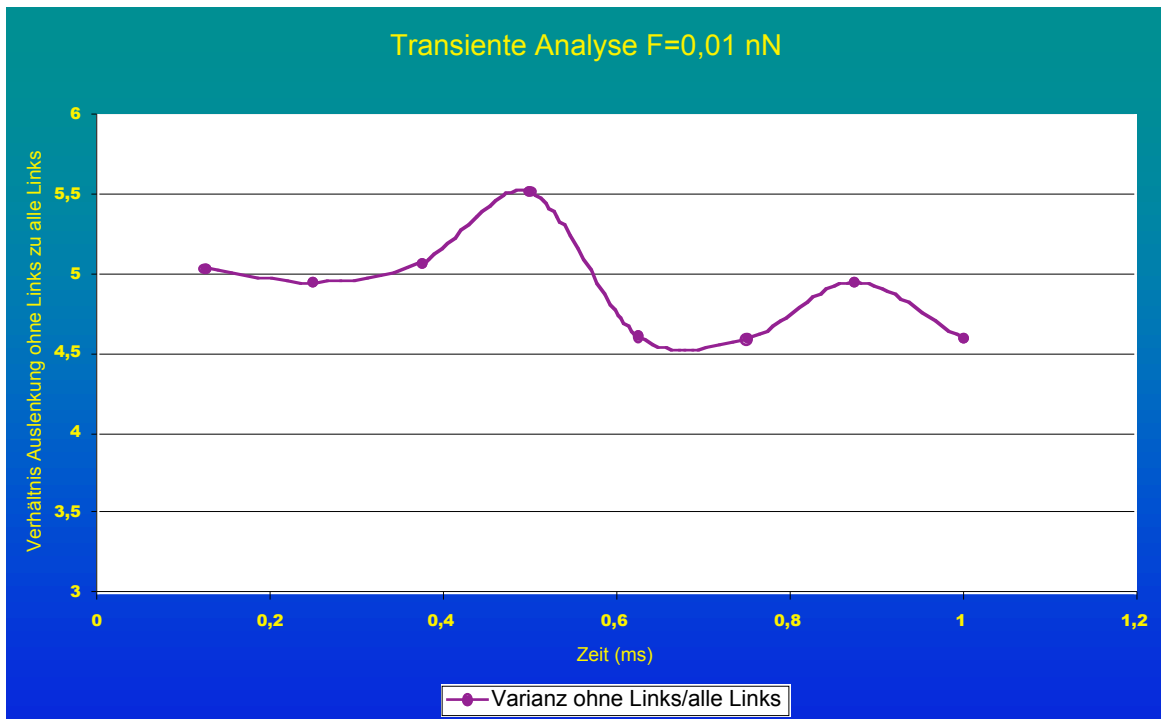


Abb. 27: Transiente Analyse eines Bündels äußerer Haarzellen mit unterschiedlichen Link-Verbindungen ($F= 0,01 \text{ nN}$, Anregung mit 1000 Hz) Werte der y-Achse entsprechen den Werten der Auslenkung zum jeweiligen Zeit punkt von dem Modell mit ohne Links dividiert durch die Werte der Auslenkung des Modells mit allen Links.

5.6. Spannungsverteilung im Modell

Zum Verständnis der Reizübertragung und des möglichen Verhaltens bei Überbelastung ist es wichtig, Analysen der Spannungsverteilung durchzuführen. In allen Analysen fanden sich die höchsten Belastungen in den Tip-Links (Abb. 28). Dies ist dadurch bedingt, daß bei kleinem Durchmesser hohe Zugkräfte bei der Kraftübertragung entstehen. Es ist auffällig, daß zwischen den Tip-Links zwischen langem und mittleren Stereoziliums und den Tip-Links zwischen mittlerem und kleinen Stereoziliums ein negativer Spannungsgradient besteht. Es wurden Spannungen von 2,2 MPa für die oberen und 1,1 MPa für die untere Tip-Link berechnet. Die Side- und Row-Links zeigen vergleichsweise ein anderes Spannungsprofil, dadurch daß sie teilweise entlastet, und teilweise

nur gering gespannt werden. Die errechneten Werte liegen zwischen -0,61 und 0,61 MPa (Abb. 29).

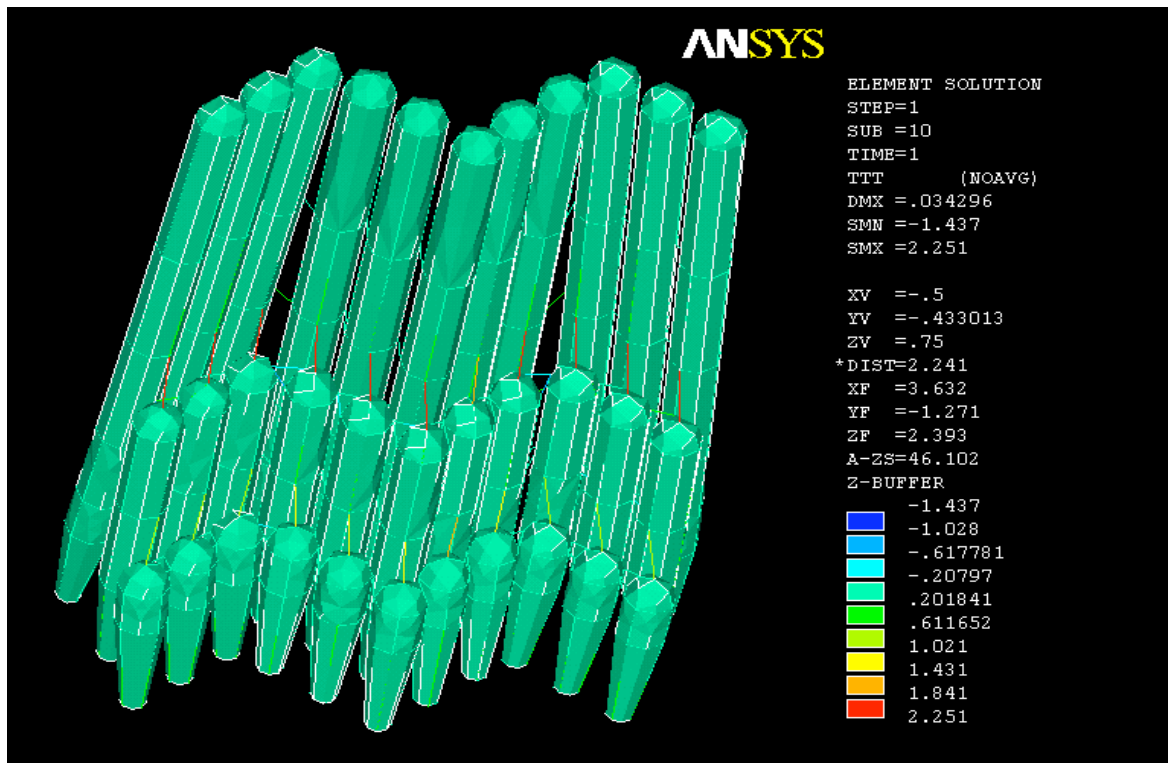


Abb. 28: Darstellung von Spannungen in den Links eines Bündels einer äußeren Haarzelle, $F = 0,05$ nN exzitatorisch. Werte von -1,437 (blau) bis 2,251 (rot) nN

Die negativen Spannungen fanden sich am Ansatz der Stereozilien in exzitatorischer Richtung mit -1,44 nN. Die höchsten Werte wurden für die oberen Tip-Links mit 2,25 nN errechnet.

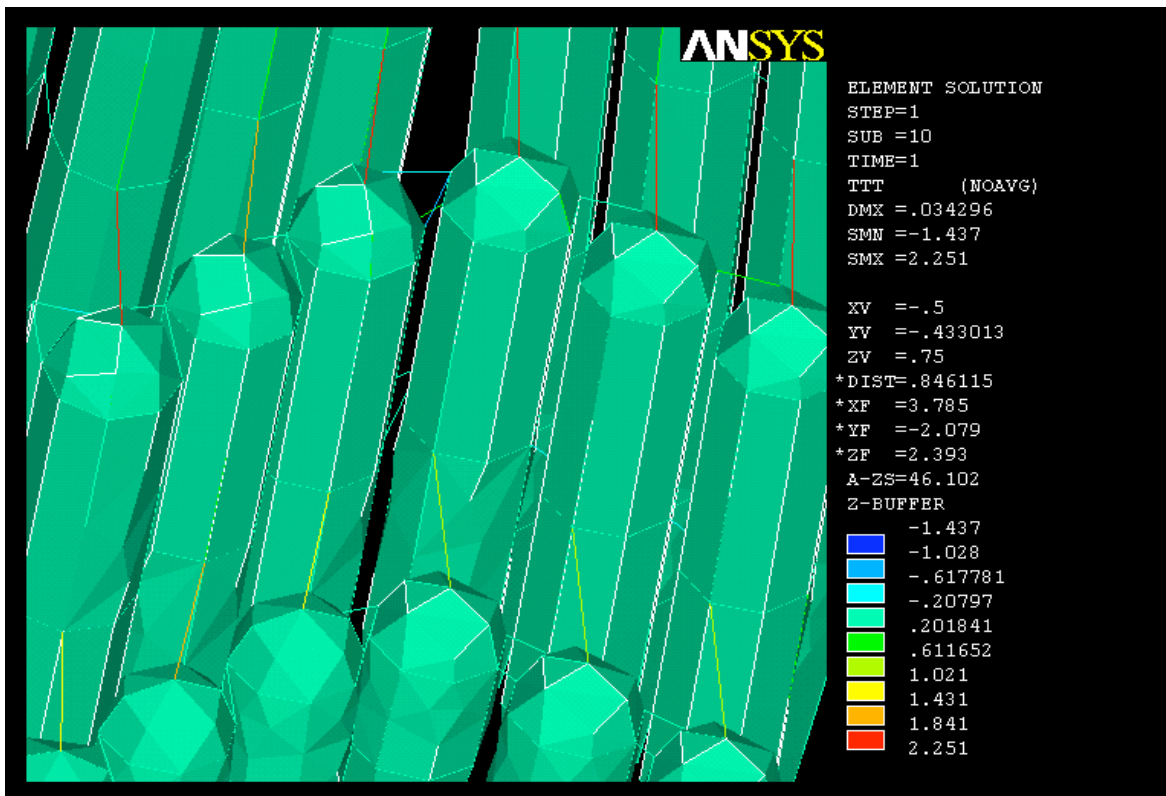


Abb. 29: Ausschnittsvergrößerung von Abbildung 28. Darstellung von Spannungen in den Links eines Bündels einer äußeren Haarzelle, $F = 0,05 \text{ nN}$ exzitatorisch. Werte von $-1,437$ (blau) bis $2,251$ (rot) nN

5.7. Vergleich von Bündeln innerer und äußerer Haarzellen

Wie oben schon dargestellt, haben innere und äußere Haarzellen im Rahmen der Reizaufnahme verschiedene Funktionen. Dennoch scheint insbesondere in Bezug auf die charakteristische W- Form der äußeren Haarzellen ein Vergleich beider Haarzelltypen interessant. Obwohl die mechanische Anregung der inneren Haarzellen in vivo nicht über die Tectorialmembran geschieht, sondern über eine flächige Anregung über die Endolymphbewegung auf die Stereozilienkörper selbst, wurde zur besseren Vergleichbarkeit der mechanischen Eigenschaften auch bei den inneren Haarzellen die Kraft auf die Spitzen appliziert.

Die applizierte Kraft wurde zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse sowohl im Modell der inneren Haarzelle, als auch im Modell der äußeren Haarzelle auf die Spitzen appliziert. Die aufgebrachte Kraft wurde zwischen 0,01 nN und 0,15 nN variiert. Im Vergleich zu dem nichtlinearen Verhalten von einem Bündel äußerer Haarzellen findet sich ausschließlich ein lineares Verhalten bei dem Bündel der inneren Haarzellen (Abb. 30).

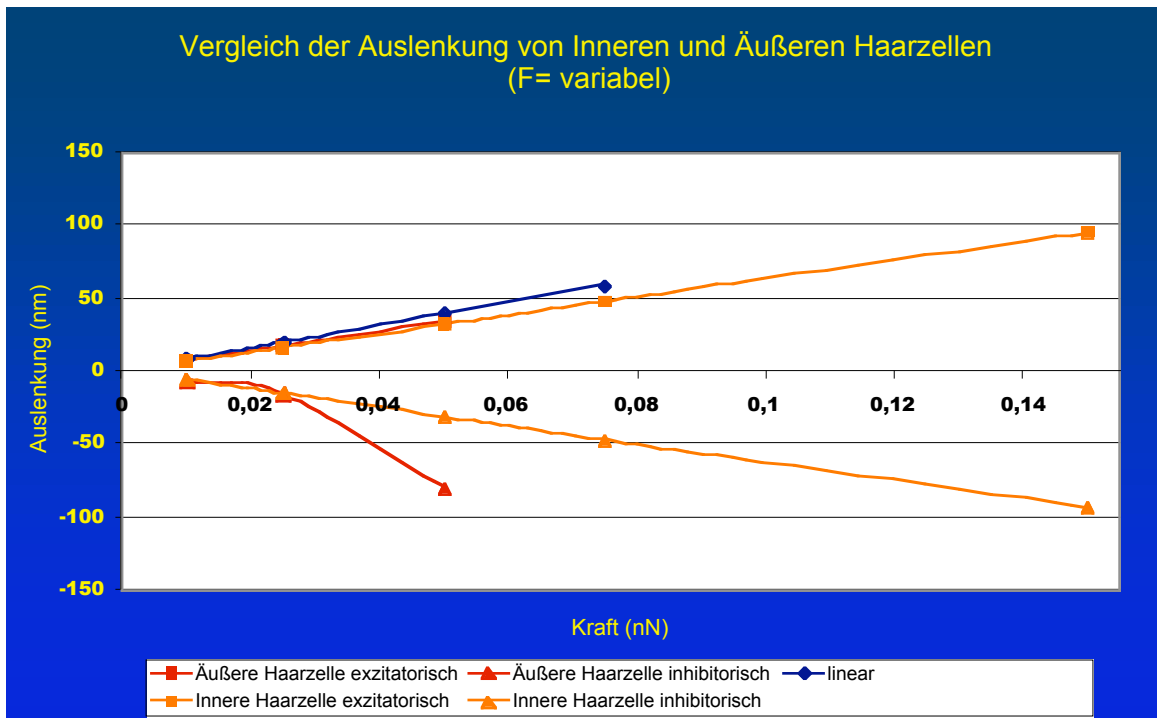


Abb. 30: Vergleich der Auslenkung innerer und äußerer Haarzellen (statisch-nichtlineare Analyse) mit variabler Kraftapplikation. Alle Links sind vorhanden.

Kraftapplikationen von mehr als 0,05 nN führte zu Pivots bei der Berechnung, daß die abgebrochen wurde. Eine mögliche Ursache ist die Überlagerung von Knoten im Finite Elemente-Modell, im Sinne eines „Eindringens der einen Stereozilie in die andere“.

Aufgrund der veränderten Anatomie ist im Modell bei exzitatorischer Reizung das Stereozilienbündel innerer Haarzellen 10,3 % steifer als die Bündel äußerer Haarzellen.

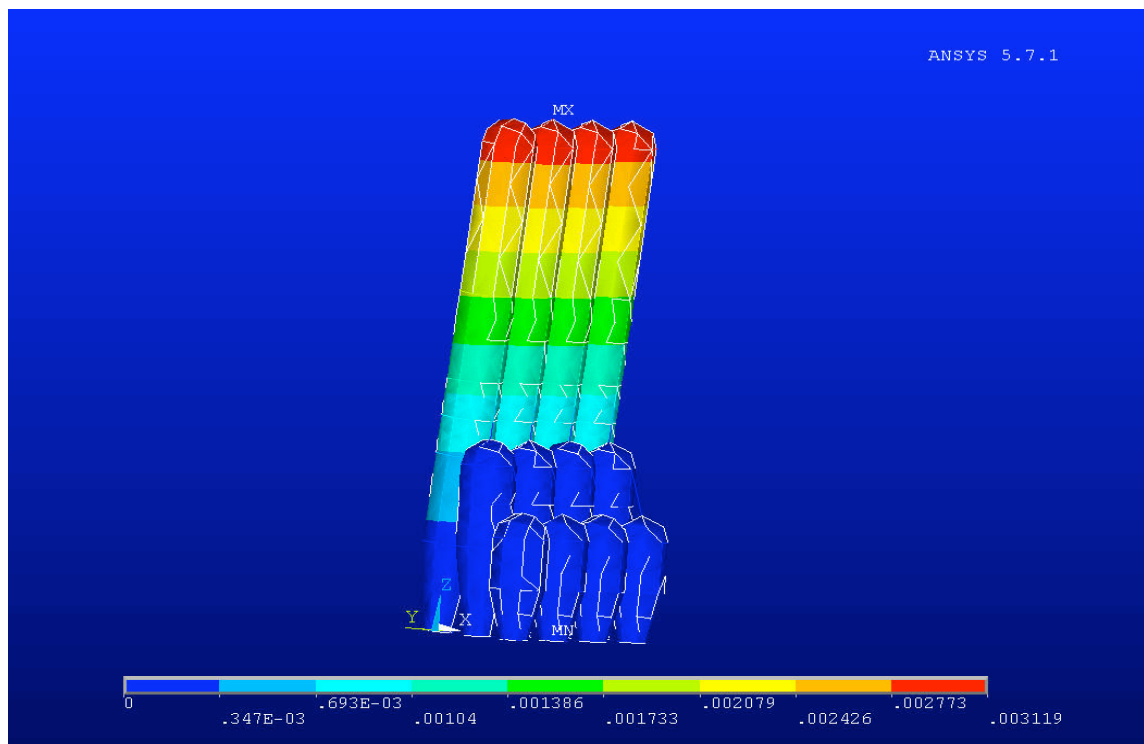


Abb. 31: Auslenkungsverhalten eines inneren Haarzellbündels nach Anregung mit 0,05 nN

Durch die größere Steifigkeit des Bündels innerer Haarzellen kommt es bei einer Kraftapplikation von 0,05 nN zu keiner Mitbewegung (Abb. 31) von den kleineren Stereozilien. Die Bewegungsverteilung ist entsprechend der Anregung in den parallelen Reihen der Stereozilien identisch. Es konnte im Gegensatz zur äußeren Haarzelle kein Divergenz im Bewegungsmuster der Stereozilien gesehen werden. Eine mögliche Ursache für die fehlende Auslenkung der kleineren Stereozilien kann darin begründet werden, daß die Kraftapplikation auf die Stereozilien physiologisch auf die gesamte Oberfläche erfolgt und nicht nur auf die Spitze des längsten Stereoziliums. Weiterhin könnte auf ein Bündel innerer Haarzellen mehr Kraft appliziert werden, ohne daß die einzelnen Anteile verletzt würden. Dieses könnte eine mögliche Ursache für die frühere Schädigung der äußeren Haarzellen bei chronischer Lärmexposition sein.

Die Spannungsverteilung der Links in dem Bündel innerer Haarzellen zeigt ein Spannungsmaximum mit 0,34 MPa in den oberen Tip-Links. Auch hier besteht, wie bei dem Bündel der äußeren Haarzellen, ein negativer Spannungsgradient zwischen den Tip-Links des oberen und unteren Stereoziliums (Abb. 32).

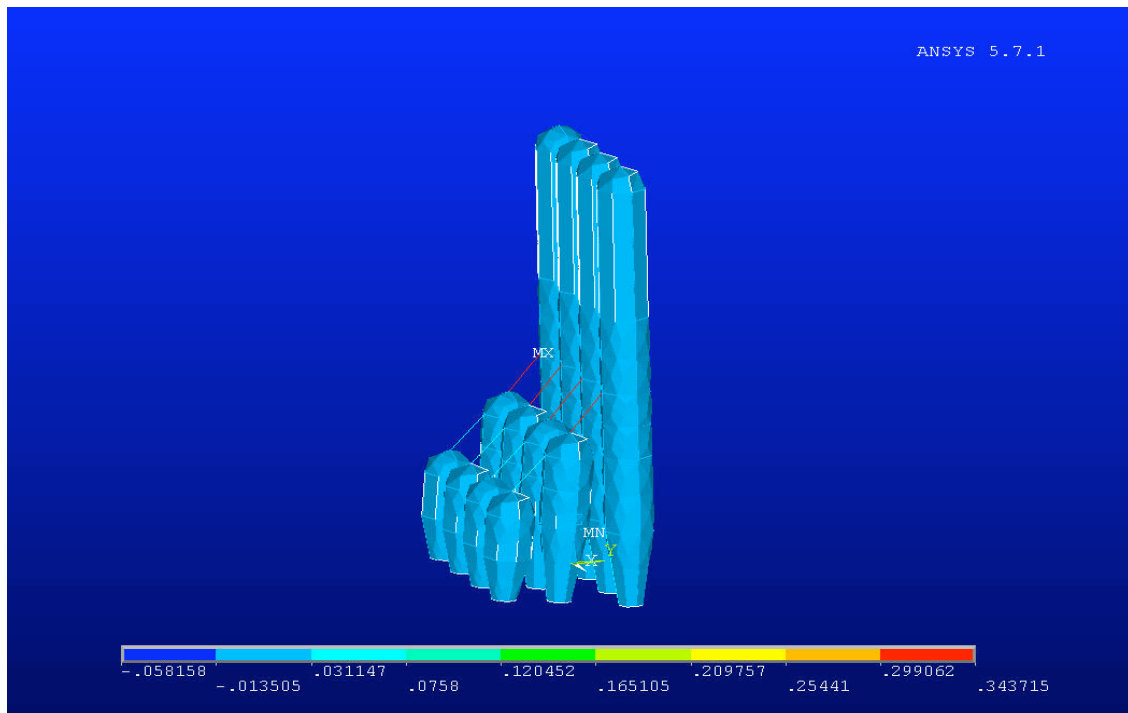


Abb. 32: Spannungsverhalten der Links in einem Bündel innerer Haarzellen, $F=0,05$ nN exzitatorisch.

Die Farbskalierung zeigt dunkelblaue Einfärbungen im Bereich von negativen Spannungen (-0,06 MPa) bis zu roten Einfärbungen bis maximal 0,34 MPa.

Eine Analyse der Spannungsverteilung in einem Stereozilienbündel zeigt einen linearen, proportionalen Anstieg der Spannungen in allen Stereozilienteilen bei zunehmender applizierter Kraft. Eine Zunahme der applizierten Kraft führt jedoch zu keiner Zunahme des Spannungsgradienten innerhalb des Bündels. Nach exzitatorischer Anregung mit 0,05 nN wird für die obere Tip-Link eine Spannung von 0,34 MPa errechnet. Die untere Tip-Link weist lediglich einen Wert von 0,03 MPa auf. Es besteht somit ein Gradient zwischen oberer und unterer Tip-Link von 1:11. Dies ist ein Gradient, der um den Faktor 5,5 über dem der äußeren Haarzellen liegt

Analysiert man die Spannungsverteilung im Stereozilium selbst, so besteht ein Spannungsmaximum im Bereich der Basis an der Anheftung des Stereoziliums an der Cuticular-Platte (Abb. 33).

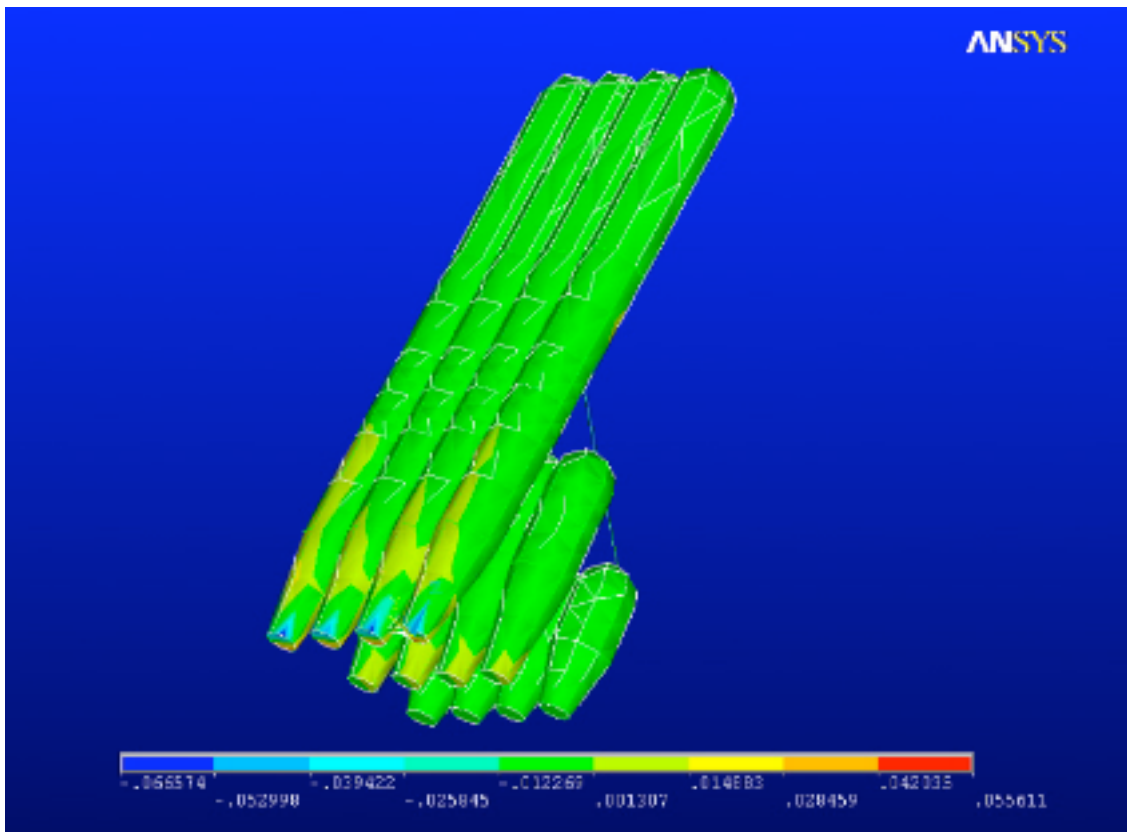


Abb. 33: Spannungsverhalten in einem Bündel innerer Haarzellen, $F=0,05$ nN exzitatorisch.

Die Farbskalierung zeigt dunkelblaue Einfärbungen im Bereich von negativen Spannungen (-0,07 MPa) bis zu roten Einfärbungen bis maximal 0,06 MPa.

Die maximalen Werte werden mit 0,06 MPa auf der Seite der inhibitorischen Seite der Anheftungsstelle des längsten Stereoziliums sowie minimal mit -0,07 MPa auf der exzitatorischen Seite berechnet (Abb. 33).

Nach inhibitorischer Anregung des Bündels innerer Haarzellen zeigt sich eine negative Spannung im Bereich der Tip-Links. Die maximalen und minimalen Spannungen werden im Bereich der unteren Anheftungsstellen der längsten Stereozilien errechnet. Auf der exzitatorischen Seite besteht eine Spannung von 0,67 MPa, während auf der inhibitorischen Seite ein Wert von -0,055 MPa besteht (Abb. 34).

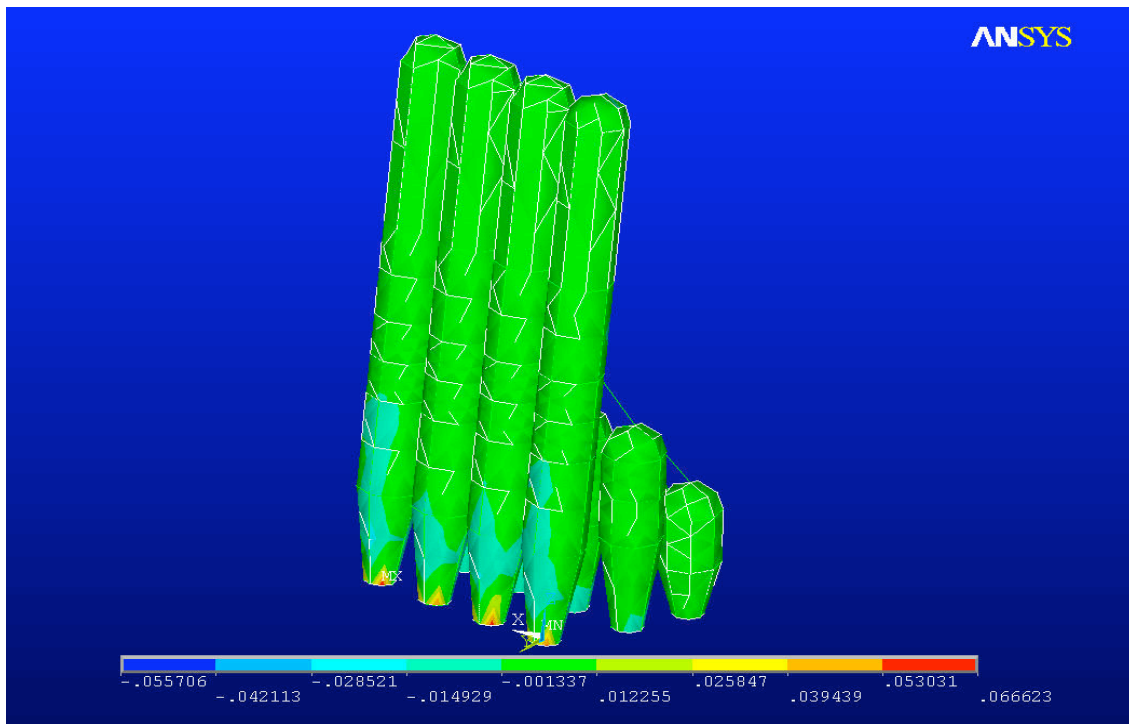


Abb. 34: Spannungsverhalten in einem Bündel innerer Haarzellen, $F=0,05$ nN inhibitorisch.

Die Farbskalierung zeigt dunkelblaue Einfärbungen im Bereich von negativen Spannungen (-0,06 MPa) bis zu roten Einfärbungen bis maximal 0,07 MPa.

Der Vergleich der Spannungen im Bündel innerer Haarzellen zeigt, dass bei vergleichbarer Kraftapplikation die maximalen Spannungen in exzitatorischer Richtung in der oberen Tip-Link mit 0,34 MPa auftreten. Die maximale Spannung in inhibitorischer Richtung ist vergleichsweise mit 0,07 MPa gering. Die maximalen und minimalen Spannungen in der Stereozilienkörper wurden sowohl im Modell der inneren und der äußeren Haarzelle an der Anheftungsstelle berechnet. Die maximalen Werte unterscheiden sich mit 0,06 MPa exzitatorisch und 0,07 MPa inhibitorisch im Vergleich kaum. Ebenso sind die minimalen Spannungen mit -0,06 MPa inhibitorisch wie auch exzitatorisch vergleichbar.

6. Diskussion

6.1: Modell vs. Experimente

Ein Hauptinteresse der Hörforschung liegt derzeit darin herauszufinden, wie die mechanoelektrische Kopplung der Reizübertragung im Innenohr stattfindet. Im Fokus dieser Untersuchungen sind die Stereozilien, als der Teil der Haarzellen, auf den der mechanische Reiz von der Tectorialmembran und der Endolymphe übertragen wird. In der inneren Haarzelle wird das Aktionspotential erzeugt, welches dann zur weiteren Reizverarbeitung weitergeleitet wird. Bei den äußeren Haarzellen kommt es nach Kationeneinstrom und Depolarisation zur somatischen Kontraktion, die wiederum der Wanderwelle auf der Basilarmembran führt. Hierin liegt die zentrale und wichtige Rolle der Stereozilien. Selbst wenn die grundsätzliche Rolle der Stereozilien bei der Reizverarbeitung bekannt ist, so sind die genauen Details aufgrund der erschwerten Zugänglichkeit unter physiologischen Bedingungen noch nicht bekannt.

Ein zusätzlicher Ansatz zum Verständnis der Abläufe könnten Modellbildungen bieten. Finite-Elemente-Modelle von Organsystemen ermöglichen die Berechnung von Spannungen und Auslenkungen. Jedoch ist die Ergebnisverlässlichkeit abhängig von der Kenntnis möglichst vieler biomorphologischer Parameter. Da diese bis zum heutigen Tag noch nicht vollständig vorliegen, beruht die Berechnung der Verhaltensanalyse mit der Finite-Elemente-Methode bis zum heutigen Tag auf vereinfachter Anatomie und der Verwendung von Annahmen für biomorphologische Parameter.

Aus diesem Grund bedeutet auch eine funktionelle Modellbildung bis zum heutigen Tag eine Vereinfachung der natürlichen Anatomie und eine Reihe von Annahmen biomorphologischer Parameter. Zum Beispiel ist ein exakter Nachbau paralleler Aktinfilamente, die sich im Bereich des Konus der Stereozilie verzüngen, sich miteinander verzahnen oder in die äußere Kapsel einstrahlen, ist nur sehr schwer umsetzbar und setzt weitere nicht bewiesene Annahmen über die Ultramikrostruktur der Stereozilien voraus. Ebenso wurde die Anheftung der Tip-Links, wie von Kachar³⁵ elektronenmikroskopisch

dargestellt, im Rahmen der Vereinfachung der Anatomie, vernachlässigt.

Ein Ziel der numerischen Experimente muß die Vergleichbarkeit der Ergebnisse vom vorliegenden Computermodell mit denen experimentell gewonnener Daten sein. Strelhoff und Flock⁶⁷ haben eine Abhängigkeit der Bündelsteifigkeiten von der Lokalisation des Bündels in der Cochlea beschrieben. Diesem wurde im vorliegenden Modell durch den Vergleich mit einem Bündel von vergleichbaren Dimensionen Rechnung getragen.

Im vorliegenden Modell wurden möglichst genau die Versuchsbedingungen von Organversuchen unter physiologischen Bedingungen simuliert. Auch in Organversuchen wurde die natürliche Anatomie und somit die physiologischen Rahmenbedingungen teilweise verändert. So wurden in den Experimenten die Cochlea eröffnet und die Stereozilien auf verschiedene Weise angeregt. In den Untersuchungen von Strelhoff und Flock⁶⁷ wurde die Tectorialmembran von den Stereozilien abgehoben. Dies bedeutet auch, daß nach der Fixierung bzw. Konservierung des Cortischen Organs die umgebende Endolymphe aus dem Organsystem abgelaufen sein muß. Zur weiteren Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollte die Kraftapplikation ähnlich sein. Die Anregung der Stereozilien erfolgt in Organexperimenten punktuell mit einer Glasfaser oder einem Wasserstrahl (z.B. Strelhoff und Flock⁶⁷). Diese Art die Kraftapplikation wurde auch versucht durch das tangential Aufbringen der Kraft auf die Spitzen der längsten Stereozilien nachzuahmen.

Zur Verbesserung der Ergebnisqualität in diesem vorliegenden Finite-Elemente-Modell wurde auf eine Modellbildung der gesamten Cochlea oder des Cortischen Organs verzichtet, damit die maximale Knotenanzahl für das zu untersuchende Teilorgansystem genutzt werden konnte. Der Einberechnung der Fluidmechanik in dem vorliegenden Modell jedoch in Bezug auf die numerische Rechenbarkeit und Einkopplung seitens der verwendeten Software Grenzen gesetzt.

6.2.: Bündelsteifigkeit

Nach der Modellentwicklung von Stereozilienbündeln und der numerischen Analyse nach verschiedenartigen Anregungen kann die numerische Analyse nun mit experimentell gewonnenen Daten verglichen werden. In den Experimenten von Strelhoff und Flock⁶⁷ mit Meerschweinchen wird eine

Bündelsteifigkeit äußerer Haarzellen nach Anregung mittels einer Glaspipette gemessen. Ein Bündel in vergleichbarer Größe und Lokalisation weist eine exzitatorische Steifigkeit von 1,28 mN/m und eine inhibitorische Steifigkeit von 0,955 mN/m auf. Diese Werte entsprechen einem Verhältnis von 1,34:1. Sie vermuten dafür einen Wechsel von Membranpotentialen des Stereoziliums und der Ionenumgebung der Endolymphe.

Die Werte aus der numerischen Analyse zeigen jedoch ein vergleichbares Verhalten. Auch hier wird eine Asymmetrie zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Anregung berechnet und die Werte weisen mit 1,28 mN/m (exzitatorisch) und 0,94 mN/m (inhibitorisch) gleiche Dimensionen auf. Dieses entspricht einem Verhältnis von 1,55:1. Da Einflüsse wie Membranpotentiale oder eine Endolymphumgebung fehlt, wird in diesem Verhalten eine mechanische Ursache vermutet. Eine Kontakthemmung durch die kleineren Stereozilien bei inhibitorischer Anregung scheint einen größeren mechanischen Einfluß auf das mechanische Verhalten zu haben, als der Zug der Tip-Link bei exzitatorischer Anregung.

Russell et al. (1992)⁵⁶ haben bei ihren Versuchen an Mäuse-Stereozilienbündeln eine Steifigkeit von 1,42 mN/m gemessen. Bashtanow et al. (2004)³ fanden für Hühner-Stereozilien eine Steifigkeit von $0,9 \pm 0,5$ mN/m.

Eine genaue Differenzierung zwischen den Ergebnissen nach inhibitorischer oder exzitatorischer Anregung wurde nicht getroffen. Furness et al.²¹ erreichten mit ihren Ergebnissen ebenfalls vergleichbare Ergebnisse mit einer Bündelsteifigkeit für äußere Haarzellen von 1,69 mN/m und 1,04 mN/m für ein Bündel innerer Haarzellen. Aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse zwischen den experimentell gewonnenen Daten und der errechneten Ergebnisse des vorliegenden Finite-Elemente-Modells, wird das Modell als valide bezeichnet.

1997 wurde erstmals ein einfaches Finite-Elemente-Modell von Stereozilien von Duncan und Grant publiziert¹⁶. Die Berechnungen des Finite-Elemente-Modells von Duncan und Grant ergeben Bündelsteifigkeiten von 1,48 mN/m. Leider wurden keine Berechnungen nach exzitatorischer und inhibitorischer Anregung durchgeführt. Jedoch wurde im Modell von Duncan und Grant eine Berechnung nach Löschen sämtlicher Links durchgeführt. Die Steifigkeit verringerte sich danach auf 0,961 mN/m. Auch diese Werte liegen in der gleichen Dimension wie die Ergebnisse (1,17 mN/m exzitatorisch, 0,458 mN/m inhibitorisch) des vorliegenden Modells.

Die Experimente an Hühner-Stereozilienbündeln von Eisen et al.¹⁷ konnten unter normalen Calcium-Umgebungsbedingungen lediglich eine geringe Asymmetrie

von 3% entsprechend 1,031 (exzitatorisch) : 1 (inhibitorisch) in der Auslenkung von den längsten Stereozilien nachweisen, während die kleinsten Stereozilien ein asymmetrisches Verhalten aufwiesen.

6.3. Frequenzverhalten

Zetes⁷⁸ gibt für die Lokalisation eines Haarzell-Bündels, 6,2 mm vom Apex entfernt, eine charakteristische Frequenz von 1080 Hz an. Tsuji und Liberman⁷² geben für die Lokalisation eine charakteristische Frequenz von ca. 800 Hz an.

Resonanzfrequenzen für das vorliegende Modell der äußeren Haarzellen wurden weit oberhalb der charakteristischen Frequenz bei 4000, 5333 und 6666 Hz errechnet.

Eine Einberechnung von Dämpfungsparametern, durch die Endolymphe bedingt, gelingt problemlos durch eine mathematisch-analytische Methode als Dämpfungszeitkonstante als Parameter im Stereozilium. Das vorliegende Modell zeigte das Schwingungsverhalten eines Tiefpassfilters, eines Systems 1. Ordnung, mit einer Grenzfrequenz von 5260 Hz. Dieser Wert liegt ebenfalls oberhalb der experimentell von Tsuji und Liberman⁷² gemessenen charakteristischen Frequenz.

Die Stereozilienauslenkung stellt daher, bezogen auf die reine Punktkraft, im dem funktionell relevanten Bereich einen All-Pass-Filter dar, genau welches benötigt wird am Eingang des mechanoelektrischen Transducers.

6.4. Modell innerer Haarzellen vs Modell äußerer Haarzellen

Für die vorliegenden Modelle der inneren und äußeren Haarzellen wurde ein ungleiches Verhalten im Rahmen der nichtlinearen-statischen Analyse berechnet. Es fand sich eine asymmetrische Auslenkung nach exzitatorischer oder inhibitorischer Anregung bei dem Bündel der äußeren Haarzelle nach exzitatorischer und inhibitorischer Anregung. Im Modell des inneren Haarzellbündels findet sich demgegenüber keine Nichtlinearität. Dieses unterschiedliche Verhalten kann die Ursache in den unterschiedlichen Größen- und Dicken-Proportionalitäten zwischen den langen und den kürzeren Stereozilien der verschiedenen Modelle haben. Weiterhin ist ein unterschiedliches Verhalten in der unterschiedlichen Proportion des einzelnen Stereoziliums selbst begründet.

Im Vergleich zu den Stereozilien äußerer Haarzellbündel sind die Stereozilien von Bündeln innerer Haarzellen an vergleichbarer Lokalisation in der Cochlea kürzer in der Länge und dicker im Durchmesser. Dies führt zu einem Anstieg der

Steifigkeit für das Stereozilienmodell Innerer Haarzellen von exzitatorisch 1,46 mN/m auf 1,61 mN/m sowie von 0,94 mN/m auf 1,58 mN/m. Im Finite-Elemente-Modell findet sich ausschließlich im Modell der äußeren Haarzellen ein asymmetrisches Verhalten. Die Auslenkung der Bündel innerer Haarzellen weist lediglich einen Unterschied von 1,02:1 auf. Diese Ergebnisse entsprechen eher den Ergebnissen von Eisen et al.¹⁷, stehen aber im Widerspruch zu den Meßwerten von Strelhoff und Flock⁶⁷, die ebenfalls für die Bündel innerer Haarzellen ein asymmetrisches Verhalten nach exzitatorischer und inhibitorischer Reizung von 1,285 mN/m zu 0,477 mN/m gemessen haben, entsprechend einem Verhältnis von 2,69:1. Eine mögliche Ursache für die widersprüchlichen Resultate aus experimentell gewonnenen Ergebnissen könnte die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Spezies sein, die anatomischen Unterschiede in Bezug auf die Stereozilienanzahl, die Stereozilienreihenanzahl und der Stereozilienlänge aufweisen.

6.5. Einfluß der Links in den Stereozilienmodellen

Im vorliegenden Stereozilienmodell nimmt die Steifigkeit des Modells nach dem selektiven Löschen der unterschiedlichen Links ab. Die Verbindungen zwischen den Stereozilien tragen zur Steifigkeit und Stabilität des Stereozilienbündels bei. Sie sind verantwortlich für die asymmetrischen Auslenkungen nach exzitatorischer oder inhibitorischer Auslenkung. Den größten Einfluß auf die Bündelsteifigkeit üben die Tip-Links aus. Diese Ergebnisse werden auch experimentell bestätigt (Pickels⁵³, Howard und Hudspeth²⁹).

In vitro können durch Erniedrigung des Kalziums in der Umgebung der Stereozilien durch Tetracarboxylat Chelate selektiv Verbindungen in einem Stereozilienbündel aufgelöst werden (Assad et al.², Hackney und Furness²⁷, Duncan et al.¹⁶). Leider erlaubt diese Methode keine selektive Löschung einzelner Links (Duncan et al.¹⁶, Zhao et al.⁷⁹). In den Versuchen von Eisen et al.¹⁷ wurden weder für die längsten noch für die kürzesten Stereozilien eine Zunahme der Auslenkung nach Löschen der Tip-Links gemessen. Dies wird teilweise dadurch begründet, daß nach der Gabe von Tetracarboxylat Chelat die Side-Links noch vorhanden waren.

In den Untersuchungen von Bashtanov et al. (2004)³ wurde mit dem Kalzium-Chelator BAPTA (1,2-bis (o-aminophenoxy)ethan-N,N,N',N'-tetra-acetic-Säure) gezielt die Tip-Link gelöst. Dies führte zu einem Absinken der Bündelsteifigkeit von $0,9 \pm 0,5$ mN/m auf $0,57 \pm 0,18$ mN/m. Im Finite-Elemente-Modell wurden

sicher die selektierten Links gelöscht. Nach Löschen aller Links wird ein symmetrisches Verhalten nach exzitatorischer und inhibitorischer Anregung errechnet. Die Bündelsteifigkeit sinkt nach Löschen aller Links auf vergleichbare Werte wie nach BAPTA-Behandlung auf 0,29 mN/m.

Nichtlineares Verhalten wird auffällig nach Kraftapplikation von Kräften größer als 0,03 nN in den Modellen mit allen Links, ausschließlich Tip-Links oder Tip- und Side-Links. Dies läßt einen wesentlichen Einfluß der Tip-Links auf die Steifigkeit des Gesamtbündels vermuten. Die Berechnungen des Modells mit verschiedenen Link-Bedingungen unterstützen die Aussage von Langer et al.⁴², daß die Side- und Row-Links Kräfte innerhalb eines Bündels übertragen und somit zur Gesamtsteifigkeit des Bündels beitragen.

6.6. Spannungsanalyse

Im Rahmen der Spannungsanalyse wurden die höchsten Spannungen in den Stereozilienkörpern an der Basis der Stereozilie gefunden. Durch die wurzelförmige Anheftung der Stereozilie in der Cuticular-Platte (Tilney et al.⁶⁹) wurden alle Bewegungs-Freiheitsgrade der Stereozilienvolumina im Modell an der Basis fixiert. Dies entspricht den experimentellen Messungen von Flock et al.¹⁹. Aufgrund des Hebeleffektes waren für die Stereozilienkörper an der Basis die höchsten Spannungswerte zu erwarten.

Elektronenmikroskopische Bilder von Stereozilienbündeln nach akustischer Überbelastung zeigen ein mechanisches Abbrechen des Stereozilienbündel an der Cuticularplatte, welches die errechneten Ergebnisse bestätigt.

Geisler²⁴ sowie Jacobs und Hudspeth³³ beschreiben mit ihren geometrischen Modellen eine gleichförmige Spannungsverteilung im gesamten Bündel. Diese Ergebnisse können die Finite-Elemente-Modelle von Duncan und Grant¹⁶ und das vorliegende Modell nicht bestätigen.

Wenn man das gesamte Bündel betrachtet, so finden sich die höchsten auftretenden Spannungen in den Tip-Links. Hier wird außerdem ein negativer Spannungsgradient zwischen der oberen und unteren Stereozilie errechnet, daß sich insgesamt die höchsten Spannungswerte in den oberen Tip-Links befinden. Die applizierte Kraft wird von dem Stereozilienkörper auf die anatomisch sehr dünne Tip-Links übertragen. Dies führt zu der Spannungsspitze in der oberen Verbindung zwischen den Stereozilien. Gemäß der beschriebenen weiteren Auffaserung der Tip-Links an der größeren Stereozilie mit zwei Enden und einer Anheftung an der kleineren Stereozilie mit drei Filamenten ist eine weitere punktuelle Spannungszunahme in den

einzelnen Filamenten zu erwarten. Dies ist insbesondere unter dem Aspekt interessant, daß sich in unmittelbarer Nähe zu den Anheftungspunkten der Tip-Link an des größeren Stereoziliums nach Howard und Hudspeth²⁹ die Ionenkanäle befinden sollen. Eine hohe lokale Spannung im Sinne einer Zugkraft nach exzitatorischer Anregung könnte zu einer mechanischen Öffnung des Ionenkanals und somit zum Einstrom von Kationen führen.

Die hier vorliegenden Modelle bieten durch die Modellierung der charakteristischen W-Form der Bündel äußerer Haarzellen die mathematisch-analytische Vergleichbarkeit. Die Bündel innerer Haarzellen zeigte einen gleichförmigen Bewegungsablauf. Das Bündel äußerer Haarzellen zeigte bei der harmonischen und auch bei der transienten Analyse eine geringgradige zeitliche Verschiebung der Stereozilienbewegung untereinander, welches dem Bild einer „Seeanemonen-Bewegung im Wasser“ ähnelt. Dies führt zu einer geringen Verzögerung des Auftretens von Spannungen im W-förmigen Bündel und den Tip-Links. Eine sichere Antwort kann das vorliegenden Finite-Elemente-Modell auf die Frage über den möglichen Sinn der W-Form nicht geben. Vielleicht besteht durch den verlängerten Einstrom von Kationen durch die gating-springs eine Möglichkeit zur Analyse der Schallintensität oder Schalleinwirkdauer im Sinne einer zusätzlichen Modulationsmöglichkeit.

6.7. Ausblick

Finite-Elemente-Modelle zeigen im Vergleich zu älteren Modellen eine Reihe von Vorteilen. Es können nicht nur geometrische Daten in Berechnungen einbezogen werden sondern eine Analyse mit der Finite-Elemente-Methode ermöglicht durch Einrechnen biometrischer Parameter eine weitaus genauere Analyse des mechanischen Verhaltens. Leider gilt es bis zum heutigen Tag die natürliche Anatomie zu vereinfachen, da auch im hier vorliegenden Modell einige biometrischen Parameter unbekannt sind und angenommen werden müssen. Auch in diesem Punkt hilft der technische Fortschritt im Rahmen der Untersuchungen von Organen die Unbekannten nach und nach zu beseitigen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bietet aber eine Computermodellbildung schon viele zusätzliche Forschungsansätze. Computermodelle, wie auch das vorliegende Finite-Elemente-Modell, sind unabhängig von äußeren Versuchsbedingungen und individuellen Ergebnissen. Versuchsmodifikationen in der eigentlichen Modellgestaltung (z.B. Größe, Dicke, Elementanzahl) oder

auch in der Durchführung der eigentlichen analytischen Ansätze (z.B. Variation der applizierten Kraft) können mit vergleichsweise geringem Aufwand berechnet werden, sollte ein valides Grundmodell bestehen.

Das hier vorliegende Modell ist im Vergleich zu den früheren Modellen eine deutliche Weiterentwicklung und hilft auch Fragestellungen zu beantworten, die mit Experimenten nur sehr schwer zu beantworten sind (z.B. Spannungsanalysen). Die Frage des Einflusses der W-Form der äußeren Haarzellen kann eventuell weiter beurteilt werden, wenn ein Modell in linearer Anordnung der Stereozilien, wie in einem Bündel innerer Haarzellen, jedoch in Dicke und Länge von dem Bündel äußerer Haarzellen, generiert wird und die Ergebnisse mit dem vorliegenden Berechnungen verglichen werden. Zukünftige Modelle sollten die Fluidmechanik einberechnen, um mögliche Dämpfungsparameter durch die umgebende Endolymphe abschätzen zu können und um die natürliche Kraftapplikation auf Stereozilienbündel innerer Haarzellen zu simulieren. Dies war im vorliegenden Modell aufgrund der verwendeten Software und der limitierten maximalen Knotenanzahl noch nicht möglich.

7. Zusammenfassung

Die Erforschung der mechanoelektrischer Kopplung im Innenohr von der mechanischen Wanderwelle zum elektrischen Nervenimpuls ist mit klassischen Lösungsansätzen und Tierversuchen bis zum heutigen Tag im Detail noch nicht geklärt. Seit wenigen Jahren bietet nun die Finite-Elemente- Methode einen neuen Ansatz, besondere Fragestellungen zu lösen. Daher wurde ein dreidimensionales Finite-Elemente-Modell von inneren und äußeren Haarzellen entwickelt, um das mechanische Verhalten zu analysieren.

Die verwendeten Modellparameter zum Modellaufbau entsprechen Haarzellen mit einem Abstand von 6,2 mm vom Apex der Cochlea von Meerschweinchen mit einer charakterischen Frequenz von 1080 Hz. Das Modell der äußeren Haarzelle umfaßt den zentralen Anteil des Haarbündels mit der charakteristischen W-Form. Es wurden für das Modell des äußeren Stereozilienbündels 75 Stereozilien in 3 Reihen mit je 25 Stereozilien unterschiedlicher Länge angeordnet. Das Modell der inneren Haarzellen wurde mit 60 Stereozilien in 3 Reihen mit je 20 Stereozilien generiert. Das Modell des Bündels einer äußeren Haarzelle besteht aus ca. 23 000 Solidelementen für die Stereozilienkörper und 6870 Balkenelementen zur Generierung der Links.

Das Modell der äußeren Haarzellen zeigte bei der statisch-linearen Analyse der Stereozilienauslenkung nach Kraftapplikation ab 0,025 nN ein nichtlinearen Verlauf bei inhibitorischer Anregung. Die Auslenkung in exzitatorischer Richtung blieb linear. Das Bündel der inneren Haarzelle zeigte sowohl bei inhibitorischer als auch bei exzitatorischer Anregung einen linearen Verlauf.

Durch das gezielte Löschen einzelner Verbindungstypen stellte sich heraus, dass die Tip-Links den größten Einfluß auf die Auslenkung des Bündels und somit auf die Bündelsteifigkeit haben. Das Löschen der Side- und Row-Links hatte vergleichsweise einen wesentlich kleineren Einfluß auf die Bündelsteifigkeit.

Harmonische Analysen erbrachten für das Modell der äußeren Haarzelle Resonanzfrequenzen bei 4000, 5333 und 6666 Hz. Eine Einberechnung einer Dämpfungszeitkonstante von 30 μ s zur Simulation einer Dämpfung durch die umgebende Perilymphe zeigte ein Schwingungsverhalten eines Tiefpassfilters eines Systemes 1. Ordnung mit einer Grenzfrequenz von 5260 Hz. Die transiente Analyse mit einem 1000-Hz Reiz erbrachte eine Zeitverzögerung der

Schwingungsphasen als Zeichen einer nicht-linearen Antwort der Stereozilienauslenkung in exzitatorischer oder inhibitorischer Richtung.

Die Untersuchung der Spannungsverteilung in den Bündeln ergab eine maximale Spannungsspitze im Bereich der oberen Tip-Links. Es besteht ein negativer Spannungsgradient von der oberen zur unteren Tip-Link von 2:1. Die höchsten Spannungen im Stereozilienkörper selbst wurden im Bereich des Ansatzes des Stereoziliums an der Cuticularplatte errechnet.

Der große Einfluß der Tip-Links, in Bezug auf die Bündelsteifigkeit und der Spannungsverteilung, legt den Schluß nahe, dass durch die enge Lagebeziehung des oberen Ansatzes der Tip-Links großer Einfluß auf die Transduktionskanäle, gating-springs, ausgeübt wird.

Durch die wellenförmige Bewegung der Stereozilien im Bereich der W-Konfiguration besteht eventuell die Möglichkeit zur Schallanalyse in Bezug auf Schallintensität oder Schalleinwirkdauer.

Durch die unterschiedliche Anatomie der inneren und äußeren Haarzellen bedingt, weisen inneren Haarzellen im Unterschied zu äußeren Haarzellen in vergleichbarer Lokalisation eine erhöhte Steifigkeit und ein lineares Auslenkungsverhalten auf.

Das vorliegende Modell zeigt vergleichbare Ergebnisse zu vorliegenden experimentell gewonnenen Daten aus Organversuchen. Die Verwendung eines mathematisch-analytischen Lösungsansatzes mit der Finiten-Elemente-Methode kann unabhängig von äußeren Versuchsbedingungen bei vergleichsweise geringem finanziellen Aufwand valide Ergebnisse erbringen und Lösungsansätze bieten.

Literaturverzeichnis

- 1 Allen, J.B.: Cochlear micromechanics- a physical model of transduction, J Acoust Soc Am, 1660-1670 (1980)
- 2 Assad, J.A.: Shepherd, G.M.G., Corey, D.P. Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells, Neuron 7, 985-994 (1991)
- 3 Bashtanov, M.E., Goodyear, R.J., Richardson, G.P., Russell, I.J.: The mechanical properties of chick (*Gallus domesticus*) sensory hair bundles: Relative contributions of structures sensitive to calcium chelation and subtilisin treatment, J Physiol 559, 287-299 (2004)
- 4 Békésy, G.v.: Zur Theorie des Hörens, Die Schwingungsform der Basilarmembran Phys Z 29, 793-810 (1928)
- 5 Békésy, G.v.: Experiments in Hearing, reprint edition, Acoustic Society of America, Mc Graw-Hill Book Company (1960)
- 6 Böhnke, F., v. Mikutsch- Buchberg, W., Arnold, W.: 3D finite Elemente Modell des cochleären Verstärker, Biomed. Tech. 42, 311-312 (1996)
- 7 Böhnke, F., Arnold, W.: Nonlinear mechanics of the organ of Corti caused by Deiter cells, IEEE Transactions on Biomedical Engineering 45, 1227-1233 (1998)
- 8 Bredberg, G.: Cellular pattern and nerve supply of the human organ of corti, Acta Otolaryng Suppl 236, 1-134 (1968)
- 9 Brownell W.E., Bader C.R., Bertrand, D., de Ribaupierre, Y.: Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells, Science 227, 194-196 (1985)
- 10 Cai, H., Chadwick, R.S.: Computation of modes and motion analysis in a transverse section of the cochlea, Analysis of forces on inner hair cell cilia, in: Gummer A.W. (Hrsg), Biophysics of the Cochlea , World Scientific, New Jersey, 400-406 (2003)
- 11 Dallos, P., Evans B.N.: High-frequency motility of outer hair cells and the cochlear amplifier, Science 267, 2006-2009 (1995)
- 12 Dallos, P.: The Cochlea, in: Handbook of Auditory Research, Dallos, P., Popper, A.N., Fay R.R. (Hrsg.), Vol. 8, Springer (1996)
- 13 Dallos, P.: Organ of Corti kinematics, JARO 4, 416-421, (2003)
- 14 Den, W., Holt J.R., Shepherd, G.M., Corey, D.P.: Calcium imaging of single stereocilia in hair cells: localisation of transduction channels at both ends of tip links, Neuron 15, 1311-1321 (1995)
- 15 Duncan R.K., Dyce, O.M., Saunders, J.C.: Low calcium abolishes tip links and alters relative stereocilia motion in chick cochlea hair cells, Hearing Res 124, 69-77 (1998)
- 16 Duncan, R.K., Grant, J.W. : A finite-element modell of inner ear hair bundle micromechanics, Hearing Res. 104, 15-26 (1997)
- 17 Eisen, M.D., Duncan, R.K., Saunders, J.C.: The tip links role in asymmetric stereocilia motion of chick cochlear hair cells, Hearing Res 127, 14-21 (1999)
- 18 Evans E.F.: The sharpening of cochlear frequency selectivity in the normal and abnormal cochlea, Audiology 14, 419,442 (1972)

- 19 Flock, Å., Flock, B. Murray, E.: Studies of the sensory hairs of receptor cells in the inner ear, *Acta Otolaryng.* 83, 85-91 (1977)
- 20 Furness, D.N., Hackney, C.M. : Cross-links between stereocilia in the guinea pig cochlea, *Hearing Res* 18, 177-188 (1985)
- 21 Furness, D.N., Richardson, G.P., Russell, I.J.: Stereocilia bundle morphology in organotypic cultures of the mouse cochlea, *Hearing Res* 38, 95-109 (1989)
- 22 Gale, J. E., Ashmore, J.F.: An intrinsic frequency limit to the cochlea amplifier, *Nature* 389, 63-66 (1997)
- 23 Gardener, M.B. und Gardener, R.S.: Problem of localization in the median plane: effect of pinna cavity occlusion, *J Acoust. Soc. Am.* 53, 400-408 (1973)
- 24 Geisler, C.D.: A modell of stereociliary tip-link streches, *Hearing Res* 65, 79-82 (1993)
- 25 Gillespie, P.G.: Molecular machinery of auditory and vestibular transduction, *Curr. Neurobiol.* 5, 449-455 (1995)
- 26 Gittes, F., Mickey, B., Nettleton, J. Howard, J.: Flexural rigidity of microtubes and actin filaments measured from thermal fluctuations in shape, *J.Cell Biol.* 120, 923-924 (1993)
- 27 Hackney, C.M., Furness, D.N.: Hair cell ultrastructure and mechanotransduction: morphological effects of low extracellular calcium levels on stereociliary bundles in the turtle cochlea, in: Flock, Å., Ottoson, D., Ulfendahl, M. (Hrsg) *Active Hearing*, Elsevier Science, New York 103-111 (1995)
- 28 Helmholtz, H.L.F.: *On the Sensations of Tone as a Physiological Basis for the Theory of Music*, Dover Publications, New York (1954)
- 29 Howard ,J., Hudspeth, A.J.: Compliance of the hair bundle associated with gating of mechanoelectrical transduction by the bullfrog saccular hair cell, *Neuron* 1, 189-199 (1988)
- 30 Huang, P.I., Corey, D.P.: Calcium influx into hair cell stereocilia- further evidence for transduction channels at the tips, *Biophys. J.* 57, 530a (1990)
- 31 Hudspeth, A.J.: Extracellular current flow and the site of transduction by vertebrate hair cells, *J. Neurosc.* 2 1-10 (1982)
- 32 Hunter-Duvar, I.: Morphology of the normal and damaged cochlea, *Scanning Electron mikroc.* 1977/II, 471-428 (1977)
- 33 Jacobs, R.A., Hudspeth, A.J.: Ultrastructural correlates of mechanoelectrical transduction in hair cells of the bullfrog's inner ear, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55, 547-561 (1990)
- 34 Jaramillo, F., Hudspeth, A.J.: Localisation of the hair-cell's transduction channels at the hairbundles top by iontophoretic application of a channel blocker, *Neuron* 7, 409-420 (1991)
- 35 Kachar, B., Parakkal, M., Kurc, M., Zhao, Y., Gillespie, P.G.: High resolution structure of hair-cell tip-links, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97,13336-13341 (2000)
- 36 Kazmierczak, P., Hirofumi, S, Tokita, J., Wilson-Kubalek, E.M., Milligan, R.A. , Müller, U., Kachar, B.: Cadherin 23 and protocadherin 15 interact to form tip-link filaments in sensory hair cells, *Nature* 449, 87-92 (2007)
- 37 Keidel, W.D., Neff W.D.: *Handbook of Sensory Physiology*, vol. 5: Auditory System, Berlin, Springer-Verlag (1976),

- 38 Kemp, D.T.: Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system, *J. Acoustic. Soc. Am.* 64, 1386-1391 (1978)
- 39 Kemp, D.T.: Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea, *Arch. Otorhinolaryngol.* 224, 591-597 (1979)
- 40 Khanna, S.M., Tonndorf, J.: Tympanic membrane vibration in cats studied by time-averaged holography, *J. Acoust. Soc. Am.* 51, 1904-1920 (1972)
- 41 Kimura, R.S.: Hairs of the cochlea sensory cells and their attachment to the tectorial membrane, *Acta Otolaryngol.* 61, 55-72 (1966)
- 42 Langer, M.G., Fink, S., Koitschev, A. Rexhausen U., Hörber, J.K., Ruppertsberg J.P., Lateral mechanical coupling of stereocilia in cochlear hair bundle, *Biophys J* 80, 2608-2621 (2001)
- 43 Lim, D.J.: Fine morphology of the tectorial membrane: Its relationship to the organ of Corti, *Arch. Otolaryngol.* 96, 199-215 (1972)
- 44 Lim, D.J.: Cochlear anatomy related to cochlear micromechanics, *J. Acoust. Soc. Am.* 67, 1686-1695 (1980)
- 45 Lim, D.J.: Functional structure of the organ of Corti: a review, in : Flock, Å., Wesall A., Wesall, J. (Hrsg): *Cellular Mechanisms in Hearing* (1986)
- 46 Linke, C.G.: *Handbuch der theoretischen und praktischen Ohrenheilkunde I*, Leipzig (1837)
- 47 Markin, V.S., Hudspeth, A.J.: Gating-Spring models of mechano-electrical transduction by hair cells of the internal ear, *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 24, 59-83 (1995)
- 48 Marquis, R.E., Hudspeth, A.J.: Effects of extracellular Ca^{2+} concentration on Hair bundle stiffness and gating-spring integrity in hair cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 11923-11928 (1997)
- 49 Meyer, J, Furness, D.N., Zenner, H.P., Hackney, C.M., Gummer, A.W.: Evidence for Opening Hair-Cell Transducer Channels after Tip-Link Loss, *J Neurosci* 18 (17), 6748-6756 (1998)
- 50 Meyer, J., and Gummer, A.W.: Physiologische Auswirkungen einer Zerstörung der Tip-Links cochleärer Haarsinneszellen. Bedeutung für die lärminduzierte Schädigung des Gehörs, *HNO* 48, 383-389 (2000)
- 51 Meyer, J., Preyer, S., Hofmann S.I., Gummer, A.W.: Tonic mechanosensitivity of outer hair cells after loss of tip links, *Hearing Res* 202, Issues 1-2, 97-113 (2005)
- 52 Pickels, J.O.: A model for the mechanics of the stereociliar bundle on acousticolateral hair cells, *Hearing Res* 68, 159-172 (1993)
- 53 Pickels, J.O., Comis, S.D., Osborne, M.P.: Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of Corti and their possible relation to sensory transduction, *Hearing Res* 15, 103-112 (1984)
- 54 Pickles, J.O.: *An Introduction of the Physiology of Hearing*, second edition, Academic Press Inc., San Diego (1988)
- 55 Rosowski, J.J., Merchant, S.N.: Mechanical and acoustical analysis of middle ear reconstruction, *Am. J. Otol.* 16, 486-497 (1995)
- 56 Russell, I.J., Kössl, M., Richardson, G.P.: Nonlinear mechanical responses of mouse cochlear hair bundles, *Proc R Soc London* 250, 217-227 (1992)

- 57 Santi, P.A.: Cochlear microsanatomy and ultrastructure, in: John A.F., Santos-Sacchi J. (Hrsg) : Physiology of the Ear, Raven Presss, New York, 185 (1988)
- 58 Santos-Sacchi, J. : On the frequency limit and phase of outer hair cell motility: effects of the membrane filter, *J. Neurosci* 12, 1906-1916 (1992)
- 59 Scherer, M.P., Gummer, A.W.: Impedance analysis of the organ of Corti with magnetically actuated probes, *Biophys J* 87, 1378-1391(2004)
- 60 Siemens, J., Lillo, C., Dumont, R.A., Reymolds, A., Williams, D.S., Gillespie, P.G., Müller, U.: Cadherin 23 is a component of the tip-link in hair-cell stereocilia, *Nature* 428, 950-955 (2004)
- 61 Silber, J., Cotton, J., Nam J.H., Peterson, E.H., Grant, W.: Computational models of hair cell bundle mechanics: III. 3-D utricular bundles, *Hearing Res* 197, 112-130 (2004),
- 62 Söllner, C., Rauch, G.J., Siemens, J., Geisler, R., Schuster S.C., Müller, U., Nicolson, T.: Mutations in cadherin 23 affect tip links in zebrafish sensory hair cells, *Nature* 428, 955-959 (2004)
- 63 Spöndlin, H.: Innervation densities of the cochlea, *Acta otolaryngol.* 73, 235-248 (1972)
- 64 Steele, C.R., Shad, K.: Asymptotic-numeric solution for shells of revolution, *Appl. Mech. Rev.* 48, 11, part 2 (1995)
- 65 Steele, C.R.: Toward three-dimensional analysis of cochlear nature, *ORL* 61, 238-251 (1999)
- 66 Steele, C.R., Puria, S.: Analysis of forces on inner hair cell cilia, in: Gummer A.W. (Hrsg), *Biophysics of the Cochlea*, World Scientific, New Jersey, 359-365 (2003)
- 67 Strelhoff, D., Flock, Å.: Stiffness of sensory-cell hair bundles in isolated guinea pig cochlea, *Hearing Res* 15, 19-28 (1984)
- 68 Takasaka, T., Shinkawa, H., Hashimoto, S., Watanuki, K., Kawamoto, K. High voltage electron microscopic study of the inner ear, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 92, Suppl. 101, 1-12 (1983),
- 69 Tilney, L.G., Tilney, M.S.: Functional organisation of the cytoskeleton, *Hearing Res* 59, 241-249 (1986)
- 70 Tolomeo, J.R., Steele, C.R., Holley, M.C.: Mechanical properties of the lateral cortex of mammalian auditory outer hair cells, *Biophys. J.* 71, 421-429 (1996)
- 71 Tolomeo, J. R., Steele, C. R., *J Acoust Soc Am* 103, 524-534 (1995)
- 72 Tsuji, J., Liberman, M.C.: Intracellular Labelling of Auditory Nerve Fibers in Guinea Pig: Central and Peripheral Projections, *J. Comp. Neurol.*, 381, 188-202 (1997)
- 73 Ulfendahl, M.: Mechanical responses of the mammalian cochlea, *Progr in Neurobiol* 53, 331-338 (1997)
- 74 Wada, H., Sugawara, M., Kabayashi, T., Hozawa, K., Takasaka, T.: Measurement of guinea pig basilar membrane using computer-aided three-dimensional reconstruction system, *Hearing Res* 120, 1-6 (1998)
- 75 Warr, W.B., Guinan, J.J.Jr.: Efferent innervation of the organ of Corti: two separate systems, *Brain Res* 173, 152-155 (1979)
- 76 Wright, A.: Dimensions of the cochlear stereocilia in man and the guinea pig, *Hearing Res* 13, 89-98 (1984)

- 77 Zenner, H.P.: Motile responses in outer hair cells, *Hearing Res* 22, 83-90 (1993)
- 78 Zetes, D.E.: Mechanical and morphological study of the stereocilia bundle in the mammalian auditory system, Diss. Univ. of Stanford (1995)
- 79 Zhao, Y., Yamoah, E.N. Gillespie, P.G.: Regeneration of broken tip links and restoration of mechanical transduction in hair cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 24, 15469-1547 (1996)

Allgemeiner Inputfile des Modells äußerer Haarzellen:

```
!/BATCH
/GST,ON
/CLEAR,START
/COM,ANSYS RELEASE 5.6.1 UP20000209
/input,start56,ans ,D:\ANSYS56\docu\,,,,,,1
!*
/FILNAME,OHC_1,0 !Stereozilienmodell aeussere Haarzellen
*AFUN,DEG
!Laengen in Mikrometer
!*
/PREP7
*SET,a,0.7
*SET,b,0.3
*SET,C,0.8
*SET,d,0.2
*SET,F,5
*SET,g,0.25 !Y-Verschiebung
*SET,h,0.5 !X-Verschiebung
!*****
!MATERIALPARAMETER
!*****
ET,1,SOLID45 !Stereocilie
!*
!*
UIMP,1,EX, , ,300, !Gittes,1993
UIMP,1,NUXY, , ,0.4,
UIMP,1,ALPX, , , ,
UIMP,1,REFT, , , ,
UIMP,1,MU, , , ,
UIMP,1,DAMP, , ,3e-5,
UIMP,1,DENS, , ,1e-15,
UIMP,1,KXX, , , ,
UIMP,1,C, , , ,
UIMP,1,ENTH, , , ,
UIMP,1,HF, , , ,
UIMP,1,EMIS, , , ,
UIMP,1,QRATE, , , ,
UIMP,1,VISC, , , ,
UIMP,1,SONC, , , ,
UIMP,1,MURX, , , ,
UIMP,1,MGXX, , , ,
UIMP,1,RSVX, , , ,
UIMP,1,PERX, , , ,
!*
!*
ET,2,BEAM4 !Links
!*
!*
R,1,0.04,7.854e-5,7.854e-5,0.2 ,0.2 , ,
RMORE, , , , , ,
!*
!*
UIMP,2,EX, , ,50,
UIMP,2,NUXY, , ,0.3,
UIMP,2,ALPX, , , ,
UIMP,2,REFT, , , ,
```

```

UIMP,2,MU, , , ,
UIMP,2,DAMP, , , 3e-5,
UIMP,2,DENS, , , 1e-15,
UIMP,2,KXX, , , ,
UIMP,2,C, , , ,
UIMP,2,ENTH, , , ,
UIMP,2,HF, , , ,
UIMP,2,EMIS, , , ,
UIMP,2,QRATE, , , ,
UIMP,2,VISC, , , ,
UIMP,2,SONC, , , ,
UIMP,2,MURX, , , ,
UIMP,2,MGXX, , , ,
UIMP,2,RSVX, , , ,
UIMP,2,PERX, , , ,
!*****

```

```

!GEOMETRIEERSTELLUNG
!*****

```

```

!langes Stereocilium
!*****
LOCAL,11,0,0,0,0, ,f, ,1,1,
WPCSYS,-1,11,
CSYS,11,
DSYS,11,
CYL4, , ,b/4
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,1
VEXT,P51X, , ,0,0,a,2,2,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,2
VEXT,P51X, , ,0,0,a/2,,,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,7
VEXT,P51X, , ,0,0,b*2,,,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,12
VEXT,P51X, , ,0,0,b*3,,,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,17
VEXT,P51X, , ,0,0,b*3,,,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,22
VEXT,P51X, , ,0,0,b*2,,,,
LSTR, 26, 28
!*
```

```

KL,53,0.5, ,
!*
```

```

CSKP,12,0,29,25,26,1,1,
WPCSYS,-1,12,
CSYS,12,
DSYS,12,
SPHERE,b/2,0,0,360,
FLST,2,7,6,ORDE,2
FITEM,2,1
FITEM,2,-7
BTOL,1e-3
VADD,P51X
!*****

```

```

!mittleres Stereozilium
!*****
LOCAL,21,0,-0.125,-0.5,0, , , ,1,1,
CSYS,21,
WPCSYS,-1,21,
DSYS,21,
CYL4, , ,b/4

```

```

FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,2
VEXT,P51X, , ,0,0,a,2,2,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,7
VEXT,P51X, , ,0,0,a*2,,,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,32
VEXT,P51X, , ,0,0,a,,,,
LSTR, 44, 46
!*
KL,84,0.5, ,
!*
CSKP,22,0,47,43,44,1,1,
WPCSYS,-1,22,
CSYS,22,
DSYS,22,
SPHERE,b/2,0,0,360,
FLST,2,4,6,ORDE,2
FITEM,2,1
FITEM,2,-4
BTOL,1e-3
VADD,P51X
!*****
!kleines Stereozilium
!*****
LOCAL,31,0,-0.275,-0.875,0, ,-(f+1), ,1,1,
WPCSYS,-1,31,
CSYS,31,
DSYS,31,
CYL4, , ,b/4
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,7
VEXT,P51X, , ,0,0,a,2,2,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,32
VEXT,P51X, , ,0,0,b*3,,,,
LSTR, 58, 60
!*
KL,107,0.5, ,
!*
CSKP,32,0,61,57,58,1,1,
WPCSYS,-1,32,
CSYS,32,
DSYS,32,
SPHERE,b/2,0,0,360,
FLST,2,3,6,ORDE,2
FITEM,2,1
FITEM,2,-3
BTOL,1e-3
VADD,P51X
SAVE
LSTR, 42, 64
LSTR, 20, 50
GPLOT
FLST,3,3,6,ORDE,3
FITEM,3,4
FITEM,3,-5
FITEM,3,8
VGEN,2,P51X, , ,0.35, , , ,0
!*****
!Side-Links
!*****
LSTR, 93, 21
LSTR, 103, 17

```

```

LSTR, 108, 13
LSTR, 110, 9
LSTR, 39, 76
LSTR, 101, 92
LSTR, 77, 75
LSTR, 57, 66
LDEL,53
LDEL,84
LDEL,107
GPLOT
SAVE
!*****
!Verbindungskopie
!*****
aslv,s
lsla,u
FLST,3,10,4,ORDE,4
FITEM,3,108
FITEM,3,-109
FITEM,3,218
FITEM,3,-225
LGEN,9,P51X, , ,0.35, , , ,0
allsel
FLST,3,6,6,ORDE,3
FITEM,3,1
FITEM,3,-5
FITEM,3,8
!Volumenkopie
VGEN,5,P51X, , ,0.7, , , ,0
LPLOT
!Löschen doppelter Keypoints
NUMMRG,KP, , , ,LOW
SAVE
WPCSYS,-1,0
CSYS,0
DSYS,0
SAVE
!*****
!WINKEL
!*****
!grosses Sterozilium W
!*****
LOCAL,40,0,3.55,-0.35,0, , , ,1,1,
WPCSYS,-1,40,
CSYS,40,
DSYS,40,
wprot,45
CYL4, , ,0.075
!*
LOCAL,41,0,3.55,-0.35,0, ,4.375,-3,1,1,
WPCSYS,-1,41,
CSYS,41,
DSYS,41,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,531
VEXT,P51X, , ,0,0,a,2,2,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,532
VEXT,P51X, , ,0,0,a/2,,,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,537
VEXT,P51X, , ,0,0,b*2,,,,
FLST,2,1,5,ORDE,1
FITEM,2,542
VEXT,P51X, , ,0,0,b*3,,,,

```

FLST,2,1,5,ORDE,1
 FITEM,2,547
 VEXT,P51X, , ,0,0,b*3,,,
 FLST,2,1,5,ORDE,1
 FITEM,2,552
 VEXT,P51X, , ,0,0,b*2,,,
 LSTR, 223, 205
 !*
 KL,1187,0.5, ,
 !*
 CSKP,42,0,224,204,205,1,1,
 WPCSYS,-1,42,
 CSYS,42,
 DSYS,42,
 wprot,,90
 SPHERE,0,0.149855,0,180,
 vsel,s,volu,,31,37,1
 allsel,below,volu
 numm,kp,.1,.1
 vdel,37
 FLST,2,3,5,ORDE,3
 FITEM,2,557
 FITEM,2,562
 FITEM,2,-563
 VA,P51X
 alls,below,volu
 asel,r,ext
 va,all
 vsel,s,volu,,31,37
 vdel,all
 alls
 csys,0
 !*****
 !mittleres Stereozilium W
 !*****
 Flst,3,1,6,ORDE,1
 FITEM,3,26
 VGEN,2,P51X, , ,0.275,-0.275, , , 0
 Local,51,1,3.28,-0.85,0,45, , ,1,1
 WPCSYS,-1,51,
 CSYS,51,
 DSYS,51,
 FLST,3,1,6,ORDE,1
 FITEM,3,31
 FITEM,3,31
 VGEN, ,P51X, , , ,45, , , ,1
 !*****
 !kleines Stereozilium W
 !*****
 CSYS,0
 LOCAL,60,0,3.0,-1.1,0, , , ,1,1,
 WPCSYS,-1,60,
 CSYS,60,
 DSYS,60,
 wprot,45
 CYL4, , ,0.075
 LOCAL,61,0,3.0,-1.1,0, , -5,5,1,1,
 WPCSYS,-1,61,
 CSYS,61,
 DSYS,61,
 FLST,2,1,5,ORDE,1
 FITEM,2,581
 VEXT,P51X, , ,0,0,a,2,2,,
 FLST,2,1,5,ORDE,1
 FITEM,2,582

```

VEXT,P51X, , ,0,0,b*3,,,,
LSTR, 353, 355
!*
KL,1240,0.5, ,
!*
CSKP,62,0,360,348,353,1,1,
WPCSYS,-1,62,
CSYS,62,
DSYS,62,
!*
wprot,,90
SPHERE,0,0.1497,0,180,
vsel,s,volu,,32,34,1
allsel,below, volu
numm,kp,.1,.1
vdel,34
FLST,2,3,5,ORDE,3
FITEM,2,587
FITEM,2,592
FITEM,2,-593
VA,P51X
alls,below,volu
asel,r,ext
va,all
vsel,s,volu,,32,34
vdel,all
alls
VPLOT
csys,0
FLST,3,3,6,ORDE,3
FITEM,3,31
FITEM,3,35
FITEM,3,38
VGEN,3,P51X, , ,0.1,-0.35, , ,0
csys,0
!*****
!Side-Links W
!*****
!hintere Reihe
LSTR, 672, 185
LSTR, 675, 165
LSTR, 678, 145
LSTR, 684, 140
LSTR, 203, 556
LSTR, 183, 537
LSTR, 163, 525
LSTR, 143, 504
LSTR, 560, 764
LSTR, 554, 760
LSTR, 532, 756
LSTR, 521, 742
!mittlere Reihe
LSTR, 656, 263
LSTR, 655, 262
LSTR, 243, 383
LSTR, 242, 381
LSTR, 377, 607
LSTR, 371, 606
!vordere Reihe
LSTR, 643, 353
LSTR, 355, 462
LSTR, 472, 702
!*****
!Tip-Links W
!*****

```



```

LSTR, 182, 318
LSTR, 548, 430
LSTR, 762, 649
LSTR, 225, 379
LSTR, 370, 473
LSTR, 589, 714
!*****
!Reflektion der Volumina
!*****
CSYS,0
K, ,3.2,-1.8,,
K, ,3.44,-1.48,,
!*
CSKP,77,0,773,774,649,1,1,
CSYS,77,
WPCSYS,-1,77,
DSYS,77,
FLST,3,36,6,ORDE,3
FITEM,3,1
FITEM,3,-35
FITEM,3,38
VSYMM,Z,P51X, , , ,0,0
!*****
!Reflektion der Links
!*****
aslv,s
lsla,u
lsl,u,,1487
lsl,u,,1481
lsl,u,,1240
lsl,u,,1187
LSYMM,Z,all, , , ,0,0
CSYS,0
WPCSYS,-1,0,
DSYS,0,
!*****
!Vernetzung
!*****
vsel,s,,all
TYPE, 1
MAT,
REAL, 1
ESYS, 0
SECNUM,
!*
!FLST,5,75,6,ORDE,2
!FITEM,5,1
!FITEM,5,-75
CM,_Y,VOLU
VSEL, , , ,all
CM,_Y1,VOLU
CHKMSH,'VOLU'
CMSEL,S,_Y
!*
VMESH,_Y1
!*
!*
MSHAPE,1,3D
MSHKEY,0
!*
!*
CMDELE,_Y
CMDELE,_Y1
CMDELE,_Y2
!*

```

```

ESIZE,0,2,
FLST,5,60,6,ORDE,2
FITEM,5,1
FITEM,5,-75
CM,_Y,VOLU
VSEL,, , ,all
CM,_Y1,VOLU
CHKMSH,'VOLU'
CMSEL,S,_Y
!*
VMESH,_Y1
!*
CMDELE,_Y
CMDELE,_Y1
CMDELE,_Y2
!*
allsel
aslv,s
!sla,u,1
lsl,u,,,1478
lsl,u,,,1240
lsl,u,,,1187
LPLOT
TYPE, 2
MAT, 2
REAL, 1
ESYS, 0
SECNUM,
!*
LMESH,all
allsel
EPLOT
/UI,MESH,OFF
SAVE
nsl,s,loc,z,-0.05,+0.05
d,all,all,0
allsel
NUMMRG,KP
NUMM,NODE
allsel
SAVE
FINISH !Preprocessing
Save
/EOF
/SOLU
NSEL,S,LOC,Z,4.18,
nsl,u,,,565
nsl,u,,,566
F,ALL,FX,FORCE
F,ALL,FY,FORCE
F,ALL,FZ,FORCE
allsel
/STATUS,SOLU
SOLVE

```

Lebenslauf

geboren am 17.11.1966 in Schleswig, Schleswig- Holstein

- 1985 Abitur in Bad Neuenahr, Rheinland- Pfalz
- 1985 Grundwehrdienst und Übernahme Laufbahn Sanitätsoffizier-
Anwärter bei der Bundeswehr in München
- 1986 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität
Regensburg
- 1988 Wechsel des Studienortes zur Technischen Universität München
mit Studienabschluss am 07.05.1993
- 1993 Teilapprobation und Tätigkeit als Arzt im Praktikum und
Assistenzarzt im Bundeswehrkrankenhaus Berlin, HNO-Abteilung,
Oberstarzt Dr.Wahls
- 1995-1998 Ärztliche Tätigkeit als Truppenarzt in Blankenfelde bei Berlin
- 1998-1999 Assistenzarzt im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg,
Abteilung, Flottenarzt Dr.Gramer
- 1999-2001 Forschungsaufenthalt Innenohrphysiologie St. Louis, Frankreich,
bei Dr.Dancer
- 2001-2003 Assistenzarzt Bundeswehrkrankenhaus Ulm, HNO- Abteilung,
Oberstarzt Prof. Dr.Maier
- Seit 4/2003 Facharzt HNO im Bundeswehrkrankenhaus Ulm
- 01.01.05-30.06.05 Assistenzarzt Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt.
Dermatologie, Oberstarzt Dr.Pillekamp, zum Erlangen der
Zusatzbezeichnung Allergologie
- Seit 03.01.06 niedergelassener HNO- Arzt in einer Gemeinschaftspraxis mit
Dr.Menstell in Offenburg