

OVER DE ADAPTATIE VAN HET GEHOORORGAAN

De betekenis van de olivo-cochleaire bundel voor het
adaptatiemechanisme van het binnenoor

ON THE AUDITORY ADAPTATION

The significance of the olivo-cochlear bundle for the
adaptation-mechanism of the inner ear

(with summaries in English, French and German)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE UTRECHT,
OP GEZAG VAN DE RECTOR-MAGNIFICUS,
PROF. DR. H. FREUDENTHAL,
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT DER UNIVERSITEIT
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 24 MAART 1964,
DES NAMIDDAGS TE 4.15 UUR
DOOR
CORNELIS CHRISTIAN LEIBBRANDT
GEBOREN 20 OKTOBER 1935 TE GROESBEEK

1964

SCHOTANUS & JENS UTRECHT NV
UTRECHT (NEDERLAND)

PROMOTOR: PROF. DR. J. JONGBLOED

Dit proefschrift

Dit proefschrift werd bewerkt in het Fysiologisch Laboratorium
van de Rijksuniversiteit te Utrecht

INHOUD

HOOFDSTUK 1	
Inleiding	9
HOOFDSTUK 2	
Literatuuroverzicht	14
HOOFDSTUK 3	
Probleemstelling	20
HOOFDSTUK 4	
De methodiek van het onderzoek	24
A. De keuze van het proefdier	24
B. De narcose	25
C. Operatietechniek	26
D. Stimulatietechniek	30
E. Registratietechniek	36
F. Voorbeeld van een protocol	36
HOOFDSTUK 5	
De resultaten van het onderzoek	38
A. De eigenschappen van de van het foramen rotundum af- geleide actie-potentiaal	38
B. De adaptatie	42
C. Uitschakeling van de middenoorspieren	44
D. Onderbreking van de bundel van Rasmussen	44

HOOFDSTUK 6

Discussie	48
Samenvatting en conclusie	52
Summary and conclusion	54
Résumé et conclusions	56
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	58
Literatuur	60

De ada
lange tr
gebleke
meen to
maat en
tatie te
als een
wijze va
Een ob
spreek
tijds-int
zenuwve
daad ov
aangezi
door te
tussen a
dit crite
objectiev
kels van
wordt. k
pel van
heeft pla
lijk op. t
pas na z
De snell
zijn max

HOOFDSTUK 1

INLEIDING

De adaptatie is een verschijnsel in de zintuigfysiologie, dat reeds lange tijd de aandacht heeft getrokken. Het is echter niet mogelijk gebleken een objectieve onderzoeksmethode te ontwikkelen, die algemeen toegepast kan worden. Wel kan men trachten de sensatie in maat en getal uit te drukken. Op deze wijze is het mogelijk de adaptatie te benaderen, aangezien men dit verschijnsel kan omschrijven als een daling van de intensiteit van de sensatie bij gelijk blijvende wijze van prikkeling.

Een objectief criterium werd door Davis (1961) aangegeven. Hij spreekt over adaptatie, wanneer bij gelijk blijvende stimulatie het tijds-interval tussen de impulsen in de bijbehorende afferente zenuwvezels steeds groter wordt. Dit verschijnsel treft men inderdaad overal aan. Het is echter niet specifiek voor de adaptatie, aangezien bij vermoeidheid van het zintuig of de zenuwelementen door te sterke stimulatie hetzelfde plaats vindt. Hoewel de grens tussen adaptatie en vermoeidheid niet scherp te trekken is, scheidt dit criterium van Davis toch wel een mogelijkheid de adaptatie op objectieve wijze te onderzoeken, wanneer men tenminste met prikkels van geringe intensiteit werkt. Of de juiste stimulatie toegepast wordt, kan men afleiden uit het verschillende gedrag van de drempel van het zintuig na de prikkeling. Wanneer alleen adaptatie heeft plaats gevonden, treedt het herstel na de stimulatie onmiddellijk op, terwijl de drempelverhoging ten gevolge van vermoeidheid pas na zekere tijd geheel of ten dele teruggaat.

De snelheid, waarmede de adaptatie van verschillende zintuigen zijn maximale waarde bereikt, loopt ver uiteen. De tastreceptoren

passen zich zo snel aan, dat ze bijna alleen op veranderingen van de prikkel schijnen te reageren. Hierop berust het feit, dat men zich niet voortdurend de aanwezigheid van kleding bewust is. Deze snel adapterende zintuigen noemt men wel fasisch reagerende receptoren, aangezien slechts in het begin van de stimulatie activiteit in de afferente zenuw aanwezig is. Langzame adaptatie, zoals men die vindt bij het evenwichtsorgaan, correspondeert dan met de tonische reactiewijze. Hierbij worden tijdens de stimulatie gedurende lange tijd impulsen naar het centraal zenuwstelsel doorgegeven.

Over de wijze, waarop adaptatie van de verschillende zintuigen tot stand komt, is nog weinig bekend. Wel is gebleken, dat dit verschijnsel niet op een enkel principe berust, maar op verschillende manieren door het organisme tot stand kan worden gebracht.

Soms zijn factoren in het perifere zintuig aanwijsbaar, die zelfstandig een rol spelen bij het tot stand komen van de adaptatie. Dit is het geval bij de donker-adaptatie van het oog, die berust op processen in de retina zelf. Hier doet zich het verschijnsel voor, dat de gevoeligheid van de retina toeneemt bij afnemende lichtintensiteit. Wanneer vervolgens de lichtintensiteit weer toeneemt, vermindert de gevoeligheid van de retina. Dit laatste komt dus neer op een vermindering van de intensiteit van de sensatie bij constante belasting.

Wanneer in de zintuigfysiologie van adaptatie gesproken wordt, bedoelt men in het algemeen deze vermindering van de sensatie. De verlenging van het tijds-interval tussen de impulsen in de afferente zenuwvezels, die hierbij optreedt, is een criterium, dat hiermede in overeenstemming is.

Tot dusverre was er sprake van een zelfstandige aanpassing van het zintuig. Het is echter ook denkbaar, dat de gevoeligheid tijdens de constante prikkeling beïnvloed wordt door een reflectorisch opgewekte remming vanuit het centraal zenuwstelsel.

Duidelijke voorbeelden hiervan zijn de langs reflectorische weg tot stand komende pupilvernauwing bij het oog, en de stapediuss-reflex bij het gehoororgaan. In beide reflexbogen vindt men slechts een gering aantal synapsen, die alle in het verlengde merg liggen. Beide mechanismen verzwakken de prikkel op zijn weg van de buitenwereld naar de receptorcellen. Ook het reukepitheel bezit een

derge
const
pathie
dert
Tens
invloe
gevoe
invloe
bodest
stimul
traie

Het b
lange
en he
Over
zeker
hooro
prikke
gangli
ken. is
geen
adapt
schijn
kan w
Bij an
centra
(1945
gevoe
groot
gewon
via di
zintuig
Hoew
van de
schaar
komin
Echte

dergelijke aanpassingsmogelijkheid. Hier is een reflectorische vasoconstrictie beschreven, die plaats vindt onder invloed van de sympathicus en de gevoeligheid van dit zintuig aanmerkelijk vermindert (Biedler 1960).

Tenslotte is het ook mogelijk, dat het centraal zenuwstelsel direct invloed uitoefent op de receptor en via centrifugale zenuwvezels de gevoeligheid van deze receptoren vermindert. Wanneer deze beïnvloeding van de receptor tot stand komt als reactie op de aangeboden prikkel, zal er enige tijd verlopen tussen het begin van de stimulatie en het begin van de inhibitie. In dit geval leidt deze centrale inhibitie tot adaptatie van het zintuig.

Het bestaan van een efferente innervatie van de retina staat sinds lange tijd vast (Cajal 1889), terwijl ook bij het orgaan van Corti en het evenwichtsorgaan een dergelijke innervatie bleek te bestaan. Over de functie van deze centrifugale banen bestaat echter minder zekerheid. Hoewel zowel bij het oog (Granit 1955) als bij het gehoororgaan (Galambos 1956) aangetoond werd, dat elektrische prikkeling van de efferente vezels de actie-potentialen van de ganglioncellen van de retina of het ganglion spirale kan onderdrukken, is over de normale functie nog weinig bekend. Met name is er geen verband aangetoond tussen deze centrifugale innervatie en de adaptatie van het zintuig. Voor het oog wordt het zelfs onwaarschijnlijk geacht, dat via de efferente banen de sensatie beïnvloed kan worden (Brindley 1960).

Bij andere zintuigen bestaat minder twijfel over de vraag, of het centraal zenuwstelsel de gevoeligheid kan beïnvloeden. Leksell (1945) toonde aan, dat prikkeling van het motorisch γ -neuron de gevoeligheid van de spierspoeltjes voor rekking van de spier vergroot. Door het werk van Granit en Kaada (1952) is ook bekend geworden, dat verschillende structuren in het centraal zenuwstelsel via dit γ -neuron invloed uitoefenen op de gevoeligheid van deze zintuigelementen.

Hoewel de efferente innervatie van de zintuigen in het middelpunt van de belangstelling staat, zijn de ter beschikking staande gegevens schaars, en lijkt de rol van deze centrifugale banen bij de totstandkoming van de adaptatie van oog en oor slechts beperkt te zijn. Echter ook over andere eigenschappen, die adaptatie kunnen ver-

oorzaken, is weinig bekend. Soms speelt een mechanische factor een rol. Zo nam Loewenstein (1956) waar, dat het adaptatie-patroon van de tastreceptoren van de kikkerhuid ingrijpend gewijzigd wordt door rekking van de huid. De onder normale omstandigheden zeer snelle adaptatie van deze receptoren bleek bij grotere rekking van de huid veel langzamer tot stand te komen. Loewenstein leidde hieruit af, dat de adaptatie in dit geval op een mechanisch principe berust.

Als criterium voor de adaptatie kan, zoals reeds opgemerkt werd, de verlenging van het tijds-interval tussen de impulsen in de afzonderlijke zenuwvezels gedurende constante stimulatie genomen worden. De verandering van de subjectieve sensatie is echter een hiervan wel te onderscheiden verschijnsel. Deze hangt immers niet alleen af van de activiteit van het zintuig zelf, maar ook van de verwerking van de informatie door het centraal zenuwstelsel, voordat bewustwording optreedt. Ditzelfde geldt ook voor objectief waarneembare verschijnselen zoals de nystagmus.

Het blijkt, dat veel onderzoek naar de adaptatie is verricht door de subjectieve sensatie als criterium te nemen. Daarnaast werkte men ook wel met objectief waarneembare verschijnselen, maar bijna altijd onderzocht men toch de adaptatie van het perifere zintuig en het centraal zenuwstelsel tezamen. Op deze wijze kan men echter niet differentiëren tussen de processen in de receptor zelf, de remming van de receptor door het centraal zenuwstelsel en de invloeden, die op de bij het zintuig behorende neuronen in het centraal zenuwstelsel uitgeoefend worden.

Terwijl over de oorsprong van de adaptatie van het gehoor weinig bekend is, ligt dit voor andere zintuigen gunstiger. Bij het evenwichtsorgaan werd vooral door Groen (1963) de centrale inhibitie onderzocht. Hij toonde door cupulometrisch onderzoek aan, dat de duur van de nystagmus bij neonati veel langer is dan op latere leeftijd. Geleidelijk wordt in de eerste levensmaanden de normale waarde bereikt. Aangezien de neonatus een volledig ontwikkeld evenwichtsorgaan heeft, berust deze postnataal tot stand komende verkorting van de nystagmusduur op remming door buiten het evenwichtsorgaan gelegen structuren. Het zich in deze tijd verder ontwikkelende centraal zenuwstelsel moet hier wel voor verant-

woore
zeezie
dezel
dus e
bleek
vergre
Het b
gend.
het v
stoom
Ook
vastg
dat de
door l

Bij he
gedaa
adapt
weinig
van o
tot st
scherp
oorzak
een re
de mie
grote
wordt
versch
Sinds
activit
toon g
lagere
Zo zij
gehoor
leiden
beschr
lende
woord

woordelijk zijn. De waarneming, dat bij personen, die snel last van zeeziekte hebben, een verlengde nystagmusduur bestaat, wijst in dezelfde richting (Groen 1957, 1962). Bij deze mensen bestaat er dus een verminderde remming. Bij ervaren jachtvliegers daarentegen bleek de nystagmusduur verkort te zijn (Krijger 1954), wat op een vergrote remming door het centraal zenuwstelsel is terug te voeren. Het bestaan van een centrale inhibitie is ook al voor de hand liggend, wanneer men ziet in welke mate het evenwichtsorgaan bij het vliegen geprikkeld kan worden (Jongbloed 1949) zonder tot stoornissen te leiden bij de ervaren vlieger.

Ook in de centrale reukbaan zijn onlangs remmingsverschijnselen vastgesteld. Yamamoto, Yamamoto en Iwama (1963) toonden aan, dat de elektrische activiteit van de *bulbus olfactorius* geremd wordt door kunstmatige elektrische stimulatie van hoger gelegen centra.

Bij het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd een poging gedaan nadere gegevens te verkrijgen over het mechanisme van de adaptatie van het gehoor, waarover, zoals reeds vermeld werd, slechts weinig gegevens beschikbaar zijn. Hood (1950) kwam op grond van onderzoek bij proefpersonen tot de conclusie, dat de adaptatie tot stand komt in het perifere orgaan. Hij geeft echter noch een scherpe argumentatie, noch een nadere analyse van de mogelijke oorzaken. De middenoorspielen spelen zeker bij grote geluidsterkte een rol. Galambos en Rupert (1959) toonden dit duidelijk aan door de microfoon-potentiaal te registreren tijdens een toonstoot met een grote geluidsterkte. De amplitude van de microfoon-potentiaal wordt 50 msec na het begin van de toonstoot duidelijk kleiner, welk verschijnsel niet optreedt na doorsnijding van deze spieren.

Sinds het werk van Galambos (1944) weten we, dat de elektrische activiteit van de *nucleus cochlearis* bij stimulatie met een zuivere toon geremd wordt, wanneer gelijktijdig een tweede toon met een lagere frequentie wordt aangeboden.

Zo zijn er dus aanwijzingen, dat zowel processen in het perifere gehoororgaan als in de *nucleus cochlearis* tot adaptatie kunnen leiden. Daarbij rijst de vraag, of de door Rasmussen (1946, 1953) beschreven efferente innervatie van de cochlea en van de verschillende delen van de centrale gehoorbaan geheel of ten dele verantwoordelijk is voor deze eigenschap van het gehoor.

HOOFDSTUK 2

LITERATUUROVERZICHT

Reeds lange tijd gebruikt men de subjectieve sensatie als middel om de adaptatie van het gehoor aan te tonen. Objectieve registraties daarentegen werden pas mogelijk nadat de cochlea voor electrofysiologisch onderzoek toegankelijk was geworden.

In 1910 reeds werden door Buytendijk in het Fysiologisch Laboratorium te Utrecht potentiaalveranderingen in de nervus acusticus waargenomen, wanneer het proefdier geluid aangeboden werd. Hij gebruikte de snaargalvanometer van Einthoven voor zijn registraties, terwijl pistoolschoten als geluidsbron dienden.

De beperkte technische mogelijkheden van die tijd stonden niet toe de waargenomen potentialen nader te analyseren. Pas toen de kathodestraal-oscillograaf beschikbaar was voor medisch onderzoek, gelukte het in 1930 aan Wever en Bray het microfonische karakter van deze potentialen aan te tonen. In 1933 werden door Davis en Saul de cochleaire microfoon-potentiaal en de actie-potentiaal, afgeleid van de buitenzijde van de nervus acusticus, van elkaar onderscheiden.

In 1935 werd door Derbyshire en Davis de adaptatie voor het eerst op electrofysiologische wijze onderzocht. Zij registreerden de actie-potentialen, afgeleid van de buitenzijde van de nervus acusticus, door middel van een electrode, die via de schedelholte in de inwendige gehoorgang werd gebracht. Op deze wijze wordt de microfoon-potentiaal niet geregistreerd. Zij gebruikten een enkele seconden aangehouden laagfrequente toon van 310, 570 of 875 Hz.

Bij deze lage tonen kan bij iedere periode van het acoustische signaal

aan de b
worden.
derlijke z
de electro
derlijke p
van de s
iedere pe
stelsel be
satie ver
potentiale
Dit geldt
stimulatie
tiaalversch
naal te g
In de af
in princip
Bij zwakk
van het s
tialen in
het signa
de stimul
minder ze
zenuw to
actie-pote
Derbyshir
experimen
verminder
waarmede
hadden a
Zij onder
de adapta
daling va
minuten e
dezelfde g
ties, waan
wezig ble
quanties
Hoewel z

aan de buitenzijde van de zenuw een actie-potentiaal golf afgeleid worden. Dit is de resultante van de actie-potentialen in de afzonderlijke zenuwvezels, die bij deze laagfrequente signalen gelijktijdig de electrode passeren. Bij hogere tonen is de tijd tussen de afzonderlijke perioden van het signaal korter dan de refractaire periode van de zenuwvezels. Hierdoor kan de zenuwvezel niet meer bij iedere periode van het signaal een impuls naar het centraal zenuwstelsel zenden. Er vallen dus impulsen uit, waardoor de synchronisatie verloren gaat. Aan de buitenzijde van de zenuw zijn dan geen potentialen meer af te leiden.

Dit geldt niet alleen voor tonen, maar ook bij klikken en andere stimulatievormen kan men aan de buitenzijde van de zenuw potentiaalverschillen afleiden, totdat de repetitiefrequentie van het signaal te groot wordt, en de synchronisatie verloren gaat.

In de afzonderlijke zenuwvezels is dus bij laagfrequente signalen in principe bij iedere periode van het signaal een impuls aanwezig. Bij zwakke signalen echter slaat de zenuwvezel af en toe een periode van het signaal over, zodat het tijds-interval tussen de actie-potentialen in de afzonderlijke vezels gecorreleerd is met de sterkte van het signaal. Wanneer nu door adaptatie dit tijds-interval gedurende de stimulatie toeneemt, zullen bij iedere periode van het signaal minder zenuwvezels actief zijn. Dit leidt aan de buitenzijde van de zenuw tot een geleidelijke vermindering van de amplitude van de actie-potentiaal, waardoor de adaptatie zichtbaar wordt.

Derbyshire en Davis zagen bij hun in het voorgaande beschreven experimenten inderdaad gedurende de stimulatie een geleidelijke vermindering van de amplitude van de actie-potentialen optreden, waarmede zij het bestaan van de adaptatie dus op objectieve wijze hadden aangetoond.

Zij onderscheidden op grond van hun experimenten twee fasen in de adaptatie. Gedurende de eerste 2 seconden werd een snelle daling van de amplitude gezien, terwijl daarna nog gedurende 7 minuten een langzame daling optrad. Zij werkten voortdurend met dezelfde geluidsterkte (60—70 dB) maar met verschillende frequenties, waarbij de snelle adaptatie niet altijd in dezelfde mate aanwezig bleek te zijn. Principiële verschillen tussen de gebruikte frequenties (310, 570 en 875 Hz) deden zich echter niet voor.

Hoewel zij er zelf geen melding van maken, blijkt bij de beschou-

wing van de door hen gepubliceerde curven, dat in de eerste 100 msec de daling van de amplitude het duidelijkst is, terwijl er na deze tijd slechts een zeer geringe daling zichtbaar is.

Tenslotte moet van deze experimenten vermeld worden, dat de cochleaire microfoon-potentiaal voortdurend even groot bleef. Aangezien bij adaptatie door reflectorische contractie van de middenoorspijeren de microfoon-potentiaal wel beïnvloed wordt (Galambos en Rupert 1959), kunnen de middenoorspijeren bij deze experimenten geen rol gespeeld hebben. Door de auteurs wordt dit echter in het midden gelaten.

De registratietechniek echter was in 1935 nog weinig volmaakt. Anders was dit in 1943, toen Galambos met micro-electroden potentialen uit de individuele vezels van de nervus acusticus afleidde. Zijn registraties tonen duidelijk aan, dat gedurende de eerste 100 msec van een ongeveer 2 sec aangehouden toon een geleidelijke verlenging van de tijd tussen de afzonderlijke actie-potentialen in de zenuwvezels optreedt, waarmee hij de adaptatie dus weer objectief kon aantonen.

Ditzelfde werd in 1954 door Tasaki op technisch nog veel fraaiere wijze aangetoond. Bovendien registreerde hij met verschillende micro-electroden tegelijk, en toonde hiermede aan, dat de van het ronde venster afgeleide actie-potentiaal veroorzaakt wordt door het gelijktijdig in actie komen van de vezels van de nervus acusticus. Tevens bleek bij deze experimenten, dat gedurende stimulatie met tonen boven de 1000 Hz de impulsen in de individuele vezels niet meer synchroon verlopen, waardoor de actie-potentialen aan de buitenzijde van de zenuw elkaar opheffen, en daar geen electricisch effect meer aantoonbaar is.

Bij het onderzoek van Tasaki was het tijds-interval tussen de impulsen in de zenuwvezels het criterium om de adaptatie te beoordelen. Zoals reeds vermeld werd, leidt de verlenging van dit tijds-interval tot vermindering van de amplitude van de actie-potentiaal aan de buitenzijde van de zenuw. Ook op deze wijze kan de adaptatie aangetoond worden. In het dierexperiment is de adaptatie echter niet de enige factor, die de grootte van de actie-potentiaal bepaalt. Veranderingen treden ook op door accumulatie van vocht in

het mi
contac
schuiv
als ve
oxyge
het aa
lijken.
ger is
Een or
potenz
verrich
niet de
acustic
dB. Hi
een ree
ken na
stante
een ma
zichtba
potenti
aangez
zaken.
gevend
sten va
In 1954
tijds-int
ronde v
volge v
eerste k
zintuig.
Wel ad
midden
In 1955
menten
ster, ma
den de
lateralis

het middenoor, waardoor de electrode in meerdere of mindere mate contact maakt met de membraan van het ronde venster. Kleine verschuivingen van de electrode oefenen tevens hun invloed uit, evenals veranderingen van de ademhaling, die tot een verminderde oxygenatie van het bloed leiden. Om deze fouten uit te sluiten is het aan te bevelen slechts elektrische effecten met elkaar te vergelijken, die geregistreerd worden met een tijds-interval, dat niet langer is dan enkele honderden milliseconden.

Een onderzoek naar de adaptatie, waarbij de grootte van de actie-potentiaal van de gehele zenuw als criterium genomen werd, werd verricht door Hawkins en Kniazuk (1950). Zij onderzochten echter niet de adaptatie, maar het herstel van de activiteit van de nervus acusticus na maskering met witte ruis met een sterkte van 50—70 dB. Hiertoe stimuleerden zij het oor onmiddellijk na de witte ruis met een reeks klikken. De actie-potentiaal ten gevolge van deze klikken namen geleidelijk in amplitude toe, om na 300 msec een constante waarde te bereiken. Door de ruis werd in deze experimenten een maximale adaptatie teweeg gebracht, waarvan het teruggaan zichtbaar was in het groter worden van de amplitude van de actie-potentiaal ten gevolge van de klikken. Geheel zuiver was dit niet, aangezien de klikken zelf toch ook nog adaptatie kunnen veroorzaken, hoewel de geluidsterkte gering was. Dit maakt, dat men de gevonden waarde van 300 msec niet mag vergelijken met de uitkomsten van andere experimenten.

In 1954 werd door Rosenblith de actie-potentiaal van twee met een tijds-interval van 12 msec op elkaar volgende klikken van het ronde venster afgeleid. Het bleek, dat het elektrisch effect ten gevolge van de tweede klik kleiner was dan dat ten gevolge van de eerste klik. Dit verschijnsel berust dus weer op adaptatie van het zintuig. De oorzaak hiervan werd verder in het midden gelaten. Wel achtte hij het onwaarschijnlijk, dat de contracties van de middenoorspiers hierbij betrokken waren.

In 1958 werden door Rosenzweig en Sutton soortgelijke experimenten beschreven, waarbij de potentiaal niet van het ronde venster, maar uit de lemniscus lateralis werden afgeleid. Zij stimuleerden de beide oren kort na elkaar. De activiteit in de lemniscus lateralis ten gevolge van de tweede klik bleek ook hier kleiner te

zijn dan de reactie op de eerste klik. De middenoorspiers waren bij deze experimenten intact.

Sørensen (1959) bestudeerde eveneens de adaptatie door het gehoororgaan kort na elkaar twee klikken aan te bieden. Hij leidde de actie-potentialen af van de basale winding van de cochlea, en zag bij de tweede klik een geringere amplitude. Het herstel van de activiteit van de nervus acusticus na stimulatie met witte ruis met een matige intensiteit werd ook door hem geregistreerd. Evenals Hawkins en Kniazuk bood hij onmiddellijk na de witte ruis een serie klikken aan. In deze experimenten was er na 100 msec reeds volledig herstel. Wanneer de adaptatie niet door witte ruis, maar door een zuivere toon teweeg gebracht was, trad het herstel zelfs nog sneller op.

Wanneer nu de vraag gesteld wordt, door welk mechanisme de adaptatie tot stand komt, dan blijken slechts weinig gegevens uit de tot dusverre genoemde onderzoekingen tot een antwoord bij te dragen. Toch geeft de literatuur wel verder uitsluitsel over mogelijke oorzaken.

Aangezien het bij de hierboven beschreven experimenten gaat om de adaptatie van het perifere orgaan, moet de oorzaak gezocht worden in een van de volgende drie groepen:

1. De contractie van de middenoorspiers.
2. Een remmende invloed van het centraal zenuwstelsel op de cochlea.
3. Een proces, dat in de cochlea zelf tot stand komt zonder invloeden van het centraal zenuwstelsel.

Van de middenoorspiers is reeds lang bekend, dat deze bij grote geluidsterkte de geleiding van het geluid naar de cochlea kunnen verminderen. Dit blijkt heel duidelijk uit het werk van Hilding (1960), die katten blootstelde aan traumatiserend lawaai. Het bleek, dat de beschadiging van het orgaan van Corti veel geringer was, wanneer kort voor het lawaai een waarschuwingssignaal werd gegeven van voldoende sterkte om een contractie van de middenoorspiers te veroorzaken. Het bewijs, dat de contractie van de middenoorspiers een beschermende werking heeft, werd geleverd door bij enkele dieren de musculus stapedius door te snijden. De lawaai-

beschadig
ook wan
ven. Fle
ging aan
personen
acoustis
De activ
streed
taal tr
amplitud
te dalen
op.
Over de
gen vero
narcose
afwezig
van de r
konijn on
treden b
lijken cor
bituraatn
de spiera
grootte v
door de
verandere
Dat adap
staat wel
zijn echte
sen activ
zenuwste
In de vol
studeerd.

HOOFDSTUK 3

PROBLEEMSTELLING

Uit het voorgaande is gebleken, dat adaptatie van het perifere gehoororgaan veroorzaakt kan worden door contractie van de middenoorspijeren. Ook zonder deze contracties kan het gehoororgaan echter adapteren. Dit moet dan veroorzaakt worden door remmende invloeden van het centraal zenuwstelsel op de cochlea, of door processen, die onafhankelijk van het centraal zenuwstelsel in de cochlea werkzaam zijn, en de gevoeligheid van het zintuig onder invloed van geluid doen verminderen.

De vraag, in welke mate deze beide factoren betrokken zijn bij de adaptatie, ligt nog grotendeels open. Wel is gebleken, dat er een efferente innervatie van de cochlea bestaat. Autonome vezels zijn reeds lange tijd bekend. Daarnaast werd in 1946 en 1953 door Rasmussen bij de kat een descenderende baan beschreven, die bij de haarcellen van het orgaan van Corti eindigt. Rasmussen onderzocht hiertoe de Wallerse degeneratie, die ontstond na het doorsnijden van bepaalde vezelbundels in de buurt van de oliva accessoria. Het bleek, dat tot in het orgaan van Corti gedegenererde vezels aantoonbaar waren. De door hem beschreven baan begint bij de oliva accessoria, kruist de mediaanlijn even onder de bodem van de vierde ventrikel, gaat over de trigeminuskern heen, en loopt dan met de vestibulaire baan mee, om via de vestibulo-cochleaire anastomose van Oort naar de nervus acusticus over te gaan. De eindvertakkingen tenslotte liggen bij de haarcellen van het orgaan van Corti.

Bij nader onderzoek is gebleken, dat de ongeveer 500 vezels, die de cochlea efferent innervieren, toch niet alle in deze gekruiste

olivo-cochl
homolater
vatie van
In 1963
evenwicht
Behalve d
drie vers
nerveren
De anat
bleek br
de centr
mie bij me
gelijke fun
De wijze
haarcellen
meende, d
den, wat
Interessan
cellen zijn
efferent g
Sinds Eng
de zenuw
minder wa
hij waar
zijn van t
einde is v
schijnlijk
Recent on
Rasmussen

In 1956 v
efferente
olivo-cochl
Gelijktijd
actie-poten
ronde ven
electrische
van de act

olivo-cochleaire baan liggen. Ook een ongekruiste baan uit het homolaterale oliva complex neemt deel aan de centrifugale innervatie van de cochlea (Rasmussen 1960).

In 1963 werd de efferente innervatie van het binnenoor en het evenwichtsorgaan van de cavia beschreven door Rossi en Cortesina. Behalve de reeds genoemde olivo-cochleaire banen, beschreven zij drie verschillende bundels, die het evenwichtsorgaan efferent innervieren.

De anatomie van de gehele centrifugale innervatie van het labrynt bleek bij vele diersoorten gelijk te zijn. Gacek onderzocht in 1961 de centrifugale innervatie van het labrynt van de mens. De anatomie bij mens en dier bleek zoveel gelijkenis te vertonen, dat ook een gelijke functie wel waarschijnlijk lijkt.

De wijze waarop de vezels van de olivo-cochleaire bundel bij de haarcellen eindigen, is nog niet geheel duidelijk. Galambos (1954) meende, dat alleen de interne haarcellen efferent geïnnerveerd worden, wat door Rasmussen zelf echter in het midden gelaten werd. Interessante speculaties over de functie van de twee soorten haarcellen zijn mogelijk, wanneer inderdaad alleen de interne haarcellen efferent geïnnerveerd zouden worden.

Sinds Engström (1958, 1960) de resultaten van zijn onderzoek van de zenuwuiteinden bij de haarcellen publiceerde, lijkt dit echter minder waarschijnlijk. Met behulp van de electronenmicroscopie nam hij waar, dat zowel de interne als de externe haarcellen voorzien zijn van twee soorten zenuwuiteinden. Dat een van beide het uiteinde is van de vezels van de bundel van Rasmussen, wordt waarschijnlijk geacht, maar is niet bewezen.

Recent onderzoek van Kimura en Wersäll (1962) en van Smith en Rasmussen (1963) wijst in dezelfde richting.

In 1956 werd door Galambos voor het eerst de functie van het efferente systeem onderzocht. Hij stimuleerde de vezels van de olivo-cochleaire baan in de bodem van de vierde ventrikel electricisch. Gelijkzeitig werd het oor acoustisch gestimuleerd met klikken. De actie-potentiaal ten gevolge van deze klikken werd afgeleid van het ronde venster. Het bleek, dat 20—40 msec na het begin van de electricische stimulatie van de bundel van Rasmussen de amplitude van de actie-potentiaal van de nervus acusticus ten gevolge van de

klikken kleiner begon te worden en tenslotte geheel verdween. Mogelijke artefacten zoals contractie van de middenoorspijeren en directe geleiding van de elektrische prikkel werden door hem op zeer fraaie wijze uitgesloten. Hiermede was dus bewezen, dat de olivo-cochleaire bundel de activiteit van de nervus acusticus kan doen verminderen. De functie van deze bundel tijdens het normale horen was hiermede echter nog niet vastgesteld.

Deze techniek is later door verschillende onderzoekers overgenomen. Steeds werden de waarnemingen van Galambos door hen bevestigd.

Ruben en Sekula (1960) leidden niet alleen van het ronde venster, maar ook van de acoustische schorsvelden potentialen af. Het bleek, dat bij elektrische prikkeling van de olivo-cochleaire bundel in de bodem van de vierde ventrikel de activiteit van de schors reeds geremd wordt, wanneer de actie-potentiaal van de nervus acusticus nog de normale amplitude heeft. Dit is een aanwijzing, dat er door het efferente systeem niet alleen op de cochlea, maar ook op de acoustische kernen in het centraal zenuwstelsel invloed uitgeoefend wordt.

Desmedt en Monaco (1961) zagen bij elektrische stimulatie van de bundel van Rasmussen niet alleen reductie van de actie-potentiaal afgeleid van het ronde venster, maar ook een toename van de microfoon-potentiaal. In 1962 nam Desmedt waar, dat de reductie van de actie-potentiaal niet optreedt, wanneer strychnine in lage dosering was toegediend. Hij brengt dit in verband met een onderzoek van Bradley, Easton en Eccles (1953), die een soortgelijk verschijnsel bij spierreflexen zagen en meenden, dat er een competitief antagonisme bestaat tussen strychnine en een nog onbekende stof, die overal waar in het lichaam inhibitie optreedt, zou moeten voorkomen. Bij de strychninevergiftiging zou er dan een blokkering bestaan van alle remmende circuits in het zenuwstelsel.

Een bijzonder uitvoerige studie wijdde Fex (1962) aan de elektrische stimulatie van de bundel van Rasmussen. Behalve de reeds door anderen waargenomen verschijnselen gelukte het hem ook met micro-electroden actie-potentialen in de vezels van deze bundel in de bodem van de vierde ventrikel te registreren. Activiteit trad hier alleen op, wanneer het dier geluid aangeboden werd. Door de verschillende waarnemingen aan elkaar te koppelen kan men con-

cluderen. d
stimulatie r
Onder invl
geactiveerd
actie-poten
een cochlea
van de st

Door midd
constante s
pulsen naar
adaptatie. l
worden doe
ding met de

Het doel va
aantonen va
der daarbij
werd als we
na enige mi
oefenen. Ee
te nemen zi
leid van het
In de loop v
van deze ad
oorspijeren v
nader te pra
eerder veror
een speciale
factoren uit
beide groep
Hierdoor ko
olivo-cochlea
van deze ad
fugale baan

cluderen, dat ook bij het intacte dier onder invloed van acoustische stimulatie remming van de nerveuze activiteit in de cochlea optreedt. Onder invloed van geluid wordt de bundel van Rasmussen immers geactiveerd, terwijl activering van deze bundel de amplitude van de actie-potentiaal in de cochlea vermindert. In dit geval bestaat er dus een cochleo-cochleaire reflex, die enige milliseconden na het begin van de stimulatie invloed op de cochlea kan gaan uitoefenen.

Door middel van deze reflex zal het gehoororgaan gedurende een constante stimulatie een steeds minder intensieve stroom van impulsen naar het centraal zenuwstelsel zenden, wat dus neerkomt op adaptatie. De hierbij betrokken reflexboog zou gevormd kunnen worden door de nervus acusticus, de nucleus cochlearis, een verbinding met de oliva accessoria, en tenslotte de olivo-cochleaire bundel.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was het aantonen van deze of een soortgelijke cochleo-cochleaire reflex zonder daarbij van kunstmatige stimulatie gebruik te maken. Hierbij werd als werkhypothese aangenomen, dat een dergelijke reflex pas na enige milliseconden invloed op de nervus acusticus kan gaan uitoefenen. Een eventuele remmende invloed zou dan objectief waar te nemen zijn door het kleiner worden van de actie-potentiaal afgeleid van het perifere gehoororgaan.

In de loop van het onderzoek was de eerste stap dus de registratie van deze adaptatie. Na uitsluiting van de werking van de middenoorspijeren werd getracht de oorzaak van de cochleaire adaptatie nader te preciseren. Hiertoe werd gedifferentieerd tussen de reeds eerder veronderstelde cochleaire en retro-cochleaire factoren. Met een speciale onderzoeksmethode was het mogelijk de retro-cochleaire factoren uit te sluiten, zodat de adaptatie ten gevolge van deze beide groepen van factoren apart onderzocht kon worden.

Hierdoor kon een antwoord gegeven worden op de vraag, of de olivo-cochleaire baan van Rasmussen een rol speelt bij het ontstaan van deze adaptatie, en daardoor mede op de vraag, of deze centrifugale baan een functie heeft bij het normale horen.

HOOFDSTUK 4

DE METHODIEK VAN HET ONDERZOEK

A. De keuze van het proefdier

Uit de literatuur over de electrofysiologie van het gehoororgaan blijkt, dat in verreweg de meeste onderzoeken de kat of de cavia als proefdier gebruikt is. Bij beide diersoorten heeft het middenoor een vrij groot volume, waardoor de middenoorstructuren gemakkelijk te bereiken zijn, evenals de cochlea, die in de vorm van een echt slakkenhuis in het cavum tympani promineert. Bovendien kan men bij beide proefdieren de trommelholte bereiken door de bulla tympanica, die een deel vormt van de schedelbasis, te openen. Men krijgt op deze wijze een veel ruimere toegangsweg dan via het mastoïed of via de uitwendige gehoorgang, zodat ook vrij grote elektroden gemakkelijk ingebracht kunnen worden. Bovendien kunnen alleen bij deze wijze van werken de middenoorspieren uitgeschakeld worden.

Zowel bij de kat als bij de cavia zijn de cochleaire potentialen vrij groot, zodat geen extreme versterking nodig is, terwijl afleiding van het ronde venster goed mogelijk is.

Wat het gehoororgaan betreft zijn de kat en de cavia dus op één lijn te stellen. De keuze werd derhalve door andere factoren bepaald. Bij de in dit proefschrift beschreven experimenten werd de cavia gebruikt, aangezien deze gemakkelijk verkrijgbaar is, en beter gehanteerd kan worden dan de kat. Bovendien stonden ons van de cavia meer anatomische gegevens ter beschikking dan van de kat. In het handboek van Denker en Kahler (1926) komen foto's van seriecoupes van het cavialabyrint voor, waardoor het mogelijk was de ligging van de verschillende structuren te localiseren.

Een na
wordt v
bruik v
wordt.
Doorsla
1963. w

B. De

In de ee
vankel
in de li
cavia te
gaven e
stilstand
nische a
een bete
waarin
een ster
stilstand
tane ad
Als vo
geen de
onder vo
als pre
behoefte

In de ui
culair 20
te geven
optreden
flexen. t
wordt. E
(0.1 ml
wordt g
vankelijk
danks d
pharynx

Een nadeel van de cavia is, dat de narcose over het algemeen slecht wordt verdragen en snel tot ademstilstand leidt, vooral bij het gebruik van barbituraten. Wanneer hier de nodige zorg aan besteed wordt, komt men echter wel tot redelijke resultaten.

Doorslaggevend tenslotte was de rabiesepidemie in het begin van 1963, waardoor katten niet meer verkrijgbaar waren.

B. De narcose

In de eerste serie van 20 experimenten werden de proefdieren aanvankelijk in narcose gebracht met barbituraten overeenkomstig de in de literatuur vermelde gegevens. De geringe weerstand van de cavia tegen dit soort narcose, en het gebrek aan ervaring onzerzijds gaven een hoge mortaliteit. Kunstmatige beademing gaf bij ademstilstand geen snel herstel, terwijl tijdens de beademing de elektronische apparatuur te veel gestoord werd. Er werd dus gezocht naar een betere narcosetechniek. In de tweede serie van 25 experimenten, waarin de hier beschreven metingen verricht werden, kwamen bij een sterk gewijzigde narcosetechniek slechts 2 gevallen van ademstilstand voor. Bij de overige experimenten was er steeds een spontane ademhaling.

Als voornaamste anaestheticum werd aether gebruikt. Dit geeft geen depressie van de ademhaling, maar heeft het nadeel, dat het onder voortdurende controle toegediend moet worden. Daarom werd als premedicatie toch een barbituraat toegediend, waardoor de behoefte aan aether veel kleiner is.

In de uiteindelijke vorm werd de narcose begonnen door intramusculair 20 mg/kg pernocton (β -Broomallyl- sec. butyl-barbituurzuur) te geven tezamen met 0,02 mg atropine. Dit laatste voorkomt het optreden van hartstilstand door eventuele parasymphatische reflexen, terwijl bovendien de secretie in de luchtwegen tegengegaan wordt. Een half uur later wordt een ademhalingstimulans gegeven (0,1 ml micoren i.m.), waarna de narcose op voldoende diepte wordt gebracht. De aether wordt intermitterend toegediend, aanvankelijk om de paar minuten, later met grotere tussenpozen. Ondanks de atropine verzamelt zich veel mucus secret in de nasopharynx. Daarom wordt in alle gevallen een trachea-canule inge-

bracht, die toch nog af en toe uitgezogen moet worden. Tijdens de fotografische registraties wordt de trachea-canule altijd gedurende enkele seconden afgesloten, aangezien het ademhalingsgeruis ten gevolge van vocht in de trachea ook door het oor van de cavia waargenomen wordt. Hierdoor treedt maskering van de actie-potentialen op.

Vooraf voor de huidsnede is goede analgesie nodig. Daarom wordt het dier in het begin van de operatie vrij diep in narcose gebracht. Wanneer de elektroden eenmaal aangebracht zijn, kan de narcose lichter worden. In dit stadium is de toediening van aether nog slechts enkele malen per uur nodig. Afhankelijk van de ademhaling en de vochtscheiding in de luchtwegen wordt soms nog wat micoren resp. atropine toegediend.

Essentieel voor het welslagen van de experimenten is de handhaving van de juiste lichaamstemperatuur. Ook bij een hoge kamertemperatuur is de cavia tijdens narcose niet in staat zijn lichaamstemperatuur te handhaven, zodat kunstmatige verwarming noodzakelijk is. Met deze techniek is het mogelijk de dieren tijdens de 3 of 4 uur durende experimenten in goede conditie te houden.

C. Operatietechniek

In alle experimenten van de tweede serie werden de cochleaire potentialen afgeleid van het ronde venster. Om hierop een elektrode te kunnen plaatsen, wordt de trommelholte geopend van de ventrale zijde. De bulla tympanica, die deel uitmaakt van de schedelbasis, moet hiervoor vrijgelegd worden, wat een grote ingreep noodzakelijk maakt.

Na het verwijderen van de huidlap boven de trachea en de linker mandibula wordt eerst de trachea-canule ingebracht. Hiertoe worden de fascia en de spierlaag boven de trachea gekliefd. De trachea wordt vervolgens aangehaakt en omstoken. Bij het inknippen dient aspiratie van bloed voorkomen te worden. Een glazen canule met een uitwendige doorsnede van 3 mm kan bijna altijd ingebracht worden. Soms is een iets dunner buisje nodig.

Nadat de trachea-canule goed in de trachea bevestigd is, wordt het operatieterrein verlegd naar de mandibula, waar nu allereerst de vele hier voorkomende venen zorgvuldig dubbel afgebonden en ge-

recesseer
gezien d
wordt. V
loopt. w
weefsel
bulla ty
nodig is
meer bli
worden
ligt. wor
dende b
dium va
minuten
melholte
Nu word
de beeng
Hierbij d
cus, wa
Wanneer
ten, die b
ling van
nadering
in figuur
Het rond
winding
electrode
Riesco-M
in een zij
men. Dit
vormt een
en tegen
wordt de
wel electr
Een goed
electrode
er een g
stabiël.
Behalve

. Tijdens de
d gedurende
gsgeruis ten
e cavia waar-
tie-potentia-

aarom wordt
ose gebracht.
n de narcose
aether nog
e ademhaling
ms nog wat

e handhaving
kamertempe-
haamstempe-
nodzakelijk is.
e 3 of 4 uur

ochleaire po-
een electrode
n de ventrale
schedelbasis,
ep noodzake-

en de linker
Hiertoe wor-
d. De trachea
knippen dient
n canule met
id ingebracht

is wordt het
allereerst de
onden en ge-

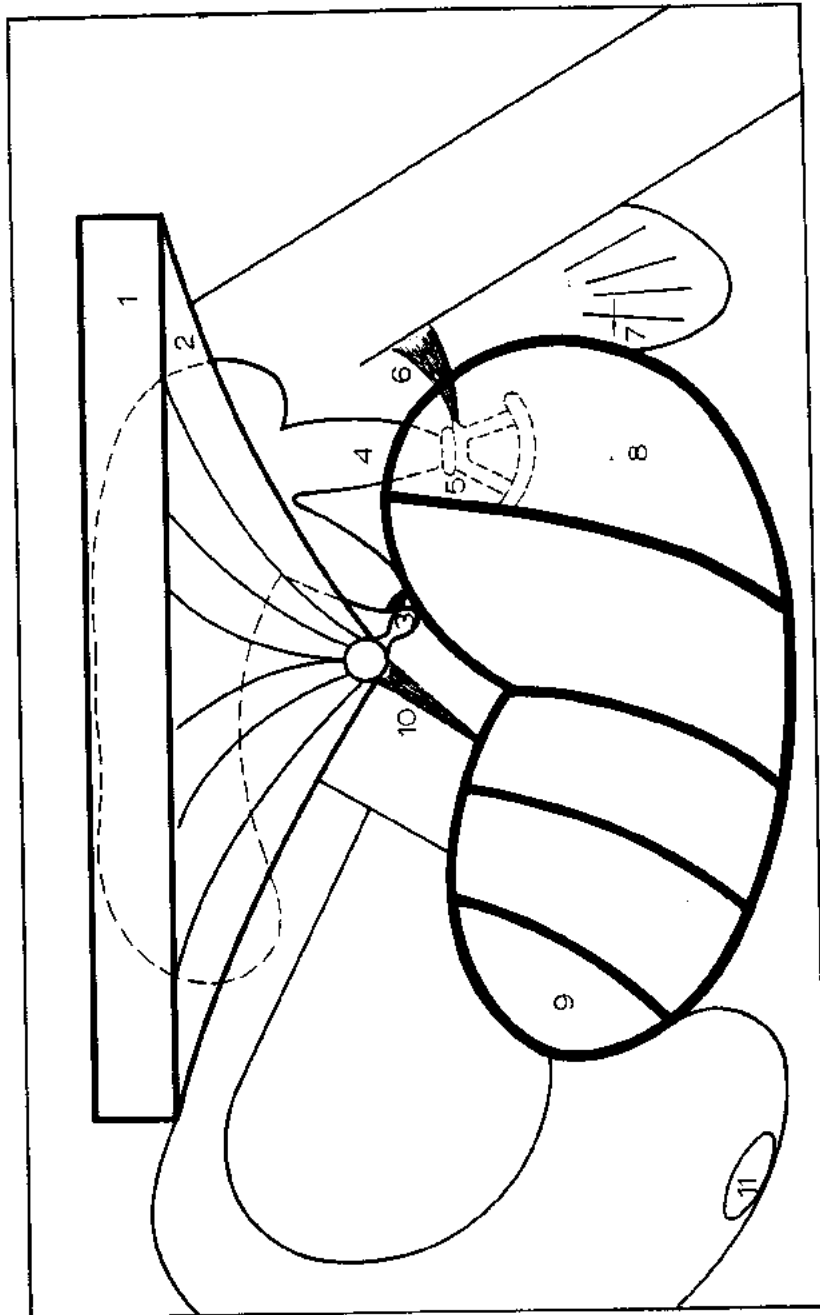
recesseerd moeten worden. Een volledige haemostase is nodig, aan-
gezien de trommelholte het laagste gedeelte van het operatieterrein
wordt. Wanneer hier ook maar een kleine hoeveelheid bloed in
loopt, wordt de registratie al beïnvloed. Speekselklieren en spier-
weefsel mediaal van de mandibula worden verwijderd, waardoor de
bulla tympanica in de diepte zichtbaar wordt. Wanneer meer ruimte
nodig is, kan men de kaakhoek ook verwijderen, wat echter met
meer bloeding gepaard gaat. Deze parenchymateuze bloedingen
worden bestreden met de thermocauter. Als de bulla tympanica vrij
ligt, wordt de processus styloideus afgeknipt, en de daarbij optre-
dende bloeding eveneens met de thermocauter gestelpt. In dit sta-
dium van de operatie is het verstandig de wond gedurende enige
minuten te laten opdrogen teneinde bloeding bij geopende trom-
melholte te vermijden.

Nu wordt een klein gaatje geboord in de bulla tympanica, waarna
de beenplaat met een fijne schaar voorzichtig wordt weggeknipt.
Hierbij dient er voor gezorgd te worden, dat de annulus tympani-
cus, waarin het trommelvlies is uitgespannen, niet beschadigd wordt.
Wanneer het gat groot genoeg is, kan men alle ingrepen verrich-
ten, die bij de experimenten nodig zijn. Een schematische voorstel-
ling van de anatomische verhoudingen, zoals die zich bij deze be-
nadering onder de operatiemicroscoop presenteren, wordt gegeven
in figuur 1.

Het ronde venster is hier niet zichtbaar, maar ligt onder de basale
winding van de cochlea. Daarom is het nodig een haakvormige
electrode te gebruiken, zoals die ook door Davis, Gernandt en
Riesco-MacClure (1950) gebruikt werd. Deze wordt gemaakt door
in een zilverdraadlusje een klein stukje fijn linnen draad te klem-
men. Dit draadje staat haaks op het zilverdraadlusje. Het linnen
vormt een kwastje, dat juist in de nis van het ronde venster past,
en tegen de membraan aanligt. Door soepel draad te gebruiken,
wordt de membraan niet beschadigd door de aanraking, terwijl er
wel elektrisch contact is.

Een goede fixatie van de kop van het dier is nodig. Wanneer de
electrode eveneens stevig aan de operatietafel bevestigd is, blijft
er een goed elektrisch contact bestaan, en zijn de registraties
stabiel.

Behalve het doorsnijden van de pezen van de middenoorspijeren



Het link
opening

- 1 De a
- 2 De m
- 3 De m
- 4 De i
- 5 De s
- 6 De m
- 7 De n
- 8 De b
- 9 De a
- 10 De m
- 11 De t



Figuur 1

Het linker cavum tympani van de cavia, gezien van de ventrale zijde na opening van de bulla tympanica.

- 1 De annulus tympanicus.
- 2 De membrana tympani.
- 3 De malleus.
- 4 De incus.
- 5 De stapes.
- 6 De musculus stapedius.
- 7 De nis van het foramen rotundum.
- 8 De basale winding van de cochlea.
- 9 De apicale winding van de cochlea.
- 10 De musculus tensor tympani.
- 11 De tuba Eustachii.

worden bij dit onderzoek geen intra-aurale ingrepen verricht. De musculus stapedius is gemakkelijk bereikbaar, en kan met een naald, waaraan een snijvlakje geslepen is, doorgesneden worden. De musculus tensor tympani ligt in een beenkanaal en is moeilijk bereikbaar. Wanneer deze spier doorgesneden moet worden, dient eerst het dak van dit beenkanaal verwijderd te worden, waarna de spier toegankelijk is. De zeer fragiele hamer, die hier vlak bij ligt, loopt bij deze ingreep gevaar te fractureren, wat in enkele gevallen ook gebeurd is.

Tenslotte wordt de indifferente electrode (een plaatje zilver) ergens in de nek onder de huid gebracht. Bovendien wordt een perspex aansluitstukje in de uitwendige gehoorgang vastgehecht. Hierin is een kanaaltje met een diameter van 2 mm uitgeboord. De membraan van de in deze experimenten gebruikte telefoon bevindt zich op een afstand van 3 cm van het trommelvlies. Het perspex tussenstukje zorgt er voor, dat deze afstand niet verandert, terwijl de geluidsweg overal dezelfde diameter heeft en volledig afgesloten is.

D. Stimulatietechniek

In de loop van het onderzoek zijn verschillende geluidssignalen gebruikt om de cochlea te prikkelen. De cochleaire microfoon-potentiaal is in alle gevallen goed te registreren. Afhankelijk van het doel van het onderzoek wordt bij dit soort experimenten meestal gebruik gemaakt van zuivere tonen, toonstoten of klikken.

Wanneer men een indruk wil krijgen over de signalen, die door de cochlea naar het centraal zenuwstelsel worden doorgegeven, kan alleen de activiteit van de nervus acusticus een betrouwbaar criterium zijn. Van de cochleaire microfoon-potentiaal en de „summing potential”, die eveneens geregistreerd en gemeten kunnen worden, is immers niet met voldoende zekerheid bekend, welke rol zij spelen bij de perceptie door het gehoororgaan. Voor het in dit proefschrift beschreven onderzoek is het dus nodig geweest een geluidsbron te gebruiken, die het mogelijk maakt de actie-potentialen van de nervus acusticus in de van het ronde venster afgeleide potentialen zichtbaar te maken. Dit is pas na veel experimenteren gelukt in tegenstelling tot de cochleaire microfoon-potentiaal, die al heel spoedig toegankelijk bleek te zijn voor onderzoek. Bij continu klinkende

verricht. De
kan met een
heden worden.
en is moeilijk
worden, dient
en, waarna de
r vlak bij ligt,
enkele gevallen

zilver) ergens
t een perspex
recht. Hierin is
De membraan
vindt zich op
perspex tussen-
dert, terwijl de
g afgesloten is.

idssignalen ge-
microfoon-poten-
lijk van het doel
meestal gebruik

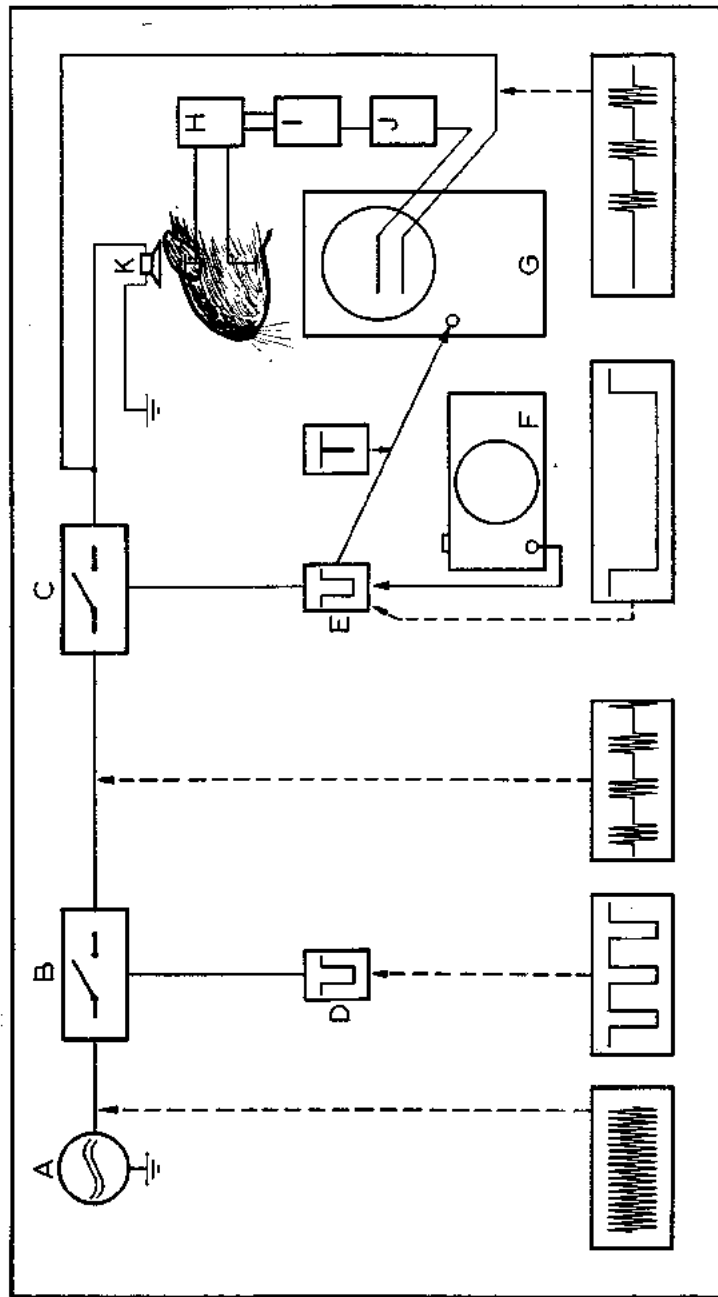
en, die door de
orgegeven, kan
rouwbaar crite-
de „summating
kunnen worden,
ke rol zij spelen
dit proefschrift
n geluidsbron te
n van de nervus
potentialen zicht-
gelukt in tegen-
al heel spoedig
ontinu klinkende

zuivere tonen boven de 800 Hz is het door het verloren gaan van de synchronisatie niet mogelijk met deze afleiding actie-potentialen zichtbaar te maken. Onder de 800 Hz zou dit wel mogelijk zijn, maar het is tot dusverre niet gelukt in dit frequentiegebied de microfoon-potentiaal van de actie-potentialen te scheiden. Het gebruik van klikken om een goede registratie van de actie-potentialen mogelijk te maken wordt in de literatuur aanbevolen, maar ook hier is een betrouwbare scheiding van de twee genoemde potentialen niet mogelijk gebleken met de ter beschikking staande technische apparatuur.

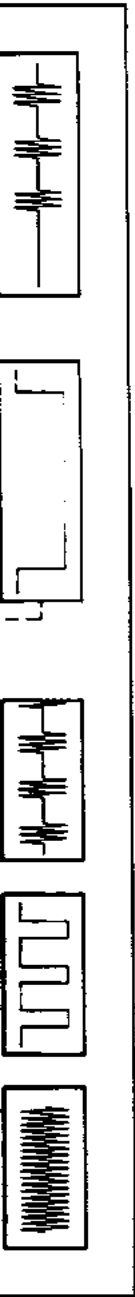
Zeer fraaie resultaten kregen onder andere Tasaki en Fernández (1952), wanneer zij hoogfrequente toonstootjes gebruikten. Daarom werd in deze richting verder gezocht, wat tenslotte tot de uiteindelijk toegepaste techniek leidde.

In het blok-schema (figuur 2) is de schakeling te zien, waarmee de benodigde toonstootjes worden gevormd. Uitgangspunt is een toongenerator die speciaal voor deze experimenten werd ontwikkeld. Deze geeft een zuiver sinusvormige trilling met instelbare frequentie en amplitude, die gebruikt wordt voor de acoustische stimulatie van het proefdier. Bovendien geeft deze generator een tweede signaal, eveneens zuiver sinusvormig met instelbare amplitude en dezelfde frequentie als het eerst genoemde signaal. De faserelatie van het tweede signaal ten opzichte van het eerste is zeer nauwkeurig regelbaar. Door nu het ten opzichte van de microfoon-potentiaal 180° verschoven tweede signaal van de toongenerator met een geschikte amplitude tezamen met de cochleaire potentialen aan de versterker aan te bieden, wordt de microfoon-potentiaal gecompenseerd, en blijven de actie-potentialen over. Een voorbeeld van de resultaten, die met deze techniek bereikt kunnen worden, is te zien in de figuren 3 en 4.

Met deze methode is het mogelijk bij alle frequenties de microfoon-potentiaal uit de registraties te elimineren. Op deze wijze kan men ook bij lage tonen de actie-potentialen bestuderen zonder gehinderd te worden door de microfoon-potentiaal. Ook bij hoogfrequente tonen kan men deze fasecompensatie toepassen. Het is dan echter eenvoudiger door middel van een elektronisch filter de actie-potentialen van het hoogfrequente sinus-vormige signaal te scheiden. Aangezien bij de experimenten, die op de adaptatie betrekking



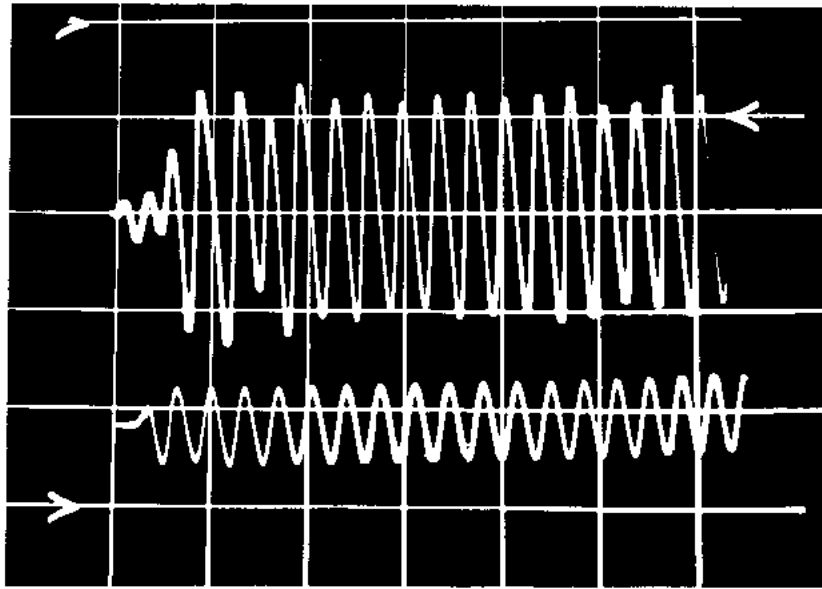
B:
A
C en
D en
E
F
G
H
I
J
K



Figuur 2

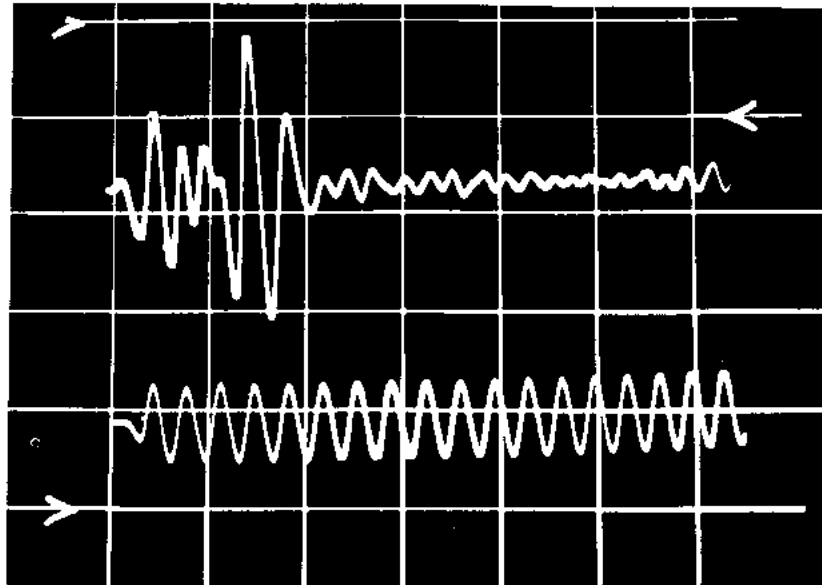
Blokschema van de gebruikte elektronische apparatuur.

- A Toongenerator.
- B en C Electronische schakelaar.
- D en E Blokspanninggenerator.
- F Fototoestel.
- G Kathodestraal-oscillograaf.
- H Kathodevolger.
- I Transistor-balansversterker.
- J Electronisch filter.
- K Telefoon.



Figuur 3

Bovenste spoor: De cochleaire potentialen zonder fasecompensatie.
Microfoon- en actie-potentiaal.
Onderste spoor: De toonstoot. Tijdbasis 2 msec/deelstreep.



Figuur 4

Bovenste spoor: De cochleaire potentialen met gecompenseerde micro-
foon-potentiaal.
De actie-potentialen zijn nu zichtbaar.
Onderste spoor: als in figuur 3.

hadden
zichtba
hier be
in het b
Bij de e
een toon
schakele
hiertoe
binnen
negatiev
blokspan
de blok
Op deze
2 msec.
traumat
Wannee
8000 Hz
niet te c
ronde ve
fraaie ac
tie gedur
Om de a
plotseling
te registr
wordt nu
paste blo
een duur
mede het
Gedurend
jes de zw
ken. De
als de si
krijgt. De
blokspan
4 of 5 ree
beeld wor

hadden, de actie-potentialen door middel van het filter gemakkelijk zichtbaar konden worden gemaakt, werd de fasecompensatie in de hier beschreven experimenten niet toegepast. Deze methode werd in het blok-schema dan ook niet aangegeven.

Bij de experimenten, waarop dit proefschrift betrekking heeft, werd een toon van 8000 Hz gebruikt. Deze wordt door een elektronische schakelaar telkens onderbroken, zodat toonstootjes ontstaan. Het hiertoe toegepaste circuit bestaat uit een blokspanninggenerator met binnen zeer ruime grenzen regelbare frequentie en duur van het negatieve signaal en een transistorschakelaar. Deze wordt door de blokspanning gestuurd, waardoor alleen tijdens het optreden van de blokspanning een signaal naar het telefoontje wordt gevoerd. Op deze wijze worden toonstootjes geproduceerd met een duur van 2 msec, een repetitiefrequentie van ongeveer 80 Hz en een niet traumatiserende sterkte.

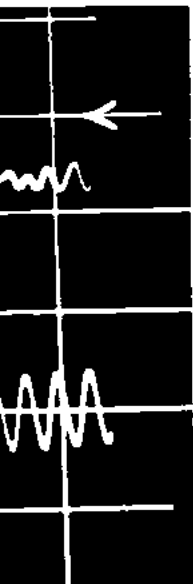
Wanneer men deze toonstootjes zelf beluistert, is de toon van 8000 Hz hierin niet meer te herkennen. Subjectief is het geluid niet te onderscheiden van een klik, maar het bleek, dat van het ronde venster bij deze toonstootjes naast microfonische effecten een fraaie actie-potentiaal afgeleid kan worden, die ook bij de registratie gedurende enige tijd constant van grootte is.

Om de adaptatie te kunnen bestuderen is het nodig de stimulatie plotseling te laten beginnen, en dan gedurende enige tijd het effect te registreren. Om dit op een gemakkelijke wijze mogelijk te maken, wordt nu een tweede schakelcircuit ingevoegd. De ook hier toegepaste blokspanninggenerator levert een eenmalig negatief blok met een duur van 60 msec wanneer de sluiters van het fototoestel, waarmee het oscillograafbeeld geregistreerd wordt, ontspannen wordt. Gedurende de opening van de sluiters kan dus een aantal toonstootjes de tweede schakeltransistor passeren en het telefoontje bereiken. De tijd van 60 msec is zo gekozen, dat het telefoontje telkens als de sluiters ontspannen wordt, 4 of 5 toonstootjes toegevoerd krijgt. De tijdbasis van de oscillograaf wordt gestart door de tweede blokspanninggenerator, zodat het antwoord van de cochlea op de 4 of 5 reeds genoemde toonstootjes juist door de oscillograaf afgebeeld wordt.



secompensatie.

treep.



ppenseerde micro-

E. Registratietechniek

De gebruikte elektroden werden reeds eerder beschreven. Ter verkrijging van een hoge ingangsweerstand wordt de versterker voorafgegaan door een kathodevolger. De voorversterker werd speciaal ontwikkeld voor de registraties in biologische experimenten. Het is een transistorbalansversterker, die de cochleaire potentialen van circa 0,25 millivolt versterkt tot ongeveer 750 millivolt. De ruis van deze voorversterkers is equivalent met eeningangssignaal van 0,03 millivolt top tot top.

Om enerzijds de laagfrequente storingen door het electrocardiogram en de ademhaling en anderzijds de hoogfrequente microfoon-potentiaal uit te filteren, is gebruik gemaakt van een Krohn-Hite Band-Pass Filter, model 310-AB. Het doorgelaten frequentiegebied is gelegen tussen 250 en 3000 Hz. Tenslotte zijn de actie-potentialen tezamen met het stimulerende signaal zichtbaar gemaakt op de twee-kanaals Telequipment D 33 oscillograaf.

Behalve de toongenerator zijn ook de schakelcircuits en de voorversterker ontworpen door Dr. Kylstra, die bovendien behulpzaam is geweest bij de aanpassing van de verschillende delen van de apparatuur aan elkaar. Nadere gegevens over de voor deze experimenten ontwikkelde apparatuur zullen nog separaat gepubliceerd worden door Dr. Kylstra. Het bleek, dat het bouwen en bedienen van een dergelijke opstelling pas na veel praktische ervaring mogelijk is. Deze ervaring is onder meer verkregen door verschillende delen van de opstelling zelf te bouwen, en deze apparatuur tijdens practica intensief te gebruiken. Deze ervaring is een belangrijke factor voor het welslagen van een dergelijk onderzoek.

F. Voorbeeld van een protocol

6 juni 1963 Cavia 32 650 gram

12.45 uur: Intra-musculaire toediening van 13 mg pernocton en 0,02 mg atropine.

13.15 uur: 0,1 ml micoren i.m. De narcose wordt nu op voldoende diepte gebracht met aether.

Na de huidsnede wordt tracheotomie verricht.

13.30 uur: De trachea-canule is ingebracht.

14.00 uur: N

14.30 uur: N

Geluidsbron:
tie 80 Hz. B
actie-potential
wordt ingeste
actie-potential
geluid.

Nu series van
Fotografische

Film: 17/10 D

De middenoor
tatie blijft in
registratie.

16.00 uur: Ex
lin

Om de 10 minuten wordt de narcose telkens weer op voldoende diepte gebracht. De (spontane) ademhaling blijft goed.

- 14.00 uur: Nadat de bulla tympanica vrijgelegd is, wordt deze geopend. Het telefoontje en de indifferente electrode worden vastgehecht, resp. in de uitwendige gehoorgang links en onder de huid van de nek. Vervolgens wordt de electrode in de nis van het ronde venster gebracht.
- 14.30 uur: Na aansluiting en controle van de elektronische apparatuur wordt met de metingen begonnen.

Geluidsbron: toonstootjes 8000 Hz, duur 2 msec, repetitie-frequentie 80 Hz. Bij continue prikkeling met deze toonstootjes zijn de actie-potentialen goed zichtbaar en gelijk van grootte. Het filter wordt ingesteld op „250 cps low-pass“ en „3000 cps high-pass“. De actie-potentialen verdwijnen door maskering met een zacht sissend geluid.

Nu series van telkens 5 toonstootjes.

Fotografische registratie van de adaptatie, die nu zichtbaar wordt.

Film: 17/10 Din, 1/8 sec, F 5,6.

De middenoorspielen worden vervolgens doorgesneden. De adaptatie blijft in dezelfde vorm aantoonbaar. Wederom fotografische registratie.

- 16.00 uur: Experiment beëindigd wegens onregelmatige ademhaling.

HOOFDSTUK 5

DE RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK

A. *De eigenschappen van de van het foramen rotundum afgeleide actie-potentiaal*

De wijze, waarop een goede weergave van de activiteit van de nervus acusticus verkregen kan worden, is in het vorige hoofdstuk reeds ter sprake gekomen. Naar aanleiding van de resultaten van de eerste serie experimenten is bij de metingen in de tweede serie uitsluitend gebruik gemaakt van het geluid, dat verkregen wordt door een sinusvormig signaal met een frequentie van 8000 Hz gedurende 2 msec een of meerdere malen naar de telefoon te leiden. De op deze wijze verkregen geluidsprikkel blijkt voor het gestelde doel bijzonder geschikt te zijn, aangezien hierbij van het foramen rotundum een fraaie actie-potentiaal afgeleid kan worden. De eveneens optredende microfoon-potentiaal heeft een geringe amplitude, en is gemakkelijk weg te filteren.

In de figuren 5 en 6 zijn voorbeelden te zien van de resultaten, die op deze wijze verkregen kunnen worden. Om een goede registratie van het acoustische signaal op het onderste spoor mogelijk te maken, is in dit geval van een toon van 5000 Hz uitgegaan in plaats van 8000 Hz. Figuur 5 geeft een beeld van het effect van een zeer kort toonstootje (1 msec). De microfoon-potentiaal in de eerste milliseconde is duidelijk zichtbaar, terwijl daarna de actie-potentiaal met zijn 2 karakteristieke toppen, de N_1 en de N_2 te zien zijn. De filterverhouding is hier dusdanig gekozen, dat de microfoon-potentiaal de actie-potentiaal niet overheerst. Wanneer met een veel langere toonstoot (figuur 6) gewerkt wordt, ziet men in principe



Bovenste s

Onderste s



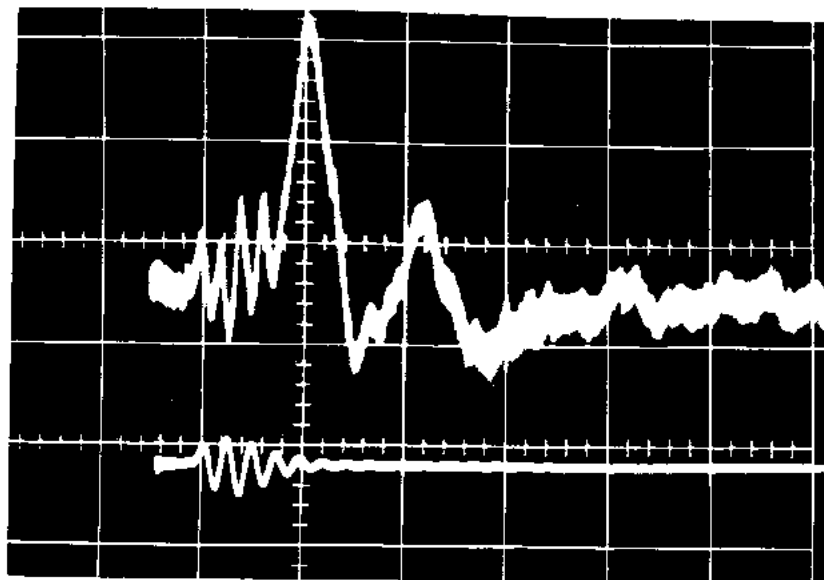
Ais

DERZOEK

rotundum afgeleide

de activiteit van de
de vorige hoofdstuk
de resultaten van
in de tweede serie
dat verkregen wordt
de van 5000 Hz ge-
de telefoon te leiden.
het voor het gestelde
de van het foramen
d kan worden. De
t een geringe ampli-

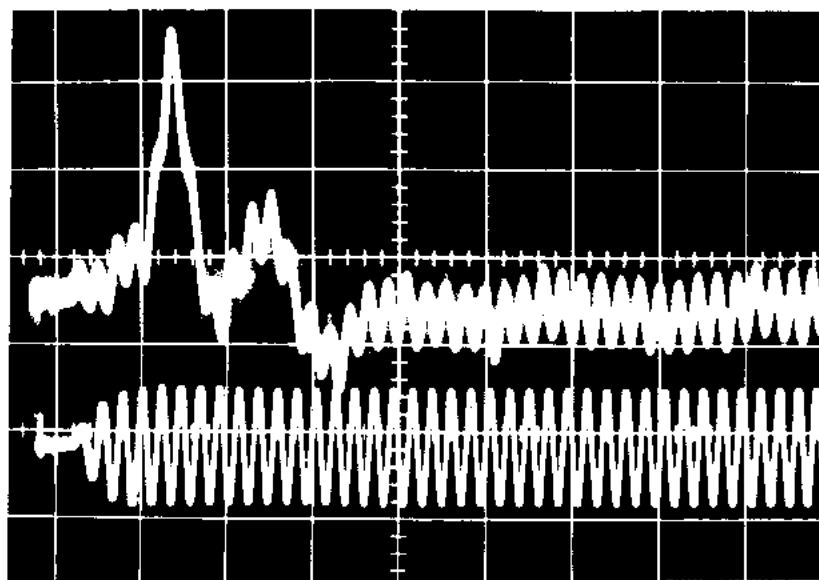
an de resultaten, die
een goede registratie
voor mogelijk te ma-
utgegaan in plaats
t effect van een zeer
zwaar in de eerste
de actie-potential
N₁ te zien zijn. De
de microfoon-poten-
meer met een veel
met men in principe



Figuur 5

Bovenste spoor: De actie-potential van de nervus acusticus met de karakteristieke N₁ en N₂ top, voorafgegaan door de microfoon-potential.

Onderste spoor: Het acoustische signaal. Tijdbasis 1 msec/deelstreep.



Figuur 6

Als figuur 5, echter met een langer durende toonstoot.

hetzelfde beeld. De N_1 en de N_2 blijken precies dezelfde vorm te hebben als bij de korte toonstoot, zij het dan, dat nu de microfoon-potentiaal op de actie-potentiaal gesuperponeerd is. Uit deze figuren blijkt heel duidelijk, dat de N_1 en de N_2 alleen veroorzaakt worden door het begin van de toonstoot, terwijl het verdere verloop van deze toonstoot geen aanleiding geeft tot aan de buitenzijde van de zenuw registreerbare nerveuze activiteit.

Het is op verschillende manieren mogelijk vast te stellen, of inderdaad actie-potentialen geregistreerd worden. Uit de literatuur is bekend, dat de actie-potentiaal van de nervus acusticus verdwijnt, wanneer de cochlea gebrek aan zuurstof krijgt. Ook in de hier beschreven experimenten is gebleken, dat enige minuten nadat de trachea-canule afgesloten werd, de geregistreerde actie-potentiaal in amplitude begint af te nemen. De microfoon-potentiaal is veel resistent, wat in deze gevallen ook gebleken is.

Een veel eenvoudiger proef, die algemeen voor hetzelfde doel gebruikt wordt, is de maskering. Wanneer gelijktijdig met de beschreven toonstootjes ruis aangeboden wordt, of door de onderzoeker zelf een sissend geluid gemaakt wordt, blijken de N_1 en de N_2 te verdwijnen, ook wanneer het maskerend geluid veel zwakker is dan de eigenlijke stimulus. Dit bleek ook hier het geval te zijn bij gelijktijdige aanbieding van een zacht sissend geluid (figuur 7).

Volgens Derbyshire en Davis (1935) geeft een toonstoot of een klik in dit geval geen zichtbare actie-potentiaal, omdat het maskerende geluid de haarcellen voortdurend prikkelt, waardoor de zenuwuiteinden telkens weer refractair zijn. Een klik of een toonstoot kan nu niet gelijktijdig in vele zenuwvezels een actie-potentiaal veroorzaken, waardoor de N_1 en de N_2 niet geregistreerd kunnen worden. Steinberg en Gardener (1937) drukten dit kernachtig, zij het nogal technisch uit: „The masking tone keeps the lines busy”.

Nu de identiteit van de actie-potentiaal vastgesteld is, moet de vraag beantwoord worden, of de amplitude van de N_1 constant is bij de hier toegepaste stimulatie. Hiertoe wordt voor de eigenlijke metingen bij ieder experiment een continue serie van de 2 msec durende toonstootjes met een repetitiefrequentie van 80 Hz aangeboden. Wanneer afgezien van de initiale adaptatie de amplitude van de actie-potentialen gedurende langere tijd constant blijft, kun-

Bov

Ond
Ver
deze

Bove

Onde

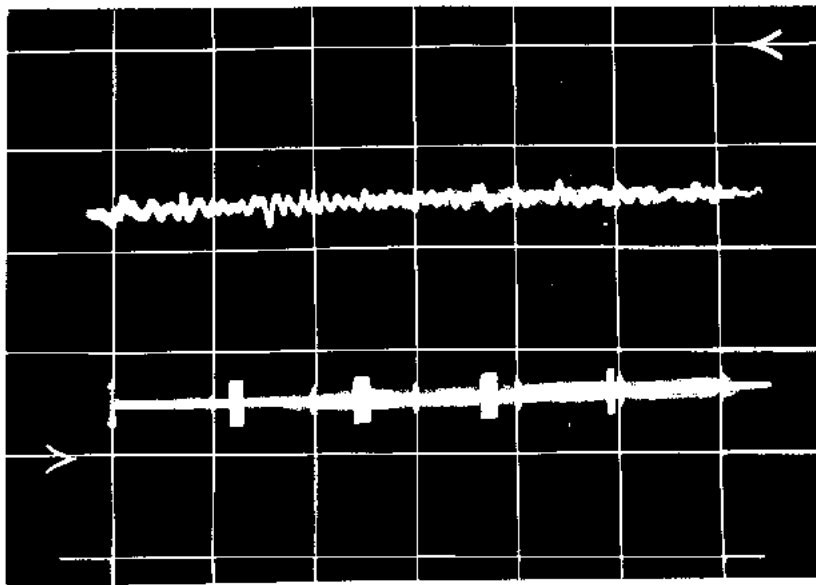
de vorm te
microfoon-
eze figuren
kt worden
erloop van
de van de

of inder-
tuur is be-
verdwijnt,
le hier be-
nadat de
entiaal in
veel resis-

de doel ge-
e beschre-
derzoeker
de N_2 te
ker is dan
bij gelijk-

ot of een
et maske-
rdoor de
een toon-
ie-poten-
eerd kun-
ernachtig.
es busy".

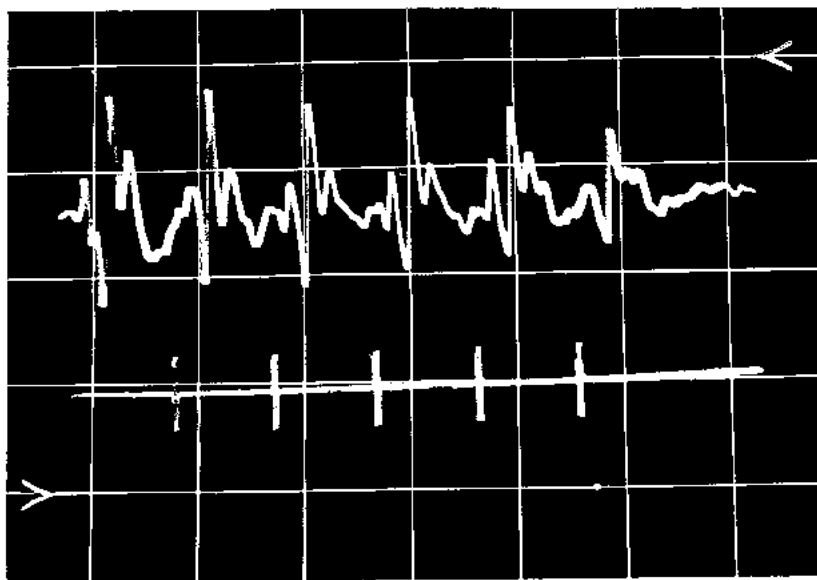
moet de
nstant is
eigenlijke
e 2 msec
e aange-
plitude
ift. kun-



Figuur 7

Bovenste spoor: De cochleaire potentialen tijdens het aanbieden van een maskierend geluid. De actie-potentialen zijn afwezig, terwijl de microfoon-potentiaal te klein is, om zichtbaar te zijn.

Onderste spoor: Het stimulerende signaal. Tijdbasis 1 msec/deelstreep. Vergelijk hiermede de figuren 11 en 12, die de actie-potentialen onder dezelfde omstandigheden weergeven, echter zonder maskierend geluid.



Figuur 8

Bovenste spoor: De actie-potentialen van de nervus acusticus bij een serie toonstoten. De adaptatie is aanwezig.

Onderste spoor: Het stimulerende signaal. Tijdbasis 10 msec/deelstreep.

nen verdere metingen verricht worden, waarbij de instelling van de geluidsbron niet veranderd wordt. Enkele malen varieerde de actie-potential bij deze onafgebroken stimulatie in grootte. In deze gevallen werd het experiment afgebroken. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat in het bovenstaande variaties binnen enkele seconden bedoeld worden. Bij observatie gedurende langere tijden treden meestal toch wel wisselingen op in de grootte van de actie-potential. Deze worden onder meer veroorzaakt door de afscheiding van vocht door het slijmvlies van de trommelholte, wat het electrisch contact van de electrode met het ronde venster beïnvloedt.

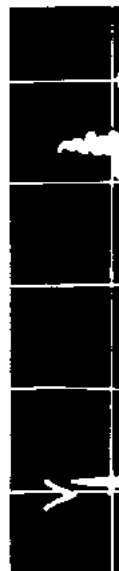
B. De adaptatie

Wanneer op de hierboven beschreven wijze vastgesteld is, dat de geregistreeerde potentialverandering inderdaad de actie-potential van de nervus acusticus is, en dat deze bij kort durende registraties een constante amplitude heeft, kan gepoogd worden de adaptatie zichtbaar te maken.

Hiertoe moet telkens een serie van de beschreven toonstootjes aan het gehoororgaan aangeboden worden. Goede resultaten worden bereikt, wanneer 4 of 5 toonstootjes worden gepresenteerd met een tussenruimte van 10 msec (figuur 8). De repetitiefrequentie is dan de reeds genoemde 80 Hz. Wanneer enkele malen per minuut een serie aangeboden wordt, beïnvloeden de verschillende series elkaar niet. In iedere serie toonstootjes is nu duidelijk de afneming van de amplitude van de actie-potential te zien.

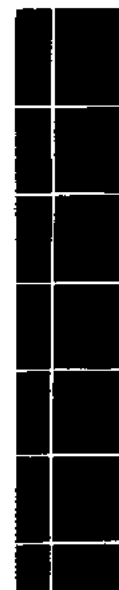
Bij 15 dieren werd de adaptatie op deze wijze bestudeerd. Bij enkele experimenten kon de actie-potential niet met voldoende zekerheid van de andere potentialvariaties geïsoleerd worden, of was de amplitude niet voldoende constant. Zo bleven 10 proefdieren over, waarbij de adaptatie van de activiteit van de nervus acusticus duidelijk aantoonbaar was.

In enkele experimenten werd bepaald na hoeveel tijd stabilisatie van de amplitude van de actie-potentialen in iedere afzonderlijke serie toonstootjes optrad. Het bleek, dat na 75—100 msec de hier aangetoonde adaptatie maximaal is.



Bovenste

Onderste



Bovenste

Onderste

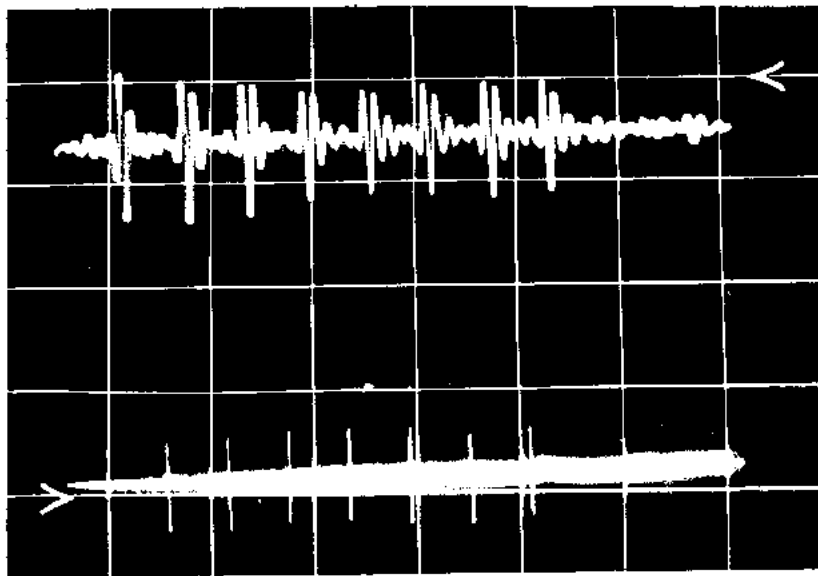
j van de
le actie-
leze ge-
merkt te
econden
treden
-poten-
heidig
ectrisch

dat de
entiaal
straties
aptatie

es aan
worden
et een
s dan
ut een
elkaar
an de

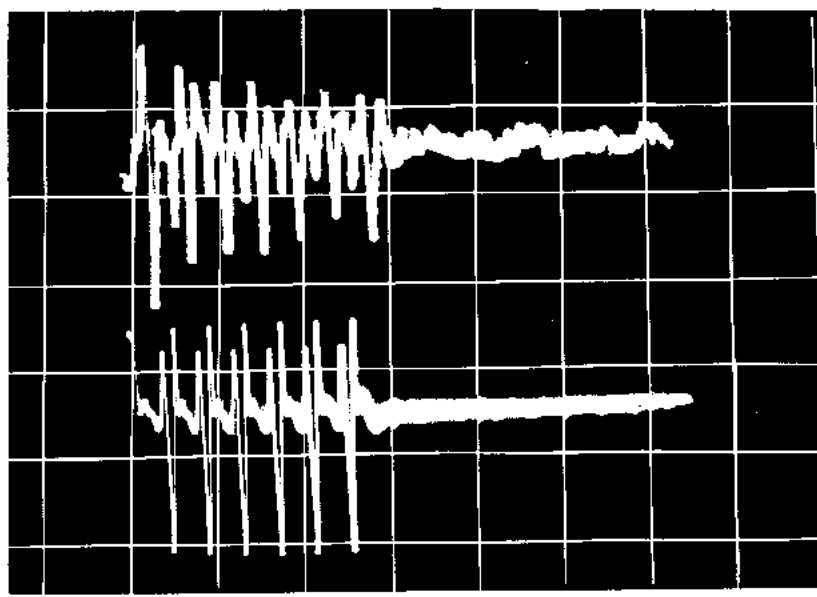
en-
eker-
as de
over.
dui-

satie
lijke
hier



Figuur 9

Bovenste spoor: De cochleaire adaptatie na het doorsnijden van de middenoorspiere.
Onderste spoor: Het stimulerende signaal. Tijdbasis 10 msec/deelstreep.



Figuur 10

Bovenste spoor: De microfoon-potentiaal ten gevolge van een serie klikken met grote geluidsterkte.
Onderste spoor: De stimulerende klikken. Tijdbasis 5 msec/deelstreep.

C. Uitschakeling van de middenoorspiieren

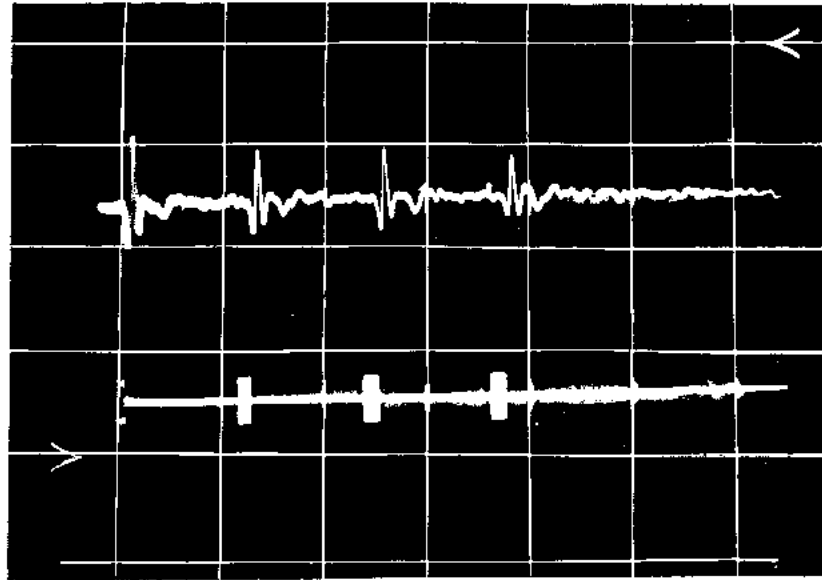
Om nu de oorzaak van de in deze experimenten gevonden adaptatie op te sporen, moet gedifferentieerd worden tussen factoren werkzaam voor, in of voorbij de cochlea. Allereerst verdienen de middenoorspiieren de aandacht. Bij grotere geluidsterkten is een beschermende werking duidelijk aangetoond door Wersäll (1958), zoals reeds vermeld werd in hoofdstuk 2. Om het aandeel van de middenoorspiieren in het ontstaan van de adaptatie, die in de experimenten van dit proefschrift geregistreerd werd, te bepalen, werden de spiertjes bij enkele dieren doorgesneden. Het blijkt, dat na de doorsnijding van de beide spieren de adaptatie onveranderd aanwezig is (figuur 9). Dit was ook wel te verwachten bij de geringe geluidsterkte van de toonstootjes, terwijl bovendien uit de literatuur (Davis 1953) blijkt, dat middenoorspieractiviteit onder barbituraatnarcose niet voorkomt. Om volstrekte zekerheid te verkrijgen is registratie met uitgeschakelde spieren toch wel nodig, te meer omdat in enkele andere van onze experimenten met een gemengde aether-barbituraatnarcose toch wel een adaptatie van de microfoonpotentiaal aangetoond werd (figuur 10), hetgeen op activiteit van de middenoorspiieren duidt. Bij deze experimenten werd evenwel gebruik gemaakt van series klikken met een grote geluidsterkte.

D. Onderbreking van de bundel van Rasmussen

Als oorzaak van de adaptatie, zoals die in figuur 8 en 9 te zien is, komen na de uitschakeling van de middenoorspiieren nog 2 groepen van factoren in aanmerking. In de eerste plaats is het mogelijk, dat de cochlea zichzelf bijregelt bij gelijkblijvende acoustische stimulatie. De tweede mogelijkheid is een reflectorische beïnvloeding van de cochlea door het centraal zenuwstelsel via de efferente bundel van Rasmussen. Om tussen deze 2 mogelijkheden te differentiëren is gezocht naar een methode om de reflex via deze efferente bundel te onderbreken. Doorsnijden van de nervus acusticus is niet mogelijk, aangezien hierbij tevens de arteria cochlearis wordt doorgesneden. Fisch en Ruben (1962) slaagden er in de zenuw weg te zuigen waarbij de arterie gespaard bleef. Dit zou een geschikte methode zijn om de beide bovengenoemde mogelijke oorzaken van de

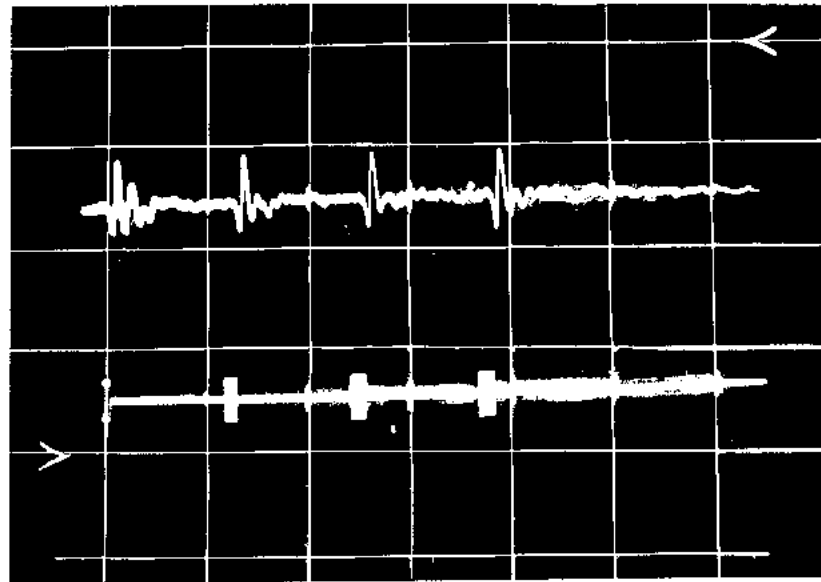
en adaptatie
oren werk-
de midden-
en bescher-
958), zoals
an de mid-
de experi-
en, werden
dat na de
derd aan-
de geringe
e literatuur
rdruraat-
kingen is
meer om-
genegde
microfoon-
viter van
l evenwel
erke.

e men is,
groepen
lijk dat
stimulatie.
van de
del van
ieren is
mudel te
mogelijk.
esneden.
e zuigen
methode
van de



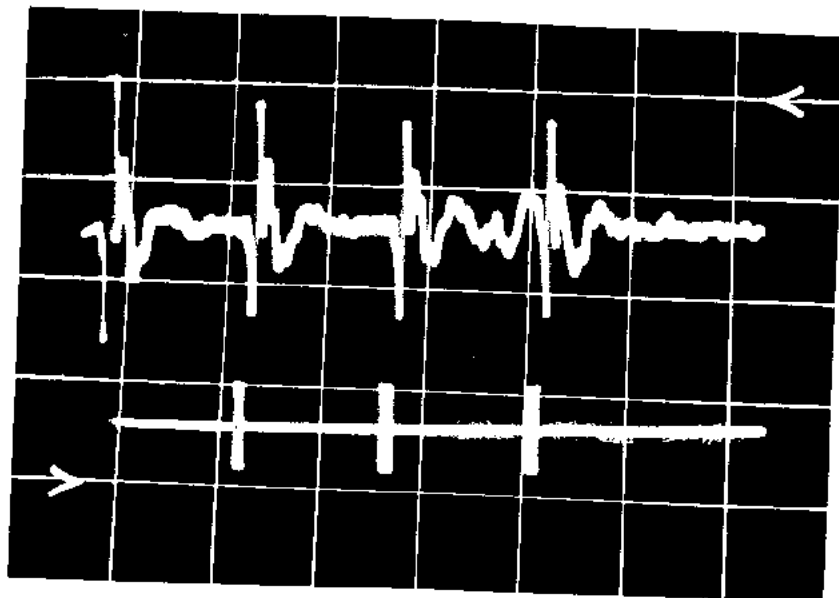
Figuur 11

Bovenste spoor: De actie-potentialen van de nervus acusticus bij een serie toonstoten. De adaptatie is aanwezig.
Onderste spoor: Het stimulerende signaal. Tijdbasis 10 msec/deelstreep.

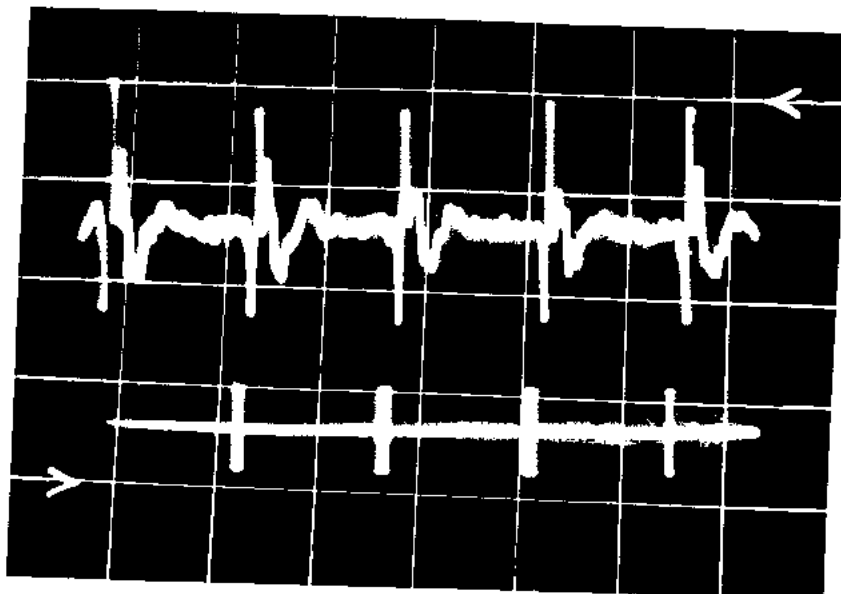


Figuur 12

Als figuur 11, echter na injectie van procaine in de nervus octavus.
De adaptatie is opgeheven.



Figuur 13
Als figuur 11.



Figuur 14
Als figuur 12.

cochle
eenvo
in de
in de s
geboor
zenuw
worde
naald
Bij 7 d
uit de
Bij de
injectie
ta blee
geen a
Bij al
potenti
deze d
conclus
ongewi
Bij de
cochlea
De teve
nen ten
hetzelf
Hierme
adaptat
bundel
nog fac
een der
gepaste
Vermel
tatie we
verdwijn

cochleaire adaptatie van elkaar te onderscheiden. Een andere en eenvoudiger mogelijkheid is de onderbreking van de zenuwgeleiding in de nervus acusticus met een lokaal-anaestheticum. Hiertoe wordt in de schedelbasis juist onder de porus acusticus internus een gaatje geboord, waardoor met een dunne naald 0,1 ml procaine 2% in de zenuw wordt geïnjecteerd. De richting en de diepte van de naald worden bepaald door eerst bij een schedel onder direct zicht een naald in te brengen.

Bij 7 dieren werd deze ingreep verricht. Eenmaal trad een bloeding uit de schedelholte op, die verdere waarneming onmogelijk maakte. Bij de overige 6 experimenten was er geen bloeding. Ondanks de injectie van procaine in de schedelholte vlak bij de medulla oblongata bleef bij al deze dieren de algemene toestand goed en trad er geen ademstilstand op.

Bij al deze 6 dieren was voor de injectie adaptatie van de actie-potentialen aanwezig. Tien minuten na de injectie was bij een van deze dieren de registratie zo onregelmatig en gestoord, dat geen conclusies mogelijk waren. Bij een ander dier bleef de adaptatie ongewijzigd bestaan.

Bij de overige 4 proefdieren tenslotte was na de denervatie van de cochlea de amplitude van de actie-potentialen constant geworden. De tevoren geregistreeerde adaptatie (figuur 11) was dus verdwenen ten gevolge van de injectie (figuur 12). Figuur 13 en 14 geven hetzelfde effect weer bij een ander dier.

Hiermede is aangetoond, dat tenminste één vorm van cochleaire adaptatie veroorzaakt wordt door centrale inhibitie via de efferente bundel van Rasmussen. Dit sluit niet uit, dat ook in de cochlea zelf nog factoren aanwezig kunnen zijn, die adaptatie veroorzaken. Van een dergelijke adaptatie is echter met de in deze experimenten toegepaste techniek niets gebleken.

Vermeld dient te worden, dat een half uur na de injectie de adaptatie weer terugkomt, en na een nieuwe procaine-injectie wederom verdwijnt.

HOOFDSTUK 6

DISCUSSIE

Uitgaande van het werk van Galambos (1956) en Fex (1962), die bij elektrische prikkeling van de bundel van Rasmussen in de bodem van de vierde ventrikel een vermindering van de elektrische activiteit van de nervus acusticus zagen, werd in het voorgaande de vraag gesteld of het efferente acoustische systeem ook een rol speelt bij de adaptatie van het perifere gehoororgaan. Uit de in dit proefschrift beschreven experimenten is gebleken, dat dit systeem inderdaad een remmende invloed op het perifere gehoororgaan uitoefent. Echter niet alleen de cochlea, maar ook de verschillende neuronen van de centrale gehoorbaan worden efferent geïnnerveerd, zodat de inhibitie ook daar aantoonbaar moet zijn. Hernández-Peón, Scherrer en Jouvét (1956) onderzochten dit op geheel andere wijze in de nucleus cochlearis. Zij registreerden bij de kat de elektrische activiteit in de nucleus cochlearis ten gevolge van een klik, terwijl gelijktijdig een sterke niet acoustische prikkel werd aangeboden. Het bleek, dat tijdens het zien van een muis of het ruiken van vis de klik minder activiteit in de nucleus cochlearis veroorzaakt dan bij rust van het dier. Een centrale beïnvloeding moet hiervan wel de oorzaak zijn. Dezelfde auteurs onderzochten ook de reactie van de nucleus cochlearis op een reeks snel op elkaar volgende klikken (1957). Hierbij bleek, dat de elektrische activiteit in de nucleus cochlearis bij elke volgende klik kleiner is dan de reactie op de voorgaande. Dit is een soortgelijk verschijnsel als gevonden werd voor de actie-potentialen van de nervus acusticus in het in dit proefschrift beschreven onderzoek. Hernández-Peón en medewerkers zagen deze adaptatie ook in de potentialen, die van de schors

afgele
gehel
zaak
centr
schill
onder
Het i
ten v
kan i
dat n
Veel
delen
als g
Bij d
versc
bund
op. d
midd
cereb
Dat
waar
Hern
Burg
hebb
speel
van d
bij in
acust
verm
site:
sche
Heia
veel
schor
inter
resul
van
na d

afgeleid werden. Deze vorm van adaptatie komt dus voor langs de gehele gehoorbaan. Zij hebben niet verder onderzocht wat de oorzaak van deze adaptatie is, maar zij nemen wel aan, dat er in het centraal zenuwstelsel inhibitie bestaat, die mogelijkerwijze op verschillende plaatsen van de centrale gehoorbaan de activiteit kan onderdrukken.

Het is echter niet zeker, dat de adaptatie, die zij in hun experimenten vonden, ook zijn oorsprong vindt in de nucleus cochlearis. Het kan immers ook de cochleaire adaptatie zijn, die al in het signaal, dat naar de gehoor kern werd doorgegeven, aanwezig was.

Veel onderzoek zal nog nodig zijn om de rol van de verschillende delen van de gehoorbaan in de totstandkoming van de adaptatie als geheel vast te stellen.

Bij de in dit proefschrift beschreven experimenten waren de eerste verschijnselen van de remmende invloed van de olivo-cochleaire bundel op de cochlea reeds na 12 msec aantoonbaar. Dit wijst er op, dat de hier onderzochte vorm van adaptatie tot stand komt door middel van een vrij korte reflexboog, waar met name de cortex cerebri niet in is betrokken.

Dat de cortex cerebri toch wel een rol speelt bij dit proces is al waarschijnlijk geworden door het reeds genoemde werk van Hernández-Peón, Altman (1961), Burgeat, Andrianjatovo en Burgeat-Menguy (1963) en Aubry, Burgeat en Pialoux (1963) hebben zich ook met de rol, die de cortex cerebri in deze processen speelt, bezig gehouden. Zij bestudeerden het effect van exstirpatie van de schors op de vermoebaarheid van de cochlea. Het bleek, dat bij intacte schors de amplitude van de actie-potentiaal van de nervus acusticus ten gevolge van klikken met onderling gelijke luidheid verminderde na langdurige stimulatie met toonstoten met een intensiteit van 86 dB. Dit verschijnsel trad niet op, wanneer de acoustische schors verwijderd was.

Helaas is het in deze proefopstelling niet te vermijden, dat er vrij veel tijd verloopt tussen de eerste meting voor de exstirpatie van de schors en de tweede daarna. Dit grote tijds-interval bemoeilijkt de interpretatie van de gegevens aanzienlijk. Toch trokken zij uit de resultaten van deze experimenten de conclusie, dat de vermindering van de amplitude van de actie-potentiaal van de nervus acusticus na de langdurige stimulatie niet het gevolg is van uitputting van de

cochlea zelf, maar dat de cortex cerebri de activiteit van de cochlea remt.

Uit deze en andere reeds genoemde onderzoeken is wel duidelijk geworden, dat de adaptatie van het gehoor als geheel zijn oorzaak vindt in een aantal processen, die op verschillende plaatsen van de gehoorbaan hun invloed uitoefenen. Bovendien is gebleken, dat de tijd, waarin maximale adaptatie wordt bereikt, afhankelijk van de onderzoeksmethode, grote variaties kan vertonen. Hieruit moet men afleiden, dat telkens andere onderdelen van het adaptatieproces onderzocht werden.

Wanneer men de subjectieve sensatie als criterium neemt, blijkt de adaptatie pas na 3 minuten maximaal te zijn (Hood 1950). Derbyshire en Davis (1935), die zich voor het eerst met de objectieve registratie van de adaptatie bezig hielden, zagen pas 7 minuten na het begin van een aangehouden toon maximale adaptatie, maar zij onderscheidden hierin een snelle fase, die 2 seconden duurt. In deze eerste 2 seconden was het effect veel duidelijker zichtbaar dan daarna. Dit wijst er dus weer op, dat verschillende processen betrokken zijn bij de door hen geregistreerde adaptatie.

Bij het bestuderen van de door hen gepubliceerde registraties blijkt echter, dat er nog een snellere fase aanwezig is, die in de publicatie niet vermeld wordt. Deze zeer snelle adaptatie, die zich in de afbeelding duidelijk onderscheidt van de door hen beschreven snelle fase, duurt ongeveer 100 msec. Deze waarde komt overeen met de tijdsduur, die in de experimenten van dit proefschrift gevonden werd. Het lijkt dus waarschijnlijk, dat Derbyshire en Davis onder meer hetzelfde onderdeel van het adaptatieproces hebben geregistreerd als in dit proefschrift, echter zonder dat zij hierover gesproken hebben.

Ook door Fex (1962) werd de innervatie van de cochlea nader geanalyseerd. De kennis van de gehele innervatie van de cochlea is immers niet alleen bij zijn onderzoek met elektrische prikkeling van de bundel van Rasmussen van belang, maar nog veel meer bij experimenten, waarbij de cochlea gedenerveerd wordt.

De volgende groepen zenuwvezels komen voor in de nervus cochlearis:

1. de aff
 2. de gel
 3. de on
 4. auton
- Wanneer
in de gel
leidt dit
systeem.
uitval van
dus aange
cochlea g
echter du
lus nooit
van het o
bloeding
het onder
(Beickert
vloed hee
zelfs voll
pas na 2-
Aangezie
reeds na
in de doc
bundel va

1. de afferente gehoorbaan.
2. de gekruiste efferente bundel van Rasmussen.
3. de ongekruiste efferente bundel van Rasmussen.
4. autonome vezels.

Wanneer zoals in de experimenten van dit proefschrift de geleiding in de gehele nervus acusticus door procaine onderbroken wordt, leidt dit tot uitval van alle acoustische reflexen via het efferente systeem. Om de waargenomen verschijnselen met zekerheid aan de uitval van de bundel van Rasmussen te kunnen toeschrijven, zou dus aangetoond moeten worden, dat de autonome innervatie van de cochlea geen rol speelt bij het ontstaan van de adaptatie. Dit blijkt echter duidelijk uit de literatuur. Autonome vezels zijn in de modiolus nooit aangetoond (Smith 1961), zodat een directe beïnvloeding van het orgaan van Corti niet mogelijk is. Een veranderde doorbloeding tijdens de experimenten zou eventueel de resultaten van het onderzoek nog kunnen beïnvloeden. Het is echter gebleken (Beickert, Gisselson en Löfström 1956), dat vasodilatatie geen invloed heeft op de cochleaire potentialen, terwijl vasoconstrictie of zelfs volledige afsluiting van de bloedvoorziening van de cochlea pas na 2—3 seconden invloed op deze potentialen kan hebben.

Aangezien de in dit proefschrift onderzochte vorm van adaptatie reeds na 100 msec maximaal was, kan deze niet door veranderingen in de doorbloeding zijn ontstaan, zodat slechts de olivo-cochleaire bundel van Rasmussen als oorzaak voor de adaptatie overblijft.

it van de cochlea

en is wel duidelijke plaatsen van is gebleken, dat hankelijk van de seruit moet men adaptatieproces

neemt. blijkt de d 1951). Derby- de objectieve as 7 minuten na aptatie maar zij m duurt. In deze r zichtbaar dan processen betrok-

registraties blijkt in de publicatie e zich in de af- schreven snelle overeen met de chrijf gevonden en Davis onder s hebben gere- zij hierover ge-

e cochlea nader an de cochlea is e prikkeling van d meer bij expe-

m de nervus

SAMENVATTING EN CONCLUSIE

De adaptatie van het gehoororgaan is gemakkelijk te onderzoeken door het verband te bestuderen tussen het aangeboden geluid en de subjectieve sensatie. Het blijkt dan, dat bij constante belasting de subjectieve luidheid geleidelijk afneemt. Op deze wijze bestudeert men echter de functie van het perifere gehoororgaan en het centraal zenuwstelsel tezamen.

Een objectieve registratie van de adaptatie van de verschillende delen van de gehele keten zou het inzicht in het adaptatieproces kunnen verdiepen. Wat het perifere gehoororgaan betreft werd dit reeds in 1935 door Derbyshire en Davis gedaan. Zij stelden echter de oorzaak van de door hen gevonden adaptatie niet vast.

Bij het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd dit probleem verder bestudeerd. Hiertoe werd aan het oor van een cavia een serie toonstootjes met een matige zeker niet traumatiserende geluidsterkte aangeboden. De bij het ronde venster afgeleide actie-potentiaal bleek bij elke volgende toonstoot kleiner te zijn dan de actie-potentiaal ten gevolge van de voorgaande toonstoot. Ook bij dit onderzoek werd de adaptatie dus op objectieve wijze geregistreerd.

Na doorsnijding van de middenoorspielen bleek de adaptatie onveranderd aanwezig te zijn, zodat de oorzaak in de cochlea of in hoger gelegen structuren moest liggen.

De publicaties van Rasmussen in 1946 en 1953 waren het uitgangspunt bij het verdere onderzoek. Rasmussen beschreef toen een efferente bundel, waarvan de vezels vanuit de medulla oblongata via de nervus acusticus naar het orgaan van Corti lopen. Het leek voor de hand te liggen, dat deze bundel een regulerende invloed uitoefent op het binnenoor. In 1956 werd hier voor het eerst een onderzoek naar ingesteld. Galambos toonde toen aan, dat kunstmatige stimulatie van deze bundel de activiteit in de cochlea remt.

Wanneer d
zou optrede
staan van d
Om vast te
geleiding in
onderbroken
de adaptatie
bestudeerde
acoustische
in de nervu
Uit de resu
zenuwstelsel
sen reflecto
het ontstaan

Wanneer deze remming ook reflectorisch onder invloed van geluid zou optreden, zou deze bundel een rol kunnen spelen bij het ontstaan van de adaptatie van de cochlea.

Om vast te stellen, of een dergelijke reflex bestaat, werd de zenuwgeleiding in de gehele nervus acusticus door middel van procaine onderbroken. Na het inbrengen van het lokaal-anaestheticum bleek de adaptatie niet meer plaats te vinden. De in deze experimenten bestudeerde vorm van adaptatie wordt dus veroorzaakt door een acoustische reflex, waarvan de centripetale en de centrifugale baan in de nervus acusticus liggen.

Uit de resultaten van deze experimenten blijkt, dat het centraal zenuwstelsel ook bij het normale horen via de bundel van Rasmussen reflectorisch de activiteit in de cochlea remt en een rol speelt bij het ontstaan van de adaptatie van het binnenoor.

SUMMARY AND CONCLUSION

The auditory adaptation can be easily investigated by studying the relation between the sound-stimulus and the sensation. When this is done, the subjective sensation of loudness appears to diminish while the stimulus remains constant. In this way, however, the function of the peripheral ear and the central nervous system as a whole is studied.

Objective recording of the adaptation of the different parts of the auditory system is necessary to increase our knowledge of the adaptation-process. Derbyshire and Davis succeeded in 1935 in recording the cochlear adaptation in this way, but they did not locate the origin of the cochlear adaptation.

A further study of this problem was performed in the experiments described in this paper. In order to obtain a reliable recording of the cochlear adaptation, the ear of a guinea-pig was stimulated with series of low-intensity tone-bursts. The amplitude of the whole-nerve action potential, recorded from the round window, appeared to diminish gradually during the stimulation. In this way the cochlear adaptation was recorded objectively.

Dividing the middle ear muscles did not change this phenomenon, therefore the cochlear adaptation must either be caused by the cochlea itself, or by inhibition of the cochlea by the central nervous system.

The publications of Rasmussen in 1946 and 1953 were the starting-point for further investigations. At that time Rasmussen described an efferent bundle running from the brain-stem by way of the acoustic nerve to the organ of Corti. It appeared obvious that this efferent bundle exercises a regulating influence upon the inner ear. In 1956 researches were made into this problem for the first time.

Gab
this
WH
this
ada
To
aco
inje
The
sup
par

Galambos demonstrated at that time that artificial stimulation of this bundle suppresses the activity in the cochlea.

When this inhibition should appear under the influence of sound, this bundle could play a part in the effectuation of the cochlear adaptation.

To establish the existence of a similar reflex, the conduction in the acoustic nerve was interrupted by means of procaine. After the injection no adaptation occurred.

These results indicate that the central nervous system reflexly suppresses the activity in the cochlea during normal hearing, and participates in the effectuation of the adaptation of the ear.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Il est aisé d'étudier l'adaptation de l'organe de l'ouïe en examinant les rapports existant entre les sons objectivement produits et les sensations subjectives. On constate alors que dans le cas où l'organe est soumis à des excitants de force constante, la sensation subjective décroît en intensité. Cependant une telle étude a pour objet l'ensemble des fonctions de l'organe périphérique et du système nerveux central.

En enregistrant objectivement l'adaptation des différentes parties de toute la chaîne, on pourrait serrer de plus près le processus d'adaptation. C'est ce que, déjà en 1935, Derbyshire et Davis ont fait pour l'organe périphérique, sans que, toutefois, ils aient pu déterminer la cause de l'adaptation ainsi mise en lumière.

Les recherches décrites dans notre thèse ont eu pour objectif d'approfondir l'étude de ce problème. A cette fin l'oreille du cobaye fut exposé à une série de sons discontinus d'une force modérée et certainement pas traumatisante. Pour chaque son de la série le potentiel d'action dérivé au niveau de la fenêtre ronde s'avéra être plus petit que celui du son précédant. Cette expérience aussi a donc permis d'enregistrer objectivement l'adaptation.

Ayant coupé les muscles de l'oreille moyenne nous constatâmes que l'adaptation ne s'était pas altérée, d'où nous conclûmes que la cause de l'adaptation devait être cherchée dans la cochlée ou dans les structures nerveuses plus élevées.

Les publications de Rasmussen (1946 et 1953) constituaient le point de départ pour la suite de nos recherches, Rasmussen avait décrit un faisceau efférent, dont les fibres vont de la moelle allongée à l'organe de Corti en passant par le nerf acoustique. Il paraissait probable que ce faisceau exerce une influence régulatrice sur l'oreille interne. En 1956 cette hypothèse fut vérifiée pour la pre-

miè
fais
Si
réfle
joue
Pou
de p
intr
n'av
rien
pète
Les
per
cea
cen
du
l'or

mière fois: Galambos démontra qu'une excitation artificielle de ce faisceau freine l'activité à l'intérieur du cochlée.

Si ce "freinage" pouvait aussi se produire sous la forme d'un réflexe déclenché par des sons, ce faisceau, croyions nous, pourrait jouer un rôle dans la genèse de l'adaptation du cochlée.

Pour vérifier si un tel réflexe existe, nous interrompîmes, à l'aide de procaine, l'influx nerveux dans tout le nerf acoustique. Ayant introduit l'anesthésique local, nous constatâmes que l'adaptation n'avait plus lieu. La forme d'adaptation étudiée dans cette expérience est donc due à un réflexe acoustique, dont les trajets centripète et centrifuge sont localisés dans le nerf acoustique.

Les résultats de ces expériences démontrent que dans le cas de la perception auditive normale aussi, c'est par l'intermédiaire du faisceau de fibres efférentes de Rasmussen que le système nerveux central freine, dans un mouvement réflexe, l'activité à l'intérieur du cochlée et qu'il joue un rôle dans la genèse de l'adaptation de l'organe de l'ouïe.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Adaptierung des Gehörorgans ist leicht zu untersuchen indem man den Zusammenhang zwischen dem angebotenen Geräusch und der subjektiven Empfindung feststellt. Dann ergibt sich dass bei gleichbleibender Belastung die subjektive Lautstärke langsam abnimmt. Auf diese Weise untersucht man jedoch die Funktion des peripheren Gehörorgans und des Zentralnervensystems gemeinsam.

Eine objektive Registrierung der Adaptierung der verschiedenen Glieder der Kette könnte die Einsicht in den Adaptierungsprozess vertiefen. Für das periphere Gehörorgan haben bereits Derbyshire und Davis (1935) diese Arbeit geleistet. Sie stellten jedoch die Ursache der von ihnen gefundenen Adaptierung nicht fest. Bei der hier beschriebenen Untersuchung wurde dieses Problem weiter erforscht. Hierzu wurden dem Ohr von Meerschweinchen eine Serie Tonstösse mit einer mässigen, sicher nicht traumatisierenden Lautstärke angeboten. Das beim runden Fenster abgeleitete Aktions-potential erwies sich bei jedem Tonstoss kleiner zu sein als bei dem vorhergehenden Tonstoss. Auch bei dieser Untersuchung wurde also die Adaptierung auf objektive Weise registriert.

Nach Durchschneidung der Mittelohrmuskeln war die Adaptierung unverändert anwesend, sodass die Ursache in der Cochlea oder in höher gelegenen Strukturen gesucht werden muss.

Die Veröffentlichungen von Rasmussen (1946 und 1953) waren der Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen. Rasmussen beschrieb damals ein efferentes Bündel dessen Fasern von der Medulla oblongata via den Nervus acusticus zum Cortischen Organ ziehen. Es schien vor der Hand zu liegen dass dieses Bündel einen regulierenden Einfluss auf das Mittelohr ausübt. Dies wurde zum

ersten Mal untersucht von Galambos (1956). Er konnte zeigen dass künstliche Stimulierung dieses Bündels die Aktivität der Cochlea hemmt.

Sollte diese Hemmung auch reflektorisch unter Einfluss von Geräusch auftreten, dann wäre anzunehmen dass dieses Bündel beim Entstehen der Adaptierung der Cochlea eine Rolle spielt.

Um festzustellen ob ein solcher Reflex besteht wurde die Leitung im ganzen Nervus acusticus mit Procaïne unterbrochen. Nach dem Einbringen des Lokalanästhetikums trat Adaptierung nicht mehr ein. Die in diesen Experimenten untersuchte Form der Adaptierung wird daher verursacht durch einen akustischen Reflex dessen zentripetale und zentrifugale Bahn im Nervus acusticus liegen.

Die Resultate dieser Experimente zeigen dass das Zentralnervensystem auch beim normalen Hören über das Bündel von Rasmussen reflektorisch die Aktivität der Cochlea hemmt, und bei der Entstehung der Adaptierung in Innenohr ein Rolle spielt.

GERUNGEN

ersuchen indem
men Geräusch
rgibt sich dass
ärke langsam
e Funktion des
s gemeinsam-

verschiedenen
erungsprozess
s Derbyshire
en jedoch die
cht fest.

esses Problem
erschweinchen
traumatisie-
ter abgeleitete
kinner zu sein
dieser Unter-
ektive Weise

e Adaptierung
ochbia oder in

1953) waren
as müssen be-
e der Medul-
schen Organ
Bündel einen
es wurde zum

LITERATUUR

- Altman, Y. A. (1961): Le rôle de l'écorce auditive dans la répression de l'impulsion afférente dans le système auditif, lors d'une stimulation sonore prolongée. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de l'U.R.S.S.* 136, 500—503.
- Aubry, M., Burgeat, M. et Pialoux, P. (1963): Les variations de la réponse du nerf cochléaire chez le cobaye, en fonction d'une stimulation sonore itérative prolongée. *Acta Oto-Laryng. Suppl.* 183, 17—20.
- Beickert, P., Gisselson, L. und Löfström, B. (1956): Der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf das Innenohr. *Archiv Ohren usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk.* 168, 495—507.
- Biedler, L. M. (1960): Physiology of olfaction and gustation. *Ann. Otol., Rhinol. and Laryngol.* 69, 398—406.
- Bradley, K., Easton, D. M. and Eccles J. C. (1953): An investigation of primary or direct inhibition. *J. Physiol.* 122, 474—488.
- Brindley, G. S. (1960): Physiology of the retina and the visual pathway. Edward Arnold Publishers Ltd. (London), 107—115.
- Burgeat, M., Andrianjatovo, J. et Burgeat-Menguy, C. (1963): Etude de l'influence de l'aire auditive contralatérale sur l'activité du nerf cochléaire du cobaye. *Annales d'Oto-Laryng.* 80, 575—580.
- Buytendijk, F. J. J. (1911): On the negative variation of the nervus acusticus, caused by a sound. *Proc. Roy. Soc. (Amsterdam)* 13², 649—652.
- Cajal, S. R. (1889): Sur la morphologie et les connections des éléments de la rétine des oiseaux. *Anat. Anzeiger* 4, 111—121.
- Davis, H. (1953): Acoustic trauma in the guinea pig. *J. Acoust. Soc. Amer.* 25, 1180—1189.
- Davis, H. (1961): Some principles of sensory receptor action. *Physiol. Reviews* 41, 391—416.
- Davis, H., Germandt, B. E. and Riesco-MacClure, J. S. (1950): Threshold of action potentials in ear of guinea pig. *J. Neurophysiol.* 13, 73—87.
- Davis, H. and Saul, L. J. (1933): Auditory action currents. *Amer. J. Psychol.* 45, 358—359.

- Denker, A. und Kahler, O. (1926): Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Meerschweinchenschnittserie. Sechster Band, 253—256.
- Derbyshire, A. J. and Davis, H. (1935): The action potentials of the auditory nerve. *Amer. J. Physiol.* 113, 476—504.
- Desmedt, J. E. (1962): Auditory-evoked potentials from cochlea to cortex as influenced by activation of the efferent olivo-cochlear bundle. *J. Acoust. Soc. Amer.* 34, 1478—1496.
- Desmedt, J. E. and Monaco, P. (1961): Mode of action of the efferent olivo-cochlear bundle on the inner ear. *Nature* 192, 1263—1265.
- Engström, H. (1958): On the double innervation of the sensory epithelia of the inner ear. *Acta Oto-Laryng.* 49, 109—118.
- Engström, H. (1960): Electron micrographic studies of the receptor cells of the organ of Corti. In "Neural mechanisms of the auditory and vestibular systems". Chap. 4. Ed. Rasmussen, G. L. and Windle, W. F. Springfield, C. C. Thomas pp. 48—64.
- Fex, J. (1962): Auditory activity in centrifugal and centripetal cochlear fibres in cat. *Acta Physiol. Scand.* 55, Suppl. 189.
- Fisch, U. P. and Ruben, R. J. (1962): Electrical acoustical response to click stimulation after section of the eighth nerve. *Acta Oto-Laryng.* 54, 532—542.
- Fletcher, J. L. and Riopelle, A. J. (1960): Protective effect of the acoustic reflex for impulsive noises. *J. Acoust. Soc. Amer.* 32, 401—404.
- Gacek, R. R. (1961): The efferent cochlear bundle in man. *Arch. Oto-laryng.* 74, 690—694.
- Galambos, R. (1944): Inhibition of activity in single auditory nerve fibers by acoustic stimulation. *J. Neurophysiol.* 7, 287—303.
- Galambos, R. (1954): Neural mechanisms of audition. *Physiol. Reviews* 34, 497—528.
- Galambos, R. (1956): Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J. Neurophysiol.* 19, 424—437.
- Galambos, R. and Davis, H. (1943): The response of single auditory-nerve fibers to acoustic stimulation. *J. Neurophysiol.* 6, 39—57.
- Galambos, R. and Rupert, A. (1959): Action of the middle ear muscles in normal cats. *J. Acoust. Soc. Amer.* 59, 349—355.
- Granit, R. (1955): Centrifugal effects on retina. *J. Neurophysiol.* 18, 388—411.
- Granit, R. and Kaada, B. R. (1952): Influence of stimulation of central nervous structures on muscle spindles in cat. *Acta Physiol. Scand.* 27, 130—160.
- Groen, J. J. (1957): Adaptation. *Practica Oto-Rhino-Laryng.* 19, 525—530.
- Groen, J. J. (1962): Inhibitory mechanism of the vestibular system in

- man in comparison with hearing. *J. Acoust. Soc. Amer.* 34, 1497—1503.
- Groen, J. J. (1963): Postnatal changes in vestibular reactions. *Acta Oto-Laryng.* 56, 390—396.
- Hawkins, J. E. and Kniazuk, M. (1950): Recovery of auditory nerve action potentials after masking. *Science* 111, 567.
- Hernández-Peón, R., Scherrer, H. and Jouvét, M. (1956): Modification of electric activity in cochlear nucleus during "attention" in unanesthetized cats. *Science* 123, 331—332.
- Hernández-Peón, R., Jouvét, M. and Scherrer, H. (1957): Auditory potentials at cochlear nucleus during acoustic habituation. *Acta Neurolog. Latinoamer.* 3, 144—156.
- Hilding, O. A. (1960): The intratympanic muscle reflex as a protective mechanism against loud impulsive noise. *Ann. Otol., Rhinol. and Laryng.* 69, 51—60.
- Hood, J. D. (1950): Studies in auditory fatigue and adaptation. *Acta Oto-Laryng. Suppl.* 92.
- Jongbloed, J. (1949): *Luchtvaartgeneeskunde*. Servire, Den Haag.
- Kimura, R. and Wersäll, J. (1962): Termination of the olivo-cochlear bundle in relation to the outer hair cells of the organ of Corti in guinea pig. *Acta Oto-Laryng.* 55, 11—32.
- Konishi, T., Butler, R. A. and Fernández, C. (1961): Effect of anoxie on cochlear potentials. *J. Acoust. Soc. Amer.* 33, 349—356.
- Krijger, M. W. W. (1954): *De betekenis van het evenwichtsorgaan voor de vlieger*. Proefschrift, Utrecht.
- Leksell, L. (1945): The action potential and excitatory effects of the small ventral root fibres to skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 10, Suppl. 31.
- Loewenstein, W. R. (1956): Excitation and changes in adaptation by stretch of mechanoreceptors. *J. Physiol.* 133, 588—602.
- Rasmussen, G. L. (1946): The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. *J. Comp. Neurol.* 84, 141—220.
- Rasmussen, G. L. (1953): Further observations on the efferent cochlear bundle. *J. Comp. Neurol.* 99, 61—74.
- Rasmussen, G. L. (1960): Efferent fibers of the cochlear nerve and cochlear nucleus. In „Neural mechanisms of the auditory and vestibular systems". Chap. 8. Ed. Rasmussen, G. L. and Windle, W. F. Springfield, C. C. Thomas pp. 105—115.
- Rosenblith, W. A. (1954): Electrical responses from auditory nervous system. *Ann. Otol., Rhinol. and Laryngol.* 63, 839—860.
- Rosenzweig, M. R. and Sutton, D. (1958): Binaural interaction in lateral lemniscus of cat. *J. Neurophysiol.* 21, 17—23.
- Rossi, G. and Cortesina, G. (1963): Research on the efferent innervation of the inner ear. *J. Laryng. and Otol.* 77, 202—233.

Ruben, R.
se. Sc
Smith, C.
Rhino
Smith, C.
olivo-
506.
Sørensen.
reco
438—
Steinberg.
impai
Tasaki, I.
guinea
Tasaki, I.
phoni
J. Ne
Wersäll, J.
Lary
Wever, E.
the re
the a
Yamamoto
system
Neur

- Ruben, R. J. and Sekula, J. (1960): Inhibition of central auditory response. *Science* 131, 163.
- Smith, C. A. (1961): Innervation pattern of the cochlea. *Ann. Otol., Rhinol. and Laryngol.* 70, 504—527.
- Smith, C. A. and Rasmussen, G. L. (1963): Recent observations on the olivo-cochlear bundle. *Ann. Otol., Rhinol. and Laryngol.* 72, 489—506.
- Sørensen, H. (1959): Auditory adaptation in nerve action potentials recorded from the cochlea in guinea pigs. *Acta Oto-Laryng.* 50, 438—450.
- Steinberg, J. C. and Gardner, M. B. (1937): The dependence of hearing impairment on sound intensity. *J. Acoust. Soc. Amer.* 9, 11—23.
- Tasaki, I. (1954): Nerve impulses in individual auditory nerve fibers of guinea pig. *J. Neurophysiol.* 17, 97—122.
- Tasaki, I. and Fernández, C. (1952): Modifications of cochlear microphonics and action potentials by KCl solution and by direct currents. *J. Neurophysiol.* 15, 497—512.
- Wersäll, R. (1958): The tympanic muscles and their reflexes. *Acta Oto-Laryng. Suppl.* 139.
- Wever, E. G. and Bray, C. W. (1930): The nature of acoustic response: the relation between sound frequency and frequency of impulses in the auditory nerve. *J. Exp. Psychol.* 13, 373—387.
- Yamamoto, C., Yamamoto, T. and Iwama, K. (1963): The inhibitory systems in the olfactory bulb studied by intracellular recording. *J. Neurophysiol.* 26, 403—415.