

Het dynamisch
gelijkstroompotentialverschil
in de cochlea

s.
ht
5

Het dynamisch
gelijkstroompotentiaalverschil
in de cochlea

(SUMMATING POTENTIAL)

The dynamic DC potential in the cochlea
(Summating Potential)

With a summary in English

HET DYNAMISCH GELIJKSTROOMPOTENTIAALVERSCHIL
IN DE COCHLEA

TER VERKRIGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
UTRECHT, OP OPAAG VAN DE RECTOR MAENITZUS
PROF. MR. L. J. BEMANS VAN DEN BERGH, VOLGENS
BESLUIT VAN DE SENAAT IN HET OPENBAAR TE VER-
DEWEN OP DONSDAG 11 MEI 1961 DEN NAMIDDAG
TE 14.30 UUR BERCH

DOOR

ROBEN KUPPERMAN

GEBOREN OP 19 JUNI 1931 TE BLAZIUM

BIBLIOTHEEK
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT

1961

DRUKKERIJ EN OEFENPABRIEK NIERLANDIA — UTRECHT

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
IN DEPT. OF...

RECEIVED
MAY 10 1964
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

Het dynamisch
gelijkstroompotentialverschil
in de cochlea

(SUMMATING POTENTIAL)

The dynamic DC potential in the cochlea
(Summating Potential)

With a summary in English

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
UTRECHT, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. MR. L. J. HIJMANS VAN DEN BERGH, VOLGENS
BESLUIT VAN DE SENAAT IN HET OPENBAAR TE VER-
DEDIGEN OP DINSDAG 11 MEI 1965 DES NAMIDDAGS
TE 14.30 UUR PRECIËS

DOOR

ROMAN KUPPERMAN

GEBOREN OP 19 JUNI 1933 TE BLARICUM



1965

DRUKKERIJ EN CLICHÉFABRIEK NEERLANDIA — UTRECHT

Het dynamisch
gelijkstroompotentiaalverschil
in de cochlea
(SUMMATING POTENTIAL)

The dynamic DC potential in the cochlea
(Summating Potential)
With a summary in English

Promotor: Prof. Dr. P. G. Gerlings

PROFSCHRIFT

DE VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
UTRECHT OP GEAAG VAN DE RECTOR MAGISTER
PROF. MR. L. J. MINKMAN VAN DER BERG VOLGENS
BESLUIT VAN DE SENAAT IN HET GEBIED TE VER-
DRINGEN OP DINSDAG 11 MEI 1962 DES NAMIDDAGS
TE NIEUW-DIJCK

DOOR

BOBMAN KUPPEMAN

GEBOORTEN OP 11 JUNI 1932 TE BILSCUM



1962

DRUKKERIJ EN CLICHEE-RIJKE NEDERLANDIA - UTRECHT

Dit proefschrift werd aan de Rijksuniversiteit te Utrecht bewerkt op de afdeling Labyrinthologie (Hoofd Drs. J. J. Groen) van de Kliniek voor Keel-, Neus- en Oorziekten (Hoofd Prof. Dr. P. G. Geringa).

Waardevolle adviezen op het gebied van de electrophysiologie van de cochlea werden gegeven door: Drs. A. J. Kalmijn, Dr. E. H. Kytstra en Dr. C. C. Leffrandt.

Belangrijke medewerking op het gebied van de electronica werd gegeven door de heer W. I. Wolkers en de heer J. A. v. d. Akker.

Ontwikkeling en vervaardiging van de hier gebruikte condensator-telefoon werd gedaan door de heer A. C. G. van Bergen.

De montage van de fotoregistraties werd door de heer H. C. van Duivenbooden verricht.

De grafieken werden vervaardigd door de heer W. J. Wolkers.

De tekeningen werden verzorgd door Mevr. E. Kupperman-Mais.

Aan mijn vader

INHOUD

Dit proefschrift werd aan de Rijksuniversiteit te Utrecht bewerkt op de afdeling Labyrinthologie (Hoofd Drs. J. J. Groen) van de Kliniek voor Keel-, Neus- en Oorziekten (Hoofd Prof. Dr. P. G. Gerlings).

Waardevolle adviezen op het gebied van de electrophysiologie van de cochlea werden gegeven door: Drs. A. J. Kalmijn, Dr. P. H. Kylstra en Dr. C. C. Leibbrandt.

Belangrijke medewerking op het gebied van de electronica werd gegeven door de heer W. J. Wolkers en de heer J. A. v. d. Akker.

Ontwikkeling en vervaardiging van de hier gebruikte condensator-telefoon werd gedaan door de heer A. C. G. van Bergen.

De montage van de fotoregistraties werd door de heer H. C. van Duivenbooden verricht.

De grafieken werden vervaardigd door de heer W. J. Wolkers.

De tekeningen werden verzorgd door Mevr. E. Kupperman-Maas.

V. GELUIDSSTIMULUS	49
VI. WAARNEMINGEN ONTRENT DE SP	51
A. Algemeen verloop van de SP	51
B. Over de invloeden van plaats en frequentie op de ASP en de -SP	55
C. Inzake stimulatieproef	58
D. Duur van de stimulus en de SP	64
E. Start en verloop van de stimulus en de SP	66
F. Unwenselijke invloeden op de SP	67
VII. DISCUSSIE	70
A. Toetsing van nieuw SP-metingen van de draaifrequentie van v. Bekesy	70
B. Omvangrijpheid van de SP en de kritische draaifrequentie	72
C. Bewegingswet van de vestibulaire scheidingwand, elektrische verschijnselen en veronderstelde prikkeloverdrachtsmechanismen	73
D. Hypothese omtrent het verloop van de SP	74
VIII. CONCLUSIE	77
IX. SAMENVATTING IN DE NEDERLANDSE EN ENGELSE TAAL	80
X. LITERATUURLIJST	84

INHOUD

Hoofdstuk:

I. INLEIDING	11
II. DE „SUMMATING POTENTIAL” (SP)	20
III. PROBLEEMSTELLING	35
IV. METHODIEK DER EXPERIMENTEN	36
A. Keuze van het proefdier	36
B. Operatietechniek en narcose	37
C. Electroden en hun fouten	40
D. Anatomie van de cochlea in verband met de plaatsing der electroden	43
E. Registratiemethodiek der potentiaalverschillen	48
F. Geluidsstimulus	49
V. WAARNEMINGEN OMTRENT DE SP	51
A. Algemene vorm van de SP	51
B. Over de invloeden van plaats en frequentie op de +SP en de —SP	55
C. Ingangs-uitgangsrelatie	58
D. Duur van de stimulus en de SP	64
E. Soort en vorm van de stimulus en de SP	66
F. Uitwendige invloeden op de SP	67
VI. DISCUSSIE	70
A. Toetsing van eigen SP metingen aan de plaatstheorie van v. Békésy	70
B. Omslagtraject van de SP en de kritische bandbreedte	72
C. Bewegingsvorm van de cochleaire scheidingswand, elektrische verschijnselen en vermoedelijk prikkeloverdrachtsmechanisme	73
D. Hypothese omtrent het wezen van de SP	74
VII. CONCLUSIE	79
VIII. SAMENVATTING IN DE NEDERLANDSE EN ENGELSE TAAL	80
IX. LITERATUURLIJST	84

GEBRUIKTE TERMINOLOGIE

- AP („Action Potential”), somwerking van de elementaire actie-potentialen van de gehoorzenuw, in de cochlealymphe gemeten.
- CM („Cochlear Microphonics”), wisselspanningsverschijnsel, binnen gegeven grenzen in vorm gelijk aan de geluidsstimulus aangeboden aan de cochlea en gemeten in de cochlealymphe of in de nis van het ronde venster t.o.v. de nekmusculatuur.
- CM1 CM1, is geheel identiek aan de hierboven gegeven CM, doch dient als tegenhanger van de CM2.
- CM2 CM2, is het analoge verschijnsel van de CM1 bij het kortelings overleden proefdier, of onder extreem slechte metabolische toestanden.
- SP („Summating Potential”), dynamisch gelijkstroompotentiaalverschil, gemeten in de cochlea, tijdens het aanbieden van een geluidsstimulus.
- +SP („Positive Summating Potential”), positief potentiaalverschil, gemeten tussen Scala Tympani en nekmusculatuur en opgewekt tijdens het aanbieden van een geluidsstimulus, op dat gedeelte van de cochleaire scheidingswand, dat *binnen* de omhullende van het trillingspatroon gelegen is.
- SP („Negative Summating Potential”), negatief potentiaalverschil, gemeten tussen Scala Tympani en nekmusculatuur en opgewekt tijdens het aanbieden van een geluidsstimulus, op dat gedeelte van de cochleaire scheidingswand, dat *buiten* de omhullende van het trillingspatroon gelegen is.
- Pure Hypothetisch gevonden positief potentiaalverschil door de +SP waarde van de —SP af te trekken van de waarde van de +SP.
- RP („Resting Potential”), positief gelijkspanningsverschil van circa 80mV, tussen scala media en nekmusculatuur.
- dB De hier opgegeven waarden in dB hebben alle betrekking, tenzij anders vermeld, op het internationale nulniveau van $2 \cdot 10^{-4}$ dyne/cm².

HOOFDSTUK I

INLEIDING

Reeds voordat Buytendijk in 1910 bij de cavia en het konijn actiepotentialen aan de nervus acusticus kon meten met behulp van de snaargalvanometer, werd algemeen aangenomen, dat de cochlea, bij het aanbieden van een geluidsprikkel, zou reageren met een electrisch verschijnsel.

Doordat de apparatuur van Buytendijk tamelijk ongevoelig was, kon hij alleen een registratie verkrijgen bij het aanbieden van een geluidsprikkel van zeer hoge intensiteit.

Het duurde tot 1930, voordat de verbeterde versterkertechniek Wever en Bray in staat stelde om van de nervus acusticus behalve de AP een tweede electrisch verschijnsel af te leiden. Dit laatste electrische verschijnsel werd na versterking door middel van een luidspreker hoorbaar gemaakt.

Het viel toen op, dat het een getrouwe afspiegeling was van de aan het oor van het proefdier aangeboden geluidsprikkel. Aanvankelijk dacht men hier te doen te hebben met zenuwimpulsen, die de aangeboden toon onveranderd overbrachten naar de hersenen. Echter, wegens de refractaire periode van de zenuw, is het onmogelijk, dat een hogere frequentie dan ongeveer 900 Hz als zodanig getrouw wordt voortgeleid naar de hersenen.

In hetzelfde jaar werd door Wever en Bray ook afgeleid van het ronde venster met hetzelfde resultaat. Dit verschijnsel werd de microfoonpotentiaal genoemd (CM).

Adrian (1931) schreef als eerste dit electrische effect toe aan een voortgeleiding van een electrisch effect van de cochlea. Enige maanden later echter werden proeven gepubliceerd, die suggereerden dat de microfoonpotentiaal van nerveuse oorsprong was. (Adrian, Bronk & Philips, 1931).

Door Davis en Saul (1933) werden na een nauwkeurig onderzoek van de potentialen, afgeleid van het ronde venster, de cochleapotentiaalen weer gesplitst in een AP en een CM.

Onderzoekers gebruikten om deze scheiding te bewerkstelligen korte toonstoten. Een belangrijk verschil tussen de AP en de CM werd gevonden in het verschil in drempelwaarde van de beide potentialen. Voor de CM werd bij het verlagen van de intensiteit van de geluidsprikkel geen abrupt einde gevonden. Bij de AP was dit wel het geval.

Reeds toen werd algemeen aangenomen, dat de CM werd opgewekt in het orgaan van Corti. Bij proefdieren, die niet in het bezit waren van

zintuigcellen in het orgaan van Corti, werd geen CM gevonden. Men had nu met het vinden van de CM en de AP een electrisch reageren van de cochlea op geluidsprikkels in de hand, dat een verder onderzoek van de cochleafunctie mogelijk maakte.

In het begin van de electrophysiologie van de cochlea werd de CM vooral gebruikt om de functie van de cochlea na te gaan na het gebruik van geneesmiddelen. (Hinnen, 1939).

Het duurde tot 1949, voordat de verbeterde versterkertechniek Davis en medewerkers in staat stelde het onderzoek van de CM verder te brengen. Voor de eerste maal werden nu kleine gaten geboord in de cochlea van de cavia, waardoor elektroden van de perilymphe de CM afleidden. Een groot bezwaar was de electrische kortsluiting, die tussen de verschillende windingen bestond voor de te meten CM.

In hetzelfde jaar werd door dezelfde groep van onderzoekers de post-mortale verandering van de CM onderzocht; er werd een relatieve vermindering van de CM van 40 dB gevonden. Ook een intensieve anoxaemie kon tot hetzelfde resultaat leiden.

Nog steeds was het een groot bezwaar, dat de CM en de AP samen in hetzelfde afgeleide signaal voorkwamen. Ook het bestaan van stoorsignalen maakte een bestudering van de CM, vooral bij lagere intensiteiten van de geluidsprikkels, onmogelijk.

Door Tasaki en Fernandez (1952) werd een nieuwe techniek toegepast. Er werden zowel in de Scala Vestibuli als in de Scala Tympani van de basale winding fijne Nichroom elektroden aangebracht. Door met een differentiële versterker deze beide signalen verder te versterken, was het mogelijk door een geschikte combinatie der signalen, deze ieder voor zich duidelijk meetbaar te maken. Het grote voordeel van de bovenbeschreven methode van afleiden is het feit, dat aan beide zijden van het orgaan van Corti werd gemeten en stoorniveaux, b.v. van andere windingen of van de AP, genivelleerd werden.

Er waren nog veel problemen omtrent de CM onopgelost.

De verhouding tussen de intensiteit van het aangeboden signaal en de afgeleide CM was door de matige versterkers en de ongunstige signaal-stoor verhouding nog niet uitgewerkt, met name het gedrag van de CM in de omgeving van de hoordrempel was nog niet bepaald.

De plaats van oorsprong van de CM was al wel vermoed, maar er waren nog te weinig experimentele gegevens, die dit afdoende konden bevestigen.

De functie van de CM was nog geheel onbegrepen, vooral in verband met de overdracht van de bewegingen van de cochleaire scheidingswand naar de zintuigcellen.

Er moest, indien de hoortheorie van v. Békésy juist was, hetgeen in zijn algemeenheid toch wel werd aangenomen, een zeker verschil in amplitude optreden van de CM langs de basilaire membraan, indien

de frequentie van de aangeboden geluidsprikkel constant werd gehouden.

Allereerst werd, met genoemde differentiële techniek, de CM gemeten in de basale winding met twee elektroden in de Scala Vestibuli en Tympani, waarbij de frequentie van de aangeboden geluidsstimulus werd gewijzigd. Het bleek, dat de basale winding voor alle frequenties gevoelig was. Dezelfde meting, herhaald in de apicale winding, toonde een verminderde gevoeligheid aan voor de hoge frequenties en een normale gevoeligheid voor de lage frequenties (Tasaki en Fernandez, 1952).

Hierop voortbouwend, werden soortgelijke metingen door Tasaki, Legoux en Davis gedaan in 1952. Er werden nu echter uit elke winding elektrische bemonsteringen genomen, met behulp van zilvelektroden, die door de wand van de cochlea waren gestoken in de Scala Vestibuli en de Scala Tympani.

Thans was de cochlea elektrisch in kaart te brengen en het bleek, dat de hoge frequenties wel degelijk thuishoorden in de basale winding, terwijl de lage frequenties hun maximum in de apicale winding hadden. Bij het stijgen van de frequentie van de aangeboden geluidsstimulus verdween de CM uit de apicale winding.

Het voorgaande komt goed overeen met de waarnemingen van v. Békésy (1943, 1947), die aangaf, dat bij het verhogen van de frequentie van de aangeboden stimulus, het maximum van de lopende golf zich basaalwaarts verplaatst.

Hier is dus een relatie gevonden tussen de bewegingsvorm van de basilaire membraan en het opwekken van de CM.

Om de generatorplaats van de CM te onderzoeken, werd door Tasaki c.s. gebruik gemaakt van de door Galambos en Davis in 1943 ontwikkelde microelectrode van glas, die later door Tasaki (1948) werd verbeterd.

Met deze glasmicroelectrode wilden Tasaki, Davis en Eldredge (1954) het orgaan van Corti binnendringen via de Scala Vestibuli, om zodoende het maximum van de CM te meten. Op de plaats waar de microelectrode het maximum van de CM zou vinden, kon men de generatorplaats van de CM veronderstellen.

Er is één moeilijkheid: hoe bepaalt men de plaats van de punt van de microelectrode, indien deze het maximum van de CM registreert? Het is mogelijk met dezelfde electrode het gelijkstroompotentiaalverschil tussen de plaats waar de punt zich bevindt en de nekmusculatuur te meten.

Zoals uit de onderzoeken van v. Békésy (1950) over de gelijkstroompotentiaalverschillen van de verschillende scalae tegenover de nekmusculatuur blijkt, ziet men, indien men de verschillende grenslagen van de scalae passeert, een omslag van het gelijkstroompotentiaalverschil.

Daartoe werden in de cochlea van de cavia kleine gaten geboord. In het midden van de Scala Vestibuli werd een sonde-electrode aangebracht en het bleek, dat indien men met deze electrode de cochleaire scheidingswand bewoog, er een positieve spanning werd gemeten tegenover de indifferente electrode in de nekmusculatuur. Stak men echter door de cochleaire scheidingswand heen, dan werd de licht positieve spanning van 3 mV met een factor 10 vergroot.

v. Békésy toonde hiermede het bestaan van een derde cochleapotentiaalverschil aan, de „Resting Potential” (RP).

Het bleek uit voortgezette waarnemingen (1952), dat de RP door anoxaemie te beïnvloeden was, deze nam dan snel af en wel in dezelfde snelheid als de CM. In dezelfde waarnemingsreeks ging v. Békésy in op de mogelijkheid van localisatie van de punt van een microelectrode binnen de cochleaire scheidingswand. Als toegangsweg naar het orgaan van Corti werd vanuit de Scala Vestibuli door de membraan van Reissner de microelectrode gestoken. Tevoren was v. Békésy reeds uitvoerig ingegaan op de vereiste krachten en maten van de punt van de microelectrode, om een dergelijk dunne membraan, zoals de membraan van Reissner, zonder scheuren te passeren.

Het potentiaalverschil tegenover de nekmusculatuur van de perilymphe in de Scala Vestibuli werd op nul gesteld.

Bij het binnendringen in de membraan van Reissner werd een negatieve potentiaalsprong van 20 mV gemeten; op het moment, dat de membraan was gepasseerd, veranderde de electrometeruitslag op + 80mV: het potentiaalverschil tussen de endolymphe in de Scala Media en de perilymphe in de Scala Vestibuli.

Indien de punt van de microelectrode binnendrong in de cellen van Claudius en Hensen wijzigde de electrometeruitslag zich in —40mV. Als de basilaire membraan gepasseerd was, werd geen potentiaalverschil meer gemeten.

Ook v. Békésy doorzag de mogelijkheden van deze potentiaalverschilsprongen bij het passeren van de cochleaire scheidingswanden. Hij publiceerde in 1952 een artikel, waarin in het orgaan van Corti werd gezocht naar de oorsprongsplaats van de CM. Er werd gebruik gemaakt van een ingenieuze apparatuur, die bestond uit één microelectrode, een gelijkstroomversterker, en een wisselstroomversterker.

De wisselspanning (CM) en de gelijkspanning (RP) werden op een draaiende trommel geschreven, die gekoppeld was aan het mechaniek van de micromanipulator, die de microelectrode voerde.

Het was op deze wijze mogelijk gelijktijdig de plaats van de microelectrode en de grootte van de CM af te lezen.

De electrode drong vanuit de Scala Tympani de basilaire membraan binnen, hiermede scheuren in het membraan van Reissner vermijgend. Juist als de electrode de basilaire membraan was gepasseerd, werd de

CM beduidend groter, om weer kleiner te worden, indien de Scala Media werd binnengegaan.

De conclusie ligt voor de hand: de CM wordt in het orgaan van Corti en zeer waarschijnlijk in de haarcellen opgewekt.

Tasaki, Davis en Eldredge (1954), reeds in het voorgaande aangehaald, gingen met gebruikmaking van deze methode nog iets verder door te veronderstellen, dat de CM ontstond in de haardragende uiteinden van de haarcellen.

Ze vinden namelijk in de lamina reticularis de maximum waarde van de CM en bij het passeren hiervan een faseomslag van de CM.

Toch is v. Békésy (1952) niet helemaal tevreden met hetgeen gevonden is, daar hij hiermee nog niet de membraan van Reissner als generatorplaats heeft uitgesloten. Echter door middel van een microelectrode, die een pulserende vloeistofstroom uitstoot, te brengen in de Scala Vestibuli en daarna in de Scala Media, lukte het om nogmaals het orgaan van Corti aan te wijzen als generatorplaats van de CM. Het bleek namelijk, dat bij het passeren van de membraan van Reissner de phase van de CM niet veranderde, de generatorplaats was dus nog niet gepasseerd. Bij het doorsteken van de basilaire membraan keerde de phase wel om.

Eén schakel ontbrak nog aan de vondsten omtrent de RP van de endolympe: namelijk de plaats waar dit positieve potentiaalverschil werd opgewekt. Wel heeft v. Békésy aannemelijk gemaakt, dat hier geen sprake kon zijn van een osmotisch potentiaalverschil. Door Tasaki en Spyropoulos (1959) werden hieromtrent metingen gedaan bij de cavia. Bij de „Waltzing Cavia”, die geen orgaan van Corti bezit, werd het potentiaalverschil van ongeveer 80 mV onveranderd gevonden. Als de Scala Vestibuli, Media en Tympani met een physiologische zoutoplossing werden gedraineerd, werd het positieve potentiaalverschil in de cellen van de stria vascularis nog steeds gevonden.

Deze waarnemingen bewezen overtuigend, dat de stria vascularis fungeert als generator van de RP. Ook anoxaemie proeven, die veelvuldig werden gedaan bij de cavia (v. Békésy, 1952, Konishi, Butler en Fernandez, 1961, Rice en Shinaberger, 1961) toonden onveranderlijk aan, dat de RP zeer gevoelig was voor anoxaemie en zeer sterk in waarde daalde. Deze laatste onderzoekers vonden ook veranderingen bij het aanbieden van zeer hoge geluidsintensiteiten in de RP, deze verminderde dan tot één aanzienlijk lagere waarde. Er traden dan blijvende beschadigingen op van het orgaan van Corti en het dalen van de RP kan dan worden geweten aan een electricch lek door het orgaan van Corti naar de Scala Tympani. De vraag rijst:

Waarom zou deze relatief hoge RP niet weg kunnen lekken in normale omstandigheden?

Door v. Békésy (1951) werd het begrip electro-anatomie van de

cochlea ingevoerd. Hij wilde daarmee tot uitdrukking brengen, dat men de cochlea als een buisvormig geleidingssysteem mag voorstellen. Door weerstandsmetingen van de verschillende membranen van de cochlea met een wisselspanning van 1000 Hz werden de verschillende weerstanden van de membranen vastgesteld. Het scheen, dat de gemeten waarden hoofdzakelijk door de weerstand van de vloeistoffen en die van de steuncellen werd bepaald.

v. Békésy vond voor de weerstand van de perilymphe een waarde van $2 \cdot 10^{-2}$ Ohm/cm. Voor de buis, die gevormd werd door de Scala Vestibuli, helicotrema en Scala Vestibuli vond v. Békésy op theoretische gronden een waarde van 100.000 Ohm.

Er kon experimenteel slechts een waarde van 26.000 Ohm worden vastgesteld. Toch blijkt hier wel de zeer hoge elektrische weerstand van de membranen, zoals b.v. de membraan van Reissner.

Door Misrahy, Hildreth, Shinaberger en Gannon (1958) werden metingen verricht over de elektrische weerstand van de basilaire membraan in de verschillende windingen van de caviacochlea. Er werd een rechthoekige gelijkstroompuls van 500 msec gezet tussen de Scala Media en de Scala Tympani. De uitgangsimpedantie van de gebruikte blokspanningsgenerator was 10 M. Ohm. De stroom werd over een in serie met het blokspanningscircuit geschakelde weerstand gemeten.

Door tezelfder tijd van de beide voornoemde scalae af te leiden werd een indruk verkregen over de effectieve weerstand van de tussen de beide scalae liggende basilaire membraan.

Het bleek, dat de basilaire membraan in de basale winding de hoogste weerstand bezat n.l. 3500 Ohm, in de tweede en derde winding bleek de weerstand respectievelijk 1200 Ohm en 600 Ohm te zijn.

Laten we nu terugkeren naar de CM. Behalve de plaats van ontstaan en de ruimtelijke opbouw van dit potentiaalverschil, is het zuiver fysiologische gedrag ook zeker van belang. Hiertoe werd door vele onderzoekers de invloed van de anoxaemie nagegaan op het verloop van de CM.

Een opmerkelijk feit is, dat na de dood van het proefdier de CM weliswaar vermindert in amplitude, maar nog lange tijd daarna meetbaar is in zijn oorspronkelijke gedaante (Wever, Bray en Lawrence, 1941).

De vermindering van de CM na de dood werd gesteld op ongeveer 40 dB relatief, maar moet waarschijnlijk hoger liggen.

Ook v. Békésy nam dit verschijnsel waar en in 1950 stelde hij in een publicatie de prae- en postmortale potentiaalverschillen, die hij CM1 en CM2 noemde, aan de orde. Hij vond bij zijn proeven, waarbij hij een ijzeren kogeltje door middel van een magneet op de membraan van Reissner op en neer liet dansen, dat de op deze manier toegevoerde energie niet dezelfde was als de energie van de gelijktijdig afgeleide pseudo CM. Hieruit volgt, dat het ontstaan van de CM1 energie kost.

Door v. Békésy werd de energie berekend, die aan de cochlea wordt geleverd door het aangeboden geluid. Op grond van deze berekeningen komt v. Békésy tot de conclusie, dat de CM2, die nog zo lang na de dood van het proefdier blijft voortbestaan, wordt veroorzaakt door de energietransformatie van de geluidsstimulus zelf, terwijl de CM = CM1 wegens zijn veel grotere spanningsverschillen, zijn energie moet betrekken uit een cochleaire energiebron, de RP, waarvoor cellen van de stria vascularis verantwoordelijk zijn.

Door velen werden hierna nog anoxaemieproeven gedaan bij de cavia, waarbij geen nieuwe gezichtspunten werden geopend (Gisselson, 1954, Fernandez, 1955). Wel werden nu ook de overlevingstijden van de CM geregistreerd, waarbij opviel, dat de CM, na een middelmatige anoxaemie, nimmer zijn oude waarde terug kreeg (Butler, Honrubia, Johnstone en Fernandez, 1962).

Ook werd de invloed van temperatuursverlaging nagegaan op de CM (Bornschein, Krejci, 1955). Allereerst verdwijnt de CM1, echter bij verder plaatselijke afkoeling ziet men toch ook de CM2 verminderen. De vraag blijft open of men hier niet te doen heeft met een viscositeitsverandering van de vloeistoffen in de cochlea, zodat de bewegingen hiervan en mede daardoor van de basilaire membraan vermindert worden.

Over de functie van de CM is eigenlijk nog weinig bekend. Over het algemeen wordt aangenomen in navolging van Davis (1954, 1956, 1958.), dat via de CM de mechanische energie in de cochlea wordt overgebracht op de zintuigcellen.

De zintuigcellen, die hierdoor geprikkeld worden geven het signaal door naar de hersenen in de vorm van actiepotentialen.

Door Galambos en Davis (1943) werd de AP met behulp van microelectroden in de nervus acusticus uitgebreid onderzocht.

Bij de cavia werd onder de basale winding een gat geboord, dat een vrije toegang gaf tot de N VIII.

In verschillende vezels van de N VIII werd nu geprobeerd de AP af te leiden. Het bleek, dat hoe hoger de frequentie was van het aangeboden signaal, des te minder vezels een actiepotentiaal bevatten.

Dit kon worden verklaard met het feit, dat steeds meer vezels in hun refractaire periode verkeerden. Boven 7000 Hz werd geen actiepotentiaal meer gevonden in de onderscheiden zenuwvezels. Bij een lage frequentie van het aangeboden signaal echter vuurden de zenuwvezels zeer synchroon af, hetgeen resulteerde in een overvloed van actiepotentialen, daar elke zenuwvezel nu in staat was actiepotentialen te voeren.

In 1954 herhaalde Tasaki deze proeven, waarbij hij wat dieper inging op de latentietijd van de actiepotentiaal, waarvoor hij een waarde van

ca. 1 msec vond; variaties traden op indien de intensiteit van de stimulus werd veranderd en indien werd gemeten in de buurt van de drempel van de stimulus. Ook vond Tasaki, dat de basale winding van de cochlea actiepotentialen afvuurde bij lage frequenties en bij hoge frequenties, terwijl de apicale winding alleen afvuurde bij het aanbieden van een lage frequentie. Deze vorm van plaatsbepaling in de cochlea treedt ook op voor de CM.

Dezelfde waarnemingen werden gedaan bij de kat, indien een micro-electrode in een enkele vezel van de N VIII werd gestoken (Tasaki, 1957. Katsuki, e.a. 1958). De algemene configuratie van de drempelfrequentie curve is dezelfde als bij de cavia.

Hoe kan men nu het beste de AP waarnemen in de cochlea? Door de CM uit de Scala Vestibuli en de Scala Tympani in tegenfase aan elkaar toe te voeren zullen zij uit het totaalbeeld voor het grootste gedeelte verdwijnen (Tasaki, Davis en medew. 1952, Rosenblith en Rosenzweig, 1951).

Indien we de AP nauwkeurig beschouwen valt onmiddellijk het merkwaardige begin op, dat opgebouwd is uit verschillende negatieve pieken, waarvan de eerste de grootste is. Daarna komen vaak nog meer kleine pieken. Het beste kan men deze pieken laten ontstaan door als geluidsprikkel een korte toonstoot van ongeveer 1 msec te gebruiken.

De eerste en diepste negatieve piek wordt de N1 genoemd, de daarop volgende pieken krijgen een onderscheiden nummer.

Men denkt zich het ontstaan van deze N1, N2, enz., als volgt in: doordat bij het begin van het signaal nog alle vezels van de N VIII kunnen afvuren is de N1 het grootste, de tweede negatieve piek, de N2, is kleiner, omdat nu vele zenuwvezels in de refractaire periode verkeren.

Er werd reeds melding gemaakt van de latentietijd, een tijd, die verstrijkt tussen het aanbieden van de geluidsstimulus en het eerste afvuren van de AP.

Uitvoerige beschouwingen werden hieraan gewijd door Deatherage, Eldredge en Davis (1959). Twee oorzaken worden gegeven voor het optreden van de latentietijd. De eerste factor is een opbouwtijd van de AP in de zenuw en de tweede factor is de looptijd van de golf tot de plaats in de cochlea waar de AP in beginsel wordt opgewekt.

De latentietijd zou dus afhankelijk moeten zijn van de frequentie van de aangeboden geluidsstimulus. Deze waarneming werd reeds gedaan door Pestalozza en Davis (1956). Het bleek, dat de latentietijd voor een toon van 500 Hz 2 msec was, terwijl die voor een toon van 8000 Hz neerkwam op 0,125 msec.

Er is dus een aanzienlijke looptijd van de golf in de cochlea tot de 500 Hz plaats.

Het is mogelijk, door middel van het aanbieden van witte ruis gelijktijdig met de toonstimulus, de AP te maskeren. Indien de intensiteit

van de maskerende ruis dezelfde is als die van de aangeboden toon, wordt de AP voor een groot gedeelte tot verdwijnen gebracht. Dit verschijnsel ontstaat door het onderdrukken van de activiteit van de zenuwvezels door het asynchroon afvuren hiervan, veroorzaakt door de asynchrone impulsen van de ruis.

Ook werden metingen verricht over de selectieve maskering van een AP, opgewekt door een middels een smalbandfilter veranderde klik. Als maskerend geluid werden tonen aangeboden van verschillende frequentie. Het bleek, dat de maskering optimaal was, met een frequentie, die de klikfilterfrequentie het meest nabij kwam (Deatherage en medew. 1959).

De maskering zou in dit geval kunnen worden veroorzaakt door een verandering van de lopende golfbeweging van de basilaire membraan.

Over de hiervoor beschreven potentiaalverschillen bestaat over het algemeen een duidelijke opinie, die nogmaals kort samengevat zal worden.

De AP is een verzameling actiepotentialen, afgevuurd door de zenuwvezels van de N VIII. De RP is een positief endocochleair potentiaalverschil, dat in stand wordt gehouden door metabolische processen in de stria vascularis. De betekenis van de CM is minder duidelijk. De CM kan echter worden opgevat als een wisselspanning, ontstaan door de bewegingen van de basilaire membraan ter plaatse.

Eén schakel ontbreekt nog: de overdracht van de bewegingen van de cochleaire scheidingswand onder invloed van een geluidsprikkel naar de zintuigcel (haarcel).

Reeds door Wever (1949) werd geopperd, dat er een intermediair genererend effect zou moeten zijn, dat de opeenvolgende geluidsstimuli zou optellen en daardoor de haarcel kon prikkelen. Ook Davis en medewerkers (1950) waren deze mening toegedaan en zij vonden als eersten een gelijkstroompotentiaalverschil, dat zij de „Summating Potential” noemden.

In de hierop volgende bladzijden zal een overzicht worden gegeven over het wezen van deze SP en de eventuele functie hiervan in het hoorproces, een en ander toegelicht aan de hand van de resultaten van onze eigen experimenten.

HOOFDSTUK II

DE „SUMMATING POTENTIAL”

Davis, Fernandez en McAuliffe (1950, 1,c.) waren de eerste onderzoekers, die een gelijkstroompotentialverschil SP in de cochlea konden aantonen tijdens het aanbieden van een geluidsstimulus.

Deze experimenten werden uitgevoerd bij de cavia, die geanaestheiseerd was met Urethaan in „Dial”. Er werden geëmailleerde zilver-electroden gebruikt om de potentialverschillen uit de cochlea af te leiden. Deze elektroden werden in kleine gaten aangebracht, die in de basale winding van de cochlea waren geboord.

Er werd afgeleid uit de drie scalae van de basale winding. Als indifferente electrode fungeerde een zilverelectrode, die in de nekmusculatuur van de cavia was geschoven.

De elektrische verschijnselen werden met verschillende combinatie-mogelijkheden van de elektroden geregistreerd. Zo was het mogelijk twee der kanalen parallel te schakelen, zodat men beide afgeleide signalen naar keuze kon optellen of aftrekken. Op deze manier was het mogelijk de AP en de CM afzonderlijk te registreren.

De AP heeft altijd een negatief beginnende phase. Door deze in de Scala Vestibuli en de Scala Tympani, waar de AP in dezelfde phase en polariteit voorkomt, van elkaar af te trekken, werd uit het signaal de AP geëlimineerd. De CM kon toen zonder neveneffecten worden bestudeerd. De CM uit bovengenoemde scalae was door optelling te onderdrukken, zodat de AP zonder neveneffecten was te vervolgen.

Als geluidsstimuli werden kortdurende toonstoten, zogenaamde „pips”, gebruikt, die een tijdsduur hadden van ongeveer 2 msec. De vorm van deze „pip” had een omhullende, waarvan het maximum na drie à vier sinus werd bereikt. Bij het afvallen van het signaal gebeurde dit in omgekeerde volgorde. De herhalingsfrequentie van deze toonstimulus varieerde van 1 tot 60 Hz.

Davis en medewerkers maakten slechts gebruik van drie frequenties n.l. 2000 Hz, 4000 Hz en 8000 Hz. Men verbond de volgende voordelen aan het gebruik van deze wel zeer korte en onphysiologische toonstoten:

- a) Bijna alle acoustische energie was geconcentreerd in een band, die smaller was dan een octaaf, zodat slechts een beperkt gedeelte van de cochlea werd geprikkeld.
- b) De relatief snelle aanstijgtijd maakte een identificatie mogelijk van die geluidsstoot, die een zenuwimpuls (AP) opwekte, daar geen der vezels in een refractaire periode verkeerde.

c) Bij frequenties van 1000 Hz en hoger werd slechts één AP in de N VIII opgewekt door de snelle stijging en daling van de geluidsgolf; bij een dergelijke hoge frequentie kwamen vele vezels van de N VIII in een refractaire periode.

Bij het aanbieden van een toonpip van 2000 Hz gedurende 2 msec, zullen slechts 4 sinus worden toegevoerd aan de cochlea, dit geeft vier polariteitswisselingen.

Indien één negatieve doorgang een actiepotentiaal heeft opgewekt, zal de volgende negatieve doorgang zijn actiepotentiaal superponeren op de reeds aanwezige, daar de refractaire periode van het eerste afvuren nog niet verstreken is. Er worden dus bij de tweede doorgang van de sinus nieuwe zenuwvezels tot afvuren gedwongen. Het bleek aan Davis en medewerkers, dat men in de ontstane AP dan twee pieken vond, die qua afstand overeenkwamen met de afstand van de toegevoerde sinus.

Indien men meer sinus van deze frequentie elkaar laat opvolgen zullen deze in de door de voorafgaande sinus veroorzaakte refractaire periode vallen, zodat men geen duidelijke pieken meer terug kan vinden.

Bij een frequentie van 8000 Hz zal het beeld van het afgeleide potentiaalverschil zich ingrijpend wijzigen. Doordat er zich per tijdseenheid meer negatieve doorgangen voordoen, zullen vele van deze doorgangen in de refractaire periode van de zenuwvezel vallen. De zenuw kan niet meer reageren op deze snel achter elkaar aangevoerde prikkels. Men ziet nu een daling van de nullijn na de twee pieken van de AP op het oscilloscoopscherm.

Davis en medewerkers stellen nu, dat deze negatief gerichte daling van de nullijn een optellend effect is van de zenuw op deze overstelpende hoeveelheid prikkels. Aan dit fenomeen werd door de onderzoekers de naam „Summating Potential” gegeven.

Door Davis en medewerkers werd gerefereerd aan waarnemingen waarbij een dergelijke verlaging van de nullijn werd gezien in negatieve zin onder zeer slechte metabolische toestanden van de caviacochlea (Riesco-MacClure, Davis, Gernandt en Covell, 1949). Dit verschijnsel werd toen verklaard door een gelijkrichting van de CM onder dergelijke slechte toestanden van de cochlea. Nog steeds werd voor de verklaring van de SP bij lage frequenties de gelijkrichting niet geheel uitgesloten geacht.

Davis en medewerkers stelden reeds nadrukkelijk, dat er bij hogere frequenties dan 2000 Hz en grotere geluidsintensiteiten ook een verlaging van de nullijn bestond, die niet meer met het begrip gelijkrichting was te verklaren.

Met deze laatste hypothese is er een nieuw electrisch verschijnsel geïntroduceerd naast de reeds bestaande cochleapotentialen: de SP.

Er worden nu door Davis c.s. verschillende punten gepostuleerd, die

het aannemelijk maken, dat de SP als een zelfstandig cochleapotentiaalverschil kan worden beschouwd:

Het schijnt, dat de CM en de SP verschillend zijn gelocaliseerd in de cochlea. De meest aangewezen plek om de SP af te leiden is de Scala Media, dit in tegenstelling tot de CM, die zijn grootste amplitude heeft met afleidingen tussen de Scalae Vestibuli en Tympani.

Davis en medewerkers proberen nu de plaats in de cochlea nog zorgvuldiger te bepalen door de SP electricisch te vergelijken met de AP. Het blijkt, dat de laatste in de gehele cochlea met dezelfde amplitude verschijnt, terwijl de SP juist zijn maximum bereikt in de Scala Media en soms afwezig is in de Scalae Vestibuli en Tympani. Om dit laatste te verklaren nemen onderzoekers een isoelectrisch vlak aan in de Scala Tympani. De grootte van de SP schijnt in ieder geval afhankelijk te zijn van de plaats van de electrode, terwijl dat niet het geval is bij de AP. Hieruit volgt de conclusie, dat AP en SP in verschillende delen van de cochlea worden opgewekt.

Indien men aanneemt, dat de AP wordt opgewekt in het ganglion spirale, wordt het orgaan van Corti als generatorplaats van de SP het meest waarschijnlijk.

De SP blijft in tijd achter bij de CM, dit tijdsverschil zou in de grootteorde liggen van 100 μ sec.

De SP blijft bestaan onder slechte omstandigheden, zoals anoxaemie of een operatietrauma van de cochlea, in tegenstelling tot de CM, die onder dergelijke omstandigheden reeds lang verdwenen zou zijn. (Hier wordt waarschijnlijk de CM1 bedoeld. Noot van de schrijver).

Dit laatste verschijnsel lijkt de onafhankelijkheid van de SP tegenover de CM te bewijzen en daarmee een verschillende generatorplaats aannemelijk te maken.

Bij het vergroten van de intensiteit van het aangeboden signaal behoudt de SP een lineair verloop, terwijl de CM een duidelijk maximum bezit.

Uit al dit voorgaande geven Davis c.s. de volgende verklaring voor de SP:

De SP ontstaat in de eindtakken van de gehoorzenuwvezels, die om de haarcellen zijn gegroepeerd. De SP is een lokaal opgewekt proces, dat te vergelijken is met de eindplaat-potentiaal bij de neuro-myogene overgang. Hoe de mechanische bewegingen van de cochleaire scheidingswand worden omgezet in de lokaal opgewekte SP is onbekend.

Hierop gelijkende elektrische potentiaalverschillen werden geregistreerd van spierspoelen en lichaampjes van Vater-Paccini. Davis c.s. verwachten, dat dit mechanisme op analoge wijze voorkomt in de haarcellen.

Kort samengevat vinden Davis c.s. in de caviacochlea een negatief gericht gelijkstroompotentiaalverschil (SP) bij het aanbieden van een korte toonstoot.

Als verklaring noemen de onderzoekers verschillende mogelijkheden:

- 1) Een gelijkrichteffect van de CM, hetgeen onwaarschijnlijk wordt geacht.
- 2) Een optellen van de AP en een zelfstandig genererend effect van de haarcellen. De twee mogelijkheden worden in voorgaande publicatie door elkaar gebruikt. Davis c.s. spreken zich hier niet uit voor één der twee hypothesen.

In 1954 publiceert Goldstein, een medewerker van Davis, enige nieuwe inzichten omtrent de SP. Het gebruikte proefdier en de soort en plaatsing der elektroden zijn dezelfde gebleven. In grote trekken is de elektronische apparatuur ook identiek, alleen is het door een eenvoudige schakelaar mogelijk de elektrische signalen van de beide kanalen, verbonden met de Scala Tympani en de Scala Vestibuli naar keuze op te tellen of af te trekken.

Op deze manier wordt de SP door hem uit het afgeleide signaal uitgezeefd. Het behoeft geen betoog, dat door een dergelijke handelwijze, het eindsignaal, dat uit de cochlea komt, danig vervormd is. Van een afspiegeling van het aanvankelijk in de cochlea aanwezige signaal (CM, SP, AP) komt dan weinig terecht, vooral de tegengestelde gelijkspanningen zullen dan als resultante een van de oorspronkelijk aanwezige gelijkspanning afwijkende waarde vertonen.

Toch heeft deze publicatie grote verdienste, daar er enige essentiële verschillen in tot uiting komen met het voorgaande werk van Davis c.s. (1950). Bij het werk van Davis c.s. wordt één enkele waarneming gevolgd door een hypothese. In het werk van Goldstein staat het experiment op de voorgrond.

Verskillende invloeden op de SP werden door Goldstein nagegaan: De invloed van de plaatsing der elektroden in de scalae ten opzichte van de grootte van de SP. Het bleek, dat de SP groter werd indien de elektrode dieper in de Scala Tympani stak. De invloed van maskerende witte ruis werd nagegaan op de amplitude van de SP en vergeleken met de invloed van dezelfde ruis op de AP; het bleek, dat beide in amplitude werden verlaagd in vergelijkbare grootte.

De invloed van asphyxie en de dood van het proefdier op de cochleapotentiaal werd nagegaan. De eerste potentiaal, die tot verdwijnen werd gebracht, indien de ademhaling slecht werd, is de AP, die in ongeveer 15 sec. is verdwenen. De SP, die aanvankelijk negatief was in de Scala Vestibuli, werd op het ogenblik van de asphyxie positief, om na verloop van tijd weer negatief te worden, waarna de SP langzamerhand verdween.

Goldstein beschreef hier voor de eerste maal een positieve SP, die in dit geval ontstond uit een negatieve SP.

Deze positieve SP verscheen weliswaar onder pathologische omstan-

digheden, maar toch vormde dit een aanduiding van de mogelijkheid van polariteitswisseling van de SP.

Goldstein bracht nog andere beschadigingen aan in de cochlea, zoals applicatie van een sterke KC1 oplossing op het ronde venster, acoustische traumata, operatieve traumata d.m.v. een naald, die gestoken werd in de Scala Media. In al deze gevallen werd de polariteit van de gemeten SP omgedraaid van negatief naar positief en omgekeerd. Als geluidsstimulus werden geluidspips van 8000 Hz, 2000 Hz en 500 Hz gebruikt, het aanbieden hiervan gaf ook polariteitsveranderingen. Als tegenstelling vond Goldstein, dat, indien de cochlea ernstig beschadigd was (visueel gecontroleerd) de SP hoger werd, terwijl de AP en de CM juist in amplitude afnamen. Er kon voor dit phenomeen geen verklaring worden gegeven.

Om toch al deze uiteenlopende veranderingen in polariteit van de SP te verklaren, werden drie vormen van de SP gepostuleerd.

Deze drie componenten zijn: een groot negatief potentiaalverschil (SP1), een groot positief potentiaalverschil (SP2) en een klein negatief potentiaalverschil (SP3).

Voor elk van de drie gebruikte frequenties van de geluidsstimulus zijn twee van de drie SP componenten constant.

Voor de 8000 Hz werd een negatieve SP gevonden, dus de SP1 plus de SP3 is groter dan de SP2, zodat de resultante een negatieve SP is. Voor 2000 Hz werd geen SP gevonden, de SP1 plus de SP3 is gelijk aan de SP2, de resultante werd nu nul. Voor 500 Hz werd een positieve SP gevonden, hier zouden nu SP1 plus SP3 in absolute waarde kleiner zijn dan de SP2, de resultante is nu positief. Ook in dit onderzoek van Goldstein werd gezocht naar de plaats waar eventueel de SP zou worden opgewekt. De relatie met de CM werd bestudeerd, aanvankelijk werd de CM opgebouwd gedacht uit overeenkomstige elementen, die in de drie vormen van de SP terug te vinden zouden zijn. Echter, in het gedrag van de potentiaalverschillen post mortem, konden geen aanknopingspunten voor deze veronderstelling worden gevonden.

Er werd nu door Goldstein gepostuleerd, dat de SP1 van neurale oorsprong zou zijn, terwijl de SP2 en de SP3 in de cochlea werden opgewekt. Voor deze opvattingen werden de volgende verklaringen gegeven:

Davis, Tasaki en Goldstein (1952) dachten, dat de SP veroorzaakt werd in de zenuwvezels als zij de benige wand van de modiolus ingingen. Zij noemden deze component een vroege phase van de AP, die dan verscheen vóór de N1 piek in de normale afleiding.

Er waren drie punten, die voor deze conclusie konden pleiten: De SP was zeer gevoelig voor anoxaemie. Er was een gedeeltelijke maskering van de SP door witte ruis. Er was een duidelijke vergroting van de SP, indien de electrode dichter bij de modiolus werd gebracht in de Scala

Tympani (Waarschijnlijk werd met de SP steeds de negatieve SP bedoeld. Noot v. d. Schrijver).

Reeds in 1950 suggereerde Goldstein, dat de SP2 en de SP3 in de resp. buitenste en binnenste haarcellen zouden worden opgewekt. Tot op het ogenblik van zijn publicatie in 1954 kon Goldstein echter nog geen contra-argumenten vinden. Een positief bewijs had hij echter ook niet in handen. De polariteitsveranderingen van de uit deze drie componenten bestaande SP kon Goldstein niet verklaren. Hij schreef het echter toe aan een zekere extreme en complexe verandering van het weerstandsnetwerk van de cochlea.

Toch zijn er op de uitvoering van de voorgaande metingen wel aanmerkingen te maken. Het blijkt, dat bij de afleiding van de potentiaalverschillen uit de cochlea gebruik werd gemaakt van Ag elektroden. Later zal in dit proefschrift worden aangetoond, dat er met het gebruik van dergelijke elektroden ernstige polarisatie effecten kunnen optreden. Verder werd in de publicatie van Goldstein de positieve SP niet afgebeeld, terwijl bij de afbeeldingen van de negatieve SP de veroorzakende geluidsstimulus niet werd afgebeeld, hetgeen toch wel wenselijk is om zich een indruk te vormen over het beschreven verschijnsel. Vergelijking met eigen werk is nu niet meer goed mogelijk.

De methodiek om de signalen uit de Scalae Tympani en Vestibuli van elkaar af te trekken is weinig elegant, daar hiermede ook een belangrijk gedeelte van de SP verloren kan gaan, of erger nog een andere polariteit kan worden geregistreerd dan de oorspronkelijk aanwezige. Toch draagt deze publicatie van Goldstein veel waardevols bij tot de kennis van de SP. In deze publicatie kwam voor de eerste maal een vergelijking met de andere potentiaalverschillen in de cochlea aan de orde, ook werd de latentietijd bestudeerd van de SP. Zeer belangrijk echter was hier de eerste waarneming omtrent de polariteitswisseling van de SP onder invloed van frequentie veranderingen van de aangeboden geluidsstimulus.

v. Békésy (1952) beschreef de daling van een positief gelijkstroom-potentiaalverschil, gemeten aan het ronde venster, onder aanbieding van een langdurige toon van 800 Hz. Dit relatief negatieve potentiaalverschil, dat te vergelijken zou zijn met een negatieve SP, was evenredig met de tezelfder tijd afgeleide CM. Onder anoxaemische omstandigheden van het proefdier bleek de daling nog groter te zijn, terwijl het nu veel langer duurde voordat de rustwaarde van het potentiaalverschil werd bereikt. v. Békésy beschouwt deze daling van de rustpotentiaal aan het ronde venster als een afspiegeling van de eventuele daling van de RP, optredend tijdens het leveren van energie in de cochlea.

In 1955 verscheen er een artikel van de hand van Pestalozza en Davis, waarin zij de cochleapotentiaalverschillen beschreven tijdens het aan-

bieden van zeer hoge audiofrequenties. Behalve het gedrag van de AP en de CM werd wederom de SP bestudeerd. Voor de eerste maal werden de afleidingen van de SP fotografisch vastgelegd samen met de gebruikte geluidsstimulus. De electrode was geplaatst in de nis van het ronde venster van de cavia.

Dat ditmaal een dergelijke goede registratie mogelijk was, is zeer zeker te danken aan het feit, dat een geluidsstimulus van zeer hoge frequentie werd gebruikt (21.500 Hz). Uit het voorgaande mag men aannemen, dat ook de SP, net zoals de CM, aan plaats gebonden is in de cochlea. Indien men nu afleidt van het ronde venster, hetgeen in vroegere technieken algemeen gebruikelijk was, verkrijgt men de beste resultaten bij het gebruik van dergelijke hoge frequenties. Immers de hoge frequenties worden in de basale winding van de cochlea, dus zeer dicht bij het ronde venster, geprojecteerd.

Ook hier werd het verband bestudeerd tussen de onderscheiden potentiaalverschillen in de cochlea. Het blijkt uit de door de onderzoekers gepubliceerde grafiek, dat er zich bij de afgebeelde negatieve SP een lineair verband voordoet met de AP. Een feit, dat in dit proefschrift van belang zal blijken.

Er wordt in hierboven genoemde publicatie getwijfeld aan de verklaring van de negatieve SP, zoals die gegeven wordt door Goldstein, gezien de grootte van de hier afgeleide SP. Ook de zeer korte latentietijd zou in strijd zijn met de opvatting van Goldstein. Het valt genoemde onderzoekers op, dat de drempel voor de hier gebruikte stimulus van hoge frequentie lager is dan die behorend bij een lage frequentie, indien de afleiding uit de basale winding geschiedde. Er is hier, weliswaar nog in bedekte termen, sprake van een relatie tussen de grootte van de SP en de plaats in de cochlea. Bevreemdend is, dat in dit artikel niet meer gerept wordt over de positieve SP. Later, in de eigen experimenten, zal dit verschijnsel van het niet meer kunnen aantonen van de positieve SP bij een dergelijke hoge frequentie in de basale winding van de cochlea duidelijk worden.

Nu het bestaan van een SP uit de hiervoor aangehaalde publicaties toch wel zeer aannemelijk is geworden, werd er door Davis (1958) naar een hypothese gezocht, die een verband kon leggen tussen het elektrische verschijnsel in de cochlea en de mechanische bewegingen van de cochleaire scheidingswand, zoals deze experimenteel werden aangetoond door v. Békésy na uitvoerige theoretische en praktische overwegingen.

Het is bekend, dat een verplaatsing van de basilaire membraan een verandering van het rustpotentiaalverschil (RP) teweeg brengt. Deze beweging kan b.v. worden veroorzaakt door de spontane contracties van de m. tensor tympani, zoals zij bij de cavia voorkomen. Indien

de basilaire membraan naar de Scala Vestibuli toe buigt, wordt de RP groter. Buigt de basilaire membraan naar de Scala Tympani toe, dan gebeurt juist het tegengestelde met de RP.

Indien de bewegingen van de basilaire membraan snel en periodiek zijn is het onmogelijk om de op deze wijze verkregen veranderingen in de RP te onderscheiden van de CM.

v. Békésy (1951) vond bij uitgebreide proefnemingen, dat de CM evenredig was met de verplaatsing van de basilaire membraan. Davis stelt, dat de SP zowel als de CM veroorzaakt wordt door het uitbuigen van de ciliae op de haarcellen in een bepaalde richting. De ciliae van de haarcellen worden door hun bevestiging in de lamina reticularis gedwongen de bewegingen van de basilaire membraan te volgen. Een symmetrische trilling veroorzaakt dan de CM en een eenzijdige verplaatsing zal dan de SP opwekken. Deze eenzijdige verplaatsing zou dan veroorzaakt worden in het maximum van de lopende golfbeweging van de basilaire membraan. Daar het blijkt, dat de SP alleen ontstaat bij het aanbieden van geluidsstimuli van grote intensiteit, zou door de grotere beweging van de basilaire membraan er nu een longitudinale beweging in optreden. Bij lagere intensiteiten zou er juist een transversale beweging in het basilaire membraan overheersen. Dit zou dan tevens de alineariteit van de CM bij grotere geluidsintensiteiten verklaren.

Ook v. Békésy (1952) vond bij het mechanisch aandrijven van de basilaire membraan in de richting van de apex een negatief potentiaalverschil. Nog steeds is de positieve SP niet verklaard. Voor dit laatste probleem heeft Davis (1958) de volgende hypothese opgesteld.

Daar de negatieve SP het grootst is moet die worden opgewekt in die haarcellen, die het heftigst in beweging zijn. Volgens v. Békésy (1953) zijn dat de buitenste haarcellen, die bij een radiaire beweging het sterkst in beweging zijn. Deze radiaire beweging ontstaat als een vector van de longitudinale beweging. Tijdens deze longitudinale beweging ontstaat er bij de binnenste haarcellen een verticaal op de basilaire membraan gerichte kracht door de verschillende scharnierpunten van de basilaire membraan en de membrana tectoria, die boven elkaar liggen. Het is bekend, dat een statische drukverhoging van de Scala Media in de richting van de Scala Tympani een positief potentiaalverschil opwekt. Ook de verticale kracht op de binnenste haarcellen kan dus op deze wijze een positieve SP bewerkstelligen. De positieve SP zou hierdoor maar zeer klein zijn en alleen optreden bij zeer hoge geluidsintensiteiten. Davis c.s. (1950) en later Goldstein (1954) hebben altijd een vergroting van de negatieve SP onder anoxaemische toestanden van het proefdier gevonden. Door v. Békésy (1953) werd reeds aangetoond, dat de buitenste haarcellen minder gevoelig waren voor een verminderde O_2 spanning dan de binnenste haarcellen. Hier-

mede zou de vergroting van de negatieve SP worden verklaard. De positieve SP wordt nu volledig overheerst door de negatieve SP.

Indien men de voorgaande hypothese als juist aanneemt, volgt hieruit, dat de positieve SP zijn maximum moet vinden op die plaats waar de uitwijking van de basilaire membraan het grootst is. Het maximum van de negatieve SP daarentegen, moet men kunnen vinden op een plaats verder gelegen in de richting van de apex. Davis haalt als bewijs de proeven van Goldstein (1954) aan. Deze vond immers bij een afleiding uit de basale winding van de cochlea een verschillende polariteit bij het aanbieden van verschillende frequenties. Er werd bij een frequentie van 8000 Hz een negatieve SP, bij een frequentie van 2000 Hz geen SP en bij een frequentie van 500 Hz een positieve SP gevonden. Toch is dit niet geheel in overeenstemming met de plaats-theorie, daar men in de basale winding een hogere frequentie mag verwachten. Bij een frequentie van 8000 Hz zal er dan een zwak positieve SP moeten zijn of, door nivellering door de negatieve SP, in het geheel geen SP.

Davis schrijft nu aan de SP de volgende functie toe:

De negatieve SP zou een adequate prikkel zijn voor de zenuw, of zij zal tenminste de drempel van de zenuw verlagen. Zij kan een herhaalde ontlading van impulsen veroorzaken, evenals een voortdurende depolarisatie van een dendriet een herhaald afvuren veroorzaakt in de axon. Aan de positieve SP wordt een inhibitoire functie toegekend in verband met de ontlading van de zenuwvezels, omdat dit potentiaalverschil alleen zou optreden door middelmatige of sterke signalen, die aan de cochlea worden toegevoerd.

Deze suggesties omtrent de positieve en negatieve SP zijn nog steeds van kracht, daar geen der volgende onderzoeken op de essentie van deze denkwijze inbreuk heeft gedaan.

In 1958 geeft Davis in samenwerking met Deatherage, Eldredge en Smith een overzicht van de bevindingen in de vorige jaren omtrent de SP, aangevuld met enige recente onderzoeken en waarnemingen.

De meetopstelling en de plaats van afleiden uit de basale winding zijn nog steeds dezelfde gebleven, terwijl de oude apparatuur met de mogelijkheid van optellen en aftrekken van het afgeleide signaal nog in gebruik is.

De metingen worden nu verricht in de *Scalae Vestibuli* en *Media* met als vergelijkende scala de *Scala Tympani*, die dus door de onderzoekers tot elektrisch nulpunt is gemaakt.

De grootheden van de SP worden weer uitvoerig gemeten. Over de polariteit worden nog steeds dezelfde waarnemingen gedaan, alleen wordt nu gevonden, dat soms (bij het aanbieden van een toonpip van 7000 Hz) de negatieve SP begint met een positief gerichte piek. Indien

de aangeboden stimulus zijn volle kracht bereikt, wordt de SP weer negatief. De gemeten latentietijd wordt nog steeds zeer kort gevonden n.l. in de grootte-orde van 0,1 msec. Men concludeert hieruit, dat de CM en de SP op dezelfde manier worden opgewekt.

De drempel van de SP wordt weer aan een onderzoek onderworpen en men vindt, dat men niet over een drempel mag spreken, daar de afgeleide SP afhankelijk is van de toegevoerde geluidsstimulus.

Zeer belangwekkend is, dat men nu meer bewust heeft gezocht naar een relatie tussen de generatorplaats van de SP in de cochlea en de frequentie van het aangeboden geluidssignaal. Steeds in de basale winding gemeten vindt men weer de negatieve SP voor de hoge frequenties van 16000 Hz tot 4000 Hz, waarna langzamerhand de SP bij een aangeboden toonpip van 500 Hz tot positieve SP is geworden.

Hieruit blijkt nogmaals, dat de SP meer plaatsgebonden in de cochlea is dan de tezelfder tijd opgewekte CM.

Tenslotte: de negatieve SP, die nog steeds als de belangrijkste wordt gezien, neemt bij een dalende frequentie steeds meer af, zodat de positieve SP nu zeer waarschijnlijk overheersend wordt. Davis neemt hier zonder meer aan, dat de positieve SP onder alle omstandigheden constant blijft.

Een belangrijke relatie is nog de ingangs-uitgangs functie van de SP. Als eerste probleem doet zich het feit van de grootte-meting van de respectievelijke signalen voor. De meting van het ingangssignaal wordt door Davis niet verder uitgewerkt; om het resultaat hiervan goed vast te leggen moet er hier gewerkt zijn met een meetsonde in de uitwendige gehoorgang. Ook de meting van de amplitude van het afgeleide SP signaal levert grote moeilijkheden op door zijn dualistisch karakter. Men weet nooit geheel zeker of men niet een mengsel van de positieve en de negatieve SP meet. Het blijkt echter wel, dat bij lage geluidsintensiteiten, de positieve SP lager is dan de negatieve SP. Bij hogere intensiteiten zou de positieve SP de overhand krijgen.

Davis c.s. (1958) gingen ook de ingangs-uitgangsrelatie na van een cochlea, die vergiftigd was met streptomycine. Microscopisch bleken voornamelijk de buitenste haarcellen beschadigd te zijn, waarbij een voorkeur optrad voor de basale winding.

Er werd nu een lineaire functie tussen het aangeboden signaal en de grootte van de afgeleide negatieve SP gevonden. Hieruit werd geconcludeerd, dat de generatoren van de positieve SP zijn uitgevallen door de streptomycine vergiftiging, terwijl de generatorcellen van de negatieve SP niet gelaedeerd zijn. Duidelijk kwam echter tot uiting, dat in tegenstelling tot de CM, de negatieve SP een lineaire functie vertoonde bij een intensiteit van de aangeboden geluidsstimulus tot 130 dB, alhoewel er boven de 85 dB onzekerheid in de meting optrad. (De CM vertoont een maximum bij ongeveer 90 dB).

Nogmaals beschouwden Davis en zijn medewerkers de eventuele generatorplaats van de SP, omdat door de vergiftigingsproeven van het orgaan van Corti door middel van streptomycine, een nieuw licht werd geworpen op de functie der haarcellen (Davis, Deatherage, Rosenblut, Fernandez, Kimura en Smith, 1958). Streptomycine werd ingespoten in het middenoor van de cavia. Deze streptomycine diffundeerde naar de cochlea en beschadigde dan de buitenste haarcellen, voornamelijk in de basale winding. Na 4-7 dagen werd de SP uit de cochlea afgeleid. Indien de buitenste haarcellen waren geatrophieerd, hetgeen microscopisch na afloop van het experiment werd geverifieerd, had de SP slechts in geringe mate in amplitude ingeboet, terwijl de CM geheel was verdwenen. Alleen indien ook de binnenste haarcellen waren beschadigd, was de SP totaal verdwenen. Deze observaties sluiten geenszins uit, dat de buitenste haarcellen toch nog een functie bezitten in verband met de SP.

Davis c.s. stelden nu tien punten op over de SP. Vele van deze punten waren een herhaling van eerder gedane mededelingen, echter sommige punten waren in besliste tegenspraak met vroegere beweringen:

De negatieve SP wordt opgewekt in de binnenste haarcellen; een component van de negatieve SP eventueel opgewekt in de buitenste haarcellen wordt niet uitgesloten.

De negatieve SP is het voornaamste product van de binnenste haarcellen; indien deze ook een gedeelte van de CM leveren, kan dat niet worden uitgesloten. Dit laatste heeft men echter niet waargenomen.

De buitenste haarcellen wekken zowel de CM als de positieve SP op.

De buitenste haarcellen zijn gevoeliger voor anoxaemie dan de binnenste haarcellen.

Door deze inzichten verschillen Davis c.s. met de inzichten van v. Békésy niet alleen omtrent de mechanica van de cochlea, maar ook omtrent de gevoeligheid voor anoxaemie van de onderscheiden haarcellen. Davis c.s. bevestigen deze controverse, maar kunnen er geen verklaring voor geven. De laatste waarnemingen leveren ook geen directe bijdrage tot de oplossing van het stimulatieprobleem van de zenuwreceptoren in het orgaan van Corti en zij hebben de hypothese betreffende de opbouw van de negatieve en positieve SP en hun verhouding tot plaats en frequentie in de cochlea nog gecompliceerder gemaakt.

Een der laatste publicaties over de SP verscheen van de hand van Konishi en Yasuno (1963).

Daar de meeste uitkomsten omtrent de SP werden verkregen uit de basale winding van de caviacochlea, leek het onderzoekers wenselijk ook de andere windingen te onderzoeken met een groot aantal frequenties van de aangeboden geluidsstimulus. Zo was het eventueel mogelijk meer inzicht te krijgen over de plaats en de frequentie van de SP.

Allereerst werd met een microelectrode, naar analogie van de werkwijze van v. Békésy, door het ronde venster naar de Scala Media gegaan met het passeren van het orgaan van Corti. Men wilde op deze manier een inzicht krijgen over het verloop van de SP tijdens het passeren van de verschillende scalae. Ter contrôle van de plaats, waar men op een bepaald ogenblik met de punt van de microelectrode aangekomen was, werd met een ander versterkerkanaal, de RP gemeten. Bij het overschrijden van een grenslaag veranderde de RP van grootte en polariteit, zoals reeds in de inleiding werd uiteengezet.

Het verloop van de SP was nu als volgt:

Op het ronde venster bestond slechts een kleine SP, die gemeten werd als een negatieve verandering van de nullijn van de CM.

Bij het binnendringen in de Scala Tympani werd de amplitude van de SP groter met een maximum tot vlak voor het ogenblik, dat de microelectrode de basilaire membraan doorboorde. Toen veranderde de polariteit van de SP naar positief. De amplitude nam nu ook flink toe. Het gehele traject door de Scala Media bleef de amplitude en polariteit constant. Indien de electrode de membraan van Reissner doorboorde ontstond er geen verandering van polariteit, alleen liep de amplitude van de SP sterk terug.

Hetzelfde werd nu herhaald met als toegangsweg de stria vascularis. Het bleek, dat nu de afgeleide SP nog groter in amplitude was. Een verklaring was reeds gegeven door v. Békésy: de punt van de electrode stak in het eerste geval door de basilaire membraan heen en belemmerde hierdoor haar bewegingen.

Indien men de in het artikel geplaatste fotografische registraties beschouwt, valt het op, dat de CM zodanig het totaalbeeld overstemt, dat het problematisch is, wat nu de SP in het geheel is en hoe men deze in exacte getallen kan uitdrukken. Zelfs is het moeilijk iets te zeggen van de polariteit van de SP. Dit bezwaar blijft in het gehele artikel gelden.

Door het aanbrenge van electroden in de vier windingen van de cavia-cochlea, was het mogelijk voor elke winding de ingangs-uitgangs relatie te bestuderen bij het aanbieden van een geluidsstimulus van verschillende frequenties. Ook werd een registratie uitgevoerd van de relatie tussen de intensiteit en frequentie van de aangeboden stimulus en de polariteit en amplitude van de afgeleide SP. Er werd hier in navolging van Davis e.a. de basale winding gebruikt.

Het is jammer, dat de eerste serie metingen van de plaatsbepaling van de SP in het orgaan van Corti werden gedaan tegenover een referentie electrode in de nekmusculatuur, terwijl de laatste metingen in de verschillende windingen en in de basale winding werden gedaan tussen Scala Tympani en Scala Vestibuli. De resultaten worden nu moeilijk met elkaar vergelijkbaar.

Toch zijn de resultaten van één meting wel met elkaar te vergelijken en te beoordelen. Het bleek, dat in de basale winding de ingang-uitgangsrelatie voor de lage frequenties van de aangeboden geluidsstimulus niet dezelfde was als voor de hogere frequenties boven de 1000 Hz.

De positieve SP was voor de lage frequenties veel meer uitgesproken. De negatieve SP was daarentegen voor de hogere frequenties veel groter.

Nu werd in de verschillende windingen afgeleid en nagegaan hoe de polariteit was voor verschillende frequenties tussen 250 en 8000 Hz. Het bleek uit de gepubliceerde grafieken, dat in de basale en tweede winding, beginnend met een lage frequentie, de SP positief begon om dan bij ongeveer 1000 Hz van teken om te keren. Bij de derde en vierde winding daarentegen, begon de SP negatief bij de lage frequenties om dan van polariteit te wisselen bij ongeveer 1000 Hz. Onderzoekers leidden hieruit terecht af dat de geregistreeerde SP qua polariteit, afhankelijk is van de frequentie van de aangeboden stimulus in de vier windingen.

De metingen in de basale winding werden reeds gedaan door Goldstein (1954). Er werd door Konishi en Yasuno aan de waarnemingen over de basale winding niets essentieels toegevoegd.

De metingenreeks uit de vier windingen laat geen duidelijk verband zien tussen de verschillende windingen en de daarbij horende SP. Men zou verwachten, uit hetgeen Davis (1958) postuleerde, dat de omslagpunten in de vier windingen bij een verschillende frequentie zouden liggen. In deze waarnemingen blijkt hier niets van, integendeel, heel opmerkelijk is de constantheid van het omslagpunt, dat schommelt tussen de 1000 Hz en de 2000 Hz. In de discussie van het artikel geven de onderzoekers toe, dat zij geen adequate verklaring hebben voor het gedrag van de afgeleide SP in deze experimenten.

Het grote bezwaar van het artikel blijft dat uit de bijgevoegde fotografische registraties niet valt op te maken, hoe de polariteit en de intensiteit van de SP konden worden gemeten.

Uit publicaties van anderen, die weliswaar niet strikt over de SP handelen, is nog wel informatie te putten.

Het gaat veelal om experimenten, die werden opgezet om alleen uitwendige oorzaken op het verloop van alle cochleapotentiaalen te bestuderen.

Zo gingen Butler, Konishi en Fernandez (1960) de invloed van onderkoeling na op het verloop van de cochleapotentiaalen. Belangwekkend is uiteraard het verloop van de SP onder deze fysiologisch abnormale omstandigheden. Het bleek de onderzoekers, dat, indien men de lichaamstemperatuur met stappen van 5° C verlaagde, de SP een on-

verwacht verloop had. Bij de eerste 5° C temperatuursdaling, trad er een vergroting van de afgeleide SP op, terwijl bij een verdere 5° C temperatuursdaling de amplitude iets lager werd dan de beginwaarde.

Dit was in tegenstelling tot de eveneens afgeleide CM en de AP, die vrij regelmatig in amplitude afnamen, indien de temperatuur van het proefdier werd verlaagd.

Genoemde onderzoekers vinden dit gedrag van de SP een steun voor de theorie van Davis c.s., dat de positieve SP en de negatieve SP in verschillende haarcellen worden opgewekt. De buitenste haarcellen, verantwoordelijk voor de positieve SP, zouden eerder uitvallen dan de binnenste haarcellen, vandaar de aanvankelijke vergroting van de amplitude. Zij toonden nogmaals een grafiek van de ingangs-uitgangs relatie van zowel de negatieve SP als de CM en de AP. Opvallend is het lineaire verloop van de negatieve SP tot zelfs zeer hoge geluidsintensiteiten. De CM vertoont weer een duidelijk maximum bij ongeveer 85 dB. Verder blijkt, dat de negatieve SP en de AP weer een opvallend gelijke curve vertonen, qua helling. (Bij de AP werd alleen de N1 top gemeten).

Reeds in metingen van Davis, Deatherage, Rosenblut, Kimura, Fernandez en Smith (1958) bleek deze relatie tussen de SP (negatieve vorm) en de AP.

Aansluitend hieraan werd door Rice en Shinaberger (1961) een onderzoek gedaan omtrent de anoxaemie van de cochlea en de invloed daarvan op de verschillende cochleapotentiaalen.

Te beginnen met de negatieve SP blijkt, dat reeds 2 à 3 sec. na het inzetten van de anoxaemie, die werd bereikt door de a. cerebellaris inferior onder de microscoop af te klemmen, de amplitude zeer snel daalde tot het nulniveau zonder van polariteit te veranderen. Dit laatste is in tegenspraak met de eerder gedane waarnemingen van Davis c.s. en Goldstein.

Ook de andere potentiaalen reageerden op nagenoeg dezelfde wijze bij het ophouden van de bloedvoorziening van de cochlea.

Bij het weer op gang brengen van de bloedvoorziening keerde de negatieve SP weer terug met een iets grotere amplitude dan voorheen. Onderzoekers geven geen verklaring van dit phenomeen, het past echter toch wel in het beeld, dat door Davis c.s. hieromtrent werd gevormd. De positieve SP zou nu uit de som SP zijn verdwenen, zodat de negatieve SP zijn maximale waarde laat registreren. Echter werd door Davis c.s. een duidelijk en constant omkeren van de polariteit van de SP van negatief naar positief gezien, dit werd in latere publicaties van anderen niet meer waargenomen.

Ook de invloed van drukveranderingen in de cochleavloeiostoffen op de cochleapotentiaalverschillen werd bestudeerd (Butler en Honrubia, 1963).

Zij zochten vooral een verband tussen de RP en de negatieve SP. Uit de inleiding van hun publicatie blijkt, dat de stria vascularis als energie leverancier voor de RP optrad maar niet in staat was om deze RP te variëren.

Uit de voorgaande proeven van Davis c.s. blijkt, dat de SP verandert indien men de druk in de Scala Tympani verhoogt.

Ook blijkt uit het werk van Tasaki en Spyroupolos, zoals reeds in de inleiding werd beschreven, dat een ernstige beschadiging van het orgaan van Corti geen invloed heeft op de grootte van de RP. Een hydrostatische druk werd door middel van een glaspipet, die gestoken was in de Scala Tympani of Vestibuli, daarin overgebracht. Aan de glaspipet was een in hoogte variabele waterkolom aangebracht, zodat de druk in mm water kon worden afgelezen. (Frequentie geluidsstimulus 4000 Hz).

Eerst werden waarnemingen gedaan bij normale caviae. Indien de druk spronggewijs werd verhoogd met 10 mm water, zag men zowel de RP als de SP tijdens elke sprong, gedurende ongeveer 3 sec. in amplitude toenemen. Na deze drie sec. kwamen beide potentialen weer op hun uitgangspunt terug. Indien de druk zeer hoog werd opgevoerd werden alle potentiaalverschillen, behalve de RP, iets kleiner, daar waarschijnlijk de basilaire membraan dan wat geremd werd in haar uitslagen. Het weer terugkomen na drie sec. op de oorspronkelijke uitgangswaarde houdt verband met de tijd, die nodig is om de druk te doen afvloeien door het helicotrema. Deze waarnemingen werden herhaald bij dieren met een anoxaemie en bij dieren, die een degeneratie hadden van het orgaan van Corti. Indien de anoxaemie enige tijd werd volgehouden dan werd de SP lager en daarmee ook de procentuele invloed van de drukverhoging. Dit feit was reeds langer bekend door de proeven van Davis, c.s., die de invloed van anoxaemie en veneuse obstructie nagingen op de cochlea van de cavia.

Bij dieren vergiftigd met kanamycine, bleek er in de basale afleiding geen reactie meer te zijn. De apicale winding gaf nog wel reactie op geluidsstimulus en drukverhoging. Dit komt goed overeen met de histologische waarnemingen, daar vooral de basale winding geleedeerd wordt bij de kanamycine vergiftiging. In beide gevallen werd wel een normale relatie gevonden tussen de RP en de drukverhoging.

De enige conclusie, die de onderzoekers durven te trekken is, dat de verhoging van de SP tijdens de drukverhogingen immer gepaard gaat met een verhoging van de RP. Een uitsluitsel omtrent de invloed van de haarcellen in het orgaan van Corti op de RP kon wederom niet duidelijk worden gegeven, alhoewel er sterke aanwijzingen zijn.

HOOFDSTUK III

PROBLEEMSTELLING

Uit de hiervoor beschreven experimenten van Davis met vele andere werkers, is men gekomen tot de hypothese, dat men de SP moet opgebouwd denken uit twee componenten, te weten: een positieve en een negatieve. Verder werd aannemelijk gemaakt, dat de positieve SP de meest gevoelige is voor metabolische veranderingen in de cochlea, zoals de gevolgen van anoxaemie, afkoeling, enz.

Met deze gegevens heeft men een tweeledige generatorplaats in het orgaan van Corti aangenomen. Aanvankelijk is de binnenste haarcel als generatorplaats van de positieve SP aangewezen, later hebben Davis c.s. hun inzichten gewijzigd en zij achten thans de buitenste haarcellen de meest aangewezen generatorplaats voor de positieve SP. Omdat de positieve SP het meest kwetsbare deel van de totale SP is, wordt er een sterk plaatsgebonden functie aan toe gekend, terwijl aan de negatieve SP, die veel constanter aanwezig is, een algemeen reageren van de cochlea op de aangeboden stimulus wordt toegedacht.

Steeds wordt door alle onderzoekers gesuggereerd, dat er een verband moet zijn tussen de verhouding van de negatieve en positieve SP, de frequentie van de aangeboden stimulus en de receptorplaats op de basilaire membraan, zonder daar echter een experimenteel bewijs voor te leveren.

Door v. Békésy is reeds aannemelijk gemaakt, dat bij een bepaalde frequentie van de aangeboden geluidsstimulus een plaats op de basilaire membraan hoort, die door de lopende golfbeweging een maximale uitslag vertoont.

Indien men, met voorgenoemde auteurs, er van uitgaat, dat de SP (hetzij positief, hetzij negatief) door de beweging van de cochleaire scheidingswand daarin gegenereerd wordt, zou het zin hebben om precies na te gaan, op welke wijze het ontstaan van de SP gebonden is aan frequentie en plaats in de cochleaire scheidingswand, om daarmee ook eventueel te komen tot een betere differentiatie tussen de positieve en negatieve waarde van de SP. Daartoe zullen in de volgende bladzijden proeven worden vermeld, die het mogelijk maken uit de vier windingen van de caviacochlea de potentiaalverschillen, waaronder de SP, af te leiden, electricisch te versterken en fotografisch vast te leggen van het scherm van een oscilloscoop, onder verschillende condities, die tenslotte opheldering zullen geven over het wezen van de SP.

HOOFDSTUK IV

METHODIEK DER EXPERIMENTEN

A. Keuze van het proefdier.

Bij de keuze van het proefdier is het van het grootste belang, dat men met de metingen een aansluiting vindt op wat voorgaande onderzoekers op hetzelfde terrein met gebruikmaking van hetzelfde proefdier hebben gevonden.

De keuze van het proefdier is in sterke mate afhankelijk van de vraagstelling. Vooral indien men vergelijkingen wenst te trekken met het gehoororgaan van de mens, is de keuze van een proefdier in strikt physiologische zin beperkt.

Het blijkt dan, dat slechts de kat, de cavia en soms het konijn in aanmerking komen.

De kat heeft als groot voordeel, dat de bulla tympanica relatief het grootst is van de voor dierexperimenten in aanmerking komende dieren. Tonndorf (1952) vond de chirurgische benadering van de cochlea bij de kat het eenvoudigste en bij de hond het moeilijkste vanwege de zeer diepe ligging van de cochlea in de schedel. Ook Galambos, Rupert, Tasaki, Schuknecht, Lindsay en vele anderen gebruikten de kat als proefdier. Dit dier biedt door de mogelijkheden van het afnemen van een audiogram en het aanbrengen van een blijvende electrode in de nis van het ronde venster het voordeel, dat men de cochleafunctie gedurende langere tijd kan blijven controleren. Bij de kat heeft men tot dusverre alleen de CM, de AP en de hogere zenuwbanen bestudeerd.

De SP werd tot op heden alleen bij de cavia geregistreerd, zodat het alleen al om deze reden aangewezen was de cavia als proefdier te kiezen, indien men een vergelijkbaar resultaat met voorgaande onderzoeken wenste te waarborgen.

De cavia biedt door het vrijliggen van de cochlea in de middenoorholte grote voordelen bij het maken van de wel zeer kleine boorgaten in de verschillende windingen. Door de open ligging van de cochlea is het manipuleren met de zeer dunne electrode, de doorsnede ligt tussen de 50 en 100 μ , beter uitvoerbaar. Een zeer groot voordeel is de uitgebreide anatomische kennis van de caviacochlea, waaraan Fernandez (1951, 1952), Perlman en Kimura (1955) en Smith (1957) vele onderzoeken hebben gewijd. Het juist plaatsen van de elektroden staat daarmee in direct verband.

De cavia heeft veel bijgedragen tot de ontwikkeling van de moderne electro-physiologie van de cochlea.

Tasaki (1954) paste bij de caviacochlea voor de eerste maal de microelectrode techniek toe.

v. Békésy (1952) gebruikte de caviacochlea om met behulp van microscoop en spleetlamp de golfbewegingen van de basilaire membraan te bestuderen.

Davis, c.s. (1950) toonden in de caviacochlea voor de eerste maal de SP aan, ook alle daaropvolgende waarnemingen omtrent de SP werden gedaan bij de cavia.

De nadelen van de cavia als proefdier zijn gering en beperken zich hoofdzakelijk tot een zeer wisselend reageren op de toegediende narcosemiddelen. Over het algemeen is de cavia zeer moeilijk in een zodanige narcosediepte te brengen, dat de ademhaling nog goed is, terwijl het dier rustig genoeg is om de fijne metaalelectroden aan te brengen in de cochlea.

B. Operatietechniek en Narcose.

Voor het dierexperiment werd gebruik gemaakt van jonge caviae, die een gemiddeld gewicht hadden van 400 gram.

Er werd gelet op een goede conditie en op een normaal gedrag in de kooi alvorens de dieren tot het experiment werden toegelaten.

Zeer belangrijk was het na te gaan of de dieren over een goede gehoorscherpthe beschikten, daartoe werd de oorschelpreflex volgens Preyer toegepast. Bij een plotseling hard geluid wordt een trekken van de oormusculatuur geconstateerd.

Grote problemen levert de narcose van de cavia op. De tolerantiebreedte voor de verschillende narcotica is over het algemeen zeer smal en wisselend van dier tot dier.

Aanvankelijk werd, met matig succes, scopolamine gegeven als premedicatie, waarna verder werd gegaan met een aether/lucht mengsel. Het is op deze wijze wel mogelijk om de dieren in narcose te krijgen, maar de diepte is maar gering, terwijl bij het opvoeren van de aether in het gasmengsel, reeds spoedig ademhalingstilstand optrad. Er werd daarom omgezien naar een narcosemiddel, dat over een langere tijd een zekere narcosediepte kon aanhouden, zonder dat een ademhalingstoornis was te vrezen. Het beste voldeed, na een praemedicatie met scopolamine, de intraperitoneale toediening van een barbituraat. Bij de hier beschreven dierexperimenten werd gebruik gemaakt van het handelspreparaat Eunarcon, dat veelvuldig in de diergeneeskunde wordt gebruikt.

Nu was het mogelijk om de tolerantie eenvoudig vast te stellen door in een tijdsverloop van een kwartier steeds 0,1 cc van het barbituraat in te spuiten. Het bleek, dat onafhankelijk van het lichaamsgewicht, de in te spuiten hoeveelheid met een factor 2 kon variëren. Indien te veel werd gegeven, trad zeer spoedig een ademhalingstilstand op. In de hier beschreven dierproeven werd dan ook steeds een tracheaopening

gemaakt om snel te kunnen overgaan op een kunstmatige ademhaling door middel van een tracheacanule. Een half uur na het op gang komen van het spontane ademen werden de experimenten voortgezet. De in de meetserie opgenomen dieren hebben echter geen enkele vorm van ademhalingsstilstand gehad, deze selectie werd toegepast om op generlei wijze een cochleabeschadiging door een eventuele anoxaemie te riskeren.

Bij de aethernarcose kwam het veelvuldig voor dat voor de ademhalingsstilstand een hartstilstand was opgetreden. Dit werd met de barbituraatnarcose nimmer meer gezien. Soms werd indien de ademhaling over langere tijd onregelmatig bleef, intraperitoneaal Micoren gegeven. Dit herstelde in bijna alle gevallen het normale ademrythme.

Het is zaak bij de intraperitoneale toediening, dat de vloeistofinjectie nauwkeurig in de intraperitoneale ruimte terecht komt en niet b.v. in een darm, daar er in dat geval later een extra hoeveelheid barbituraat in omloop komt met de mogelijkheid van een ademhalingsstilstand op het ogenblik, dat de experimenten in volle gang zijn.

Het is zaak de narcosediepte zo gering mogelijk te doen zijn, daar het blijkt, dat elk narcoticum in meer of mindere mate een depressieve uitwerking heeft op de cochleapotentiaalverschillen (Legoux en Moulon-guet, 1957). Alhoewel de SP niet in hun waarnemingen werd betrokken, mag men wel aannemen, dat deze in dezelfde mate als de andere potentiaalverschillen wordt onderdrukt.

Nadat het proefdier voldoende diep in narcose is, wordt het ruggelings opgespannen op een schuivormige operatietafel van aluminium. De poten van het dier zijn bevestigd in metalen houders, terwijl de bovenkaak door middel van een rubber buisje tegen de onderlaag wordt aangetrokken. Op deze wijze is het dier zeer goed gefixeerd, hetgeen wegens het aanbrengen van de zeer fijne elektroden een eerste vereiste is. Een belangrijk onderdeel van de operatietafel is de elektrische verwarming hiervan. Het bleek, dat het dier in narcose niet in staat is om de eigen lichaamstemperatuur te handhaven, dit leidde tot een vroege dood van het proefdier. Verder heeft afkoeling een nadelige invloed op de SP, zoals reeds in voorgaande bladzijden werd beschreven (Butler, c.s.).

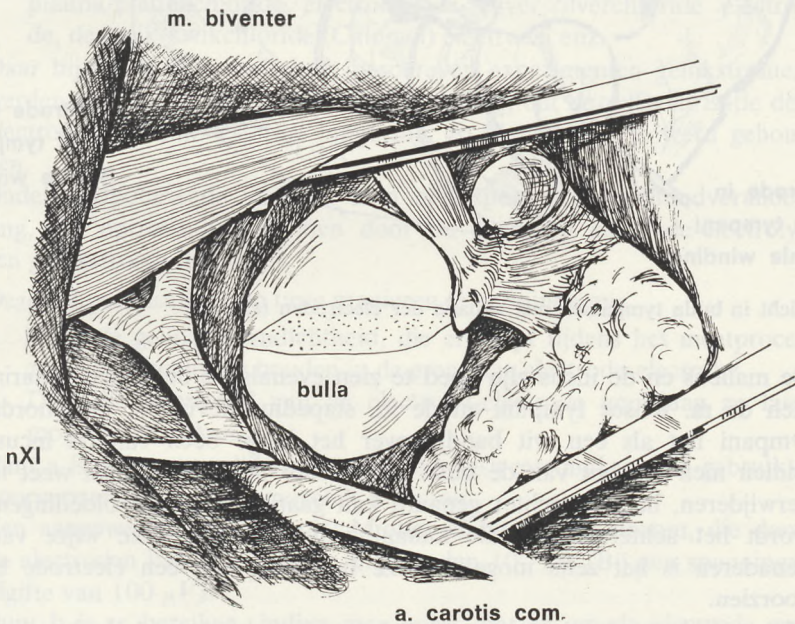
Door de mogelijkheid de lichaamstemperatuur op peil te houden, hetgeen met een elektrische thermometer anaal werd gecontroleerd, was het mogelijk het dier vele uren lang in leven te houden.

Als toegangsweg tot de cochlea van de cavia werd de bulla tympanica vanuit de hals van het dier vrijgelegd. Er werd met een schaar een groot gedeelte van de vrij los op de onderlaag bevestigde huid weggeknipt, zodat de er onderliggende structuren goed konden worden overzien.

De lobben van de gl. parotis werden opzijgeklapt en de m. sterno-

hyoideus werd doorgeknipt, zodat de trachea over een groot gedeelte vrij kwam te liggen. In de trachea werd een venster geknipt, omdat de normale ademweg over een langere tijdsperiode meestal insufficient wordt.

Voorzichtig werd nu ter plaatse van de kaakhoek langs de m. masseter naar beneden geprepareerd, totdat het puntje van de proc. styloideus zichtbaar werd. Nu werd een spreider geplaatst, rostraal van de proc. styloideus en tussen de m. masseter enerzijds en de musculatuur boven de wervelkolom anderzijds. Door te spreiden kwam over het algemeen de bulla tympanica reeds à vue. De spreider werd nu in de richting van de bulla verplaatst, zodanig, dat de tanden lateraal de m. biventer, ontspringend van de proc. styloideus, opzijhielden en mediaal, vlak boven de wervelkolom werden geplaatst. Door in deze situatie te spreiden werd het periost over een groot gedeelte van de bulla tympanica zichtbaar. Soms was het nodig om de m. biventer door te snijden en de proc. styloideus te verwijderen om een beter overzicht te verkrijgen van de bulla tympanica.

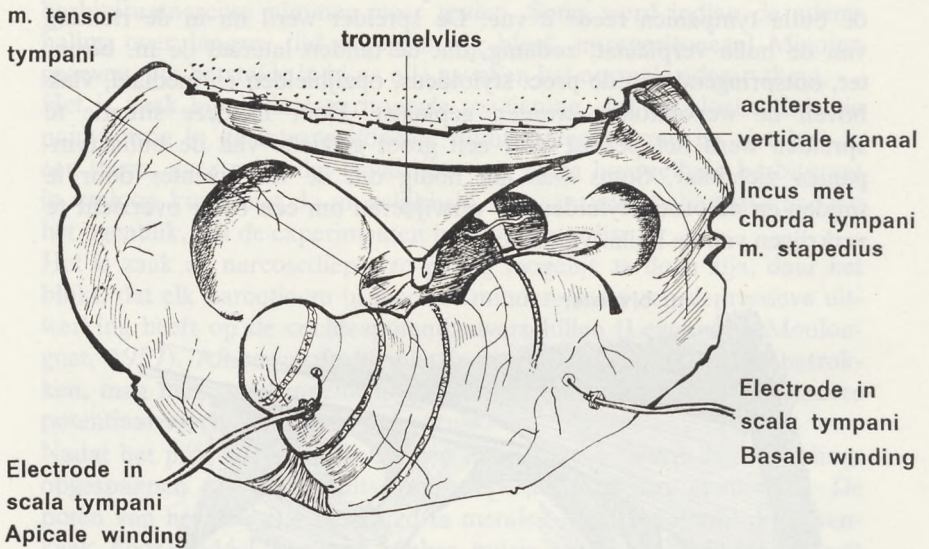


Zicht op bulla tympanica (cavia).

Na het verwijderen van het periost van de bulla, werd met een zeer fijne tandartsenboor een gleuf geboord in het bot van de bulla, waarna het bot kon worden weggeknabbeld.

De middenoorstructuren worden dan toegankelijk, maar vooral de

cochlea, die tegen de mediale wand van de bulla is bevestigd, is nu gemakkelijk toegankelijk om de elektroden in de verschillende windingen te plaatsen. Een opmerkelijk feit zijn de spontane contracties van de *m. tensor tympani*, die het goed zichtbare trommelvlies naar binnen doen bewegen en daarmee de aan het trommelvlies bevestigde keten van middenoorbeentjes. De stapes is, behalve een randje van de kop, niet te zien, daar deze schuil gaat onder de ver uitbochtende basale winding.



Zicht in bulla tympanica met situatie der elektroden (cavia).

De malleus en de incus zijn goed te zien evenals de botnissen, waarin zich de *m. tensor tympani* en de *m. stapedius* bevinden. De chorda tympani ligt als een wit bandje over het lange been van de incus. Indien men het bot van de bulla nog verder lateraal caudaal weet te verwijderen, hetgeen echter gepaard kan gaan met heftige bloedingen, wordt het achterste verticale kanaal zichtbaar. Met deze wijze van benaderen is het zelfs mogelijk deze booggang van een elektrode te voorzien.

Met nadruk wordt erop gewezen, dat geen enkel vat werd afgebonden, zodat geen enkele verandering werd teweeggebracht in de bloedvoorziening van de cochlea.

C. Elektroden en hun fouten.

In het begin der electrophysiologie werd aan de afleidende elektrode slechts geringe zorg besteed. Over het algemeen werd alleen geteld op

chemische en mechanische eigenschappen, terwijl de elektrische eigenschappen vaak werden veronachtzaamd.

Chemisch was het van belang, dat er geen oxydatie kon optreden en dat de electrode geen vergiftigende werking uitoefende op het weefsel, waarin gemeten werd.

De elektroden werden daarom veelal van een edel metaal vervaardigd, waartoe meestal platina werd genomen.

Later kwamen nog zilver en de edelstaallegeringen in aanmerking, zoals nikkelchroom verbindingen.

Van groot belang is het feit of het metaal tot een fijne draad getrokken kan worden tot een diameter van 0,05 mm. Met de nikkelchroom verbindingen trad dan wel brosheid op.

Men kan de elektroden indelen in twee electrochemische groepen:

- a. De groep der metaalelektroden zoals Pt, Ag, Ni Cr legering enz.
- b. De groep der „niet polariseerbare” elektroden; dat zijn elektroden, die voorzien zijn van een mantel, bestaande uit een slecht oplosbaar zout van het dragermateriaal. Als voorbeelden gelden: de platina/platinachloride electrode, de zilver/zilverchloride electrode, de kwik/kwikchloride (Calomel) electrode, enz.

Daar bij de in dit proefschrift beschreven experimenten gelijkstromen werden gemeten in de cochlea, was het nodig, dat de zelfpolarisatie der elektroden, in hun waterige omgeving, zo klein mogelijk werd gehouden.

Onder zelfpolarisatie verstaat men een spontane weerstandverandering, die optreedt indien men door de overgang electrode-electrolyt een gelijkstroom laat lopen.

Deze zelfpolarisatie is op twee manieren te verminderen:

- a. Door de gelijkstroomdichtheid, die er loopt tijdens het meetproces zo klein mogelijk te houden in de grenslaag electrode-electrolyt.
- b. Door de weerstand van de elektrolyt-electrode grenslaag zo laag mogelijk te maken.

Punt a is te verwezenlijken door de ingangsweerstand van de gebruikte voorversterkers zo hoog mogelijk te kiezen.

Een aangewezen waarde is 10 M.ohm of hoger. De stroom, die door de elektroden kan lopen is dan kleiner dan $10^{-9} \mu\text{A}$ (Bij een spanningsafgifte van $100 \mu\text{V}$).

Punt b is te bereiken, indien men zorgt, dat er om de electrode een constante ionenconcentratie van het electrode-ion aanwezig is. Om dit te bereiken werd van een niet polariseerbare gechlorideerde zilverelectrode gebruik gemaakt.

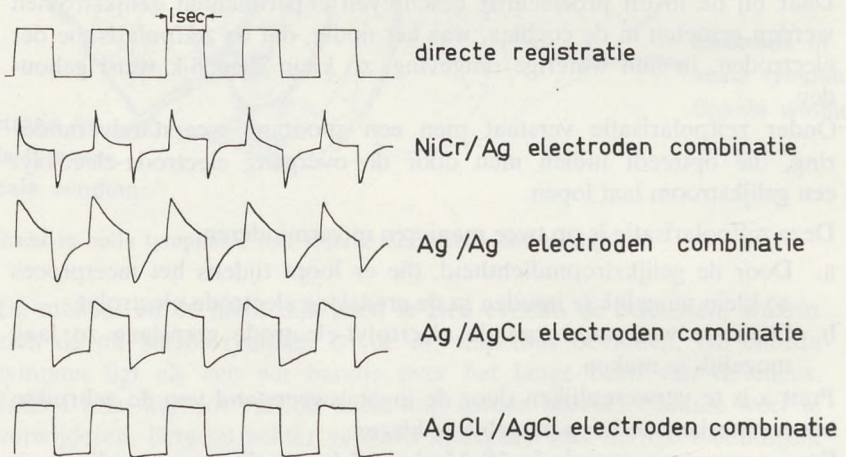
Daar de oplossingsdrang van de vroeger veel gebruikte zilverelectrode zeer gering is ($K_{\text{Ag}} = 10^{-18}$), zal de C_{Ag^+} , die moet dienen voor het ladingstransport, na het eerste ogenblik van de stroomdoorgang zeer

snel tot nul dalen, daar er geen snelle aanmaak van het Ag^+ mogelijk is. Indien men echter uitgaat van het slecht oplosbare zout AgCl dat als mantel om de zilverelectrode is aangebracht, dan is de oplossingsdrang van de AgCl veel groter. Er zal zich een bufferende grenslaag om de elektrode vormen van Ag^+ , die in stand wordt gehouden door het evenwicht $\text{AgCl} \rightleftharpoons \text{Ag}^+ + \text{Cl}^-$.

Om deze bewering in de praktijk te toetsen, werd een proefopstelling gemaakt, waarbij de in dit proefschrift gebruikte opstelling werd nagebootst.

In een cuvette gevuld met physiologische zoutoplossing werden twee elektroden gebracht, die verbonden waren met een blokgenerator. Met dit instrument werd een blok van één seconde en een amplitude van $200 \mu\text{V}$ gestuurd door de physiologische zoutoplossing.

In de cuvette was ook het elektrodenpaar aanwezig, dat onderzocht werd. Om een gunstige vergelijking te krijgen met de later te gebruiken versterkertechniek, werd een versterker gebruikt met een ingangswaarde van $1 \text{ M}\cdot\text{ohm}$ (Offner DC versterker). Door nu verschillende elektroden combinaties te gebruiken, kon de invloed van de elektroden op het uiteindelijk geregistreerde signaal worden nagegaan.



De verschillende elektroden combinaties vergeleken. Duidelijk ziet men bij het AgCl/AgCl elektrodenpaar de goede weergave van de toegevoerde blokspanning. Polarisatieverschijnselen zijn nagenoeg afwezig.

Er werd gebruik gemaakt van de volgende elektroden paren:

- a. Zilverelectrode tegen Nichroom-elektrode.
- b. Zilverelectrode tegen zilverelectrode.
- c. Gechloreerde zilverelectrode tegen zilverelectrode.
- d. Gechloreerde zilverelectrode tegen gechloreerde zilverelectrode.

In geval a werd de oorspronkelijke blokspanning volledig gedifferentieerd, zodat van de oorspronkelijke vorm van de blok niets meer overbleef. In geval b was er nog van een duidelijke differentiatie sprake, alhoewel beduidend minder dan in geval a. In geval c was er slechts sprake van een geringe differentiatie, terwijl in geval d de toegevoerde blokspanning nagenoeg ongeschonden werd weergegeven. Ter verificering werd ook nog de blokspanning geregistreerd, indien deze zonder tussenkomst van de fysiologische zoutsolutie werd geregistreerd door de Offnerschrijver.

Het is uit voorgaande waarnemingen duidelijk, dat door een verkeerde electrode keuze, de registratie van een gelijkstroomverschijnsel in de cochlea totaal mislukt. Jammer genoeg werd de eerste registratie van de SP door Davis (en anderen) met gewone metaalelectroden, die een grote zelfpolarisatie bezitten, uitgevoerd. De gevonden waarnemingen zijn daardoor reeds zeer discutabel geworden. Een gelukkige omstandigheid is, dat de polarisatie wel enigszins afneemt als met korte pulsen wordt gewerkt (< 100 msec.).

Uit het bovenstaande blijkt, dat de keuze van de in de volgende experimenten gebruikte elektroden geheel bepaald was.

Als afleidende electrode werd een gechloteerde zilverdraad gebruikt van 0,07 mm doorsnede, terwijl als massaelectrode een gechloteerde zilveren plaat werd genomen van ongeveer 1 cm bij een 0,5 cm, een vorm, die het op eenvoudige wijze toeliet deze massaelectrode tussen de vezels van de halsmusculatuur te schuiven.

De afleidende electrode had een lengte van ongeveer een 0,5 cm, het uiteinde was aan een koperdraad gesoldeerd, die op zijn beurt weer was bevestigd aan de electrodedrager.

Op deze wijze werd een soepele electrode verkregen, die aan alle electrochemische eisen voldeed.

D. Anatomie van de cochlea in verband met de plaatsing van de elektroden.

De anatomie van de cochlea in het algemeen en die van de caviacochlea in het bijzonder, werd reeds uitvoerig onderzocht door Wever, Kimura en Perlman, Fernandez, Hilding, Mygind, Smith enz. Het zou te ver voeren om op deze plaats nogmaals diep op de anatomie in te gaan. Wel belangrijk zijn de afmetingen van de cochlea, daar deze een belangrijke plaats innemen in het onderzoek van de dynamische verhoudingen van de cochlea.

Wever (1949) heeft reeds in zijn boek „Theory of Hearing” waardevolle gegevens verzameld over de cochlea van de mens. De afmetingen van de cochlea van de cavia werden door Fernandez in 1952 gepubliceerd.

Er werden door Fernandez van de gefixeerde cochlea coupes gemaakt

in vlakken evenwijdig aan de hartlijn van de modiolus, ook werden coupes gemaakt loodrecht op de voorgaande.

Met behulp van deze coupes werden de volgende belangrijke onderdelen van de cochlea gemeten: De breedte en dikte van de basilaire membraan langs haar gehele lengte, de breedte van de lamina spiralis ossea, de breedte van het kanaal van Rosenthal, de oppervlakte der beide vensters en de doorsneden van de verschillende scalae.

Allereerst enige gegevens over de basilaire membraan:

De totale lengte hiervan is 18,8 mm met een variatie van $\pm 0,5$ mm. De lengte van de vier onderscheiden windingen zijn te beginnen met de basale winding 8,5 mm, 4,8 mm, 3,4 mm en 2.1 mm. De breedte van de basilaire membraan, gemeten tussen de ophanging aan het lig. spirale en de habenula perforata, bedraagt ongeveer 0,15 mm met een maximum van 0,25 mm in het midden van de apicale winding.

Door Fernandez werd deze meting vooral belangrijk geacht in verband met het deelnemen van dat gedeelte aan het algemeen trillingspatroon van de basilaire membraan. Bij de mens blijkt de basilaire membraan een factor 2,5 aan de apicale winding breder te zijn dan aan de basale winding.

De dikte van de basilaire membraan is in het basale gedeelte het grootst n.l. $7,4 \mu$; dit neemt geleidelijk af naar de apicale winding waar de dikte nog maar $1,3 \mu$ is (dit is gemeten met uitsluiting van het orgaan van Corti).

Om een indruk te krijgen van de SP in de verschillende windingen van de cochlea moesten daartoe de hiervoor beschreven elektroden in de windingen worden geplaatst.

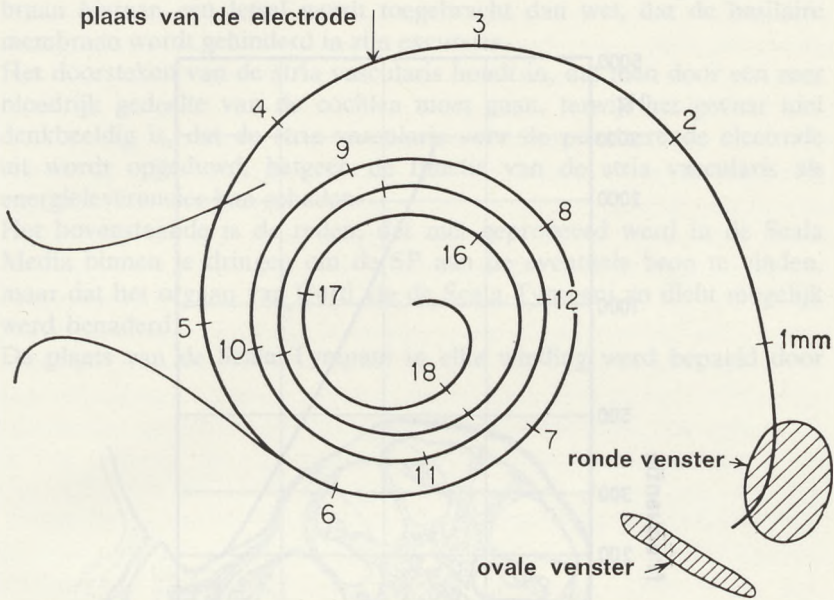
Uit de metingen van Fernandez kon worden nagegaan, hoe ver de denkbeeldige plaats op de basilaire membraan verwijderd was van het ronde venster, indien men aanneemt, dat het betreffende boorgat gemaakt moest worden op één derde gedeelte van elke winding, gerekend, vanaf het begin van de winding.

Het boorgat in de basale winding lag dan op $\frac{1}{3}$. $8,5 = 2,8$ mm gerekend vanaf het ronde venster. (De boorgaten werden bij de hierna beschreven experimenten altijd in de Scala Tympani aangebracht). Voor de tweede winding was dit $8,5 \text{ mm} + \frac{1}{3}$. $4,8 \text{ mm} = 9,1$ mm. Voor de derde winding werd op deze manier 14,4 berekend, terwijl voor de apicale winding 16,4 mm werd gevonden.

Deze laatste gegevens zijn uiteraard globaal en zullen aan een flinke spreiding onderhevig zijn. Belangrijk is echter, dat men georiënteerd is omtrent de plaats van het boorgat en de afstand van het ronde venster tot de onderzochte plaats op de basilaire membraan.

Door v. Békésy werden dergelijke metingen over de lengte van de basilaire membraan reeds in 1944 gepubliceerd. Ook werd een schema

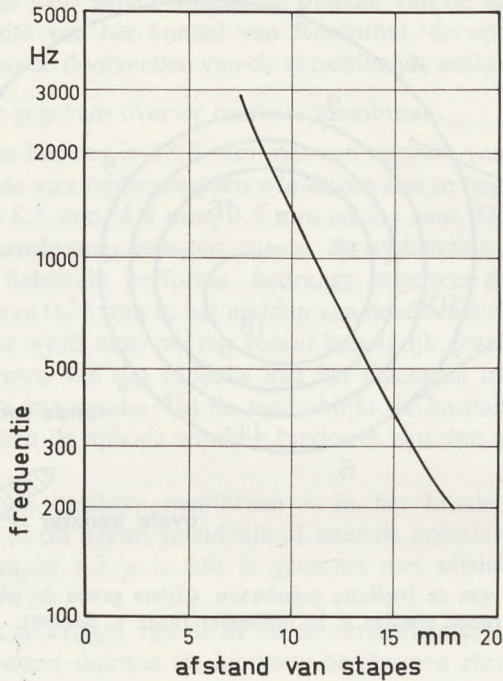
van de windingen van de caviacochlea opgesteld, dat in grote trekken overeenkomt met de waarden door Fernandez gevonden.



Spiraal diagram van de basilaire membraan. Cijfers geven de afstanden aan gerekend van het ronde venster af in milimeter (naar v. Békésy).

Door v. Békésy (1952) werd microscopisch de beweging van de basilaire membraan bij de cavia nagegaan, tijdens het aanbieden van een zuivere toon. Deze toon was meestal van hoge intensiteit. Er werd door een gat in de benige wand van de 2e en 3e winding van de cochlea gekeken, door de membraan van Reissner. De amplitude van de basilaire membraan werd bekeken met behulp van een microscoop met een vergroting van 140 maal. v. Békésy rekende uit, dat de amplitude voor zuivere tonen tussen 300 en 1500 Hz met een intensiteit van $3 \cdot 10^3$ dyne/cm² gegeven, onder de microscoop 0,4 mm was. De intensiteit en de amplitude zijn in gemiddelde waarde gegeven, zodat de maximale amplitude nog een factor $\sqrt{2}$ groter is dan 0,4 mm. Er zijn beperkingen aan deze methode. Bij hoge frequenties zijn de bewegingen van de zilverpartikels op de basilaire membraan zo gering, dat geen amplitudemeting meer kan worden uitgevoerd. Bij de lage frequenties, onder de 200 Hz, fungeert het helicotrema als een lek voor de hevige vloeistofbewegingen. Verlaging van de frequentie van de aangeboden stimulus geeft dus geen veranderingen aan het beeld, dat gevormd was bij 200 Hz.

Toch was het in het frequentiegebied tussen de 200 en 3000 Hz mogelijk een plaats van maximale beweging van de basilaire membraan vast te stellen.



Posities der punten van maximale beweging langs de basilaire membraan (naar v. Békésy).

Deze waarnemingen zijn ondanks het feit, dat de basilaire membraan bij de cavia twee maal korter is dan bij de mens, goed vergelijkbaar met eerder bij de cochlea van de mens gedane experimenten. v. Békésy (1942) vond n.l. bij de mens overeenkomstige gegevens.

Uit de voorgaande waarnemingen van v. Békésy en Fernandez werd een inzicht verkregen over de frequentieanalyse van de basilaire membraan. De plaatsing der elektroden geschiedde in de vier windingen van de cochlea in de Scala Tympani teneinde de meetelektrode zo dicht mogelijk onder de basilaire membraan te brengen. Voor deze methodiek waren nog geen microelektroden nodig. Indien men echter in de Scala Media wenst te meten is het gebruik van microelektroden een eerste vereiste. Men kan hiervoor twee toegangswegen volgen: Door de stria vascularis (Konishi, e.a.) of door de basilaire membraan (v. Békésy). In het laatste geval kan men alleen in de basale

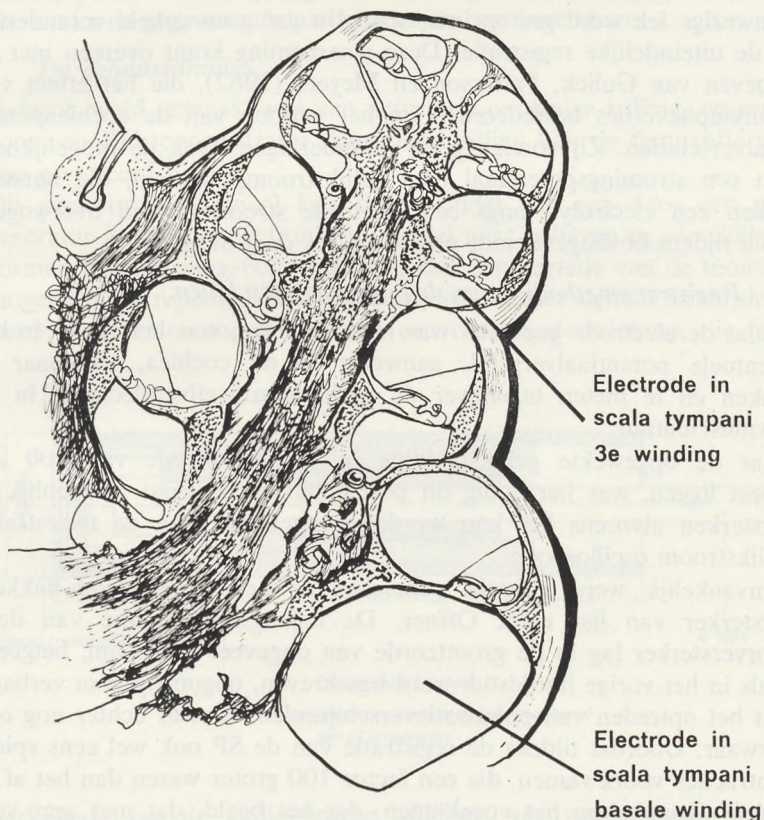
winding meten, daar de toegangsweg dan noodzakelijkerwijze het ronde venster moet zijn.

Het bezwaar hiervan is, dat bij het doorsteken van de basilaire membraan hieraan een letsel wordt toegebracht dan wel, dat de basilaire membraan wordt gehinderd in zijn excursies.

Het doorsteken van de stria vascularis houdt in, dat men door een zeer bloedrijk gedeelte van de cochlea moet gaan, terwijl het gevaar niet denkbeeldig is, dat de stria vascularis voor de penetrerende electrode uit wordt opgeduwd, hetgeen de functie van de stria vascularis als energieleverancier kan schaden.

Het bovenstaande is de reden, dat niet geprobeerd werd in de Scala Media binnen te dringen om de SP aan de eventuele bron te vinden, maar dat het orgaan van Corti via de Scala Tympani zo dicht mogelijk werd benaderd.

De plaats van de Scala Tympani in elke winding werd bepaald door



Doorsnede door de caviacochlea met plaatsing der electroden in de scala tympani.

twee indicatiepunten: de pigmentatie van de stria vascularis, die ongeveer de tympanale zijde van de basilaire membraan aangeeft en de botverdichting op de plaats van de modiolus, die de grens Scala Tympani en volgende winding aangeeft.

Beide structuren zijn door het zeer dunne cochleabot goed waar te nemen. Door in het midden van deze twee bakens een fijn gaatje van 100μ te boren werd een zekere verbinding gemaakt met de Scala Tympani van de desbetreffende winding.

Een bijkomstigheid is, dat bij albino caviae, de pigmentatie van de stria vascularis ontbreekt, zodat het onmogelijk wordt met zekerheid in de Scala Tympani te geraken. Daarom werden in de volgende experimenten geen albinocaviae gebruikt.

Indien het gat doorloopt tot in de Scala Tympani welt er heldere perilymphe uit het boorgat omhoog. Indien de electrode wordt ingebracht in het gemaakte gat, stopt de perilympheuitvloed voor het grootste gedeelte. Toch werden enige waarnemingen gedaan, waarbij het nog aanwezige lek werd gestopt met was. Dit gaf geen enkele verandering in de uiteindelijke registratie. Deze waarneming komt overeen met de proeven van Gulick, Patterson en Meyers (1962), die het effect van perilympheverlies bestudeerden op het verloop van de cochleapotentiaalverschillen. Zij vonden geen veranderingen. Ook de mogelijkheid van een stromingspotentiaal (een gelijkstroompotentiaal, die ontstaat indien een electrolyt langs een electrode stroomt) werd overwogen, maar tijdens bovengenoemde proeven bleek daar niets van.

E. Registratiemethodiek van de potentiaalverschillen.

Nadat de electrode geplaatst was in de cochlea, was het zaak om het eventuele potentiaalverschil, aanwezig in de cochlea, zichtbaar te maken en te meten tegenover de gechlorideerde zilverelectrode in de nekspiermusculatuur.

Daar de opgewekte gelijkspanning in de grootteorde van $100 \mu\text{V}$ moest liggen, was het nodig dit potentiaalverschil eerst aanzienlijk te versterken alvorens het kon worden aangeboden aan de tweestraals gelijkstroom oscilloscoop.

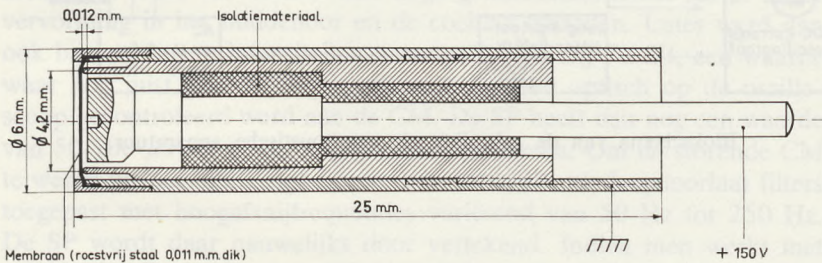
Aanvankelijk werd gebruik gemaakt van een gelijkstroom-hakker-versterker van het merk Offner. De ingangsimpedantie van deze voorversterker lag in de grootteorde van ongeveer 1 M.ohm , hetgeen, zoals in het vorige hoofdstuk werd beschreven, ongunstig is in verband met het optreden van polarisatieverschijnselen. Er was echter nog een bezwaar. Doordat tijdens de registratie van de SP ook wel eens spiercontracties voorkwamen, die een factor 100 groter waren dan het af te leiden signaal, kon het voorkomen, dat het beeld, dat met zeer veel moeite was ingesteld voor lange tijd of voor goed van het oscilloscoopbeeld verdween. Het kostte dan veel tijd om de gelijkstroomverster-

kers weer in te stellen. Daarom werd overgegaan op een wisselstroomversterker met een onderste frequentie van 0,02 Hz. De voordelen waren de volgende: ten eerste was niet alleen de ingangsimpedantie een factor 10 groter, dus 10 M.ohm, maar het was nu veel beter mogelijk om het beeld op het beeldscherm te houden. Het gebruik van een dergelijke versterker heeft geen enkele invloed op gelijkstroomverschijnselen, die korter duren dan 1 sec, dus ruim voldoende voor de hier gedane metingen. Als wisselstroomversterker werd een Tektronix type 122 voorversterker gebruikt, die bekend staat om zijn lage ruisfactor en zijn stabiliteit. De versterkingsfactor was 1000 maal, ruim voldoende om een goede oscilloscoop uit te sturen. Door middel van een camera werden de signalen van het beeldscherm gefotografeerd. Hiertoe werd de omgeving donker gemaakt, terwijl de oscilloscoop werd gestuurd door de geluidsstimulus, die om de drie sec. werd geproduceerd. Deze methodiek laat weliswaar niet zo duidelijk het uitgesproken dynamische verschijnsel van de SP tot uitdrukking komen, maar was onder de gegeven omstandigheden de best bereikbare.

F. De geluidsstimulus.

Gebruik werd gemaakt van een zuiver sinusvormige trilling, opgewekt door een RC toongenerator. Van deze trilling kon de frequentie worden gevarieerd.

Dit sinusvormige signaal kon door middel van een door een puls-generator gestuurde elektronische sleutel naar believen in verschillende vormen worden aangeboden. Er was dus een variatie van de toonstoot mogelijk naar repetitiefrequentie en tijdsduur. Het signaal na de sleutel werd versterkt en toegevoerd aan een condensator telefoon, die in de



Condensator telefoon

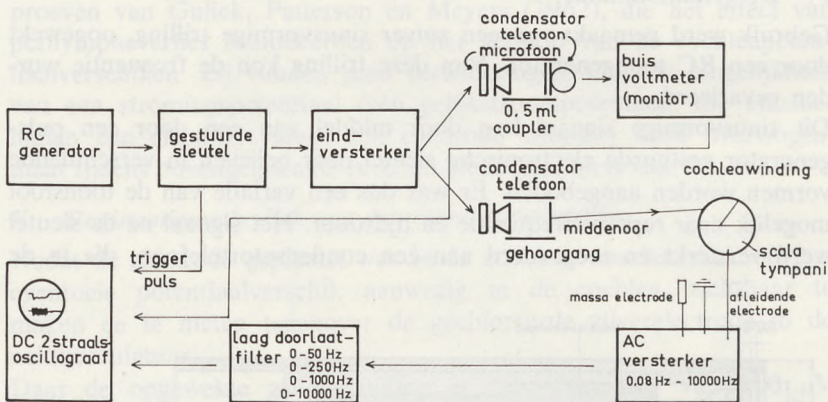
Vervaardigd in de instrumentmakerij 'Labyrinthologie' (hoofd JJ Groen)
door A.C.G. van Bergen

werkplaats van de audiologische afdeling was vervaardigd. Van de goede eigenschappen mag de wel zeer fraaie frequentie-lineariteit tot in een gebied van een 40.000 Hz genoemd worden.

Verder heeft een dergelijke telefoon het voordeel, dat er weinig in- en uitslingerverschijnselen zijn te bemerken. Als gering nadeel mag gelden, dat de energieafgifte beperkt is en dat de hier gebruikte typen reeds vonkoverslag begonnen te vertonen boven 85 dB. Het telefoontje had een buitendiameter van 6 mm. Door middel van een verlooprechtter kon het telefoontje in de gehoorgang van de cavia worden geschoven. De buitenzijde van de trechter was met rubber bekleed, zodat een goede afsluiting van de gehoorgang gewaarborgd was.

Door middel van een identiek telefoontje, dat in hetzelfde uitgangscircuit was aangesloten, werd de gebruikte geluidsstimulus toegevoerd aan een 0,5 ml kunstoor, overeenkomend met de inhoud van de caviagehoorgang.

Op deze wijze kon op een eenvoudige manier de intensiteit van het aangeboden signaal worden gecontroleerd en afgelezen. Ditzelfde signaal, dat met het aangeboden signaal nauwelijks een tijdsverschil had, werd gebruikt als controlesignaal op het tweede kanaal van de oscilloscoop.



Blokschema van de gebruikte electro-acoustische apparatuur.

HOOFDSTUK V

WAARNEMINGEN OMTRENT DE SP

A. *Algemene vorm van de SP.*

Aansluitend aan het onderzoek van Davis, c.s., Goldstein, Konishi, c.s. en anderen, werd de SP uit de verschillende windingen van de caviacochlea afgeleid en onderzocht op haar hoedanigheden.

De eerste waarnemingen werden gedaan met elektroden, die geplaatst waren in de apicale of vierde winding van de cochlea. Het bleek, dat indien men een toonstoot van ongeveer 50 msec toevoerde met een intensiteit van 80 dB, men door de sterk overheersende CM geen verschuiving zag van de nullijn, ongeacht de frequentie, die men gebruikte.

De CM is eindig, dat wil zeggen, dat bij een bepaalde intensiteit van de toegevoerde geluidsstimulus een maximum optreedt. De SP kent dit maximum niet. Door nu de intensiteit boven het niveau van 80 dB te leggen kan men toch enige verschuiving van de nullijn vinden. Zo werden gedurende de eerste waarnemingen van de SP alleen geluidsintensiteiten van 115 dB gebruikt. (Het geluid werd toen nog toegediend door middel van een magnetische oortelefoon, die echter een veel ongunstigere frequentiekaracteristiek dan de condensatortelefoon bezit).

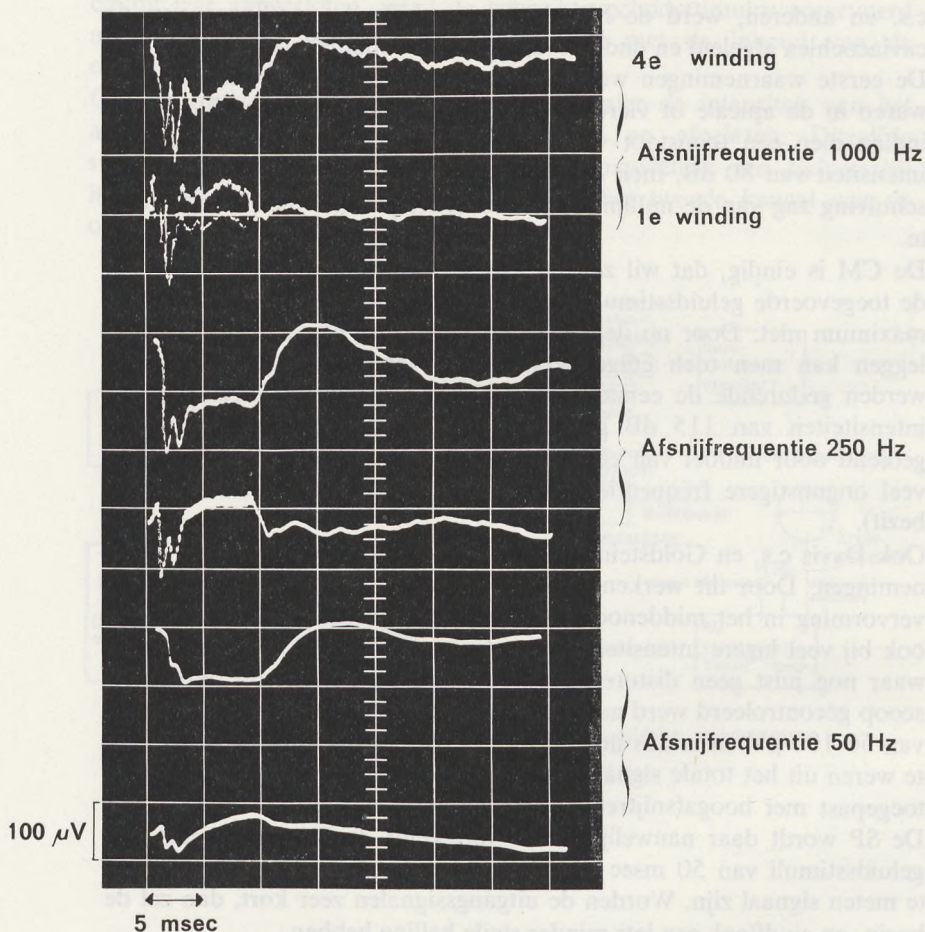
Ook Davis c.s. en Goldstein verkregen op deze wijze hun eerste waarnemingen. Door dit werken met hoge geluidsintensiteiten zal er zeker vervorming in het middenoor en de cochlea optreden. Later werd dan ook bij veel lagere intensiteiten gemeten en wel bij 70 dB, een waarde waar nog juist geen distorsie optreedt, hetgeen optisch op de oscilloscoop gecontroleerd werd aan de CM. De SP heeft dan nog een waarde van 50-100 μ V en is dus nog goed te registreren. Om de storende CM te weren uit het totale signaal, werden verschillende laagdoorlaat filters toegepast met hoogafsnijfrequenties variërend van 50 Hz tot 250 Hz. De SP wordt daar nauwelijks door vertekend. Indien men werkt met geluidsstimuli van 50 msec tot 1 sec zal er geen beïnvloeding van het te meten signaal zijn. Worden de uitgangssignalen zeer kort, dan zal de begin- en eindflank een iets minder steile helling hebben.

De steilheid van het gebruikte filter was n.l. zeer klein (6 dB/Oct).

Door het gebruik van het laagdoorlaatfilter kwam de SP als een duidelijke daling van de nullijn op het oscilloscoopscherm tot uiting.

Over het algemeen blijkt de vorm van de SP toch wel anders dan door voorgaande onderzoekers werd getoond in hun publicaties. Doordat bij

deze onderzoekers de CM nog in volle sterkte op het signaal is gesuperponeerd (de CM is over het algemeen een factor 10 groter dan de SP), ziet men in de gunstige gevallen wel een daling van de nullijn, maar een zuivere meting van de absolute daling van de nullijn in μV is toch moeilijk uitvoerbaar. In deze waarnemingen ziet men de SP beginnen als een negatieve afval, waarbij het minimum wordt bereikt ter plaatse van de N1 van de AP. De tijd verstreken tussen het begin van het stimulerende signaal en de negatieve afval van de SP ligt in de grootte-



Invloed van het gebruikte laagdoorlaatfilter (6 dB/oct) op het afgeleide signaal uit de caviacochlea. Gebruikte frequentie 4000 Hz. Duidelijk is de +SP zichtbaar in de basale winding. In de apicale winding ziet men de -SP. In de basale winding ziet men de +SP eerder beginnen dan de uit de apicale winding afgeleide -SP. Opvallend is het verschil in grootte van de N1 piek bij de +SP en de -SP.

orde van 1 msec en komt goed overeen met de waarde van de latentietijd (zie inleiding).

Er treedt in de negatieve piek van de SP een vervloeiing op van de N1, N2 piek, men ziet alleen nog enige hobbels, waarvan de eerste top het diepste ligt.

Deze vervloeiing is inhaerent aan de gelijkstroommeting. Indien men het laagdoorlaatfilter uitschakelt, ziet men op de plek van deze negatieve beginpiek, de N1 en N2 top ontstaan. Door het wegvallen van het filter zal de stijgtijd van het signaal afnemen, waardoor een steilere flank wordt verkregen.

Opmerkelijk is, dat bij de gebezigde afleiding tussen Scala Tympani en de halsmusculatuur de beginpiek immer negatief gericht is. Na deze negatieve piek, die constant is onder de meeste omstandigheden, kan de polariteit van de SP wisselen van negatief tot positief en omgekeerd, waarbij er omstandigheden kunnen voorkomen, die dit middelste gedeelte van de SP zelfs een waarde nul kunnen geven, zodat dit op de nullijn komt te liggen.

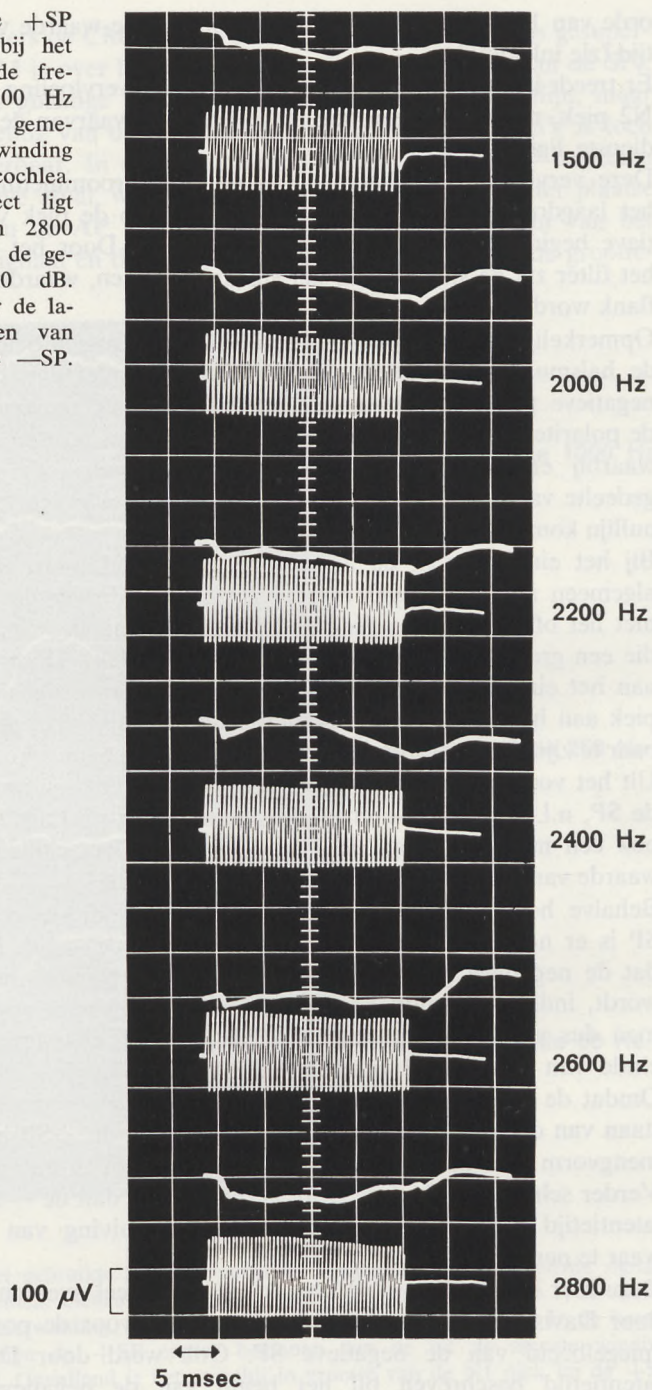
Bij het eindigen van de aangeboden geluidsstimulus, treedt over het algemeen nog een negatieve piek op, die goed overeen lijkt te komen met het off-phenomeen (een negatieve piek aan het einde van de AP, die een grote gelijkenis vertoont met de N1 piek). Deze negatieve piek aan het eind van de SP is niet zo constant aanwezig als de negatieve piek aan het begin. Deze negatieve eindpiek lijkt veel meer beïnvloedbaar te zijn door amplitude en frequentie van het aangeboden signaal.

Uit het voorgaande blijkt, dat men mag spreken van twee vormen van de SP, n.l. de negatieve en de positieve. In de praktijk komt er echter ook een mengvorm van deze beide potentiaalverschillen voor, die de waarde van de SP zelfs op de nullijn kan brengen.

Behalve het verschil in polariteit van het middelste gedeelte van de SP is er nog een verschil tussen de +SP en de —SP. Het blijkt n.l., dat de negatieve piek aan het begin van het signaal, minder negatief wordt, indien het middelste gedeelte van het signaal positief wordt en men dus mag spreken van een +SP. Ook de negatieve piek aan het einde van het signaal is over het algemeen bij de +SP verdwenen. Omdat de negatieve beginpiek bij de —SP kleiner wordt bij het ontstaan van de +SP, mag men concluderen, dat de +SP bestaat uit een mengvorm van de +SP en de —SP. De —SP komt wel solo voor. Verder schijnt het alsof de +SP eerder begint dan de —SP, daar in de latentietijd vaak reeds een positieve verschuiving van de nullijn is waar te nemen.

Deze hier beschreven +SP komt dus niet geheel overeen met de vorm door Davis beschreven. Deze vond namelijk voor de positieve SP een spiegelbeeld van de negatieve SP. Ook werd door Davis c.s geen latentietijd beschreven bij het begin van de negatieve SP. Onder

Omslag van de +SP naar de -SP bij het verhogen van de frequentie van 1500 Hz naar 2800 Hz, gemeten in de 3e winding van de caviacochlea. Het omslagtraject ligt tussen 2400 en 2800 Hz. Sterkte van de geluidsstimulus 80 dB. Duidelijk is hier de latentietijd te zien van de +SP en de -SP.



bepaalde eenvoudig te realiseren omstandigheden is het mogelijk de —SP over te doen gaan in de +SP.

B. De invloeden van plaats en frequentie op de +SP en —SP.

Uit de metingen van Davis, c.s., Goldstein en later Konishi is gebleken, dat er een relatie zou kunnen bestaan tussen de polariteit van de SP, de frequentie van de aangeboden geluidsstimulus en de plaats van afleiding in de cochlea.

Zoals uit de probleemstelling blijkt is dit proefschrift op het onderzoek van deze relatie gebaseerd.

Om de invloeden van plaats en frequentie op de polariteit en grootte der SP te kunnen beoordelen, moest de SP uit de verschillende windingen worden afgeleid. Daar er slechts beschikt werd over een tweekanaals versterker en het minder aan te bevelen is om meerdere gaten in de cochlea te boren, werd voor elke winding een ander proefdier genomen. Op het tweede kanaal van de versterker werd dan de geluidsstimulus of de basale winding gezet. In het laatste geval was een goede vergelijking tussen de verschillende proefdieren mogelijk. Op deze manier werden dus van de basale winding de meeste registraties gemaakt. Bij in totaal 33 proefdieren werd de SP bestudeerd: in drie gevallen werd in plaats van de basale winding de tweede winding afgeleid, zodat in 30 gevallen de SP in de basale winding werd bestudeerd. De overgebleven windingen werden nu ieder ongeveer 10 maal bestudeerd. Buiten deze 33 observaties werden bij 3 proefdieren meerdere proefgaten in de cochlea gemaakt. Het niet gebruikte proefgat werd dan met was dichtgemaakt, alhoewel de uitkomsten met deze methode verkregen niet verschilden van die met de eerste methode, werd deze methode verlaten wegens de vergrote gevaren van een cochleabeschadiging.

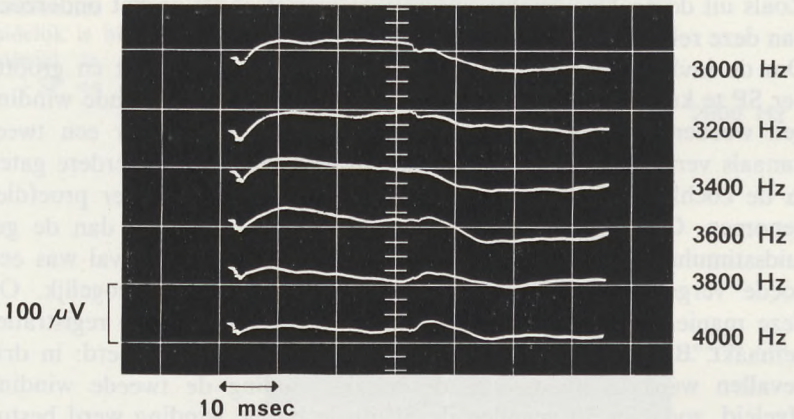
Daar de elektroden niet te verplaatsen waren over een korte afstand kon als enige variabele de frequentie worden gebruikt.

Wat bleek indien men de frequentie varieerde?

Als men uitging van een electrode in de derde winding zag men, indien men de frequentie van de aangeboden geluidsstimulus varieerde van 10.000 Hz tot 500 Hz, dus van hoog- naar laagfrequent, in het begin een uitgesproken —SP. Passeerde nu de geluidsstimulus een bepaalde frequentie (voor de derde winding ongeveer 2000 Hz) dan zag men de —SP overgaan in een +SP. Indien de geluidsstimulus van laag naar hoog werd aangeboden gebeurde in omgekeerde volgorde hetzelfde, of de aanvankelijk +SP werd in een zeker omslagtraject met een middelste frequentie van 2000 Hz weer negatief.

Toch had de —SP een veel constanter karakter dan de +SP, ze bleef namelijk na het omslagtraject nagenoeg constant in amplitude. De +SP, die bestond bij de lage frequenties tot 2000 Hz, had geen

constante amplitude maar begon bij ongeveer 500 Hz als vrij kleine +SP om dan bij het begin van het omslagtraject haar maximum te bereiken. Opvallend was het verschil in amplitude tussen de —SP en de +SP. Uit de fotografische registraties blijkt wel, dat de +SP nimmer die amplitude bereikte als de —SP, indien de geluidsdruk van de stimulus constant bleef. Ook hier blijkt weer duidelijk het verschillende karakter van de —SP en de +SP.



Omslag van de +SP naar de —SP gemeten in de 2e winding. Er is een zeer scherpe omslag van 3600-4000 Hz. De intensiteit van de gebruikte geluidsstimulus bedraagt 80 dB.

De omslag van de +SP naar de —SP en andersom bij het veranderen van de frequentie van de aangeboden stimulus, is een uitgesproken dynamisch verschijnsel. Door de herhalingsfrequentie van de geluidsstimulus zodanig te kiezen, dat het beeld op het oscilloscoopscherm voortdurend aanwezig was, ontrolde dit dynamische verschijnsel zich als een vloeiend doorlopende overgang tussen de —SP en +SP, indien men de frequentie van hoog naar laag varieerde.

Bij het fotografisch vastleggen van het verschijnsel van het oscilloscoopscherm, was schrijver dezes gedwongen om een enkele geluidspuls te geven met een herhalingsfrequentie van ongeveer 0,3 Hz. Ook de frequentie kon niet continu worden gevarieerd, er werd met stappen van 100 tot 200 Hz gewerkt. Met het statische beeld, dat deze fotografische registratie toch zeker geeft, kan niet het vloeiende orgaan van de —SP in de +SP worden uitgebeeld. Toch ziet men bij de onderscheiden frequenties een +SP ontstaan uit een —SP en omgekeerd. Overduidelijk kon worden aangetoond, dat de +SP veel minder constant is wat amplitude betreft dan de —SP. Het kwam vaak voor, dat, uitgaande van de —SP, de +SP niet werd geregistreerd als een posi-

tief gaande lijn, maar dat slechts de nullijn werd bereikt of nog sterker, er bleef nog een zwak negatief potentiaalverschil over. Toch was het potentiaalverschil minder negatief geworden, men kon dus met recht spreken van een +SP.

Toch was de +SP qua amplitude te beïnvloeden en wel door middel van de plaatsing van de afleidende electrode ten opzichte van de basilaire membraan. Het bleek dat, indien de electrode in de richting van de basilaire membraan werd gebracht, de +SP een grotere amplitude kreeg. Op deze wijze was de —SP niet te beïnvloeden. Een verandering van de plaats ten opzichte van de basilaire membraan gaf geen duidelijke veranderingen aan de amplitude van dit negatieve potentiaalverschil. Deze waarnemingen duiden op een verschillende generatorplaats van de +SP en de —SP, zoals door Davis c.s. reeds werd aangenomen.

Indien in de andere windingen van de cochlea werd gemeten gebeurde in grote trekken hetzelfde: het was mogelijk de —SP te doen overgaan in de +SP en omgekeerd. Alleen was de frequentie van de stimulus, waarbij de omslag optrad een andere.

In de basale winding werd de omslag bij zeer hoge frequenties gemeten en wel in een gebied schommelend om de 13.000 Hz, in de tweede lag de omslag bij ongeveer 4000 Hz, in de derde winding was de omslag, zoals reeds werd beschreven, bij omstreeks 2000 Hz en in de vierde winding werd een omslag gemeten bij ongeveer 600 Hz. Laatstgenoemde omslagwaarden hebben betrekking op een gemiddelde van de waarden gevonden bij de voornoemde 33 proefdieren. Als omslagwaarde werd die frequentie genomen waarbij +SP het grootst was.

Opvallend was de constantheid van deze metingen. Bij deze laatste proefdierenserie van 33 werd geen enkele mislukking geconstateerd. Indien het dier niet voortijdig stierf aan de narcose of een abundant bloeding en de CM en de AP waren normaal aanwezig, dan kon zonder meer de SP in al zijn facetten worden onderzocht. Deze constantheid sluit een kunstfout praktisch uit.

Een ander opmerkelijk punt bij de meting van de omslag van de SP was de lengte van het omslagtraject in de drie eerste windingen van de cochlea, dat varieerde van 10 tot 20 % van de omslagfrequentie van de gemeten winding. In de basale winding werd een omslagtraject gevonden van ongeveer 13.000 Hz tot 16.000 Hz, in de tweede winding werd een omslagtraject gevonden van ongeveer 1000 Hz in de derde winding werd een omslagtraject gevonden van ongeveer 300 Hz. Een slechte meting werd in het algemeen verkregen in de vierde winding, wel was het mogelijk een zekere omslag waar te nemen, maar door de lage frequentie was het meer synchroon afvuren van de cochlea een hinderlijk nevenverschijnsel, dat de registratie van het traject bemoei-

lijkte. Toch werd bij enige dieren een wel niet fraaie maar toch redelijke registratie verkregen waarbij het omslagtraject een lengte had van 300 Hz, zijnde ongeveer 35 %.

Deze vierde winding valt duidelijk ongunstig uit ten opzichte van de drie andere, in de meting opgenomen, windingen.

Dat er een zekere spreiding tussen de dieren onderling optreedt, wat de frequentie van het maximum van de +SP betreft, ligt voor de hand, daar nooit de electrode constant kan worden ingebracht op de overeenkomstige plek in de desbetreffende cochleawinding. Toch is de lengte van het omslagtraject bij één en hetzelfde proefdier te variëren en wel door de electrode wat dieper langs de basilaire membraan te brengen. Indien men de electrode enige mm langs de basilaire membraan heeft geschoven (hetgeen het beste lukte bij de tweede winding, ziet men het omslagtraject duidelijk langer worden. Jammer genoeg was het nog niet mogelijk hierover exacte metingen te doen, daar het niet goed mogelijk was de lengte, waarover de meetelectrode langs de basilaire membraan was geschoven, te meten. Toch is deze kleine waarneming een bevestiging van het reeds door Davis, c.s. gestelde feit, dat de +SP wordt opgewekt in het orgaan van Corti.

C. *Ingangs-uitgangs relatie.*

De relatie werd bestudeerd tussen de intensiteit van het aangeboden geluidssignaal en de afgeleide —SP. Om de intensiteit van de stimulus te kunnen meten werd het signaal door een telefoon, identiek met de telefoon gebruikt voor het aanbieden van het signaal aan het proefdier, toegevoerd aan een kunstoor. De spreiding van de condensator-telefoon-tjes onderling was zeer gering.

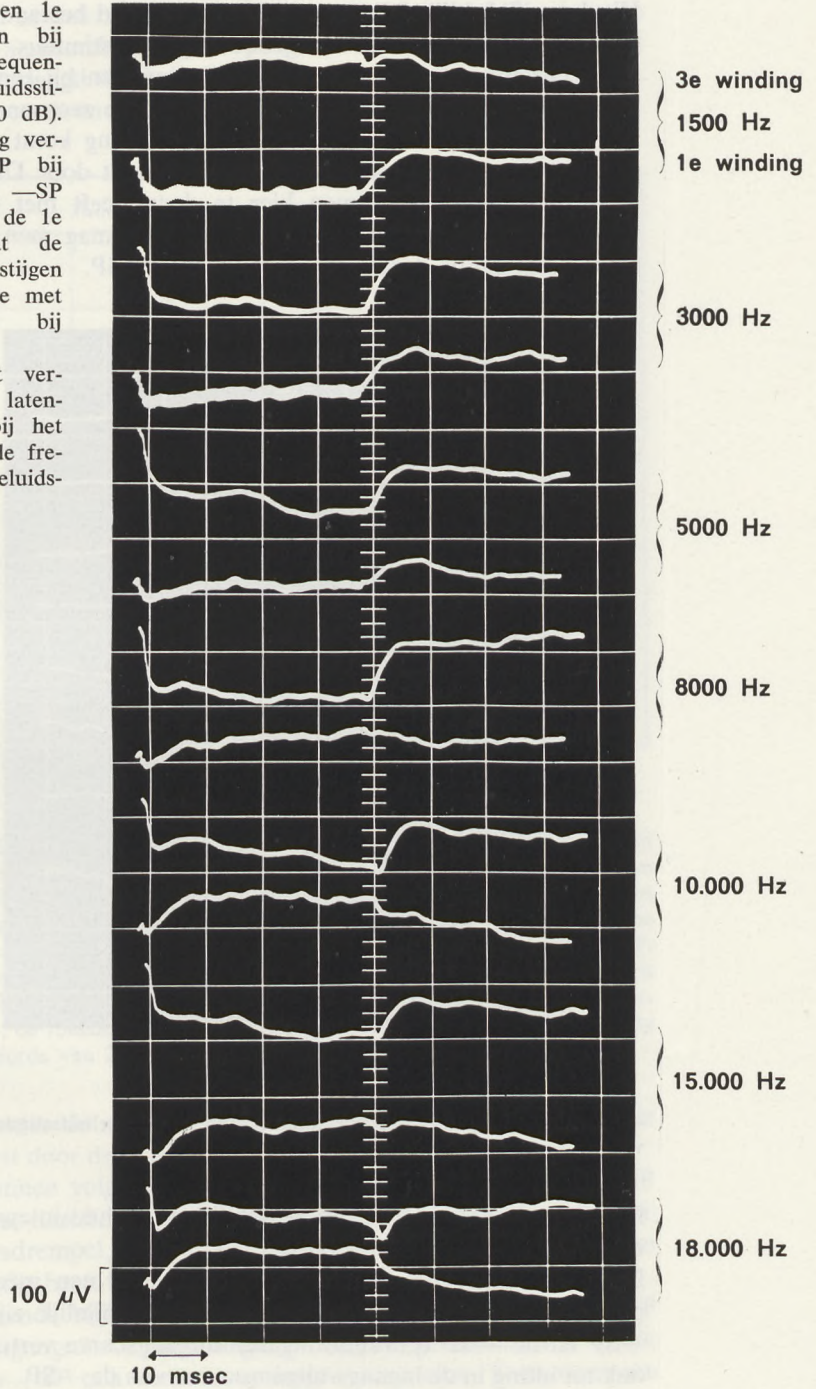
Door middel van het kunstoor kon bij elke frequentie de geluidsintensiteit worden gemeten. Dit was ook nuttig om, vlak voordat met de experimenten werd begonnen, de „over-all” frequentie-karakteristiek van het stimulerende geluidssysteem te controleren.

De grootte van de —SP of de +SP werd na de negatieve beginpiek gemeten. De meting geschiedde op het gecalibreerde scherm van de oscilloscoop, dat verdeeld was in centimeters.

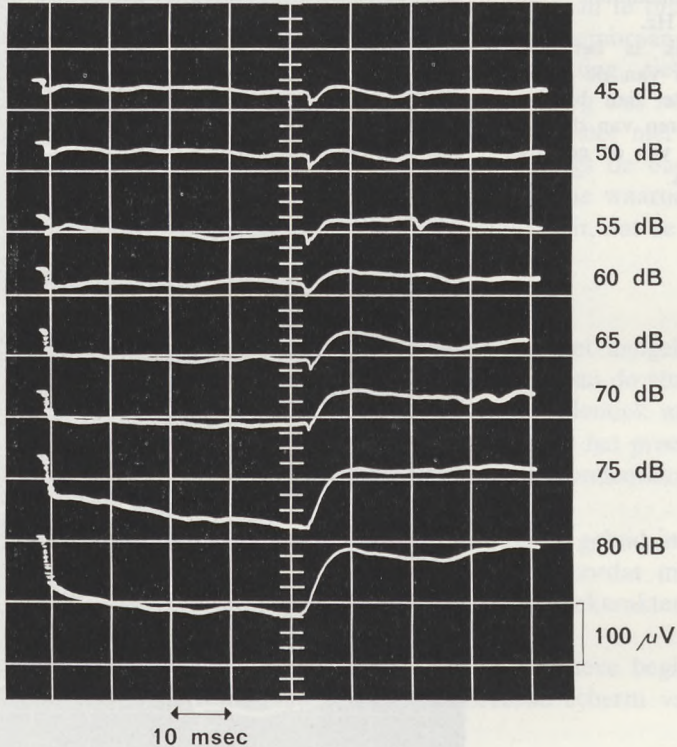
Aan de condensator-telefoon was echter wel een nadeel verbonden. Het was niet mogelijk om signalen groter dan 85 dB te geven, daar bij overschrijding hiervan vonkvorming optrad tussen de condensator-plaatjes.

Om toch een indruk te krijgen van de —SP en de +SP bij hogere geluidsintensiteiten, werd gebruik gemaakt van een magnetisch telefoonsysteem, zoals dat in hoortoestellen gebruikt wordt. De intensiteit van de geluidsstimulus kon op deze manier tot 130 dB worden opgevoerd; de frequentieomvang is echter beperkt tot ongeveer 3000 Hz in het hoge tonengebied.

SP's uit de 3e en 1e winding gemeten bij verschillende frequenties van de geluidsstimulus (sterkte 80 dB). In de 3e winding verandert de +SP bij 1500 Hz in een -SP bij 3000 Hz. In de 1e winding ontstaat de +SP bij het stijgen van de frequentie met een maximum bij 15.000 Hz. Duidelijk is het veranderen van de latentietijd te zien bij het veranderen van de frequentie van de geluidsstimulus.



Uit de grafiek blijkt, dat er een lineair verband bestaat tussen de $-SP$ en de intensiteit van de aangeboden geluidsstimulus. Deze lineariteit gaat zelfs tot een niveau van 130 dB, gemeten bij een frequentie van 2000 Hz, alhoewel boven de 90 B de curve zeer onregelmatig is en niet voor een goede reproductie in aanmerking komt. Deze bevindingen komen overeen met de metingen verricht door Davis, c.s., alleen wordt niet vermeld of men hier te doen heeft met de $-SP$ of de $+SP$. Uit de overeenkomst van de curven, mag men echter wel opmaken, dat het bij deze auteurs ging om de $-SP$.

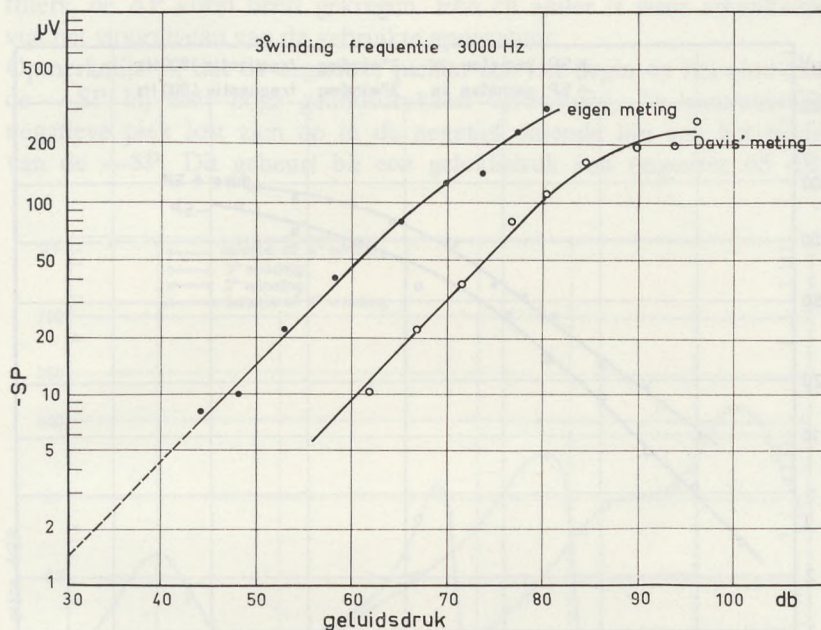


$-SP$ gemeten bij verschillende intensiteiten van de geluidsstimulus in 3e winding van de caviacochlea (Freq 3000 Hz).

Het meten van $+SP$ bij verschillende geluidsintensiteiten leverde echter grote moeilijkheden op.

Daar men mag veronderstellen, dat de $+SP$ een mengvorm van de pure $+SP$ en de $-SP$ is, zal het onwaarschijnlijk zijn, dat de pure $+SP$ en de $-SP$ éénzelfde ingangs-uitgangscurve vertonen. Dit kwam ook tot uiting in de ingangs-uitgangscurve van de $+SP$.

Op een bepaald niveau van de aangeboden stimulus trad bijvoorbeeld een duidelijk waarneembare +SP op; indien nu de intensiteit van de stimulus werd verlaagd werd de +SP lager. Het kwam nu echter voor, dat deze +SP eerst onder de nullijn daalde alvorens te verdwijnen.



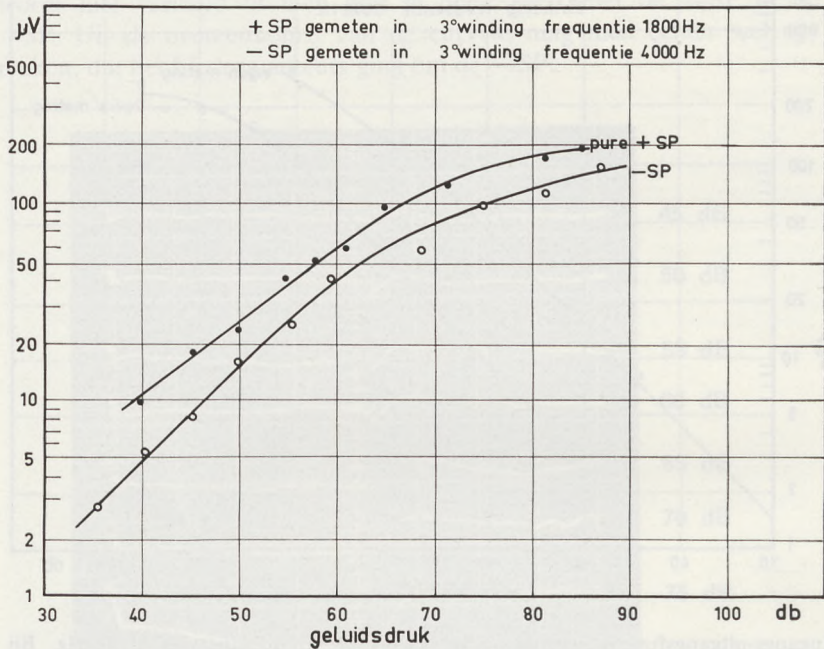
Ingangs-uitgangsfunctie van de —SP. Gebruikte frequentie was 3000 Hz. Bij deze frequentie ontstond er in de 3e winding een —SP, die bij het verhogen van de frequentie constant bleef. De metingen uit eigen werk werden vergeleken met éénzelfde meting van Davis (1958). De meting loopt door tot 40 dB, onder deze waarde ziet men alleen nog de negatieve piek aan het begin van de —SP. Vervolgt men de grootte van deze piek bij het verminderen van de intensiteit van de aangeboden stimulus, dan kan men de ingangs-uitgangsfunctie nog vervolgen tot 25 dB; de functie blijft dan lineair. (De nauwkeurigheid van de meting ligt in de grootteorde van 20%).

Toen de SP onder de nullijn daalde, werd de pure +SP in het totale beeld overheerst door de —SP.

Hieruit zou kunnen volgen, dat de drempelwaarde voor de pure +SP en de —SP niet dezelfde zijn. Of anders gezegd: de —SP begint reeds bij de gehoorsdrempel, terwijl de pure +SP een bepaalde hogere geluidsdruk nodig heeft om te ontstaan.

Uit het voorgaande blijkt, dat het zeer moeilijk is voor de pure +SP een ingangs-uitgangscurve op te stellen, daar het problematisch wordt, wat men in de +SP qua vorm en verloop moet meten. Toch werd een

mogelijkheid gevonden de pure +SP te meten uit de +SP en de —SP: door deze laatste waarde af te trekken van de +SP. Daartoe werd de —SP bij iedere geluidsdruk gemeten. Deze —SP is gemakkelijk te vervolgen tot een geluidsdruk van 40 dB en in gunstige gevallen zelfs tot 25 dB.



Ingangs-uitgangsfunctie van de pure +SP, verkregen door de —SP af te trekken van de +SP en uit te zetten tegen de geluidsdruk van de aangeboden geluidsstimulus. Er werd gemeten in de derde winding. Bij een frequentie van 1800 Hz werd een maximale +SP gevonden, terwijl bij 4000 Hz de —SP werd gemeten, omdat daar ter plaatse de —SP niet meer beïnvloed wordt door de pure +SP. Duidelijk is het lineaire verloop van de pure +SP te zien. De +SP en dus ook de pure +SP is niet meer te beoordelen beneden een geluidsdruk van het aangeboden signaal van 40 dB. (De nauwkeurigheid van de meting lag in de grootteorde van 20%).

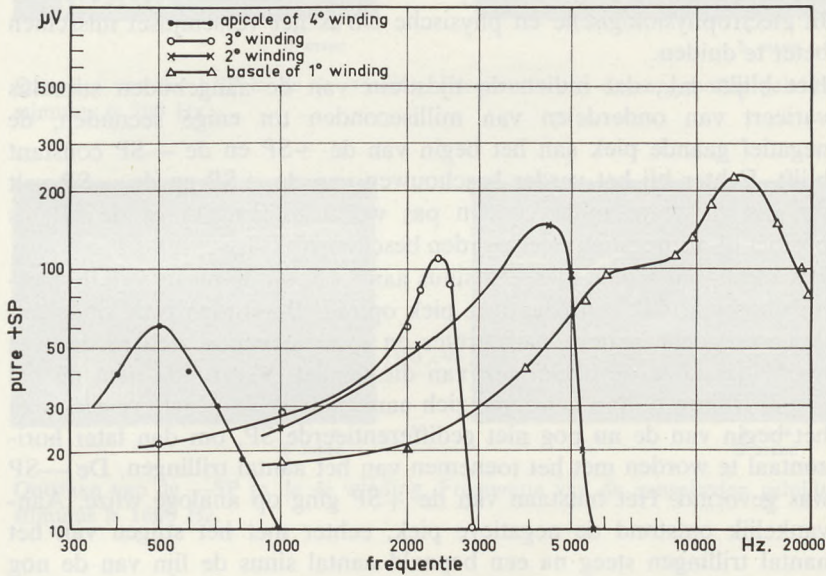
Deze drempelbepaling is dan alleen nog afhankelijk van het stoorniveau van de gebruikte versterkers (ruis en brom). Deze drempelwaarde van de —SP ligt reeds lager, dan door Davis c.s. (1958) werd gevonden en klopt met de tezelfder tijd gedane suggestie, dat de —SP moet worden opgevat als een evenredig gelijkstroomverschijnsel, ontstaan bij het aanbieden van een geluidsstimulus aan de cochlea.

De +SP werd gemeten bij die frequentie van het aangeboden signaal,

waarbij de +SP zijn maximum had. Deze +SP kon dus een negatieve waarde bezitten en toch de pure +SP representeren.

De negatieve pieken aan het begin en de negatieve piek aan het eind van de —SP kunnen reeds vorm krijgen bij een geluidsdruk van 20 dB, dit is ongeveer het niveau, waarbij, bij het uitschakelen der gebruikte filters, de AP vorm heeft gekregen. Een en ander is weer afhankelijk van het stoorniveau van de gebruikte apparatuur.

Opmerkelijk is, dat de negatieve pieken aan het begin en het eind van de —SP bij zeer hoge geluidsdrukken verdwijnen. De aanvankelijk negatieve piek lost zich op in de negatief dalende lijn aan het begin van de —SP. Dit gebeurt bij een geluidsdruk van ongeveer 65 dB.



Maximale waarden van de pure +SP, verkregen in de vier windingen van de caviacochlea. Om de waarde van de pure +SP te vinden werd de waarde van de —SP afgetrokken van de +SP. De waarde van de —SP was bij de hier gebruikte geluidsdruk van 80 dB ongeveer 110 μ V. Het stijgen van de maximale waarde van de pure +SP per winding, gerekend vanaf de apicale winding, zou verband kunnen houden met stijgen van de elektrische weerstand van de basilaire membraan naar de basale winding toe. (De nauwkeurigheid van de meting ligt in de grootteorde van 20%).

Davis c.s. beschreven de lineaire functie tussen de aangeboden geluidsstimulus en de afgeleide —SP bij geluidsdrukken onder de 85 dB, daarboven zou de —SP bepaalde plateaux bereiken om dan weer verder lineair te verlopen.

Ook in de hier beschreven experimenten werd een dergelijk lineair verband gevonden tot een geluidsdruk van 85 dB.

In de discussie zal verder worden ingegaan op een mogelijk verband tussen de —SP en de AP.

D. Duur van de stimulus en de SP.

Niet alleen de intensiteit maar ook de tijdsduur van de aangeboden geluidsstimulus is van wezenlijke invloed op de vorm en polariteit van de +SP en de —SP.

Er wordt al horende een onderscheid gemaakt tussen een klikvormig signaal en de uitgesproken toon. Uiteraard zijn er vele overgangsgedieden mogelijk, terwijl het onderscheid klik of toon ook wel een individueel karakter draagt.

In electrophysiologische en fysische zin is het verschijnsel misschien beter te duiden.

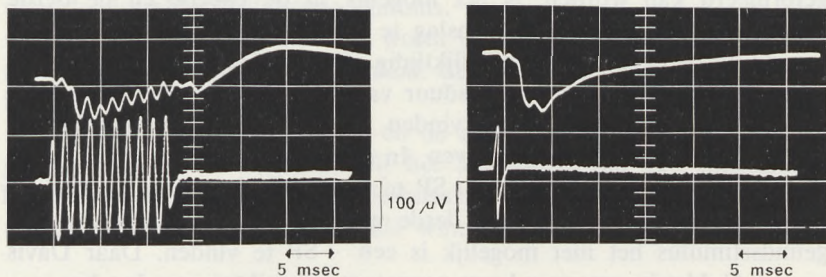
Het blijkt n.l., dat indien de tijdsduur van de aangeboden stimulus varieert van onderdelen van milliseconden tot enige seconden, de negatief gaande piek aan het begin van de +SP en de —SP constant blijft. Echter bij het verder beschouwen van de +SP en de —SP valt op, dat na enige milliseconden pas wordt uitgemaakt of de SP als positief of als negatief moet worden beschouwd.

Het bleek, dat indien men één sinus aanbod, op de plaats van de hierbijbehorende AP, een negatieve piek optrad. Bood men twee sinus aan dan werd de negatieve piek groter en vaak tekenden zich reeds twee hobbeltjes af in de beginflank van dit signaal. Vergrootte men nu het aantal trillingen, dan verdiepte zich aanvankelijk de negatieve piek aan het begin van de nu nog niet gedifferentieerde SP, om dan later horizontaal te worden met het toenemen van het aantal trillingen. De —SP was gevormd. Het ontstaan van de +SP ging op analoge wijze. Aanvankelijk ontstond de negatieve piek, echter met het stijgen van het aantal trillingen steeg na een bepaald aantal sinus de lijn van de nog niet gedifferentieerde door het nulpunt, om dan boven de nullijn de +SP te vormen.

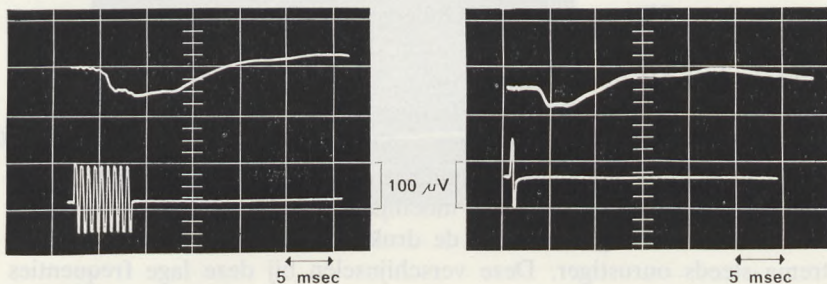
Uiteraard werd van te voren de frequentie en de plaats van de afleidende electrode zo gekozen, dat de voorwaarden voor het doen ontstaan van een —SP dan wel van een +SP aanwezig waren. Het bleek, dat de overgang van de negatieve piek naar de +SP niet afhankelijk was van de tijdsduur van de geluidsstimulus, maar in veel grotere mate van het aantal trillingen, dat aangeboden werd.

Daardoor zal bij een hogere frequentie veel eerder de +SP worden gevormd dan bij een lage frequentie. Over het algemeen waren minimaal vijf sinus nodig om een SP te vormen, althans om een duidelijke polariteitsverandering teweeg te brengen, want reeds werd beschreven, dat over het algemeen de negatieve piek reeds meteen bij

het begin van de +SP wat kleiner was dan bij de uitgesproken —SP. Men zou hieruit kunnen afleiden, dat er een specifieke stijgtijd aanwezig is voor de SP, die dus een lang niet zo steile helling heeft als de —SP.



Ontstaan van de +SP in de 4e winding. Frequentie van de aangeboden geluidsstimulus is 700 Hz.



Ontstaan van de —SP in de 4e winding. Frequentie van de aangeboden geluidsstimulus is 1600 Hz.

Bij de —SP blijft de totale lijn in negatieve zin onder de nullijn na het trapvormige begin op de plaats van de AP en de daarop volgende trapvormige verkleining van het signaal.

Het lijkt wel, tijdens het beschouwen van het vloeiende ontstaan van de —SP op het oscilloscoopscherm, dat de totale —SP opgebouwd is uit het asynchrone afvuren van de verschillende neuronen. Hetgeen zou betekenen, dat de —SP eigenlijk een verzameling actiepotentialen is, wat reeds werd verondersteld door Davis c.s. (1950) en later door Goldstein (1954).

Juist bij het steeds opvoeren van het aantal trillingen in het aangeboden signaal valt op hoe duidelijk de +SP verschilt van de —SP. Indien men de tijd constant laat en de frequentie varieert, is het niet meer zo wel mogelijk om zowel de —SP als de +SP te beschouwen,

daar bij het variëren van de frequentie het omslaggebied op een andere plaats in de cochlea wordt gelegd. Toch is het mogelijk bij de —SP op deze wijze nog enige informatie te verkrijgen.

Door de frequentie in het gebied van de —SP te laten beginnen en de tijd zo groot te maken, dat +SP qua tijdsduur van de stimulus reeds geformeerd kan worden, is het mogelijk in de tweede en de derde winding van de cochlea de omslag te zien. Hiertoe werd dus uit de tweede en de derde winding gelijktijdig afgeleid. Het blijkt, dat bij een lagere frequentie bij een geluidsduur van 3 msec, in de derde winding nog geen duidelijke +SP is te vinden. Er zijn nog te weinig trillingen om de +SP op te kunnen bouwen. In de tweede winding echter is het aantal trillingen nodig om de +SP te bewerkstelligen reeds groot genoeg. Hieruit blijkt, dat in de derde winding bij een dergelijke korte geluidsstimulus het niet mogelijk is een +SP te vinden. Daar Davis c.s. en Goldstein een zeer korte toonstoot gebruikten was het hun onmogelijk in alle windingen de SP qua polariteit te beoordelen. De +SP kon dan niet gevormd worden.

Door Pestalozza en Davis (1956) werd eigenlijk voor de eerste maal een fraaie —SP geregistreerd. Onderzoekers gebruikten een toon van 21.500 Hz met een duur van 6 msec, die genoeg sinus bevatte om een uitgesproken SP qua polariteit op te bouwen. Er werd uit de basale winding afgeleid. Bij deze hoge frequentie is waarschijnlijk het omslagpunt reeds gepasseerd, zodat er een —SP zal ontstaan.

Bij de lage frequenties wordt door het meer synchrone afvuren van de actiepotentialen de —SP steeds moeilijker te beoordelen. Ook de +SP wordt door het weglekken van de drukveranderingen door het helicotrema steeds onrustiger. Deze verschijnselen bij deze lage frequenties komen vooral tot uiting bij het verlengen in tijdsduur van de aangeboden geluidsstimulus tot enige seconden.

In het algemeen mag men zeggen, dat als eenmaal de —SP of de +SP gevormd is, een verder verlengen van de duur van de geluidsstimulus geen invloed heeft op de polariteit van de SP. Een opmerkelijk feit blijft, dat, indien men met de aangeboden geluidsstimulus meeluistert, de differentiatie klik-toon alleen afhankelijk schijnt van het aangeboden aantal sinus.

Ons oor blijkt de overgang klik-toon op vergelijkbare wijze waar te nemen als het caviaoor.

E. Vorm en soort van de stimulus en de SP.

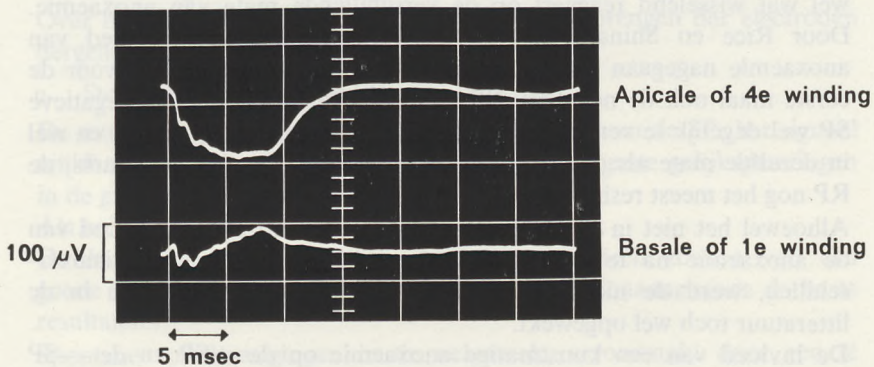
Over de relatie vorm van de stimulus en de SP kan het volgende gesteld worden. Indien de aangeboden stimulus een geleidelijk begin en eind heeft, dan is de invloed daarvan alleen merkbaar bij zeer korte toonstimuli.

Uiteraard is dan de negatieve piek aan het begin van de SP minder

steil, terwijl de afspiegeling van de N1 en N2 top niet meer goed is te differentiëren. Het „off phenomeen” is niet uitgesproken meer of zelfs afwezig. Indien men echter de tijdsduur van de stimulus verlengt, ziet men geen wezenlijk verschil meer tussen de +SP en de —SP ontstaan door een geleidelijk beginnende stimulus en die ontstaan door de plotseling beginnende stimulus.

Onder de soort van de stimulus wordt verstaan of het een sinusvormig signaal is of een ruisvormig signaal, dat aan de cochlea wordt aangeboden.

Bij een afleiding van de basale en de apicale (4de) winding werd het gedrag van de SP nagegaan bij het aanbieden van een ruissignaal. Het bleek, dat de afleiding uit de basale winding een +SP vertoonde, terwijl de afleiding uit de apicale winding een fraaie —SP liet zien.



Registratie van de SP uit de apicale en basale winding bij het aanbieden van witte ruis met een intensiteit van 80 dB. In de apicale winding ontstaat een duidelijke —SP. In de basale winding wordt daarentegen een +SP gevonden.

Daar de energieverhouding van een witte ruis per octaaf constant is, zal de meeste energie zich bevinden boven 600 Hz, de frequentie waarbij de SP omslag optreedt in de apicale winding. De basilaire membraan zal dus in de basale winding zeer zeker meer bewegen dan in de apicale winding, hetgeen ook duidelijk volgt uit de gevonden polariteit van de SP in de onderscheiden windingen.

F. Uitwendige invloeden op de SP.

a. Anoxaemie van het proefdier.

De meningen over de invloed van de anoxaemie op de +SP en de —SP zijn nogal verdeeld. Davis c.s. (1950, 1958) vonden, dat de negatieve SP juist groter werd bij het ontstaan van de anoxaemie van het proefdier. Hij verklaarde dit door het overheersen van de negatieve

SP door het wegvallen van de positieve SP. De generatorplaats van de positieve en negatieve SP zou dus een verschillende zijn. Verder werd gezegd, dat de beide SP's resistenter tegen geneesmiddelen en anoxaemie zijn dan de andere cochleapotentiaalen. Goldstein vond, dat de beide SP's toch wel wat meer beïnvloedbaar zijn door anoxaemie dan aanvankelijk werd verondersteld. Ook in deze waarnemingen veranderde de polariteit van positief naar negatief (gemeten in de Scala Vestibuli). Volgens Goldstein is de in de Scala Vestibuli gemeten SP in polariteit het spiegelbeeld van die in de Scala Tympani, zodat deze waarneming vergelijkbaar is met die van Davis, c.s.

Toch ging Goldstein iets verder: het bleek, dat na enige tijd van asphyxie nog herstel mogelijk was, echter niet tot die amplitude, die voordien aanwezig was.

Uit deze wat tegenstrijdige waarnemingen blijkt wel, dat de SP toch wel wat wisselend reageert op de verschillende mate van anoxaemie. Door Rice en Shinaberger (1961) werd nogmaals de invloed van anoxaemie nagegaan op de cochleapotentiaalen, waaronder nu voor de eerste maal ook de negatieve SP was begrepen. Nu blijkt de negatieve SP wel degelijk te verdwijnen na het inzetten van het O₂ gebrek en wel in dezelfde mate als de andere cochleapotentiaalverschillen, waarbij de RP nog het meest resistent bleek.

Alhoewel het niet in het kader van dit proefschrift ligt de invloed van de anoxaemie na te gaan op de verschillende cochleapotentiaalverschillen, werd de nieuwsgierigheid door de tegenstrijdigheden in de literatuur toch wel opgewekt.

De invloed van een kunstmatige anoxaemie op de +SP en de —SP werd nagegaan.

Deze anoxaemie werd bereikt door met een Kocher de trachea van het proefdier dicht te klemmen. Binnen één minuut zag men over het algemeen de —SP teruglopen tot de nulwaarde, althans een waarde waarvan registratie niet goed meer mogelijk was.

Indien men na het wegnemen van de Kocher de kunstmatige ademhaling op gang bracht kwam de —SP weer terug; deze bereikte echter niet meer het oude niveau. De AP varieerde in dezelfde mate mee als de —SP, hetgeen de indruk wekte, dat de AP en de —SP niet onafhankelijk zijn.

De +SP lijkt nog gevoeliger te zijn voor anoxaemie. Het blijkt dat deze, zoals door voorgaande onderzoekers reeds werd waargenomen, voor de —SP verdwijnt, want na het intreden van de anoxaemie verandert de +SP zeer snel in een —SP. Met andere woorden: de —SP overheerst de +SP. Blijft de anoxaemie gehandhaafd dan verdwijnt op haar beurt de —SP ook.

Deze bevindingen komen in grote trekken overeen met de bevindingen van bovengenoemde onderzoekers, echter werd daar nog niet zo na-

drukkelijk gezocht naar de invloed van de anoxaemie op de beide vormen van de SP, omdat men die waarschijnlijk niet zo naar believen kon opwekken.

b. Traumata van de cochlea en de SP.

Indien tijdens het aanbrengen der elektroden een bloeding optrad, die zich manifesteerde als een haematoom in de gehele winding, dan werd over het algemeen de +SP als eerste uitgeschakeld. De —SP was weliswaar resistenter maar was dan toch wel zeer inconstant geworden evenals de AP. De CM had over het algemeen geen verandering ondergaan.

Ook bestond de mogelijkheid, dat bij het inbrengen van de electrode door de basilaire membraan werd gestoken; op dat ogenblik verdween de +SP ogenblikkelijk, terwijl de —SP over het algemeen, alhoewel verzwakt, nog wel bleef bestaan.

Over het algemeen zullen bij een voorzichtig inbrengen der elektroden dergelijke laesies zich niet voordoen.

c. Stoorspanningen en de SP.

De mogelijkheid bestaat, dat tijdens het afleiden van de SP, het signaal uit de cochlea ernstig wordt gestoord door zeer grote gelijkspanningen in de grootteorde van enige millivolts.

Als belangrijke verwekkers hiervan mogen gelden:

De hartactie, te ondervangen door het empirisch zoeken van een goede referentieplaats. De nekmusculatuur gaf dienaangaande de beste resultaten.

Spontane spierbewegingen in de nekstreek, veroorzaakt door een te geringe narcosediepte of door daling van de lichaamstemperatuur. De spierbewegingen verdwijnen dan ook door het verhogen van de lichaamstemperatuur en het verdiepen van de narcose.

Spontane bewegingen van de middenoorketen door contracties van de m. tensor tympani geven zeer grote gelijkstroompotentialverschillen. Dit verschijnsel werd reeds in de inleiding genoemd. Bij het naar binnen gaan van de stapes ontstaat een negatief potentiaalverschil, bij het naar buiten gaan ontstaat een positief potentiaalverschil. Een goede remedie is het doorknippen van de pees van de m. tensor tympani.

HOOFDSTUK VI

DISCUSSIE

A. Toetsing van eigen SP metingen aan de plaatstheorie van v. Békésy.

In het voorafgaande werden experimenten beschreven, uitgevoerd bij de levende cavia, terwijl deze onder oppervlakkige narcose was. Er werd met elektroden in de Scala Tympani gemeten van de verschillende windingen van de cochlea, die chirurgisch werd benaderd door de bulla tympanica.

Er kon een relatie worden aangetoond tussen de frequentie van de aangeboden geluidsstimulus, plaats van de meetelektrode in de cochlea en de polariteit van de afgeleide SP.

Zoals reeds werd aangestipt op pagina 35 is het van het grootste belang deze bevindingen te toetsen aan de plaatstheorie, zoals die door v. Békésy na veel experimenteel werk werd gegrondvest.

Nadat reeds in 1899 Ewald een model had gemaakt van de cochlea, waarin de basilaire membraan werd voorgesteld door een rubber membraan, benaderde v. Békésy dit probleem door de cochlea op schaal in een vereenvoudigde wijze te bouwen. Hij stelde zich tot doel om zoveel mogelijk de fysieke constanten van zijn model in overeenstemming te brengen met de fysieke constanten van het binnenoer.

De belangrijke fysieke constanten, die analoog in zijn model moesten voorkomen om uit dat model vergelijkbare gegevens te verkrijgen waren:

- 1) Een zo groot mogelijke geometrische gelijkvormigheid. Hiertoe werd op schaal ongeveer 5 maal vergroot; de spiraalvorm werd gewijzigd in een langgerekte buis.
- 2) De hydrodynamische gelijkheid, hiertoe werd de perilymphe geïmiteerd qua lichtheid en viscositeit.
- 3) Vergelijkbaarheid van de elasticiteit van de basilaire membraan. Hiertoe werd gebruik gemaakt van de experimenten van Wittmaack (1917), die de cochlea zeer sterke geluidsstimuli aanbood, zo sterk, dat op verschillende plaatsen in de basilaire membraan gaten ontstonden.

Experimenteel werd dit door v. Békésy nagedaan en de dikte van zijn membraan werd zo gekozen, dat de gaten op dezelfde plekken vielen als in experimenten van Wittmaack.

Met dit hiervoor beschreven model, dat dus uit enigszins vergelijkbare grootheden was opgebouwd, werd de lopende golfbeweging bij het aanbieden van een geluidsstimulus visueel in de „basilaire membraan”

geobserveerd. In tegenstelling tot wat Ewald aanvankelijk vond n.l. een staande golf, kon v. Békésy dit in zijn model niet vinden. Door middel van stroboscopische verlichting van de partikeltjes, die in het model door v. Békésy waren aangebracht, werd een lopende golfbeweging gezien. De amplitude nam voortdurend toe tot een maximum, waarna een steile afval tot rust volgde.

Deze waarnemingen werden door v. Békésy (1942) herhaald bij de temporaalbeenderen van het verse kadaver van de mens. De cochlea werd dan door een kunstmatige stapes aangedreven en de bewegingen van de basilaire membraan in de cochlea werden door middel van een microscoop gevolgd door gaten, die in de benige wand van de cochlea waren gemaakt.

Nu kon het trillingspatroon van de basilaire membraan bij de verschillende frequenties in kaart worden gebracht. Boven de 3000 Hz konden de vibraties niet meer worden gevolgd, omdat de bewegingen van de basilaire membraan te klein waren geworden. Von Békésy werd, omtrent de bovengenoemde waarnemingen in de menselijke cochlea, van verschillende zijden aangevallen en wel op de volgende punten: De amplitude van de vibratie optredend in de cochlea zou groter zijn gemaakt, dan mechano-physiologisch verantwoord is, daar het gebeuren microscopisch moest worden waargenomen.

De observaties van dit dode materiaal zouden niet te vergelijken zijn met het gebeuren in de werkelijkheid, vanwege de snelle weefselveranderingen na de dood.

De openingen in de benige wand van de cochlea zouden een storende invloed uitoefenen op de gedane waarnemingen over de lopende golfbeweging.

Deze aanvallen werden door v. Békésy op elegante wijze weerlegd. Weliswaar zijn de geluiden, die werden toegevoerd zo sterk, dat mogelijkerwijze het orgaan van Corti wordt beschadigd, maar dit heeft geen invloed op de mechanische bewegingen van de cochleaire scheidingswand als zodanig, v. Békésy vergelijkt dan de toon door hem gebruikt met een toon, die een pijnsensatie teweeg brengt en berekent dan, dat de door hem gebruikte toon nog een factor 5 kleiner is in amplitude. Over het tweede punt zegt hij: Het is weliswaar juist, dat 15 minuten na de dood veranderingen optreden in de cellen van Hensen en Claudius. Deze cellen zijn echter zacht vergeleken bij de fibrillen in de basilaire membraan. De cochleaire scheidingswand is ongeveer honderd maal stijver aan het basale eind dan aan het apicale. Een kleine verandering in stijfheid zou dan toch geen invloed kunnen uitoefenen op het totale trillingspatroon.

Over het laatste punt zegt v. Békésy, dat door het maken van een gat in de cochlea alleen de amplitude zou worden verkleind, maar dat het gehele trillingspatroon niet wordt gewijzigd. Lowy (1951) beschrijft

een experiment, waarbij werd aangetoond, dat alleen de vloeistof in de onmiddellijke omgeving van de cochleaire scheidingswand invloed heeft op het trillingspatroon.

In het hoofdstuk over de anatomie van de caviacochlea werd reeds het werk aangehaald, waarin v. Békésy de trillingspatroon van de cochleaire scheidingswand nagaat bij verschillende diersoorten, waaronder de cavia. Hieruit bleek, dat er geen grote verschillen bestaan tussen het trillingspatroon bij de mens en dat bij de zoogdieren, zodat hetgeen in voorgaande hoofdstukken werd geschreven over de cavia, redelijkerwijs ook van toepassing kon zijn op de mens.

Gelukkigerwijze werden de meeste waarnemingen door v. Békésy gedaan bij de cavia zodat een goede vergelijking mogelijk is met het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

Het blijkt dan, dat de ligging van de plaatsen, waar de SP van teken omslaat, vrij goed overeenkomt met de frequentiekaart van de cochlea, door v. Békésy samengesteld voor de cavia.

Men mag dan ook aannemen, dat de omslag van de SP op die plaats in de cochlea gebeurt, waar de omhullende van de lopende golfbeweging haar steile afval vindt.

Wel is het zo, dat de gevonden omslagpunten als functie van de frequentie iets apicaalwaarts zijn verschoven t.o.v. de maxima door v. Békésy gemeten. Hieruit wordt waarschijnlijk dat de omslag optreedt tijdens de steile afval, de gradient van de omhullende.

Door deze omhullende als oorzakelijk model van het afvuren van de zenuwimpulsen te stellen is nog geen verklaring gegeven voor de scherpe discriminatie der verschillende frequenties, die in het hoorbare gebied liggen.

Hilding heeft in 1952 een mechanisch-anatomische theorie geformuleerd, die een verklaring moet geven voor dit scherpe toononderscheidingsvermogen. Uitgaande van histologische onderzoekingen aan het orgaan van Corti, stelt hij een schuifkracht, zoals ook reeds door v. Békésy werd aangenomen, verantwoordelijk voor de overdracht van de mechanische beweging op een electricisch verschijnsel. Deze schuifkracht treedt op in de ciliae van de haarcellen, die bevestigd zijn aan de membr. tectoria.

Echter, deze schuifkracht wordt door de algemene soepelheid van de membr. tectoria in transversale richting, niet overgebracht naar de haarcellen. Behalve op één punt, waar de schuifkracht is gericht in de as van de vezels in de membr. tectoria, is de membraan wel stug, zodat juist op deze scherp begrensde plek, de daaronder liggende haarcellen worden bewogen.

B. Omslagtraject van de SP en de critische bandbreedte.

Het blijkt, dat het omslagtraject van de —SP naar de +SP ongeveer

15 % uitmaakt van de oorspronkelijk aangeboden frequentie. Deze waarde van 15 % als klaarblijkelijk overgangsgebied voor het prikkelmechanisme, doet ons denken aan een verschijnsel, dat deze waarde als een functie van de frequentie vertoont, n.l. de kritische bandbreedte. Wanneer wij de vele auteurs, die over dit onderwerp gewerkt hebben, zoals Fletcher (1940), Hawkins en Stevens (1950), Zwicker, Flottorp en Stevens (1957), Greenwood (1961) en de recente publicaties van Nederlandse oorsprong van de Boer, die volgens een door Groen (1955) aangegeven methode heeft gewerkt en Plomp (1963), die dicht bij de waarden van Greenwood komt, beschouwen, dan blijkt bij de mens de kritische bandbreedte in het frequentiegebied van 500-8000 Hz een waarde van ongeveer 15 % te hebben.

De sterke overeenkomst tussen de humane cochlea en die van de cavia in aanmerking nemende, mogen wij ook eenzelfde waarde voor de cavia aannemen. Hetgeen wil zeggen, dat het omslagtraject van de SP overeenkomt met de kritische bandbreedte.

C. Bewegingsvorm van de cochleaire scheidingswand, elektrische verschijnselen en vermoedelijk prikkeloverdrachtsmechanisme.

Von Békésy (1953) stelde, dat men moest uitgaan van twee vormen van beweging van de basilaire membraan, n.l. een longitudinale en een axiale.

Door bij de cavia vanuit verschillende hoeken de basilaire membraan te bekijken, kon v. Békésy deze twee bewegingen ook in het dierexperiment waarnemen. Omdat deze beide bewegingen zeer waarschijnlijk samenwerken kon de scherpe toondiscriminatie aannemelijk worden gemaakt.

Von Békésy (1951, 1953) onderzocht de bewegingen van het basilaire membraan zeer diepgaand bij het levende proefdier door middel van een vibrerende electrode, die door het ronde venster tegen de basilaire membraan werd gehouden. Door van deze vibrerende electrode zowel het gelijkstroom als het wisselstroompotentialaverschil af te leiden, kon aannemelijk worden gemaakt, dat de CM in het orgaan van Corti wordt opgewekt, of beter in de buitenste haarcellen. De beweging van de electrode in dit experiment was verticaal. v. Békésy (1953) ging ook met een horizontaal bewegende electrode na hoe schuifkrachten werden verwerkt in de cochleaire scheidingswand. Deze horizontale beweging werd in twee richtingen aangebracht n.l. in een longitudinale en in een axiale richting, daar v. Békésy aannam, dat de CM, die dan zou worden opgewekt in deze twee richtingen verschillend zou zijn. Dit laatste kon onder voorbehoud door v. Békésy worden bevestigd. Verder vond v. Békésy, dat de CM opgewekt door de axiale horizontale beweging gevoeliger voor O₂ gebrek was dan de verticaal opgewekte CM. Onder de microscoop zag v. Békésy toen, dat de binnenste haar-

cellen bleek werden, terwijl de buitenste haarcellen nog hun normale kleur hadden.

Jammer genoeg heeft v. Békésy zich niet beziggehouden met de SP, zodat van hem geen uitlatingen bekend zijn omtrent het ontstaan van de SP en de schuifkrachten, die ontstaan tussen de basilaire membraan en de membr. tectoria bij het aanbieden van een geluidsstimulus.

Davis (1958) heeft uiteraard deze waarnemingen van v. Békésy aangegrepen om de SP te kunnen verklaren. Zoals reeds in de inleiding staat, gebruikten Davis c.s. alleen het argument van de invloed van de anoxaemie op de SP.

Door Davis c.s. werden geen elektrische metingen verricht, die tezelfder tijd geverifieerd werden door een visuele waarneming van het orgaan van Corti. In de laatste publicatie van Davis c.s. in 1958 werden de buitenste haarcellen aansprakelijk gesteld voor de productie van zowel de positieve SP als de CM. De negatieve SP zou dan gegenereerd worden in de binnenste haarcellen. Hier komt nu een grote controverse met de waarnemingen van v. Békésy tot uiting. Daar de positieve SP, zoals door Davis c.s. werd gevonden het meest gevoelig is voor anoxaemie, zou de positieve SP dan volgens v. Békésy in de binnenste haarcellen moeten worden opgewekt, die het gevoeligste zijn voor een anoxaemie.

Men kan dit probleem van twee kanten benaderen.

Men kan stellen, dat één van de twee waarnemingen incorrect is, hetgeen een nagenoeg onuitvoerbaar opgave is om te bewijzen, of men moet de definities van de positieve en de negatieve SP gaan herzien. Dit laatste lijkt de meest logische weg en niet alleen om het feit, dat over de opbouw in elektrische zin van de SP zeer veel tegenstrijdige meningen zijn verkondigd. Davis heeft zichzelf over het wezen van de SP herhaaldelijk tegengesproken.

D. Hypothese omtrent het wezen van de SP.

Indien men zou kunnen aannemen, dat er slechts één pure SP zou bestaan, dan zou de problematiek, omtrent de SP belangrijk vereenvoudigd kunnen worden.

Laten wij thans nagaan welke van de twee SP's zou kunnen worden verlaten.

In de voorgaande experimenten bleek, dat indien er een beweging van de basilaire membraan bestond, er een +SP werd gemeten, die een maximum heeft op de plaats waar de beweging van de basilaire membraan het grootst is.

Het lijkt alsof de +SP veel nauwer gebonden is met de bewegingen van de basilaire membraan dan de —SP. Hiervoor pleit nog een punt: Indien de afleidende electrode van de basilaire membraan wordt ver-

plaatst in tegenovergestelde richting dan heeft dat een duidelijke invloed op de +SP, die onherroepelijk kleiner wordt. De —SP gaat dan duidelijk overheersen. Het verplaatsen van de electrode tijdens het afleiden van de reine —SP heeft geen enkele invloed op de amplitude daarvan. Dit bewijst, dat in tegenstelling tot de +SP, de oorsprongplaats van de —SP niet moet worden gezocht in de haarcellen. Zoals reeds werd gezegd: de —SP maakt een veel onafhankelijker indruk, wat de plaats in de cochlea betreft, dan de +SP.

Hoe moeten wij ons nu de —SP opgebouwd denken?

Bij het aanbieden van één enkele sinus werd reeds beschreven, dat zich een kleine negatieve piek voordoet op de plaats van de AP. Voeren wij nu het aantal sinus op dan zal zich hieruit vloeiend de —SP ontwikkelen. De —SP zou dan een verzameling asynchroon afgevuurde actiepotentiaalverschillen zijn. Deze mening werd ook reeds in bedekte termen door Davis c.s. (1950) en Goldstein (1954) te berde gebracht. Omdat echter nooit een duidelijk plaatskarakter van de SP werd gevonden is deze mening noodgedwongen weer verlaten. Toch blijkt, indien men de metingen van Davis c.s. (1958) beziet waarin hij de AP gemeten heeft naast de SP (negatieve of positieve? het wordt jammer genoeg niet vermeld en men mag aannemen, dat het hier om de negatieve SP ging, daar de positieve SP volgens deze onderzoekers alleen ontstond onder extreme voorwaarden), dat de curven van de ingangs-uitgangsfunctie zo gelijk op gaan onder de meest uiteenlopende condities.

Bij experimenten, waarbij het verloop van de SP en AP werden nagegaan voor anoxaemie, KCl vergiftiging van de cochlea en veneuse obstructie, bleek herhaaldelijk het analoge gedrag der curven. Ook hieruit zou men weer kunnen concluderen, dat de —SP samengesteld is uit een verzameling actiepotentialen.

Ook in de experimenten van Butler, Konishi en Fernandez (1963) over de temperatuurcoëfficiënt van de cochleapotentialen, ziet men hetzelfde beeld. Opvallend daarnaast is het toch wel afwijkende gedrag van de CM.

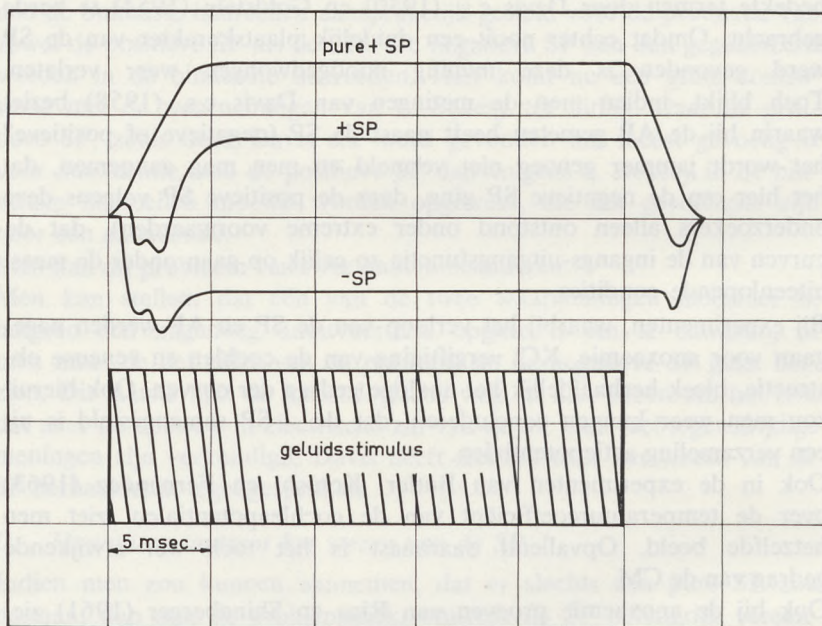
Ook bij de anoxaemie proeven van Rice en Shinaberger (1961) ziet men de overeenkomst van de AP en de —SP.

Een analoog verschijnsel als de —SP qua vorm werd door Katsuki, Watanabe en Suga (1959) beschreven, voorkomend in de dorsale cochleaire nucleus bij de kat. Er werden verschillende tijden van 2 msec tot 50 msec gekozen voor het aangeboden geluidssignaal. De opbouw van dit negatieve potentiaalverschil is analoog aan de opbouw van de —SP.

Onderzoekers dachten, dat dit negatieve potentiaalverschil veroorzaakt werd door een grote groep cellen rondom de afleidende electrode gegroepeerd. Het is dus mogelijk een negatief gelijkstroompotentiaal-

verschil te krijgen door een voortdurend afvuren van zenuwcellen. Het ondersteunt nogmaals de mogelijkheid van de neurale genese van de —SP.

Hoe moet men zich nu de +SP voorstellen? Dat de +SP ontstaat tijdens bewegingen van de cochleaire scheidingswand is in de voorgaande experimenten aannemelijk gemaakt. Ook blijkt het, dat de +SP zeer gevoelig is voor anoxaemie en zelfs eerder wordt aangetast dan de —SP. Uit fotografische registraties van de +SP en de —SP blijkt, dat de +SP in tegenstelling tot de —SP geen latentietijd kent. Het schijnt alsof de +SP gelijktijdig begint met de CM. De stijgtijd is echter vrij traag. Hieruit kan met een zekere waarschijnlijkheid worden geconcludeerd, dat de +SP en de —SP een duidelijk verschillende plaats van herkomst bezitten.



Schematische voorstelling van de +SP, de —SP en de pure +SP. De pure +SP werd verkregen door aftrekken van de —SP van de +SP.

Een dergelijk verschijnsel als de +SP werd door Kiang en Peake (1960) beschreven onder de naam „The slow potential”. Er werd afgeleid van het ronde venster van de kat na het doorsnijden van de nervus acusticus (hierdoor verdwijnt de AP) en het aanbieden van een toon van 7000 Hz (duur 10 msec). Opvallend was het ontbreken van een latentietijd voor dit positieve potentiaalverschil.

Daar de +SP alleen ontstaat bij het bewegen van de basilaire membraan en een maximum vertoont indien de afleidende electrode naar de onderkant van de basilaire membraan wordt gebracht, is het zeer waarschijnlijk, dat het orgaan van Corti als leverancier van de +SP fungeert.

Zoals bekend, heeft de Scala Media een positieve spanning van +80 mV, gemeten tegenover de nekmusculatuur; dit spanningsverschil wordt in stand gehouden door het genererend effect van de stria vascularis en verondersteld wordt, dat dit spanningsverschil verantwoordelijk is als energieleverancier van de CM.

Men kan nu twee opvattingen huldigen over het ontstaan van de +SP: of het is een actief genererend effect van de binnenste of buitenste haarcellen, of de elektrische weerstand van de membr. tectoria wordt via de haarcellen verlaagd, zodat aan de basilaire membraan een positief spanningsverschil tegenover de nekmusculatuur kan worden gemeten.

Een sluitende mogelijkheid is nog, dat bovengenoemde effecten dezelfde zijn, zodat het genereren der haarcellen in biologische zin moet worden opgevat als een dynamische weerstandsverlaging ter plaatse. Nog steeds blijft het dan moeilijk om uit te maken, wat de functie van de +SP is naast de reeds overbekende CM.

Toch zou, indien de elektrische stroom door de zintuigcellen, onder mechanische invloeden variabel is, hier sprake zijn van een mechano-electrische prikkeloverdracht. Dit zou dan ook meteen de extreme gevoeligheid van het gehoororgaan verklaren, daar nu uit de energievoorraad van de Scala Media geput kan worden. Deze laatste gedachte werd voor de eerste maal uitgesproken door de Vries (1948), die de membr. tectoria in samenwerking met de haarcellen een variabele weerstandsfunctie toekeende, zodat de stroom door de zintuigcellen kon veranderen en daarmee de prikkelvorming.

Het meten van de hier beschreven +SP aan de onderkant van de basilaire membraan, zou er dan op wijzen dat er een vergrote stroom door het orgaan van Corti loopt, c.q. de haarcellen, die dan op dat moment geprikkeld worden.

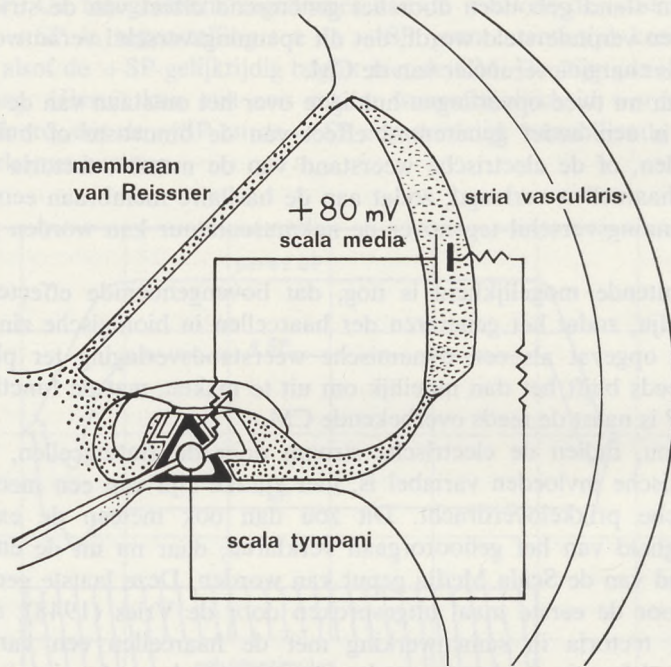
Davis (1956, 1957, 1958) heeft een dergelijk electro-mechanische prikkeloverdracht reeds voorzichtig geopperd. Hij kon er echter geen duidelijk bewijs voor aanvoeren.

Nogmaals wijst hij erop, dat de energie voor de prikkeling van de zintuigcel niet wordt geleverd door de acoustische prikkel maar door het metabolisme van het weefsel zelf.

Deze accoustische stimulus dient meer als een bedienend klep-mechanisme voor het uitvloeien van de energie, nodig om de zenuwuiteinden te prikkelen (v. Békésy, 1960).

In 1963 verscheen van de hand van Christiansen een mogelijke aan-

vulling op de hierboven genoemde veronderstellingen. Onderzoeker beschreef histologische waarnemingen omtrent de opbouw van de membr. tectoria, in het bijzonder de lamina reticularis, waarin men eiwitstructuren heeft waargenomen, die het waarschijnlijk maken, dat bij vormveranderingen hiervan, elektrische weerstandsveranderingen zullen optreden.



Schema van de cochlea volgens Davis. Het orgaan van Corti wordt voorgesteld als een variabele weerstand.

Het beeld, dat ons thans voor ogen staat over een mogelijke weerstandsvariatie bij vormverandering door een golfbeweging van de cocleaire scheidingswand, kan de beschreven verschijnselen van het dynamische gelijkstroompotentiaalverschil („Summating Potential”) verklaren.

HOOFDSTUK VII

CONCLUSIE

In het voorgaande hebben wij aangetoond, dat er een strikt verband bestaat tussen de plaats van de gradient van de omhullende, tijdens een sinusoidale aandrijving van de cochleaire scheidingswand en de polariteit van de SP, gemeten in de caviacochlea.

De +SP is gelocaliseerd vlak bij de basilaire membraan, indien gemeten wordt in de Scala Tympani. De —SP is niet uitgesproken plaatsgebonden, indien de electrode zich in de Scala Tympani bevindt. De +SP moet worden opgevat als een lekstroom, die door de haarcellen loopt onder invloed van de bewegingen van de cochleaire scheidingswand, met als spanningsbron de RP in de Scala Media. De —SP moet worden opgevat als de somwerking van het asynchrone afvuren van de onderscheiden actiepotentialen in de N VIII. De +SP kan men opvatten als een neveneffect, ontstaan bij het prikkelen der zintuigcellen in het orgaan van Corti.

Het omslagtraject tussen de +SP en de —SP heeft een breedte van ongeveer 15 % van de aangeboden frequentie en komt goed overeen met de kritische bandbreedte bij de mens gemeten.

Er bestaat een lineair verband tussen de geluidsdruk onder de 85 dB en de +SP en —SP in dat meetgebied.

Onder anoxaemische toestanden van de cavia, verdwijnt eerst de +SP en daarna de —SP; de +SP en de —SP zijn reversibel tot op zekere hoogte.

Men mag stellen, dat de term „Summating Potential” niet meer geldt voor de +SP, daar er van een opteleffect geen sprake is.

Voor de —SP kan de term „Summating Potential” worden gehandhaafd.

Met het vinden van de hierboven genoemde feiten wordt een vereenvoudiging bereikt van het begrip „Summating Potential”, zodat een beter begrip van de cochleafunctie mogelijk is.

Het zou aanbeveling verdienen de naam „Summating Potential” te vervangen door het begrip: Dynamisch gelijkstroompotentialverschil (positief en negatief).

HOOFDSTUK VIII

SAMENVATTING

Nadat een inleiding werd gegeven over de verschillende potentiaalverschillen door vele onderzoekers gemeten in de cochlea, werd de in 1950 door Davis c.s. voor de eerste maal beschreven „Summating Potential” nader beschoouwd.

Het bleek, dat er over het wezen van de SP in het algemeen veel tegenstrijdigheid heerste.

Voorals de plaats waar de SP in de cochlea wordt opgewekt is moeilijk aan te wijzen. Het complexe karakter van de SP werd nog vergroot door de vondst van een positieve en een negatieve SP. Nadat eerst door Davis c.s. de binnenste haarcellen voor het optreden van de positieve SP aansprakelijk werden gesteld, veranderde hij van mening en wees in 1958 de buitenste haarcellen als de meest aannemelijke generatorcellen aan.

Het bleek, dat de positieve SP gevoeliger was voor anoxaemie dan de negatieve SP. Dit hield in, dat dan ook de buitenste haarcellen gevoeliger moeten zijn voor anoxaemie dan de binnenste haarcellen. Door v. Békésy werd echter gevonden, dat de binnenste haarcellen gevoeliger waren voor anoxaemie, dan de buitenste haarcellen. Een duidelijke tegenstrijdigheid, die nog niet tot oplossing werd gebracht. Er is echter meer.

Uit alle onderzoeken van de school van Davis blijkt, dat er een zekere relatie zou moeten bestaan tussen de frequentie van de aangeboden stimulus, de polariteit van de SP en de plaats van de afleidende electrode in de cochlea, genoemde auteurs waren echter niet in staat om een dergelijke relatie aan te tonen.

Op dit laatste probleem nu, werd het in dit proefschrift beschreven onderzoek toegespitst.

Door gebruik te maken van niet polariseerbare elektroden (hetgeen door andere onderzoekers niet altijd consequent werd gedaan), werd in de verschillende windingen van de caviacochlea tijdens het aanbieden van een in frequentie te variëren geluidsstimulus, het gelijkstroompotentiaalverschil tegenover de nekspiermusculatuur gemeten.

Het bleek, dat er in de vier windingen van de caviacochlea een duidelijke omslag van polariteit van de SP door ons kon worden gevonden, indien de frequentie van de aangeboden geluidsstimulus telkens om een specifieke waarde werd gevarieerd. Verder bleek ons, dat de +SP alleen te vinden was in dat gedeelte van de cochlea, waar de basilaire membraan in beweging was, met een optimum op die plaats, waar

de beweging van de basilaire membraan maximaal was, op basis van de metingen door v. Békésy verricht.

De —SP kwam op die plaatsen in de cochlea voor, waar de basilaire membraan tijdens het aanbieden van de geluidsstimulus in rust verkeerde.

De maximale +SP was dus volgens onze metingen nauwkeurig plaatsgebonden, terwijl de —SP in de gehele cochlea constant voorkwam. Het probleem van de generatorplaats van de SP was nog niet opgelost, maar wel moest worden aangenomen, dat de +SP op een andere plaats in de cochlea werd opgewekt dan de —SP. Indien voor één der beide SP's een andere generatorplaats dan de cochleaire scheidingswand kon worden aangewezen, werd de problematiek rondom de generatorplaats van de beide SP's aanzienlijk vereenvoudigd. In ieder geval was het dan niet nodig meer binnenste of buitenste haarcellen als onderscheiden generatorplaats aan te duiden.

Wat bleek nu uit onze metingen, indien men de vorm van de +SP en de —SP nauwkeurig bestudeerde?

De —SP had éézelfde latentietijd als de AP. De +SP scheen echter reeds te beginnen op het ogenblik van het aanbieden van het signaal. (De vergelijkbare negatieve piek aan het begin van de +SP was kleiner dan die van de —SP, terwijl soms bij de +SP een lichte stijging naar positief optrad vóór de negatieve piek).

De hypothese leek gerechtvaardigd, dat de —SP moet worden opgevat als een som van de asynchrone actiepotentialen, hetgeen aannemelijk werd gemaakt door de opbouw van de —SP met een toenemend aantal sinus te vervolgen.

In de laatste publicaties van Davis werd reeds door hem gesteld, dat een mechano-electrische prikkeloverdracht naar de haarcellen wellicht zou kunnen gebeuren door een elektrische stroom lopend vanuit de endolympe in de Scala Media (met een potentiaalverschil van +80mV) door de haarcellen, naar de Scala Tympani.

Deze elektrische stroom zou dan worden gemoduleerd door de cilie van de haarcellen met de membr. tectoria, die dan als een variabele weerstand zouden fungeren, onder invloed van de mechanische bewegingen van de cochleaire scheidingswand.

Deze hypothese van Davis schijnt de +SP te verklaren, die dan mag worden opgevat als een lekstroom uit de Scala Media door de haarcellen naar de Scala Tympani, onder invloed van de bewegingen van de basilaire membraan.

Er werd door ons een nieuwe naam gegeven aan de +SP en de —SP n.l. het dynamisch gelijkstroompotentiaalverschil, alhoewel de naam „Summating Potential” voor de —SP wegens de opbouw uit vele asynchrone actiepotentialen verdedigbaar blijft; hetgeen volgens ons niet meer mogelijk was voor de +SP.

SUMMARY

After an introduction, in which the different cochlear potentials are discussed, a description is given of the „Summating Potential” (S.P.) discovered by Davis et al. in 1950.

Many controversial statements about the nature of the S.P. are found in the literature, especially the site of origin of the S.P. in the cochlea is obscure.

The complex character of the S.P. has been even more complicated by the discovery of a positive and a negative S.P. by Goldstein.

Originally the internal haircells have been considered to be the source of the positive S.P., but in 1958 Davis et al. have changed their opinion and considered the external haircells more acceptable.

The positive S.P. as found by Davis seemed to be more sensitive to anoxia than the negative S.P.; v. Békésy, however, demonstrated the internal haircells to be more sensitive to anoxia, which is in contradiction to the view of Davis.

This contradiction still remains unsolved.

More evidence has been accumulated by Davis' group. All results of investigations of this group point to the existence of a relation between the frequency of the stimulus, the polarity of the S.P. and the place of the electrode in the cochlea. The nature of this relation has not been clearly demonstrated by these authors.

A further study of this problem has been performed in the experiments described in this thesis.

By using non-polarizing electrodes (which has been neglected by some authors) changes of the DC-potential in the different turns of the guinea pig's cochlea have been measured during the application of sound stimulus variable with respect to the quantities: frequency, intensity and duration. In all turns of the cochlea a distinct change in polarity of the S.P. is demonstrated in our experiments, when the frequency of the stimulus is varied by a specific amount. It appears that the positive S.P. is measurable only on that part of the basilar membrane, that is moving during the application of sound. Moreover, the maximum of the positive S.P. corresponds with the place of maximal movement of the basilar membrane in accordance with the experiments of v. Békésy. The negative S.P. is found in that part of the cochlear partition that is at rest during the sound stimulation. According to our experiments the positive S.P. is generated in one specific part of the cochlea, while the negative S.P. is present in the

whole cochlea during stimulation. It is our opinion that the positive and negative S.P. are generated in different parts of the organ of Corti.

By studying the shapes of the positive and the negative S.P. found in our experiments the following results are obtained:

- 1) The latency of the negative S.P. is the same as the latency of the A.P. recorded simultaneously.
- 2) The positive S.P. seems to start at the onset of the sound stimulus or better simultaneously with the CM.

The hypothesis is offered that the negative S.P. can be considered as the summated effects of the asynchronous action potentials.

This is made acceptable by experiments in which we studied the nature of the S.P. by increasing the duration of stimulation.

Davis, in his last publications, has expressed the view that mechanical-sensoral transfer to the haircells can occur by an electric current from the endolymph in Scala Media (+80 mV) through the haircells to Scala Tympani.

This electrical current can be modulated by the ciliae of the haircells in membrana tectoria, which are acting as a variable resistor, regulated by the mechanical movements of the cochlear partition. This supposition of Davis seems to give an explanation for the positive S.P., which in that case appears to be the consequence of a leakage current through the resistive pathway from Scala Media to Scala Tympani by passing the haircells.

A new name is suggested for the positive and negative S.P.: „The dynamic DC potential difference”. Nevertheless, the name „Summating Potential” can still be defended for the negative S.P., on account of the assumption, that this potential is the summated effect of asynchronous action potentials. This is, however, no longer possible for the positive S.P.

HOOFDSTUK IX

LITTERATUURLIJST

- Allen, G. W., Habibi, M.: The effect of increasing the cerebrospinal fluid pressure upon the cochlear microphonics.
The Laryngoscope. Vol. 72, 423—434, 1962.
- von Békésy, G.: Zur Theorie des Hörens, Die Schwingungsform der Basilar-membran.
Physik. Zeits. 29, 793—810, 1928.
- von Békésy, G.: Über die Elastizität der Schneckentrennwand des Ohres.
Akust. Zeits. 6, 265—278, 1941.
- von Békésy, G.: Über die Schwingungen der Schneckentrennwand beim Präparat und Ohrenmodell.
Akust. Zeits. 7, 173—186, 1942.
- von Békésy, G.: Über die Resonanzkurve und die Abklingzeit der verschiedene Stellen der Schneckentrennwand.
Akust. Zeits. 8, 66—76, 1943.
- von Békésy, G.: Über die mechanische Frequenzanalyse in der Schnecke verschiedener Tiere.
Akust. Zeits. 9, 3—11, 1944.
- von Békésy, G.: The variations of phase along the basilar membrane with sinusoidal vibrations.
J. Acoust. Soc. Amer. 19, 452—460, 1947.
- von Békésy, G.: D—C potentials and energy balance of the cochlear partition.
J. Acoust. Soc. Amer. 22, 576—582, 1950.
- von Békésy, G.: Microphonics produced by touching the cochlear partition with a vibrating electrode.
J. Acoust. Soc. Amer. 23, 29—35, 1951.
- von Békésy, G.: The coarse pattern of the electrical resistance in the cochlea of the guinea pig. Electro-anatomy of the cochlea.
J. Acoust. Soc. Amer. 23, 18—28, 1951.
- von Békésy, G., Resting potentials inside the cochlear partition of the guinea pig.
Nature, 169, 241—242, 1952.
- von Békésy, G.: D—C resting potentials inside the cochlear partition.
J. Acoust. Soc. Amer. 24, 72—76, 1952.
- von Békésy, G.: Gross localization of the place of origin of the cochlear microphonics.
- von Békésy, G.: Direct observations of the vibrations of the cochlear partition under a microscope.
Acta Oto-laryngol. 42, 197—201, 1952.
- von Békésy, G.: Description of some mechanical properties of the organ of Corti.
J. Acoust. Soc. Amer. 25, 770—785, 1953.
- von Békésy, G.: Shearing microphonics produced by vibrations near the inner and outer hair cells.
J. Acoust. Soc. Amer. 25, 786—790, 1953.
- von Békésy, G.: Some electro-mechanical properties of the organ of Corti.
Ann. of Otol. Rhinol. Laryngol. 63, 448—469, 1954.

- von Békésy, G.: Neural volleys and the similarity between some sensations produced by tones and by skin vibrations.
J. Acoust. Soc. Amer. 29, 1059—1069, 1957.
- von Békésy, G.: Funneling in the nervous system.
J. Acoust. Soc. Amer. 30, 399—412, 1958.
- von Békésy, G.: *Experiments in Hearing.*
 McGraw-Hill Book Company, Inc. 1960.
- Bornschein, H., Krejci, F.: *Electrophysiologische Untersuchungen über Temperatureffekte in der Schnecke.*
Acta Otolaryng. 45, 467—478, 1955.
- Bornschein, H., Krejci, F.: *Das Verhalten des Cochleapotentiale bei Sauerstoffmangel.*
Msch. Ohrenheilk. 83, 190—196, 1949.
- Bornschein, H., Krejci, F.: *Kreislaufabhängigkeit des Cochleapotentiale bei Anoxie.*
Msch. Ohrenheilk. 83, 386—392, 1949.
- Butler, R. A., Honrubia, V., Johnstone, B. M., Fernandez, C.: *Cochlear function under metabolic impairment.*
Ann. Otol. 71, 648—656, 1962.
- Butler, R. A., Konishi, T., Fernandez, C.: *Temperature coefficients of cochlear potentials.*
Am. J. Physiol. 199, 688—692, 1960.
- Butler, R. A., Honrubia, V.: *Responses of cochlear potentials to changes in hydrostatic pressure.*
J. Acoust. Soc. Amer. 35, 1188—1192, 1963.
- Butler, R. A., Honrubia, V., Johnstone, B. M., Fernandez, C.: *Cochlear function under metabolic impairment.*
Trans. Amer. Otol. Soc. 50, 1962.
- Buytendijk, F. J.: *On the negative variation of the nervus acusticus, caused by a sound.*
Proc. Roy. Soc. (Amsterdam) 13, 649—652, 1911.
- Christiansen, J. A.: *An attempt to explain the microphonic effect of the inner ear by means of displacement potentials.*
Acta Otol. Suppl. 163, 76, 1961.
- Christiansen, J. A.: *On Hyaluronate molecules in the labyrinth as mechano-electrical transducers, and as molecular motors acting as resonators.*
Acta Oto-Laryng. 57, 33—49, 1964.
- Davis, H.: *Acoustic trauma in the guinea pig.*
J. Acoust. Soc. Amer. 25, 1180—1189, 1953.
- Davis, H.: *The excitation of nerve impulses in the cochlea.*
Ann. of Otol. 63, 469, 1954.
- Davis, H.: *Initiation of nerve impulses in cochlea and other mechano-receptors.*
Phys. Triggers. 60, 1956.
- Davis, H.: *The four electric potentials of the cochlea.*
Am. J. Phys. 193, 203—206, 1958.
- Davis, H.: *A mechano-electrical theory of cochlear action.*
Ann. of Otol. Rhinol. Laryngol. 67, 789, 1958.
- Davis, H.: *Biophysics and Physiology of the inner ear.*
Phys. Reviews. 37, 1, 1957.
- Davis, H.: *Some principles of sensory receptor action.*
Phys. Reviews. 41, 391, 1961.
- Davis, H.: *Advances in the neurophysiology and neuroanatomy of the cochlea.*
J. Acoust. Soc. Amer. 34, 1377—1385, 1963.

- Davis, H., Derbyshire, A. J., Lurie, M. H.: A modification of auditory theory. *Arch. Otolaryngol.* 20, 390—395, 1934.
- Davis, H., Derbyshire, A. J., Lurie, M. H., Saul, L. J.: The electric response of the cochlea. *Am. J. Physiol.* 107, 311—332, 1934.
- Davis, H., Gernandt, B. E., Riesco-MacClure, J. S., Covell, W. P.: Aural microphonics in cochlea of guinea pig. *J. Acoust. Soc. Am.* 21, 502—510, 1949.
- Davis, H., Fernandez, C., McAuliffe, D. R.: Excitatory process in cochlea. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 36, 580—587, 1950.
- Davis, H., Gernandt, B. E., Riesco-MacClure, J. S.: Threshold of action potentials in ear of guinea pig. *J. Neurophysiol.* 13, 73—87, 1950.
- Davis, H.: Transmission and transduction in the cochlea. *Laryngoscope.* 68, 359, 1958.
- Davis, H., Silverman, S. R., McAuliffe, D.R.: Some observations on pitch and frequency. *J. Acoust. Soc. Amer.* 23, 40—42, 1951.
- Davis, H., Tasaki, I., Goldstein, R.: Peripheral origin of activity, with reference to the ear. *Cold. Spr. Harb. Symp. Quan. Biol.* 17, 143, 1952.
- Davis, H., Tasaki, I., Smith, B. H.: Cochlear potentials after intra-cochlear injections and anoxia. *Fed. Proc.* 14, 112, 1955.
- Davis, H., Deatherage, B. H., Rosenblut, B., Fernandez, C., Kimura, R., Smith, C. A.: Modification of cochlear potentials produced by streptomycin poisoning and by extensive venous obstruction. *Laryngoscope.* 68, 596—627, 1958.
- Davis, H., Deatherage, B. H., Eldredge, D. H., Smith, C. A.: Summating potentials of the cochlea. *Amer. J. Physiol.* 195, 251—256, 1958.
- Davis, H., Eldredge, D. H.: An interpretation of the mechanical detector action of the cochlea. *Ann. Otol.* 68, 665—674, 1959.
- Deatherage, B. H., Davis, H., Eldredge, D. H.: Physiological evidence for the masking of low frequencies by high. *J. Acoust. Soc. Amer.* 29, 132—137, 1957.
- Deatherage, B. H., Eldredge, D. H., Davis, H.: Latency of action potentials in the cochlea of the guinea pig. *J. Acoust. Soc. Amer.* 31, 479—486, 1959.
- Derbyshire, A. J., Davis, H.: The probable mechanism for stimulation of the auditory nerve by the organ of Corti. *Amer. J. Physiol.* 113, 35, 1935.
- Derbyshire, A. J., Davis, H.: The action potentials of the auditory nerve. *Amer. J. Physiol.* 113, 476—504, 1935.
- Dittrich, F., Extermann, R.: The biophysics of the ear. Charles. C. Thomas, Springfield, 1963.
- Donaldson, P. E. K.: Electronic apparatus for biological research. Butterworth, London, 1958.
- Engström, H.: Morphological studies on the possible origin of cochlear microphonics. *Rev. Laryng* 76, 808—816, 1955.
- Engström, H., Wersäll, J.: Structure of the organ of Corti; outer hair cells. *Acta. Oto-Laryng.* 43, 1—10, 1953.

- Engström, H., Wersäll, J.: Structure of the organ of Corti; supporting structures and their relations to sensory cells and nerve endings.
Acta. Oto-Laryng. 43, 323—334, 1953.
- Ewald, J. R.: Zur Physiologie des Labyrinthes.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 93, 485, 1903.
- Fernandez, C.: Innervation of the cochlea (guinea pig).
Laryngoscope, 61, 1152—1172, 1951.
- Fernandez, C.: Dimensions of cochlea (guinea pig).
J. Acoust. Soc. Amer. 24, 519—523, 1952.
- Fernandez, C.: Effect of oxygen lack on cochlear potentials.
Ann. of Otol. Rhinol. Laryngol. 64, 1193—1203, 1955.
- Fernandez, C. Singh, H., Perlman, H.: Effect of short term hypothermia on cochlear responses.
Acta. Oto-Laryng. 49, 189, 1958.
- Fields, W. S., Alford, B. R.: Neurological aspects of auditory and vestibular disorders.
Charles, C. Thomas. Springfield. Illinois. 1964.
- Fletcher, H.: Dynamics of the cochlea.
J. Acoust. Soc. Amer. 23, 637—645, 1951.
- Galambos, R.: Neural mechanics of audition.
Physiol. Rev. 34, 497—528, 1954.
- Galambos, R.: Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to the cochlea.
J. Neurophysiol. 19, 424—437, 1956.
- Galambos, R.: Neural mechanisms in audition.
Laryngoscope. 68, 401, 1958.
- Galambos, R., Davis, H.: Response of single auditory nerve fibers to acoustic stimulation.
J. Neurophysiol. 6, 39—57, 1943.
- Galambos, R., Davis, H.: Inhibition of activity in single auditory nerve fibers by acoustic stimulation.
J. Neurophysiol. 7, 287, 1944.
- Gisselson, L.: Effect of oxygen lack and decreased blood pressure on microphonic response of cochlea.
Acta. Oto-Laryng. 44, 101—118, 1954.
- Goldstein, R.: Analysis of summing potential in cochlear responses of guinea pig.
Am. J. Physiol. 178, 331—337, 1954.
- Groen, J. J.: A contribution to the theory of the frequency-analysis mechanism in the mammalian cochlea.
Proc. Vth. Int. Cong. of Otolaryng. Amsterdam, 1953.
- Groen, J. J., Versteegh, R. M.: Frequency modulation and the human ear.
Acta. Otolaryng. 47, 421—430, 1957.
- Guild, S. R.: The width of the basilar membrane.
Science, 65, 67, 1927.
- Gulick, W. L.: The effects of hypoxaemia upon the electrical responses of the cochlea.
Ann. of Otol. 67, 148, 1958.
- Gulick, W. L., Cutt, R. A.: Intracochlear temperature and the cochlear response.
Ann. of Otol. 71, 331, 1962.
- Gulick, W. L., Patterson, W. C., Meyers, D.: The effects of perilymph loss upon the electrical activity of the ear.
Ann. of Otol. 71, 573, 1962.

- Hallpike, C. S., Rawdon-Smith, A. F.: The Wever and Bray phenomenon.
Ann. of Otol. 46, 476, 1937.
- Hawkins, J. E.: Hearing.
Ann. Rev. Physiol. 6, 453—480, 1964.
- Hilding, A. C.: Origin and insertion of tectorial membrane.
Ann. of Otol. 61, 354—370, 1952.
- Hilding, A. C.: A theory on the stimulation of the organ of Corti by sound vibration.
Ann. of Otol. 61, 371—383, 1952.
- Hilding, A. C.: The tectorial membrane in the theory of hearing.
Ann. of Otol. 62, 757—769, 1953.
- Hinnen, A. B.: De elektrische potentialen van slakkenhuis en gehoorzenuw.
Thesis, Leiden, 1939.
- Kalmijn, A. J.: Enkele inleidende metingen aan metaalelectroden voor bio-
fysische doeleinden.
Publ. V 1902. Phys. Lab. Utrecht. 1963.
- Katsuki, Y., Covell, W. P.: The organ of Corti by phase contrast microscope.
Laryngoscope, 63, 1—17, 1953.
- Katsuki, Y., Davis, H.: Electrophysiological studies of ear of Kangaroo Rat
(Dipodomys).
J. Neurophysiol. 17, 308—316, 1954.
- Katsuki, Y., Watanabe, T., Suga, P.: Interaction of auditory neurons in cat.
J. Neurophysiol. 22, 603, 1959.
- Keidel, W. D.: Mechanical frequency discrimination in the cochlea.
Intern. Audiol. jul. 1962.
- Kiang, N. Y.-S., Peake, W. T.: Components of electrical response recorded from
the cochlea.
Ann. of Otol. 69, 448, 1960.
- Kimura, R., Perlman, H. B.: Extensive venous obstruction of the labyrinth.
Ann. of Otol. 65, 332—350, 1956.
- Kimura, R., Perlman, H. B.: Arterial obstruction of the labyrinth. I. Cochlear
changes.
Ann. of Otol. 67, 5, 1958.
- Kostelijk, P. J.: Theories of hearing.
Thesis, Leiden, 1950.
- Konishi, T., Butler, A., Fernandez, C.: Effects of anoxaemia on cochlear poten-
tials.
J. Acoust. Soc. Amer. 33, 349, 1961.
- Konishi, H., Yasuno, T.: Summating potential of the cochlea in the guinea pig.
J. Acoust. Soc. Amer. 35, 1448, 1963.
- Krejci, F. Bornschein, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Cochlear-
funktion bei endokranieller Drucksteigerung.
Pract. Oto. Rhin. Laryng. 13, 146—166, 1951.
- Krejci, F. Bornschein, H.: Cochlear microphonic potentials during sympathetic
stimulation.
Acta Oto-Laryng. 44, 154—156, 1954.
- Koide, Y., Yoshida, M., Konno, M.: The effect of cutting the labyrinthine artery
on the oxygen tension in the labyrinth.
Ann. of Otol. 68, 164, 1959.
- Koide, Y., Yoshida, M., Konno, M.: Aspects of biochemistry of acoustic trauma.
Ann. of Otol. 69, 661, 1960.
- Leibbrandt, C. C.: Over de adaptie van het gehoororgaan.
Thesis, Utrecht, 1964.

- Legoux, J. P., Geraud, J.: Localisation des sources de potentiels nerveux auditifs recueillis en divers régions de la cochlée du Cobaye.
J. Physiol. (Paris). 50, 53, 1958.
- Legoux, J. P., Moulouquet, H.: Modification des potentiels cochleaires chez le Cobaye pendant l'anesthésie à l'éthyl-uréthane.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 151, 1847, 1957.
- Lurie, M. H., Davis, H., Derbyshire, A. J.: Electrical activity of cochlea in certain pathologic conditions.
Ann. of Otol. 43, 321, 1934.
- Lurie, M. H., Davis, H., Hawkins, J. E.: Acoustic trauma of organ of Corti in guinea pig.
Laryngoscope. 54, 375—386, 1944.
- Lowy, K.: Physiological demonstration of a property of the inner ear predicted by Békésy model.
J. Acoust. Soc. Amer. 23, 716, 1951.
- McCabe, B. F., Wolsk, D.: Experimental inner ear pressure changes.
Ann. of Otol. 70, 541, 1961.
- McGill, Th. E.: Auditory sensitivity and the magnitude of the cochlear potential.
Ann. of Otol. 68, 164, 1959.
- Misrahy, G. A., Brocks, Ch. J., Spradley, J. F.: Effects of intensive sound, Hypoxia and Kanamycine on the permeability of cochlear partitions.
Ann. of Otol. 70, 572, 1960.
- Misrahy, G. A., de Jong, B. B., Shinaberger, E. W.: Effects of localised hypoxia on the electrophysiological activity of the cochlea of the guinea pig.
J. Acoust. Soc. Amer. 30, 705, 1958.
- Misrahy, G. A., Hildreth, K. M., Shinaberger, E. W.: Endolymphatic oxygen tension in the cochlea of the guinea pig.
J. Acoust. Soc. Amer. 30, 247, 1958.
- Misrahy, G. A., Shinaberger, J. E.: Changes in cochlear endolymphatic oxygen availability, action potential and microphonics during and following asphyxia, hypoxia and exposure to loud sound.
Ann. of Otol. 68, 164, 1959.
- Misrahy, G. A., Hildreth, K. M., Shinaberger, E. W., Gannon, W. J.: Electrical properties of wall of endolymphatic space of the cochlea (guinea pig).
Am. J. Physiol. 194, 396—402, 1958.
- Mygind, S. H.: Beiträge zur Physiologie der Flüssigkeitssysteme des Labyrinths.
Arch. Ohr. Nas. Kehlk. Heilk. 160, 472, 1952.
- Perlman, H. B., Kimura, R. S.: Observations of living blood vessels of cochlea.
Ann. of Otol. 64, 1176, 1955.
- Perlman, H. B., Kimura, R. S.: Experimental obstruction of venous drainage and arterial supply of the inner ear.
Ann. of Otol. 66, 358, 1957.
- Perlman, H. B., Kimura, R. S., Butler, R. A.: Cochlear blood flow during hyperthermia.
Ann. of Otol. 68, 903, 1959.
- Perlman, H. B., Kimura, R. S.: Cochlear blood flow in acoustic trauma.
Acta. Oto Laryng. 54, 99, 1962.
- Rasmussen, G. L., Windle, W. F.: Neural mechanisms of the auditory and vestibular system.
 Charles C. Thomas. Springfield, Illinois. 1960.
- Pestalozza, G., Davis, H.: Electrical responses of guinea pig to high audio-frequencies.
Am. J. Physiol. 185, 595—600, 1956.

- Rice, E. A., Shinaberger, E. W.: Studies on the endolymphatic DC potential of the guinea pig cochlea.
J. Acoust. Soc. Amer. 33, 922, 1961.
- Riesco-MacClure, J. S., Davis, H., Gernandt, B. E., Covell, W. P.: Ante mortem failure of aural microphonic in guinea pig.
- Rosenblith, W. A., Rosenzweig, M. R.: Electrical responses to acoustic clicks: influence of electrode location in cats.
J. Acoust. Soc. Amer. 23, 583, 1951.
- Schuknecht, H. F., Neff, W. D.: Hearing losses after apical lesions in the cochlea.
Acta, Oto, Laryng. 42, 263—74, 1952.
- Schuknecht, H. F., Sutton, S.: Hearing losses after experimental lesions in basal coil of cochlea.
A.M.A. Arch of Otolaryng. 57, 129—142, 1953.
- Smith, C. A.: Capillary areas of cochlea in guinea pig.
Laryngoscope. 61, 1073—1095, 1951.
- Smith, C. A.: Capillary areas of the membranous labyrinth.
Ann. of Otol. 63, 435, 1954.
- Smith, C. A., Davis, H., Deatherage, B. H., Gessert, C. F.: DC potentials of the membranous labyrinth.
Amer. J. Physiol. 193, 203, 1958.
- Stevens, S. S., Davis, H.: *Hearing: its psychology and physiology.*
 John Wiley and Sons Inc., New York, 1938.
- Spoendlin, H. H.: Electronenmicroscopische Untersuchungen am Cortischen Organ des Meerschweinchens.
Pract. Oto. Rhino. Laryng. 19, 192, 1957.
- Sukarai, T.: Studies on the whole nerve action potential and summing potential recorded from the round window.
J. Oto-Rhino-Laryng. Soc. Jap. 64, 1765—1784, 1961.
- Tasaki, I.: Nerve impulses in individual auditory nerve fibers of guinea pig.
J. Neurophysiol. 17, 97, 1954.
- Tasaki, I.: *Hearing.*
Ann. Rev. Physiol. 19, 417, 1957.
- Tasaki, I., Fernandez, C.: Modifications of cochlear microphonics and action potentials by KC1 solution and by direct current.
J. Neurophysiol. 15, 497, 1952.
- Tasaki, I., Davis, H., Legouix, J. P.: The space-time pattern of the cochlear microphonics (guinea pig), as recorded by differential electrodes.
J. Acoust. Soc. Amer. 24, 502, 1952.
- Tasaki, I., Davis, H., Eldredge, D. H.: Explorations of cochlear potentials in guinea pig with a microelectrode.
J. Acoust. Soc. Amer. 26, 765, 1954.
- Tasaki, I., Davis, H.: Electrical responses of individual nerve elements in cochlear nucleus to sound stimulation (guinea pig).
J. Neurophysiol. 18, 151, 1955.
- Tasaki, I., Spyropoulos, C. S.: The stria vascularis as a source of the endocochlear potential.
J. Neurophysiol. 22, 149, 1959.
- Tyberghein, J.: Influence of some streptomycetes antibiotics on the cochlear microphonics in the guinea pig.
Acta. Oto Layng. Suppl. 171, 1—56, 1962.
- Tonndorf, J.: *Surgical approach to the Bulla Tympanica in the guinea pig, rabbit, cat and dog.*
 Air Univ. Randolph Field Texas, 1952.

- Tonndorf, J.: Fluid motion in cochlear models.
J. Acoust. Soc. Amer. 29, 558, 1957.
- Tonndorf, J.: The hydro-dynamic origin of aural harmonics in the cochlea.
Ann. of Otol. 67, 754, 1958.
- Tonndorf, J.: Time/frequency analysis along the partition of cochlear models:
a modified place concept.
J. Acoust. Soc. Amer. 34, 1337, 1962.
- de Vries, Hl.: Struktur und Lage der Tektorialmembran in der Schnecke, unter-
sucht mit neueren Hilfsmitteln.
Acta. Oto. Laryng. 27, 334—338, 1949.
- de Vries, Hl.: Die Reizschwelle der Sinnesorgane als physikalisches Problem.
Experientia, Vol. IV/6, 205—213, 1948.
- Wever, E. G.: The width of the basilar membrane in man.
Ann. of Otol. 47, 37, 1938.
- Wever, E. G.: Theory of hearing.
John Wiley and Sons Inc. New York, 1949.
- Wever, E. G., Lawrence, M., Hemphill, R. W., Straut, C. B.: Effects of oxygen
deprivation upon the cochlear potentials.
Amer. J. Physiol. 159, 199, 1949.
- Wever, E. G.: The cochlear potentials and their relation to hearing.
Ann. of Otol. 68, 975, 1959.
- Wittmaack, K.: Über Bau und Funktion der Membrana Tectoria.
Acta. Oto. Laryng. 24, 397, 1936.

Na het afleggen van het Staatsexamen HBS B in 1952 begon promovendus zijn studie tot arts aan de medische faculteit van de Rijksuniversiteit te Utrecht in 1954. Het doctoraalexamen werd in 1958 afgelegd, waarna het artsexamen in 1960 volgde. De militaire diensttijd werd als militair arts doorgebracht bij de Koninklijke Luchtmacht. In 1962 begon promovendus zijn keel-, neus- en oorheelkundige opleiding in de Gemeente Ziekenhuizen te 's Gravenhage op de afdeling keel-, neus- en oorheelkunde (Hoofd Dr. Em. Hammelburg), waarna de opleiding werd voortgezet in de keel-, neus- en oorheelkundige kliniek van de Rijksuniversiteit te Utrecht (Hoofd Prof. Dr. P. G. Gerlings). Momenteel werkt promovendus nog steeds onder leiding van Prof. Dr. P. G. Gerlings.

W4657

STELLINGEN

I

De +SP dient als een nevenverschijnsel te worden opgevat.

(Proefschrift)

II

De term summating potential is alleen voor de —SP nog te gebruiken.

(Proefschrift)

III

De aanwezigheid van vocht in de pleuraholte is geen contra-indicatie tegen een chirurgische behandeling van het longcarcinoom.

IV

Tijdens het climacterium biedt het geven van oestrogene stoffen zekere voordelen.

(M. E. Davis; Year book Obstet. Gyneac. 1964/65.)

V

Bij de lymphografie van vaten van de onderste extremiteiten, dient de druk waaronder het contrastmiddel wordt ingebracht, zo laag mogelijk te zijn.

(M. Desmons, Ramioul, H.; Journ. de Rad. et d'Elect. 11, 703, 1964.)

VI

Bij orthopaedische operaties aan de onderste extremiteiten dient een prophylaxe met tetanus-phosphaattoxoid te worden gegeven.

VII

De neuropathia diabetica wordt eerder veroorzaakt door metabolische veranderingen dan door de occlusie van de vasa nervorum.

(D. Greenbaum; Brain, 87, 215, 1964.)

VIII

Bij het verrichten van neurofysiologische experimenten op het geïsoleerde zenuwpreparaat, dient de CO₂ spanning van de omgeving te worden aangepast aan het oorspronkelijke milieu.

IX

Bij het ulcus cruris dient naar locale ossificaties te worden gezocht.

(J. Beninson, Morales, A.; Arch of Dermat, 90, 134, 1964.)

X

Bij het vergevorderde stadium van de diabetische retinopathie dient lichtcoagulatie te worden overwogen.

(P. C. Wetzig, Worlton, J. T.; Brit. Journ. of Opht. 47, 539, 1963.)

XI

De specialistenopleiding dient met een theoretisch examen te worden afgesloten.

Ut

1