

DE COCHLEAIRE VERSCHILTOON

Jhr. P. D. SIX - DE COCHLEAIRE VERSCHILTOON

Jhr. P. D. SIX

92. Amst., 1956 : 11

DE COCHLEAIRE VERSCHILTOON

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM OP
GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS,
DR. M. W. WOERDEMAN, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET
OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA
DER UNIVERSITEIT OP DONDERDAG 16
FEBRUARI 1956, DES NAMIDDAGS TE 5 UUR

door

JONKHEER PIETER DIEDERIK SIX
GEBOREN TE HILVERSUM

BIBLIOTHEEK EN LEESZALEN
DER GEMEENTE ROTTERDAM

PROMOTOR:
PROF. DR. L. B. W. JONGKEES

DIT PROEFSCHRIFT WERD BEWERKT IN HET
PHYSISCH LABORATORIUM VAN DE KEEL-, NEUS- EN OOR-
HEELKUNDIGE KLINIEK DER UNIVERSITEIT
VAN AMSTERDAM

VOORWOORD

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten der Rijks-Universiteit te Utrecht, dank te betuigen voor het van U genoten onderricht.

Hooggeleerde Jongkees, Hooggeachte Promotor, het was mij een zeer groot voorrecht onder Uw leiding dit proefschrift te hebben mogen bewerken. Uw voortdurende belangstelling en daadwerkelijke hulp waren voor mij steeds stimulerend bij het onderzoek. In niet mindere mate geldt mijn dank voor de opleiding tot keel-, neus- en oorarts, het is mij een eer mij Uw leerling te mogen noemen. Daarnaast heb ik Uw voortdurend medeleven in mijn persoonlijke omstandigheden steeds gewaardeerd.

Geleerde De Boer, aan het bewerken van dit proefschrift hebt Gij wel een zeer groot aandeel gehad. Dit onderzoek zou zonder Uw grote kennis en kritisch inzicht niet tot deze resultaten hebben geleid. Met zeer grote dankbaarheid denk ik terug aan de voortdurende steun, zowel bij de theoretische beschouwingen, als bij de proeven, waar Gij nagenoeg alle apparatuur zelf voor bouwde. Ik acht het een voorrecht met U samen te hebben mogen werken op dit grensgebied der medische en fysieke wetenschappen.

Hooggeleerde Horsten, Uw raadgevingen en aanwijzingen bij dit onderzoek zijn voor mij een steun geweest bij het opbouwen van de proeven. Steeds kon ik op Uw steun rekenen bij de teleurstellingen die zich in het begin voordeden.

Geleerde Struben, voor het grote aandeel dat Gij had in mijn

DE STEUN VAN DE NEDERLANDSE ORGANISATIE
VOOR ZUIVER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK EN DE APPARATUUR, DIE
DOOR HET HEINSIUS HOUBOLTFONDS TER BESCHIKKING WAS GESTELD,
WERDEN DANKBAAR AANVAARD

practische opleiding, breng ik U gaarne mijn oprechte dank. Zeer Geleerde Van Deinse en Hammelburg, Uw adviezen bij de behandeling van de patienten zijn steeds waardevol geweest en verhelderden mijn inzicht.

Zeer Geleerde Versteegh, Uw prettige leiding, vooral ook bij mijn eerste operaties, waren van blijvende waarde voor mijn latere opleiding.

De assistenten en oud-assistenten, waarmede ik de afgelopen jaren mocht samenwerken, dank ik voor hun vriendschap en hulpvaardigheid.

Met vreugde en grote erkentelijkheid denk ik terug aan de jaren waarin ik lid mocht zijn van het Utrechtsch Studenten Corps, dat veel tot mijn vorming heeft bijgedragen.

I

INLEIDING

De vele theorieën, die over het gehoor in de loop der eeuwen zijn opgebouwd en die alle slechts gebaseerd zijn op bespiegelingen, niet gedekt door feitenmateriaal met voldoende bewijskracht, schenen in den jare 1930 plotseling een kans te krijgen hun waarde of onwaarde te bewijzen. De enorme vorderingen op electrotechnisch gebied hadden het mogelijk gemaakt feiten, die in wezen reeds bekend waren, toen nauwkeuriger te onderzoeken.

Reeds in 1910 was het onze landgenoot Buytendijk gelukt bij konijnen en caviae uitslagen van de snaargalvanometer te verkrijgen, die hij verbonden had met elektroden door een trepanatie-opening in de schedel in de buurt van de nervus octavus gebracht, indien hij het proefdier aan sterke geluidsprikkels blootstelde. De verkregen uitslagen hadden een di- of meerphasisch karakter en kwamen overeen met een stroomsterkte van de orde van 10^{-8} ampère.

Forbes, Miller en O'Connor onderzochten, gebruik makend van lampversterkers, de electrische schommelingen opgewekt in de gehoorzenuw van de kat. Zij meenden met actiestromen te doen te hebben en constateerden reeds, dat naarmate de geluidsprikkel sterker was, het electrisch verschijnsel ook groter was. Eveneens meenden zij een parallellisme tussen de toonhoogte van het geluid, dat als prikkel gebruikt werd en de frequentie van de afgeleide electrische impulsen tot op zekere hoogte te kunnen waarnemen.

Dan komen echter in 1930 de vermaarde proeven van Wever en Bray, die een geheel nieuw veld voor onderzoekingen op

het gebied van de physiologie van het oor open stellen. In het kort komt het resultaat van deze experimenten neer op het volgende: Men kan het geluid, dat de cochlea prikkelt als een electrisch verschijnsel afleiden van de nervus octavus en elders via een luidspreker weer in geluidsenergie veranderen. Het geluid op de cochlea geworpen en elders weer geproduceerd op deze wijze is nagenoeg identiek. Met andere woorden de cochlea werkt als een microfoon. Stemmen zijn gemakkelijk te herkennen, toonhoogten worden nauwkeurig overgebracht. De techniek hunner proeven wordt in de betreffende artikelen uitvoerig beschreven, ik moge U slechts het belangrijkste er over mededelen.

Bij gedecerebreerde katten wordt de nervus octavus vrijgeprepareerd. Hieromheen wordt als actieve electrode een koperen haakje gebracht; de andere, indifferente electrode wordt in de nekspieren of in de hersenmassa geplaatst. Via een lange kabel wordt de opgewekte stroom naar een geluidsvrije kamer geleid, waar het na versterking tot 100.000 maal in een telefoon weer tot geluid wordt gevormd. Wever en Bray menen te kunnen bewijzen in deze gevallen met actiestromen van de gehoorzenuw te maken te hebben. Zij sluiten andere mogelijkheden uit, met name inductie door de geluidsbron, microfoonbewerking van de versterker, mechanische beweging van de zenuw en tenslotte uitzending der electrische energie door de cochlea.

Inductie van de geluidsbron sluiten zij uit door als geluidsbron niet-electrische apparaten te gebruiken. De microfoonwerking van de versterker, door deze op grote afstand in een geluidsvrije kamer op te stellen. Dat mechanische beweging van de electrodes niet het effect kan bewerken, blijkt uit het feit, dat het verschijnsel niet kan worden opgewekt op andere zenuwen of weefsels, dat na de dood van het proefdier het verschijnsel

spoedig vermindert en tenslotte verdwijnt, dat na verwoesting van een labyrinth het verschijnsel vermindert om bij verwoesting van beide binnenoren te verdwijnen en tenslotte, dat het gesorteerde effect groter is, indien men het geluid in de buurt van de uitwendige gehoorgang brengt, dan wanneer men het in de buurt van de electrodes laat weerklinken.

Ook beweging der zenuw kan het effect niet veroorzaken. Het ondergaat namelijk geen verandering als men met onpolariseerbare electrodes werkt en locaalanaesthetica hebben geen invloed op het verschijnsel. Tenslotte is het effect niet alleen van de zenuw, doch ook van de hersendoorsnede en van een watje met zoutoplossing van het os petrosum af te leiden. Tenslotte menen zij een electrisch effect van de cochlea te kunnen uitsluiten, daar het verschijnsel wel van de hersendoorsnede is af te leiden, al verdwijnt het dan ook na verwoesting van beide cochleae, doch niet van andere weefsels, die ten minste even goed geleiden, op de zelfde afstand. Bovendien gaat de afleiding van de hersenmassa te loor, niet alleen indien beide cochleae vernietigd zijn, doch ook indien de ene cochlea is vernietigd en de andere nervus octavus is doorsneden en vervangen door een draad in zoutoplossing ten behoud van het electrisch geleidingsvermogen.

Deze proeven van Wever en Bray zijn door velen, het eerst door Rademaker en Bergansius, nagedaan en bevestigd, alleen de verklaring, als had men met actiestromen van de gehoorzenuw te doen, bleek al spoedig onhoudbaar na de mededeling van Adrian, die constateerde, dat de resultaten der proeven nog fraaier waren, indien men niet van de zenuw, doch van het ronde venster afleidde. De schedel behoeft hiervoor niet geopend te worden, het openen van de bulla is hiertoe voldoende. Als electrode gebruikte Adrian in zoutoplossing gedrenkte draad. Volgens deze onderzoeker ontstaat de elec-

trische energie in de cochlea in een vrij zuiver geïsoleerde ruimte, waarin de openingen, ronde venster, porus acusticus internus, of eventueel kunstmatig geboorde openingen, de plaatsen zijn met de minste weerstand voor de elektrische stroom, zodat daar het verschijnsel het best is af te leiden.

Hierdoor schijnt dus wel bewezen, dat het Wever en Bray effect geen actiestroom is. Hiertegen bestonden trouwens uit de aard van het verschijnsel reeds argumenten, zoals de uitermate korte latentietijd en het ontbreken van een minimum-perceptibile. Indien men het prikkelend geluid steeds zwakker maakt, kan men, zover dit technisch mogelijk is, de versterking opvoeren en de spread d.i. het Wever en Bray phenomenon waarnemen. Dat Wever en Bray na doorsnijding van de gehoorzenuw het verschijnsel zagen ophouden, wijt Adrian aan het mede doorsnijden der arteria auditiva interna, die de cochlea als eindarterie voedt. Afkoeling van de zenuw heeft geen uitwerking op het verschijnsel, terwijl later is gebleken, dat zorgvuldige doorsnijding van de zenuw alleen, met intact laten der arteria auditiva interna, het effect niet stoort.

Is het nu onmogelijk werkelijke actiestromen af te leiden van het octavus systeem? Juist latere onderzoeken hebben aangetoond, dat actiestromen met volkomen eigen eigenschappen uit het gehele gebied der octavusbanen, speciaal de contralaterale tractus auditivus, kunnen worden afgeleid. De eigenschappen hiervan zijn geheel anders, dan die van het Wever en Bray phenomenon en volgen wel de regels der algemene zenuwphysiologie. Deze actiestromen zijn scherp gebonden aan de zenuwbanen van de nervus octavus, verdwijnen terstond na de dood van het proefdier en kunnen door narcotica en koude reversibel onderdrukt worden. Deze stromen reproduceren de frequentie van het geluid slechts tot ongeveer 900 trillingen per seconde. Bij onderzoek met een oscillograaf

blijkt de vorm dezer stroomgolven gelijk aan die van andere zenuwen in actie.

Davis en Saul zijn de eersten, die in 1932 deze beide elektrische verschijnselen, het Wever en Bray effect en de actiestromen in engere zin, uit elkaar leerden houden en hun eigenschappen beschreven. Hierna is een groot aantal onderzoeken over dit onderwerp gedaan en in het kort zijn de resultaten hiervan in een aantal verschilpunten weer te geven. De latentietijd van de cochleareactie is $1/10$ msec, die van de actiestromen 1 msec. Het cochlea effect volgt de geluidsfrequentie tot onbepaalde hoogte. De actiestromen slechts tot ongeveer 900 Hz, met dien verstande, dat indien men de grootte van de actiestroom meet met een cathodestraal-oscillograaf de uitslagen van dit meetinstrument tot 900 Hz gelijk blijven. Daarboven daalt de uitslag bij gelijke sterkte van de geluidsprikkel plotseling tot ongeveer de helft van de oorspronkelijke grootte om bij circa 1700 Hz weer te dalen. Boven 2800 Hz is nog slechts een asynchrone reactie te registreren. Dit verschijnsel kan volgens Davis en zijn medewerkers verklaard worden door de alternerende uitval van prikkels bij overschrijding van de refractaire periode van de zenuwvezels. Niet iedere prikkel komt meer door, maar doordat verschillende vezels naast elkaar liggen, die niet alle gelijktijdig refractair zijn, komt door de gehele bundel alternerend toch het gehele elektrische verschijnsel, doch op halve kracht. Evenzo heeft bij 1700 Hz weer een val van twee op drie plaats, tot bij 2800 Hz een geheel asynchroon beeld ontstaat.

Voor nauwkeurig onderzoek van cochleareactie en actiestromen leent zich het beste de zeer korte geluidsprikkel, de korte klik. Door onderzoek op deze wijze hebben Davis en zijn medewerkers aangetoond, dat voor de cochleareactie in tegenstelling tot de actiestroom geen masking-effect bestaat.

Omkering van de phase in de geluidsprikkel leidt wel tot onmiddellijke mede-omkering van de phase in het cochlea effect. De auditory tract response vertoont echter bij phase-omkeer in de geluidsprikkel een stille periode, hetgeen bewijst, dat dit laatste verschijnsel zijn origine vindt in resonante structuren (proeven met een foto-electrische sirene).

Vermoeidheid is in het Wever en Bray effect nooit waargenomen in tegenstelling tot de actiestromen. Uit dit alles blijkt dus wel ten duidelijkste, dat men in de Wever en Bray reactie te maken heeft met een verschijnsel, dat niet aan de zenuw, doch aan de cochlea als zodanig zijn ontstaan te danken heeft. Het electrisch verschijnsel ontstaat in de cochlea, welker benige wand een isolator is, die de potentialen weehoudt. Door de natuurlijke openingen ronde venster, porus acusticus internus, kunnen zij worden afgeleid. Boort men een opening in de benige wand op een andere plaats tot aan het vliezige labyrinth, dan kan ook hier het potentiaalverschil, dat opgewekt werd in de cochlea, worden afgeleid. Hierbij blijkt, dat van de apex de lage en van de basis de hoge geluidsfrequenties beter kunnen worden afgeleid; een experimenteel bewijs van de eerste orde voor de perceptie-localisatie in de cochlea van de verschillende frequenties van het geluid.

Zoals reeds vermeld werd, blijft het verschijnsel bestaan indien de nervus octavus zonder beschadiging van de begeleidende arterie wordt doorgesneden. Brengt men een kristal cocaïne op het ronde venster, dan neemt het verschijnsel snel in sterkte af. Dit pleit echter niet voor een neurale origine, want een keukenzoutkristal heeft de zelfde werking. Waarschijnlijk spelen hierbij osmotische veranderingen de hoofdrol. De vermindering van de relatie hierbij treedt aanvankelijk snel op en voor alle tonen gelijk, daarna gaat de vermindering langzaam en sterker voor de hoge tonen. Volgens Wever en Bray

zou de eerste snelle daling, die voor alle tonen gelijk is, geweten moeten worden aan een drukverandering, die ontstaat in de cochlea, de daarna gedifferentieerd voor hogere en lagere tonen optredende langzamere daling zou te wijten zijn aan een directe beschadiging van de sensorische elementen. Wever en Bray onderzochten ook de sterkte van de reactie als functie van de prikkelsterkte. Op een dubbel logaritmische schaal is dit een rechte lijn, die bij de grote luidheden vrij steil ombuigt. Deze vormverandering zou zijn oorzaak vinden in de invoering van harmonische tonen waarschijnlijk door het middenoorsysteem. Tenslotte zij nog vermeld, dat een positieve druk op het trommelveel een val, een negatieve druk een stijging van de electrische potentiaal van het ronde venster verwekt. Bij het ovale venster is het juist omgekeerd.

De physische experimenten over het Wever en Bray effect mogen dan al niet tot eenheid van inzicht over de verklaring van het verschijnsel leiden, in ieder geval is men het eens over de resultaten. Anders is het gesteld met het pathologisch anatomisch onderzoek. De ene onderzoeker meent te kunnen aantonen, dat bepaalde delen van de cochlea wel gemist kunnen worden, terwijl de ander juist dat zelfde onderdeel onmisbaar acht. Eén ding slechts staat vast. De cochleareactie hangt inderdaad van de cochlea af. Zij ontbreekt indien de cochlea ontbreekt, zij kan ontbreken indien er afwijkingen in de cochlea bestaan en ontbreekt nooit indien de cochlea geheel normaal is.

Het cochlea effect initieert waarschijnlijk de zenuwimpulsen. Deze werden althans nooit gevonden indien de cochleareactie ontbreekt. Daarnaast is voor de actiestromen dan nog een intact geleidingsapparaat nodig. Zo vond Davis bijvoorbeeld bij een proefdier met een neuritis auditiva wel een reactie volgens Wever en Bray, doch geen actiestroom. Bij dieren met aan-

geboren labyrinthafwijkingen vindt men geen Wever en Bray effect. Als anatomisch substraat vond Davis bij de dansmuis en de dove witte angorakat alleen een nauwelijks zichtbare verandering in de haarcellen van het orgaan van Corti. Howe en Guild vonden bij albinokatten eveneens een opgeheven cochleareactie, soms vonden zij anatomisch niet meer dan gedegenerende haarcellen, soms echter ook zeer sterke afwijkingen.

Tenslotte zijn er nog de proeven van Guttman en Barrera, en die van Hallpike en Rawdon-Smith, die elkaar in den beginne geheel schenen tegen te spreken. De eersten vonden na doorsnijding van de nervus octavus ongeveer 6 weken daarna ondanks totale degeneratie van alle zenuwelementen in de cochlea, nog een goed opwekbare cochleareactie. Rawdon-Smith en Hallpike echter niet. Later hebben contrôleproeven van Hallpike doen zien, dat na zenuwdoorsnijding het Wever en Bray verschijnsel, onverschillig of de haarcellen al of niet gedegenererd zijn en onverschillig of de zenuwelementen spoorloos verdwenen zijn, zowel kan blijven bestaan als te loor gaan. Volgens deze onderzoeker is een afsluiting van de aquaductus perilymphi de oorzaak van het niet meer optreden van het verschijnsel, daar de wisselwerking tussen perilymphe en endolympe dan niet meer mogelijk is.

Geeft dus het cochlea effect meestal een getrouwe elektrische afspiegeling van het aangeboden geluid, bij het sterker worden van het geluid dat aangeboden wordt, ontstaan bovendien boventonen, die in het Wever en Bray effect aantoonbaar zijn. Deze zelfde extra tonen kan men ook waarnemen als men naar een dergelijke sterke toon luistert.

Geeft men meer dan één toon dan ontstaan ook nog de zogenaamde combinatietonen; dit zijn tonen met frequenties gelijk aan som en verschil van de prikkeltonen en ook van

hun harmonischen. Vandaar de benaming combinatietonen, want het aantal mogelijkheden is zeer groot. Als men de frequenties van beide aangeboden tonen met A respectievelijk B aanduidt, vindt men bijvoorbeeld de frequenties:

$$\begin{array}{ll} A + B & A - B \\ A + 2B & A - 2B \\ 2A + B & 2A - B \text{ enz.} \end{array}$$

Hun aanwezigheid in het cochlea-effect is kwantitatief en kwalitatief nagegaan o.a. door Newman, Stevens en Davis (1937). Aangenomen wordt dat deze tonen ontstaan door het alineaïr functionneren van het oor bij sterke intensiteiten. De juiste plaats van de origine van de combinatietonen is niet bekend. Trommelvlies, gehoorbeentjes en cochlea in de ruimste zin komen hiervoor in aanmerking.

Verschillende onderzoekers hebben getracht, de hoeveelheid vervorming, door het middenoor teweeg gebracht, na te gaan. Stuhlman maakte daartoe modellen van het middenoor, en vond daarbij geen vervormingsproducten van belang.

Ook Wever, Bray en Lawrence deden nauwkeurige metingen met het oog op de localisatie van de distorsie-producten. Zij controleerden daartoe het cochlea effect bij caviae met en zonder middenoor. In het eerste geval werd door middel van een luidspreker een zuivere toon gegeven en het effect met een wave analyser nagegaan. Deze uitkomsten werden vergeleken met de waarden die verkregen werden bij caviae waarbij trommelvlies, hamer en aambeeld verwijderd waren. Bij deze proeven zette men een kristal-vibrator op de kop van de stapes en ging dan de elektrische potentialen op dezelfde wijze na. De uitkomsten bleken gelijk te zijn in beide gevallen. Daarna werden onder dezelfde condities twee zuivere tonen tegelijkertijd aangeboden, teneinde het ontstaan van combinatietonen door het middenoor na te gaan.

Ook hier bleek er geen significant verschil te bestaan in kwalitatieve of in kwantitatieve aanwezigheid van de combinatie-tonen bij dieren met of zonder middenoor.

Deze proeven werden eveneens uitgevoerd tijdens drukveranderingen op het trommelylies, omdat die variaties volgens von Békésy invloed zouden hebben op het ontstaan van combinatie-tonen. Er werd echter geen verschil gevonden.

Tenslotte analyseerden Wever, Bray en Lawrence de geluidsgolven, die uit het ronde venster traden.

Zij vonden hierin geen distorsie-producten bij sterkten waarbij wel reeds duidelijk combinatie- en harmonische tonen in het cochlea-effect konden worden aangetoond.

Op grond hiervan sluiten zij uit dat distorsie-producten zouden voorkomen in de bewegingen van de stapes, van het basilaire membraan of van de cochleaire vloeistof, want in al deze gevallen zouden deze distorsie-producten ook aanwezig moeten zijn in het geluid dat uit het ronde venster komt.

Aangezien in het Wever en Bray effect wel duidelijke vervorming aanwezig blijkt te zijn bij de gebruikte sterkten, besluiten deze onderzoekers, dat de bron van vervorming ligt in de omzetting van mechanische in elektrische energie. Uit hun metingen kwam naar voren dat bij sterkten, waarbij mechanische distorsie begint op te treden, er reeds een zes keer zo sterke electro-mechanische vervorming aanwezig is.

Tegenwoordig wordt algemeen aangenomen dat bij matige sterkte de vervorming en dus het ontstaan van harmonische en combinatie-tonen van cochleaire oorsprong is.

II

PROBLEEMSTELLING

Wanneer wij uitgaan van de veronderstelling, dat bij het aanbieden van meer dan één toon aan het oor, extra tonen ontstaan als gevolg van distorsie, dan blijft de vraag, welke precies de plaats is waar zij ontstaan.

Zoals door Wever, Bray en Lawrence is aangetoond met hun experimenten op caviae, moet worden aangenomen dat bij matige intensiteiten het mechano-electrische proces in de cochlea daarvoor verantwoordelijk is.

Bij sterke geluidsprikkels komt daar nog bij de vervorming van het middenoor, een systeem voor de overbrenging van geluid, dat onder die zwaar belastende omstandigheden, evenals elk ander systeem vervorming geeft. Dit verschijnsel geeft geen problemen, want er is geen enkele reden te veronderstellen, dat die extra gevormde tonen, in de cochlea aangekomen, zich anders zouden gedragen, dan een willekeurige andere toon, die van buiten aan het oor wordt toegevoerd.

Volgens de plaatstheorie betekent dat, dat de hoge tonen aan de basale zijde van de cochlea gepercipieerd worden en de lage tonen bij het helicotrema.

Door een bepaalde frequentie zou een daarbij horende plaats van het basilaire membraan in maximale beweging komen. Een trilling daar ter plaatse zou in het waarnemingscentrum worden geïnterpreteerd als toon van bepaalde hoogte.

Wanneer wij ons echter verdiepen in de distorsie producten ten gevolge van het mechano-electrische proces, dan rijst allereerst de vraag waar genoemd distorsie-proces plaats vindt.

Te dien einde deed von Békésy minutieuze onderzoeken, waarbij hij micro-electroden aan beide zijden van het basilaire

membraan plaatste en daarmee de potentiaal verschillen, door bepaalde tonen opgewekt, afleidde.

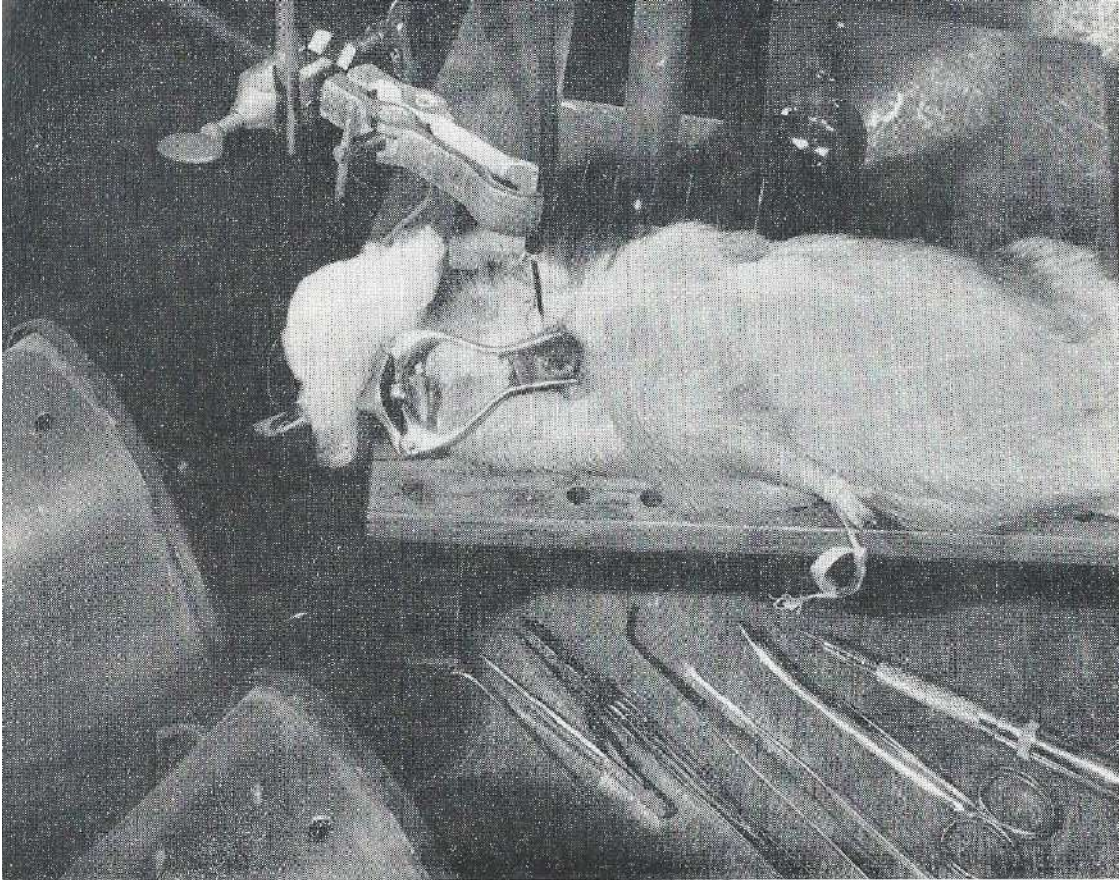
Hij vond dat de haarcellen hoogstwaarschijnlijk de bron zijn van die spanningen en dat er toename van de energie plaats vindt bij de omzetting van de mechanische in een elektrische prikkel. Deze toename wordt geleverd door een soort reservoir van gelijkspanning dat in het orgaan van Corti gelegen is. Iets dergelijks gebeurt door een batterij in een versterker. In beide gevallen betreft het een proces dat niet omkeerbaar is. Worden de potentiaalverschillen dus door de haarcellen geproduceerd, een tweede vraag is of de distorsie-producten ontstaan en waargenomen worden op de plaats waar de hen veroorzakende tonen volgens de plaats-theorie gepercipieerd worden. Zij zouden zich dan dus niet volgens die theorie gedragen. Wanneer zij dat wel doen, worden zij gepercipieerd op de plaats, die overeenkomt met hun eigen frequentie, dat is dus som, verschil of veelvoud van de oorspronkelijke enkelvoudige of samengestelde tonen.

Dit laatste zou betekenen, dat de distorsie-producten ontstaan voordat het doorgeven van de gegeven tonen aan de perceptiekanalen achter de cochlea tot stand is gekomen. Ze zouden dan dus gelijk te stellen zijn met de vervormingsproducten van het middenoor, en ook het mechano-electrische proces zou niet meer zijn dan een schakel in de keten bij de overdracht van het geluid voordat dit tot perceptie leidt. Dit kan met zoveel zekerheid gezegd worden omdat door von Békésy wel bewezen is dat het mechano-electrische proces irreversibel is. Ware dat niet het geval, dan zou het mogelijk zijn dat na het ontstaan van de potentiaalverschillen, deze op hun beurt — na verspreiding in de cochlea — haarcellen op andere plaatsen zouden prikkelen. Deze cellen zouden dan, omdat het proces voor het moment reversibel gedacht is, mechanische trillingen geven,

die te meten zijn. De perceptie van die trillingen zou dan geschieden op de plaats die overeenkomt met hun frequentie. Het zou dan mogelijk moeten zijn in de geluidstrillingen, die uit het ronde venster komen, deze som en verschiltonen aan te tonen en dit blijkt niet het geval te zijn (Wever, Bray en Lawrence).

Wanneer daarentegen de distorsie-producten afkomstig zijn van de prikkelplaatsen der aangeboden tonen, zoals die volgens de plaats-theorie worden aangenomen, dan vindt er na hun ontstaan geen differentiatie van het aangeboden geluid in de cochlea meer plaats. De normale localisatie — dus hoge tonen aan de basis, lage bij het helicotrema — van de frequenties in het slakkenhuis wordt dan dus door deze distorsie-producten niet aangehouden. Zij worden gevormd en gepercipieerd op de plaats waar de hen veroorzakende tonen naar hun frequentie thuis horen.

In hoeverre deze hypothesen te handhaven zijn, of wel een of beide moeten worden verworpen, vormde het onderwerp van het gedane onderzoek.



Cavia in narcose op de rug liggend. De elektroden komen van boven af en worden gefixeerd door het statief. Links de veldluidsprekers, op de voorgrond het gebruikte instrumentarium.

III

PROEFOPSTELLING

Voor het verrichten van de proeven werden katten en caviae gebruikt. In het algemeen kan men beter een kat gebruiken voor dit soort proeven, omdat de mortaliteit van deze dieren tijdens de proef veel kleiner is. Ook ligt de frequentie van spontane oorontstekingen bij de kat veel lager dan bij de cavia. Nu is het bij ontsteking wel mogelijk een Wever en Bray effect af te leiden, maar de uitkomsten zijn niet betrouwbaar en ook niet vergelijkbaar met de waarnemingen bij andere, normale dieren.

De reden dat wij toch caviae gebruikten ligt in het feit, dat de cochlea over de volle lengte gemakkelijk bereikbaar in de bulla ligt. Daardoor is het technisch gemakkelijker uitvoerbaar perforaties op verschillende plaatsen in de windingen te maken. Bij een kat ligt de apex van de cochlea diep in het bot verborgen, terwijl de dikte van de te perforeren beenmassa variabel is. Het is zeer moeilijk, zo niet ondoenlijk dan een toegang tot de punt van de cochlea te verkrijgen. Bovendien zou men moeten boren uit de richting waar juist de grote halsvaten lopen.

Voor het bereiken van het ronde venster, om daar metingen te doen, is de kat echter een zeer geschikt proefdier.

De keuze van het proefdier werd dan ook bepaald door het speciale onderzoek dat gedaan moest worden, met een voorkeur voor de kat, indien dat mogelijk was.

Om teleurstelling bij proeven op caviae zoveel mogelijk uit te sluiten werd door middel van de schrikreactie op geluid getracht dove caviae uit te sluiten. Ook moet men geen albino's gebruiken, omdat die dieren veel minder weerstandsvermogen hebben, zodat zij meestal tijdens de proef dood gaan.

De narcose is bij de kat geen probleem. Wij gebruikten nembutal (circa 120 mg voor middelgrote dieren) dat intraperitoneaal ingespoten werd en dan een goede en langdurende narcose gaf.

De narcose van de cavia levert meer moeilijkheden. Aether heeft het voordeel van zijn grote tolerantiebreedte, maar het nadeel is dat regelmatig moet worden bijgedruppeld, bovendien kan de slijmafscheiding in de luchtwegen hinderlijk zijn wegens de bijgeluiden.

Nembutal schijnt relatief nogal toxisch voor de cavia te zijn, zodat vaak spoedig de dood intrad. Bovendien is de tolerantiebreedte niet groot.

Uiteindelijk bevonden wij ons het beste bij de toepassing van een urethaanoplossing van 10% (ook een 25% oplossing is mogelijk), waarvan 5-7 cc intraperitoneaal werd ingespoten bij matig grote dieren. Soms was het nodig wat aether bij te geven. Meer urethaan bleek soms dodelijk, en bovendien is inspuiten tijdens de proef bezwaarlijk, omdat dan meestal de electrodes van hun plaats raken.

Wij gebruikten bij beide soorten dieren een halssnede, even mediaal van de kaakhoek, om de bulla op te kunnen zoeken, die dan werd opengeboord. De grote halsvaten behoeven niet te worden afgebonden. Een enkele maal is er een klein bloedend vaatje dat gemakkelijk kan worden gepakt en afgebonden.

In het begin werd de wond bij caviae opgehouden door gebogen spatels, die in de hand werden gehouden. Wegens het ongemak hiervan, probeerden wij wondspreiders van verschillende constructie, die echter ook niet goed voldeden. Het bezwaar blijft steeds dat een wondspreider, die de diepe lagen uiteen houdt, ruimte inneemt, en bovendien dat reeds een geringe druk naar mediaal, dat is op de trachea, de ademhaling

dermate kan beïnvloeden, dat het dier dood gaat. Tenslotte bleek het mogelijk, als de incisie maar ruim genoeg gemaakt wordt, met een spreider alleen in de huid geplaatst, de wond verder vanzelf open te laten staan. Zo nodig moet dan een gedeelte van de speekselklier geëxtirpeerd worden.

Wanneer dan de bulla bij de cavia geopend is, kan men de cochlea zonder meer bereiken. Bij de kat, waar het ronde venster à vue moet komen om de electrode goed te kunnen plaatsen, bleek het raadzaam de toegangsweg wat meer naar de achterzijde van de oorschelp te verleggen, en dan de bulla van de achterzijde te openen. Daardoor kan men bijna loodrecht het membraan van het ronde venster, dat goed zichtbaar wordt, bereiken. Het voordeel daarvan is, dat de electrode geen aanraking heeft met de rand van het venster, hetgeen een verlies van tenminste 3 decibel geeft (volgens Wever, Bray en Lawrence). Wij konden dit verschillende malen bevestigen. Een voordeel is ook dat men dan minder in de bulla hoeft te manipuleren, zodat het slijmvlies ter plaatse minder geprikkeld wordt. Dit laatste is namelijk storend, omdat er dan vochtafscheiding plaats vindt, die door kortsluiting een vermindering van de potentiaalverschillen geeft.

Als elektroden gebruikten wij geëmailleerd staal draad, al of niet voorzien van een platina uiteinde. Enig verschil, door de soort electrode veroorzaakt, konden wij niet constateren.

De elektroden die in de verschillende windingen van de cochlea moesten worden gebracht, werden voorzien van een droog bolletje plastic lijm, dat het dieper doorschieten in de cochlea voorkwam en dat bovendien het wegstromen van cochleaire vloeistof aanzienlijk verminderde.

Voor het maken van perforaties in de cochlea, worden in de literatuur boortjes aangeraden van 1/10 mm. Het bleek echter niet nodig dergelijke kleine boortjes te gebruiken, die het

bezwaar hebben dat zij pas aan hun uiteinde dun zijn en daarvoor veel dikker, hetgeen het gezicht belemmert. Wij gebruikten een kleine, spits toelopende boor, die een perforatie van circa 1/2 mm maakt. De grotere perforatie werd bij onze proeven weer gesloten door de plastic prop. De boor werd aangedreven door een electromotor, omdat bleek dat boren met de hand niet goed mogelijk was. De druk op de cochlea wisselt dan te veel, waardoor de benige wand fractureert. Misschien zou de basale winding de druk wel verdragen, maar de apex is bij een cavia zeer bros en breekt gemakkelijk af. De perforaties werden in de basale winding en in de laatste of voorlaatste winding gemaakt. Het gebruik van een binoculaire loupe of microscoop, waardoor een vergroting van tenminste 6 $\times$ wordt verkregen is noodzakelijk, bovendien natuurlijk een goede verlichting in de diepte.

De elektroden werden met de hand te bestemder plaatse gebracht, nadat ze in een verstelbaar statief bevestigd waren. Fixatie in de bulla was daardoor niet nodig, hetgeen van belang is, omdat een dergelijke fixatie steeds tot kortsluiting aanleiding kan geven, wat weer leidt tot een vermindering van de grootte van het effect.

Als indifferente electrode werd een stuk hechtstaal genomen, dat in de halsspieren werd gehecht. Goed contact is noodzakelijk voor een sterk cochlea effect.

Alle proeven werden gedaan in een geluidsarme kamer, die als Faraday kooi is ingericht en die aan de apparatuur geaard is. Storingen van buiten af kwamen hierdoor niet voor. De apparatuur werd buiten de kamer opgesteld.

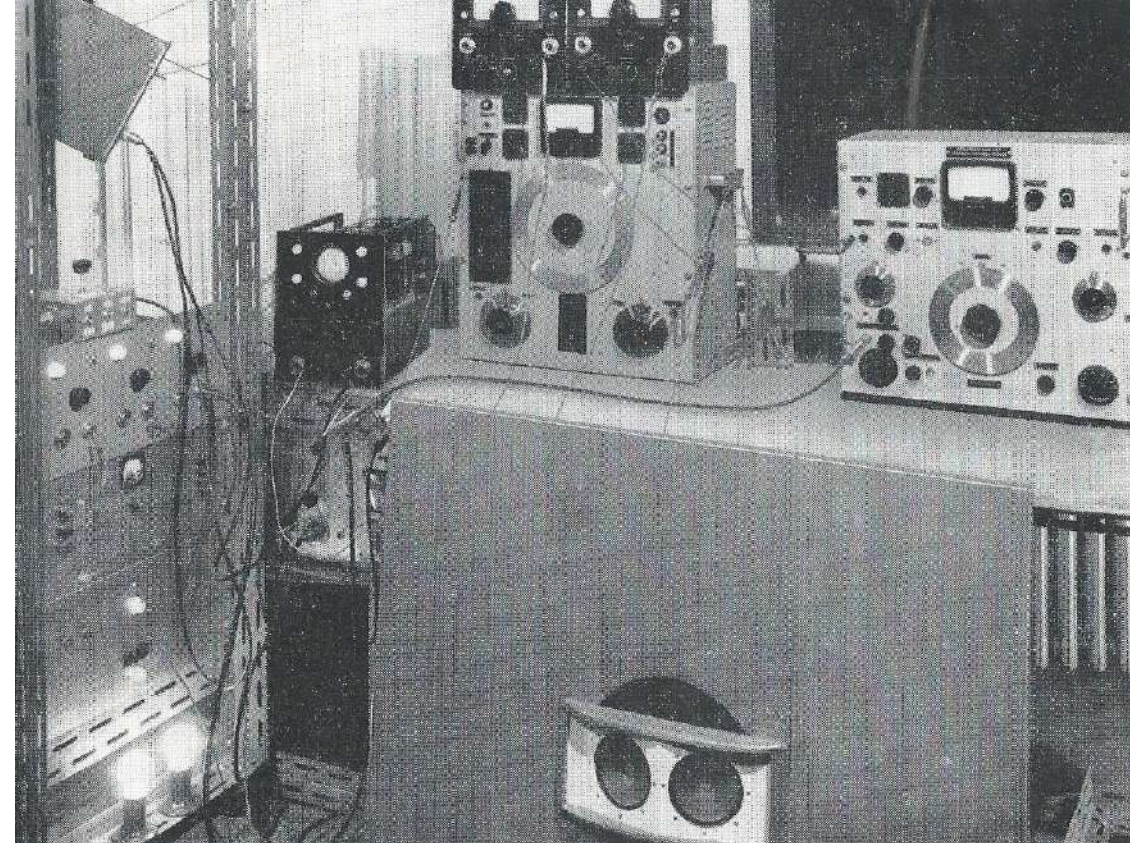
IV

DE APPARATUUR

Om de microfonische spanningen uit de cochlea, die een gebied tot 1 millivolt belopen, te analyseren, wat de aanwezigheid van vervormingsproducten betreft, is het nodig de spanning aanzienlijk te versterken. Daarbij moet dan de ruis minimaal blijven, teneinde het opsporen van zwakke componenten niet onnodig te bemoeilijken. De situatie ligt voor dit probleem analoog aan die voor de encephalografie, waar spanningen van nog kleiner maximale waarden geregistreerd moeten worden. In zoverre ligt de situatie daar gunstiger omdat de frequentiebandbreedte kleiner is dan bij onze proeven. Aan de andere zijde staat daar tegenover dat het versterken van zeer laag-frequente spanningen weer zijn eigen moeilijkheden met zich mee brengt.

Op grond van deze overwegingen hebben wij een versterker gebouwd die enigszins analoog is aan een encephalograafversterker. Begonnen werd met een algemene voedingsinstallatie die ook als prototype moest kunnen dienen voor voedingsinstallaties voor algemeen gebruik.

De primaire voeding levert een spanning van 700 Volt, die daarna elektronisch gestabiliseerd wordt tot 425 Volt. De stabilisatie werkt in ruwe trekken als volgt. Van de verkregen spanning wordt een vaste spanning, verkregen uit de serieschakeling van vijf neonstabiliseerbuisen 85 A 2, afgetrokken. Het ontstane spanningsverschil wordt versterkt en zodanig aan de regelenheid toegevoerd, dat deze de verschilspanning altijd minimaal tracht te houden. De verkregen spanning is nagenoeg geheel onafhankelijk van de netspanning en van de belasting. Bij volle belasting (300 mA afgenomen stroom)



De apparatuur, zoals die bij de proefnemingen werd gebruikt. Links ziet men de algemene voedingsinstallatie, daarboven drie versterkers. Hangend in veren de physiologische versterker, die verbonden is met de contrôle oscillograaf, de wave-analyser (rechts) en een versterker (één van de drie) met luidspreker (midden voor). Links naast de wave-analyser een grote en twee kleine toongeneratoren.

daalt de spanning niet meer dan 10 millivolt. Een tweede stabilisatieschakeling, analoog van opbouw, zorgt er voor dat een punt op 85 Volt ten opzichte van de minleiding gestabiliseerd wordt. Dit punt wordt met aarde verbonden zodat de minleiding 85 Volt negatief t.o.v. aarde is en de plusleiding een spanning van + 340 Volt voert.

De versterker is nu een tweetraps balansversterker, uitgerust met buizen CF 50. De gloeistroom wordt ook van de gestabiliseerde spanning afgenomen. De juiste waarde wordt bereikt door twee gloeilampen (220 Volt, 40 Watt) in serie met alle gloeidraden te schakelen. De balans in de versterker wordt verzekerd door de gemeenschappelijke kathodeweerstand in elke trap, die naar de — 85 Volt leiding wordt gevoerd.

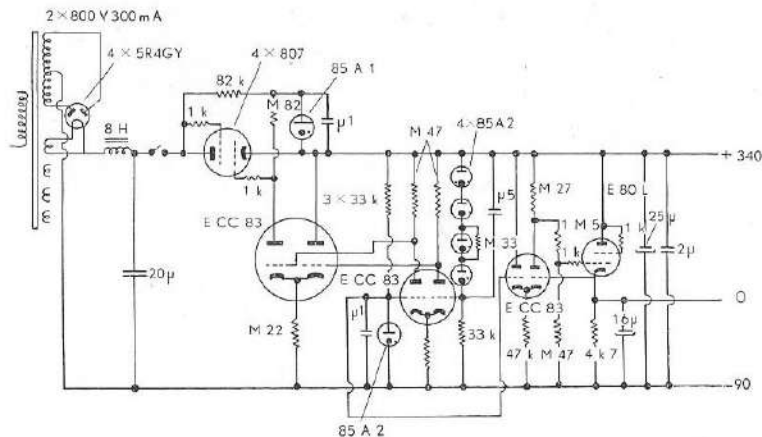
De verkregen versterking was 15.000 maal, hetgeen voldoende was om alle microfonische spanningen met de Wave-analyser te analyseren. De eigen ruis van de versterker is equivalent met ongeveer 1 microvolt aan de ingang over een bandbreedte van 7000 Hz. Dit is te verwaarlozen ten opzichte van de ruis ten gevolge van de overgangsweerstand van de elektroden en de ruis van physiologische oorsprong (ademhalingsgeluiden, enz.). Er werden maximaal twee elektroden gebruikt die door middel van een schakelaar aan de versterker verbonden konden worden.

Het uitgangssignaal wordt gevoerd naar:

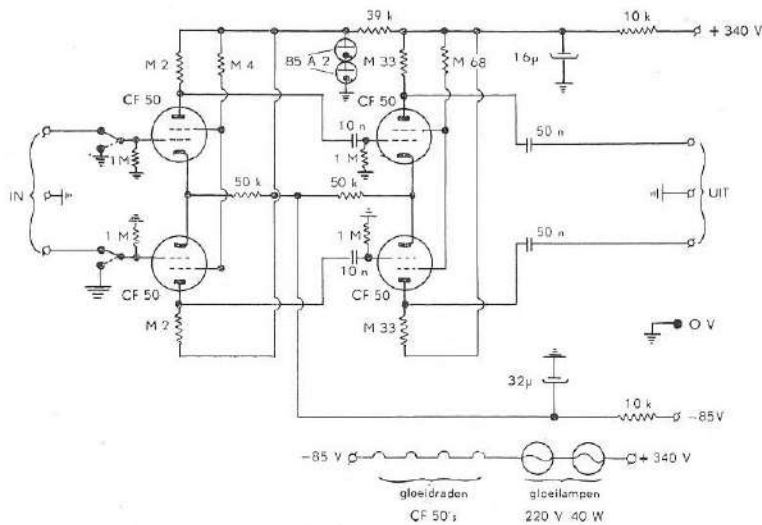
1. de wave-analyser;
2. een contrôle-oscillograaf;
3. een versterker met luidspreker (zie foto).

Voor de geluidspeductie dienden aanvankelijk twee telefoons waarvan het geluid met plasticslangen verenigd en naar het onderzochte oor geleid werd. Later werden deze vervangen door hoornluidsprekers die aangedreven werden door twee versterkers van 10 Watt.

GESTABILISEERD VOEDINGSAPPARAAT



PHYSIOLOGISCHE VERSTERKER



28

V

EXPERIMENTEN

§ 1. De combinatie-tonen in het Wever en Bray effect

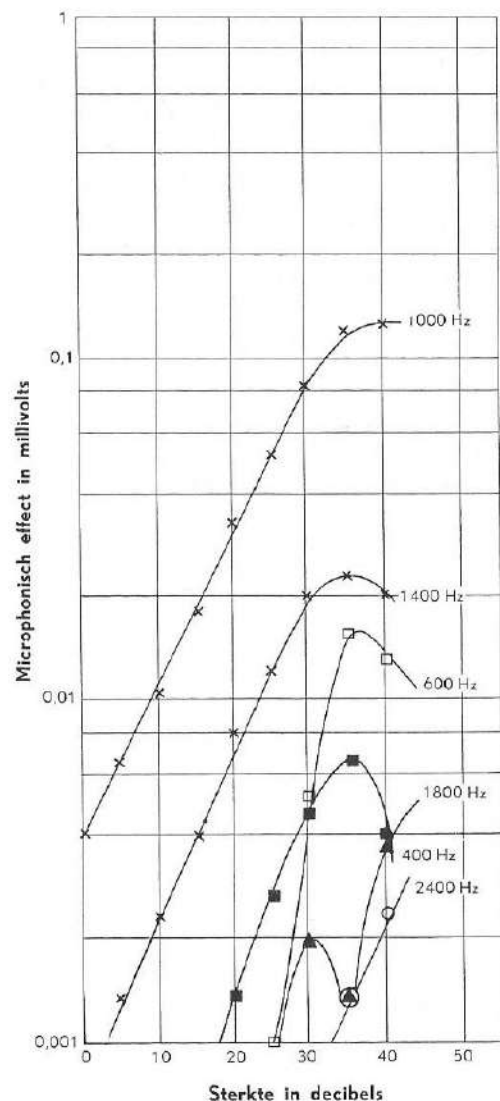
De eerste serie experimenten werd gedaan met een electrode, die op het membraan van het ronde venster werd geplaatst. Deze proefopstelling is reeds door velen gebruikt, omdat het een goede en betrekkelijk eenvoudige manier is om het Wever en Bray effect te verkrijgen.

Bij een cavia krijgt men het ronde venster niet à vue, wanneer men de bulla aan de onderzijde opent. Dit is de gemakkelijkste manier, maar de electrode dient dan aan zijn uiteinde te worden omgebogen, teneinde toch een goede plaatsing op het membraan van het venster mogelijk te maken.

Indien men het ronde venster à vue wil krijgen, moet men de incisie maken achter de oorschelp. Dit is iets minder eenvoudig, omdat er dan spierweefsel in de weg zit, waardoor meer kans op bloeding.

Hoewel wij de eerste methode gebruikten bleven de moeilijkheden bestaan, zoals de grotere mortaliteit en de hogere frequentie otitiden.

Dit was de reden waarom wij, op advies van Professor Horsten, overgingen op de kat als proefdier. Vooral voor het verkrijgen van ervaring met dit soort experimenten is een kat een zeer geschikt object. De redenen daarvoor werden reeds in de beschrijving van de proefopstelling medegedeeld. Bovendien kregen wij de indruk dat de verkregen waarden bij een kat constanter zijn dan bij een cavia. Dit zou dus nog een



Figuur 1. De microphonische effecten van enkele combinatie-tonen ontstaan ten gevolge van de inwerking van de primaire tonen met een frequentie van 1000 en 1400 Hertz op het oor. De waarden van de primaire en combinatie-tonen zijn op de ordinaat uitgezet als functie van de gevarieerde sterkte in decibels, van de prikkeltonen, die op de abscis genoteerd is. De decibelschaal heeft een willekeurig gekozen nulpunt, echter zodanig, dat de buiging van de krommen ongeveer bij 35 decibel ontstaat. De combinatie-tonen zijn in dit experiment te zwak voor verdere metingen.

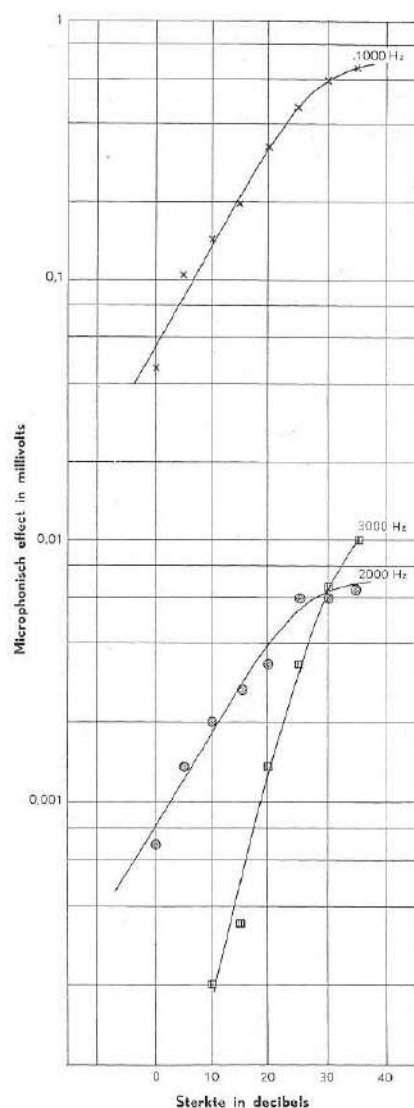
extra voordeel zijn. Het is mogelijk dat dit laatste dier door het wisselen van zijn algemene toestand tijdens de proef, ten gevolge van de narcose, licht variërende uitkomsten geeft. De mening dat het bereiken van het ronde venster bij een kat moeilijker zou zijn, konden wij met de gemodificeerde toegangsweg niet onderschrijven.

Na het plaatsen van de electrode op het ronde venster werd nagegaan of spraak duidelijk en onvervormd door kwam. Dit is een eenvoudige methode om na te gaan of de electrode goed geplaatst is, en, indien dit al zeker is, of de cochlea een goede responsie geeft. Dit laatste was bijvoorbeeld niet het geval bij kattenoor no. 3, dat doof bleek te zijn.

Na deze ruwe controle werd een zuivere toon gegeven, en met een oscillograaf nagegaan of er voldoende output verkregen werd. Een maximale waarde beneden 0,1 mV is ontoereikend voor het verdere onderzoek, omdat dan de distorsie-producten in de ruis verdrinken. Een voorbeeld hiervan voor 1400 Hz is te zien in figuur 1. Van de curves van de combinatie-tonen is vooral het alineaire gedeelte opgenomen, terwijl bij zwakkere waarden geen metingen mogelijk waren.

Meestal vonden wij aanmerkelijk sterkere potentiaalverschillen bijvoorbeeld 0,7 mV in figuur 3.

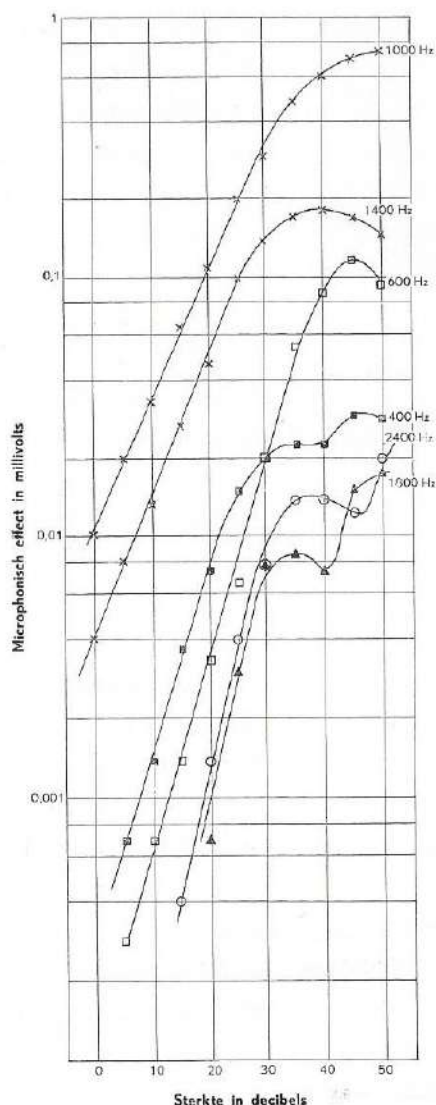
Na deze oriënterende onderzoeken werden dan de proeven van deze eerste reeks genomen. Nagegaan werd het gedrag van de boventonen bij wisselende sterkte van de prikkeltoon. Met een wave-analyser werd de sterkte van de 2e en 3e harmonische (respectievelijk 2000 en 3000 Hz) gemeten van een prikkeltoon met een frequentie van 1000 Hz, die in trappen van 5 db regelbaar was. Deze kan tot een sterkte worden opgevoerd die bepaald wordt door de telefoon of luidspreker. Boven die sterkte is op afstand de vervorming van deze geluidsbronnen hoorbaar. De gevonden waarden, die uitgezet



Figuur 2. De microphonische effecten van de tweede en derde harmonische toon (2000 en 3000 Hertz) van een zuivere toon met een frequentie van 1000 Hertz. De waarden van de harmonische tonen zijn op de ordinaat uitgezet als functie van de gevarieerde sterkte, in decibels, van de prikkeltoon, die op de abscis genoteerd is. De decibelschaal heeft een willekeurig gekozen nulpunt, echter zodanig, dat de buiging van de krommen ongeveer bij 30 decibel ontstaat.

zijn in figuur 2, komen overeen met de gegevens, die uit de literatuur bekend zijn. Duidelijk is het verschillend verloop van de even en oneven boventoon. De steilheid van de oneven toon is groter en pas bij een grotere intensiteit ontstaat een alineaar verloop, dat overigens parallel gaat met de buiging in de kromme van de gegeven toon van 1000 Hz. Bij lagere intensiteit van de prikkeltoon wordt de 2e harmonische het eerst meetbaar. Pas bij 10 db versterking komt het zwakste punt van de 3e harmonische binnen het bereik van meting. Omdat het moeilijk is de invloed van de vervorming door telefoon of luidspreker te onderkennen is het onderzoek van de harmonischen van een prikkeltoon niet verder verricht, doch hebben wij getracht gegevens te verkrijgen over combinatietonen. Daarvoor gebruikten wij twee, van elkaar onafhankelijke, maar gelijke geluidsbronnen. Daardoor kan men er zeker van zijn, dat de gevonden waarden geen producten zijn van de apparatuur, want bij de productie van twee tonen door één luidspreker of telefoon, kan men niet zeker vervormingsproducten, daardoor ontstaan, uitsluiten. Wij gebruikten de frequenties 1000 Hz en 1400 Hz, omdat die tonen door de apparatuur voldoende sterk konden worden geproduceerd.

In figuur 3 zijn de gegevens genoteerd, die verkregen werden door beide prikkeltonen (1000 Hz en 1400 Hz) tegelijkertijd te verzwakken, en de daarbij behorende sterkte van verschillende combinatietonen te meten met een wave-analyser. Deze combinatietonen waren 400 ($1400 - 1000$), 2400 ($1400 + 1000$), 600 ($2 \times 1000 - 1400$) en 1800 ($2 \times 1400 - 1000$). Alle krommen worden alineaar bij een sterkte waarbij de primaire tonen gaan vervormen, dat is in de figuur bij 25-30 db. Vervolgens werd, bij constante sterkte van de toon van 1400 Hz, en een verzwakking, ook weer in trappen van 5 db, van



Figuur 3. De microphonische effecten van enkele combinatie-tonen ontstaan ten gevolge van de inwerking van de primaire tonen met een frequentie van 1000 en 1400 Hertz op het oor. De waarden van de primaire en combinatie-tonen zijn op de ordinaat uitgezet als functie van de gevarieerde sterkte, in decibels, van de prikkeltonen, die op de abscis genoteerd is. De decibelschaal heeft een willekeurig gekozen nulpunt, echter zodanig, dat de buiging van de krommen ongeveer bij 35 decibel ontstaat. Thans voldoende sterkte der combinatie-tonen.

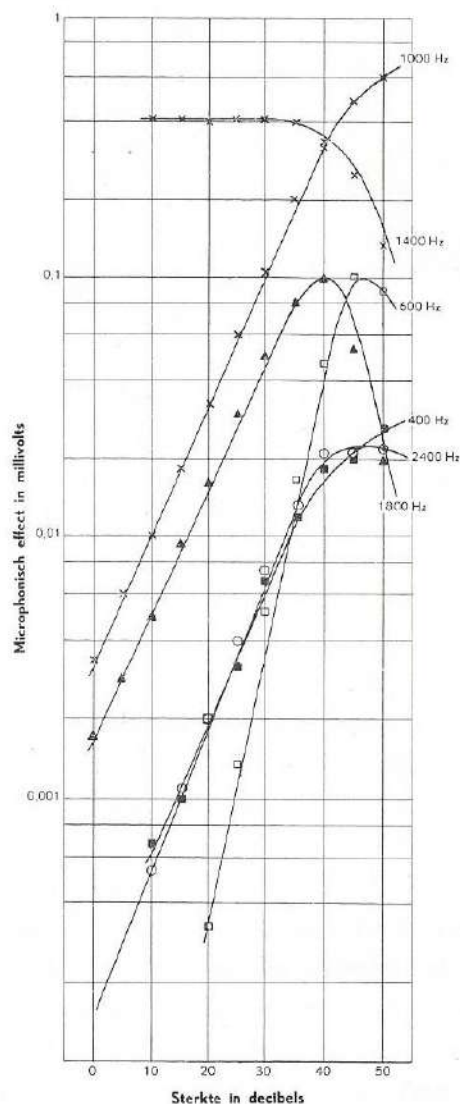
de toon van 1000 Hz, onderzocht, hoe de sterkte van de combinatie-tonen verliep.

In figuur 4 is te zien, dat in dit geval de vervorming van de primaire tonen, waarvan dus 1400 Hz constant van sterkte was gehouden, ontstond bij 35 db. De combinatie-tonen vertonen bij die sterkten geen lineair verloop meer. Wij hebben vooral aandacht geschonken aan de som en verschiltoon van de eerste orde, omdat uit hun verloop belangrijke conclusies te trekken zijn, zoals hieronder beschreven wordt.

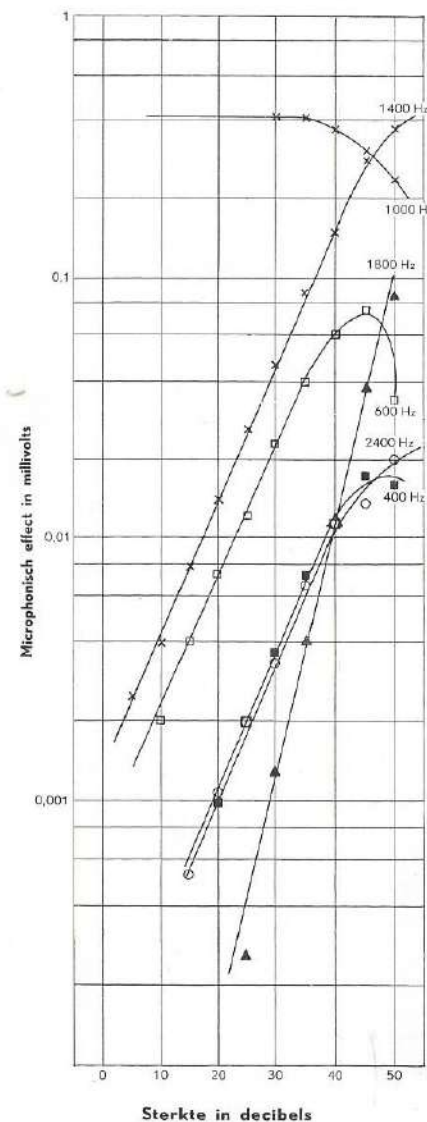
Tenslotte werd de toon van 1000 Hz constant gehouden en de toon van 1400 Hz gevarieerd op dezelfde wijze als bij de vorige proef de toon van 1000 Hz. Deze gegevens zijn in figuur 5 genoteerd. Een verschil met de vorige figuur is er niet, en ook hier hebben som en verschiltoon een gelijk verloop. Deze curves komen geheel overeen met degenen, die reeds in de literatuur beschreven zijn. (Newman, Stevens en Davis; Wever, Bray en Lawrence).

Bij nadere beschouwing valt op te merken dat de som en verschiltonen, dat zijn dus 400 Hz en 2400 Hz, steeds van ongeveer dezelfde orde van grootte zijn. De curves van andere onderzoeken tonen dezelfde gelijkheid (Newman, e.a., Wever, e.a.). Een beschrijving van dit verschijnsel blijkt echter niet gegeven te zijn. Toch lijkt dit wel een belangrijke aanwijzing te zijn voor de localisatie van som en verschiltonen. Het ligt immers voor de hand aan te nemen, dat die twee tonen op dezelfde plaats ontstaan, omdat zij zich zo gelijk gedragen en steeds even sterk zijn bij gelijke sterkte der prikkeltonen. Of andersom, waarom zouden die twee tonen nu juist zo gelijk zijn, als ze van verschillende plaatsen komen?

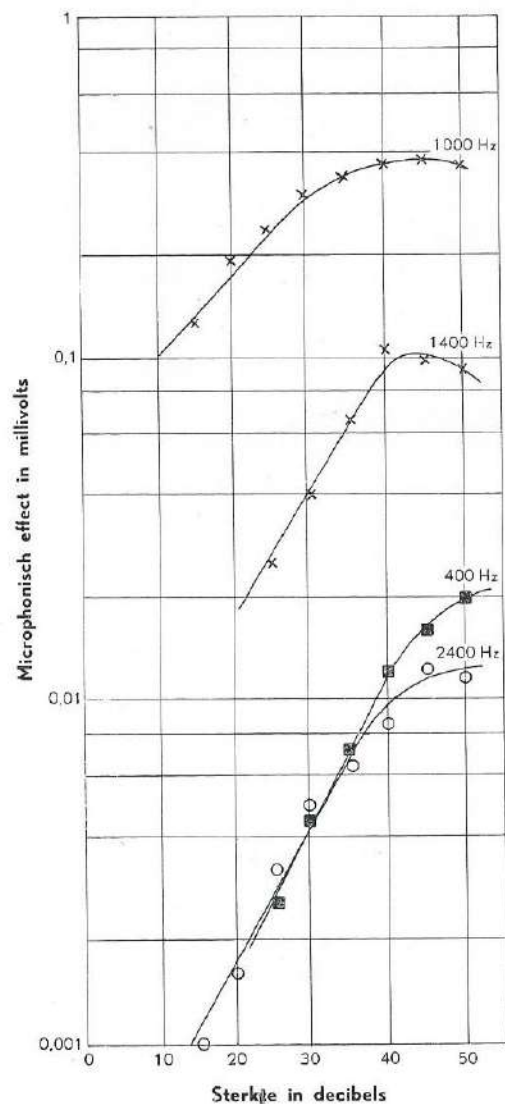
Uiteraard is dit gegeven geen bewijs, maar het is wel suggestief voor de gedachte, dat de bron van som en verschiltoon op dezelfde plaats gelegen is, ondanks het feit, dat hun ver-



Figuur 4. De microphonische effecten van enkele combinatietonen, ontstaan ten gevolge van de inwerking van de primaire tonen met een frequentie van 1000 en 1400 Hertz op het oor. De waarden van de primaire en combinatietonen zijn op de ordinaat uitgezet als functie van de gevarieerde sterkte, in decibels, van de toon van 1000 Hertz, die op de abscis is uitgezet. De sterkte van de toon van 1400 Hertz werd constant gehouden. De decibelschaal heeft een willekeurig gekozen nulpunt, echter zodanig, dat de buiging van de krommen ongeveer bij 35 decibel ontstaat.



Figuur 5. De microphonische effecten van enkele combinatietonen, ontstaan ten gevolge van de inwerking van de primaire tonen met een frequentie van 1000 en 1400 Hertz op het oor. De waarden van de primaire en combinatietonen zijn op de ordinaat uitgezet als functie van de gevarieerde sterkte, in decibels, van de toon van 1400 Hertz, die op de abscis is uitgezet. De sterkte van de toon van 1000 Hertz werd constant gehouden. De decibelschaal heeft een willekeurig gekozen nulpunt, echter zodanig, dat de buiging van de krommen ongeveer bij 35 decibel ontstaat.



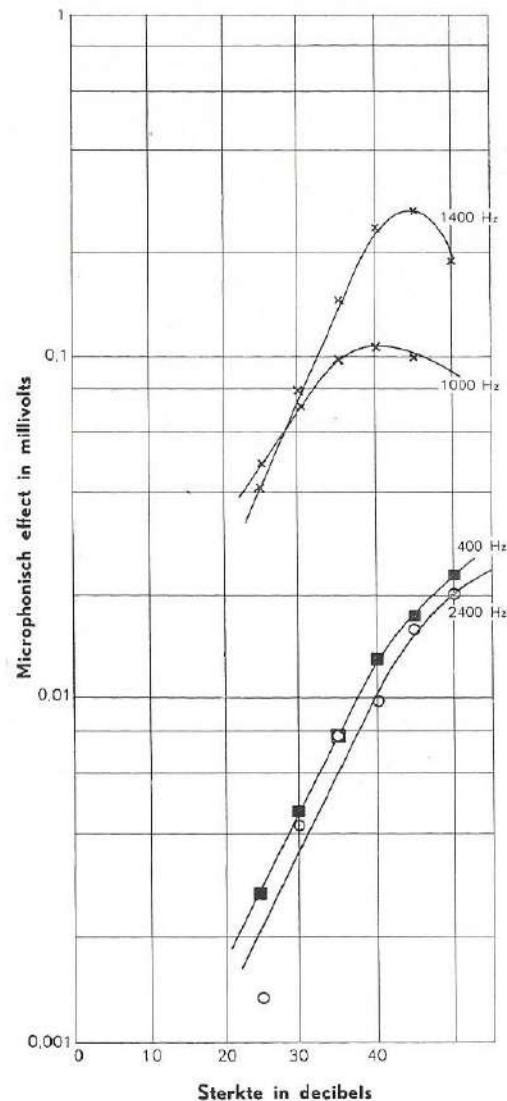
Figuur 6. De microphonische effecten van de som en verschiltoon (400 en 2400 Hertz), ontstaan ten gevolge van de inwerking van de primaire tonen, 1000 en 1400 Hertz, op het oor. De waarden van de primaire en verschiltonen zijn op de ordinaat uitgezet als functie van de gevarieerde sterkte, in decibels, van de prikkeltonen, die op de abscis genoteerd is. De decibelschaal heeft een willekeurig gekozen nulpunt, echter zodanig, dat de buiging van de krommen ongeveer bij 35 decibel ontstaat.

schillende toonhoogte volgens de plaatstheorie een verschillende plaats van oorsprong zou doen verwachten.

Als deze beide ongelijke tonen — som en verschiltoon — dezelfde plaats van oorsprong hebben, dan moet dat haast wel een plaats zijn, die bepaald is door de punten waar de twee prikkeltonen gelocaliseerd zijn.

Teneinde hierover meer zekerheid te verkrijgen, werden aanvullende proeven gedaan, gericht op dit probleem. Daarvoor was dus alleen de meting van 400 Hz en 2400 Hz nodig. De resultaten zijn in de figuren 6 en 7 genoteerd. In het lineaire gedeelte liggen alle waarden voor de som en verschiltoon op een vrijwel rechte lijn. Bij grotere sterkten, dat is waar de primaire tonen niet meer lineair lopen, divergeren de curves iets, vooral in figuur 6. Maar wanneer wij de figuren 4 en 5 hierop nader bestuderen, blijkt ook daar hetzelfde te zien te zijn. Waarschijnlijk hebben wij te doen met de toevoeging van som en verschiltoon, die ontstaan zijn in geluidsbron, of wellicht in middenoor. Van beide is bekend, dat zij bij grotere sterkten distorsie-producten geven. Deze tonen gedragen zich in de cochlea waarschijnlijk wel anders dan de cochleaire vervormingsproducten en moeten dus in dit opzicht buiten beschouwing gelaten worden.

Wij hebben voor alle zekerheid nog nagegaan of de sterkten, die wij gebruikten, geen vervorming door het middenoor veroorzaakten. Daartoe werden metingen verricht met een microfoon, die door middel van een slangetje successievelijk zijn prikkels ontving van verschillende plaatsen van het middenoor. Allereerst werd in de gehoorgang gemeten of het aangeboden geluid bijproducten bevatte, voorts werd hetzelfde gemeten in het middenoor en tenslotte werd het slangetje in de nis van het ronde venster gefixeerd en ook daar het geluid geanalyseerd.



Figuur 7. De microphonische effecten van de som en verschiltoon (400 en 2400 Hertz), ontstaan ten gevolge van de inwerking van de primaire tonen, 1000 en 1400 Hertz, op het oor. De waarden van de primaire en verschiltonen zijn op de ordinaat uitgezet als functie van de gevarieerde sterkte, in decibels, van de prikkeltonen, die op de abscis genoteerd is. De decibelschaal heeft een willekeurig gekozen nulpunt, echter zodanig, dat de buiging van de krommen ongeveer bij 35 decibel ontstaat.

In geen van deze drie gevallen werd een meetbaar distorsieproduct gevonden, hoewel de gegeven tonen wel te vinden bleken. Bij deze sterkten was, in het cochleaire effect, de verschiltoon van een even grote intensiteit als de door ons gebruikte bij de verdere proeven. Ook had de geluidsbron geen vervormingsproducten veroorzaakt, aangezien die dan gemeten zouden zijn, allereerst al in de gehoorgang.

Deze gegevens stemmen overeen met het onderzoek van Wever, Bray en Lawrence, die bovendien de verhouding van de intensiteiten op deze verschillende plaatsen hebben gemeten. Als voorlopige conclusie mogen wij dus zeggen, dat twee tonen bij matige sterkte gegeven, aanleiding zijn voor het ontstaan van componenten in het Wever en Bray effect, met een frequentie die overeenkomt met de som en het verschil van de prikkel-frequenties, en dat die potentiaal verschillen naar alle waarschijnlijkheid ontstaan op de plaats van prikkeling door de twee oorspronkelijke tonen en niet dáár waar zij, volgens de plaatstheorie, zouden thuis horen.

§ 2. De intensiteit van de verschiltoon

Aangezien de cochleaire spanning van de combinatietonen toch steeds vrij zwak is en het juist deze tonen waren, die nader onderzocht zouden worden op hun localisatie in de cochlea, hebben wij getracht na te gaan, op welke wijze een zo sterk mogelijke output te bereiken zou zijn.

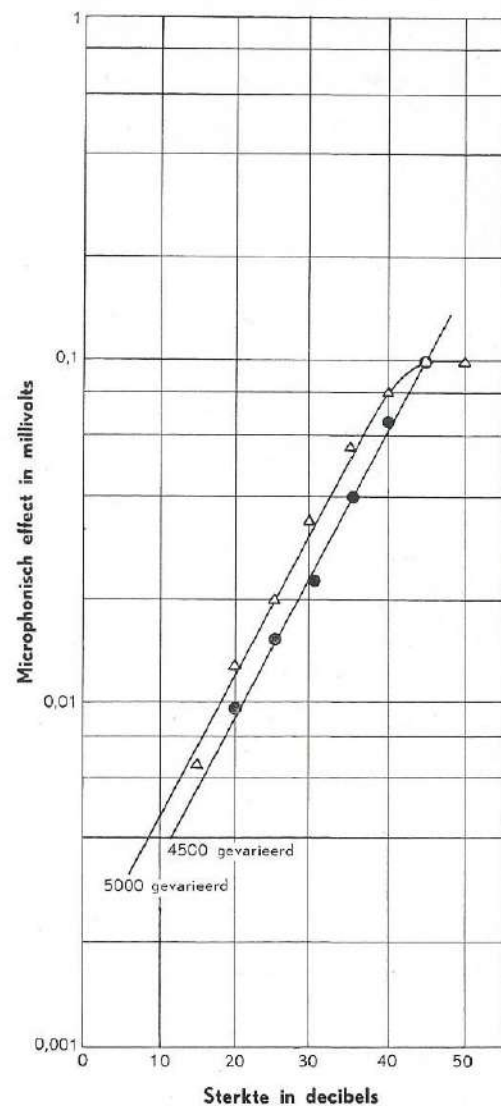
De productie van de verschiltoon is afhankelijk van de sterkte van de primaire tonen, zoals bijvoorbeeld figuur 3 laat zien. De absolute sterkte van de gegeven tonen kon niet worden gemeten, omdat wij niet de beschikking hadden over de daarvoor benodigde apparatuur. (Dit is onder andere een condensator microfoon). Bovendien heeft die meting niet veel zin, omdat de invloed van het middenoor onbekend blijft. Het Wever en Bray effect geeft echter een goede indicatie van de sterkte van de prikkeling van de cochlea en van de verhouding van de resultaten van, in grootte verschillende, prikkels. Wanneer de curve niet meer lineair loopt, zoals bijvoorbeeld in figuur 3 voor 1400 Hz boven 0.14 mV, hebben wij een bijmenging van vervorming door de apparatuur en door het middenoor, of door een van beide. Dit is dus het maximum waaraan wij gebonden zijn bij het geven van deze tonen. Door deze limiet gebonden, werd naar andere mogelijkheden omgezien. Bij het geven van twee tonen, zijn er behalve de sterkte verder variabel: het frequentiegebied, waarin wij werken en het frequentieverschil tussen de gegeven tonen. Door de apparatuur werden wij gelimiteerd tot frequenties tussen de 1000 en 5000 Hz. Zelf gaven wij de voorkeur aan het hoge gebied, omdat dan de afstand tussen de gegeven tonen en de verschiltonen het grootst is en er dus minder kans is dat zij elkaar

zouden beïnvloeden. Ook een eventueel verschillend gedrag zou dan duidelijker naar voren komen.

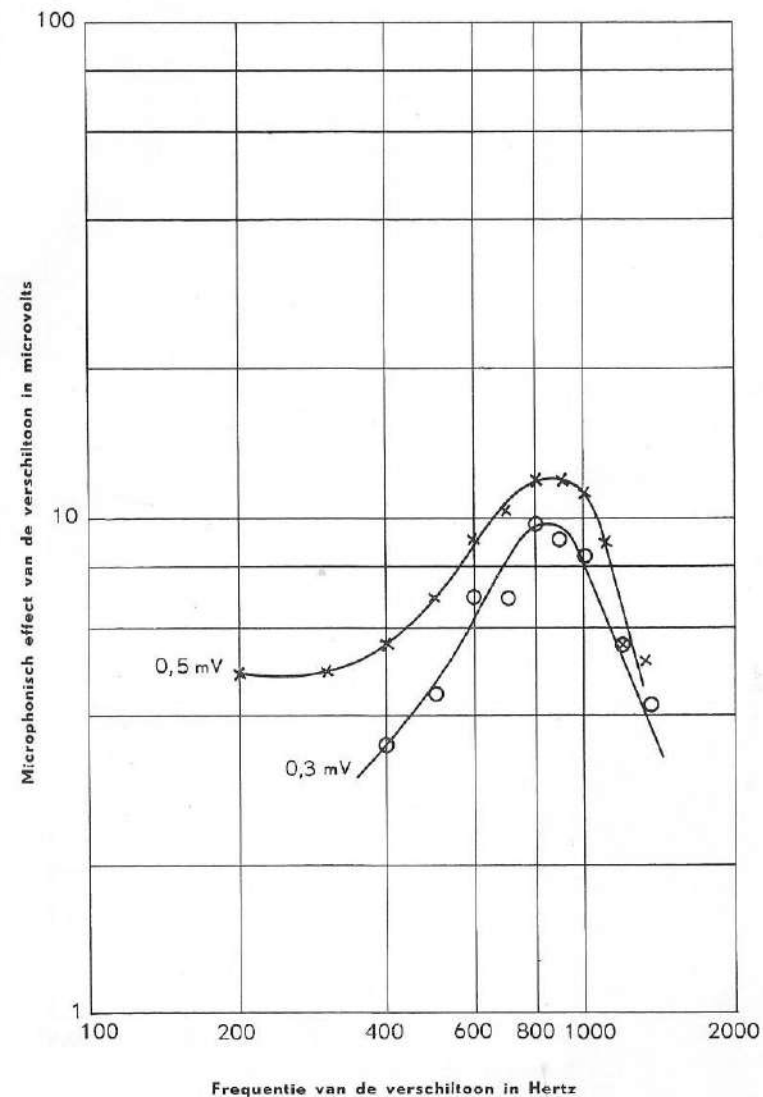
Eerst werd dus nagegaan, in hoeverre het frequentieverschil bij twee tonen rondom de 5000 Hz, van invloed zou zijn op de sterkte van som en verschiltoon.

Daartoe werden twee tonen, respectievelijk 4500 en 5000 Hz, gegeven en wel zo sterk mogelijk, zonder dat zich vervorming voordeed van de tonen zelf. Bij meting bleek dan de sterkte in het Wever en Bray effect 0.14 mV te zijn in dit experiment. Vervolgens werd de sterkte van de verschiltoon, dat is dus 500 Hz, nagegaan bij verzwakken van de toon van 5000 Hz, terwijl die van 4500 Hz constant werd gehouden. Daarna werd ook het omgekeerde gedaan. De gevonden waarden voor de productie van de verschiltoon in beide omstandigheden zijn genoteerd in figuur 8. Bij zwakke primaire tonen wordt de verschiltoon ook zwakker. Maar wanneer de primaire tonen sterk gegeven worden, lopen de curven niet meer gelijk, de een zelfs niet meer lineair. Zoals uit vorige proeven is gebleken, wijst dit er op, dat andere factoren dan de cochleaire vervorming een rol gaan spelen. Aangezien dit beslist moet worden vermeden, werd het punt opgezocht, waarbij beide curven zeker een lineair verloop hebben. Dit bleek het geval te zijn bij een sterkte van 0,05 mV voor beide primaire tonen, als ze ieder apart gegeven werden. Daarbij is dan een ruime marge aangehouden, omdat het denkbaar zou zijn, dat, door sameloop van onvoorziene toevallige omstandigheden, de combinatietonen zo sterk worden dat ze niet meer lineair lopen.

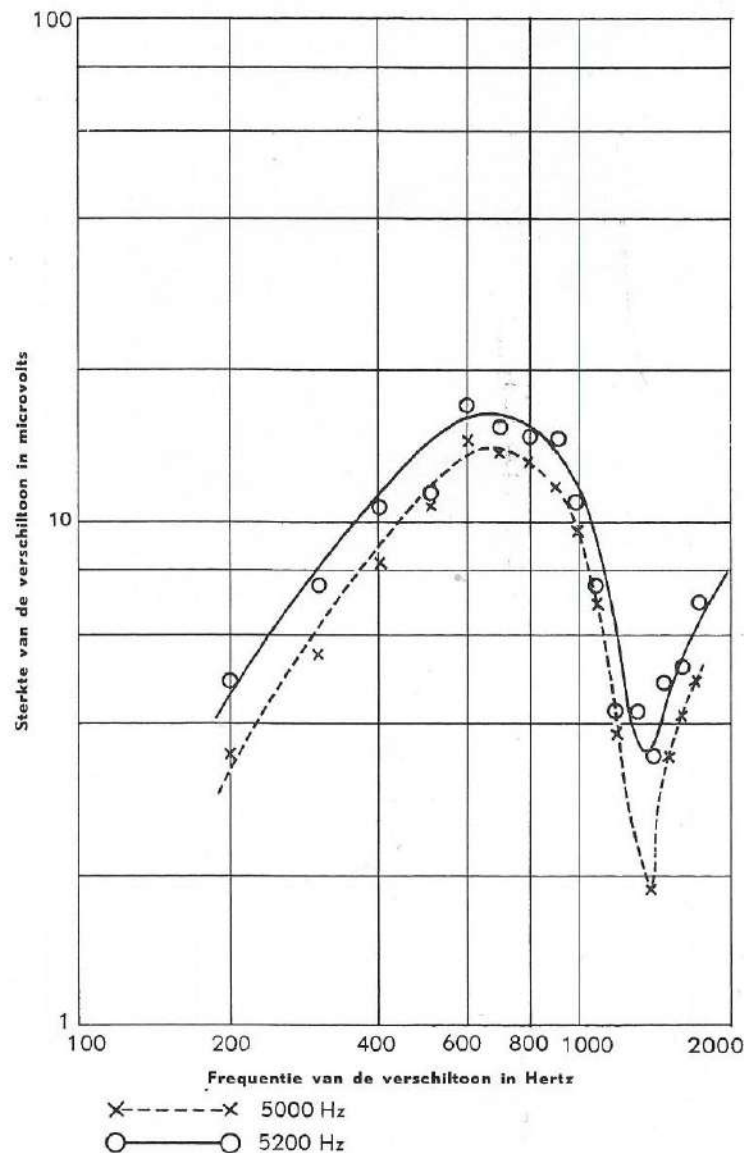
Nu dit bepaald was, kon met de eigenlijke proef begonnen worden. Daartoe werd de toon van 5000 Hz op constante sterkte gehouden, en een tweede toon van 5000 Hz af in frequentie verminderd met stappen van 100 Hz. Dus achtereenvolgens 4800, 4700, 4600 en zo voort. Steeds werd er



Figuur 8. De microphonische effecten van de verschiltoon (500 Hertz), ontstaan ten gevolge van de inwerking van de primaire tonen van 4500 en 5000 Hertz op het oor. De waarden van de verschiltoon zijn op de ordinaat uitgezet als functie van de gevarieerde sterkte, in decibels, van respectievelijk de toon van 5000 Hertz en 4500 Hertz, die op de abscis genoteerd is. De decibelschaal heeft een willekeurig gekozen nulpunt, echter zodanig, dat de buiging van de krommen ongeveer bij 35 decibel ontstaat.



Figuur 9. De microphonische effecten van een in frequentie gevarieerde verschiltoon, ontstaan ten gevolge van de inwerking van primaire tonen, de een met een frequentie van 5000 Hertz, de ander wisselend in frequentie van 4000 tot 4800 Hertz. Beide tonen zijn steeds op constante sterkte gegeven, zodat hun eigen microphonisch effect 0,5 millivolt bedroeg. De sterkte van de verschiltoon is op de ordinaat uitgezet als functie van de variatie van zijn frequentie, die op de abscis genoteerd is. Hetzelfde werd ook gedaan met primaire tonen op een constante sterkte van 0,3 millivolt.



Figuur 10. De microphonische effecten van een in frequentie gevarieerde verschiltoon, ontstaan ten gevolge van de inwerking van primaire tonen, de een met een frequentie van 5000 respectievelijk 5200 Hertz, de ander wisselend in frequentie van 3600 tot 5000 Hertz. Beide primaire tonen werden steeds op constante sterkte gegeven.

zorg voor gedragen, dat beide gegeven tonen apart een sterkte van 0,05 mV in het Wever en Bray effect gaven. De sterkte van de verschiltoon, die dus in frequentie wisselde, werd gemeten. De gevonden waarden zijn genoteerd in figuur 9. Van 200 Hz in frequentie toenemend wordt de sterkte groter om bij 800-900 Hz een maximum te bereiken.

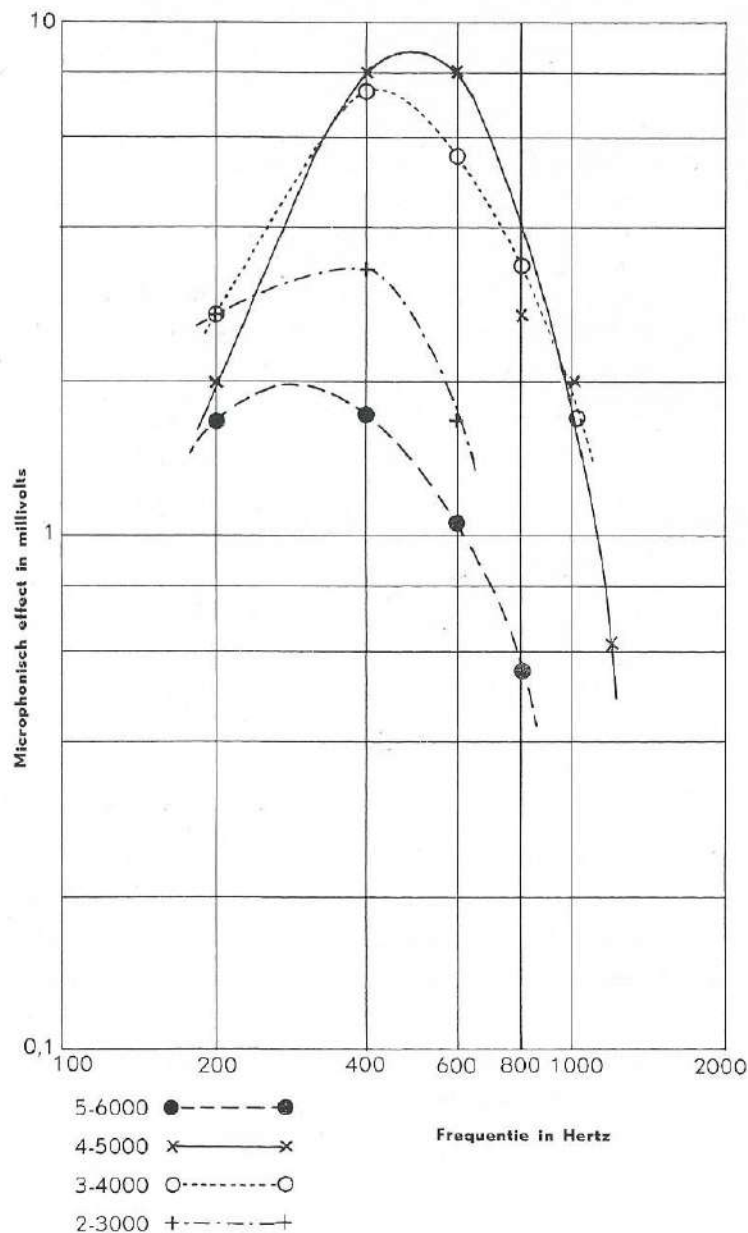
Deze bepalingen werden herhaald met zwakkere primaire tonen, namelijk beiden 0.03 mV. Daardoor ontstond de tweede curve, die natuurlijk een zwakkere verschiltoon gaf, maar het zelfde optimum vertoonde bij 800-900 Hz.

Vervolgens werden de waarnemingen nog eens gedaan op een iets hoger niveau wat de frequentie betreft, namelijk 5200 Hz voor de ene primaire toon en de andere in frequentie dalend, wederom in stappen van 100 Hz. De curve vertoont hetzelfde verloop als in de vorige serie, nu met een maximum bij 600-800 Hz (figuur 10).

Ook werden deze bepalingen gedaan in de gebieden van 3000, 4000 en 6000 Hz. Tegelijkertijd werd in de buurt van de 5000 Hz weer gemeten. In figuur 11 is te zien, dat de maxima voor de verschiltoon bij deze toonhoogten in hetzelfde frequentiegebied liggen, namelijk hier ongeveer 500 Hz. De verschiltoon rondom de 5000 Hz bleek hier het sterkst te zijn bij 500 Hz, dus wel wat lager in frequentie, dan bij het vorige experiment. Voorts is te zien, dat het gebied rondom de 5000 Hz de sterkste productie van de verschiltoon geeft. Het frequentiegebied, waarin gewerkt wordt, is dus ook van invloed op de sterkte van de verschiltoon.

Concluderend kunnen wij dus zeggen dat voor de verdere proeven het best gewerkt kan worden met 5000 Hz en 4200 Hz als primaire tonen, hoewel een kleiner verschil ook nog bruikbaar is.

Bovendien is ook hieruit de gevolgtrekking te maken, dat de



Figuur 11. De microphonische effecten van een in frequentie gevarieerde verschiltoon, ontstaan ten gevolge van de inwerking van primaire tonen, de een met een frequentie van 6000 Hertz, de ander wisselend in frequentie van 5000 tot 5800 Hertz. De primaire tonen werden steeds op constante sterkte gegeven. Hetzelfde met de ene primaire toon met een frequentie van 5000, 4000 of 3000 Hertz. Samen met een tweede primaire toon wisselend in frequentie van respectievelijk 4000-4800, 3000-3800 en 2000-2800 Hertz.

vervormingsproducten een cochleaire oorsprong hebben. Want het is bekend, dat het middenoor gemiddeld een goede transmissie van het geluid geeft, dat wil zeggen, dat alle frequenties even goed overgebracht worden. De sterkte van de vervorming door het middenoor teweeggebracht zou niet sterk afhankelijk kunnen zijn van de verschilfrequentie. Bij onze waarnemingen vonden wij echter een duidelijk verschil in intensiteit bij variatie van de afstand tussen de primaire tonen.

Een gelocaliseerde slechte transmissie van het middenoor zou ook een maximum voor vervormingsproducten te zien geven. Dit zou in ons geval dan misschien bij 4200 Hz de reden zijn van onze uitkomsten. Maar dan is niet te verklaren dat het maximum op dezelfde waarde blijft wanneer de hoogste primaire toon anders genomen wordt. (Zie figuur 10).

Onze conclusie dat de hier beschouwde, zwakke vervorming van cochleaire oorsprong is, wordt door deze argumenten wederom bevestigd.

§ 3. De verschiltoon aan top en basis van de cochlea

Uit de voorgaande experimenten is gebleken, dat het waarschijnlijk is, dat de combinatietonen dáár ontstaan, waar de prikkeling van de primaire tonen in de cochlea plaats vindt. Een sterk argument hiervoor zou gevonden kunnen worden, als wij konden aantonen, dat de potentiaalverschillen op die plaats in de cochlea afgeleid sterker zouden zijn dan op de plaats van de eigen frequentie van die combinatietonen.

Om dit te kunnen nagaan, werden twee elektroden geplaatst in de cochlea, de ene aan de basale zijde en de andere bij het helicotrema. Een dergelijke proefopstelling werd onder meer door Davis, Gernandt, Riesco-MacClure en Covell gebruikt, echter niet met het hier gestelde doel. Toen was de bedoeling, na te gaan of de frequentieschaal in de cochlea inderdaad verliep, zoals men zich dat voorstelt, namelijk de hoge tonen aan de basis en de lage aan de apex. De proefopstelling was toen zodanig, dat zich steeds twee elektroden bij elkaar, maar elk aan een kant van het basilair membraan, bevonden. Zodoende werd de invloed van de afstand van het onderzochte gebied tot de indifferente, in de halsspieren geplaatste, electrode, geëlimineerd. Een nadeel was de zeer fijne techniek, die hiervoor nodig is.

Wij hebben deze methode niet gevolgd, maar getracht resultaten te bereiken met enkele elektroden aan beide zijden van de cochlea. Voor de techniek, voor het aanbrengen van de elektroden, zij verwezen naar de beschrijving van de proefopstelling.

Nadat dus de beide elektroden aan de twee uiteinden van de cochlea geplaatst waren, werden eerst zuivere tonen één voor

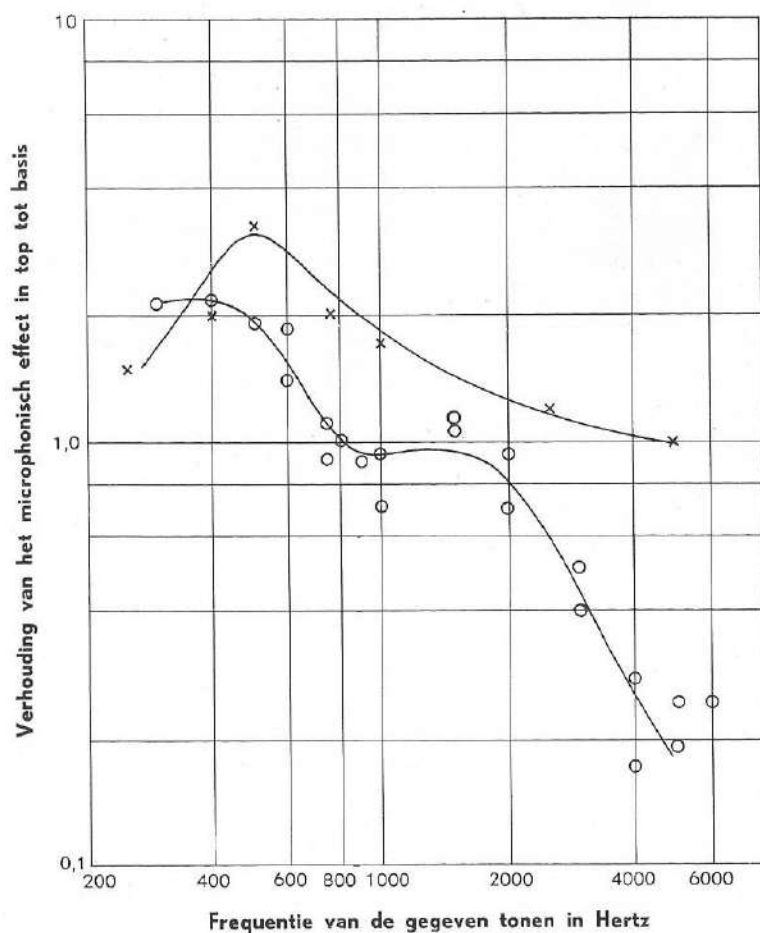
één aangeboden, teneinde de sterkte op de beide plaatsen van de afleiding te kunnen nagaan.

Gebruikt werden verschillende waarden, liggende tussen 250 en 5000 Hz. De verhouding van de sterkten van de potentiaalverschillen afgeleid uit de apicale tot de basale winding is weergegeven in figuur 12. De onderste kromme vertoont veel gelijkenis met de lijn die gevonden werd door Davis, Gernandt, Riesco-MacClure en Covell, die de ene electrode aan de apex plaatste en de ander bij het ronde venster. Mogelijk is in de beide experimenten voor deze figuur, de electrode geplaatst in de nabijheid van de plaats waar, volgens de theorie, de perceptie van de toon met een frequentie 500 Hz plaats vindt, en daardoor is een maximum ontstaan bij 500 Hz.

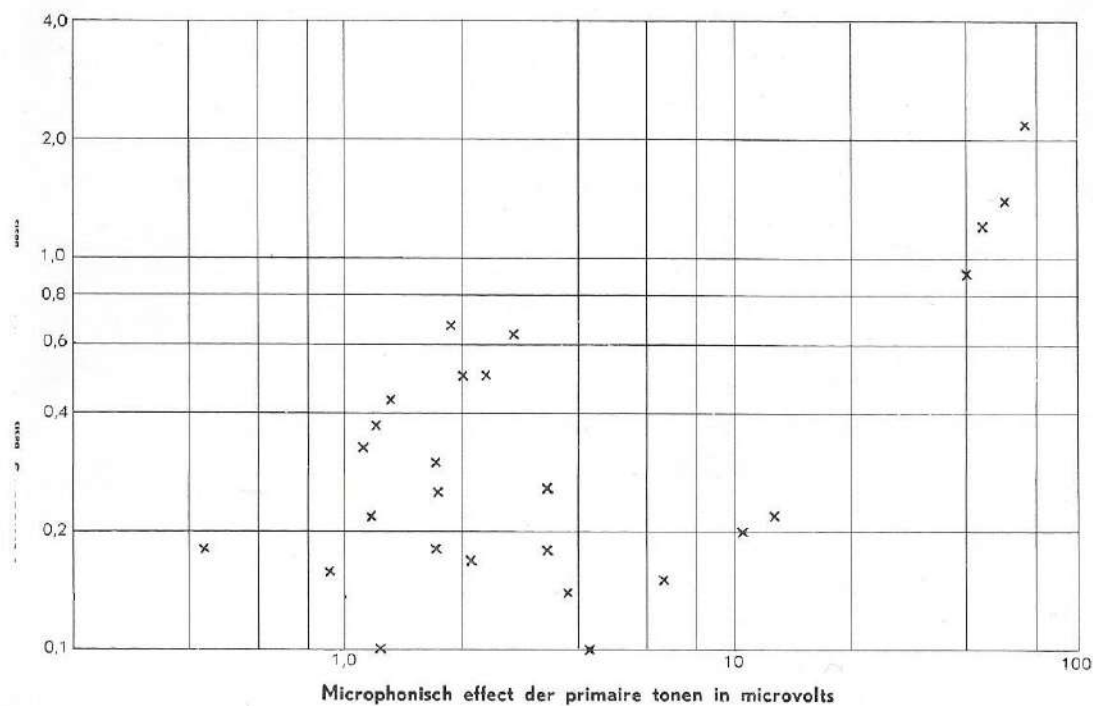
Dit laatste was de reden, waarom wij als verschiltoon bij het geven van twee tonen de waarde 500 Hz kozen inplaats van 700 of 800 Hz, die de sterkste potentiaalverschillen geven, bij aanbieden van twee tonen. Zulks was in de vorige serie waarnemingen naar voren gekomen.

Om de afstand in de cochlea van primaire tonen tot de plaats, waar een zuivere toon met de frequentie gelijk aan de waarde van hun verschiltoon gelocaliseerd is flink groot te maken, werden 4500 en 5000 Hz als prikkeltonen gebruikt. De sterkte van de potentiaalverschillen werd gemeten aan top en basis van de cochlea en tegelijkertijd werd opnieuw de zuivere toon van 500 Hz op zijn sterkte gecontroleerd, ook op de beide plaatsen van afleiding.

Bij matige sterkten van de primaire tonen zou volgens onze hypothese een discongruentie naar voren moeten komen van de verhouding van de sterkte van de verschiltoon aan top tot basis ten opzichte van de verhouding van de sterkten van de, in frequentie gelijke, zuivere toon, op die beide plaatsen. In formule uitgedrukt is dit $\frac{a}{b} : \frac{A}{B}$, indien a en b de waarden van



Figuur 12. De microphonische effecten van zuivere tonen, één voor één gegeven, werden gemeten aan beide uiteinden van de cochlea. De verhouding van de gevonden potentiaalverschillen, afgeleid uit de apex tot die uit de basis, is uitgezet op de ordinaat als functie van de frequentie van de gegeven tonen, die op de abscis te vinden is. Elke kromme geeft de resultaten van één cavia-oor.



Figuur 13. De verhouding van de sterkten van de potentiaalverschillen van de verschiltoon aan top tot basis ten opzichte van de verhouding van de sterkten van de, in frequentie gelijke, zuivere toon op die beide plaatsen werd gemeten. Deze waarde werd op de ordinaat uitgezet als functie van de sterkte van de microphonische effecten van de primaire tonen.

de verschiltoon respectievelijk aan apex en basis voorstelt en A en B dezelfde grootheden voor de zuivere toon, aan beide elektroden gemeten.

Indien er geen verschil zou zijn in de plaats van ontstaan van de potentiaalverschillen, dan moet uit bovenstaande verhouding een waarde ontstaan, die ongeveer 1 is.

In figuur 13 zijn de uitkomsten, gevonden bij tien oren van caviae, uitgezet tegen de sterkte van de primaire tonen.

Bij nadere beschouwing van deze figuur blijkt, dat er een duidelijk lagere waarde gevonden wordt dan 1, behalve wanneer de primaire tonen sterker worden dan 0,4 mV. Bovendien valt op, dat wanneer de primaire tonen zwakker zijn dan 0,05 mV, de verhouding $\frac{a}{b} : \frac{A}{B}$ duidelijk minder dan 1 is. De gedachte dringt zich op, dat, bij grotere sterkten dan 0,05 mV voor de primaire tonen, distorsie-producten van niet cochleaire oorsprong een rol gaan spelen, want dan is er blijkbaar geen verschil voor zuivere toon en verschiltoon. Dit was ook reeds waarschijnlijk geworden uit het feit, dat de versterking van de gegeven tonen een alineaar verloop van de, door hen veroorzaakte, microfonische effecten te zien geeft. Dit was reeds eerder aangeduid als een vervorming die van buiten af kwam (zie figuur 2).

Thurlow deed in 1942 een onderzoek naar de localisatie van boventonen en combinatietonen in de cochlea. Hij plaatste elektroden op verschillende windingen van de benige cochlea, zonder daarin perforaties te maken. De potentiaalverschillen bedroegen maximaal slechts 1 microvolt, doordat het bot een betrekkelijk slechte geleider is.

Thurlow ging na, hoe een afzonderlijk geïsoleerde harmonische — dat is dus één van de boventonen van een zuivere toon — en een zuivere toon van gelijke frequentie, zich tot elkaar verhielden. Hij vond dat op verschillende punten van

de cochlea de zuivere toon steeds het sterkste was, maar vooral was dit verschil groot aan de apex voor een toon van 800 Hz. Uit zijn onderzoek concludeerde hij, dat de perceptie van een harmonische en van een zuivere toon, beide met dezelfde frequentie, niet op dezelfde plaats in de cochlea geschiedt, alhoewel ze dezelfde gehoorsindruk geven. Zijn onderzoek past dus geheel bij hetgeen wij vonden.

Een elegante methode zou ook zijn, indien een locale beschadiging in de cochlea aangebracht zou kunnen worden, bij voorkeur daar waar de localisatie van een zuivere toon van circa 500 Hz gepercipieerd schijnt te worden volgens de plaats-theorie.

Hoewel een lawaaitrauma door een toon van een bepaalde waarde geen gunstige resultaten schijnt te geven, hebben wij deze methode toch nog beproefd. Het effect bleek echter onbruikbaar, want alle frequenties hadden steeds een verlies geleden. Chemische middelen zoals cocaïne 10%, of een keukenzout-oplossing van 50% geven die algemene teruggang ook, zoals wij konden bevestigen.

Een mechanische beschadiging kan teweeg gebracht worden met een fijne naald. Ook indien een microscopische techniek wordt gebruikt zijn nog slechts zeer matige resultaten te bereiken. Het zelfde geldt voor elektrische beschadigingen. Wij hebben deze methoden dan ook niet nader onderzocht.

Samenvattende mogen wij dus concluderen, dat de potentiaalverschillen van combinatietonen ontstaan op de plaats van prikkeling door de primaire tonen. Het lijkt waarschijnlijk, dat deze distorsie-producten ook daar ter plaatse worden gepercipieerd.

CONCLUSIES EN DISCUSSIE

Uit de beschreven onderzoeken is gebleken, dat twee tonen extra componenten in het Wever en Bray effect doen ontstaan. Dit geschiedt reeds bij matige intensiteit van de prikkeltonen. Een van die extra componenten heeft een frequentie gelijk aan de verschiltoon. Verder ontstaan vele combinatietonen, zoals bijvoorbeeld ook de somtoon.

Het bleek verder, dat deze extra producten in de cochlea waarschijnlijk gelocaliseerd zijn op de plaatsen van prikkeling door de gegeven tonen, en niet daar, waar zij volgens de plaatstheorie thuis horen.

Wij komen met deze feiten dus in conflict met deze theorie, die inhoudt, dat een toon van bijvoorbeeld 500 Hz op een andere plaats tot elektrische verschijnselen aanleiding geeft dan een toon van 5000 Hz.

Het recente onderzoek van Hoogland is op het eerste oog niet te rijmen met de door ons gevonden feiten.

Hoogland vond, dat bij het geven van twee tonen, een verschiltoon gehoord kon worden, mits de intensiteiten van de gegeven tonen sterk genoeg waren en dus distorsie verwekten. Deze verschiltoon had een localisatie in de cochlea, die overeenkwam met die van een zuivere toon van dezelfde frequentie. Hij kon dit aannemelijk maken in een reeks proeven met maskering, door ruis van het hoge tonengebied, waardoor de verschiltoon niet gemaskeerd kon worden, de oorzakelijke tonen echter wel. Wij hebben dit kunnen bevestigen.

De verschiltoon werd ook gehoord door een patient met een sterke doofheid boven 1000 Hz, alhoewel de primaire tonen een frequentie hadden groter dan 1000 Hz. Deze tonen zelf werden dan ook niet waargenomen door de patient.

In het licht van onze onderzoeken is het zeer aannemelijk dat Hoogland, bij die sterkten, te maken heeft gehad met vervormingsproducten van het middenoor, die zich ten opzichte van het binnenoor gedragen op dezelfde wijze als van buiten komende tonen.

Bij matige en geringe intensiteiten, zoals wij gebruikten, komen deze producten niet in aantoonbare mate voor. Wij hebben dit nagegaan door het geluid te analyseren in de gehoorgang, in het middenoor en bij het ronde venster. (Zie § 1).

Wij moeten dus concluderen, dat de verschiltoon, die Hoogland onderzocht van andere origine was, dan die welke in ons onderzoek werd aangetoond.

Nu bestreed Hoogland de mening van Schouten, die op grond van zijn onderzoeken vond, dat in bijzondere omstandigheden een „verschiltoon” gepercipieerd kon worden op de plaats, waar de cochlea door primair gegeven tonen geprikkeld wordt. Dit zou dus overeenkomen met hetgeen wij vonden, en het lijkt dus aannemelijk, dat wij de cochleaire potentialen gemeten hebben behorende bij de subjectieve component, die Schouten „residu” noemde.

Toch is ook dit laatste vrij zeker niet het geval, en moeten wij aannemen dat Schouten een toon heeft nagegaan die niet overeenkomt met de cochleaire potentialen uit onze proeven. Deze gevolgtrekking is een uitvloeisel van de volgende redenering: Wat heeft Schouten tot zijn conclusie gebracht? Hij gebruikte een sirene, waardoor een klank, bestaande uit een lange reeks harmonischen, ontstond. Door een speciale voorzorg was het mogelijk, alleen de grondtoon uit het geluid te verwijderen. De overgebleven boventonen echter, veroorzaakten een toongewaarwording met dezelfde hoogte als die van het gehele geluid. Het deed er dus niet toe of de grondtoon al of niet aanwezig was. De indruk bleef, dat een klank, waarin subjectief

duidelijk de objectief afwezige grondfrequentie herkenbaar was, gehoord werd. Indien de grondtoon mankeerde, was het gehoorde een soort verschiltoon, want de toonhoogte leek overeen te komen met het verschil in frequentie van de gegeven tonen. Toch gedroeg deze klank, die Schouten residu noemde, zich niet volkomen als een gewone zuivere toon. Het was niet mogelijk er mee te zweven, en het geluid bleef bestaan, indien getracht werd het te compenseren door een toon van dezelfde frequentie in tegengestelde phase toe te voegen.

Nu was in de opstelling van Schouten het aantal harmonischen zeer groot. Doch ook met een kleiner aantal harmonische boventonen konden onder andere Thurlow en Small hetzelfde effect bereiken.

De Boer heeft in dit laboratorium met enkele aequidistante tonen het z.g. residu weten op te wekken. Wanneer wij dit geluid in de dierproef gebruikten, was de verschiltoon aantoonbaar en wel met dezelfde frequentie als de gehoorde „verschiltoon”, die dus residu was.

Nu had Schouten echter beschreven, dat hij bij het anharmonisch maken *) van de primaire tonen gemerkt had, dat de toonhoogte van het residu niet steeds hetzelfde bleef, maar in geringe, doch duidelijke mate kon veranderen. Hij vond dus, dat de toonhoogte afweek van de verschilfrequentie (dit is de afstand tussen de primaire tonen, die niet gewijzigd werd).

Bij het dierexperiment bleek ons, dat bij het geven van een dergelijke anharmonische klank, de frequentie van de verschil-

toon in de cochleaire potentialen niet verschilde van die welke bij een harmonisch complex met dezelfde afstand van de componenten kon worden gevonden.

Hieruit moeten wij concluderen, dat het residu niet overeenkomt met de door ons gevonden verschiltoon in de cochleaire potentialen.

Wij moeten ons dus voorstellen dat er drie soorten „verschiltoon” zijn, te weten:

A. Door het middenoor gevormd, en in de cochlea gelocaliseerd op zijn eigen plaats volgens de plaatstheorie. Deze toon wordt pas duidelijk bij sterke intensiteiten en is als extra zuivere toon hoorbaar. Bovendien kan men zwevingen krijgen met een toon van iets afwijkende frequentie.

B. Het residu, dat niet op die plaats gevormd wordt, dat ook bij zwakke intensiteiten aanwezig is, en zich niet als normale zuivere toon gedraagt.

C. De cochleaire verschiltoon, in de potentiaal verschillen aantoonbaar, gevormd op de plaats van prikkeling door de primaire tonen, en waarschijnlijk niet hoorbaar.

*) Het is mogelijk alle frequenties van een klank met eenzelfde aantal trillingen per sec. te verschuiven. Is de klank oorspronkelijk harmonisch, dat wil zeggen, zijn de frequenties der componenten gehele veelvouden van de grondfrequentie, dan wordt hij door deze behandeling anharmonisch. Doet men dit met een harmonische reeks van bijvoorbeeld 200, 400, 600, enz. dan wordt de reeks 240, 440, 640 enz. ingeval met 40 trillingen per sec. opgeschoven werd.

VII

SAMENVATTING

Bij het aanbieden van meer dan één toon aan het oor, ontstaan extra tonen, die dank zij elektrische bij-effecten te meten zijn in het z.g. Wever en Bray effect.

Volgens de plaatstheorie zou een dergelijke extra toon gepercipieerd moeten worden op die plaats in de cochlea, die overeenkomt met zijn frequentie. Dus de lage tonen aan de apex en de hoge aan de basale zijde.

Met behulp van de meting van de cochleaire elektrische spanningen werd nagegaan in hoeverre deze theorie houdbaar is voor de bovengenoemde extra tonen.

De eerste verschiltoon werd voornamelijk gemeten. Allereerst de maximaal bereikbare sterkte van de verschiltoon, die bereikt kon worden zonder dat vervorming in het middenoor een rol ging spelen.

Het bleek, dat de voor verdere metingen gunstige frequenties voor de primaire tonen lagen rond de 5000 Hz, met een afstand in frequentie van 500-800 Hz. Er ontstaat bij dit verschil een maximum in sterkte, hetgeen een aanwijzing geeft, dat wij een cochleaire vervorming meten, en niet een distorsie door het middenoor, want dat heeft een getrouwe transmissie voor geluid, zodat een maximum niet te verklaren is.

Door aan beide zijden van de cochlea, dat zijn apex en basis, een elektrode te plaatsen en de potentiaalverschillen van de primaire tonen, benevens die van de verschiltoon te meten, kon een inzicht worden verkregen in de verhouding van de sterkten op verschillende plaatsen.

In grafieken werd de verhouding uitgezet van de sterkte van de verschiltoon aan top tot basis ten opzichte van de sterkte

van een, in frequentie gelijke, zuivere toon op die beide plaatsen.

Er werd een waarde gevonden, die duidelijk minder was dan 1, een waarde, die gevonden zou moeten worden, indien er geen verschil zou zijn in de plaats van ontstaan van de potentiaalverschillen van zuivere toon en verschiltoon, met de restrictie dat de primaire tonen een matige intensiteit hadden, zoals in onze proeven het geval was.

Eerder was al gevonden, dat bij grote sterkte van de primaire tonen vervormingsproducten in het middenoor en ten slotte zelfs in de geluidsbron kunnen ontstaan.

De conclusie is getrokken, dat de potentiaalverschillen van de combinatietonen ontstaan op de plaats, waar prikkeling door de primaire tonen ook het maximale elektrische effect geven, en niet op die plaats welke men op grond van de subjectieve toonhoogte en de plaatstheorie zou verwachten.

VIII

R E S U M É

En présentant plus d'un ton à l'oreille il se forme des extra tons, qui, grâce à des incidences électriques, peuvent être mesurés selon la méthode de Wever et Bray.

Suivant la théorie de la perception localisée, un tel extra ton devrait être perçu à l'endroit du limaçon correspondant à sa fréquence. C'est à dire pour des sons bas à la pointe et pour des sons aigus à la partie basale de l'appareil cochléaire.

En s'aidant de la mesure des potentiels électriques cochléaires, il a été contrôlé dans quelle mesure cette théorie est soutenable pour les extra-tons en cause.

Le premier ton différentiel a d'abord été mesuré, et surtout l'intensité maximum pouvant être atteinte par ce ton sans que la distortion dans l'oreille moyenne joue un rôle.

Il apparut que les fréquences les plus favorables aux mesures ultérieures se situaient pour les tons primaires aux environs de 5000 Hz, avec une différence en fréquence de 500 à 800 Hz. Avec une telle différence apparaît un maximum d'intensité, ce qui est l'indication de ce que nous mesurons une distortion cochléaire et non pas une distortion par l'oreille moyenne, car celle-ci transmet fidèlement le son et ne peut engendrer un tel maximum.

En plaçant une électrode à la pointe et à la base du limaçon et en mesurant les différences de potentiel des tons primaires, et aussi celles des tons différentiels, nous avons pu obtenir des renseignements quant à leurs intensités à des endroits différents. Nous avons établi des graphiques exprimant le rapport entre l'intensité du ton différentiel à l'apex et à la base par rapport à l'intensité d'un ton pur d'égale fréquence à ces deux endroits.

Il a été relevé une valeur nettement inférieure à l'unité, valeur qui, normalement, devait être relevée s'il n'y avait pas d'écart entre le lieu d'origine des différences de potentiel des tons purs et des tons combinés, et étant entendu que les tons purs n'ont qu'une intensité modérée, ce qui a été le cas dans nos expérimentations.

Il avait déjà été constaté antérieurement qu'une intensité forte des tons purs pouvait produire des distortions dans l'oreille moyenne et même dans l'appareil émetteur.

La conclusion serait donc que les différences de potentiels des tons combinés se situent à l'endroit où l'excitation par les tons purs atteint également son effet électrique maximum, et non pas à l'endroit où l'on pourrait les supposer en se basant sur la fréquence subjective et sur la théorie de la perception localisée.

IX

S U M M A R Y

When an ear is stimulated with multiple pure tones, extra tones arise in the system. These extra tones can be traced by the use of cochlear microphonics (Wever & Bray effect). According to the pure place theory, such an extra tone is perceived on the place in the cochlea corresponding to its frequency, i.e. low tones at the apical and high tones at the basal end of the cochlea.

By measuring the cochlear potentials we investigated to what extent the place theory holds for these extra tones, especially the primary difference tone.

The maximum amplitude of the difference tone component in the cochlear response was determined, provided that the middle ear distortion was negligible. The experiments showed that the use of the primary tones of about $5000 \sim$ and a difference frequency of 500 to $800 \sim$ yielded the most advantageous experimental conditions. The difference tone production was found to be maximal for these values of the difference frequency. This seemed to indicate that the distortion was of cochlear origin rather than arising in the middle ear. The latter transmits sound with fair fidelity, so that a frequency maximum is not to be expected.

In the experiments electrodes were placed in holes, drilled into both the apical as well as the basal turn of the cochlea. The amplitudes of the primary tones as well as the difference tone, produced in the cochlea, were measured. The values from the two electrodes were compared. This comparison helped in the explanation of the corresponding vibration patterns.

In the graphs the ratio of the amplitudes of the difference tone at the apical and at the basal turn is showed in comparison to the corresponding ratio for a pure tone.

The values obtained were significantly smaller than unity, the latter being a value, which should be found when the places of origin of a pure tone and a difference tone were similar. This result was subject to the restriction that the primary tones were of moderate intensity in the microphonic potentials.

It is already known that distortion products originate mainly from the middle ear when the intensity of the primary tones is high, i.e. up to a value where the sound source begins to distort.

Conclusions: 1. The potentials of the combination tones originate at the place in the cochlea where the stimulation by the primary tones gives the maximum electrical effect, at least for moderate intensities.

2. The electrical distribution of the combination tones in the cochlea does not correspond to the distribution to be expected according to their subjective pitch and is not in accordance to the place theory.

X

L I T E R A T U U R

- Adrian, E. D.
The microphonic action of the cochlea: Wever & Bray experiments.
Journal of Physiol. 71, 28, 1931.
- Békésy, G. v.
On the resonance curve and the decay period at various points
on the cochlear partition.
J. Acoust. Soc. Amer. 21, 245, 1949.
- Békésy, G. v.
Some electro-mechanical properties of the organ of Corti.
Annals of O.R.L. 63, 448, 1954.
- Boer, E. de
The residue.
Diss. Amsterdam, in bewerking.
- Buytendijk, F. J. J.
Over de negatieve variatie van de gehoorzenuwen, veroorzaakt
door een geluid.
Kon. Akad. Wetensch. 19, 1, 1910.
- Davis, H., Gernandt, B. E., Riesco-Mac Clure, J. S. en Covell, W. P.
Aural Microphonics in the cochlea of the guinea pig.
J. Acoust. Soc. Amer. 21, 502, 1949.
- Forbes, A., Miller, R. H. en O'Connor, J.
Electric responses to acoustic stimuli in the decerebrate animal.
Amer. J. Physiol. 80, 363, 1927.
- Hinnen, A. B.
De elektrische potentialen van slakkenhuis en gehoorzenuwen.
Diss. Leiden 1939.
- Hoogland, G. A.
The missing fundamental.
Diss. Utrecht 1953.
- Huggins, W. H. en Licklider, J. C. R.
Place mechanisms of auditory frequency analysis.
J. Acoust. Soc. Amer. 23, 290, 1951.
- Licklider, J. C. R.
Auditory frequency analysis.
Paper presented at the Third London Symposium on Information
Theory 1955.
- Meyer, E.
Handbuch der Physik 8, blz. 518.
Springer Berlin 1927.
- Newman, E. B., Stevens, S. S. en Davis, H.
Factors in the production of aural harmonics and combination
tones.
J. Acoust. Soc. Amer. 9, 107, 1937.

- Ruedi, L.
Different types and degrees of acoustic trauma by experimental
exposure of the human and animal ear to pure tones and noise.
Annals O.R.L. 63, 703, 1954.
- Schouten, J. F.
The perception of subjective tones.
Proc. Kon. Ned. Akad. v. Wetensch. 41, 1086, 1938.
- Schouten, J. F.
The residue, a new component in subjective sound analysis.
Proc. Kon. Ned. Akad. v. Wetensch. 43, 356, 1940.
- Schouten, J. F.
The residue and the mechanism of hearing.
Proc. Kon. Ned. Akad. v. Wetensch. 43, 991, 1940.
- Schouten, J. F.
De toonhoogtegevaarwording.
Philips Technisch Tijdschrift. 5, 298, 1940.
- Stuhlman, O.
The nonlinear transmission characteristics of the auditory ossicles.
J. Acoust. Soc. Amer. 9, 119, 1937.
- Sutton, S., Schuknecht, H. F.
Regional hearing losses from induced cochlear injuries in experi-
mental animals.
Annals O.R.L. 63, 727, 1954.
- Thurlow, W. R.
The distribution of distortion in the inner ear.
J. Exper. Psychol. 32, 344, 1943.
- Thurlow, W. R. en Small jr., A. M.
Pitch perception for certain periodic auditory stimuli.
J. Acoust. Soc. Amer. 27, 132, 1955.
- Tasaki, I., Davis, H. en Legoux, 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. en Eldredge, D. H.
Exploration of cochlear potentials in guinea pig with a micro-
electrode.
J. Acoust. Soc. Amer. 26, 765, 1954.
- Wever, E. G.
Theory of hearing.
Wiley & Sons, Inc. New York 1949.
- Wever, E. G. en Bray, C. W.
The effects of chemical substances upon the electrical responses
of the cochlea.
Annals of O.R.L. 46, 291, 1937.
- Wever, E. G., Bray, C. W. en Horton, G. P.
The problem of stimulation deafness as studied by auditory nerve
technique.
Science 80, 18, 1934.
- Wever, E. G. en Lawrence, M.
Physiological Acoustics.
Princeton University Press, 1954.

INHOUD

	pag.
Voorwoord	5
I Inleiding	7
II Probleemstelling	17
III Proefopstelling	21
IV Apparatuur	25
V Experimenten	
§ 1. De combinatietonen in het Wever en Bray effect	29
§ 2. De intensiteit van de verschiltoon	42
§ 3. De verschiltoon aan top en basis van de cochlea	50
VI Conclusies en Discussie	56
VII Samenvatting	60
VIII Résumé	62
IX Summary	64
X Literatuur	66
Inhoud	68

STELLINGEN

I

Bij het aanbieden van een complex harmonische tonen neemt men in het algemeen een residu waar.

II

De conservatieve therapie van de rheumatische facialis paralyse (Bell's palsy) kan niet verhelpen dat bij circa 30% der lijders geen genezing ontstaat. Van deze groep is de overgrote meerderheid door een tijdige operatie te genezen.

III

Bij transplantatie van vaten in de onderste extremiteiten verdient de end-to-side anastomose de voorkeur.

IV

Wordt bij de obductie een tentoriumhernia vastgesteld, dan verdient het aanbeveling een nauwkeurig microscopisch onderzoek van de hypophyse te verrichten.

V

Het is waarschijnlijk dat er een relatie bestaat tussen het syndroom van Kimmelstiel-Wilson en retinitis diabetica.

VI

Duimzuigen moet men de kinderen na de zuigelingenleeftijd trachten af te leren. Een fopspeen kan hiervoor in sommige gevallen nuttig zijn.

VII

Bij twijfel aan de diagnose van een melanosarcoom van het oog, make men gebruik van een radio-actief phosphorpreparaat, ten einde een bevestiging te kunnen krijgen.

VIII

Bier is niet alleen een „alcoholhoudende drank”. Het bevat ook andere stoffen waardoor het waarde heeft voor de menselijke gezondheid.