

De tijdsafhankelijke eigenschappen
van cochleaire actiepotentialen
bij de cavia

J. J. Eggermont

De tijdsafhankelijke eigenschappen van cochleaire actiepotentialen bij de cavia — J. J. Eggermont

De tijdsafhankelijke eigenschappen
van cochleaire actiepotentialen
bij de cavia

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN AAN
DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN
DE RECTOR MAGNIFICUS DR. W.R.O. GOSLINGS, HOOG-
LERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, VOL-
GENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 14 JUNI 1972 TE
KLOKKE 16.15 UUR

DOOR

JOS JAN EGGERMONT

GEBORFN TE HONTENISSE IN 1942

PROMOTOREN: PROF. DR. P.H. SCHMIDT
 PROF. DR. E. DE BOER

Dit proefschrift werd bewerkt op de Afdeling Keel-, neus-, oorheelkunde van het Universitair Medisch Centrum te Leiden.
 Het onderzoek werd verricht met steun van de Nederlandse Organisatie voor Zuiver-Wetenschappelijk Onderzoek (Z.W.O.).
 Het Heinsius-Houboltfonds stelde de analoogcomputer ter beschikking en maakte de uitgave van dit proefschrift mogelijk.

Aan mijn ouders

Aan mijn M-brigade

INHOUD

HOOFDSTUK I	Algemeen overzicht	9			
1.1	Inleiding	9	3.7.3	Backward masking	47
1.1.1	Overzicht van de verschijnselen in de cochlea	9	3.7.4	Adaptatie tijdens continue maskering	58
1.1.2	Adaptatie in een neuron	10	3.8	Een vergelijking tussen continue maskering en adaptatie	58
1.1.3	Adaptatie van een gehele zenuw	11	3.9	De insteltijd der maskering	58
1.1.4	Receptoradaptatie	11	3.10	De temperatuurafhankelijkheid	59
1.2	Verschillen in meetmethode bij afzonderlijke zenuwvezels en bij de gehele zenuw	12	3.10.1	Inleiding	59
1.2.1	Relatie tussen excitatie met een sprongstimulus en repeterende stimulering	12	3.10.2	De gebruikte afkoelingsprocedure	62
1.2.2	De relatie tussen intracellulaire responsafleiding in de enkele vezel en de extracellulaire afleiding bij de gehele zenuw	13	3.11	De invloed van de temperatuur op de AP-parameters	62
1.3	Eigenschappen van de elementen uit het orgaan van Corti	15	3.12	De invloed van de temperatuur op de adaptatie	63
1.3.1	De haarcellen en hun innervatie	16	3.12.1	De nadering der evenwichtswaarde	63
1.3.2	De synaps	18	3.12.2	Het gedrag der evenwichtswaarde	63
1.3.3	Implicaties van de membraanruis voor de ap en AP	23	3.13	De invloed van de temperatuur op maskering	67
1.3.4	Samenvatting der stochastische verschijnselen	24	3.13.1	Forward masking	67
1.4	Stochastische modellen voor het perifere gehoororgaan	24	3.13.2	Continue maskering	67
1.5	Historie en probleemstelling	26	3.14	Vergelijking van maskering en adaptatie bij twee temperaturen	67
1.5.1	Adaptatie gemeten aan afzonderlijke zenuwvezels en aan de gehoorzenuw als geheel	26	3.15	De relatie tussen τ_{N_1} en ΔN_1 en de invloed van de temperatuur daarop	67
1.5.2	De relatie tussen maskering en adaptatie	28			
1.5.3	Localisatie van het adaptatiemechanisme	28	HOOFDSTUK IV	Discussie over de meetresultaten	69
1.5.4	Probleemstelling	30	4.1	Inleiding	69
HOOFDSTUK II	De meetprocedure	31	4.2	De relatie tussen de samengestelde cochleaire actiepotentiaal en de actiepotentialen van de afzonderlijke zenuwvezels	69
2.1	Inleiding	31	4.3	De relatie tussen de adaptatie van één enkele zenuwvezel en de adaptatie van de samengestelde actiepotentiaal	71
2.2	Narcose en operatiemethode	31	4.3.1	Amplitude en aantallen vuringen	71
2.3	De meetopstelling	32	4.3.2	Latentie en breedte van de N_1 in vergelijking met de plaats en breedte der eerste piek uit de PST-histogrammen voor afzonderlijke zenuwvezels	74
2.3.1	De opstelling van het proefdier	32	4.3.3	De vorm van de N_1 als functie van intensiteit en ISI	76
2.3.2	De stimulus	32	4.3.4	Een mogelijk anatomisch substraat voor de twee populaties	80
2.3.3	De responsafleiding en de verwerking	33	4.4	De relatie tussen maskering en ISI afhankelijkheid	81
2.3.4	De meetruimte	35	4.4.1	Vergelijking van de invloed van witte ruis op samengestelde actiepotentialen en op afzonderlijke vezel actiepotentialen	81
2.4	De te meten parameters	35	4.4.2	Maskering adaptief of refractair mechanisme	83
HOOFDSTUK III	Experimentele resultaten	37	4.5	De localisatie en de aard van het adaptatiemechanisme	85
3.1	Inleiding	37	4.5.1	Dynamische stimulusvermindering	86
3.2	De afhankelijkheid van de stimulusvorm	37	4.5.2	Controle der stimulusgrootte	87
3.3	De afhankelijkheid van het interstimulusinterval	40	4.5.3	Dynamische excitatievermindering	88
3.3.1	De nadering der evenwichtswaarde	40	4.5.4	Gevoeligheidsvermindering	88
3.3.2	Het gedrag der evenwichtswaarde	41	4.5.5	Controle der excitatie	89
3.4	De afhankelijkheid van de stimulusintensiteit	41	4.6	Samenvatting van Hoofdstuk IV	90
3.5	De afhankelijkheid van de stimulusfrequentie	44	HOOFDSTUK V	Adaptatiemodellen	91
3.5.1	Adaptatie bij enige lage frequenties	44	5.1	Inleiding	91
3.5.2	Adaptatie voor frequenties boven 2000 Hz	45	5.2	Analoog model van een adapterende synaps	93
3.6	De afhankelijkheid van de plateauduur bij vaste stijgtijd	45	5.2.1	Theorie	93
3.7	Maskering	45	5.2.2	Uitvoering	94
3.7.1	Forward masking	46	5.2.3	Resultaten	95
3.7.2	Continue maskering	47	5.3	Model voor een adapterend synaps-zenuwmodel met stochastische kenmerken	96
			5.3.1	Experimentele uitvoering	96
			5.3.2	Resultaten	97

5.4	Samenvatting van het modelonderzoek	101
5.5	Beschrijving van het adaptatieproces met stochastische variabelen	102
5.6	Theorie der stochastische processen	104
5.6.1	Toepassing op het gedrag van A_{N_1} tijdens adaptatie en maskering	106
5.6.2	Toepassing op het gedrag van τ_{N_1} en Δ_{N_1} tijdens adaptatie en maskering	110
5.7	Invloed der refractaire mechanismen op het gedrag der A_{N_1} , τ_{N_1} en Δ_{N_1} tijdens adaptatie en maskering	112
5.8	Resultaten der adaptatietheorie	113
5.9	Samenvatting van Hoofdstuk V	115
SAMENVATTING		116
SUMMARY		119
LITERATUUR		123

HOOFDSTUK I

ALGEMEEN OVERZICHT

1.1 Inleiding

1.1.1 Overzicht van de verschijnselen in de cochlea

Een drukvariatie in de lucht kunnen we als deze variatie binnen zekere frequentie- en intensiteitsgrenzen ligt waarnemen als geluid. We horen geluid. Het gehoororgaan moet dus bestaan uit een receptorsysteem dat drukvariaties kan waarnemen.

Omdat het binnenoor, de cochlea, gevuld is met vloeistof (perilymphe genaamd) moet deze drukgevoelige receptor voor optimale werking een impedantietransformator bevatten, die zorgt voor een gunstige energieoverdracht tussen het systeem met een lage akoestische impedantie (lucht) en het veel hoogohmiger systeem der perilymphe. Deze transformator bestaat uit het trommelvlies en de gehoorbeentjesketen waarvan de stijgbeugelvoetplaat fungeert als een zuiger (*Dankbaar*, 1970), die de drukvariaties bij het trommelvlies overdraagt aan de vloeistof in de cochlea. Hierin ontstaat een vloeistoftrilling met als gevolg dat ook het basilaire membraan in beweging komt. De plaats van optimale trillingsamplitude op het basilaire membraan is afhankelijk van de frequentie van het geluid en ligt voor hoge frequenties basaal, dus dichtbij de stapes en voor lagere frequenties meer apicaal. Het systeem perilymphe - basilaire membraan is dus een frequentie analyserend mechanisme (*Johnstone*, *Taylor* en *Boyle*, 1970; *Rhode* en *Geissler*, 1970; *Rhode*, 1971). Aan het basilaire membraan zitten mechanoreceptoren: de haarcellen, waarvan de haartjes aan de andere kant aan de membrana tectoria vastzitten. Door de trilling van het basilaire membraan treedt een deformatie op van deze haartjes en dit resulteert in een veranderende elektrische weerstand hiervan. Deze elektrische weerstand bevindt zich tussen de positieve endocochleaire gelijkspanning van +80 mV en de negatieve polarisatie in de haarcellen (-80 mV). Dit spanningsverschil wordt onderhouden door de accu van het binnenoor, de stria vascularis. Door de optredende weerstandsvariaties loopt er een veranderende stroom door de haarcellen. De op deze wijze te meten wisselspanning over de haarcellen wordt het 'microfonisch effect' genoemd. De maximale grootte hiervan is ongeveer 1 mV (*Honrubia* en *Ward*, 1969). Deze wisselstroom in de haarcellen activeert chemische processen waardoor stoffen vrijkomen in de synaptische spleet tussen haarcel en eerste neuron.

Na diffusie door de synaptische spleet combineren deze stoffen aan de neuronzijde met receptorplaatsen, waardoor permeabiliteitsveranderingen in het neuronmembraan ontstaan.

Dit resulteert in de opbouw van een postsynaptische potentiaal (p.s.p.). Als gevolg hiervan genereert het axongedeelte van het neuron een serie actiepotentialen met een frequentie evenredig met de amplitude van de p.s.p. Deze frequentie is daardoor sterk afhankelijk van de vorm en duur van de akoestische stimulus.

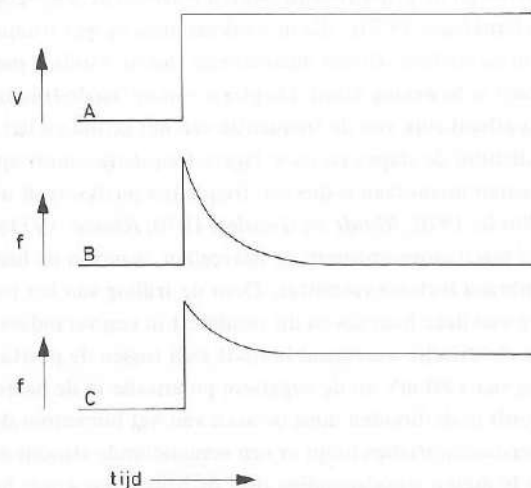
1.1.2 Adaptatie in een neuron

Als een neuron met een sprongstimulus geëxciteerd wordt dan kan de respons van deze zenuwvezel hierop, in de vorm van een serie actiepotentialen (a.p.'s) met bepaalde frequentie, tot twee klassen behoren:

- De vuurfrequentie van het neuron hangt sterk af van de tijd na het begin van de stimulus en is enige tijd na het begin tot vrijwel nul gedaald.
- De frequentie der a.p.'s is vrijwel onafhankelijk van de tijdsduur verlopen sinds het begin van de stimulus.

De eerste groep noemt men fasische neuronen (phasic neurons), de tweede groep tonische neuronen (tonic neurons).

In het algemeen echter bezit een tonisch neuron ook fasische eigenschappen, de tijdelijke hogere vuurfrequentie aan het begin noemt men het 'on-effect'. Het komt er op neer dat fasische neuronen alleen informatie doorgeven over veranderende stimuli en tonische neuronen óók over constante stimuli (fig. 1.1).



Figuur 1.1.

De vuurfrequentie van tonische- en fasische neuronen in respons op een sprongstimulus.

A is de sprongstimulus met intensiteit V ; B de respons van een fasisch neuron en C de respons van een tonisch neuron; f is de vuurfrequentie van het neuron. Fasische neuronen geven informatie over veranderende stimuli, tonische neuronen ook over constante stimuli.

In de zintuigfysiologie worden de tonische neuronen wel langzaam adapterend genoemd. De vezels uit de gehoorzenuw behoren tot de groep der tonische neuronen met sterk fasische eigenschappen. De gemiddelde vuurfrequentie hangt alleen af van de eigenschappen van de zenuwvezel en wel voornamelijk van de absoluut refractaire periode.

1.1.3 Adaptatie van een gehele zenuw

Een zenuw bestaat uit een groot aantal zenuwvezels met voornamelijk dezelfde eigenschappen. Bij de gehoorzenuw van de kat bedraagt het aantal vezels ongeveer 50.000. Wordt nu aan zo'n populatie van zenuwvezels een sprongstimulus aangeboden, dan zal wanneer alle vezels volledig gelijk en synchroon responderen het resultaat niet kwalitatief verschillen van dat bij stimulering van één enkele vezel. In het algemeen echter is er een verstoring van de synchronisatie door de stochastische eigenschappen van de zenuwmembranen en reageren ook niet alle vezels gelijk op éénzelfde stimulus. De vezels hebben in het algemeen geen vaste drempelwaarde en bovendien kan deze van vezel tot vezel verschillen. Bij de gehoorzenuw zijn de vezels door hun innervatie met de haarcellen slechts gevoelig voor bepaalde frequentiegebiedjes.

Het gevolg van deze eigenschappen is dat een zenuw als geheel genomen kwalitatief anders op een bepaalde stimulus reageert dan ieder van zijn componenten. We zullen echter verderop zien, dat een gewogen sommatie een goed beeld van het totale effect kan geven. Een direct gevolg is, dat voor een populatie tonische neuronen met een, al of niet geringe, fasische component de synchronisatie tussen de individuele vezelimpulsen bij excitatie met een sprongstimulus alléén bestaat voor de eerste twee of drie a.p.'s. Dit betekent dat van een zenuw die bestaat uit tonische neuronen alleen de fasische eigenschappen gemeten kunnen worden: het zogenaamde on-effect. Dit noemt men de actiepotentialen van de gehele zenuw (A.P.). De respons der afzonderlijke zenuwvezels op een sprongstimulus bereikt pas na lange tijd (≈ 200 msec.) een stationaire waarde. Drie à vier msec. na het begin van de sprongstimulus ontstaat in de gehele zenuw echter reeds een soort gemiddelde toestand waarbij er geen onderlinge samenhang meer is tussen de afzonderlijke vezel a.p.'s. Daarom is het niet mogelijk de adaptatie die voor een enkele vezel met één sprongstimulus kan worden bepaald op dezelfde wijze te meten voor de gehele zenuw.

Om toch de gemiddelde adaptatietoestanden te kunnen verkrijgen wordt de zenuw repeterend gestimuleerd. De adaptatietoestand is dan afhankelijk van de stimulusherhalingsfrequentie. Daarom wordt voor adaptatiemeting aan de gehele zenuw de stimulusduur kort gehouden. De A.P.-amplituden van de gehele zenuw zullen het adaptatiegedrag weergeven.

1.1.4 Receptor-adaptatie

In een groot aantal zintuigreceptoren kan een locale elektrische respons aangetoond worden die tussen de externe stimulus en de initiatie van de a.p.'s in staat. Deze respons wordt in de zenuwfysiologie postsynaptische potentiaal en in de zintuigfysiologie generatorpoten-

tiaal genoemd. Het meten van deze respons is een moeilijke zaak, daar de amplitude vele malen kleiner is dan van de a.p.'s en bovendien is de amplitude van deze generatorpotentialen afhankelijk van de registratieplaats. De meeste mechano-receptoren, met uitzondering van de haarcellen in het orgaan van Corti, hebben een duidelijk aangetoonde generatorpotentialen.

In de meeste receptoren is deze generatorpotentialen geen volmaakt analogon van de toegevoerde stimulus wat betreft de tijdsafhankelijke eigenschappen. In het algemeen daalt de amplitude van de generatorpotentialen voor constante stimulering als de duur ervan toeneemt. Deze daling onder constante stimulering noemt men eveneens adaptatie. Wij kunnen ook hier weer fasische en tonische receptoren onderscheiden.

Het zal duidelijk zijn dat als gevolg van een adapterende generatorpotentialen aan het daarmee verbonden neuron adaptatie zal worden gemeten, zodat de oorzaak van aan neuronen gemeten adaptatieprocessen zowel in de receptor als in het neuron zelf aanwezig kan zijn. De oorzaken van receptor adaptatie kunnen van receptor tot receptor verschillen, vaak zijn traagheden in mechanische structuren er voor een groot gedeelte de oorzaak van (bijv. in pacini-lichaampje). Een chemisch proces kan er aan ten grondslag liggen (de rhodopsine-omzetting in de retina) of de tijdsafhankelijke eigenschappen van het ionen-bestand in de zintuigcellen zijn er debet aan (de spierspoel, *Husmark* en *Ottoson*, 1971). Later zal blijken, dat ook de synaps zelf, door middel van de chemische- en enzymatische processen welke zich daarin afspelen, adaptatie kan veroorzaken.

1.2 Verschillen in de meetmethode bij afzonderlijke zenuwvezels en bij de gehele zenuw

Voor het meten van het adaptatiegedrag aan neuronen staan een tweetal stimulatiemethoden en een tweetal registratiemethoden ter beschikking. De stimulatiemethoden zijn excitatie met een sprongstimulus en repeterende stimulering. Beide methoden zijn bruikbaar bij afleiding bij één enkel neuron. In geval van afleiding bij een gehele zenuw zijn eveneens beide methoden bruikbaar, maar niet over het gehele frequentiegebied. Voor lage stimulus-frequenties zijn de a.p.'s fase gesynchroniseerd met de sinus. Wordt in dat geval één lange toonstoot gegeven (d.w.z. een sprongstimulus) dan zullen de afnemende amplitudes van de A.P.'s het adaptatiegedrag weergeven. Voor hoge stimulusfrequenties waar alleen het zogenaamde 'on-effect' overblijft, krijgt men in respons op een lange toonstoot dus slechts één A.P. Om nu het adaptatiegedrag te meten gebruikt men een repeterende stimulering met korte toonstoten. De twee registratiemethoden zijn: intracellulaire afleiding welke alleen bij de afzonderlijke zenuwvezel mogelijk is en extracellulaire afleiding welke zowel bij de afzonderlijke zenuwvezel als bij de gehele zenuw mogelijk is.

1.2.1 Relatie tussen excitatie met een sprongstimulus en repeterende stimulering

Soms levert de experimentele bepaling van de responsie op een sprongstimulus moeilijkheden op. Omdat de respons op repeterende stimulering gerelateerd is aan de respons op een

sprongstimulus, kan men daarom de relevante gegevens ook via repeterende stimulatie verkrijgen.

Bij stimulering van een tonisch neuron met fasische eigenschappen door middel van een sprongstimulus zal deze vezel met een responsfunctie te zien geven die in het algemeen van de vorm $e^{-t/T} + c$ is. Hierin is T de relaxatietijd en c de eindwaarde van de vuurfrequentie. De e -macht geeft de fasische term weer, de constante c de tonische term.

Bepaalt men nu de respons op repeterende stimulering (de frequentie respons) van dit neuron, dan zal de vuurfrequentie sterk van de stimulusfrequentie afhangen. Bij een bepaalde frequentie zal verzadiging optreden. De relatieve waarde van de vuurfrequentie t.o.v. de verzadigingswaarde wordt dan gegeven door:

$$\beta = \frac{j\omega T}{1 + j\omega T}$$

De relaxatietijd T kan nu worden bepaald uit het reële deel van β . Dit is gelijk aan

$$\text{Re}\beta = \frac{\omega^2 T^2}{1 + \omega^2 T^2}$$

Als nu $T = 1/\omega_0$ dan is $\text{Re}\beta = 1/2$ ofwel de relatieve amplitude is daar 3 dB onder de maximale waarde.

Wij zijn echter meer geïnteresseerd in het aantal vuringen per periode of per stimulus.

Wordt nu de vuurfrequentie per stimulus berekend als functie van de herhalingsfrequentie, dan blijkt het systeem laag doorlaat filter eigenschappen te hebben.

1.2.2 De relatie tussen intracellulaire responsafleiding in de enkele vezel en de extracellulaire afleiding bij de gehele zenuw

Een belangrijk verschil tussen experimenten verricht aan vezels en die aan zenuwen in hun totaliteit is vooral de wijze waarop het signaal wordt gemeten. Deze afleidingsmethode bepaalt volledig de vorm van de geregistreerde spanningsveranderingen. Wij onderscheiden hierbij monofasische-, difasische- en trifasische actiepotentialen (fig. 1.2).

1. Een **monofasische** a.p. kan worden afgeleid door middel van een intracellulaire afleiding met microelectroden ten opzichte van de indifferente omgeving. Dit is de karakteristieke vorm van de vuring van een neuron zoals deze in de literatuur wordt weergegeven.
2. Extracellulaire metingen exploreren de stromen die door de membranen der vezels gaan en welke de a.p. begeleiden. De electrode plaatsing maakt nu erg veel uit voor de vorm van de actiepotentialen die men meet. Indien beide elektroden op korte afstand van elkaar in contact zijn met het oppervlak van een zenuwvezel, dan zal men een **difasische** actiepotentialen registreren. Men meet nu voornamelijk de longitudinale stroom in de vezels, deze is difasisch vanwege:

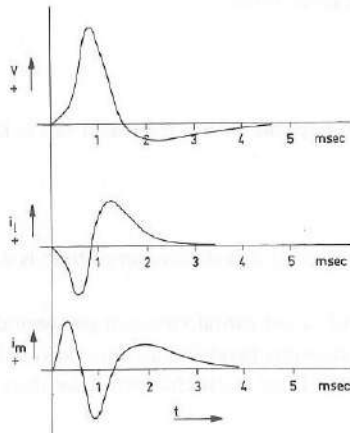
$$i_l = -\frac{1}{r_l} \cdot \frac{\partial V}{\partial x}$$

waarbij r_l de axoplasmaweerstand is per lengte-eenheid, dimensie Ω cm; V is de grootte der intracellulaire a.p. en x de afstand tussen de elektroden.

De tijdsafhankelijkheid van i_l wordt weergegeven door:

$$i_l = -\frac{1}{r_l \cdot v} \cdot \frac{\partial V}{\partial t}$$

waarbij v de geleidingssnelheid der a.p. langs de vezel is. Deze stroom i_l loopt nu door de weerstand tussen de elektroden en bouwt zo de te meten spanning op.



Figuur 1.2.

De tijdsrelatie tussen de intracellulair gemeten actiepotential en de daarmee geassocieerde stromen in de zenuwvezel.

De extracellulair afgeleide actiepotentialen van een enkele vezel hebben een vorm welke, afhankelijk van de electrode locatie, dezelfde is als die van de longitudinale stroom door het axoplasma, i_l , of de transmembraanstroom i_m . De breedte van de negatieve deflectie van deze extracellulaire actiepotentialen is steeds kleiner dan die der intracellulair gemeten actiepotentialen.

3. Een andere veel voorkomende elektrodenplaatsing is, dat één electrode dicht bij of op het oppervlak van een zenuwvezel wordt geplaatst en de andere electrode ver daarvan verwijderd. Aannemende dat het omhullende medium van de zenuwvezel een goede geleider is en continu wat betreft zijn eigenschappen, dan zal deze ver verwijderde plaats een potentiaal hebben die niet meer door de a.p.'s wordt beïnvloedt: de electrode die daar staat is indifferent. De actiepotential die nu wordt geregistreerd is **trifasisch** van vorm. Omdat slechts één electrode op het neuronoppervlak aanwezig is zullen alleen locale variaties in de longitudinale stroom kunnen worden gedetecteerd. Dit noemt men de transmembraanstroom:

$$i_m = -\frac{\partial i_l}{\partial x}$$

zodat

$$i_m = \frac{1}{r_l} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{1}{r_l v^2} \frac{\partial^2 V}{\partial t^2}$$

Door eenvoudig toepassen van de wet van Ohm krijgt men hieruit een uitdrukking voor de potentialen die worden gemeten

$$\Phi(\vec{y}) = -\frac{1}{4\pi\sigma_o} \oint_S \frac{i_m(\vec{x})}{r} dS$$

waarbij r de afstand is tussen punt $\vec{y}$ en punt $\vec{x}$, σ_o is de geleidbaarheid van het omringende medium.

Deze uitdrukking kan ook op algemene wijze worden afgeleid uit de wet van Laplace:

$$\Delta\Phi = 0.$$

Het is mogelijk aan te tonen (Rosenfalck, 1969) dat aan de quasi-stationariteit der bronnen wordt voldaan. Voor een volledige afleiding wordt naar dit artikel verwezen.

Indien nu niet extracellulair wordt afgeleid van een enkel neuron, maar van een bundel neuronen, dan blijven deze relaties voor de bijdragen der afzonderlijke zenuwvezels hun geldigheid behouden. De in dit onderzoek gebruikte afleidingsmethode zal echter resulteren in een combinatie van di- en trifasische bijdragen.

Een zenuw kan men beschouwen als een grote groep parallelle stroombronnen. Dit geeft aanleiding tot het maken van de volgende opmerkingen. Bij effectieve stimulering van meer vezels wordt de totale stroom groter en dus de extracellulair gemeten potentiaal, ondanks het feit dat de potentiaal V per vezel niet verandert.

Bij vergroting van de stimulusintensiteit wordt dan ook de A.P. groter, terwijl de a.p.'s hun zelfde waarde behouden, maar sterk in frequentie toenemen. Dit vestigt er nogmaals de aandacht op dat bij vergelijking van de adaptatie van een enkel neuron en een zenuw als geheel twee verschillende dingen worden vergeleken. Bij het neuron wordt de vuurfrequentie der a.p.'s, welke meestal intracellulair worden afgeleid, vergeleken met de bij de zenuw als geheel afgeleide amplitude der extracellulaire A.P.'s. De vuurfrequentie wordt dan vaak gegeven als functie van de tijd verlopen na het begin van de sprongstimulus. De amplitude der A.P. is echter een functie van de stimulusherhalingsfrequentie.

1.3 Eigenschappen van de elementen uit het orgaan van Corti

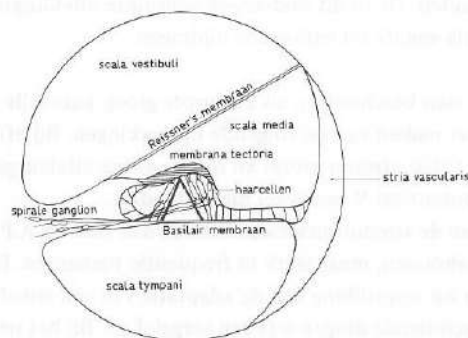
Het orgaan van Corti omvat de mechano-electrische omzettingsmechanismen in het binnenoor. Deze werken naar algemeen wordt aangenomen via een tussenstap welke zuiver

chemisch is; deze vindt plaats in de synaps tussen haarcel en neuron. In deze paragraaf zullen wij een schematische anatomische beschrijving geven van componenten uit het orgaan van Corti. Dit wordt gevolgd door een fysiologische karakterisering der synapswerking. Dan worden de fluctuatieve verschijnselen welke hierin kunnen optreden vergeleken met die uit het neuron zelf.

1.3.1 De haarcellen en hun innervatie

De zintuigcellen van de cochlea worden naar hun plaats onderverdeeld in twee verschillende typen: de binnenste en buitenste haarcellen. Zij rusten aan de ene kant op het basilair membraan en zitten aan de andere kant vast in de membrana tectoria; deze combinatie van membranen en haarcellen heet het orgaan van Corti. De buitenste haarcellen zijn in 3 rijen (soms 4 of 5) gerangschikt aan de buitenkant van de tunnel gevormd door de pijlercellen, de binnenste haarcellen vormen slechts één rij en zitten aan de binnenkant van deze tunnel (fig. 1.3).

De innervatie van deze zintuigcellen door zenuwvezels is in te delen op grond van de functie der vezels en op grond van het innervatiepatroon. De indeling naar de functie maakt onderscheid tussen de efferente (komen van centraler gelegen delen) en afferente (gaan naar centraler gelegen delen) vezels.



Figuur 1.3.

Schema van de structuur der cochlea.

Een doorsnede door de cochlea laat de voor dit onderzoek belangrijke structuren zien. De cochlea is ruwweg in drie stukken verdeeld: de scala vestibuli, de scala media en de scala tympani. De scala media is gevuld met endolymfhe; de beide andere scalae met perilymphe. Het basilair membraan en het membraan van Reissner vormen de scheiding tussen deze drie stukken. Op het basilair membraan bevindt zich een driehoekachtige structuur bestaande uit pijlercellen, drie rijen buitenste haarcellen en één rij binnenste haarcellen. Deze structuur heet het orgaan van Corti. Op de haartjes der binnenste en buitenste haarcellen ligt de membrana tectoria. De zenuwvezels welke de haarcellen innervieren komen bij elkaar in de modiolus en vormen daar de nervus acusticus. De eerste celkernen van deze zenuwvezels vormen het spirale ganglion.

A. Efferente innervatie:

Degeneratiestudies (histologisch) van de olivo-cochleaire bundel (O.C.B.) hebben aangetoond dat ongeveer 4/5 der efferente vezels van de contralaterale olijkern en 1/5 van de homolaterale olijkern komt; zij volgen dezelfde weg als de vestibulaire tak van N. VIII.

Naar innervatiepatroon gekeken zijn er radiale efferente vezels die eindigen op de buitenste haarcellen, en spirale efferente vezels die eindigen op de ongemyleiniseerde gedeelten der afferente vezels bij de binnenste haarcellen. De efferente innervatie blijkt voornamelijk in de basale winding plaats te vinden.

Er zijn ongeveer 500 efferente vezels die naar de cochlea gaan. Basaal wordt elke buitenste haarcel door 6-10 vezels geïnnerveerd. Dit aantal neemt af voor de meer apicaal gelegen haarcellen. Toch zijn er nog ongeveer 40.000 efferente zenuwuiteinden in de cochlea, wat bij een totaal van 500 vezels neerkomt op ongeveer 80 zenuwuiteinden per efferente vezel.

Deze vertakking der efferente vezels vindt plaats op drie verschillende niveau's:

1. bij de lamina spiralis ossea,
2. bij de habenula perforata (onder binnenste haarcellen),
3. op het niveau der buitenste haarcellen.

B. Afferente innervatie:

De binnenste haarcellen hebben een bijna uitsluitend radiale en gelocaliseerde innervatie, terwijl die van de buitenste haarcellen een verreikende spirale verdeling vertonen, die veel diffuser is. Met andere woorden: elke binnenste haarcel heeft een individuele vezelverzorging en de buitenste haarcellen vertonen het principe der veelvoudige innervatie: elke buitenste haarcel ontvangt zenuwuiteinden van verschillende buitenste spirale vezels en elke spirale vezel innerveert verschillende buitenste haarcellen.

Het aantal neuronen dat naar de binnenste haarcellen gaat is verrassend veel groter dan dat naar de buitenste haarcellen. Ongeveer 3000-5000 vezels voorzien in de gehele afferente innervatie van de buitenste haarcellen; dit komt neer op een innervatie, waarbij 1 vezel 3 tot 4 haarcellen aandoet, terwijl elke haarcel door 2-3 vezels wordt verzorgd. De overige 45.000 vezels (kat) gaan uitsluitend naar de binnenste haarcellen, hetgeen inhoudt dat elke haarcel zo'n 10 tot 20 vezels van informatie voorziet (*Spoendlin, 1966*).

Opmerkelijk is dat de afferente en efferente vezels een reciproke innervatiemodus hebben: de afferente hebben een spirale verdeling op de buitenste- en een radiale verdeling op de binnenste haarcellen. De efferente einden vertonen een voornamelijk radiale verdeling met geringe spirale uitbreiding op de buitenste haarcellen en een meer spirale verdeling naar de binnenste haarcellen.

Terwijl de efferente vezels een zeer sterke vertakkingsreeks ondergaan, vertonen alleen de buitenste spirale afferente vezels enige collateralen naar de buitenste haarcellen.

De consequenties van de zéér verschillende innervatie door afferente vezels der buitenste en binnenste haarcellen zijn als volgt in te zien.

Excitatie van afferente zenuwuiteinden van één buitenste spirale vezel resulterend in depolarisaties worden verzameld en algebraïsch gesommeerd in het ongemyleiniseerde stuk van

dit neuron (dat een dendriet-karakter heeft). Omdat elke spirale vezel een groot aantal uiteinden op vele buitenste haarcellen heeft (en over een groot gebied) kan een relatief zwakke stimulatie van elk zenuweind sommeren tot een voldoende depolarisatie voor initiatie van een A.P. (ruimtelijke sommatie).

De afferente einden van de binnenste haarcellen, waar elke afferente zenuwvezel ten hoogste 2 synaptische contacten heeft (en meestal slechts één), hebben daarentegen een sterkere stimulus nodig om het depolarisatieniveau van het axon te overschrijden.

Met andere woorden: de combinatie van buitenste haarcellen en spirale vezels heeft een grotere gevoeligheid en die van de binnenste haarcellen en radiale vezels heeft een gelocaliseerder werking en geeft zodoende een ruimtelijk scherpere analyse.

1.3.2 De synaps

De innervatie tussen zenuwvezels en haarcellen houdt geen direct electrisch contact in; tussen de zenuwvezeluiteinden en de haarcellen bevindt zich een spleet van ongeveer 200 Å breed. Het geheel noemt men de haarcel-neuron synaps.

De werking van de synaps kan gedacht worden als volgt: een presynaptische prikkeling (bijv. een a.p.) resulterend in een depolarisatie maakt uit een voorraad wat transmitterstof vrij. Deze voorraad zit in blaasjes, die aan het presynaptische membraan voorkomen. De transmitterstof diffundeert door de synaptische spleet naar het postsynaptisch neuron-membraan. Dit heeft tot gevolg dat de permeabiliteit hiervan voor bepaalde ionen (Na^+ , K^+) verandert, wat resulteert in de opbouw van een postsynaptische potentiaal. Deze kan een serie a.p.'s initiëren waarvan de frequentie evenredig is met de amplitude van deze postsynaptische potentiaal.

In geval van een synaps bij een zintuigcel noemt men de presynaptische potentiaal de receptorpotentiaal, de postsynaptische heet de generatorpotentiaal. De hoeveelheid vrijgekomen transmitterstof is afhankelijk van de stimulusduur en de stimulusintensiteit. Voor een rechthoekige depolarisatie met spanning V en duur l is de mate van afgifte van transmitterstof hiermee als volgt gerelateerd:

$$a_S(t) = (e^{KVl} - 1)a_1(t) + a(0, \infty)$$

waarbij $a_1(t)$ de mate van afgifte van transmitterstof in respons op één zeer korte impuls-vormige depolarisatie met product $V \cdot l = 1$ voorstelt. Deze $a_1(t)$ is een naar rechts scheve verdeling, welke in goede benadering log-normaal verdeeld is. Het maximum ligt bij 0,9 msec. na het begin van de stimulus. De functie $a_1(t)$ is nul voor $t < 0,3$ msec., deze waarde heet de minimum synaptische delay; $a(0, \infty)$ is de transmitterproductie in rusttoestand. K is een constante (Stevens, 1968).

Uit experimenten van de groep van Katz (1966), uitgevoerd aan synapsen tussen motor-neuronen en spiervezels, is de hypothese ontstaan dat transmitterafgifte in synapsen een gequantiseerd verschijnsel is. De basisaanname van deze hypothese is dat er presynaptisch een groot aantal (n) quanta is opgeslagen, elk met een zekere kans om vrij te komen in

respons op een stimulus.

Als het gemiddelde van deze kansen p is, dan is het gemiddelde aantal quanta dat per stimulus vrijkomt:

$$m = p \cdot n.$$

Uit deze hypothese volgt dat het aantal quanta dat in de rusttoestand van de synaps spontaan vrijkomt, zal fluctueren op een wijze zoals beschreven door de binomiaal verdeling. Dit houdt in dat het aantal responses dat x quanta bevat (n_x) uit een serie van N waarnemingen kan worden weergegeven door

$$\frac{n_x}{N} = \frac{n!}{(n-x)! x!} p^x q^{n-x}$$

met $q = 1 - p$.

Als p zeer klein is, valt dit te benaderen door de Poissonverdeling:

$$\frac{n_x}{N} = \frac{m^x}{x!} e^{-m}$$

Het gemiddelde aantal m is afhankelijk van de mate waarin deze transmitterstof in de tijd na een stimulus vrijkomt, zodat

$$m = \bar{a}_1 \cdot t$$

waarbij t de tijd na de stimulus is, waarover $a_1(t)$ nog een meetbare waarde heeft, dus waar een eindige kans op een respons aanwezig is; dit is tot 3 msec. na het stimulusbegin het geval. $\bar{a}_1$ is dan de gemiddelde afgifte over deze periode gedefinieerd als:

$$\bar{a}_1 = \frac{1}{t} \int_0^t a_1(\tau) d\tau$$

Het aantal beschikbare quanta in rust was n . Als er door een stimulus m quanta vrijkomen, dan is de beschikbare hoeveelheid gereduceerd tot $n' = n - m$. Gebeurt er nu verder niets, dan zal n' exponentieel tot de rustwaarde n terugkeren. Als de waarde van n' ten tijde t wordt weergegeven door n_t dan kunnen wij schrijven:

$$n - n_t = m e^{-kt}$$

waarbij $1/k$ de tijdconstante van dit proces is.

Als nu tijdens deze periode de kans p niet verandert, dan geldt

$$m - m_t = m p e^{-kt}$$

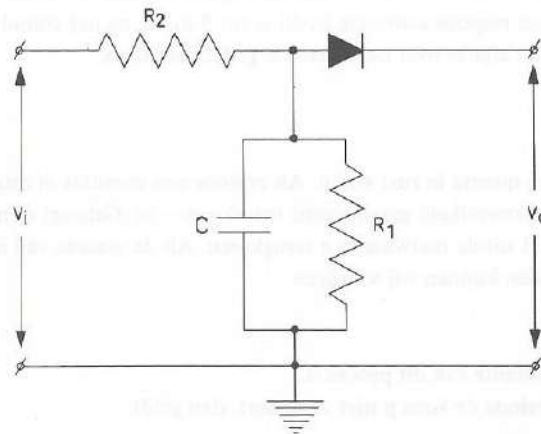
zodat

$$\frac{m_t}{m} = 1 - p e^{-kt}, \quad (\text{Martin, 1966}).$$

Dit is een uitdrukking die kan worden geïnterpreteerd als volgt: indien enige tijd na elkaar 2 stimuli worden gegeven, dan zal de respons op de tweede stimulus in relatieve grootte t.o.v. de respons op de eerste stimulus een exponentiële functie van de tijd tussen beide stimuli zijn. Dit is een vorm van adaptatie.

In het algemene geval bestaat de presynaptische stimulus uit een a.p. De informatie die in een serie a.p.'s zit wordt gegeven door het al dan niet opreden op bepaalde tijdstippen. Dit is een digitale vorm van informatie overdracht. Deze a.p.'s maken transmitterstof vrij in een mate gegeven door $a_S(t)$. De inwerking van transmitterstof resulteert postsynaptisch in een langzaam veranderende postsynaptische potentiaal die het geïntegreerde effect is van een reeks a.p.'s. Dit is een digitaal-analoog omzetting. Deze postsynaptische potentiaal initieert weer een reeks a.p.'s met een frequentie evenredig aan zijn amplitude hetgeen een analoog-digitaal omzetting inhoudt. In zijn geheel is de synaps te beschouwen als een digitaal-analoog-digitaal omzetter, met de mogelijkheid echter om in het analoge verwerkingsgebied ruimtelijke en tijdsommaties met andere exciterende en inhibiërende postsynaptische potentialen uit te voeren.

Een ander kenmerk voor de synaptische werking is het gelijkricht effect: de synaps laat de informatie slechts in één richting door. Het postsynaptische element van de synaps oefent echter wel invloed uit op de permeabiliteit en het potentiaal niveau aan de presynaptische kant; dit resulteert in het terugvormen van de oude voorraad quanta. De synaps fungeert dus als een lekke integrator met gelijkrichtwerking (zie fig. 1.4).



Figuur 1.4.

Netwerkrepresentatie van een synaps.

De tijdsafhankelijke eigenschappen van een synaps zijn te representeren door een elektrisch netwerkje bestaande uit een lekke integrator met gelijkrichter. De capaciteit C is de representant van de geheugenwerking van de synaps.

Op basis van dit elektrisch model uit fig. 1.4 is een formele afleiding van de verdelingsfunctie voor de afgifte van quanta transmitterstof mogelijk. De volgende knooppuntsvergelijking geldt voor dit netwerk:

$$\frac{V_i}{R_2} = C \frac{dV_o}{dt} + \frac{V_o}{R_1}$$

Definieer $\lambda_1 \equiv 1/R_1 C$ en $\lambda_2 \equiv 1/R_2 C$. Op een impulsvormige stimulus ter grootte $\bar{V}_i$ en duur Δt wordt de respons van dit netwerk gegeven door:

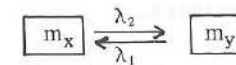
$$V_o(t) = \lambda_2 \bar{V}_i \Delta t e^{-\lambda_1 t}$$

Dit is een deterministische beschrijving van de respons van dit systeem op een impulsvormige stimulus.

De synaps echter werkt stochastisch, het aantal vrijkomende quanta (wordt nu equivalent met V_i) is niet steeds hetzelfde voor identieke stimuli.

Voor de beschrijving van de repons op een stochastische stimulus is een beschrijving volgens de compartimentenmethode handiger dan met een elektrisch netwerk.

De kinetische vergelijking voor dit model dat er als volgt uitziet:



luidt:

$$\frac{dm_y}{dt} = -\lambda_1 m_y + \lambda_2 m_x$$

waarbij λ_1 en λ_2 nu resp. de gemiddelde terugvormings- en afgifferate zijn.

Geschreven als:

$$\lambda_2 m_x = \frac{dm_y}{dt} + \lambda_1 m_y$$

is dit identiek aan de knooppuntsvergelijking.

Op een impulsvormige stimulus zullen gemiddeld $\bar{m}_x \Delta t$ quanta transmitterstof vrijkomen zodat met deze input de respons van het systeem (is het aantal quanta dat postsynaptisch arriveert) luidt:

$$m_y(t) = \lambda_2 \bar{m}_x \Delta t e^{-\lambda_1 t}$$

Als $\bar{m}_x$ nu kleiner wordt, dan worden de stochastische fluctuaties belangrijk.

Definieer $P_i(t)$ als de kans dat er in compartiment y ten tijde t i quanta zitten. Kies een Δt zo kort dat daarin slechts één quant kan vrijkomen, dan is $P_i(t + \Delta t)$ opgebouwd te denken als de som van twee kansen (Feller, 1966):

1. Er zijn ten tijde t reeds i quanta in y en er vinden geen mutaties plaats in Δt . De kans hiervan wordt gegeven door het product van drie onafhankelijke kansen:

$$P_i(t) \cdot [(1 - \lambda_2 \bar{m}_x \Delta t) \cdot (1 - \lambda_1 i \Delta t)]$$

2. Er zijn ten tijde t nog geen i quanta in y en in tijd Δt wordt deze waarde wel i . Dit is weer de som van twee afhankelijke kansen:

$$P_{i-1}(t) \cdot \lambda_2 \bar{m}_x \Delta t \quad \text{en} \quad P_{i+1}(t) \cdot \lambda_1 (i+1) \Delta t$$

De kansen 1 en 2 zijn afhankelijk, zodat de totale kans wordt gegeven door:

$$P_i(t + \Delta t) = P_i(t)[1 - \lambda_2 \bar{m}_x \Delta t - \lambda_1 i \Delta t + \theta(\Delta t)^2] \\ + P_{i-1}(t) \cdot \lambda_2 \bar{m}_x \Delta t \\ + P_{i+1}(t) \cdot \lambda_1 (i+1) \Delta t$$

Herschrijven hiervan tot een differentie-vergelijking en overgaan op de limiet voor $\Delta t \rightarrow 0$ levert:

$$\frac{d}{dt} P_i(t) = -\lambda_1 i P_i(t) - \lambda_2 \bar{m}_x P_i(t) + \lambda_2 \bar{m}_x P_{i-1}(t) + \lambda_1 (i+1) P_{i+1}(t)$$

Definieer nu $\bar{m}_y(t) = \sum_{i=0}^{\infty} i P_i(t)$ als het gemiddelde aantal quanta in y ten tijde t .

Dan wordt de oplossing voor deze differentiaal vergelijking, met als randwaarden dat $P_0(0) = 1$ en $P_1(0) = 0$ van de vorm:

$$P_i(t) = \frac{1}{i!} (\bar{m}_y(t))^i e^{-\bar{m}_y(t)}$$

En dit is de Poisson-verdeling zoals geponeerd aan het begin van deze paragraaf. De kans dat er in een tijd t géén quanta in y aankomen wordt dan gegeven door:

$$P_0(t) = e^{-\bar{m}_y(t)}$$

De kans dat er in een tijd t wel een quant arriveert wordt dan

$$S(t) = 1 - P_0(t).$$

De waarschijnlijkheidsdichtheidsfunctie hiervan luidt:

$$s(t) = \frac{d}{dt} S(t) = \lambda_2 \bar{m}_x(t) \exp. [-\lambda_2 \int_0^t \bar{m}_x(t) dt]$$

en dit is een **latentieverdelingsfunctie**. De relatie met $a_S(t)$ eerder in deze paragraaf wordt gegeven door:

$$a_S(t) = \frac{s(t)}{1 - S(t)} \quad (\text{Stevens, 1968}).$$

De haarcel-neuron synaps mag vrijwel zeker tot het hier beschreven soort synapsen worden gerekend (vgl. *Ishii, Matsuura en Furukawa*, 1971). Het is echter nog verre van duidelijk wat de aard is van de transmitterstof. Wel is in de efferente vezeluiteinden na langdurige stimulatie een vergroting van de hoeveelheid acetylcholine-esterase aangetroffen, doch dit sluit de mogelijkheid van een niet-cholinergische transmitter geenszins uit.

1.3.3 Implicaties van de membraanruis voor de a.p. en A.P.

Herhaalde aanbieding van een rechthoekige depolariserende stimulus aan een axon heeft meestal een a.p. tot gevolg. De kans dat er een a.p. wordt gegenereerd hangt af van de waarde der depolariserende spanning en volgt in het algemeen een Gaussische verdeling, waarvan het gemiddelde en de standaardafwijking functies zijn van de duur van de stimulus. De coëfficiënt van variatie, ook wel relatieve spreiding genoemd: $RS \equiv \sigma/\mu$, is echter onafhankelijk van de duur der puls. Het gemiddelde μ is per definitie de drempelwaarde d van het axon. Voor axonen van invertebraten is afgeleid dat

$$\log RS = -1,50 - 0,80 \log D \quad (\text{Verveen en Derksen, 1965}),$$

waarbij D de axondiameter in micron is.

De grootte van RS bepaalt de amplitude der membraanruis.

Bij stimulatie van een membraan manifesteert het bestaan van membraanruis zich door een fluctuatie in de exciteerbaarheid: de drempelwaarde is variabel. Als er een a.p. wordt gegenereerd uit de membraanruis zich door een fluctuatie in de latentie ervan.

In de cochlea vinden wij zenuwuiteinden met een diameter van ongeveer 0,1 micron.

Aannemend dat de uitdrukking voor RS ook hier zal gelden, levert dit een waarde voor σ/d op van 0,2, zodat wij voor neuronen in de cochlea een vrij grote spontane activiteit kunnen verwachten en ook een sterke spreiding in de exciteerbaarheid. Aannemend dat er geen adaptatie of accommodatie of refractaire mechanismen optreden, kunnen de volgende eigenschappen voor de latentieverdeling worden opgesteld. Zij S de spreiding, M het gemiddelde van de verdeling en U de depolarisatiespanning, dan:

$$\log S = \begin{cases} \log M & , U < d \\ 2 \log M + \log c/\tau \cdot \sigma/d; & 0,7 < M < 1,2 , U \geq d \\ \log M + \log \sigma/d & ; M \cong 0,3 \text{ msec.} , U \gg d \end{cases}$$

waarbij τ de tijdconstante is van U ($\cong 1$ msec.) en $2 < c < 4$. Voor toenemende U -waarde hebben wij een exponentiële verdeling, een symmetrische verdeling respectievelijk een Gauss-verdeling voor de latenties (*Verveen en Derksen*, 1965).

Als gevolg hiervan zullen de a.p.'s der verschillende geëxciteerde vezels in respons op één stimulus een zekere spreiding in de latentie t.o.v. elkaar vertonen. Hierbij aannemend dat alle vezels ongeveer dezelfde eigenschappen hebben (er zijn bv. drempelverschillen) is dit bekijken van een grote groep vezels in respons op één stimulus hetzelfde als even zovele keren bij één vezel de latentie bekijken in respons op een stimulus. Dit heeft tot gevolg dat

bij interpretatie van de A.P. in termen van de a.p.'s de gewogen som moet worden genomen van deze a.p.'s waarbij de latentieverdeling van deze a.p.'s als gewichtsfunctie optreedt. Wij kunnen ook zeggen: neem de convolutie van de a.p. met deze latentieverdelingsfunctie. Zij de a.p. beschreven door $a(t)$ en de latentieverdelingsfunctie door $s(t)$ (een waarschijnlijkheidsdichtheidsfunctie) dan wordt dit

$$A(t) = \int_0^t s(\tau) a(t - \tau) d\tau$$

waarbij $A(t)$ dan de waarde van de A.P. ten tijde t is.

1.3.4 Samenvatting der stochastische verschijnselen

Wij hebben nu voor de a.p.'s wat betreft hun latentie twee bronnen van fluctuatie:

- de fluctuatie als gevolg van de membraanruis (1.3.3).
- de fluctuatie als gevolg van de kansverdeling voor de transmitterstofafgifte $a_S(t)$ (1.3.2).

Het is interessant op te merken dat als $U < d$ de $a_S(t)$, in zoverre men daarvan kan spreken eigenlijk de intervalverdeling der transmitterquanta, exponentieel is (volgt uit de Poisson-verdeling), terwijl ook de latentieverdeling als gevolg van membraan fluctuaties een exponentieel verloop heeft.

Verder is voor de andere limiet $U \gg d$ de $a_S(t)$ vrijwel loodrecht stijgend bij $t = 0,3$ msec. en ook M voor de latentieverdeling t.g.v. membraanruis heeft de waarde $\approx 0,3$ msec. In hoeverre de beschrijving der stochastische processen in een neuron door synapsruis (t.g.v. transmitterstofafgifte) of membraanruis identiek is valt moeilijk te zeggen. Bij de meting van synapsruis is wel gebruik gemaakt van een neuron membraan (de motorische eindplaat), terwijl bij meting van de membraanruis geen synaps in de buurt was. *Calvin en Stevens* (1967) stellen vast dat de variabiliteit in het gedrag van de actiepotentialen gemeten bij de motorische eindplaat van lumbosacrale neuronen met behulp van synapsruis alléén volledig kan worden verklaard. Duidelijk is wel dat in geval geen adaptatie aanwezig is en de invloed van refractaire mechanismen te verwaarlozen is, beide processen ongeveer dezelfde fluctuaties genereren.

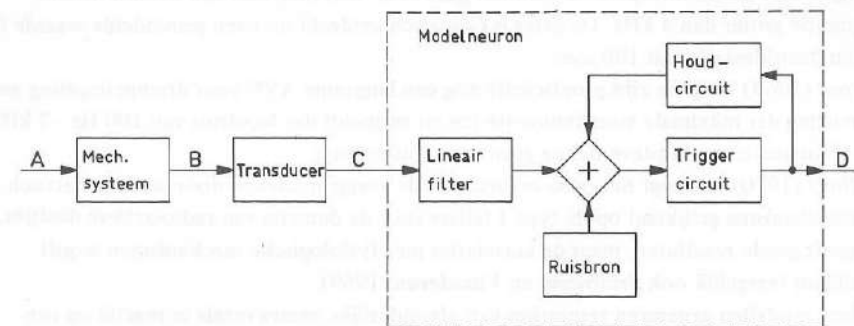
1.4 Stochastische modellen voor het perifere gehoororgaan

Modelstudies van bepaalde systemen hebben het voordeel boven het experimentele onderzoek dat de eigenschappen der deelsystemen onafhankelijk van elkaar kunnen worden gewijzigd. Dit biedt de mogelijkheid om de werking van zo'n systeem stap voor stap te volgen. Vaak staan de eigenschappen van de meeste deelsystemen vast. Dit kan dan de werking van experimenteel vaak ontoegankelijke gedeelten verklaren.

Voor het perifere gehoororgaan heeft *Weiss* (1966) een digitaal model ontworpen dat was bedoeld om kwalitatief enige resultaten verkregen uit metingen aan afzonderlijke zenuwvezels te genereren. Het is deels opgebouwd uit andere modellen, nl. het model van *Møller* (1963) voor de werking van het middenoorsysteem en het model van *Flanagan* (1962) dat op basis van de resultaten van *von Békésy* (1960) de beweging van het basilaire membraan beschrijft. Na deze twee deelsystemen komt een transducer systeem dat de werking van de haarcellen nabootst. De uitgang hiervan gaat naar een modelneuron. Het gehele model is weergegeven in fig. 1.5.

Het modelneuron bestaat weer uit vier deelsystemen:

1. Een lineair filter dat de frequentie-afhankelijke eigenschappen van het modelneuron weergeeft en een verscherping van de mechanische 'tuning curves' veroorzaakt.
2. Een triggercircuit dat het alles-of-niets karakter van het neuron representeert.
3. Een ruisbron, nodig voor de verklaring van het spontane vuren der vezels en de onregelmatigheid van het vuren in het algemeen.
4. Een houd-circuit dat de invloed van de absolute- en relatief refractaire periode in rekening brengt.



Figuur 1.5.

Schema van het model van Weiss.

Het model van Weiss voor het perifere gehoororgaan maakt gebruik van enige andere modellen. Het mechanisch systeem wordt gevormd uit de modellen voor de werking van het middenoor (*Møller*) en voor de filterwerking van het basilaire membraan (*Flanagan*). De haarcellen worden gemodelleerd door een niet-lineaire verplaatsingstransducer. Het lineaire filter uit het modelneuron representeert de selectiviteit van het basilaire membraan zoals gemeten door *von Békésy*. De ruisbron verzorgt het stochastisch karakter van de drempelpotentiaal van het actiepotentialen genererend mechanisme (het trigger-circuit). De refractaire periode wordt in dit model geïntroduceerd door het houd-circuit dat een dode tijd introduceert in het trigger-circuit. Dit model is in staat een groot deel van de door *Kiang et al.* (1965) gemeten resultaten te genereren.

Een nadeel is dat een redelijke overeenstemming met de meetresultaten slechts is te verkrijgen door het invoeren van sterke niet-lineariteiten in de transducer. Het gemodificeerde model van *De Boer* (1969) kan door gebruik te maken van een veel scherper filter zonder invoering van deze niet-lineariteiten de meetresultaten beter simuleren.

De responswaarschijnlijkheid van het neuron wordt bepaald door twee variabelen, nl. de depolarisatie potentiaal welke de som is van gefilterde ruis en haarcelspanning en de drempelpotentiaal van het neuron. De drempelpotentiaal wordt gedacht exponentieel naar zijn rustwaarde terug te keren na de initiatie van een vuring en het einde der absoluut refractaire periode. Als de depolarisatiepotentiaal groter is dan de drempelpotentiaal dan vuurt het modelneuron.

Dit model kon alleen door invoering van niet-lineaire transducer-eigenschappen redelijk in overeenstemming worden gebracht met bestaande gegevens.

De Boer (1969) geeft aan dat deze niet-lineariteiten niet noodzakelijk zijn om goede eindresultaten te geven. Door het mechanische filter veel scherper te maken dan uit de resultaten van von Békésy volgt krijgen de gegenereerde 'tuning curve' en PST histogrammen wel de juiste vorm.

Een andere onvolkomenheid van het oorspronkelijke model van Weiss was dat de PST histogrammen in respons op zéér intense clicks uit lijnen bestonden. De door De Boer ingevoerde random jitter in de vuurtijd van het triggercircuit resulteert in het blijven bestaan van een dispersie der pieken in het PST histogram. Ook volgt daaruit dat de fase synchroniteit der vuringen met de stimulusperiode verloren gaat voor neuronen met een karakteristieke frequentie groter dan 4 kHz. De jitter is Gaussisch verdeeld met een gemiddelde waarde 0 en standaarddeviatie van 100 μ sec.

Kuyper (1969) voegt in zijn proefschrift nog een langzame AVC voor drempelregeling en begrenzing der maximale vuurfrequentie toe en vermeldt dat bandruis van 100 Hz - 2 kHz met Gaussische amplitudeverdeling goede resultaten geeft.

Duifhuis (1970) vervangt het modelneuron uit de vorige modellen door een stochastisch vuurmechanisme gelijkend op de type I tellers voor de detectie van radio-actieve deeltjes. Dit geeft goede resultaten, maar de correlaties met fysiologische mechanismen wordt moeilijker (vergelijk ook Srinivasan en Vasudevan, 1969).

Al deze modellen genereren responsies van afzonderlijke zenuwvezels in reactie op eenvoudige acoustische stimuli. De frequentie analyserende eigenschappen van het basilair membraan en transducer systeem (indien aanwezig) worden gesimuleerd met een derde-octaf filter. Het blijkt nodig de maximale vuurfrequentie tijdens stimulering met continue tonen te beperken, maar het fysiologisch correlaat van een dergelijk mechanisme is nog niet nauwkeurig omschreven. De weinige essentiële niet-lineariteiten komen alle neer op een gelijkrichtende werking; slechts één fase van de stimulus is tot initiatie van a.p.'s in staat, de ander veroorzaakt zelfs enige inhibitie.

1.5 Historie en probleemstelling

1.5.1 Adaptatie gemeten aan afzonderlijke zenuwvezels en aan de gehoorzenuw als geheel

Derbyshire en Davis (1935) waren de eersten die het verschijnsel der adaptatie beschreven. Zij namen waar dat in respons op een lange stimulus van lage frequentie de fase gesynchroni-

seerde A.P.'s geleidelijk in grootte afnamen met de duur van de stimulus. Na ongeveer 200 msec. had de A.P. amplitude een evenwichtswaarde bereikt. De grote vraag is nu: hoe komt deze adaptatie tot stand? Een aantal experimenten, deels uitgevoerd aan de zenuw, deels aan afzonderlijke zenuwvezels, heeft hierover reeds vele gegevens verstrekt.

Voor de gehele zenuw hebben Sørensen (1959), Peake, Goldstein en Kiang (1962) en Spoor (1965) zich met deze vraagstelling beziggehouden. Zij gebruikten echter allen een ander type stimulering:

1. Sørensen maakte gebruik van een dubbel-klik stimulering. Hierbij werd de A.P. amplitude van de tweede respons uitgedrukt in procenten van de ongeadapteerde eerste respons amplitude. Deze relatieve grootte werd bestudeerd als functie van de afstand tussen de kliks. Voor waarden van 15 msec. interval tijd werd nog een duidelijke amplitude afname gevonden. Deze tijd gaat de refractaire periode der zenuwvezels ver te boven.
2. Spoor stimuleerde met series van 10 toonstootjes welke een lang inter-serie-interval hadden (≈ 1 sec.). De evenwichtswaarde der A.P.'s in zo'n serie, welke na ongeveer 5 stimuli wordt bereikt, is eveneens een functie van de afstand tussen de toonstootjes. Bovendien werd een variabele tijd na een lange ruisstoot een korte toonstoot gegeven. Na ongeveer 100-200 msec. afhankelijk van de gebruikte stimulusintensiteiten, bleek de ongeadapteerde responswaarde weer te zijn bereikt.
3. Peake, Goldstein en Kiang gebruikten de methode der repeterende klik stimulering. Zij bepaalden de A.P. amplitude als functie van de stimulusherhalingsfrequentie. Voor frequenties boven 10 Hz vonden zij een monotone afname der A.P.

Anderzijds hebben Kiang et al. (1965) de respons der afzonderlijke zenuwvezels bestudeerd op kliks welke met verschillende herhalingsfrequentie werden aangeboden. Het aantal tijdsge-synchroniseerde vuringen per klik nam af indien de klik herhalingsfrequentie meer bedroeg dan 10 Hz.

In respons op een lange stimulus (duur ≈ 200 msec.) vonden zij een snelle afname van de vuurfrequentie. Na ongeveer 100 msec. werd een eindwaarde bereikt.

De tijdconstante van deze afname was gelijk aan die uit de repeterende stimulerings-experimenten kon worden afgeleid.

Er is een tijd met de gedachte gespeeld dat de adaptatie van de zenuw als geheel een gevolg zou zijn van het selectief onwerkzaam worden van afzonderlijke zenuwvezels bij hogere stimulus herhalingsfrequenties (Sørensen, 1959). In dit geval zouden de nog werkzame vezels optimaal werkzaam zijn en zou de oorzaak van dit afvallen moeten worden gezocht in veranderingen van de zenuwvezeluiteinden.

Dit stond tegenover een andere mogelijkheid welke inhield dat de output van de afzonderlijke vezels zelf minder werd door verhoging der stimulus herhalingsfrequentie. Deze laatste mogelijkheid is door de experimenten van Kiang et al. (1965) duidelijk in het voordeel gekomen.

Al met al echter heeft dit nog niet geleid tot beantwoording van de vraag: **wat is de relatie tussen de adaptatieverschijnselen in de afzonderlijke zenuwvezels en de adaptatie gemeten aan de zenuw als geheel?**

De beantwoording van deze vraag zal een verband moeten leggen tussen de afnemende vuurfrequentie in de afzonderlijke vezels en de afname in de amplitude van de samengestelde actiepotentiaal van de gehele zenuw.

1.5.2 De relatie tussen maskering en adaptatie

Vergroting van de stimulusherhalingsfrequentie bij een eindige stimuluslengte resulteert op een gegeven moment in continue stimulering. De amplitude van de A.P. in respons op deze toonstootjes van hoge frequentie wordt kleiner met toenemende herhalingsfrequentie en zal nul worden tijdens de continue stimulering. Dit is maximale adaptatie.

Anderzijds is bekend dat de responsamplitude op korte toonstootjes, welke met een niet-adapterende herhalingsfrequentie worden aangeboden, afneemt als het achtergrondniveau toeneemt. Dit achtergrondniveau kan een continue toon van dezelfde frequentie zijn. Ook hier zal op een gegeven moment de A.P. amplitude nul worden. Dit proces echter noemt men maskering.

De bereikte eindtoestanden zijn echter niet verschillend: in beide gevallen een continue stimulering. De wijze waarop de eindtoestand bereikt is echter wel.

De vraag is nu of maskering en adaptatie iets met elkaar hebben te maken.

Spoor (1965) heeft als een der eersten de relatie maskering-adaptatie onderzocht en vond dat maskering der A.P. alleen optreedt als de eventueel door adaptatie veroorzaakte afname in de amplitude zelf minder is dan die door maskering op de ongeadapteerde situatie is veroorzaakt. Verder bleek uit deze experimenten dat voorwaartse maskering dezelfde eigenschappen had als adaptatie. De conclusie was dat de oorzaak van maskering en adaptatie dezelfde is.

In het algemeen echter (*Kiang et al.*, 1965; *Teas, Eldredge en Davis*, 1962) wordt maskering beschreven als een 'line-busy' effect. Dit wil zeggen dat de maskeerstimulus een aantal vezels asynchroon activeert zodat de teststimulus veel vezels ontmoet die in een refractaire toestand zijn en niet in staat om te responderen. *Kiang* vermeldt echter ook dat bij maskeringsexperimenten aan afzonderlijke zenuwvezels de totale vuurfrequentie tijdens maskering van de toonstoot lager was dan met de toonstoot alleen. Dit zou men niet verwachten bij een 'line-busy' effect alleen. Terecht wordt dan ook gesteld dat de invloed van adaptatie in overweging moet worden genomen.

Het is echter nog niet duidelijk wat de relatie is tussen maskering en adaptatie.

1.5.3 Localisatie van het adaptatiemechanisme

Na de ontdekking en beschrijving van het systeem der efferente banen (*Rasmussen*, 1946; *Galambos*, 1956; *Fex*, 1959; *Ruben en Sekula*, 1960; *Desmedt en Monaco*, 1960) kwam de

vraag naar voren of de adaptatieverschijnselen konden worden verklaard als een gevolg van terugkoppeling via deze efferente banen. Dit viel samen met de tijd waarin de gedachtenwereld der cybernetici ingang begon te vinden op het terrein der neurofysiologie. Een groot aantal experimenten is uitgevoerd om enerzijds al dan niet efferente werking aan te tonen en anderzijds de mogelijke invloed op het adaptatiegedrag na te gaan.

Wij geven nu in min of meer historische volgorde een aantal experimentele resultaten met betrekking tot de localisatie van adaptatiemechanismen in de cochlea.

Sørensen (1959) sloot de mogelijkheid van efferente invloed op de adaptatie uit door de invloed van contralaterale maskering na te gaan; deze bleek niet aanwezig. Dit resultaat werd gecontroleerd door *Flach en Seidel* (1967) en bevestigd. Het komt ons echter voor dat het al dan niet aanwezig zijn van contralaterale maskering geen verklaring geeft voor adaptatieverschijnselen gemeten bij stimulatie aan één oor.

Stange, Spreng en Keidel (1964) bestudeerden de invloed van streptomycine sulfaat op het adaptatiegedrag en kwamen tot de conclusie dat adaptatie wordt veroorzaakt door metabole processen in de zintuigcellen.

Stange en Beickert (1965) bestudeerden de invloed van ephedrine op de tijdelijke drempelverhoging veroorzaakt door langdurige acoustische stimulatie. Zij kwamen tot de uitspraak dat adaptatie door sympatico-mimetische processen wordt veroorzaakt.

Een ander geluid komt van *Leibbrandt* (1965). Deze gaf de gehoorzenuw een effectieve blokkade voor zenuwimpulsgeleiding door middel van locale applicatie van een 2% procaine-oplossing met als resultaat dat de adaptatie verdween.

Rodenburg (1967) herhaalde deze experimenten. Enerzijds werd door sectie van de gehoorzenuw, anderzijds door novocaine-applicatie de afferente- zowel als de efferente zenuwgeleiding geblokkeerd. Hoewel de A.P. gemeten aan het ronde venster kleiner werd, kon geen verandering in het adaptief gedrag van de gehoorzenuw worden aangetoond.

Flach, Knothe en Seidel (1968) vermoedden een mogelijke diffusie van procaine naar het orgaan van Corti bij de experimenten van Leibbrandt. Door locale applicatie op het ronde venster bij cavia's van enige locale verdovingsmiddelen kon een duidelijke invloed hiervan op de adaptatie worden aangetoond. Deze werd voornamelijk veroorzaakt door een drempelverhoging.

Zeer recent is het verschijnsel adaptatie door *Kupperman* (1971) besproken. Het al dan niet aanwezig zijn van adaptatie wordt gecorreleerd aan het optreden van een positieve napotentiaal welke op een actiepotentiaal volgt. Aangezien deze van cochleaire oorsprong moet zijn geldt dit ook voor het verschijnsel adaptatie.

Tenslotte tonen *Daigneault en Stopp* (1971) nogmaals aan dat sectie van zowel gekruiste als niet gekruiste olivo-cochleaire bundels geen invloed heeft op het adaptatiegedrag van N₁-actiepotentialen bij cavia's.

Het lijkt duidelijk dat adaptatie een perifere verschijnsel is. De vraag echter in welke perifere structuur het adaptatiemechanisme is gelocaliseerd is nog niet beantwoord.

1.5.4 Probleemstelling

De vragen welke in de vorige drie paragrafen werden opgeworpen vormen de basis voor het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven. Dit kan in drie punten worden onderverdeeld:

1. Hoe is de relatie tussen de respons van de afzonderlijke zenuwvezel en die van de nervus acusticus als geheel met betrekking tot adaptatie?
2. Wat is de samenhang tussen maskering en adaptatie?
3. De uiteindelijke probleemstelling: waar is het adaptatiemechanisme gelocaliseerd?

Als deze vragen zijn beantwoord wordt de mogelijkheid besproken het tijdsafhankelijk gedrag der A.P.-parameters te beschrijven met een modelsysteem gebaseerd op de werking van de synaps en de samenstelling der zenuwvezelpopulatie.

HOOFDSTUK II

DE MEETPROCEDURE

2.1 Inleiding

De experimenten werden uitgevoerd bij cavia's, proefdieren welke een geheel vrijliggende cochlea hebben in de bulla tympanica. Om verzekerd te zijn van dieren die ongeveer dezelfde leeftijd en zodoende ook dezelfde toestand van het binnenoor hadden, werden de cavia's alle van dezelfde stam genomen en geselecteerd naar gewicht.

Een aantal malen waren alleen zwaardere dieren beschikbaar en daarom vertoont de gewichtsamenstelling van de populatie proefdieren een naar rechts scheve verdeling. Het aantal gebruikte proefdieren was 53 waarvan 40 een gewicht hadden tussen 275 en 600 gram met een gemiddelde over de gehele groep van 400 gram. Voor deze populatie was geen correlatie aanwezig tussen de drempelwaarde voor actiepotentialen en het gewicht der proefdieren.

2.2 Narcose en operatiemethode

Ongeveer 1 uur voor de aanvang der operatie kregen alle proefdieren een premedicatie. Deze bestond uit een intramusculaire injectie van 1,5 microgram atropine sulfaat per 100 gram lichaamsgewicht. Hierdoor werd de vagusreflex verminderd en de slijmsecretie beperkt. De eveneens intramusculair toegediende Thalamonal in een hoeveelheid van 0,03 ml per 100 gram lichaamsgewicht had een sederende en analgetische werking.

Vlak voor de operatie werden de dieren geanaestheseerd door middel van een intraperitoneale injectie met 0,5 ml per 100 gram lichaamsgewicht van een 20% oplossing van urethaan in aqua dest.

Allereerst werd nu de lichaamsbehaarung van de kop en de hals van het dier verwijderd. Door een retro-auriculaire benadering werd de bulla vrijgeprepareerd en werd een kijkgat geboord waardoor het ronde venster van de cochlea en de middenoorholte konden worden geïnspecteerd. Voor de plaatsing der electrode werd onder het kijkgat een gaatje van 0,5 mm diameter gemaakt. De zilverdraadelectrode werd daardoor met de punt op het ronde venster geplaatst, iets rechts van het midden, ongeveer 0,5 mm van de rand. Met orthophosfaat cement werd de electrode daarna aan de bulla vastgekit. Zodoende werd vermeden dat eventuele bewegingen van het proefdier een beschadiging van het ronde venster tot gevolg zouden hebben.

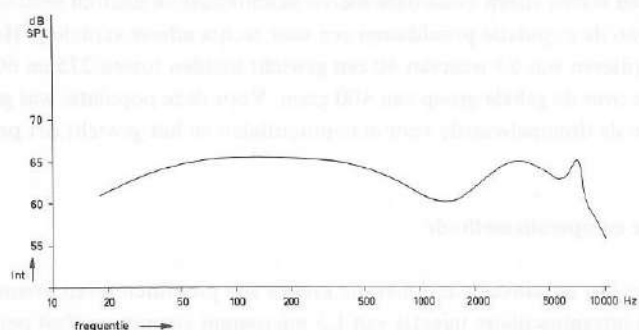
Om verzekerd te zijn van een vrije luchtweg werd altijd tracheotomie verricht.

2.3 De meetopstelling

2.3.1 De opstelling van het proefdier

De cavia werd met een speciale kophouder in een draagbankje geplaatst en zodanig bevestigd dat de cavia indien nodig om de lichaamsas kon worden gedraaid. Een gemodificeerde oortrechter werd in de uitwendige gehoorgang gebracht en vastgenaaid. Hieraan werd met een goed aansluitend verloopstuk een STC-4026-A dynamische telefoon gekoppeld, waarvan de frequentiekaracteristiek is weergegeven in figuur 2.1. De ruimte tussen telefoonmembraan en trommelvlies was ongeveer 10 cc groot.

Met een gecalibreerde probe microfoon (Bruel en Kjaer condensor microfoon type 2615 + type 4133 'cartridge' in combinatie met een probe van 1,6 mm diameter en 16 cm lengte) kon de geluidsdruk bij het trommelvlies worden gemeten tijdens het experiment.



Figuur 2.1.

De frequentieresponscurve van de gebruikte electrodynamische telefoon (Standard Telephones and Cables type 4026-A).

Het spectrum van de akoestische ruis, welke bij onze maskeringsexperimenten wordt gebruikt, wordt door deze frequentieresponscurve bepaald. De elektrische witte ruis, gegenereerd door een Hewlett-Packard type 3722 A noise generator, had een -3 dB punt bij 15 kHz en dit ligt ruim boven het gebied waarin de curve van de telefoon begint af te vallen.

2.3.2 De stimulus

Als stimuli werden toon- of ruisstoten gebruikt die een trapeziumvormige omhullende hadden waarvan onafhankelijk de stijg- en afvaltijd (0,1-100 msec.) en de plateau duur (0,1-200 msec.) kon worden ingesteld. De meest gebruikte stimulus had 0,33 msec. stijg- en afvaltijd en 1 msec. plateau duur. Bij een frequentie van 6000 Hz komt dit overeen met 2 perioden van de sinus in stijg- en afvaltijd en 6 perioden in het plateau.

Gebruik makend van het feit dat de C.M. de fase van de stimulus volgt doch de A.P. altijd negatief is, kunnen wij zowel de A.P. als de C.M. afzonderlijk registreren. Om de A.P. te registreren zonder bijmenging van de C.M. worden de stimuli altemnerend in tegenfase aangeboden en de responsen worden gesommeerd. Om de C.M. te registreren zonder bijmenging van de A.P. is het bovendien nodig de responsen altemnerend in tegenfase aan de averager te presenteren. Als nu wordt gesommeerd blijft alleen de C.M. over.

Er werden afhankelijk van de stimulusherhalingsfrequentie tussen de 100 en 900 responsen gemiddeld. De spreiding in de latente tijd van de afzonderlijke A.P.'s was bijzonder klein. Dit bleek uit een histogram analyse uitgevoerd bij een lage stimulusintensiteit waar de A.P. vele malen groter is dan de C.M. De standaardafwijking van de verkregen latentieverdeling lag afhankelijk van de herhalingsfrequentie tussen de 0,03 en 0,06 msec. Dit is niet veel meer dan de meetnauwkeurigheid van deze latenties (zie 2.3.3). Dit rechtvaardigt het gebruik van een 'averager'.

De intensiteit van de aangeboden stimuli was in stappen van 1 dB regelbaar tussen 0 en 120 dB SPL, doch meestal werd geen hogere intensiteit gebruikt dan 80 dB.

Bij een aantal experimenten werd gebruik gemaakt van stimulustreintjes, bestaande uit 10 toonstootjes met een continue regelbaar ISI en een rustperiode tussen de treintjes van 1 seconde.

Hiervoor werd gebruik gemaakt van een tienteller met poortschakeling en een houdcircuit.

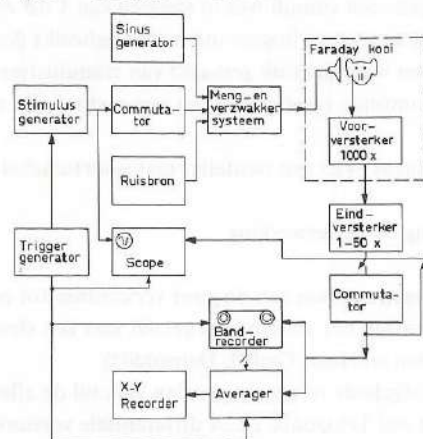
2.3.3 De responsafleiding en de verwerking

De gebruikte zilverdraadelectrode was aan de punt versmolten tot een bolletje van 0,3 mm diameter en behalve hier en aan het andere eind gecoat met een electrisch isolerende laag (Acrifix 92; fabrikaat Röhm en Haas, GmbH, Darmstadt).

De van het ronde venster afgeleide responsen werden vlak bij de afleidingsplaats 100-1000 x versterkt door middel van een Tektronix 122A differentiële versterker. Het versterkte, laagohmige signaal werd nu door de Faraday kooi waarin het proefdier zich bevond naar buiten geleid. Indien nodig werd het signaal daar nog 1-50 x versterkt. Bij de gebruikte filterstanden werd het frequentiegebied tussen 0,8 en 40.000 Hz doorgelaten door de voorversterker. De eindversterker had een ingangstijdconstante van 4 sec.

Na de in totaal 500-50.000 x versterking werd het signaal naar een Averager (fabrikaat Nuclear Chicago, type 7100 Data Retrieval Computer) gestuurd. Deze heeft 400 kanalen en een minimaal analyse interval van 15 msec. wat neerkomt op $\approx 40 \mu\text{sec.}$ per kanaal. Dit is niet toereikend voor een goede bestudering van de vorm en bepaling van de latentie der A.P. Om een groter tijdsoplossend vermogen te krijgen werd het signaal gelijktijdig met hoge bandsnelheid (37,5 inch/sec) opgenomen op een FM-tape recorder (fabrikaat Precision Instruments, type 6200). Na het experiment konden dan deze responsen bij een 10 maal lagere afspeelsnelheid weer door de Averager worden gestuurd. Zodoende werd de minimale analysetijd per kanaal verkort tot $4 \mu\text{sec.}$ De breedte en latentie van de A.P. konden zodoende op 0,02 msec. nauwkeurig worden bepaald.

In een later stadium van de experimenten werd de beschikking verkregen over een 200-kanaals averager (fabrikaat Data Laboratories, type DL 102S) met een minimaal analyse interval van 400 μ sec. wat neerkomt op 2 μ sec. per kanaal. Dit had tot gevolg dat verwerking van gegevens van de band af met normale snelheid kon geschieden en dat reeds tijdens het experiment een nauwkeurige bepaling van latentie en breedte der A.P. mogelijk was. Bij alle experimenten waarbij bandopnamen werden gemaakt, zijn ook synchronisatiepulsen, die het begin van elke geluidsstimulus aangeven, opgenomen. Deze werden bij het afspelen der banden gebruikt om de Averager te starten. Door middel van genoemde tien-teller met instelbaar triggerpunt kon bij de pulstreinstimulering een bepaalde respons uit elke serie worden gehaald en over alle series worden gesommeerd. Door het stuk band 10 maal af te spelen en het synchronisatie signaal te laten lopen van stimulus 1 tot 10 kon zodoende met groot oplossend vermogen elke respons worden geregistreerd. Een blokschema van de stimulus en de meetopstelling is weergegeven in fig. 2.2.



Figuur 2.2.

Blokschema van de gebruikte meetopstelling.

De meetopstelling bevat een in eigen werkplaats gebouwde stimulusgenerator, welke m.b.v. een multiplicatormechanisme trapeziumvormige stimuli met variabele stijg- en afvaltijd en variabele plateauduur kan genereren. Deze stimuli worden door een elektronische commutator in de gewenste fase aangeboden aan een meng- en verzwakkersysteem. Dit maakt een combinatie van maskeer- en testsignalen mogelijk. De gebruikte stimulusgenerator was de Hewlett Packard type 203 A variabele phase function generator. Op een bandrecorder (Precision Instruments PI 6200) kunnen de responsen FM worden opgenomen om later weer te kunnen worden verwerkt. De averager (in eerste instantie een Nuclear Chicago type 7100, later een Datalab DL 102S) werd gebruikt om een scheiding van CM en AP te bereiken m.b.v. de gecommuteerde stimuli. Responsen welke zo'n 10-20 dB onder het fysiologisch ruisniveau zitten, d.w.z. van de orde van 0,5 μ V, konden met behulp van deze averager nog getrouw worden weergegeven. Op een X-Y-recorder (HP 7035B resp. Mosely 7590CMR) werden de resultaten van de averager uitgeschreven. Een oscilloscope (Tektronix type RM561A met Time Base 2B67 en Four-trace amplifier 3A74) maakt een voortdurende controle van allerlei signalen mogelijk.

2.3.4 De meetruimte

Het proefdier bevond zich in een geluidarme Faraday kooi waarvan de temperatuur constant werd gehouden.

Het stoorgeluid bestond voornamelijk uit zeer laag frequente componenten zoals trillingen in het gebouw.

Het stoorniveau werd bepaald met een Precision Sound Level Meter (fabrikaat Bruel en Kjaer, type 2203 met type 1613 1/3-octaf filter set) en is weergegeven in tabel 2.1.

Tabel 2.1.

middenfrequentie 1/3 octaaf filter	stoorniveau in dB SPL	middenfrequentie 1/3 octaaf filter	stoorniveau in dB SPL
31.5 Hz	44	1000 Hz	10
62 Hz	30	2000 Hz	10
125 Hz	22	4000 Hz	10
250 Hz	18	8000 Hz	10
500 Hz	12	16000 Hz	10

Het bromniveau in de kooi was minder dan 5 μ V p.p.

De temperatuur van het proefdier werd op twee plaatsen gemeten.

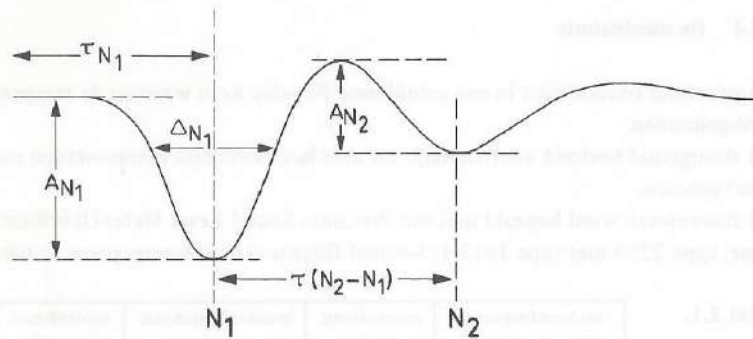
1. rectaal door middel van een kwikthermometer
2. bij de bulla tympanica door middel van een NTC-weerstand in een brugschakeling.

2.4 De te meten parameters

Een actiepotentiaal van een gehele zenuw, ook wel samengestelde actiepotentiaal (A.P.) genoemd, is gekarakteriseerd door een aantal parameters (fig. 2.3).

- a. De **amplitude** van de N_1 en N_2 deflectionen. Wij gebruiken hiervoor de notatie A_{N_1} resp. A_{N_2} . In het algemeen worden deze waarden uitgedrukt in μ V of in % van de ongeadapteerde waarde.
- b. De **latentie**[☆] van N_1 en N_2 gedefinieerd als de plaats van de toppen van N_1 en N_2 ten opzichte van het begin van het microfonisch effect. Wij gebruiken de notatie τ_{N_1} en τ_{N_2} . Deze waarden worden weergegeven in msec.
- c. De **breedte** van N_1 en N_2 wordt bepaald op 1/e van de hoogte. Wij gebruiken de notatie Δ_{N_1} en Δ_{N_2} . Ook deze parameters worden in msec. uitgedrukt.

☆ (in afwijking van wat vaak in de fysiologische literatuur onder het begrip latentie wordt verstaan. Daar wordt de tijd tot het begin der negatieve deflection zo genoemd.)



Figuur 2.3.

Opbouw van een van het ronde venster afgeleide samengestelde actiepotentiaal.

In het algemeen kan men twee negatieve deflecties onderscheiden, deze worden N_1 en N_2 genoemd. De onderlinge afstand bedraagt voor de toppen $\cong 1$ msec. Het N_1, N_2 systeem kan worden gekarakteriseerd door een zestal parameters. Dit zijn de amplitudes A_{N_1} en A_{N_2} uitgedrukt in μV ; de latenties van de toppen in msec. en weergegeven door τ_{N_1} en $\tau(N_2 - N_1)$ en de breedtes Δ_{N_1} en Δ_{N_2} welke op $1/e$ van de $A_{N_{1,2}}$ waarde wordt bepaald en eveneens in msec. worden uitgedrukt. Doordat in de meeste gevallen de N_1 zowel als de N_2 in goede benadering wordt gerepresenteerd door een Gausskromme zijn beide door 3 parameters volledig bepaald.

In de praktijk is het handig gebleken de parameters van N_2 te refereren aan de overeenkomstige van N_1 :

- in plaats van A_{N_2} nemen wij de relatieve amplitude $a_{N_2} \equiv A_{N_2}/A_{N_1}$. Deze waarde wordt uitgedrukt in %.
- in plaats van τ_{N_2} nemen wij de vertraging ten opzichte van τ_{N_1} weergegeven door $\tau(N_2 - N_1) \equiv \tau_{N_2} - \tau_{N_1}$. Deze waarde wordt in msec. weergegeven.
- in plaats van de breedte Δ_{N_2} wordt de relatieve breedte gebruikt $\delta_{N_2} \equiv \Delta_{N_2}/\Delta_{N_1}$. Ook dit wordt in % weergegeven.

Van de genoemde 6 parameters: A_{N_1} ; τ_{N_1} ; Δ_{N_1} ; a_{N_2} ; $\tau(N_2 - N_1)$ en δ_{N_2} is de A_{N_1} de enige welke tijdens het experiment kan veranderen door een eventuele vochtafzetting op de isolerende laag der electrode. Hierdoor ontstaat een shunt weerstand welke van dezelfde grootte kan worden als de contact weerstand tussen electrode en ronde venster. Vochtontwikkeling heeft geen invloed op de latentie. Bovendien weten wij dat latentie veranderingen onder constante stimulatie condities een gevolg zijn van variaties in het dier zelf zoals hypoxie en hypothermie (Coats, 1965; Gannon, Laszlo en Moscovitch, 1966). Daarom is een ijkingsprocedure gebruikt, waarbij elk kwartier de amplitude en latentie van de respons op een standaard stimulus wordt gemeten. De latentie mag niet veranderen en voor de variatie in de amplitude kan dan door interpolatie worden gecorrigeerd.

HOOFDSTUK III

EXPERIMENTELE RESULTATEN

3.1 Inleiding

De grootte van de A.P. parameters, zoals in § 2.4 omschreven, wordt door de stimulus bepaald. De belangrijkste stimulusgrootheden zijn: de vorm, de intensiteit, het interstimulus interval (ISI) en de herhalingsfrequentie van de stimulus en het maskeringsniveau. Uit de relaties tussen de responsparameters en de stimulus grootheden kunnen enige secundaire betrekkingen worden afgeleid zoals de relaties tussen A.P. parameters onderling en de relatie tussen maskeerniveau en ISI.

De weergegeven grafieken kunnen zowel gemiddelde waarden over een aantal proefdieren als representatieve voorbeelden ontleend aan één enkel dier bevatten.

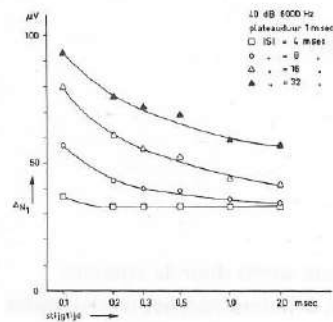
3.2 De afhankelijkheid van de stimulusvorm

De keuze van de stimulusvorm zal in het algemeen van grote invloed zijn op de verkregen respons. Om een goede indruk te krijgen van de invloed van andere stimulusgrootheden is het gewenst de stimulusvorm zo te kiezen dat de meeste responsparameters er slechts in geringe mate van afhankelijk zijn. In figuur 3.1 is de relatie geschetst tussen de amplitude A_{N_1} in μV en de stijgtijd (t_s) bij vaste plateauduur (t_p). In fig. 3.2 de afhankelijkheid van A_{N_1} van t_p bij vaste t_s en afvaltijd. De grootste variaties in de t_s tijdsafhankelijkheid treden op voor waarden tussen 0,1 en 0,2 msec., daarna is het verloop geringer: A_{N_1} daalt met toenemende t_s . Met betrekking tot t_p vertoont A_{N_1} een monotone daling bij stijgende t_p ; de afhankelijkheid is slechts gering.

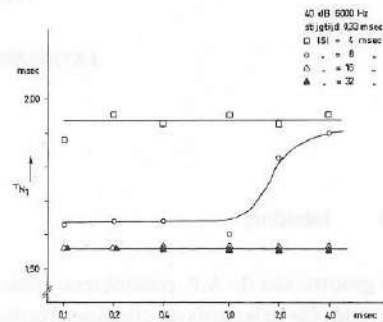
De latente tijd van de N_1 component van de A.P., τ_{N_1} , is sterk afhankelijk van t_s vooral voor ISI waarden beneden 16 msec. De invloed van t_p op τ_{N_1} geeft alleen bij een ISI waarde van 8 msec. een verandering in de latentie. Een en ander is geïllustreerd door de fig. 3.3 en 3.4. Wat betreft de breedte Δ_{N_1} vinden wij alleen voor kleine t_s een sterke afhankelijkheid; boven $t_s = 0,2$ msec. treedt een lichte daling in de Δ_{N_1} op. De t_p afhankelijkheid is niet systematisch (fig. 3.5 en 3.6).

Op grond van de hier aangeboden resultaten werd besloten voor het merendeel van de verdere experimenten als stijg- en afvaltijd 0,33 msec. en als plateauduur 1 msec. te nemen. In combinatie met de voornamelijk gebruikte stimulusfrequentie van 6000 Hz komt dit overeen

Figuur 3.1.



Figuur 3.4.



Figuur 3.1.

De relatie tussen de amplitude der N_1 , A_{N_1} en de stijgtijd van de stimulus bij verschillende interstimulusintervallen (ISI).

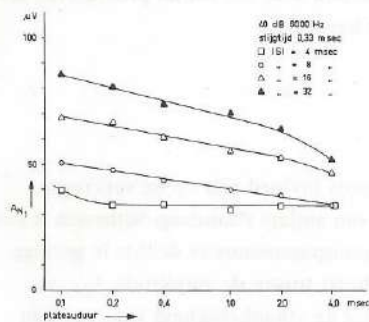
De A_{N_1} is voor bepaalde ISI-waarden gevoelig voor de stijgtijd van de gebruikte stimulus. Hoe korter de stijgtijd des te klikachtiger is het karakter van de stimulus en des te sterker de synchronisatie tussen de vuringen. De relatieve afname der responsgrootte (de adaptatie) met dalende ISI-waarde is groter voor kortere stijgtijden.

Figuur 3.2.

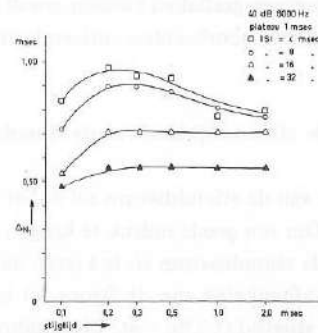
De relatie tussen de amplitude der N_1 , A_{N_1} en de plateauduur voor verschillende interstimulusintervallen (ISI).

De ongeadapteerde respons blijkt gevoeliger te zijn voor veranderingen van de stimulusduur dan de geadapteerde respons. De oorzaak van dit verschijnsel moet worden gezocht in een interferentie van on- en off effect, dat bij kleine stimulusduur de respons vergroot. Doordat het on-effect sterker adapteert dan het off effect wordt de afhankelijkheid van de stimulusduur minder bij korte ISI-waarden.

Figuur 3.2.



Figuur 3.5.



Figuur 3.3.

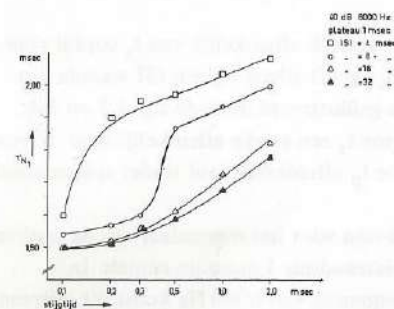
De relatie tussen de latencie, τ_{N_1} , en de stijgtijd van de stimulus voor verschillende interstimulusintervallen (ISI).

De τ_{N_1} is evenals de A_{N_1} stijgtijd-afhankelijk, ten dele omdat een flauwere helling een later bereiken van de drempelwaarde tot gevolg heeft, ten dele ook omdat dit een zekere desynchronisatie inhoudt. Bij ISI=8 msec. zijn twee gebieden te onderscheiden met duidelijk verschillende latencie. Voor ISI=32 msec., waar weinig adaptatie optreedt, is de latencietoename evenredig met de hellingverandering.

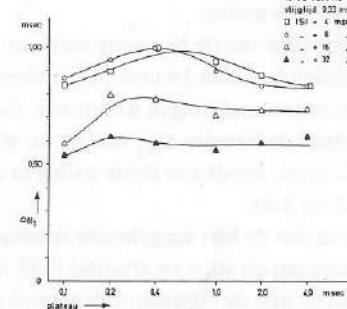
Figuur 3.4.

De latencie der N_1 , τ_{N_1} , als functie van de plateauduur voor verschillende interstimulusintervallen (ISI). De plateauduur heeft geen invloed op de latencie. Voor ISI=8 msec. kunnen wij weer twee verschillende gebieden onderscheiden.

Figuur 3.3.



Figuur 3.6.



Figuur 3.5.

De breedte der N_1 , Δ_{N_1} , als functie van de stijgtijd van de stimulus voor verschillende interstimulusintervallen (ISI).

De stijgtijd heeft een bij toenemend ISI verminderende invloed op de Δ_{N_1} .

Figuur 3.6.

De breedte der N_1 , Δ_{N_1} , als functie van de plateauduur voor verschillende interstimulusintervallen (ISI). Er is geen systematische verandering in Δ_{N_1} als functie van de plateauduur. Dit houdt in dat, mede gezien de stijgtijdafhankelijkheid, Δ_{N_1} als selectieve parameter voor de keuze van de stimulusvorm van ondergeschikt belang is.

met 2 perioden van het signaal in stijg- en afvaltijd en 6 perioden in het plateau. Als het aantal perioden in een stimulus groter of gelijk aan ongeveer 10 wordt, dan spreekt men van een quasi-monochromatisch signaal (*W. Meyer-Eppler, 1959*).

3.3 De afhankelijkheid van het interstimulus interval

3.3.1 De nadering der evenwichtswaarde

Bij de stimulustrein-experimenten (zie 2.3.2) is het gedrag van de A.P.-parameters als functie van het responsnummer belangrijk. In bijna alle gevallen wordt na 4 of 5 stimuli een evenwichtstoestand bereikt. Dit is niet afhankelijk van het ISI; de tijd waarin het evenwicht zich instelt is daar natuurlijk wel afhankelijk van. In de figuren 3.7 t/m 3.10 zijn de relaties voor resp. A_{N_1} , τ_{N_1} , Δ_{N_1} en a_{N_2} als zodanig weergegeven voor een stimulusintensiteit van 30 dB t.o.v. de drempel.

De tijd tussen de series van 10 stimuli is steeds zo groot (1 sec.), dat onafhankelijk van het ISI altijd dezelfde responsgrootte voor nr. 1 wordt gevonden.

Het gevonden verloop van A_{N_1} met de tijd kan met een tweetal parameters worden beschreven: de eindwaarde $A_{N_1}(\infty)$ (in de praktijk het gemiddelde der laatste 5 responsen) en de relaxatietijdconstante T . De relatie luidt dan als volgt (zie fig. 3.7a):

$$A_{N_1}(t) = [100 - A_{N_1}(\infty)] \cdot e^{-t/T} + A_{N_1}(\infty) \quad \%$$

De $A_{N_1}(t)$ is hier uitgedrukt in procenten van de ongeadapteerde respons amplitude $A_{N_1}(0)$. Het tijdsafhankelijke gedrag van de latentie τ_{N_1} en de breedte Δ_{N_1} wordt als functie van het responsnummer (en dus de tijd t) gegeven door:

$$\tau_{N_1}(t) = \tau_{N_1}(\infty) - [\tau_{N_1}(\infty) - \tau_{N_1}(0)] \cdot e^{-t/T^*}$$

en

$$\Delta_{N_1}(t) = \Delta_{N_1}(\infty) - [\Delta_{N_1}(\infty) - \Delta_{N_1}(0)] \cdot e^{-t/T^*}$$

en zowel τ_{N_1} als Δ_{N_1} hebben na 5 stimuli eveneens hun eindwaarde bereikt. De conclusie dat T en T^* gelijk zijn ligt voor de hand. De afhankelijkheid van de tijdconstante T van Intensiteit en ISI is weergegeven in fig. 3.11. De tijdconstante T is volgens een macht afhankelijk van het ISI bij de gebruikte stimulusduur van 1,66 msec. Wij zien dat bij adaptatie de amplitude in een bepaalde tijd naar een eindwaarde toegaat, die lager ligt dan de ongeadapteerde waarde, latentie en breedte daarentegen bereiken in dezelfde tijd een hogere waarde dan de ongeadapteerde. Het tijdsverloop is voor a_{N_2} vrijwel hetzelfde als wat betreft de τ_{N_1} en Δ_{N_1} , doch alleen voor de kleinste ISI-waarde is een duidelijke afhankelijkheid waarneembaar.

3.3.2 Het gedrag der evenwichtswaarde

Deze evenwichtswaarde kan enerzijds uit de eindwaarde der stimulustreinexperimenten worden gehaald, anderzijds uit de responsgrootte bij continu herhaalde stimulering voor bepaalde ISI's. De meetresultaten m.b.t. $A_{N_1}(\infty)$ zijn in fig. 3.12 voor een aantal intensiteitswaarden weergegeven, de getrokken lijnen voldoen voor ISI-waarden ≤ 64 msec. aan de vergelijking:

$$A_{N_1}(\infty) = 100[a(I,1) \log ISI + \delta(I)] \quad \%$$

De waarde van $a(I,1)$ ligt voor $I = 1,6$ msec. tussen 0,3 en 0,6 afhankelijk van de intensiteit; dit komt overeen met hellingen tussen 8 en 16 % per factor 2. Voor grotere I neemt $a(I,1)$ iets toe. In het algemeen heeft $A_{N_1}(\infty)$ na 200 msec. een waarde gelijk aan die van de ongeadapteerde respons bereikt. Bij ISI-waarden groter dan 200 msec. treedt onafhankelijk van stimuluslengte, stimulusfrequentie en intensiteit geen adaptatie meer op.

De eindwaarden $\tau_{N_1}(\infty)$ en $\Delta_{N_1}(\infty)$ zijn sterk afhankelijk van het ISI (fig. 3.13 en 3.14) en blijken in hetzelfde tijdsverloop als $A_{N_1}(\infty)$ te veranderen. Op een log-log schaal worden de $\tau_{N_1}(\infty)$ en $\Delta_{N_1}(\infty)$ krommen (tegen het ISI) bij benadering recht.

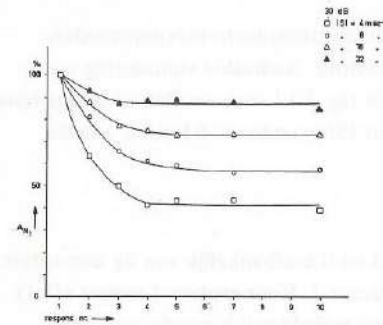
Het begin der N_1 -deflectie is niet van het ISI afhankelijk. Dit in tegenstelling tot de latentie, de plaats van de top der N_1 -deflectie.

3.4 De afhankelijkheid van de stimulusintensiteit

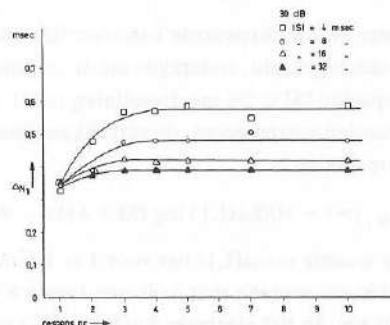
Het gedrag van A_{N_1} , τ_{N_1} en Δ_{N_1} geeft met betrekking tot de intensiteit, voor diverse ISI-waarden, een aantal karakteristieke eigenschappen te zien. Wat betreft de A_{N_1} -intensiteitsafhankelijkheid valt (fig. 3.15) de reeds vaak beschreven (o.a. *Stange, Spreng en Keidel, 1964*) hellingsverandering in de krommen op rond 40-50 dB SPL. De krommen lopen daar relatief vlak. Voor de ongeadapteerde respons is de output bij 90 dB SPL ruim drie maal zo groot als voor een sterk geadapteerde situatie waarbij ISI = 4 msec. Het vlak verlopende gedeelte der krommen strekt zich voor kleinere ISI's tot grotere intensiteit uit.

De latentie daalt in de ongeadapteerde situatie (fig. 3.16) monotoon met toenemende stimulusintensiteit. Bij een ISI-waarde van 4 msec. zien wij een relatief maximum bij 50 à 60 dB. Ook de Δ_{N_1} afhankelijkheid van de intensiteit vertoont dit (fig. 3.17). Bij lage intensiteit neemt de breedte eerst af (minimum bij 20-30 dB SPL) om daarna weer langzaam toe te nemen tot het maximum bij 60 dB wordt bereikt, vervolgens wordt Δ_{N_1} weer snel minder. Ook uit deze grafieken zien wij de afname van de amplitude van N_1 en de corresponderende toename van de latentie en breedte met afnemende ISI-waarden. De verhouding in de amplitude tussen N_1 en N_2 , aangeduid door a_{N_2} is in ongeadapteerde toestand vrijwel onafhankelijk van de intensiteit; de grootte is ongeveer 0,4. Met afnemende ISI wordt a_{N_2} groter met toenemende stimulusintensiteit (fig. 3.18), terwijl er bij 15 dB SPL nog vrijwel geen verandering optreedt.

Figuur 3.7.



Figuur 3.9.

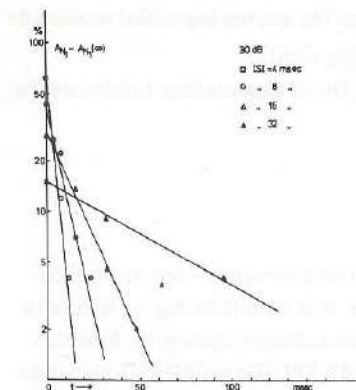


Figuur 3.7.

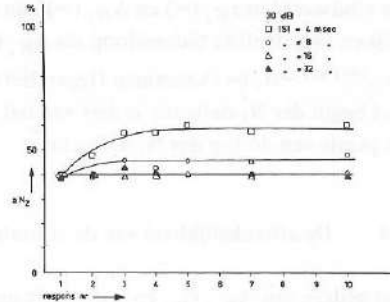
De amplitude van de N_1 , A_{N1} , als functie van het stimulusnummer bij stimulering met series van 10 stimuli voor verschillende ISI-waarden.

De responsen op een serie van 10 stimuli geven een duidelijk adaptatiegedrag te zien. De A_{N1} neemt af om na ongeveer 5-6 responsen een eindwaarde te bereiken. Deze eindwaarde is in grootte afhankelijk van het ISI. De tijdconstante van de adaptatie is bovendien evenredig met het ISI.

Figuur 3.7a.



Figuur 3.10.



Figuur 3.7a.

De exponentiële nadering der evenwichtswaarde van de A_{N1} in het pulstreinexperiment.

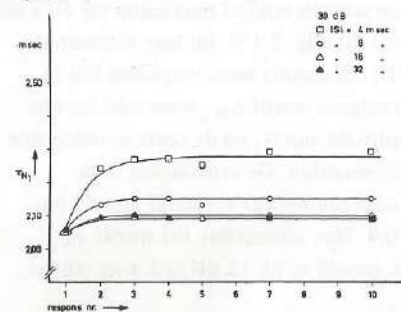
Wanneer de gegevens uit fig. 3.7 worden geïnterpreteerd op een iets andere wijze (elke A_{N1} waarde wordt met de evenwichtswaarde $A_{N1}^{(\infty)}$ verminderd) dan blijkt dat de nadering der evenwichtswaarde door een exponentiële functie kan worden beschreven.

Figuur 3.8.

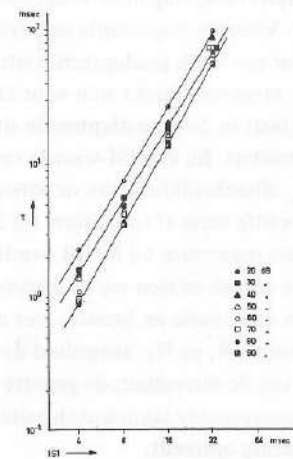
De latentie der N_1 , τ_{N1} , als functie van het stimulusnummer bij stimulering met series van 10 stimuli voor verschillende ISI-waarden.

Corresponderend met de afname der A_{N1} bij toenemend stimulusnummer zien wij een toename der τ_{N1} welke des te groter is naarmate het ISI kleiner is. De tijdconstante is vergelijkbaar met die voor A_{N1} .

Figuur 3.8.



Figuur 3.11.



Figuur 3.9.

De breedte der N_1 , Δ_{N1} , als functie van het stimulusnummer bij stimulering met series van 10 stimuli voor verschillende ISI-waarden.

Het tijdsafhankelijk gedrag van de breedte der samengestelde AP is vergelijkbaar met dat voor τ_{N1} . De responsen worden breder naarmate het ISI kleiner wordt.

Figuur 3.10.

De amplitude verhouding tussen N_2 en N_1 uitgedrukt door a_{N2} als functie van het stimulusnummer bij stimulering met series van 10 stimuli voor verschillende ISI-waarden.

Voor $a_{N2} = A_{N2}/A_{N1}$ blijkt alleen voor kleine ISI-waarden enige afhankelijkheid van het stimulusnummer op te treden. Ook hier is de tijdconstante vergelijkbaar met die der N_1 -parameters.

Figuur 3.11.

De tijdconstante van de nadering der evenwichtswaarde, T , als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor verschillende intensiteiten.

De tijdconstante van het exponentiële verloop der N_1 -parameters is evenredig met het ISI. Er is een zekere afhankelijkheid van de stimulusintensiteit. Hogere stimulusintensiteiten resulteren in kleinere tijdconstanten zodat de evenwichtswaarde relatief sneller wordt bereikt.

De vertraging van N_2 t.o.v. N_1 weergegeven door $\tau(N_2 - N_1)$ vertoont afhankelijk van het ISI een maximum bij ongeveer 60 à 70 dB ter waarde van 1,2 msec., terwijl over het grootste gedeelte van het intensiteitsgebied de gemiddelde waarde 0,9 msec. bedraagt, vrijwel onafhankelijk van het ISI (fig. 3.19).

3.5 De afhankelijkheid van de stimulusfrequentie

Het is reeds lang bekend (*Galambos en Davis, 1943*), dat bij lage stimulusfrequenties de enkele vezel actiepotentialen fase-gesynchroniseerd zijn met de stimulusperiode. Dit zou (*Rose et al., 1967*) optreden tot frequenties van ongeveer 5000 Hz toe, hoewel boven 2500 Hz de situatie zeer duister wordt. In de actiepotentiaal voor de gehele zenuw is van deze fase-synchronisatie alleen bij 2000 Hz nog iets te zien, nl. door het niet geheel gescheiden zijn van N_1 en N_2 . Dit komt door verbreding der beide deflecties omdat de individuele a.p.'s een interval van 0,5 msec. hebben.

Ook voor onze experimenten met A.P.-afleiding kunnen wij zeggen dat boven 2000 Hz geen of nauwelijks detecteerbare fase-synchronisatie meer optreedt. Als deze fase-synchronisatie zou optreden, dan doet de optredende adaptatie de stimulus bijdrage hiervan sterk verminderen. Voor zulke hoge frequenties bestaat de respons uit het zogenaamde on-effect (zie 1.1.3). Wij zullen nu de resultaten vergelijken voor enige frequenties beneden 500 Hz en een aantal frequenties boven 2000 Hz. De intensiteit wordt gegeven ten opzichte van de detecteerbare drempel bij deze frequenties.

3.5.1 Adaptatie bij enige lage frequenties

Voor lage frequenties wordt in respons op een stimulus met 2 msec. stijg- en afvaltijd en 20 msec. plateauduur (notatie: 2-20-2) een mengsel van A.P. en C.M. gedetecteerd. Hierin is de A.P. te zien als een deukje in de positief dalende fase van het microfonisch effect. Wil men van de A.P. zowel de N_1 als de N_2 component registreren, dan moet om overlapping van de N_2 met de eerstvolgende N_1 component te voorkomen de frequentie niet veel hoger worden dan 500 Hz. Scheiding van A.P. en C.M. is hier niet mogelijk door alternering van de stimulus vanwege de fase-synchroniteit van de A.P. Daarom wordt het microfonisch effect uitgemiddeld door het in tegenfase mee optellen van een ongeveer 300 μ sec. in de tijd vertraagd en wat grootte en vorm betreft aangepast electrisch signaal. Deze 300 μ sec. is de vertraging der C.M. t.o.v. de stimulus welke een gevolg is van de voor het geluid af te leggen weg. In fig. 3.20 is de amplitude A_{N_1} gegeven als functie van het responsnummer voor frequenties van 300, 400 en 500 Hz bij een intensiteit van 40 dB. Duidelijk blijkt dat de $A_{N_1}(\infty)$ afneemt met toenemende stimulusfrequentie. De frequentie bepaalt in dit soort experimenten zowel het ISI als de excitatieplaats in de cochlea.

Door nu de tijd tussen de — relatief lange — stimuli korter te maken kon de invloed van het interserie interval op de eerste respons worden nagegaan. In fig. 3.21 is dit weergegeven, de vorm is gelijk aan fig. 3.12 (voor 6000 Hz), de helling bedraagt 13% ($\alpha = 0,45$) per factor 2.

3.5.2 Adaptatie voor frequenties boven 2000 Hz

Het adapterende karakter van de A.P. is voor hoge stimulusfrequenties (2-12 kHz) vrijwel hetzelfde, er zijn alleen wat latentie en breedte betreft enige systematische verschillen. De latentie wordt bij lage stimulusintensiteiten systematisch kleiner naarmate de frequentie hoger wordt. Ook de breedte wordt bij deze lage intensiteiten kleiner als de frequentie toeneemt. Voor intensiteiten boven 40 dB t.o.v. de drempel is geen verandering meer merkbaar. In fig. 3.22 is voor enige hoge frequenties het verband tussen A_{N_1} en τ_{N_1} weergegeven, er is een soort hyperbolische afhankelijkheid, met alleen voor hoge τ_{N_1} waarden een afnemende τ_{N_1} voor toenemende frequentie. Voor witte ruis stimuli wordt hetzelfde adapterende gedrag gevonden, doch met bredere Δ_{N_1} en een corresponderend grotere τ_{N_1} .

3.6 De afhankelijkheid van de plateauduur bij vaste stijgtijd

In § 3.2 werd de betrekking tussen stimulusvorm en grootte der A.P. parameters nagegaan, dit resulteerde in de keuze van een werkstimulus met bepaalde vaste stijg- en afvaltijd: 0,33 msec. In het algemeen heeft nu verlenging van de plateauduur bij gelijke ISI en intensiteit een daling van A_{N_1} en een stijging van τ_{N_1} tot gevolg. Bovendien gaat (fig. 3.23) de relatie $A_{N_1}(\infty)$ en ISI een knik vertonen bij een ISI van 8 msec. Vergroting van de stimulusduur heeft nog de consequentie dat de evenwichtswaarde, welke op zich niet zo gevoelig is voor stimulusduur vergroting (zie fig. 3.23), op een andere wijze wordt bereikt. De responsamplitude voor de 2e stimulus uit een pulstrein neemt zeer snel af met toenemende duur (fig. 3.24). Ter vergelijking is in fig. 3.25 de afhankelijkheid van $A_{N_1}(\infty)$ uitgezet als functie van de stimulusduur. Er is een geringe doch systematische afname der responsgrootte bij toenemende stimulusduur. Tenslotte laat fig. 3.26 de $\tau_{N_1}(\infty)$ in afhankelijkheid van duur en ISI zien.

3.7 Maskering

Met betrekking tot de tijdsrelatie waarin de teststimulus staat ten opzichte van een maskerende stimulus kan men drie soorten maskering onderscheiden.

- De teststimulus begint nadat de maskerende stimulus is opgehouden. In dit geval meet men de nawerking der maskerende stimulus. Het is gebruikelijk om dit soort maskering met de term 'forward masking' aan te duiden.
- De teststimulus begint willekeurig tijdens de maskerende stimulus. Men neemt daarom in dit geval meestal continue maskering. Als men de term maskering gebruikt wordt meestal dit type bedoeld.
- De teststimulus begint eerder dan de maskerende stimulus. Deze vorm van maskering is bekend uit de psycho-akoestiek (*Pickett, 1959; Raab, 1961; Elliott, 1962*). Deze

maskering noemt men algemeen 'backward masking'. Wij zullen voor de aanduiding van de soort maskering de Engelse term gebruiken omdat de letterlijke weergave van de tijdsrelatie met de teststimulus verwarrend werkt, doordat in feite foutieve begrippen reeds zijn ingeburgerd.

3.7.1 Forward masking

Het maskerend vermogen van een witte ruis stimulus wordt groter naarmate de maskerende stimulus langer duurt. Dit is te meten door een vaste tijd na het einde der maskerende stimulus een korte teststimulus te geven en de respons daarvan te registreren. In fig. 3.27 is deze responsgrootte, A_{N_1} , weergegeven als functie van de plateauduur van de maskerende stimulus. De ruis- zowel als de teststimulusintensiteit was hierbij 50 dB SPL. Bij alle volgende forward masking experimenten is een plateauduur van 500 msec. gebruikt. Dit is een efficiënte combinatie van maskerend vermogen en de tijd nodig voor één stimuluspaar. Het maskerend vermogen is bovendien sterk afhankelijk van de tijd na het einde der maskerende stimulus. Uit fig. 3.28 waarin de A_{N_1} is uitgezet als functie van deze tijd, Δt genoemd, zien wij dat onafhankelijk van de signaal-ruis verhouding (S/N) na 250 msec. geen nawerking van de maskerende stimulus meer wordt ondervonden. Men zegt dat nu een volledig herstel van de A_{N_1} waarde is opgetreden. De A_{N_1} - Δt afhankelijkheid noemt men wel de herstel-functie. De Δt neemt in dit soort experimenten de plaats van het ISI in. De helling der herstel-functie is in tegenstelling tot de herstel-tijd wel sterk van de S/N afhankelijk, vooral omdat het beginniveau sterk met de S/N verschuift. Wij kunnen zeggen dat verkleining der S/N een daling der A_{N_1} tot gevolg heeft; vergroting van Δt werkt deze daling weer tegen. In fig. 3.29 is een doorsnede gemaakt voor een aantal Δt -waarden waarin de invloed van de S/N waarde op de responsamplitude wordt weergegeven. De referentiewaarde is de A_{N_1} voor een ongemaskeerde teststimulus (ofwel voor $\Delta t > 250$ msec.). Wij zien een zekere maskeerhelling die kan worden uitgedrukt in procenten per 10 dB intensiteits-toename voor de maskerende stimulus. In het algemeen zien wij dat deze helling bij toenemende Δt flauwer wordt.

Deze helling is in fig. 3.30 uitgezet als functie van Δt . Duidelijk zijn drie verschillende tijds-gebieden te onderscheiden elk met een andere mate van hellingverandering. De kantelpunten τ_A en τ_R van respectievelijk 0,8 en 17 msec. komen overeen met wat algemeen voor de werkingsduur der absolute- en relatief refractaire periode wordt opgegeven.

Uit de adaptatie experimenten werd duidelijk dat afname der A_{N_1} samenhangt met een toename der τ_{N_1} , dit is ook bij forward masking het geval. Evenals bij de adaptatie experimenten waar τ_{N_1} alleen voor ISI waarden < 64 msec. veranderde en de A_{N_1} over een groter ISI-gebied zien wij dat ook hier alleen voor $\Delta t \leq 32$ msec. een duidelijke τ_{N_1} verandering optreedt (fig. 3.31).

De figuren 3.32 en 3.33 geven de A_{N_1} resp. τ_{N_1} afhankelijkheid van Δt over een zeer groot gebied nl. van 0,1-1000 msec. Duidelijk is dat gedurende de eerste msec. na de maskeer-stimulus vrijwel niets verandert. Daarna pas begint het herstel der A_{N_1} gepaard gaande met

een daling in de τ_{N_1} . De waarden voor A_{N_1} en τ_{N_1} in het Δt gebied van 0,1-1 msec. blijken identiek aan waarden gemeten tijdens continue maskering met dezelfde S/N waarden.

3.7.2 Continue maskering

Uit de vorige paragraaf bleek dat continue maskering een grensgeval is van forward masking, nl. voor zeer kleine Δt waarden. Wij zullen nu over een groter intensiteitsgebied dan in § 3.7.1 de invloed van de S/N waarde op de responsgrootte van A_{N_1} en τ_{N_1} nagaan. De invloed van de S/N waarde blijkt sterk afhankelijk te zijn van de herhalingsfrequentie der teststimulus d.w.z. van de mate van adaptatie. Voor een ISI van 32 msec. is in fig. 3.34 de afhankelijkheid van A_{N_1} van de intensiteit der maskerende stimulus weergegeven voor een aantal teststimulusintensiteiten. Allereerst valt de afwijking in maskerend gedrag op voor stimulusintensiteiten boven 60 dB en verder het gelijk zijn der maskeerhellingen bij stimulus-intensiteiten beneden 60 dB. Dit wordt nog duidelijke gedemonstreerd door een iets andere presentatie van dezelfde gegevens. Fig. 3.35 geeft de afhankelijkheid van A_{N_1} van de stimulusintensiteit met als parameter de S/N waarde. Voor stimulusintensiteiten boven 60 dB ontstaat een duidelijke trog in de grafiekenschaar.

Ook de latentie gedraagt zich (fig. 3.36) anders boven 60 dB terwijl de breedte (fig. 3.37) een met toenemende intensiteit der maskerende stimulus hoger wordend maximum gaat vertonen rond 65 dB. Al deze gegevens wijzen er op dat maskering boven en onder 60 dB een geheel verschillend resultaat tot gevolg heeft.

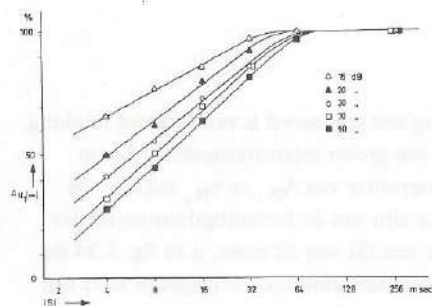
Wordt nu voor een aantal ISI-waarden grafieken gemaakt analoog aan fig. 3.35, dan treedt daarbij in het algemeen een evenwijdige verschuiving der lijnen op. Bij sterkere adaptatie is bij een bepaalde stimulusintensiteit een grotere maskering nodig om dezelfde procentuele daling van A_{N_1} ten opzichte van de ongemaskeerde waarde te veroorzaken.

Fig. 3.38 geeft de relatie tussen stimulusintensiteit en signaal-ruis verhouding voor drie ISI-waarden waarbij de A_{N_1} 20% is afgenomen ten opzichte van de ongemaskeerde waarde. Wij merken op dat een factor 4 stijging in de ISI-waarde overeenkomt met een 5dB daling voor de S/N waarde. Wij kunnen ook zeggen dat bij stijging van het ISI van 16 naar 64 msec. er 5 dB ruisintensiteit minder nodig is om een 20% daling in de A_{N_1} te krijgen.

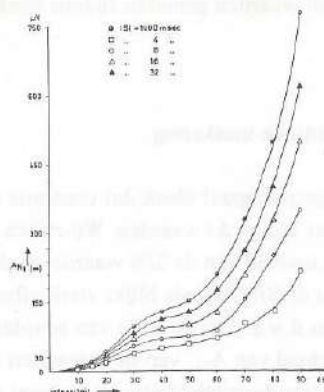
3.7.3 Backward masking

Voor de A.P. afgeleid van het ronde venster kon tot S/N waarden van -70 dB toe geen invloed van een 4 msec. na de teststimulus komende maskerende stimulus op de testrespons worden aangetoond. Dit wijst er op dat dit psychoakoestisch verschijnsel geen perifere component heeft.

Figuur 3.12.



Figuur 3.15.



Figuur 3.12.

De evenwichtswaarde van de amplitude der N_1 , $A_{N_1}(\infty)$, bij stimulering met series van 10 stimuli als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor verschillende intensiteiten.

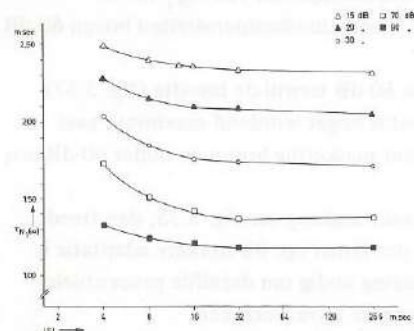
De $A_{N_1}(\infty)$ wordt bij hogere intensiteiten niet alleen sneller bereikt, de waarde ervan is bij overeenkomstig ISI ook lager dan bij geringere intensiteit. Dit komt tot uiting in de helling der $A_{N_1}(\infty)$ -ISI relatie. Bij intensiteiten in de buurt van de drempelwaarde wordt deze helling nul. De tijd waarin de ongeadapteerde waarde wordt bereikt (≈ 128 msec.) is echter weinig intensiteitsafhankelijk.

Figuur 3.13.

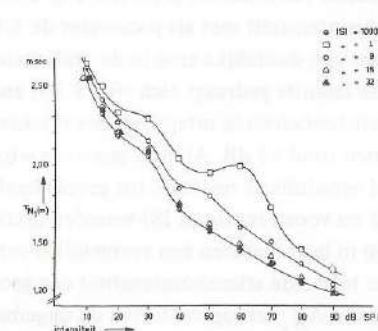
De evenwichtswaarde van de latentie der N_1 , $\tau_{N_1}(\infty)$, bij stimulering met series van 10 stimuli, als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor verschillende intensiteiten.

De τ_{N_1} heeft een intensiteitsafhankelijkheid die zich uit in een vrijwel evenwijdig verschuiven der τ_{N_1} -ISI curven bij vrijwel constant blijven van het relatieve verloop als functie van het ISI. De ongeadapteerde waarde voor $\tau_{N_1}(\infty)$ wordt sneller bereikt dan die voor $A_{N_1}(\infty)$.

Figuur 3.13.



Figuur 3.16.



Figuur 3.14.

De evenwichtswaarde der breedte van de N_1 , $\Delta_{N_1}(\infty)$, bij stimulering met series van 10 stimuli, als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor verschillende intensiteiten.

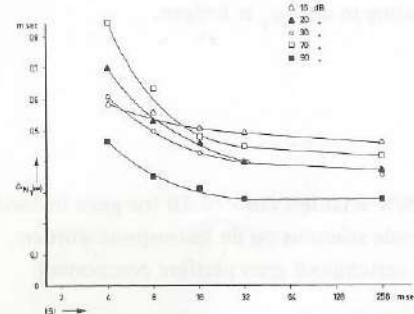
Voor lage (15 dB) en hoge intensiteiten (90 dB) is de $\Delta_{N_1}(\infty)$ afhankelijkheid van het ISI vrijwel dezelfde als voor de latentie. In het tussenliggende intensiteitsgebied treedt voor kleine ISI-waarden een afwijkend verloop op.

Figuur 3.15.

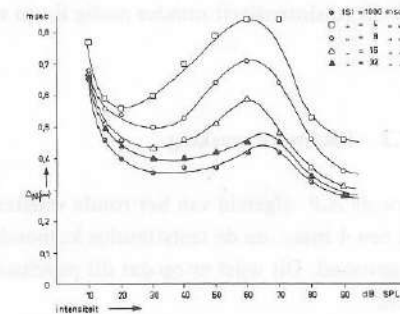
De amplitude der N_1 , A_{N_1} , als functie van de stimulusintensiteit voor verschillende interstimulusintervallen (ISI).

De gegevens uit fig. 3.12 zijn hier op andere wijze weergegeven. Nu wordt duidelijk dat de drempelwaarde nauwelijks door het ISI wordt beïnvloed. Bovendien blijkt een relatief vlak verloop rond 40 dB, in grootte toenemend met dalende ISI-waarde, op te treden.

Figuur 3.14.



Figuur 3.17.



Figuur 3.16.

De latentie der N_1 , τ_{N_1} , als functie van de stimulusintensiteit voor verschillende interstimulusintervallen (ISI).

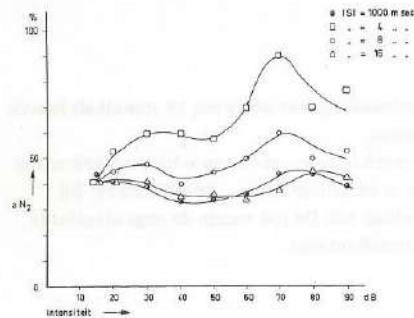
De grafiek toont dezelfde gegevens als fig. 3.13. Wij zien nu dat voor de laagste ISI-waarden een anomalie rond 60 dB SPL optreedt.

Figuur 3.17.

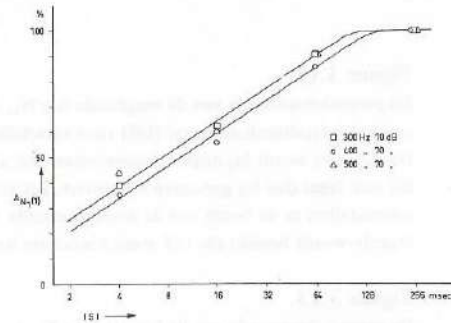
De breedte der N_1 , Δ_{N_1} , als functie van de stimulusintensiteit voor verschillende interstimulusintervallen (ISI).

Deze figuur is gebaseerd op dezelfde gegevens als fig. 3.14. Het daar reeds genoemde afwijkende gedrag als functie van de intensiteit treedt nu duidelijker naar voren. Voor $ISI=1$ sec., waarbij geen adaptatie optreedt, merken wij het relatieve maximum bij 60 dB en de sterke toename van Δ_{N_1} bij lage intensiteiten op. Het gebied rond 60 dB wordt met afnemende ISI-waarde steeds breder en hoger. Deze verbreding ontstaat vooral aan de lage intensiteitskant.

Figuur 3.18.



Figuur 3.21.

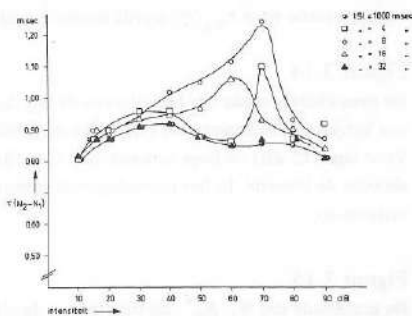


Figuur 3.18.

De amplitude verhouding tussen N_2 en N_1 , a_{N_2} , als functie van de stimulusintensiteit voor verschillende interstimulusintervallen (ISI).

De a_{N_2} kan worden gezien als een representant voor de mate van herhaald vuren van een neuron op een bepaalde stimulus.

Figuur 3.19.



Figuur 3.19.

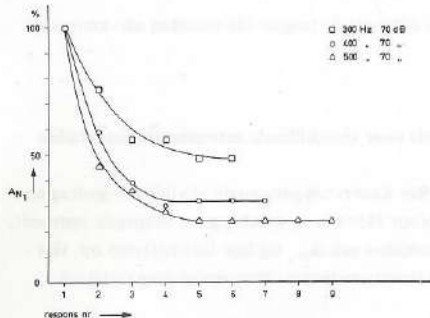
De vertraging van N_2 ten opzichte van N_1 , $\tau(N_2 - N_1)$ als functie van de stimulusintensiteit voor verschillende ISI-waarden.

Ook $\tau(N_2 - N_1)$ blijkt evenals de grootte ervan (a_{N_2}) voor grote ISI-waarden intensiteitsonafhankelijk te zijn. De waarde ervan ($\approx 0,8$ msec.) doet vermoeden dat de absoluut refractaire periode er voor verantwoordelijk is. Na de 0,8 msec. dode tijd kan het neuron weer vuren. De afwijkingen voor kleine ISI-waarden worden evenals in fig. 3.18 veroorzaakt door de sterk verbrede N_1 respons.

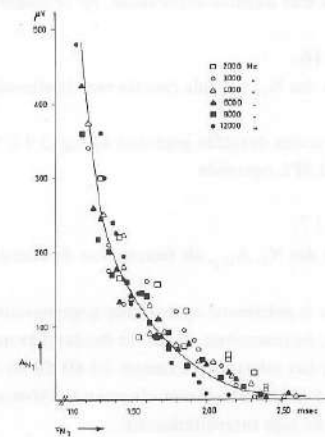
Figuur 3.20.

De amplitude der N_1 , A_{N_1} , als functie van het stimulusnummer voor enige lage frequenties. Voor deze lage frequenties is het stimulusnummer gelijk aan het periodenummer in de lange toonstoot. De A_{N_1} is afhankelijk van de ISI-waarde. Deze wordt bij lage toonfrequenties bepaald door de duur van de periode van het signaal omdat de afzonderlijke vezel actiepotentialen fase-gesynchroniseerd zijn met de sinus. Hoe hoger de toonfrequentie, des te kleiner is de periode en des te sterker de adaptatie. Dit is er ook de oorzaak van dat voor hoge stimulusfrequenties (> 2000 Hz) alleen een on-effect d.w.z. alleen een eerste respons wordt geregistreerd, ondanks het feit dat voor deze frequentie nog wel over synchronisatie met de sinus mag worden gesproken (Rose et al., 1967).

Figuur 3.20.



Figuur 3.22.



Figuur 3.21.

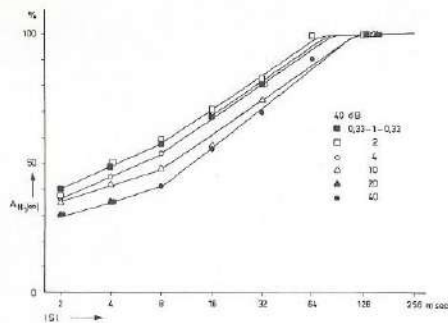
De grootte van de respons op de eerste periode, $A_{N_1(1)}$, voor enige lage frequenties, als functie van het interstimulusinterval (ISI).

De waarde van de eerste respons op de toonstoot voor lage frequentie heeft als functie van het ISI tussen de toonstoten hetzelfde gedrag als voor frequenties > 2000 Hz (vgl. fig. 3.12). De ongeadapteerde respons-waarde wordt na een ISI van 128 msec. bereikt.

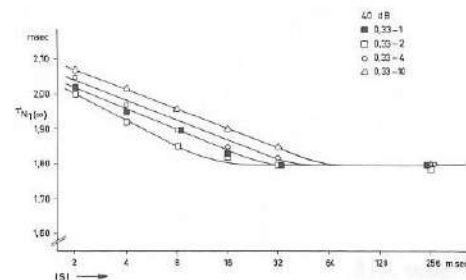
Figuur 3.22.

De amplitude-latentie relatie ($A_{N_1} - \tau_{N_1}$) voor enige frequenties boven 2000 Hz. Hoewel het adaptatiegedrag voor vrijwel alle frequenties hetzelfde is, zijn er voor lage stimulusintensiteiten toch duidelijke systematische verschillen tussen de latenties als functie van de stimulusfrequentie. Naarmate de frequentie groter wordt neemt de latentie af (bij gelijke responsamplitude). Als geheel genomen is de relatie $A_{N_1} - \tau_{N_1}$ te karakteriseren met een hyperbolische afhankelijkheid.

Figuur 3.23.



Figuur 3.26.



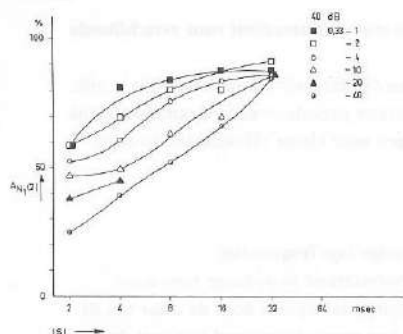
Figuur 3.23.

De amplitude der N_1 , A_{N_1} , als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor verschillende stimulusduren. De relevante tijdsparameter in adaptatie-experimenten is het ISI. Zou als tijdsparameter de stimulusherhalingsfrequentie zijn genomen, dan was geen duidelijke vergelijking tussen de diverse stimulusduren mogelijk geweest, daar dan grotere duur automatisch kleinere stimulusherhalingsfrequentie zou betekenen. Door het ISI als tijdsparameter te kiezen blijkt dat bij langere stimuli het ISI en dus de hersteltijd te kort wordt, wat resulteert in toenemende adaptatie.

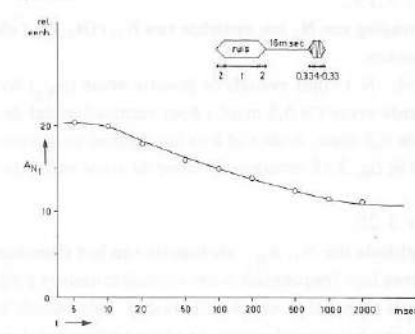
Figuur 3.24.

De grootte van de respons op de tweede stimulus, $A_{N_1}(2)$, in % van de ongeadapteerde waarde, bij stimulering met series van 10 stimuli als functie van het interstimulusinterval voor verschillende stimulusduren. De stimulusduur heeft, voornamelijk bij kleine ISI-waarden, invloed op de tijdconstante van het relaxatieproces naar de evenwichtswaarde. Het blijkt dat voor deze kleine ISI-waarden de stimulusduur sterk de $A_{N_1}(2)$ bepaalt; voor grote ISI-waarden neemt de invloed van de stimulusduur af.

Figuur 3.24.



Figuur 3.27.



Figuur 3.25.

De eindwaarde der amplitude, $A_{N_1}(\infty)$, bij stimulering met series van 10 stimuli als functie van de stimulusduur voor verschillende ISI-waarden.

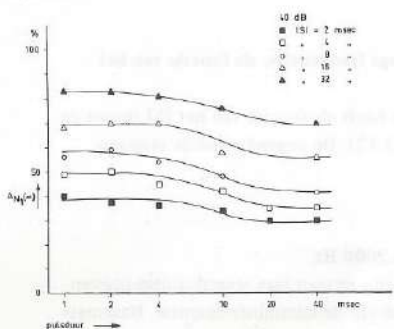
Gebruik makend van dezelfde gegevens als in fig. 3.23 is hier nog eens expliciet het verloop van de eindwaarde als functie van de stimulusduur weergegeven. De grootste variatie treedt voor alle ISI op tussen 4 en 10 msec. stimulusduur.

Figuur 3.26.

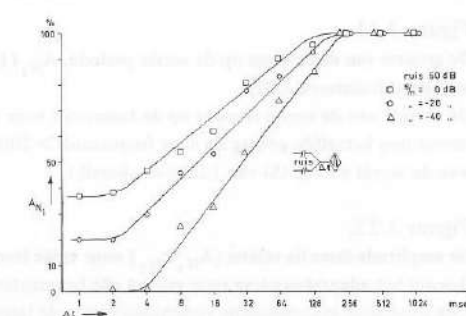
De eindwaarde van de latentie der N_1 , $\tau_{N_1}(\infty)$ bij stimulering met series van 10 stimuli als functie van het interstimulusinterval voor verschillende stimulusduren.

Het verloop der $\tau_{N_1}(\infty)$ laat de invloed op de stimulusduur op een andere wijze zien. De ongeadapteerde waarde wordt naarmate de stimulus langer duurt later bereikt, terwijl ook de latentie bij toenemende stimulusduur voor ISI-waarden kleiner dan 64 msec. toeneemt.

Figuur 3.25.



Figuur 3.28.



Figuur 3.27.

De invloed van de duur, t , der maskerende stimulus op de grootte van de respons, A_{N_1} , op een teststimulus, welke 16 msec. na het einde der maskerende stimulus wordt aangeboden.

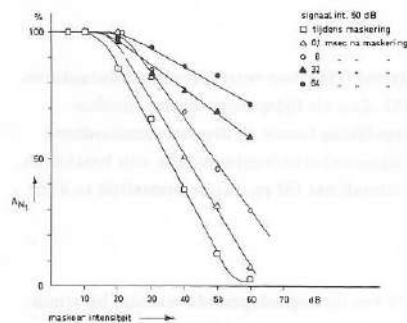
Forward masking noemt men het maskereffect dat een stimulus heeft op een volgende. (Deze zullen wij voortaan de teststimulus noemen.) De maskerende werking neemt toe met de duur van de maskerende stimulus.

Figuur 3.28.

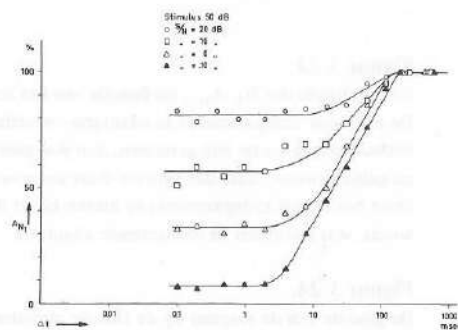
De amplitude der N_1 , A_{N_1} , in respons op een teststimulus als functie van het tijdsinterval, Δt , tussen de maskerende stimulus en de teststimulus voor enige waarden van de signaal/ruis-verhouding (S/N).

Het effect van forward masking wordt minder naarmate Δt groter wordt. Na 256 msec. treedt geen maskering meer op. De helling van het responsherstel is sterk afhankelijk van de S/N: hoe kleiner de S/N des te steiler verloopt de functie. Dit hangt samen met het feit dat de hersteltijd onafhankelijk is van de S/N en de beginwaarde ($\Delta t \rightarrow 0$) wel afhankelijk is van de S/N.

Figuur 3.29.



Figuur 3.32.



Figuur 3.29.

De amplitude der N_1 , A_{N_1} , in respons op een teststimulus als functie van de ruisintensiteit voor verschillende tijdsintervallen, Δt , tussen de ruisstimulus en de teststimulus.

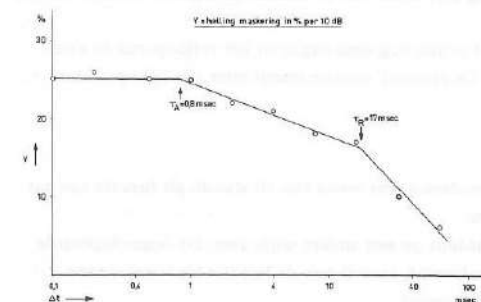
De invloed van de tijd na de ruisstimulus op de maskerende werking ervan wordt geïllustreerd door de invloed van de ruisintensiteitstoename op de responsgrootte als functie van dit interval te presenteren. In de eerste 0,1 msec. na beëindiging van de ruis treedt al een duidelijke vermindering aan maskerende werking op. Hierna verandert ook de helling.

Figuur 3.30.

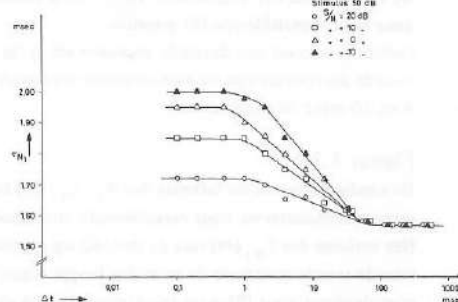
De helling der maskeercurven, Y , uitgedrukt in % afname der A_{N_1} per 10 dB ruisintensiteitstoename, als functie van het tijdsinterval tussen de ruis en de teststimulus.

De Y vertoont als functie van Δt een tweetal discontinuïteiten bij tijdsintervallen waarvan de waarden sterk een correlatie met absolute en relatief refractaire perioden suggereren.

Figuur 3.30.



Figuur 3.33.



Figuur 3.31.

De latentie der N_1 , τ_{N_1} , in respons op een teststimulus als functie van de ruisintensiteit voor verschillende tijdsintervallen, Δt , tussen de ruisstimulus en de teststimulus.

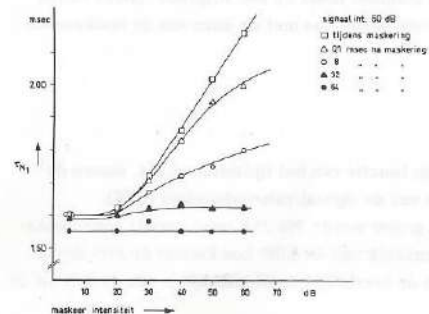
Ook de τ_{N_1} verandert bij forward masking sterk met het interval Δt , ofschoon het effect sneller verdwijnt. Na 32 msec. is nauwelijks meer van invloed te spreken. Ook nu weer valt het verschil op voor de curven tijdens de ruis en 0,1 msec. na de ruis.

Figuur 3.32.

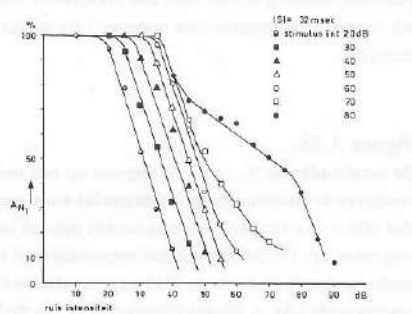
De relatie tussen de amplitude der N_1 , A_{N_1} , in respons op een teststimulus, als functie van het tijdsinterval, Δt , tussen de ruisstimulus en de teststimulus voor vier signaal/ruis-verhoudingen (S/N).

De S/N heeft bij forward masking geen invloed op de hersteltijd, dit is de tijd van het interval waarbij de ongemaskeerde waarde wordt bereikt. Ook voor intervallen tussen 0,1 en 1 msec. heeft de S/N weinig invloed wat betreft duur van het vlakke stuk. De hoogte ervan is wel S/N-afhankelijk.

Figuur 3.31.



Figuur 3.34.



Figuur 3.33.

De relatie tussen de latentie der N_1 , τ_{N_1} , in respons op een teststimulus, als functie van het tijdsinterval, Δt , tussen de ruisstimulus en de teststimulus voor vier signaal/ruis-verhoudingen (S/N).

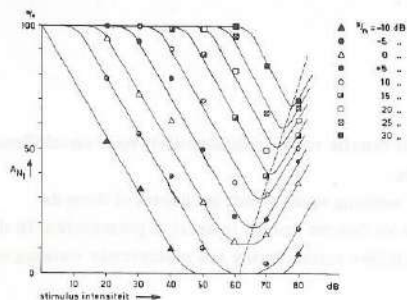
De τ_{N_1} vertoont een zelfde soort afhankelijkheid als de A_{N_1} . Er is een plateau tussen 0,1 en 1 msec. De eindwaarde is onafhankelijk van de S/N maar wordt eerder bereikt dan voor de A_{N_1} wordt gevonden.

Figuur 3.34.

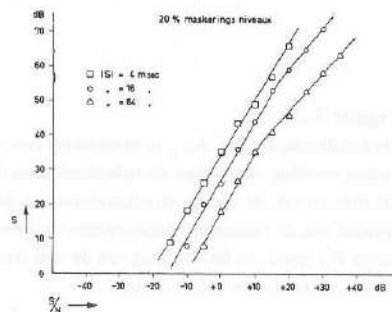
De amplitude der N_1 , A_{N_1} , als functie van de ruisintensiteit voor teststimuli van verschillende intensiteit in geval van continue masking.

De A_{N_1} vertoont niet voor alle teststimulusintensiteiten dezelfde afhankelijkheid van ruisintensiteitstoename. Bij intensiteiten van 60 dB begint er een afwijking in het maskerend effect op te treden. Extrapolatie van het laatste gedeelte der maskeercurve voor 80 dB zou inhouden dat de maskerende werking pas bij ruisintensiteiten boven 60 dB merkbaar zou worden. Er is blijkbaar een bepaald respons-gedeelte dat veel vroeger door maskeerruis wordt aangetast.

Figuur 3.35.



Figuur 3.36.



Figuur 3.35.

De amplitude der N_1 , A_{N_1} , als functie van de teststimulusintensiteit voor verschillende signaal/ruis-verhoudingen (S/N) tijdens continue maskering.

Het afwijkend gedrag der maskering voor stimulusintensiteiten boven 60 dB wordt verder geïllustreerd door een andere presentatie van fig. 3.34. Er is een gebied waar abnormale maskering begint op te treden, waarvan de grens wordt bepaald door de streeplijn in de grafiek.

Figuur 3.36.

De latentie der N_1 , τ_{N_1} , als functie van de teststimulusintensiteit voor verschillende intensiteiten van de continue maskeerruis.

Ook in de latentieafhankelijkheid zien wij boven stimulusintensiteiten van 60 dB een afwijkend gedrag optreden met betrekking tot de invloed van de maskeerruis op de testrespons.

Figuur 3.37.

De breedte der N_1 , Δ_{N_1} , als functie van de teststimulusintensiteiten voor verschillende intensiteiten van de continue maskering.

Toename der ruisintensiteit veroorzaakt een verhoging van het relatieve maximum in de Δ_{N_1} rond 60-70 dB. Het effect is vergelijkbaar met dat van ISI-afname op de Δ_{N_1} (fig. 3.17) maar de verbreding van het relatieve maximum is symmetrisch!

Figuur 3.38.

De relatie tussen die teststimulusintensiteit (S) en die signaal/ruis-verhouding (S/N) welke bij continue maskering een daling van 20% in de A_{N_1} van de testrespons veroorzaken, voor verschillende ISI-waarden. Maskering met ruis heeft meer invloed op de responsgrootte naarmate het ISI groter is. Adaptatie en maskering werken concurrerend. Bij lage teststimulusintensiteiten komt een factor 4 verandering in ISI waarde overeen met 5 dB verandering in de S/N.

Figuur 3.39.

De amplitude der N_1 , A_{N_1} , als functie van het interstimulusinterval voor verschillende signaal/ruis-verhoudingen (S/N).

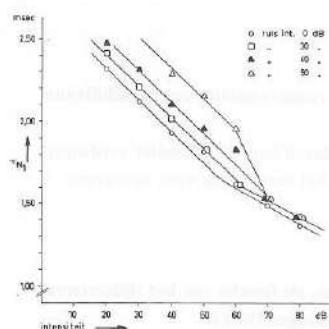
De concurrerende werking van maskering en adaptatie komt ook tot uiting als adaptatie-experimenten worden uitgevoerd tijdens maskering. Vergroting der ruisintensiteit leidt tot afname der adaptatie.

Figuur 3.40.

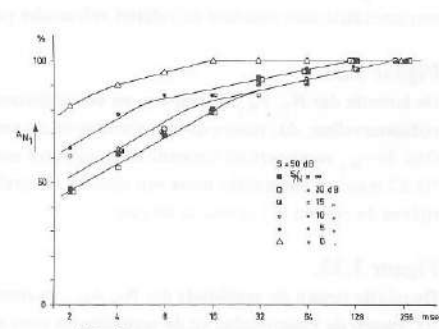
De latentie der N_1 , τ_{N_1} , als functie van het interstimulusinterval voor verschillende signaal/ruis-verhoudingen (S/N).

De latentie bereikt bij toenemende ruisintensiteit reeds bij kleinere ISI-waarden zijn ongeadapteerde waarde. D.w.z. de invloed van het ISI neemt af met afnemende S/N.

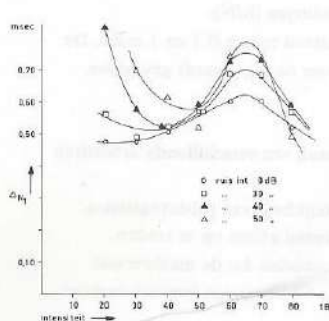
Figuur 3.38.



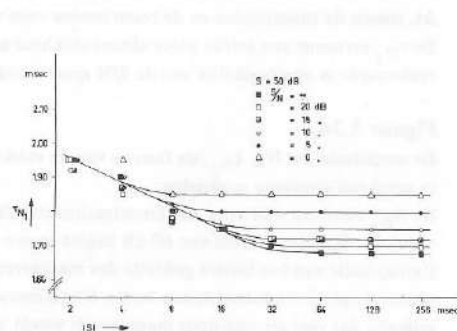
Figuur 3.39.



Figuur 3.37.



Figuur 3.40.



3.7.4 Adaptatie tijdens continue maskering

Uit § 3.7.2 bleek dat maskering meer invloed op de A.P. heeft naarmate er minder adaptatie optreedt. Adaptatie experimenten tijdens witte ruis maskering (fig. 3.39) geven een sterke afwijking van het responsgedrag te zien vergeleken met de ongeadapteerde situatie. De A_{N_1} afhankelijkheid van het ISI wordt voor toenemende ruisintensiteit sterk minder, hoewel de ongeadapteerde waarde in de meeste gevallen ook hier pas na 128 msec. wordt bereikt. De latentieafhankelijkheid van het ISI onder invloed van ruismaskering (fig. 3.40) laat zien dat bij opvoering der ruisintensiteit steeds meer 'geadapteerde' situaties worden aangetast. De verandering in de latentie als functie van het ISI wordt sterk minder bij toenemende ruisintensiteit.

3.8 Een vergelijking tussen continue maskering en adaptatie

Uit § 3.7.2 en 3.7.4 is duidelijk geworden dat maskering en adaptatie concurrerende mechanismen zijn wat betreft verkleining der A.P. amplitude en vergroting der latentie en breedte ervan. Het bleek dat de ISI waarde in zekere mate equivalent was aan de S/N waarde. Om dit verder na te gaan is een vergelijking van het maskerend vermogen van witte ruis in een situatie waarbij geen adaptatie optreedt met de ISI-afhankelijkheid zonder maskering noodzakelijk. Daartoe vergelijken wij enerzijds de helling der A_{N_1} ISI relatie (fig. 3.41) met de helling der A_{N_1} ruisintensiteits afhankelijkheid (fig. 3.42) voor een aantal stimulusintensiteiten en anderzijds de afhankelijkheid van τ_{N_1} van het ISI (fig. 3.43) met de τ_{N_1} afhankelijkheid van de ruisintensiteit (fig. 3.44).

Door nu bij een bepaalde stimulusintensiteit de waarden van het ISI en de ruisintensiteit welke een gelijke daling voor de A_{N_1} respectievelijk stijging voor de τ_{N_1} veroorzaken in grafieken uit te zetten verkrijgen wij een tweetal ruisintensiteit vs. ISI-relaties (fig. 3.45 en 3.46). De hellingen voor de relatie afgeleid uit A_{N_1} zijn ongelijk aan die afgeleid uit τ_{N_1} , zodat de beide processen, maskering en adaptatie, welke een daling der A.P. amplitude veroorzaken niet identiek kunnen zijn.

3.9 De insteltijd der maskering

Om deze te meten laten wij de teststimulus een tijdje na het begin van de maskerende stimulus komen. Wij meten in respons hierop een on-effect van zowel de maskerende stimulus als van de teststimulus. Om nu de teststimulusrespons alleen te krijgen wordt de respons op de maskerende stimulus zonder aanwezigheid van de teststimulus bepaald en deze respons wordt dan van het gecombineerde resultaat afgetrokken. Dit is toegestaan aangezien (§ 3.7.3) geen backward masking van test- op maskerende stimulus optreedt. Door als maskerende stimulus witte ruis te gebruiken treedt ook geen hinderlijke interferentie op met

de teststimulus.

Als maskerende stimulus werd een 2-200-2 ruisstoot gebruikt (tijden in msec.), de teststimulus had zoals meestal de vorm 0,33-1-0,33 met een toonfrequentie van 6000 Hz.

In fig. 3.47 is voor twee S/N waarden het verloop der daling van de testresponsamplitude getekend als functie van de tijd na het begin der ruisstimulus. Voor S/N waarden boven 0 dB wordt altijd na 2 msec. de optimale maskering bereikt. Dit is tevens het moment waarop de ruisstimulus zijn plateau waarde heeft bereikt. Voor negatieve S/N waarden wordt de optimale maskering bereikt op het moment dat de maskerende stimulus (tijdens de stijgtijd) de teststimulus in intensiteit te boven gaat. Voor een S/N = 0 dB is dit na 1½ msec. Wij kunnen daarom stellen dat de maskerende werking van witte ruis vrijwel meteen optimaal is. De insteltijd is in elk geval zeer klein (van de orde van 0,1 msec.).

3.10 De temperatuurafhankelijkheid

3.10.1 Inleiding

In § 1.1.1 is reeds beschreven dat tussen de stapesbeweging in respons op drukvariaties bij het trommelvlies en de initiatie van actiepotentialen in de zenuwvezels zich een groot aantal sterk in aard verschillende processen afspelen. Wij kunnen deze verdelen in drie groepen:

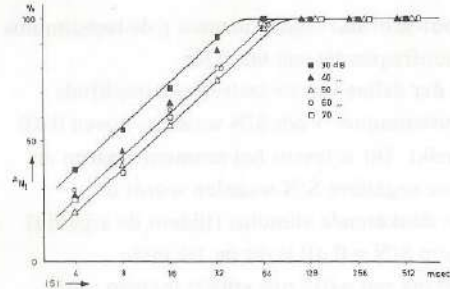
- a. De fysische processen, waaronder de basilaire membraan-beweging en de daarmee gecorreleerde beweging der haartjes van de zintuigcellen. De aard van deze processen is voornamelijk visco-elastisch.
- b. De chemische processen welke voornamelijk optreden in de haarcel-neuron synaps. Dit is een stelsel van chemische- en enzymatische reactie-evenwichten.
- c. De fysisch-chemische processen zoals de voortgeleiding van een actiepotentiaal langs een axon. De belangrijkste rol wordt hier gespeeld door de ionenconcentratie binnen en buiten de zenuwvezels en de daarbij behorende diffusieprocessen.

Een van de vraagstellingen was (§ 1.5.4): welke processen zijn verantwoordelijk voor de adaptatie en maskeringsverschijnselen in de cochlea?

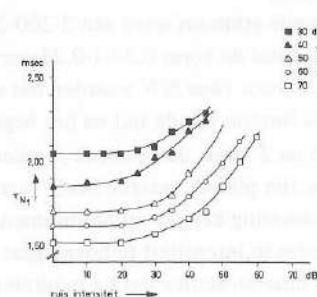
De genoemde drie groepen van mechanismen hebben een verschillende afhankelijkheid van de temperatuur, aangeduid met een temperatuurcoëfficiënt. In de fysiologie is het gebruikelijk deze coëfficiënt te berekenen over een temperatuurgebied van 10°C en deze aan te geven met Q_{10} . Dit is de waarde van de gemeten grootheid voor de laagste temperaturen gedeeld door de waarde ervan voor een 10° hogere temperatuur. Voor chemische processen wordt meestal een $Q_{10} \approx 3$ gevonden; voor fysisch-chemische processen is $Q_{10} = 1-1,5$. Deze Q_{10} 's zijn bovendien sterk van het temperatuurgebied afhankelijk (Katz en Miledi, 1965).

Wat betreft de latentie afhankelijkheid van de N_1 component van de A.P. bij cavia's geven Gannon et al. (1966) een lineaire afhankelijkheid van de temperatuur. Zij vinden tussen 28 en 38°C een $Q_{10} = 1,6$. Kahana et al. (1962) geven echter voor de N_1 latentie bij de hamster over hetzelfde temperatuurtraject een exponentiële temperatuurafhankelijkheid van

Figuur 3.41.



Figuur 3.44.



Figuur 3.41.

De amplitude der N_1 , A_{N_1} , als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor een aantal intensiteiten van de teststimulus.

Figuur 3.42.

De amplitude der N_1 , A_{N_1} , als functie van de intensiteit der continue ruis voor een aantal intensiteiten van de teststimulus.

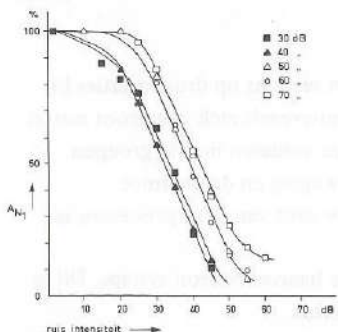
Figuur 3.43.

De latentie der N_1 , τ_{N_1} , als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor een aantal intensiteiten van de teststimulus.

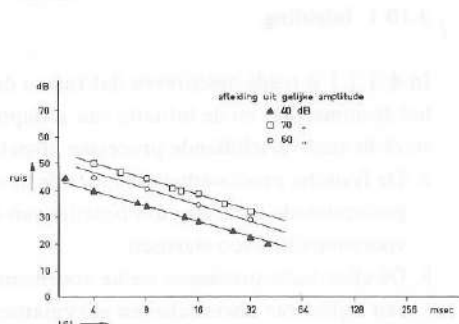
Figuur 3.44.

De latentie der N_1 , τ_{N_1} , als functie van de intensiteit der continue ruis voor een aantal intensiteiten van de teststimulus.

Figuur 3.42.



Figuur 3.45.



Figuur 3.45.

Vergelijking tussen de ruisintensiteit en het interstimulusinterval (ISI) welke een gelijke responsgrootte, A_{N_1} , voor een teststimulus van gelijke intensiteit geven.

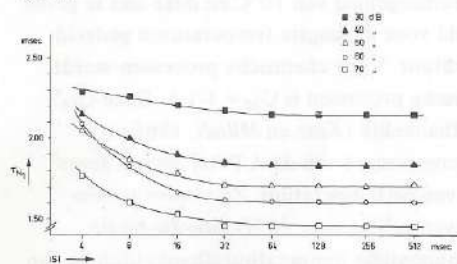
In fig. 3.41 en fig. 3.42 werd voor een aantal A_{N_1} -waarden de daarbij behorende ruis- en ISI-waarde opgezocht. Dit geeft een serie punten in het ruis-ISI diagram. De relatie blijkt voor de drie weergegeven intensiteiten lineair te zijn.

Figuur 3.46.

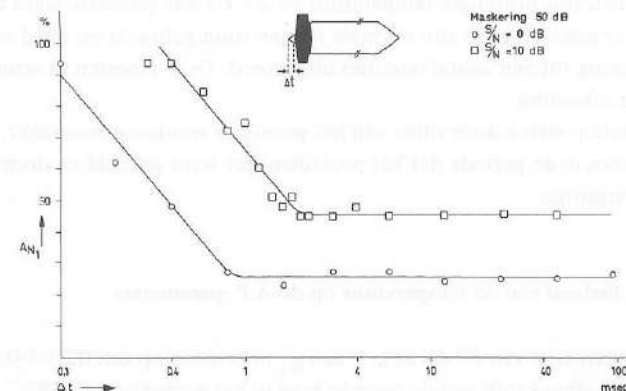
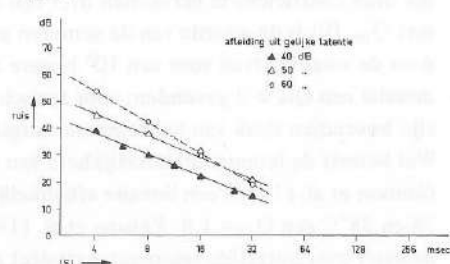
Vergelijking tussen de ruisintensiteit en het interstimulusinterval (ISI) welke een gelijke latentie, τ_{N_1} , geven voor een teststimulus van gelijke intensiteit.

In fig. 3.43 en fig. 3.44 werd voor een aantal τ_{N_1} -waarden de daarbij behorende ruis- en ISI-waarde opgezocht. Deze waarden geven een serie punten in het ruis-ISI-diagram. De verkregen hellingen zijn afhankelijk van de intensiteitswaarde verschillend, maar ze lopen bovendien anders dan die uit fig. 3.45.

Figuur 3.43.



Figuur 3.46.



Figuur 3.47.

De amplitude van de N_1 , A_{N_1} , op een teststimulus als functie van het interval, Δt , tussen het begin der ruis-stimulus en het begin der teststimulus voor twee signaal/ruis-verhoudingen.

Afhankelijk van de S/N wordt na 1 of 2 msec. de optimale maskeerwaarde bereikt. De verschillende stijgtijden van ruisstimulus (2 msec.) en teststimulus (0,33 msec.) zijn verantwoordelijk voor de S/N-afhankelijkheid.

$Q_{10} = 1,35$. Tenslotte zij nog vermeld dat voor de duur van de absolute en relatieve refractaire periode een $Q_{10} = 3$ wordt genoemd (Tasaki en Spyropoulis, 1957).

Door nu de invloed van de temperatuur op adaptatie- en maskeringsprocessen te bestuderen kan men mogelijk de aard van het verantwoordelijke proces nader bepalen.

3.10.2 De gebruikte afkoelingsprocedure

De door ons uitgevoerde experimenten bestrijken het temperatuurgebied tussen 27°C en $38,5^{\circ}\text{C}$. De temperatuur der cavia werd zowel rectaal als cochleair bepaald. De rectale temperatuurmeting geschiedde door middel van een kwikthermometer. Voor de cochleaire temperatuurbeoordeling werd een NTC-weerstand in een brugschakeling gebruikt. Experimenteel bleek de oppervlakte temperatuur der cochlea gelijk te zijn aan de temperatuur der bulla-wand. Omdat deze laatste gemakkelijker toegankelijk was werd bij het merendeel der dieren op deze plaats de 'cochleaire' temperatuur bepaald.

De gewenste temperatuursdaling werd verkregen door een bakje met ijs op de kaalgeschoren rug der cavia te plaatsen. Omdat het gebruikte narcosemiddel, urethaan, de temperatuurregulatie verstoort, zal de cavia snel afkoelen. Het bakje werd weer verwijderd als de rectale temperatuur 22°C werd. Tien minuten hierna was ook de cochleaire temperatuur constant geworden en de waarde was meestal 3°C lager dan de beginwaarde. Over een tijd van 15 minuten vertoonde de cochleaire temperatuur geen variaties groter dan $0,2^{\circ}\text{C}$, de rectale temperatuur evenwel was meestal weer een vijftal graden gestegen. Het koelproces werd nu weer herhaald, dit had tot gevolg dat de cochleaire temperatuur weer lager werd. Iedere afkoelingsperiode heeft echter een kleinere daling der cochleaire temperatuur tot gevolg. Lagere cochleaire temperaturen dan 25°C leverden een aantal hysteresis-achtige verschijnselen op met betrekking tot allerlei temperatuurafhankelijkheden.

Nadat bij de laagst bruikbare temperatuur ($\approx 27^{\circ}\text{C}$) was gemeten, werd de cavia in ongeveer $1\frac{1}{2}$ uur weer geleidelijk op zijn normale temperatuur gebracht en werd een controle meting met betrekking tot een aantal latenties uitgevoerd. Deze moesten in waarde gelijk zijn aan die vóór de afkoeling.

Spierartefacten, welke door rillen van het proefdier werden veroorzaakt, werden vermeden door te meten in de periode dat het proefdier niet werd gekoeld en door zonnig de narcosediepte te vergroten.

3.11 De invloed van de temperatuur op de A.P.-parameters

Voor een intensiteit van 50 dB SPL is de τ_{N_1} in respons op een 0,33-1-0,33 toonstoot exponentieel afhankelijk van de temperatuur in het gebied van $28-38^{\circ}\text{C}$. De Q_{10} blijkt sterk van het ISI af te hangen. De latentie neemt voor de ongeadapteerde situatie ($\text{ISI} = 512 \text{ msec.}$) toe met dalende temperatuur: $Q_{10} = 1,6 \pm 0,1$. In de geadapteerde situatie ($\text{ISI} = 2 \text{ msec.}$) is de latentie iets minder temperatuurafhankelijk, wij vonden $Q_{10} = 1,4 \pm 0,1$.

Ook de maskering speelt een rol bij de temperatuurafhankelijkheid van de τ_{N_1} . In ongemaskeerde situaties ($S/N \geq 50 \text{ dB}$; $\text{ISI} = 512 \text{ msec.}$) vinden wij weer $Q_{10} = 1,6 \pm 0,1$. Als de maskering groter wordt dan wordt de temperatuurafhankelijkheid weer minder, voor $S/N = -5 \text{ dB}$ vonden wij $Q_{10} = 1,4 \pm 0,1$.

De breedte van de N_1 neemt eveneens toe voor dalende temperatuur, de amplitude neemt af. Voor de vertraging tussen N_2 en N_1 aangegeven door $\tau(N_2 - N_1)$ vinden wij $Q_{10} = 1,8 \pm 0,3$.

3.12 De invloed van de temperatuur op de adaptatie

Deze invloed is gekwantificeerd door na te gaan:

- hoe de relaxatietijd T verandert bij pulstreinstimulering (vgl. 3.3.1),
 - hoe de helling, $a(I,1)$, van de $A_{N_1}(\infty)$ -ISI relatie verandert,
 - hoe de ISI waarde waarbij juist geen adaptatie meer optreedt van de temperatuur afhangt.
- Deze drie parameters definiëren samen met het latentieverloop als functie van het ISI (zoals beschreven in 3.11) het adaptatieproces. Bij de laagste temperatuur levert de Δ_{N_1} afhankelijkheid van het ISI nog enige additionele gegevens.

3.12.1 De nadering der evenwichtswaarde

Bij pulstreinstimulering wordt na 4 of 5 stimuli, ongeacht het ISI, een eindwaarde bereikt. De relaxatietijd T wordt dus voornamelijk door het ISI bepaald. Bij afkoeling wordt T groter. In fig. 3.48 is de T -ISI relatie getekend voor 28 en $38,5^{\circ}\text{C}$. Voor $\text{ISI} = 2 \text{ msec.}$ neemt T een factor 2 toe bij 10° temperatuurafname. Deze Q_{10} wordt bij groter wordend ISI minder om bij ISI waarden $\geq 32 \text{ msec.}$ gelijk aan 1 te worden. Voor $\text{ISI} = 2 \text{ msec.}$ is T een lineaire functie van de temperatuur over het beschreven temperatuurgebied.

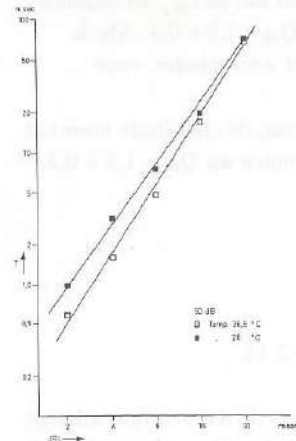
De τ_{N_1} blijft via een exponentiële kromme naar zijn evenwichtswaarde toelopen bij afkoeling. Het verschil tussen $\tau_{N_1}(1)$ en $\tau_{N_1}(\infty)$ wordt echter bij lagere temperatuur steeds kleiner om bij 27°C geheel te verdwijnen. De Δ_{N_1} evenwel blijft ook bij deze lage temperatuur nog toenemen bij sterker wordende adaptatie, zij het in geringere mate dan bij hogere temperatuur.

3.12.2 Het gedrag der evenwichtswaarde

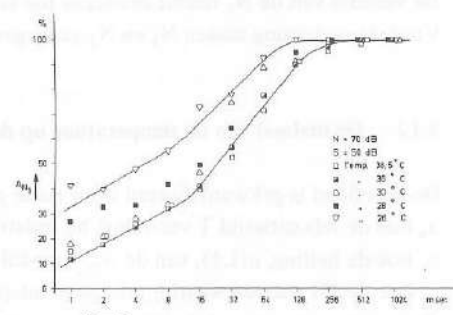
Daling der temperatuur heeft een, enigszins in grootte wisselende, doch duidelijke invloed op $A_{N_1}(\infty)$ als functie van het ISI. Fig. 3.49 toont deze relatie voor een aantal temperaturen. Voor de uiterste waarden van het temperatuurinterval zijn bovendien de standaardafwijkingen van het gemiddelde gegeven. De $a(I,1)$ neemt met een factor 1,3 af per 10° temperatuurdaling. De ISI waarde waarbij geen adaptatie meer optreedt verandert niet significant over dit temperatuurtraject.

De eindwaarden $\tau_{N_1}(\infty)$ (zie fig. 3.50) en $\Delta_{N_1}(\infty)$ gaan bij lagere temperatuur steeds minder van het ISI afhangen.

Figuur 3.48.



Figuur 3.51.



Figuur 3.48.

De tijdconstante, T , van de exponentiële nadering der evenwichtswaarde der N_1 -parameters bij stimulering met series van 10 toonstootjes als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor twee verschillende temperaturen.

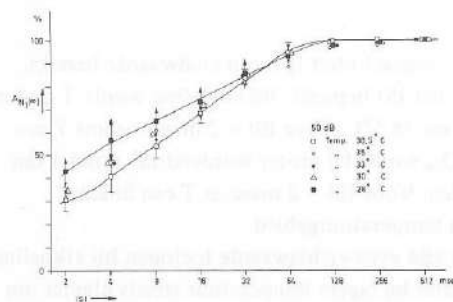
De cochleaire temperatuur beïnvloedt de tijdconstante van de exponentiële nadering tot de evenwichtswaarde. De invloed is groter naarmate het ISI kleiner is.

Figuur 3.49.

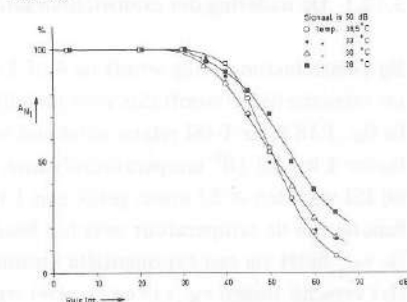
De eindwaarde, $A_{N_1}(\infty)$, van de exponentiële nadering bij stimulering met series van 10 toonstootjes als functie van het ISI voor een aantal temperaturen.

Ook de bereikte eindwaarde is temperatuurafhankelijk. Voor de uiterste waarde van het temperatuurgebied zijn de 2σ grenzen aangegeven. De spreiding der meetpunten neemt af naarmate men dichterbij de ongeadapteerde situatie komt.

Figuur 3.49.



Figuur 3.52.

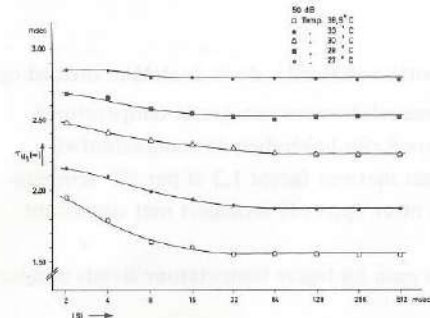


Figuur 3.50.

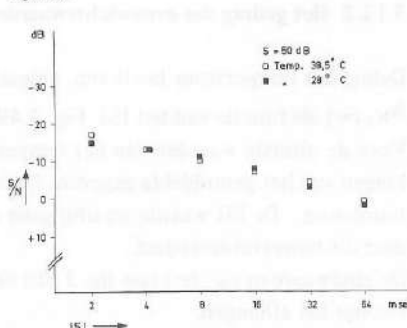
De eindwaarde der latentie, $\tau_{N_1}(\infty)$, bij stimulering met series van 10 toonstootjes als functie van het interstimulusinterval (ISI) voor een aantal temperaturen.

De waarde van τ_{N_1} is sterk temperatuurafhankelijk. Er is echter enige invloed van het ISI op de temperatuurcoëfficiënt. Voor $ISI=2$ msec. vindt men $Q_{10} = 1,4 \pm 0,1$ en voor $ISI=51,2$ msec. $Q_{10} = 1,6 \pm 0,1$.

Figuur 3.50.



Figuur 3.53.



Figuur 3.51.

De amplitude der N_1 , A_{N_1} , in respons op een teststimulus als functie van het interval, Δt , tussen de ruisstimulus en de teststimulus voor een aantal temperaturen.

Forward masking vertoont hetzelfde temperatuurafhankelijke gedrag als adaptatie (vgl. fig. 3.49). De hersteltijd wordt nauwelijks door de temperatuur beïnvloed. Het maskerend effect wordt minder bij lagere temperatuur.

Figuur 3.52.

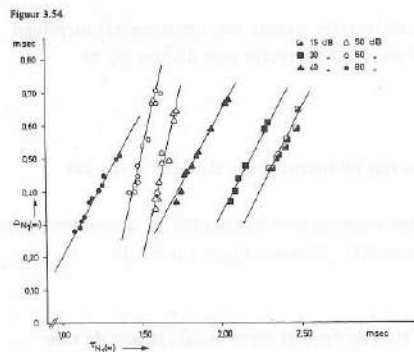
De amplitude der N_1 , A_{N_1} , in respons op een teststimulus als functie van de intensiteit der continue maskeer-ruis voor een aantal temperaturen.

Het maskerend effect van witte ruis neemt af bij dalende temperatuur.

Figuur 3.53.

Een vergelijking tussen de signaal/ruis-verhouding en het interstimulusinterval welke gelijke responsamplitudes tot gevolg hebben voor twee temperaturen.

Op dezelfde wijze als bij fig. 3.45 beschreven is hier voor twee temperaturen de relatie tussen S/N en ISI bepaald. Deze relatie wordt nauwelijks door de temperatuur beïnvloed. Dit wijst er op dat de temperatuurcoëfficiënten van adaptatie- en maskeringsproces gelijk zullen zijn.



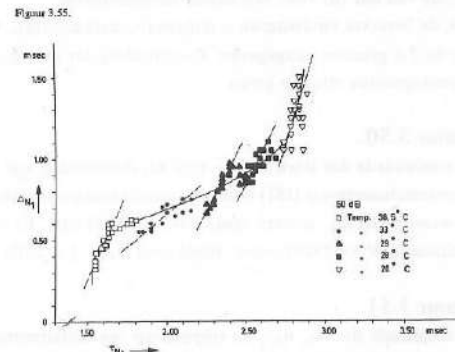
Figuur 3.54.

De relatie tussen de breedte, Δ_{N_1} , en de latentie, τ_{N_1} , van de N_1 voor een aantal stimulusintensiteiten. Tussen het parameterpaar Δ_{N_1}, τ_{N_1} bestaat voor het gehele intensiteitsgebied een lineaire relatie van de vorm $\Delta_{N_1} = a\tau_{N_1} + b(I)$. De curven ervan worden bepaald door bij één intensiteit alle adaptatietoestanden welke bij stimulering met series van 10 stimuli optreden in dit diagram weer te geven. De helling, a , der curven blijkt met uitzondering der 50, 60 en 70 dB lijnen gelijk te zijn aan 0,9.

Figuur 3.55.

De relatie tussen de breedte, Δ_{N_1} , en de latentie, τ_{N_1} , van de N_1 in respons op stimuli van 50 dB voor een aantal temperaturen.

De temperatuur heeft een grote invloed op de helling der Δ_{N_1}, τ_{N_1} relatie. De optredende spreiding in de meetpunten neemt sterk toe met dalende temperatuur.



3.13 De invloed van de temperatuur op maskering

Of maskering nu berust op een 'line busy' effect (Teas, Eldredge en Davis, 1962) of op adaptatie (Spoor, 1965), in beide gevallen kan men een temperatuurafhankelijkheid verwachten. Het eerste proces immers kan worden teruggebracht op refractaire mechanismen (zie § 3.10) en het tweede proces, adaptatie (zie § 3.12) is reeds gebleken temperatuurafhankelijk te zijn.

3.13.1 Forward masking

Het uit de forward masking experimenten verkregen beeld (fig. 3.51) vertoont dezelfde soort temperatuurafhankelijkheid als de A_{N_1} -ISI relatie. De hersteltijd neemt bij lager wordende temperatuur zelfs iets af.

3.13.2 Continue maskering

De maskerende werking van witte ruis (fig. 3.52) begint onafhankelijk van de temperatuur bij dezelfde S/N waarde merkbaar te worden. Voor een gelijke % afname der A_{N_1} is bij 28°C een grotere intensiteit van de maskerende stimulus nodig dan bij 38,5°C: $Q_{10} = 1,4$. De hellingen van de maskeercurven nemen af bij dalende temperatuur. Latentie en breedte worden bij lagere temperatuur steeds minder van de S/N waarde afhankelijk.

3.14 Vergelijking van maskering en adaptatie bij twee temperaturen

Voor de twee temperaturen: 28° en 38,5°C is de relatie tussen S/N niveau en ISI, welke een gelijke relatieve grootte voor A_{N_1} geven met als referentie de responsgrootte in de ongeadapteerde, ongemaskeerde situatie, bepaald analoog aan het in § 3.8 beschrevene. Er bleek geen verschil te bestaan voor de S/N-ISI relatie bij deze twee temperaturen (fig. 3.53). Dit betekent dat de temperatuurcoëfficiënten van adaptatie- en maskeringsprocessen dezelfde waarde hebben.

3.15 De relatie tussen τ_{N_1} en Δ_{N_1} en de invloed van de temperatuur daarop

Wanneer wij de voor verschillende ISI-waarden verkregen parameterparen (τ_{N_1}, Δ_{N_1}) uitzetten in een grafiek (fig. 3.54) dan vinden wij, voor elke intensiteit afzonderlijk, een lineair verband weergegeven door:

$$\Delta_{N_1} = a\tau_{N_1} - b(I)$$

In onderstaande tabel zijn voor een aantal intensiteitswaarden de a en b weergegeven:

par. \ I	15 dB	30 dB	40 dB	50 dB	60 dB	80 dB	90 dB
a	0,9	0,9	0,9	2,1	2,1	0,9	0,9
b(I)	1,5	1,4	1,1	3,0	2,7	0,8	0,8

Er treedt een duidelijke anomalie op zowel voor a als b(I) in het gebied, waar zowel τ_{N_1} als ΔN_1 als functie van de intensiteit een duidelijke afwijking vertonen (zie fig. 3.16 en 3.17). Bekijken wij nu bij één intensiteit (50 dB) deze relatie als functie van de temperatuur en zetten wij ook hier weer de door adaptatie verkregen parameters tegen elkaar uit (fig. 3.55), dan is de eerste indruk die wij krijgen dat deze afhankelijkheid een S-vorm heeft gekregen. Door echter de punten te differentiëren naar de temperatuur, waarbij ze verkregen zijn, wordt een aantal relaties met verschillende a-waarden gevonden. Deze a-waarden hangen niet op eenvoudige wijze van de temperatuur af; de b(I)-waarden blijken eveneens temperatuur-afhankelijk te zijn. De volgende tabel geeft deze afhankelijkheden weer.

par. \ I	38,5°C	33,5°C	29,5°C	28°C	26,5°C
a	2,1	0,9	1,9	1,9	3,4
b(I)	+2,9	+1,1	+3,6	+3,9	+3,2

HOOFDSTUK IV

DISCUSSIE OVER DE MEETRESULTATEN

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk willen wij, ingedeeld volgens vier hoofdonderwerpen, de meetresultaten uit het vorige hoofdstuk interpreteren en de vragen uit hoofdstuk I indien mogelijk van een sluitend antwoord voorzien. Allereerst moet de relatie tussen de extracellulair afgeleide respons en de daarbij behorende intracellulaire actiepotentiaal verder worden geëvalueerd. Daarna kan een vergelijking plaats vinden tussen het adaptatiegedrag van één afzonderlijke vezel en dat van een gehele zenuw. De relatie tussen maskering en adaptatie zal verder worden besproken. Samen met gegevens uit de temperatuurexperimenten zal dit leiden tot de localisatie van adaptatie- en maskeringsmechanismen. Dit houdt tevens in dat de aard van deze mechanismen wordt vastgelegd.

4.2 De relatie tussen de samengestelde cochleaire actiepotentiaal en de actiepotentialen van de afzonderlijke zenuwvezels

In § 1.2.2 hebben wij de drie mogelijke vormen waarin een actiepotentiaal van één enkele zenuwvezel kan worden afgeleid besproken. Afhankelijk van de electrodeconfiguratie leidt men een mono-, di- of trifasische actiepotentiaal af. Hoe komt dit tot uiting in de afleiding van een gehele zenuw welke per definitie extracellulair geschiedt?

Fisch en Ruben (1962) hebben de samengestelde actiepotentiaal in respons op kliks afgeleid van het ronde venster en de meatus internus bij katten. De respons afgeleid uit de meatus internus begon met een positieve deflectie en vertoonde ook de verdere kenmerken van een trifasische actiepotentiaal. Daarentegen was de van het ronde venster afgeleide respons difasisch van vorm en begon dus met een negatieve deflectie (N_1). Dit volgt ook uit onze experimenten.

Teas, Eldredge en Davis (1962) menen dat ook bij intracochleaire responsafleiding door middel van de differentiële elektroden techniek de samengestelde actiepotentiaal bestaat uit difasische bijdragen der afzonderlijke zenuwvezels.

Deze difasische actiepotentiaal welke een enkele vezel bijdraagt tot de totale respons is, zoals in § 1.2.2 gegeven, evenredig met de eerste tijdsafgeleide van de intracellulaire actiepotentiaal. Voor praktische interpretaties kunnen de volgende functies, welke het verloop

der intra- en extracellulair afgeleide actiepotentialen simuleren, worden gebruikt (Rosenfalck, 1969).

Voor de intracellulaire actiepotentialen krijgen wij:

$$V_i(z) = \begin{cases} 0,179 z^3 (20-z) \exp(-0,3 z) - 60 \text{ mV} & \text{als } z \geq 0 \\ -60 & \text{als } z = 0 \end{cases}$$

waarbij $z = 0$ het initiatiepunt is, z is de afstand waarover de actiepotentialen zich uitstrekt. Door gebruik te maken van de relatie $z = u \cdot t$, waarbij u de geleidingssnelheid van de actiepotentialen in de vezel is, kan deze afstandsafhankelijkheid in een tijdsafhankelijkheid worden omgezet.

Het tijdsverloop van de difasische actiepotentialen vinden wij door differentiëren van $V_i(z)$:

$$V_i'(z) = 0,179 z^2 (60 - 10z + 0,3z^2) \exp(-0,3 z) \quad \text{voor } z \geq 0$$

en door substitutie van $z = u \cdot t$.

De geleidingssnelheid van actiepotentialen in vezels van de N VIII bedraagt volgens Ruben, Fisch en Hudson (1962) bij katten 25 ± 6 m/sec. Dit houdt in dat de a.p. in het tijdsdomein een duur heeft van 0,9 msec., waarvan de depolariserende fase dan 0,3 msec. duurt. Een gevolg hiervan is dat de breedte van $V_i'(z)$ op 1/e van de hoogte ongeveer 0,25 msec. zal bedragen, zodat de bijdrage van één a.p. tot de breedte van de A.P. (ΔN_1) in elk geval $< \Delta N_1$ is. De grotere breedte van de N_1 moet dus zijn ontstaan door fluctuaties in de tijd van initiatie der a.p.'s. Alleen voor zeer grote intensiteiten (> 90 dB) wordt ΔN_1 gelijk aan de berekende bijdrage van één afzonderlijke zenuwvezel.

Davis (1961) geeft voor de bijdrage van één vezel tot de totale A.P., afgeleid van het ronde venster, een waarde van $0,2 \mu V$ met de veronderstelling dat de toename der A_{N_1} evenredig is met het aantal actieve zenuwvezels (zie ook Teas, Eldredge en Davis, 1962). Dit impliceert dat voor een A_{N_1} waarde van $1000 \mu V$ ongeveer 5000 vezels synchroon moeten vuren.

Uit onze experimenten is duidelijk gebleken dat voor intensiteiten ≤ 40 dB en ≥ 70 dB SPL de N_1 en N_2 deflecties van de A.P. zeer goed kunnen worden gerepresenteerd door Gaussische functies:

$$A(t) = \frac{A_{N_1}}{0,5 \Delta N_1 \sqrt{\pi}} \exp \left[-\frac{(t - \tau_{N_1})^2}{(0,5 \Delta N_1)^2} \right]$$

waarbij ΔN_1 de breedte is op 1/e van de waarde van A_{N_1} (zie ook § 2.4).

De relatie tussen ΔN_1 en de gebruikelijke breedte coëfficiënt σ in een Gaussische verdelingsfunctie wordt gegeven door:

$$\sigma = \frac{1}{2} \sqrt{2} \Delta N_1$$

Het feit dat de N_1 component van de A.P. breder is dan zijn samenstellende delen maakt het mogelijk om deze samenstelling als volgt weer te geven:

$$A(t) = N \int_0^t s(\tau) a(t - \tau) d\tau$$

waarin N het aantal actieve zenuwvezels is; $s(t)$ is een latentieverdelingsfunctie en $a(t)$ is de eenheidsrespons.

Deze uitdrukking zegt dat er een gewogen sommatie is over de bijdragen der afzonderlijke zenuwvezels. De bijdragen zijn alle gelijk en gesynchroniseerd met het begin der stimulus maar met een fluctuerende latentie.

Het feit dat er een gewogen sommatie wordt gemaakt impliceert statistische onafhankelijkheid der verschillende vezelbijdragen. Er mag dus geen laterale inhibitie zijn, dat wil zeggen wij sluiten de reductie in de activiteit van één neuron als resultaat van de activiteit van andere neuronen uit. Dit wordt ondersteund door analyses van Sachs (1969) met betrekking tot 'two tone inhibition'. De enige reductie in de activiteit van een neuron die is toegestaan, is dus een gevolg van zijn voorafgaande activiteit.

Er zijn twee mogelijke mechanismen voor de afname der A_{N_1} bij dalend ISI (vgl. Sørensen, 1959):

1. het aantal actieve zenuwvezels wordt minder bij afnemend ISI doordat de drempelwaarde toeneemt,
2. het aantal actieve zenuwvezels blijft gelijk maar de vuurfrequentie ervan neemt af omdat de excitatie (door de synapswerking) minder wordt.

Wij zullen nu de invloed die deze beide mechanismen hebben op de N_1 -parameters nagaan.

In het eerste geval blijft de synchronisatie tussen de afzonderlijke zenuwvezels gelijk omdat alleen het aantal actieve vezels, N , verandert en de $s(t)$ gelijk blijft. Dit heeft tot gevolg dat voor de N_1 alleen de A_{N_1} en ΔN_1 veranderen, maar τ_{N_1} dezelfde blijft. In het tweede geval geeft een verlaging van de vuurfrequentie voor elke zenuwvezel de spontane fluctuaties (membraan- en synapsruis) een grotere kans om hun rol te spelen. Een toename van de invloed der fluctuaties zal resulteren in een verbreding van de latentieverdelingsfunctie, $s(t)$, naar de kant der grotere responstijden. Omdat de fluctuaties random zijn, blijven wij toch een symmetrische $s(t)$ houden. Het resultaat is dus een verschuiving van de gemiddelde $s(t)$ waarde naar langere tijden en een verbreding der functie. Dit heeft tot gevolg dat niet alleen A_{N_1} en ΔN_1 veranderen, maar dat ook τ_{N_1} toeneemt. Deze verandering van alle drie N_1 -parameters nemen wij ook bij onze experimenten waar, zodat wij aan de tweede mogelijkheid van Sørensen de voorkeur moeten geven. Wij zullen dit in de volgende paragraaf verder kwantificeren.

4.3 De relatie tussen de adaptatie van één enkele zenuwvezel en de adaptatie van de samengestelde actiepotentialen

4.3.1 Amplitude en aantallen vuringen

In de paragrafen 1.1.2. en 1.1.3. zijn de verschillen met betrekking tot wat voor beide

systemen onder adaptatie wordt verstaan reeds genoemd. Voor één afzonderlijke vezel kan worden gekeken naar de vuurfrequentie in respons op een stapfunctie (een lange toon- of ruisstoot) of naar het aantal tijdsgesynchroniseerde vuringen per klik bij repeterende stimulering (Kiang et al., 1965). De relatie tussen beide responsen is ongeveer die van de stap- tot de sinusresponsie van een systeem. Beide meetmethoden geven dezelfde tijd-constante voor het adaptatieproces.

Afleiding van een gehele zenuw registreert het aantal tijdsgesynchroniseerde vuringen als een amplitude. De A_{N_1} is dus een maat voor het aantal tijdsgesynchroniseerde a.p.'s over de gehele zenuw genomen.

Zeer belangrijk wordt nu de vraag: Wat registreert men bij afleiding van het ronde venster? Een bijdrage van de gehele cochlea of alleen van het meest basale gedeelte?

Simmons en Beatty (1962) spreken zich duidelijk uit voor de tweede mogelijkheid. Met betrekking tot de CM is het ook zeer duidelijk. Alleen het meeste basale gedeelte (enkele millimeters) draagt bij tot de van het ronde venster afgeleide respons, omdat de CM generatoren een zéér beperkt gebied bestrijken. Tasaki, Davis en Legoux (1952) suggereerden een verzwakking voor de bijdrage van één generator van 6 dB/mm langs de cochlea.

De samengestelde actiepotentiaal evenwel wordt op een geheel andere manier opgebouwd. Er treedt geen verzwakking der a.p.'s op langs de zenuwvezels, zodat elk deel van de cochlea op gelijke wijze kan bijdragen. Dit zal ook het geval zijn als de synchronisatie met de stimulus niet te veel verschilt voor de verschillende gedeelten der cochlea. Kiang et al. (1965) geven echter vertragingen tot 4 msec voor vezels met zeer lage karakteristieke frequenties (CF's). Een vergelijking van de τ_{N_1} met de plaats van de eerste piek uit de PST-histogrammen toont aan dat alleen voor vezels met hoge CF deze tijden overeenkomen. Ook dit wijst dus op een bijdrage tot de N_1 door voornamelijk basaal liggende vezels.

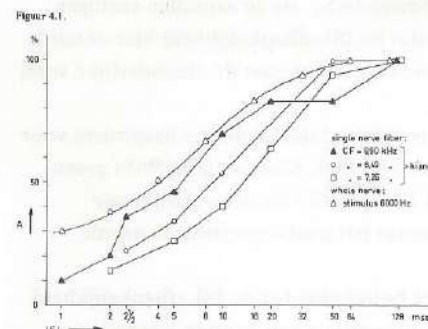
We moeten echter niet vergeten, dat de N_1 , doordat deze is opgebouwd uit difasische bijdragen der afzonderlijke vezels, zijn maximum heeft op het moment waar in de depolariserende fase van de intracellulaire actiepotentiaal (welke monofasisch is) de helling van teken omkeert. Dit houdt in, dat de latentie van N_1 altijd 0,10-0,15 msec korter is dan die van de corresponderende a.p.'s.

Beschadiging van zowel binnenste als buitenste haarcellen basaal tot 5 kHz laten echter geen toename der latentie zien voor de N_1 afgeleid van het ronde venster in respons op kliks bij katten (Kiang, Moxon en Levine, 1969).

Uit deze gegevens kunnen wij concluderen dat de bijdrage uit het basale gedeelte der cochlea kwantitatief belangrijker is voor de samenstelling van de N_1 dan responses uit meer apicaal gelegen gedeelten. Uit deze gedeelten kunnen echter aan het ronde venster bepaald wel bijdragen worden geregistreerd als de stimulus zodanig gekozen wordt dat een beperkt gebied der cochlea wordt geëxciteerd (vergelijk Deatherage, Eldredge en Davis, 1959).

Omdat de door ons gebruikte stimulusfrequentie meestal 6 kHz was, zullen we als vergelijkingsmateriaal betreffende de adaptatie van afzonderlijke zenuwvezels eenheden nemen met een hoge CF.

Zie de resultaten zoals weergegeven in fig. 4.1 waarbij zijn uitgezet de A_{N_1} -ISI voor korte



Figuur 4.1.

Het fractionele aantal tijdsgesynchroniseerde vuringen per stimulus voor 3 zenuwvezels met hoge karakteristieke frequentie (CF) in vergelijking met de A_{N_1} voor een gehele zenuwactiepotentiaal als functie van het interstimulusinterval.

Het aantal vuringen is in deze grafiek relatief weergegeven ten opzichte van de ongeadapteerde waarde. De grote spreiding voor de vezels onderling valt op. Het adaptief gedrag der vezels in respons op kliks is sterker dan dat voor de zenuw als geheel in respons op toonstootjes.

Figuur 4.2.

Een vergelijking tussen het gemiddelde fractionele aantal vuringen voor drie vezels, de relatieve amplitude der gehele zenuw AP bij de kat en de relatieve amplitude der gehele zenuw AP bij de cavia als functie van het interstimulusinterval.

Het gemiddelde gedrag der 3 vezels uit fig. 4.1 vertoont reeds een gelijkmatig verloop als functie van het ISI. De overeenkomst tussen het adaptief gedrag der klikresponsies bij de kat ($\blacktriangle$ - $\blacktriangle$) en bij de cavia ($\circ$ - $\circ$) is goed. Kliks ($\circ$ - $\circ$) geven voor de cavia een sterkere adaptatie dan korte toonstootjes ($\triangle$ - $\triangle$).

toonstootjes en ook het aantal tijdsgesynchroniseerde vuringen per klik tegen het ISI voor 3 vezels met hoge CF (uit Kiang et al., 1965). Hier zijn de ongeadapteerde responsamplitude respectievelijk het ongeadapteerde vuringen aantal als 100% gesteld. De grote variabiliteit in het verloop der afzonderlijke vezelcurven valt op. Het gemiddelde gedrag van deze drie vezels levert reeds veel beter vergelijkingsmateriaal (fig. 4.2.).

Uit deze figuur 4.2 komen een aantal gegevens die kunnen dienen voor een vergelijking tussen een groot aantal variabelen.

1. Wij vergelijken de N_1 voor kliks afgeleid van het ronde venster bij de kat (Peake, Goldstein en Kiang, 1962) met onze eigen resultaten voor kliks in cavia's (stimuli: 0,1-0,1-0,1 msec) en concluderen dat er niet van een diersoort verschil gesproken kan worden. Kat en cavia vertonen hetzelfde adaptatiegedrag.

2. Wij vergelijken de resultaten voor korte toonstootjes (0,33-1-0,33 msec; 6000 Hz) en kliks bij de cavia en merken op dat de klikresponses wat sterker afnemen bij dalend ISI. De moeilijk te vergelijken intensiteiten voor kliks en toonstootjes kunnen hier mogelijk een verklaring voor geven (vgl. fig. 3.12.)

3. Wij vergelijken de klikresultaten bij de kat voor zowel de N_1 als de aantallen vuringen voor de gemiddelde vezelwaarde en concluderen dat de ISI-afhankelijkheid hier dezelfde is. Wij mogen dus onze N_1 resultaten voor de cavia vergelijken met de afzonderlijke vezel resultaten bij de kat.

Wij hebben in § 3.5.1. en 3.5.2. de frequentieafhankelijkheid der adaptatie besproken voor de N_1 en gevonden dat deze voor alle frequenties gelijk is. Ook Kiang et al. (1965) geven voor een viertal vezels met lage CF nl. 0,39; 0,86; 1,88 en 1,92 kHz geen afwijkende herhalingsfrequentie afhankelijkheid met betrekking tot het aantal gesynchroniseerde vuringen per klik.

Samenvattend kunnen wij zeggen dat de N_1 ook met betrekking tot de ISI afhankelijkheid als een gewogen som over de responses der afzonderlijke vezels kan worden weergegeven. In de uitdrukking voor $A(t)$ zal dus de $s(t)$ onder invloed van ISI verandering de afhankelijk variabele zijn en niet de N . Met andere woorden mogelijkheid no. 2 van Sørensen: de adaptatie van de N_1 vindt zijn oorsprong in de adaptatie der samenstellende delen, is de juiste.

4.3.2 Latentie en breedte van de N_1 in vergelijking met de plaats en breedte der eerste piek uit de PST-histogrammen voor afzonderlijke zenuwvezels

De resultaten van Kiang et al. (1965) tonen aan dat de latentie van de eerste piek uit het PST-histogram voor vezels met een CF > 2 kHz ten hoogste 0,1 msec. langer wordt als de klik herhalingsfrequentie toeneemt. Voor lage en hoge stimulusintensiteiten nemen wij (fig. 3.13) waar dat de τ_{N_1} verandering in dezelfde grootte-orde ligt bij variatie van het ISI. In het tussenliggende intensiteitsgebied echter is het verloop in de τ_{N_1} als functie van het ISI veel groter. Voor 60 dB SPL bedraagt dit zelfs 0,5 msec. (zie fig. 3.16) waarbij de grootste verandering optreedt voor de lage ISI waarden. Gecombineerd met de wat grotere variatie in de ΔN_1 (zie fig. 3.17) welke bij 15 dB ongeveer 0,1 msec., bij 60 dB zelfs 0,45 msec. is geworden en bij 90 dB is teruggevallen tot 0,2 msec. wijst dit op sterk verschillende synchronisatiecondities gaande van lage naar hoge stimulusintensiteit.

Deze synchronisatie moet een spatiële oorsprong hebben, dat wil zeggen dat deze bestaat tussen verschillende vezels welke gelijktijdig worden geëxciteerd. In de PST-histogrammen van Kiang zien wij dat de stimulusintensiteit geen invloed heeft op de plaats van de pieken, wel met betrekking tot de onderlinge amplitudeverhouding ervan. Voor de N_1 echter is de stimulusintensiteitsgevoeligheid meestal veel groter dan de reactie op veranderingen in het ISI.

Nogmaals: voor zeer kleine stimulusintensiteiten en grote intensiteiten is de latentieverandering in het PST-histogram voldoende om veranderingen in de τ_{N_1} als functie van het ISI te verklaren. De stochastische fluctuaties welke voor één afzonderlijke vezel gelden (synapsruis en membraanruis, § 1.3) en waarvan de verdelingsfunctie wordt gevonden door zeer veel waarnemingen aan één vezel, volstaan voor de beschrijving van het gedrag der N_1 . Dit houdt in dat de $s(t)$ de verdelingsfuncties van de synapsruis zowel als de membraanruis in zich verenigt.

In het tussenliggende intensiteitsgebied echter blijken de ISI afhankelijke desynchronisaties die der afzonderlijke vezels verre te overtreffen. Voor voldoende hoge stimulusintensiteiten zullen fluctuaties in de postsynaptische membraan voornamelijk invloed hebben op de latentie der vuringen en weinig op het al dan niet vuren. Modelonderzoek (§ 1.4) wijst uit dat juist voor zeer hoge stimulusintensiteiten de synapsruis echter de belangrijkste functie vervult betreffende de breedte der pieken in het PST-histogram. Toch kan een combinatie hiervan niet het anomale gedrag rond 50-60 dB verklaren. Ook de in § 3.15 geïntroduceerde relatie:

$$\Delta N_1 = a\tau_{N_1} - b(I)$$

toont aan dat er rond 50-60 dB sterke afwijkingen zijn. In dit gebied is de waarde van a ongeveer 3 maal zo groot als voor de lagere en hogere intensiteiten (fig. 3.54).

Als wij aannemen dat de N_1 de vorm van $s(t)$ representeert (vgl. § 4.2) dan kunnen wij onze ($\Delta N_1, \tau_{N_1}$) resultaten vergelijken met latentieverdelingsfuncties welke voor afzonderlijke zenuwvezels zijn afgeleid. Verveen en Derksen (1965) geven de relatie tussen de standaard afwijking S en het gemiddelde M voor de latentieverdelingsfunctie van responses van afzonderlijke zenuwvezels in invertebraten. Voor lage (electrische) stimulussterkten vonden zij een S welke kwadratisch van M afhankelijk was. Voor stimulussterkten welke relatief hoog waren ten opzichte van de drempel der neuronen was S lineair afhankelijk van M . Bij al onze stimulusintensiteiten (minimaal 15 dB boven de drempel) mogen wij van een relatief hoge intensiteit spreken. Wij vinden een lineaire relatie tussen ΔN_1 en τ_{N_1} . Verveen en Derksen leidden af dat voor deze stimulusintensiteiten de latentieverdelingsfunctie een Gaussvorm had en dat

$$S = \frac{\sigma}{d} \cdot M$$

met σ en d als standaardafwijking respectievelijk gemiddelde van de vuurfrequentie vs. stimulusintensiteitscurve.

Resultaten van Kiang (1968) tonen aan dat voor cochleaire zenuwvezels σ/d ongeveer de waarde 0,15 heeft. Dit resulteert in $S = 0,15 M$. Als wij nu onze relatie tussen ΔN_1 en τ_{N_1} (zie fig. 3.54) in termen van de standaarddeviatie schrijven dan krijgen wij:

$$\begin{aligned} \sigma_{N_1} &= 0,3 \tau_{N_1} - c(I) \text{ voor lage- en hoge intensiteiten} \\ \text{en } \sigma_{N_1} &= 0,7 \tau_{N_1} - c(I) \text{ voor het intensiteitsgebied rond 50-60 dB,} \end{aligned}$$

$c(I)$ is een intensiteitsafhankelijke constante.

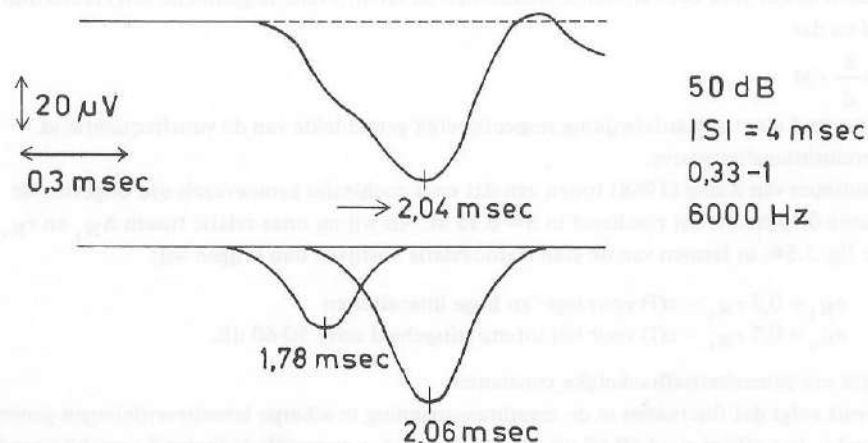
Hieruit volgt dat fluctuaties in de membraanspanning te scherpe latentieverdelingen genereren, vooral in het gebied rond 50-60 dB. De synapsruis kan mogelijk de factor 2 verschil voor het lage en hoge intensiteitsgebied voor zijn rekening nemen. Maar de brede N_1 -deflectie in het tussenliggende gebied kan daar niet door worden verklaard.

Ook deze analyse wijst op additionele asynchronisaties welke dus van spatiële oorsprong moeten zijn.

Zowel latentie als breedte van de N_1 is bovendien nog gevoelig voor de gebruikte stimulus-frequentie. Dit verschijnsel is voornamelijk merkbaar bij lage stimulusintensiteiten ≤ 40 dB. Bij ongeveer 15 dB boven de drempel treden tussen de laagste (2 kHz)- en hoogste stimulus-frequentie (12 kHz) latentieverschillen op van 0,3-0,4 msec. (vgl. fig. 3.22). Dit is in overeenstemming met resultaten van *Pestalozza en Davis* (1956). Voor intensiteiten boven 40 dB ten opzichte van de drempel is nauwelijks van enig systematisch verloop van de τ_{N_1} met de frequentie sprake. In de PST-histogrammen (*Kiang et al.*, 1965) vertonen de verschillende vezels, in respons op kliks weliswaar, als functie van hun CF weinig veranderingen in de latentie der eerste piek (voor CF's > 3 kHz). De oorzaak van het verschil in latentie bij stimulering met toonstootjes van verschillende frequentie moet dan ook waarschijnlijk worden gezocht in de eigenschappen van de stimulus (wisselende effectieve helling met veranderende frequentie).

4.3.3 De vorm van de N_1 als functie van intensiteit en ISI

Zoals wij hebben gezien kan de N_1 voor ongeadapteerde situaties worden opgevat als een enkelvoudige verdelingsfunctie. Als de ISI waarde afneemt is dit in het algemeen niet meer het geval. Fig. 4.3 toont een N_1 in respons op een serie toonstoten van 50 dB SPL met een ISI van 4 msec. aangeboden. Duidelijk is het tweetoppige karakter te zien. Op eenvoudige wijze kan deze respons worden opgesplitst in twee bijdragen, welke elk door een Gaussische verdelingsfunctie kunnen worden beschreven.



Figuur 4.3.

De opsplitsing van de N_1 -deflectie van een samengestelde actiepotentiaal in twee componenten welke beide een Gaussvorm hebben.

In het intensiteitsgebied rond 50-60 dB is de N_1 -deflectie in geadapteerde toestand een bi-modale verdeling. Het blijkt mogelijk de N_1 op te splitsen in twee Gausskrommen.

Deze opsplitsing is uitgevoerd met behulp van een generator welke drie Gaussfuncties kan genereren welke alle in amplitude, breedte en gemiddelde waarde kunnen worden gevarieerd. Door twee Gaussfuncties zo te dimensioneren dat zij opgeteld de N_1 -respons genereren en daarna de parameters der afzonderlijke functies te noteren werd het gewenste resultaat verkregen. De breedte der beide verdelingen bleek niet sterk te verschillen, doch hun gemiddelde waarden ($\equiv$ latenties) lagen ongeveer 0,3 msec. uiteen.

Als wij nu een dergelijke opsplitsing maken voor alle ISI waarden bij 50 dB dan krijgen wij een tweetal (Δ, τ) relaties:

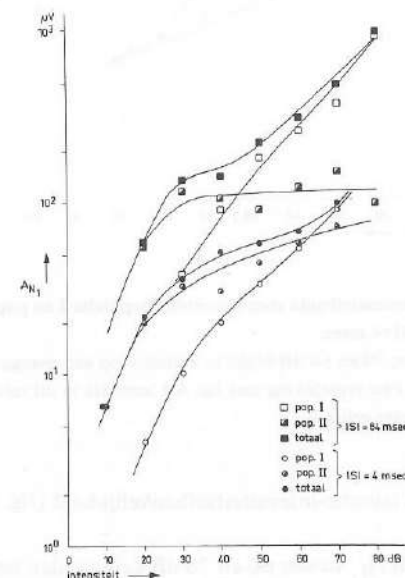
Voor populatie I welke de kortste latentie heeft:

$$\Delta_I = 0,9 \tau_I - 1,2$$

Voor populatie II welke de grotere latentie heeft:

$$\Delta_{II} = 0,9 \tau_{II} - 1,3$$

Op dezelfde wijze te werk gaande is het mogelijk voor het gehele intensiteitsgebied waarin afwijkende a -waarden optraden (50, 60 en 70 dB) enkelvoudige (Δ, τ) relaties te verkrijgen. Deze hebben allemaal dezelfde helling $a = 0,9$ en een monotoon met toenemende intensiteit dalende $b(I)$ waarde.



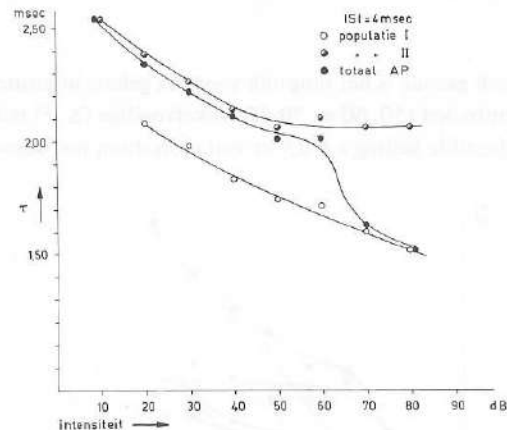
Figuur 4.4.

De amplitude der N_1 en van zijn twee samenstellende componenten (aangeduid met populatie I en populatie II) als functie van de stimulusintensiteit voor twee ISI-waarden.

De input-output karakteristieken voor de twee populaties tonen aan hoe in de A_{N_1} afhankelijkheid van de intensiteit de knik rond 40 dB ontstaat. Populatie II heeft een maximale output van ongeveer 100 μV en een 20 dB lagere drempel dan populatie I.

In fig. 4.4 is de opsplitsing, uitgevoerd voor twee ISI-waarden over het gehele intensiteitsgebied, weergegeven voor de amplitudes der beide populaties. De volgende conclusies kunnen hieruit worden getrokken:

- Populatie II heeft een drempel die ongeveer 20 dB lager is dan die voor populatie I.
- Populatie II heeft een verzadigingswaarde van ongeveer $100 \mu V$. De intensiteit waarbij deze waarde wordt bereikt hangt van het ISI af.
- Populatie I heeft een groter dynamisch bereik dan populatie II. De relatieve belangrijkheid van beide populaties in hun bijdrage tot de totale respons is afhankelijk van de stimulusintensiteit en de ISI-waarden.
- Het vlakke gedeelte in de input-output kromme voor de samengestelde respons amplitude volgt uit de verschillende aard van deze relatie voor de twee populaties afzonderlijk.



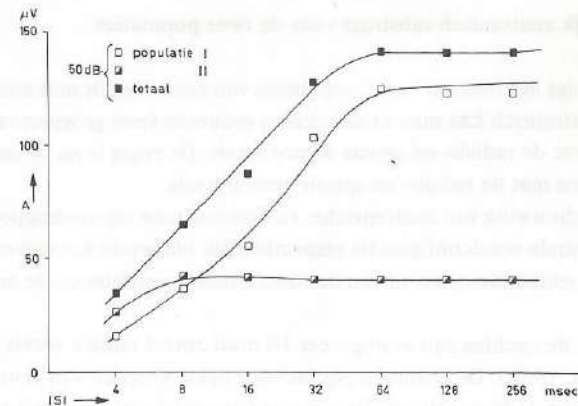
Figuur 4.5.

De latentie der N_1 en van zijn twee samenstellende componenten (populatie I en populatie II) als functie van de stimulusintensiteit voor een $ISI=4$ msec.

De optredende sprong in de τ_{N_1} tussen 70 en 60 dB blijkt te berusten op een overgang van de populatie I latentie naar de populatie II latentie. Een vergelijking met fig. 4.4 leert dat in dit intensiteitsgebied de amplitude van beide populaties ongeveer gelijk is.

Ook de op deze wijze verkregen latentie-intensiteitsafhankelijkheid (fig. 4.5) laat enige interessante dingen zien:

- De plotselinge verandering van τ_{N_1} tussen 60 en 70 dB kan worden verklaard door een overgang van populatie I naar populatie II. De bijdrage van deze twee populaties wisselt in belangrijkheid tussen 60 en 70 dB bij deze ISI waarde zoals uit fig. 4.4 volgt.
- Het verschil in latentie tussen de beide populaties bedraagt tot ongeveer 50 dB vrijwel constant 0,3 msec. Voor grotere intensiteiten wordt het verschil snel groter en neemt toe tot 0,6 msec. bij 80 dB.



Figuur 4.6.

De amplitude der N_1 en zijn twee samenstellende componenten (aangeduid met populatie I en populatie II) als functie van het interstimulusinterval voor een intensiteit van 50 dB.

Het adaptatiegedrag is voor beide populaties aanzienlijk verschillend. Populatie II is alleen van het ISI afhankelijk beneden 8 msec. Populatie I heeft dezelfde ISI-afhankelijkheid als de totale respons.

Het adaptatiegedrag der beide populaties kan worden geïllustreerd aan de hand van fig. 4.6. De amplitude van populatie II neemt pas merkbaar af als functie van het ISI voor waarden kleiner dan 8 msec. Het ISI-afhankelijke gedrag van populatie I is vrijwel gelijk aan dat van de samengestelde respons. Op grond van dit verschillend gedrag en de afhankelijkheid van de intensiteit der beide populaties (fig. 4.4) is het kleiner worden der helling in de A_{N_1} -ISI relatie verklaarbaar.

Het grote verschil in adaptief gedrag is verantwoordelijk voor de grote variaties in τ_{N_1} en Δ_{N_1} in het gebied van 50-60 dB. Bovendien treden bij lage intensiteiten grote latentieverschillen op als functie van de frequentie, terwijl dit voor hoge intensiteiten niet het geval is. Dit wijst op een sterk verschillend gedrag met betrekking tot het excitatiegebied der beide populaties.

Wij zullen de $A(t)$ moeten voorstellen door:

$$A(t) = N_I \int_0^t s_I(\tau) a(t-\tau) d\tau + N_{II} \int_0^t s_{II}(\tau) a(t-\tau) d\tau$$

waarbij N_I en N_{II} de aantallen actieve vezels zijn die bij een bepaalde populatie horen; $s_I(t)$ en $s_{II}(t)$ zijn de daarbij behorende latentieverdelingsfuncties. Er wordt verondersteld dat de eenheidsrespons voor beide populaties gelijk is.

4.3.4 Een mogelijk anatomisch substraat voor de twee populaties

Uit onze analyse volgt het bestaan van 2 populaties van zenuwvezels met sterk verschillende eigenschappen. Anatomisch kan men in de cochlea eveneens twee groepen van afferente vezels onderscheiden: de radiale- en spirale zenuwvezels. De vraag is nu of onze 2 populaties iets te maken hebben met de radiale- en spirale zenuwvezels.

Laten wij door beschouwing van anatomische- en fysiologische eigenschappen van de buitenste haarcel-spirale vezelconfiguratie respectievelijk binnenste haarcel-radiale vezelconfiguratie de mogelijke identiteit tussen de functionele populaties en de anatomische populaties nagaan.

1. In elk gebied van de cochlea zijn er ongeveer 10 maal zoveel radiale vezels als spirale vezels (*Spoendlin*, 1966). De eenheidsrespons voor beide groepen van zenuwvezels is identiek. Aangezien de N_1 -amplitude lineair met het aantal actieve vezels toeneemt (*Davis*, 1961) zal de bijdrage hiertoe der radiale vezels bij maximale excitatie ongeveer 10 maal zo groot zijn als die der spirale vezels.

Uit de in fig. 4.4 weergegeven resultaten blijkt dat populatie I bij 80 dB en ISI = 64 msec. een amplitude geeft van ongeveer 1000 μ V, terwijl populatie II ongeveer 100 μ V bijdraagt.

2. Uit metingen aan afzonderlijke zenuwvezels heeft *Kiang* (1968) bij vezels met dezelfde CF geen drempelverschillen gevonden, die groter waren dan 20 dB. Er bleek geen reden te zijn om te veronderstellen dat er twee groepen drempels zouden zijn.

Uit de fig. 4.4 blijkt dat ook in onze metingen geen groter drempelverschil dan 20 dB wordt gevonden tussen beide populaties.

3. Uit PST-histogrammen van *Kiang* et al. (1965) blijkt dat de latentie van de eerste piek ongeveer hyperbolisch van de CF afhankelijk is. Bij een bepaalde CF echter blijkt een breed gebied van mogelijke latenties te behoren. De breedte hiervan is voor CF's boven 3 kHz van de orde van 0,4 msec.*
4. Histologisch blijkt dat kanamycine-intoxicatie meer buitenste haarcellen beschadigt dan binnenste (*Kiang* et al., 1970). De van het ronde venster bij de kat afgeleide N_1 -respons op kliks vertoont dan reeds in de ongeadapteerde respons een duidelijk tweetoppig karakter (*Kiang*, 1970). Uit ons twee populatie model is dit te verklaren door een relatief geringere bijdrage der buitenste haarcellen ten opzichte van de binnenste haarcel bijdrage.
5. Histologisch blijkt dat streptomycine een sterke en tamelijk specifieke degeneratie der buitenste haarcellen veroorzaakt, terwijl de binnenste haarcellen slechts licht worden aangetast. *Stange*, *Spreng* en *Keidel* (1964) vinden dat in de input-output kromme de drempel 40 dB opschuift en de knik rond 50 dB verdwijnt. Het intensiteitsafhankelijk gedrag van populatie I neuronen kan dit geheel verklaren.

* Uit resultaten in fig. 4.5 blijkt dat het latentieverschil tussen populatie I en populatie II varieert tussen 0,3 en 0,6 msec.

6. Bij chinchilla's met traumatische lawaaibeschatiging der buitenste haarcellen vonden *Ward* en *Duvall* (1971) toch een normale gehoordrempel met conditioneringsaudiometrie. De gehoordrempel was wel verhoogd indien ook de binnenste haarcellen waren beschadigd. De buitenste haarcellen zijn echter gevoeliger dan de binnenste haarcellen voor bijna elke vorm van akoestisch trauma. Men zou verwachten dat dit correspondeert met de eerst meetbare drempelveranderingen welke optreden.

Op grond van deze zes punten zou populatie I overeen kunnen komen met het binnenste haarcel-radiale vezel complex, terwijl populatie II de representant is van de buitenste haarcellen met hun spirale innervatie. De grotere latentie der spirale vezels zou het gevolg kunnen zijn van de door *Spoendlin* (1966) gesuggereerde temporele sommatie van generatorpotentialen langs de ongemyleiniseerde dendrieteinden der spirale vezels welke veel langer zijn dan bij de radiale vezels.

Het grote verschil in adaptief gedrag der beide populaties moet zijn oorsprong hebben in de sterk verschillende innervatiemodus van de twee haarcelsystemen. Bij de buitenste haarcellen hebben wij een veelvoudige innervatie: één spirale vezel doet 3 à 4 haarcellen aan, terwijl elke haarcel door 2-3 vezels wordt verzorgd. Bij de binnenste haarcellen komen ongeveer 10-20 radiale vezels op één haarcel uit, deze vezels gaan niet naar andere haarcellen.

Adaptatie welke in de receptor zelf ontstaat, uit zich in de vuurfrequentie der vezels en in de amplitude der samengestelde actiepotentialen. Het uitvallen van één buitenste haarcel maakt voor de excitatie van een spirale vezel weinig uit, maar het uitvallen van één binnenste haarcel uit zich in het niet vuren van 10-20 radiale vezels.

4.4 De relatie tussen maskering en ISI-afhankelijkheid

4.4.1 Vergelijking van de invloed van witte ruis op samengestelde actiepotentialen en op afzonderlijke vezel actiepotentialen

Bij de bepaling van de klikresponsies van afzonderlijke zenuwvezels met en zonder de aanwezigheid van witte ruis hebben *Kiang* et al. (1965) een aantal interessante verschijnselen gevonden. Het maskerend vermogen van brede bandruis op de klikresponsies uitte zich in het interval-histogram alsof de spontane vuurfrequentie aanzienlijk toenam. In het PST-histogram nam de amplitude der eerste piek sterk af, dit in tegenstelling tot de volgende pieken. De latentie der pieken veranderde niet. Het effect van ruis intensiteitstoename bleek vergelijkbaar met dat van dalende klik-intensiteit.

De invloed van brede bandruis op de toonstootresponsies kwam tot uiting in het voornamelijk veranderen van het begin der responsies. De tijdelijk hogere vuurfrequentie aan het begin nam sterk af. Bij hoge ruisintensiteiten was de toonstootrespons in het PST-histogram alleen nog te zien als een vlak plateau boven het sterk toegenomen achtergrondniveau. De totale vuurfrequentie was lager met ruis dan zonder ruis.

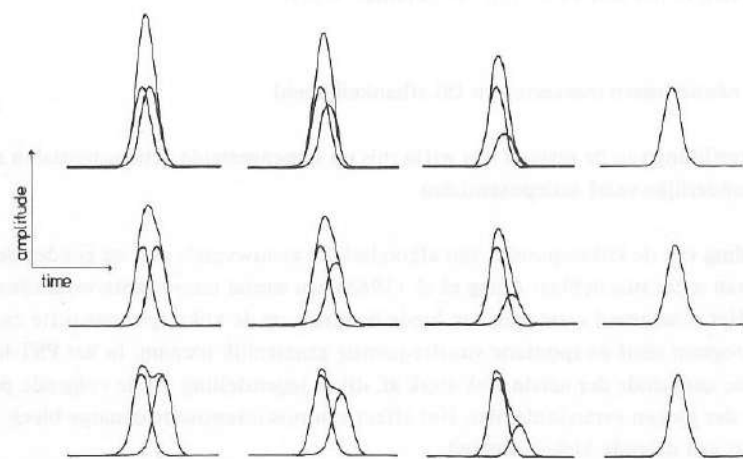
De meeste van deze verschijnselen die optreden bij de afzonderlijke vezelmetingen vinden wij

terug in het gedrag der parameters van de samengestelde actiepotentiaal. Maskering heeft des te meer invloed op de responses naarmate deze minder geadapteerd zijn (§ 3.7.4); dit is vergelijkbaar met het eerst maskeren van het begin der toonstootrespons.

Bij verhoging van de intensiteit der maskerende stimulus nemen wij een sterke daling van de ISI-afhankelijkheid waar. Dit is equivalent aan het vlak worden van de toonstootrespons van de afzonderlijke zenuwvezel bij grote maskeerintensiteiten.

In het algemeen treedt een sterke daling op van de ISI-afhankelijkheid naarmate men dichterbij de drempel komt. Vergroting van de intensiteit van de maskerende stimulus uit zich ook met betrekking tot het gedrag van de samengestelde actiepotentiaal alsof het intensiteitsniveau van de korte toonstoot daalt.

Er zijn echter een paar dingen die typerend zijn voor het gedrag der A.P. De invloed van witte ruismaskering is sterk afhankelijk van de toonstootintensiteit. Bij intensiteiten boven 60 dB begint er een sterke afname van het maskerend vermogen van witte ruis op te treden (fig. 3.3.4). Dit hangt samen met het feit dat daar een aantal afwijkingen optreedt in de A.P. die gecorreleerd zijn met het gaan overheersen der populatie I-bijdrage tot de totale respons (§ 3.7.2). Bij een N_1 samengesteld uit twee niet sterk synchrone en ook in bijdrage sterk verschillende deelpopulaties heeft afname van de bijdrage van één populatie minder invloed op de totaal amplitude dan in het geval van sterk gesynchroniseerde bijdragen (fig. 4.7). Dit kan mogelijk een verklaring geven voor de sterke hellingverandering in de A_{N_1} -ruisintensiteitsgrafiek (fig. 3.34).



Figuur 4.7.

De invloed van het maskeren van één populatie op de totale responsamplitude voor een drietal latenciesverschillen tussen de populaties.

Als de synchronisatie tussen de twee populaties goed is (bovenste rij) dan heeft het uitvallen van één populatie meer invloed op de totaal amplitude dan wanneer de synchronisatie minder is d.w.z. het modale latenciesverschil groter is (middelste en onderste rij). De relatieve amplitude afname wordt geringer.

Een tweede punt dat gekoppeld is aan de synchronisatie tussen een aantal zenuwvezels is de latentie der A.P. In tegenstelling tot de latentie der pieken in het PST-histogram bij de afzonderlijke zenuwvezelresponsies verandert de τ_{N_1} vrij sterk onder invloed van S/N afname (fig. 3.36).

Toename der maskering leidt tot een verlies van synchronisatie vanwege het grote aantal vezels dat refractair is. Dit leidt tot een toename der latentie en een sterke verbreding van de N_1 . Deze verbreding uit zich voornamelijk op twee plaatsen: bij zeer lage stimulus-intensiteiten en in het gebied tussen 50 en 80 dB ten opzichte van de drempel (fig. 3.37). De verklaring kunnen wij in beide gevallen baseren op de synchronisatieveranderingen in de beide zenuwvezelpopulaties. Bij de drempel is de synchronisatie evenredig met het aantal vezels dat in staat is direct te vuren. Dit aantal neemt af als de intensiteit van de maskerende stimulus toeneemt. Terwijl het tijdsgebied waarin de vuringen vallen niet noemenswaardig verandert (vgl. de PST-histogrammen van Kiang) neemt door afname van het aantal vuringen de A_{N_1} af.

In het gebied rond 65 dB zijn beide populaties in de totale respons ongeveer even sterk vertegenwoordigd, terwijl hun afzonderlijke latenties sterk verschillen ($\approx 0,5$ msec.). Verhoging der maskeringsintensiteit laat voor beide populaties de synchronisatie sterk afnemen en dit heeft een vrijwel verdubbeldende werking op de breedte van de totale respons. Als één populatie de andere sterk gaat overheersen dan is de totale verbreding veel geringer, resulterend in het relatieve maximum in de breedte rond 60-70 dB.

4.4.2 Maskering: adaptief of refractair mechanisme?

Het opmerkelijke feit dat de totale vuurfrequentie bij de afzonderlijke vezelmetingen in respons op toonstoten lager was met maskeerruis dan zonder ruis ontlokte aan Kiang et al. (1965) de opmerking dat maskering niet alleen kon berusten op een zgn. 'line-busy-effect' en dat adaptatie mogelijk een additionele invloed had.

Zowel uit enkele vezelmetingen als uit responses van de gehele zenuw komt naar voren dat maskering het eerst de ongeadapteerde situaties aanpakt: maskering en adaptatie zijn in feite concurrerende mechanismen (zie § 3.7.2 en 3.7.4 en Teas en Henry, 1970). Het 'line-busy-effect' betekent dat voortdurend een aantal vezels bezet wordt gehouden, zodat ze niet in staat zijn te vuren op een teststimulus tijdens de maskering.

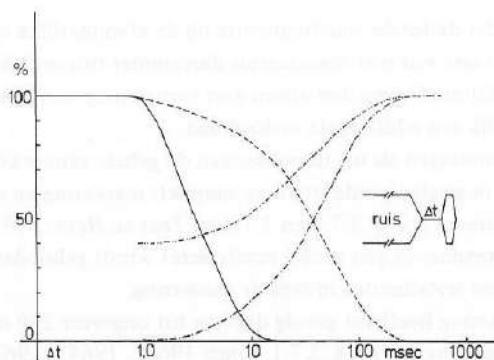
Onderbreking der maskering heeft tot gevolg dat nog tot ongeveer 250 msec. daarna een maskerende werking merkbaar is (zie § 3.7.1, Coats 1964^a, 1964^b, 1967, 1971, Spoor, 1965). Deze kan zeker niet op rekening van refractaire mechanismen worden geschreven. De nawerking der maskering is dus aanzienlijk en in tijdsduur vergelijkbaar met adaptatie, terwijl de insteltijd der maskering (§ 3.9) vrijwel nihil is.

Dit duidt erop dat tijdens maskering de refractaire mechanismen die der adaptatie verre overtreffen, terwijl na de maskering zich een ontwikkeling voordoet die tenslotte alleen op rekening der adaptatie moet worden geschreven. Deze geleidelijke overgang is beschreven in fig. 3.29. Er is een zekere maskeerhelling, gedefinieerd als een % daling in de A_{N_1} als gevolg

van een 10 dB toename in de intensiteit der maskerende stimulus. Deze helling is sterk afhankelijk van de tijd tussen het begin van de teststimulus en het eind der maskeerstimulus. In fig. 3.30 kunnen wij wat betreft deze afhankelijkheid 4 gebieden onderscheiden:

1. Tot 0,8 msec. na het einde der maskerende stimulus verandert de maskeerhelling niet en is vrijwel gelijk aan die tijdens continue maskering. Wij kunnen veilig aannemen dat het absoluut refractaire mechanisme hierbij de belangrijkste rol vervult.
2. In het gebied van 0,8-17 msec. na het beëindigen van de maskering neemt de maskeerhelling vrijwel lineair af met de logarithme van het tijdsverschil (afname 2% per 10 dB per factor 2). Dit is een gebied waar het relatief refractaire mechanisme nog een rol zou kunnen spelen.
3. In het gebied van 17-250 msec. neemt de maskeerhelling af met 6% per 10 dB per factor 2, eveneens lineair met de logarithme van het tijdsverschil. Hier moet de maskerende werking volledig op rekening der adaptatie worden geschreven.
4. Na ongeveer 250 msec. is de invloed van de maskerende stimulus te gering geworden of volledig uitgewerkt.

Uit de opsplitsing van forward masking in een drietal gebieden, waarvan er één zeker alleen aan adaptatie kan worden toegeschreven, één kwantitatief volledig vergelijkbaar is met continue maskering en het tussenliggende gebied door een combinatie van refractaire- en adaptieve mechanismen de zaak completeert, blijkt dat al deze eigenschappen zich moeten hebben opgebouwd tijdens de maskeerstimulus. In fig. 4.8 is schematisch de werkingsduur der diverse processen weergegeven.



Figuur 4.8.

De werkingsgebieden van refractaire en adaptieve mechanismen en de daaruit resulterende herstelfuncties bij forward masking voor een tweetal signaal/ruis-verhoudingen.

Zowel voor refractaire (—) als adaptieve (---) mechanismen is een exponentiële afname met de tijd na de eerste stimulus gegeven. De tijdconstanten zijn $T_R = 3$ msec. en $T_A = 30$ msec. De herstelcurve (---) is voor een $S/N = -10$ dB en (---) voor $S/N = 0$ dB zoals afgeleid uit deze twee gepostuleerde werkingstijden (vgl. fig. 3.32).

Maskering zal dus moeten worden beschreven als een verschijnsel dat een daling der A_{N_1} geeft als gevolg van zowel refractaire als adaptieve mechanismen.

Aan de andere kant zullen wij, bij wat tot nu toe als zuiver adaptieve processen werden beschreven, voor ISI waarden < 15 msec. zeer zeker ook invloed ondervinden van deze refractaire mechanismen. Deze invloed wordt des te sterker, naarmate de stimuli van langere duur worden (zie § 3.6). In fig. 3.34 zien wij daar ook een duidelijke knik in de A_{N_1} -ISI helling optreden.

Simmons en Glatke (1970) voerden zogenaamde schok-klik experimenten uit waarbij een elektrische prikkeling van de N VIII in de modiolus werd gegeven vóór de akoestische stimulus. Als het tijdsinterval tussen de schok en de klik kleiner was dan 10 msec. vertoonde de N_1 een amplitude afname en een latentietoename. Daar de elektrische stimulatie antidroom geschiedde, moet dit effect geheel op rekening van refractaire mechanismen worden geschreven. Dit wijst sterk op een pre-ganglion plaats voor de localisatie van het adaptatiemechanisme.

Resumerend:

S/N en ISI afname veroorzaken beide een daling in de A_{N_1} en een toename in de τ_{N_1} . Op grond van de verschillende S/N-ISI relaties gevonden uit amplitude en latentiemetingen (§ 3.8) moeten wij constateren dat tijdens maskering andere synchronisatiecondities optreden dan bij de ISI-afhankelijkheid. Wij hebben gezien dat beide afhankelijkheden op een combinatie van adaptatie en refractaire mechanismen berusten. Alleen treden deze bij continue maskering altijd samen op en bij de ISI afhankelijkheid slechts voor kleine ISI-waarden. Bij forward masking kunnen wij deze werkingsgebieden onderscheiden.

4.5 De localisatie en de aard van het adaptatiemechanisme

In fig. 4.9 is het perifere gehoororgaan weergegeven in een blokschema.

Er zijn 3 blokken:

- a. De mechanische structuren van het middenoor en de cochlea.
- b. Het eigenlijke transducer-gedeelte: de haarcel plus de synaps.
- c. Het a.p. genererend element: het eerste neuron.

Elk van deze blokken heeft zelfregelende eigenschappen. Voor blok a en b zijn deze alleen afhankelijk van het ingangssignaal van het blok; dit noemt men vooruitregeling. Voor blok c is de uitgang de initiator van de regeling; dit noemt men terugkoppeling. Ook in dit blok is echter vooruitregeling mogelijk.

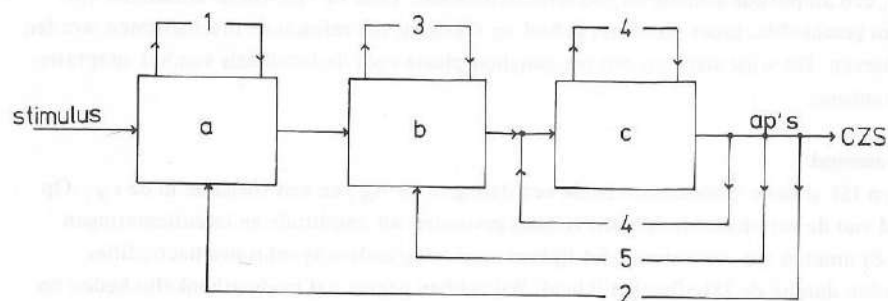
Over meer dan één blok tegelijk kunnen bovendien extra terugkoppelingen ontstaan, welke alle worden gestuurd door van de uitgang van blok c afgeleide signalen.

Burkhardt (1960) heeft op grond van soortgelijke overwegingen voor zintuigen vijf mogelijke oorzaken voor adaptatie gegeven. Het optreden van tijdsafhankelijke processen tussen in- en uitgang van het zintuig, wat resulteert in de adaptatieverschijnselen, werd gecorreleerd met

de optredende vooruitregelingen in de blokken en terugkoppelingen over de blokken. De volgende nomenclatuur werd gebruikt:

1. Dynamische stimulusvermindering
2. Controle der stimulusgrootte
3. Dynamische excitatievermindering
4. Gevoeligheidsvermindering
5. Controle der excitatie.

Wij zullen deze klassificering volgen en bij elk type argumenten geven voor het al dan niet verantwoordelijk zijn voor de adaptatieverschijnselen in het perifere gehoororgaan.



Figuur 4.9.

Blokschema van het perifere gehoororgaan.

Het perifere gehoororgaan is voor te stellen door drie blokken: a) de mechanische structuren van middenoor en cochlea, b) de haarcel plus synaps en c) het eerste neuron. In deze blokken en over deze blokken zijn regelmechanismen werkzaam welke mogelijk het adaptieve gedrag van het gehoororgaan gemeten aan de output van blok c kunnen genereren.

Dit zijn 1. regelmechanismen berustend op traagheden en inwendige wrijving in de cochlea.

2. efferente beïnvloeding van de middenoorspiertjes.
3. tijdsafhankelijke synaptische processen.
4. optredende hyperpolarisaties en refractaire mechanismen.
5. efferente beïnvloeding van de synaptische processen.

4.5.1 Dynamische stimulusvermindering (1 in fig. 4.9)

Dit kan optreden in de mechanische structuren van het zintuig ten gevolge van traagheden en inwendige wrijving. Het gevolg is dat een aangeboden stepfunctie als een min of meer geïntegreerde en daarna in de tijd verzwakte stimulus bij de eigenlijke zintuigcel aankomt. Enkele karakteristieke voorbeelden hiervoor zijn te vinden in het pacini-lichaampje (Loewenstein en Rathkamp, 1958), in rekreceptoren (Catton en Peto, 1966) en in het vestibulair systeem (de traagheid der endolymfhe) (Trincker, 1962). Mogelijke kandidaten voor deze functie in de cochlea zijn:

a. het basilaire-membraan-perilymphe systeem.

Kupperman (1968) kent hier op grond van zijn experimenten met 'condensation- en rarefactionclicks' een uitslingertijd aan toe van de orde van 4 msec. De verschijnselen waaruit dit werd afgeleid traden echter alleen op bij hogere stimulusintensiteiten (> 60 dB SPL).

b. het tectorieel membraan.

Kietz (1960) localiseert het adaptatiemechanisme in het tectorieel membraan op grond van de elastische eigenschappen ervan. Dit betekent dat alle erna komende cochleapotentiaal adaptatie moeten vertonen, dus ook de CM. Iets dergelijks is echter door ons bij afleidingen van het ronde venster nooit waargenomen. Teas en Henry (1970) echter beweren dat bij intracochleaire afleiding uit de basale winding bij ISI-waarden van ≈ 2 msec. nog slechts 70% van de amplitude bij ISI ≈ 500 msec. over is.

Een geheel ander argument tegen het gelocaliseerd zijn van adaptatieprocessen in mechanische structuren (zowel a als b) wordt gevonden door de temperatuurafhankelijkheid ervan. De door traagheden en inwendige wrijving veroorzaakte demping heeft een tijdconstante welke afhankelijk is van viscositeitscoëfficiënten en elasticiteitsmoduli. Deze grootheden hebben voor gel-achtige media (zoals het tectorieel membraan) een temperatuurafhankelijkheid van de vorm $e^{b/T}$ (Remington, 1957). Bij daling van T (absolute temperatuur) zal de tijdconstante dus iets toenemen. Dit komt dus kwalitatief overeen met wat in onze pulstrein-experimenten wordt gevonden. Het feit echter dat de Q_{10} voor de relaxatietijd afhankelijk is van het ISI en dat het 50% punt in de A_{N_1} -ISI relatie naar lagere ISI-waarden verschuift is echter niet in overeenstemming met wat op grond van dit type adaptatiemechanismen zou moeten worden gevonden.

4.5.2 Controle der stimulusgrootte (2 in fig. 4.9)

Dit is een verschijnsel waarbij langs neurale weg een tegenkoppeling ontstaat over hogere centra van het informatiekanaal met als doel het veranderen der effectieve stimulusgrootte. De pupilmotoriek bij het oog is een mooi voorbeeld van een dergelijk regelmechanisme. Een equivalente functie wordt in het gehoororgaan uitgeoefend door de beide middenoorspiertjes: M. tensor tympani en M. stapedius. (De reflexboog van de M. stapedius loopt van de cochlea via olijfkernen en nucleus facialis naar de M. stapedius.)

De latente tijd van deze reflex evenals die van de M. tensor tympani is voor de kat 6-7 msec. Deze reflexboog wordt pas geactiveerd bij stimulusintensiteiten van ≈ 80 dB. Sørensen (1959) geeft bovendien nog aan dat deze reflexboog onder narcose onwerkzaam is. Dit zou echter ook adaptatie van de CM moeten geven, hetgeen niet is waargenomen. Bovendien treedt adaptatie op bij alle intensiteiten en wordt niet beïnvloed door de narcosediepte. Daarom lijkt het niet aannemelijk dat deze oorzaak verantwoordelijk is voor de adaptatieverschijnselen.

4.5.3 Dynamische excitatievermindering (3 in fig. 4.9)

Dit verschijnsel treedt op in het eigenlijke transducer-gedeelte. Dit resulteert in een adapterende generatorpotential die, daar synaptische processen er een rol in spelen, 'quantum-eigenschappen' moet hebben (Martin, 1966).

Furukawa en Ishii (1967) hebben in de N VIII vezels bij de goudvis een generatorpotential aangetoond. Onderzoekingen van Ishii, Matsuura en Furukawa (1971) hebben bovendien het quantum-karakter ervan aan het licht gebracht. Het is dus waarschijnlijk dat ook de haarcel-neuron synaps volgens de algemene principes zal werken zoals die voornamelijk voor spierzenuwsynapsen zijn onderzocht. De temperatuurafhankelijkheid van synaptische processen (Hubbard, Llinas en Quastel, 1969) zullen wij nu vergelijken met de gevonden temperatuurafhankelijkheid voor het adaptatieproces.

De transmitterstof afgifte wordt vertraagd (Katz en Miledi, 1965) maar ook de afbraak ervan aan het postsynaptische membraan door acetylcholineësterase wordt trager. Dit resulteert in een later bereiken van een evenwichtswaarde in respons op een stepfunctie of bij repeterende stimulering. Als de Q_{10} 's voor afgifte en afbraakprocessen gelijk zijn blijft de bereikte evenwichtswaarde gelijk aan die bij hogere temperatuur. De uit de literatuur (Hubbard et al., 1969) bekende gegevens wijzen in deze richting. Deze verschijnselen nemen wij eveneens waar bij onze experimenten: de relaxatietijd T neemt bij dalende temperatuur toe, doch de eindwaarde $A_{N_1}(\infty)$ is niet zo sterk temperatuur-afhankelijk (vgl. § 3.12).

Ook de conclusie van Stange, Spreng en Keidel (1969) dat adaptatie wordt veroorzaakt door metabole processen in de haarcellen wijst op een dynamische excitatievermindering.

Op grond van deze gegevens is het mogelijk dat de adaptatieverschijnselen in het perifere gehoororgaan door dynamische excitatievermindering wordt veroorzaakt.

4.5.4 Gevoeligheidsvermindering (4 in fig. 4.9)

Dit kan zijn een vermindering in de gevoeligheid van de receptor zelf of van het a.p.-genererend mechanisme. De reactie-evenwichten bij de dynamische excitatievermindering kunnen leiden tot een verschuiving van het werkpunt en zodoende tot een schijnbaar verminderde gevoeligheid. Dit resulteert echter in een kleiner dynamisch bereik, terwijl de drempelwaarde in het algemeen gelijk blijft.

Indien de gevoeligheid van het a.p.-genererend mechanisme zelf verandert, dan is dat in het algemeen een gevolg van refractaire mechanismen. Op grond van de schok-klik experimenten van Simmons en Glatke (1970) en de uit onze forward masking experimenten afgeleide maximale werkingstijd voor deze refractaire mechanismen kan dit soort gevoeligheidsvermindering niet voor het gehele adaptatieverschijnsel verantwoordelijk zijn (zie daarvoor § 4.4.2).

Een soort vooruitregelende gevoeligheidsvermindering is het ontstaan van een hyperpolarisatie van het neuronmembraan gedurende enige tijd na initiatie van een a.p. Kupperman (1971)

noemt deze positieve napotential de oorzaak van adaptatie. De duur van deze napotential bleek echter afhankelijk van de N_1 -amplitude. Deze hyperpolarisatie valt in dezelfde categorie verschijnselen als a.p. en refractaire mechanismen. De duur van deze twee laatste verschijnselen heeft een $Q_{10} = 3$. Dit houdt in dat ook de duur van deze napotential een sterke temperatuurafhankelijkheid zal bezitten. Vanwege de directe correlatie met adaptatie moet dan bij afkoeling de ISI waarde waarbij juist geen adaptatie meer optreedt een factor 2 à 3 groter worden. Dit is in tegenspraak met onze experimentele resultaten (§ 3.12.2). Op grond hiervan kunnen wij ook de gevoeligheidsvermindering als gevolg van hyperpolarisatie uitsluiten als oorzaak voor de adaptatie in het perifere gehoororgaan.

4.5.5 Controle der excitatie (5 in fig. 4.9)

In dit geval worden veranderingen in de overdrachtsfunctie van de zintuigcel veroorzaakt door het optreden van efferente invloeden. Deze kunnen zowel pre- als postsynaptisch werken, dat wil zeggen aangrijpen bij de transmitterstof afgifte ofwel door de vorming van inhiberende postsynaptische potentialen de effectieve excitatie verminderen. Aangezien onderbreking der efferente banen (de gekruiste- en niet gekruiste olivo-cochleaire bundels) door locale anaesthesie of sectie ervan geen invloed heeft op het adaptatiegedrag lijkt het erg onwaarschijnlijk dat adaptatie van het perifere gehoororgaan door efferente mechanismen wordt veroorzaakt (zie ook § 1.5.3).

Op grond van bovenstaande beschouwingen komt alleen de dynamische excitatievermindering in aanmerking als oorzaak voor adaptatie in het perifere gehoororgaan. Dit grotendeels op chemische- en enzymatische reactie-evenwichten gebaseerde adaptatiemechanisme zal aan de hand van modelonderzoek in hoofdstuk V worden uitgewerkt.

4.6 Samenvatting van hoofdstuk IV

1. Het tijdsafhankelijk gedrag der actiepotentialen, afgeleid van de gehele zenuw, is uit de eigenschappen der afzonderlijke zenuwvezels af te leiden. Dit leidt tot het postuleren van twee zenuwvezelpopulaties welke mogelijk met de radiale- en spirale vezels mogen worden geassocieerd. Uit de stochastische eigenschappen der transmitterstof afgifte, de membraanruis en de onderlinge desynchronisatie der beide populaties is een latentieverdelingsfunctie samen te stellen welke het adaptatiegedrag kan beschrijven. Er is geen wezenlijk verschil tussen adaptatie gemeten aan de gehele zenuw en aan één neuron.
2. Maskering is op te vatten als een combinatie van refractaire- en adaptieve mechanismen. Forward masking resultaten laten een opsplitsing zien in de tijd voor de werking van het absoluut- en relatief-refractair mechanisme en het adaptief mechanisme voor het perifere gehoororgaan.
3. Op grond van temperatuurinvloeden op het ISI-afhankelijke en maskeringsafhankelijke gedrag der N_1 -parameters en de werkingsduur van het relatief-refractair mechanisme kan men concluderen dat het adaptatiemechanisme is gelocaliseerd in de haarcel-neuron-synaps.

HOOFDSTUK V

ADAPTATIEMODELLEN

5.1 Inleiding

Een der eerste mathematische beschrijvingen van adaptatieverschijnselen in het perifere gehoororgaan kwam van *McGill* en *Rosenblith* (1951). Zij beschreven de afhankelijkheid van de amplitude der N_1 in respons op de tweede klik uit een dubbel klik stimulering als functie van het tijdsinterval tussen de kliks:

$$\frac{A_{N_1}(2)}{A_{N_1}(1)} = 1 - p(I) [1 - p^*(t)]$$

Hierin is $p(I)$ de kans dat een neuron vuurt op één klik met intensiteit I ; $p^*(t)$ is een functie die de herstelkans van een neuron na vuring beschrijft. Alle adaptieve eigenschappen zitten dus in de $p^*(t)$; grotere intensiteiten geven sterkere adaptatie. *McGill* en *Rosenblith* hebben de $p^*(t)$ niet verder gespecificeerd, maar door bijvoorbeeld een functie van de vorm $1 - e^{-t/T}$ te nemen welke voldoet aan $\lim_{t \rightarrow 0} p^*(t) = 0$ en $\lim_{t \rightarrow \infty} p^*(t) = 1$ dan krijgen wij:

$$\frac{A_{N_1}(2)}{A_{N_1}(1)} = 1 - p(I) e^{-t/T}$$

Dit is een zelfde soort vergelijking als wordt gevonden voor de relatieve afgifte van transmitterstof voor 2 na elkaar gegeven depolarisaties (vgl. § 1.3.2). Dit wijst erop dat, zoals wij ook in hoofdstuk IV, hebben geconstateerd, adaptatie kan worden veroorzaakt door synaptische mechanismen.

Een theorie die ook voor synaptische processen zou kunnen gelden is de receptorbezettings-theorie van *Duyff* (1958). Evenals een soortgelijke theorie van *Ranke* (zie *Keidel*, 1961) was deze echter gemaakt om adaptatieprocessen in de retina te kunnen verklaren. In eerste instantie wordt de adaptatie daar veroorzaakt door de chemie van de rhodopsine omzetting. *Duyff* stelde de excitatie evenredig met de bezettingsgraad der receptoren, *Ranke* postuleerde een excitatie evenredig met de vormingssnelheid van een actief receptorcomplex.

In geval van hoge stimulusintensiteiten vond *Ranke*:

$$v(t) = k_1 p [1 + k_1 p / k_2 \exp(-k_1 p t)]$$

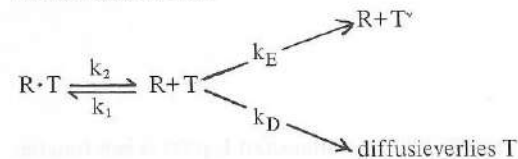
en bij lage stimulusintensiteiten:

$$v(t) = k_1 p (1 + e^{-k_2 t})$$

waarbij k_1 en k_2 reactiesnelheidsconstanten zijn van respectievelijk de vorming en afbraak van het receptorcomplex; v de vormingssnelheid en p de concentratie van een transmitterstof welke met de receptor reageert.

Dit model vertoont dus verschil in adaptatie (het tijdsafhankelijk gedrag van v) voor hoge en lage intensiteiten zowel wat betreft de eindwaarde ($t \rightarrow \infty$) als tijdsconstante. Met enige veranderingen zou dit model kunnen worden aangepast voor het perifere gehoororgaan.

Als wij het model van *Duyff en Ranke* vertalen in synapstermen dan beschrijft dit de reactie-evenwichten tussen transmitterstof, receptoren en transmitter-receptor complexen. In het overzichtsartikel van *Stevens* (1968) wordt dit reactie-evenwicht in iets algemenere termen beschreven:



Hierin staat R voor receptormolecuul, T voor transmittermolecuul, T^* is een door enzymatische destructie ontstane ineffektieve vorm van T .

Het aantal transmitterreceptorcomplexen $R \cdot T$ bepaalt de permeabiliteitsverandering die optreedt aan het postsynaptisch membraan.

Als het aantal moleculen T gelijk is aan y , het aantal moleculen R gelijk is aan z en het aantal gevormde complexen door x wordt voorgesteld, dan luiden de kinetische vergelijkingen voor bovenstaand reactiesysteem:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 y z - k_2 x$$

$$\frac{dy}{dt} = k_2 x - (k_E + k_D + k_1 z) y + a(t)$$

waarbij $a(t)$ de afgiftesnelheidsconstante is van transmitterstof T aan het presynaptisch membraan. Dit is dus een stelsel vergelijkingen dat een evenwichtsreactie beschrijft in een open systeem: de hoeveelheid T wordt steeds weer aangevuld en ook steeds weer in inactieve vorm, T^* , aan de reactie onttrokken.

Deze twee eerste orde differentiaalvergelijkingen zijn samen te vaten in één tweede orde differentiaalvergelijking:

$$\frac{d^2 x}{dt^2} + (k_E + k_D + k_1 z + k_2) \frac{dx}{dt} + (k_E + k_D) k_2 x = k_1 z a(t)$$

Deze vergelijking kan homogeen worden gemaakt voor $t > 0$ door voor $a(t)$ een $\delta(t)$ -functie te nemen. Dit is in het algemeen geoorloofd als de stimulusduur kort is. Als nu $k_E + k_D + k_1 z + k_2 = a$ en $(k_E + k_D) k_2 = b$, dan is de volgende oplossing mogelijk:

$$x(t) = c_1 e^{r_1 t} + c_2 e^{r_2 t}$$

met

$$r_1 = \frac{-a + \sqrt{a^2 - 4b}}{2} \quad \text{en} \quad r_2 = \frac{-a - \sqrt{a^2 - 4b}}{2}$$

c_1 en c_2 zijn constanten.

In het algemeen zal $|r_1| \ll |r_2|$ zodat voor $t > 1/|r_2|$ geldt dat

$$x(t) = c_1 e^{r_1 t}$$

Aangezien r_1 negatief is beschrijft dit een exponentiële nadering van het aantal transmitter-receptorcomplexen naar de evenwichtstoestand met tijdsconstante $-1/r_1$.

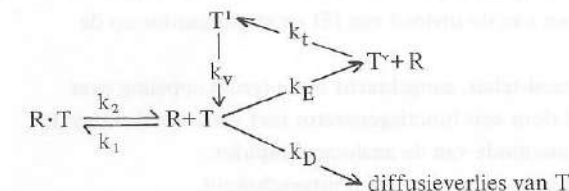
De drie beschreven tijdsafhankelijke processen zullen wij als basis gebruiken voor de nu volgende modelbestudering en voor de te ontwikkelen stochastische adaptatietheorie.

5.2 Analoo model van een adapterende synaps

5.2.1 Theorie

Door een kleine uitbreiding van het in § 5.1 gegeven reactieschema voor de synapswerking kan een adaptatieproces worden gesimuleerd dat goed overeenkomt met onze experimentele resultaten.

Het reactieschema wordt nu:



Hierbij is T' een hoeveelheid transmitterstof, gelocaliseerd in de blaasjes welke voorkomen bij het presynaptisch membraan, welke door een depolarisatie kan worden vrijgemaakt. T is de vrijgekomen hoeveelheid transmitterstof in de synaptische spleet en T^* is een inactieve vorm der transmitterstof ontstaan door enzymatische destructie ervan. R slaat op het aantal

vrije receptoren; $R \cdot T$ geeft het aantal bezette receptoren weer. Alle k 's zijn reactiesnelheidsconstanten, behalve k_v zijn ze alle inherent aan de synapswerking en niet afhankelijk van intensiteit en ISI.

Het stelsel wordt volledig beschreven door 5 eerste orde differentiaalvergelijkingen:

$$\frac{dT^1}{dt} = -k_v T^1 + k_t T^v$$

$$\frac{dT}{dt} = k_2 x + k_v T^1 - (k_1 R + k_E + k_D) T$$

$$\frac{dR}{dt} = -k_1 T R + k_2 x$$

$$\frac{dx}{dt} = k_1 T R - k_2 x$$

$$\frac{dT^v}{dt} = k_E T - k_t T^v$$

x is het aantal bezette receptorkanalen, d.w.z. het aantal transmitter-receptorcomplexen.

De begincondities zijn: $T^1(0) = 1$

$T(0) = 0$

$R(0) = 1$

5.2.2 Uitvoering

Dit stelsel differentiaalvergelijkingen hebben wij op een Systron-Donner SD 3300 Analog Computer geprogrammeerd; de realisering daarvan is weergegeven in fig. 5.1. Op deze wijze hebben wij een analoog model voor de synapswerking verkregen.

Door in dit model de depolarisatie van het presynaptisch membraan en dus de afgifte van transmitterstof periodiek te onderbreken kan de invloed van ISI en stimulusduur op de synapswerking worden bestudeerd.

Dit is uitgevoerd door middel van een reed-relais, aangebracht in de terugkoppeling over integrator # 2. Dit relais werd gestuurd door een functiegenerator met variabele duty-cycle welke gelijk werd gestart met de compute-mode van de analoog computer.

Tijdens de reset-mode werd de functiegenerator automatisch uitgeschakeld.

Het gebruik van een mechanische onderbreker heeft een paar nadelen. Het systeem is betrekkelijk traag en dit maakt een tijdschaling noodzakelijk. De depolarisatie krijgt bovendien altijd een rechthoekige vorm zodat de samenhang met de trapeziumvormige stimuli uit het experiment in vivo niet optimaal is. De functie $T(t)$, de uitgangsspanning van integrator # 5, geeft het tijdsverloop van de fractie bezette receptormoleculen aan. Het

verschil tussen $T(t)$ en $x(t)$ geeft de fractie van het aantal receptormoleculen dat nog kan worden bezet (en in een deterministisch model ook bezet wordt). Dit aantal is weer evenredig met de generatorpotential $G(t)$ welke in het postsynaptisch membraan ontstaat en hier wordt gemeten aan de uitgang van versterker # 7.

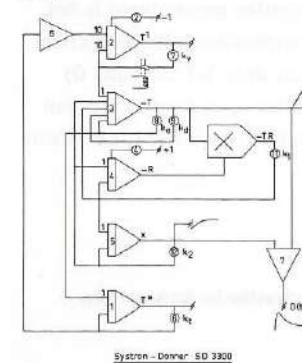
5.2.3 Resultaten

Daar de vuurfrequentie van een neuron evenredig is met $G(t)$ en A_{N_1} weer evenredig is met het aantal synchrone vuringen van een conglomeraat zenuwvezels zal ook de A_{N_1} evenredig zijn met $G(t)$.

Het gedrag van $G(t)$ als functie van het ISI en met als parameter k_v zal nu gelijk moeten zijn aan het gedrag van A_{N_1} als functie van het ISI met de stimulusintensiteit als parameter.

In fig. 5.2 is $G(t)$ uitgezet als functie van het ISI met als parameter k_v . Een vergelijking met fig. 3.12 leert iets over de samenhang tussen k_v en de stimulusintensiteit. Door een geschikte k_v waarde te kiezen kon bij vaste instelling der andere reactiesnelheidsconstanten elke curve uit fig. 3.12 worden gesimuleerd.

Figuur 5.1.



Figuur 5.1.

Programmering van de analoog computer.

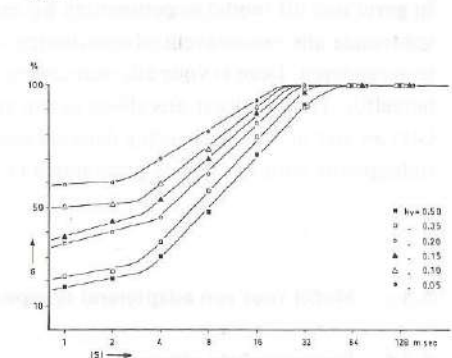
Voor een analoog computer is het programma identiek aan het bedradingsschema. De schetsjes bij de verschillende integrator- en sommatieuitgangen geven een indruk van het functieverloop tijdens de simulering. De terugkoppeling over integrator # 2 kan door middel van een reed-relais worden onderbroken en gesloten. Hiermee wordt de stimulusduur-stimulusinterval cyclus bepaald. De functie $G(t)$ aan de uitgang van versterker # 7 bepaalt de adaptatie: dit is het equivalent van de generatorpotential.

Figuur 5.2.

De gesimuleerde generatorpotential, $G(t)$, als functie van het interstimulusinterval voor verschillende waarden van potentiometer 7 (k_v).

De verschillende k_v -waarden zijn zo gekozen dat ze vergelijkbaar zijn met de intensiteitswaarden gebruikt in het dierexperiment en als weergegeven in fig. 3.12.

Figuur 5.2.



Dit bleek alleen mogelijk als de reactiesnelheidsconstanten van het model de volgende waarden hadden:

$$k_1 = 0,63 \text{ msec}^{-1}$$

$$k_2 = 0,95 \text{ msec}^{-1}$$

$$k_E = 1,80 \text{ msec}^{-1}$$

$$k_D = 0,00 \text{ msec}^{-1}$$

$$k_I = 1,40 \text{ msec}^{-1}$$

k_v kon daarbij variëren van 0 - 10,00 msec⁻¹.

Deze waarden komen in grootte-orde goed overeen met de door Stevens (1968) aangehaalde voorbeelden mits voor k_D een zéér geringe waarde wordt genomen. Dit betekent dat diffusieverlies in de cochleaire synapsen zeer gering is, dit mag worden verwacht omdat het orgaan zo gevoelig is. Dit staat in tegenstelling tot de uit de literatuur bekende gegevens over de verliezen in de wat grotere neuromusculaire synapsen in invertebraten.

Opgemerkt moet worden dat de evenwichtswaarde in het model op iets andere wijze wordt bereikt dan in vivo. Waarschijnlijk kan het verschil worden verklaard uit de verschillende stimulusvorm. Wij hebben in § 3.6 gezien dat deze de nadering der evenwichtswaarde sterk beïnvloedt.

In geval met dit model experimenten bij verlaagde temperatuur worden gesimuleerd is het voldoende alle reactiesnelheidsconstanten overeenkomstig hun temperatuurafhankelijkheid te veranderen. Deze is voor alle constanten (k_D uitgezonderd, maar deze is toch bijna 0) hetzelfde. Dit resulteert dus alleen in een veranderende tijdconstante voor de relaxatie van $G(t)$ en niet in een verandering der eindwaarde, $G(\infty)$, ervan omdat dit equivalent is met een tijdexpansie voor het gehele programma (Korn en Korn, 1964).

5.3 Model voor een adapterend synaps-zenuw-model met stochastische kenmerken

5.3.1 Experimentele uitvoering

De generatorpotential $G(t)$, gegenereerd door het synapsmodel, kan indien toegevoerd aan een gesimuleerd neuron reeksen ontladingen veroorzaken waarvan de vuurfrequentie evenredig is met $G(t)$.

Een neuronmodel dat hiervoor kan worden gebruikt is getekend in fig. 5.3. Dit is gebouwd op een Philbrick Operational Manifold voorzien van P65A operationele versterkers en 1% weerstanden en 0,1% condensatoren.

Het bestaat uit een spanningsgestuurde oscillator welke een frequentiegemoduleerde driehoekspanning genereert (uitgang P_2) en een comparatorschakeling welke hiervan een puls-breedte gemoduleerde vierkantspanning maakt (Korn, 1966). Dit signaal wordt gedifferentieerd en gelijkgericht om een serie vuringen te krijgen. Dit is het uitgangssignaal van het neuronmodel: $F(t)$.

Op twee plaatsen in dit model kan een stochastisch kenmerk worden ingevoerd:

- Vóór de integrator; dit komt fysiologisch overeen met fluctuaties in de postsynaptische membraan permeabiliteit. Dit wordt veroorzaakt door de synapsruis.
- Vóór de comparator; dit correspondeert met een variabele drempelwaarde van het neuron. Dit is de membraanruis.

Voor de synapsruis hebben wij laagdoorlaat gefilterde ruis gebruikt met een -3 dB punt van 150 Hz. In verband met de tijdschaling van het synapsmodel komt dit overeen met 3 kHz in vivo. Deze ruis werd gegenereerd door een 'Random white noise generator', fabrikaat Peekel type R230 en gefilterd met een Allison 2B filter. De ruisamplitude was 0,5 Vrms. De signaalwaarde is op dit punt 0 - 8 V.

Voor de membraanruis werd een Hewlett Packard type 3722A Pseudo Random Binary Sequence ruis generator gebruikt met dezelfde ruiskarakteristiek als voor de synapsruis en een amplitude van 0,9 Vrms. De signaalamplitude varieert hier tussen 1 en 10 V.

Het comparatorniveau was instelbaar om de vuurfrequentie en ook de spontane activiteit te kunnen regelen. Meestal werd een waarde van 8 V gebruikt. De generatorpotential $G(t)$ is maximaal 10 V (topwaarde) maar daalt vrij snel naar de eindwaarde van ≈ 1 V. De spontane activiteit van het model is gering.

De absoluut refractaire periode van het neuron bedroeg 0,8 msec. Dit is in te stellen door de versterking van de integrator en de mate van terugkoppeling over de comparator en integrator via P_4 .

5.3.2 Resultaten

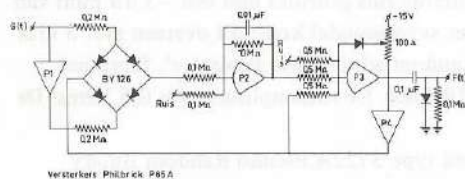
In fig. 5.4 is de relatie tussen $G(t)$ en de vuringen van het neuronmodel voor enkele k_v -waarden weergegeven (N.B. alle k_v -waarden in de grafieken zijn potentiometerwaarden, de reële waarde volgt door vermenigvuldiging met de tijdschaalfactor 20).

Het effect van synapsruis alleen bestaat in een gelijke verbreding der pieken welke op enige afstand in het PST-histogram te zien zijn ten gevolge van de refractaire periode. De onderlinge amplitude relatie tussen de pieken verandert daarbij niet, de latentie der pieken blijft gelijk.

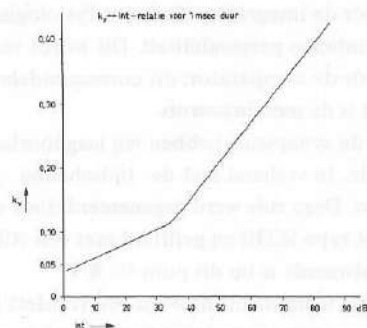
Membranruis beïnvloedt in steeds sterkere mate de opeenvolgende pieken in het histogram. Alle pieken verbreden zich, maar meer naarmate de amplitude kleiner is. Dit heeft tot gevolg dat een afnemende synchronisatie ontstaat. Voor hoge intensiteiten is de verbreding echter te gering. Een combinatie van synaps- en membranruis levert de gewenste synchronisatie condities tussen de opeenvolgende vuringen in een serie.

Door vele malen deze vuringen bij elkaar op te tellen werd het effect bereikt van éénmaal meten aan zéér veel identieke neuron modellen. Deze situatie is te vergelijken met een ronde venster afleiding in vivo. De middeling werd uitgevoerd in de PST-mode van de Average Response computer. Het model in deze vorm is dan ook een representant van het gemiddelde gedrag van een groep zenuwvezels en niet een representant voor dat van een afzonderlijke zenuwvezel.

Figuur 5.3.



Figuur 5.6.



Figuur 5.3.

Het bedradingsschema voor een neuronmodel.

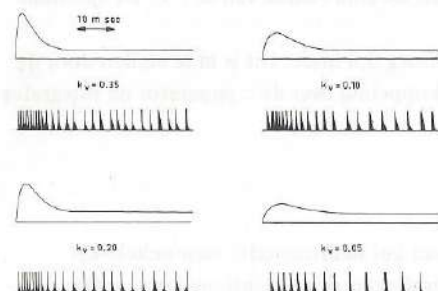
De uitgangsspanning van de gesimuleerde synaps, $G(t)$, bestuurt een spanningsgecontroleerde blok-golf-generator. Na differentiëring van deze blokspanning ontstaat hieruit een serie pulsjes welke de ap's representeren. De momentane vuurfrequentie is evenredig met de waarde van $G(t)$.

Figuur 5.4.

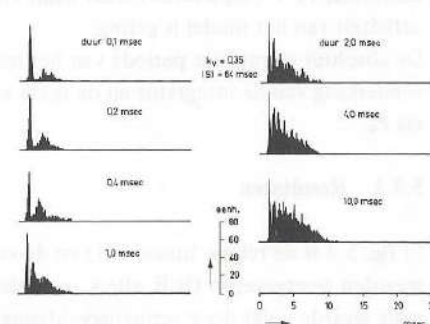
De relatie tussen de vorm van $G(t)$ en de vorm van het vuurpatroon van het neuronmodel voor enige k_v -waarden.

De generatorpotentiaal $G(t)$ adapteert door afname der amplitude de output van het neuron door afname van de vuurfrequentie.

Figuur 5.4.



Figuur 5.1.



Figuur 5.5.

Het vuurpatroon van het modelneuron in respons op een rechthoekige depolarisatie van de synaps voor een aantal k_v -waarden.

Door een gewogen sommatie over de bijdragen van vele neuronen ontstaat de actiepotentiaal van de gehele zenuw. Dit is hier gesimuleerd door vele malen aan hetzelfde modelneuron te meten. Daarom zijn de stochastische kenmerken van het model die van de gehele zenuw inclusief de ruimtelijke desynchronisaties. Deze successieve metingen zijn hier in een PST-histogram weergegeven. Sterke synchronisatie tussen de vuringen uit opeenvolgende series representeert zich in de vorming van pieken. Bij afnemende k_v -waarde, equivalent met afnemende intensiteitswaarde, neemt de synchronisatie af.

Figuur 5.6.

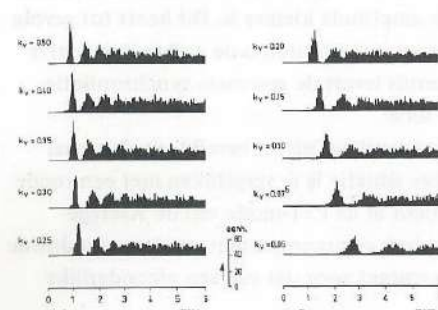
De relatie tussen de k_v -waarde in het model en de intensiteitswaarde uit het experiment in vivo.

Figuur 5.7.

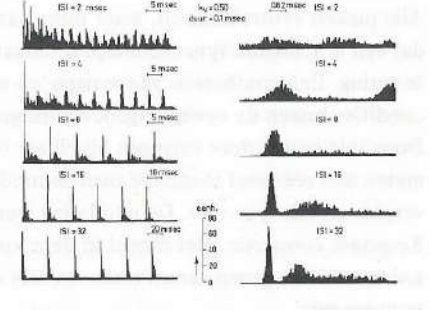
PST-histogrammen voor excitatie van het synaps-neuron model met stimuli van verschillende duur.

In dit model veroorzaakt toename van de excitatieduur een verkleining der latentie van de eerste piek. Dit is karakteristiek voor het integrerend karakter van dit neuron. In experimenten in vivo hebben wij dit effect echter nooit gevonden.

Figuur 5.5.



Figuur 5.8.



Figuur 5.8.

PST-histogrammen voor excitatie van het synaps-neuron model met pulstreinen met verschillende ISI-waarden.

Voor een k_v -waarde van 0,50 is de synchronisatie tussen de vuringen der opeenvolgende meetseries (equivalent aan ruimtelijke synchronisatie in een zenuw in vivo) nagegaan als functie van het ISI. Zo verkrijgen wij een beeld van de latetieverdelingsfunctie voor de gehele zenuw als functie van de ISI-waarde. Een kleiner ISI resulteert in afnemende amplitude. Uit het rechter gedeelte der grafiek waar de eindwaarde op vergrote tijdschaal is weergegeven zien wij een vergroting van de pieklantie terwijl het begin der eerste piek niet van plaats verandert. Een vergelijking met fig. 5.5 laat de totaal andere synchronisatietoestand zien voor de ongeadapteerde responses bij intensiteitsvariatie. Dit impliceert dat adaptatie niet alleen door een tijdelijke drempelverhoging kan worden gerepresenteerd.

In fig. 5.5 zijn de vuringen van het zenuwmodel weergegeven in PST-histogrammen. De gebruikte stimuli hadden een duur van 10 msec., de ISI-waarde was 200 msec., zodat weinig of geen adaptatie optrad. Er werden 400 stimuli aangeboden. Voor hoge k_v -waarden blijft tot ongeveer 3 msec. na het begin een redelijke synchronisatie bestaan. Dit uit zich in een drietal pieken, te identificeren met de N_1 , N_2 en N_3 uit de ronde venster A.P.'s. Bij lagere k_v -waarden blijven slechts 2 pieken over. De afstand tussen de pieken is in dit model afhankelijk van k_v . Deze is voor hoge k_v gelijk aan de refractaire periode, voor lage k_v -waarden neemt de afstand toe tot ongeveer $2\frac{1}{2}$ maal deze periode. In het dierexperiment vinden wij een nagenoeg intensiteitsafhankelijke delay: $\tau(N_2 - N_1)$ zie hiervoor fig. 3.19. Deze delay is daar iets groter dan de refractaire periode.

De latentie van de top der eerste piek uit het PST-histogram neemt, evenals het begin ervan, toe bij afnemende k_v -waarde. De breedte van de eerste piek neemt eveneens toe. Door een vergelijking van de latenties uit dit model en de τ_{N_1} uit het dierexperiment kan een relatie tussen k_v en de stimulusintensiteit in vivo worden gegeven (fig. 5.6). Als referentie dient fig. 3.16 waarbij de latenties zijn verminderd met 0,30 msec. om het verschil in stijgtijd tussen de stimuli te corrigeren.

De invloed van de stimulusduur op het PST-histogram wordt duidelijk uit fig. 5.7. Vergroting van de duur heeft weinig invloed op de hoogte der eerste piek, maar heeft een zekere verkleining der latentie tot gevolg en een sterk toenemende activiteit na de eerste piek. De kleinere latente tijd wijst op de integratietijd van het vuringen genererend mechanisme.

Het adaptatiegedrag bij stimulering met stimulustreintjes (vgl. § 3.5.1) komt goed tot uiting in fig. 5.8. Hierin is voor een stimulusduur van 0,1 msec. en ISI-waarden van 2 tot 32 msec. het PST-histogram weergegeven. Duidelijk blijkt het afnemen van het aantal stimulus-gesynchroniseerde vuringen als men verder in de 'trein' komt. De eindwaarde welke bij deze pulstreinexperimenten wordt bereikt is in het rechter gedeelte van de figuur weergegeven op een vergrote tijdschaal.

Wij zien een toename van het aantal vuringen in de eerste piek bij toenemend ISI. Dit gaat samen met een afname der latentie (de plaats van de top) terwijl het begin der eerste piek op zijn plaats blijft. Dit correspondeert met een sterke versmalling der eerste piek. Wij zien wederom gebeuren, wat wij ook in vivo waarnemen: het begin der eerste piek blijft op zijn plaats. Een vergelijking met het gedrag der eerste piek bij intensiteitsvariatie leert ons dat de conclusie, welke wij uit het experiment trokken, hier mag worden herhaald. Adaptatie is niet zonder meer equivalent met een drempelverhoging.

Latentieveranderingen door intensiteitsveranderingen ontstaan primair door de integrerende werking van het postsynaptisch membraan. Latentieveranderingen door ISI-veranderingen zijn het gevolg van desynchroniserende effecten en deze worden veroorzaakt door membraan- en synapsruis.

Het simuleren van continue maskering met de combinatie synapsmodel - zenuwmodel is kwalitatief niet moeilijk. Men kan door vergroting van de synaps en membraanruis vrijwel

alle relevante eigenschappen genereren. Alleen is in dat geval de totale vuurfrequentie met maskering groter dan zonder maskering en dit is in tegenspraak met wat in vivo wordt gevonden. Door echter parallel aan de terugkoppeling over integrator # 2 welke het reed relais bevat nog een terugkoppeling te plaatsen met coëfficiënt potentiometer en onderbreker kan de maskering wel worden gesimuleerd. Door de ene terugkoppeling te sluiten gedurende de gehele compute-mode bereiken wij het effect van adaptatie veroorzaakt door de maskering. Indien de k_v -waarde groter is dan de coëfficiënt potentiometerwaarde uit de maskeerkring dan zal sluiting van het reed relais weer een on-effect te zien geven. Dit is echter nu veel kleiner dan zonder maskering. En ook de totale vuurfrequentie wordt nu kleiner.

De verkregen PST-histogrammen geven voor een groot gedeelte de eigenschappen weer van de samengestelde actiepotentiaal, zoals afgeleid van het ronde venster. Let wel dat in deze PST-histogrammen puntrijen worden gesommeerd en bij de samengestelde actiepotentiaal afzonderlijke zenuwvezel a.p.'s welke een van nul verschillende breedte hebben. Dit maakt weinig uit voor de verkregen latenties maar wel iets voor de amplitudeverhouding onder verschillende synchronisatiecondities.

Door op elke vuring weer een eenheidsrespons, dat wil zeggen een golfvorm zoals een extracellulaire electrode deze ziet, te genereren kan weer een samengestelde actiepotentiaal worden opgebouwd. Met een difasische eenheidsrespons zoals in fig. 1.2 weergegeven, is een volledige nabootsing van het N_1 , N_2 complex mogelijk.

5.4 Samenvatting van het modelonderzoek

Naar aanleiding van de in § 4.5.2 getrokken conclusies over de aard en de localisatie van de adaptatie van actiepotentialen in de cochlea werd de mogelijkheid onderzocht met de tijdsafhankelijke synaptische processen het adaptatieproces te simuleren.

Dit levert goede resultaten op; de in het model noodzakelijke reactiesnelheidsconstanten liggen in het fysiologisch acceptabele gebied.

Door koppeling van een neuronmodel, dat de stochastische kenmerken van een conglomeraat zenuwvezels bezit, konden de latentie- en breedteveranderingen welke optreden bij intensiteits- en ISI-variaties worden gesimuleerd.

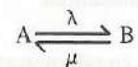
Toevoeging van een eenheidsrespons generator maakt het mogelijk met het model samengestelde actiepotentialen te genereren. Divergerende punten in dit model blijven nog de variatie in de afstand tussen de eerste twee pieken in het PST-histogram met de k_v -waarde. Dit wordt in vivo niet waargenomen, de $\tau(N_2 - N_1)$ is daar nagenoeg intensiteitsafhankelijk in de ongeadapteerde situatie maar wat groter dan de minimumwaarde in het model. Een mogelijke oorzaak hiervoor zou zijn dat niet alle vezels dezelfde drempel hebben. Dit zou in het model kunnen worden ingevoerd door een aantal series met iets verschillend comparator-niveau te middelen.

Koppeling van twee modelneuronen welke elk één zenuwvezelpopulatie representeren moet het mogelijk maken ook de anormale verschijnselen rond 50 à 60 dB te simuleren. Het effect van een looptijdsverschil dat ontstaat omdat een eindig gebied op het basilaire membraan in trilling is, kan alleen een systematische verbreding van de pieken opleveren welke bovendien toeneemt voor hogere intensiteiten. Het kan niet de anomalie rond 50-60 dB verklaren.

Wij zijn bij dit onderzoek uitgegaan van de eigenschappen van ronde venster actiepotentialen en wij kunnen deze met het complexe model ook weer nabootsen. Daar de tussenstapper fysiologisch acceptabel zijn hebben wij hiermee waarschijnlijk een getrouwe nabootsing van het mechanisme gekregen. Opgemerkt zij nog dat dit model niet identiek is aan dat voor één neuron. Door andere waarden voor de ruis te kiezen en de integratietijd kleiner te maken wordt het wel een neuronmodel.

5.5 Beschrijving van het adaptatieproces met stochastische variabelen

De conclusie van hoofdstuk IV was dat het adaptatiemechanisme is gelocaliseerd in de haarcel-neuron synaps. In deze synaps speelt zich een aantal processen af welke met een stel chemische reactievergelijkingen kunnen worden beschreven. Uit het modelonderzoek bleek dat de meeste meetresultaten konden worden gesimuleerd door aan het deterministische synapsmodel stochastische componenten toe te voegen: de synaps- en membraanruis. Wij kunnen het probleem ook op de omgekeerde wijze benaderen en ervan uitgaan dat de synaps stochastisch werkt (zie § 1.3.2). Wij moeten dan aantonen dat uitgaande van het speciale stochastische karakter van de synaptische processen de gemiddelden daarvan dezelfde intensiteits- en tijdsafhankelijkheid bezitten als de door ons gemeten A.P.-parameters. In de meest eenvoudige vorm zijn de processen die zich in de synaps afspelen voor te stellen door één enkele evenwichtsreactie:



waarbij B staat voor de bezette receptorkanalen aan het postsynaptisch membraan en A staat voor de beschikbare hoeveelheid transmitterquanta aan het presynaptisch membraan. De receptorkanalen kunnen vrij zijn of bezet door transmitterquanta, in welk geval een transmitter-receptor complex wordt gevormd. Wij postulieren nu dat een bezet receptorkanaal één zenuwvezel kan activeren. Het al dan niet vuren en de latentie der vuring hangt nog af van de refractaire mechanismen en de membraanruis van de vezel. Deze processen willen wij voor het moment even verwaarlozen.

Uit hoofdstuk I, § 1.3.2, weten wij dat de hoeveelheid beschikbare transmitterstof exponentieel afhangt van de tijd sedert de laatste depolarisatie. De inleiding van dit hoofdstuk, § 5.1,

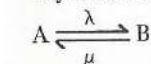
liet zien dat het aantal bezette receptorkanalen na een excitatie eveneens exponentieel naar een evenwichtswaarde toegaat. Het bezetten en weer vrijkomen van receptorkanalen, d.w.z. de vorming en afbraak van de transmitter-receptor complexen, kunnen wij vergelijken met het bezetten en vrijkomen van lijnen in een telefooncentrale. Deze laatste processen zijn goed bestudeerd en als toepassing van stochastische theorieën beschreven in handboeken van *Feller* (1966), *Karlin* (1966) en *Cox en Miller* (1968). Wij kunnen mogelijk deze theorieën toepassen op de adaptatieprocessen en bepaalde parameters uit de theorie vergelijken met exponentieel gevonden grootheden.

De stochastische theorieën zoals boven genoemd zijn gebaseerd op de aanname dat de processen welke ze beschrijven Markov-processen zijn. Het zijn stochastische processen met aftelbaar veel toestanden welke afhankelijk zijn van een continue tijdparameter. Tussen deze toestanden bestaan overgangen waarvan de overgangswaarschijnlijkheid $P_{jk}(t)$ de conditionele waarschijnlijkheid is van een toestand E_k ten tijde $s+t$, gegeven dat op tijdstip $s < s+t$ het systeem in een toestand E_j was. Deze overgangswaarschijnlijkheid is alleen van de duur t van het tijdsinterval tussen de overgangen afhankelijk en niet van de plaats op de tijdsas. Dit zijn stationaire overgangswaarschijnlijkheden.

In een heleboel systemen en ook in het aangehaalde voorbeeld van de telefooncentrale zijn de overgangswaarschijnlijkheden niet alleen van het tijdsinterval afhankelijk, maar ook van het feit of een lijn reeds lang bezet is en of het lang geleden is dat er een aanvraag binnenkwam. Dat wil zeggen het verleden heeft invloed op de toekomst en in wezen zijn deze processen daarom geen Markov-processen. Indien echter de aanvragen binnenkomen met intervallen welke een exponentiële verdeling hebben en ook de bezettingstijden exponentieel zijn verdeeld, dan heeft het proces weer een Markov-karakter, omdat de exponentiële verdeling geen geheugenwerking in zich heeft (*Feller*, 1966).

Ook voor de synaptische processen welke wij willen beschrijven zullen wij moeten nagaan of aan deze eis der exponentiële afgifte en bezettingstijden wordt voldaan. Dit is zeker het geval voor de spontane activiteit (*Stevens*, 1968) en het valt te verwachten dat dit ook optreedt bij continue stimulering en bij herhaalde stimulering (*Katz*, 1966). Aangaande de exponentiële bezettingstijden der receptorkanalen zijn weinig gegevens bekend. Doch voor de constatering van het exponentiële karakter der transmitterstof afgifte is wel van postsynaptische bepalingen uitgegaan, zodat hierin de bezetting der receptorkanalen is verwerkt

Wij willen de boven beschreven stochastische theorieën toepassen op de evenwichtsreactie:



waarbij λ staat voor de mate waarmee receptorkanalen worden bezet en dus voor de afgifte snelheidsconstante voor de transmitterstof. De mate van weer vrijkomen der receptorkanalen wordt weergegeven door μ welke de afbraaksnelheidsconstante van het transmitter-receptor-complex voorstelt.

5.6 Theorie der stochastische processen

Onder de toestandsgrootheid welke wij beschouwen verstaan wij nu het aantal bezette receptorkanalen. De overgangssnelheidsconstanten λ en μ worden afhankelijk van het aantal bezette receptorkanalen. De overgangswaarschijnlijkheid heeft de volgende eigenschappen:

1. $P_{i,i+1}(t) = \lambda_i t + 0(t)^2$ voor $t \rightarrow 0$ en $i \geq 0$,
2. $P_{i,i-1}(t) = \mu_i t + 0(t)^2$ voor $t \rightarrow 0$ en $i \geq 1$,
3. $P_{i,i}(t) = 1 - (\lambda_i + \mu_i)t + 0(t)^2$ voor $t \rightarrow 0$ en $i \geq 0$,
4. $P_{i,j}(0) = \delta_{ij}$
5. $\mu_0 = 0; \lambda_0 > 0; \lambda_i, \mu_i > 0$ voor $i = 1, 2, 3, \dots$

6. $P_{ij}(t) \geq 0$
7. $\sum_{j=0}^{\infty} P_{ij}(t) = 1$

Uit deze eigenschappen volgt:

$$P_{ij}(\tau + t) = \sum_{k=0}^{\infty} P_{ik}(t)P_{kj}(\tau)$$

Dit is de Chapman-Kolmogorov vergelijking. Deze zegt dat als wij ten tijde 0 de toestand E_i hebben, de k^e term van de rechterzijde der vergelijking de conditionele waarschijnlijkheid is dat het systeem ten tijde t in toestand E_k is te vinden en op een later tijdstip $t + \tau$ in toestand E_j . Maar deze overgang van E_i naar E_j moet gaan via een tussentoestand E_k . Als wij sommeren over alle mogelijke toestanden E_k dan zien wij dat deze vergelijking geldt voor alle t en $\tau > 0$. De ligging der mogelijke tussentoestanden is niet belangrijk.

Uit de Chapman-Kolmogorov vergelijkingen kan een aantal differentiaalvergelijkingen worden afgeleid welke het gedrag der $P_{ij}(t)$ beschrijven. Dit zijn de zgn. voorwaartse Chapman-Kolmogorov differentiaalvergelijkingen:

$$P'_{i0}(t) = -\lambda_0 P_{i0}(t) + \mu_1 P'_{i1}(t)$$

$$P'_{ij}(t) = \lambda_{j-1} P_{i,j-1}(t) - (\lambda_j + \mu_j) P_{ij}(t) + \mu_{j+1} P_{i,j+1}(t); j \geq 1$$

Dit stelsel vergelijkingen kunnen wij ook in matrix notatie opschrijven:

$$P'_{ij}(t) = A \cdot P_{ij}(t) \quad P'_{ij}(t) = A \cdot P_{ij}(t)$$

waarbij A een matrix is die de overgangssnelheidsconstanten bevat; $P_{ij}(t)$ en $P'_{ij}(t)$ zijn kolommatrices.

De matrix A ziet er als volgt uit:

$$\begin{pmatrix} -\lambda_0 & \mu_1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ +\lambda_0 & -(\lambda_1 + \mu_1) & \mu_2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \lambda_1 & -(\lambda_2 + \mu_2) & \mu_3 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \lambda_{j-1} & -(\lambda_j + \mu_j) & \mu_{j+1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \end{pmatrix}$$

Van dit algemene model gaan wij de situatie bestuderen waarbij $\lambda_n = (a-n)\lambda$ en $\mu_n = n\mu$. Dit is een proces dat het aantal bezette receptorkanalen kan beschrijven als functie van het aantal afgegeven transmitterstofquanta. Er zijn maximaal a te bezetten receptorkanalen en ook maximaal a effectieve transmitterstofquanta. Wij nemen aan dat er geen diffusieverlies is en geen wachtlijst voor de quanta in geval alle receptoren bezet zijn. De verandering in de bezettingsgraad van één kanaal is onafhankelijk van gebeurtenissen elders.

De matrix A ziet er dan als volgt uit:

$$\begin{pmatrix} -\alpha\lambda & +\mu & 0 & 0 & \dots & 0 \\ +\alpha\lambda & -[(\alpha-1)\lambda + \mu] & 2\mu & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \lambda & -[(\alpha-2)\lambda + 2\mu] & 3\mu & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & (\alpha-n+1)\lambda & -[(\alpha-n)\lambda + n\mu] & (n+1)\mu \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\lambda & \lambda + (\alpha-1)\mu \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \end{pmatrix}$$

$\alpha \rightarrow a$

In alle verdere beschouwingen zullen wij uitgaan van de toestand $i=0$, d.w.z. géén excitatie. Gemakshalve schrijven wij $P_{0n}(t)$ als $P_n(t)$.

De oplossing van de vergelijking:

$$P'_n(t) = \lambda_{n-1} P_{n-1}(t) - (\lambda_n + \mu_n) P_n(t) + \mu_{n+1} P_{n+1}(t)$$

met $\lambda_n = (a-n)\lambda$

$$\mu_n = n\mu$$

luidt voor de limiet $t \rightarrow \infty$ (de evenwichtssituatie) (Feller, 1966):

$$P_n = \binom{a}{n} \left(\frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right)^n \left(\frac{\mu}{\lambda + \mu} \right)^{a-n}$$

Dit wil zeggen dat het aantal bezette receptorkanalen binomiaal is verdeeld. Een expliciete oplossing voor $P_n(t)$ kan worden gevonden door een oplossing van de vorm:

$$\binom{a}{n} Y^n (1 - Y)^{a-n}$$

te proberen en op te lossen voor een tijdsafhankelijke functie Y . Het blijkt (Feller, 1966) dat er slechts één Y voldoet:

$$Y = \frac{\lambda}{\lambda + \mu} [1 - \exp - (\lambda + \mu)t]$$

zodat wij dan krijgen:

$$P_n(t) = \binom{a}{n} \left[\frac{\lambda}{\lambda + \mu} [1 - \exp - (\lambda + \mu)t] \right]^n \left\{ 1 - \frac{\lambda}{\lambda + \mu} [1 - \exp - (\lambda + \mu)t] \right\}^{a-n}$$

Als nu $n \ll a$, d.w.z. onder zwakke stimuluscondities of met $a \rightarrow \infty$ (d.w.z. veel meer receptoren dan bezet kunnen worden), dan gaat de verdeling ($\lambda_n = \lambda$; $\mu_n = n\mu$) over in:

$$P_n(t) = \frac{\{(\lambda/\mu)[1 - \exp(-\mu t)]\}^n}{n!} \exp \{-(\lambda/\mu)[1 - \exp(-\mu t)]\} \quad \lambda_P = a \lambda_B$$

zodat in dat geval n Poisson verdeeld is.

In dit geval is de afgifte reactiesnelheid niet meer afhankelijk van het aantal reeds afgegeven quanta omdat dit veel kleiner is dan de beschikbare hoeveelheid. λ heeft hier een iets andere betekenis gekregen.

5.6.1 Toepassing op het gedrag van A_{N_1} tijdens adaptatie en maskering

Bij de pulstreinexperimenten (§ 3.3.1) bleek dat de A_{N_1} als functie van het stimulusnummer afnam en na 5 of 6 stimuli een evenwichtswaarde bereikte. Deze evenwichtswaarde was afhankelijk van de stimulusintensiteit en de ISI-waarde.

De A_{N_1} is een functie van het aantal zenuwvezels dat in respons op een stimulus synchroon vuurt. Dit aantal vezels dat wordt geactiveerd is weer afhankelijk van het aantal receptorkanalen, dat synchroon kan worden bezet, d.w.z. van het aantal vrije receptoren op het moment dat de stimulus wordt aangeboden.

De kans op n vrije receptorkanalen, dus de kans op n synchroon te activeren zenuwvezels wordt gegeven door

$$p(n) = 1 - P_n(t)$$

Deze $p(n)$ bepaalt de grootte van de N_1 . Om een indruk van het gedrag te krijgen werken wij met de gemiddelde bezettingskans $M_1(t)$.

Deze is gedefinieerd als

$$M_1(t) = \sum_{n=0}^{\infty} n P_n(t) \quad \text{gemiddelde} \quad \text{genormaliseerd}$$

Wij krijgen dan $A_{N_1}(t) = 1 - M_1(t)$, waarbij $A_{N_1}(t)$ maximaal 1 wordt gesteld d.w.z. voor $t=0$: $A_{N_1}(0) = 1$.

Voor de Poisson-verdeling is $M_1(t)_P = (\lambda/\mu)(1 - e^{-\mu t})$ en voor de binomiale verdeling

$$M_1(t)_B = \frac{n\lambda}{\mu + \lambda} (1 - e^{-(\lambda + \mu)t})$$

In de PST-histogrammen van Kiang et al. (1965) voor de responses op toonstoten van hoge frequentie zal de fractie vuringen op elk tijdstip na het begin van de stimulus eveneens worden gegeven door de gemiddelde bezettingskans van de receptorkanalen op dat moment

$$f(v) = 1 - M_1(t).$$

In geval de binomiale verdeling geldt vinden wij:

$$f(v) = [1 - (1 - \frac{n\lambda}{\mu + \lambda})] e^{-(\mu + \lambda)t} + (1 - \frac{n\lambda}{\mu + \lambda})$$

en wij zien dat de relatieve eindwaarde der vuurfrequentie intensiteitsafhankelijk is. De relaxatietijd is kleiner voor hoge dan voor lagere intensiteiten. Dit wordt ook experimenteel gevonden.

In de pulstreinexperimenten hebben wij met een periodieke modulatie van λ te maken.

Noem de stimulusduur D dan wordt de gemiddelde waarde:

$$\lambda^1 = \lambda \cdot \frac{D}{D + \text{ISI}}$$

zodat wij krijgen:

$$\text{Poisson-verdeling: } A_{N_1}(t) = [1 - (1 - \frac{\lambda^1}{\mu})] e^{-\mu t} + (1 - \frac{\lambda^1}{\mu}) \quad \lambda_P^1 = a \lambda_B^1$$

$$\text{Binomiale verdeling: } A_{N_1}(t) = [1 - (1 - \frac{n\lambda^1}{\mu + \lambda^1})] e^{-(\mu + \lambda^1)t} + (1 - \frac{n\lambda^1}{\mu + \lambda^1})$$

De waarde van de stimulusduur en ISI bepalen sterk de bereikte eindwaarde en de relaxatietijd.

Als wij deze uitdrukkingen vergelijken met het experimenteel gevonden verloop voor

$A_{N_1}(t)$ wat wordt gegeven door:

$$A_{N_1}(t) = [1 - A_{N_1}(\infty)] e^{-t/T} + A_{N_1}(\infty)$$

dan identificeren wij voor

de Poisson-verdeling: $A_{N_1}(\infty)_P = 1 - \frac{\lambda^1}{\mu}$ $T_P = \mu^{-1}$
en voor

de Binomiale verdeling: $A_{N_1}(\infty)_B = 1 - \frac{n\lambda^1}{\mu + \lambda^1}$ $T_B = (\mu + \lambda^1)^{-1}$

Wij merken op dat intensiteitsafhankelijke adaptatie alleen mogelijk is bij een binomiaal verdeeld aantal bezette receptorkanalen; dan komt de intensiteitsafhankelijke factor n in de formules. Dit houdt in dat voor gelijke duur en ISI-waarde bij hogere intensiteit de $A_{N_1}(\infty)$ relatief lager wordt.

De bereikte eindwaarde is afhankelijk van zowel stimulusduur als ISI-waarde.

In de volgende tabel geven wij voor een aantal $D/(D+ISI)$ waarden de daarbij behorende waarde $1 - A_{N_1}(\infty)$.

Uit de identiteit

$$1 - A_{N_1}(\infty) = n \frac{\lambda^1}{\mu + \lambda^1} = n \frac{\frac{D}{D+ISI} \lambda}{\mu + \frac{D}{D+ISI} \lambda} \text{ berekenen wij de verhouding } \lambda/\mu. \text{ Deze mag}$$

niet meer van de waarde van $D/(D+ISI)$ afhankelijk zijn.

Deze berekening is gebaseerd op gegevens uit fig. 3.23.

$D/(D+ISI)$	$1 - A_{N_1}(\infty)$	λ/μ
0.91	0.67	2.2
0.85	0.63	2.1
0.72	0.55	1.7
0.56	0.50	1.8
0.40	0.50	2.5
0.26	0.37	2.2
0.14	0.34	2.4
0.09	0.30	3.3

In geval van 'forward masking' hebben wij de volgende situatie: op het moment van beëindigen der stimulus is een fractie N der receptorkanalen bezet. Als de maskerende stimulus lang genoeg duurt om een evenwichtswaarde te bereiken dan krijgen wij:

$$N_P = \frac{\lambda^{(N)}}{\mu} \text{ andere } \lambda \text{ dan in tabel } (\lambda = a \cdot \lambda^1)$$

ofwel

$$N_B = \frac{n\lambda^{(N)}}{\mu + \lambda^{(N)}}$$

respectievelijk als het Poisson- of Binomiale proces geldt.

Na het beëindigen van de stimulus kan het aantal bezette receptorkanalen alleen maar afnemen. Als wij aannemen dat bij dit proces geen interactie optreedt tussen de kanalen onderling (d.w.z. géén ruimtelijke sommaties, géén laterale inhibitie) dan mogen wij dit proces als een **Yule-type** stochastisch proces beschouwen (Feller, 1966).

Voor de kans op het aantal bezette receptorkanalen, $P_n(t)$, geldt nu de volgende differentiaalvergelijking (bedenk dat $\lambda_n=0$):

$$P_n^1(t) = -\mu n P_n(t) + \mu(n+1) P_{n+1}(t)$$

Dat wil zeggen dat de volgende matrix de overgangssnelheidsconstanten weergeeft:

$$\begin{pmatrix} \circ & \mu & \circ & \dots & \dots & \dots & \circ \\ \circ & \mu & 2\mu & \circ & \dots & \dots & \circ \\ \circ & \circ & 2\mu & 3\mu & \circ & \dots & \circ \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \circ & \dots & \dots & \dots & n\mu & (n+1)\mu & \circ \end{pmatrix}$$

Als oplossing wordt gevonden:

$$P_n(t) = \binom{N}{n} e^{-N\mu t} (-1 + e^{+\mu t})^{N-n} \text{ voor } n \leq N \text{ — aantal aantal bezette kanalen}$$

met

$$M_1(t) = N e^{-\mu t} \quad \downarrow \text{ fractie}$$

De kans op n vrije receptorkanalen wordt dus gegeven door:

$$p(n) = 1 - N e^{-\mu t}$$

Indien nu enige tijd, t , na het beëindigen der maskerende stimulus een teststimulus wordt gegeven dan wordt de grootte der N_1 in respons daarop bepaald door het aantal vrije receptorkanalen en de refractaire toestand der zenuwvezels. Wij vinden dus:

$$A_{N_1}(t) = 1 - N e^{-\mu t}$$

als t groter is dan de relatief refractaire periode der zenuwvezels.

De situatie tijdens continue maskering volgt voor $t \rightarrow 0$ (als wij even het refractaire mechanisme vergeten). Dit is de uitgangssituatie en deze is sterk intensiteitsafhankelijk omdat N afhangt van de intensiteit der maskerende stimulus.

Voor waarden van $t > \mu^{-1}$ neemt de invloed van N sterk af omdat de e^{-} macht sneller naar nul gaat dan een toename in N kan compenseren. Daaruit volgt dat de waarde van N (en dus

de intensiteit) voor het tijdstip waarop de ongeadapteerde waarde wordt bereikt niet erg van belang is.

De helling van de herstelfunctie is intensiteitsafhankelijk evenals de uitgangswaarde voor $t = 0$. Daar de hersteltijd onafhankelijk is van de intensiteit moet de verhouding tussen de helling (in % per decade) en het uitgangsniveau $1 - N$ (in %) constant zijn.

Als wij dit berekenen voor de gegevens uit fig. 3.28 dan vinden wij voor de S/N waarden van -40 dB, -20 dB en 0 dB respectievelijk 0,55, 0,53 en 0,55.

Dit kunnen wij eveneens doen voor de gegevens uit fig. 3.32. Wij hebben hier een 10 dB hogere teststimulusintensiteit. Voor de waarden S/N = -10 dB, 0 dB, +10 dB en +20 dB berekenen wij voor de verhouding helling/(1-N) respectievelijk 0,55, 0,75, 0,73 en 0,84. Als wij de S/N waarden terugrekenen naar ruisintensiteiten dan vinden wij dat voor ruisintensiteiten ≥ 60 dB deze verhouding de waarde 0,55 heeft. Bij lagere ruisintensiteiten is deze ongeveer 0,75. Deze scheiding met betrekking tot de maskerende werking van witte ruis boven en onder 60 dB vinden wij ook terug in fig. 3.34.

5.6.2 Toepassing op het gedrag van τ_{N_1} en Δ_{N_1} tijdens adaptatie en maskering

De N_1 heeft voor intensiteiten ≤ 40 dB en ≥ 70 dB en grote ISI-waarden in goede benadering een Gaussvorm. De N_1 ontstaat uit een convolutie van een latentieverdelingsfunctie $s(t)$ met de eenheidsrespons $a(t)$:

$$A(t) = N \int_0^t s(\tau) a(t-\tau) d\tau$$

met N is het aantal actieve zenuwvezels.

Als $a(t)$ scherp gepiekt is t.o.v. $s(t)$ dan zal, als $A(t)$ door een Gaussfunctie wordt voorgesteld, ook $s(t)$ in eerste benadering een Gaussvorm hebben. Wij stellen $s(t)$ gelijk aan de uitdrukking voor $A(t)$.

Voor de vuringen van de afzonderlijke zenuwvezels hebben wij nu twee onafhankelijke kansverdelingen.

De ene verdeling is gelijk aan die voor de activiteit in de ongeadapteerde situatie en wordt bepaald door de normale synaps en membraanruis. Dit is de verdeling $s(t)$.

De andere verdeling bepaalt de kans op het aantal vrije receptorkanalen d.w.z. hoe de vuurkans is in de geadapteerde situatie.

Wij bekijken weer het geval van forward masking:

Als gevolg van de statistische onafhankelijkheid wordt de latentieverdelingsfunctie voor de responsen op de teststimulus nu.

$$F(t) = A(t) \cdot (1 - M_1(t)).$$

Invullen levert:

$$F(t) = \frac{1}{0.5\sqrt{\pi}\Delta_{N_1}(1)} \exp \left\{ -\frac{[t - \tau_{N_1}(1)]^2}{[0.5\Delta_{N_1}(1)]^2} \right\} \cdot \left\{ 1 - Ne^{-\mu t} \right\}$$

waarbij $\tau_{N_1}(1)$ en $\Delta_{N_1}(1)$ de latentie en breedte zijn van de ongeadapteerde respons.

Eigenschappen van $F(t)$:

1. Als $t \rightarrow \infty$ dan is de latentieverdelingsfunctie voor de teststimulus gelijk aan die der ongeadapteerde respons.
2. Als $t \rightarrow 0$ dan is de latentieverdelingsfunctie een factor $(1-N)$ kleiner dan voor de ongeadapteerde respons wordt gevonden. Dit houdt in dat de A_{N_1} voor de teststimulus afneemt.
3. De plaats van het maximum van $F(t)$ geeft de latentie, $\tau_{N_1}(2)$, voor de respons op de teststimulus.
4. De breedte van de verdeling $F(t)$ volgt uit de nulpunten der tweede afgeleide en bepaalt de waarde $\Delta_{N_1}(2)$ voor de respons op de teststimulus.

Ad 3. De waarde van $\tau_{N_1}(2)$ wordt gevonden uit de vergelijking:

$$\frac{t - \tau_{N_1}(1)}{\sigma^2(1)\mu} = \frac{Ne^{-\mu t}}{1 - Ne^{-\mu t}}$$

welke als limietgevallen heeft:

$$\begin{aligned} t \rightarrow \infty & \text{ dan } \tau_{N_1}(2) \rightarrow \tau_{N_1}(1) \\ t \rightarrow 0 & \text{ dan } \tau_{N_1}(2) \rightarrow \tau_{N_1}(1) + \frac{\mu\sigma^2(1)N}{1-N} \end{aligned}$$

De latentie $\tau_{N_1}(2)$ neemt dus toe voor kleinere intervallen tussen maskerende stimulus en de teststimulus. Op deze wijze is echter maximaal 0,05 msec. toename in de latentie te verwachten en dit is een factor 4 te klein.

Ad 4. De waarde voor de nieuwe breedte $\Delta_{N_1}(2)$ wordt gevonden uit:

$$\frac{[t - \tau_{N_1}(1)]^2 - \sigma^2(1)}{2(t - \tau_{N_1}(1))\mu\sigma^2(1) + \mu^2\sigma^4(1)} = \frac{Ne^{-\mu t}}{1 - Ne^{-\mu t}}$$

De limietgevallen zijn:

$$\begin{aligned} t \rightarrow \infty, [t - \tau_{N_1}(1)]^2 - \sigma^2(1) & \rightarrow 0 \quad \text{dus} \\ t_{1,2} & \rightarrow \tau_{N_1}(1) \pm \sigma(1) \text{ zodat } \sigma(2) \rightarrow \sigma(1) \text{ en dus } \Delta_{N_1}(2) \rightarrow \Delta_{N_1}(1) \end{aligned}$$

$$t \rightarrow 0, \text{ gebruik } \tau_{N_1}(2) \rightarrow \tau_{N_1}(1) + \frac{\mu\sigma^2(1)N}{1-N}$$

daaruit volgt

$$t_{1,2} \rightarrow \tau_{N_1}(2) \pm \sigma(1) \sqrt{\frac{1 + \mu^2 \sigma^4(1) (N/(1-N))}{1-N}}$$

zodat

$$\sigma(2) \rightarrow \sigma(1) \sqrt{\frac{1 + \mu^2 \sigma^4(1) (N/(1-N))}{1-N}}$$

en ook

$$\Delta_{N_1}(2) \rightarrow \Delta_{N_1}(1) \sqrt{\frac{1 + \mu^2 \sigma^4(1) (N/(1-N))}{1-N}}$$

De breedte neemt dus eveneens toe voor kleinere intervallen tussen maskerende stimulus en teststimulus. Ook hier is echter de kwantitatieve overeenstemming niet juist, de toename van $\Delta_{N_1}(2)$ is een factor 4 te klein.

Om voor latentie en breedte een redelijke kwantitatieve overeenstemming te krijgen zullen wij ook de invloed van het refractaire mechanisme der zenuwvezels in beschouwing moeten nemen.

5.7 Invloed der refractaire mechanismen op het gedrag der A_{N_1} , τ_{N_1} en Δ_{N_1} tijdens adaptatie en maskering

Refractaire mechanismen veroorzaken een verhoogde drempel voor het neuron, tijdens de absoluut refractaire periode is deze ∞ groot: het neuron is niet exciteerbaar. Aangezien wij bij onze experimenten te maken hebben met een conglomeraat neuronen merken wij de invloed der refractaire mechanismen als een **gemiddelde drempelverhoging**. Evenals de stimulusintensiteit kunnen wij deze drempelverhoging uitdrukken in dB ten opzichte van de drempel voor de niet geadapteerde, niet gemaskeerde respons.

Het gemiddelde drempelverloop na een maskerende stimulus wordt gegeven door:

$$R(t) = (R_{\max} - R_0) e^{-t/T_R}$$

waarbij $R_{\max}$ de drempelverhoging is tijdens de maskering; deze waarde is zeker niet groter dan de gebruikte intensiteit voor de maskerende stimulus; R_0 is de normale drempelwaarde; deze is alleen $\neq 0$ als nog continue maskering aanwezig blijft; T_R is de tijdconstante der relatief refractaire periode.

Als wij de latentie van de niet geadapteerde respons bekijken als functie van de stimulus-intensiteit vergeleken met de sterkte-duur relatie verkregen bij het electrisch prikkelen van weefsels, dan moeten wij concluderen dat ook bij de eerste orde neuronen van N VIII van een zekere integratietijd sprake zal zijn. Dit wil zeggen dat de stimulus nooit momentaan

zijn optimale waarde bereikt en ook dat er een mogelijkheid van temporele sommatie is. Dit mechanisme kunnen wij gelocaliseerd denken in de dendrietachtige vezeluiteinden der vezels.

Het verloop der effectieve stimuluswaarde met de tijd wordt dan gegeven door:

$$E(t) = E_I(1 - e^{-t/T_I})$$

waarbij E_I de stimuluswaarde is en T_I de integratietijd; E_I is uitgedrukt in dB t.o.v. de excitatiedrempel.

Als $E(t) \geq R(t)$ dan kan het neuron vuren.

Dit refractaire mechanisme en de integrerende werking van het postsynaptisch membraan gaan wij nu inbouwen in de tot nu toe ontwikkelde theorie.

Als het neuron vuurt dan wordt de vuurkans gegeven door:

$$p(t) = \frac{E(t) - R(t)}{E(t)} \cdot [1 - P_n(t)]$$

In geval van forward masking krijgen wij dan:

$$A_{N_1}(t) = \frac{E_I(1 - e^{-t^1/T_I}) - (R_{\max} - R_0) e^{-t/T_R}}{E_I(1 - e^{-t^1/T_I})} \cdot [1 - N e^{-\mu t}]$$

Als $R_0 = 0$ en $R_{\max} = E_I$ d.w.z. forward masking met $S/N \cong 0$ dB dan krijgen wij:

$$A_{N_1}(t) = \frac{1 - e^{-t^1/T_I} - e^{-t/T_R}}{1 - e^{-t^1/T_I}} \cdot (1 - N e^{-\mu t}), \text{ voor } t > 0$$

Alleen voor kleine t -waarden is de breukterm van 1 verschillend (t is de tijd tussen maskerende stimulus en teststimulus, t^1 de tijd na het begin der teststimulus).

Tijdens de refractaire periode kunnen wij de latentie berekenen uit:

$$E_I(1 - e^{-t^1/T_I}) - R_{\max} e^{-t/T_R} = 0$$

als wij voor t de ISI-waarde invullen en de vergelijking oplossen voor t^1 : de latentie van de tweede respons.

Waarden van $T_R = 3$ msec. en $T_I = 0,3$ msec. genereren de vereiste latentieveranderingen.

5.8 Resultaten der adaptatietheorie

Uitgaande van literatuurgegevens over de werking van synapsen hebben wij een modeltheorie opgezet welke de evenwichtsverdeling voor het aantal bezette receptorkanalen in de synaps en de wijze waarop deze wordt bereikt beschrijft. De uit deze modeltheorie volgende conclusies vatten wij samen in een aantal punten.

1. Indien de evenwichtsverdeling van het aantal bezette receptorkanalen wordt beschreven met een Binomiale functie dan volgt daaruit dat de evenwichtswaarde tijdens pulstreinstimulering relatief lager zal zijn voor hogere intensiteiten. Dit wordt bevestigd door het experiment.
2. Uit beschrijving met een Binomiale verdelingsfunctie volgt bovendien een intensiteitsafhankelijke relaxatietijd $T = (\mu + \lambda')^{-1}$ welke toeneemt met een dalende intensiteit totdat de waarde $T = \mu^{-1}$ is bereikt. Dit is de relaxatietijd zoals volgt uit een evenwichtsverdeling welke met een Poisson-functie kan worden beschreven. Ook dit wordt door de experimenten ondersteund.
3. De uit $\lambda' = [D/(D+ISI)] \cdot \lambda$ volgende consequenties voor de invloed van stimulusduur D en ISI op de grootte der N_1 zijn in overeenstemming met het experiment.
4. De uitgangswaarde der A_{N_1} bij forward masking experimenten (welke gelijk is aan de waarde tijdens continue maskering) is sterk afhankelijk van de fractionele bezettingsgraad der receptorkanalen en dus van de signaal/ruis-verhouding. De hersteltijd blijkt hier nauwelijks van afhankelijk te zijn. Deze resultaten worden eveneens door het experiment bevestigd.
5. Voor korte tijden na de maskerende stimulus is de invloed der refractaire mechanismen merkbaar. De invloed daarvan op het gedrag der A_{N_1} bij forward masking wordt aangegeven. De tijdconstante der relatief refractaire periode ($T_R = 3$ msec.) blijkt ook de exponentiële nadering naar de evenwichtswaarde te beïnvloeden.
6. De enige manier om de in het experiment optredende latentie- en breedteveranderingen kwantitatief te kunnen beschrijven is het invoeren van een integratietijd voor het neuron. De gevonden waarde van 0,3 msec. welke is afgeleid uit de gekozen refractaire tijdconstante kan ook de verklaring geven voor het verdwijnen der fase synchroniteit voor frequenties boven ongeveer 3000 Hz. Dan wordt namelijk de periodeduur van de sinus kleiner dan de integratietijd en het periode-onderscheid verdwijnt.
7. De invloed van de temperatuur resulteert in de theorie in een grotere relaxatietijd T bij lagere temperatuur omdat λ en μ een zelfde factor veranderen. Ook de temperatuurafhankelijkheid der refractaire mechanismen zorgt voor veranderingen in dezelfde richting. De eindwaarde, $A_{N_1}(\infty)$ in het pulstreinexperiment, is in het gebied waar alleen adaptieve mechanismen werkzaam zijn niet temperatuurafhankelijk. Bij forward masking experimenten zal A_{N_1} bij afkoeling relatief groter zijn dan bij normale temperatuur, hetgeen door het experiment wordt onderschreven.
8. De anomale afhankelijkheden der A.P.-parameters in het intensiteitsgebied rond 50 à 60 dB SPL, welke op rekening komen van twee populaties met verschillende gemiddelde latenties, worden niet door de theorie verklaard. De theorie gaat uit van één populatie.

5.9 Samenvatting van hoofdstuk V

Resumerend kunnen wij zeggen dat de experimentele resultaten door de beide in dit hoofdstuk besproken adaptatiemodellen goed worden beschreven. De modellen volgen uit de implicaties van de meetresultaten en geven niet alleen verklaringen maar ook resultaten welke niet direct uit de experimenten volgen.

Allereerst wordt uitgaande van een deterministisch synapsmodel, nagebootst op een analoog-computer, met daaraan gekoppeld een vuringen genererend mechanisme, het specifieke gedrag van de gehoorzenuwactiepotentialen tijdens adaptatie gesimuleerd. Daartoe bleek invoering van twee onafhankelijke stochastische bronnen noodzakelijk; deze imiteren de invloed van membraan- en synapsruis. Het analoge model bevat een refractaire tijd en een zekere integratietijd; deze zijn daar echter niet geheel te scheiden. De belangrijkste conclusies uit het analoge model zijn, dat adaptatie niet zonder meer aan een optredende drempelverhoging mag worden toegeschreven en dat het in hoofdstuk IV voorgestelde mechanisme waarschijnlijk juist is.

Daarna wordt uitgegaan van de stochastische mechanismen welke inherent zijn aan de synapswerking en het gemiddelde gedrag hiervan wordt vergeleken met de experimentele resultaten. Uit de theorie volgt de trend dat alle evenwichtssituaties op exponentiële wijze worden bereikt en dat de intensiteit invloed heeft op de tijdconstante daarvan en ook op de waarde welke wordt bereikt. Kwantitatieve overeenstemming volgt pas na inschakeling der refractaire mechanismen en door invoering van een integratietijd voor het neuron. De waarde van deze integratietijd is een belangrijk resultaat.

Op grond van de bestudering van beide modellen kan niet aan één van beide de voorkeur worden gegeven. Het eerste model geeft een gemakkelijker vergelijking met het experiment, het tweede model levert een beter onderscheid tussen de afzonderlijke mechanismen. De beide modellen samen geven voor de meeste waargenomen resultaten een goede verklaring.

SAMENVATTING

De beschrijving van adaptatieprocessen welke in de cochlea voorkomen moet gebruik maken van een groot aantal gegevens uit de algemene zenuw- en zintuigfysiologie, de morfologie en bepaalde fysische implicaties van de gebruikte stimulerings- en registratiemethoden.

In het eerste hoofdstuk wordt dan ook, na een opsomming der fysische- en chemische transducer-mechanismen, welke de beweging van het trommelvlies omzetten in een serie zenuwimpulsen, een typering van het begrip adaptatie voor een zintuigreceptor, voor een afzonderlijke zenuwvezel en ook voor de N VIII als geheel gegeven. Dit wordt gevolgd door een beschrijving van de gevolgen der gebruikte meetmethode. De meetmethode aan een gehele zenuw staat in een zelfde soort relatie tot de meetmethode voor een afzonderlijke zenuwvezel als de bepaling van de frequentierespons van een systeem tot die van de steprespons van dat systeem.

Na een zowel anatomische- als fysiologische beschrijving van het orgaan van Corti met de daarmee verbonden zenuwvezels wordt de aandacht gevestigd op de fluctuatiesverschijnselen, die zich hierin voordoen. De uit de literatuur bekende stochastische eigenschappen van synapsmechanismen en axonmembranen worden opgesomd. Een tweetal stochastische modellen van het perifere gehoororgaan welke voornamelijk de eigenschappen der afzonderlijke zenuwvezels simuleren wordt beschreven. Er wordt een overzicht gegeven van de literatuur beschikbare gegevens over adaptatie en maskering in de cochlea. De daarin aanwezige tegenstrijdigheden, welke hun oorsprong voornamelijk vinden in een gebrek aan voldoende experimentele gegevens worden aangeduid.

Dit leidt dan tot een drietal vraagstellingen voor dit proefschrift:

1. Hoe is de relatie tussen de respons van de afzonderlijke zenuwvezel en die van de nervus acusticus als geheel met betrekking tot adaptatie?
2. Wat is de samenhang tussen maskering en adaptatie?
3. De uiteindelijke probleemstelling: Waar is het adaptatiemechanisme gelocaliseerd?

Hoofdstuk II geeft een summier overzicht van de proef-dieren, de narcose- en operatietechniek, de meetopstelling en de gebruikte meetmethoden. Ook worden de te verwerken parameters van de samengestelde actiepotentialen gedefinieerd.

In Hoofdstuk III worden de drie basisproblemen aan een experimenteel onderzoek onderworpen.

1. Na een motivering van de gebruikte stimulusvorm wordt een kwantitatieve beschrijving gegeven van het adaptatiegedrag van de respons van de N VIII als geheel. Deze respons is opgebouwd uit de afzonderlijke zenuwvezel actiepotentialen (ap). Deze samengestelde actiepotentialen (AP) wordt in de Angelsaksische literatuur 'Compound action potential' genoemd. De amplitude, latentie en breedte van de N_1 -component der AP worden beschreven als functie van de stimulusintensiteit, -duur, -frequentie en interstimulus interval.
2. Op de diverse vormen van maskering en hun fysiologische correlaat in de gedragingen der AP-parameters en de interactie tussen adaptatie en maskering wordt nader ingegaan.
3. Als basis voor het localisatie onderzoek der adaptatieve en refractaire mechanismen dient een experiment, waarbij de afhankelijkheid van deze mechanismen van de cochleaire temperatuur wordt nagegaan. De kwantitatieve invloeden op de AP parameters veroorzaakt door daling der cochleaire temperatuur wordt gegeven. Tot slot volgt een beschrijving van de relatie tussen latentie en breedte der N_1 -deflectie als functie van ISI en intensiteit en de invloed van de temperatuur daarop.

In Hoofdstuk IV worden de in het vorige hoofdstuk beschreven resultaten puntsgewijze bediscussieerd.

1. Daartoe is een uitgebreider en gedetailleerder discussie van de relatie tussen AP en de afzonderlijke vezel actiepotentialen noodzakelijk. Dit leidt tot een beschrijving van de relatie tussen de afname der vuurfrequentie van een afzonderlijke zenuwvezel en de adaptatie van de amplitude der samengestelde actiepotentialen van een conglomeraat neuronen. De getrokken conclusie is, dat de samengestelde actiepotentialen ook in het adaptatiegedrag een gewogen gemiddelde van de afzonderlijke zenuwvezel actiepotentialen is. Een beschouwing van de vorm der samengestelde actiepotentialen, welke voor hoge en lage intensiteiten Gaussisch is en voor het tussenliggende gebied tweetoppig, leidt tot de opsplitsing van het N_1 -complex in twee deelpopulaties. Voor beide deelpopulaties wordt het gedrag der amplitude, latentie en breedte gegeven als functie van stimulusintensiteit en ISI. De resultaten leiden tot een interpretatie in termen van twee groepen anatomisch onderscheidbare zenuwvezelpopulaties: radiale en spirale afferente zenuwvezels van het orgaan van Corti.
2. Een vergelijking van de invloed van maskering met witte ruis op samengestelde actiepotentialen en op afzonderlijke vezel actiepotentialen leidt tot een opsplitsing der maskerende mechanismen in een refractair en een adaptief stuk.
3. Door de invloed van de temperatuur op deze processen te bestuderen wordt het werkingsgebied verder afgebakend. Diverse algemene adaptatie-theorieën en hun mogelijke werkingsgebied met betrekking tot cochleaire adaptatie worden besproken. Als enige mogelijkheid blijft het mechanisme van de dynamische excitatie-vermindering over. Dit is een typisch synaptisch proces, waarvan het werkingsmechanisme berust op een systeem van chemische en enzymatische reactie-evenwichten.

In Hoofdstuk V worden enige bestaande modellen met elkaar vergeleken. Met behulp van een analoog computer wordt adaptief gedrag als gevolg van synaptische processen bestudeerd. De conclusie is dat goede overeenstemming mogelijk is en dat de gevonden reactie-snelheids-constanten welke voor de synaptische processen gelden fysiologisch acceptabel zijn. Na koppeling van een modelneuron aan deze nagebootste synaps kan door histogramanalyse van de hierin geproduceerde ontladingen een nadere vergelijking worden gemaakt tussen de uit de literatuur bekende gegevens over de gedragingen der afzonderlijke zenuwvezels en hun gesommeerde effect zoals dit zich manifesteert in de respons van de NVIII als geheel. Daarna wordt uitgaande van gepostuleerde Markov-eigenschappen voor de stochastische processen welke de transmitterstofafgifte in de synaps verzorgen, een theorie opgezet waarvan de trends dezelfde zijn als voor de experimentele resultaten. Daar kwantitatieve overeenstemming de invoering van een neuronale integratietijd van 0,3 msec noodzakelijk maakt, worden ook de implicaties daarvan genoemd. Beide modellen beschrijven op goed overeenstemmende wijze de experimentele resultaten betreffende adaptatie en maskering.

SUMMARY

The description of cochlear adaptation processes uses the results from general nerve- and sensory physiology, morphology and the physical implications of the stimulation and recording technique used.

Therefore Chapter I gives some background information on the physical and chemical transducer mechanisms taking part in the conversion of the tympanic membrane movements into a series of nerve fiber impulses. The concepts of adaptation in a sensory receptor, a single nerve fiber and for a whole nerve are described. This is followed by an explanation of the consequences of the registration method. Recording of compound action potentials from a whole nerve is studied using repetitive stimulation so a kind of frequency response of the system under study is obtained while in single nerve fiber measurements in general a step function is used as a stimulus and the stepresponse of the fiber is obtained.

After a morphological and physiological description of the organ of Corti and the associated nerve supply attention is paid to fluctuation phenomena occurring in these structures. The stochastic properties of synapses and axon membranes which are known from the literature are reviewed and two stochastic models for the peripheral hearing organ are described.

A review of the literature on adaptation and masking of cochlear action potentials is given. The lack of experimental evidence often resulting in contradictory conclusions is indicated. This resulted in three basic problems:

1. What is the relation between the response of one single nerve fiber and that of the nervus acusticus as a whole with respect to the adaptation properties?
2. What is the relation between masking and adaptation?
3. The most important question: What is the site of localization of the adaptation mechanism?

In Chapter II a brief summary is given concerning the experimental animals, anaesthesia and operating techniques, the experimental equipment and the recording methods. The relevant parameters of the compound action potentials are defined.

In Chapter III the three basic questions are experimentally investigated.

1. A quantitative description of the adaptation properties of the round window recorded responses is given. This response, a compound action potential composed of single nerve fiber action potentials (ap), consists of two negative deflections N_1 and N_2 . The amplitude, latency and width of the N_1 -deflection are described as a function of stimulus intensity, -duration and -frequency and the interstimulus interval.
2. The physiological correlate of temporal- and continuous masking is described. The relations between the AP-parameters and the stimulus parameters are given and the interaction between adaptation and masking of cochlear potentials is quantified.
3. The site of localization of the adaptive- and masking mechanisms is revealed by performing measurements at different cochlear temperatures. The quantitative influence of the cochlear temperature on the AP-parameters in their relation to other stimulus parameters (especially interstimulus interval- and signal to noise ratio-dependency) is given. A description of the relation between latency and width of the N_1 -deflection as a function of the interstimulus interval and stimulus intensity and the influence of cochlear temperature thereon completes the experimental part.

Chapter IV discusses the experimental evidence presented in the former chapter.

1. A detailed discussion of the relation between the single nerve fiber action potentials and the compound action potential of the whole nerve with respect to its adaptation properties revealed that the compound action potentials has the properties of a weighted average over the single nerve fiber action potentials. A discussion on the shape of the compound action potential being Gaussian for high and low stimulus intensities and bimodal in shape for the intermediate intensity range leads to the separation of the N_1 -complex into two functions representing two different populations of nerve fibers. For both populations the amplitude, latency and width of the action potential function are given as a function of stimulus intensity and interstimulus interval. The results indicate that the two populations possibly may be identified with the radial and spiral afferent nerve fibers of the organ of Corti.
2. A comparison between the influence of white noise masking on compound action potentials suggests two mechanisms being responsible for the masking effect: the refractory-and adaptive mechanisms.
3. By studying the influence of the cochlear temperature on these processes the working ranges of the refractory-and adaptive mechanisms are defined. Several general adaptation theories and their possible site of action are discussed with respect to cochlear adaptation. The only mechanisms which explain all phenomena are the synaptic mechanisms based on a system of chemical-and enzymatic reactions.

In Chapter V some mathematical adaptation models are compared. The synaptic reactions can be represented by 5 first order differential equations. An analog computer simulation is used to determine if the time dependent synaptic processes are capable of generating the cochlear adaptation process. The output (generator potential) of the model synaps is used as input for a model neuron, the firings thereof are represented as PST-histograms. The obtained histograms are compared with results of real single nerve fibers known from literature. The summated effect of many single nerve fibers is simulated and compared with experimental results from the round window recordings. It is concluded that the proposed mechanisms (Chapter IV) are responsible for the adaptation processes.

By using stochastic variables a general adaptation theory for two compartment systems is described. The rather simple theory explains at least qualitatively the observed adaptation and masking phenomena and their temperature dependency.

LITERATUUR

- Békésy, G. von: Experiments in hearing. McGraw-Hill, New York, 1960.
- Boer, E. de: Encoding of frequency information in the discharge pattern of auditory nerve fibers. *Int. Audiol.* 8: 547-556 (1969).
- Burkhardt, D.: Die Eigenschaften und Funktionstypen der Sinnes-Organen. *Ergebn. Biol.* 22: 226-267 (1960).
- Calvin, W.H. en Stevens, C.F.: Synaptic noise as a source of variability in the interval between action potentials. *Science* 155: 842-844 (1967).
- Catton, W.T. en Petoe, N.: A viscoelastic theory of mechanoreceptor adaptation. *J. Physiol.* 187: 35-49 (1966).
- Coats, A.C.: Temperature effects on the peripheral auditory apparatus. *Science* 150: 1481-1483 (1965).
- Coats, A.C.: Physiological observation of auditory masking.
I. Effect of masking duration. *J. Neurophysiol.* 27: 988-1000 (1964).
II. Effect of masking intensity. *J. Neurophysiol.* 27: 1001-1010 (1964).
- Coats, A.C.: Physiological masking in the peripheral auditory system.
III. Effect of varying test-click intensity. *J. Neurophysiol.* 30: 931-948 (1967).
- Coats, A.C.: Depression of click action potential by attenuation, cooling and masking. *Acta Otolaryng.* S. 284 (1971).
- Cox, D.R. en Miller, H.D.: The theory of stochastic processes. Methuen & Co. Ltd., London, 1970.
- Daigneault, E.A. en Stopp, P.E.: A study of the influence of the olivocochlear bundle of the N_1 responses to repeated tone pulses. *J. acoust. Soc. Amer.* 49: 1896-1897 (1971).
- Dankbaar, W.A.: The pattern of stapedial vibration. *J. acoust. Soc. Amer.* 48: 1021 (1970).
- Davis, H.: Peripheral coding of auditory information; Chapter 7 in: *Sensory Communication*. Ed. W. Rosenblith. (J. Wiley, New York, 1961).
- Deatherage, B.H.: Eldredge, D.H. en Davis, H.: Latency of action potentials in the cochlea of the guinea pig. *J. acoust. Soc. Amer.* 31: 479-486 (1959).
- Derbyshire, A.J. en Davis, H.: The action potentials of the auditory nerve. *Am. J. Physiol.* 113: 476-504 (1935).
- Desmedt, J.E. en Monaco, P.: Suppression par la strychnine de l'effet inhibiteur centrifuge exercé par le faisceau olivocochléair. *Arch. Int. Pharmacodynamie* 129: 244 (1960).
- Duifhuis, H.: A tentative firing model for the auditory receptor. *IPO Annual progress report* 5: 18-24 (1970).
- Duyff, J.W.: Kinetics of receptor occupation. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* 7: 239-254 (1958).
- Elliott, L.L.: Backward masking: monotonic and dichotic conditions. *J. acoust. Soc. Amer.* 34: 1108-1115 (1962).

- Feller, W.: An introduction to probability theory and its applications. Wiley, New York, 1966.
- Fex, J.: Augmentation of cochlear microphonic by stimulation of efferent fibers to the cochlea. *Acta Oto-Laryng.* 50: 540-541 (1959).
- Fisch, U.P. en Ruben, R.J.: Electrical acoustical response to click stimulation after section of the eighth nerve. *Acta Otolaryng.* 54: 532-542 (1962).
- Flanagan, J.L.: Computational model for basilar-membrane displacement. *J. acoust. Soc. Amer.* 34: 1370-1376 (1962).
- Flach, M. en Seidel, P.: Zur Problematik der Adaptation und der zentrifugalen Beeinflussung der Cochlea. *Arch. klin.-exp. Ohr-, Nas-, Kehlk.-Heilk.* 189: 180-186 (1967).
- Flach, M.; Knothe, J. en Seidel, P.: Adaptationsverhalten des Cortischen Organs nach Einwirkung von Lokalanästhetica (Tetra- und Lidocain). *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas-, Kehlk.-Heilk.* 192: 325-332 (1968).
- Furukawa, T. en Ishii, Y.: Neurophysiological studies on hearing in goldfish. *J. Neurophysiol.* 30: 1377-1403 (1967).
- Galambos, R.: Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibres to cochlea. *J. Neurophysiol.* 19: 424-437 (1956).
- Galambos, R. en Davis, H.: The response of single auditory nerve fibers to acoustic stimulation. *J. Neurophysiol.* 6: 39-57 (1943).
- Gannon, R.P.; Laszlo, C.A. en Moskovitch, D.H.: The effect of physostigmine on the latency of the cochlear potentials. *Acta Oto-Laryng.* 61: 537-546 (1966).
- McGill, W.J. en Rosenblith, W.A.: Electric responses to two Clicks: a simple statistical interpretation. *Bull. Math. Biophysics* 13: 69 (1951).
- Goldstein, M. en Kiang, N.Y.-S.: Synchrony of neural activity in electric responses evoked by transient acoustic stimuli. *J. acoust. Soc. Amer.* 30: 107-114 (1958).
- Honrubia, V. en Ward, P.H.: Mechanics of production of cochlear microphonics. *J. acoust. Soc. Amer.* 47: 498-503 (1970).
- Hubbard, J.I.; Linás, R. en Quastel, D.M.J.: Electrophysiological analysis of synaptic transmission. (Edw. Arnold Ltd., London, 1969).
- Husmark, I. en Ottoson, D.: Is the adaptation of the muscle spindle of ionic origin? *Acta Physiol. Scand.* 81: 138-140 (1971).
- Ishii, Y.; Matsuura, S. en Furakawa, T.: Quantal nature of transmission at the synapse between hair cells and eighth nerve fibers. *Jap. J. Physiol.* 21: 79-89 (1971).
- Johnstone, B.M.; Taylor, K.J. en Boyle, A.J.: Mechanics of the Guinea pig cochlea. *J. acoust. Soc. Amer.* 47: 504-509 (1970).
- Kahana, L.; Rosenblith, W.A. en Galambos, R.: Effect of temperature change on round-window response in the hamster. *Am. J. Physiol.* 163: 213-223 (1950).
- Karlin, S.: A first course in stochastic processes. Wiley, New York, 1966.
- Katz, B.: Nerve, muscle and synapse. McGraw-Hill, New York, 1966.
- Katz, B. en Miledi, R.: The effect of temperature on the synaptic delay at the neuromuscular junction. *J. Physiol.* 181: 656-670 (1965).
- Keidel, W.D.: Ranks Adaptationstheorie. *Z. f. Biol.* 411-425 (1961).
- Kiang, N.Y.-S.; Watanabe, T.; Thomas, E.C. en Clark, L.F.: Discharge patterns of single fibers in the cats auditory nerve. Res. monograph 35 (MIT Press, Cambridge, 1965).
- Kiang, N.Y.-S.: A survey of recent developments in the study of auditory physiology. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 77: 656-675 (1968).
- Kiang, N.Y.-S.; Moxon, E.C. en Levine, R.A.: Auditory-nerve activity in cats with normal and abnormal cochlea's. In: CIBA symp. on sensorineural hearing loss (Churchill, London, 1970).
- Kietz, H.: Physik des Hörens (Verlag Schwiefert, Bremen, 1960).
- Korn, G.A.: Random process simulation and measurements (McGraw-Hill, New York, 1966).
- Korn, G.A. en Korn, T.S.: Electronic analog and hybrid computers (McGraw-Hill, New York, 1964).
- Kupperman, R.: Non-linear behaviour of the inner ear, measured by condensation and rarefaction clicks. *J. Aud. Res.* 8: 469-476 (1968).
- Kupperman, R.: Cochlear masking and adaptation. *Acta Otolaryng.* 71: 232-241 (1971).
- Kuyper, P.: Horen met twee oren. Thesis, Amsterdam, 1969.
- Leibbrandt, C.C.: The significance of the olivocochlear bundle for the adaptation mechanism of the inner ear. *Acta Oto-Laryng.* 59: 124-132 (1965).
- Loewenstein, W.R. en Rathkamp, R.: The sites for mechanoelectric conversion in a pacinian corpuscle. *J. Gen. Physiol.* 41: 1245-1265 (1958).
- Martin, A.R.: Quantal nature of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 46: 51-66 (1966).
- Meyer-Eppler, W.: Grundlagen und Anwendung der Informationstheorie (Springer Verlag, Berlin, 1959).
- Møller, A.: Transfer function of the middle ear. *J. acoust. Soc. Amer.* 35: 1526-1534 (1963).
- Peake, W.T.; Goldstein, M.H. en Kiang, N.Y.-S.: Responses of the auditory nerve to repetitive acoustic stimuli. *J. acoust. Soc. Amer.* 34: 562-570 (1962).
- Peake, W.T.; Kiang, N.Y.-S. en Goldstein, M.H.: Rate function for Auditory nerve responses to bursts of Noise: Effect of changes in stimulus parameters. *J. acoust. Soc. Amer.* 34: 571-575 (1962).
- Pestalozza, G. en Davis, H.: Electric responses of the guinea pig ear to high audiofrequencies. *Am. J. Physiol.* 185: 595-600 (1956).
- Pickett, J.M.: Backward Masking. *J. acoust. Soc. Amer.* 31: 1613-1615 (1959).
- Raab, D.H.: Forward and Backward masking between acoustic clicks. *J. acoust. Soc. Amer.* 33: 137-139 (1961).
- Rasmussen, G.L.: The olivary peduncle and other fiber projections on the superior olivary complex. *J. Comp. Neurol.* 84: 141-219 (1946).
- Remington, J.W.: Tissue Elasticity. Am. Physiol. Soc. Washington, 1957.
- Rhode, W.S.: Observations of the vibration of the basilar membrane in squirrel monkeys using the Mössbauer technique. *J. acoust. Soc. Amer.* 49: 1218-1231 (1971).
- Rhode, W.S. en Geisler, C.D.: Measurements of the amplitude and phase of vibration of the basilar membrane using Mössbauer effect. *J. acoust. Soc. Amer.* 47: 60R (1970).
- Rodenburg, M.: Adaptation of action potentials in the cochlea. *Int. Audiol.* 6: 78-85 (1967).
- Rose, J.E.; Brugge, J.F.; Anderson, D.J. en Hind, J.E.: Phase locked responses to low-frequency tones in single-auditory nerve fibers of the squirrel monkey. *J. Neurophysiol.* 30: 769-816 (1967).

- Rosenfalck, P.: Intra- and extracellular potential fields of active nerve and muscle fibers. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 121: 1-168 (1969).
- Ruben, R.J. en Sekula, J.: Inhibition of central auditory response. *Science* 131: 163 (1960).
- Ruben, R.J.; Fisch, U.P. en Hudson, W.: Properties of the eighth nerve action potential. *J. acoust. Soc. Amer.* 34: 99-102 (1962).
- Sachs, M.B.: Stimulus-response relation for auditory-nerve fibers: two-tone stimuli. *J. acoust. Soc. Amer.* 45: 1025-1036 (1969).
- Simmons, F.B. en Beatty, D.L.: The significance of RW recorded cochlear potentials in hearing. *Ann. Otol. Rhin. Laryng.* 71: 767-800 (1962).
- Simmons, F.B. en Glatke, T.J.: Some electrophysiological factors in the volley pitch perception by electrical stimulation. In: CIBA symp. on Sensorineural Hearing Loss, (Churchill, London, 1970).
- Sørensen, H.: Auditory adaptation in nerve action potentials, recorded from the cochlea in the Guinea pig. *Acta Oto-Laryng.* 50: 438-450 (1959).
- Spoendlin, H.: The organization of the cochlear receptor. *Adv. in Oto-rhino-laryng.* 13: 1-227 (1966).
- Spoor, A.: Adaptation of action potentials in the cochlea. *Int. Audiol.* 4: 154-160 (1965).
- Srinivasan, S.K. en Vasudevan, R.: On the response output from non-linear switching elements with different types of finite dead times. *Kybernetik* 6: 121-124 (1969).
- Stange, G.; Spreng, M. en Keidel, U.O.: Adaptation der Haar-zellen des Cortischen Organs. *Pflügers Arch. der ges. Physiol.* 279: 99-120 (1964).
- Stange, G. en Beickert, P.: Adaptationsverhalten des Cortischen Organs nach Ephedrin und Beschallung. *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas-, Kehlk.-Heilk.* 184: 483-495 (1965).
- Stevens, C.F.: Synaptic Physiology, *Proc. IEEE* 56: 916-930 (1968).
- Tasaki, I. en Spyropoulos, C.S.: Influence of changes in temperature and pressure on the nerve fiber. In: Influence of temperature on biological systems. Ed. Frank H. Johnson. American Physiological Society, Washington D.C., 1957.
- Tasaki, I.; Davis, H. en Legoux, J.P.: The space-time pattern of the cochlear microphonic (guinea pig) as recorded by differential electrodes. *J. acoust. Soc. Amer.* 24: 502-519 (1952).
- Teas, D.C.; Eldredge, D.H. en Davis, H.: Cochlear responses to acoustic transients: An interpretation of whole nerve action potentials. *J. acoust. Soc. Amer.* 34: 1438-1459 (1962).
- Teas, D.C. en Henry, G.B.: Auditory nerve responses as a function of repetition-rate and background noise. *Int. Audiol.* 8: 151-163 (1969).
- Trincker, D.: The transformation of mechanical stimulus into nervous excitation by the labyrinthine receptors. In: Biological receptor mechanisms, number XVI of the Symp. of the Soc. for Exp. Biol. (Cambridge, 1962).
- Verveen, A.A. en Derksen, H.E.: Fluctuation in membrane potential of axons and the problem of coding. *Kybernetik* 2: 152-160 (1965).
- Ward, W.D. en Duvall, A.J.: Behavioural and ultrastructural correlates of acoustic trauma. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 80: 881-896 (1971).
- Weiss, T.F.: A model of the peripheral auditory system. *Kybernetik* 3: 153-175 (1966-67).

Op verzoek van de faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen volgt hier een overzicht van de belangrijkste punten uit mijn wetenschappelijke loopbaan.

Geboren in 1942 te Hontenisse. Na het eindexamen HBS-B dat in 1959 aan het Jansenius Lyceum in Hulst werd afgelegd begon ik met de studie Wis- en Natuurkunde (a') aan de Rijks Universiteit te Leiden.

Het eerste gedeelte der studie werd in 1964 afgesloten met het candidaatsexamen. Tijdens de opleiding voor het doctoraalexamen verrichtte ik 3½ jaar experimenteel werk op het Kamerlingh Onnes-Laboratorium in een werkgroep van Prof. Dr. C. J. Gorter welke onder de dagelijkse leiding stond van Dr. J. C. Verstelle. Het bestudeerde onderwerp betrof de paramagnetische relaxatie. Voor het tweede hoofdvak, Theoretische Natuurkunde, volgde ik de colleges van de hoogleraren Dr. P. Mazur en Dr. P. W. Kasteleyn en legde de vereiste tentamens af. Als bijvak werd een bij het experimentele werk aansluitend vak gekozen: Kristallografie. Voor de opleiding daarin genoot ik enige tijd gastvrijheid op het Geologisch en Mineralogisch Instituut en werd daar door de groep van Dr. P. Hartman wegwijds gemaakt in dit uitgebreide vakgebied. Het doctoraalexamen werd afgelegd in 1967. Januari 1968 tot en met mei 1969 vervulling der militaire dienstplicht.

Medio mei 1969 aanvaardde ik in ZWO-verband een betrekking als wetenschappelijk medewerker op de afdeling Keel-, neus-, oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Hier heb ik gedurende de afgelopen 3 jaar onderzoek verricht aan het perifere gehoororgaan bij cavia's waarvan een gedeelte der resultaten in dit proefschrift is verwerkt. Tevens werd meegewerkt in het team, dat onderzoekingen verrichtte met betrekking tot de zgn. Evoked Auditory Responses. Na twee jaar onderzoek werd (met Dr. D. W. Odenthal) de mogelijkheid onderkend de ontwikkelde registratietechniek en kennis der eigenschappen van het perifere gehoororgaan te laten resulteren in een voor Nederland nieuwe vorm van gehooronderzoek bij de mens: de electrocochleografie.

Gaarne maak ik hier gebruik van de mogelijkheid ieder die bijdragen heeft geleverd in gedachte, woord en daad mijn oprechte dank over te brengen: Prof. A. A. Verveen voor waardevolle suggesties betreffende de temperatuurexperimenten; Drs. A. Spoor, werkgroep-leider, voor de ontwikkeling der gebruikte apparatuur en kritische discussie der resultaten; Dr. D. W. Odenthal voor zijn nimmer aflatende ideeënstroom en ontspannende epicuristische gesprekken; mijn medewerkster van het eerste uur, Mevr. Drs. C. Schaake-Koning, die een belangrijk aandeel had in het prepareren der proefdieren; de Heer W. Schotel voor de grote productie van betrouwbare elektronische apparatuur; de Heer V. Gerritsma voor het prepareren van ruim 100 elektroden; Mej. J. M. A. Boon voor de vele versies die zij van dit proefschrift heeft getypt en rekenwerk in de eerste fase van het onderzoek; de audio-visuele dienst van het Academisch Ziekenhuis te Leiden voor het verzorgen der tekeningen; tot slot mijn beide promotoren die mijn gedachten verder hebben helpen ordenen en voor hun stimulerend kritische instelling.

STELLINGEN
behorende bij het proefschrift van
J.J. EGGERMONT

Hollandsche Maatschappij der Wetenschappen te Amsterdam
1841

I.

De termen 'forward'- en 'backward masking' geven een verkeerde indruk van de tijdsrelaties welke bestaan tussen maskerende stimulus en test-stimulus.

Dit proefschrift § 3.7.

II.

De stelling dat backward masking voor een groot gedeelte wordt veroorzaakt door de filterwerking van het hydromechanische systeem der cochlea, is onjuist.

H. Duifhuis: Proefschrift, Eindhoven, 1971.

Watanabe, T. en Simado, Z.: Jap. J. Physiol. 21: 537-549 (1971)

Dit proefschrift § 3.7.3.

III.

Het valt te verwachten dat bij dalende cochleaire temperatuur de fase-synchroniteit van de actiepotentialen der afzonderlijke zenuwvezels afneemt.

IV.

Het bestuderen van simultane periodiciteit in de vuringen van een conglomeraat zenuwvezels verdient meer belangstelling dan in deze tijd gebruikelijk is.

V.

De door Hahlbrock gegeven beschrijving van de SiSi-test wijst op onbegrip.

Hahlbrock, K.-H. in : Hals-Nasen-Ohren Heilkunde Band III, Teil I, blz. 427 (Ed. F. Zöllner, Georg Thieme Verlag, 1965).

VI.

De controle op het optreden van artefacten in de 'Evoked Response' Audiometrie dient 'on-line' te geschieden.

VII.

Het gebruik van een amplitude-latentiekarakteristiek in de electrocochleografie heeft een belangrijke diagnostische waarde.

VIII.

Bij de beoordeling van schadeclaims welke betrekking hebben op traumatische gehoorbeschadiging dient in geval van twijfel zowel een electrocochleografisch als vertex-response onderzoek te geschieden.

IX.

De geringe invloed welke de Utrechtse stadslucht heeft op de resultaten van Köster aangaande adaptatie van het menselijk reukorgaan wijst meer op een geringe kruisadaptatie tussen de in zijn experimenten gebruikte geurstoffen en de geurstoffen in de lucht dan op de veronderstelde zuiverheid van deze lucht.

X.

Uit de adaptatie-eigenschappen der smaakreceptoren volgt dat de aanbeveling: 'Rode wijn dient na witte wijn te worden gedronken' slechts in beperkte mate geldig is.