

## 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 registratie-methoden.

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 adaptieve 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.