

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een systematisch onderzoek naar het frekwentie-oplossend vermogen van zowel het normale- als het beschadigde gehoororgaan van de kat beschreven. De volgende observaties waren de aanleiding tot dit onderzoek.

Wanneer mensen geconfronteerd worden met slechthorenden, zullen ze meestal hun stem verheffen. Dit is gebaseerd op de ervaring dat bij slechthorenden de drempel voor de waarneming van geluid verhoogd is. Bij het hoortoestel wordt dit verlies in gevoeligheid gecompenseerd door het ontvangen signaal (frekwentie-afhankelijk) te versterken. Veel slechthorenden, vooral degenen die lijden aan een gehoorverlies dat zijn oorsprong vindt in het slakkehuis (cochleair verlies), klagen echter dat wanneer het geluid wel hard genoeg is, ze gehandicapt zijn in het spraakverstaan wanneer er omgevingslawaaï aanwezig is (verkeerslawaaï, meerdere sprekers in dezelfde ruimte, etc.). Dit duidt erop dat, naast een drempelverhoging, ook het onderscheidingsvermogen voor geluid dat de drempel overschrijdt verminderd is. De oorzaak van het afgenomen vermogen om spraak van storend lawaaï te onderscheiden kan zijn, dat de frekwentie-selectieve filters van het gehoororgaan in het beschadigde orgaan breder zijn dan in het normale. Deze veronderstelling hebben we nader onderzocht. De resultaten van dit onderzoek staan in dit proefschrift beschreven.

Daar bovengenoemde klachten meestal optreden wanneer het gehoorverlies in het slakkehuis (cochlea) is gelegen, is het zinvol de overdrachtskarakteristiek van de cochleaire filters te bepalen.

Immers, in de cochlea vindt de omzetting van geluid naar zenuwactiviteit plaats met als belangrijk element van dit proces het scheiden van de frekwentiecomponenten van het geluid. Daarom moet de zenuwactiviteit aan de uitgang van de cochlea, opgewekt door een goed gedefinieerde geluidsstimulus, gemeten worden. Mogelijkheden voor het meten van zenuwactiviteit aan de uitgang van de cochlea (de gehoorzenuw) zijn, het registreren van:

a) extracellulaire potentialen van afzonderlijke zenuwvezels

b) synchrone responsies van groepen zenuwvezels.

ad a) Aan afzonderlijke vezels kan gemeten worden door microelektroden te plaatsen in de gehoorzenuw. Hiervoor moet men zich operatief een weg banen door schedel en hersenen. Het belang van metingen aan afzonderlijke vezels is, dat de meeste van deze vezels verbonden zijn met slechts één haarcel, zodat per cochleair gebied resultaten kunnen worden verzameld.

ad b) Synchrone responsies van een groep zenuwvezels (samengestelde aktiepotentialen, AP) kunnen worden gemeten met een electrode in de buurt van het ronde venster. Hiervoor hoeft men, bij mensen, slechts een gaatje in het trommelvlies te maken. Dit betekent, dat registraties van samengestelde aktiepotentialen klinisch mogelijk zijn (Elektrocochleografie, ECoG). Samengestelde aktiepotentialen zijn minder geschikt om gedetailleerde informatie omtrent de frekwentieselectiviteit van de cochlea aan te onttrekken omdat ze afkomstig zijn van een groep zenuwvezels die een relatief groot cochleair gebied innervieren.

We achtten het methodologisch noodzakelijk in hetzelfde proefdier te meten voor- en na het aanbrengen van een gehoorverlies.

Deze eis heeft zowel de plaats van de electrode als de wijze waarop het gehoorverlies werd aangebracht sterk beïnvloed. We hadden echter de volgende reden. Zonder registraties voor en na het aanbrengen van het gehoorverlies in hetzelfde proefdier kan alleen een vergelijking gemaakt worden tussen de registraties van één populatie zenuwvezels voor het aanbrengen van het gehoorverlies en van een andere populatie, in een andere kat, erna. Deze vergelijking geeft resultaten van een beperkte waarde vanwege de verschillen tussen responsies van normale vezels onderling. Bovendien zijn er aanwijzingen, dat de stimulusfrequentie waarvoor een vezel de laagste excitatiedrempel heeft (de karakteristieke frequentie, CF) kan veranderen ten gevolge van het aanbrengen van het gehoorverlies. Bij het normale gehoororgaan correspondeert de karakteristieke frequentie met een beperkt cochleair gebied. Vergelijken we nu de responsies van vezels met dezelfde karakteristieke frequentie voor en na het aanbrengen van het trauma dan kan dit misleidend zijn omdat deze vezels verschillende gebieden in de cochlea zouden kunnen innervieren. Om nu aan één vezel zowel voor als na het aanbrengen van het gehoorverlies te kunnen meten, is het noodzakelijk dat de elektrode gedurende enkele uren contact houdt met dezelfde vezel. Dit is voor vezels in de gehoorzenuw zelden het geval. Daarentegen kan er van neuronen in het antero-ventrale gedeelte van de cochleaire nucleus (AVCN), het volgende station in de auditieve zenuwbaan, langdurig worden geregistreerd. Bovendien lijken AVCN responsies, in vergelijking met andere delen van de auditieve keten, het meest op responsies van de vezels in de gehoorzenuw. Daarom is er gekozen voor het registreren van extracellulaire potentialen van afzonderlijke neuronen in de AVCN in plaats van vezels in de gehoorzenuw.

De manier waarop het gehoorverlies moet worden aangebracht wordt ook beïnvloed door de eis aan één vezel te kunnen meten voor en na het aanbrengen van het verlies. Het trauma moet vanwege deze eis tijdens het experiment snel kunnen worden aangebracht. Als middel is daarom gekozen voor het aanbrengen van een acuut lawaaitrauma. De proefdieren werden halverwege het experiment gedurende dertig minuten blootgesteld aan breedbandig lawaai met een konstante geluidsdruk per oktaaf van 98 deciBel (dB). De totale geluidsdruk was 105.3 dB. De drempelverhoging zoals veroorzaakt door dit type lawaai (gemiddeld 30 dB tussen 2 en 6 kHz) is ongeveer konstant tijdens het experiment, maar vertoont een grote variatie tussen de proefdieren onderling.

Om de experimenten in een breder kader te kunnen plaatsen, zijn naast de frekwentieselektiviteit ook auditieve functies gemeten die direkt of indirekt kunnen samenhangen met de frekwentieselektiviteit, te weten: de absolute drempel en de synchronisatie van aktiepotentialen met de golfvorm van de stimulus. Deze synchronisatie is van belang bij de bepaling van de responsietijd, het tijdinterval tussen de stimulus aan het trommelvlies en de responsie van het neuron.

De belangrijkste vragen die aan deze studie ten grondslag liggen kunnen nu als volgt worden geformuleerd:

1. wat zijn de effecten van een acuut lawaaitrauma op de frekwentieselektiviteit zoals deze is af te leiden uit de perifere neurale codering van geluid in afzonderlijke neuronen in de AVCN van de kat?
2. hoe hangen de resultaten verkregen voor afzonderlijke neuronen samen met die verkregen met de voor de klinische praktijk belangrijke methode van het registreren van samengestelde aktiepotentialen?

3. wat zijn de effecten van een acuut lawaaitrauma op absolute drempel en responsietijden voor zowel afzonderlijke neuronen in de AVCN als voor samengestelde aktiepotentialen?

Hieronder zijn enige van de belangrijkste resultaten samengevat.

1. Frekwentieselektiviteit in AVCN neuronen

Frekwentieselektiviteit in AVCN neuronen werd gemeten voor en na het aanbrengen van het acute lawaaitrauma met behulp van drie stimulus typen: sinusoiden, kliks en ruis. Verschillende stimuli werden gebruikt omdat de codering van het geluid in de cochlea niet een lineair en tijds-onafhankelijk proces is. Daarom kan de gevonden frekwentieselektiviteit afhangen van èn spektrale èn temporele aspecten van de stimulus.

1.1 Sinusoiden

Sinusoiden werden toegepast om de frekwentieselektiviteit op twee uit de literatuur bekende manieren te meten:

a) responsiegebieden (neurale vuurfrekwentie als functie van de stimulusfrekwentie gemeten op een konstant stimulus niveau) en

b) afstemkrommen (stimulusniveau als functie van de stimulusfrekwentie waarbij een gelijke neurale vuurfrekwentie wordt gevonden).

In het normale oor werd waargenomen dat de toppen van de afstemkrommen van AVCN neuronen in het algemeen iets breder waren dan de toppen van de afstemkrommen van de zenuwvezels in de gehoorzenuw zoals vermeld in de literatuur. De frekwentieselektiviteit werd uitgedrukt in Q_{10} waarden die gedefinieerd zijn als het quotient van de karakteristieke frekwentie en de bandbreedte 10 dB boven de top. Na lawaaioxpositie werd de veronderstelde verbreding van afstemkrommen waargenomen.

De afname van de Q_{10} waarden van deze krommen liep voor sommige neuronen op tot 50%. De drempel aan de top van de afstemkrommen was verhoogd, terwijl het laagfrequent gedeelte van de afstemkrommen minder verhoging vertoonde. Wanneer de punt van de afstemkromme hoger is komen te liggen dan de laagfrequent "staart" is het mogelijk dat een lokaal minimum in de laagfrequent staart wordt aangezien voor de karakteristieke frequentie.

Het lijkt ons toe dat een afgenomen selektiviteit aan de top minder nadelig is voor spraakperceptie dan het verschuiven van het top segment naar hogere niveaus terwijl het laagfrequent gedeelte van de afstemkrommen ongeveer op hetzelfde niveau blijft liggen. De afgenomen afstand tussen "top" en "staart" betekent voor de perceptie een toename van de maskering door laagfrequent lawaai. Bovendien veroorzaken de laagfrequent gedeelten, die een lagere drempel hebben dan de top, een verstoring van de frequentiekodering.

1.2 Kliks

Wanneer we gebruik maken van kliks kan de frequentie-selektiviteit van de cochlea worden afgeleid uit de tijd-verdeling van de actiepotentialen zolang stimulus en responsie synchronisatie vertonen (ongeveer tot 4 kHz). Tengevolge van deze synchronisatie weerspiegelen post-stimulus-tijdhistogrammen (PSTH) of samengestelde PSTH, waarin als periode het interklik interval wordt genomen, de impulsresponsie van het cochleaire filter. Fourier transformatie van het samengestelde PSTH levert het cochleaire filter.

In het normale oor werden voor één groep neuronen spektra van de klikresponsies gevonden waarbij de breedte niet van het geluidsdruk-niveau afhing, terwijl voor een andere groep neuronen juist een grote niveau-afhankelijkheid bestond. Bij deze laatste groep neuronen vertoonden de samengestelde periodehistogrammen duidelijk "center

clipping". Dit suggereert, dat het aktiepotentiaal-genererend-mechanisme een drempelmechanisme is. Ook het feit, dat voor lage stimulusfrekwenties en neuronen met een karakteristieke frekwentie tot 10 kHz de synchronisatieindices groter kunnen zijn dan $\pi/4$ (de waarde voor sinusvormig periodehistogram) wijst op een drempel-mechanisme. Center clipping manifesteert zich in bredere spektra. Mede omdat center clipping relatief minder invloed heeft op de aktiepotentiaal-generatie bij hogere geluid-druk niveaus, is de breedte van de spektra van klikresponsies niveau-afhankelijk. Deze afhankelijkheid is voor de spektra van klikresponsies groter dan voor de afstem-krommen. Na de lawaaiexpositie was de drempel aan de top verhoogd, de breedte van de spektra van de klikresponsies was echter niet significant afgenomen. Hierbij moet worden opgemerkt dat de populatie neuronen waarvoor deze spektra gemeten zijn nogal klein was.

1.3 Ruis

Voor ruis gebruikten we de uit de literatuur bekende techniek van Reverse Correlation (REVCOR) om frekwentie-selektiviteit te bepalen. Deze techniek is ook gebaseerd op synchronisatie tussen neurale aktiviteit en effectieve stimulus. In dit geval wordt de impulsresponsie van het cochleaire filter verkregen door het correleren van neurale responsies met de "witte" ruis stimulus. Fourier transformatie van een revcorfunctie levert een revcor-spektrum. In het normale oor hadden de revcorspektra ongeveer dezelfde vorm als de afstemkrommen. Er konden echter geen laagfrekwente staarten worden waargenomen omdat de dynamiek van de revcorspektra niet groot genoeg was (30 à 40 dB). Revcorspektra vertoonden nauwelijks niveau-afhankelijkheid. Revcorspektra vertoonden, evenals spektra van klikresponsies, geen significante afname van Q_{10} na lawaai expositie. Ook hier was echter de onder-zochte populatie klein.

2. Frekwentieselektiviteit voor samengestelde aktiepotentialen

Voor samengestelde aktiepotentialen (AP) opgewekt door een testtoon, worden afstemkrommen verkregen met behulp van een voorwaartse maskeringstechniek. De afstemkrommen worden gedefinieerd als het geluidsdrukniveau van de maskeerder als functie van de maskeerfrequentie waarbij de amplitude van de AP met een gelijke faktor wordt gereduceerd. De hypothese die aan deze techniek ten grondslag ligt luidt: de maskering van een testtoon is evenredig aan de excitatie veroorzaakt door de aan de testtoon voorafgaande maskeerder. Deze voorwaartse maskeertechniek wordt in de psychofysica veelvuldig gebruikt om interactie tussen maskeerder en testtoon te vermijden.

In het normale oor vertoonden de AP afstemkrommen essentieel kleinere Q_{10} waarden dan de afzonderlijke neuronen. Dit is inherent aan het karakter van de samengestelde aktiepotentiaal: synchrone responsies van een groep zenuwvezels met karakteristieke frekwenties in de buurt van de testtoon frequentie. Na de lawaaiexpositie is de drempel aan de top van de AP-afstemkromme verhoogd. Ook hier is de drempelverhoging aan de top groter dan aan het laagfrequent gedeelte van de kromme. De Q_{10} waarden van de AP-afstemkrommen zijn na de lawaaiexpositie, net als de Q_{10} waarden van de afzonderlijke neuronen tot 50% kleiner dan ervoor. Dit betekent, dat de AP-afstemkrommen een goede monitor zijn van de perifere neurale frekwentieselektiviteit.

3. Drempel en responsietijden voor neuronen en samengestelde aktiepotentialen

De drempel ($2.5\mu V$) van samengestelde aktiepotentialen voor

testtonen ligt in het normale oor ongeveer 7 dB hoger dan de gemiddelde drempel van AVCN neuronen. Na lawaai-expositie is dit verschil nog maar 1 dB, zodat de drempelverschuiving, zoals deze afgeleid kan worden uit APs, de drempelverschuiving van AVCN neuronen onderschat.

In het normale oor zijn responsietijden van neuronen in de AVCN een functie van de karakteristieke frekwentie; de responsietijd neemt af met toenemende CF. Na lawaai-expositie blijken de responsietijden weinig veranderd te zijn, indien we ze vergelijken op gelijk relatief (t.o.v. drempel) geluiddrukkniveau. Hierdoor kan de responsietijd als indicator gebruikt worden bij het toekennen van een CF wanneer het na lawaaiexpositie niet duidelijk is of we met een top danwel met een lokaal minimum van het laagfrequent gedeelte van een afstemkromme te maken hebben. Ook de responsietijden van samengestelde aktiepotentialen (tijdverschil tussen aanzet van testtoon en top van de AP) zijn na lawaaiexpositie ongeveer even groot als ervoor, indien we vergelijken op gelijk relatief (t.o.v. drempel) geluiddrukkniveau.

Aangezien de frekwentiefilters na lawaaiexpositie breder zijn dan ervoor zou men, indien het cochleaire filter zich lineair zou gedragen, na lawaaiexpositie kleinere responsietijden verwachten dan ervoor. Voor samengestelde aktiepotentialen worden soms na lawaai-expositie, bij bepaalde stimulus-frekwenties, veel kleinere responsietijden gemeten dan in het normale oor. In dezelfde experimenten hebben we echter waargenomen, dat de responsietijden van neuronen in de AVCN met karakteristieke frekwenties overeenkomstig deze stimulus-frekwenties ongeveer normale responsietijden vertonen. Dit suggereert, dat de AP in deze gevallen is opgebouwd uit responsies afkomstig van een ander cochleair gebied (hogere frekwenties).

Bij AP responsies op testtonen moet dus ook gelet worden op de bijbehorende responsietijd, omdat een niet met de stimulus-frekwentie overeenkomende responsietijd kan duiden op responsies van een ander gebied die tot een verkeerde interpretatie van de AP-afstemkromme kunnen leiden.