# Electrofysiologische metingen van het gehoor

*korte studie naar de mogelijkheden, ontwikkelingen en huidige audiologische praktijk*

Ir J. Taalman

uitgevoerd in het kader van opleiding tot klinisch fysicus-audioloog

Academisch Medisch Centrum
Afd. KNO/Audiologie
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam-Zuidoost

Prof. J.J. Groen Stichting
Audiologisch Centrum
Zangvogelweg 150
3815 DP Amersfoort

# Electrofysiologische metingen van het gehoor

*korte studie naar de mogelijkheden, ontwikkelingen en huidige audiologische praktijk*

Ir J. Taalman

uitgevoerd in het kader van opleiding tot klinisch fysicus-audioloog

Academisch Medisch Centrum
Afd. KNO/Audiologie
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam-Zuidoost

Prof. J.J. Groen Stichting
Audiologisch Centrum
Zangvogelweg 150
3815 DP Amersfoort

# 0. INHOUD


| | | | Pagina |
|---|---|---|---|
| 0. | Inhoud | | 1 |
| 1. | Inleiding | | 2 |
| 2. | Overzicht electrofysiologische metingen | | 3 |
| | 2.1 | Inleiding | 3 |
| | 2.2 | Overzicht | 3 |
| | | 2.2.1 Electrocochleografie (ECoG) | 3 |
| | | 2.2.2 Brainstem Evoked Response (BER) | 5 |
| | | 2.2.3 Middle Latency Response (MLR) | 7 |
| | | 40 Hz Steady State Potential (SSP) | 8 |
| | | 2.2.4 Long Latency Response (LLR) | 9 |
| | | P300 | 10 |
| | | Mismatch Negativity (MMN) | 10 |
| 3. | Gebruik van electrofysiologische metingen en OAE in enkele Audiologische Centra | | 12 |
| | 3.1 | Inleiding | 12 |
| | 3.2 | BER | 12 |
| | | 3.2.1 Indicatie | 12 |
| | | 3.2.2 Aantallen | 13 |
| | | 3.2.3 Apparatuur en uitvoering | 13 |
| | | 3.2.4 Rapportage | 14 |
| | | 3.2.5 Beoordeling | 25 |
| | 3.3 | Oto-Acoustic Emissions (OAE) | 25 |
| | | 3.3.1 Inleiding | 25 |
| | | 3.3.2 Indicatie | 26 |
| | | 3.3.3 Aantallen | 27 |
| | | 3.3.4 Apparatuur, uitvoering en beoordeling | 27 |
| | 3.4 | ECoG | 27 |
| | 3.5 | MLR/LLR | 27 |
| | 3.6 | Concluderende opmerkingen | 27 |
| 4. | Onderzoeksvelden | | 29 |
| | 4.1 | Inleiding | 29 |
| | | 4.1.1 Generatieloci en laesies | 29 |
| | | 4.1.2 Meetparameters | 31 |
| | | Inter-Stimulus-Interval (ISI) | 31 |
| | | Maximum Length Sequences (MLS) | 32 |
| | | Representatie | 32 |
| | | 4.1.3 Subjectparameters | 32 |
| | | Leeftijd | 32 |
| | | Prematuritas | 32 |
| | | Natuurlijke slaap | 33 |
| | | 4.1.4 Centrale processen | 33 |
| | | Binaurale interactie | 33 |
| | | Taal en spraak | 33 |
| | 4.2 | Concluderende opmerkingen | 34 |
| 5. | Literatuur | | 35 |
| 6. | Lijst van veelgebruikte afkortingen | | 39 |
| 7. | Dank en Verzendlijst | | 40 |

## 1. INLEIDING

Deze korte studie, uitgevoerd in het kader van mijn opleiding tot klinisch fysicus-audioloog, heeft als doel inzicht te verkrijgen in de werking en toepassing van electrofysiologische metingen van het gehoor. Vanwege de vele toepassingsmogelijkheden van electrofysiologische metingen, is ervoor gekozen slechts het onderzoek te beschouwen dat een aanvulling vormt of kan vormen op de huidige audiologisch-diagnostische mogelijkheden. Het gaat dus om onderzoek, waarbij responsen op akoestische stimuli gemeten worden en waarvan de uitkomst iets waardevols toevoegt aan de kennis omtrent het gehoor en zijn werking. Hierbuiten vallen dus studies waar de invloed op de responsen van onder meer ziekten/afwijkingen (zo zijn er veel studies over AIDS, multiple sclerose, Parkinson, epilepsie, schizofrenie, leukemie, syndroom van Down, Alzheimer), niet-akoestische stimuli (visueel, somatosensorisch), gemoedstoestand (agressiviteit, depressiviteit) en medicijnen (en andere stoffen zoals alcohol) wordt beschouwd.

Er wordt niet gestreefd naar volledigheid, maar getracht wordt een indruk te geven van de ontwikkelingen in de laatste jaren. Hierbij gaat in het bijzonder de belangstelling uit naar de *middle-* en *long-latency response audiometry* (hoofdstukken 2 en 4). Voor de overige methoden, electrocochleografie en brainstem-audiometrie, wordt volstaan met een summiere inleidende beschrijving (hoofdstuk 2).

Naast dit theoretisch gedeelte wordt, in hoofdstuk 3, ingegaan op het gebruik van electrofysiologische meetmethoden in enkele Audiologische Centra. Het gaat hierbij meer om de indicatiestelling, praktische uitvoering, keuze van de apparatuur en instellingen, beoordeling van de resultaten en rapportage. In oktober 1994 zijn hiervoor enkele centra bezocht (Eindhoven, Hengelo en Rotterdam). Samen met de eigen werkplekken (Amersfoort en AMC Amsterdam), wordt zo de praktijk van electrofysiologische meetmethoden van vijf centra in kaart gebracht. Vanwege de actuele belangstelling voor oto-akoestische emissies is deze relatief nieuwe meetmethode in dit hoofdstuk meegenomen.

In hoofdstuk 4 wordt aan de hand van de ontwikkelingen in de electrofysiologie nagegaan welke mogelijkheden nieuwe methoden (met name voor wat betreft de middle- en long-latency response metingen) kunnen bieden voor de klinische praktijk.

J. Taalman
augustus 1995

# 2. OVERZICHT ELECTROFYSIOLOGISCHE METINGEN

## 2.1 Inleiding

De term 'fysiologie' betekent: de wetenschap die de funkties van levende organismen bestudeert. Electrofysiologie wil dus zoveel zeggen als: de fysiologie betreffende de elektrische verschijnselen bij het levende organisme of het levende weefsel.

Om een duidelijk overzicht te geven van electrofysiologische meetmethoden, lijkt een indeling zoals die in paragraaf 2.2 gemaakt is, het meest voor de hand liggend. Met betrekking tot de toepassingen ervan is dit niet vanzelfsprekend de duidelijkste. Daarom wordt in hoofdstuk 4 een meer toepassingsgerichte indeling gemaakt. Gezien de vele actuele, en mogelijke toepassingen is deze laatste echter verre van volledig.

## 2.2 Overzicht

Electrofysiologische meetmethoden kan men indelen op basis van historische ontwikkeling, generatieloci of latentietijd. In tabel 1 is een ruwe indeling weergegeven op basis van latentietijd.

| Meetmethode | Latentietijd (poststimulus meetperiode) |
|---|---|
| Electrocochleografie (ECoG) | 0 - 10 ms |
| Brainstem Evoked Response (BER) | 0 - 15 ms |
| Middle Latency Response (MLR) | 10 - 100 ms |
| Long Latency Response (LLR) | 100 - 700 ms |

Tabel 1 - Ruwe indeling van meetmethoden op basis van de gemeten responsperiode na de stimulus.

In deze tabel staan niet vermeld Event Related Potentials (ERP) en 40 Hz Steady State Potential (SSP). Onder de ERP vallen verder nog Mismatch Negativity (MMN), P300 en N400. Zie hiervoor verder paragraaf 2.2.3 en 2.2.4. De 40 Hz SSP kan in bovenstaande tabel bij MLR worden ondergebracht, gezien de typische responsinterval van ongeveer 25 ms. De ERP's kunnen worden ingedeeld bij LLR, omdat het daarbij gaat om latentietijden groter dan 100 ms.

### 2.2.1 Electrocochleografie (ECoG)

In de binnenste en buitenste haarcellen van de cochlea zullen receptorstromen en bijbehorende potentialen ontstaan, wanneer het basilair membraan als gevolg van een geluidsstimulus in trilling wordt gebracht. Bij depolarisatie van de binnenste haarcellen ontstaan actiepotentialen in de gehoorzenuw. Het meten van deze receptor- en neuronale potentialen kan worden aangeduid als electrocochleografie (ECoG) [1].

Het onderzoek wordt ook wel op andere wijzen aangeduid, bijvoorbeeld als *cochlear potentials* of *electrocochleogram*. Bij het gebruik van afkortingen, dient men er op te letten dat er geen verwarring kan ontstaan met *electrocorticogram* of *electrocardiogram*. Doorgaans zal de afkorting ECoG geen problemen geven.

In 1930 werd reeds voor het eerst melding gemaakt van ECoG, bij een kat. Pas in de jaren '60-'70 werd ECoG routinematig in de klinische praktijk ingezet [2]. Mede door de opkomst van BER wordt momenteel ECoG niet zoveel meer toegepast. Ook praktische bezwaren van de ECoG, zoals de plaatsing van de meetelectrode (zie verder), zijn hier debet aan.

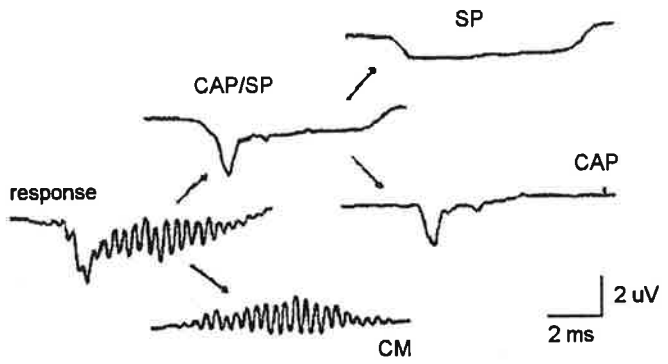
In figuur 1 staat een typische ECoG-respons afgebeeld; dit is de respons op een 2000 Hz toonstoot. De respons is opgebouwd uit drie componenten:

**Cochleaire microfonie** (CM)
Deze component is afkomstig van de buitenste haarcellen en wordt veroorzaakt door oscillatie van het basilair membraan. Deze potentiaal heeft vooralsnog geen diagnostische waarde en wordt doorgaans geëlimineerd door

de stimuli met alternerende polariteit aan te bieden. De CM-respons zal dan ook steeds wisselen van polariteit, zodat bij middeling van de responsen deze component wegvalt.

**Summatiepotentiaal** (SP)
Dit is een gelijkspanningspotentiaal die afkomstig is van vooral de buitenste, maar mogelijk ook van de binnenste haarcellen. De SP treedt op gedurende de stimulus en omdat de mechanische trilling van het basilair membraan symmetrisch is en daarom geen gelijkspanningscomponent bevat, kan de SP uitgelegd worden als een uiting van niet-lineariteit in de cochleaire transduktie. De SP is een presynaptische respons (synaps = plaats waar neuronale impulsoverdracht plaatsvindt).

**Samengestelde actiepotentiaal** (compound action potential, CAP)
Deze potentiaal ontstaat als gevolg van synchroon vuren van een aantal vezels van de gehoorzenuw op het begin van de stimulus. De CAP is een postsynaptische respons.




Figuur 1 - Respons op een 85 dB(HL), 2000 Hz toonstoot (duur 6 ms), uitgesplitst naar de componenten CM (cochlear microphonics), SP (summating potential) en CAP (compound action potential) [1].

Wanneer de SP niet goed herkenbaar is in het begin van het CAP/SP-complex, kunnen SP en CAP onderscheiden worden door het gebruik van een hogere stimulus-herhalingsfrequentie. Door synaptische adaptatie zal de postsynaptische CAP verdwijnen, terwijl de presynaptische SP aanwezig blijft.

Wanneer responsen op een serie stimuli met verschillende intensiteit worden gemeten, kunnen diverse curven zicht geven op eventueel aanwezige pathologie. Door de responsamplitude uit te zetten tegen de stimulusintensiteit ontstaat de amplitude-input/output curve. Deze curve geeft niet alleen de toename van de respons per vezel weer, maar ook de geleidelijke toename van het aantal responderende vezels. Naast de amplitude-input/output curve kan ook de latentie uitgezet worden tegen de stimulusintensiteit. Bij toenemende intensiteit neemt de latentie af, vanwege de toenemende invloed van het basale gedeelte van de cochlea. Een derde curve wordt verkregen door smalle band analyse van de respons op een klik als stimulus. Bij een normaal gehoor geeft dit een bifasische curve te zien.

| | **dysfunktie/laesie haarcel** | **Morbus Menière** | **retrocochleaire laesies** |
|---|---|---|---|
| **CAP drempel** | verhoogd, conform audiogram | verhoogd, conform audiogram | soms discrepantie met audiogram |
| **SP** | zeer klein | zeer groot | klein tot normaal |
| **SP/CAP ratio** | zeer klein | verhoogd | klein tot normaal |
| **input/output-curve** | steil | steil | normaal tot steil |
| **CAP latentie** | normaal | normaal/licht verlengd | sterk verlengd |
| **vorm CAP/SP complex** | normaal | verbreed t.g.v. brede SP | sterk verbreed |
| **smalle band respons** | normaal bifasisch | trifasisch | monofasisch |

Tabel 2 - Diagnostische informatie bij ECoG.

Differentiatie van perifere auditieve laesies met behulp van ECoG is mogelijk, omdat verschillende afwijkingen van het binnenoor zich op verschillende wijze manifesteren in CAP of SP [3,4]. De responsdrempel, gedefinieerd als het stimulusniveau waarbij een bepaalde responsamplitude bij een bepaalde frequentie wordt gevonden, blijkt goed overeen te komen met de drempel gevonden bij toonaudiometrie. Dit geldt uiteraard niet voor retrocochleaire laesies; dan wordt een veel betere responsdrempel gevonden. In tabel 2 staat een overzicht van de diagnostische informatie bij ECoG.

De waarde van ECoG ligt in hoofdzaak in de bijdrage aan de differentiaaldiagnostiek van onbegrepen of onduidelijke gehoorverliezen en op het gebied van drempelbepaling bij ernstig slechthorende kinderen. Verder zou informatie omtrent de (dys)funktie van cochlea in de verwerking van bovendrempelige geluiden nuttig kunnen zijn bij audiologische revalidatie (bijvoorbeeld informatie over cochleaire frequentieselectiviteit).

Een belangrijk deel van diagnostiek met behulp van ECoG is overgenomen door BER. In het algemeen levert een BER-onderzoek voldoende diagnostische gegevens op. Als het echter gaat om frequentiespecifieke drempelbepaling of gehoorverliezen groter dan ongeveer 70 dB(HL), dan is BER niet toereikend. ECoG is dan een betrouwbaarder methode om het restgehoor te bepalen. Hoewel er een duidelijk verband is tussen de gehoordrempel bepaald met ECoG en de subjectieve gehoordrempel bepaald met toonaudiometrie (aangenomen dat subjectieve audiometrie uitvoerbaar is), wijst recent onderzoek uit dat dit verband niet één-op-één is, d.w.z. bij de grotere gehoorverliezen zou het verschil tussen beide drempelbepalingen uiteen lopen [5].

Bij het onderzoek naar de ziekte van Menière is/wordt veel gebruikt gemaakt van ECoG. Verder wordt, meer recent, bij bijvoorbeeld brughoekoperaties, steeds meer gebruik gemaakt van ECoG om behoud van het gehoor na te streven. ECoG heeft daarbij boven BER de voorkeur, omdat de meting in kortere tijd kan worden uitgevoerd en zo sneller terugkoppeling wordt verkregen over chirurgische handelingen. Men noemt dit *intraoperative monitoring*.

De plaatsing van de meetelectrode is een van de punten waardoor het ECoG-onderzoek niet zo goed toepasbaar is als bijvoorbeeld BER of MLR. Bij voorkeur bevindt zich de electrode zo dicht mogelijk bij de cochlea, zoals een op het promontorium geplaatste naaldelectrode, die door het trommelvlies wordt gestoken (transtympanaal geplaatst). Een ECoG-meting is ook mogelijk door het plaatsen van de electrode tegen de wand van de gehoorgang of direct op het trommelvlies (extratympanaal geplaatst). Omdat de electrode zich dan op grotere afstand van de bron bevindt, is de signaal/ruis-verhouding ongunstiger. Een vuistregel is dat de amplitude van de respons, gemeten op het promontorium, 10 maal groter is dan gemeten bij het trommelvlies en 20 maal groter dan gemeten in de gehoorgang. Vergeleken met een electrode op het mastoïd, is de amplitude zelfs 50 maal groter. Dus om dezelfde signaal/ruis-verhouding te verkrijgen als gemeten op het promontorium, moet men op de overige genoemde locaties respectievelijk 100, 400 of 2500 maal zoveel metingen uitvoeren [6].

### 2.2.2 Brainstem Evoked Response (BER)

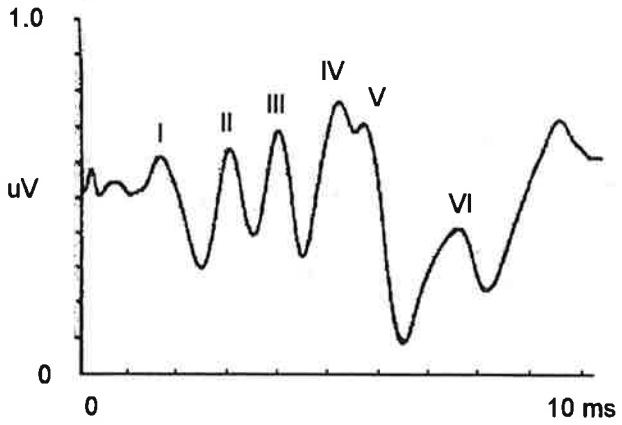
De respons die wordt verkregen bij hersenstamaudiometrie, is een weergave van de impulsgeleiding over de gehoorzenuw en van neuronale activiteit in de auditieve kernen in het hersenstamgebied. Hersenstamaudiometrie is zonder twijfel de belangrijkste electrofysiologische meting in de audiologische praktijk [1].

Het onderzoek wordt op veel verschillende wijzen aangeduid, *Auditory Brainstem Response* (ABR), *Brainstem Auditory Evoked Response* (BAER), *Brainstem Auditory Evoked Potential* (BAEP), *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA) en *Brainstem Evoked Response* (BER). Hoewel bij de laatste afkorting het auditieve systeem niet genoemd wordt en deze daardoor minder geschikt is [2], zal er in de praktijk -gezien de context van de toepassing- geen verwarring door ontstaan.

In het begin van de jaren '70 is het onderzoek naar en de toepassing van BER op gang gekomen. Het aantal artikelen over BER dat sindsdien verscheen, stijgt ver uit boven de literatuur over de andere electrofysiologische responsen.

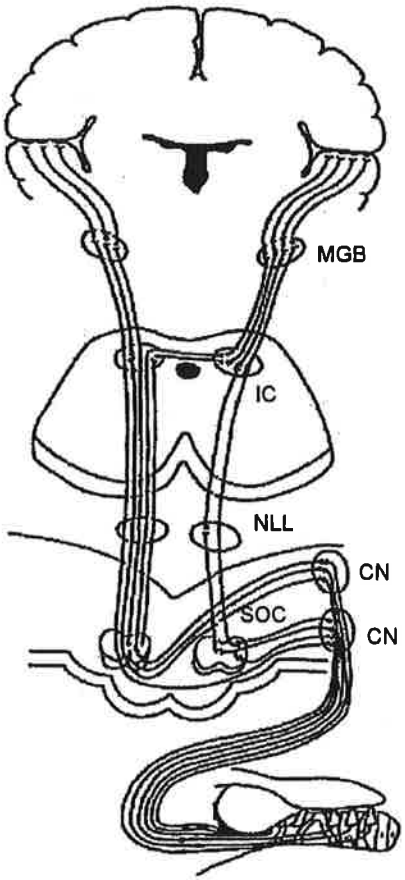
In figuur 2 staat een BER afgebeeld. In deze respons, op een klik, zijn duidelijk de pieken te herkennen, die ontstaan uit bijdragen van verschillende generatoren. Meestal worden de pieken met Romeinse cijfers (I-VII) aangeduid, hoewel er ook andere conventies bestaan (bijv. JI-JVII, naar Jewett). De tijd tussen twee pieken noemt men *inter-piek latentie*.

In figuur 3 en de beschrijving daarbij is weergegeven welke generatiekernen bijdragen leveren aan het ontstaan van de pieken. Duidelijk is dat naarmate de tijd tussen het aanbieden van de stimulus en de gemeten activiteit toeneemt, steeds minder precies is aan te geven waardoor de activiteit wordt veroorzaakt. Met name bij de latere responsen (MLR, LLR) kan dit aanleiding zijn voor interpretatiemoeilijkheden.




Figuur 2 - BER, afgeleid tussen vertex en ipsilaterale mastoïd na monaurale klikstimulatie.

Met de BER kan een **drempelmeting** worden uitgevoerd. Bij gebruik van een klik als stimulus zal de akoestische energie na het passeren van buiten- en middenoor voornamelijk in het frequentiegebied 2-4 kHz liggen. Bij een normale tot subnormale drempel, gevonden bij BER, kan dus alleen een uitspraak worden gedaan over de gevoeligheid in dit frequentiegebied. Bij lagere frequenties kan dus wel degelijk een groter verlies aanwezig zijn.




Figuur 3 - Generatoren langs het auditieve traject [1,6]. Onderaan is het orgaan van Corti weergegeven, bovenaan de hersenschors (cortex). Piek I (zie figuur 2) wordt in de cochlea opgewekt (*Compound Action Potential*), zie hiervoor ook de voorgaande paragraaf over ECoG. Piek II ontstaat op het moment dat de zenuwactiviteit de schedelholte binnentreedt. Piek III is afkomstig van de cochleaire nucleus (CN). De volgende pieken ontstaan door activatie van hogere kernen, olijfcomplex (SOC), laterale leminiscus (NLL) en de inferior colliculus (IC). Deze hogere kernen worden direct geactiveerd of indirect via schakelneuronen in tussenliggende kernen. Bovendien zal het apicale, laagfrequent-gevoelige deel van cochlea met grotere latenties een bijdrage leveren aan de verschillende pieken. Daardoor is er geen eenduidige relatie tussen latere pieken en generatiekernen. Bij niet-uniforme gehoorverliezen (bijv. sterk aflopend hoge-tonen verlies) wordt de interpretatie van de respons dan ook sterk bemoeilijkt. Bij de pieken IV en V zijn in ieder geval wel het olijfcomplex (SOC) en de laterale leminiscus (NLL) betrokken. Het MGB (*medial geniculate body*) speelt bij MLR een rol.

Naast het bepalen van de gehoordrempel kan een uitspraak worden gedaan over de **aard van het verlies**. Wanneer de latentie van piek V wordt uitgezet tegen de stimulusintensiteit, kan hieruit in de meeste gevallen worden opgemaakt of er sprake is van een conductief of een perceptief (cochleair) verlies. Grofweg komt het erop neer dat bij een conductief verlies een verschoven normaalcurve wordt gevonden, terwijl bij een perceptief verlies een knik in de curve en een steiler verloop worden gezien.

Wanneer een BER-meting wordt uitgevoerd in verband met vermoede **retrocochleaire funktiestoornissen**, kijkt men naar inter-piek latenties. Bij een klein cochleair verlies blijven de inter-piek latenties vrijwel onveranderd. Alleen bij een perceptief verlies van meer dan ongeveer 50 dB(HL) of bij sterk niet-uniforme verliezen zullen de inter-piek latenties afwijkende waarden aannemen. Bij retrocochleaire pathologie echter, waarbij de neuronale geleiding gestoord is ten gevolge van demyelinisatie door bijvoorbeeld multiple sclerose of ten gevolge van druk op de zenuw door een tumor, zullen juist sterke afwijkingen gevonden worden in de I-III en/of III-V inter-piek latentietijden. Te allen tijde dient men links-rechts verschillen bij beoordeling van de BER in acht te nemen [7].

De *amplituden* van de pieken kunnen sterk variëren. Deze parameter heeft dan ook vrijwel geen diagnostische waarde. De kracht van BER ligt in het feit dat de *latenties* van de pieken zeer constant zijn. Dit geldt zowel intra-individueel (links-rechts vergelijking) als inter-individueel. In vergelijking met ECoG is de praktische uitvoering van een BER-meting minder ingrijpend. Wel is een groter aantal metingen nodig om een acceptabele signaal/ruis-verhouding te verkrijgen.

Voor wat betreft de stimulus wordt veelal gebruik gemaakt van positieve (*condensation*), negatieve (*rarefaction*) of alternerende kliks. Een alternerende klik kan worden toegepast om stimulusartefacten uit te middelen. Men dient er echter op bedacht te zijn, dat verschillen in de responsen ook worden uitgemiddeld. Naast het afleiden van een ipsilaterale respons kan men (gelijktijdig) een contralaterale afleiding toevoegen, meestal met het doel om piek I beter te herkennen of om het IV/V-complex te scheiden.

De electroden waarmee de respons wordt afgeleid, worden meestal op het voorhoofd en mastoïd geplaatst. Het verschil in activiteit tussen mastoïd en voorhoofd (referentie) wordt geregistreerd. Voor uitvoerige informatie over stimulus en plaatsing electroden wordt verwezen naar de literatuur [2,4,6,8].

### 2.2.3 Middle Latency Response (MLR)

De electrofysiologische respons die wordt gezien tussen ongeveer 10 en 100 ms na het aanbieden van de stimulus, is een weergave van de neuronale activiteit in hogere kernen dan die bij BER een rol spelen en deze respons noemt men de *Middle Latency Response*.

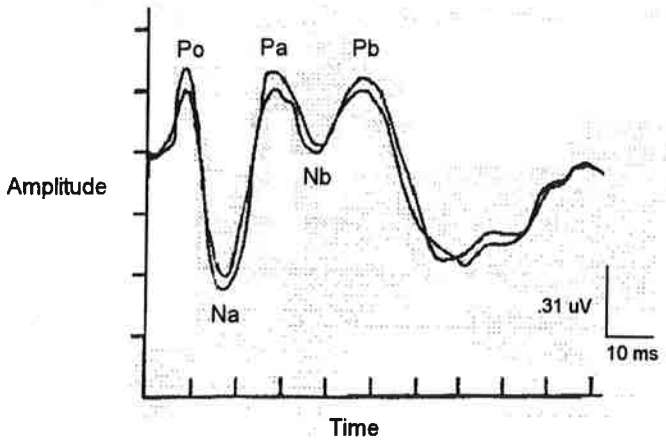
Ook deze respons wordt op verschillende manieren aangeduid: AMR (*Auditory Middle Response*), *Middle Response*, *Early component* of *Averaged Evoked Response*, AMLR (*Auditory Middle Latency Response*). Omdat de MLR wordt gezien bij latentietijden *langer* dan de BER en *korter* dan de LLR (zie 2.2.4) spreekt men over *Middle Latency*. Deze aanduiding doet wat gekunsteld aan, omdat in werkelijkheid geen eenduidige en logische opdeling bestaat tussen de latentieperioden, maar er sprake is van een continuüm van electrische activiteit van perifere naar centrale gebieden van het auditieve systeem. De term MLR werd overigens pas geïntroduceerd na de ontdekking van BER [2].

In 1958 werd voor het eerst melding gemaakt van een respons met een latentie van ongeveer 30 ms. In de eerste jaren was er weinig overeenstemming over het ontstaan van deze respons. Sommigen beschreven ze als een respons ten gevolge van niets meer dan myogene activiteit. Pas eind jaren 60 en tijdens de jaren '70 breidde het onderzoek naar MLR zich uit. In de audiologische, klinische praktijk wordt momenteel echter nog (vrijwel) geen gebruik gemaakt van MLR.

Een normale MLR staat afgebeeld in figuur 4. De verschillende pieken die hierin zijn te herkennen, worden aangeduid met Po, Pa en Pb (en eventueel Pc). De negatieve pieken kan men ook benoemen: hiervoor worden dan gebruikt Na, Nb en eventueel Nc (de negatieve piek *voor* Pa wordt dan aangeduid met Na). Deze aanduiding is nu algemeen geaccepteerd en wordt meestal gebruikt. Typische latentietijden voor de pieken zijn: Po=10.0 ms, Na=19.5 ms, Pa=30.3 ms, Nb=40.4 ms en Pb=51.6 ms. Omdat de amplitude van de MLR groter is dan bij BER, kan met minder metingen worden volstaan om een acceptabele signaal/ruis-verhouding te krijgen.

Bovendien kunnen bij lagere stimulusintensiteiten pieken gemakkelijker geïdentificeerd worden (bij bijv. drempelmetingen). Doorgaans wordt met 500 metingen een duidelijke respons verkregen. Vanwege de latentietijden is echter wèl een lagere stimulusherhalingsfrequentie noodzakelijk [8].

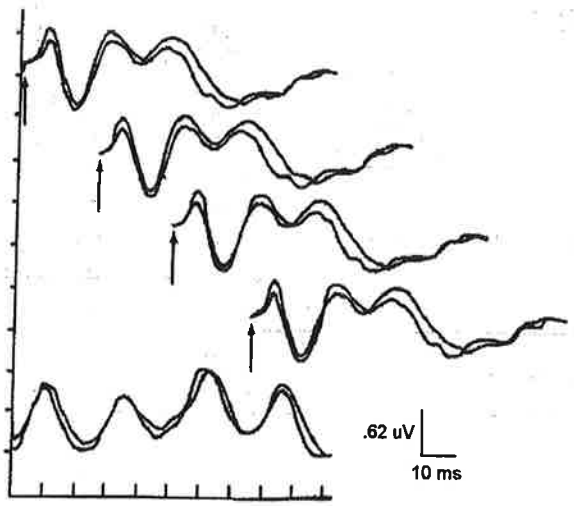
De positieve piek Po, die soms vóór Pa wordt gezien, is waarschijnlijk geen neurogene component, maar het resultaat van postauriculaire, myogene activiteit. Alleen bij hogere stimulusintensiteiten wordt deze component waargenomen. De andere pieken zijn, zoals men nu aanneemt, alle afkomstig van generatoren langs het auditieve traject. De meest bestudeerde pieken zijn Na en Pa [1,9-12]. Globaal kan men zeggen dat bij MLR het hogere hersenstamgebied, de thalamus en de primaire auditieve cortex betrokken zijn. Zie hiervoor ook figuur 3.




Figuur 4 - Normale MLR op kliks (3.3 stimuli per seconde) met intensiteit 70 dB(HL) [8].

**40 Hz Steady State Potential**

Wanneer de stimulusherhalingsfrequentie bij MLR wordt verhoogd van de gebruikelijke frequentie van hooguit 10 Hz naar ongeveer 40 Hz, zullen de responsen op de stimuli zo overlappen dat de piek Pa van de ene respons samenvalt met de piek Pb van de opvolgende respons. Een frequentie van 40 Hz komt overeen met een periode van 25 ms, ongeveer het Pa-Pb latentieverschil. Op deze wijze wordt een respons verkregen met in een 100 ms tijdvenster vier gelijkende pieken op afstanden van ongeveer 25 ms. Deze methode werd voor het eerst beschreven in 1981 [6,8]. Men noemt deze respons de 40 Hz Steady State Potential (SSP), de 40 Hz Response, de gesommeerde MLR of ook wel de 40 Hz Event Related Potential (ERP). De term 40 Hz is enigszins misleidend: de optimale stimulusherhalingsfrequentie is zelden exact 40 Hz, maar ligt doorgaans ergens tussen 37 en 40 Hz. En dit geldt dan alleen voor volwassenen; bij kinderen vindt men lagere optimale herhalingsfrequenties (bijv. 20 Hz). In figuur 5 staat een 40 Hz SSP weergegeven.




Figuur 5 - De samenstelling van een 40 Hz Steady State Potential.

De reden om een 40 Hz SSP te meten, ligt in het feit dat de respons zo duidelijk optreedt. Vanwege de superpositie wordt bovendien de amplitude van de gesommeerde respons ongeveer een factor 2 groter, waardoor deze meer dan 1.0 μV kan bedragen. (Merk op dat dit in figuur 5 niet goed is weergegeven.) Zo kunnen met toneburst stimuli frequentiespecifiek drempelmetingen worden uitgevoerd. Bij jonge kinderen is de respons echter niet goed betrouwbaar. Voor zowel MLR als 40 Hz SSP geldt dat de reproduceerbaarheid van de respons minder goed is dan bij BER. Bovendien strekt het maturatieeffect zich uit tot 12 jarige leeftijd. Bij kinderen jonger dan 12 jaar is daarom de MLR minder waardevol. Voor wat betreft testparameters en plaatsing electroden wordt verwezen naar de literatuur [2,8,12,13].

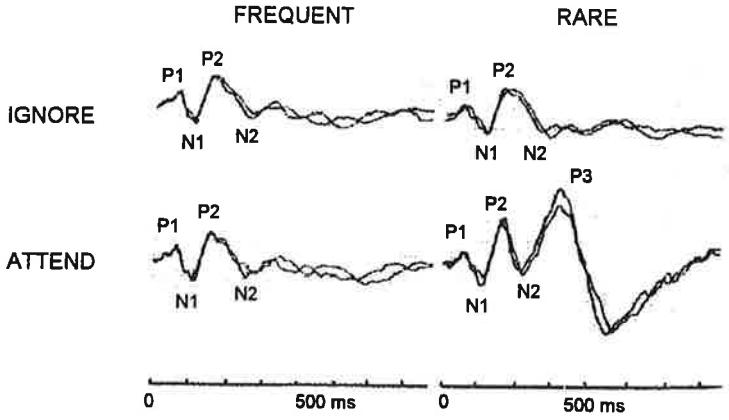
### 2.2.4 Long Latency Response (LLR)

Electrofysiologische responsen met latentietijden groter dan 100 ms kan men aanduiden als *Long Latency Responses*. In het algemeen wordt aangenomen dat deze respons zijn oorsprong vindt in de thalamus en de auditieve cortex. Zo beschrijven ECoG, BER, MLR en LLR gezamenlijk het gehele auditieve traject: van cochlea tot cortex.

Voor de LLR bestaan vele verschillende aanduidingen: ERA (*Evoked Response Audiometry*), ACR (*Auditory Cortical Response*), ALR (*Auditory Late Response*), AEP (*Auditory Evoked Potential*), AER (*Averaged Electroencephalic Response*), *Slow Averaged Evoked Potential*, *Cortical Audiometry*, *Human Vertex Potential* enzovoorts. De aanduiding LLR is zeker niet de meest juiste, maar sluit aan bij MLR en verdient daarom misschien lichte voorkeur.

De LLR is de eerste electrische respons (op een auditieve stimulus) afkomstig van het centrale zenuwstelsel, die werd beschreven (1939). Tot in de jaren '70 is er veel onderzoek gedaan naar deze corticale respons. Daarna is, vanwege de opkomst van BER en ECoG, de belangstelling voor LLR sterk afgenomen [2]. Gezien de grote intra- en intersubject variabiliteit van de respons, wordt ze in de klinische praktijk weinig toegepast. Bij de recente ontwikkeling van de bronanalyse (zie ook 4.1.1) zijn MLR en LLR echter opnieuw in belangstelling komen te staan.

In figuur 6 is een LLR afgebeeld. Het gaat hier om de respons die is weergegeven aan de linker zijde in de figuur. Hierin zijn enkele positieve en negatieve pieken te herkennen: P1 (50-80 ms), N1 (100-150 ms), P2 (150-200 ms), N2 (180-250 ms). De amplituden van de pieken liggen doorgaans in de orde 3 tot 10 μV.




Figuur 6 - LLR: links een normale LLR, rechts een Event Related Potential (endogene respons): P300 (zie ook de tekst).

De LLR kan worden onderverdeeld in twee soorten: de exogene en de endogene responsen. Endogeen wil zeggen: *van binnen uit ontstaan*. Deze term heeft betrekking op de responsen die sterk afhankelijk zijn van de aandacht van de patiënt. Daarentegen worden exogene responsen slechts bepaald door met name stimuluseigenschappen. Endogene responsen noemt men ook wel Event Related Potentials. Het onderscheid endogeen-

exogeen is niet altijd duidelijk, omdat in feite een respons altijd *intern* ontstaat door *extern* gepresenteerde auditieve stimuli.

ERPs treden op wanneer in een reeks regelmatige stimuli (dat wil zeggen identieke stimuli of stimuli uit een bepaalde klasse) plotseling een stimulus optreedt die niet past in het verwachtingspatroon. Dit kan bijvoorbeeld een toon zijn met afwijkende frequentie of intensiteit ten opzichte van de overige stimuli, maar ook woorden of andere sensorische modaliteiten kunnen worden gebruikt (bijv. electrische stimulatie van cochleair implant). Meestal wordt voor het opwekken van ERPs het zogenaamde 'odd-ball'-paradigma gebruikt [1,2]. De ERP is dan het verschil tussen de gemiddelde respons op de frequente (gewone) stimulus en de gemiddelde respons op de infrequente (afwijkende) stimulus. Omdat het meestal gaat om endogene responsen, is een voorwaarde dat de degene die wordt onderzocht bewust de infrequente stimulus waarneemt. Daarom krijgt deze de opdracht om die afwijkende stimuli te tellen of om steeds op een knop te drukken wanneer ze optreedt.

**P300**

In figuur 6 is een LLR afgebeeld; aan de linker zijde van de figuur staat een normale LLR, aan de rechter zijde de endogene respons die optreedt bij een infrequente stimulus, wanneer het 'odd-ball'-paradigma wordt toegepast. Naast P300 vindt men ook wel de aanduiding P3; de eerste geeft aan dat de positieve piek rond 300 ms na de stimulus optreedt, de tweede aanduiding geeft aan dat het om de derde positieve piek gaat. Deze piek heeft een amplitude van 5-20 $\mu$V.

Deze ERP of endogene respons werd voor het eerst beschreven in 1964. De respons treedt het duidelijkst op wanneer in het 'odd-ball'-paradigma de infrequente stimulus voorkomt met een kans van 10-15%. Het optimale interstimulus-interval bedraagt 0.5 s of langer. De toestand van de patiënt heeft grote invloed op de gemeten responsen. Bij kinderen wordt gemiddeld een kortere latentietijd en een grotere amplitude gezien. Mogelijke klinische toepassing van P300 houdt in het onderzoek naar hogere auditieve processen.

Boven de 50 ms na de stimulus kunnen vele ERPs worden gezien. Deze endogene responsen worden voornamelijk bepaald door het gebruikte meetparadigma. Zo bestaat er een N400-respons, die zou optreden onafhankelijk van de aandacht van de patiënt. Het is met andere woorden een *exogene* ERP [1]. Deze ERP wordt hier verder buiten beschouwing gelaten, mede vanwege het ontbreken van voldoende literatuur hierover.

**Mismatch Negativity (MMN)**

Het nadeel van het meten van endogene responsen is dat de aandacht van patiënt vereist is. Wanneer wordt gevraagd steeds op een knop te drukken wanneer een afwijkende stimulus wordt waargenomen, heeft het registreren van een electrofysiologische respons weinig zin als het gaat om onderzoek naar discriminatie; het feit dat de patiënt op de knop drukt geeft dezelfde informatie over het wel of niet kunnen discrimineren. Bovendien wil een afwezige respons nog niet zeggen dat het verschil in stimuli niet wordt waargenomen. Het kan zijn dat de patiënt niet oplette. Er is dus behoefte aan een respons die optreedt onafhankelijk van de aandacht: een exogene ERP.

Eind jaren '60 werd in de literatuur melding gemaakt van het feit dat de N1-P2 piek-piek-amplitude in de LLR afneemt wanneer een afwijkende stimulus optreedt (vgl. oddball-paradigma). De proefpersonen waarbij deze testen werden uitgevoerd waren wakker maar hadden de aandacht niet bij de test [14]. Een kleiner verschil tussen de standaard- en de deviantstimuli bleek een kleinere afname van de amplitude tot gevolg te hebben. Bij vergelijkbare stimuli (bijv. gelijke sterkte en slechts een klein verschil in frequentie) zijn de verschillen niet meer zichtbaar.

Door nu de respons op de standaardstimulus af te trekken van de respons op de deviantstimulus ontstaat een kleine negatieve respons. Deze respons geeft de *mismatch* aan tussen de deviantstimulus en het 'geheugenpatroon' van de standaardstimulus. De aanname is dat de responsen op de (vaker optredende) standaardstimulus de neuronale representatie *triggeren*; door de deviantstimulus wordt dit proces verstoord. Deze *Mismatch Negativity*, aangeduid als MMN, werd voor het eerst beschreven in 1978 [14-16].

Er wordt veel onderzoek gedaan naar MMN en eventuele toepassingen. Een groot deel van het onderzoek richt zich op de generatieloci van MMN. De belangrijkste locus zou zijn de *supratemporale auditieve cortex*, hoewel ook bijdragen van lagere kernen zoals het *medial geniculate body* (MGB, zie figuur 3) mogelijk een rol spelen. MMN kan daarom wellicht worden ingezet als objectieve, neurofysiologische test voor onderzoek naar centraal

auditieve funkties [14,17-27]. Deze ontwikkeling houdt niet in dat de 'gewone' LLR en P300 volkomen op de achtergrond raken: LLR kan worden ingezet om maturatie van het auditieve traject in beeld te brengen en P300 geeft op wat grovere schaal informatie over cognitieve processen bij stimulusverschillen. Men kan hierbij denken aan locatie en *timing*.

# 3. GEBRUIK VAN ELECTROFYSIOLOGISCHE METINGEN EN OAE IN ENKELE AUDIOLOGISCHE CENTRA

## 3.1 Inleiding

In oktober 1994 zijn enkele Audiologische Centra bezocht met het doel om inzicht te krijgen in de toepassing van electrofysiologische meetmethoden. In tabel 3 is een overzicht vermeld van de vragen die daarbij voornamelijk aan de orde kwamen.

| Onderwerp | Toelichting |
|---|---|
| Meetmethoden | ECoG, BERA, MLR, LLR, OAE |
| Indicatie | In welke gevallen wordt de meting uitgevoerd ?<br>Met welk diagnostisch doel ?<br>Direct of volgens een aparte afspraak ? |
| Aantallen | Hoeveel patiënten jaarlijks ?<br>In hoeveel gevallen voegt de meting echt wat toe ? |
| Apparatuur | Wat is het merk/type van de meetapparatuur ?<br>In wat voor ruimte wordt de meting uitgevoerd ?<br>Wat voor stimuli worden gebruikt ? |
| Uitvoering | Hoe is het meetprotocol ?<br>Hoe lang duurt de meting ?<br>Kan er tijdens het meten worden uitgewerkt ?<br>Wie voert de meting uit ? |
| Rapportage | Welke gegevens worden gebruikt ?<br>Hoe lang duurt het uitwerken van de meting ?<br>Wat komt er op papier, wat gaat naar de verwijzer en wat wordt in de status bewaard ? |
| Beoordeling | Welke normen voor normaal/twijfelachtig/ pathologisch worden gehanteerd ? |

Tabel 3 - Vragen aan de hand waarvan het gebruik van electrofysiologische metingen kan worden geïnventariseerd.

## 3.2 BER

Van de besproken electrofysiologische meetmethoden wordt de BER het meest toegepast. Vandaar dat in dit hoofdstuk de nadruk ligt op deze responsmeting. In de volgende paragrafen wordt aan de hand van de onderwerpen zoals vermeld in tabel 3 de praktijk besproken.

### 3.2.1 Indicatie

De BER-meting wordt uitgevoerd met als doel zowel onderzoek naar retrocochleaire pathologie als het bepalen van de gehoordrempel. In het Sophia Kinderziekenhuis wordt de BER voornamelijk ingezet om drempelmetingen uit te voeren bij kinderen. De BER wordt hier ook min of meer als screeningsinstrument gebruikt. In de andere centra zijn de criteria voor het uitvoeren vergelijkbaar: onbegrepen asymmetrie, progressie van het gehoorverlies, simulatie/aggravatie, onduidelijkheden bij gewone audiometrie en zwakzinnigheid. BER-meting bij zwakzinnigen komt overigens zelden voor, vanwege praktische problemen.

Ook wat betreft de eis die wordt gesteld aan het onderzoek dat moet zijn gedaan, voordat een BER-meting wordt uitgevoerd, is er overeenstemming: bij volwassenen (toon- en spraak-) audiometrie en bij kinderen een vrije veld-meting indien dat mogelijk is. Het belang van het uitvoeren van impedantiemetrie (inclusief stapediusreflexdrempel en -decays) wordt algemeen erkend, maar dit wordt niet in alle centra even strikt toegepast. Wanneer het gaat om uitsluiten van retrocochleaire pathologie, wordt in het AC-Amersfoort en het AC-AMC Amsterdam deze meting echter vrijwel altijd uitgevoerd voordat een BER-meting plaats vindt.

Omdat het uitvoeren van een BER-onderzoek ongeveer 45 minuten in beslag neemt, wordt vrijwel altijd een vervolgafspraak gemaakt. Als de verwijzer echter aangeeft dat er zonder meer een BER-meting moet plaatsvinden, dan wordt doorgaans een combinatieafspraak gemaakt: eerst audiometrie (en impedantiemetrie) en aansluitend BER.

### 3.2.2 Aantallen

In het AC-Hengelo worden jaarlijks 70 tot 100 BER-metingen uitgevoerd. Een aantal metingen daarvan bij kinderen, ongeveer 30, vindt plaats in het ziekenhuis. In het AC-AMC Amsterdam, AC-Amersfoort en het AC-Eindhoven gaat het jaarlijks om 150 tot 200 metingen, terwijl in het Sophia Kinderziekenhuis ongeveer 650 onderzoeken worden uitgevoerd. In het AC-Eindhoven bemerkt men een toename in het aantal drempel-BER-metingen bij jonge kinderen, in verband met taal-/spraakproblematiek. In het AC-Amersfoort en AC-AMC Amsterdam is het aantal BER-metingen bij kinderen vooralsnog relatief klein.

De vraag in hoeveel gevallen de BER wat toevoegt aan de eerdere bevindingen, is moeilijk te beantwoorden. Het is duidelijk dat de meting niet los kan worden gezien van andere, eerder uitgevoerde metingen. Bovendien heeft een percentageverdeling normale BER/afwijkende BER niet veel betekenis: een normale BER kan zeker een waardevolle toevoeging zijn, omdat bijvoorbeeld retrocochleaire pathologie vermoed werd. In de centra schat men dat ongeveer in 90% van de gevallen een normale BER wordt gezien. De overige 10% zijn dan afwijkende, onduidelijke of mislukte BER-metingen. In het Sophia Kinderziekenhuis vindt men echter in 50 tot 60% een afwijkende BER, voornamelijk vanwege conductieve gehoorverliezen.

### 3.2.3 Apparatuur en uitvoering

In tabel 4 staat weergegeven welke apparatuur in de centra wordt gebruikt en hoe de BER-meting doorgaans wordt uitgevoerd. Vaak is de apparatuur die wordt gebruikt ook geschikt om andere metingen uit te voeren, zoals bijvoorbeeld het meten van MLR en LLR. In de tabel wordt volstaan met de instellingen zoals die meestal worden gebruikt bij BER. Dit is de stand van zaken in oktober 1994. Zowel in het AC-Eindhoven als in het AC-AMC Amsterdam hoopt men binnenkort nieuwe apparatuur aan te schaffen.

| | **AMC Amsterdam** | **Amersfoort** | **Eindhoven** | **Hengelo** | **Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam** |
|---|---|---|---|---|---|
| merk/type | Nicolet Compact Auditory | Dumedique | Amplaid MK10 | Medelec Mistral | eigen makelij (Windows-software) |
| koptelefoon | TDH39P | Beyer Dyn. DT48 | Amplaid | TDH | TDH39 |
| electroden | herbruikbaar | herbruikbaar | disposable | disposable | herbruikbaar |
| plaats electroden | voorhoofd (2), mastoïds (2) | voorhoofd (1), mastoïds (2) | voorhoofd (1), tragi (2) | voorhoofd (2), mastoïds (2) | voorhoofd (1), vertex (1), mastoïds (2) |
| schoonmaken, schuren huid | alcohol, scrub, pasta | alcohol, schuurpapier | ether op gaasje | alcohol, skin rasp | alcohol, pasta |
| maximale impedantie | 3.4 kΩ | 3 kΩ | 4 kΩ | 2 kΩ | 3 kΩ |
| ruimte | afgeschermd | gewoon | gewoon | gewoon | gewoon |
| plaats patiënt | bed | stoel | bed | ligstoel | bed |
| verlichting | gedimd | gedimd | leeslampje | beetje daglicht | gedimd |
| ijking kliks | Peak Equivalent | Hearing Level | Peak Equivalent | Hearing Level | Hearing Level |
| polariteit klik | condens. en raref. (retro) of altern. (drempel) | ?, steeds één polariteit | ?, alternerend bij onrustige patiënt | alternerend | ?, soms alternerend voor detectie piek I |
| breedte klik | 0.1 ms | 0.1 ms | 0.1 ms | 0.1 ms | 0.1 ms |
| filtering klik na generatie ? | neen | neen | neen | neen | neen |
| respons gefilterd ? | ja, 150-3000 Hz | ja, 100-3000 Hz | ja, 50-2500 Hz | ja, 100-3000 Hz | ja, 20-3000 Hz |
| meetvenster | 10 ms | 10 ms | 12-18 ms | 20 ms | 14 ms |

| *vervolg tabel 4* | **AMC Amsterdam** | **Amersfoort** | **Eindhoven** | **Hengelo** | **Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam** |
|---|---|---|---|---|---|
| stim.herhalings-frequentie | 11.4 Hz | 12 (70 dBHL en hoger) en 24 Hz | 11 (retro) en 31 Hz (drempel) | 20-30 Hz | meestal 20 Hz |
| aantal stimuli | 1000 (50 μV) en 1250 (25 μV) | 1000 (70 dBHL en hoger) en 1500 | minimaal 1000 | 2048 per polariteit | 2000 (2x500 per polariteit) |
| ook toonpips ? | neen | neen | neen | neen | neen |
| stimuliniveaus (zie 1 onder) | 100 of 90 dBPE (retro) of reeks van ca 7 (drempel) | 70,60,50,40,30,70 dBHL | 110 dBPE (retro) of reeks (drempel) | 85-110 dBHL (retro) of reeks (drempel) | 90,70,50,30 dBHL |
| maskering (zie 1 onder) | -50 dB | -40 dB | instelbaar (niet standaard) | -40 dB | -40 dB |
| afleiding ipsi- of contralateraal ? | beide | ipsilateraal | ipsilateraal | beide | beide |
| volgorde links-rechts ? | beginnen bij beste oor | beginnen bij beste oor | beginnen bij beste oor | beginnen bij beste oor | beginnen bij beste oor, anders rechts |
| artefactdrempel | 25 of 50 μV | 25 μV | 25 of 50 μV | 40 μV | 10 μV |
| Bij hoeveel artefacten herhaling ? | subjectief, richtlijn is 30% | 10-15% en subjectief | subjectief | subjectief | subjectief |
| duur onderzoek | 45 min. | 45 min. totaal | 20 min. (retro) of 45-50 min. (drempel) | 45 min. (retro) of langer (drempel) | 60-75 min. |
| uitwerken tijdens meten mogelijk ? | neen | neen | ja, plaatsen enkele pieken | neen | ja |
| worden MLS gebruikt (zie 2) ? | neen | neen | neen | neen | neen |
| wie voert het onderzoek uit ? | logopedist of aud.-assistent | audioloog | aud.-assistent | audioloog | assistent |

Tabel 4 - Overzicht van onder meer gebruikte apparatuur en meetparameters bij de BER-meting in vijf Audiologische Centra.

(1) Voor alle centra geldt: van de stimulusniveaus die hier vermeld staan, wordt afgeweken wanneer daar gezien de aard van het verlies of de gemeten responsen aanleiding toe is, bijvoorbeeld bij een (contralaterale) geleidingsverlies.
(2) Voor beschrijving van Maximum Length Sequences (MLS) zie paragraaf 4.1.2.

Veel meetparameters zijn een compromis van wat de apparatuur kan en wat men wil. Wat opvalt is dat er voor wat betreft de polariteit van de klik en het gevolgde meetprotocol vrij grote verschillen bestaan tussen de centra. Verder wordt in twee centra geen gebruik gemaakt van contralaterale afleiding van de respons, terwijl dit in de andere centra wel gebeurt. Ook is er verschil in de funktie van degene die het onderzoek uitvoert: ziekenhuis-assistent, audiologie-assistent, logopedist en audioloog voeren BER-metingen uit. Wel is bij de interpretatie altijd een audioloog betrokken.

Wanneer in het AC-Hengelo een BER-meting moet worden uitgevoerd bij een kind dat tussen de 6 maanden en 3 jaar oud is, vindt deze meting bij voorkeur plaats in het ziekenhuis. Er wordt dan eventueel gesedeerd met 10 mg diazepam. Ook in het AC-Eindhoven is de apparatuur die men gebruikt gemakkelijk verplaatsbaar en geregeld vindt een BER-meting plaats bij het kind thuis. Men probeert de meting dan 's avonds tijdens de natuurlijke slaap uit te voeren. In het Sophia Kinderziekenhuis vraagt men de ouders het kind voor het onderzoek wakker te houden en het pas te voeden vlak voor het onderzoek. Het kind valt dan in diepe slaap: de ervaring leert dat sedatie derhalve vrijwel nooit nodig is. Ook in AC-Amersfoort is dit de gebruikelijke procedure.

### 3.2.4 Rapportage

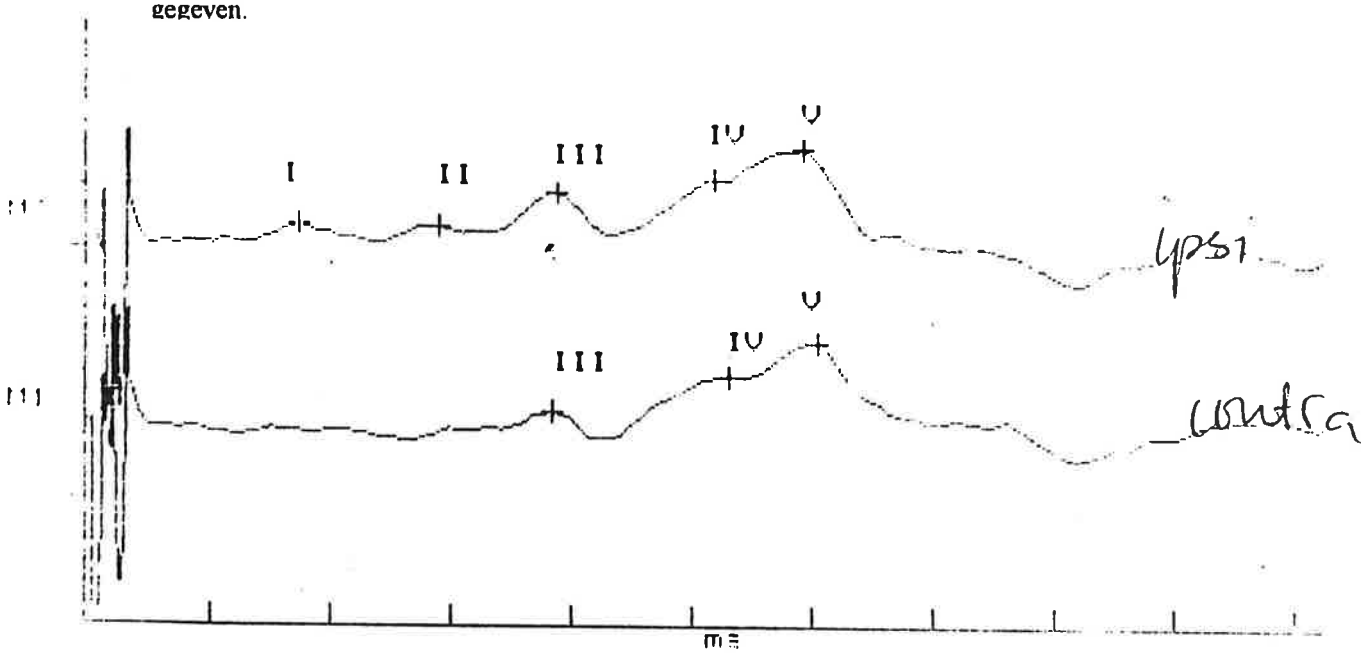
De latentietijden van voornamelijk de pieken I, III en V worden gebruikt om de meting uit te werken. De pieken II en IV worden soms wel geïdentificeerd, maar er wordt minder waarde aan gehecht. De amplitude van

piek V wordt betrokken bij drempelbepalingen. Er wordt echter meer gekeken naar het verloop van de latentie-intensiteitscurven en er wordt niet zozeer een specifieke kritische drempelwaarde gehanteerd.

Het uitwerken na het meten neemt gemiddeld ongeveer 15 minuten in beslag; hier komt de tijd voor het schrijven van de brief naar de verwijzer nog bij. In het Sophia Kinderziekenhuis wordt apparatuur gebruikt waarmee tijdens het meten al kan worden uitgewerkt. Na het meten is het printen van de resultaten nog het enige wat gedaan moet worden. Dit was bij het ontwerp van de apparatuur een belangrijke vereiste.

In de status worden de ruwe data van de meting bewaard. Naar de verwijzer gaat een formulier dat in één oogopslag de resultaten weergeeft. In het AC-Eindhoven maakt men daarbij nog onderscheid tussen een drempeltest en een retrocochleaire test; er worden dus twee formulieren gebruikt. In het AC-AMC Amsterdam en het AC-Amersfoort worden de gegevens ook in de computer bewaard. In het AC-Amersfoort hecht men aan deze opslag echter niet zoveel waarde: de status vormt de belangrijkste gegevensbron. In het AC-Eindhoven wil men er wel toe overgaan om de data in een computerbestand te bewaren. In het AC-Hengelo worden alleen de *interessante* gevallen in het computerbestand van de apparatuur bewaard.

In de figuren 7 t/m 16 is een aantal formulieren en overzichten van responsen afgebeeld zoals die in de bezochte centra worden gebruikt. Van het Sophia Kinderziekenhuis (figuur 16) is alleen een overzicht van de ruwe data gegeven.




BER2

| | | CONTRA | |
|---|---|---|---|
| | 3.88 | III | 3.84 |
| | 5.18 | IV | 5.30 |
| | 5.92 | V | 6.04 |
| I III | 2.14 | | |
| III V | 2.04 | III-V | 2.20 |
| I V | 4.18 | | |

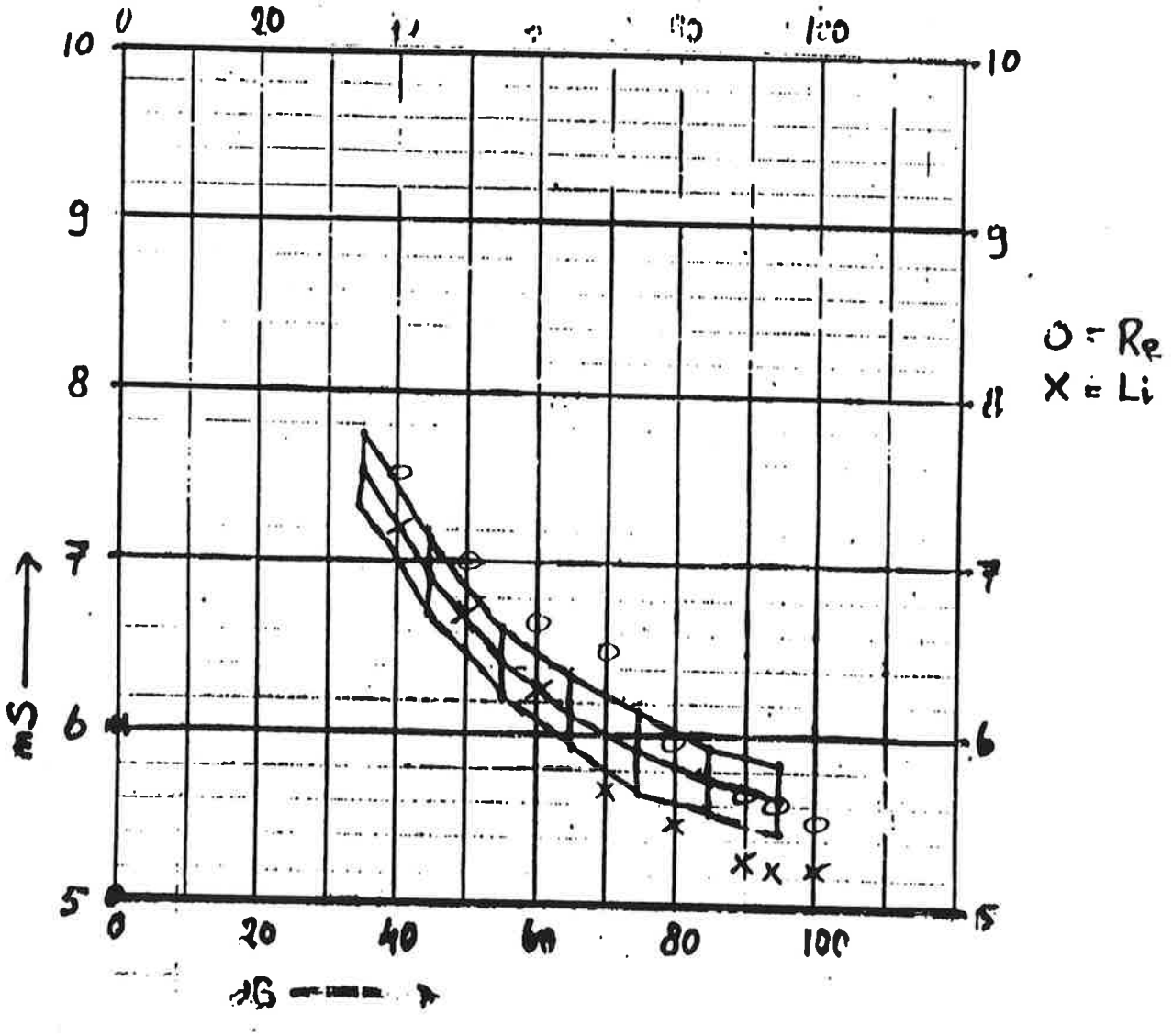
| CH | AMP/DIV | ms/DIV | TESTTIME |
|---|---|---|---|
| 1 | 0.30 uV | 1.0 | 9:39:59 |
| 2 | 0.30 uV | 1.0 | 9:39:59 |

REMARK

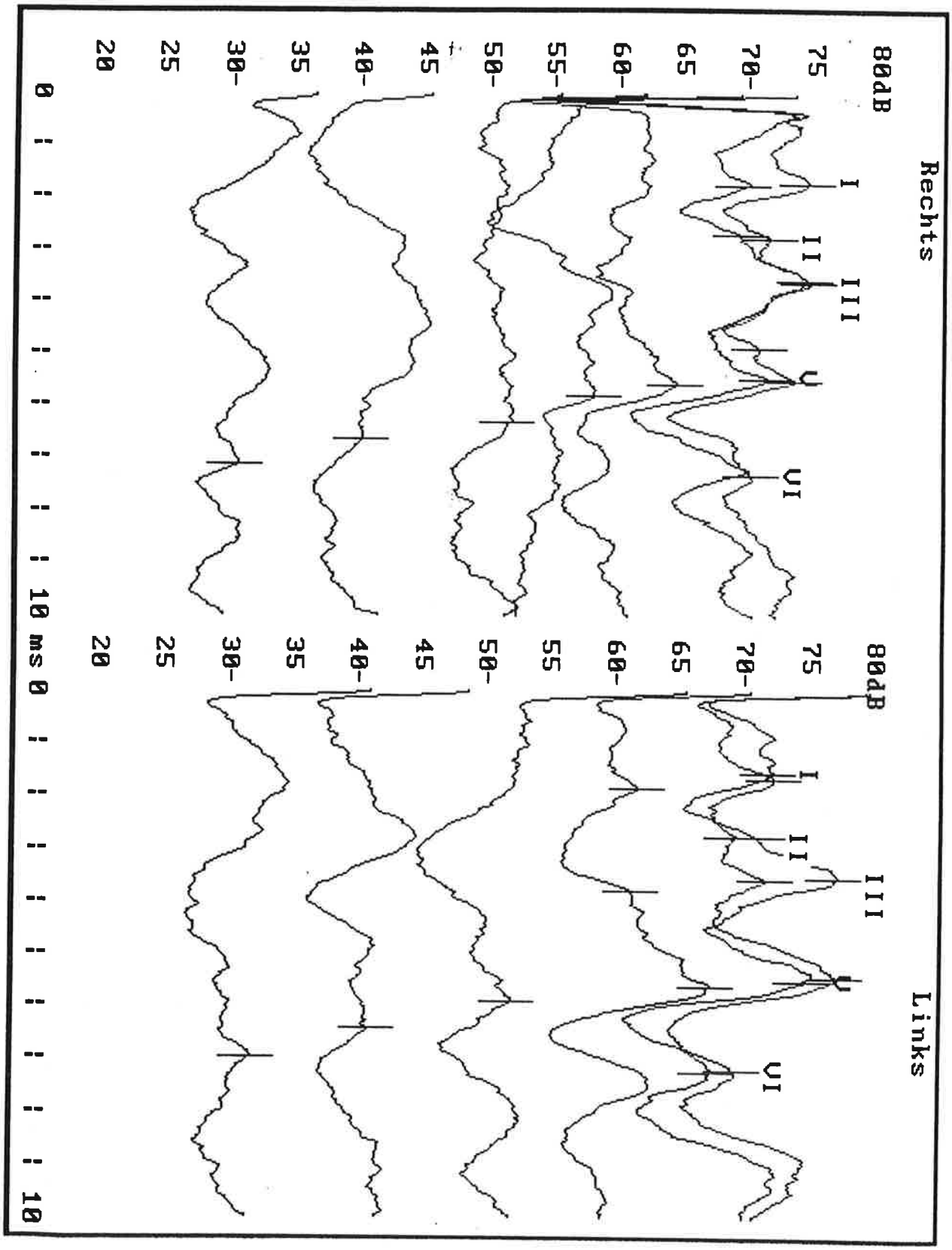
OFFLINE ROUTINE

| ADT | STIM | | | AMP | | AUD LEFT | | | | | | AUD RIGHT | | | | | | AUD NOISE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CH | SWP | RATE | DUR | SNS | LFF | HFF | TYPE | POL | CAL | LEV | RAT | PLA | FREQ | TYPE | POL | CAL | LEV | RAT | PLA | FREQ |
| | ms | /s | us | uV | Hz | Hz | | | | dB | | | | | | | dB | | | |
| 1 | 4000 | 11.4 | 100 | 50 | 30 | 3000 | OFF | RAR | nHL | 0 | | | | CLICK | CON | nHL | 90 | | | |
| 2 | 4000 | 11.4 | 100 | 50 | 30 | 3000 | OFF | RAR | nHL | 0 | | | | CLICK | CON | nHL | 90 | | | |

Figuur 7 - BER (AC-AMC Amsterdam)




Figuur 8 - Resultaten BER-meting t.b.v. verwijzer (AC-AMC Amsterdam)




Figuur 9 - BER (AC-Amersfoort)

| Naam : Mw | Onderzoeker: JT | Patient Nr: |
|---|---|---|
| Geb. datum: 14-05-46 | Dat.Onderz.: 2/9/94 | |

Brainstem Electric Response Audiometry

Electrode posities: Act.: Voorhoofd Ref.: Ipsilat. mastoid Gnd.: Contralat. mastoid

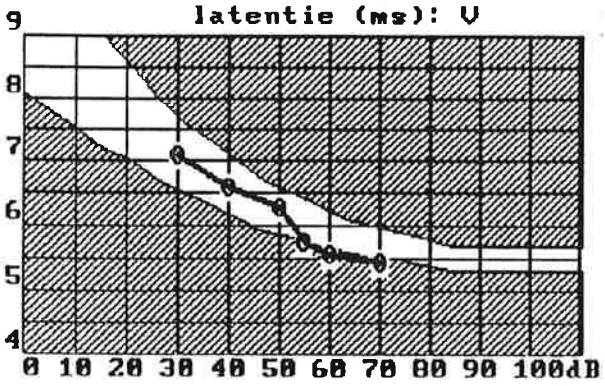
Stimulus: Ongefilterde klik (100 µsec) Sensation level: links 0 dB SPL
rechts 0 dB SPL

Aantal stimuli per respons: 1000 - 1500

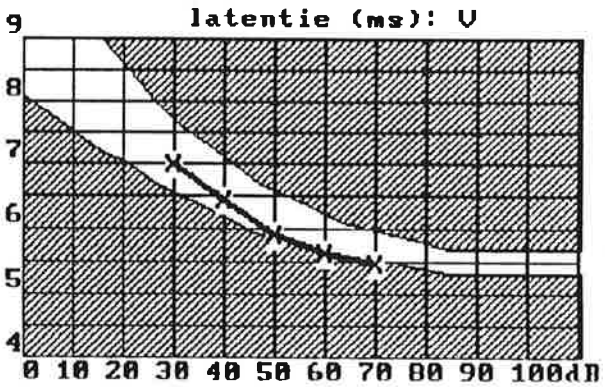
Stimulus frequentie: 12 Hz & 24 Hz Maskering: Witte ruis contralateraal

Filter lowpass : 100 Hz
Filter highpass: 3000 Hz
Input sensitivity: 50 µV

RECHTS




LINKS




0 dB HL = 35 dB SPL peq

stimulus intensiteit — latentietijd in msec

| dB nHL | I | II | III | IV | V | VI | I-V |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 70 | 1.70 | 2.72 | 3.58 | ~~~ | 5.46 | 7.28 | 3.76 |
| 60 | | | | | 5.56 | | |
| 55 | | | | | 5.76 | | |

Reproduceerbaarheid: goed/matig/slecht

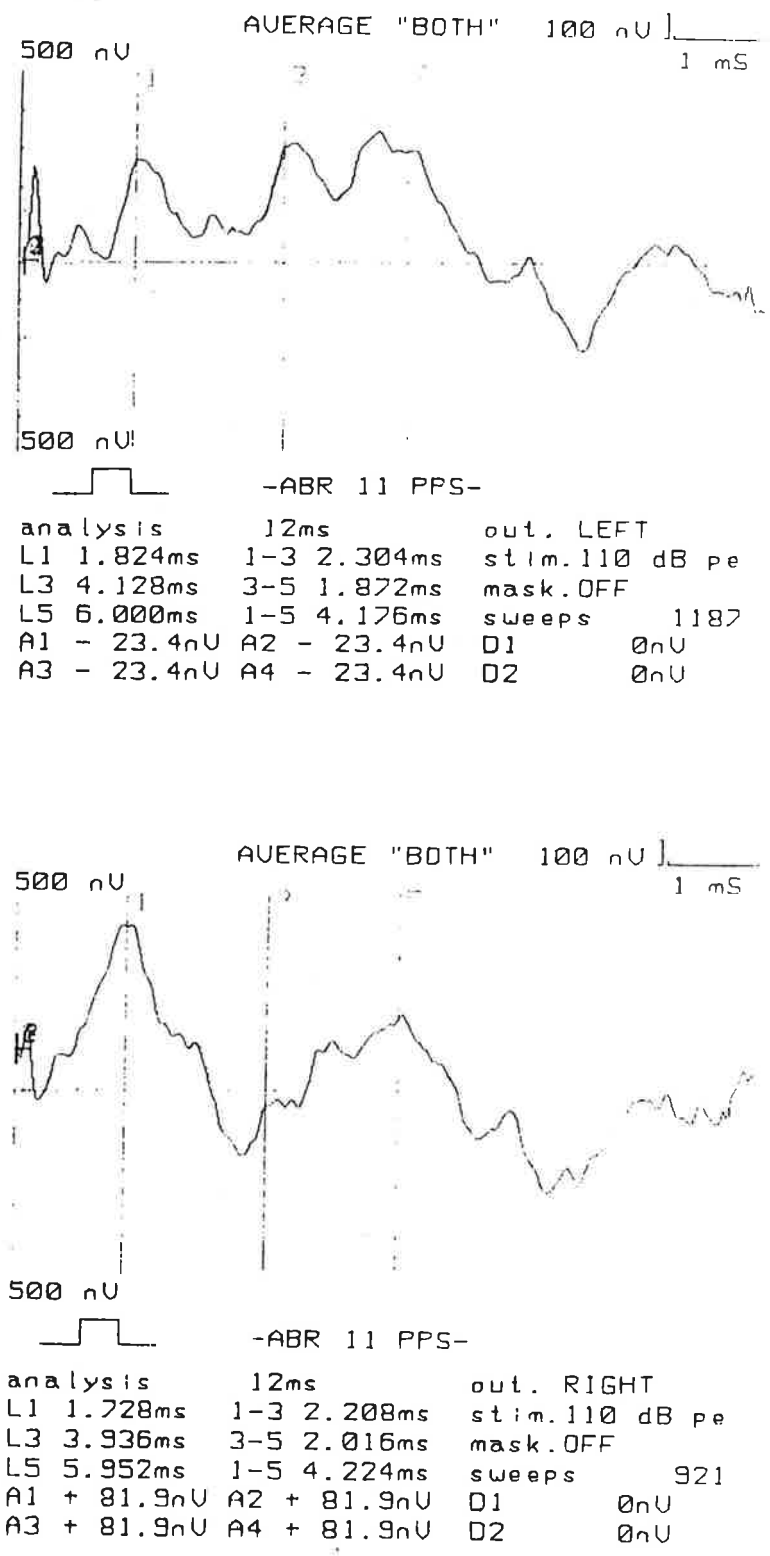
stimulus intensiteit — latentietijd in msec

| dB nHL | I | II | III | IV | V | VI | I-V |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 70 | 1.60 | 2.76 | 3.54 | | 5.48 | 7.22 | 3.88 |
| 60 | 1.84 | | 3.80 | | 5.64 | | 3.80 |
| 50 | | | | | 5.92 | | |

Reproduceerbaarheid: goed/matig/slecht

Opmerkingen:

Figuur 10 - Resultaten BER-meting t.b.v. verwijzer (AC-Amersfoort)




**Figuur 11 - BER (AC-Eindhoven)**

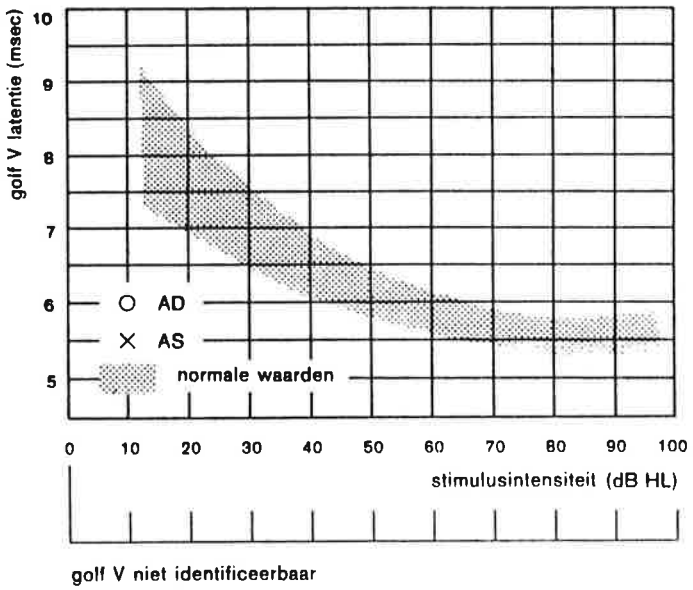
**STICHTING AUDIOLOGISCH CENTRUM EINDHOVEN**
Paradijslaan 40 5611 KP Eindhoven
Telefoon 040 - 44 49 95 Telefax 040 - 44 57 46

naam statusnr.

## Brainstem Electric Response Audiometry d.d. Drempel test

**Stimulatie:**
soort : 0,1 msec. click
frekwentie: 29 stimuli per sec.
aantal : 1500
maskering: contralaterale witte ruis, 30 dB zwakker dan de stimulus-intensiteit

**Afleiding :**
positieve elektrode : voorhoofd
negatieve elektrode : ipsilateraal mastoïd
filter : 100 tot 3000 Hz




Konklusie :

1. Het toondrempelverlies voor het diskant gebied wordt (afgezien van de cerebrale verwerking) geschat op een niveau van

   AD ..... dB

   AS ..... dB

2. Het verschil tussen de meetpunten en de normale waarden hangt samen met

   AD .....

   AS .....

**N.B.**

Figuur 12 - Resultaten BER-meting (drempeltest) t.b.v. verwijzer (AC-Eindhoven)

**STICHTING AUDIOLOGISCH CENTRUM EINDHOVEN**
Paradijslaan 40 5611 KP Eindhoven
Telefoon 040 - 44 49 95 Telefax 040 - 44 57 46

naam statusnr.

## Brainstem Electric Response Audiometry d.d. Retrocochlealre test

**Stimulatie:**
soort : 0,1 msec. click
frekwentie: 13 stimuli per sec.
aantal : 1500
maskering: contralaterale witte ruis, 30 dB zwakker dan de stimulus-intensiteit

**Afleiding:**
positieve elektrode : voorhoofd
negatieve elektrode : ipsilateraal mastoid
filter : 100 tot 3000 Hz

RECHTS

| stimulus intensiteit | | latentie (msec.) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| (dB HL) | Rep | I | III | V | I-V |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| 65 | N | 1,8 | 3,9 | 5,8 | 4,0 |

Rep = Reproduceerbaarheid
goed +
matig □
slecht —

N = Normale waarden van 20 normale oren
variantie = 0,3 msec.

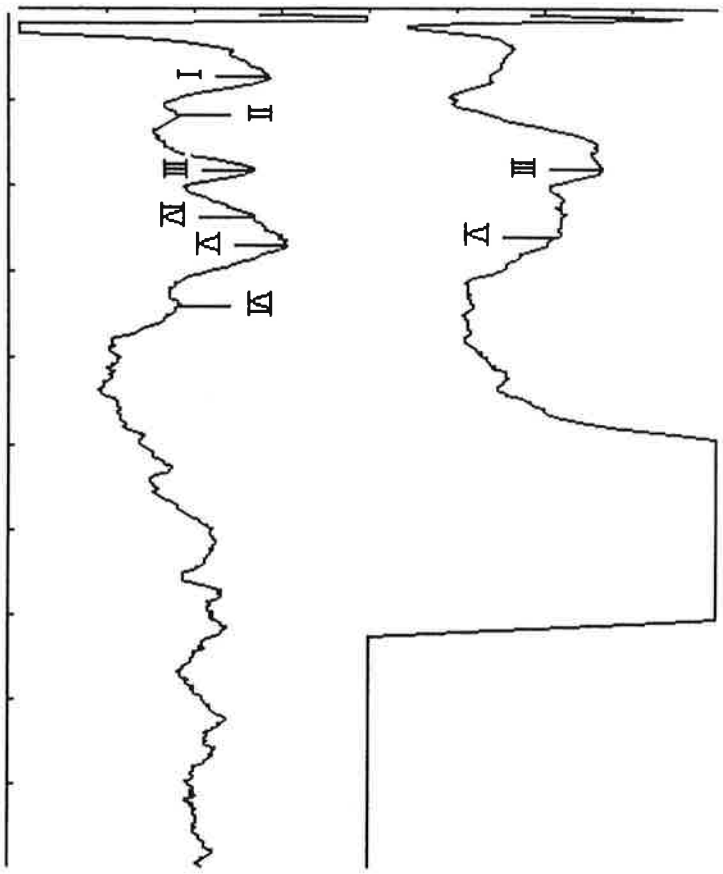
LINKS

| stimulus intensiteit | | latentie (msec.) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| (dB HL) | Rep | I | III | V | I-V |
| | | | | | |

**Konklusie:**
1. De latentie van golf V is voor
   AD ....
   AS ....
2. Het I-V interval is voor
   AD ....
   AS ....
3. Er is .... signifikante asymmetrie in konklusie ....

**N.B.**

Figuur 13 - Resultaten BER-meting (retrocochlcaire test) t.b.v. verwijzer (AC-Eindhoven)




PATIENT:
DATE :
MODE : ECOCH 20.0 ms

| | | |
|---|---|---|
| TRACE : | 1 | 2 |
| PPS : | 30 | 30 |
| SWEEP : | 2048 | 2048 |
| DISPLAY: | 400 nV | 400 nV |
| V/DIV | | |

| LATENCIES ms | | AMPLITUDES uV | 1 | 2 |
|---|---|---|---|---|
| I | | | 1.44 | 0.41 |
| II | | I - II | 2.34 | -0.35 |
| III | 3.59 | III - V | 3.63 | 0.00 |
| V | 5.19 | V - VI | 4.72 | -0.15 |
| I - III | | | 5.39 | |
| III - V | 1.60 | | 2.18 | |
| I - V | | | 1.75 | |
| | | | 3.94 | |

| | | |
|---|---|---|
| STIM dB : | 85 | 85 |
| MASK : | -40 | -40 |
| FREQ : | CLICK | CLICK |
| POLARITY : | +/- | +/- |
| L/R EAR : | R | R |
| REJECTS : | 525 | 0 |

MEDELEC MISTRAL

Figuur 14 - BER (AC-Hengelo)

| | | |
|---|---|---|
| [illegible] | Onderzoeker | [illegible] |
| [illegible] Datum | Datum Onderz. | |

**Brainstem Electric Response Audiometry**

Electrode posities: Act: Ref.: Gr.:

Stimulus:

Subj. drempel: Re dB HL
Li dB HL

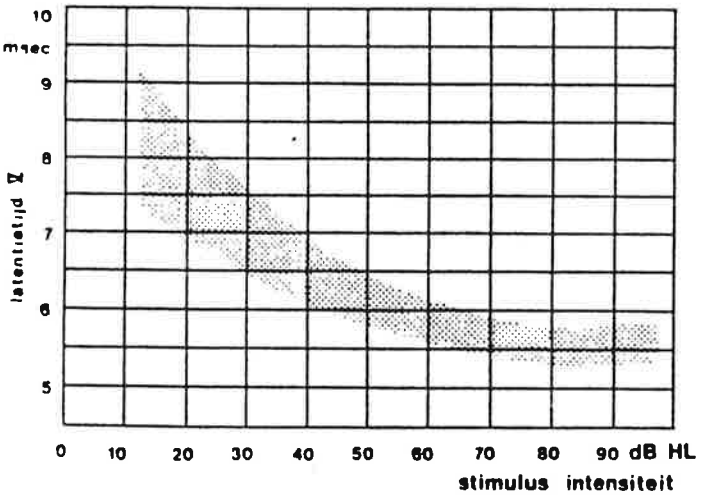
Aantal stimuli per respons:

Interstimulus interval: msec Maskering:

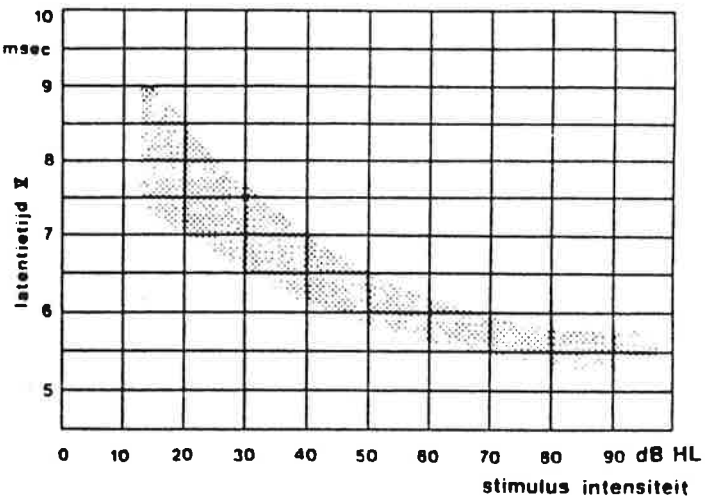
Filter: Hz

Gain: dB

RECHTS




LINKS




0 dB HL = 35 dB SPL peq

stimulus intensiteit — latentietijd in msec

| dB HL | dB SL | I | II | III | IV/V | VI | I-V |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| = | | | | | | | |
| = | | | | | | | |
| = | | | | | | | |

Reproduceerbaarheid: goed / matig / slecht

stimulus intensiteit — latentietijd in msec

| dB HL | dB SL | I | II | III | IV/V | VI | I - V |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| = | | | | | | | |
| = | | | | | | | |
| = | | | | | | | |

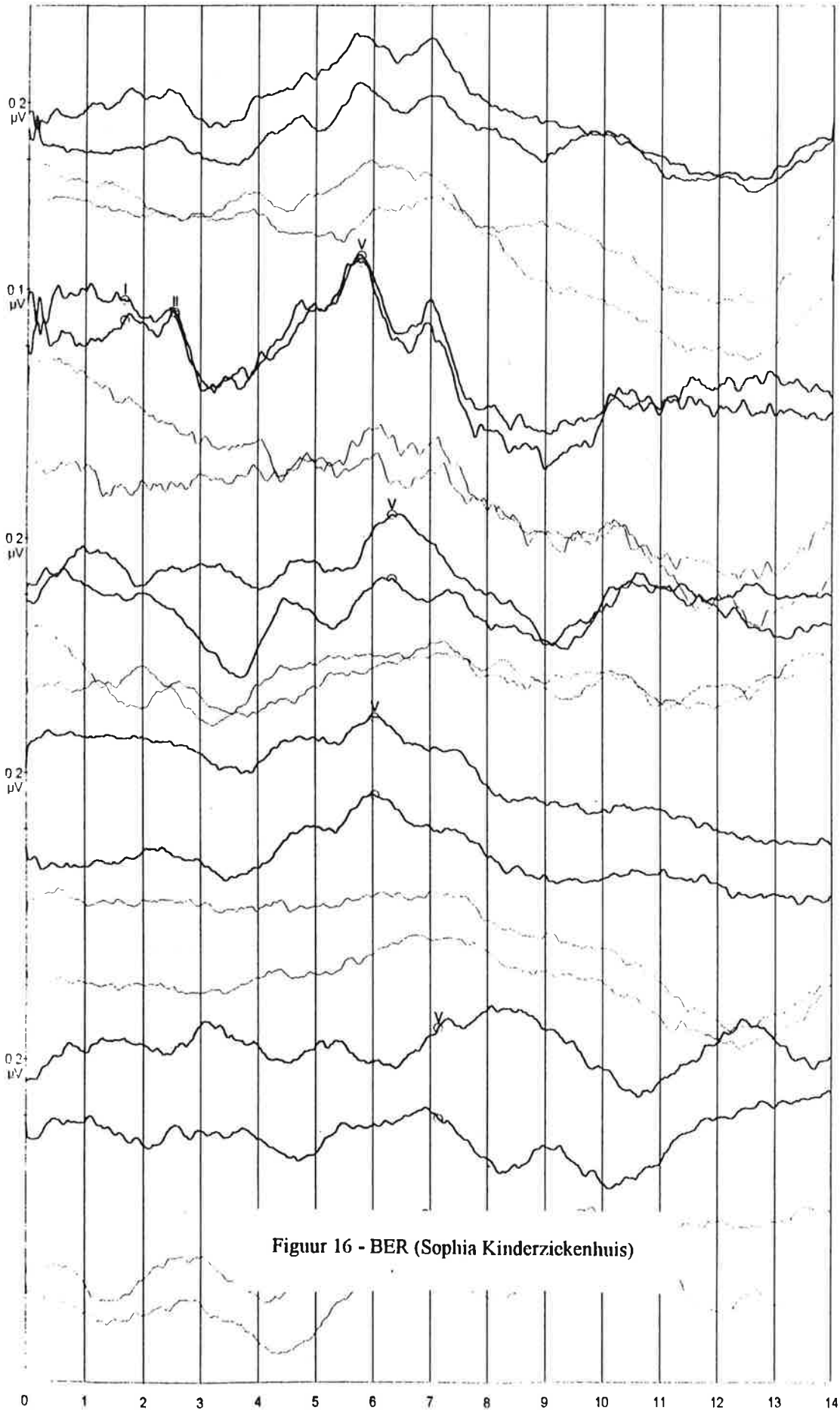
Reproduceerbaarheid: goed / matig / slecht

Opmerkingen:

Figuur 15 - Resultaten BER-meting t.b.v. verwijzer (AC-Hengelo)

g5001483.305 12-10-1994 14:18:28
Stimulatie Rechts

Tijdbasis 14.0 ms
Filterband 20.00 Hz tot 3000.0 Hz




| 8 | Ipsi | Contra | Aantal |
|---|---|---|---|
| Stimulus | 100 dB | 60 dB | 2104 |
| Gem. over | 1901 | 1910 | Rep Freq |
| Geaccepteerd | 90 % | 91 % | 20 Hz |
| Correlatie | 73 % | 78 % | Begin Det |
| Gevoeligheid | 10 µV | 10 µV | 1.0 ms |
| Latentie I | III | V | I-III I-V |
| in ms | | | |

| 10 | Ipsi | Contra | Aantal |
|---|---|---|---|
| Stimulus | 100 dB | 60 dB | 2110 |
| Gem. over | 1999 | 2026 | Rep Freq |
| Geaccepteerd | 95 % | 96 % | 20 Hz |
| Correlatie | 57 % | -5 % | Begin Det |
| Gevoeligheid | 10 µV | 10 µV | 1.0 ms |
| Latentie I | III | V | I-III I-V |
| in ms 1.68 | | 5.80 | 4.12 |

| 5 | Ipsi | Contra | Aantal |
|---|---|---|---|
| Stimulus | 90 dB | 50 dB | 2594 |
| Gem. over | 2000 | 2061 | Rep Freq |
| Geaccepteerd | 77 % | 79 % | 20 Hz |
| Correlatie | -3 % | -16 % | Begin Det |
| Gevoeligheid | 10 µV | 10 µV | 1.0 ms |
| Latentie I | III | V | I-III I-V |
| in ms | | 6.34 | |

| 9 | Ipsi | Contra | Aantal |
|---|---|---|---|
| Stimulus | 90 dB | 50 dB | 2104 |
| Gem. over | 1989 | 2009 | Rep Freq |
| Geaccepteerd | 95 % | 95 % | 20 Hz |
| Correlatie | 76 % | 89 % | Begin Det |
| Gevoeligheid | 10 µV | 10 µV | 1.0 ms |
| Latentie I | III | V | I-III I-V |
| in ms | | 6.04 | |

| 6 | Ipsi | Contra | Aantal |
|---|---|---|---|
| Stimulus | 70 dB | 30 dB | 2594 |
| Gem. over | 2006 | 2104 | Rep Freq |
| Geaccepteerd | 77 % | 81 % | 20 Hz |
| Correlatie | -15 % | -33 % | Begin Det |
| Gevoeligheid | 10 µV | 10 µV | 1.0 ms |
| Latentie I | III | V | I-III I-V |
| in ms | | 7.14 | |

Figuur 16 - BER (Sophia Kinderzickenhuis)

### 3.2.5 Beoordeling

De beoordeling van een BER houdt in het vaststellen of uitsluiten van mogelijke retrocochleaire pathologie, dan wel het bepalen van de vermoedelijke gehoordrempel. Hiervoor moet men kunnen vergelijken met normaalwaarden, latenties die worden gezien bij een normaal gehoor. In de bezochte centra worden voor deze normaalwaarden vergelijkbare gegevens gebruikt. In tabel 5 is een overzicht afgebeeld van de belangrijkste criteria, gebaseerd op gegevens van het Sophia Kinderziekenhuis en AC-Amersfoort.

**Normaalwaarden latentietijden**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Piek I | 1.8 ± 0.15 ms | Kliksterkte | 70 dBHL |
| Piek II | 2.8 ± 0.2 ms | | |
| Piek III | 3.8 ± 0.2 ms | Interpiek I-III | 2.0 ± 0.3 ms |
| Piek IV | 5.0 ± 0.1 ms | Interpiek I-V | 3.9 ± 0.3 ms |
| Piek V | 5.7 ± 0.2 ms | Interpiek III-V | 1.9 ± 0.3 ms |
| Piek VI | 7.3 ± 0.3 ms | | |

Correcties:
- Bij vrouwen worden gemiddeld 0.1 ms kortere latentietijden gezien.
- Bij conductieve verliezen verschuiven de absolute latenties; afgaan op interpieklatenties.
- Boven 40 dB cochleair verlies bij 3 kHz mogen abs. latenties 0.1 ms per 10 dB toenemen.
- Bij cochleaire verliezen boven 70 dB correctie onbetrouwbaar.
- Invloed configuratie gehoorverlies:
  - ski-slope : I en V vertraagd, I meer dan V dus I-V korter
  - basperceptie : V vroeger dus I-V korter
  - hoge tonen dip : I vroeger, V vertraagd dus I-V verlengd
- Kinderen: vanaf ongeveer 3 jarige leeftijd normaal I-V interval. Daaronder oplopend tot ongeveer 5.0 ms vlak na de geboorte.

**Criteria**

drempel : Drempel rond 3 kHz ligt bij die kliksterkte waarbij de latentietijd ongeveer 9 ms is.

retrocochleaire pathologie :
- Het I-V interval groter dan 4.3 ms is verdacht.
- Het I-V interval groter dan 4.6 ms is zonder meer pathologisch.
- Afwezigheid pieken III en V.
- Het interauraal latentieverschil van piek V groter dan 0.4 ms (na correctie).
- Het interauraal verschil van het I-V interval groter dan 0.3 ms.
- Latentie van piek V groter dan 6.0 ms (na correctie).

Tabel 5 - Normaalwaarden en criteria voor het beoordelen van een BER.

## 3.3 Oto-Acoustic Emissions (OAE)

### 3.3.1 Inleiding

Zoals reeds in de inleiding is gesteld, is het niet vanzelfsprekend het meten van otoakoestische emissies tot de electrofysiologische meetmethoden te rekenen. Er wordt immers geen electrische activiteit geregistreerd, maar er worden zwakke geluiden gemeten die bijvoorbeeld na akoestische stimulatie na enige vertragingstijd uit het oor te voorschijn komen. In 1978 werden deze *stimulated acoustic emissions* door Kemp ontdekt. Aanvankelijk werd deze respons wel de *Kemp-echo* genoemd; een misleidende benaming omdat het gemeten akoestische signaal geen echte echo kan zijn. Daarvoor is de vertragingstijd tussen stimulus en respons veel te groot.

Over het mechanisme waardoor deze akoestische respons wordt opgewekt bestaat nog geen volledige zekerheid. Een mogelijke verklaring kan zijn de activiteit van de (buitenste) haarcellen in het binnenoor. Door een aktief proces wordt aan de omzetting van zwakke geluidstrillingen in zenuwactiviteit extra energie toegevoegd, ten

behoeve van de frequentieselectiviteit van het oor. Dit proces zou dan als 'bijprodukt' een akoestisch signaal afgeven. In de haarcellen kunnen verschillende tranduktiemechanismen worden onderscheiden. Naast de mechano-electrische transduktie -het buigen van de haren van de zintuigcellen als gevolg van beweging van het basilair membraan en de daardoor ontstane intracellulaire potentiaalveranderingen- vindt er een electro-motorische transduktie plaats. Deze laatste omzetting wordt veroorzaakt doordat de intracellulaire potentiaalverandering en de daarmee optredende hyper- en depolarisatie tot gevolg heeft dat de lengte en de diameter van de haarcel verandert. De lengteverandering versterkt zo de reeds aanwezige beweging van het basilair membraan.

OAEs kunnen alleen worden waargenomen bij een normale- tot subnormale gehoordrempel. Ook dit sluit aan bij de aanname dat de OAEs iets te maken hebben met het cochleaire transduktieproces. Bij een binnenoorslechthorendheid is dit proces zodanig verstoord dat geen emissies kunnen worden opgewekt. Wanneer een geleidingsverlies aanwezig is, kunnen evenmin emissies worden gemeten: de emissies worden wel opgewekt maar de geleidingscomponent werkt als een demper van het opgewekte akoestische signaal. Reeds het aanbrengen van enkele druppels water op het trommelvlies -dit is in feite een kleine geleidingscomponent- heeft als resultaat dat emissies niet meer kunnen worden gemeten.

In tabel 6 is een overzicht weergegeven van de verschillende vormen van OAEs.

| afkorting | naam OAE | stimulus |
|---|---|---|
| SOAE | spontaneous | geen |
| CEOAE | click evoked | klik |
| TEOAE | transiently evoked | korte toonstoot |
| SFOAE | stimulus frequency | continue toon |
| DPOAE | distortion product | twee tonen |

Tabel 6 - Verschillende vormen van OAEs

De SOAEs worden gemeten bij een niet-gestimuleerd oor en worden daarom beschouwd als de meest fundamentele vorm waarin OAEs voorkomen. Reeds bij een gehoorverlies van 10 dB of groter kunnen deze OAEs niet meer worden gemeten. Bij CEOAEs ligt deze drempel op ongeveer 35 dB. De interpretatie van CEOAEs is moeilijker dan van TEOAEs, omdat de klik tegelijkertijd een groot aantal frequenties bevat. Het voordeel is dat slechts in één meting het gehele frequentiegebied kan worden bestreken, terwijl bij TEOAEs meerdere metingen moeten worden uitgevoerd. Bij SFOAEs zijn stimulus en respons niet gescheiden. Beide tonen zijn tegelijk in de gehoorgang aanwezig en afhankelijk van het faseverschil zullen de tonen elkaar versterken of verzwakken. Bij DPOAEs worden twee tonen met verschillende frequentie aan het oor aangeboden. Daardoor worden in het oor vervormingsprodukten opgewekt, die meetbaar zijn in de gehoorgang.

Voor een uitvoeriger beschrijving van OAEs wordt verwezen naar de literatuur [1]. Nog opgemerkt kan worden dat momenteel de OAEs nog niet een duidelijke plaats in de diagnostiek hebben. Er wordt onderzoek gedaan naar de waarde die OAE-meting kan hebben bij gehoorscreening van jonge kinderen [1]. De eerste resultaten zijn veelbelovend. Wanneer geen emissies worden gemeten wil dat echter nog niet zeggen dat het gehoor niet in orde is (denk bijv. aan een kleine geleidingscomponent die vaak voorkomt bij kinderen). En als wel emissies worden gezien, houdt dat weliswaar in dat het middenoor en de cochlea in orde zijn, maar het wil nog niet zeggen dat de rest van het auditieve traject normaal funktioneert. Veel onderzoek is er dan ook op gericht OAEs als aanvulling op Ewing en/of BER te meten.

### 3.3.2 Indicatie

In AC-Amersfoort worden geen Otoakoestische Emissies gemeten. In de overige vier centra voert men deze meting nog min of meer experimenteel uit. De OAE heeft nog geen duidelijke plaats in diagnostiek gevonden. Een OAE-meting wordt onder meer uitgevoerd bij met name (slecht te onderzoeken) kinderen, simulanten/aggravanten, onbegrepen perceptieve gehoorverliezen of een onduidelijke BER. De OAE wordt dan altijd direct uitgevoerd; de meting neemt slechts enkele minuten in beslag. Er worden weinig eisen gesteld voor wat betreft eerder uitgevoerd onderzoek; de enige voorwaarde die (in AC-AMC Amsterdam en AC-Hengelo) wordt gesteld is een goed tympanogram (of een vlakke curve indien er een goed functionerende drain is).

### 3.3.3 Aantallen

In AC-Eindhoven voerde men in 1993 ongeveer 300 OAE-metingen uit. Men verwacht nog een toename van het aantal metingen. In het Sophia Kinderziekenhuis wil men bij alle BER-onderzoeken aansluitend een OAE-meting uitvoeren, om er ervaring mee op te doen. Ook in AC-AMC Amsterdam wil men de OAE meer gaan inzetten bij de diagnostiek. Over het aantal gevallen waarin de OAE werkelijk iets toevoegt aan de overige onderzoeken is weinig bekend. De indruk is dat dit aantal tegenvalt.

### 3.3.4 Apparatuur, uitvoering en beoordeling

In alle vier centra gebruikt men de ILO-apparatuur van Otodynamics Ltd. Het gaat hier om de ILO88-software met de ILO88- of ILO92-hardware. De ILO92-hardware is naast de Click-Evoked OAE (CEOAE) ook geschikt om Distortion Product OAE (DPOAE) te meten. De gebruikte softwareversies zijn 2.9, 3.94 en 4.20. Momenteel worden overigens alleen CEOAE-metingen uitgevoerd.

Het plaatsen van de meetprobe wordt als een probleem ervaren. Om een goede plaatsing te verkrijgen, kan gebruik worden gemaakt van een zogenaamde 'herriestopper', een soort geel kneedbaar watje waarin een gaatje is aangebracht voor de probe.

De OAE-meting wordt uitgevoerd in een gewone ruimte. Meestal wordt uitgegaan van de standaard-instellingen van de apparatuur. Omdat in de centra dezelfde apparatuur wordt gebruikt, betekent dit dat er weinig verschillen zijn. De kliks (condensation) worden na generatie niet gefilterd en zijn geijkt in dBSPL. De periode na de stimulus die wordt geregistreerd bedraagt 20 ms. In het totaal worden 260 kliks aangeboden. Het niveau van de stimuli hangt af van de plaatsing van de probe en is daarom niet bij elke meting hetzelfde. Men voert niet-lineaire metingen uit, dat wil zeggen: drie normale stimuli dan één geïnverteerd en drie maal zo sterk. De reproduceerbaarheid moet minimaal 50% en de stabiliteit (van de stimulus) minimaal 80% zijn.

Over het resultaat van de OAE-metingen wordt in de brief naar de verwijzer doorgaans hooguit een enkele zin opgenomen. Er worden geen *prints* van de responsen verstuurd.

## 3.4 ECoG

In de bezochte centra worden geen electrocochleografie-metingen uitgevoerd. ECoG vindt alleen plaats in AC-Leiden, AC-Nijmegen en sinds kort in AC-Groningen waar men onderzoek doet naar morbus Menière.

## 3.5 MLR/LLR

Hoewel de apparatuur doorgaans ook geschikt is om Middle-Latency en Long-Latency Responses te meten, worden deze metingen niet in de centra uitgevoerd. Er is hooguit wat mee geëxperimenteerd, maar een plaats in diagnostiek hebben deze metingen zeker niet.

## 3.6 Concluderende opmerkingen

Van de electrofysiologische meetmethoden wordt in de audiologische praktijk de BER het meest toegepast. Wanneer de klinische werkwijze op de Centra wordt vergeleken, dan blijkt dat de indicatiestelling wat betreft de BER vergelijkbaar is. De gebruikte apparatuur en het meetprotocol verschilt hier en daar, maar lijkt verder niet sterk van invloed op de diagnostische bevindingen, conclusies en besluitvorming. Wat overigens opvallend is, is dat er grote verschillen zijn in wie de meting uitvoert.

Op alle Centra wordt gewerkt met *prints* van de respons die voornamelijk bestemd zijn voor intern gebruik. Naar de verwijzer wordt een latentie-intensiteitscurve en/of een verbale beschrijving van de resultaten gestuurd. Men dient een afweging te maken welke gegevens wel en welke niet naar de verwijzer gestuurd worden. Te veel informatie over meetparameters en dergelijke maken een verslag (grafiek of tekst) onleesbaar.

Op de tweede plaats komen de OAEs. Dat deze relatief jonge meetmethode op vier van de vijf bezochte Centra wordt gebruikt, bevestigt de populariteit ervan. Op dit moment is er nog geen duidelijk antwoord op de vraag in hoeveel gevallen het meten van OAEs een onmisbare/noodzakelijke aanvulling op de diagnostiek is. Mede

gezien de indruk dat dit tegenvalt, lijkt een gestructureerd opgezette studie naar de kosten en de baten aanbevelenswaardig. Men bedenke dat bij het overwegen van de aanschaf van nieuwe audiologische apparatuur ook economische aspecten de aandacht verdienen.

ECoG, MLR en LLR ten slotte, worden in vergelijking met BER en OAE nauwelijks toegepast in de klinische praktijk. Enerzijds kan men daarvoor als reden aanvoeren dat deze methoden praktische bezwaren hebben of niet voldoende ontwikkeld zijn; anderzijds blijkt dat momenteel met de wel-gebruikte onderzoeksmethoden in het overgrote deel van de gevallen de diagnostische vraagstelling voldoende kan worden beantwoord. Dat betekent dat pas verandering kan worden verwacht wanneer nieuwe methoden betrouwbaarder worden of wanneer behoefte ontstaat aan fijnere/andere diagnostisering, bijvoorbeeld bij verandering van de samenstelling van de patiëntenpopulatie die zich bij de Centra meldt.

# 4. ONDERZOEKSVELDEN

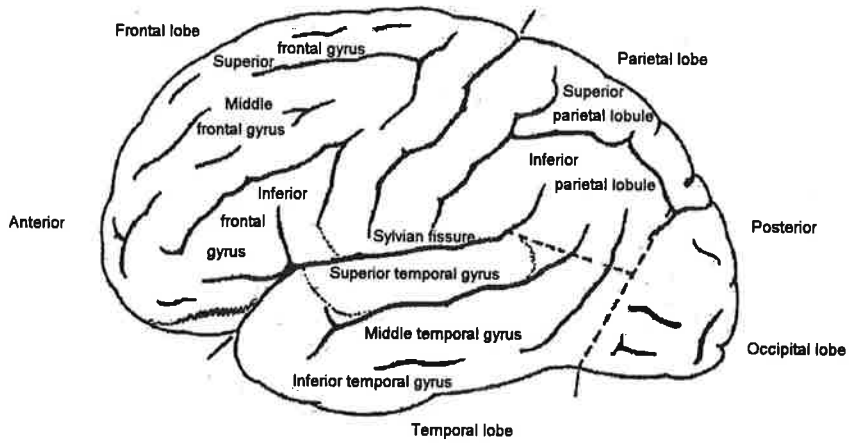
## 4.1 Inleiding

In de inleiding van hoofdstuk 2 is al gezegd dat een indeling op meetmethode een goede indeling is om deze methoden te beschrijven, maar dat deze indeling niet goed aansluit bij de toepassingen ervan. In de navolgende paragrafen wordt ingegaan op ontwikkelingen waarover veel in de literatuur te vinden is. De aandacht richt zich hierbij met name op toepassingen van MLR en LLR.

### 4.1.1 Generatieloci en laesies

Een van de methoden om de generator(s) van electrofysiologische activiteit te localiseren en daarmee informatie te krijgen over de (centrale) werking van het gehoor, is het vinden van een verband tussen een geconstateerde cerebrale laesie en de invloed ervan op de electrofysiologische respons. Hiervoor worden dan responsen bij mensen met een laesie vergeleken met de resultaten van een controlegroep, een groep mensen waarbij de laesie niet aanwezig is. Ter illustratie wordt kort een viertal onderzoeken besproken.

In [28] vergelijkt men drie groepen: (1) een frontale groep, (2) een temporaal-pariëtale groep en (3) een controlegroep. De eerste twee groepen bestaan beide uit 10 mensen waarbij met onder meer *computertomography* (CT-scan) een glioom of herseninfarct was geconstateerd. De termen 'frontaal' en 'temporaal-pariëtaal' hebben hierbij betrekking op de plaats van de laesie; zie hiervoor figuur 17. Bij de drie groepen werden LLRs geregistreerd en deze werden met elkaar en met de verkregen CT-afbeeldingen vergeleken. Een van de conclusies van deze studie is dat het temporale gedeelte (en aangrenzende delen) van de cortex een belangrijke rol speelt bij de generatie van piek N1, dit in tegenstelling tot eerdere studies waar vermoed werd dat de generatie meer in het frontale gedeelte van de cortex plaats heeft. Verder wordt vermeld dat de pieken N1 en P2 vermoedelijk ontstaan door verschillende processen.




Figuur 17 - Laterale afbeelding van de menselijke cortex.

Een andere studie [11] beschrijft de bevindingen bij slechts één patiënt, waarbij sprake was van zogenaamde corticale slechthorendheid. Deze patiënte, een aanvankelijk normaal gezonde vrouw van 36 jaar, meldde zich met zeer zware hoofdpijn. Een CT-scan liet zien dat er een bilaterale laesie (infarct) in het temporale gebied bestond. Zij raakte in coma, gedurende ongeveer een maand. Na herstel bleek er onder meer sprake van een ernstige perceptieve slechthorendheid (beiderzijds 70 dB), motorische articulatiestoornis en verminderd taalbegrip bij lezen. Opvallend is dat er geen afwijkingen werden gezien wat betreft stapediusreflexen en reflexdecay. Ook gesproken en geschreven taal bleken niet afwijkend. Na herstel uit coma werd enkele malen (na 2, 5 en 7 maanden) een BER en MLR gemeten. Hierbij werden bij de BER geen afwijkingen gezien, hetgeen duidt op een goed funktioneren van de cochlea en het auditieve traject in het hersenstamgebied. Bij MLR echter, bleek de piek Pa steeds afwezig te zijn. Men concludeert dat deze piek wordt gegenereerd in het temporale gebied (de slaapkwab) en dat de auditieve cortex een rol lijkt te spelen bij de gevoeligheid van het gehoor.

In [13] worden zowel de MLR als LLR betrokken bij het onderzoek. Bovendien geeft het artikel een interessant overzicht van wat er op dit gebied in de literatuur beschreven is. Bij 5 patiënten met een bitemporale laesie (laesie in gebied van de auditieve cortex) werden audiometrie, CT-scan, MLR- en LLR-metingen uitgevoerd. Bij MLR en LLR werd gebruik gemaakt van *scalp recording*, ook wel *mapping* genoemd. Dit houdt in dat de responsen worden afgeleid van meerdere electroden die aangebracht zijn op verschillende plaatsen, gelijkmatig verdeeld over de schedel. Door nu de (sterkten van de) responsen te vergelijken, kan iets worden gezegd over de plaats waar de activiteit wordt gegenereerd. Een afwijkende MLR lijkt niet veroorzaakt door laesies in de primaire auditieve cortex, maar meer het gevolg van subcorticale afwijkingen of corticale laesies die zich uitstrekken tot in de thalamus. De piek N1 (LLR) lijkt gegenereerd te worden in het onderste gedeelte van de pariëtale kwab (zie figuur 17). Dit is min of meer in tegenspraak met hetgeen in [28] werd geconcludeerd, maar opgemerkt dient te worden dat het mogelijk is dat gedurende de N1-latentie meerdere generatoren aktief zijn. Dit sluit aan bij het gegeven dat bij een controlegroep grote variaties in de amplitude van N1 worden gezien.

Een vierde studie [12] beschrijft de resultaten van een *mapping* experiment met MLR-metingen bij 10 normaal gezonde proefpersonen. Uit de verdeling van de potentialen blijkt dat er verschillen bestaan tussen de verdeling van de pieken Na en die van Pa. Dit wijst erop dat beide pieken niet op dezelfde plaats worden gegenereerd: de generator van Na ligt 'dieper', dat wil zeggen subcorticaal. Hiermee in overeenstemming is de bevinding dat de potentiaalverschillen tussen extremen kleiner zijn voor Na dan voor Pa. De piek Pa wordt gegenereerd in het supratemporale gedeelte (auditieve cortex), waarbij opvalt dat bij monaurale stimulatie beide gebieden (ipsi- en contralateraal) worden geactiveerd.

Bovenstaande beschrijvingen vormen slechts een greep uit het grote aantal artikelen dat over deze materie is verschenen in de literatuur. Het vergelijken van de resultaten wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een eenduidige opzet in de experimenten. Bovendien is het uitgevoerde onderzoek afhankelijk van wat zich aandient. Corticale slechthorendheid, zoals beschreven in [11], is overigens een zeldzaam verschijnsel dat om die reden moeilijk te onderzoeken is. Ook zijn er tegenstrijdigheden in de conclusies die aan de diverse studies worden verbonden. Dit zal voor een deel ook te verklaren zijn uit de verschillen in opzet en de daarmee samenhangende interpretaties. Wellicht kan op dit gebied het gebruik van functionele afbeeldingstechnieken een doorbraak betekenen [29,30].

*Functional Brain Imaging* is een verzamelnaam die betrekking heeft op afbeeldingstechnieken die als doel hebben het weergeven van hersenactiviteit. Er kan bij afbeeldingstechnieken een onderscheid gemaakt worden tussen functionele en structurele afbeeldingstechnieken. Bij structurele afbeelding gaat het om het weergeven van anatomische structuren (bijv. CT-scan, MRI), bij functionele afbeelding om *activiteit*. Deze functionele afbeeldingstechnieken worden steeds meer toegepast bij studies van spraak, taal en cognitie, maar er is nauwelijks onderzoek naar de gehoorsfunktie.

Grofweg kunnen drie soorten functionele afbeeldingstechnieken worden onderscheiden: PET, SPECT en fMRI. In tegenstelling tot de computertomografie (CT) die gebruik maakt van röntgenstralen die door het lichaam heen vallen, is *Positron Emission Tomography* (PET) gebaseerd op het verval van radioactieve substanties (*tracers*) die in het lichaam worden gebracht. Deze radioactieve stoffen emitteren positronen (in feite positief geladen electronen) die op hun beurt na transformatie fotonen vrijmaken. Deze fotonen worden buiten het lichaam door de PET-apparatuur gedetecteerd. Huidige PET-systemen hebben een maximale resolutie van ongeveer 4-6 mm. Bij PET kan een onderscheid gemaakt worden tussen twee methoden: *regional cerebral blood flow* (rCBF) en *glucose metabolism* (of FDG, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose). Globaal komt het erop neer dat bij de eerste methode de *tracer* een korte vervaltijd heeft waardoor slechts gedurende ongeveer 2 minuten kan worden gemeten. Vanwege deze korte vervaltijd kunnen bij dezelfde persoon wel meerdere metingen na elkaar worden uitgevoerd. Bij de tweede methode blijft na injectie gedurende een langere periode meting mogelijk (30-40 minuten). Een nadeel is echter dat het niet mogelijk is bij dezelfde persoon meerdere metingen na elkaar uit te voeren.

De tweede afbeeldingstechniek, *Single Photon Emission Computerized Tomography* (SPECT), bestaat al langer dan de PET. Het principe is gelijk, maar bij SPECT worden *enkele* fotonen gedetecteerd, terwijl bij PET *paren* fotonen worden gedetecteerd. Hierdoor is de maximale resolutie van de afbeelding bij SPECT slechter dan bij PET.

De derde afbeeldingstechniek heeft als voordeel boven de PET en SPECT dat er geen radioactiviteit bij betrokken is. Het principe van *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) is dat onder invloed van een sterk magnetisch veld positieve deeltjes worden gericht, vervolgens verstoring plaatsvindt van het veld met behulp van een hoogfrequent radiosignaal en dat de energie die vrijkomt ten gevolge van het terugvallen van de deeltjes in hun originele posities wordt gemeten. De resolutie van MRI is erg goed en ligt in de orde van 1 mm. MRI is in eerste instantie bedoeld als een structurele afbeeldingstechniek. Het blijkt echter dat bloed paramagnetische eigenschappen krijgt wanneer het zich in een sterk magnetisch veld bevindt. Dit heeft geleid tot het ontwikkelen van de functionele MRI (fMRI), ook wel *Magnetic Resonance Angiography* (MRA) genoemd. Deze techniek wordt dus gebruikt om doorbloeding in de hersenen te visualiseren. Deze doorbloeding is gerelateerd aan zuurstofopname en dus aan neuronale activiteit. De verandering van magnetische susceptibiliteit van bloed beïnvloedt de intensiteit van de MRI-afbeelding maar heeft een tijdconstante van ongeveer 5 seconden. Hierdoor is de temporele resolutie (tijdoplossend vermogen) van fMRI beperkt.

De moeilijkheid bij het interpreteren van gevisualiseerde activiteit is dat zelfs bij een eenvoudige taak (op een knop drukken na het waarnemen van een akoestisch signaal) allerlei activiteit wordt gezien die niet direct samenhangt met de initiële respons, omdat de proefpersoon een cognitieve beslissing neemt. Dit kan enigszins worden verholpen door het gebruik van taken met toenemende complexiteit (rusten, luisteren zonder responderen, luisteren met responderen, enz.) en de verschillen in de bijbehorende responsen te bestuderen. Dit noemt men wel de subtractieve methode. De keuze van een 'basis'-conditie blijft echter een probleem omdat er niet van kan worden uitgegaan dat de proefpersoon in de uitgangssituatie (de eerste meting in de serie) in complete rust is. De subtractieve methode lijkt overigens plaats te maken voor correlatiemethoden.

De resultaten van het weinige onderzoek dat met functionele afbeeldingstechnieken is uitgevoerd heeft voornamelijk betrekking op de tonotopische organisatie van de auditieve cortex en taak-afhankelijke loci met maximale corticale activiteit. In [30] worden redenen genoemd waarom er weinig onderzoek is uitgevoerd met deze technieken op het gebied van het gehoor: (1) apparatuur is onvoldoende beschikbaar, (2) te slechte resolutie van huidige systemen, (3) apparatuur maakt lawaai waardoor het moeilijk is een goede akoestische stimulus te geven (MRI), (4) verband tussen kleine actieve loci en anatomie is moeilijk te leggen (PET, SPECT), (5) onvoldoende samenwerking tussen psycho-acoustici en neurologen (en radiologen), (6) terughoudendheid in verband met radioactiviteit (PET, SPECT), (7) perifeer auditief systeem is niet te onderzoeken met de huidige functionele afbeeldingstechnieken, (8) beperkte temporele resolutie (tijdoplossend vermogen) en (9) het ontbreken van standaardisatie. Ten aanzien van de radioactiviteit dient nog te worden opgemerkt dat met de opkomst van fMRI het probleem van de straling weliswaar verleden tijd is, maar dat nog niet vaststaat dat de sterke magnetische velden geheel onschadelijk zijn. Met name bij kinderen zijn sommigen terughoudend wat betreft toepassing van (f)MRI. Een ander punt van aandacht is de *cochleaire implant*. Bij mensen met zo'n implantaat is MRI niet uitvoerbaar, vanwege het risico van verplaatsing (van de implant) en magnetisatie. De gebruikte magnetische velden hebben overigens een sterkte van 0.02 - 4 Tesla. Juist bij deze mensen zouden functionele afbeeldingstechnieken interessant zijn om toe te passen.

### 4.1.2 Meetparameters

Relatief veel onderzoek wordt uitgevoerd naar de invloed van omstandigheden van de meting op het resultaat ervan. Deze omstandigheden zijn enerzijds de gekozen meetparameters zoals stimulusniveau, klikpolariteit, stimulusherhalingsfrequentie, meetprotocol enzovoort en anderzijds de subjectparameters zoals leeftijd, geslacht, bijzonderheden bij geboorte (prematuritas), aandacht enzovoort. Kort zullen enkele aspecten in deze paragraaf (meetparameters) en de volgende paragraaf (subjectparameters) worden toegelicht.

**Inter-Stimulus-Interval (ISI)**
Bij MMN wordt na het voorkomen van de infrequente stimulus een respons waargenomen. Meestal gebruikt men daarbij een *Inter Stimulus Interval* (ISI) van ongeveer 1 s en een waarschijnlijkheid van voorkomen van 10%. Wanneer nu het ISI wordt vergroot zal dit de sterkte van de respons beïnvloeden: een te klein ISI heeft tot gevolg dat er adaptatie optreedt, een te groot ISI dat de infrequente stimulus niet meer als afwijkend wordt beoordeeld (de neuronale representatie van de standaardstimulus ebt weg). Er zal dus een optimaal ISI bestaan. Het onderzoek heeft als doel om het ISI en de deviantwaarschijnlijkheid te optimaliseren en om inzicht te verkrijgen in de duur van de neuronale representatie van de standaardstimulus. Bij MMN blijkt dat de optimale waarschijnlijkheid van de afwijkende stimulus 10 à 15% bedraagt. Tevens blijkt dat het optimale ISI inderdaad rond de 1 s ligt. Wanneer dit interval wordt vergroot naar 6 of zelfs 10 s, dan blijkt dat nog steeds MMN wordt

waargenomen [15]. In tegenstelling tot eerder onderzoek kan worden geconcludeerd dat de neuronale representatie van de stimulus minimaal 10 seconden blijft bestaan.

**Maximum Length Sequences (MLS)**
Bij het meten van een electrofysiologische respons wordt doorgaans na elke stimulus de bijbehorende respons geregistreerd en wordt de volgende stimulus pas aangeboden wanneer deze registratie is afgerond, met andere woorden: de responsen overlappen niet. Dit houdt in dat de maximale stimulusherhalingsfrequentie niet hoger kan zijn dan 1 / registratietijd. Gebruikt men een hogere herhalingsfrequentie dan deze waarde (bijvoorbeeld om tijd te winnen), dan overlappen de responsen en kan de eigenlijke respons niet meer worden gereconstrueerd. Bovendien kan er adaptatie plaatsvinden, waardoor de (enkele) respons afneemt in amplitude en/of verlengde latentietijden laat zien. Bij *Maximum Length Sequences* (MLS) worden de stimuli zo aangeboden in een activatiepatroon dat de responsen overlappen [11]. Dit (pseudogerandomiseerd) patroon ziet er bijvoorbeeld als volgt uit: 000100110101111, waarbij een '0' staat voor geen stimulus, een '1' voor een stimulus. Dit patroon is -ter vergelijking- bij een conventionele meting 100000000000000. Het stimuluspatroon herhaalt zich steeds zodat de effectieve herhalingsfrequentie een stuk hoger ligt dan bij de conventionele meting (in dit voorbeeld 8 maal hoger; in hetzelfde tijdsinterval worden bij MLS 8 stimuli gegeven, bij de conventionele meting slechts één) [8]. Na de meting wordt door middel van matrixrekening, hetgeen in feite neerkomt op schuiven en optellen/aftrekken, de eigenlijke respons verkregen (dit wordt ook wel deconvolutie genoemd). Met deze methode kan een theoretische tijdverkorting worden behaald van ongeveer een factor 8. Vanwege adaptatie-effecten lijkt echter hooguit een factor 4 tot 6 in de praktijk haalbaar (bij BER). In een andere studie [31] wordt een tijdbesparing met een factor 2 tot 4 gemeld. Bij hogere effectieve herhalingsfrequenties treden bij afwijkende BERs (retrocochleaire pathologie) interpretatieproblemen op. De tijdwinst moet worden afgewogen tegen het effect van adaptatie. Ook bij het testen van jonge kinderen lijkt deze methode wel wat tijdwinst te geven in vergelijking met de conventionele methode, maar het voordeel blijft gering [32].

**Representatie**
Het resultaat van het meten van een electrofysiologische respons wordt doorgaans gerepresenteerd in een tweedimensionale figuur: latentietijd langs de x-as en amplitude langs de y-as. Meestal gaat het daarbij om een éénkanaals afleiding. Wanneer meerdere kanalen worden afgeleid kunnen deze responsen afzonderlijk in tweedimensionale figuren worden weergegeven of worden samengevoegd zodat (bijv.) een driedimensionaal plaatje ontstaat. In [33] worden *Three-Channel Lissajous' Trajectories* (3-CLT) beschreven van MLR-metingen. Dit zijn driedimensionale Lissajous-figuren waarin de respons staat gerepresenteerd. Wanneer bij een groep proefpersonen de responsen worden vergeleken, dan blijkt de intersubject-variabiliteit kleiner te zijn dan bij de conventionele vertex-mastoïd MLR. Vanwege het gebruik van meerdere afleidingen, kunnen 3-CLT van belang zijn bij het onderzoek naar electrofysiologische generatoren.

### 4.1.3 Subjectparameters

**Leeftijd**
In [34] worden MLR-metingen uitgevoerd bij twee groepen proefpersonen: een jonge groep (leeftijd 20-40 jaar) en een oudere groep (leeftijd 60-80 jaar) om het effect van de leeftijd op de respons te onderzoeken. Er wordt geen significante verandering van piek Na gezien, terwijl zowel de amplitude als de latentie van piek Pa groter is bij de oudere groep. Als gecorrigeerd wordt voor toonaudiometrische verliezen (presbyacusis) dan blijkt dat deze verandering nog steeds aanwezig is; er vindt dus een verouderingsproces plaats in het centraal auditieve traject. De toename van de latentietijd van piek Pa bedraagt enkele milliseconden; de Na-Pa amplitude wordt ongeveer een factor 2 groter. Overigens worden overeenkomstige veranderingen gezien bij stimulering met andere sensorische modaliteiten (visueel, somatosensorisch). De oorzaak ligt mogelijk in neuro-chemische veranderingen, bijvoorbeeld de afname van concentraties glutaminezuur-decarboxylase in de thalamus.

**Prematuritas**
Het onderzoek naar verschillen tussen electrofysiologische responsen bij normale en te vroeg geboren kinderen heeft onder als doel om inzicht te krijgen in de invloed van prematuritas op de ontwikkeling van het auditieve traject [35]. De vraag is of bij prematuritas de myelinisatie slechts vertraagd is, of dat er sprake is van geretardeerde maturatie. Over het algemeen worden bij BER verlengde latenties (zowel absoluut als interpiek) en kleinere amplituden gezien. Bij MLR echter, geldt dit wel voor de piek Po, maar niet voor Na, hetgeen wijst op een complexer mechanisme dan vertraagde myelinisatie, bijvoorbeeld betere synchronisatie als gevolg van een minder complexe innervatie. Bij LLR zijn gedurende de eerste weken de latenties van N1 en P2 bij prematuren

juist *korter* dan bij normalen. Daarna zijn, net als bij BER, de latenties verlengd. Het is onduidelijk hoe dit verklaard moet worden, mogelijk hangt dit samen met onder meer het veranderen van de generatieloci van de LLR gedurende de eerste weken.

**Natuurlijke slaap**
Het effect van natuurlijk slaap op MLR en 40 Hz SSP bij normaalhorenden is onder meer onderzocht in [36]. Deze responsen werden gemeten wanneer de proefpersonen sliepen en wanneer zij wakker waren. Daarnaast werd uit de MLR-metingen met lineaire superpositie een SSP berekend, die werd aangeduid als sSSP (s van *synthesized*). Deze sSSP werd vergeleken met de rSSP, de gemeten (*recorded*) SSP. De twee belangrijkste conclusies van deze studie zijn: (1) de amplitude van de rSSP neemt bij slaap af met ongeveer 60% en (2) de rSSP gemeten in de waaktoestand kan worden benaderd door sSSP, in de slaaptoestand is de sSSP geen goede voorspeller van de rSSP. Het blijft helaas onduidelijk waarom de amplitude afneemt in de slaaptoestand. Een mogelijke verklaring zou zijn dat door latentieverschuivingen de optimale amplitude niet meer bij de gebruikte stimulusherhalingsfrequentie (ongeveer 40 Hz) ligt. Dit wordt elders echter tegengesproken: bij MLR worden wel kleinere amplituden, maar geen latentieverschillen gezien. De stimulusherhalingsfrequentie bij 40 Hz SSP ligt echter veel hoger dan bij (gewone) MLR. Dat de sSSP in de slaaptoestand een minder goede voorspeller is van de rSSP, hangt daarom wellicht samen met deze herhalingsfrequentie.

### 4.1.4 Centrale processen

**Binaurale interactie (BI)**
Een maat voor de binaurale interactie (BI) bij electrofysiologische responsen is het verschil tussen de gemeten binaurale respons en de voorspelde respons die gelijk is aan de som van de afzonderlijke monaurale afleidingen [37]. Duidt men de gemeten binaurale respons aan met B en de afzonderlijke monaurale responsen met L en R, dan is de binaurale interactie BI gelijk aan B - P, waarin P (*predicted*) = L + R. Er is dus sprake van BI wanneer de gemeten respons afwijkt van de algebraïsche som van de monaurale responsen. Bij BER wordt een maximale BI van ongeveer 20% (d.w.z. B is 20% kleiner dan P) gezien bij 7.4 ms [10]. Bij MLR is dit 48% bij 39.6 ms en bij LLR 38% bij 145 ms. BI treedt dus op in vrijwel het gehele tijddomein, van hersenstamgebied tot cortex. Steeds heeft de binaurale respons een kleinere amplitude dan de som van de monaurale responsen, hetgeen aansluit bij de gedachte dat gedeelten van het auditieve traject 'gezamenlijk' worden gebruikt. De BI begint rond 4.4 ms wat, naar men aanneemt, overeenkomt met activiteit in het olijfcomplex (zie figuur 3, SOC). Ongeveer bij deze latentietijd wordt in de BER het IV-V complex gezien. De BI is bij MLR en LLR groter dan bij BER; dit wijst erop dat de (sub)corticale anatomie een relatief grotere rol speelt bij binaurale processen dan het hersenstamgebied.

**Taal en spraak**
Bij het onderzoek naar centrale verwerking van taal en spraak gaat de aandacht in het bijzonder uit naar *Central Auditory Processing Disorders* (CAPD). Er is sprake van CAPD wanneer de sensitiviteit van gehoor (vrijwel) normaal is (dat wil zeggen het toonaudiogram vertoont geen afwijkingen), terwijl de perceptie (discriminatie, spraakverstaan in lawaai) van geluid -in het bijzonder van spraak- verstoord is [16]. Het is echter niet eenvoudig om CAPD te onderscheiden van leerproblemen, concentratiestoornissen en cognitieve problemen. Bovendien kunnen deze problemen nog samen met een perifere gehoorstoornis voorkomen, wat het diagnostiseren nog lastiger maakt. Tot dusver blijkt het begrip CAPD slechts een *nonspecific umbrella diagnosis*, een paraplu waaronder een grote heterogene groep afwijkingen van auditieve verwerking valt. De diagnostiek van deze gehoorproblemen is gebaat bij een electrofysiologische respons die geschikt is om discriminatie van kleine verschillen in akoestische stimuli in kaart te brengen. In hoofdstuk 2 is reeds de MMN besproken: deze respons lijkt hiervoor een goede kandidaat vanwege de gevoeligheid en het feit dat de patiënt niet de aandacht bij de test hoeft te houden. MMN is daarom ook geschikt om bij kinderen uit te voeren. Gebruikt men als stimuli spraaksignalen met kleine akoestische verschillen (bijvoorbeeld /ga/ als standaard- en /da/ als deviantstimulus), dan kan met MMN de neurofysiologische verwerking van spraak worden bestudeerd. De verwachting is dat in de komende jaren een aantal algemeen erkende principes van MMN (handvatten voor de klinische praktijk) zullen worden ontwikkeld. Zoals eerder gesteld kan daarbij de P300-respons dienen als een grove maat van het discriminatievermogen, terwijl de MMN wordt ingezet bij evaluatie van het discriminatievermogen van kleine akoestische verschillen. In de literatuur [16] worden interessante voorbeelden gegeven waaruit de toegevoegde waarde van MMN blijkt. Onder meer worden genoemd: verstaansproblemen in rumoer, ontwikkelingsachterstand en ontwikkelingsachterstand in combinatie met cochleaire slechthorendheid. MMN

kan ook worden aangewend om te evalueren hoe de centrale verwerking is bij hoortoestel- en cochleaire implant-gebruikers [26].

Onderzoek naar het effect van akoestische verschillen in de stimuli heeft aangetoond dat wanneer slechts de fundamentele frequentie (fo) van de deviantstimulus enkele Hz hoger ligt dan die van de standaardstimulus er een duidelijke MMN wordt waargenomen. Bij een verschil in de frequentie van de tweede formant (f2) wordt een MMN gezien met overeenkomstige amplitude. Zelfs de kleinste -fonetisch niet eens van belang zijnde- verandering kan dus centraal nog worden waargenomen [17]. Opmerkelijk is overigens dat de *just noticeable difference* (JND) voor fo in de orde van 0.3-0.5% en voor f2 in de orde van 3-5% ligt, terwijl bij MMN zulke verschillen niet worden waargenomen. Dit wijst erop dat vooral de akoestische informatie de MMN bepaalt en niet zozeer de fonetische relevantie.

Resultaat van onderzoek bij proefdieren ten slotte, lijkt erop te wijzen dat MMN op verschillende plaatsen kan worden gegenereerd. De generatielocus wordt bepaald door de gebruikte stimuli. Wanneer bijvoorbeeld gebruik wordt gemaakt van het stimuluspaar /ga/-/da/, dan wordt in de thalamus geen MMN waargenomen. De respons wordt echter wel gezien bij gebruik van het stimuluspaar /ba/-/wa/. Bij registratie met electroden aan de oppervlakte (op de schedel) zijn de responsen overigens identiek. Dit sluit aan bij de gedachte dat spraakklanken op meerdere wijzen worden verwerkt en dat sommige akoestische eenheden pas op corticaal niveau worden verwerkt [27].

## 4.2 Concluderende opmerkingen

Bij de centrale werking van het gehoor is nog een groot aantal factoren onduidelijk. Er is inmiddels veel onderzoek uitgevoerd om hier inzicht in te krijgen. De resultaten zijn echter vaak moeilijk interpreteerbaar: op welke plaats worden de responsen gegenereerd, hoe staat de respons in relatie tot de gehoorsfunktie, wat is de invloed van bij de meting gebruikte parameters, wat is de invloed van de toestand van de patiënt en welke centraal auditieve afwijkingen kunnen worden onderscheiden. Op al deze deelgebieden wordt veel onderzoek uitgevoerd en wordt ook veel resultaat geboekt. De veelbelovende MMN zal met name een belangrijke rol kunnen gaan spelen wanneer een fijner diagnosticum vereist is bij het onderzoek naar spraak-/taalontwikkelingsstoornissen. Van belang is dat centraal auditieve problemen worden onderscheiden van andere handicaps, hoewel het zeer de vraag is of dit altijd mogelijk is. Naast de verschillende disciplines op het Audiologisch Centrum, kan daarom het overleg met de neuroloog een welkome aanvulling zijn als het gaat om CAPD-kinderen. Ten aanzien van het gebruik van MLR-, LLR-, MMN- en P300-metingen dient in de naaste toekomst een set van algemeen erkende principes te worden ontwikkeld, die als basisinstrument kan worden ingezet bij het klinische onderzoek. Wat nu nog ontbreekt is de vertaalslag van research naar (klinisch) toepasbare meetmethoden.

## 5. LITERATUUR


[1] 'Objectieve audiometrie', R. Schoonhoven, J.J. Grote, V.F. Prijs en J. de Laat (redaktie), Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Cursus gehouden op 19 november 1993, ISBN 90-6767-253-X

[2] 'Handbook of auditory evoked responses', J.W. Hall III, Allyn and Bacon, 1992, ISBN 0-205-13566-8

[3] 'Objective audiometry: a general and historical review', R.R.A. Coles, *The Journal of Laryngology and Otology*, Aug. 1977, pp. 639-54

[4] 'Auditory evoked potentials', M.L. Hyde, *Current Science in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, Vol. 2, No. 2, Apr. 1994, pp. 177-85

[5] 'De relatie tussen audiometrische en electrofysiologische responsdrempels en de rol van temporele integratie', R. Schoonhoven, Vergadering Nederlandse Vereniging voor Audiologie, 20 Jan. 1995

[6] 'Auditory electrophysiology in clinical practice', C. Elberling and P.A. Osterhammel, Oticon A/S, year unknown

[7] 'Audiologische untersuchungen und ihre Wertigkeit bei der Diagnostik eines retrokochleären Schadens (Akustikusneurinom)', Ch. Zöllner und F. Keller, *Audio-Technik*, Nr. 31, 1980, pp. 16-26

[8] 'Auditory evoked potentials', L.J. Hood and C.I. Berlin, The Pro-Ed studies in communicative disorders, 1986, ISBN 0-89079-081-7

[9] 'Middle latency auditory evoked potentials improve the detection of abnormalities along auditory pathways in multiple sclerosis patients', M. Versino, R. Bergamaschi, A. Romani, P. Banfi, R. Callieco, A. Citterio, E. Gerosa and V. Cosi, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 84, 1992, pp. 296-9

[10] 'Binaural interaction in auditory evoked potentials: brainstem, middle- and long-latency components', D.L. McPherson and A. Starr, *Hearing Research*, Vol. 66, 1993, pp. 91-8

[11] 'Auditory brain stem and middle latency responses in a patient with cortical deafness', Ö. Özdamar, N. Kraus and F. Curry, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 53, 1982, pp. 224-30

[12] 'Sequential mapping favours the hypothesis of distinct generators for Na and Pa middle latency auditory evoked potentials', M.P. Deiber, V. Ibañez, C. Fisher, F. Perrin and F. Mauguière, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 71, 1988, pp. 187-97

[13] 'Generators of middle- and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions', D.L. Woods, C.C. Clayworth, R.T. Knight, G.V. Simpson and M.A. Naeser, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 68, 1987, pp. 132-48

[14] 'Preface: The neurophysiological evaluation of auditory discrimination', T.W. Picton, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 1-5

[15] 'Mismatch negativity in event-related potentials to auditory stimuli as a function of varying interstimulus interval', C. Böttcher-Gandor and P. Ullsperger, *Psychophysiology*, Vol: 29, No. 5, Sep. 1992, pp. 546-50

[16] 'Mismatch negativity in the assessment of central auditory function', N. Kraus and T.J. McGee, *American Journal of Audiology*, Vol. 3, No. 2, Jul. 1994, pp. 39-51

[17] 'Automatic discrimination of phonetically relevant and irrelevant vowel parameters as reflected by mismatch negativity', O. Aaltonen, O. Eerola, A.H. Lang, E. Uusipaikka and J. Tuomainen, *Journal of Acoustical Society of America*, Vol. 96, No. 3, Sep. 1994, pp. 1489-93

[18] 'The Mismatch Negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience', R. Näätänen, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 6-18

[19] 'Neurophysiologic bases of speech discrimination', N. Kraus, Th. McGee, Th.D. Carrell and A. Sharma, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 19-37

[20] 'Cerebral generators of Mismatch Negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes', K. Alho, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 38-50

[21] 'The Mismatch Negativity of Event-Related Potentials as a probe of Transient Auditory Memory: a review', W. Ritter, D. Deacon, H. Gomes, D.C. Javitt and H.G. Vaughan jr., *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 51-66

[22] 'Event-Related Potentials and the categorical perception of speech sounds', A.C. Maiste, A.S. Wiens, M.J. Hunt, M. Scherg and T.W. Picton, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 67-89

[23] 'On the origin and development of the Mismatch Negativity', V. Csépe, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 90-103

[24] 'Developmental studies and clinical application of Mismatch Negativity: problems and prospects', D. Kurtzberg, H.G. Vaughan jr., J.A. Kreuzer and K.Z. Fliegler, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 104-16

[25] 'Practical issues in the clinical application of Mismatch Negativity', A.H. Lang, O. Eerola, P. Korpilahti, I. Holopainen, S. Salo and A. Aaltonen, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 117-29

[26] 'The Mismatch Negativity in cochleair implant users', C.W. Ponton and M. Don, *Ear and Hearing*, Vol. 16, No. 1, Feb. 1995, pp. 130-46

[27] 'Discrimination of speech-like contrasts in the auditory thalamus and cortex', N. Kraus, Th. McGee, Th. Carrell, C. King, Th. Littman and T. Nicol, *Journal of Acoustical Society of America*, Vol. 96, No. 5, Nov. 1994, pp. 2758-68

[28] 'The effects of frontal and temporal-parietal lesions on the auditory evoked potentials in man', R.T. Knight, S.A. Hillyard, D.L. Woods and H.J. Neville, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*', Vol. 50, 1980, pp. 112-24

[29] 'Gedachten op de foto', M. aan de Burgh, *Intermediair*, Jaargang 30, Nr. 36, Sep. 1994

[30] 'Functional brain imaging and hearing', L.L. Elliott, *Journal of Acoustical Society of America*, Vol. 96, No. 3, Sep. 1994, pp. 1397-1408

[31] 'Auditory-evoked brainstem responses elicited by maximum-length sequences in normal and sensorineural ears', G. Lina-Granade, L. Collet and A. Morgon, *Audiology*, Vol. 33, 1994, pp. 218-36

[32] 'Use of Maximum Length Sequences analysis in newborn hearing testing', B.A. Weber and P.A. Roush, *Journal of the American Academy of Audiology*, Vol. 6, No. 2, Mar. 1995, pp. 187-90

[33] 'Three-channel lissajous' trajectory of human middle latency auditory evoked potentials', A. Polyakov and H. Pratt, *Ear and Hearing*, Vol. 15, No. 5, Oct. 1994, pp. 390-9

[34] 'Age-related changes in human middle latency auditory evoked potentials', D.L. Woods and C.C. Clayworth, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 65, 1986, pp. 297-303

[35] 'The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses (BMC AERs)', J.W. Pasman, J.J. Rotteveel, R. de Graaf, D.F. Stegeman and Y.M. Visco, *Early Human Development*, Vol. 31, 1992, pp. 113-29

[36] 'Effect of natural sleep on auditory steady state responses in adult subjects with normal hearing', T. Suzuki, K. Kobayashi and Y. Umegaki, *Audiology*, Vol. 33, No. 5, Sep. 1994, pp. 274-79

[37] 'Binaural interaction in human auditory evoked potentials', R.A. Dobie and S.J. Norton, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*', Vol. 49, 1980, pp. 303-13

Overige literatuur:

[38] 'Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain', W. Grey Walter, R. Cooper, V.J. Aldridge, W.C. McCallum and A.L. Winter, *Nature*, Vol. 203, Jul. 1964, pp. 380-4

[39] 'Stability of the early components of the averaged electroencephalic response', M.I. Mendel and R. Goldstein, *Journal of Speech and Hearing Research*, Vol. 12, Feb. 1969, pp. 351-61

[40] 'Maximum length sequences - a fast method for measuring brain-stem-evoked responses', U. Eysholdt and Chr. Schreiner, *Audiology*, Vol. 21, 1982, pp. 242-50

[41] 'Objective detection of averaged auditory brainstem responses', M. Don, C. Elberling and M. Waring, *Scandinavian Audiology*, Vol. 13, 1984, pp. 219-28

[42] 'Event-related brain potentials preceding speech and nonspeech oral movements of varying complexity', A.B. Wohlert, *Journal of Speech and Hearing Research*, Vol. 36, Oct. 1993, pp. 897-905

[43] 'Multiple sclerosis as the cause of sudden 'pontine' deafness', B. Drulovic, K. Ribaric-Jankes, V. Kostic and N. Sternic, *Audiology*, Vol. 33, 1994, pp. 195-201

[44] 'Feasibility of otoacoustic emission detection followed by ABR as a universal neonatal screening test for hearing impairment', M.F. Hunter, L. Kimm, D. Cafarelli Dees, C.R. Kennedy and A.R.D. Thornton, *British Journal of Audiology*, Vol. 28, No. 1, Feb. 1994, pp. 47-51

[45] 'Intraoperative and postoperative electrically evoked auditory brain stem responses in nucleus cochlear implant users: implications for the fitting process', C.J. Brown, P.J. Abbas, H. Fryauf-Bertschy, D. Kelsay and B.J. Gantz, *Ear & Hearing*, Vol. 15, Apr. 1994, pp. 168-76

[46] 'Effect of high-pass filtering on the neonatal auditory brainstem response to air-and bone-conducted clicks', A. Stuart and E.Y. Yang, *Journal of Speech and Hearing Research*, Vol. 37, Apr. 1994, pp. 475-9

[47] 'Neural processing of musical timbre by musicians, nonmusicians, and musicians possessing absolute pitch', G.C. Crummer, J.P. Walton, J.W. Wayman, E.C. Hantz and R.D. Frisina, *Journal of Acoustical Society of America*, Vol. 95, No. 5, May 1994, pp. 2720-7

[48] XXII International Congress of Audiology, Halifax, Canada, Jul. 3-8, 1994

[49] 'Hypothalamus, hart van de hersenen', M. Steketee, *AMC Magazine*, Sep. 1994, pp. 14-6

[50] 'Auditory brainstem response (ABR) peak amplitude variability reflects individual differences in cochlear response times', M. Don, C.W. Ponton, J.J. Eggermont and A. Masuda, *Journal of Acoustical Society of America*, Vol. 96, No. 6, Dec. 1994, pp. 3476-91

[51] 'Auditory steady-state evoked potential in newborns', F.W. Rickards, L.E. Tan, L.T. Cohen, O.J. Wilson, J.H. Drew and G.M. Clark, *British Journal of Audiology*, Vol. 28, No. 6, Dec. 1994, pp. 327-37

[52] 'Difficulties experienced in implementing the ABR travelling wave velocity (Delta V) technique with two commercially available systems', K.J. Munro, R. Smith and A.R.D. Thornton, *British Journal of Audiology*, Vol. 29, No. 1, Feb. 1995, pp. 23-9

[53] 'Central auditory assessment: thirty years of challenge and change', F.E. Musiek and J.A. Baran, *Ear and Hearing*, Vol. 8, No. 4 Supplement, 1987, pp. 22-35

[54] 'Underlying deficits in language-disordered children with central auditory processing difficulties', D. James, W. van Steenbrugge and K. Chiveralls, *Applied Psycholinguistics*, Vol. 15, No. 3, 1994, pp. 311-28

[55] 'Three commonly asked questions about central auditory processing disorders: assessment', F.E. Musiek and G.D. Chermak, *American Journal of Audiology*, Nov. 1994, pp. 23-7

## 6. LIJST VAN VEELGEBRUIKTE AFKORTINGEN

| Afkorting | Betekenis | Zie o.a. paragraaf. |
|---|---|---|
| BER | Brainstem Evoked Response | 2.2.2, 3.2 |
| BI | Binaural Interaction | 4.1.4 |
| C(A)T | Computer (Aided) Tomography | 4.1.1 |
| CAP | Compund Action Potential | 2.2.1 |
| CAPD | Central Auditory Processing Disorder | 4.1.4 |
| CM | Cochlear Microphonic | 2.2.1 |
| ECoG | Electrocochleography | 2.2.1 |
| ERP | Event-Related Potential | 2.2.4 |
| fMRI | Functional Magnetic Responance Imaging | 4.1.1 |
| ISI | Inter Stimulus Interval | 4.1.2 |
| LLR | Long Latency Response | 2.2.4 |
| MLR | Middle Latency Response | 2.2.3 |
| MLS | Maximum Length Sequences | 4.1.2 |
| MMN | Mismatch Negativity | 2.2.4, 4.1.4 |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging | 4.1.1 |
| OAE | Oto-Acoustic Emission | 3.3 |
| P300 | Peak 300 ms | 2.2.4 |
| PET | Positron Emission Tomography | 4.1.1 |
| SP | Summating Potential | 2.2.1 |
| SPECT | Single Photon Emission Computerized Tomography | 4.1.1 |
| SSP | Steady State Potential | 2.2.3, 4.1.3 |

## 7. DANK

Met dank aan

Audiologisch Centrum van het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Prof. dr ir W.A. Dreschler
M. Krone
Drs A.R. Leeuw

Audiologisch Centrum van de Prof. J.J. Groen Stichting, Amersfoort
Ir C.L. van Ligtenberg
Dr A. Hoekstra

Stichting Audiologisch Centrum Eindhoven
Dr G.T.J. den Otter
Dhr Van der Kloet

Audiologisch Centrum Twente, Hengelo
Ir W.P.M. Graef

Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
Dr B.A. van Zanten

**VERZENDLIJST**

Bovenstaande audiologen
Audiologische Centra aangesloten bij de FENAC
Toetsingscommissie SBKA
Staf KNO, AMC
Geïnteresseerden