

**EFFEKTEN VAN LANGDURIGE PRIKKELING OP DE VESTIBULO-OCULAIRE
REFLEXEN VAN HET KONIJN**

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van
doctor in de geneeskunde
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam,
op gezag van de Rector Magnificus
Prof. Dr. C.J. van der Weijden
en volgens besluit van het college van dekanen.
De openbare verdediging zal plaats vinden op
woensdag 27 februari 1974
des namiddags te 4.15 uur

door

HANS JACOBUS KLEINSCHMIDT

geboren te Langsa, Indonesië

Promotor : Dr. H. Collewyn
Co-referenten: Prof. dr. M.W. van Hof
Prof. dr. W.H. Struben

AAN MARIANNE EN ANNEMARIE

INHOUD

HOOFDSTUK 1 : INLEIDING EN LITERATUUROVERZICHT	7
HOOFDSTUK 2 : METHODIEKEN	28
HOOFDSTUK 3 : PARALLELSCHOMMELEXPERIMENTEN	37
HOOFDSTUK 4 : TORSIESCHOMMELEXPERIMENTEN	52
HOOFDSTUK 5 : GEKOMBINEERDE OPTISCHE EN LABYRINTAIRE PRIKKELINGEN	58
HOOFDSTUK 6 : DISKUSSIE	73
SAMENVATTING	92
SUMMARY	97
LITERATUUR	102
CURRICULUM VITAE	111

HOOFDSTUK 1

INLEIDING EN LITERATUUROVERZICHT

Het konijnne-oog staat onder invloed van een drietal stabiliserende systemen, nl.: de vestibulaire systemen, het optokinetische en het proprioceptieve systeem.

De vestibulaire stabilisatie systemen vallen uiteen in twee typen:

1. De booggang-oculaire reflex, uitgaande van de halfcirkelvormige kanalen, die ertoe dient bij rotaties van de kop of het lichaam als geheel verplaatsing van het netvliesbeeld tegen te gaan.

2. De statoliet-oculaire reflex, uitgaande van de statolietorganen, die ertoe dient de richtingsverandering van de resultante van alle lineaire versnellingen (ook de gravitatie) te compenseren, b.v. tijdens of na standsveranderingen van het hoofd ten opzichte van de vertikaal.

De input-output relaties van deze systemen zijn de laatste jaren bij het konijn uitvoerig onderzocht door middel van prikkels met een duur in de grootte-orde van enkele minuten. Voor het optokinetische systeem is dit door Collewijn (1969, 1971, 1972) gedaan en voor het vestibulaire systeem door Baarsma (1973).

De laatste vond dat zowel door rotatoire- als lineaire sinusoidale schommelbewegingen bij benadering sinusvormige oogbewegingen opgewekt worden, waarvan amplitude en fase sterk afhankelijk zijn van prikkelparameters amplitude en frekwentie. Voorts werd de interactie tussen vestibulaire en optische bewegingsprikkel bestudeerd. Bij dat onderzoek is ervan uitgegaan dat de eigenschappen van het systeem min of

meer konstant zijn en tengevolge van de toegediende prikkels niet gewijzigd worden in de loop van het experiment.

Zoals verderop besproken zal worden is er echter in de literatuur een grote reeks gegevens die erop wijzen dat langdurige of veelvuldig herhaalde labyrintaire prikkels leiden tot wijzigingen in het reactiepatroon, die in het algemeen het karakter van een reactie-afname hebben. Begrippen als adaptatie, habituatie, vermoeidheid etc. worden hierbij (niet altijd even scherp gedefinieerd) gehanteerd.

Het doel van dit proefschrift is de bestudering van het effect van prikkels met een duur in de grootte-orde van uren op de input-output relaties van de vestibulaire stabilisatie mechanismen van het konijn. Als prikkel zullen hierbij weer sinusoidale rotatoire of lineaire bewegingen worden gebruikt, gelijksoortig aan die gebruikt in het onderzoek van Baarsma. De vraagstelling van dit proefschrift is tweërlei:

1) Onderzoek of in de loop van een continue, vele uren durende schommelbeweging de oculomotore reacties op stelselmatige wijze veranderen. Zoals later in dit hoofdstuk besproken zal worden zijn reactie-afnames in de literatuur voornamelijk beschreven bij het gebruik van continue (niet sinusoidale) rotatie (b.v. draaistoelonderzoek) en calorische labyrintprikkeling, en bij andere minder fysiologische bewegingspatronen die veelal op den duur tot bewegingsziekte leiden. De vraag is echter of een reactie-afname ook optreedt bij een langdurige doch niet sterke prikkel waarbij de versnellingen beperkt blijven. In het dagelijks leven ondergaan mens en dier immers voortdurend allerlei versnellingen, klaarblijkelijk zonder dat dit tot totale afstomping van de vestibulo-oculaire reflexen leidt.

2) Onderzoek of de vestibulaire reacties gemodificeerd kunnen worden door middel van langdurige optokinetische prikkeling. Met name zal nagegaan worden of in een situatie waarbij optische en vestibulaire informatie strijdig met elkaar zijn (nl. tegengesteld van richting) er op den duur een wijziging optreedt (b.v. een richtingsverandering) van de vestibulo-oculaire reacties bij prikkeling van het labyrint alleen. Dergelijke interacties konden worden nagegaan in een opstelling waarin diverse combinaties van optische en vestibulaire prikkeling afwisselend toegepast konden worden.

Voor algemene overzichten van de fysiologie van het labyrint en zijn reflexen verwijzen wij naar Jongkees (1969) en Trincker (1965).

Alvorens in te gaan op de literatuur betreffende reactie-afname bij bepaalde prikkelpatronen willen wij de mogelijke mechanismen voor een veranderde reactie in het kort de revue laten passeren.

Mogelijke mechanismen voor een reactieverandering

De mogelijke oorzaken van eventuele veranderingen in de reacties van de vestibulo-oculaire reflex zouden op verschillende niveaus gezocht kunnen worden.

a. Veranderingen op het punt waar de mechanische prikkeling wordt omgezet in prikkeling van de haarcel door afbuiging van de ciliën tengevolge van een cupula-afbuiging, in een horizontaal kanaal, en tengevolge van een verschuiving van de otolieten in utriculus en sacculus.

b. Veranderingen op het niveau van de receptorcel en primaire afferent zelf. Deze zijn aangetoond door o.a. Goldberg en Fernandez (1971), die aktiepotentialen afleidden uit de primaire afferenten van de intakte n. vestibularis, zoals verderop besproken zal worden.

c. Veranderingen op centraal niveau, zoals door verschillende auteurs worden aangenomen (Van Egmond, Groen en Jongkees, 1943, 1952; Festen, 1971; Goetmakers, 1968; Groen, 1957, 1963, 1966; Guedry 1965; Hood en Pfaltz, 1954; McCabe en Gillingham, 1964).

d. Veranderingen die tegelijkertijd plaatsvinden op centraal en perifeer niveau (Goldberg en Fernandez, 1971).

Mechanische koppeling prikkel-receptorcel

De booggangen reageren op angulaire versnellingen van het hoofd. De booggangen zijn hoekversnellingsmeters en wel integrerende accelerometer's.

De halfcirkelvormige kanalen zijn elk voor zich gevoelig voor draaiing in één vlak. Aan weerszijden bevinden zich drie booggangen namelijk een voorste, een achterste en een horizontale. Ze zijn gerangschikt in drie onderling loodrechte vlakken en vormen tezamen een systeem dat in staat is elke willekeurige draaiing in de ruimte te ontleden in drie onderling loodrechte vektoren. In het booggangen systeem wordt het uiteindelijke prikkeleffekt samengesteld uit de responses van tenminste twee booggangparen. In een booggang, die gevuld is met endolymfe bevindt zich de ampul en op de bodem daarvan de crista. Op de crista bevindt zich de cupula terminalis, die tot het dak

van de ampul reikt en die de ciliën van de zintuïgcellen van het crista-oppervlak omhult. De afbuiging van de ciliën tengevolge van een cupuladeviatie veroorzaakt de omzetting van mechanische in nerveuze prikkeling.

Door elektronenmikroskopisch onderzoek kon Wersäll (1956) in de sensorische cellen van de cristae ampullaris en Smith (1956) in de sensorische cellen van macula utriculi twee typen van cellen onderscheiden. Type I is flesvormig en wordt vrijwel geheel door een kelkvormig zenuwuiteinde omgeven. Type II cellen zijn meer cilindrisch en worden door een aantal zenuwvezels geïnnerveerd die aan de basis van de cel contact maken door middel van knopvormige zenuwuiteinden. Vanuit het vrije oppervlak van iedere cel steken de ciliën, namelijk één kinocilium en meerdere stereociliën. Ook de macula sacculi voldoet aan deze beschrijving (Lindeman, 1969).

Wersäll (1956) vond bovendien dat type I cellen hoofdzakelijk aan de top van de crista gelokaliseerd waren en dat hun aantal perifeerwaarts verminderde. Type II cellen daarentegen waren hoofdzakelijk in de periferie van het epitheel aanwezig.

De hoekversnellingen zetten de endolymfe in gang, waardoor de cupula wordt meegevoerd. Door oost-indische inkt in de endolymfe te brengen werd aangetoond dat de cupula de ampulla geheel afsluit (Steinhausen, 1931). Zuiver mechanisch gezien hebben we dus met een eenheid te maken: het cupula-endolymfe systeem. De kennis van de cupulabewegingen is vooral gegrond op het werk van Steinhausen (1931). Het cupula-endolymfe systeem kan beschreven worden als een sterk gedempte torsie slinger waarvoor een mathematische formulering met een lineaire tweede orde differentiaal vergelijking mogelijk is. Hierbij zijn drie grootheden betrokken, te weten: het traagheidsmoment van de endolymfe, het wrijvingsmoment van de endolymfe en het richtmoment tengevolge van elasticiteit van de cupula. De waarden van deze grootheden zijn voor het eerst benaderd door van Egmond, Jongkees en Groen (1943).

Uit deze theorie volgt dat een konstante draai-versnelling indien lang genoeg aangehouden leidt tot een konstante cupula-afbuiging en dus tot een konstante haarcelprikkeling, indien de mechanische eigenschappen van de booggang niet veranderen. Hoe de cupula in werkelijkheid vervormt is onbekend, verschillende mogelijkheden hiervoor zijn o.a.

besproken door Ten Kate (1969), die argumenten aanvoert ten gunste van het buigen van de cupula als een elastische staaf.

Oman en Young (1972) becijferen dat de maximale fysiologische uitwijking van het centrum van de cupula enkele 10^{-3} mm bedraagt. Gezien deze geringe verplaatsing achten zij het mogelijk dat de cupula als geheel een lineaire verplaatsing ondergaat, dus over de crista glijdt, in plaats van te draaien om zijn bevestigingspunt.

Over mogelijke veranderingen van de mechanische eigenschappen van het cupula-endolymfe systeem tijdens langdurige prikkeling is in het geheel niets bekend.

Een veronderstelling die aannemelijker lijkt is dat evenals bij vele andere receptorcellen adaptatie plaats vindt van de haarcellen en/of van de afferente terminale zenuw.

De adequate prikkel voor de statolietorganen is een lineaire versnelling van het hoofd, onverschillig hoe veroorzaakt. De statolietorganen zijn dus zowel gevoelig voor de zwaartekracht, lineaire versnelingen optredend bij verplaatsingen als centrifugaalkrachten.

De otolieten bevinden zich in het vestibulaire deel van het labirint tussen de drie booggangen en de cochlea. De utriculus behoort tot het bovenste, de sacculus tot het onderste deel van het membraneuze inwendige oor. De beide delen worden door de membrana limitans van elkaar gescheiden. Zowel utriculus als sacculus bevatten een macula bestaande uit steuncellen en ciliën dragende zintuigcellen.

Boven het zintuigepitheel bevindt zich een geleachtige massa, waarin de kinocilia en stereocilia ingebed zijn en waarin de otolieten zijn ingesloten. De haarcellen zouden maximaal geprikkeld worden bij verschuiving van de otolietmembraan in de richting van het kinocilium. In navolging van de opvatting van Breuer gelooft men heden ten dage, dat de prikkeling van de maculaciliën door zogenaamde schuifkrachten plaats vindt. Alle versnellingen kunnen in een vektorparallellogram in twee componenten ontbonden worden, de ene parallel aan de macula, de andere loodrecht daarop. De parallelle component leidt tot aktivatie van de haarcellen. De statolietorganen worden opgevat als multidirectionele accelerometers op grond van de morfologische en fysiologische bevindingen over de haarcelrichting en afleidingen van de primaire afferenten (Jones en Milsum, 1969; Fernandez et al, 1972; Loe et al, 1973). Volgens Békésy (1966) zou de otolietbeweging kritisch gedempt zijn.

De afferente neuronen van de macula vertonen, evenals die van de ampulla, bijna allemaal een rustontlading van konstante frekwentie. Veranderingen in de positie van het hoofd ten opzichte van de richting van de zwaartekracht leiden tot veranderingen van de aktiepotentiaal-frekwentie: bij positieveranderingen in de ene richting volgt een frekwentie stijging, in de tegengestelde richting een frekwentie afname. De aktiepotentiaal-frekwentie passend bij een bepaalde positie ten opzichte van de richting van de zwaartekracht, blijft bij handhaven van die positie vrijwel onveranderd (Trincker, 1965). Deze betrekkelijke onveranderlijkheid duidt erop dat veranderingen van de mechanische eigenschappen en receptoradaptatie in het otolietensysteem geen grote rol spelen.

Receptorcellen: adaptatie

Goldberg en Fernandez (1971) leidden aktiepotentialen van afzonderlijke vezels van de nervus vestibularis af. Bij prikkeling van het labrynt met een langdurige konstante draai-versnelling vonden zij in een aantal units een afnemende reaktie, die zij toeschrijven aan adaptatie op haarcelniveau. Zij verdelen de door hen gevonden units in niet adapterende, matig adapterende en sterk adapterende. De adaptatie gaat gepaard met een na-effekt op de rustontladingsfrekwentie in tegengestelde richting na beëindiging van de versnelling. Hier is sprake van een echte adaptatie. Kontinue angulaire acceleratie is echter geen natuurlijke prikkel.

Een meer fysiologisch bewegingspatroon is de sinusoidale oscillerende rotatoire beweging. De input-output relatie voor dergelijke bewegingen is ondermeer afhankelijk van de adaptatiesnelheid van de receptor, in het bijzonder voor de lage frekwenties. Zolang echter de adaptatiesnelheid niet verandert zullen de input-output relaties, ook in de loop van uren, niet veranderen omdat de prikkelrichting steeds omkeert, en adaptatie en na-effekt elkaar in evenwicht houden binnen elke periode.

Fernandez en Goldberg (1971) onderzochten ook de invloed van een sinusoidale prikkel op de ontladingsfrekwentie van primaire vestibulaire afferenten van de halfcirkelvormige kanalen bij de aap. De frekwentie varieerde van 0,006 tot 8,0 Hz. In veel gevallen traden er

responses op zoals die verwacht konden worden voor een lineair systeem. De niet-lineaire vervorming, zoals die bij enkele units optrad, uitte zich hoofdzakelijk in een asymmetrie tussen responses die door een exciterende prikkel waren opgewekt en responses die door een inhiberende prikkel waren opgewekt, dus in een richtingsasymmetrie. Bij een gegeven frekwentie van de sinusoidale oscillatie waren de verhouding modulatie-diepte aktiepotentiaalfrekwentie / prikkelamplitude en de fase-achterstand relatief onafhankelijk van de stimulusamplitude. De response op een sinusoidale stimulatie verschilde in twee opzichten van die voorspeld uit het torsiependulummodel. Bij lage frekwenties was de fase-achterstand ten opzichte van de acceleratie minder dan verwacht werd. Dit werd toegeschreven aan receptoradaptatie. Bij hoge frekwenties was er een relatieve toename van de gain. De fase-achterstand ten opzichte van de acceleratie nam aanvankelijk toe met de frekwentie, bereikte een maximum en verminderde bij nog hogere frekwenties. Als verklaring van deze 'phase lead' component bij hoge frekwenties werd geopperd dat de afferenten gevoelig zouden zijn voor zowel de cupula-afbuiging als voor de snelheid waarmee die afbuiging plaats vindt. De aanwezigheid van zowel de sensorische adaptatie als het faseverloop bij de hoge frekwenties varieert van neuron tot neuron, en deze eigenschappen staan met elkaar in relatie. Hoe sneller de adaptatie van een unit is, des te groter is ook de relatieve phase lead.

Centrale veranderingen: habituatie

Verandert de input-output relatie na langdurige, doch voor de haarcellen niet continue prikkeling (b.v. bij een ritmisch bewegingspatroon), dan spreekt men veelal van habituatie.

Het proces van de habituatie wordt door vele auteurs van centrale oorsprong gedacht onder andere in verband met een aantal eigenschappen die aan habituatie worden toegekend.

Deze eigenschappen zoals aangegeven door Mowrer (1934), Halstead, Yacorzynski en Fearing (1937), Fearing (1940) zijn:

1. acquisitie
2. retentie
3. transfer

Ad 1:

Dit is de progressieve afname van de response tengevolge van een stimulus die gedurende lange tijd wordt herhaald.

Ad 2:

Hiermee wordt aangeduid dat een adequate of inadequate stimulatie een oogbeweging (nystagmus) induceert, die veranderingen op zou wekken in de vestibulo-oculaire reflexboog. Deze veranderingen zouden blijven bestaan en akkumulieren met die geproduceerd door latere stimuli (Henriksson et al, 1961). Retentie lijkt de belangrijkste faktor voor het habituatie proces te zijn; er kan geen acquisitie plaats vinden als er geen persisteren is van het neurale proces dat aan de response-afname ten grondslag ligt.

McCabe et al (1964) vonden dat retentie van nystagmushabituatie gedurende uren, weken en als de stimulatie lang genoeg is, gedurende maanden kan blijven bestaan. Dergelijke langdurige veranderingen van de afname van de vestibulaire response zouden een typische eigenschap van habituatie vormen, in tegenstelling tot de kortdurende processen van adaptatie en vermoeienis.

Retentie wordt wel beschouwd als een eenvoudige vorm van leren, hetgeen de eigenschap is om veranderingen vast te houden nadat de veranderende faktor heeft opgehouden te werken.

Ad 3:

Hieronder wordt verstaan de overdracht van de ene naar de andere kant. Deze belangrijke eigenschap benadrukt sterk het centrale karakter van de habituatie en het geeft duidelijk het verschil aan met vermoeidheid en adaptatie (Abels, 1906; Dodge, 1923; Mowrer, 1934; Halstead et al, 1937; McCabe et al 1964). Zo leidt herhaalde irrigatie met koud water (20°C) van één oor niet alleen tot habituatie van de response van het geïrrigeerde oor, maar ook van de response van het andere oor, als laatstgenoemde wordt gespoeld met een equivalente stimulus: 48°C (Henriksson et al, 1961).

Volgens Crampton (1962) is de habituatie op angulaire acceleraties specifiek voor de richting van de acceleratie; voor stimulaties in de tegengestelde richting zou men geen habituatie vinden. Hetzelfde geldt volgens Henriksson et al (1961) voor de habituatie op calorische

irrigatie bij de kat. Op de mogelijke lokalisatie van centrale effecten zal bij de literatuurbespreking verderop ingegaan worden.

Definities

In het voorafgaande zijn de termen adaptatie en habituatie nog niet geheel duidelijk van elkaar gescheiden. Ook in de literatuur worden zij door elkaar gebruikt.

Allereerst moet duidelijk gesteld worden dat de vestibulo-oculaire reflex een verandering, die zich volgens vele auteurs zou uiten in een progressieve reactie afname, kan ondergaan onder invloed van twee stimuli, te weten:

1. een continue onveranderlijke stimulus, resulterend in een konstante afbuiging van de ciliën in één richting;
2. een continue stimulus, waarbij de afbuiging van de ciliën voortdurend van richting en grootte verandert.

Het was Breuer in 1874 (geciteerd door Jongkees, 1969) reeds gevallen, dat na herhaalde rotatoire prikkeling, de duur van de vestibulaire verschijnselen langzaam afnam. Hij sprak met betrekking tot dit verschijnsel van een "Adaptationsfähigkeit", waarvan hij de oorzaak zocht in het perifere orgaan.

Abels (1906) deelde mee dat de postrotatoire nystagmus afnam na herhaalde stimulaties. Hij spreekt van "Gewöhnung".

Hetzelfde verschijnsel werd beschreven in 1920 door Griffith en Coleman bij de rat en in 1923 door Dodge bij de mens. Dodge gebruikte voor het eerst de term "habituatie".

Thorpe (1950) definieert habituatie als volgt: Het is een leerproces, dat ertoe dient, niet te reageren op prikkels welke voor het organisme van geen belang zijn. Er moet daarbij een bijzondere activiteit van het centraal zenuwstelsel worden aangenomen, dat als doel heeft, aangeboden reacties op verhoudingsgewijs primitieve prikkels, vooral diegene die als potentiële waarschuwingssignalen kunnen dienen, te onderdrukken. Het uitblijven van het prikkelantwoord treedt echter slechts op onder voorwaarde dat de prikkels over langere tijd op het organisme inwerken, zonder dat de door hen aangekondigde schadelijke werking optreedt.

Hallpike en Hood (1953) hebben de neutrale term "response decline" voorgesteld. Met deze term is "vermoeidheid" te karakterise-

ren als een response decline die langzaam ontstaat, en toeneemt met de intensiteit van de stimulus terwijl er een onbeperkte progressieve toename is in het verloop van de tijd.

Adaptatie zou als karakteristiek een response decline hebben, die eerst snel ontstaat, vervolgens langzamer, om tenslotte een konstant of volledig geadapteerd niveau te bereiken.

Singleton (1967) definieert vermoeidheid als een response decline, gedurende herhaalde stimulatie, die een uitputting aangeeft van bepaalde fysiologische functies en die uren nodig heeft om te herstellen. Adaptatie is volgens hem een response decline, gedurende herhaalde stimuli, die na een zeer korte rust (in de grootte-orde van minuten) terugkeert tot normaal.

De term habituatie zou primair gebruikt moeten worden om elke response decline gedurende herhaalde stimulatie, anders dan vermoeidheid of adaptatie, te beschrijven. Daarbij worden dan bepaalde eigenschappen als acquisitie, retentie en transfer, aan habituatie toegekend.

Guedry (1965) stelt voor van adaptatie te spreken als een afgezwakt antwoord volgt op een langdurige prikkel en van habituatie (gewenning), als zij volgt op een serie herhaalde prikkels. Kornhuber (1966) sluit zich hierbij aan.

Reeds vermeld is het werk van Goldberg en Fernandez (1971) die experimenteel duidelijk aangaven wat adaptatie is, toen zij bij de aap een vermindering van de aktiepotentiaal-frekwentie in de primaire afferent van het booggangapparaat aantoonde gedurende een continue draai-versnelling.

Monnier et al (1970) omschrijven habituatie als een fysiologisch proces dat gekarakteriseerd wordt door een progressieve response afname op herhaalde stimuli met dezelfde parameters. Met deze omschrijving kunnen wij geheel instemmen.

Goetmakers (1968) zag een afname van de samengestelde aktiepotentiaal in de nervus ampullaris van de booggangen van de kikker, toen hij herhaalde sinusoidale oscillaties met de torsieschommel toediende. Hij noemde dit proces adaptatie. Gezien het bovenstaande achten wij het gebruik van deze term niet juist.

Habituatie is één van de vele mechanismen die interfereren in de overdracht van vestibulaire impulsen (Montandon et al, 1970). Hij kan

optreden na zowel een herhaalde stimulatie door kalorisatie als na een herhaalde stimulatie door rotatie. Deze effecten zijn zowel bij de mens als het dier aangetoond. Habituatie speelt mogelijkwerwijs een belangrijke rol bij de gevoeligheid voor bewegingsziekte (de Wit, 1953; Money, 1970) en zou de oorzaak zijn van de onbetrouwbaarheid van het "draaigevoelcupulogram" en het niet overeenkomen van het "gevoels"-met het "nystagmus" cupulogram (de Wit, 1953; Guedry en Lauver, 1961).

Zowel adaptatie als habituatie maken schattingen van de parameters van modellen van het cupula-endolymfe systeem uit oogbewegingen en à fortiori bewegingssensaties tot een hachelijke zaak. Young en Oman (1969) en Malcolm en Melvill Jones (1970) hebben getracht de adaptatie invloed mathematisch vast te leggen door het invoeren, in het torsiependulummodel, van een tijdkonstante voor adaptatie. De tijdkonstante bepaalt de mate van adaptatie; hoe kleiner zijn waarde is, des te duidelijker (sneller) is de adaptatie.

Overigens zijn er enkele auteurs die twijfelen aan het bestaan van de vestibulaire habituatie. Zo meent Wendt (1952) dat iedere afname van de nystagmus, gedurende zuiver vestibulaire stimulatie in het donker, eenvoudig te danken is aan een gemis aan oriëntatie ten opzichte van de omgeving.

Habituatie voor rotatoire vestibulaire stimuli

Deze werd bij de mens beschreven door o.a. Dodge (1923), Dunlap en Dorcus (1926), Griffith (1920a), Aschan (1954, 1967), McCabe (1960), Collins en Guedry (1962) en door Guedry en Collins (1968).

Bij de rat werd habituatie beschreven door o.a. Griffith (1920b) en Guedry en Collins (1968); bij de duif door o.a. Mowrer (1935) en Halstead et al (1937) en bij het konijn door o.a. Hood en Pfaltz (1954).

Griffith (1920a) testte studenten op een gemodificeerde draaistoel van Bărány. Hij onderwierp hen aan dagelijks 10 draaiingen, 5 naar rechts en 5 naar links, alternerend uitgevoerd. Hij zag dat de duur van de postrotatoire nystagmus, het aantal gemaakte oogbewegingen, en de duur van de bewegingssensatie binnen enkele dagen afnam. Ook de amplitude van de oogbewegingen nam af naarmate het totaal aantal rotaties toenam. Wel dient opgemerkt te worden dat de proefpersonen in dit experiment hun ogen geopend hadden en konden richten op een fixatiepunt

dat op een meter afstand van de ogen was aangebracht.

Volgens Wendt (1952) zou de habituatie, waarvan hier sprake is, worden veroorzaakt door een toenemende inhibitie door visuele stimuli van de vestibulaire nystagmus.

Hood en Pfaltz (1954) bestudeerden het effect van herhaalde rotatoire versnelling bij konijnen. De prikkel was gestandaardiseerd, nl. gedurende 10 sec een versnelling van $5^{\circ}/\text{sec}^2$, dan 1 minuut rotatie bij konstante snelheid ($50^{\circ}/\text{sec}$), dan gedurende 10 sec een deceleratie met $5^{\circ}/\text{sec}^2$ tot stilstand. De nystagmusintensiteit (aantal snelle slagen) en duur werden gekwantificeerd. Zij vonden in de opeenvolgende tests een aanzienlijke responsafname, die vele weken bleef bestaan. De mate van afname was vrijwel geheel bepaald door het aantal voorafgaande tests, onverschillig of de intervallen tussen de tests enkele minuten of een week bedroegen. Hood en Pfaltz maakten verder aannemelijk dat de habituatie centraal gezocht moest worden en niet in b.v. de mechanica van het perifere orgaan:

1. adrenaline kon de habituatie tijdelijk sterk verminderen in een gehabitueerd dier

2. dieren die een reeks versnellingen ondergingen onder ethernarkose vertoonden tijdens de eerste prikkels na de narkose een normale, niet gehabitueerde reactie, als van naïeve dieren. Eerst na herhaalde prikkelingen van het alerte dier trad habituatie op.

Aschan (1954, 1967) testte jachtpiloten met behulp van de cupulometrie. De cupulometrie is door van Egmond, Groen en Jongkees (1948) geïntroduceerd en maakt gebruik van een tweetal verschijnselen, die optreden bij prikkeling van het booggangstelsel nl. de vestibulaire nystagmus en de draaisensatie. Het eerste fenomeen kan objectief door de onderzoeker worden waargenomen of geregistreerd door middel van elektronystagmografie. Bij het tweede fenomeen is men afhankelijk van de mededelingen van de proefpersoon. De techniek van het draaistoelonderzoek is als volgt: men plaatst een proefpersoon op een draaistoel of in een draaibare kamer, waarbij hij het hoofd ca. 30° naar voren neigt, zodat de laterale halfcirkelvormige kanalen een horizontale stand innemen. Optische informatie is niet toegestaan. De proefpersoon dient dan ook een Frenzelbril te dragen of nog liever zijn ogen te sluiten. Men laat de draaistoel (subliminaal) een bepaalde hoeksnelheid aannemen. Wanneer men de rotatie plotseling laat stoppen,

verkrijgt men een vestibulaire prikkel, waarvan de grootte bekend is. Deze vestibulaire prikkel wordt in het cupulogram op de horizontale as uitgezet tegen de duur van de naverschijselen, die dus bestaan uit de postrotatoire nystagmus en de postrotatoire draaisensatie, op de verticale as. Bij een normaal individu verloopt de nystagmuskurve steiler dan de kurve van de draaisensatie. De duur van de naverschijselen is des te langer naarmate de prikkel sterker is.

Aschan vond dat goed getrainde piloten een sensatiecupulogram vertoonden met een hogere drempelwaarde en een vlakker verloop dan de kurve van het sensatiecupulogram van piloten met een lichtere training. De nystagmuscupulogrammen vertoonden hetzelfde verschil. Nadat een jachtvlieger enige weken verlof had gehad (de vestibulaire prikkels gedurende deze periode ontbraken dus) vertoonde hij een cupulogram, zoals dit gemeten kan worden bij "normale" proefpersonen. Enkele uren stuntvliegen had echter weer een vlak cupulogram tot gevolg. Kennelijk past de mate van inhibitie zich bij de omstandigheden aan. In het midden latend of de gevonden verschillen berusten op vestibulaire vermoeidheid, adaptatie of habituatie, veronderstelt ook Aschan dat de oorsprong van genoemde verschijnselen gezocht moet worden in het centrale zenuwstelsel.

Collins (1965) en McCabe (1960) namen soortgelijke verschijnselen waar bij kunstschaatsers.

De Wit (1953) vergeleek het sensatiecupulogram van mensen die chronisch zeeziek waren met dat van normale mensen. De kurve van de chronisch zieken vertoonde een steiler verloop en een iets lagere drempel dan de kurve van de normale individuen.

De genoemde verschillen in het cupulogram tussen getrainde en ongetrainde vliegers, tussen mensen die gevoelig zijn voor zeeziekte en mensen die ongevoelig zijn voor zeeziekte berusten, naar vele auteurs aannemen, op habituatie.

Habituatie voor rotatoire optische stimuli

Fernandez en Riesco-MacClure (1963) onderzochten de invloed op de optokinetische nystagmus bij de mens van herhaalde optische stimulaties met een konstante angulaire snelheid. Zij konden bij geen van de tien proefpersonen noch in de amplitude, noch in de langzame en snelle fase van de nystagmus enige verandering vinden die zou duiden op habi-

tuatie van de optokinetische responses.

Miyoshi et al (1973) onderwierpen vijftien proefpersonen aan herhaalde calorische, rotatoire en optische stimulaties gedurende 10 dagen. Dagelijks werd een serie gegeven van 10 opeenvolgende optische prikkels van verschillende intensiteit, gedurende vijftien seconden elk en met een pauze tussen de prikkels van vijftien seconden. Voor en na iedere serie werden een calorische test en een rotatoire test uitgevoerd. Ook zij konden na optische stimulaties in één richting geen habituatie vinden, in tegendeel zagen zij acquisitie en retentie van een duidelijke optokinetische response toename. Zij beschouwden dit als een positief leerproces integenstelling tot habituatie dat een negatief leerproces zou zijn.

Habituatie voor lineaire stimuli

Hierover is vrijwel geen literatuur bekend. Wel zegt de Wit (1953) dat zeeziekte hoofdzakelijk een gevolg van otolieten prikkeling is. Verdwijnt de zeeziekte na enkele dagen, doordat er habituatie optreedt, dan zou dit habituatie voor lineaire acceleraties moeten zijn.

Habituatie voor calorische stimulatie

Deze werd bij de mens beschreven door Collins (1965), Lidvall (1961a, b) en McCabe (1960); bij het konijn door Dunlap (1925) en Hood en Pfaltz (1954); bij de kat door Henriksson, Kohut en Fernandez (1961).

Bárány (1907) ontwikkelde het calorisch onderzoek van het labrynt. De theorie van het calorisch onderzoek is als volgt:
Tengevolge van inspuiting van een vloeistof, met een temperatuur die afwijkt van die van het lichaam, treedt er een temperatuursverandering op in de omgeving van het trommelvlies. Deze temperatuursverandering wordt door het rotsbeen naar de laterale booggang en verder in de diepte van het labrynt voortgeleid. Op het verste lateraal gelegen punt van de booggangen wordt niet alleen de temperatuur van het bot, maar ook die van de endolymfe beïnvloed. Zijn soortelijk gewicht wordt door verwarming lager en door afkoeling hoger. Deze verandering van het soortelijk gewicht veroorzaakt een endolymfestroming (waarvan de richting van de ligging van de booggangen afhangt) die tot cupula-afbuiging en daarmee tot alle bekende vestibulaire reacties leidt.

Kalorische stimulatie kan niet met dezelfde nauwkeurigheid worden toegediend als de rotatoire, maar heeft het voordeel dat de responses van ieder labyrint afzonderlijk kunnen worden bestudeerd.

Dunlap (1925) deelde mee dat de nystagmus responses van twee konij-
nen, op herhaalde mono-aurale stimulaties met ijswater, een progressie-
ve afname vertoonden en dat de response op stimulatie van één labyrint
verminderd was, als daaraan een serie stimulaties van het andere laby-
rint vooraf gegaan waren. Hood en Pfaltz (1954) konden echter bij ko-
nijnen geen habituatie op calorische stimulatie vinden, hoewel zij bij
gebruik van rotatoire prikkels (zie boven) wél habituatie vonden. Zij
verbinden hieraan de theorie dat dubbelzijdige labyrintprikkeling ver-
eist is voor het ontstaan van habituatie.

Pfaltz en Von Arx (1967) konden deze theorie in grote trekken voor
de mens bevestigen. Een response afname voor calorische prikkeling kon
wel worden opgewekt indien beide labyrinten gelijktijdig en in dezelf-
de fysiologische zin geprikkeld werden, door in één oor water van 44°
en in het andere water van 30° te spuiten.

Lidvall (1961a) deed calorisatie proeven bij de mens. Hij gaf her-
haalde mono-aurale calorische stimulaties met water van een konstante
temperatuur, met vrije intervallen van 10 minuten. Hij zag een progres-
sieve afname van de duizelingen en de nystagmusresponses, die bepaald
werden uit de gemiddelde waarden van de latentie, duur en maximum in-
tensiteit van de duizelingen, de duur van de nystagmus en het totaal
aantal nystagmuslagen. De maximum intensiteit van de duizelingen
(subjektief), nam in het algemeen sterker af dan zowel de duur van de
duizelingen en de nystagmus als het aantal nystagmuslagen.

De calorisatie series werden gepaard uitgevoerd zodat zij ver-
schilden met betrekking tot:

1. alleen het labyrint (links of rechts)
2. alleen de temperatuur van het water (warm of koud)
3. zowel het labyrint als de temperatuur van het water.

De maximum intensiteit van de duizelingen in de tweede van een gepaar-
de serie leek afhankelijk te zijn van die in de eerste serie, het kombi-
natie type buiten beschouwing gelaten. De afname in response van de
duizelingen leek een richtingsspecificiteit te vertonen die gekoppeld
was aan de richting van de afbuiging van de cupula in het laterale se-
micirculaire kanaal.

In een later onderzoek zag Lidvall (1961b) dat de response decline gedurende herhaalde mono-aurale calorische stimulaties ook optrad als de vrije intervallen tussen de stimulaties vierentwintig uur en meer duurden, hetgeen een aanwijzing is dat een centraal mechanisme verantwoordelijk is voor deze response decline. De nystagmus response op de tweede irrigatie was duidelijk zwakker, hetgeen meer tot uiting kwam in verlenging van de latentie, het verminderde totaal aantal slagen en de onregelmatigheid, dan in de duur van de nystagmus response.

De responses op herhaalde calorische stimulaties vertoonden enkele karakteristieken van habituatie.

1. relatieve onafhankelijkheid met betrekking tot de grootte van de vrije intervallen. De beginsterkte van de response werd zelfs na een interval van 15 dagen niet bereikt (retentie)
2. overeenkomst met de "leer"kurve
3. specificiteit van de response voor verschillende kwaliteiten van de stimulus, hetgeen werd aangetoond voor de maximum intensiteit van de duizelingen.

Henriksson et al (1961) onderzochten het effect van herhaalde calorische stimulatie bij katten. Zij vonden dat acquisitie van habituatie verkregen werd door herhaalde calorische stimulatie van het rechter en/of linker oor met warm en/of koud water. Het patroon van deze acquisitie was duidelijk in overeenstemming met hetgeen aangetoond werd in rotatoire testen bij mensen en dieren. Dit is niet verwonderlijk omdat in beide gevallen (rotatie en calorisatie) de deflektie van de cupula het stimulerende mechanisme van de receptor is.

De response afname van de nystagmus was in het begin snel, later langzamer. De mate van response afname verschilde bij de verschillende dieren van gemiddelde afname tot complete verdwijning van de nystagmus, hetgeen overeenkomt met de bevindingen van Dunlap in 1925 bij het konijn. Bij de kat kan habituatie meer dan drie weken blijven bestaan, hoewel bij enkele dieren herstel van de normale calorische responses na enkele dagen plaats vond.

Voorts bleek dat het kummulatieve effect van herhaalde stimulatie na deze lange tijden even duidelijk was als bij irrigaties die met vrije intervallen van vijf minuten werden toegediend.

Transfer van habituatie kon worden aangetoond indien de nystagmus in dezelfde richting opgewekt werd als waarin hij was gehabitueerd.

Ook deze auteurs menen met Fearing (1940, 1941) en Hood en Pfaltz (1954) dat noch vermoeidheid, noch adaptatie van de vestibulaire receptoren de oorzaak van de response decline kunnen zijn.

Habituatie en bewegingsziekte

Vele soorten bewegingen kunnen tot bewegingsziekte leiden, zoals de bewegingen van schepen, treinen, auto's, vliegtuigen en de bewegingen gedurende de ruimtevaart. Voor al deze bewegingen geldt dat het de variërende acceleratie is, die de ziekte veroorzaakt en dat een intact vestibulair apparaat daarbij noodzakelijk is, hoewel ook bewegingsziekte kan ontstaan door optokinetische prikkels. De "beste" manier om bewegingsziek te worden, is als men met een konstante angulaire snelheid gedraaid wordt (b.v. op een draaistoel) en daarbij het hoofd beweegt om een as parallel aan het rotatie vlak (Coriolis effecten). Niet ziek wordt men als men in het verleden aan een herhaalde, gelijksoortige beweging blootgesteld is. Dat is dan een beweging waaraan men is gehabitueerd; er moet een compenserend mechanisme zijn.

Groen (1957) opperde als mogelijkheid voor dit compenserend mechanisme een zgn. patrooncentrum ergens in het centrale zenuwstelsel waarin herhaalde uniforme bewegingen worden opgeslagen.

Festen (1971) tracht dit patrooncentrum te definiëren als een mechanisme dat na opslag van voldoende informatie het organisme in staat stelt op relatief ingewikkelde bewegingspatronen te anticiperen in motorisch zowel als vegetatief opzicht.

Volgens de Wit (1953) zouden vooral de otolieten betrokken zijn bij het ontstaan van de ziekte. Dit op grond van het feit dat de scheepsbewegingen vooral uit lineaire acceleraties bestaan en de aanname dat de semicirculaire kanalen alleen gevoelig zijn voor angulaire acceleraties.

Volgens Money (1970) is dit laatste niet geheel juist en kunnen de semicirculaire kanalen ook gestimuleerd worden door bepaalde veranderende lineaire acceleraties zodat volgens hem niet volgehouden kan worden dat de otolieten noodzakelijke receptoren zijn voor het ontstaan van bewegingsziekte. Op de theoretische gevoeligheid van de booggangen voor lineaire versnellingen was reeds gewezen door ter Braak (1936).

Zoals reeds gezegd kunnen ook optokinetische prikkels bewegingsziekte veroorzaken en wel als de omgeving beweegt zonder beweging van

het lichaam. Het vestibulaire apparaat moet ook daarbij intact zijn. Bij mensen waarbij het labrynt defekt is, ontstaat geen bewegingsziekte (Money, 1970). Men verklaart de ziekte als reactie op optokinetische prikkels door te zeggen dat de visuele informatie konfliktueert met de informatie van het vestibulaire apparaat en de proprioceptoren. Visuele informatie die in overeenstemming is met deze informatie van de vestibulaire en andere sensorische receptoren onderdrukt bewegingsziekte.

Uit dierexperimenten is gebleken dat bepaalde delen van het cerebellum een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van bewegingsziekte (Money, 1970). Het cerebellum zou een krachtige invloed, hetzij ter onderdrukking, hetzij ter stimulering van bewegingsziekte, uitoefenen op het cerebrum en de hersenstam.

De belangrijkste therapie tegen de bewegingsziekte is habituatie. Helaas is de habituatie specifiek, hetgeen betekent dat als men gehabitueerd is aan de bewegingen van een bepaald schip, men opnieuw ziek kan worden op een ander schip, dat een ander bewegingspatroon heeft. Men moet dan opnieuw habitueren.

Voorts kan men een negatieve transfer van habituatie hebben, hetgeen wil zeggen dat als men gehabitueerd is aan de bewegingen van een draaiende omgeving, men opnieuw ziek kan worden als men weer in de normale statische omgeving komt.

Pogingen tot lokalisatie van het habituatie proces in het centrale zenuwstelsel

Habituatie zou kunnen worden onderdrukt door selektieve laesies in het mesencephale deel van de formatio reticularis. Eveneens zouden laesies in het tegmentum pontis het habituatieproces tegengaan (Hernandez-Péon en Brust-Carmona, 1961). Omgekeerd gaf stimulatie van deze systemen een toename van het habituatieproces.

Elektrocoagulatie van de nucleus vestibularis superior en vooral van de nucleus vestibularis lateralis verminderde de habituatie van de rotatoire nystagmus met ongeveer 40%. Sekundaire degeneraties werden gevonden in de fasciculus longitudinalis medialis, in het cerebellum en zelfs in de nervus VIII. Een deel van de gedegenerieerde vezels bestaat mogelijk uit efferente vezels (McCabe en Gillingham, 1964).

Ook laesies van het onderste deel van de vermis cerebelli gaven een

stoornis in de habituatie (Halstead, Yacorzynski, en Fearing, 1937). Singleton (1967) kon vroegere veronderstellingen, dat de nodulus cerebelli een inhiberende invloed op de vestibulaire centra en op de oculo-vestibulaire reflexboog uitoefent, bevestigen door experimenten bij katten waarbij hij nodulectomie uitvoerde vóór en na habituatie voor calorische stimulatie. Het bleek dat de habituatie na ablatie van de nodulus was verdwenen en dat in het bijzonder de retentie en, in mindere mate, de acquisitie werden beïnvloed.

Bilaterale verwijdering van de neocortex, doorsnijding van de hersenstam ter hoogte van de colliculus superior en laesies in het mesencephale gedeelte van de formatio reticularis gaven geen verdwijnen van habituatie van de postrotatoire nystagmus (Hernandez-Péon en Brust-Carmona, 1961).

Het schijnt dus dat een basismechanisme van de vestibulaire habituatie gelegen is in het onderste gedeelte van de hersenstam, waarschijnlijk in de vestibulaire kernen en in de verbindingen van daaruit met de bulbo pontine formatio reticularis en de kleine hersenen.

Guedry (1965) toonde echter aan dat het rhombencephale habituatie mechanisme bij de mens wel wordt beïnvloed door de neocortex: actieve deelname en visuele waarneming spelen in de vestibulaire habituatie bij de mens een belangrijke rol.

Henriksson et al (1961) zagen 48-72 uur na beëindigen van pentothal narkose geen habituatie van de calorische nystagmus bij katten. De dieren waren gedurende de pentothal narkose geïrrigeerd. 4-5 uur na het beëindigen van ethernarkose werd er wel habituatie gezien. Het is de vraag of dit nog een na-effekt is van de ethernarkose.

Ook Hood en Pfaltz (1954) menen dat door narkose het hersenstam-mechanisme uitgeschakeld wordt, terwijl Singleton (1967) meent dat er geen habituatie tijdens de slaap optreedt.

In dit verband moet vermeld worden dat Rupert et al (1962) geen opvallende narkose-invloed zagen op de rustontlading van de primaire afferenten. Afferenten van de tweede orde daarentegen zijn uiterst gevoelig voor anesthesie.

Aschan (1967) zag bij straaljagerpiloten die een duidelijke response afname vertoonden gedurende herhaalde rotatoire stimuli, tengevolge van hun beroepstraining, de response afname door alcohol intoxicatie verdwijnen. Het leek erop of alcohol als een licht anestheticum

werkt, dat de response afname doet verdwijnen.

Alleen al vanwege de narkosewerking is het uit te sluiten dat de vestibulaire habituatie zijn oorsprong zou vinden in een zuiver perifere labyrinthair mechanisme.

Tot slot is het bestaan van een efferente innervatie gehanteerd als een argument voor centrale lokalisatie van habituatie.

Het efferente neuron kan zowel eindigen op de haarcellen zelf als op het begin van de afferente vezel en op dat niveau interfereren met de prikkeloverdracht.

Het bestaan van de efferentie is door Leidler in 1914 vermoed.

Lorente de No beschrijft in 1933 uitgebreide, waarschijnlijk reciproke, verbindingen tussen de formatio reticularis en de vestibulaire kernen.

Uitgebreide histologische, histochemische en elektro-fysiologische onderzoeken doen veronderstellen dat er een efferente innervatie van het vestibulaire sensibele epitheel is (Petroff, 1955; Rasmussen en Gacek, 1958; Gacek, 1960, 1966).

Histochemisch onderzoek toonde de aanwezigheid van acetylcholine-esterase aan in de n. vestibularis en zijn takken en in het sensibele epitheel zelf. Dit wordt gezien als een aanwijzing van de efferente innervatie van het vestibulaire apparaat (Dohlman et al, 1958; Dohlman, 1960; Rossi en Cortesina, 1963, 1965a, b; Gacek et al, 1965). De acetylcholine-esterase activiteit vermindert of verdwijnt perifeer na een laesie van de zenuw. Rossi en Cortesina (1965b) toonden bij het koinn efferente vezels aan die afkomstig waren van verschillende delen van de medulla oblongata, waaronder bepaalde gebieden van de ipsilaterale nucleus Deiter.

Schmidt (1963) en Gleisner en Henriksson (1963) hebben actiepotentialen geregistreerd aan de centrale stomp van een doorsneden nervus ampullaris van een kikker, wanneer er vestibulaire prikkels werden toegediend. Sala (1965, 1966) heeft het efferente systeem elektrisch geprikkeld en vastgesteld, dat hierdoor een remmende invloed op de vestibulaire reactie optreedt. Overigens is Sala (1965) wel van mening dat de efferente vezels zowel excitatoire als inhibitoire invloeden kunnen hebben, afhankelijk van de functionele toestand van de receptoren.

McCabe en Gillingham (1964) vonden dat de vestibulaire habituatie

afnam toen zij laesies aanbrachten in het gebied van de nucleus van Deiters. Er werden sekundaire degeneraties gevonden in de fasciculus longitudinalis medialis, in het cerebellum en zelfs in de nervus VIII. Een deel van de gedegenererde vezels zou mogelijk tot het efferente systeem kunnen behoren.

Goetmakers (1967) toonde de efferente innervatie als volgt aan. Hij plaatste een elektrode op de zenuw, die van de ampulla van het horizontale kanaal naar de hersenstam van het intacte proefdier (kikker) gaat. Hiermee kon de aktiviteit in deze zenuw gemeten worden, ook tijdens de prikkelsituatie. Het dier was op een torsieschommel opgesteld, die in voortdurende oscillatie werd gebracht. De aanvankelijke vestibulaire reakties namen geleidelijk af en naderden asymptotisch tot een bepaalde eindwaarde. Vervolgens werd in deze toestand een weinig lidocaïne op het gedeelte van de zenuw tussen de elektrode en de hersenstam gebracht, waarop de vestibulaire reakties hun oorspronkelijke waarde kregen: de inhibitie die van het centrale zenuwstelsel langs efferente banen tot in het zintuig haar werking deed gelden, was tijdelijk verlamd. Na verloop van tijd werden de vestibulaire reakties weer kleiner, naarmate de lidocaïne werking verdween en de inhibitie weer ging doordringen tot in het zintuig. Gacek geeft in 1968 de volgende samenvatting van wat tot nu toe bekend is over de anatomische relatie van de efferente innervatie van het vestibulaire apparaat met betrekking tot de hersenstam: de resultaten van verschillende experimenten waarbij hersenstamlaesies werden aangebracht lijken erop te wijzen dat de oorsprong van de efferente neuronen gezocht moet worden in het caudale gebied van het ipsilaterale vestibulaire kernkomplex. Het verloop en de verdeling van de efferente zenuwvezels in de nervus vestibularis en zijn vertakkingen is bekend. In de nervus vestibularis verlopen zij als een kompakte bundel, even dorsaal van de efferente cochleaire bundel. Deze enkele honderden efferente vezels verspreiden zich tamelijk gelijkmatig over de takken van de nervus vestibularis en lopen samen met de afferente vezels naar het vestibulaire eindorgaan.

In het vestibulaire sensorische epitheel vertegenwoordigen kleine blaasachtige zenuwuiteinden op type II haarcellen, en op afferente zenuwen naar type I haarcellen, waarschijnlijk het eindpunt van de efferente zenuwvezels.

HOOFDSTUK 2

METHODIEKEN

Proefdieren, preparaat

Als proefdier werden in alle gevallen jong volwassen konijnen ("Hollandertjes") gebruikt met een gewicht van 2 - 2,5 kg.

Door inhalatie van 4% Fluothane in lucht werd anesthesie geïnduceerd en vervolgens onderhouden met 1,5 - 2,5% Fluothane. Het gasmengsel werd bij de inleiding toegevoerd aan een container waarin het proefdier zich bevond, vervolgens via een op de snuit gehouden trechter geleid en tenslotte via een tracheakanule, welke door middel van een mediane incisie in de hals in de trachea werd aangebracht. De ademhaling was in alle gevallen spontaan.

Een metalen plaatje (bite board) werd met "dental acrylic" aan het bovengebitt bevestigd, dit plaatje diende om later de kop te fixeren.

Het meetlusje voor de oogbewegingsregistratie (zie verder) werd op de limbus van het rechteroog bevestigd met vier sclerale hechtingen (atraumatische zijde 3-0).

Vervolgens werd de Fluothane toediening beëindigd en ademde het proefdier spontaan via de tracheakanule. Het dier werd gefixeerd met de kop in de volgens Ruys (1945) normale ruststand, namelijk met de mondspleet (het plaatje) onder een hoek van 45° naar voren hellend. De poten werden losjes gefixeerd door middel van banden en de romp met een gespannen doek.

Onder de romp was een elektrisch verwarmingsplaatje bevestigd; de stroom hierdoor werd automatisch geregeld door een stuurschakeling met

als gevoelig element een thermistor die in het rectum werd opgevoerd. De temperatuur werd hiermee konstant op $38,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gehouden; bij achterwege laten van deze verwarming bleek de lichaamstemperatuur in de gebruikte proefsituatie altijd aanzienlijk te dalen.

Het vierentwintig uur durende experiment werd aangevangen $1\frac{1}{2}$ -6 uur na het beëindigen van de anesthesie. Gerritsen (1970) geeft aan dat Fluothane bij het konijn na een half uur uitgewassen is. Collewijn (persoonlijke mededeling) observeerde dat na dezelfde tijd vrijwel normale optokinetiesche reacties gevonden worden. Ook de vestibulo-oculaire reacties zijn na een half uur reeds sterk positief.

Het gebruik van een alert proefdier, vrij van anesthetica, was essentieel voor het experiment. De toegepaste methode van kopfixatie maakt geen gebruik van drukpunten, zodat geen lokale anesthesie (met mogelijk toch algemene effecten) vereist was.

Na vierentwintig uur waren de dieren als regel nog in uitstekende konditie. Na beëindiging van het experiment werden de dieren opgeofferd.

Oogpositiemeetsysteem

De oogpositie werd kontinuu gemeten met de op de afdeling gebruikelijke versie van de methode van Robinson (1963), als herhaaldelijk beschreven (zie b.v. Baarsma, 1973). Kort samengevat komt deze methode op het volgende neer. Een magnetisch wisselveld (frequentie 10 kHz) wordt opgewekt rond de kop door middel van veldspoelen en een laagfrequent generator. Op het oog wordt een spoeltje bevestigd met een diameter van 15 mm, bestaande uit 10 windingen geïsoleerd koperdraad (diameter 0,05 mm). De in het oogspoeltje geïnduceerde potentiaal is afhankelijk van de hoekstand ten opzichte van de krachtlijnen van het magnetische veld. Frequentie-selektieve versterking en fasegevoelige detectie van deze potentiaal levert een spanning op die evenredig is met de sinus van de hoek tussen meetspoeltje en de richting van het veld. Dit betekent dat voor het gebied van de normale oogbewegingen (niet meer dan 20° uit de middenstand) het signaal als evenredig met de hoekstand van het oog beschouwd kan worden. Verdraaiing van het oog uit de middenstand in één richting (b.v. rechts) leidt tot een positief signaal, in de andere richting tot een negatief signaal. Voor meting van horizontale oogbewegingen werden de krachtlijnen van het veld

sagittaal gericht, voor meting van verticale oogbewegingen vertikaal. Kalibratie van het meetsysteem geschiedde door verdraaiing van het veld om een bekende hoek, bij stilstaand oog. De volle schaalgevoeligheid werd (afhankelijk van enerzijds de gewenste resolutie en anderzijds de wenselijke veiligheidsmarge tegen long-term drift van het oog tijdens zeer langdurige registraties) gevarieerd tussen 5 en 20° naar weerszijden uit de middenstand.

Proefdier, veldspoelen en een voorversterker waren tezamen gefixeerd op een platform, dat tijdens de experimenten op de diverse versnellers geplaatst werd.

Torsieschommel

Voor het opwekken van rotatoire sinusoidale versnellingen in het horizontale vlak werd gebruik gemaakt van een in het laboratorium geconstrueerde torsieschommel, gelijksoortig aan die beschreven door van Egmond, Groen en Jongkees (1949) en de Boer, Carels en Philipszoon (1963). Het elastische element van de schommel bestond uit een aan de zoldering stijf bevestigde stalen staaf (dexion), waaraan het beweegbare platform hing. Het laatste was aan de onderzijde in een kogellager gelagerd, zodat uitsluitend rotaties mogelijk waren. Op dit punt was tevens een transducer bevestigd die de schommelbewegingen registreerde.

De eigen frekwentie van de schommel bedroeg 0,17 Hz. Aan het bewegende platform was een stalen kern bevestigd, die tijdens het schommelen door een vast opgestelde magneetspoel bewoog. Tevens was aan de schommel een hefboom bevestigd, die tijdens de passage door de nulstand in één richting een contact voor een kort ogenblik sloot. Via dit contact werd een gelijkstroom door de magneetspoel ingeschakeld. Het geheel was zodanig afgesteld dat tijdens elke periode bij de passage door het nulpunt de schommel een energie-impuls kreeg toegediend. Hiermee kon de schommel onbeperkt op gang worden gehouden met een konstante amplitude; de laatste kon gevarieerd worden door de stroomsterkte door de spoel te veranderen. Bij de 24-uurs experimenten bedroeg de amplitude steeds 10° .

Parallelschommel

Sinusoidaal variërende lineaire versnellingen in het horizontale vlak werden geproduceerd met een parallelschommel (Jongkees en Groen, 1946; Oosterveld, 1970; Baarsma, 1973). Een rechthoekig platform (82 x 110 cm) was in zijn hoekpunten met vier evenwijdige balken (lengte 220 cm) opgehangen aan een draagconstructie. Alle draaipunten waren uitgevoerd met kogellagers.

De eigen frekwentie van de schommel bedroeg 0,35 Hz, als amplitude (A) werd 20 cm gebruikt. De horizontale versnelling a verloopt volgens:

$$a = A\omega^2 \sin \omega t$$

waarbij ω , de cirkelfrekventie gelijk is aan $2\pi f$ (f is de frekwentie uitgedrukt in Hz). De maximale versnelling tijdens elke schommelperiode bedroeg:

$$a_{\max.} = A\omega^2 = 20 (2 \times 3,14 \times 0,35)^2$$

$$a_{\max.} = 96,6 \text{ cm/sec}^2$$

De gelijktijdig optredende verticale versnelling is verwaarloosbaar klein en heeft bovendien de dubbele frekwentie.

De horizontale sinusoidale versnelling moet worden samengesteld met de vertikaal werkende versnelling van de zwaartekracht g . De resultante van deze twee lineaire versnellingen is de totale lineaire versnelling die op het labyrint inwerkt. Bij de maximale schommeluitwijking geldt voor de grootte van de hoek α tussen deze resultante en de vertikaal:

$$\text{tg } \alpha = \frac{a_{\max.}}{g}$$

Voor de kontinu gebruikte amplitude (20 cm) en frekwentie (0,35 Hz) is α gelijk aan $5^{\circ}32'$.

Het proefdier werd steeds in dwarse richting (transversaal) geschommeld, hetgeen tot soortgelijke bewegingen van de lineaire vektor leidt als optreden bij draaien van de kop om de sagittale as, en gepaard gaat met verticale kompensatoire oogbewegingen. De ogen waren

tijdens de parallelschommelexperimenten altijd bedekt, om interferentie met optische reflexen te voorkomen.

Om de schommel gedurende 24 uur continu op gang te houden werd een soortgelijke konstruktie toegepast - met een door de schommel op het juiste moment ingeschakelde elektromagneet - als bij de torsieschommel. Om desgewenst de reacties te meten bij andere frekwenties dan de eigen frekwentie van de schommel werd gebruik gemaakt van gespannen veren dan wel een omgekeerde tegenschommel, waarmee de frekwentie respectievelijk verhoogd en verlaagd werd (zie Baarsma, 1973). De schommelbewegingen werden wederom geregistreerd door middel van een transducer.

Gekombineerde optische en vestibulaire prikkeling

Voor het toedienen van optische en vestibulaire bewegingsprikkelers in diverse en afwisselende combinaties werd een combinatie gebouwd van een beweegbaar platform, waarop het proefdier werd geplaatst, binnen een beweegbare gestreepte trommel (diameter 120 cm, strepen 10° wit - 10° zwart). Beide konden bewegen om eenzelfde verticale as, en afzonderlijk dan wel gezamenlijk worden aangedreven door drie synchroonmotoren met vertragingen en enkele hefboomen (Fig. 2-1). De trommel werd inwendig verlicht door 2 gloeilampen van 100 Watt. Tijdens het experiment was het vertrek waarin zich de opstelling bevond overigens verduisterd. Motoren en verlichting konden via een geautomatiseerd schakelsysteem in verschillende combinaties worden ingeschakeld. Deze kunnen als volgt worden beschreven:

1. Motor 1 ingeschakeld, motor 2 en 3 en licht uitgeschakeld. Het platform wordt door motor 1 via een kruk-hefboom verbinding bij benadering sinusoidaal op en neer bewogen met een amplitude van 1° en een frekwentie van 0,17 Hz, dit alles in het duister. Het resultaat is een puur vestibulaire prikkeling.
2. Motor 2 ingeschakeld, licht ingeschakeld, motor 1 en 3 uitgeschakeld. Het platform staat stil, de strepentrommel beweegt sinusoidaal rond het proefdier, wederom met een amplitude van 1° en een frekwentie van 0,17 Hz. Het resultaat is een puur optische bewegingsprikkel.
3. Motor 1 en licht ingeschakeld, motor 2 en 3 uitgeschakeld. Het proefdier beweegt wederom met een amplitude van 1° en 0,17 Hz, nu echter in een verlichte kontrastrijke omgeving, wat neerkomt op een gekombineerde optische en vestibulaire prikkel, en wel een kombina-

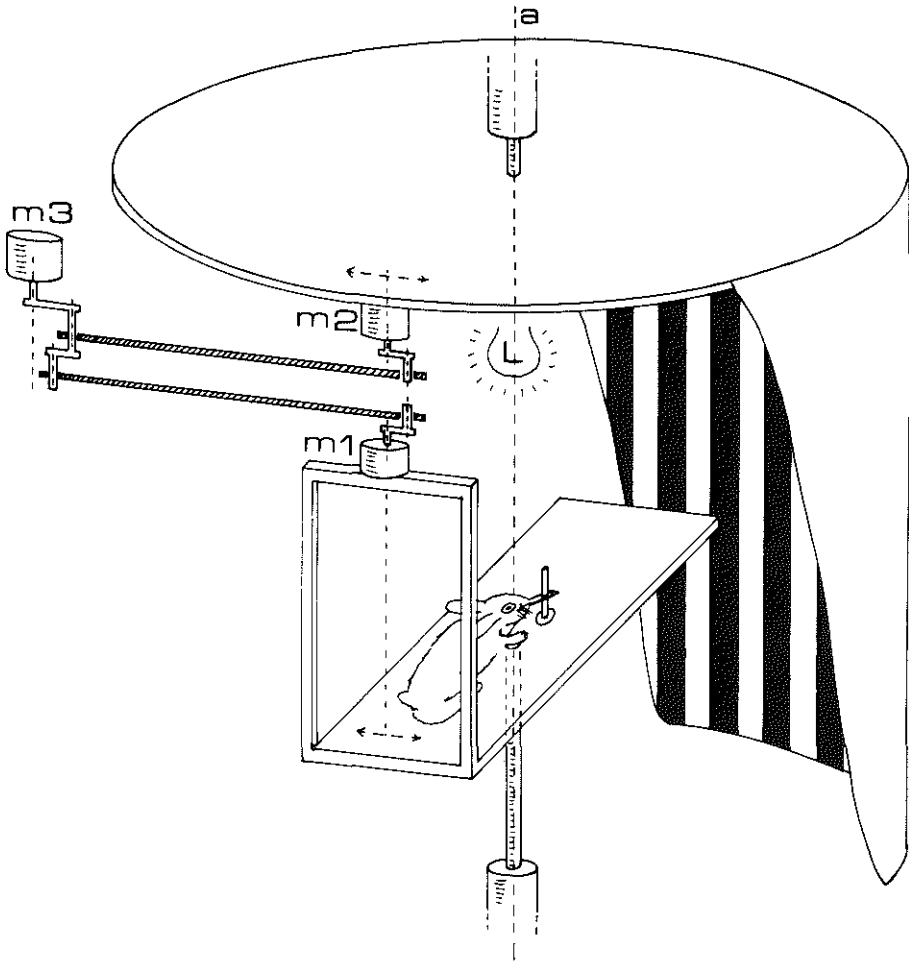


Fig. 2-1. Schematisch overzicht van het apparaat voor optokinetische en vestibulaire prikkeling in diverse combinaties. a is de gemeenschappelijke rotatie-as van platform en optokinetische trommel. De laatste omhult in werkelijkheid het platform volledig.

tie zoals normaal voorkomt. Deze situatie zal verder als harmonische prikkeling worden beschreven.

4. Motor 3 en licht ingeschakeld, motor 1 en 2 uitgeschakeld. De trommel en het platform worden tegelijk aangedreven, de hefbomen zijn echter zodanig met motor 3 verbonden dat de strepentrommel met een amplitude van 2° beweegt en het platform met een amplitude van 1° , beide in fase en met een frekwentie van 0,17 Hz. De bewegingen van platform en trommel hebben dus steeds dezelfde richting, doch de trommel beweegt twee maal zo snel als het platform. Voor een waarnemer op het platform (in casu het proefdier) wekt deze situatie de volgende bewegingsprikkels op: de waarnemer wordt met een bepaalde snelheid naar rechts bewogen, tegelijk beweegt de visuele omgeving zich (althans zolang de ogen ten opzichte van de schedel stilstaan) met dezelfde snelheid ook naar rechts, in plaats van zoals in de normale harmonische situatie naar links te bewegen! De optische prikkel is dus ten opzichte van de vestibulaire van teken (fase) omgekeerd. Deze situatie zal verder als konflikt situatie worden beschreven. (Deze konflikt situatie is niet gelijk aan die gebruikt door Baarsma (1973), waarbij de optische omgeving met de schommel meedraait met dezelfde snelheid, zodat de omgeving ten opzichte van het proefdier stilstaat).

Met deze opstelling werd een aantal experimenten verricht, waarbij één soort prikkel continu werd toegediend, terwijl eens per half uur de andere situaties gedurende 1 minuut ingeschakeld werden. Het effect van continue prikkeling van één soort op de reacties op de andere soorten prikkels kon aldus nagegaan worden (Hoofdstuk 5).

Bij het automatische schakelprogramma was tevens een voorziening ingebouwd om de snelheid van het papiertransport van de penschrijver (Grass Polygraph) te variëren. Deze bedroeg als regel 50 mm/min, doch werd elk half uur voor vier minuten omgeschakeld op 10 mm/sec, om een goed meetbare registratie van de reacties op alle vier prikkelsituaties te verkrijgen.

Op de penschrijver werden continu geregistreerd:

1. de oogbewegingen
2. de schommelbewegingen
3. de trommelbewegingen
4. het signaal van een fotocel ter controle of de verlichting

van de trommel aan of uit was.
In de registratie was dus altijd na te gaan of alle bewegingsprogramma's op de juiste wijze waren uitgevoerd.

Resultatenverwerking

De posities van oog en schommel (eventueel ook de strepentrommel) werden steeds continu geregistreerd op een penschrijver (Grass Polygraph Model 7). Alle metingen werden aan deze registraties verricht. Met het oog op een gemakkelijke verwerking werd de gevoeligheid van de diverse kanalen steeds zo afgeregeld dat in alle gelijksoortige experimenten een uniforme kalibratie werd verkregen. Verloop van nulniveau en gevoeligheid tijdens de experimenten was verwaarloosbaar klein. Wel kon de gemiddelde stand van het oog in de loop van 24 uur nogal wat fluktuatie vertonen, het was daarom noodzakelijk de volle schaalwaarde van het oogmeetsysteem enige malen groter te kiezen dan de peak-to-peak waarde van de sinusoidale oogbeweging.

De papiersnelheid was in de regel 50 mm/min, doch op momenten waarop metingen gewenst waren werd omgeschakeld op een hogere snelheid. Deze werd gekozen in overeenstemming met de gewenste resolutie van de faseverhouding, doch bedroeg altijd minstens 10 mm/sec, om afknotting van de sinussen tengevolge van de wrijving tussen pen en papier te voorkomen.

De momenten van snel papiertransport (dus metingen) werden gekozen op geleide van een aantal oriënterende experimenten. De meetfrequentie bedroeg minstens eenmaal per 30 minuten, doch in het begin van het experiment werd veelal met kortere intervallen gemeten. De inschakeling geschiedde grotendeels automatisch via een tijd klokmechanisme; de papiertransportsnelheid van de gebruikte penschrijver kan nl. elektrisch omgeschakeld worden. De snelle registratie duurde ca. 1 minuut. (Bij gekombineerde prikkeling 4 x 1 minuut).

De metingen geschieden achteraf op grafische wijze. Amplitude en faseverschil werden gemeten in mm en omgerekend in graden. Hierbij werd zorgvuldig rekening gehouden met de lijndikte van de registratie en de kromlijnige coördinaten waarmee de penschrijver registreerde. Het gebruikte speciale Grass papier maakte dit laatste eenvoudig. In principe werd voor elke meting het gemiddelde genomen van de waarden van 5 verschillende sinusperiodes. In uitzonderingsgevallen (storing

door snelle slagen b.v.) moest met het gemiddelde van 3 periodes worden volstaan.

Over de nauwkeurigheid van de grafische metingen kan het volgende gezegd worden. De eigen ruis van het oogpositiemeetsysteem lag ver beneden het waarneembare bij de gebruikte registratiegevoeligheden. Ook de tremor van het konijn-oog viel hier beneden. De grafische metingen waren individueel reproduceerbaar met een fout van zeker niet meer dan + en - 0,2 mm voor de amplitude en 1 à 2 mm voor de fase. Daar de amplitudes gewoonlijk de grootte-orde van 5 à 10 mm hadden in de registraties, kan de meetfout van de amplitudemetingen geschat worden op minder dan 5%. De periodelengte in de registraties bedroeg 60-144 mm, ook voor de fase is de meetfout dus hoogstens enkele procenten. Wanneer de metingen voor 5 periodes in eenzelfde snelle registratie onderling werden vergeleken, bleek de fluktuatie van de reactie van het proefdier zelf veelal reeds ± 10% of meer te bedragen; de meetfout is dus te verwaarlozen ten opzichte van de variabiliteit van het biologisch signaal zelf.

De amplitude werd steeds gemeten als de helft van de peak-to-peak uitwijking, nl. de loodrechte afstand tussen een dal en de verbindingslijn tussen de naastliggende toppen, of vice versa. Eventuele systematische langzame spontane drift van het oog werd hiermee uit de meting geëlimineerd. Bij het meten van de fase werd de invloed van drift zoveel mogelijk geëlimineerd door de metingen te verdelen over stukken met drift in de ene en in de andere richting. Periodes waarin snelle slagen voorkwamen (een minderheid) werden niet voor metingen gebruikt.

De oogbewegingsamplitudes (in graden) werden omgerekend in een gain, welke de verhouding tussen oogbeweging (output) en de input weergaf. In het geval van de torsieschommel gold dus:

$$\text{gain} = \frac{\text{amplitude oogbeweging}}{\text{amplitude schommelbeweging}}$$

In het geval van de parallelschommel werd als input beschouwd de hoek α waarover de totale lineaire vektor (inclusief zwaartekracht) gedraaid was (zie "parallelschommel"). De gain werd berekend als:

$$\text{gain} = \frac{\text{amplitude oogbeweging}}{\alpha}$$

Dezelfde konventies zijn gehanteerd door Baarsma (1973).

HOOFDSTUK 3

PARALLELSCHOMMELEXPHERIMENTEN

Kontinue, vierentwintig uur durende schommeling

De parallelschommel wekt in combinatie met de zwaartekracht een sinusoidale oscillatie op van de totale lineaire vektor rond de objektieve vertikaaal. Daarbij verandert de afbuiging van de ciliën van de maculahaarcellen in sacculus en utriculus voortdurend van richting en grootte. Tengevolge hiervan worden kompensatoire oogbewegingen opgewekt, die bij benadering de sinusvorm hebben.

Het konijn werd steeds transversaal (zijwaarts) geschommeld. De hierbij optredende versnellingen veroorzaken otolietprikkeling gelijksoortig aan die tengevolge van draaiing van het hoofd om de sagittale as. Beweegt de konijnekop om deze as met de bovenpool naar rechts, dan zullen de utriculus statolieten ook naar rechts uitwijken, hetgeen een kompensatoire beweging veroorzaakt van het rechteroog naar boven en het linkeroog naar beneden. Schommelt het dier transversaal, dan zal bij maximale uitwijking van de schommel naar rechts de versnelling welke op de kop werkt maximaal naar links verdraaid zijn. De statolieten zullen tengevolge van de traagheid achterblijven en dus naar rechts uitwijken; deze stand zal dus soortgelijke oogbewegingen oproepen als het naar rechts hellen.

Een aantal oriënterende experimenten werd verricht om een indruk te krijgen van het verloop van deze reakties bij langdurige prikkeling. Het bleek dat in het algemeen vooral kort na het begin van het experiment snelle veranderingen optraden, die zich vervolgens langzamer

voortzetten. Op grond hiervan werd een standaardprogramma opgesteld, waarbij de reacties de eerste 10 minuten continu met snel papiertransport geregistreerd werden, vervolgens na 20, 30, 40, 50 en 60 minuten en vervolgens elk half uur gedurende het hele experiment. Na het stoppen van de schommel (na 24 uur) werd de registratie voortgezet met het oog op eventuele na-effecten.

Acht konijnen werden volgens dit programma in transversale richting continu vierentwintig uur op de parallelschommel geschommeld. De ogen waren altijd bedekt. Hierbij werden verticale oogbewegingen geregistreerd. De in deze proefsituatie gebruikte schommelfrekwentie was 0,35 Hz, terwijl de amplitude van de schommel 20 cm bedroeg. Uit dit experiment werden berekend, zoals beschreven in Hoofdstuk 2:

1. de gain
2. het faseverschil tussen oog- en schommelbeweging.

Alle experimenten vertoonden een gelijksoortig verloop, vandaar dat de resultaten van de acht dieren gemiddeld zijn weergegeven in Fig. 3-1. Aan de hand van dit gemiddelde verloop, dat in alle individuele experimenten met kleine variaties was terug te vinden, zullen de resultaten nu besproken worden.

Gain

In de eerste seconden van het experiment was de gemiddelde gain 0,22 terwijl de gemiddelde fase-achterstand van de oogbeweging ten opzichte van de schommelbeweging 59° bedroeg.

De laagste initiële gain en de grootste initiële fase-achterstand, die beiden in één experiment aanwezig bleken te zijn, waren respectievelijk 0,10 en 76° . De hoogste initiële gain en de kleinste fase-achterstand, niet in één experiment, respectievelijk 0,33 en 47° .

Onmiddellijk na deze eerste seconden vertoonden gain en fase een karakteristiek verloop, zoals geïllustreerd in Fig. 3-1 (gemiddelde waarden) en Fig. 3-2 (voorbeelden van registraties).

De gain nam sterk af en bedroeg na negen minuten gemiddeld nog maar 0,13. Vervolgens was er tot anderhalf uur na het begin van het experiment een geleidelijke verdere daling tot gemiddeld 0,08, dit is 36% van de waarde van de gemiddelde gain aan het begin van het experiment. Na deze anderhalf uur trad gemiddeld een geleidelijk herstel op. Zeven uur na aanvang van het experiment bedroeg de gain 50% van de

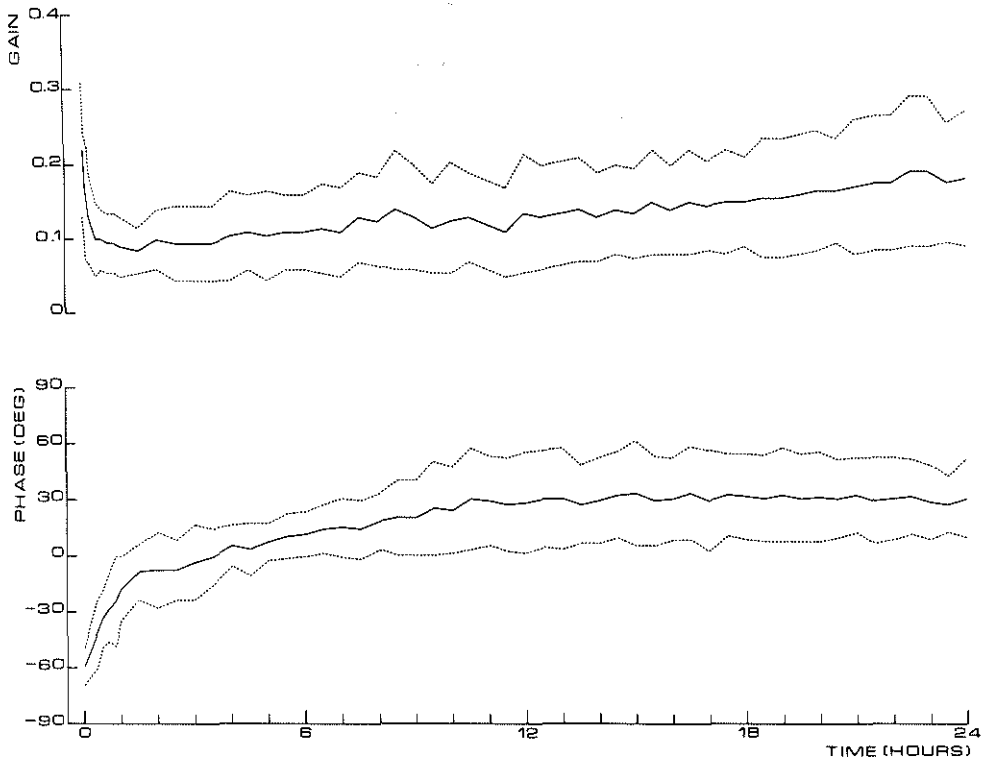


Fig. 3-1. Gain en fase van verticale oogbewegingen bij transversale parallelschommeling gedurende 24 uur. Gemiddelden van 8 konijnen (getrokken lijnen) met standaarddeviatie (stippellijnen). Negatieve waarden voor de fase geven een faseachterstand aan, positieve een fasevoorsprong.

aanvangswaarde. De gemiddelde gain bedroeg aan het einde van het experiment (vierentwintig uur na start) 0,18. Dit is dus nog altijd bijna 20% lager dan de 0,22 aan het begin van het experiment.

Alle acht experimenten vertoonden de sterkste afname van de gain in de eerste negen tot vijftig minuten. Wij zouden dit verschijnsel habituatie willen noemen.

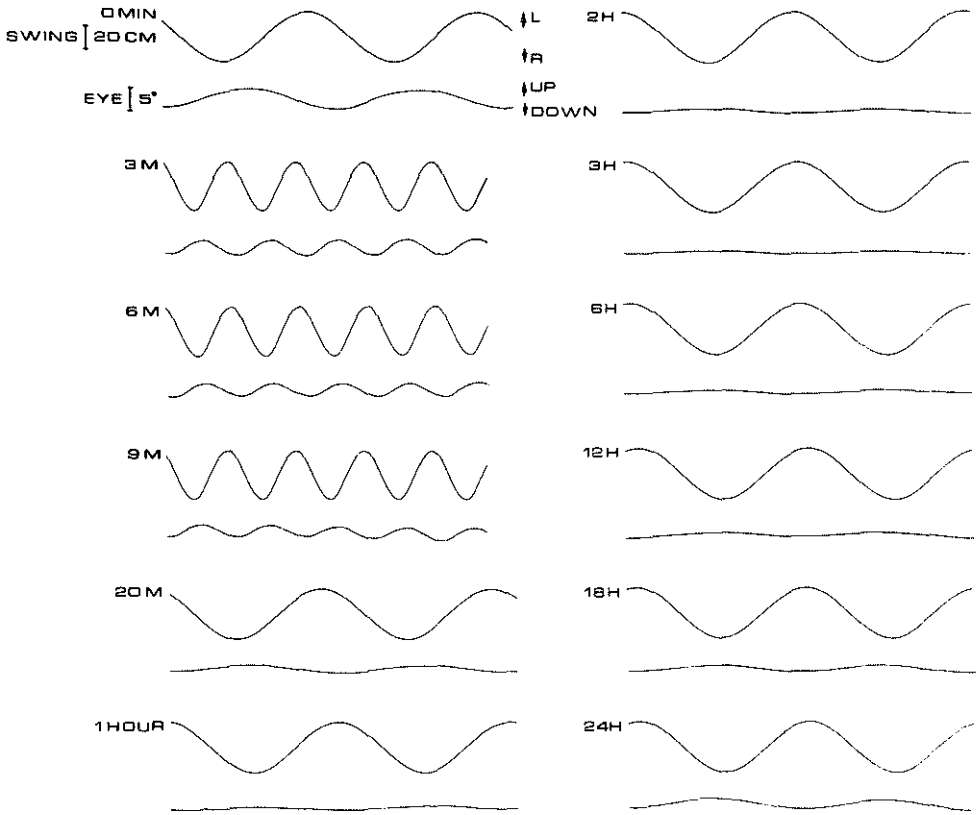


Fig. 3-2. Illustratie van het verloop van de oogbewegingen gedurende 24 uur parallelschommelen met penschrijverregistraties van één konijn. De amplitude neemt eerst sterk af en later weer wat toe. De aanvankelijke fase-achterstand gaat geleidelijk over in een fasevoorsprong.

Fase

Na aanvankelijk begonnen te zijn met een gemiddelde fase-achterstand van 59° begon de fase van de oogbeweging in te lopen op de fase van de schommelbeweging. In de eerste anderhalf uur nam het gemiddelde faseverschil sterk af tot 8° . Na drie en een half uur was de oogbeweging in fase met de schommelbeweging. Daarna trad fasevoorlopen op. Tien en een half uur na aanvang van het experiment liep de fase van de oogbeweging 31° vóór op de fase van de schommelbeweging. Behoudens eni-

ge kleine fluktuaties bleef deze 31° voorsprong gehandhaafd tot en met vierentwintig uur, het einde van het experiment. De totale verschuiving van de fasehoek bedroeg dus 90° :

Bij zeven experimenten was de afname van de fase-achterstand één tot drie en een half uur na de aanvang van het experiment het meest uitgesproken. Van één experiment verliep het faseverschil gedurende ongeveer vijftien uur vrijwel evenredig met de tijd van vierenvijftig graden achterlopen naar zestig à zeventig graden voorlopen.

In één experiment bleef de fase van de oogbeweging ten opzichte van de schommelbeweging achterlopen, zij het in mindere mate (van 72 naar 13°). In de zeven andere experimenten trad er steeds fasevoorlopen op.

Het experiment met de laagste aanvangsgain ($0,10$) had na één uur zijn laagste waarde, minder dan 33% van de aanvangsgain, bereikt. Na vierentwintig uur was de gain $0,09$, 10% lager dan de gain aan het begin van het experiment.

Het experiment met aan het begin de grootste fase-achterstand (76°) en tevens de laagste aanvangsgain, bereikte na ongeveer twee uur een fasevoorsprong van vier graden. Na vierentwintig uur bedroeg de fasevoorsprong 42° .

Het experiment met de hoogste aanvangsgain ($0,33$) bereikte na drie uur zijn laagste waarde, minder dan 14% van de gain bij de aanvang. Na vierentwintig uur was de gain weer iets meer dan 50% van de beginwaarde.

De aan het begin van een experiment kleinste fase-achterstand (47°) was na vijfenveertig minuten gereduceerd tot nul. Na vierentwintig uur was er een fasevoorsprong van 37° .

Van één experiment was de gain na vierentwintig uur weer gelijk aan de uitgangswaarde. Van twee experimenten waren de gains aan het einde van het experiment respektievelijk ca. 99% (Fig. 3-3) en ca. 150% hoger dan hun beginwaarden.

In de vijf andere experimenten was de waarde van de gain na vierentwintig uur steeds beneden de aanvangswaarde, van één van deze vijf experimenten bleef de gain gedurende de hele vierentwintig uur op het niveau dat ca. $1\frac{1}{2}$ uur na aanvang van het experiment werd bereikt (Fig. 3-4).

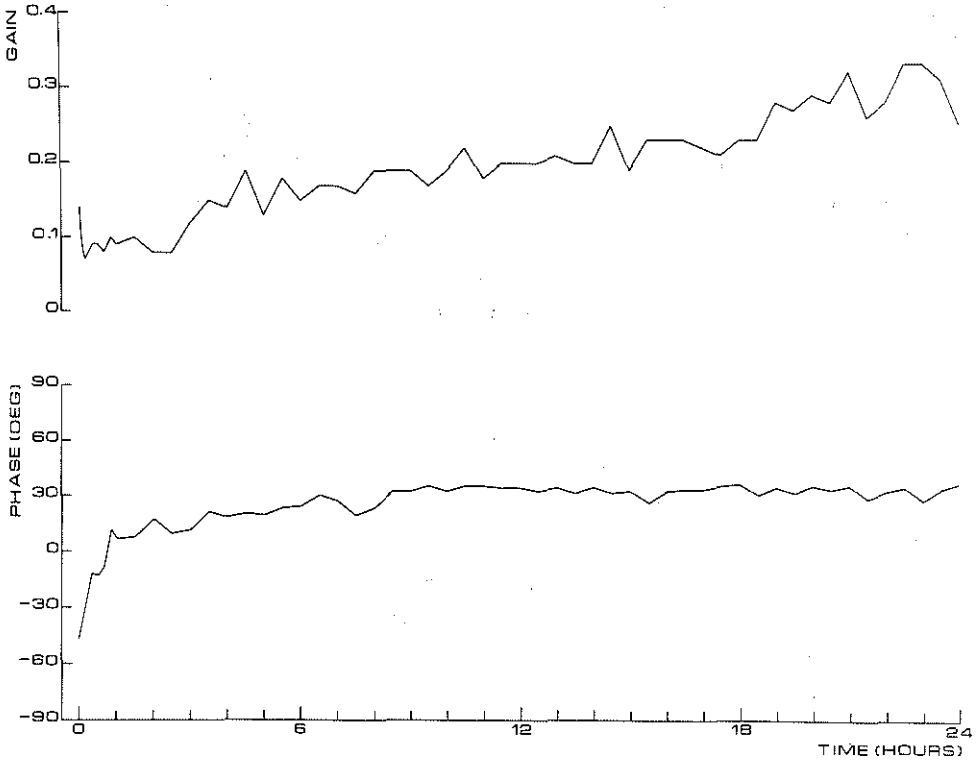


Fig. 3-3. Voorbeeld van gain- en faseverloop in één konijn waarbij de gain na 24 uur 99% hoger lag dan bij de aanvang van het experiment.

Veranderingen van gain en fase voor prikkelfrekquenties onder en boven de continue (0,35 Hz) schommelfrekwentie

Vier konijnen werden in transversale richting gedurende enkele ogenblikken geschommeld met de frekquenties 0,12; 0,18; 0,24; 0,35; 0,4; 0,5 en 0,62 Hz, bij een amplitude van de schommel van 20 cm. Vervolgens werd elk proefdier gedurende ongeveer zeventien uur continu geschommeld met de frekwentie 0,35 Hz, weer met een amplitude van 20 cm. Na deze continue prikkeling van de statolieten werden de schommelingen met de verschillende zojuist genoemde frekquenties herhaald.

Voor elke frekwentie werden weer zowel voor als na het continu

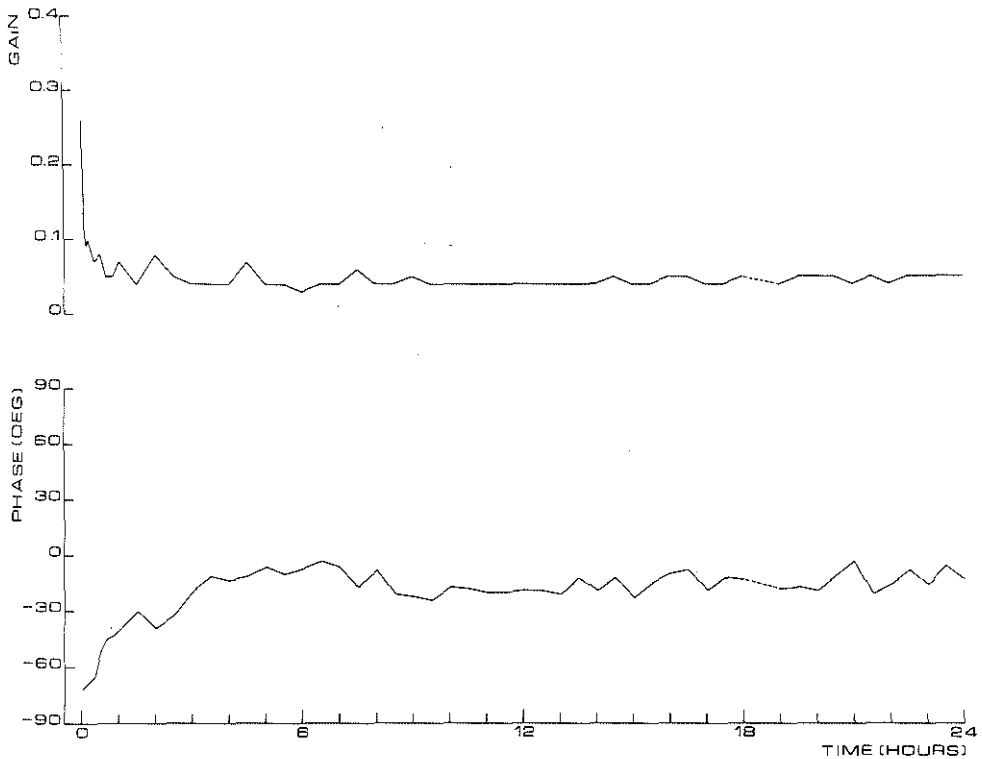


Fig. 3-4. Voorbeeld van gain- en faseverloop in één konijn waarbij de gain na de aanvankelijke daling op een laag niveau bleef.

schommelen de gain en het faseverschil bepaald. Voor de continue prikkelperiode werden gain en faseverschil gemeten op dezelfde tijdstippen als de hiervoor besproken vierentwintig uren experimenten.

De resultaten zullen weer besproken worden aan de hand van de gemiddelde waarden van deze vier experimenten, welke onderling in verloop een zeer sterke overeenkomst vertoonden, zoals te zien is in Fig. 3-5 en 3-6. Gedurende het schommelen met verschillende frekwenties vóór de continue (ongeveer zeventien uur) proefsituatie werden door ons de gemiddelde gain- en fasewaarden gevonden als vermeld in Tabel 3-1, linker kolommen.

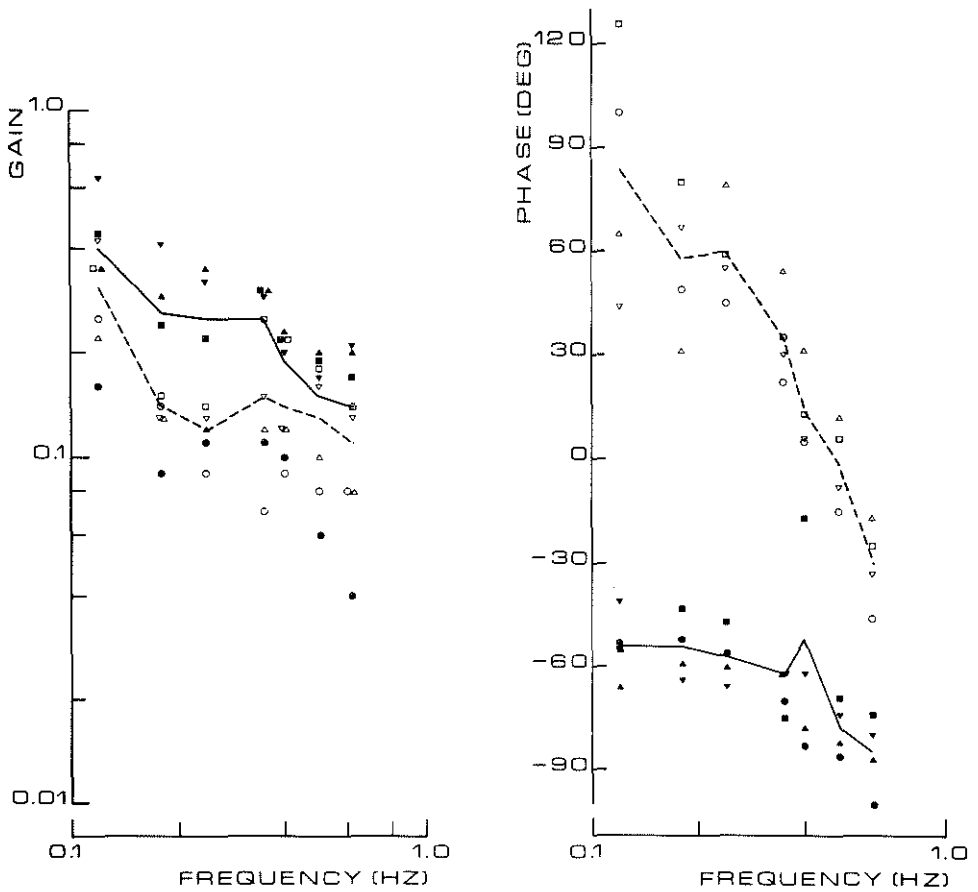


Fig. 3-5 (links) en Fig. 3-6 (rechts). Gain en fase voor diverse frekwenties voor en na kontinuu (zeventien uur) parallelschommelen bij 0,35 Hz. Continue lijnen en opgevulde symbolen geven gemiddelde respectievelijk individuele waarden van 4 konijnen vóór de kontinue prikkel; onderbroken lijnen en open symbolen geven de waarden ná de kontinue schommeling.

TABEL 3 - 1

kontinue schommelfrekwentie: 0,35 Hz

<u>vóór kontínu schommelen</u>			<u>nà kontínu schommelen</u>	
<u>frekwentie</u>	<u>gain</u>	<u>faseverschil</u>	<u>gain</u>	<u>fase</u>
0,12	0,4	-54°	0,31	+84°
0,18	0,26	-54°	0,14	+58°
0,24	0,25	-57°	0,12	+60°
0,35	0,25	-62°	0,15	+35°
0,4	0,19	-52°	0,14	+14°
0,5	0,15	-78°	0,13	-1°
0,62	0,14	-85°	0,11	-30°

Zoals uit deze tabel blijkt zijn gain en fase sterk frekwentie afhankelijk. Na deze kortdurende prikkelingen werd elk proefdier gedurende ongeveer zeventien uur kontínu geschommeld met een frekwentie van 0,35 Hz bij een amplitude van 20 cm. Het verloop is weergegeven in Fig. 3-7. De gemiddelde aanvangswaarde van de gain was 0,16. Dit is lager dan de gemiddelde aanvangswaarde (0,22) van het eerder beschreven kontinue vierentwintig uurs experiment. In dit laatst genoemde experiment werd de waarde van 0,16 na ongeveer vier minuten bereikt. Kennelijk is het proefdier door het kortdurende schommelen bij verschillende frekwenties reeds enigszins gehabitueerd.

De gemiddelde waarde van de gain na zeventien uur was 0,13. Dit getal is vrijwel niet afwijkend van de waarde na zeventien uur in het kontinue vierentwintig uurs experiment die 0,14 bedroeg.

Ook is het hele verloop van de gain, met uitzondering van de gain in de eerste minuten, in de kontinue situatie na schommelen met verschillende frekwenties, vrijwel gelijk aan het verloop van de gain in het vierentwintig uur durende experiment (Fig. 3-7). De laagste gemiddelde gain werd weer bereikt na anderhalf uur schommelen en bedroeg 0,09 tegen 0,08 in het kontinue vierentwintig uurs experiment. De gemiddelde fase-achterstand van de oogbeweging ten opzichte van de schommelbeweging is aan het begin van het zeventien uur kontínu schom-

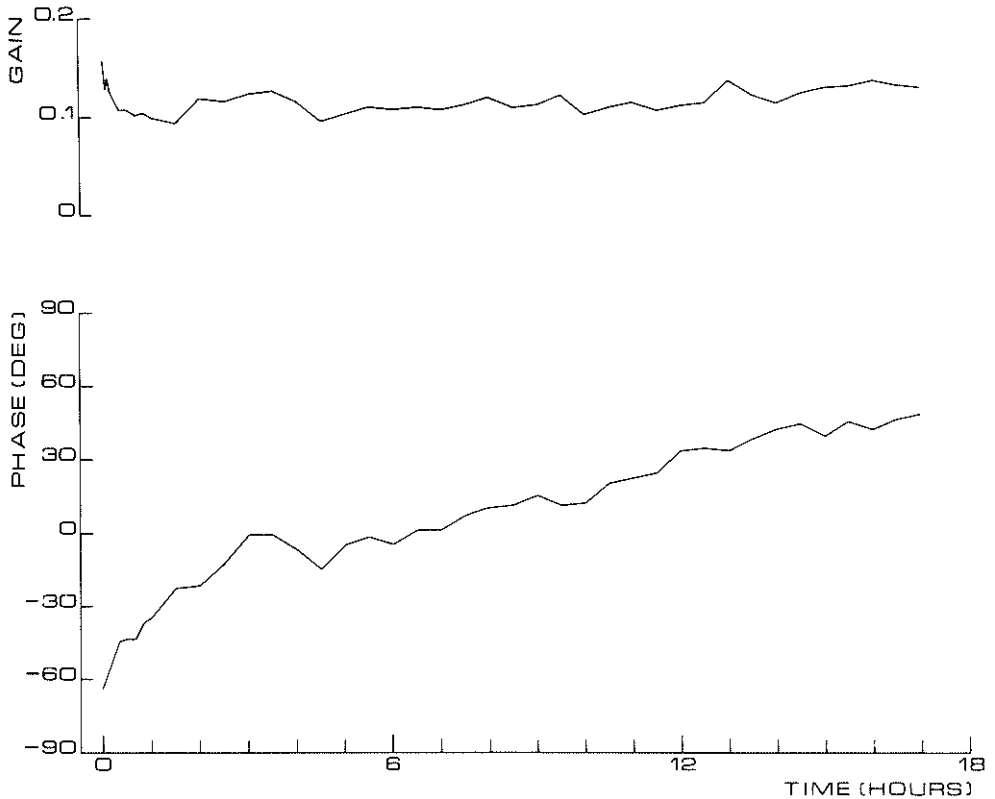


Fig. 3-7. Gemiddeld verloop van gain en fase van 4 konijnen tijdens zeventien uur durende continue transversale schommeling bij 0,35 Hz (amplitude 20 cm).

melen 63° , heeft zijn sterkste afname in de eerste twee en een half tot drie uur, om na enige fluktuaties zes tot zes en een half uur na aanvang van het kontinu schommelen tot nul te zijn gereduceerd. Vervolgens ging de oogbeweging voortdurend meer voorlopen op de schommeling om na zeventien uur te eindigen met een voorsprong van 49° . Het geheel wijkt niet veel af van het faseverloop bij de vierentwintig uren experimenten. Onmiddellijk na afloop van de continue prikkeling werd opnieuw geschommeld met de verschillende in het begin gebruikte frekwenties.

In Tabel 3-1 (rechter kolommen) wordt voor elke frekwentie de gemiddelde gain en fase voor en na het kontinu schommelen weergegeven. Voor elke frekwentie is de gain na het kontinu schommelen duidelijk verminderd, de proefdieren zijn kennelijk na zeventien uur schommelen gehabitueerd. Ook de fase van de oogbeweging heeft bij alle frekwenties een belangrijke verandering ondergaan.

Het verloop van gain en fase in het frekwentiedomein voor en na kontinu schommelen bij 0,35 Hz is tevens weergegeven in Fig. 3-5 en 3-6. Het is duidelijk dat de reactieveranderingen (habituatie) niet specifiek zijn voor de kontinu toegepaste prikkel, doch zich in ieder geval uitstrekken over een ruim frekwentiegebied. De gain voor de diverse frekwenties op het moment dat voor 0,35 Hz een dieptepunt bereikt was (na 1½ uur) is helaas niet gemeten.

Voor het faseverloop valt op dat verreweg het grootste verloop (138°) optrad bij de laagste schommelfrekwentie (0,12 Hz) en het kleinste (55°) bij de hoogste frekwentie (0,62 Hz). Zowel algemeen niveau als helling van de relatie frekwentie-fasehoek zijn voor en na de continue schommelperiode totaal verschillend.

Spontane na-effekten na stoppen van de schommel

Een merkwaardig na-effekt in de vorm van spontane, bij benadering sinusoidale oogbewegingen deed zich soms voor als na vierentwintig uur kontinu schommelen de parallelschommel abrupt tot stilstand werd gebracht. Deze spontane oogbewegingen werden in vier van de acht experimenten gezien. De duur van deze na-effekten wisselde sterk, terwijl ook de amplitudes van de sinusoidale oogbewegingen verschilden. De periodelengtes liepen minder uiteen. Enkele vormen van deze na-effekten zijn geïllustreerd in Fig. 3-8.

Van de vorm en duur van de positieve effecten kan het volgende gezegd worden.

In het vierde experiment (Fig. 3-8 B1, 2) was de totale duur van het na-effekt ca. 55 sec. Het bestond uit zes sinussen met een periodelengte die varieerde van 8-9 sec en een amplitude die aanvankelijk $3,5^{\circ}$ en bij de laatste sinus $0,25^{\circ}$ bedroeg. In het vijfde experiment bestond er gedurende ca. 65 sec een gering na-effekt. De periodelengte van de sinus bedroeg ongeveer 13 sec, de amplitude van de eerste sinus was 1° en de amplitude van de laatste sinus $0,5^{\circ}$. Het duidelijkste na-

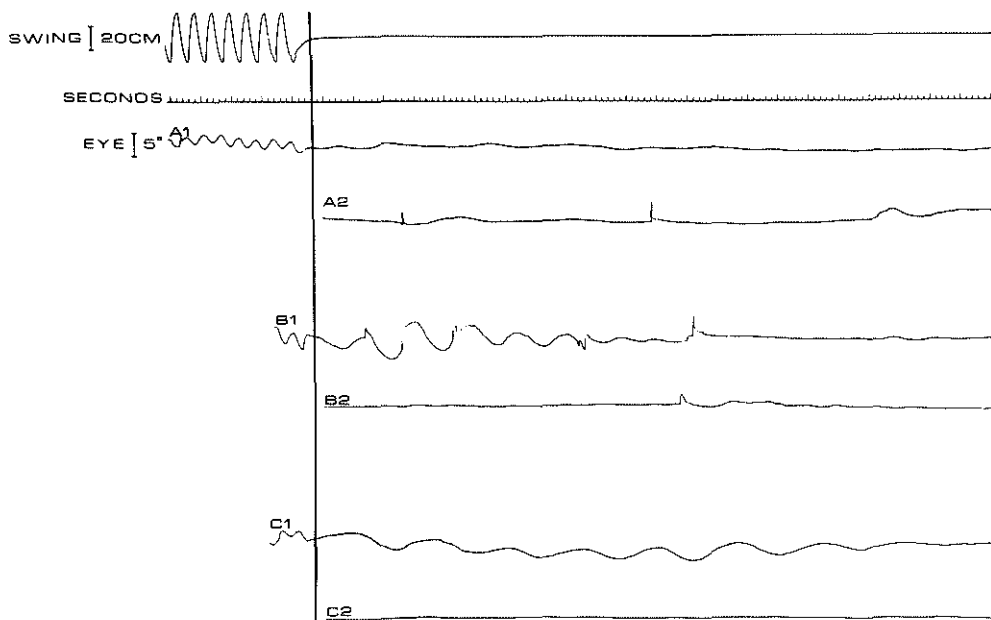


Fig. 3-8. Na-effecten bij het stoppen van de parallelschommel na vierentwintig uur continue prikkeling. De vertikale lijn geeft het stopmoment aan. A1, 2 (kontinu): vrijwel geen na-effekt. B1, 2 (kontinu): kortdurend, doch zeer duidelijk na-effekt. C1: zeer uitgesproken na-effekt. Tussen C1 en C2 is een periode van 21 minuten weggelaten. C2 (ca. 23 minuten na stoppen van de schommel) laat nog een gering restant van het na-effekt zien.

effekt werd gezien in het zesde experiment gedurende ongeveer anderhalve minuut (Fig. 3-8 C1, 2). In deze eerste anderhalve minuut werden zeven duidelijke sinussen gezien met een periodelengte van bij benadering 14 sec, en een amplitude die tot en met de laatste sinus wisselde van $1-1,3^{\circ}$. Hierna was intermitterend het na-effekt nog in korte periodes aanwezig, zelfs na 21 minuten was nog een restant van een sinusoidale beweging zichtbaar (Fig. 3-8 C2). In het zevende experiment bedroeg het na-effekt 30 sec en bestond uit twee sinussen met een periodelengte van 13 sec. De amplitude van de eerste was $2,2^{\circ}$, die van de

tweede l^o.

Hoewel naieve konijnen met bedekte ogen altijd een zekere drift van de oogpositie, gemengd met snelle slagen, vertonen, werd een dergelijk regelmatig sinusoidaal bewegingspatroon nimmer bij nog niet geschommelde dieren waargenomen. Deze bewegingen moeten dus wel degelijk als een na-effekt van het schommelen worden bestempeld.

Een overzicht van gain bij aanvang, na 1 en 24 uur en de aanwezigheid van na-effekten is weergegeven in Tabel 3-2. Enig konsekwent verband tussen gainverloop (habituatie) en na-effekt valt niet te ontdekken.

TABEL 3 - 2

<u>Exp. nr.</u>	<u>Aanvangsgain</u>	<u>Gain na 1 u.</u>	<u>Gain na 24 u.</u>	<u>Na-effekt</u>
1	0,12	0,11	0,29	-
2	0,32	0,09	0,32	-
3	0,26	0,07	0,05	-
4	0,14	0,09	0,25	+
5	0,19	0,06	0,14	±
6	0,10	0,03	0,09	++
7	0,33	0,05	0,17	+
8	0,31	0,18	0,14	-

Duur van de habituatie

In een voorlopig onderzoek werd bij de drie eerste vierentwintig uren experimenten het gedrag van gain en fase nagegaan door na enkele uren rust, het proefdier opnieuw bij dezelfde frekwentie en amplitude te gaan schommelen. In Tabel 3-3 zijn de waarden van gain en fase gegeven bij de aanvang van het vierentwintig uren experiment, na vierentwintig uur kontinu schommelen en bij opnieuw schommelen na enkele uren rust.

De gains in experiment 1 en 2 zijn na enkele uren rust lager dan na vierentwintig uur kontinu schommelen, terwijl de gain in experiment 3 na enkele uren rust nog steeds gelijk is aan de gain na vierentwintig uur. In experiment 2 blijkt 3 minuten na aanvang van het hernieuwde schommelen de gain alweer op te lopen.

TABEL 3 - 3

	<u>tijd</u>	<u>gain</u>	<u>fase</u>
<u>Exp. 1.</u>	0	0,12	-51°
	na 24 uur schommelen	0,28	+60°
	<u>4 uur rust</u>		
	28 uur	0,21	+35°
<u>Exp. 2.</u>	0	0,32	-58°
	na 24 uur schommelen	0,32	+19°
	<u>6 uur rust</u>		
	30 uur, 0 min.	0,26	+5°
	na drie min opnieuw schommelen	0,29	+14°
<u>Exp. 3.</u>	0	0,26	-72°
	na 24 uur schommelen	0,05	-13°
	<u>6 uur rust</u>		
	30 uur	0,05	-14°

In alle drie de experimenten blijkt de fasevoorsprong van de oogbeweging na enkele uren rust weer iets te zijn teruggelopen ten opzichte van de waarde die bereikt was na 24 uur kontinu schommelen.

In experiment 2 is de fase van de oogbeweging na 3 minuten opnieuw schommelen alweer verder gaan voorlopen op de fase van de schommelbeweging. Opgemerkt dient te worden dat experiment 1 tot de twee experimenten behoorde waarbij de gain na vierentwintig uur schommelen aanzienlijk hoger was dan aan het begin van het experiment en dat van de acht experimenten experiment 3 het enige was waarbij het niet tot fasevoorlopen van de oogbeweging kwam.

Konklusies

1. Tijdens schommelen op de parallelschommel vindt een sterke verandering van de statoliet-oculaire reakties plaats.

2. De amplitude van de oogbewegingen daalt sterk, en wel het steilst gedurende de eerste minuten. Gemiddeld is de gain reeds gehalveerd na ca. 20 minuten schommelen. Een dieptepunt wordt bereikt na gemiddeld $1\frac{1}{2}$ uur (ca. 36% van de uitgangswaarde), waarna veelal in de loop van uren een gedeeltelijk herstel optreedt.

3. Ook de faserelaties tussen de bewegingen van oog en lineaire versnelling ondergaan een sterke wijziging. Een aanvankelijke gemiddelde fase-achterstand van het oog van 59° wordt in de loop van uren steeds geringer. Na $3\frac{1}{2}$ uur bedraagt het faseverschil gemiddeld 0° , om dan geleidelijk over te gaan in een fasevoorsprong die na ca. 10 uur gemiddeld 31° bedraagt en verder gehandhaafd blijft.

4. De gevonden verschuivingen blijken niet specifiek te zijn voor de kontinu gebruikte schommelfrekwentie; ook voor hogere en lagere frekwenties werden soortgelijke veranderingen gemeten.

5. In de helft van de experimenten werden gedurende enige minuten na het stoppen van de schommel na-effecten gezien in de vorm van bij benadering sinusoidale oogbewegingen.

6. In drie experimenten werd enkele uren na het kontinu schommelen getest of de opgetreden veranderingen nog aanwezig waren. Dit was inderdaad het geval, in het bijzonder voor de fase. Wel was de relatieve fasevoorsprong in de rustperiode weer iets teruggelopen.

7. Habituatie-effecten zijn dus op de parallelschommel uitgesproken aanwezig, ze zijn voor de gain het duidelijkst in de eerste uren van de beweging en nemen nadien veelal af. Voor de fase zijn ze meer permanent.

HOOFDSTUK 4

TORSIESCHOMMELEXPERIMENTEN

Zeven konijnen werden met bedekte ogen vierentwintig uur continu op de torsieschommel geschommeld met een amplitude van 10° en een frequentie van 0,17 Hz. De torsieschommel werd gedurende de vierentwintig uur aangedreven door een elektromagneet, zoals beschreven in Hoofdstuk 2.

Anderhalf uur na beëindigen van de Fluothane narkose werd met het experiment gestart. Op grond van een aantal oriënterende experimenten werd het volgende standaardprogramma aangehouden. Zowel van de oog- als de schommelbewegingen werden onmiddellijk na de start van het experiment gedurende 1 minuut registraties met een papiersnelheid van 25 mm/sec gemaakt. Voorts werden na 3, 6 en 9 minuten registraties met een papiersnelheid van 10 mm/sec gemaakt. Na 20, 30, 40, 50 en 60 minuten en verder om het half uur tot en met vierentwintig uur werd geregistreerd met een snelheid van 25 mm/sec. De tussenliggende periodes werden met een snelheid van 50 mm/min geregistreerd.

In het eerste uur werd frekwenter geregistreerd, aangezien in oriënterende proeven de verandering in amplitude van de oogbeweging in de eerste minuten het grootst bleek te zijn. Op de in Hoofdstuk 2 beschreven wijze werden weer gemeten:

1. de gain
2. het faseverschil tussen oog- en schommelbeweging.

Zoals reeds gezegd werd aan het faseverschil de waarde nul toegekend indien het oog ten opzichte van de kop in tegenfase bewoog, dat

wil zeggen met 180° verschil. De oogbeweging is in dat geval immers zuiver kompensatoir. Alleen registraties die vrij waren van snelle oogbewegingen en zoveel mogelijk vrij van spontane drift werden in de metingen betrokken.

Resultaten

Ook in deze experimenten werden weer bij benadering sinusvormige kompensatoire oogbewegingen verkregen, die tegengesteld waren aan de schommelrichting. Op deze sinusvormige oogbewegingen waren in sommige periodes snelle slagen gesuperponeerd, deze periodes werden zoals vermeld niet voor de metingen gebruikt.

Verloop van de reacties tijdens continue prikkeling

Fig. 4-1 laat het gemiddelde gain- en faseverloop zien van zeven dieren voor de hele vierentwintig uur van het experiment, met de standaarddeviaties. Zowel gain als fase zijn lineair tegen de tijd uitgezet.

De aanvangsgain, dat wil zeggen de gain in de eerste sekonden na de start van het experiment, bedroeg gemiddeld over zeven proefdieren 0,24. De oogbeweging bleek aan het begin van het experiment gemiddeld 15° voor te lopen op die van de schommelbeweging. Zoals uit de grafiek blijkt neemt de gain in de eerste 20 minuten snel toe tot 0,32 om vervolgens gedurende elf uur na aanvang van het experiment langzaam toe te nemen tot een gain van rond 0,37. Hierna trad een geleidelijke daling op; na vierentwintig uur was de gain 0,22, hetgeen 9% lager is dan de aanvangsgain. De laagste aanvangsgain in een experiment bedroeg 0,14. In de eerste 20 minuten trad de grootste stijging op tot ca. 0,33; daarna volgde met grote fluktuaties weer een geleidelijke afname tot 0,26 na vierentwintig uur (dit is nog 86% boven de aanvangswaarde). Het experiment met de hoogste aanvangsgain 0,34, vertoonde (na een aanvankelijk daling tot 0,28 in de eerste drie minuten) zijn grootste toename in de eerste 20 minuten, tot 0,54 waarna een geleidelijke stijging gedurende $7\frac{1}{2}$ uur tot een waarde van 0,66 optrad. Hierna nam de gain af, na vierentwintig uur was hij gedaald tot 0,46; nog altijd 35% boven de uitgangswaarde. Vier van de zeven experimenten eindigden na vierentwintig uur met een gain die boven hun aanvangsgain lag. De grootste toename na vierentwintig uur bedroeg 86%, de laagste

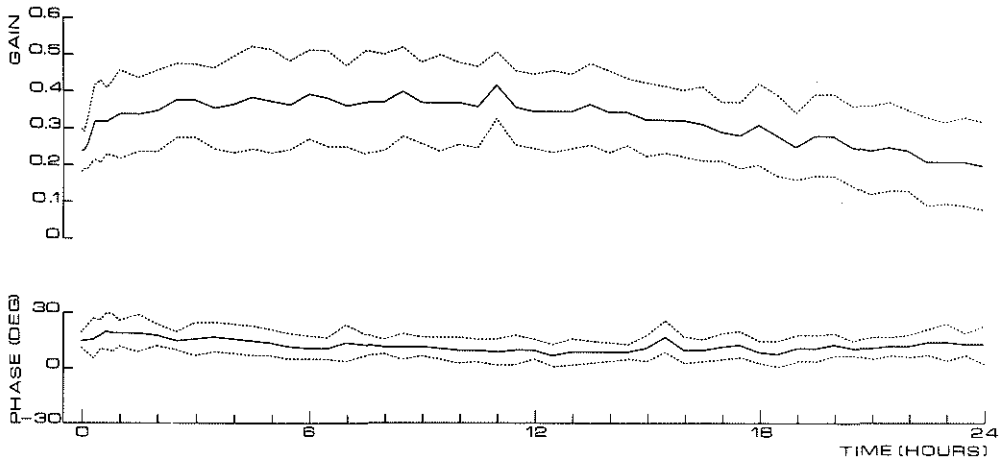


Fig. 4-1. Verloop van gain en fase tijdens 24 uur kontinu schommelen op de torsieschommel (frequentie 0,17 Hz, amplitude 10°). Gemiddelde waarden (kontinue lijn) van 7 konijnen en 1 standaarddeviatie (stippellijn).

23%. De drie andere experimenten eindigden na vierentwintig uur met een gain die respektievelijk 59%, 66% en 57% lager was dan de aanvangsgain.

Het oog vertoonde altijd een geringe fasevoorsprong.

Het gemiddelde faseverschil tussen de oogbeweging en de schommelbeweging gaf gedurende het gehele experiment slechts wat zeer geringe schommelingen te zien. Bij aanvang van het experiment was de fasevoorsprong 15° en na vierentwintig uur 12° .

De grootste fasevoorsprong bij aanvang van een experiment was 23° , dit was tevens het experiment met de laagste aanvangsgain. Gedurende de vierentwintig uur nam deze fasevoorsprong een weinig af om te eindigen op een waarde rond de 15° .

De kleinste fasevoorsprong aan het begin van een experiment was 10° , dit was niet het experiment met de hoogste gain. In de loop van de vierentwintig uur trad een toename op zodat het experiment beëindigd werd met een fasevoorsprong van rond de 14° . Behalve dit experiment waren er nog twee andere experimenten die met een grotere

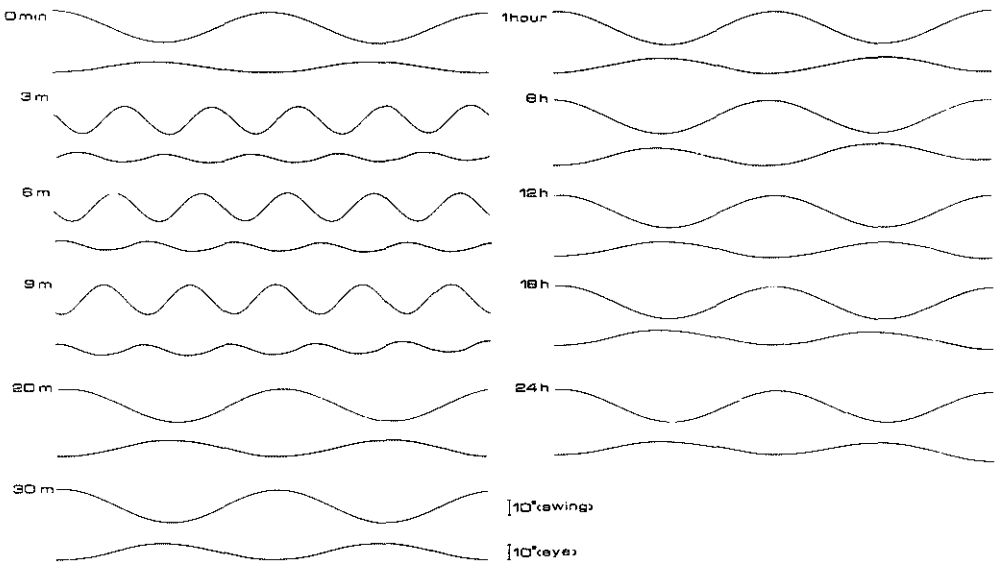


Fig. 4-2. Voorbeelden van registraties van schommel- (boven) en oogbeweging (onder) van één konijn dat gedurende 24 uur kontinu geschommeld werd op de torsieschommel (frekwentie 0,17 Hz, amplitude 10°). De reacties vertonen slechts geringe variaties.

fasevoorsprong eindigden dan waarmee zij begonnen waren. De toename bedroeg respectievelijk 50 en 108%. De vier overige experimenten eindigden met een iets lagere voorsprong dan waarmee zij begonnen waren. Er bestond geen relatie tussen gain- en faseverloop.

Noch in de gain, noch in de fase was in een van de zeven experimenten iets te bespeuren dat zou kunnen duiden op een verminderde alertheid van het proefdier. De reacties gingen continu door. Ook voor een 24-uurs ritme waren geen duidelijke aanwijzingen.

In Fig. 4-2 worden voorbeelden gegeven van verschillende momenten van een experiment dat het typische verloop toonde.

Na-effecten

Evenals na de vierentwintig uren parallelschommelexperimenten werd ook na vierentwintig uur schommelen op de torsieschommel de schommel vrij abrupt tot stilstand gebracht, teneinde te kunnen nagaan of ook hier bij benadering sinusoidale oogbewegingen optraden ondanks het niet meer aanwezig zijn van de schommelbeweging. De ogen bleven hierbij bedekt. Inderdaad bleek bij alle zeven experimenten een na-effekt aanwezig te zijn en bij enkele proefdieren langer aan te houden dan bij de vierentwintig uren parallelschommelexperimenten.

Dit na-effekt had de vorm van spontane, bij benadering sinusoidale oogbewegingen, die echter een geheel andere periodelengte hadden dan die van de gebruikte continue schommelfrekwentie. De duur van het na-effekt varieerde van ongeveer 3 minuten tot bijna een uur na stoppen van de schommelbeweging.

Fig. 4-3 laat verschillende variëteiten van het na-effekt zien. De periodelengte varieerde van ca. 36 tot ca. 8 sek. Ook de amplitudes liepen nogal uiteen, nl. van rond de 7 tot bijna nul graden. In verschillende experimenten werd het na-effekt ernstig gestoord door snelle slagen.

Dergelijke spontane bewegingen met een regelmatig sinusoidaal karakter werden nimmer waargenomen bij een konijn dat nog niet aan schommeling onderworpen was.

Konklusies

1. Het verloop van gain en fase tijdens vierentwintig uren continue prikkeling met rotatoire sinusoidale beweging ($0,17 \text{ Hz}$, 10^0) wijst niet op enige habituatie van booggang-oculaire reflexen.

2. Een na-effekt in de vorm van sinusoidale spontane oogbewegingen van wisselende, doch aan de continue prikkel ongelijke frekwentie was altijd aanwezig.

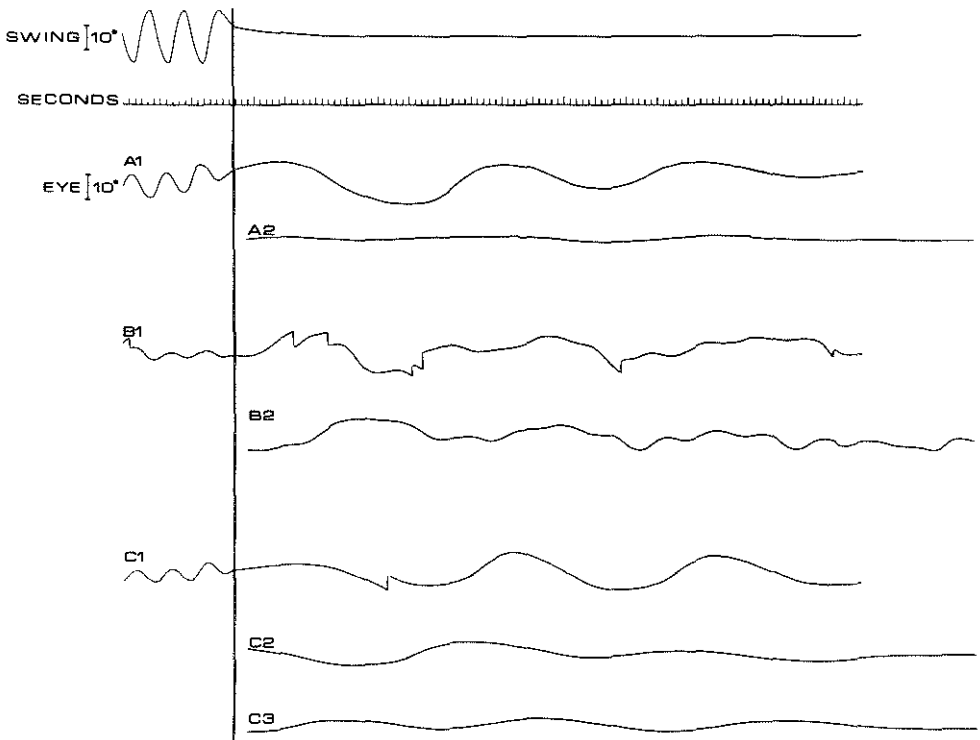


Fig. 4-3. Voorbeelden van na-effecten na het stoppen van de torsieschommel na 24 uur kontinu schommelen. Het moment van stoppen is aangegeven door de vertikale lijn. A1, 2 (continue registratie): duidelijk, doch kortdurend na-effekt. B1, 2 (tussen B1 en 2 een interval van 1 minuut): langduriger, doch vrij onregelmatig na-effekt. C1-3 (interval tussen C1 en 2 $3\frac{1}{2}$ minuut, tussen C2 en 3 4 minuten): langdurig na-effekt.

HOOFDSTUK 5

GEKOMBINEERDE OPTISCHE EN LABYRINTAIRE PRIKKELINGEN

De schommel waarmee de gekombineerde optische en labyrintaire prikkelingen werden opgewekt is uitvoerig beschreven in Hoofdstuk 2. Zoals aldaar beschreven (Fig. 2-1) was het met de genoemde schommel mogelijk de volgende vier proefsituaties te verkrijgen:

- a. puur vestibulaire prikkeling
- b. puur optokinetische prikkeling
- c. harmonische prikkeling (vestibulair + optokinetisch)
- d. konflikterende prikkeling (vestibulair en optokinetisch in tegenfase).

Een serie van vijf konijnen werd kontinu (vierentwintig uur) vestibulair geprikkeld en een serie van vijf andere konijnen kontinu konflikterend, elk met 3 minuten onderbreking op elke 30 minuten, gedurende welke de andere 3 prikkelsituaties (elk 1 minuut) getest werden. De kontinu vestibulaire experimenten en de twee eerste kontinu konflikterende experimenten werden 3 uur na beëindiging van de narkose aangevangen. De drie andere kontinu konflikterende experimenten startten 6 uur na de narkose. Met uitzondering van vier minuten op ieder half uur, werden oog- en schommelbewegingen voortdurend geregistreerd met een papiersnelheid van 50 mm/min. Gedurende genoemde vier minuten werd geregistreerd met een papiersnelheid van 10 mm/sec. Deze hoge papiersnelheid werd ingeschakeld door het in Hoofdstuk 2 genoemde schakelsysteem, dat er tevens voor zorgde dat na snelle registratie van de bestaande continue situatie, gedurende één minuut,

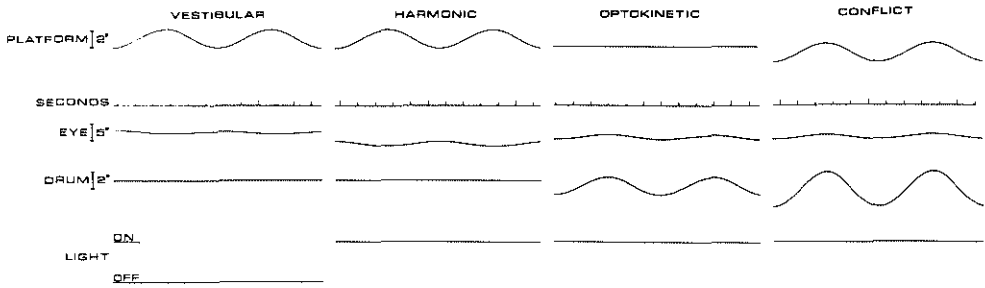


Fig. 5-1. Voorbeeld van de bewegingen van platform, oog, optokinetische trommel, en signalering van de verlichtingstoestand tijdens puur vestibulaire, harmonische, puur optokinetische en konfliktkerende prikkeling. Een penuitslag naar beneden komt voor alle registraties overeen met beweging van het betreffende objekt rechtson, en vice versa. De registraties werden gemaakt na 10 uur kontinu vestibulaire prikkeling.

vervolgens achter elkaar de drie overblijvende proefsituaties werden ingeschakeld en gedurende elk één minuut werden geregistreerd.

I. Kontinue vestibulaire prikkeling

Fig. 5-1 laat van elke, snel geregistreerde proefsituatie een voorbeeld zien, tien uur na aanvang van het experiment.

Fig. 5-2 geeft het gemiddelde gain- en faseverloop gedurende vierentwintig uur, van de kontinue vestibulaire prikkeling en van de drie andere proefsituaties, welke laatsten dus elk om het half uur gedurende slechts één minuut bestonden.

a. vestibulaire prikkeling

Deze geeft weer een kompensatoire oogbeweging, zoals beschreven bij de torsieschommel, Hoofdstuk 4. Nu bedroeg de prikkelamplitude echter 1°; de frekwentie was ook hier 0,17 Hz.

De gemiddelde gain van de vestibulair geïnduceerde oogbeweging begon op een waarde van 0,25. Tot 5½ uur na het begin van het experiment liep de gain geleidelijk op tot 0,3 om vervolgens in anderhalf uur tijds een snelle stijging te laten zien tot ca. 0,45. Rond deze

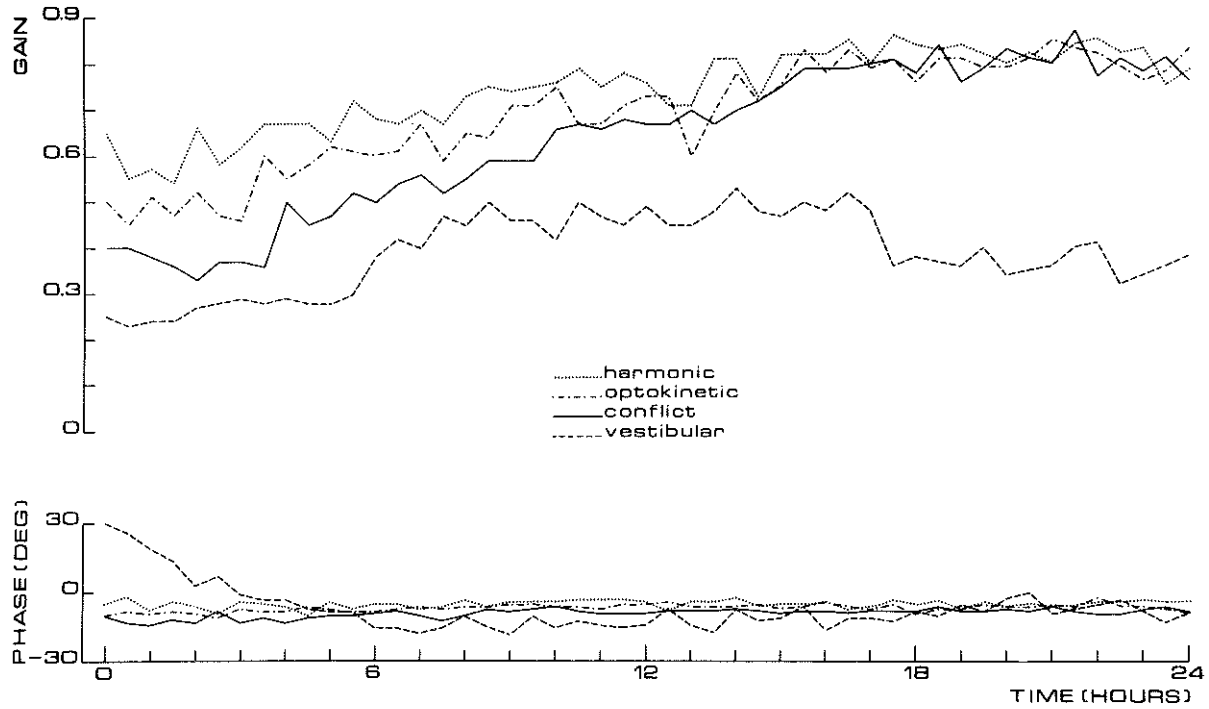


Fig. 5-2. Verloop van gain en fase voor de verschillende prikkelsituaties in het verloop van 24 uur continue vestibulaire prikkeling.

waarde bleef de gain tot zeventien uur na aanvang van het experiment schommelen om daarna binnen een half uur terug te vallen naar een waarde van 0,36. Behoudens enkele fluktuaties veranderde de gain tot en met vierentwintig uur niet veel meer.

De hoogste aanvangsgain in een experiment bedroeg 0,32; de laagste 0,07. Deze experimenten eindigden respectievelijk met een gain van 0,38 en 0,28. De sterke stijging van de gemiddelde gain na $5\frac{1}{2}$ uur en de afname bij $17\frac{1}{2}$ uur zou een uiting kunnen zijn van een circadian tijds patroon (24 uurs ritme). Vier van de vijf experimenten vertoonden dit patroon duidelijk, zij het dat de duur van de toegenomen gain varieerde van $11\frac{1}{2}$ - $15\frac{1}{2}$ uur. Ook het tijdstip van het begin van de stijging liep voor de verschillende experimenten uiteen. Bij vier experimenten, die allen rond 13.30 uur werden gestart, trad de stijging anderhalf tot zes uur na aanvang van het experiment op. Drie van deze vier experimenten vertoonden de gaintoename rond 19.00 uur, hetgeen ook de tijd is waarop in het proefdierenverblijf, waar de konijnen vandaan kwamen, het licht werd uitgeschakeld. Het tijdstip van snelle afname van de gain (12 uur na de snelle toename) kwam overeen met het tijdstip (7 uur 's morgens) waarop het licht in de dierenverblijven wordt ingeschakeld. Het vijfde experiment werd ongeveer twee uur later gestart dan de genoemde vier experimenten. De stijging van de gain vond pas na acht uur plaats.

Gemiddeld liep de oogbeweging aan het begin van het experiment dertig graden vóór op de schommelbeweging. Binnen drie uur was het faseverschil echter gereduceerd tot nul, terwijl na vier en een half uur de fase van de oogbeweging zelfs $5-8^{\circ}$ achterliep op de fase van de schommelbeweging. Na vijf en een half uur en verder tot zeventien en een half uur na de start van het experiment bedroeg de fase-achterstand rond de 15° . Hierna trad een lichte verschuiving op tot een fase-achterstand van opnieuw $5-8^{\circ}$.

Vier van de vijf experimenten vertoonden ongeveer hetzelfde verloop. Van het vijfde experiment ging de oogbeweging de laatste vier uur weer enkele graden voorlopen op de schommelbeweging, maar overall was er ook hier weer een periode van ca. 12 uur waarin de fase-achterstand het grootst was. Het is mogelijk dat deze grotere achterstand ook weer korreleert met een bepaald circadian tijds patroon, te meer daar deze grotere fase-achterstand vrijwel geheel samen viel met

de periode van de reeds genoemde hogere gain.

b. optokinetische prikkeling

Hierbij is alleen een optisch gestuurde oogbeweging aanwezig die gelijk gericht is aan de beweging van de omgeving. Collewijn (1969) heeft de optokinetische input-output relaties bij het konijn uitvoerig onderzocht en gevonden dat het optokinetisch systeem vooral bij lagere frekwenties en amplitudes goed funktioneert, met name dient de maximale snelheid van de prikkel niet groter te zijn dan $1^{\circ}/\text{sec}$. Op grond hiervan is in dit onderzoek de frekwentie 0,17 Hz en de amplitude van 1° gekozen. De maximale prikkelsnelheid bedraagt dan:

$$A\omega = 2\pi \times 0,17 = 1,07^{\circ}/\text{sec}$$

De gain van de optokinetisch geïnduceerde oogbeweging was gemiddeld over vijf proefdieren gedurende de eerste drie uren ca. 0,5. Hierna had een geleidelijke stijging plaats. Na ongeveer vijftien uur trad een steady state op met waarden rond de 0,8 tot en met het einde van het experiment.

In grote lijnen vertoonden alle afzonderlijke experimenten dit beeld, behoudens één experiment, dat reeds na $6\frac{1}{2}$ uur een steady state gain bereikte van rond de 0,75.

De gemiddelde fase-achterstand van de oogbeweging ten opzichte van de schommelbeweging varieerde rond $5-10^{\circ}$, zij het dat mogelijk in de eerste twee en een half tot drie uur de fase-achterstand wat groter was en meer tegen de 10° aanliep, hetgeen weer in relatie zou kunnen staan met het hiervoor beschreven gainverloop in de eerste drie uur. De individuele experimenten kwamen in grote mate met dit gemiddelde verloop overeen.

Het verloop van de optische reacties was dus duidelijk verschillend van dat van de vestibulaire reacties. Aanwijzingen voor een circadische komponent waren in de optische reacties niet aanwezig.

c. harmonische prikkeling

In deze situatie, die het meest met de natuurlijke overeenkomt, hebben we te maken met zowel een vestibulaire als een optokinetische kompensatoire oogbeweging; de optische prikkel komt voort uit de re-

latieve beweging van de visuele omgeving in tegengestelde richting als de schommel. In dit geval zullen de optische en vestibulaïr gestuurde oogbewegingen dezelfde richting hebben en elkaar versterken.

De gain van de oogbewegingen tengevolge van deze (harmonische) vestibulaire en optokinetische prikkeling was gemiddeld over vijf proefdieren bij aanvang van het experiment ca. 0,6. In de volgende vijftien uren liep de gain geleidelijk op tot 0,82 om rond deze waarde tot en met vierentwintig uur te blijven schommelen. In één van de vijf experimenten werd reeds na $6\frac{1}{2}$ uur de hoogste waarde (0,7-0,75) bereikt die gedurende het verdere experiment bleef bestaan. In alle afzonderlijke experimenten (en ook in het gemiddelde resultaat) was de "harmonische" gain op vrijwel elk moment iets hoger dan de puur optokinetische. De stijging van harmonische en optokinetische gain verliep steeds vrijwel parallel; zoals blijkt uit Fig. 5-2 kwamen de waarden tegen het einde van het experiment echter dicht bij elkaar te liggen. De periode van ca. 12 uur waarin de vestibulaire gain duidelijk verhoogd was (Fig. 5-2) werd niet weerspiegeld in een gelijktijdige verhoging van de harmonische gain.

De gemiddelde fase van de oogbeweging in deze proefsituatie bleef vanaf de start gedurende het gehele experiment ongeveer 5° achterlopen op de fase van de schommelbeweging. De individuele experimenten weken hier niet veel vanaf.

d. konfliktierende prikkeling

Bij de konfliktsituatie zullen vestibulaire en optische prikkels in tegengestelde richting werken. Schommel en strepentrommel bewegen steeds in dezelfde richting (frequentie 0,17 Hz, in fase) doch de amplitudes zijn 1° (schommel) en 2° (trommel). Het proefdier zal dus b.v. in een deel van de periode zelf 1° naar rechts gedraaid worden, hetgeen een vestibulaïr geïnduceerde oogbeweging naar links zou opwekken. Echter beweegt tegelijkertijd de strepentrommel ten opzichte van de schommel en proefdier 1° naar rechts (nl. over het verschil van de twee amplitudes). Deze verschuiving op zichzelf zou een optokinetische oogbeweging naar rechts opwekken. De twee systemen zijn dus met elkaar in konflikt en zullen elkaar tegenwerken. Een eerste vraag is tot welk resultaat dit in eerste instantie zal leiden. Een tweede vraag, die nauwer samenhangt met het thema van dit proefschrift, betreft de

vraag welke gevolgen een kintinu volgehouden konflikterende prikkeling zal hebben op de reacties van de systemen gezamenlijk of afzonderlijk. Dit probleem komt nader in het tweede deel van dit hoofdstuk ter sprake; bij de thans besproken experimenten werd de konflikterende prikkel slechts 1 minuut per half uur toegepast.

Gain en fase dienen bij deze situatie opnieuw zorgvuldig gedefinieerd te worden. Wat betreft de gain geeft dit geen moeilijkheden. Zowel optische als vestibulaire prikkel hebben een amplitude van 1° . De gain (amplitude oog/amplitude prikkel) kan dus gelijk gesteld worden aan de amplitude van de oogbeweging in graden. Voor de fase zijn er twee mogelijkheden: vestibulaire en optische reactie lopen nl. ongeveer in tegenfase. In verband met de aard van de verderop te vermelden resultaten werd besloten de fasehoek van de oogbewegingen te meten ten opzichte van de beweging van de trommel, evenals gedaan was voor de puur optokinetische prikkel.

De resultaten van de interactie waren voor alle experimenten uniform: er ontstond altijd een oogbeweging die min of meer in fase liep met de beweging van de strepentrommel. Met andere woorden, de reacties werden overheerst door het optische systeem, zoals geïllustreerd is in Fig. 5-1.

De resulterende oogbeweging had aanvankelijk een gemiddelde amplitude van $0,4^{\circ}$, dus een gain van 0,4. De oogbeweging vertoonde een geringe achterstand op de trommelbeweging (10°). De eerste $3\frac{1}{2}$ uur bleef de gain iets onder deze waarde schommelen om vervolgens vrijwel parallel aan de hiervoor beschreven "harmonische" en "optokinetische" gain te gaan stijgen, daarbij steeds iets onder de optokinetische waarden blijvend. Na ongeveer 15-15 $\frac{1}{2}$ uur trad weer een "steady state" op rond een waarde van 0,8 tot en met vierentwintig uur. Dit gold ook voor vier van de vijf individuele experimenten. In één experiment werd het "steady state" niveau (ca. 0,7) na reeds vijf uur bereikt, dit was ook weer het experiment met de lagere harmonische en optokinetische waarden.

De gemiddelde fase van de oogbeweging tengevolge van de konflikterende prikkeling begon als gezegd met een achterstand van 10° op de trommelbeweging. Hierna was er gedurende ongeveer $4\frac{1}{2}$ uur na de start van het experiment een achterstand van $10-15^{\circ}$. Gedurende de verdere vierentwintig uur was de fase-achterstand $5-10^{\circ}$. Ook hier dus weer

evenals bij de optokinetische prikkeling een fase die de eerste uren wat meer achterliep, hetgeen ongeveer ook de periode was waarna de gain ging oplopen. De individuele experimenten verschilden niet veel van dit gemiddelde verloop.

Konklusies

Uit deze experimenten met continue vestibulaire prikkeling en intermitterende optokinetische, harmonische en konflikterende prikkeling vallen de volgende konklusies te trekken:

1. Een "habituatie" in de zin van een overall afname van de reacties in het verloop van een continue prikkeling was voor vestibulaire prikkeling ook bij een amplitude van 1° en frekwentie 0,17 Hz niet aanwezig. Wel was er een aanwijzing voor een circadian patroon. Een aanvankelijke fasevoorsprong van ca. 30° was na enkele uren gereduceerd tot nul, zelfs was er soms enige fase-achterstand.

2. De optokinetische reacties toonden in de loop van het experiment stelselmatig een sterke verbetering, hoewel slechts eens per half uur optokinetische prikkeling plaats vond.

3. Bij de gebruikte prikkelparameters was de "harmonische" gain steeds wat hoger dan de optokinetische. In de konfliktsituatie overheerst het optokinetische systeem, de gain was echter lager dan bij puur optokinetische prikkeling.

4. De toename van de optokinetische gain werd op de voet gevolgd door een parallelle toename van harmonische- en konfliktgain.

5. Behalve een gestage toename van de optokinetische gain en een mogelijke circadische variatie in de vestibulaire gain waren geen long-term modifikaties van de diverse reacties aantoonbaar, met name ook niet in de reacties op de konflikterende prikkeling.

II. Kontinue konflikterende prikkeling

Fig. 5-3 geeft het gemiddelde gain- en faseverloop, gedurende vier-entwintig uur, van de kontinue konflikterende prikkeling en van de drie andere proefsituaties. Aangezien de konfliktsituatie hier (met korte onderbreking) kontinu bestond, mocht verwacht worden dat een eventuele plasticiteit van de reacties hierbij meer tot uiting zou komen dan bij de experimenten met kontinue vestibulaire prikkeling. Met name was de vraag of een kontinue konfliktsituatie aanleiding gaf tot modifikaties van puur vestibulaire en puur optokinetische reacties, die in de hier-voor beschreven experimenten niet waren opgetreden. Zoals echter uit Fig. 5-3 en de hier volgende beschrijving van de resultaten zal blijken, traden zulke modifikaties niet op.

a. vestibulaire prikkeling

De gemiddelde gain begon op 0,27 (in het kontinue vestibulaire experiment 0,25) en bleef rond dit getal schommelen om bij $4\frac{1}{2}$ uur een piek te vertonen van 0,46. Hierna bij vijf uur een daling tot 0,28 waarna de gain langzaam steeg tot 0,37 na totaal 17 uur. Na $17\frac{1}{2}$ uur opnieuw een piek van 0,49, waarna een geleidelijke afname tot rond 0,4. Vier van de vijf experimenten vertoonden, weliswaar met variaties, dit patroon waarvan wij ons evenals bij de vestibulaire prikkeling in de kontinue vestibulaire experimenten afvragen in hoeverre er sprake is van een circadian tijdspatroom. Een verschil is dat hier sprake was van pieken in de gain, op tijdstippen die overeenkwamen met begin en einde van de periode van verhoogde gain in experimenten met kontinue vestibulaire prikkeling. Hoewel deze aanwijzingen voor een mogelijk circadian ritme in de puur vestibulaire reacties slechts op een terloopse observatie berusten en een nadere uitwerking niet binnen het kader van dit proefschrift valt, kan de reactie in de vorm van pieken respectievelijk een plateau wellicht samenhangen met het feit dat in het kontinu vestibulaire experiment de proefdieren het grootste deel van de tijd in het donker waren, bij de kontinu konflikterende situatie daarentegen in het licht.

In één experiment was het beschreven gemiddelde verloop erg uitgesproken. De aanvangsgain was 0,33. Na $4\frac{1}{2}$ uur een piek van 0,87 met prompt een afname naar 0,27 om bij $17\frac{1}{2}$ uur opnieuw een piek te vertonen van 0,86.

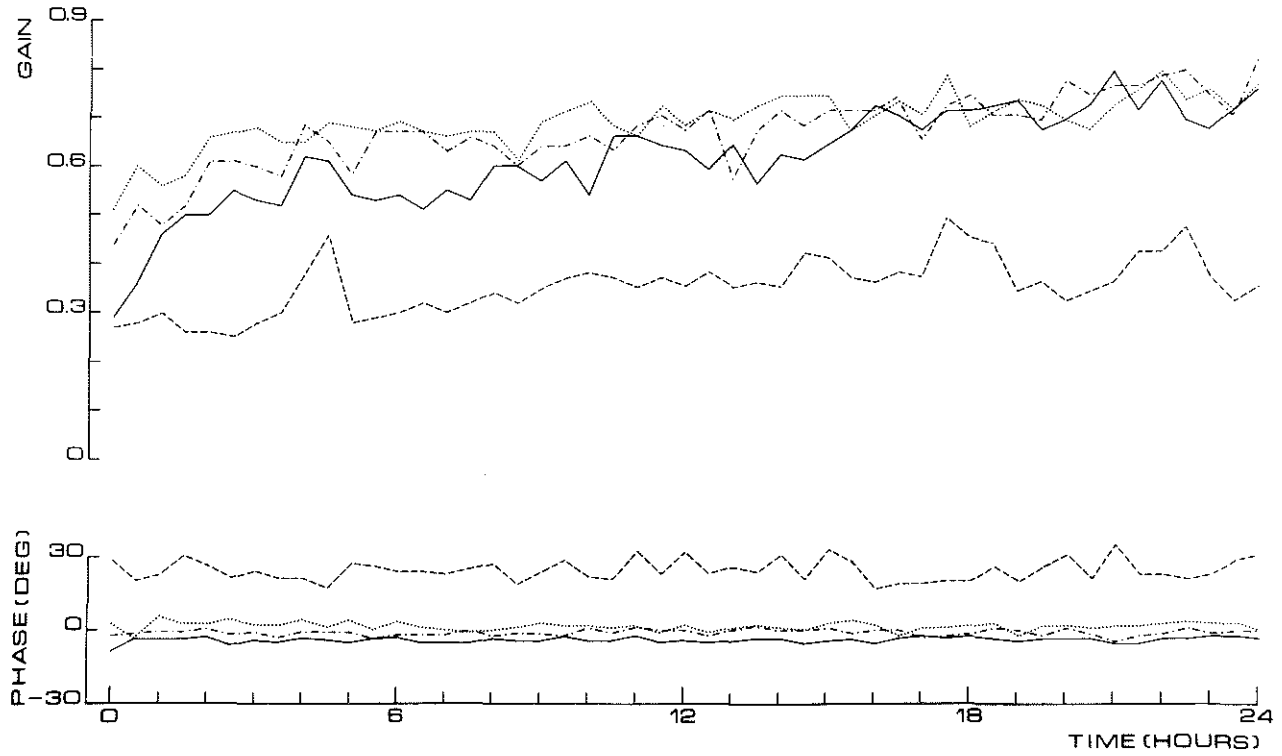


Fig. 5-3. Verloop van gain en fase voor de verschillende prikkel-situaties in het verloop van 24 uur continue konflikterende prikkeling.

De gemiddelde fasevoorsprong lag gedurende het gehele experiment tussen de 20 en 30°. Er was niets van een circadian patroon waarneembaar. Eén enkel experiment lag boven genoemde waarden en een ander experiment er onder, doch in alle experimenten was er een fasevoorsprong zoals ook te verwachten viel. In geen enkel experiment was in het vierentwintig uursverloop iets van een daling of stijging naar een ander niveau te zien. Steeds bleef de fasevoorsprong in een experiment rond een bepaalde waarde schommelen, zij het dat er nogal wat onregelmatige fluktuaties voorkwamen.

De gemiddelde fasevoorsprong van de oogbeweging bij puur vestibulaire prikkeling in het continue vestibulaire experiment was aanvankelijk ook 30°, doch was na vier en een half uur veranderd in een faseachterstand van 5-8°. Voor dit uiteenlopende resultaat hebben wij geen verklaring; de labyrinthaire prikkel was immers in beide experimenten volkomen gelijk.

b. optokinetische prikkeling

De gemiddelde gain begon op 0,44. Hierna een matig steil oplopen tot ca. 0,65 na 3½ uur. De verdere vierentwintig uur liep de gain zeer geleidelijk op tot ca. 0,75.

De gemiddelde fase van de oogbeweging liep gedurende de gehele vierentwintig uur ca. 0-5° achter op die van de schommelbeweging.

De fases van de individuele experimenten weken weinig af van de gemiddelde waarden. Evenals bij de continue vestibulaire prikkeling treedt bij de continue konflikterende prikkeling dus een aanzienlijke stijging van de optokinetische gain op voor de gebruikte stimulusparameters. De absolute begin- en eindwaarden komen goed overeen in beide groepen experimenten, maar de stijging in de konfliktsituatie vond veel sneller plaats (in 3½ uur) dan in de vestibulaire situatie (ca. 15 uur). Mogelijk hangt dit samen met het feit dat in de konfliktsituatie het optokinetisch systeem continu geprikkeld werd, daarentegen in de vestibulaire situatie slechts 1 minuut per 30 minuten. Teneinde er zeker van te kunnen zijn dat de narkose, die het proefdier tijdens het klaarmaken voor het experiment toegediend kreeg, geen invloed op de resultaten had, werden van de vijf continue konflikterende experimenten de eerste twee 3 uur na het beëindigen van de narkose gestart en de drie daaropvolgende 6 uur na het einde van de narkose. Er was

geen significant verschil te zien tussen de resultaten van de eerste twee experimenten en die van de drie laatsten. In beide gevallen deed zich dezelfde stijging van de optokinetische gain voor tijdens de eerste 3-4 uur van de continue stimulatie.

c. harmonische prikkeling

De gemiddelde gain begon op 0,51. Hierna was er een geleidelijke stijging, vrijwel parallel aan de gain tengevolge van de optokinetische prikkel, en steeds wat hoger dan de optokinetische gain. De gains van de individuele experimenten liepen ook steeds bij benadering parallel aan die van de optische prikkeling, ook als deze laatst genoemde wat afweek van het gemiddelde. De gemiddelde gain bereikte een plateau van ca. 0,7 na $3\frac{1}{2}$ uur.

De gemiddelde fase van de oogbeweging liep gedurende bijna de hele vierentwintig uur $0-5^{\circ}$ vóór op die van de schommelbeweging. Dit in tegenstelling tot het $0-5^{\circ}$ achterlopen in de harmonische situatie gedurende het continue vestibulaire experiment. De 2 pieken (met 12 uur interval) in de vestibulaire gain kwamen niet duidelijk tot uiting in de harmonische gain.

Het verloop van de harmonische gain is dus niet principieel anders dan in het continu vestibulaire experiment. Ook hier een stijging, die op rekening van de verbetering van de optische reacties kan worden gesteld. De interactie tussen vestibulaire en optische reacties blijft steeds positief; dat wil zeggen de harmonische gain is altijd beter dan de optische of vestibulaire afzonderlijk.

d. konflikterende prikkeling

De gemiddelde gain over vijf experimenten was in het begin 0,29. In de eerste uren trad een geleidelijke stijging van de gain op. Na ongeveer $3\frac{1}{2}$ uur werd een gemiddelde waarde van ca. 0,55 bereikt, die gedurende ongeveer vijftien en een half uur bleef bestaan. Hierna ging de gain naar een nog hoger niveau van rond 0,7 en bleef tot het einde op deze waarde. Eén experiment, dat startte met een gain van 0,24 bleef gedurende de eerste 14 uur op een waarde rond de 0,5 schommelen om daarna gedurende de rest van het experiment op een hoger niveau van ca. 0,5 te komen.

Van een ander experiment begon de gain eveneens op 0,24 om in

3½-4 uur te stijgen naar een waarde rond de 0,6 tot het einde van het experiment.

De drie andere experimenten vertoonden het gemiddelde verloop, zij het dat de absolute waarden nog wel eens wat verschilden.

Het gemiddelde faseverschil van de oogbeweging ten opzichte van de trommelbeweging bleef gedurende het hele experiment -5° . De individuele experimenten gedroegen zich vrijwel conform.

De reacties werden dus gedurende het hele experiment door het optokinetische systeem beheerst, zoals bleek uit de fase en het parallelle verloop van de "konfliktgain" en de optokinetische gain. Tijdens het hele experiment (gemiddeld en ook in de afzonderlijke experimenten) bleef de gain van de konfliktsituatie iets lager dan die van de optokinetische, kennelijk door de negatieve invloed van de tegengesteld werkende vestibulaire prikkel.

Konklusies

1. Bij continue konflikterende prikkeling (met korte episodes van puur optokinetische, puur vestibulaire en harmonische prikkeling) treedt, evenals bij de kontinu vestibulaire prikkeling, als voornaamste effect een systematische stijging van de gain van het optokinetische systeem op. Deze stijging verloopt bij de continue konfliktsituatie echter sneller dan bij de kontinu vestibulaire prikkeling.

2. Andere long-term veranderingen doen zich niet voor; met name heeft het kontinu toepassen van een konflikterende optische en vestibulaire prikkeling geen modifikatie van de optische of vestibulaire reacties tot gevolg. Ook het interactie patroon tussen de systemen blijft ongewijzigd; de harmonische- en konfliktgain blijven op dezelfde wijze afhankelijk van de positieve dan wel negatieve onderlinge samenwerking van de twee systemen.

Na-effekt

Evenals bij de parallelschommel- en torsieschommelexperimenten werd ook bij de zojuist beschreven continue vestibulaire en continue konflikterende experimenten, na stopzetten van de schommel- en trommelbewegingen en uitgeschakeld laten van het licht, de eventuele aanwezigheid nagegaan van een na-effekt in de vorm van spontane sinusoidale

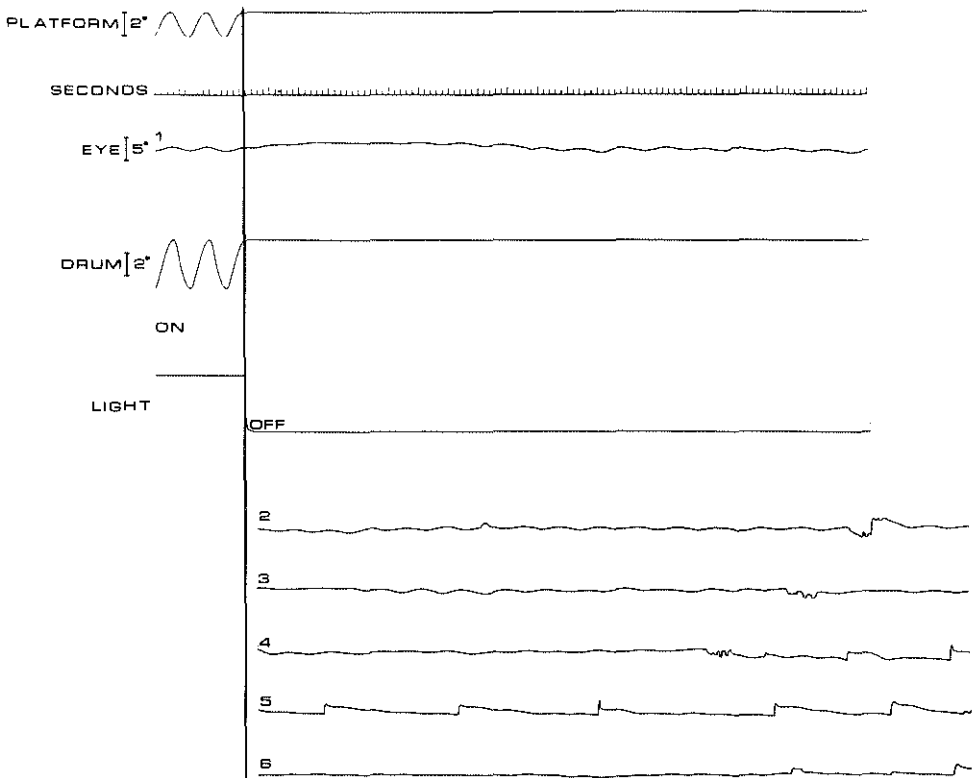


Fig. 5-4. Illustratie van het enige positieve na-effekt na gekombi-
 neerde optische en vestibulaire prikkeling. De continue
 prikkel was in dit geval konfliktierend. De vertikale lijn
 geeft het moment aan waarop de beweging wordt beëindigd
 en het licht uitgeschakeld. Registratie 1 en 2 zijn kon-
 tinu. Tussen 2 en 3 is een interval van 1 minuut, tussen
 3 en 4 van 4 minuten, tussen 4 en 5 van 8 minuten, tussen
 5 en 6 van 10 minuten. De laatste registratie (6), onge-
 veer 32 minuten na het stoppen van de schommel, vertoont
 nog een gering na-effekt.

oogbewegingen.

Van de vijf continue vestibulaire en de vijf continue konflikterende experimenten was slechts in één konflikterend experiment een duidelijk na-effekt aanwezig. De andere experimenten vertoonden na afloop van de schommel en trommelbewegingen slechts snelle slagen of een minimaal na-effekt.

Het enige wèl aanwezige na-effekt was bijzonder fraai, fraaiër dan in enig ander in dit proefschrift beschreven experiment (Fig. 5-4). Vijfentwintig sekonden na stopzetten van de schommel en trommel en uitschakelen van het licht verschenen de eerste bij benadering sinusoidale spontane oogbewegingen. Amplitudes en periodes weken niet veel af van die tijdens de konflikterende situatie. Na twaalf minuten werd het beeld enigszins vertroebeld door snelle slagen (Fig. 5-4). Met geleidelijk afnemende amplitude bleef het na-effekt echter in episodes waarneembaar tot ruim 30 minuten na het stoppen van de schommelbeweging.

HOOFDSTUK 6

DISKUSSIE

Sinusoidale lineaire versnellingen

Zoals uit de beschrijving van de resultaten in de drie voorafgaande hoofdstukken is gebleken, kon "habituatie" van vestibulo-oculaire reacties alleen aangetoond worden bij de statoliet-oculaire reflex tengevolge van continue prikkeling van de statolieten door sinusoidale lineaire versnellingen op de parallelschommel. Het habituatie-effekt kwam vooral in de eerste 30 minuten sterk tot uiting en werd na enige uren bij de meeste proefdieren geleidelijk aan minder (Fig. 3-1 en Tabel 3-2). Het was niet specifiek voor de continu gebruikte schommel-frekwentie; ook voor hogere en lagere frekwenties kon het worden waargenomen (Fig. 3-5).

Opvallend in Fig. 3-5 is het vrijwel gelijkvormige verloop van de grafieken van de gains vóór en na zeventien uur continu schommelen. Kennelijk is de mate van habituatie voor alle gebruikte frekwenties ongeveer gelijk, ondanks het feit dat alleen continu geschommeld werd met de frekwentie 0,35 Hz.

De sinusoidale lineaire versnelling op de parallelschommel is voor het konijn geen fysiologische prikkel. Het is als patroon een nieuwe, onbekende sensatie, waarvan voorstelbaar is dat het konijn er nog voor kan habitueren. Aan de andere kant zullen tijdens de lokomotie van het konijn stellig complexe lineaire versnellingen optreden. Een komponent als gebruikt op de parallelschommel (0,35 Hz) zal in deze natuurlijke bewegingen wel aanwezig zijn, doch in welke mate dit het

geval is is onbekend.

Bij alle konijnen die gedurende vele uren kontinu op de parallelschommel werden geschommeld werd de amplitude van de door de statoliet-oculaire reflex geïnduceerde oogbeweging aan het begin van het experiment kleiner.

In dit verband moet ook het onderzoek van Baarsma (1973) genoemd worden, waarin konijnen aan kortdurende (enkele seconden) schommelingen op de parallelschommel werden onderworpen. Elk proefdier werd met vele verschillende frekwenties en schommelamplitudes onmiddellijk achter elkaar, zowel sagittaal (voor-achterwaarts) als transversaal (zijwaarts) geschommeld. Onder andere werd ook transversaal geschommeld met de frekwentie 0,35 Hz bij een schommelamplitude van 20 cm. De gemiddelde gain bedroeg in dit geval 0,12, dat is bijna 50% lager dan de gemiddelde aanvangsgain (0,22) in ons vierentwintig uren experiment. Het is ruim 28% lager dan de gemiddelde gain (0,16) die wij vonden bij aanvang van het kontinu schommelen gedurende zeventien uur na eerst kortdurend geschommeld te hebben bij frekwenties onder en boven de kontinu gebruikte frekwentie. Hieruit valt af te leiden dat de metingen van Baarsma beïnvloed zijn door gedeeltelijke habituatie. Aan zijn metingen bij 0,35 Hz waren immers reeds metingen bij andere frekwenties en amplitudes voorafgegaan. Hoewel Baarsma de voorzorg nam om elke prikkel zo kort mogelijk te laten duren (minder dan 10 periodes) is het kennelijk niet mogelijk op deze wijze habituatie te voorkomen, gezien het steile verloop van de habituatie juist aan het begin en de overdracht naar andere frekwenties. Dit betekent waarschijnlijk dat het absolute niveau van de door Baarsma gevonden gain over het geheel geldt voor een gehabitueerd proefdier.

Daarentegen werd in ons vierentwintig uren experiment onmiddellijk met de frekwentie 0,35 Hz en schommelamplitude 20 cm geschommeld. In de experimenten waarbij door ons gedurende zeventien uur kontinu geschommeld werd met de frekwentie 0,35 Hz en schommelamplitude 20 cm werd voorafgaand geschommeld met zeven verschillende frekwenties bij een schommelamplitude van 20 cm. Bij alle zeven frekwenties lagen de gemiddelde gains beduidend hoger dan die van Baarsma. De eerste en tevens laagste frekwentie die door ons gebruikt werd was 0,12 Hz. Ook hiervan was de gemiddelde gain (0,4) hoger dan de gemiddelde gain (0,23) van Baarsma bij 0,11 Hz. (Alvorens laatstgenoemde met deze frekwentie

ging schommelen had hij reeds met twee lagere frekwenties elk bij vijf schommelamplitudes totaal 10 schommelingen uitgevoerd. De proefdieren hadden dus de gelegenheid gehad om te habitueren.) Zijn konklusie dat de gain van de statoliet-oculaire reflex onder invloed van sinusoidale lineaire versnellingen sterk frekwentie afhankelijk is en zelfs voor de laagst gebruikte frekwentie laag is en voor de hogere frekwenties zeer sterk daalt, kon overigens door ons worden bevestigd.

Een opmerkelijk verschijnsel van onze continue experimenten was de verandering van de fasehoek die bij alle experimenten optrad. Deze faseverschuiving was weer niet specifiek voor de kontínu gebruikte frekwentie en verliep het snelst in de eerste uren van het experiment, doch bleef daarna permanent aanwezig. De grootste verschuiving trad op bij de laagst gebruikte schommelfrekwentie en de kleinste bij de hoogste frekwentie, hetgeen in Fig. 3-6 tot uiting komt in een totaal verschillende helling van de relatie frekwentie-fasehoek vóór en na de kontinue schommelperiode. Een duidelijke relatie tussen gain- en faseverloop kon niet worden aangetoond. In alle acht vierentwintig uren experimenten werd binnen de tijd van het experiment een eindniveau bereikt. (Dit was niet het geval bij de vier experimenten die slechts gedurende 17 uur kontínu werden geschommeld.)

De gemiddelde achterstand van de oogbeweging ten opzichte van de schommelbeweging in ons vierentwintig uren en zeventien uren continue experiment bedroeg in de aanvang respektievelijk 59° en 63° en kwam dus vrijwel overeen met de 62° die Baarsma (1973) in zijn onderzoek vond voor de frekwentie 0,35 Hz en een schommelamplitude van 20 cm.

Het algemene verloop van de fase vóór het continue schommelen komt in het door ons gebruikte frekwentiegebied redelijk overeen met dat gevonden door Baarsma, hoewel de laatste bij de laagste door ons gebruikte frekwentie (0,12 Hz) een wat geringere fase-achterstand (ca. 30°) vond dan wij (ca. 50°). Mogelijkerwijs duidt dit op een zekere verschuiving in de richting van fasevoorlopen (minder achterlopen) bij Baarsma's gemiddelde resultaten. Gezien de flinke spreiding en het geringe aantal van onze experimenten mag hier niet veel betekenis aan worden gegeven. Daar bovendien de fasehoek verandering in tegenstelling tot de gain vermindering niet in de loop van minuten doch van uren optreedt is het minder waarschijnlijk dat Baarsma's resultaten hierdoor in sterke mate zijn beïnvloed.

Zeer opmerkelijk is het feit dat de totale verschuiving van de faserelatie in de loop van vierentwintig uur gemiddeld precies 90° bedroeg (van 59° achterstand tot 31° voorsprong), althans voor de kontinu gebruikte schommelfrekwentie. Het verloop in de individuele experimenten verschilde hier niet veel van. De vraag is of deze 90° een toevalligheid of een essentiële vondst is. De verschuiving van 90° (in de richting van voorlopen) zou verklaard kunnen worden indien het maculasignaal niet langer de positie, doch de snelheid van de otolieten zou representeren. In dit verband zijn de observaties van Vidal et al (1971) omtrent de ontladingspatronen van primaire afferenten van otolietorganen van de kat van belang. Deze auteurs vermeldden dat tijdens dynamische prikkeling een aantal units, naast tonische, duidelijke fasische eigenschappen vertoonden. Een enkele unit gedroeg zich zelfs zuiver als een snelheidssensor, dat wil zeggen dat het ontladingspatroon 90° voorliep op de hoekpositie van de kop. Afleidingen van booggang units waren volgens de auteurs uitgesloten.

De mogelijke aanwezigheid van fasische units in de maculae opent de mogelijkheid voor een elegante verklaring van de door ons waargenomen fasehoekverandering. Men zou zich b.v. voor kunnen stellen dat de verhouding fasisch - tonisch reactiepatroon zich in de loop van continue prikkeling zou kunnen wijzigen ten gunste van de fasische reactie. Een dergelijke verklaring draagt echter vooralsnog een speculatief karakter.

De door ons gevonden verandering in faserelatie is nooit eerder beschreven. De literatuur omtrent faserelaties tussen parallelschommelen en oogbeweging is tamelijk verwarrend, aangezien de auteurs veelal niet aangeven hoe zij het faseverschil definiëren.

Als beschreven in Hoofdstuk 3, gaan wij uit van het kompensatoire karakter van de oogbeweging. Schommelt het konijn transversaal, dan is op het moment van maximale uitwijking naar rechts de versnelling op de kop maximaal naar links gericht. De otoliet zal achterblijven en dus naar rechts uitwijken. Dit komt overeen met een helling van de kop met de rechterzijde naar beneden, hetgeen tot een kompensatoire oogbeweging (bij het konijn) van het rechteroog naar boven moet leiden. De fasehoek wordt door ons dus gedefinieerd als het verschil tussen de maximale schommeluitwijking naar rechts en de maximale oogbeweging naar boven, en vice versa. Voor de op de rug liggende mens kan men op

deze wijze beredeneren dat maximale schommeluitwijking naar rechts functioneel leidt tot een kompensatoire oogbeweging naar links, indien men althans aan mag nemen dat de maculo-oculaire reflexen in een betekenisvol koördinatensysteem functioneren in liggende houding.

Jongkees en Philipszoon (1960) geven aan dat er een gemiddeld faseverschil van 64° bestond bij het transversaal schommelen van konijnen (schommelperiode 2,2 sec). De richting van dit faseverschil geven zij niet aan, ook de figuren laten door het ontbreken van een richtingsindikatie hier omtrent geen duidelijke konklusie toe. Op grond van onze eigen en Baarsma's (1973) resultaten nemen wij aan dat het een fase-achterstand betrof.

Correia en Guedry (1964) maten faserelaties bij de liggende mens (schommelperiode 3,6 sec). Hun resultaten, vertaald in onze definitie, duiden op een fase-achterstand van ca. 100° .

Kornhuber (1966) geeft in zijn grote review aan dat laag frekwent parallelschommelen regelmatig voorlopen van de ogen veroorzaakt. Literatuurbronnen en definitie worden door hem niet gegeven doch in een persoonlijk kontakt met ons beriep Prof. Kornhuber zich op Correia en Guedry (1964). Wij houden het erop dat hier sprake is van een terminologisch verschil.

Scholtz (1972) spreekt ook over voorlopen van de oogbeweging bij de liggende mens. Jammer genoeg laat ook bij hem tekst noch figuur konklusies toe omtrent de wijze waarop hij dit definieert.

Meer indirekte gegevens over de werking van de otolietorganen bij de mens zijn verzameld door Meiry (1965). Hij mat het faseverschil tussen subjektieve snelheidssensatie en objektieve snelheid van de schommel. Hoewel deze relatie vrij wat mogelijkheden voor fouten biedt komen zijn resultaten aardig overeen met de faserelaties gevonden door Baarsma (1973); in het door de laatste en door ons gebruikte frekwentiegebied vond Meiry altijd een achterlopen.

Wij betwijfelen of een fasevoorlopen op de parallelschommel, volgens onze definitie, ooit eerder betrouwbaar gedokumenteerd is.

Of en hoelang de habituatie na beëindiging van het schommelen blijft bestaan (retentie) is een vraag die een aparte serie experimenten behoeft. De drie voorlopige onderzoekingen zoals beschreven aan het einde van Hoofdstuk 3 lijken wel te wijzen in de richting van

retentie van habituatie.

Sinusoidale angulaire versnellingen

Men mag veronderstellen dat rotatoire bewegingen met een amplitude van $1 - 10^{\circ}$ en een frekwentie van 0,17 Hz binnen het fysiologische bewegingspatroon van een konijn vallen. Habituatie voor dergelijke bewegingen lijkt functioneel ongewenst, en zou indien aanwezig vermoedelijk al opgetreden zijn voorafgaand aan de huidige experimenten, in de loop van het leven van het dier.

De amplitudes van de door de vestibulo-oculaire reflex geïnduceerde oogbeweging van alle zeven proefdieren op de torsieschommel (amplitude 10°) en van alle vijf proefdieren in de vestibulaire proefsituatie van het continue vestibulaire experiment (amplitude 1°) werden in de eerste uren van het experiment groter. In één torsieschommel-experiment bleef dit hogere niveau gehandhaafd. In de zes andere torsieschommel-experimenten trad er weer een daling op die voor vier experimenten doorging tot onder het aanvangsniveau. Eén hiervan leek na 24 uur een eindniveau te hebben bereikt, de drie anderen leken na vierentwintig uur nog niet aan het einde van hun daling gekomen te zijn. Wij laten het in het midden of dit habituatie genoemd moet worden. De response afname is stellig niet vergelijkbaar met die gevonden voor de parallelschommel in de eerste 10-30 minuten.

Bij twee van de zes experimenten, die na een aanvankelijke stijging weer gingen dalen, leek na 24 uur een eindniveau opgetreden te zijn dat nog boven de aanvangswaarde lag.

De stijging van de gain van de vijf proefdieren die geschommeld werden met amplitude 1° vertoonden een heel ander verloop. Na een aanvankelijke matige stijging gedurende meer of mindere uren verliep de stijging ineens veel steiler naar een hoger niveau, dat gedurende $11\frac{1}{2}$ - $15\frac{1}{2}$ uur gehandhaafd bleef. Hierna trad weer een duidelijke daling op naar een niveau dat gelijk of toch nog hoger was dan het niveau van de eerste uren. Bij deze laatste vijf proefdieren is er dus beslist geen sprake van habituatie, de periodes van de toegenomen gains menen wij te kunnen toeschrijven aan een circadian effect, mede ook op grond van het licht-donker schema in het proefdierenverblijf, zoals beschreven in Hoofdstuk 3.

De dichtsbijliggende torsieschommelfrekwentie gebruikt door

Baarsma (1973) bedroeg 0,19 Hz. Bij een amplitude van 10° vond hij een gemiddelde gain van 0,62 en voor een amplitude van 1° van 0,33. Beide waarden zijn hoger dan onze aanvangsgains bij 0,17 Hz die respectievelijk 0,24 en 0,25 bedroegen. Na enkele uren schommelen met een amplitude van 10° liep de gain op tot rond 0,40 (Fig. 4-1). Gezien voorts de aanzienlijke spreiding en zelfs een mogelijk circadian effect willen wij aan de absolute groottes van de getallen en de verschillen met die van Baarsma niet al te veel betekenis hechten.

Goetmakers (1968) deed torsieschommelexperimenten bij de kikker (*Rana temporaria*). Gedurende de oscillaties werd de aktiviteit (samen-gestelde aktiepotentialen) van de nervus ampullaris lateralis gemeten. De amplitude van de torsieschommel werd gevarieerd van 1 tot 30° , bij de gebruikte frekwentie van 0,4 Hz bedroeg de piek hoeksnelheid dus 2,5 tot $75^{\circ}/\text{sec}$. De aanvankelijke grote uitslagen van de registraties die onder deze omstandigheden werden verkregen bleken bij gelijk blijvende schommelamplitude reeds tijdens de eerste sinusoidale bewegingen aanzienlijk kleiner te worden en asymptotisch een bepaalde eindwaarde te naderen. Dit werd door Goetmakers adaptatie genoemd; van vestibulaire habituatie mag volgens hem pas gesproken worden als het zgn. patrooncentrum (waarover verderop meer) is aangesproken. Bij een amplitude van 30° vond hij over 20 proefdieren een gemiddelde adaptatie van $72\% \pm 21\%$. Er werd ruim vier minuten geschommeld. Twee proefdieren die geschommeld werden bij een amplitude van 5° gaven een uiteindelijke adaptatie van respectievelijk 63 en 47% te zien. Eén ander proefdier werd geschommeld met amplitudes die met stappen van 5° werden vergroot. De torsieschommel bewoog met tijdsintervallen van ca. 1 minuut bij elke gebruikte amplitude gedurende twee periodes. Begonnen werd met de amplitude 5° , hiervoor bedroeg de adaptatie 23%. Bij elke volgende amplitude werd een sterkere adaptatie gevonden. Goetmakers konkludeerde hieruit dat de mate van reductie toenam bij vergroting van de amplitude c.q. van de stimulus. Voorts werd het herstel van de prikkelbaarheid onderzocht nadat volledige adaptatie was bereikt. Bij 20 kikkers die geadapteerd werden bij een schommelamplitude van 10° was na een rustperiode van circa 5 minuten een volledig herstel van de gevoeligheid van het orgaan ingetreden. Het herstel duurde gemiddeld langer (nl. 5 minuten) dan het bereiken van volledige adaptatie (nl. gemiddeld 2 minuten).

De resultaten van Goetmakers komen niet overeen met die uit ons onderzoek. Angulaire oscillaties bij 10° amplitude en frequentie 0,17 Hz konden bij het konijn geen afname van de vestibulo-oculaire reacties teweeg brengen. De oorzaak hiervan zou natuurlijk het verschil in proefdier kunnen zijn. De term adaptatie, die door Goetmakers wordt gebruikt, lijkt ons niet juist zoals reeds in Hoofdstuk 1 is gezegd op grond van het experimentele werk van Goldberg en Fernandez (1971) en verdere literatuurgegevens.

De afleidtechniek van Goetmakers (haakelektrode om de zenuw als geheel) geeft helaas geen directe informatie omtrent de actiepotentiaal-frequentie in geïsoleerde, individuele afferenten, zoals b.v. wel in de onderzoekingen van Goldberg en Fernandez (1971) het geval is. Deze beperking geeft aan zijn waarnemingen ons inziens een minder definitief karakter.

De oogbeweging liep in ons onderzoek bij een amplitude van 10° en een frequentie van 0,17 Hz, bij aanvang van het experiment gemiddeld 15° vóór op de schommelbeweging. Baarsma (1971) vond bij een frequentie van 0,19 Hz en eenzelfde amplitude een fasevoorlopen van $11,5^\circ$, hetgeen dus goed overeenkomt.

Bij een amplitude van 1° (frequentie 0,17 Hz) vonden wij bij aanvang van het experiment een gemiddeld voorlopen van de oogbeweging van 30° , dit was bij Baarsma 18° (frequentie 0,19 Hz).

Bij de schommelamplitude van 10° bleef er gedurende de hele vierentwintig uur een fasevoorlopen bestaan, terwijl bij de schommelamplitude van 1° in alle vijf de experimenten na een aantal uren een faseachterlopen optrad. Voor deze merkwaardige waarneming hebben wij geen voor de hand liggende verklaring.

Vershil in habituatie voor rotatoire en sinusoidale bewegingen

Terwijl in alle gevallen bij parallelschommelen een snelle (binnen 10 - 30 minuten) habituatie van de maculo-oculaire reflexen optrad, was van een dergelijk verloop op de torsieschommel nimmer sprake. Integendeel trad hier aanvankelijk een duidelijke verbetering van de reacties op. Aangenomen dat habituatie een proces is met fysiologische betekenis, dan zou men dit verschil als volgt kunnen verklaren. Oogbewegingen opgewekt door rotatie (cristo-oculaire reflexen) zijn kompensatoir, dus nuttig van aard: het retinale beeld wordt er zoveel

mogelijk mee gestabiliseerd. Een habituatie aan dergelijke reflexen moet dan ook functioneel zeer ongewenst worden geacht, in het bijzonder bij een dier als het konijn, dat geen fovea bezit en waarbij de oogbewegingen voornamelijk van reflektoire aard zijn. Richtingsveranderingen van de lineaire vektor zullen op de macula inwerken door standsveranderingen van de kop en door de lineaire versnellingen tijdens lokomotie. De eerste soort bewegingen zal zinvolle kompensatoire oogbewegingen oproepen, de tweede echter niet: torsiebewegingen tijdens sagittale versnellingen helpen immers niet om het retinale beeld te stabiliseren, integendeel. De frekwentiekarakteristiek van de maculo-oculaire reflexen lijkt hieraan reeds aangepast te zijn: het systeem reageert veel minder goed op dynamische dan op statische veranderingen van de richting van de lineaire vektor (Baarsma, 1973). Een tweede mechanisme om ongewenste maculo-oculaire reflexen tegen te gaan zou kunnen bestaan in een habituatie voor persisterende dynamische lineaire versnellingen. Een interessante vraag is in hoeverre de voorafgaande leefwijze van de konijnen de maculo-oculaire reflexen zal beïnvloeden. Onze konijnen waren grotendeels in kooien opgegroeid, met betrekkelijk geringe bewegingsvrijheid. Het zou interessant zijn na te gaan of dieren opgegroeid in pseudo vrije veld omstandigheden b.v. reeds aanstonds een geringe gain zouden vertonen van de maculo-oculaire reflexen.

Mogelijk effect van "stress" en "arousal"

De proefsituatie waarin het konijn zich bevond (immobilisatie) zou kunnen resulteren in een zekere mate van "stress" of continue "arousal". Aan de rol van arousal bij habituatie is door verschillende auteurs aandacht gegeven.

Crampton en Schwam (1961) konden bij de kat tijdelijk de habituatie van de vestibulaire nystagmus voor rotatoire stimuli gedeeltelijk doen verdwijnen door een bel te laten rinkelen. Een continue "arousal" door elektrische prikkels op de huid kon habituatie niet voorkomen. Voorts konkluderen zij dat een afname in de alertheid van het proefobject niet geheel verantwoordelijk is voor de afname in de vestibulaire reactie en dat er andere onbekende factoren zijn die daarbij een krachtige rol spelen.

Crampton (1964) toonde aan dat habituatie voor angulaire versnellingen zelfs optrad als een kat continu in hoge staat van alertheid

werd gehouden met d-amphetamine. Hood en Pfaltz (1954) onderwierpen konijnen aan rotatoire stimuli die bestonden uit een 10 sekonden durende acceleratie van 5°sec^{-2} , gevolgd door een periode van 60 sekonden draaien met een konstante snelheid waarna tot slot een deceleratie volgde van 5°sec^{-2} tot de ruststand. Vier konijnen die voor deze stimuli gehabitueerd waren werden met adrenaline ingespoten. Bij alle konijnen werd de habituatie minder, doch verdween niet. Bovendien was dit herstel slechts tijdelijk en toen de dieren de volgende dag weer getest werden bleken de responses weer tot hun habituatie niveau van vóór de adrenaline toediening teruggekeerd te zijn. Wendt (1952) kon bij alerte mensen in het donker geen habituatie voor rotatoire stimuli verkrijgen; trad er wel habituatie op, dan was dit volgens hem te danken aan een gemis aan ruimtelijke oriëntatie.

Bovengenoemde waarnemingen wijzen er op dat het gebrek aan habituatie in onze torsieschommelexperimenten niet geweten kan worden aan continue arousal, daar de laatste kennelijk niet in staat is habituatie op den duur te voorkomen in situaties waarin deze door andere auteurs aangetoond kan worden.

Bovendien deed bij onze parallelschommelexperimenten de meest uitgesproken habituatie zich juist tijdens de eerste minuten van de schommeling voor; een tijdstip waarop men kan verwachten dat de arousal een hoogtepunt bereikt.

Al met al lijkt een belangrijke invloed van stress op onze resultaten vrij onwaarschijnlijk.

Sinusoidale angulaire versnellingen in combinatie met optische prikkelingen

In zowel de kontinuu vestibulaire als de kontinuu konflikterende experimenten verbeterden de reacties tengevolge van vestibulaire, optokinetische, harmonische en konflikterende prikkelingen in de loop van de vierentwintig uur dat het experiment duurde.

In beide soorten kontinue experimenten was de harmonische gain het hoogste, dan volgde de optokinetische en vervolgens de konflikterende gain. De vestibulaire gain was het laagst.

De gains van genoemde vier proefsituaties leken in het kontinuu vestibulaire experiment steeds iets hoger te liggen dan die in het kontinuu konflikterende experiment. Wel had er in de konfliktsituatie

een snellere stijging plaats van de optokinetische gain dan in het vestibulaire experiment. Ook het optreden van pieken in de vestibulaire proefsituatie van het konflikterende experiment was afwijkend ten opzichte van het gedrag van de vestibulaire proefsituatie in het kontinu vestibulaire experiment. De tijdstippen van optreden van deze pieken kwamen vrijwel overeen met het optreden van de snellere stijging en de snelle afname van de gain in de vestibulaire proefsituatie van het kontinu vestibulaire experiment. Enkele ideeën over deze waarnemingen zijn reeds in Hoofdstuk 5 weergegeven.

Verrassend was vooral de duidelijke toename van de optokinetische gain in het kontinu vestibulaire experiment. Dat deze toename alleen tot stand zou komen door de bijna vierentwintig uur bestaande vestibulaire prikkeling lijkt niet waarschijnlijk gezien het feit dat er ook een toename van deze optokinetische gain was in het kontinu konflikterende experiment. Een betere veronderstelling lijkt het dat hoofdzakelijk de gedurende één minuut om het half uur bestaande optokinetische prikkel verantwoordelijk was voor de beschreven toename. De andere prikkels zouden dan mogelijk een meer of mindere bijdrage kunnen leveren. In ieder geval trad er geen habituatie van de optokinetische responses op, hetgeen in overeenstemming is met de bevindingen van Fernandez en Riesco-MacClure (1963) en Miyoshi et al (1973), zoals beschreven in Hoofdstuk 1. Mogelijk ten overvloede moet wel opgemerkt worden dat de proefsituaties in deze twee genoemde onderzoeken elk zeer verschillend waren ten opzichte van onze proefsituatie. Evenals in ons onderzoek vinden ook Miyoshi et al een duidelijke toename van de optokinetische responses, hetgeen door hen als een positief leerproces wordt beschouwd.

De aanvangsgain in de harmonische proefsituatie van het kontinu vestibulaire experiment bedroeg ca. 0,6, in het kontinu konflikterende experiment was dit 0,51. Baarsma (1973) vond bij kortdurende prikkeling in zijn harmonische situatie (frekwentie 0,19 Hz; amplitude 1°) een waarde van 0,62 en in zijn vestibulaire situatie 0,33. Zijn bevinding dat de gain in de vestibulaire situatie bij de amplitude 1° lager is dan de gain in de harmonische situatie komt dus overeen met de onze. Bovendien blijft dit verschil bestaan gedurende de hele vierentwintig uur van het experiment.

In de vestibulaire proefsituatie van het kontinu konflikterende ex-

periment (deze situatie bestond dus om het half uur gedurende ca. 1 minuut) bleef de oogbeweging gedurende het hele experiment (de amplitude was steeds 1°) tussen de 20° en 30° voorlopen op de schommelbeweging. Dit is een iets grotere voorsprong dan de $10 - 20^{\circ}$ in de torsieschommelexperimenten met amplitude 10° .

De eerder gedane bevinding (ook door Baarsma, 1973) dat bij toename van de amplitude het faseverschil afneemt gold dus ook hier voor de duur van het hele experiment. Wel is het zo dat de puur vestibulaire proefsituatie in het kontinu konflikterende experiment gedurende de hele vierentwintig uur van het experiment slechts totaal ca. 48 minuten heeft bestaan. Achtenveertig minuten na aanvang van het kontinu vestibulaire experiment waarin op 3 minuten na (3 andere proefsituaties) de vestibulaire proefsituatie bestond liep de oogbeweging in vier van de vijf experimenten nog ruim 20° voor op de schommelbeweging. In het vijfde experiment bedroeg deze voorsprong iets minder dan 10° . We weten dus niet wat er met de vestibulaire oogbeweging in het kontinu konflikterende experiment gebeurd zou zijn als het de gelegenheid had gehad om totaal zo'n drie uur te kunnen bestaan. Na gemiddeld drie uur liep immers de vestibulair geïnduceerde oogbeweging in het kontinu vestibulaire experiment in fase met de schommelbeweging. De verschillen in faseverloop tussen kontinu vestibulaire en kontinu konflikterende experimenten moeten wel door een centraal mechanisme verklaard worden, aangezien de bewegingsprikkel voor het labrynt als zodanig in beide situaties volkomen identiek is!

In de optokinetische proefsituaties van beide continue experimenten werd steeds een achterlopen van de oogbeweging ten opzichte van de trommelbeweging gevonden. In de kontinu konflikterende experimenten was dit achterlopen iets minder dan in de kontinu vestibulaire experimenten. De fase-achterstanden aan het begin van de experimenten waren geheel in overeenstemming met de bevindingen uit de kortdurende experimenten van Collewijn (1969).

De oogbeweging tengevolge van harmonische prikkeling liep in het kontinu vestibulaire experiment bij aanvang gemiddeld 5° achter op de schommelbeweging. Deze achterstand bleef gedurende vrijwel het gehele verdere experiment bestaan. In het kontinu konflikterende experiment was steeds een 5° voorlopen van de oogbeweging. Baarsma vond tijdens zijn kortdurende harmonische prikkelingen een voorsprong van de oogbe-

weging van $1,1^{\circ}$ (amplitude 1° ; schommelfrekwentie 0,19 Hz). De verschillen tussen de diverse uitkomsten zijn gering en hebben waarschijnlijk geen reële betekenis.

Addendum

Tijdens het persklaar maken van dit proefschrift verscheen een korte mededeling van Gonshor en Jones (1973) betreffende de modifikatie van booggang-oculaire reflexen bij de mens door konflikterende optische informatie. Hun resultaten kunnen als volgt worden samengevat:

1. De vestibulo-oculaire gain bij rotatie met 1/6 Hz (snelheid $60^{\circ}/\text{sec}$) in duisternis vertoonde geen habituatie bij prikkeling gedurende 1 uur op 3 achtereenvolgende dagen.

2. Indien dezelfde prikkel werd toegediend met toevoeging van konflikterende optische informatie (omkering door middel van een spiegel), verminderde tengevolge hiervan de gain van de vestibulo-oculaire reflexen (weer gemeten in duisternis) met ca. 25%.

3. Bij zeer langdurige (28 dagen) continue links-rechts omkering van de visuele informatie (door middel van prismabrillen) nam de puur vestibulo-oculaire gain voor dezelfde rotatie (in duisternis) eerst af tot nul (in 4-7 dagen), waarna de reflex met omgekeerd teken en toenemende gain weer verscheen. Na 28 dagen had deze "omgekeerde" booggang-oculaire reflex een gain van ca. 50% van de originele gain. Onze resultaten zijn in overstemming met 1, doch niet met 2. Omtrent 3 kunnen wij gezien de beperkte duur van onze experimenten geen uitspraak doen voor het konijn.

Theoretische benadering van de interactie tussen vestibulo-oculair- en optokinetisch systeem

Bij de gekombineerde prikkeling van het optokinetische- en het vestibulo-oculaire systeem zal het eindresultaat van harmonische- en konflikterende prikkeling tot stand komen door interactie tussen deze systemen. Men kan proberen te voorspellen hoe bij een gegeven optokinetische gain (G_o) en vestibulaire gain (G_v) de harmonische (G_h) en konflikterende gain (G_c) zullen zijn. In de eerste plaats zal hierbij worden aangenomen dat de interactie lineair is, en b.v. saturatie

verschijnselen afwezig zijn. Gezien de kleine gebruikte amplitude (1°) is deze aanname redelijk. Het optokinetische systeem wordt bij een frekwentie van 0,17 Hz en amplitude 1° belast met een topsnelheid van $2\pi \times 0,17 = 1,07^\circ/\text{sec}$. Dit betekent dat het lineaire bereik van de optokinetische reflex juist niet overschreden wordt (Collewyn, 1969). Verder zal geen rekening worden gehouden met fasefouten en delays, daar slechts een eerste benadering wordt nagestreefd. Het vestibulo-oculaire systeem is een open-loop systeem, dus een systeem zonder feedback. Het labrynt wordt niet geïnformeerd over de mate waarin het oog een kompensatoire beweging uitvoert. Dit in tegenstelling tot het optische systeem. Het oog beweegt en ziet immers tegelijk het resultaat van deze beweging. Het optokinetische systeem is dus een typisch closed-loop systeem. De input voor het optische systeem wordt gevormd door de totale retinale beweging relatief ten opzichte van de visuele omgeving, onverschillig of deze beweging tot stand komt door beweging van de omgeving, van het dier als geheel op de schommel, of door (b.v. vestibulair opgewekte) beweging van het oog zelf.

Voor de harmonische interactie kan men het volgende veronderstellen. Door het vestibulaire systeem wordt voor een prikkel van 1° een reactie van G_v graad opgewekt. Dit betekent, dat voor het optokinetische systeem als prikkel overblijft een beweging $(1 - G_v)$ graad. Hiervan zal optokinetisch $G_o (1 - G_v)$ gekompenseerd worden. De totale kompensatie zou dus bedragen:

$$G_h = G_v + G_o (1 - G_v) \quad (1)$$

Voor de konfliktierende situatie kan men de volgende redenering houden. De vestibulaire prikkel zal leiden tot een (potentiële) reactie gelijk aan G_v graad.

De optische prikkel wordt dan (gezien de tegengestelde richtingen) gelijk aan $(1 + G_v)$ graden. Hiervan wordt optokinetisch gekompenseerd $(1 + G_v) G_o$. Trekt men hier de vestibulaire reactie (G_v) af, dan verkrijgt men de uitwijking uit de ruststand:

$$G_c = G_o (1 + G_v) - G_v \quad (2)$$

Is G_c positief, dan vindt de reactie plaats in de richting van de

optische prikkel, is G_c negatief dan overweegt de vestibulaire reactie. Het grensgeval, waarbij $G_c = 0$ zal zich voordoen indien:

$$G_o (1 + G_v) = G_v$$

$$G_o = \frac{G_v}{1 + G_v}$$

Aangezien bij de door ons gebruikte prikkel G_o steeds groter is dan G_v valt te verwachten dat de konfliktsituatie steeds een optisch gedomineerde response zal opleveren, hetgeen ook inderdaad altijd het geval was.

Van de gekombineerde prikkelexperimenten was voor elk half uur een waarde van G_o en G_v bekend. Met behulp van de formules (1) en (2) werden hieruit geprediceerde waarden voor G_h en G_c berekend. Tezamen met de werkelijke waarden van G_h en G_c zijn deze uitgezet in Fig. 6-1A voor de kontinu vestibulaire situatie en in Fig. 6-1B voor de continue konfliktsituatie. Tussen voorspelde en actuele waarden bestaat zowel voor de individuele punten als het totale verloop een redelijke mate van overeenstemming.

Tengevolge van fasefouten en delays (optokinetisch) zal de interactie tussen vestibulair en optokinetisch systeem in feite waarschijnlijk iets minder sterk zijn dan werd aangenomen in de gesimplificeerde afleiding hierboven. Formule (1) zal derhalve G_h enigszins overschatten, en (2) zal G_c enigszins te laag doen uitvallen. Deze tendens is inderdaad duidelijk zichtbaar in Fig. 6-1.

De globale resultaten lijken niet duidelijk in strijd te zijn met de aannemens bij de gevolgde berekening, met andere woorden er zijn in de huidige situatie geen duidelijke aanwijzingen voor een niet-lineaire interactie tussen de twee systemen. (Bij grotere amplitudes zal de interactie aanmerkelijk gekompliceerder worden, daar het optokinetisch systeem op zichzelf dan al een niet-lineair gedrag zal vertonen.)

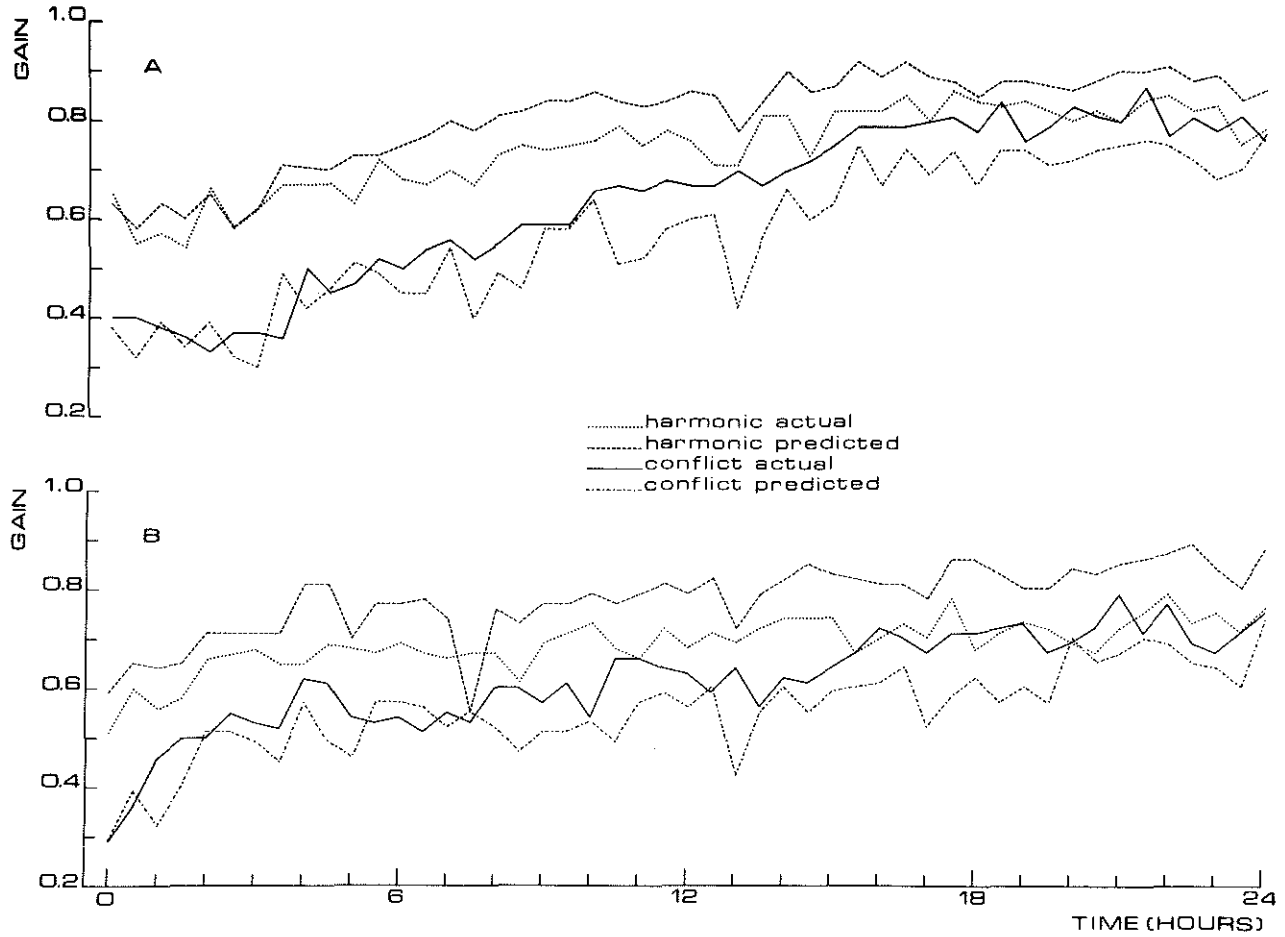


Fig. 6-1. Theoretisch berekende en werkelijk gemeten waarden voor gain in de harmonische en konflikterende situatie. Zie tekst.

Na-effekten, patrooncentrum

Groen (1957) opperde voor het eerst het bestaan van een zgn. patrooncentrum. Indien men proefpersonen aan een lange periodieke bewegingsstimulatie onderwerpt, bij voorbeeld op een schip in ruwe zee, dan zou van deze stimulatie een kopie in het patrooncentrum worden opgebouwd. Deze kopie zou de penetratie van de signalen in de hogere hersenkernen tegenwerken en zou waken over alle reflexen die nodig zijn om de balans van een individu automatisch te waarborgen. Afhankelijk van de intensiteit en de samenstelling van de stimulus zou het 5 minuten tot 3 dagen duren voordat de kopie van de beweging volledig is ontstaan. Men kan het belang en de kracht van de kopie aantonen door een passagier van een schip aan land te brengen; de passagier heeft een onzekere gang en loopt op een wijze die goed is om de bewegingen van het schip te compenseren. Het patrooncentrum zou er debet aan zijn dat men na een aantal dagen gewend is aan de bewegingen van een schip, men wordt niet meer zeeziek. Wanneer men van schip verandert, zodat er een ander bewegingspatroon is, is er geen gewenning meer. Het patroon moet opnieuw worden opgebouwd en zolang dat niet gebeurd is, kan men opnieuw zeeziek worden. Groen veronderstelt de aanwezigheid van het patrooncentrum in de buurt van de vestibulaire kernen.

Goetmakers (1968) meent dat de vestibulaire habituatie pas dan ontstaat als het patrooncentrum wordt aangesproken.

Festen (1971) wijdt zijn dissertatie aan dit hypothetische patrooncentrum. Hij onderwierp 35 proefpersonen gedurende 15 minuten in het donker aan schommelingen op de torsieschommel. De amplitude was steeds 15° , de periode van de schommelbeweging varieerde tussen 3, 4, 8 en 16 seconden. Aan het einde van de 15 minuten schommelen werd de schommel in een uiterste stand gestopt. Gedurende het halve uur dat het totale experiment duurde vond de registratie van de oogbewegingen plaats door middel van elektronystagmografie. Bij 10% van de proefpersonen werden na het stoppen van de stimulatie oogbewegingen gevonden die gelijk waren aan de sinusvormige oogbewegingen tijdens de stimulatie. Volgens Festen was er gedurende 15 minuten stimulatie een kopie van de sinusoidale beweging in het hypothetische patrooncentrum ontstaan. Dit patroon zorgde voor de postoscillatoire oogbewegingen. In zijn slotbeschouwing zegt Festen dat de patroon-

centrum invloed slechts door minutieus onderzoek uit zijn kurven was te destilleren en dat de gevonden resultaten niet zo spectaculair waren als de vegetatieve verschijnselen die optreden bij bewegingsziekte. Hij meent dit verschil te moeten wijten aan het feit dat volgens hem de bewegingsziekte voornamelijk een gevolg is van prikkeling van het otolietensysteem, waarbij de invloed van de halfcirkelvormige kanalen slechts een kleine bijdrage levert. Dit is ook de mening van de Wit (1953), doch niet die van Money (1970). In het kader hiervan oppert Festen de mogelijkheid dat juist het onderzoek van de otolieten belangrijke gegevens over het patrooncentrum kan opleveren. Het patrooncentrum moet volgens hem worden gezien als een deel van het habituatie mechanisme.

Zoals in de desbetreffende hoofdstukken beschreven, werden ook door ons na-effecten gevonden na continue lineaire versnellingen en continue angulaire versnellingen; geen van de proefdieren vertoonde vegetatieve reacties die op bewegingsziekte zouden kunnen duiden. Volgens Pozerski (1921) zouden konijnen evenals cavia's, duiven en kippen immuun zijn voor bewegingsziekte.

Vier van de acht parallelschommelexperimenten vertoonden een na-effekt. Twee (nrs. 4 en 6) van deze vier dieren, waaronder degene met het meest uitgesproken na-effekt (nr. 6, Fig. 3-8 C1, 2) vertoonden na 24 uur geen habituatie meer. Bij de twee andere (nrs. 5 en 7) was de gain na 24 uur nog matig respectievelijk sterk verlaagd ten opzichte van de aanvangsgain.

Van de vier dieren die na 24 uur parallelschommelen geen enkel na-effekt vertoonden waren er twee (nrs. 3 en 8) na 24 uur nog uitgesproken gehabitueerd, de twee andere (nrs. 1 en 2) in het geheel niet meer.

In de experimenten met de torsieschommel werd na schommelen met 10° amplitude steeds een na-effekt gezien, na 1° amplitude echter slechts in één van de tien experimenten. Van habituatie kon echter bij de torsieschommel nauwelijks gesproken worden. De huidige experimenten leiden dus niet tot duidelijke aanwijzingen omtrent een eventuele relatie tussen habituatie en na-effecten.

In de experimenten met sinusoidale angulaire versnellingen (10 en 1° amplitude) werd geen habituatie gezien maar wel steeds een na-effekt. Een relatie tussen de mate van habituatie en de aanwezigheid van na-

effekten is dus niet zondermeer aan te geven.

Gezien het karakter van de na-effekten moeten deze wel centraal van oorsprong zijn. Een perifere na-effekt van mechanische aard in cupula of macula zou immers tot een na-effekt leiden met maximale intensiteit direct na stoppen van de schommel en een snelle uitdemping. Gezien de overdemping van het cupula-endolymfe systeem is een dergelijke oscillatie in de booggang overigens niet goed voorstelbaar. Veelal werd echter waargenomen dat de na-oscillaties pas op gang kwamen enige tijd na het stoppen van de schommel (Fig. 5-4) of dat na een uitdoving de na-effekten wederom optraden. In de meeste gevallen was de periodelengte van het na-effekt totaal verschillend van de gebruikte schommelfrequentie (behalve in Fig. 5-4). Hoewel het effect dus waarschijnlijk centraal van oorsprong is, is het verband met de continue toegediende prikkel en met de mate van habituatie hieraan onduidelijk. Op grond van de huidige ervaringen bestaat dan ook geen aanleiding van een "patrooncentrum" bij het konijn te spreken, althans zijn er geen aanwijzingen dat het schommelpatroon op specifieke wijze (b.v. met de juiste frequentie) wordt vastgelegd. Dit sluit natuurlijk geenszins uit dat een dergelijk mechanisme b.v. bij de mens wel zou kunnen voorkomen.

SAMENVATTING

Inleiding (Hoofdstuk I)

Response afname van vestibulo-oculaire reflexen na langdurige of herhaalde vestibulaire prikkeling is in de literatuur herhaaldelijk beschreven. Als prikkel is echter vrijwel altijd gebruik gemaakt van continue, vrij langdurige rotatie (draaistoelonderzoek in allerlei vormen) dan wel calorische prikkeling. Hierbij vindt langdurige, gelijk gerichte prikkeling van de booggangen plaats, die niet erg fysiologisch is. Het effect van een lang aangehouden, doch niet zeer intensieve oscillatoire draaibeweging, waarbij de bewegingsrichting dus voortdurend wisselt, is vrijwel niet onderzocht. Gezien de functionele betekenis van de booggangreflexen (cristo-oculaire reflexen) bij de stabilisatie van het netvliesbeeld is een response afname (veelal "habituatie" genoemd) bij aangehouden oscillatie à priori niet erg aannemelijk.

Het effect van lang aangehouden prikkeling van de otolietorganen (sacculus en utriculus) met sinusoidale lineaire versnellingen op de maculo-oculaire reflexen schijnt in het geheel niet onderzocht te zijn.

Voorts is er weinig bekend over de rol die de visuele informatie (optokinetische reflexen) bij veranderingen van vestibulo-oculaire reflexen kan spelen.

In dit proefschrift worden twee vragen experimenteel benaderd:

1. Hoe gedragen de cristo-oculaire en maculo-oculaire reacties

zich tijdens een langdurig aangehouden sinusoidale versnelling van respektievelijk rotatoir (torsieschommel) en lineair (parallelschommel) karakter?

2. Normaal werken cristo-oculaire en optokinetische systemen samen in harmonische zin, dat wil zeggen beide systemen vullen elkaar aan. In hoeverre is het mogelijk de cristo-oculaire reflexen te modificeren door gedurende vele uren optische informatie aan te bieden, die strijdig is (nl. omgekeerd van richting) met de normale situatie?

Methodes (Hoofdstuk 2)

Vestibulo-oculaire reacties werden nauwkeurig gemeten bij alerte, vastgebonden konijnen. Oogbewegingen werden geregistreerd door middel van een sclerale inductie lus in een magnetisch wisselveld. Rotatoire sinusoidale versnellingen in het horizontale vlak werden opgewekt met een torsieschommel (frequentie 0,17 Hz, amplitude 10°). Lineaire sinusoidale versnellingen werden geproduceerd met een parallelschommel (frequentiebereik 0,12 - 0,62 Hz, echter als regel 0,35 Hz; amplitude 20 cm). Beide schommels werden continu in slingering gehouden door een elektromagnetische bekrachtiging tijdens een onderdeel van elke periode. De ogen waren bedekt.

In een derde opstelling was het mogelijk het proefdier gelijktijdig of apart rotatoire vestibulaire en optische prikkels aan te bieden. (Beide met frequentie 0,35 Hz en amplitude 1°). De combinatie kon in normale, harmonische samenstelling worden aangeboden (konijn beweegt, ogen zijn open, visuele omgeving staat stil) dan wel in konflikterende samenstelling (konijn beweegt 1° naar rechts, visuele omgeving beweegt tegelijk 2° naar rechts, dat wil zeggen 1° naar rechts ten opzichte van het konijn).

Alle prikkelingen werden in principe 24 uur continu toegediend. Bij de gekombineerde prikkeling werd continu vestibulair alleen dan wel vestibulair en optisch konflikterend geprikkeld, waarbij elk half uur kortdurend het effect van de drie andere prikkels werd getest.

Van de oogbewegingen werden amplitude en faserelaties (beide in graden) ten opzichte van de prikkel gemeten. De amplitude werd omgerekend in een gain. Voor de torsieschommel was gain gedefinieerd als amplitude oogbeweging/amplitude schommelbeweging, voor de parallelschommel als amplitude oogbeweging/amplitude draaiing lineaire

resultante. (De resultante is samengesteld uit de versnellingen van zwaartekracht en parallelschommel.)

Parallelschommel (Hoofdstuk 3)

Acht konijnen werden 24 uur kontinu transversaal geschommeld. Twee verschijnselen deden zich konsekvent voor:

(1) De amplitude van de (vertikale) oogbewegingen nam vooral in de eerste 10 - 30 minuten sterk af. De gain bedroeg gemiddeld in de eerste ogenblikken 0,22, na 9 minuten 0,13, na 90 minuten 0,08. Na deze anderhalf uur trad gemiddeld (doch niet in alle gevallen) een geleidelijk herstel op. Na 24 uur bedroeg de gain gemiddeld 0,18.

(2) Een aanvankelijke fase-achterstand (gemiddeld 59°) werd geleidelijk steeds kleiner en was na gemiddeld drie en een half uur 0° , waarna langzamerhand een fasevoorlopen optrad, dat na tien en een half uur gemiddeld 31° bedroeg en hierna konstant bleef (totale verschuiving 90°).

In vier experimenten werd het effect van schommelen bij andere frekwenties (gebied 0,12 - 0,62 Hz) kortdurend getest voor en na kontinu schommelen bij 0,35 Hz. De veranderingen in fase en gain bleken voor het hele geteste frekwentiegebied aanwezig te zijn en dus niet specifiek te zijn voor de continue prikkel. Kortdurende na-effecten in de vorm van sinusoidale oogbewegingen na stoppen van de schommel werden in de helft van de experimenten gezien. Een konsekvent verband tussen voorkomen van na-effect en de graad van response afname was niet aanwezig. De veranderingen in fase en gain bleken na 4-6 uur rust nog grotendeels aanwezig te zijn.

Torsieschommel (Hoofdstuk 4)

Tijdens 24 uur kontinu torsieschommelen (0,35 Hz, 10°) van 7 konijnen werden zeer weinig veranderingen in de (horizontale) oogbewegingen gezien. De gain nam gemiddeld in de eerste 20 minuten toe van 0,24 tot 0,32. Na 11 uur bedroeg de gain gemiddeld 0,37, na 24 uur 0,22. Het oog vertoonde een geringe fasevoorsprong (ongeveer 15°) welke tijdens 24 uur behoudens enkele fluktuaties ongewijzigd bleef. Na-effecten (min of meer sinusoidale oogbewegingen) werden na het stoppen van de schommel in alle gevallen gezien, de frekwentie en amplitude waren echter zeer verschillend van die van de continue bewegingsprikkel.

Gekombineerde optische en labyrintaire prikkelingen (Hoofdstuk 5)

Algemeen. Bij het begin van de experimenten was in alle gevallen de optokinetische gain hoger dan de cristo-oculaire. Werden beide prikkels harmonisch gekombineerd dan was de totale gain hoger dan de optokinetische. Werden beide in konflikt gegeven, dan werden de reacties toch overheerst door het optokinetische systeem, doch de konfliktgain was lager dan de optokinetische gain. Uiteraard gelden deze uitkomsten slechts voor het gebruikte bewegingspatroon (0,17 Hz, 1^o) en proefdier.

Kontinue vestibulaire prikkeling. De vestibulaire gain bedroeg bij vijf konijnen gemiddeld bij aanvang 0,25 en na 24 uur 0,36. Gedurende een nachtelijke 12 uren periode was de gain verhoogd tot ca. 0,45 hetgeen op een circadisch effect duidt. Een response afname was er dus niet. Een aanvankelijke fasevoorsprong van 30^o ging in de loop van enkele uren geleidelijk over in een fase-achterstand (5-8^o).

De andere drie prikkelsituaties bestonden elk slechts 1 minuut per 30 minuten. De optokinetische gain was aanvankelijk ca. 0,50 en liep in de loop van 15 uur op tot ca. 0,80. De verbetering van de optokinetische gain werd weerspiegeld in een verbetering van de harmonische gain (van 0,60 tot 0,82) en de konfliktgain (van 0,040 tot 0,80). Overige reactieveranderingen deden zich niet voor.

Kontinue konflikterende prikkeling. De gain in de konfliktsituatie bedroeg aanvankelijk bij vijf konijnen gemiddeld 0,29, om geleidelijk op te lopen tot 0,70 na 24 uur. De andere prikkelsituaties (elk bestaande gedurende 1 min/30 min.) gedroegen zich als volgt: De optokinetische gain nam toe van aanvankelijk 0,44 tot 0,65 na 3½ uur en 0,75 na 24 uur. De harmonische gain steeg parallel hieraan van 0,51 tot 0,70. De vestibulaire gain was aanvankelijk 0,27 en na 24 uur 0,40. De faseverhoudingen veranderden in geen enkele situatie. Enige modifikatie van de vestibulaire reacties tengevolge van de continue konflikterende optische informatie deed zich niet voor.

Konklusies

1. De oogbewegingen tengevolge van sinusoidale lineaire versnelingen vertonen een aanzienlijke habituatie in de eerste 10 - 30 minuten. Deze habituatie wordt in de loop van 24 uur vaak weer grotendeels te niet gedaan. Een aanvankelijke fase-achterstand van de oogbeweging gaat in de loop van uren over in een fasevoorsprong. Dit effect is na

6 uur rust nog grotendeel aanwezig.

2. De oogbewegingen tengevolge van sinusoidale rotatoire versnelingen vertoonden in onze proefopzet gedurende 24 uur geen habituatie, en ook geen modifikatie tengevolge van een abnormale visuele input.

3. Optokinetische oogbewegingen vertoonden in de loop van het experiment een duidelijke response toename en nooit een habituatie.

4. De resultaten in hun samenhang maken het onwaarschijnlijk dat de gevonden effecten op aspecifieke wijze verklaard kunnen worden uit factoren als stress, vermoeidheid, of nawerking van anethetica.

SUMMARY

Introduction (Chapter 1)

A response decline of vestibulo-ocular reflexes after long or repeated vestibular stimulation has often been described in the literature. Usually, the stimulus consisted of a long lasting rotation in a similar direction or of a caloric stimulus. Such stimuli cause a long lasting cupular deflection in the same direction and are rather unphysiological. The effect of a long lasting oscillatory rotation of moderate intensity, in which cupular deflection continually changes, has been hardly investigated. In view of the functional role of cristo-ocular reflexes in the stabilization of the retinal image, a response decline (often called "habituation") seems somewhat paradoxical at first sight.

The effect of long lasting stimulation of the otolith organs (utricle and saccule) with sinusoidal linear accelerations upon maculo-ocular reflexes appears not to have been investigated at all.

Furthermore, little is known about the possible role of visual information (optokinetic reflexes) in modifications of vestibulo-ocular reflexes.

In this thesis, two questions have been experimentally investigated:

1. What changes (if any) do occur in cristo-ocular and maculo-ocular reactions during long lasting (e.g. 24 hour) sinusoidal rotatory or linear accelerations?
2. Normally, cristo-ocular and optokinetic systems interact in a

harmonic sense and both systems complement each other. Is it possible to modify cirso-ocular reflexes by offering for many hours a conflicting combination of vestibular and optic information, e.g. by inverting the direction of the optic information with respect to the normal situation?

Methods (Chapter 2)

Vestibulo-ocular reactions were accurately measured in alert, restrained rabbits. Eye movements were recorded with a scleral coil in an a.c. magnetic field. Rotatory sinusoidal accelerations in the horizontal plane were generated by a torsion swing (frequency 0.17 Hz, amplitude 10°). Linear sinusoidal accelerations were generated by a parallel swing (frequency range 0.12 - 0.62 Hz, but usually 0.35 Hz; amplitude 20 cm). Both swings were kept in continuous, undamped oscillation by brief electromagnetic impulses in each swinging period. The eyes were covered.

In a third apparatus, the animal could be subjected to vestibular as well as optic rotatory stimuli (both 0.17 Hz, amplitude 1°), either apart or combined. The combination was either normal (harmonic): rabbit moving, eyes open, visual surroundings earth-fixed, or in conflict: rabbit and visual surroundings move in the same direction, but the surround moves twice as fast as the rabbit. The latter situation amounts for the subject on the moving platform to an inversion of the direction of the optical movement information. In this apparatus, rabbits were subjected continuously (24 hour) to vestibular stimulation alone or conflicting vestibular and optic stimulation in combination. Every half hour, the reactions to the other three types of stimulation (optokinetic, harmonic, conflict and optokinetic, vestibular, harmonic respectively) were briefly tested. As a rule, stimulation was continued for 24 hours.

Amplitude and phase relation of eye movements were measured, both in degrees. From the amplitude, gain was derived as a measure of the ratio output : input. For the torsion swing, gain was defined as the ratio amplitude eye movement/amplitude swing movement. For the parallel swing, gain is equal to amplitude eye movement/amplitude rotation of the linear vector. The linear vector is calculated as the vector sum of gravity (g) and the horizontal acceleration of the swing.

Parallel swing (Chapter 3)

Eight rabbits were subjected to continuous transversal oscillation during 24 hours.

Two changes consistently occurred:

(1) The amplitude of the resulting vertical eye movements decreased markedly during the first 10 - 30 minutes of oscillation. The average gain was 0.22 in the first moments, 0.13 after 9 minutes, 0.08 after 90 minutes. After 90 minutes a very gradual recovery of gain was often seen (but not in all cases). After 24 hours, the average gain was 0.18.

(2) An initial phase lag (average 59°) gradually diminished to 0° after $3\frac{1}{2}$ hours, after which a phase lead occurred. This grew to 31° after $10\frac{1}{2}$ hours and was steady thereafter. (Total shift 90° .)

In four animals the ocular response to other swing frequencies (range 0.12 - 0.62 Hz) was briefly tested before and after continuous swinging at 0.35 Hz. The usual changes in gain and phase appeared to be generalized over the whole frequency range tested, thus they were not specific for the continuous stimulus.

Brief after-effects (approximately sinusoidal eye movements after arrest of the swing) were seen in half of the animals. A relation between the occurrence of such after-effects and the degree of habituation was not obvious.

The changes described above were still present to a great extent after a resting period of 4-6 hours.

Torsion swing (Chapter 4)

Seven rabbits were subjected to continuous rotatory oscillation (0.17 Hz, 10°) during 24 hours. Very few systematic change was seen and certainly no habituation. During the first 20 minutes average gain increased from 0.24 to 0.32. After 11 hours the average gain was 0.37, after 24 hours 0.22. The eye moved with a small phase lead (about 15°) which was maintained during the whole experiment. After-effects (spontaneous "sinusoidal" eye movements) were seen in all animals after arrest of the swing movement. Amplitude and frequency of these after-effects were quite different from the continuous stimulus.

Combined optical and vestibular stimuli (Chapter 5)

General. At the start of the experiment, optokinetic gain was always higher than cristo-ocular gain. During harmonic combination of both stimuli, the total (harmonic) gain was higher than the optokinetic gain. With conflicting stimulation, reactions were still dominated by the optokinetic system, but conflict gain was below optokinetic gain. Naturally, these results may not be generalized beyond the present experimental situation.

Continuous vestibular stimulation. In the beginning of the experiment, the average cristo-ocular gain of 5 rabbits was 0.25; after 24 hours it was 0.36. In a nightly period of about 12 hours gain was increased to 0.45, which indicated a circadian effect. No habituation was manifest. An initial phase-lead of 30° gradually changed in a few hours into a phase-lag of $5-8^{\circ}$. The other 3 test situations existed only each for 1 minute per 30 minutes. Optokinetic gain was initially about 0.50 and increased to about 0.80 in 15 hours. This was reflected in an improvement of harmonic gain (from 0.60 to 0.82) and conflict gain (from 0.40 to 0.80). Other changes were not seen.

Continuous conflicting stimulation. Initially, the average gain of 5 rabbits in the conflict situation was 0.29. In the course of 24 hours this increased gradually to 0.70. The other 3 situations were tested each during 1 minute on every 30 minutes. Optokinetic gain increased from 0.44 to 0.65 after $3\frac{1}{2}$ hours and 0.75 after 24 hours. Cristo-ocular gain was 0.27 in the beginning and 0.40 after 24 hours. No habituation was seen, nor any change in phase relations. Also in the other test situations phase relations were practically constant.

Conclusions

1. Eye movements of the rabbit elicited by sinusoidal linear acceleration markedly habituate in the first 10 - 30 minutes of stimulation, If stimulation is continued for 24 hours the habituation often (but not always) gradually wears oof. An initial phase lag of eye movements changes within a few hours into a phase lead. This change is still present after a resting period of 4-6 hours.

2. Compensatory cristo-ocular eye movements evoked by sinusoidal

yaw movements on the torsion swing do not habituate during 24 hours continuous movement, neither are they modified by a conflicting visual input during 24 hours.

3. Optokinetic compensatory eye movements improved during continuous stimulation and never habituated.

4. The results as a whole indicate that an unspecific genesis of the results due to stress, fatigue or after-effects of anaesthesia is highly improbable.

LITERATUURLIJST

- ABELS, H. (1906): Ueber Nacheempfindungen im Gebiete des kinästhetischen und statischen Sinnes. Ein Beitrag zur Lehre vom Bewegungsschwindel (Drehschwindel). Z. f. Psych. und Physiol. d. Sinnesorg. 43, 268-289 en 374-422.
- ASCHAN, G. (1954): Response to rotatory stimuli in fighter pilots. Acta oto-laryng. Suppl. 116, 24-31.
- ASCHAN, G. (1967): Habituation to repeated rotatory stimuli (cupulometry) and the effect of antinausea drug and alcohol on the results. Acta oto-laryng. 64, 95-106.
- BAARSMA, E.A. (1973): Vestibulo-oculaire reflexen bij het konijn. Proefschrift, Rotterdam.
- BÁRÁNY, R. (1907): Physiologie und Pathologie des Bogengangsapparates beim menschen. Franz Deuticke, Leipzig-Wien.
- BÉKESY, G. von (1966): Pressure and shearing forces as stimuli of labyrinthine epithelium. Arch. Otolaryng. 84, 122-130.
- BOER, E. de, CARELS, J. & PHILIPSZON, A.J. (1963): The torsion swing. A simple rotation test. Acta oto-laryng. 56, 457-460.
- BRAAK, J.W.G. ter (1936): Kann der Bogengangsapparat druch geradlinige Beschleunigung gereitzt werden? Pflügers Arch. 238, 327-332.

- COLLEWIJN, H. (1969): Optokinetic eye movements in the rabbit: input-output relations. *Vision Res.* 9, 117-132.
- COLLEWIJN, H. (1971): The optokinetic system of the rabbit. *Doc. Ophthalmol.* 30, 205-226.
- COLLEWIJN, H. (1972): An analog model of the rabbit's optokinetic system. *Brain Res.* 36, 71-88.
- COLLINS, W.E. (1962): Effects of mental set upon vestibular nystagmus. *J. exp. Psychol.* 63, 191-197.
- COLLINS, W.E. (1965): Effect of "double irrigations" on the caloric nystagmus of the cat. *Acta oto-laryng.* 59, 45-54.
- COLLINS, W.E. & GUEDRY, F.E. (1962): Arousal effects and nystagmus during prolonged constant angular accelerations. *Acta oto-laryng.* 54, 349-362.
- CORREIA, M.J. & GUEDRY, F.E. (1964): Phase relations between sinusoidal ocular displacement and parallel swing displacement in normal and labyrinthine-defective subjects. BuMed. Project MR005. 13-6001 Subtask 1, Report No. 92 and NASA order No. R-93 Pensacola, Fla.: Naval School of Aviation Medicine.
- CRAMPTON, G.H. (1962a): Directional imbalance of vestibular nystagmus in cat following repeated unidirectional angular acceleration. *Acta oto-laryng.* 55, 41-48.
- CRAMPTON, G.H. (1962b): Effects of visual experience on vestibular nystagmus habituation in the cat. *Acta oto-laryng.* 55, 516-526.
- CRAMPTON, G.H. (1964): Habituation of ocular nystagmus of vestibular origin. In: *The Oculomotor System*. Ed. Bender, M.B. pp. 332-365. Hoeber - Harper & Row, New York.
- CRAMPTON, G.H. & SCHWAM, W.J. (1961): Effects of arousal reaction on nystagmus habituation in the cat. *Am. J. Physiol.* 200, 29-33.
- DODGE, R. (1923): Habituation to rotation. *J. exp. Psychol.* 6, 1-36.
- DOHLMAN, G.F. (1960): Histochemical studies of vestibular mechanisms. In: *Neural Mechanism of the Auditory and Vestibular Systems*. Eds. Rasmussen, G.L. & Windle, W.F. pp. 258-275. Charles C. Thomas, Springfield (Ill.).

- DOHLMAN, G.F., FARKASHIDY, J. & SALONNA, F. (1958): Centrifugal nerve-fibers to the sensory epithelium of the vestibular labyrinth. *J. Laryng. Otol.* 72, 984-991.
- DUNLAP, K. (1925): Adaptation of nystagmus to repeated caloric stimulation in rabbits. *J. comp. Psychol.* 5, 485-493.
- DUNLAP, K. & DORCUS, R.M. (1926): The effect of rate of retardation on post-rotation nystagmus. *J. comp. Psychol.* 6, 329.
- EGMOND, A.A.J. van, JONGKEES, L.B.W. & GROEN, J.J. (1943): Quantitatief onderzoek over de geldigheid van de opvatting van Mach-Breuer-Steinhausen betreffende de cupulabeweging in het binnenoor van de mensch. *Ned. T. Geneesk.* 87, 1793-1795.
- EGMOND, A.A.J. van, GROEN, J.J. & JONGKEES, L.B.W. (1948): The turning test with small regulable stimuli. *J. Laryng. Otol.* 62, 63-69.
- EGMOND, A.A.J. van, GROEN, J.J. & JONGKEES, L.B.W. (1949): The mechanics of the semicircular canals. *J. Physiol. (London)* 110, 1-17.
- EGMOND, A.A.J. van, GROEN, J.J. & JONGKEES, L.B.W. (1952): The function of vestibular organ. Karger, Basel.
- FEARING, F. (1940): The retention of the effects of repeated elicitation of the post-rotational nystagmus in pigeons. I. The retention of the effects of "massed" stimulation. *J. comp. Psychol.* 30, 31-40.
- FEARING, F. (1941): The retention of the effects of repeated elicitation of the post-rotational nystagmus in pigeons. II. The retention of the effects of "distributed" stimulation. *J. comp. Psychol.* 31, 47-56.
- FERNANDEZ, C. & GOLDBERG, J.M. (1971): Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *J. Neurophysiol.* 34, 661-675.
- FERNANDEZ, C. & RIESCO-MACCLURE, J.S. (1963): Studies on habituation of vestibular reflexes. V. The optokinetic nystagmus. *Ann. Otol.* 72, 336-345.

- FERNANDEZ, C., GOLDBERG, J.M. & ABEND, W.K. (1972): Response to static tilts of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. *J. Neurophysiol.* 35, 978-997.
- FESTEN, H. (1971): *Patrooncentrum. Proefschrift, Utrecht.*
- GACEK, R.R. (1960): Efferent component of the vestibular nerve. In: *Neural Mechanisms of the Auditory and Vestibular Systems.* Eds. Rasmussen, G.L. and Windle, W.F. pp. 276-284. Charles C. Thomas. Springfield (Ill.)
- GACEK, R.R. (1966): The vestibular efferent pathways. In: *The Vestibular System and its Diseases.* Ed. Wolfson, R.J. University of Pennsylvania Press.
- GACEK, R.R. (1968): The innervation of the vestibular labyrinth. *Ann. Otol., Rhinol., Laryng.* 77, 676-685.
- GACEK, R.R., NOMURAM Y. & BALOGH, K. (1965): Acetylcholinesterase activity in the efferent fibers of the stato-acoustic nerve. *Acta oto-laryng.* 59, 541-553.
- GERRITSEN, B.G. (1970): De invloed van anesthetica op het elektroretinogram en de corticale responsies van het konijn. *Proefschrift, Rotterdam.*
- GLEISNER, L., & HENRIKSSON, N.G. (1963): Efferent and afferent activity pattern in the vestibular nerve of the frog. *Acta oto-laryng. Suppl.* 192, 90-103.
- GOETMAKERS, R. (1968): *Adaptatie van het evenwichtsorgaan. Proefschrift, Utrecht.*
- GOLDBERG, J.M. & FERNANDEZ, C. (1971): Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *J. Neurophysiol.* 34, 635-660.
- GONSHOR, A. & JONES, G.M. (1973): Changes of human vestibulo-ocular response induced by vision-reversal during head rotation. *J. Physiol.* 234, 102P-103P.
- GRIFFITH, C.R. (1920a): The organic effects of repeated bodily rotation. *J. exp. Psychol.* 3, 15.

- GRIFFITH, C.R. (1920b): The effect upon the white rat of continued bodily rotation. *Amer. Nat.* 54, 524-534.
- GROEN, J.J. (1957): Adaptation. *Pract. oto-rhino-laryng.* 19, 524-530.
- GROEN, J.J. (1963): Postnatal changes in vestibular reactions. *Acta oto-laryng.* 56, 390-397.
- GROEN, J.J. (1966): Central regulation of the vestibular system. *Acta oto-laryng.* 59, 211-218.
- GUEDRY, F.E. (1965): Psychophysiological studies of vestibular function. *Contributions to sensory physiology*. Vol. 1, Ed. Neff, W.D. pp. 63-135. Acad. Press, New York.
- GUEDRY, F.E. & COLLINS, W.E. (1968): Duration of angular acceleration and ocular nystagmus from cat and man. II. Responses from the lateral canals to varied stimulus durations. *Acta oto-laryng.* 65, 257-269.
- GUEDRY, F.E. & LAUVER, L.S. (1961): Vestibular reactions during prolonged constant angular acceleration. *J. appl. Physiol.* 16, 215-220.
- HALLPIKE, C.S. & HOOD, J.D. (1953): Fatigue and adaptation of the cupular mechanism of the human horizontal semicircular canal: an experimental investigation. *Proc. R. Soc. B.* 141, 542-561.
- HALSTEAD, W., YACORZYNSKY, G. & FEARING, F. (1937): Further evidence of cerebellar influence in the habituation of after-nystagmus in pigeons. *Amer. J. Physiol.* 120, 350-355.
- HENRIKSSON, N.G., KOHUT, R. & FERNANDEZ, C. (1961): Studies on habituation of vestibular reflexes. I. Effect of repetitive caloric test. *Acta oto-laryng.* 53, 333-349.
- HERNANDEZ-PEON, R. & BRUST-CARMONA, H. (1961): Functional role of subcortical structures in habituation and conditioning. In: *Brain Mechanisms and Learning*. Ed. De la Fresnaye, J.F. pp. 393-412. Charles C. Thomas, Springfield (Ill.).
- HOOD, J.D. & PFALTZ, C.R. (1954): Observations upon the effects of repeated stimulation upon rotational and caloric nystagmus. *J. Physiol.* 124, 130-144.

- JONES, G.M. & MILSUM, J.M. (1969): Neural response of the vestibular system to translational acceleration. Conference on Systems Analysis Approach to Neurophysiological Problems. Brainerd, Minnesota, pp. 9-20.
- JONGKEES, L.B.W. (1969): Physiologie und Pathologie des Vestibularorganes. Arch. klin. exp. Phr.- Nas.- u. Kehlkopfheilk. 194, 1-110.
- JONGKEES, L.B.W., & GROEN, J.J. (1946): The nature of the vestibular stimulus. J. Laryng. Otol. 61, 259.
- JONGKEES, L.B.W., PHILIPSOON, A.J. (1960): Some nystagmographical methods for the investigation of the effect of drugs upon the labyrinth. Acta physiol. pharmacol. neerl. 9, 240-275.
- KATE, J.H. ten (1969): The oculo-vestibular reflex of the growing pike. Proefschrift, Groningen.
- KORNHUBER, H. (1966): Physiologie und Klinik des zentralvestibulären Systems. In: Hals-, Nasen-, Ohrenheilk. III, 3 pp. 2150-2351. Eds. Berendes, J., Link, R. en Zöllner, F. Thieme, Stuttgart.
- LEIDLER, R. (1914): Experimentelle Untersuchungen über das Endigungsgebiet des Nervus vestibularis. 2. Mitteilung. Arb. Neurol Inst. Univ. Wien 21, 151-212.
- LIDVALL, H.F. (1961a): Vertigo and nystagmus responses to caloric stimuli repeated at short intervals. Acta oto-laryng. 53, 33-44.
- LIDVALL, H.F. (1961b): Vertigo and nystagmus responses to caloric stimuli repeated at short and long intervals. Acta oto-laryng. 53, 507-518.
- LINDEMAN, H.H. (1969): Studies on the morphology of the sensory regions of the vestibular apparatus. Ergeb. Anat. Entwickl. Gesch. 42, 1-113.
- LOE, P.R., TOMKO, D.L. & WERNER, G. (1973): The neural signal of angular head position in primary afferent vestibular nerve axons. J. Physiol. (London) 230, 29-50.
- LORENTE DE NO, R. (1933): Anatomy of the VIII nerve: The central projection of the nerve endings of the internal ear. Laryngosc. 43, 1-38.

- MALCOLM, R. & JONES, G.M. (1970): A quantitative study of vestibular adaptation in humans. *Acta oto-laryng.* 70, 126-135.
- McCABE, B.F. (1960): Vestibular suppression in figure skaters. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. a. Otolaryng.* 64, 264-268.
- McCABE, B.F. & GILLINGHAM, K. (1964): The mechanism of vestibular suppression. *Trans. Am. Otol. Soc.* 52, 226-238.
- MEIRY, J.L. (1966): The vestibular system and human dynamic space orientation. NASA Report CR-628, Washington D.C.
- MIYOSHI, T., PFALTZ, C.R. & PIFFKO, P. (1973): Effect of repetitive optokinetic stimulation upon optokinetic and vestibular responses. *Acta oto-laryng.* 75, 259-265.
- MONEY, K.E. (1970): Motion sickness. *Physiol. Reviews*, 50, 1-39.
- MONNIER, M., BELIN, I. & POLC, P. (1970): Facilitation, inhibition and habituation of the vestibular responses. *Adv. Oto-Rhino-Laryng.* 17, 28-55.
- MONTANDON, A., HUGUENIN, S. & ROHR, A. (1970): Vestibular habituation: Experimental ENG results. *Adv. Oto-Rhino-Laryng.* 17, 129-135.
- MOWRER, O.H. (1934): The modification of vestibular nystagmus by means of repeated elicitation. *Comp. Psychol. Monogr.* 9, 1-48.
- MOWRER, O.H. (1935): The nystagmic response of the pigeons to constant angular acceleration at liminal and supraliminal intensities. *J. comp. Psychol.* 19, 177-193.
- OMAN, C.M. & YOUNG, L.R. (1972): The physiological range of pressure difference and cupula deflections in the human semicircular canal. *Acta oto-laryng.* 74, 324-331.
- OOSTERVELD, W.J. (1970): The parallel swing. *Arch. Otolaryng.* 91, 154-157.
- PETROFF, A.E. (1955): An experimental investigation of the origin of efferent fiber projections to the vestibular neuro-epithelium. *Anat. Rec.* 121, 352.
- PFALTZ, C.R. & ARX, J. von (1967): Zur Wirkung wiederholten thermischen und rotatorischen Reize auf das normal vestibuläre Endorgan. *Acta oto-laryng.* 63, 191-207.

- POZERSKI, E. (1921): Appareil pour l'etude de l'influence des oscillations rythmiques sur les animaux de laboratoire. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 85, 702-704.
- RASMUSSEN, G.L. & GACEK, R.R. (1958): Concerning the question of an efferent fiber component of the vestibular nerve of the cat. *Anat. Res.* 130, 361.
- ROBINSON, D.A. (1963): A method of measuring eye movements using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans. Bio-Med. Electron.* 10, 137-145.
- ROSSI, G. & CORTESINA, G. (1963): Research on the efferent innervation of the inner ear. *J. Laryng. Otol.* 77, 202-233.
- ROSSI, G. & CORTESINA, G. (1965a): The "efferent cochlear and vestibular system" in *Lepus cuniculus* L. *Acta Anat.* 60, 362-381.
- ROSSI, G. & CORTESINA, G. (1965b): The efferent innervation of the inner ear. A historical - bibliographical survey. *Laryngosc.* 75, 212-235.
- RUPERT, A., MOUSHEGIAN, G. & GALAMBOS, R. (1962): Microelectrode studies of primary vestibular neurons in cat. *Exp. Neurol.* 5, 100. 109.
- RUYS, C. (1945): Over rotatoire oogdeviaties opgewekt door de centrifugaalkracht. *Proefschrift, Leiden.*
- SALA, O. (1965): The efferent vestibular system. *Electrophysiological research. Acta oto-laryng. Suppl.* 197, 1-34.
- SALA, O. (1966): Vestibular efferent system. *Acta oto-laryng.* 59, 329-337.
- SCHMIDT, R.S- (1963): Frog labyrinthine efferent impulses. *Acta oto-laryng.* 56, 51-64.
- SCHOLTZ, H.J. (1972): Kompensatorische Augenbewegungen auf der parallel-schwingenden Horizontalschaukel bei Gesunden und Vestibulariskranken. *Z. Laryng. Rhinol.* 51, 46-57.
- SINGLETON, G.T. (1967): Relationships of the cerebellar nodulus to vestibular function: A study of the effects of nodulectomy on habituation. *Laryngosc.* 77, 1579-1620.

- SMITH, C.A. (1956): Microscopic structure of the utricle. *Ann. Otol.* 65, 450-469.
- STEINHAUSEN, W. (1931): Über den Nachweis der Bewegung der Cupula in der intakten Bogengangsampeulle des Labyrinthes bei der natürlichen rotatorischen und calorischen Reizung. *Pflügers Arch.* 228, 322-328.
- THORPE, W.H. (1950): The concepts of learning and their relation to those of instinct. In: *Physiological Mechanisms of Animal Behaviour*. Eds.: Danielli, J.F. & Brown, R. *Symp. Soc. exp. Biol.* 4, 387-408. Cambridge University Press.
- TRINCKER, D. (1965): Physiologie des Gleichgewichtsorgans. In: *Hals-, Nasen-, Ohrenheilk.* III, 3, Eds. Berendes, J., Link, R. & Zöllner, F. pp. 311-361. Thieme, Stuttgart.
- VIDAL, J., JEANNEROD, M., LIFSCHITZ, W., LEVITHAN, H. ROSENBERG, J. & SEGUNDO, J.P. (1971): Static and dynamic properties of gravity-sensitive receptors in the cat vestibular system. *Kybernetik*, 9, 205-215.
- WENDT, G.R. (1952): Vestibular functions. In: *Handbook of experimental psychology*. Ed. Stevens, S.S. pp. 1191-1223. Wiley, New York.
- WERSÄLL, J. (1956): Studies on the structure and innervation of the sensory epithelium of the cristae ampullares in the guinea pig. *Acta oto-laryng. Suppl.* 126, 1-85.
- WIT, G. de (1953): Seasickness (motion sickness). A labyrinthological study. *Acta oto-laryng. Suppl.* 108, 1-56.
- YOUNG, L.R. & OMAN, C.M. (1969): Model of vestibular adaptation to horizontal rotation. *Aerosp. Med.* 40, 1076-1080.

CURRICULUM VITAE

H.J. Kleinschmidt werd op 14 februari 1941 te Langsa, Indonesië, geboren. Na behalen van het H.B.S.-b diploma, aan het 1^e Chr. Lyceum te Zeist, ving hij in 1963 de studie in de geneeskunde aan te Utrecht. In 1971 werd het artsexamen afgelegd waarna hij in dienst trad van de afdeling Fysiologie I van de Medische Faculteit Rotterdam (hoofd: Prof. dr. M.W. van Hof). Op deze afdeling verrichtte hij, onder leiding van Dr. H. Collewijn het in dit proefschrift beschreven onderzoek. Sinds 1 september 1972 is hij werkzaam op de Heelkundige afdeling (hoofd: Dr. G.A.A. Olthuis) van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam.

