

Leids KNOOPpunt

Rede uitgesproken door

Prof. dr ir Johan H.M. Frijs

bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Keel-, Neus- en Oorheelkunde
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 17 februari 2006

Mijnheer de Rector Magnificus,

zeer gewaardeerde toehoorders,

Zoals mijn voorganger en opleider, prof. Jan Grote, regelmatig placht te zeggen, is de Keel-, Neus- en Oorheelkunde, die vaak gerekend wordt tot de “kleine vakken” binnen de geneeskunde, juist een groot vak. Een vak waarin vele aspecten, niet alleen van de geneeskunde en geneeskunst, maar ook van bijvoorbeeld de fysica en de sociale wetenschappen samenkomen.

Het vak, dat in het Nederlandse spraakgebruik vaak KNO wordt genoemd, valt uiteen in drie anatomisch gedefinieerde en op velerlei wijzen met elkaar samenhangende delen. Het eerste deel wordt gevormd door mond en keel, inclusief het strottenhoofd en de hals, gebieden waarop bijvoorbeeld ook kaakchirurgen, algemeen chirurgen en logopedisten actief zijn. Dit multidisciplinaire karakter kenmerkt vele onderdelen van het vak, zoals ik ook later tijdens deze oratie zal illustreren. Het tweede deelgebied, de rhinologie, bestrijkt de neus en de neusbijholten. Hier werken KNO-artsen niet alleen samen met andere snijdende specialisten, zoals plastisch chirurgen en oogartsen, maar ook met meer beschouwende specialisten, zoals longartsen en allergologen. Het derde en laatste deelgebied, de otologie of oorheelkunde heeft, zoals zal blijken, mijn bijzondere belangstelling. Het oor is een zo fijnzinnig orgaan, dat zelfs de fijnste microchirurgie te grof kan blijken en naar andere technische of biologische mogelijkheden moet worden gezocht om de functie te herstellen. Het is een deelgebied waarbinnen niet alleen samenwerking met neurochirurgen en neuroradiologen aan de orde van de dag is, maar ook met audiologen, die als gespecialiseerde klinisch fysici op hun beurt weer ingebed zijn in multidisciplinaire audiologische centra.

Het is daarmee duidelijk dat de KNO een waar knooppunt is in de derde betekenis die de dikke Van Dale geeft: *punt waar verschillende delen van een constructie elkaar ontmoeten*¹. In deze oratie met de titel “Leids KNOOPpunt” wil ik dan ook dit woord als sleutelwoord gebruiken, niet alleen in de letterlijke betekenis, maar vooral ook als acroniem voor de begrippen die ik centraal wil stellen bij de officiële aanvaarding van mijn ambt als hoogleraar Keel-, Neus- en Oorheelkunde aan de Universiteit Leiden. Deze begrippen, die als het ware de delen van de academische constructie vormen en die elkaar zullen blijven ontmoeten, zijn achtereenvolgens: de **KNO** (met een *K*), de **Natuurkunde** (met een *N*, ook wel Fysica genoemd), het wetenschappelijk **Onderzoek**, **Onderwijs** en **Opleiding** in de ruimste zin van het woord (met *O*'s) en last but not least de **Patiëntenzorg** (met een *P*), daar waar het in de geneeskunde allemaal om begonnen is.

Gehoer en communicatie

Wat de KNO voor mij niet alleen een groot, maar ook een groots vak maakt, is dat het het medische specialisme is dat zich bezighoudt met de belangrijkste organen betrokken bij de communicatie tussen mensen. Het is dan ook niet voor niets dat onze afdeling in het derde jaar van de studie geneeskunde het keuzeblok Gehoor en Communicatie verzorgt. In dat keuzeblok komt onder andere aan de orde, hoe spraak tot stand komt. Door trilling van de stemplooiën in de larynx (het strottenhoofd) wordt een basisgeluid geproduceerd, waarmee klanken worden gevormd. Dit gebeurt met het zogenaamde aanzetstuk, bestaande uit mond, keel, neus- en neusbijholten. Maar een nog veel belangrijker onderwerp van het keuzeblok is, hoe dramatisch de consequenties zijn, als iemand bijvoorbeeld na een laryngectomie in verband met kanker van het strottenhoofd, deze communicatiemogelijkheid ontnomen moet worden.

Waar stem, spraak en taal beschouwd kunnen worden als zendmodaliteiten in de communicatie, vormt ons auditieve systeem de ontvangende zijde van de communicatieketen. Het geluid, dat in fysische zin niets anders is dan een longitudinale golf, die zich met een snelheid van 340 m/s door de lucht voortplant, wordt eerst opgevangen door het buitenoor, bestaande uit de oorschelp en de gehoorgang. Aan het einde hiervan bevindt zich het trommelmvies, een levend vlies, dat verbonden is met de steel van de hamer, het buitenste gehoorbeentje. Het menselijke trommelmvies heeft een 20 maal groter oppervlak dan de voetplaat van de stijgbeugel of stapes, het derde en laatste gehoorbeentje. Samen met de hefboomwerking van de gehoorbeentketen geeft dit de zogenaamde transformatorfunctie van het middenoor, die ertoe leidt dat de luchtrillingen efficiënt omgezet kunnen worden in vloeistoftrillingen in de cochlea. De cochlea wordt ook wel slakkenhuis genoemd, omdat het een steeds smaller wordende opgerolde buis is, die qua vorm sterk aan een slakkenhuis doet denken. Hier bevindt zich het eigenlijke zintuigepitheel, op het basilaire membraan, in het orgaan van Corti. Deze rij binnenste haarcellen zet de trillingen van het basilaire membraan om in elektrische activiteit op de gehoorzenuw, zogenaamde actiepotentialen, die op hun beurt via een aantal tussenstations leiden tot een gehoorsensatie in de hersenschors.²

De cochlea is een fascinerend orgaan, waarvan de precieze werking nog steeds onderwerp van onderzoek van met name fysici is. Het pionierswerk op dit gebied werd verricht door Hermann von Helmholtz in het midden van de 19e eeuw. Deze biofysicus avant la lettre bestudeerde naast de fundamentele natuur- en wiskunde ook de fysiologische aspecten van oog en oor. Hij hield zich bezig met muziektheorie en geluidspceptie en was een groot voorstander van het gebruik van Fourierreeksen in de akoestiek. Met deze wiskundige methode, rond 1805 ontwikkeld door de Franse wiskundige Joseph Fourier, kunnen tijdsignalen uiteengehaald worden in afzonderlijke frequenties,

waarvan het gedrag apart bestudeerd kan worden^{*}. In 1863 formuleerde Von Helmholtz de resonans-theorie van het gehoor in zijn beroemde boek *Die Lehre von den Tonempfindungen als physiologische Grundlage für die Theorie der Musik*³. Hierin postuleerde hij datgene, wat later bekend is geworden als de plaatstheorie voor de toonhoogtewaarneming. Volgens deze theorie functioneert de cochlea als een soort mechanische Fourieranalysator en wordt de waargenomen toonhoogte bepaald door die groep van gehoorzenuwvezels, die het sterkst geprikkeld wordt op basis van de plaats van maximale trilling van het basilaire membraan. Voor hoge tonen ligt dit maximum dicht bij de stapes, ofwel basaal in de cochlea, voor lagere tonen steeds meer naar apicaal, naar de top van de spiraal.

Het beroemde boek *Experiments in Hearing* uit 1960 (dus bijna een eeuw later) van Georg von Békésy⁴ kan beschouwd worden als de twintigste eeuwse tegenhanger van het boek van Von Helmholtz. De uit Hongarije afkomstige natuurkundige Von Békésy ontving in 1961 de Nobelprijs voor Geneeskunde en is daarmee de enige Nobelprijswinnaar op grond van onderzoek aan het auditieve systeem. Met zeer knap uitgevoerde kadaverexperimenten toonde hij aan, dat er een fysiologische basis voor de zojuist beschreven plaatstheorie voor toonhoogteperceptie is. Er bestaat inderdaad een toonhoogteafhankelijkheid van de plaats van het trillingsmaximum, waarbij steeds ongeveer 3 mm van het basilaire membraan één octaaf representeert. De theorie van Von Helmholtz ging uit van simpele resonantie, maar er bleek sprake te zijn van een lopende golf, die zijn maximum amplitude bereikt op een frequentie-afhankelijke plaats. In de experimenten bleek dit tonotopische maximum echter vrij vlak te zijn. Daardoor bleef Von Békésy worstelen met het feit dat hij op grond van zijn experimenten niet de hoge frequentieresolutie kon verklaren.

Inmiddels is de verklaring voor het raadsel van de hoge frequentieresolutie gevonden[†]. Het geheim zit in de actieve bijdrage van de buitenste haarcellen, die contractiele elementen in de cochlea blijken te zijn en de trilling van het hele orgaan van Corti versterken of verzwakken⁶. De zienswijze is nu dat versterking selectief optreedt voor frequenties in de buurt van de karakteristieke frequentie van het betreffende gebied van het basilaire membraan. Deze versterking werkt tot circa 50 dB boven de drempel. Daarboven wordt het systeem passief en gedraagt het zich conform de bevindingen in kadavers van Von Békésy. Dit maakt dat deze zogenaamde cochleaire versterker duidelijk niet-lineair

* Overigens was Von Helmholtz met zijn theorie ook in een ander opzicht zijn tijd ver vooruit, want met de komst van de computer en daarmee van de FFT, de Fast Fourier Transform, is de Fourieranalyse op dit moment dé wijze waarop akoestiek bedreven wordt.

† In de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw kwamen elektrofysiologische meetmethoden voor het vuurgedrag van afzonderlijke gehoorzenuwvezels ter beschikking. Met deze meetmethoden en met luisterproeven werd aangetoond dat het auditieve systeem al op het niveau van de cochlea een grotere gevoeligheid en frequentieselectiviteit heeft dan Von Békésy's mechanische metingen aan menselijke post-mortempreparaten aangaven. Begin jaren tachtig leverden mechanische experimenten bij een levend organisme wél dezelfde resultaten op.

is, waarmee dit model ook reeds lang bekende aspecten van cochleaire niet-lineariteit, zoals het waarnemen van combinatietonen⁷ kan verklaren.[‡]

[‡] Combinatietonen zijn frequentiecomponenten die niet in het ingangssignaal aanwezig zijn en klaarblijkelijk ontstaan ten gevolge van vervorming (niet-lineariteit) in het oor. Sinds ongeveer 20 jaar weten we dat deze frequentiecomponenten ook objectief meetbaar zijn in de vorm van oto-akoestische emissies. Dit zijn geluiden, die door het oor geproduceerd worden en bruikbaar zijn gebleken voor objectieve gehoortesten.

Slechthorendheid

De fijnzinnigheid van het gehoororgaan, en in het bijzonder de actieve mechanismen in de cochlea maken ons oor kwetsbaar voor schadelijke invloeden van buitenaf, zoals lawaai, bepaalde antibiotica en cytostatica. Bovendien is bekend, dat ons gehoor in de loop van ons leven verslechtert, wat presbycusis wordt genoemd. Ook worden meer en meer genetisch bepaalde oorzaken bekend van wat cochleaire of perceptieslechthorendheid wordt genoemd. Daarbij neemt niet alleen de gehoordrempel toe, zoals bij afwijkingen aan de middenoorbeentjes, maar door achteruitgang van de actieve mechanismen (bijvoorbeeld door verlies van buitenste haarcellen) vermindert het frequentiescheidend en tijdsoplossend vermogen van ons oor. Dit resulteert in de bekende klacht: “Ik hóór de mensen wel praten, maar ik verstá ze steeds slechter”. Simpel het geluid versterken, zoals hoortoestellen in principe doen, lost dit probleem niet op. Sterker nog, het verlies aan frequentie-selectiviteit leidt er tevens toe, dat geluiden, als ze eenmaal bovendrempelig zijn, sneller dan bij normaalhorenden in luidheid toenemen en al gauw te luid worden. Dit verschijnsel heet recruitment en heeft als effect, dat bij grote luidheden het spraakverstaan zelfs achteruitgaat, een verschijnsel dat regressie wordt genoemd. Daarom worden in moderne hoortoestellen allerlei technieken toegepast om de luidheid te begrenzen, zonder dat de hiermee samenhangende vervorming het spraakverstaan juist weer verslechtert. Desondanks blijven ook de modernste digitale hoortoestellen hulpmiddelen die slechts deelaspecten van de verloren gehoorfunctie kunnen herstellen.⁸ Zo blijft het spraakverstaan in achtergrondruis voor vele hoortoestelgebruikers nog steeds een probleem.⁹ Hoe goed het u zelf afgaat, kunt u dadelijk ervaren tijdens de receptie! Naast preventie van gehoorschade, waarvoor bijvoorbeeld de Nationale Hoorstichting zich inzet, is wetenschappelijk onderzoek naar betere revalidatiemogelijkheden en signaalverwerkingsmethoden die compenseren voor de verloren gegane fysiologische mechanismen van groot belang. In haar rapport ‘Gehoor voor het gehoor’ uit 2003 heeft ook de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) geconstateerd dat hiervoor structurele financiering nodig is, en voorgesteld een Hoorplatform op te richten ten behoeve van de landelijke prioritering van het onderzoek¹⁰. Dit Hoorplatform is inmiddels in oprichting en ik zal me uit hoofde van mijn lidmaatschap van de wetenschappelijke raad van de Nationale Hoorstichting en als vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde hier actief voor inzetten.

Voor slechthorenden, zeker voor hen die van jongs af aan slechthorend zijn, kan de bemoeilijkte communicatie een onvolledig of zelfs vertekend beeld van de werkelijkheid opleveren. Dit wordt dan zowel veroorzaakt door het niet goed verstaan van wat er gezegd wordt als door het niet goed (kunnen) formuleren van wat men wil uitdrukken. Hoe belangrijk vroege signalering en behandeling van slechthorendheid is, is enige jaren geleden nog eens benadrukt door het onderzoek van Christine Yoshinaga-Itano¹¹. Zij toonde aan dat er een blijvend verschil is in de taal- en spraakontwikkeling tussen kinderen bij wie de slechthorendheid vóór en ná de leeftijd van 6 maanden is ontdekt en gerevalideerd met een hoortoestel. Belangrijk is in dit verband te weten, dat het inmiddels mogelijk is

reeds enkele dagen na de geboorte slechthorendheid op te sporen door middel van oto-akoestische emissies. Dit zijn geluiden die het oor produceert, spontaan of in reactie op aangeboden stimuli, als gevolg van de niet-lineaire eigenschappen van de cochlea, waarover ik eerder sprak¹². In de loop van dit kalenderjaar zal een screeningsprogramma gebaseerd op dergelijke oto-akoestische emissies in heel Nederland geïmplementeerd zijn, waarbij de hoortest tegelijkertijd met de hieplrik, in de eerste week na de geboorte uitgevoerd wordt.¹³ Naar verwachting zal hiermee 99% van alle pasgeborenen in Nederland worden bereikt.

Doofheid

Zeer ernstige slechthorendheid en doofheid aan beide oren komen gelukkig relatief weinig voor, namelijk bij ongeveer 1 op de 1000 pasgeborenen, dit wil zeggen bij ca. 200 baby's per jaar in Nederland. Daarnaast worden jaarlijks naar schatting 20 kinderen op zeer jonge leeftijd doof, meestal door een hersenvliesontsteking (meningitis). De gevolgen hiervan zijn ingrijpend. Het is gebleken dat de centra voor auditieve waarneming in de hersenschors zich tijdens de eerste levensjaren (en nadrukkelijk alléén dan) ontwikkelen onder invloed van geluidsstimulatie. Aangeboren of zeer jong verworven prelinguale doofheid belemmert deze ontwikkeling.¹⁴ Dit is de afgelopen jaren nog duidelijker geworden door onderzoek met moderne afbeeldingstechnieken, zoals de functionele magnetische resonantie (fMRI). Hiermee kan niet alleen de vorm van de hersenen worden onderzocht, maar ook welke hersengebieden actief zijn bij bepaalde taken. Uit dergelijk onderzoek blijkt, dat op het niveau van de auditieve hersenschors onomkeerbare verschillen in de ontwikkeling optreden tussen horenden en doven.¹⁵ Door het ontbreken van geluidswaarneming blijft bij het kind niet alleen de ontwikkeling van het auditieve systeem, maar ook de ontwikkeling van de gesproken taal, het lezen en het schrijven ernstig achter. Niet voor niets worden prelinguaal doven in de volksmond doofstommen genoemd, want slechts weinigen van hen blijken, ondanks intensieve begeleiding en het gebruik van conventionele hoortoestellen in staat om goed te leren communiceren middels gesproken taal. De taal, die wel volledig toegankelijk is voor hen, is de gebarentaal, in ons land de Nederlandse Gebarentaal, waarvoor enkele jaren geleden uit de oorspronkelijke 5 dialecten één basisgebarensset is samengesteld.¹⁶ Een belangrijke beperking van deze taal, die een geheel eigen grammatica heeft, blijft, dat hij slechts door een klein deel van de Nederlanders beheerst wordt.

Doordat in het grootste deel van de gevallen congenitale doofheid veroorzaakt wordt door recessief overervende aandoeningen, zijn de meeste ouders van dove kinderen wel horend en op het moment van de diagnose de gebarentaal niet machtig. Voor hen komt de diagnose doofheid bijna altijd als een grote schok, ook al is het soms een bevestiging van een al langer bestaand vermoeden. Bij de opvang en begeleiding van deze ouders vervullen de in heel Nederland aanwezige gezinsbegeleidingsdiensten voor ouders van jonge dove kinderen een belangrijke rol. Zij geven onder andere voorlichting over hoe de ouders de communicatie met hun dove kind op gang kunnen brengen en bieden cursussen gebarentaal aan.

Het is duidelijk dat ook op latere leeftijd plotseling of geleidelijk ontstane doofheid grote gevolgen heeft voor iemands leven. Zij leidt gemakkelijk tot sociaal isolement en/of depressie. Vorig jaar is voor de coördinatie van zorg-, hulp- en dienstverlening voor deze doelgroep het Nederlands Centrum voor Plots- en Laatdoofheid opgericht, waarin een aantal patiënten- en professionele organisaties samenwerken. Bij de oprichting van dit centrum, dat in een sterk gevoelde behoefte voorziet, ben ik als lid van de begeleidingscommissie betrokken geweest.

Cochleaire implantaten

Binnen de zorg voor dove kinderen en volwassenen hebben de laatste twee decennia stormachtige ontwikkelingen plaatsgevonden door de opkomst van cochleaire implantaten, vaak afgekort als CI's. Dat zijn elektrische binnenoorprothesen, die het doven mogelijk maken in contact te treden met de horende wereld. Het is het gebied, waar ik sinds 1988 in Leiden als KNO-arts en Natuurkundige actief ben op het gebied van Onderzoek, Onderwijs en Patiëntenzorg en waarop de titel van deze oratie, *Leids KNOOPpunt*, dan ook bij uitstek van toepassing is.

De geschiedenis van CI gaat verder terug dan veel mensen zich realiseren. De eerste poging om doven door middel van elektrische stimulatie van de gehoorzenuw te laten horen werd op 25 februari 1957 gedaan door twee uit Algerije afkomstige Fransen, zogenaamde *pieds noirs*. Het waren André Djourno, een ingenieur, en KNO-arts Charles Eyriès.¹⁷ De eerste patiënt was een op dat moment 50-jarige ingenieur die tien jaar eerder geopereerd was aan zijn linker oor in verband met een cholesteatoom. Dat is een goedaardige, maar destructieve woekering van op huid lijkend weefsel in het oor, die ook nu nog de belangrijkste reden is om een sanerende ooperatie uit te voeren. Helaas had de operatie in 1947 geresulteerd in een volledige uitval van zowel de aangezichtszenuw als van het gehoor aan die zijde. De ramp voor deze beklagenswaardige man werd compleet, toen hij zich begin 1957 voor hetzelfde probleem aan de andere zijde wederom wendde tot dezelfde KNO-arts. Deze voerde dezelfde operatie uit, nu aan de rechter zijde uit, met helaas hetzelfde resultaat. Nu was de patiënt volledig doof en waren al zijn aangezichtsspieren volledig verlamd! Voor Djourno en Eyriès was dit blijkbaar de ideale kandidaat om het sinds 3 jaar gekoesterde idee om iemand door elektrische stimulatie weer te laten horen, op uit te proberen. Het implantaat werd in de restanten van de cochlea geplaatst en bestond uit een zelfgewikkelde spoel van 2000 windingen zilverdraad met roestvrijstalen contacten, die werd aangedreven via een externe spoel. Met dit éénkanaals implantaat was de patiënt in staat geluiden waar te nemen, die hij als aangenaam ervoer, maar spraakverstaan was totaal onmogelijk. Al snel brak één van de draden en moest hij opnieuw geïmplantéerd worden. Met dit nieuwe implantaat, dat ongeveer anderhalf jaar bleef functioneren, kon de patiënt na eindeloos oefenen wel klanken onderscheiden en had hij duidelijke hulp bij het spraakafzien, in het dagelijks spraakgebruik ook wel (ten onrechte) liplezen genoemd. Van een derde operatie werd afgezien in verband met het hartlijden van patiënt, waaraan hij een jaar later overleed. De volgende patiënt was een 17-jarige Vietnamese, die door haar vader tot het ondergaan van de operatie gedwongen werd. Hoewel de operatie technisch slaagde en patiënte geluiden kon waarnemen, werd de ingreep in termen van kwaliteit van leven een jammerlijke mislukking en gebruikte patiënte het implantaat nauwelijks. Toen vervolgens Djourno en Eyriès een onoverbrugbaar meningsverschil kregen over de commercieel te volgen koers, kwam dit pionierswerk al snel ten einde.¹⁸

De draad werd weer opgepakt door William F. House, KNO-arts in het door zijn broer Howard opgerichte House Ear Institute in Los Angeles. Hij ontwikkelde in 1972 samen met ingenieur Jack

Urban het eerste cochleaire implantaat dat in 1979 door de Amerikaanse Food & Drug Administration goedgekeurd zou worden voor algemeen klinische toepassing¹⁹. Ook dit was een éénkanaals implantaat, waarmee mensen ook na intensieve training niet veel verder kwamen dan de signaalfunctie van het waarnemen van geluiden en hulp bij het spraakafzien. Toen mijn eerste Leidse opleider, prof. Pieter Schmidt, in het begin van de jaren tachtig een bezoek bracht aan deze kliniek, was hij niet bijzonder onder de indruk van het bereikte resultaat. Hij vergeleek het met het trainen van apjes op willekeurige stimuli en voorzag weinig toekomstmogelijkheden voor deze nieuwe behandeling. De tijd heeft hem ongelijk gegeven, wat hij tien jaar later, vlak voor zijn emeritaat in 1991, al heel duidelijk inzag, toen hij met me sprak over de eerste resultaten van mijn promotie-onderzoek op dit gebied. Op dat moment was duidelijk, dat de meerkanaals implantaten die vanaf het midden van de jaren tachtig beschikbaar kwamen, superieur waren boven hun éénkanaals voorgangers.

De moderne meerkanaals implantaten maken gebruik van de ten tijde van Von Helmholtz en Von Békésy ontdekte tonotopische opbouw van de cochlea en de gehoorzenuw, die ik in het begin van dit betoog heb besproken. De elektrodedrager wordt via een cochleostomie, een opening van 1 à 1,5 mm in of bij het ronde venster, in de cochlea geschoven en bevat een aantal (bij de huidige implantaten 12 tot 22) contacten. De extern gedragen spraakprocessor rafelt de geluiden door middel van filterbanken uiteen in afzonderlijke frequentiebanden. Samen met de benodigde energie wordt deze informatie via een zend- en ontvangspoel naar de geïmplanteerde elektronica gezonden, die op zijn beurt hoge tonen informatie naar meer basale contacten en lage tonen informatie naar meer apicale contacten stuurt in de vorm van kleine elektrische stroompjes, die de gehoorzenuw direct elektrisch prikkelen.

De resultaten zijn zodanig, dat met recht gesproken kan worden van een succesvolle ontwikkeling. Wij hebben hier in Leiden actief aan bijgedragen, met een soms eigenzinnige aanpak van chirurgie, afregeling en begeleiding^{20, 21}. Daarmee is in onze kliniek het gemiddelde spraakverstaan voor losse éénlettergrepige woorden zonder mondbeeld al 75% van de fonemen en kan maar liefst bijna 90% van de in onze kliniek geïmplanteerde volwassenen dankzij hun CI weer telefoneren! Ik kan in dit verband niet nalaten, te vermelden dat degene die op dit moment de rol van coördinator van ons klinische CI-programma vervult en bijvoorbeeld de telefoon aanneemt als u ons centrum belt, bijna twee jaar geleden door mijzelf geïmplanteerd is. Nog dankbaarder is het resultaat bij onze jong geïmplanteerde prelinguaal dove kinderen, die dankzij hun CI een voorheen ongekende spraak- en taalontwikkeling doormaken. Een groeiend aantal van hen is in staat deel te nemen aan het reguliere basisonderwijs.

CI-onderzoek: computermodel, dierproeven en proefpersonen

Toch heeft cochleaire implantatie een aanzienlijk aantal intrinsieke beperkingen, waarvan ik enkele graag met u wil bespreken, omdat ze de aanleiding vormen voor fundamenteel en klinisch wetenschappelijk onderzoek, gericht op verdere verbetering van de revalidatiemogelijkheden voor doven en ernstig slechthorenden. Eén van de unieke instrumenten, die wij in dit kader in Leiden ontwikkeld hebben, is een computermodel dat ons inzicht verschaft in de onderliggende mechanismen van elektrische stimulatie van de gehoorzenuw. Het model, waarvan een cavia- en een menselijke variant bestaat, helpt ons bij het interpreteren en opzetten van dierexperimenten en het vertalen van de resultaten naar de mens. Bovendien stelt het ons in staat, om het effect van willekeurige elektrodeontwerpen en stimulatiepatronen te onderzoeken voordat ze bij proefdieren of mensen worden uitgetest.²² Het model bestaat uit twee delen. Het zogenaamde elektrische volumegeleidingsmodel berekent de spanningsverdeling over de, ook elektrisch gezien, complexe structuur van de cochlea. Vervolgens voorspelt een actief zenuwmodel, dat is gebaseerd op fysiologische metingen aan echte zenuwen, hoe de afzonderlijke gehoorzenuwvezels op deze stimulus reageren. Tegenwoordig is ons model ook in staat om te berekenen hoe deze zenuwrespons weer teruggemeten kan worden via de elektrode in de cochlea in de vorm van een klein elektrisch signaal, de zogenaamde samengestelde actiepotentiaal of eCAP.²³ Deze eCAP, die ook klinisch gemeten kan worden met de moderne implantaten, heeft ons in de afgelopen jaren veel inzicht verschaft in de elektrode-neurale interface.

Zo beoogt een CI met een beperkt aantal elektrodecontacten (zoals gezegd 12 tot 22) de functie over te nemen van 3000 binnenste haarcellen in de fysiologische situatie. Anders gezegd: daar waar Von Békésy ontdekt heeft dat één octaaf ongeveer 3 millimeter basilair membraan beslaat, bedraagt de afstand tussen de contacten van een CI ongeveer één millimeter. Hiermee heeft een modern cochleair implantaat dus 3 contacten voor 12 halve toonafstanden! Simpelweg de resolutie van de huidige elektrodearrays verhogen door toevoegen van tussenliggende contacten is technisch zeker mogelijk, maar het nut hiervan is nog niet zondermeer duidelijk. Onze groep heeft met modelsimulaties, metingen van de eCAP en luisterproeven aangetoond, dat er met de huidige elektroden al een grote overlap bestaat van de delen van de gehoorzenuw die door naburige contacten worden gestimuleerd.^{20,24} In jargon heet het, dat de huidige elektroden een beperkte spatiële selectiviteit hebben ten gevolge van de relatief grote afstand (ongeveer 0,5 mm) tussen de contacten en de te prikkelen zenuwvezeltjes. Extra tussengelegen elektrodecontacten zouden dus nog meer overlap hebben en zelfs verstorend kunnen werken. Klinisch bewijs voor deze stelling hebben we gevonden in een studie waarbij we een groep CI-dragers, in een voor zowel patient als onderzoeker onbekende volgorde, telkens een maand lang lieten wennen aan een programma met 8, 12 of 16 actieve elektroden. Het bleek dat het aantal elektroden waarmee het beste spraakverstaan in ruis bereikt werd, weliswaar sterk verschilde tussen patiënten, maar slechts in een enkel geval het maximale aantal was.²⁵ Er wordt langs een aantal wegen geprobeerd de spatiële selectiviteit verder te verbeteren. Zo

wordt er in ons eigen laboratorium gewerkt aan elektroden die dicht bij de te prikkelen gehoorzenuwvezels kunnen komen. Op grond van modeluitkomsten en goede klinische resultaten met een chirurgische benadering gebaseerd op deze inzichten hebben we geconcludeerd, dat de ideale elektrode basaal in de cochlea dicht tegen de zenuw en in de apex juist tegen de buitenwand van de cochlea moet komen te liggen.^{26,27}

Een nauw met de zojuist besproken beperkte spatiële selectiviteit verweven fenomeen is de zogenaamde elektrische interactie tussen elektrodecontacten. Dit houdt in, dat bij tegelijkertijd activeren van twee of meer contacten een dusdanig andere spanningsverdeling over de gehoorzenuw ontstaat, dat het effect sterk kan afwijken van de optelsom van de reacties op dezelfde contacten als ze afzonderlijk gestimuleerd worden. De in 1991 door Blake Wilson voorgestelde oplossing om deze elektrische interactie te vermijden door alle contacten in een elektrode na elkaar in plaats van tegelijkertijd stroom te laten geven, is een doorbraak gebleken in de ontwikkeling van CI's. Varianten van wat hij Continuous Interleaved Sampling (CIS) noemde vormen nog steeds de basis van de stimulatierategieën in alle typen implantaten.²⁸ Toch is ook op dit gebied de laatste jaren veel gebeurd en is het eind nog niet in zicht. Zo is het technisch mogelijk om steeds sneller te stimuleren, op dit moment tot circa 5000 pulsen per seconde per elektrodecontact, veel sneller dan de 600 pulsen per seconde die de gehoorzenuw maximaal één op één kan volgen. Toch blijkt met name het spraakverstaan in achtergrondruis aanzienlijk te verbeteren als pulsfrequenties tussen 1000 en 2000 Hz worden toegepast. Aan de andere kant zijn er aanwijzingen dat veel hogere pulsfrequenties nadelig en in uitzonderingsgevallen zelfs schadelijk zouden kunnen zijn.

Een onderzoekslijn, die we nu aan het opstarten zijn, is het gebruik van neurotrofe factoren en stamcellen om in eerste instantie zenuwvezels naar de elektrode toe te laten groeien, om daarmee de spatiële selectiviteit te vergroten. Het ultieme doel is echter om met dergelijke technieken de CI op den duur geheel overbodig te maken en in staat te zijn het natuurlijke hoormechanisme, inclusief de haarcel functie, weer te herstellen. Hoewel er in het afgelopen jaar in proefdieren, onder andere ook met genterapie, hoopgevende resultaten op dit gebied zijn geboekt, is de algemene verwachting toch, dat klinische toepassing van dergelijke technieken nog vele jaren op zich zal laten wachten.²⁹ Daarom wil ik hier benadrukken dat dergelijke ontwikkelingen, hoe fascinerend dan ook, wat mij betreft geen aanleiding mogen zijn voor ouders van dove kinderen om af te zien van cochleaire implantatie als hun kind er nú voor in aanmerking komt. Bepalend hiervoor is de kritische periode voor de ontwikkeling van de auditieve hersencentra en de taalverwerving van prelinguaal dove kinderen, waarover ik eerder vandaag al sprak. Ook weten we intussen, dat implantatie op een leeftijd tussen 1 en 2 jaar veel betere resultaten oplevert, dan implantatie op de kleuterleeftijd of daarna.³⁰ Onze ervaring met nog jongere kinderen, die we geopereerd hebben op leeftijden tussen 6 en 10 maanden nadat ze aan beide zijden doof geworden waren door meningitis, leert, dat de taal-/spraakontwikkeling een nog veel natuurlijker verloop heeft. De noodzaak om zo jong te implanteren bestaat hierin, dat na meningitis vaak

verbening van de cochlea optreedt, die latere implantatie ernstig kan bemoeilijken of zelfs onmogelijk maken. Om diezelfde reden hebben we in 2004 als eerste CI-team in Nederland besloten om in dergelijke gevallen beide oren te implanteren. Immers, als één van de oren niet geïmplanteerd wordt, gaat dit oor definitief verloren voor de rest van het leven. In hoeverre de twee implantaten kunnen bijdragen aan zaken waar normaalhorenden twee oren voor gebruiken, zoals richtinghoren en beter spraakverstaan in ruis, is op dit moment nog onderwerp van onderzoek. Ik kom hier dadelijk nog op terug.

Muziekperceptie met CI

De laatste, maar zeker niet minste, beperking van de huidige CI's die ik hier wil bespreken is de zeer beperkte geluidskwaliteit, met name als het gaat om de waarneming van muziek en subtiele toonhoogtevariëaties. Daar waar, zeker na een intensieve training, voor westerse talen als het Nederlands en Engels spraakverstaan met CI's goed mogelijk is, geldt dit in veel mindere mate voor toontalen, waarvan de Sino-Tibetaanse talen Mandarijn en Kantonees de bekendste zijn. Kenmerkend voor deze talen is, dat veranderingen in toonhoogte leiden tot een verandering in de betekenis van het woord. Ook dichterbij huis komt dit voor, bijvoorbeeld in het Lets, het Zweeds en zelfs het Limburgs. Omdat ik het Chinees niet machtig ben maar het Maastrichts wel, wil ik een eenvoudig voorbeeld geven uit dit dialect. Dit voorbeeld, waaraan mijn echtgenote en ik een mooie herinnering bewaren, is 'een deur deur', wat 'een dure deur' betekent, mits je de juiste toonhoogtevariëatie in de tweeklanken aanbrengt: In de eerste /eu/ blijft de toonhoogte constant, in de tweede, die een zogenaamde sleeptoon is, gaat hij eerst omhoog en daarna omlaag.³¹ Dergelijke subtiele verschillen zijn met de huidige CI's dus niet of nauwelijks waar te nemen, maar zelfs een op 't eerste gezicht eenvoudige opdracht als het herkennen van muziekinstrumenten is voor de meeste CI-dragers zeer moeilijk. De meest realistische akoestische simulaties van muziek via een CI, laten een rustig stuk gitaarmuziek klinken als Afrikaans trommelen! Dit vraagt dus nog duidelijk om nader onderzoek ter verbetering. Hieraan is een aantal aspecten te onderscheiden. Ten eerste het al genoemde feit, dat er slechts ongeveer 3 fysieke elektrodecontacten per octaaf beschikbaar zijn. Een actuele ontwikkeling, waarbij we proberen dit probleem te omzeilen, heet in Engels jargon *current steering*. Deze techniek probeert nuttig gebruik te maken van de elektrische interactie tussen naburige contacten, door deze tegelijkertijd aan te sturen. Door daarbij de verhouding tussen de stroomsterkten van beide elektroden te variëren, kan het zwaartepunt van stimulatie geleidelijk verschoven worden tussen beide contacten, met als doel tussenliggende toonhoogten te produceren. Hierbij blijken grote verschillen tussen patiënten en zelfs tussen verschillende plaatsen in de cochlea op te treden en er zijn nog vele onopgeloste vragen. Zo voorspelt ons model, dat er niet alleen een variatie in toonhoogte zal optreden, maar ook, soms zeer grillige, variaties in luidheid. Het recent gestarte klinische onderzoek moet ons meer gaan vertellen over de mogelijkheden en beperkingen van deze techniek. Een tweede probleem met de waarneming van muziek, is gelegen in het feit dat de chirurg bij het inbrengen van de elektrode wel de positie in de cochlea van het onderste contact kan controleren, maar de rest van de elektrodedrager een slecht voorspelbare positie ten opzichte van de gehoorzenuwvezels en hun tonotopische ordening zal hebben. Zaken die daarbij een rol spelen, naast de gebruikte elektrode en chirurgische techniek, zijn de grote variabiliteit in de vorm en grootte van menselijke cochlea's en het recente inzicht dat zenuwvezels met lagere karakteristieke frequenties een schuin verloop hebben. Dit heeft volgens onze modelberekeningen belangrijke implicaties voor het functioneren van diepe elektrodecontacten. Om dit te onderzoeken en zo mogelijk te verbeteren, loopt er op dit moment een aantal studies, waarin we

nauw samenwerken met onder andere de afdeling Neuroradiodiagnostiek. In dit kader hebben we vanuit het LUMC het initiatief genomen om te komen tot een wereldwijde consensus over het te gebruiken coördinatensysteem voor de positie in de cochlea[§]. Hierdoor is het mogelijk om resultaten van bijvoorbeeld histologisch onderzoek naar de tonotopische ordening van de zenuwvezels in de cochlea en postoperatieve CT-scans na implantatie met een willekeurig implantaat op éénduidige wijze driedimensionaal te beschrijven. Op basis van dergelijke bevindingen willen we de instellingen van de CI aanpassen aan de fysiologische situatie en zo bereiken dat muzikale intervallen beter klinken.

Het derde en laatste aspect rondom muziekperceptie met CI's dat ik vandaag wil bespreken is het beperkte vermogen om met de huidige, op spraakverwerking gerichte strategieën naast plaatsafhankelijke amplitude- ook fase-informatie hoorbaar te maken. Dit is niet alleen van groot belang voor de muziekwaarneming, maar ook voor de mogelijkheden tot spraakverstaan in ruis en voor de mogelijkheid om richting te kunnen horen na tweezijdige cochleaire implantatie. Immers, zoals ik van mijn Delftse leermeester, prof. Frans Bilsen, heb mogen leren, is het looptijdsverschil tussen beide oren voor frequenties tot ongeveer 2 kHz bepalend voor ons vermogen tot richtinghoren. Dit looptijdsverschil vertaalt zich voor elke frequentie in een andere fase en daarom is het dus belangrijk dergelijke fase-informatie te coderen. Op dit gebied werken we samen met prof. Jay Rubinstein, die in de periode 2003-2004 als Boerhaave-hoogleraar aan onze afdeling verbonden was en nu werkzaam is aan de University of Washington (in Seattle). Hierbij maken we gebruik van heel snelle pulsreeksen met lage, niet of nauwelijks waarneembare, stroomsterkte, die de gehoorzenuwvezels desynchroniseren, wat ook wel conditioneren genoemd wordt. Volgens computervoorspellingen en dierexperimenten geeft deze zenuw dan een veel natuurlijkere reactie op tragere pulsreeksen die de geluidsinformatie overdragen.³² Het goede nieuws van de eerste testen met deze zogenaamde Conditioned CIS strategie, die we bij postlinguaal dove CI-dragers hebben gedaan is, dat bij sommigen het resultaat verbluffend is: Hun spraakverstaan in ruis verbetert aanzienlijk (de SRT verbetert met soms wel 5dB) en zij geven aan, dat muziek weer veel meer klinkt zoals vroeger. Het lijkt er dus op dat bij hen in ieder geval een deel van de fase-informatie wordt overgedragen. Helaas geldt dit lang niet voor alle geteste CI-dragers en blijven nog vele onderzoeksvragen open.

[§] Het is een cilindrisch coördinatensysteem, gebaseerd op anatomische landmarks en is dus niet afhankelijk van de elektrode, zoals eerder beschreven methoden met conventionele röntgenfoto's dat wel waren. Inmiddels is de robuustheid van de methode aangetoond en zijn er conversiefactoren met de eerdere coördinatensystemen bepaald. Bij de consensusmeetings die in 2005 plaats vonden in Dallas (Texas) en Asilomar (Californië) waren naast wetenschappers uit de hele wereld ook vertegenwoordigers van de drie belangrijkste fabrikanten betrokken. Een consensusartikel is in voorbereiding.

Ten slotte

U begrijpt, dat het in het bestek van deze oratie onmogelijk is een compleet beeld van mijn onderzoeksplannen te schetsen. Nog een aantal onderwerpen wil ik hier kort noemen. Zowel dierexperimenteel als klinisch zijn we ons werkterrein aan het uitbreiden naar hogere gehoorscentra zoals de nucleus cochlearis en de colliculus inferior. We starten binnenkort, in samenwerking met de afdeling Neurochirurgie, met een programma voor hersenstamimplantaten, beter bekend onder de Engelse afkorting ABI's van Auditory Brainstem Implants. Dit project voor doven, waarvoor CI geen goede optie is, is mogelijk dankzij de integratie van de Leidse expertise op het gebied van CI en brughoekchirurgie. Naast bovengenoemde meer fysisch en fysiologisch getinte onderzoeksvragen, zullen we ons ook bezig blijven houden met onderzoek naar de kwaliteit van leven na en de kosten-effectiviteit van cochleaire implantatie. Ik denk daarbij ook aan die groepen die a priori minder kans op een goed spraakverstaan hebben, zoals multipel gehandicapte dove kinderen. Recent onderzoek dat we verricht hebben samen met de vakgroep Medische Besliskunde laat bijvoorbeeld zien, dat ook voor prelinguaal doven CI op latere leeftijd een reële optie kan zijn, mits hun eigen spraak ook voor vreemden voldoende verstaanbaar is.

Ik vind het belangrijk, om de met het onderzoek verworven inzichten uit te dragen, niet alleen via internationale vakpublicaties, maar ook door middel van de door ons georganiseerde cursussen en voorlichtingsbijeenkomsten. Ik ben dan ook gelukkig met de formalisering van het CI-Overleg Nederland, waarin alle 7 Nederlandse CI-teams actief participeren en dat tweemaal per jaar bijeen komt. Dit platform heeft als hoofddoelstelling de uitwisseling van ervaringen, visie en kennis op het gebied van cochleaire implantatie. Onder mijn voorzitterschap heeft het in 2004 een kwaliteitsdocument opgesteld over cochleaire implantatie bij prelinguaal dove en ernstig slechthorende kinderen. Dit eerste product is positief ontvangen door het ministerie van VWS. Het is één van de uitingen van het feit, dat de kwaliteit van de multidisciplinaire zorg rondom CI in Nederland - ook internationaal gezien - op een zeer hoog peil staat.

Naast de al genoemde hebben we nog vele andere klinische en wetenschappelijke samenwerkingsverbanden binnen en buiten Leiden, nationaal en internationaal, bijvoorbeeld met Antwerpen, Rostock en San Francisco. Deze samenwerkingen vormen, zoals ik met de titel van deze oratie heb willen weergeven, in mijn optiek een wezenlijk onderdeel van de wijze waarop niet alleen het vak KNO, maar eigenlijk de gehele geneeskunde bedreven zou moeten worden. In dit kader participeer ik dan ook van harte in het recente Health Science and Technology-initiatief, een samenwerkingsverband van het LUMC met de TU Delft, de Leidse Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen en het Erasmus MC, dat ertoe moet leiden dat vraagstellingen uit de kliniek kunnen profiteren van technische oplossingen, die wellicht ontwikkeld zijn voor geheel andere problemen.

Als 16-jarige jongen was ik al gefascineerd door de mogelijkheden van de techniek en het perspectief om deze als arts in te zetten in het belang van patiënten. Door gesprekken met de Leidse hoogleraren fysiologie Laird en Quanjer kwam ik er al snel achter, dat er geen standaardroute bestond op weg naar wat ik toen gemakshalve Medische Technologie noemde. Een studie aan wat toen nog de Technische Hogeschool heette zou noodzakelijke kennis verschaffen, maar maakte je toch een buitenstaander in het medische proces. De studie Geneeskunde bood het medische perspectief en direct contact met de patiënt, maar zou me onvoldoende technische basis geven. Toch kan ik nu stellen dat mijn jongensdroom is uitgekomen. Zoals ik in deze oratie heb geïllustreerd, stelt de combinatie van medisch-specialistische en fysische kennis (de K en N in KNOOPpunt) me in staat om nieuwe vragen vanuit de kliniek samen met collega-fysici te benaderen met natuurwetenschappelijke methoden en de bevindingen met mijn collega-medici toe te passen bij de Patiënt (met een hoofdletter P).

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte aanwezigen,

Aan het einde van mijn betoog gekomen, wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken. Het zal niet mogelijk zijn iedereen te bedanken die zich op enigerlei wijze heeft ingezet voor en bijgedragen heeft aan de ontwikkeling van het Leidse KNOOPpunt. Ook voor hen die ik niet noem, maar wel essentiële delen van deze constructie vormen, mijn dank is groot voor de hulp, inzet en samenwerking in de afgelopen periode. Ook in de toekomst hoop ik een beroep op u te mogen blijven doen, ook al besef ik, dat ik soms in mijn enthousiasme veel van u vraag.

Mijnheer de Rector Magnificus, voorzitter en leden van het College van Bestuur van de Universiteit, voorzitter en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, u wil ik volgaarne danken voor het in mij gestelde vertrouwen bij mijn benoeming tot hoogleraar in de Keel-, Neus- en Oorheelkunde. Ook u, bestuursleden van het Heinsius-Houbolt Fonds, wil ik bedanken voor mijn eerdere benoeming tot hoogleraar Otologie en Fysica van het Gehoor, onderwerpen, waar ik, zoals u hebt kunnen vernemen in deze oratie, ook in de toekomst actief mee bezig zal zijn, naast mijn nieuwe taken als afdelingshoofd en opleider.

Hooggeleerden Schmidt en Grote, beste Pieter en Jan. Jullie telegram van 27 mei 1988, dat luidde 'Accoord opleiding en onderzoek in Leiden' was een mijlpaal in mijn carrière. Jullie hebben beiden, ieder op je eigen manier, bijgedragen aan zowel de Leidse KNO-kliniek als mijn persoonlijke ontwikkeling. Ik beschouw het als een voorrecht en een uitdaging in jullie voetsporen te mogen treden.

Collega stafleden en audiologen van de afdeling KNO. Mede dankzij jullie inzet en steun kan onze afdeling de rol van KNOOPpunt in beide betekenissen vervullen. Ik verheug me op het vervolg van de weg die we samen zijn ingeslagen.

Dames en heren studenten en assistenten. Graag wil ik aan jullie het volgende motto meegeven. Bij het verwerven en toepassen van medische kennis is het goed de klinkerdriehoek in gedachten te houden. Hij heeft als hoekpunten de /aa/ van Aandacht voor de patiënt, de /ie/ van Eagerness, de internationale vorm van gretigheid en de /oe/ van Oefening die kunst baart. Hij spant de ruimte op waarin zich /i/ van inzicht en de /e/ van ervaring kunnen ontwikkelen.

Pap en Mam. Gere wèl iech uch bedaanke veur de kanse die geer miech gegeve hōb um twie studies te doen en miech te kinne ontwikkele tot wee ich noe bin.

Lieve Antoinette. Toen je me leerde kennen, was ik nog niet in opleiding en voorspelde ik dat het druk zou worden zodra die opleiding begon. Het werd druk, steeds drukker, maar ook steeds leuker. Na de promotie zou het rustiger worden.... We weten inmiddels wel beter. Hjalmar en Kjetil kwamen, maar mochten niet blijven. Zij hebben onze relatie verdiept en versterkt. Ik waardeer je liefde, steun en toewijding en hoop nog vele zeeën met je te bevaren, in figuurlijke en letterlijke zin.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Boon T den, Geeraerts D (Red.). Groot woordenboek van de Nederlandse Taal. Van Dale Lexicografie, Utrecht, 2005.
2. Pickles JO. An introduction to the physiology of hearing, 2nd ed. Academic Press, London/San Diego, 1988.
3. Helmholtz HLF. Die Lehre von den Tonempfindungen als physiologische Grundlage für die Theorie der Musik. Vieweg Verlag, Braunschweig, 1863.
4. Békésy G von. Experiments in hearing. McGraw-Hill, New York, 1960.
5. Sellick PM, Patuzzi R, Johnstone BM. Measurement of basilar membrane motion in the guinea pig using the Mössbauer technique. J Acoust Soc Am 1982;72:131-41.
6. Russell IJ, Richardson GFP, Cody AR. Mechanosensitivity of mammalian auditory hair cells in vitro. Nature 1986;321:517-9.
7. Hall JL. Auditory distortion products f₂-f₁ and 2f₁-f₂. J Acoust Soc Am 1972;51:1983-71.
8. Huizing EH, Snow GB (Red.). Leerboek keel-, neus- en oorheelkunde. 2e herziene druk, Bohn Stafleu Van Loghem, Houten/Antwerpen, 2003.
9. Soede W, Bilsen FA, Berkhout AJ. Assessment of a directional microphone array for hearing-impaired listeners. J Acoust Soc Am. 1993;94(2 Pt 1):799-808.
10. Raad voor Gezondheidsonderzoek, Advies Gehooronderzoek: Gehoor voor het gehoor, publicatie 43. Den Haag, 2003.
11. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss, Pediatrics 1998;102:1161-1171.
12. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of oto-acoustic emissions. J Acoust Soc Am 1991;89:2027-67.
13. http://www.minvws.nl/images/brief-veldpartijen_tcm10-80304.pdf
14. Gezondheidsraad. Cochleaire implantatie bij kinderen, 2001.

15. Fine I, Finney EM, Boynton GM, Dobkins KR. Comparing the Effects of Auditory Deprivation and Sign Language within the Auditory and Visual Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2005;17:1621–1637.
16. Commissie Nederlandse Gebarentaal. Meer dan een gebaar. Den Haag: SDU, 1997.
17. Djourno A, Eyriès C, Vallancien B. De l'excitation électrique du nerf cochléaire chez l'homme, par induction a distance, a l'aide d'un micro-bobinage inclus a demeure. *C R Soc Biol (Paris)* 1957;151:423–5.
18. Graham JM. Graham Fraser Memorial Lecture 2002. From frogs' legs to pieds-noirs and beyond: some aspects of cochlear implantation. *J Laryngol Otol*. 2003;117:675-85
19. House WF, Urban J. Long term results of electrode implantation and electronic stimulation of the cochlea in man. *Ann. Otol* 1973;82:504-517.
20. Frijns JHM, Briaire JJ, Laat JAPM de, Grote JJ. Initial evaluation of the Clarion CII cochlear implant: speech perception and neural response imaging (NRI). *Ear Hear* 2002;23:184-197.
21. Frijns-van Putten, AAME, Beers M, Snieder SG, Frijns JHM. Hoortraining voor volwassen CI-dragers: Het cochleaire leermodel, *Logopedie en Foniatrie* 2005;77:50-59.
22. Frijns JHM, Briaire JJ, Grote JJ. The Importance of Human Cochlear Anatomy for the Results with Modiolus Hugging Multi-Channel Cochlear Implants, *Otol.&Neurotol*. 2001;22:340-349.
23. Briaire JJ, Frijns JHM. Unraveling the Electrically Evoked Compound Action Potential, *Hear. Res.* 2005;205:143-156.
24. Dingemans JG, Frijns JHM, Briaire JJ. Spatial spread of excitation in electrical hearing psychophysically measured with single and dual electrode contact maskers, *Ear Hear* 2006 (in press).
25. Frijns JHM, Klop WMC, Bonnet RM, Briaire JJ. Optimizing the number of electrodes with high-rate stimulation of the Clarion CII cochlear implant. *Acta Otolaryngol* 2003;123:138-42.
26. Briaire JJ, Frijns JHM. The consequences of neural degeneration regarding optimal cochlear implant position in scala tympani: A model approach, *Hear. Res.* 2006 (in press).

27. Beek FB van der, Boermans PPBM, Verbist BM, Briaire JJ, Frijns JHM. Clinical Evaluation of the Clarion CII HiFocus 1 with and without Positioner, Ear Hear 2005;26:577-592.
28. Wilson BS, Finley CC, Lawson DT, Wolford RD, Eddington DK, Rabinowitz, WM. Better speech recognition with cochlear implants,. Nature 1991;352:236-238.
29. Huisman MA, Heller S, Frijns JHM. Beschadigde binnenoorcellen: is er een therapie op komst? Ned Tijdschr. KNO 2006 (in press).
30. Svirsky MA, Teoh SW, Neuburger H. Development of language and speech perception in congenitally, profoundly deaf children as a function of age at cochlear implantation. Audiol Neurotol. 2004 Jul-Aug;9(4):224-33.
31. Brounts P, Chambille G, Kurris J, Minis T, Paulissen H, Simais M. De nuie Mestreechsen dictionair. Veldeke-Kring, Maastricht 2004.
32. Hong RS, Rubinstein JT. Conditioning pulse trains in cochlear implants: effects on loudness growth. Otol Neurotol. 2006 Jan;27(1):50-6.