

Repräsentation spektrottemporaler Reizeigenschaften im auditorischen Kortex

Repräsentation spektrottemporaler Reizeigenschaften im auditorischen Kortex

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Psychologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von

Linda Verena Heinemann
aus Friedberg

Frankfurt 2010

Vom Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaften der
Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Dr. Winfried Banzer

Gutachter: Prof. Dr. Christian Fiebach, Prof. Jochen Kaiser, PhD

Datum der Disputation: 1. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

Dankeschön	xi
Zusammenfassung	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Zielsetzung der Arbeit	3
1.2 Aufbau und Struktur der Arbeit	4
2 Verarbeitung auditorischer Signale: vom Ohr bis zum auditorischen Kortex	7
2.1 Das Ohr	7
2.2 Die Hörbahn	10
2.3 Der auditorische Kortex	10
2.4 Hemisphärenunterschiede bei der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne	16
3 Neuromagnetische Grundlagen	21
3.1 Magnetenzephalographie	21
3.1.1 Aufbau und Funktion des MEG	22
3.1.2 Räumliche Auflösung: Topographie und Dipolanalyse	23
3.1.3 Das inverse Problem	24
3.2 Auditorische ereigniskorrelierte Felder	25
3.2.1 Hirnstammpotentiale und kortikale Komponenten mittlerer Latenz	26
3.2.2 Die N100 und späte Komponenten	27
4 Forschungstheoretische Grundlagen	31
4.1 Tierexperimentelle Studien	31
4.2 Befunde zur Verarbeitung von Frequenzmodulationen beim Menschen . .	35
4.2.1 Frequenzmodulationen und Sprache	36
4.2.2 Verhaltensexperimente	38
4.2.3 Befunde aus MEG- und Bildgebungsstudien	39
4.3 Zwei-Ton-Paradigma und Verstärkungseffekte im auditorischen System .	40
4.3.1 Neuronale Verstärkung im Tierexperiment	40
4.3.2 Neuronale Verstärkung beim Menschen	41
5 Studie 1: Untersuchung der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne in einem Zwei-Ton-Paradigma mittels Magnetenzephalographie - auf der Suche nach Adaptationseffekten	45
5.1 Einleitung	45
5.2 Material und Methoden	46
5.2.1 Versuchspersonen	46
5.2.2 Stimuli	46

5.2.3	Ablauf	47
5.3	Datenaufzeichnung und Auswertung	48
5.4	Ergebnisse	49
5.4.1	Vergleich der N1m-Amplitude des zweiten Tons zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen	51
5.4.2	Vergleich der N2m-Amplitude des zweiten Tons zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen	51
5.4.3	Vergleich des Kurvenverlaufs bei gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen	52
5.4.4	Vergleich der N1m-Amplitude zwischen S1 und S2	52
5.4.5	Hemisphärenunterschiede	53
5.5	Diskussion	53
6	Studie 2: Untersuchung der Verarbeitung kurzer frequenzmodulierter Töne: Verstärkungseffekte bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen	57
6.1	Einleitung	57
6.2	Material und Methoden	58
6.2.1	Versuchspersonen	58
6.2.2	Stimuli	58
6.2.3	Experiment 1: FM-Töne	58
6.2.4	Experiment 2: unmodulierte Töne	59
6.2.5	Ablauf	59
6.3	Datenerhebung und Datenanalyse	61
6.4	Ergebnisse	62
6.4.1	Experiment 1: FM-Töne	62
6.4.2	Quellenanalyse und Bootstrapping-Statistik Experiment 1	64
6.4.3	Experiment 2: unmodulierte Töne	70
6.4.4	Quellenanalyse und Bootstrapping-Statistik Experiment 2	71
6.5	Diskussion	71
7	Studie 3: Auditorische Verstärkungseffekte variieren mit der Länge des Inter- Stimulus-Intervalls	77
7.1	Einleitung	77
7.2	Material und Methoden	77
7.2.1	Versuchspersonen	77
7.2.2	Stimuli	78
7.2.3	Ablauf	78
7.3	Datenerhebung und Datenanalyse	80
7.4	Ergebnisse	81
7.4.1	Vergleich der N1m-Amplitude des zweiten Tons zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen	81
7.4.2	Vergleich des Kurvenverlaufs bei gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen	85
7.4.3	Vergleich der N1m-Amplitude zwischen S1 und S2	87
7.5	Diskussion	90

8 Diskussion	95
8.1 Verstärkungseffekte als Ergebnis unterschiedlich starker neuronaler Adaptation?	96
8.2 Unterschiedliche linguistische Salienz der verschiedenen FM-Töne?	101
8.3 Schlussfolgerungen und Ausblick	102
Literatur	105

Abbildungsverzeichnis

2.1	Menschliches Ohr, aus: (Kandel, Schwarz und Jessel 2000)	9
2.2	Hörbahn, aus: (Kandel, Schwarz und Jessel 2000)	11
2.3	Lage der auditorischen Areale, bearbeitet nach: (Rauschecker und Scott 2009)	12
2.4	Parzellierung des auditorischen Kortex, aus: (Hall, Hart und Johnsrude 2003)	14
3.1	Schematische Darstellung eines Dipols und der Topographie des Magnetfeldes im auditorischen Kortex, aus: (Hämäläinen u. a. 1993)	23
3.2	Komponenten ereigniskorrelierter Felder	26
4.1	Spektrogramm und Oszillogramm eines komplexen frequenzmodulierten Tons	33
4.2	Mittlere N1-Amplituden für SOAs von 100 bis 900 ms, aus: (Budd und Michie 1994)	43
5.1	Exemplarische Darstellung eines FM-Tons in Studie 1	47
5.2	Experimentelle Bedingungen und Trial Ablauf	48
5.3	Gemittelte ereigniskorrelierte Felder gleicher und unterschiedlicher Frequenzrichtungen für alle Sensoren	50
5.4	Global Field Power der vier Bedingungen	50
5.5	Bootstrapping Statistik	52
6.1	Stimuli und Bedingungen in Studie 2	60
6.2	Gemittelte ereigniskorrelierte Felder für Experiment 1 und 2	62
6.3	Global Field Power Experiment 1 und 2	65
6.4	Quellenverläufe und Quellenmodell für Experiment 1 und 2	67
6.5	Global Field Power der Einzeltöne in Experiment 1	69
6.6	Vergleich der beiden ansteigenden und abfallenden Bedingungen in Experiment 1	69
6.7	Differenzkurven zwischen modulierten und unmodulierten Tönen	72
7.1	Stimuli und Bedingungen in Studie 3	79
7.2	Butterfly Plots für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen	82
7.3	Gemittelte Kurvenverläufe für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtung	83
7.4	Integral für die Differenz aus gleicher und unterschiedlicher Frequenzrichtung	86
7.5	Vergleich der N1m-Amplitude zwischen dem ersten und dem zweiten Ton für ISIs von 100 bis 400 ms	88

7.6	Vergleich der N1m-Amplitude zwischen dem ersten und dem zweiten Ton für die ISIs 500 und 600 ms	89
7.7	Vergleich der beiden ansteigenden und abfallenden Bedingungen bei einem ISI von 100 ms	90
8.1	Schematische Darstellung zur Interaktion von Frequenz- und Zeitabstand zwischen Ton-Paaren, aus: (Brosch und Scheich 2008)	96
8.2	Zeit- und Frequenzabstand in Studie 2	98
8.3	Hypothese zur Erklärung des N1-Anstiegs und der P2-Reduktion, aus: (Wang u. a. 2008)	99

Tabellenverzeichnis

- 6.1 N1m-Amplituden des ersten Tons für Experiment 1 63
- 6.2 N1m-Amplituden und Latenzen des zweiten Tons für Experiment 1 . . . 63
- 6.3 Talairach-Koordinaten in Experiment 1 66
- 6.4 Goodness of Fit Werte der individuellen Quellenmodelle in Experiment 1 68
- 6.5 N1m-Amplituden und Latenzen des ersten Tons in Experiment 2 70
- 6.6 N1m-Amplituden und Latenzen des zweiten Tons in Experiment 2 71

- 7.1 N1m-Amplituden des ersten Tons 84
- 7.2 N1m-Latenzen des ersten Tons 84
- 7.3 N1m-Amplituden des zweiten Tons 84
- 7.4 N1m-Latenzen des zweiten Tons 85

Abkürzungsverzeichnis

AM	Amplitudenmodulation
EEG	Elektroenzephalographie
EKF	ereigniskorrelierte Felder
EKP	ereigniskorrelierte Potentiale
FM	Frequenzmodulation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GFP	Global Field Power
GoF	Goodness of Fit Index
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
ITI	Inter-Trial-Intervall
MEG	Magnetenzephalographie
MMN	Mismatch-Negativity
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
S1	Stimulus 1
S2	Stimulus 2
SOA	Stimulus-Onset-Asynchrony

Dankeschön

Eine Doktorarbeit zu schreiben ist eine anstrengende, kreative und emotionale Angelegenheit. In dieser Zeit habe ich viel Unterstützung erhalten, die mir geholfen hat, die vielen „Aufs und Abs“ bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Experimente gut zu überstehen. Deshalb ist es mir wichtig, mich an dieser Stelle zu bedanken.

An erster Stelle möchte ich Jochen Kaiser danken. Er hat mir bei der Planung dieser Arbeit alle Freiheiten gelassen und war gleichzeitig eine wertvolle Hilfe bei der Planung der Studien wie auch bei der Interpretation der unerwarteten Ergebnisse. Vor allem bei der Publikation der Studien hat er mich motiviert und ermutigt, mich durch die zeitweise endlos erscheinenden Review-Prozesse zu quälen. Am Ende hat sich die Mühe ausgezahlt, worüber ich sehr froh und stolz bin. Weiter bedanke ich mich für die Zusammenarbeit mit Christian Altmann, auf den das Thema dieser Doktorarbeit zurückgeht. Während der ersten Messungen hat er mir sowohl mit Rat als auch mit Tat zum Beispiel als Proband zur Seite gestanden.

Mein Dank gilt außerdem meinen Kollegen am Institut für Medizinische Psychologie, mit denen ich meine Ergebnisse diskutieren und von denen ich Anregung und Rat erhielt. Insbesondere Maren Schmidt-Kassow und Cornelius Abel haben mich in vielfältiger Weise unterstützt und Ideen zur Interpretation der Ergebnisse beigesteuert. Weiterhin danke ich für wertvolle Gespräche und Anregungen Christoph Bledowski, Jasper van den Bosch, Marcus Naumer, Maria Rieder, Saskia Helbling und Yavor Yalachkov. Wichtige Beiträge zum Manuskript der zweiten Studie, die erfolgreich veröffentlicht wurde, haben Benjamin Rahm und Bernhard Gaese geleistet.

Eine wichtige Stütze in allen Belangen waren mir Torsten Heinemann, meine Eltern und meine Schwester, denen ich hier dafür danke, dass sie mich auch in schwierigen Phasen der Arbeit „ausgehalten“ und ermutigt haben.

Zusammenfassung

Eine wichtige Eigenschaft des menschlichen Gehirns besteht in der Fähigkeit, flexibel auf eintreffende Reize zu reagieren und sich den Anforderungen und Veränderungen der Umwelt anzupassen. Anpassung oder Adaptation lässt sich in vielen Situationen beobachten. Beispielsweise kommt es in der Retina beim Übergang von einer sehr hellen Umgebung in eine dunkle Umgebung zu Anpassungsleistungen. Zunächst ist die Sehleistung in einer solchen Situation stark eingeschränkt, nach und nach „gewöhnt“ sich das Auge an die veränderten Lichtbedingungen und die Sehleistung verbessert sich.

Neuronale Adaptation wird in den Neurowissenschaften genutzt, um Aussagen über die Funktion bestimmter Hirnareale machen zu können. In sogenannten Adaptationsexperimenten werden Stimuli wiederholt dargeboten und die dadurch erzeugten neuronalen Antworten in verschiedenen Hirnarealen miteinander verglichen. Nimmt das Signal in einem Areal ab, dann wird daraus geschlossen, dass die Zellen in diesem Bereich an der Verarbeitung des Stimulus beteiligt waren.

Wiederholte Reizdarbietung führte in zahlreichen Untersuchungen zu einer Abnahme der neuronalen Antwort. Daneben wurde jedoch auch der gegenteilige Effekt, eine Verstärkung der neuronalen Antwort, bei Wiederholung eines Reizes nachgewiesen. Berichte über dieses Phänomen stammen vor allem aus Untersuchungen des auditorischen Systems, wurden aber auch im visuellen und im somatosensorischen System beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verarbeitung frequenzmodulierter Töne im auditorischen Kortex des Menschen mit Hilfe eines Wiederholungsparadigmas untersucht. Frequenzmodulationen sind eine beim Menschen noch wenig untersuchte Reizklasse, die in natürlichen Geräuschen und besonders in der menschlichen Sprache eine wichtige Rolle spielen. Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Frage, ob sich im auditorischen Kortex des Menschen eine Sensitivität für die Richtung einer Frequenzmodulation nachweisen lässt.

Dieser Frage wurde mit drei Magnetenzephalographie-Studien nachgegangen. In Studie 1 wurde ein Zwei-Ton-Paradigma angewendet. Dabei wurde in jedem Durchgang ein frequenzmodulierter Ton jeweils zwei Mal präsentiert. Lediglich die Richtung, in der der Ton abgespielt wurde, also von den niedrigen zu den hohen oder von den hohen zu den niedrigen Frequenzen, wurde variiert. Die beiden frequenzmodulierten Töne in Studie 1 hatten eine Dauer von 500 ms und wurden in einem Abstand von 1 Sekunde präsentiert. Mit dieser Versuchsanordnung sollte untersucht werden, ob es bei Wiederholung der Frequenzrichtung zu einer Abnahme des neuronalen Signals kommt. Diese Abnahme wurde vor allem in der N1m-Komponente aber auch in späteren Komponenten wie der N2m erwartet. Der Vergleich der N1m-Amplitude für den zweiten Ton zeigte jedoch nur geringe Unterschiede zwischen den Bedingungen. Die Wiederholung derselben Frequenzrichtung bewirkte nur eine schwache Abnahme des Signals. Deutliche Adaptationseffekte konnten nicht gefunden werden. Daneben zeigten sich Hemisphärenunterschiede bei der Verarbeitung der frequenzmodulierten Töne. Über den Sensoren der rechten Hemisphäre war

die Antwort signifikant stärker ausgeprägt als über der linken Hemisphäre.

Als mögliche Erklärung für die schwach ausgeprägten Adaptationseffekte in Studie 1 wurde der zeitliche Aufbau des Paradigmas herangezogen. In natürlichen Geräuschen wie beispielsweise in Sprachlauten haben Frequenzmodulationen eine kürzere Dauer. In der zweiten Studie wurde daher sowohl die Dauer der präsentierten Stimuli als auch der zeitliche Abstand zwischen den beiden Tönen reduziert. Dieses Paradigma führte zu signifikanten Unterschieden in der Reaktion auf den zweiten Reiz. Entgegen der Erwartung einer Adaptation bei Reizwiederholung bewirkte die Wiederholung derselben Frequenzrichtung eine signifikant höhere neuronale Antwort im Vergleich zu der Präsentation einer abweichenden Frequenzrichtung. Diese Unterschiede traten auf der rechten Hemisphäre über einen Zeitraum von 150 bis 350 ms nach Beginn des zweiten Stimulus auf, während sich auf der linken Hemisphäre 200 bis 300 ms nach Beginn des zweiten Tons signifikante Unterschiede zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen zeigten. In der N1m-Amplitude zeigten sich dagegen keine Wiederholungseffekte. Ähnlich wie in Studie 1 traten auch in Studie 2 Hemisphärenunterschiede auf. Für die Sensoren der rechten Hemisphäre waren die Verstärkungseffekte stärker und über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

Das unerwartete Ergebnis der zweiten Studie stellte die Motivation für den Aufbau der dritten Studie dar. Mithilfe dieser Studie sollte überprüft werden, welche Rolle das Inter-Stimulus-Intervall auf die Verarbeitung eines nachfolgenden Stimulus hat. Zu diesem Zweck wurde in Studie 3 die Länge des Inter-Stimulus-Intervalls zwischen 100 und 600 ms variiert. Damit sollte zum einen überprüft werden, innerhalb welchen zeitlichen Bereichs es zu einer Verstärkung des Signals kommt und wann beziehungsweise ob es ab einem bestimmten zeitlichen Abstand zwischen den Stimuli zu Adaptationsprozessen kommt.

Bei dem kürzesten ISI von 100 ms führte die Wiederholung derselben Frequenzrichtung zu einer signifikant stärkeren N1m-Amplitude als bei der Präsentation einer abweichenden Frequenzrichtung. Bei ISIs > 100 ms zeigte sich keine höhere N1m-Amplitude mehr bei Wiederholung derselben Frequenzrichtung. Deutliche späte Effekte wie sie in Studie 2 über einen Zeitbereich von 150 bis 300 ms nachgewiesen wurden, traten in Studie 3 nicht auf. Bei einem ISI von 300 bis 500 ms waren leichte Verstärkungseffekte in einem Zeitbereich von 200 bis 400 ms zu beobachten. Bei einem ISI von 600 ms zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Bedingungen.

Durch Studie 3 konnte der in Studie 2 gefundene Effekt in einen größeren Zusammenhang gestellt werden. Zu einer Verstärkung der N1m-Komponente kommt es offenbar lediglich bei einem ISI von 100 ms. Liegen die Stimuli 200 ms auseinander, findet eine Verstärkung der späteren Komponenten statt, die bei ISIs > 200 ms immer weiter abnimmt. Offen bleibt jedoch, welche Abläufe zu der Verstärkung des Signals bei Wiederholung der Frequenzrichtung geführt haben. Um die dem Verstärkungseffekt zugrunde liegenden Prozesse zu verstehen, sind jedoch weitere Studien nötig.

1 Einleitung

Während der letzten 50 Jahre konnten die Neurowissenschaften nennenswerte Erkenntnisfortschritte bezüglich der Struktur und Funktionsweise des Nervensystems und des Gehirns erzielen. Besonders die Erforschung der Sinnessysteme wurde mit großen Schritten vorangetrieben. So ist die Verarbeitung visueller Reize mittlerweile sowohl peripher durch den Aufbau des Auges, als auch zentral durch primäre und höhere visuelle Areale sehr gut verstanden. Es konnten beispielsweise kortikale Areale für die Verarbeitung von Farbe (Hubel und Wiesel 1965; Livingstone und Hubel 1988), Bewegung (Adelson und Movshon 1982; Movshon 1986) oder für die Identifikation von Gesichtern (Allison, Puce und McCarthy 2000; Gauthier u. a. 2000; Kanwisher, McDermott und Chun 1997) lokalisiert werden. Auch das Zusammenführen der verschiedenen Informationen im visuellen System sowie die Integration mit anderen Modalitäten konnte bereits in Ansätzen nachvollzogen werden (Blaser, Pappathomas und Vidnyánszky 2005; Doehrmann u. a. 2010; King und Palmer 1985).

Im Vergleich zum visuellen System ist die kortikale Verarbeitung von auditorischen Reizen weniger gut erforscht. Dies zeigt sich bereits bei einer Literatursuche mit der Datenbank PubMed. Gibt man dort die Suchbegriffe „visual system“ ein, erhält man 33.604 Treffer, startet man eine Suche mit den Begriffen „auditory system“, erhält man hingegen lediglich 11.924 Suchergebnisse. Diese Asymmetrie lässt sich damit erklären, dass das auditorische System zum einen auf einem sehr viel kleineren Areal lokalisiert ist als das visuelle, zum anderen aber auch, und wahrscheinlich viel wichtiger, eine Zuordnung verschiedener Elemente eines Geräusches zu bestimmten Hirnbereichen schwieriger ist. Weiter ergeben sich bei der Untersuchung der Verarbeitung auditorischer Informationen bei der Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) methodische Probleme. Durch die von dem Gerät erzeugten Geräusche kann es zu einer Konfundierung mit dem auditorischen Stimulus kommen, die unbedingt kontrolliert werden muss. Trotz dieser Herausforderungen konnten in den vergangenen Jahrzehnten große Fortschritte bei der Erforschung des auditorischen Systems des Menschen gemacht werden. So hat sich beispielsweise das Wissen über die Verarbeitung von einzelnen Geräusch-Komponenten, etwa der Tonhöhe, der Lautstärke, der Bandbreite, sowie der Signalvariationen über die Zeit, das heißt Frequenz- und Amplitudenmodulationen, stark verbessert (Hall, Hart und Johnsrude 2003; King und Schnupp 2007; Wessinger u. a. 2001)

Analog zum visuellen System wird vermutet, dass verschiedene Reizeigenschaften in abgrenzbaren Arealen repräsentiert sind. Eine Aufteilung in reizselektive Bereiche in primären und höheren Arealen des auditorischen Systems gelang bisher für die Frequenzen eines Geräusches. Diese werden entlang der sogenannten Tonotopie, also einem frequenzselektiven Bereich, in dem jede Frequenz einem distinkten Bereich auf dem Kortex zugeordnet ist, verarbeitet. Daneben konnten selektive Bereiche für die Lautstärke eines eintreffenden Geräusches (Brechmann, Baumgart und Scheich 2002; Hart, Palmer und Hall 2002) sowie für die Bewegung einer Geräuschquelle (Baumgart u. a.

1999; Krumbholz u. a. 2005) unterschieden werden. Weiterhin wurden unterschiedliche Aktivierungsmuster für komplexe Geräusche, die aus verschiedenen Frequenzkomponenten zusammengesetzt sind, im Gegensatz zu Sinustönen identifiziert (Hall, Hart und Johnsrude 2003; Wessinger u. a. 2001).

Alle Komponenten eines auditorischen Reizes, seine Lautstärke, seine Frequenz und seine Komplexität, werden im auditorischen System kodiert. Dies geschieht dadurch, dass es zum einen Neurone beziehungsweise bestimmte Neuronengruppen oder Hirnareale gibt, die selektiv auf bestimmte Eigenschaften eines auditorischen Reizes reagieren. Zum anderen werden Veränderungen eines Stimulus durch Veränderungen in der Stärke, der Länge oder der Frequenz der neuronalen Antwort kodiert (vgl. Gardner und Martin 2000; Kandel 2000: 27–31). Ein wichtiger und vielfach angewendeter Mechanismus in diesem Zusammenhang ist das Phänomen der „repetition suppression“, das heißt eine Verringerung der Stärke der neuronalen Antwort bei mehrfacher Reizpräsentation. Hinter dieser Beobachtung steht die Vermutung, dass es sich hierbei um eine Adaptation der Neurone handelt, die selektiv auf den präsentierten Reiz reagieren und bei mehrfacher Präsentation weniger stark antworten. Reagieren einige tausend Zellen selektiv auf eine bestimmte Reizeigenschaft, dann schlägt sich diese reduzierte neuronale Antwort in einer messbaren Differenz nieder. Um diejenigen Areale zu identifizieren, die selektiv auf bestimmte Reizklassen reagieren, wird die Signalstärke auf die erste Präsentation eines Stimulus mit der wiederholten Darbietung verglichen. Wird die Antwort in einem bestimmten Areal schwächer, ist dies ein Zeichen dafür, dass dieses Areal selektiv auf die präsentierte Reizklasse reagiert. Repetition Suppression wurde vor allem im visuellen System (Grill-Spector u. a. 1999; Krekelberg, Boynton und Wezel 2006; Tootell u. a. 1998) aber auch im auditorischen System (Altmann, Doehrmann und Kaiser 2007; Altmann u. a. 2008) untersucht. Dabei zeigte sich, dass mit der Technik der neuronalen Adaptation sowohl die Repräsentation relativ „einfacher“ Reizeigenschaften wie der Ausrichtung oder Bewegungsrichtung eines Objekts (Clifford 2002; Ferster und Miller 2000) als auch „komplexerer“ Merkmale wie beispielsweise Gesichter oder natürlicher Geräusche wie Tiervokalisationen (Altmann u. a. 2008; Haxby, Hoffman und Gobbini 2000; Webster u. a. 2004) untersucht werden können. Neben Repetition Suppression wurde bei mehrfacher Präsentation desselben Reizes aber auch eine Verstärkung der neuronalen Antwort beobachtet, die sogenannte neuronale Verstärkung. Dieser Effekt wurde vor allem im auditorischen System gefunden (Budd und Michie 1994; Loveless u. a. 1989; Loveless und Hari 1993), konnte aber auch im visuellen (Eifuku u. a. 2004; Zago u. a. 2005) sowie im somatosensorischen System (Wang u. a. 2008) nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass die Verstärkung der neuronalen Antwort bei Wiederholung eines Reizes vor allem abhängig von zeitlichen Parametern (Loveless u. a. 1989), aber auch von der Ähnlichkeit zwischen den präsentierten Reizen ist (Shinozaki u. a. 2003). Funktional wurde eine verstärkte Antwort mit einer Gruppierung von einzelnen Reizen (Loveless und Hari 1993) sowie mit Gedächtnis- und Vergleichsprozessen in Zusammenhang gebracht (Yabe u. a. 2001).

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Eine beim Menschen bisher wenig untersuchte Frage ist, ob es im auditorischen System Areale gibt, die sensibel auf die Richtung einer Frequenzveränderung, also auf höher im Gegensatz zu tiefer werdende Töne, reagieren. Dieser Frage wurde in dieser Arbeit mit drei aufeinander aufbauenden MEG (Magnetenzephalographie) -Adaptationsstudien nachgegangen. Das Ziel war es zu untersuchen, wie zwei sequentiell dargebotene frequenzmodulierte Töne abhängig von ihrer Frequenzrichtung sowie abhängig von zeitlichen Parametern wie dem Inter-Stimulus-Intervall verarbeitet werden. Getestet wurde diese Frage, indem Paare frequenzmodulierter Töne präsentiert wurden, die sich jeweils beide in die gleiche oder in entgegengesetzte Richtungen veränderten. Damit ergaben sich jeweils zwei Bedingungen, in denen gleiche Frequenzrichtungen präsentiert wurden, also beide Töne in ihrer Frequenz höher beziehungsweise tiefer wurden, und zwei unterschiedliche Bedingungen, in denen ein Ton in seiner Frequenz höher wurde, während der andere Ton in seiner Frequenz tiefer wurde oder umgekehrt. Die neuronale Antwort auf den zweiten Ton wurde dann zwischen den verschiedenen Bedingungen miteinander verglichen. Gemäß der Ergebnisse zahlreicher Experimente zur neuronalen Adaptation war die Hypothese, dass sich die neuronale Antwort bei mehrfacher Präsentation eines frequenzmodulierten Tones reduziert. Es wurde also angenommen, dass eine Adaptation auf die Richtung der Frequenzveränderung stattfindet. Basierend auf früheren Befunden wurde außerdem erwartet, dass sich diese Reduktion der neuronalen Antwort vor allem in den späten Komponenten, also der N1m sowie der P2m, widerspiegelt. Außerdem wurde eine Verkürzung der N1m-Peak-Latenz erwartet (Altmann u. a. 2008; Noguchi, Inui und Kakigi 2004; Wang u. a. 2008). Entgegen dieser Annahme ließen sich in allen drei durchgeführten MEG-Studien keine beziehungsweise nur sehr gering ausgeprägte Adaptationseffekte nachweisen.

Ein Vergleich zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen in der ersten Studie (Kapitel 5) ergab einen leichten Adaptationseffekt. Die neuronale Antwort bei Wiederholung desselben Tons führte zu einem leicht schwächeren Signal als bei Präsentation einer abweichenden Frequenzrichtung. Daneben zeigte sich über alle Bedingungen hinweg ein Hemisphärenunterschied bei der Verarbeitung von frequenzmodulierten Tönen (FM-Tönen). Die rechte Hemisphäre reagierte signifikant stärker und schneller auf die präsentierten Stimuli als die linke.

In der zweiten Studie (Kapitel 6) wurden zum einen die zeitlichen Parameter stark verkürzt, zum anderen wurden neben den FM-Tönen auch unmodulierte Töne präsentiert. Bei der Verarbeitung der FM-Töne zeigte sich überraschenderweise anstatt eines Adaptationseffekts der oben erwähnte auditorische Verstärkungseffekt. Dieser trat in einem Zeitbereich von 200 bis 400 ms nach Beginn des zweiten Stimulus auf, bezog sich damit also nicht auf die N1m-Komponente. Die Auswertung der unmodulierten Töne ergab dagegen bei Wiederholung des Stimulus weder Adaptations- noch Verstärkungseffekte.

Das letzte hier durchgeführte MEG-Experiment (Kapitel 7) hatte das Ziel zu testen, inwiefern neuronale Adaptation beziehungsweise Verstärkung von den zeitlichen Parametern, mit denen die Reize präsentiert werden, abhängig ist. Dazu wurde die Hypothese getestet, dass die beiden Mechanismen, neuronale Adaptation und neuronale Verstärkung, abhängig sind von den zeitlichen Abständen zwischen zwei Stimuli. Es

wurde angenommen, dass es bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen (ISIs) um 100-200 ms zu Verstärkungseffekten kommt, während es bei längeren ISIs zu einer „Umkehrung“ von neuronaler Verstärkung hin zu einer neuronalen Adaptation kommt. Um diese Hypothese zu testen, wurde in der letzten Studie die Länge des Inter-Stimulus-Intervalls systematisch variiert und der Effekt dieser Variation auf die Verarbeitung des zweiten Stimulus untersucht. Dabei zeigte sich, dass es ab einem zeitlichen Abstand von 300 ms zwischen den beiden auditorischen Reizen zu einer Abnahme des Verstärkungseffektes kam. Ein deutlicher Adaptationseffekt konnte jedoch auch bei dem längsten Inter-Stimulus-Intervall von 1000 ms nicht beobachtet werden.

In den hier durchgeführten Studien wurde erstmals systematisch die Verarbeitung frequenzmodulierter Töne im auditorischen System des Menschen mithilfe eines Zwei-Ton-Paradigmas untersucht. Während in der Mehrzahl der Zwei-Ton-Studien mit Sinustönen oder Rauschen gearbeitet wurde, ist über die Kodierung frequenzmodulierter Töne beim Menschen noch wenig bekannt. Frequenzmodulationen kommen in natürlichen Geräuschen und in der menschlichen Sprache vor und stellen damit eine Reizklasse dar, die essentiell für das Sprachverständnis ist. Umso erstaunlicher ist es, dass es bisher nur sehr wenige Untersuchungen zur Verarbeitung von FM-Tönen beim Menschen gibt. Diese Arbeit hat daher zum Ziel, einen Beitrag zum Verständnis der Verarbeitung dieser Reizklasse zu leisten.

1.2 Aufbau und Struktur der Arbeit

Um den oben beschriebenen Fragen nachzugehen, werden im Folgenden zunächst einige theoretische Grundlagen beschrieben. Insbesondere wird ein Überblick über das auditorische System des Menschen, über das methodische Vorgehen mittels der Magnetenzephalographie sowie eine Zusammenfassung einiger wichtiger Forschungsergebnisse zur Verarbeitung von FM-Tönen gegeben. Im folgenden Kapitel werden die physiologischen Grundlagen des auditorischen Systems des Menschen beschrieben. Dabei werden zunächst der Aufbau und die Funktionsweise der verschiedenen Verarbeitungsstufen nachgezeichnet. Ausgehend von der peripheren Verarbeitung eines auditorischen Signals im Ohr und der Signaltransduktion im Innenohr wird die Weiterleitung der Signale über den Hörnerv in den Hirnstamm und schließlich die weitere Übertragung innerhalb des Hirnstamms bis hin zur Verschaltung und Verarbeitung im auditorischen Kortex beschrieben. Ein gesonderter Abschnitt wird dem auditorischen Kortex gewidmet, in dem ein kurzer Überblick über die bisherigen Erkenntnisse zur Segmentierung und Funktion der primären und sekundären auditorischen Areale beim Menschen gegeben wird. Trotz intensiver Forschung wird bis heute die Einteilung der höheren auditorischen Areale kontrovers diskutiert. Dennoch konnte aus den vielen, sich teilweise widersprechenden Ergebnissen eine übereinstimmende Parzellierung der primären und sekundären Areale abgeleitet werden, die in diesem Kapitel zusammengefasst wird. Ein weiterer Abschnitt beschäftigt sich mit einigen Forschungsergebnissen zu Hemisphärenunterschieden bei der Verarbeitung auditorischer Signale. Die Lateralisation der Hemisphären konnte nicht nur für die Verarbeitung sprachlichen Materials, sondern auch für „basalere“ akustische Reize wie frequenzmodulierte Töne gefunden werden.

In Kapitel 3 werden die biologischen und physikalischen Grundlagen der Magneten-

zephalographie beschrieben. Es wird darauf eingegangen, welche elektromagnetischen Potentiale vom MEG erfassbar sind, was die MEG von der verwandten Methode der Elektroenzephalographie (EEG) unterscheidet und welche Vorzüge aber auch Probleme und Herausforderungen diese Methode mit sich bringt. Dabei wird insbesondere auf das Problem magnetischer Störfelder und auf das sogenannte inverse Problem sowie auf Lösungsansätze eingegangen. Mithilfe des MEG können charakteristische elektromagnetische Komponenten, die als Reaktion auf die Stimulation mit einem Reiz auftreten, gemessen werden. Diese Komponenten zeichnen sich durch eine Invarianz in ihrer zeitlichen Abfolge in Abhängigkeit von einem präsentierten Reiz aus und werden daher als ereigniskorrelierte Felder bezeichnet. Ereigniskorrelierte Potentiale beziehungsweise Felder werden vom EEG und MEG an der Oberfläche des Schädels abgeleitet und spielen eine wichtige Rolle bei der Untersuchung auditorischer Funktionen. Es wird zunächst beschrieben, wie diese Potentiale entstehen und gemessen werden. Weiterhin wird ein Überblick über die Charakteristik und vermuteten Funktionen der für diese Arbeit wichtigen ereigniskorrelierten auditorischen Potentiale gegeben.

Eine zusammenfassende Darstellung der Forschungsergebnisse zur Verarbeitung von FM-Tönen aus tierexperimentellen Studien sowie aus Untersuchungen am Menschen findet sich in Kapitel 4. Befunde aus Tierstudien zur Verarbeitung von Frequenzmodulationen liegen vor allem aus dem auditorischen System der Fledermaus, der Maus und des Affen vor. Methodisch handelt es sich in den meisten Fällen um Einzelzellaufbauten am narkotisierten Tier. Der relativ großen Zahl von Tierstudien steht eine recht überschaubare Anzahl von Studien am Menschen gegenüber. Ausgehend von einigen Verhaltensstudien und deren Aufbau und Hauptbefunden wird außerdem auf Bildgebungs- und MEG-Studien zur Verarbeitung von FM-Tönen eingegangen. Dabei werden auch Studien beschrieben, die Verarbeitungseigenschaften und -defizite von FM-Tönen mit Phänomenen wie der Lese-Rechtschreib-Störung oder abnehmendem Sprachverständnis im Alter in Zusammenhang bringen. Den letzten Abschnitt dieses Überblicks zum Stand der Forschung zu FM-Tönen bildet ein Absatz zu Zwei-Ton-Studien. Zwar wurden in den dort beschriebenen Studien keine FM-Töne präsentiert, aber der experimentelle Aufbau weist eine große Ähnlichkeit zu den in dieser Arbeit beschriebenen Studien auf.

Den Hauptteil der Arbeit bildet die Beschreibung der drei durchgeführten MEG-Studien, die nach dem Prinzip des Zwei-Ton-Paradigmas aufgebaut sind. Ziel dieser Studien war es zu untersuchen, wie eine Abfolge von zwei frequenzmodulierten Tönen im auditorischen Kortex kodiert wird. Variiert wurden in den drei Studien zum einen Reizeigenschaften, indem frequenzmodulierte Töne mit unmodulierten Tönen verglichen wurden. Zum anderen wurden zeitliche Parameter wie die Dauer der Stimuli und der zeitliche Abstand zwischen den beiden Reizen untersucht. In Studie 1 (Kapitel 5) wurden frequenzmodulierte Töne paarweise präsentiert, wobei sie entweder beide dieselbe Frequenzrichtung oder unterschiedliche Frequenzrichtungen aufwiesen. Beide Töne hatten eine Dauer von 500 Millisekunden und einen zeitlichen Abstand von 1 Sekunde. Dieser Abstand führte in früheren Studien mit natürlichem Reizmaterial zu klaren Adaptationseffekten, das heißt zu einer Reduktion der neuronalen Antwort auf den zweiten Ton (Altmann, Doehrmann und Kaiser 2007; Altmann u. a. 2008). Die Ergebnisse von Studie 1 zeigten jedoch lediglich minimal ausgeprägte Adaptationseffekte. Damit stellt dieser Befund einen Widerspruch zu früheren Adaptationsexperimenten dar. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben der Adaptationseffekte könnte die Länge des zeitlichen

Abstandes zwischen den beiden Tönen sein. Um diese Hypothese zu testen, wurde eine zweite MEG-Studie mit veränderten zeitlichen Parametern durchgeführt. In Studie 2 (Kapitel 6) wurde sowohl die Länge der FM-Töne als auch der Abstand zwischen den beiden Tönen stark verkürzt. Zusätzlich wurden experimentelle Durchgänge mit unmodulierten komplexen Tönen präsentiert, um einen Vergleich zwischen den beiden Reizklassen ziehen zu können. Hier zeigte sich bei der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne eine Verstärkung der neuronalen Antwort bei Wiederholung derselben Frequenzrichtung im Gegensatz zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen. Bei der Verarbeitung der unmodulierten Töne ergaben sich dagegen weder Adaptations- noch Verstärkungseffekte. Dieser Befund führte zu der Annahme, dass der zeitliche Abstand zwischen zwei frequenzmodulierten Tönen eine zentrale Bedeutung für deren Kodierung hat. In einer dritten MEG-Studie (Kapitel 7) wurde daher der Einfluss des Inter-Stimulus-Intervalls auf die Verarbeitung eines zweiten eintreffenden FM-Tons untersucht. Dazu wurden zeitliche Abstände zwischen 100 und 600 ms zwischen den beiden Reizen variiert und miteinander verglichen. Um Adaptations- beziehungsweise Verstärkungseffekte zu untersuchen, wurde auch hier verglichen, wie sich die neuronale Antwort der verschiedenen Bedingungen auf den zweiten Ton unterscheidet. Es zeigte sich, dass ein Verstärkungseffekt gleicher Frequenzrichtungen nur bei sehr kurzen ISIs von 100-200 ms zu beobachten ist und bei längeren Inter-Stimulus-Intervallen zwischen den beiden Tönen abnimmt beziehungsweise verschwindet. Die Beschreibung der drei Studien ist jeweils in einen Abschnitt zu Material und Methoden, zur Datenerhebung und Datenanalyse und in einen Ergebnisteil mit anschließender Diskussion gegliedert.

Den Abschluss dieser Arbeit bildet eine allgemeine Diskussion der Ergebnisse in Kapitel 8. Die Befunde der drei Studien werden in Relation zu weiteren Studien zur Erforschung der Verarbeitung von FM-Tönen gesetzt. Als Hauptbefund der drei Studien wird die verstärkte neuronale Antwort bei wiederholter Präsentation derselben Frequenzrichtung bei kurzen ISIs und das Verschwinden dieses Effekts bei ISIs > 200 ms diskutiert. Ein Verstärkungseffekt bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen wurde in der Vergangenheit mit verschiedenen Erklärungen in Zusammenhang gebracht. Beispielsweise wurde eine zeitliche Integration der beiden Reize vermutet, die dazu führt, dass zwei Töne als zusammengehöriges Paar wahrgenommen werden können. Es werden verschiedene Prozesse und Mechanismen diskutiert, die dem Effekt zugrunde liegen könnten. Dazu werden Ergebnisse aus Zwei-Ton-Studien, in denen Sinus- oder Rauschtöne präsentiert wurden, mit den Ergebnissen der beschriebenen FM-Töne verglichen. Außerdem werden Hypothesen über die funktionelle Bedeutung des Effekts aufgestellt, indem ein Bezug zur sprachlichen Relevanz von FM-Tönen hergestellt wird.

2 Verarbeitung auditorischer Signale: vom Ohr bis zum auditorischen Kortex

2.1 Das Ohr

Geräusche entstehen, sobald Luftvibrationen das Ohr erreichen und dort in Nervensignale umgewandelt werden, die im Gehirn weiterverarbeitet und interpretiert werden. Die Verarbeitung und Weiterleitung eines Geräusches in ein neuronales Signal findet in drei funktionell unterschiedlichen Abschnitten des Ohrs statt: dem Außenohr, dem Mittelohr und dem Innenohr. Zunächst trifft der Schall auf die Ohrmuschel, die durch ihre charakteristische Form die Lokalisation von Geräuschen im Raum erleichtert. Der Schall durchläuft dann den äußeren Gehörgang und erreicht schließlich das Trommelfell (Membrana tympani), das das Außenohr vom Mittelohr trennt. Am Trommelfell werden die Luftvibrationen durch die drei Gehörknöchelchen, Hammer (Malleus), Amboß (Incus) und Steigbügel (Stapes), mechanisch transformiert. Direkt mit dem Trommelfell verbunden ist der Hammer. Dieser ist wiederum über den Amboss mit dem Steigbügel gekoppelt. Der Fuß des Steigbügels befindet sich am Eingang zum Innenohr im ovalen Fenster. An dieser Stelle findet eine für die weitere Verarbeitung des Schalls wichtige Übertragung statt, die so genannte Impedanzanpassung. Durch mechanische Verstärkungen wird die Impedanz der Luft an die Impedanz des Innenohrs angeglichen, so dass circa 60% der Schallenergie auf das Innenohr übertragen werden können.

Im Innenohr findet die Kodierung der Luftvibrationen in neuronale Signale statt. Der erste Schritt dieses Prozesses läuft in der Hörschnecke (Cochlea) ab. Die Hörschnecke ist ein aus $2\frac{3}{4}$ Windungen bestehender hohler Knochen, der aus drei flüssigkeitsgefüllten Strukturen besteht: der Scala vestibuli, der Scala tympani und der Scala media. Während die Scala vestibuli und die Scala tympani mit Perilymphe gefüllt sind, enthält die Scala media Endolymphe. Bei der Perilymphe handelt es sich um eine Flüssigkeit, die große Ähnlichkeiten mit der Cerebrospinalflüssigkeit aufweist. Es wird vermutet, dass die Perilymphe der Ausgangspunkt für die Produktion der Endolymphe ist. Die Endolymphe zeichnet sich durch eine hohe Kaliumkonzentration aus, durch die es zu einer Spannungsdifferenz zwischen Perilymphe und Endolymphe kommt. Diese Differenz spielt eine wichtige Rolle im Signaltransduktionsprozess wie er weiter unten beschrieben wird. An der oberen Seite befindet sich die Scala vestibuli, die über das ovale Fenster mit dem Mittelohr verbunden ist. Die Scala tympani befindet sich auf der Unterseite und weist über das sogenannte runde Fenster eine Verbindung zum Mittelohr auf. Das runde Fenster schließt mit einer beweglichen Membran ab. Eine schematische Darstellung des äußeren Ohrs sowie des Mittel- und Innenohrs zeigt Abbildung 2.1. Die eintreffende Schallenergie wird also über die Hörknöchelchen auf das ovale Fenster übertragen und mechanisch verstärkt. Dadurch kommt es zu einer Verdrängung der Perilymphe in der Scala vestibuli. Die dadurch ausgelöste Bewegung überträgt sich auch auf die auf der

Unterseite der Cochlea liegende Scala tympani. Dort überträgt sich der Druck auf das runde Fenster, das nachgibt und sich in das Mittelohr hinein wölbt. Der Luftdruck wird so also wieder in das Mittelohr weitergegeben und wird dort wiederum über das ovale Fenster auf die Scala vestibuli geleitet. So kommt es zu einer Vibration der cochleären Trennwände. Die eigentliche Signaltransduktion, das heißt die Enkodierung mechanischer Reize in elektrische Signale, findet in der mit Endolymphe gefüllten Scala media statt. Sie ist nach oben hin zur Scala vestibuli durch die Reissner-Membran und nach unten gegen die Scala tympani durch die Basilarmembran getrennt. Die Basilarmembran bildet mit den darauf befindlichen Haar- und Stützzellen das Corti-Organ. Oberhalb der Haarzellen befindet sich die Tektorialmembran. Entlang der Basilarmembran befinden sich insgesamt circa 16.000 Haarzellen, die für die Umwandlung in neuronale Signale zuständig sind. Die Bewegung der Scala vestibuli wird auf das Corti-Organ übertragen, weil Basilar- und Tektorialmembran beide in der Mitte der Hörschnecke verankert sind. Bewegt sich die Scala vestibuli nach unten, dann kommt es zu einer Relativbewegung zwischen Tektorial- und Basilarmembran. Da die Spitzen der Haarzellen nach oben hin an der Tektorialmembran befestigt sind, kommt es bei einer Schwingung der cochleären Trennwände, zu einer Auslenkung der äußeren Haarzellen. Diese Auslenkung ist der Beginn des Signaltransduktionsmechanismus. Durch die Bewegung der Haarzellen öffnen sich Ionenkanäle und durch den Einstrom von positiv geladenen Kaliumionen aus der Endolymphe kommt es zu einer Depolarisation im Inneren der Haarzelle. Diese löst wiederum die Ausschüttung eines Transmitters aus, der das Signal an Nervenfasern des Hörnervs weitergibt.

Die durch einen Ton oder ein Geräusch ausgelöste Luftdruckschwankung durchläuft die Basilarmembran von der Basis bis zum Fuß (Apex), dem so genannten Helicotrema. Diese Weiterleitung wird oft als Wanderwelle, die sich über die Cochlea bewegt, bezeichnet. Unterschiedliche Tonhöhen werden entlang der Cochlea unterschieden, indem die Amplitude der Welle je nach Frequenz des Tons an einer anderen Stelle der Basilarmembran verstärkt wird. Auf diese Weise werden für jede Frequenz ganz bestimmte Haarzellen auf der Basilarmembran ausgelenkt. Je nach Tonhöhe erreicht die Wanderwelle jeweils an einem anderen Ort ihr Maximum. Dieses Prinzip wird als Ortsprinzip bezeichnet (Bekesy 1960). Bei höheren Frequenzen erreicht die Wanderwelle ihr Maximum an der Basis der Cochlea, bei tieferen Frequenzen am Ende. Ein komplexeres Geräusch, das aus mehreren Frequenzen besteht, wie es bei den meisten natürlichen Geräuschen der Fall ist, wird entsprechend entlang der Cochlea an verschiedenen Orten verarbeitet. Eine weitere Funktion bei der Kodierung von Frequenzen übernehmen die inneren Haarzellen, die durch die Bewegung der Endolymphe in dem Bereich des Wanderwellenmaximums stimuliert werden. Die Verschaltung der inneren Haarzellen mit den Nervenfasern des Hörnervs ist sehr eng. Die meisten Nervenfasern weisen lediglich eine Synapse zu einer Haarzelle auf. Da jede Haarzelle eine bestimmte Frequenz kodiert, wird auch die Nervenfaser nur durch eine bestimmte Frequenz, die so genannte charakteristische Frequenz (best frequency) erregt. Die kortikale Frequenzselektivität ist damit bereits im Innenohr bei der Signalübertragung stark ausgeprägt und wird über die verschiedenen Verarbeitungsstufen beibehalten.

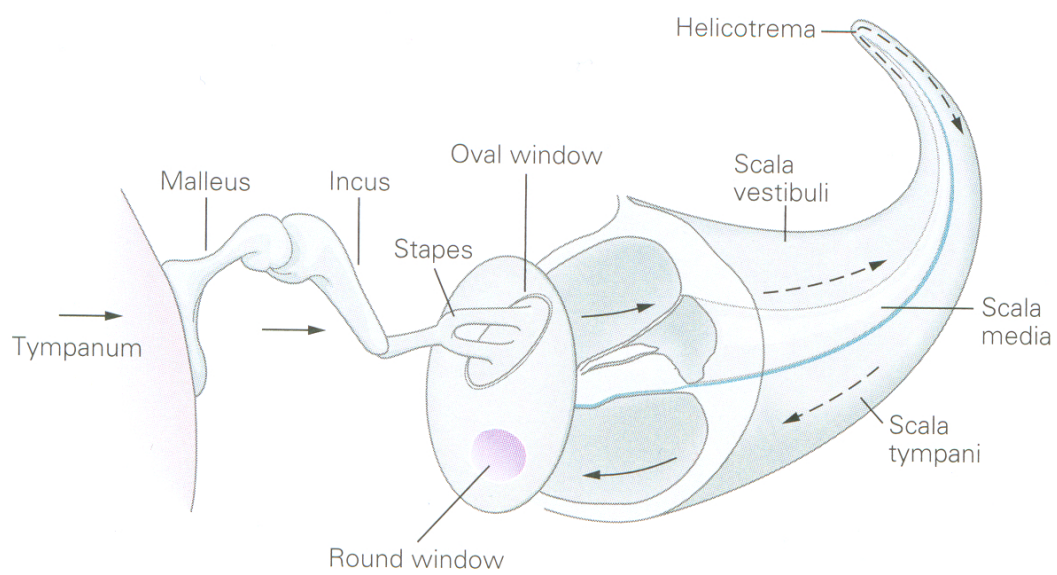


Abbildung 2.1: Darstellung des menschlichen Innenohrs: gezeigt sind die Gehörknöchelchen, das Trommelfell sowie die Cochlea mit den drei abgegrenzten Scalen (Kandel, Schwarz und Jessel 2000).

2.2 Die Hörbahn

Die Auslenkung der äußeren Haarzellen führt zu einer Potentialveränderung innerhalb der Zelle und zu einem Aktionspotential, das über den Hörnerv weitergeleitet wird. Dieser kodiert das eintreffende Signal nach Dauer und Frequenz, zeigt also noch keine Spezialisierung auf bestimmte Merkmale. Der Hörnerv (N. cochlearis) leitet das Signal weiter zum Hirnstamm. Dort findet eine Trennung der Fasern statt. Ein Teil des Hörnervs wird auf den Nucleus cochlearis ventralis und ein Teil auf den Nucleus cochlearis dorsalis umgeschaltet. Vom ventralen Nucleus cochlearis wird ein Teil der Nervenfasern auf die obere Olive der gleichen sowie auf die obere Olive der kontralateralen Seite weitergeleitet. Eine kontralaterale Verschaltung findet auch vom Nucleus cochlearis lateralis auf den Nucleus lemniscus lateralis statt. Diese teilweise Kreuzung ermöglicht es, unterschiedliche Geräusche, die am linken und am rechten Ohr eintreffen, miteinander zu vergleichen. Diese Fähigkeit ist insbesondere für die Lokalisation eines Geräusches wichtig. Weiter werden die Nervenfasern innerhalb des Colliculus inferior verschaltet und schließlich zum Corpus geniculatum mediale weitergegeben. Die letzte subkortikale Verschaltung findet auf die Capsula interna statt. Von dort werden die Nervenfasern dann auf den primären auditorischen Kortex im Temporallappen geleitet. Eine schematische Darstellung der neuronalen Verschaltung der auditorischen Signale ausgehend vom Hörnerv bis zur Verarbeitung im auditorischen Kortex zeigt Abbildung 2.2. Mit zunehmender Verschaltung des Signals wird die Spezialisierung der Neurone immer größer. Diese ist mehr und mehr auf bestimmte Schallinformationen ausgerichtet, die beispielsweise für die Sprachverarbeitung wichtig sind. Dazu gehören Amplituden- und Frequenzmodulationen, die charakteristisch für sprachliche Informationen sind.

2.3 Der auditorische Kortex

Der auditorische Kortex des Menschen besteht aus einer Ansammlung verschiedener Areale, die sich über die dorsalen und lateralen Teile des superioren temporalen Gyrus sowie in den inferioren parietalen Lobus erstrecken (Belin und Zatorre 2000; Hackett, Preuss und Kaas 2001; Hall, Hart und Johnsrude 2003; Morosan u. a. 2001). Anders als im visuellen System wird im auditorischen Kortex die genaue Anzahl von Verarbeitungsarealen sowie deren Funktionsweise noch stärker diskutiert. Ein Grund dafür ist einerseits die Tatsache, dass es im auditorischen System große interindividuelle Unterschiede und Geschlechterdifferenzen gibt, die eine genaue Kartierung schwierig machen (Rademacher u. a. 1993, 2001a,b). Andererseits variieren die Beschreibungen der einzelnen Areale stark mit der von den Autoren angewendeten Methode.

Die Lage und das Ausmaß des primären auditorischen Kortex wurde zum einen durch seine Faserverbindungen zum Corpus geniculatum mediale und Stimulationsstudien an Patienten (Celesia 1976), sowie durch cytoarchitektonische Untersuchungen ermittelt (Braak 1978; Galaburda und Sanides 1980). Cytoarchitektonische Studien haben ergeben, dass das Brodmann Areal 41 eine koniocortikale Struktur aufweist. Morphologisch handelt es sich dabei um eine Region, die durch eine hohe Dichte an kleinen, granulären Neuronen und eine starke Myelinisierung in den Schichten III und IV gekennzeichnet ist (Hackett, Preuss und Kaas 2001). Eine solche Struktur wurde ebenfalls im primären

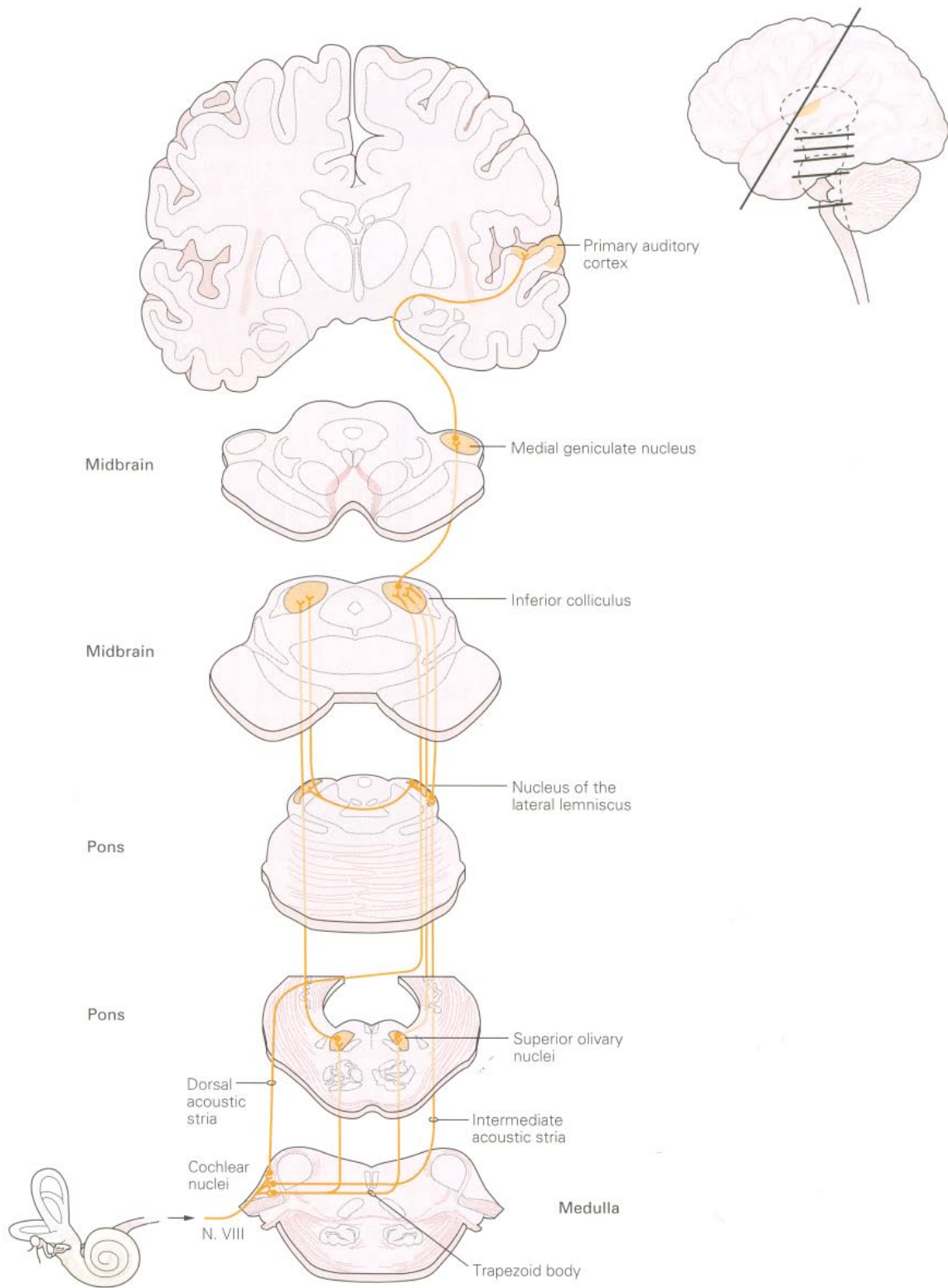


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der zentralen Hörbahn (Kandel, Schwarz und Jessel 2000).

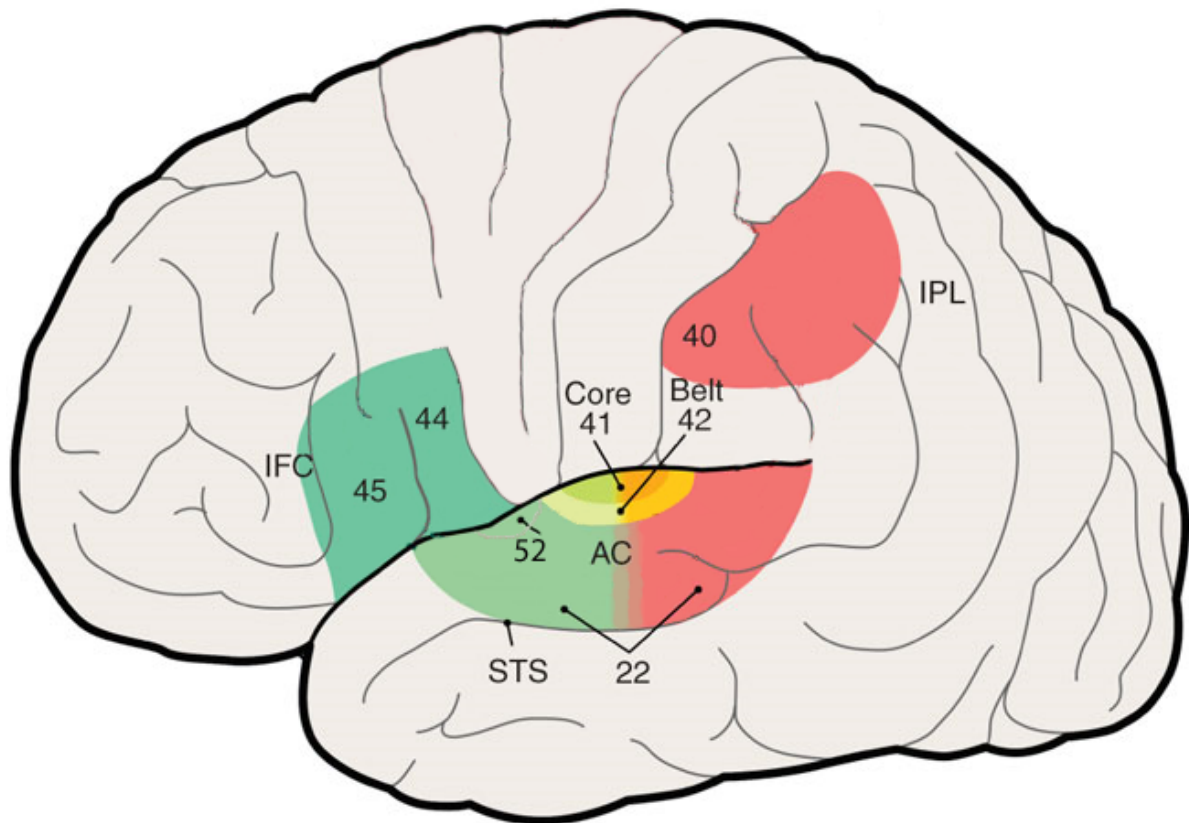


Abbildung 2.3: Lage der auditorischen Areale im Gehirn des Menschen. Das primäre auditorische Areal, das Brodmann Areal 41, ist in gelb und hellgrün eingezeichnet. Es wird auch als Kerngebiet (Core) bezeichnet. An dieses Areal schließt sich ein sekundäres Areal, das sogenannte Gürtelareal (Belt), an (Brodmann Areal 42). Auf dem Planum temporale liegen die sekundären Areale 22 und 52. An diese grenzt das Wernicke Areal (Brodmann Areal 40) und das Broca Areal (in dunkel grün dargestellt, Brodmann Areale 44 und 45). AC = auditorischer Kortex, STS = superiorer temporaler Sulcus, IFC = inferiorer frontaler Kortex, IPL = inferiorer parietaler Lobus (bearbeitet nach Rauschecker und Scott (2009)).

visuellen Kortex sowie im primären somatosensorischen Kortex gefunden und wird daher als Merkmal eines primären Verarbeitungsareals angesehen.

Mithilfe von cytoarchitektonischen Kriterien wurde der primäre auditorische Kortex in zwei Areale (Galaburda und Sanides 1980) beziehungsweise in drei separate Bereiche (Morosan u. a. 2001) aufgeteilt. Analog zu den Erkenntnissen aus Studien an Affen wurde angenommen, dass diese Gebiete aus einem auditorischen Kern-Bereich, der als erste kortikale Verarbeitungsstation gilt, sowie aus einem Gürtel- und einem para-Gürtel-Bereich bestehen, die höhere Verarbeitungsstufen repräsentieren (Hackett, Stepniewska und Kaas 1998).

Innerhalb des superioren temporalen Gyrus liegt der primäre auditorische Kortex auf dem transversen temporalen Gyrus, der auch Heschlscher Gyrus genannt wird. Dieser Bereich entspricht den Brodmann Arealen 41 und 42. An den primären auditorischen Kortex schließt auf dem antero-lateralen Teil des Heschlschen Gyrus ein sekundäres Areal an. Weitere sekundäre Areale befinden sich anterior des Heschlschen Gyrus entlang des Planum polare und posterior entlang des Planum temporale.

Die Brodmann Areale 42 und 52 auf dem Planum polare und die Area 22 auf dem Planum temporale umgeben den primären auditorischen Kortex. Diese Areale repräsentieren höchstwahrscheinlich sekundäre auditorische Areale. Abbildung 2.3 zeigt die Lage der auditorischen Brodmann Areale (Brodmann 1909). In Bezug auf das auditorische System finden sich in der Literatur viele, teilweise widersprüchliche Befunde zur Organisation dieser Areale. Eine übereinstimmende Parzellierung auf der Basis von cytoarchitektonischen Kriterien sowie basierend auf anatomischen Merkmalen wurde parallel von zwei verschiedenen Arbeitsgruppen identifiziert (Rivier und Clarke 1997; Wallace, Johnston und Palmer 2002). Diese konnten insgesamt sechs nicht-primäre auditorische Areale unterscheiden, die sich auf den Planum polare, auf dem Planum temporale sowie auf dem antero-lateralen Bereich des Heschlschen Gyrus befinden. Abbildung 2.4 zeigt schematisch die Lage dieser sechs Areale. Neben den beiden primären Arealen ist auf dem Heschlschen Gyrus auch ein sekundäres Areal, das antero-laterale Areal (ALA), lokalisiert. Auf dem Planum polare liegt das anteriore Areal (AA) sowie das mediale Areal (MA). Die drei weiteren sekundären Areale, das superior-temporale Areal (STA), das laterale Areal (LA) und das posteriore Areal (PA) liegen auf dem Planum temporale. Es muss allerdings davon ausgegangen werden, dass auch die sekundären Areale großen interindividuellen Unterschieden unterworfen sind. Der Schluss von cytoarchitektonisch beziehungsweise anatomisch definierten Arealen hin zu funktionalen Einheiten ist daher bislang nicht möglich.

In einer Reihe von Aktivierungsstudien wurde in den letzten Jahren untersucht, ob die voneinander abgegrenzten auditorischen Areale eine funktionale Spezialisierung aufweisen. Mithilfe von Reintönen verschiedener Frequenzen konnte gezeigt werden, dass Neurone im primären auditorischen Kortex sowohl beim Affen als auch beim Menschen nach dem Prinzip der Tonotopie organisiert sind. Analog zur Retinotopie ist im auditorischen System das gesamte Frequenzspektrum in einem Gradienten repräsentiert, der sogenannten Tonotopie. Mit fMRT-Studien konnten diese „Frequenzkarten“ sichtbar gemacht werden, indem Töne unterschiedlicher Frequenzen präsentiert und die dadurch ausgelösten neuronalen Reaktionen miteinander verglichen wurden (Liégeois-Chauvel u. a. 1995; Pantev u. a. 1995). Bisher konnten zwei benachbarte tonotope Areale identifiziert werden (Bilecen u. a. 1998; Formisano u. a. 2003). Diese dehnen sich entlang

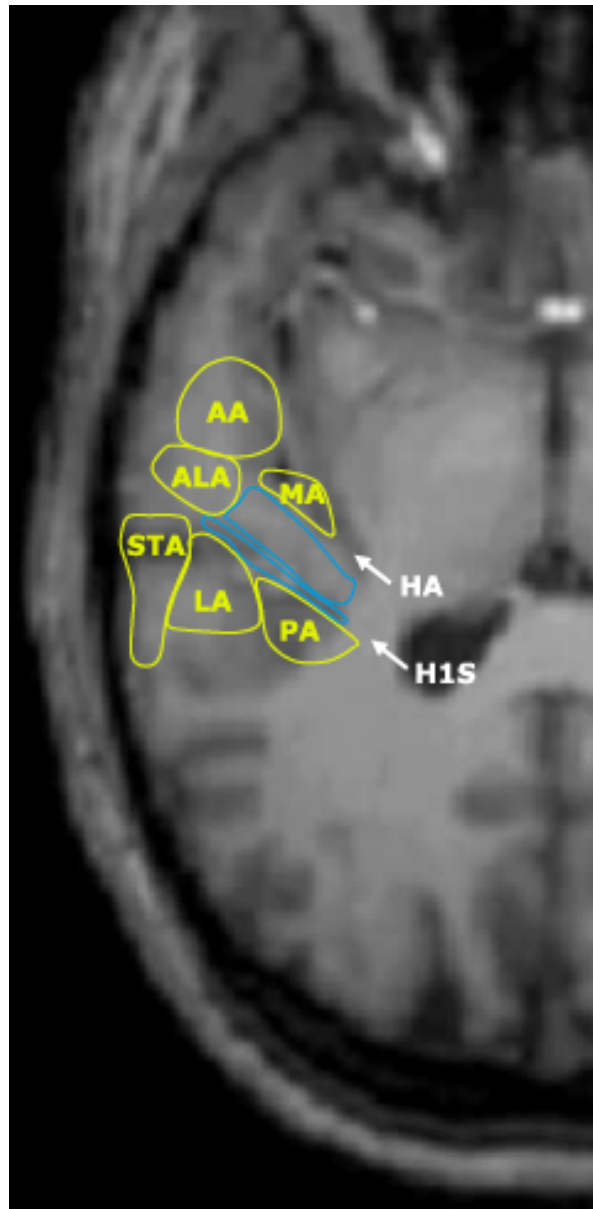


Abbildung 2.4: Darstellung der Lage der primären und sekundären auditorischen Areale in der linken Hemisphäre des Menschen anhand eines transversalen Schnittbildes. Die Lage des primären auditorischen Kortex ist in blau eingezeichnet. An den Heschlschen Gyrus schließt sich anterior der erste transverse temporale Sulcus (HA) an. Posterior zum Heschlschen Gyrus befindet sich der Heschlsche Sulcus (H1S). Die primären Areale sind von sechs sekundären Arealen umgeben: dem anterioren Areal (AA), dem antero-lateralen Areal (ALA), dem medialen Areal (MA), dem superior-temporalen Areal (STA), dem lateralen Areal (LA) und dem posterioren Areal (PA) (Hall, Hart und Johnsrude 2003).

der rostral-caudalen Richtung über den primären auditorischen Kortex aus. Die beiden Repräsentationen liegen spiegelverkehrt nebeneinander. Die Grenze zwischen den beiden Arealen bilden Neurone, die sensibel auf tiefe Frequenzen reagieren. An den mehr caudal und rostral gelegenen Bereichen sind die Neurone dieser Areale eher sensibel für hohe Frequenzen.

Bei einem Vergleich der Aktivierungsmuster durch Reintöne im Gegensatz zu komplexen Tönen zeigte sich, dass primäre auditorische Areale stärker auf Reintöne reagieren, während durch komplexe Töne wie Breitbandrauschen größere Bereiche in den sekundären Arealen des auditorischen Kortex erregt werden. Diese Spezialisierung konnte sowohl in Tierstudien als auch in Bildgebungsstudien beim Menschen nachgewiesen werden (exemplarisch Rauschecker 1998; Wessinger u. a. 2001).

Neben der Verarbeitung von Frequenzen wurde auch untersucht, wie die Modulationsrate eines Tons oder eines komplexen Geräusches verarbeitet wird. Langsame Frequenzmodulationen kommen in natürlichen Geräuschen und insbesondere in der menschlichen Sprache häufig vor und sind daher besonders relevant (Tallal, Miller und Fitch 1993). Die Veränderung der Amplitude über die Zeit liefert wichtige Hinweise für die Identifikation von Vokalen (Drullman, Festen und Plomp 1994) und der Prosodie des Gesprochenen (Banse und Scherer 1996). Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Areale des auditorischen Kortex auf ein breites Spektrum von Frequenzmodulationen reagieren, dass jedoch die Stärke dieser Reaktion in verschiedenen Arealen abhängig von der Modulationsrate ist. Eine starke und lang anhaltende neuronale Antwort ist bei langsamen Modulationsraten zwischen 2 und 10 Hz zu erwarten, während diese bei schnelleren Modulationsraten um 35 Hz abnimmt. Ob es eine Spezialisierung primärer und sekundärer Areale auf eine bestimmte Modulationsrate gibt, ist jedoch weiterhin unklar. Es gibt lediglich einige Hinweise, dass höhere Areale stärker auf langsame Modulationsraten reagieren als primäre Areale (Giraud u. a. 2000).

Ein Vergleich der Verarbeitung von 5 Hz-Amplituden- und Frequenzmodulationen mit der Verarbeitung von unmodulierten Tönen ergab die stärksten Aktivierungsmuster durch modulierte Töne im Heschlschen Gyrus sowie posterior davon auf dem Planum temporale (Hall u. a. 2002). Die Topographie dieser Aktivierungen stimmen mit dem lateralen Areal und dem supra-temporalen Areal überein. Insgesamt schlossen die Autoren, dass es Bereiche gibt, die stärker auf modulierte Reize reagieren als auf unmodulierte, dass diese sich aber kaum zwischen Amplituden- und Frequenzmodulationen unterscheiden. Es wird daher vermutet, dass diese Gehirnregionen generell auf bestimmte Modulationsraten reagieren (Hart, Palmer und Hall 2003).

Der Frage, ob Frequenz- und Amplitudenmodulationen in denselben oder unterschiedlichen Gehirnregionen verarbeitet werden, ging auch eine fMRT-Adaptationsstudie nach. Amplituden- und Frequenzmodulationen wurden aus natürlichen Geräuschen (verschiedenen Tiervokalisationen) extrahiert und in einem Adaptationsparadigma präsentiert (Altmann u. a. 2010). Adaptationseffekte konnten sowohl für die Amplituden- als auch für die Frequenzmodulationen in überlappenden Bereichen auf dem superioren temporalen Gyrus beobachtet werden. Ein Hemisphärenvergleich zeigte, dass es neben dem sich überlappenden Aktivierungsbereich auch Areale gab, die selektiv reagierten. In der linken Hemisphäre waren Aktivierungen durch die Amplitude weiter anterior entlang des lateralen superioren temporalen Gyrus zu finden, während diese Bereiche in der rechten Hemisphäre eher selektiv auf die Frequenzmodulation reagierten.

Weiterhin konnten Areale identifiziert werden, die besonders aktiv auf ein sich bewegendes Geräusch reagierten (Baumgart u. a. 1999; Zatorre u. a. 2002). Sich bewegendes Objekte lösten im Vergleich zu einer statischen Geräuschquelle eine stärkere Aktivierung im Planum temporale der rechten Hemisphäre aus. Diese stärkere Beteiligung infolge eines sich bewegendes Objekts konnte für kein anderes Areal gefunden werden. Neurone in diesem Areal reagieren zwar auch auf stationäre Geräusche, zeigen aber im Gegensatz zu anderen Hirnarealen eine starke Aktivität bei sich bewegendes Objekten.

Neben Merkmalen wie der Frequenz oder der Position eines auditorischen Objekts ist die Lautstärke, mit der ein Geräusch präsentiert wird, ein wichtiges Merkmal. In einer fMRT-Studie wurde die Lautstärke eines 300 Hz-Tons in 6 dB Schritten von einer Lautstärke von 42 dB bis 96 dB gesteigert. Die dadurch ausgelösten Aktivierungen wurden über den Heschlschen Gyrus und zwei sekundäre Areale, das anteriore laterale Areal und das Planum temporale miteinander verglichen (Hart, Palmer und Hall 2002). Dabei zeigte sich, dass sich die Areale hinsichtlich ihrer Sensitivität für Lautstärkeveränderungen unterschieden. Die Aktivierung im Heschlschen Gyrus korrelierte stärker mit der Veränderung der Lautstärke als es in den sekundären Arealen der Fall war. Daraus wurde geschlossen, dass der primäre auditorische Kortex stärker in die Kodierung der Lautstärke involviert ist als die sekundären Areale.

Insgesamt kann aus diesen Ergebnissen jedoch nicht auf funktionell unterschiedliche Areale innerhalb des auditorischen Kortex geschlossen werden. In ihrem Review-Artikel aus dem Jahr 2003 betont Deborah Hall, dass sowohl die Architektur als auch die funktionelle Organisation des auditorischen Systems des Menschen bis heute noch nicht in seiner Ganzheit verstanden worden sind und weitere Forschung dringend erforderlich ist.

2.4 Hemisphärenunterschiede bei der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne

Im auditorischen System liegt vor allem bei der Verarbeitung von Sprache eine starke Hemisphärenlateralisation vor. Studien an Aphasie-Patienten zeigten deutlich, dass Rechtshänder sprachliche Reize vorzugsweise in der linken Hemisphäre verarbeiten, während diese Aufgabe bei Linkshändern entweder von der linken oder von der rechten Hemisphäre übernommen wird (Wernicke 1874). Außerdem konnte eine Spezialisierung der rechten Hemisphäre für die Verarbeitung von Musik nachgewiesen werden (Griffiths u. a. 1997; Zatorre, Evans und Meyer 1994).

Neben den beschriebenen Hemisphärenlateralisationen für höhere kortikale Leistungen wie das Verständnis von Sprache oder die Verarbeitung von Musik, liegen immer mehr Hinweise dafür vor, dass auch „basalere“ Geräuschkomponenten und Aufgaben bevorzugt in einer bestimmten Hemisphäre verarbeitet werden. Eine solche Hemisphärenspezialisierung wird auch für die Verarbeitung von FM-Tönen vermutet. Interessanterweise wurde die Verarbeitung von frequenzmodulierten Tönen, die, wie bereits erwähnt, wichtige Bestandteile sprachlicher Reize sind, vor allem der rechten Hemisphäre zugeordnet. Dieser Befund stammt ursprünglich aus tierexperimentellen Läsionsstudien, konnte aber auch am Menschen nachgewiesen werden (Zatorre 1988). In einer Läsionsstudie an Mongolischen Rennmäusen (*Meriones unguiculatus*) verschlechterte sich die Fähigkeit,

in ihrer Frequenz ansteigende und abfallende FM-Töne voneinander zu unterscheiden dramatisch, wenn eine Läsion in der rechten Hemisphäre der Mäuse gesetzt wurde (Wetzel u. a. 1998). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in Läsionsstudien an trainierten Ratten, die eine Frequenzrichtungs-Diskriminationsaufgabe lösen mussten. Die Fähigkeit ansteigende und abfallende Frequenzmodulationen zu unterscheiden, wurde durch eine bilaterale, beziehungsweise rechts-hemisphärische Läsion stark beeinträchtigt (Rybalko u. a. 2006). Ähnliche Defizite zeigten auch Epilepsie-Patienten, bei denen Teile des rechten oder linken Temporallappens entfernt werden mussten (Johnsrude, Penhune und Zatorre 2000). Die Patientengruppe zeigte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen keinen Unterschied bei der Einschätzung der Tonhöhe eines Testreizes. Defizite traten jedoch bei der Einschätzung einer Frequenzveränderung bei denjenigen Patienten auf, die eine Läsion im rechten Temporallappen aufwiesen. Dies war vor allem dann der Fall, wenn sich die Läsionen auf den Heschlschen Gyrus der rechten Hemisphäre bezogen.

Das Ergebnis einer stärkeren Beteiligung der rechten Hemisphäre bei der Verarbeitung von FM-Tönen konnte durch Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)- und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studien weiter bestätigt werden (Behne, Scheich und Brechmann 2005; Brechmann, Baumgart und Scheich 2002; Poeppel u. a. 2004). In einer PET-Studie am Menschen wurde ebenfalls eine Spezialisierung der rechten Hemisphäre für FM-Töne gefunden (Poeppel u. a. 2004). Den Probanden wurden in dieser Studie drei verschiedenen Stimulusmaterialien, frequenzmodulierte Töne, Silben und Wörter, dargeboten, zu denen sie jeweils eine Aufgabe bearbeiten mussten. Die FM-Töne sollten nach der Richtung der Frequenzveränderung unterschieden werden. Die Silben mussten danach unterschieden werden, ob es sich um Vokale oder Konsonanten handelte. Als dritte Aufgabe wurde den Probanden eine lexikale Entscheidung abverlangt, wobei sie jeweils angeben mussten, ob es sich bei einem präsentierten Wort um ein echtes oder ein Pseudowort handelt. Wie erwartet führten alle drei Aufgaben zu bilateralen Aktivierungen im auditorischen Kortex. Unterschiede zwischen den verwendeten Stimuli zeigten sich jedoch beim Vergleich der experimentellen Bedingungen untereinander. Die lexikalische Aufgabe resultierte in stärkeren Aktivierungen der linken Hemisphäre, während die Frequenzdiskriminationsaufgabe zu einer stärkeren Aktivierung der rechten Hemisphäre führte. Dieser Vergleich macht deutlich, dass sich auch hier eine Spezialisierung der linken Hemisphäre bei der Verarbeitung sprachlicher Reize zeigt, dass einzelne Komponenten der Verarbeitung eines Sprachlauts wie Frequenzmodulationen dagegen vorzugsweise rechtshemisphärisch verarbeitet werden, wie dies hier für die FM-Töne gezeigt werden konnte.

In einer MEG-Studie wurde systematisch untersucht, welchen Einfluss die Länge sowie die zeitliche Abfolge einer Frequenz- oder Amplitudenmodulation auf die Verarbeitung durch die beiden Hemisphären hat (Pardo, Mäkelä und Sams 1999). Dazu wurden den Probanden Töne dargeboten, die zu verschiedenen Zeitpunkten, entweder zu Beginn, in der Mitte oder am Ende des Tons, eine Frequenz- oder Amplitudenmodulation aufwiesen. Diese Modulationen konnten 3, 30 oder 300 ms lang sein. Die Auswertung der Reaktion auf die verschiedenen Bedingungen ergab signifikant stärkere evozierte magnetische Felder, wenn es sich um Frequenz- im Vergleich zu Amplitudenmodulationen handelte. Die Latenzen der Amplitudenmaxima der frequenzmodulierten Töne waren außerdem kürzer als die der amplitudenmodulierten Töne. Unterschiede in der maximalen Amplitude zeigten sich außerdem hinsichtlich der Modulationsrate und des

Zeitpunkts der Präsentation. So wurden stärkere Reaktionen auf kurze Frequenzmodulationen (3 ms), die zu Beginn des Tons präsentiert wurden, registriert. Kurze Frequenzmodulationen, die in der Mitte des Stimulus dargeboten wurden, führten zu stärkeren Aktivierungen in der rechten im Vergleich zur linken Hemisphäre. Bei einem Vergleich der kurzen Modulationen (sowohl Frequenz- als auch Amplitudenmodulationen) zeigte sich ein noch differenzierteres Bild. Die linke Hemisphäre reagierte am stärksten auf kurze Modulationen zu Beginn des Stimulus, während die rechte Hemisphäre stärker auf kurze Modulationen in der Mitte des Tons reagierte.

Die gefundene Lateralisierung der rechten Hemisphäre für die Verarbeitung von FM-Tönen könnte auf eine generelle Spezialisierung der rechten Hemisphäre für die Analyse spektraler Veränderungen und der linken Hemisphäre für das Verarbeiten zeitlicher Veränderungen erklärbar sein. Für diese Annahme sprechen auch die Ergebnisse einer PET-Aktivierungsstudie (Johnsrude u. a. 1997). Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, welche Bedeutung der linken Hemisphäre bei der Verarbeitung schneller zeitlicher Veränderungen unabhängig von der sprachlichen Relevanz eines Stimulus zukommt. Um diese Frage zu untersuchen, wurden den Probanden Reintöne präsentiert, die Bereiche enthielten, in denen die Frequenz anstieg oder abfiel. Diese Frequenzveränderungen hatten entweder eine Dauer von 30 ms oder waren 100 ms lang. Bei dem Vergleich dieser beiden Bedingungen zeigte sich, dass die linke Hemisphäre tatsächlich stärker auf schnelle Frequenzveränderungen reagiert. Dieses Ergebnis konnte in einer weiteren PET-Studie spezifiziert werden (Belin u. a. 1998). Der Vergleich zwischen schnellen und längeren Frequenzveränderungen ergab eine bilaterale Aktivierung des auditorischen Kortex bei Präsentation der langsamen Frequenzveränderung. Eine Hemisphärenlateralisation zeigte sich lediglich bei der Verarbeitung der schnellen Frequenzveränderungen. Hier ließ sich eine stärkere Aktivierung in der linken und eine reduzierte Aktivierung in der rechten Hemisphäre nachweisen.

Unterstützt wird diese Hypothese auch durch Untersuchungen an Patienten mit Läsionen im Bereich des auditorischen Kortex. Dabei zeigte sich, dass die rechte Hemisphäre besser auf die Verarbeitung spektraler Veränderungen ausgelegt ist. Rechts-hemisphärische Läsionen des superioren temporalen Kortex führten zu einer Reihe von Einschränkungen bei Aufgaben zur Einschätzung der Tonhöhe (Zatorre und Halpern 1993). Intracranielle Ableitungen an Epilepsie-Patienten unterstützen diesen Befund. Die Ableitungen zeigten eine feinere und besser voneinander abgrenzbare topographische Organisation der verschiedenen Frequenzen in der rechten im Gegensatz zur linken Hemisphäre (Liégeois-Chauvel u. a. 2001). Links-hemisphärische Läsionen führen dagegen zu einem schlechteren Diskriminationsvermögen von Phonemen, für die eine zeitlich sehr feine Analyse im Bereich von 30-40 ms nötig ist (Schwartz und Tallal 1980).

Es gibt jedoch auch Hinweise dafür, dass weniger die Beschaffenheit des Stimulusmaterials sondern eher die zu lösende Aufgabe zu den beobachteten Lateralisationseffekten führt (Gordon 1978). Belege für diese Vermutung stammen aus einer fMRT-Studie, in der dasselbe Stimulusmaterial mit unterschiedlichen Instruktionen präsentiert wurde (Brechmann und Scheich 2005). Die Probanden hatten in der einen experimentellen Bedingung die Aufgabe, frequenzmodulierte Töne nach ihrer Frequenzveränderung in steigend und fallend zu kategorisieren. Kontrastiert wurde diese Bedingung mit einer Einschätzung der Länge der FM-Töne in lang und kurz. Dieser Vergleich zeigte deutliche aufgabenspezifische Spezialisierungen zwischen den Hemisphären. So löste eine

Kategorisierung hinsichtlich der Frequenzrichtung stärkere Aktivität in der rechten, eine Unterscheidung hinsichtlich der Länge der Stimuli dagegen eine stärkere Aktivität in der linken Hemisphäre aus.

In eine ähnliche Richtung weisen die Ergebnisse einer MEG-Studie, die die Verarbeitung spektraler und temporaler Reizeigenschaften untersuchte (Okamoto u. a. 2009). Die Autoren vermuteten eine Spezialisierung der rechten Hemisphäre auf spektrale und der linken Hemisphäre auf temporale Veränderungen. Sie untersuchten diese Hypothese, indem sie den Probanden Stimuli präsentierten, die hinsichtlich ihrer durchschnittlichen Schallenergie identisch waren, aber hinsichtlich der beiden zu untersuchenden Parametern, das heißt den spektralen und temporalen Eigenschaften, variierten. Innerhalb eines Stimulus konnten auf diese Weise die Reaktionen auf eins der beiden Merkmale getestet werden. Jeder Stimulus hatte eine Länge von 1600 ms. So wurde beispielsweise ein Sinuston präsentiert, der sich nach 800 ms in seiner Frequenz änderte (spektrale Änderung). Diese Bedingung konnte mit einer temporalen Veränderung kontrastiert werden, indem der Ton sich von einem Sinuston zu einem amplitudenmodulierten Ton veränderte (temporale Veränderung). Die Vergleiche, die auf diese Weise möglich wurden, unterstützen die Hypothese, dass spektrale Veränderungen eher in der rechten, Veränderungen der temporalen Reizeigenschaften dagegen eher in der linken Hemisphäre verarbeitet werden. Erst das Zusammenspiel aus diesen beiden Funktionen macht es möglich, hoch komplexe Signale wie Sprache zu verstehen.

Insgesamt gibt es Hinweise für die Spezialisierung der Hemisphären für bestimmte Merkmale und Aufgaben. Es zeigt sich aber auch, dass selbst die Verarbeitung einfacher Reizmuster bereits bei unilateralen Läsionen beeinträchtigt sein kann. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass für die meisten Leistungen und Funktionen des auditorischen Systems ein Zusammenspiel zwischen beiden Hemisphären nötig ist.

3 Neuromagnetische Grundlagen

3.1 Magnetenzephalographie

Die Verarbeitung auditorischer Reize beim Menschen wird vor allem mit Methoden wie EEG oder MEG sowie mit bildgebenden Methoden wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht. Die in dieser Arbeit beschriebenen Studien wurden mittels Magnetenzephalographie durchgeführt. Diese Methode ermöglicht es, die Hirnaktivität mit einer zeitlichen Auflösung im Bereich von Millisekunden zu erfassen. Die räumliche Auflösung dagegen bleibt hinter Methoden wie der fMRT zurück. Erste MEG-Messungen wurden von Cohen (1972) in den frühen 1970er Jahren durchgeführt. Cohen registrierte erstmals mithilfe der Magnetenzephalographie Alpha-Wellen im Gehirn gesunder Probanden. Während die ersten MEG-Geräte in den 1980er Jahren lediglich mit einem Magnetometer ausgerüstet waren, wurde die Anzahl der Sensoren über die Jahre stetig erhöht, so dass heute das Magnetfeld über den gesamten Kopf bestimmt werden kann, was zu einer deutlichen Verbesserung der räumlichen Auflösung geführt hat. Auf diese Weise ist es möglich, mittels mathematischer Verfahren Aussagen über die Quelle eines gemessenen magnetischen Feldes zu machen. Eine wichtige Voraussetzung für die zunehmende Verbreitung der MEG als Methode der modernen Hirnforschung war vor allem die Entwicklung der SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Device) (Cohen 1972; Lounasmaa 1974; Rhyänen u. a. 1989). Diese speziellen Verstärker sind in der Lage, die extrem kleinen Magnetfelder, die sich durch die elektrische Spannung im Gehirn auf der Schädeldecke bilden, zu messen.

Im MEG werden magnetische Felder an der Kopfoberfläche gemessen. Diese Felder umgeben die elektrischen Ströme, die bei der Weiterleitung neuronaler Signale entstehen. Elektrische Ströme wiederum entstehen im Gehirn an verschiedenen Orten der Signalweiterleitung. Ströme fließen an den Axonen von Neuronen, an deren Synapsen sowie postsynaptisch bei der Weiterleitung eines Potentials entlang der Dendriten. Da sowohl die Axone als auch deren Synapsen ungeordnet im Gehirn verteilt sind, hebt sich auch bei synchroner Aktivität mehrerer Neurone deren Signal auf und es kann kein Magnetfeld an der Kopfoberfläche gemessen werden. Ein Magnetfeld, das mittels MEG registriert werden kann, erzeugt lediglich die postsynaptische Weiterleitung des Signals an den Pyramidenzellen. Die Zellkörper der Pyramidenzellen liegen in den Schichten II, IV und V des Kortex, während ihre Dendriten sich in die Schichten I und II erstrecken. Die Dendriten, entlang derer sich exzitatorische postsynaptische Potentiale weiterleiten, bilden auf diese Weise eine Dipolstruktur mit einem positiven und einem negativen Pol, zwischen denen sich das elektrische Potential aufbaut. Dieses kann dann mit der MEG als magnetisches Feld gemessen werden. Bei der Weiterleitung beispielsweise eines auditorischen Signals, werden dann einige 10000 Pyramidenzellen synchron erregt. Die dadurch erzeugten Potentiale summieren sich auf. Dies ist die Voraussetzung dafür, dass sich an der Kopfoberfläche messbare Magnetfelder bilden. Abbildung 3.1 zeigt

schematisch das Magnetfeld, das sich um einen Dendriten bildet, sowie die Topographie des Magnetfeldes, die auf der Kopfoberfläche gemessen werden kann. Im Gegensatz zum EEG sind mittels MEG radiale Dipole nur sehr schwach messbar.

Die Messung der magnetischen Felder im MEG ist relativ unbeeinflusst von umgebenden Gewebe wie Haut, Knochen oder Spinalflüssigkeit. Dies stellt einen Vorteil gegenüber der verwandten Methode der EEG dar, bei der die elektrischen Signale an der Kopfoberfläche registriert werden, diese jedoch durch dazwischenliegendes Gewebe beeinflusst werden. Ein weiterer Vorteil des MEG im Vergleich zum EEG stellt der erheblich geringere zeitliche Aufwand vor Beginn der Messung dar. Eine individuelle Befestigung der Elektroden an der Kopfoberfläche entfällt und stellt auch für den Probanden eine Entlastung dar.

3.1.1 Aufbau und Funktion des MEG

Das Magnetfeld wird mithilfe von Sensoren gemessen, die sich in einer Haube in einem Abstand von 10 bis 15 mm über der Kopfoberfläche des Probanden befinden. Diese Sensoren, die sogenannten Magnetometer, sind mit einem durchschnittlichen Abstand von 2,2 cm zueinander innerhalb der Haube angeordnet. Moderne MEG-Geräte verfügen über 275 Sensoren, die gleichmäßig über die Haube verteilt sind. Die magnetischen Felder erzeugen in den Sensoren einen Strom, der proportional zur Dichte des Magnetfeldes ist und damit einen Messwert für die Stärke des Magnetfeldes liefert. Um die Magnetfelder zu messen, müssen die Magnetometer supraleitfähig sein, damit sie einen sehr kleinen Widerstand bieten. Dies wird erreicht, indem die Magnetometer auf 4° Kelvin gekühlt werden. Auch die durch die Magnetfelder erzeugten Ströme sind sehr klein und müssen daher verstärkt werden. Dies geschieht wiederum durch die oben erwähnten Verstärker, die SQUIDs. Die durch Helium gekühlten SQUIDs befinden sich oberhalb der Haube, im sogenannten Dewar. Neben den in der Haube angeordneten Sensoren liefern spezielle Sensoren, die Head Position Indicators (HPI Coils), wichtige Informationen. Diese Sensoren werden vor der Messung an drei Punkten des Probanden, am Nasion sowie preauriculär links und preauriculär rechts, befestigt. Mithilfe dieser Sensoren wird die Position des Kopfes relativ zu den Sensoren erfasst. Experimentelle Durchgänge, in denen ein Proband seinen Kopf über den Grenzwert von 5 mm bewegt hat, können auf diese Weise ausgeschlossen werden.

Die vom menschlichen Gehirn erzeugten Magnetfelder bewegen sich in einer Größenordnung von Femtotesla (10^{-15}). Eine der wichtigsten Herausforderungen bei der Messung dieser extrem kleinen Magnetfelder besteht in einer ausreichenden Abschirmung gegenüber den vielfältigen Störquellen. Zu diesem Zweck werden eine Reihe von Methoden eingesetzt. Eine spezielle Anordnung der Sensoren in sogenannten axialen Gradiometern soll bereits während der Datenerhebung möglichst viele Artefakte ausschließen. Ein Gradiometer besteht aus einer Anordnung von zwei Spulen, die mit entgegengesetzter Windung hintereinander geschaltet werden. Sind die beiden Spulen auf einer Ebene angeordnet, werden sie als planare Gradiometer bezeichnet. Liegen sie dagegen übereinander, dann werden sie axiale Gradiometer genannt. Eine Artefaktreduktion durch axiale Gradiometer gelingt, da angenommen wird, dass Störfelder von außerhalb des Gehirns homogen, die vom Gehirn selbst erzeugten Magnetfelder dagegen inhomogen sind. Mit zunehmender Entfernung von der Kopfoberfläche sollten die vom

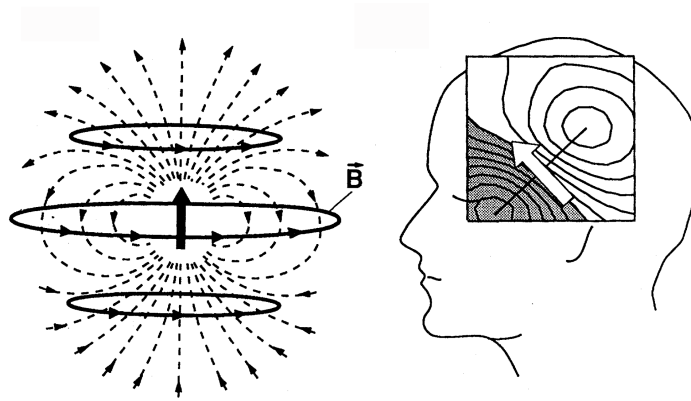


Abbildung 3.1: Die linke Seite der Abbildung zeigt schematisch einen Dipol (Pfeil in der Mitte) sowie die von ihm ausgehenden magnetischen Feldlinien (durchgezogene Linien) und das elektrische Feld (gestrichelte Linien). Auf der rechten Seite ist die Topographie eines Magnetfeldes als Folge einer auditorischen Stimulation dargestellt. Die Lage des Dipols ist zwischen den Maxima des Magnetfeldes eingezeichnet (Hämäläinen u. a. 1993).

Gehirn erzeugten Magnetfelder also rasch kleiner werden. Die von den beiden Spulen gemessenen Magnetfelder werden voneinander subtrahiert, wodurch der homogene Anteil verschwindet. Dadurch gelingt eine Reduktion der Störsignale um einen Faktor von 100. Eine weitere Abschirmung von externen Störquellen wird durch speziell abgeschirmte Kammern erzielt. Diese bestehen meist aus mehreren Lagen Aluminium und Mu-Metall. Magnetfelder, die durch elektrische Geräte in der näheren Umgebung des MEG erzeugt werden, können so zu einem großen Teil ausgeschlossen werden. Betrachtet man die Datenauswertung, dann bieten Filter sowie die Mittelung der Daten weitere Möglichkeiten Artefakte zu verringern. Mittels Hochpass- sowie Tiefpassfiltern lassen sich Artefakte aus den gemessenen Daten herausfiltern. Ziel ist es, bestimmte Frequenzen, die von äußeren Störquellen stammen, aber auch langsame Potentialveränderungen, die aus dem Gehirn selbst stammen, herauszufiltern. Eine weitere Methode, Hintergrundrauschen, insbesondere aus dem Gehirn, zu beseitigen, besteht in der Mittelung einiger 100 experimenteller Durchgänge. Dabei wird davon ausgegangen, dass die neuronale Reaktion auf einen bestimmten Stimulus invariant ist und einen festgelegten zeitlichen Verlauf hat (siehe Kapitel 3.2). Von den Störeinflüssen wird dagegen angenommen, dass sie unsystematisch und zu verschiedenen Zeitpunkten auftreten. Durch Mittelung mehrerer Messdurchgänge werden diese unsystematischen Einflüsse „herausgemittelt“, während die invarianten neuronalen Signale erhalten bleiben.

3.1.2 Räumliche Auflösung: Topographie und Dipolanalyse

Die Topographie des gemessenen Magnetfeldes ist abhängig von der Stärke der elektrischen Aktivität im Gehirn, der Quelle der Aktivität und von der Anzahl der Sensoren. Da die Magnetometer nur die Feldlinien registrieren, die senkrecht aus dem Kopf austreten und sich der in den Spulen induzierte Strom mit zunehmender Abweichung davon reduziert, repräsentiert die gemessene Topographie nicht die gesamte neuronale Aktivi-

tät zu einem bestimmten Zeitpunkt. Weiterhin ist der in der Spule ausgelöste Strom auch abhängig von der Entfernung des Generators zur Kopfoberfläche. Je tiefer im Gehirn die neuronale Aktivität stattfindet, umso kleinere Ströme werden im Magnetometer ausgelöst. Aus diesem Grund ist es schwierig, neuronale Aktivität in subkortikalen Arealen des Gehirns mit dem MEG zu messen. Ein messbarer Generator löst ein Magnetfeld aus, das an einem Ort das Gehirn senkrecht verlässt und an einer anderen Stelle wieder senkrecht in das Gehirn eintritt. An diesen beiden Orten befinden sich die zwei Extremwerte des Magnetfeldes, zwischen denen die Quelle des Magnetfeldes zu vermuten ist. Über der Quelle ist das Magnetfeld jedoch nicht messbar, da sich die Feldlinien an dieser Stelle waagrecht zur Oberfläche des Schädels befinden. Die Topographie zeigt jeweils den Austritts- und den Eintrittsort der magnetischen Feldlinien und schwächt sich um diese Extrema herum immer weiter ab, da die Feldlinien immer mehr von der Senkrechten abweichen. Ausgehend von der erzeugten Topographie können einige Schlüsse über die neuronale Quelle gezogen werden. Wie oben beschrieben muss die Quelle zwischen den beiden Extrema lokalisiert sein. Der Abstand zwischen den beiden Extrema ist proportional zu der Tiefe der Quelle. Liegt die Quelle in tieferen Schichten, sind die Extrema weiter auseinander als bei Quellen, die nahe an der Kortexoberfläche liegen. Tiefere Quellen sind an der Kortexoberfläche nur noch durch schwächere Magnetfelder zu messen. Außerdem kann aus der Orientierung der Extrema auf die Orientierung ihrer Quelle geschlossen werden.

3.1.3 Das inverse Problem

Die Informationen, die aus dem gemessenen Magnetfeld über die Lage einer Quelle gezogen werden können, reichen jedoch nicht aus, um zu einer eindeutigen Aussage über die genaue Position und die Anzahl der neuronalen Generatoren zu gelangen. Da die Quelle der neuronalen Aktivität im Kortex in den allermeisten Fällen nicht bekannt ist, stellt die Berechnung der Quelle aus der Verteilung des magnetischen Feldes eine große Herausforderung dar. Während die Topographie des magnetischen Feldes bei bekannter neuronaler Quelle eindeutig berechnet werden kann (sogenanntes Forward Problem), gibt es umgekehrt bei dem Schluss der gemessenen Topographie auf die mögliche Ursache im Kortex unendlich viele Lösungen. Ein und dieselbe topographische Verteilung auf dem Schädel kann durch unterschiedliche Quellen verursacht worden sein. Dieses Problem wird auch als Inverses Problem bezeichnet. Um dennoch zu einer Lösung zu gelangen, müssen bei der Berechnung der den Magnetfeldern zugrunde liegenden Quellen bestimmte Einschränkungen und Vorannahmen gemacht werden. Beim EEG gehört zu diesen Annahmen das Wissen um Leitungseigenschaften der verschiedenen Gewebearten und Flüssigkeiten im Gehirn und am Kopf sowie Informationen, die Rückschlüsse auf Ausbreitungseigenschaften des magnetischen Feldes zulassen. Da die magnetischen Felder jedoch unbeeinflusst vom Gewebe an der Kopfoberfläche gemessen werden, ist es für die Auswertung von MEG-Daten ausreichend, ein realistisch geformtes Kopfmodell als Basis anzunehmen. Das einfachste und am häufigsten verwendete Kopfmodell geht von einer Kugelform aus (spherical model). Der Dipol, dessen Lage innerhalb dieses Modells geschätzt werden soll, ist durch fünf Werte gekennzeichnet. Dazu gehören neben der Stärke des magnetischen Feldes drei Ortskoordinaten sowie die Orientierung des Dipols.

Ausgehend von dem gemessenen magnetischen Feld werden die Werte für diese Anga-

ben geschätzt, indem für einen Zeitpunkt, zu dem die Topographie besonders ausgeprägt ist, mittels der Methode der kleinsten Quadrate eine Anpassung errechnet wird. Die so ermittelte hypothetische Verteilung des Magnetfeldes wird mit der tatsächlichen verglichen und wenn nötig, werden die Schätzparameter weiter modifiziert. Als Qualitätsangabe für die Güte der Schätzung dient beispielsweise der Goodness-of-Fit Index (GoF Index) (Hämäläinen u. a. 1993). Mit Hilfe dieser Schätzung aus den oben beschriebenen Annahmen und Informationen kann eine Lösung des Inversen Problems erreicht werden. Inwiefern diese Lösung korrekt ist, das heißt ob das beobachtete Magnetfeld tatsächlich durch die errechnete Quelle ausgelöst wurde, ist jedoch auch mit dieser Methode nicht sicher festzustellen.

3.2 Auditorische ereigniskorrelierte Felder

Der folgende Abschnitt enthält zunächst einen Überblick über die Einteilung ereigniskorrelierter Felder (EKF) sowie eine Zusammenstellung einiger Forschungsergebnisse zur N1m, P2m und N2m. Veränderungen dieser Komponenten wurden in den drei hier durchgeführten Studien erwartet. Es werden daher verschiedene Einflussfaktoren auf die Amplitude sowie die Latenz dieser Komponenten zusammengefasst.

Bei ereigniskorrelierten Feldern beziehungsweise ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) im EEG handelt es sich um elektrische Potentialveränderungen, die von einem Stimulus sowie durch psychologische Prozesse wie Aufmerksamkeit ausgelöst werden und jeweils zu einem invarianten Zeitpunkt auftreten. Benannt werden die Komponenten nach dem Zeitpunkt, zu dem sie auftreten, sowie nach ihrer Polarität, also beispielsweise N100, P100 oder P200. Dabei bezeichnet das P eine Positivierung, das N eine Negativierung und die darauffolgende Zahl die Zeit in Millisekunden, nachdem das Potential auftritt. Beschrieben werden die Komponenten durch ihre Amplitude, also die Stärke der neuronalen Reaktion auf einen Stimulus und ihre Latenz, das heißt den zeitlichen Abstand zwischen Stimulation und neuronaler Reaktion. Starke Abweichungen dieser Werte vom Durchschnitt können Hinweise für pathologische Veränderungen des Gehirns sein. So korreliert die Amplitudenstärke einer Komponente mit der Anzahl der Neurone, die auf den präsentierten Reiz reagieren. Hinweise für krankhafte Veränderungen können sich daher in veränderten Amplituden zeigen. Beispielsweise konnte eine reduzierte N100-Amplituden bei gleichzeitig verlängerten Antwortlatenzen bei Demenz Patienten nachgewiesen werden (Goodin und Aminoff 1986; Yokoyama u. a. 1995). In einer Arbeitsgedächtnisaufgabe hatten Patienten mit Lese-Rechtschreib-Störung eine reduzierte N100-Amplitude (Papageorgiou u. a. 2009). Schizophrene Patienten zeigen ebenfalls reduzierte N100-Amplituden, die auch durch Aufmerksamkeit kaum moduliert werden konnten (Linnville u. a. 1995). Außerdem konnten bei schizophrenen Patienten Latenzveränderungen der auditorischen N100 gezeigt werden (Clementz u. a. 2003; Hajek u. a. 1997).

Generell werden bei der Betrachtung ereigniskorrelierter Felder/Potentiale exogene von endogenen Komponenten unterschieden (Donchin 1966). Bei exogenen Komponenten handelt es sich um früh auftretende Reaktionen auf Stimuli, die vor allem durch die Stimuluseigenschaften moduliert werden. Die frühen Komponenten treten unabhängig davon auf, ob der Proband eine Aufgabe lösen muss oder seine Aufmerksamkeit auf

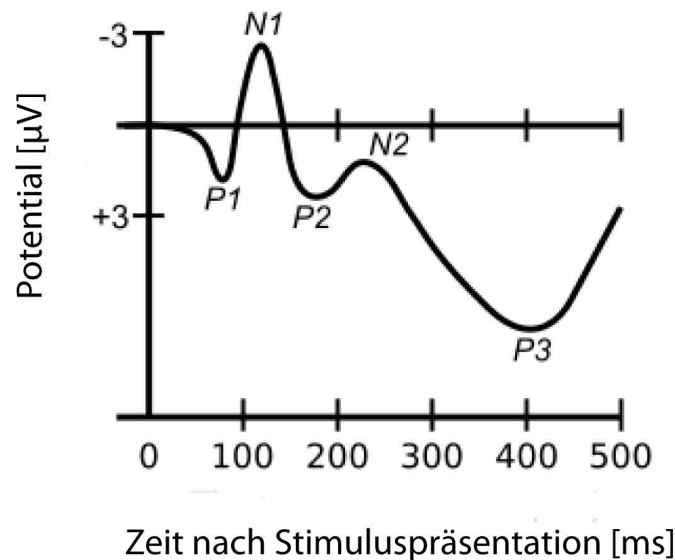


Abbildung 3.2: Prominente Komponenten ereigniskorrelierter Felder am Beispiel der akustischen Verarbeitung

einen bestimmten Stimulus richtet. Sie treten also unabhängig von psychologischen, endogenen Faktoren auf. Komponenten, die in einem Zeitbereich bis circa 100 ms nach Stimulusdarbietung auftreten, werden meist zu den exogenen Komponenten gezählt. Spätere EKF's wie die P300 werden dagegen als endogene Komponenten bezeichnet, da sie relativ unabhängig von den Stimuluseigenschaften, dafür aber abhängig von Faktoren wie Aufmerksamkeit, Erwartung oder der Schwierigkeit der Aufgabe, auftreten. Sie sind in einem Zeitbereich ab 100 ms nach der Präsentation eines Stimulus und bis zu 1000 ms nach der Stimulation zu erwarten.

Die charakteristischen Zeitpunkte, zu denen die verschiedenen Felder bzw. Potentiale auftreten, lassen sich nicht nur physiologischen oder psychologischen Funktionen, sondern auch bestimmten Hirnarealen zuordnen. Sehr frühe Potentiale im auditorischen System stammen beispielsweise aus der Verarbeitung der auditorischen Stimuli im Hirnstamm und treten bereits mit einer Latenz von unter 10 ms nach Beginn des Stimulus auf. Erste kortikale Komponenten sind mit einer Latenz zwischen 10 und 70 ms nach Stimulusbeginn zu erwarten. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über Hirnstamm-potentiale, frühe kortikale Komponenten sowie über die späten Komponenten zwischen 80 und 250 ms gegeben.

3.2.1 Hirnstamm-potentiale und kortikale Komponenten mittlerer Latenz

Bei der Untersuchung neuronaler Prozesse im auditorischen Kortex ist es von großem Interesse, zu analysieren in welcher Abfolge eintreffende Reize in den verschiedenen Bereichen des auditorischen Systems verarbeitet werden. Dabei werden frühe EKF's/EKP's, die ihren Ursprung im Hirnstamm haben, von Potentialen mit mittleren Latenzen und

solchen Komponenten mit langen Latenzen unterschieden. Die frühen Hirnstammpotentiale treten mit einer Latenz von 1 bis 10 ms nach Beginn des Stimulus auf. Sie lassen sich in fünf Wellen unterscheiden, die die verschiedenen Umschaltstationen der neuronalen Signale entlang der Hörbahn repräsentieren (Stone u. a. 2009). Bei der Übertragung des neuronalen Signals vom Nervus vestibulo cochlearis auf den Nucleus cochlearis ventralis entsteht die erste Hirnstammwelle. Jede weitere Umschaltung innerhalb der Hörbahn erzeugt wiederum eine Komponente mit einer charakteristischen Latenz. Hirnstammkomponenten spielen vor allem in der Diagnostik von Höreinschränkungen eine wichtige Rolle. Sie ermöglichen neben einer genauen Lokalisation des Ortes eines Defekts auch die Untersuchung von Patienten ohne deren aktive Mitarbeit, wie beispielsweise bei Säuglingen und Koma-Patienten (Fischer, Morlet und Giard 2000; Fischer u. a. 1999).

Die mittleren EKFs, die mit einer Latenz von 10 bis 70 ms auftreten, haben ihren Ursprung bereits im Kortex. Die Potentiale mittlerer Latenz lassen sich in vier Komponenten unterscheiden. Diese werden als Komponente Na mit einer Latenz von 19 ms, als Komponente Pa mit einer Latenz von 30 ms, als Nb, die nach 40 ms auftritt, und als Pb nach 50-70 ms bezeichnet. Es wird vermutet, dass diese Komponenten bereits im primären auditorischen Kortex und umliegenden kortikalen Arealen generiert werden. Dies zeigte sich zum Beispiel in einer Studie mit linguistischen Stimuli. Sinai und Pratt (2003) beobachteten in dieser Untersuchung bereits 15 ms nach Stimulusbeginn eine temporo-parietale kortikale Aktivierung. Nach 30 ms zeigte sich dann auf die sprachlichen Reize die zu erwartende linkshemisphärische Lateralisierung in den sekundären auditorischen Arealen.

3.2.2 Die N100 und späte Komponenten

Auf die Komponenten mittlerer Latenz folgen mit einer Latenz von 80 bis 250 ms die Komponenten mit langer Latenz. Eine schematische Darstellung der wichtigsten auditorischen ereigniskorrelierten Komponenten in diesem Zeitbereich zeigt Abbildung 3.2. Insgesamt lassen sich für die Latenzen von 80 bis 200 ms mindestens sechs verschiedene Komponenten unterscheiden. Drei dieser Komponenten reflektieren die physikalischen Merkmale eines Stimulus, die anderen drei Komponenten sind dagegen abhängig von den Bedingungen, unter denen ein Stimulus auftritt, sowie von Probandenfaktoren wie Aufmerksamkeitsprozessen. Unterschiede zwischen diesen Subkomponenten zeigen sich nicht nur in den Latenzen, mit denen diese auftreten, sondern auch hinsichtlich ihrer Quelle im Kortex (Näätänen und Picton 1987).

Zu den bekanntesten Komponenten im Zeitbereich ab circa 100 ms gehören die N100 und die P200. Die N100, auch als N1 beziehungsweise im MEG als N1m bezeichnet, ist eine der wichtigsten und am häufigsten untersuchten auditorischen Komponenten. Amplitude und Latenz der N100 können durch zahlreiche Faktoren, wie beispielsweise durch Aufmerksamkeitsprozesse des Probanden, durch die Intensität eines Reizes oder durch Stimuluswiederholung, moduliert werden. Da diese Komponente in den hier durchgeführten Studien eine wichtige Rolle spielt, wird im Folgenden auf einige dieser Faktoren eingegangen.

Die Amplitude der N100 wird beispielsweise durch selektive Aufmerksamkeit erhöht. Eine mögliche Erklärung für eine stärkere N100-Antwort ist eine bessere Synchronisation der Neurone unter fokussierter Aufmerksamkeit (Thornton, Harmer und Lavoie

2007). Charakteristisch für die N100-Komponente ist außerdem, dass diese ausschließlich auf den Beginn eines Stimulus hin auftritt und verschwindet, sobald der Stimulus kontinuierlich präsentiert wird. Amplitude und Latenz dieser Komponente sind auch von der Intensität des präsentierten Stimulus abhängig. Mit zunehmender Intensität eines auditorischen Reizes nimmt die Amplitude der N100-Komponente zu. Bei geringerer Reizintensität nimmt die Amplitude dagegen ab, während sich die Latenz verlängert. Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht bei allen Probanden zu finden. Einige Probanden zeigen ab einem bestimmten Intensitätslevel keine weitere Amplitudenvergrößerung, sondern eine Verringerung der N100-Amplitude. Buchsbaum (1976) unterschied daraufhin Probanden in „augmenters“ und „reducers“. Als „augmenters“ werden Personen bezeichnet, die eintreffende Reize in ihrer Intensität verstärken, während die sogenannten „reducer“ die Stärke eines eintreffenden Reizes eher dämpfen. Diese Unterschiede wurden mit Persönlichkeitseigenschaften in Zusammenhang gebracht. So konnte bei „reducers“ eine verstärkte Suche nach starken Reizen und Stimulation nachgewiesen werden, die sich beispielsweise in einem geringeren Schlafbedürfnis sowie geringerer Schmerzempfindlichkeit und einem generellen „Reizhunger“ zeigt. Dagegen bevorzugten „augmenter“ eher reizarme Umgebungen mit weniger lauten und weniger neuen Reizen. Da die N100-Antwort von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren beeinflusst wird, scheint es jedoch zweifelhaft ein solches Maß als Indikator für Persönlichkeitseigenschaften oder sogar Psychopathologien heranzuziehen. Dennoch zeigen sich hier möglicherweise Hinweise dafür, dass Probanden sehr variabel auf verschiedene Reizmerkmale reagieren. Beeinflusst wird die Amplitude der N100 außerdem durch die Tonhöhe der präsentierten auditorischen Stimuli, wobei die Amplitude bei höheren Frequenzen ab 2000 Hz abnimmt, bei tiefen Tönen dagegen zunimmt. Dieser Effekt wird damit erklärt, dass tiefe Töne größere Regionen der Basilarmembran aktivieren (Sugg and Polich, 1995, Dimitrijevic2008).

Die N100 weist Merkmale einer exogenen Komponente auf, hat aber auch einige Eigenschaften endogener Komponenten. Aus diesem Grund wird sie auch als transiente exogene Komponente bezeichnet. Da es sich bei der N100 also nicht um das Ergebnis eines einzigen Prozesses, sondern höchstwahrscheinlich um das Produkt verschiedener Prozesse handelt, ist auch davon auszugehen, dass die verschiedenen Teilkomponenten an unterschiedlichen Orten im auditorischen Kortex generiert werden. Die Ergebnisse bisheriger Studien zum Ursprung der N100 sind nicht einheitlich, sprechen jedoch dafür, dass die N100 zumindest nicht ausschließlich in primären auditorischen Arealen, sondern auch in sekundären Arealen wie dem Planum temporale erzeugt wird (Liégeois-Chauvel u. a. 1995; Pantev u. a. 1995). Möglicherweise hängt das Ergebnis solcher Studien auch erheblich von den verwendeten Stimuli sowie von Stimulus- und Probandenfaktoren ab.

Eine weitere, für die hier durchgeführten Studien wichtige Eigenschaft der N100, ist ihre Sensibilität für Stimuluswiederholungen. Die N100-Amplitude nimmt bei mehrfacher Präsentation eines Reizes ab und kehrt erst nach einer Pause von einigen Sekunden wieder auf ihr Ausgangsniveau zurück (Näätänen und Picton 1987). Wichtiger Einflussfaktoren für Adaptationsprozesse sind der zeitliche Abstand zwischen den präsentierten Reizen sowie die Anzahl der Töne in einer Sequenz. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die N100-Amplitude auf den ersten Ton einer Abfolge maximal ist und mit zunehmender Anzahl von Stimuluspräsentationen immer weiter abnimmt, bis schließlich ein niedriges Niveau erreicht ist. Dieser Effekt ist stark stimulus-spezifisch, das heißt die Amplitude nimmt stark ab, wenn ein identischer Reiz mehrfach dargeboten wird. Sind

die Stimuli unterschiedlich zeigt sich der Effekt weniger beziehungsweise überhaupt nicht. Die N100 ist also eine Komponente, die sensibel für neuronale Adaptation ist und stellt damit ein Maß für Adaptationsprozesse im auditorischen System dar (Golob und Starr 2004; Hillyard u. a. 1973).

Auf die N100 folgt die P200, eine positive Komponente, die ungefähr 200 ms nach Stimulusbeginn auftritt. Im Gegensatz zu der N100-Komponente existieren zur P200 weniger Forschungsarbeiten. Einige Wissenschaftler sehen die P200 nicht als eigenständige Komponente, sondern als Teil der ihr vorausgehenden N100. Dagegen sprechen jedoch Forschungsergebnisse, die zeigen, dass die P200 auch unabhängig von der N100 beeinflusst werden kann. Beispielsweise ergab ein Vergleich der Maximalamplituden der N100 und der P200 bei verschiedenen Lautstärken, dass sich die Amplituden der beiden Komponenten bis zu einer Lautstärke von 70 dB erhöhen. Bei Lautstärken von über 70 dB nimmt die Amplitude der N100 jedoch wieder ab, während sich die Amplitude der P200 weiter erhöht (Adler und Adler 1989). Weitere Einflussfaktoren auf die Amplitude der P200 sind Probandeneigenschaften wie Trainingszustand oder Erfahrung eines Probanden mit bestimmten auditorischen Reizen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass sich die Amplitude der P200 bei der Diskrimination verschiedener Silben und Wörter signifikant erhöht, wenn die Probanden die Aufgabe entsprechend trainiert haben (Tong, Melara und Rao 2009; Tremblay und Kraus 2002). Weiter konnten die Autoren jeweils unterschiedliche Effekte des Trainings auf die verschiedenen Komponenten nachweisen. Während sich bei trainierten Probanden Veränderungen der N100 und N200 lediglich über der rechten Hemisphäre zeigten, erhöhte sich die Amplitude der P200 bilateral. Ein klassischer Versuchsaufbau bei der Untersuchung der P200 ist das sogenannte Oddball-Paradigma. Hierbei werden den Probanden eine Reihe identischer Reize, unterbrochen von einigen wenigen abweichenden Stimuli, dargeboten. Die Aufgabe der Probanden ist es, die häufigen Stimuli zu ignorieren und auf die seltenen abweichenden Stimuli per Tastendruck zu reagieren. Bei dieser Aufgabe zeigte sich eine erhöhte P200-Amplitude bei den zu ignorierenden Stimuli (Novak, Ritter und Vaughan 1992). Insgesamt wird die P200 als ein durch Aufmerksamkeit gesteuerter Vergleichsprozess interpretiert, der die Voraussetzung für eine Stimulusunterscheidung sowie für die darauf folgende P300-Komponente dargestellt (Luck und Hillyard 1994).

Ebenfalls im Zeitraum von ungefähr 200 ms nach Stimulusdarbietung tritt eine Gruppe negativer Komponenten auf. Diese Komponenten werden sowohl von exogenen als auch von endogenen Faktoren beeinflusst. Eine häufig untersuchte Komponente in diesem Zeitbereich ist die Mismatch Negativity (MMN), die auch als N2a bezeichnet wird. Sie zeigt sich als Negativität vor allem an frontalen und zentralen Elektroden im EEG. Die MMN-Komponente wurde von Risto Näätänen erstmals beschrieben und intensiv untersucht (Näätänen 2000; Näätänen und Escera 2000; Näätänen u. a. 1992, 2007). In der MMN-Antwort zeigt sich eine Sensibilität für Abweichungen jeglicher Art von einem Standardreiz. Diese besteht sowohl, wenn der Proband die präsentierten Reize attendiert, als auch wenn er seine Aufmerksamkeit auf eine völlig andere Tätigkeit richtet. Ein typisches MMN-Experiment besteht aus der Präsentation mehrerer Standardstimuli, das heißt der wiederholten Darbietung eines identischen Reizes, die durch seltene Präsentation sogenannter Deviants, also vom Standard abweichender Stimuli, unterbrochen ist. Die abweichenden Stimuli lösen eine negative Komponente aus, die N2a beziehungsweise MMN. Sind die Abweichungen beziehungsweise die seltener auftretenden Deviants

aufgabenrelevant, dann lösen sie eine etwas spätere negative Komponente aus, die als N2b bezeichnet wird (Näätänen, Simpson und Loveless 1982). Diese Komponente ist umso größer je seltener ein abweichender Ton in einer Sequenz aus identischen Tönen vorkommt. Die MMN tritt zwar automatisch und ohne Aufmerksamkeitszuwendung auf, scheint aber stark von Eigenschaften des Probanden wie beispielsweise ihrer Diskriminationsleistung für präsentierte Reize beeinflusst zu sein (Tervaniemi u. a. 1997).

4 Forschungstheoretische Grundlagen

Neben der Erforschung höherer kognitiver Funktionen wie der Verarbeitung von sprachlichem Material oder der Wahrnehmung von Musik, wurden in den letzten Jahrzehnten auch grundlegende auditorische Organisationsmerkmale wie beispielsweise die tonotopie Aufteilung des primären Kortex untersucht. Neben dem ausgeprägten Merkmal der tonotopen Organisation wurde auch die Frage nach funktionellen Spezialisierungen des auditorischen Kortex für andere Merkmale auditorischer Objekte wie zum Beispiel von Frequenzmodulationen gestellt. Frequenzmodulierte Töne (FM-Töne) kommen im Gegensatz zu Reintönen in den meisten natürlichen Geräuschen vor, wurden jedoch beim Menschen bisher noch wenig untersucht. In Tierstudien wurde der Frage nach einer funktionellen Organisation kortikaler Bereiche für Merkmale wie Frequenzrichtung oder Modulationsrate eines FM-Tons dagegen bereits vielfach nachgegangen. Erkenntnisse aus einigen tierexperimentellen Studien bilden daher den Ausgangspunkt für einen Überblick über die bisherigen Erkenntnisse zur Verarbeitung von Frequenzmodulationen. Im Weiteren werden dann einige Ergebnisse zur Verarbeitung von FM-Tönen beim Menschen beschrieben. Die Auswahl der zitierten Studien hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern orientiert sich an den Studien, die im Rahmen der durchgeführten Experimente von Interesse waren, beziehungsweise eine Motivation für die Durchführung der Studien in dieser Arbeit waren.

4.1 Tierexperimentelle Studien

Frequenzmodulationen sind charakteristische Elemente in der menschlichen Sprache, aber auch in den Vokalisationen von Vögeln (Marler 2004), Affen (Atencio u. a. 2007; Moody u. a. 1986) und Ratten (Kaltwasser 1990). In zahlreichen tierexperimentellen Studien vor allem an Wüstenrennmäusen, Ratten, Katzen und Affen wurde die Verarbeitung von FM-Tönen auf kortikaler und subkortikaler Ebene untersucht. Frequenzmodulierte Töne sind durch Parameter wie den Frequenzbereich, die Länge des Tons oder die Richtung der Frequenzveränderung sowie die Modulationsrate bestimmt. Abbildung 4.1 zeigt beispielhaft das Spektrums beziehungsweise Oszillogramm eines frequenzmodulierten Tones, der in Studie 2 dieser Arbeit verwendet wurde. Dieser FM-Ton besteht aus vier Komponenten, wie das Spektrum im oberen Teil der Abbildung zeigt.

Zahlreiche Tierstudien beschäftigten sich mit der Frage, ob es im auditorischen System Neurone gibt, die selektiv auf die Richtung einer Frequenzveränderung oder auf die Modulationsrate reagieren. Dieser Frage wurden meistens mithilfe elektrophysiologischer Untersuchungen auf Einzelzellebene nachgegangen. Ein häufig verwendeter Ansatz dabei war, die Reaktion einzelner Neurone auf ansteigende im Vergleich zu abfallenden Frequenzmodulationen zu beobachten, um auf eine mögliche Richtungsselektivität schließen zu können. Dabei kamen die meisten Studien zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der Neurone im auditorischen Kortex sowohl auf einen breiten Frequenzbereich als auch

auf ansteigende wie abfallende frequenzmodulierte Töne antworten. Ein klar abgrenzbares Areal im auditorischen Kortex, das sich auf die Verarbeitung der Richtung oder der Modulationsrate einer Frequenzveränderung spezialisiert hat, konnte in den meisten Studien nicht nachgewiesen werden. Dennoch konnten Unterschiede in der Sensibilität einzelner Neuronengruppen für ansteigende und abfallende Frequenzen gefunden werden.

Spezialisierung für die Richtung einer Frequenzmodulation berichteten beispielsweise Gaese und Ostwald (1995). In einer elektrophysiologischen Untersuchung an Ratten wurde die neuronale Antwort auf Reintöne, amplitudenmodulierte Töne und frequenzmodulierte Töne im auditorischen Kortex gemessen. Dabei wurde zunächst ein genereller Unterschied zwischen Frequenz- und Amplitudenmodulationen deutlich, indem FM-Töne insgesamt stärkere neuronale Reaktionen auslösten als amplitudenmodulierte Töne. 80% der untersuchten Zellen reagierten auf die FM-Töne im Gegensatz zu lediglich 55 % auf die amplitudenmodulierten Töne. Ein Vergleich der Reaktion der FM-selektiven Neurone untereinander ergab, dass 52% dieser Zellen stärker auf ansteigende FM-Töne aber nur 30% auf tiefer werdende Frequenzmodulationen reagierten. Belege für eine Spezialisierung von Neuronengruppen auf die Richtung einer Frequenzveränderung sowie auf die Modulationsgeschwindigkeit konnten auch im auditorischen Kortex der Katze gefunden werden (Mendelson und Cynader 1985). In dieser Untersuchung zeigte sich, dass die meisten Neurone im primären auditorischen Kortex zwar sowohl auf ansteigende als auch auf abfallende FM-Töne reagieren, aber in unterschiedlicher Intensität. Es konnte beobachtet werden, dass 65% der Neurone stärker auf ansteigende beziehungsweise abfallende FM-Töne reagierten, also eine Richtungsselektivität aufwiesen. Die Mehrheit dieser richtungssensitiven Neurone reagierte auf abfallende Frequenzen, während lediglich 33 % selektiv auf ansteigende FM-Töne reagierten. Neben der Richtungsselektivität konnte auch demonstriert werden, dass die meisten Neurone eine Spezialisierung auf bestimmte Modulationsraten aufweisen. Das Verhältnis von Neuronen, die selektiv auf beziehungsweise abfallende Frequenzen reagieren, ist damit genau umgekehrt verglichen mit der Studie von Gaese und Ostwald (1995).

Zusammenhänge zwischen der tonotopen Organisation des auditorischen Kortex und einer Selektivität für die Richtung einer Frequenzänderung wurden beispielsweise im auditorischen System des Kükens entdeckt (Heil, Langner und Scheich 1992). Den wachen Küken wurden FM-Töne in einem Frequenzbereich von 50 Hz bis 10,25 kHz präsentiert. Dabei wurde festgestellt, dass Zellen abhängig von ihrer charakteristischen Frequenz selektiv auf die Frequenzrichtung reagierten. Zellen mit charakteristischen Frequenzen unter 2 kHz bevorzugten dabei eher ansteigende FM-Töne, während Zellen, deren charakteristische Frequenz im Bereich über 2 kHz lag, bevorzugt auf abfallende FM-Töne reagierten.

Eine differenzierte Spezialisierung auf die Richtung einer Frequenzveränderung konnte auch im auditorischen Kortex des Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) nachgewiesen werden. In ihrer Studie präsentierten Godey u. a. (2005) Reintöne sowie FM-Töne unterschiedlicher Frequenzrichtung und Modulationsrate. Von den getesteten Parametern, ansteigenden FM-Tönen, abfallenden FM-Tönen und unterschiedlichen Modulationsraten, konnten lediglich für ansteigende FM-Töne selektive Bereiche im ventralen-caudalen Bereich des primären auditorischen Kortex identifiziert werden. Für abfallende FM-Töne sowie unterschiedliche Modulationsraten gelang dies dagegen nicht. Im Bezug auf abfallende FM-Töne zeigte sich lediglich eine Tendenz im dorsal-rostralen Teil des au-

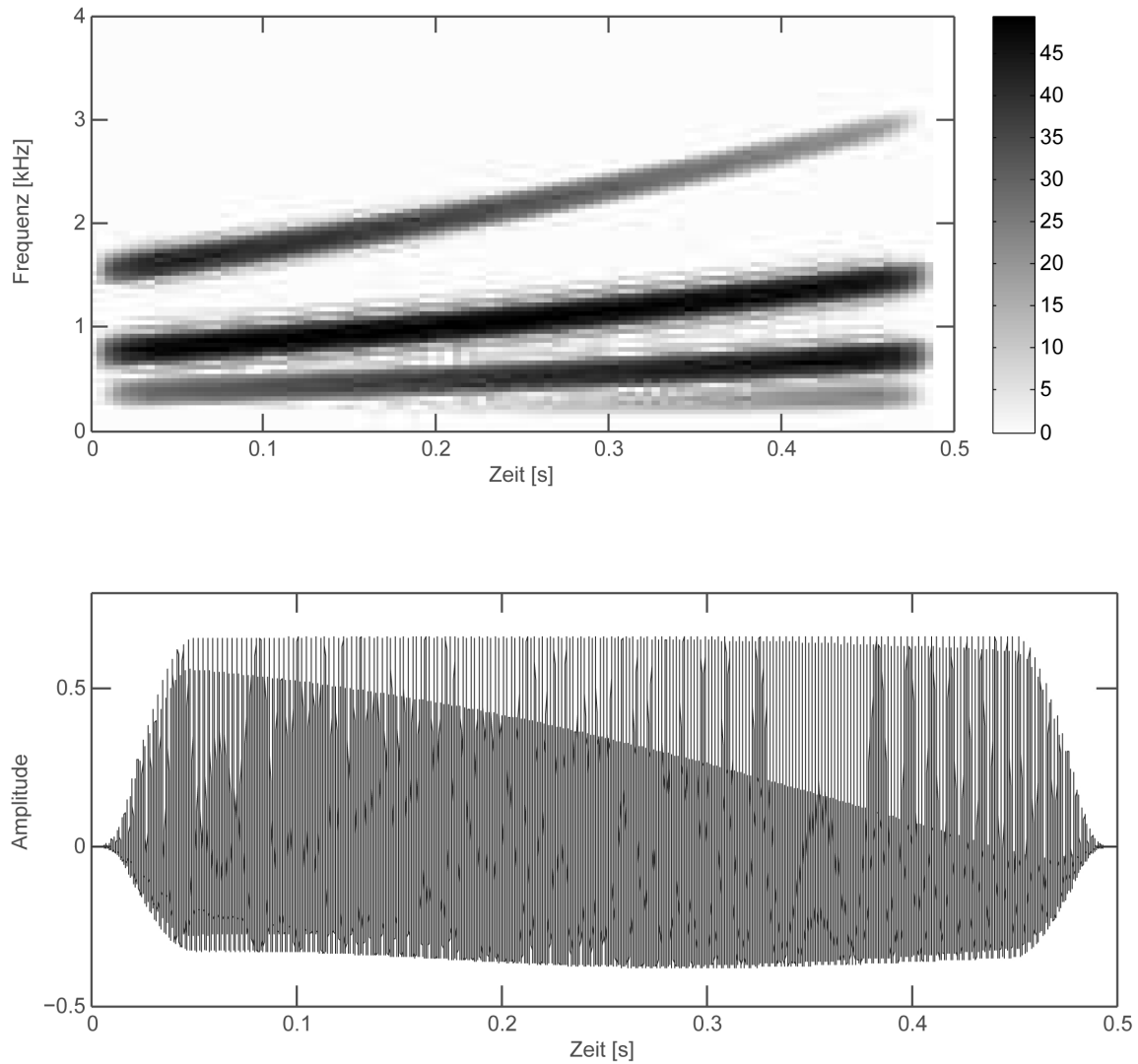


Abbildung 4.1: Spektrogramm (oben) und Oszillogramm (unten) eines komplexen frequenzmodulierten Tons. Die Amplitude des Spektrogramms ist als Abschwächung von der Maximalamplitude in dB angegeben.

ditorischen Kortex. Auch im auditorischen System des Nachtaffen (*Aotus nancymaae*) reagierten die meisten Neurone sowohl auf ansteigende als auch auf abfallende Frequenzmodulationen sowie auf eine große Bandbreite von Modulationsgeschwindigkeiten. Nur einige wenige Neurone zeigen eine ausgeprägte Selektivität auf die Richtung einer Frequenzveränderung und auf die Modulationsrate (Atencio u. a. 2007).

Während die meisten tierexperimentellen Studien die Verarbeitung von FM-Tönen auf Einzelzellebene untersuchen, gibt es nur wenige Studien, die die neuronale Reaktion auf FM-Töne auf der Ebene auditorischer evozierter Potentiale, also durch die synchrone Antwort von Zellverbänden, untersuchen. Mithilfe epiduraler Ableitungen wurde die räumliche Repräsentation von FM-Tönen mit ansteigender und abfallender Frequenz an der Mongolischen Wüstenrennmaus untersucht (Ohl u. a. 2000). In dieser Studie wurde über den primären auditorischen Arealen der rechten Hemisphäre der Tiere gemessen, da auch bei der Mongolischen Wüstenrennmaus eine Spezialisierung der rechten Hemisphäre für die Verarbeitung von FM-Tönen festgestellt werden konnte (Wetzel u. a. 1998). Die präsentierten FM-Töne erstreckten sich über eine Oktave in fünf verschiedenen Modulationsraten. Die durch die FM-Töne evozierten auditorischen Komponenten P1 und N1 und deren Topographien wurden mit den durch entsprechende Reintöne ausgelösten verglichen. Dieser Vergleich ergab größtenteils eine Übereinstimmung der durch Reintöne und durch FM-Töne ausgelösten Komponenten. Unterschiede bestanden in der Topographie der Aktivierung. Sowohl FM-Töne mit ansteigender Frequenzrichtung als auch FM-Töne mit abfallender Frequenz aktivierten größere Bereiche über der Kopfoberfläche als die Reintöne. Die durch die FM-Töne ausgelöste Aktivierung ergab sich damit nicht aus der Summe aller durch diesen Ton erregten Frequenzbereiche, sondern ging darüber hinaus. Die Peak-Amplituden der P1- und N1-Komponenten der ansteigenden und abfallenden FM-Töne waren entlang des tonotopen Gradienten in Richtung höherer beziehungsweise tieferer Frequenzbereiche gegeneinander verschoben. Dieses Ergebnis bestätigte sich für alle getesteten Bedingungen. Einen weiteren interessanten Befund dieser Studie lieferte der Vergleich von FM-Tönen, die entweder von den tiefen zu den hohen, also ansteigend oder abfallend von den hohen zu den tiefen Frequenzen abgespielt wurden. Wäre die Verarbeitung von FM-Tönen streng an die tonotope Verarbeitung von Frequenzen gekoppelt, würde man identische Aktivierungsbereiche erwarten da dieselben Frequenzen lediglich in unterschiedlicher Reihenfolge abgespielt werden. Als Erklärung für diese Effekte wird die unterschiedliche Reaktionen von Neuronen auf Frequenzveränderungen in Richtung beziehungsweise entgegen der Richtung ihrer charakteristischen Frequenz gesehen (Phillips u. a. 1985). Diese reagieren stärker, wenn ein sich verändernder Ton sich in Richtung der charakteristischen Frequenz des Neurons verändert.

Tian und Rauschecker (2004) führten eine systematische Untersuchung der neuronalen Verarbeitung frequenzmodulierter Töne in verschiedenen sekundären Arealen des Rhesusaffen (*Macaca Mulatta*) durch. Dazu wurde in drei Arealen des Gürtelareals, einem Teil des sekundären auditorischen Kortex, untersucht wie Neurone auf unterschiedliche FM-Töne sowie auf unterschiedliche Modulationsraten reagieren. Die neuronalen Signale wurden aus drei verschiedenen Bereichen des Gürtelareals, dem antero-lateralen, dem medio-lateralen sowie aus dem caudo-lateralen Bereich abgeleitet. Auch hier reagierten die sekundären Areale des auditorischen Systems generell stärker auf FM-Töne als auf unmodulierte Töne. Weiterhin zeigte sich, dass die untersuchten Neurone selektiv

auf die Frequenzrichtung sowie auf die Frequenzrate der präsentierten Töne reagierten. Dabei ließen sich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen anatomischen Bereichen des Gürtelareals ausmachen. Neurone in den medio-lateralen Bereichen reagierten auf das gesamte Spektrum von Frequenzmodulationen, während antero-laterale Neurone eher auf langsame und caudo-laterale Neurone eher auf schnelle Frequenzmodulationen reagierten. Die Autoren sehen diese Spezialisierung als Beleg für eine parallele auditorische Verarbeitung verschiedener Parameter.

Inwiefern Frequenzmodulationen auch auf der Verhaltensebene eine Rolle spielen, untersuchten Gaese u. a. (2006) in einer Studie an Ratten. Zu diesem Zweck wurden Ratten (*Rattus norvegicus*) trainiert, zwischen ansteigenden und abfallenden Frequenzmodulationen zu unterscheiden. Während sie diese Diskriminationsaufgabe ausführten, wurde parallel die Hirnaktivität der Tiere gemessen. Die Ergebnisse dieser Verhaltensstudie zeigten, dass es bei der Ratte eine Reihe von Faktoren gibt, die die Sensitivität für die Richtung einer Frequenzveränderung beeinflussen. So nimmt die Diskriminationsfähigkeit mit zunehmender Frequenzmodulationsrate zwischen 20 und 1000 Oktaven pro Sekunde immer mehr ab. Bei einer Modulationsrate von 96 Oktaven pro Sekunde kann die Frequenzrichtung gerade noch wahrgenommen werden. Modulationsraten von mehr als 96 Oktaven pro Sekunde können von den Tieren nicht mehr zuverlässig hinsichtlich der Richtung ihrer Frequenzveränderung unterschieden werden. Weiterhin wurde festgestellt, dass sich die Fähigkeit die Richtung einer Frequenzmodulation zu identifizieren verbesserte, wenn die Bandbreite der FM-Töne auf zwei bis fünf Oktaven ausgedehnt wurde. Eine Verschlechterung der Diskriminationsleistung zeigte sich jedoch bei FM-Tönen tieferer Frequenzen zwischen 2 und 4 kHz.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studien legen die Vermutung nahe, dass es zumindest Bereiche in höheren auditorischen Arealen gibt, die eine Präferenz für bestimmte FM-Ton Eigenschaften aufweisen. Diese scheinen jedoch bei verschiedenen Spezies in unterschiedlichem Maße ausgeprägt und von verschiedenen Parametern abhängig zu sein.

4.2 Befunde zur Verarbeitung von Frequenzmodulationen beim Menschen

Im Gegensatz zu der Fülle von Tierexperimenten zur Verarbeitung von FM-Tönen existieren weitaus weniger Studien zur Selektivität für Frequenzrichtungen beim Menschen. Frühe Studien, die eine Selektivität für die Richtung einer Frequenzveränderung im auditorischen System des Menschen untersuchten, waren vor allem Verhaltensexperimente, die diese Frage mithilfe von Adaptationsexperimenten beantworten wollten. Bildgebende Studien sowie MEG- und EEG-Studien lieferten weitere wichtige Erkenntnisse zur Verarbeitung von FM-Tönen beim Menschen. Im Folgenden werden zunächst einige Studien zu FM-Tönen im Zusammenhang mit Sprache zusammengefasst. In den weiteren Abschnitten dieses Kapitels wird dann auf Verhaltens- und Bildgebungsexperimente zur Verarbeitung von FM-Tönen eingegangen.

4.2.1 Frequenzmodulationen und Sprache

Aufgrund ihrer Relevanz für das Sprachverständnis wurde die Verarbeitung von FM-Tönen auch im Zusammenhang mit besonderer Expertise beziehungsweise mit Defiziten in der Sprachverarbeitung untersucht. In der menschlichen Sprache stellt die Dekodierung von Frequenzmodulationen eine grundlegende Bedingung für die Phonem-Identifikation dar (Lindblom und Studdert-Kennedy 1967; Stevens und Klatt 1974; Witton u. a. 2002). In einer Untersuchung an Patienten mit Cochlea-Implantat und normalen Kontrollprobanden konnte gezeigt werden, dass Frequenzmodulationen eine wichtige Rolle für das Sprachverständnis spielen (Zeng u. a. 2005). An den beiden Gruppen wurde getestet, wie sich das Sprachverständnis verändert, wenn sprachliches Material mit einem unterschiedlichen Ausmaß von Frequenz- und Amplitudenmodulation präsentiert wird. In einer ruhigen Umgebung reichte es für das Verständnis der Sprachlaute aus, wenn die Sprachreize lediglich Amplitudenmodulationen enthielten. Vor einem Hintergrund mit vielen Störgeräuschen reichten diese jedoch für ein Sprachverständnis nicht mehr aus. In diesem Fall führen die Frequenzmodulationen im sprachlichem Material zu einer signifikanten Verbesserung des Sprachverständnisses, der Sprachidentifikation sowie der Identifikation von Sprechern. Es wird daher vermutet, dass die beiden Parameter zwar unabhängig voneinander verarbeitet werden, sich aber bei der Verarbeitung von Sprache gegenseitig ergänzen.

Dass Frequenzmodulationen eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Sprachlauten spielen, zeigt auch der Vergleich der Verarbeitung von FM-Tönen bei Probandengruppen mit unterschiedlichen Muttersprachen. In einer Studie mit englischen und chinesischen Muttersprachlern wurde untersucht, welchen Einfluss eine tonale Sprache wie das Chinesische im Vergleich zu einer nicht tonalen Sprache wie Englisch auf die Verarbeitung von FM-Tönen hat (Luo u. a. 2007). In tonalen Sprachen, zu denen das Chinesische ebenso wie beispielsweise Vietnamesisch oder einige afrikanische Sprachen gehören, führen Veränderungen der Frequenz innerhalb einer Silbe zu einer Veränderung der Wortbedeutung. Dementsprechend wurde angenommen, dass chinesisch-sprechende Probanden eine stärkere Sensibilität für die Verarbeitung von schnellen Frequenzmodulationen aufweisen. Dies wurde mit zwei Verhaltensexperimenten an den Teilnehmern beider Gruppen getestet. Den beiden Gruppen wurden in zwei verschiedenen Aufgaben FM-Töne unterschiedlicher Länge zwischen 5 und 640 ms und unterschiedlicher Modulationsgeschwindigkeit präsentiert. Zunächst mussten die Probanden in einer FM-Identifikationsaufgabe die Richtung der frequenzmodulierten Töne angeben. Im zweiten Teil des Experiments wurde den Probanden dann eine Diskriminationsaufgabe gestellt, in der sie einen Standardton präsentiert bekamen, den sie mit zwei weiteren Tönen vergleichen sollten. Einer dieser beiden Töne war identisch mit dem Standardton, der andere unterschied sich hinsichtlich seiner Modulationsrichtung. Die Probanden hatten die Aufgabe anzugeben, welcher der beiden Vergleichstöne sich von dem Standardton unterscheidet. Den Probanden gelang diese Aufgabe bis zu einer minimalen Stimuluslänge von 20 ms. Waren die Stimuli kürzer, konnten beide Gruppen die Aufgabe nicht mehr lösen. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen englisch und chinesisch sprechenden Probanden. In der FM-Identifikationsaufgabe dagegen waren die chinesisch sprechenden Probanden den englisch sprechenden signifikant überlegen. Die Schwelle für die Wahrnehmung eines FM-Tons scheint damit eine eher basale Eigenschaft des

auditorischen Systems zu sein, während die Identifikation von Frequenzrichtungen eher sprachabhängig zu sein scheint.

Weiterhin gibt es Hinweise, dass Defizite in der Verarbeitung von Frequenzmodulationen die Lesefähigkeit beeinflussen. Die Entwicklung einer Lese-Rechtschreibstörung wurde vor allem mit Defiziten bei der Dekodierung linguistischer Informationen und bei der Transformation dieser Informationen in phonologische Signale, die dann in Grapheme und Phoneme überführt werden, in Zusammenhang gebracht (McRoberts, Studdert-Kennedy und Shankweiler 1995). Daneben gibt es aber auch Untersuchungen zu basalen Verarbeitungsmechanismen, die gezeigt haben, dass die betroffenen Personen auch grundlegende Defizite bei der Verarbeitung schneller Stimulusveränderungen aufweisen. Diese konnten sowohl für die Verarbeitung visueller Informationen (Walker u. a. 2006) als auch für auditorische Signale nachgewiesen werden (Stoodley u. a. 2006; Tallal u. a. 1980; Witton u. a. 1998). Witton u. a. (1998) verglichen die Sensibilität für schnelle visuelle und auditorische Veränderungen bei erwachsenen Probanden mit normaler Lese-Rechtschreibleistung mit der von erwachsenen Probanden mit entwicklungsbedingter Lese-Rechtschreibstörung. Mithilfe einer Zwei-Ton-Wahlaufgabe wurde die Sensibilität für FM-Töne getestet. Die Probanden bekamen jeweils zwei Töne vorgespielt, einen FM-Ton und einen Reinton. Per Tastendruck musste in jedem Durchgang angegeben werden, an welcher Position der FM-Ton dargeboten wurde. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Probanden mit eingeschränkter Lese-Rechtschreibfähigkeit eine verminderte Sensitivität für Frequenzmodulationsraten von 2 und 40 Hz sowie auf schnelle visuelle Veränderungen zeigten. Außerdem konnten für beide untersuchten Probandengruppen korrelative Zusammenhänge zwischen ihrer Sensitivität für schnelle Stimulusveränderungen im visuellen und der für Veränderungen im auditorischen System nachgewiesen werden. In einer weiteren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe wurde nochmals die Sensitivität für verschiedene Frequenz- und Amplitudenmodulationen an den beiden Gruppen getestet (Witton u. a. 2002). Dabei wiesen ebenfalls Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung vor allem Defizite bei der Verarbeitung umschriebener Frequenzmodulationen auf. Unterschiede zwischen Probanden mit Lese-Rechtschreibdefiziten und Kontrollprobanden konnten lediglich für Frequenzmodulationen von 2 Hz und Amplitudenmodulationen von 20 Hz nachgewiesen werden. Inwiefern diese Defizite mit der Fähigkeit zur Dekodierung phonologischer Informationen im Zusammenhang stehen, ist jedoch nach wie vor unklar.

Trotz dieser Ergebnisse konnten nicht immer Unterschiede zwischen Patienten mit Lese-Rechtschreibschwäche und Kontrollprobanden auf der Verhaltensebene nachgewiesen werden. Da es sich bei Tätigkeiten wie Lesen und Schreiben um stark trainierte Fähigkeiten handelt, liegt die Vermutung nahe, dass sich in psychophysischen Studien möglicherweise keine Leistungsunterschiede hinsichtlich der Sensibilität für Frequenzmodulationen nachweisen lassen, da die Probanden über Kompensationsmechanismen verfügen. In einer Studie mit erwachsenen Probanden wurde diese Hypothese getestet, indem neben psychophysischen Tests zur FM-Sensibilität, klinischen Tests zu Lesefähigkeit und anderen kognitiven Tests auch elektrophysiologische Maße erhoben wurden (Stoodley u. a. 2006). Auf der Verhaltensebene zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Sensibilität für FM-Töne (gemessen mit FM-Diskriminationsaufgaben) zwischen den Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung und den Kontrollpersonen. Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich dagegen in den auditorischen ereigniskorrelierten Potentialen in einem Mismatch-Negativity-Paradigma. Die MMN-Komponente tritt als Re-

aktion auf eine Abweichung in einer Abfolge von identischen Stimuli auf (siehe Abschnitt 3.2.2). Den Probanden wurde ein Standardton präsentiert, der von seltenen FM-Tönen mit einer Modulationsrate von 5, 20 oder 240 Hz unterbrochen war. Die durch diese seltenen Töne ausgelösten Antworten wurden zwischen den beiden Gruppen verglichen. Eine signifikant reduzierte neuronale MMN-Antwort der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe trat lediglich bei den 20 Hz frequenzmodulierten Tönen auf. Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten dagegen die MMN-Komponenten für Frequenzmodulationen von 5 und 240 Hz.

Ähnliche Veränderungen bei der Verarbeitung von Frequenzmodulationen werden bei älteren Probanden mit verschlechtertem Sprachverständnis vermutet. Mit zunehmendem Alter treten oft Verschlechterung des Sprachverständnisses, die zumindest zu einem Teil unabhängig von der Hörleistung sind, auf (Martin und Jerger 2005). Schwierigkeiten beim Sprachverständnis zeigten sich bei multiplen Hintergrundgeräuschen und Sprechern sowie bei einer hohen Sprechgeschwindigkeit. Als Ursache für die Einbußen beim Sprachverständnis wird eine altersbedingte Verschlechterung der auditorischen Verarbeitung angenommen. Es wird vermutet, dass diese in Form einer veränderten Sensibilität für Frequenzmodulationen auftritt. Studien zu dieser Hypothese stammen vorwiegend aus Tierexperimenten. In einer Studie mit Gruppen junger und adulter Ratten wurden den beiden Gruppen frequenzmodulierte Töne unterschiedlicher Frequenzrichtung und Modulationsgeschwindigkeit präsentiert (Mendelson und Ricketts 2001). Elektrophysiologische Ableitungen aus Zellen des primären auditorischen Kortex ergaben Unterschiede hinsichtlich der Reaktionen der Zellen auf unterschiedliche Modulationsgeschwindigkeiten in den beiden experimentellen Gruppen. So reagierten Neurone in der jüngeren Ratte stärker auf schnelle und mittlere Modulationsgeschwindigkeiten, während die Neurone in der Gruppe der älteren Versuchstiere eher auf langsamere Frequenzmodulationen reagierten. Hinsichtlich der Reaktion auf unterschiedliche Frequenzrichtungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt zeigt diese Studie eine altersabhängige Veränderung der neuronalen Antwort auf Frequenzmodulationen.

4.2.2 Verhaltensexperimente

In einer frühen psychophysischen Studie am Menschen wurde untersucht, ob es getrennte Verarbeitungskanäle für ansteigende und abfallende Frequenzmodulationen gibt (Gardner und Wilson 1979). Um diese Frage zu untersuchen, präsentierten Gardner und Wilson ihren Probanden in einer Adaptationsphase von 5 Sekunden entweder einen kontinuierlichen unmodulierten Ton, unterbrochene unmodulierte Töne oder frequenzmodulierte Töne mit ansteigender beziehungsweise abfallender Frequenz. Nach dieser Adaptationsphase wurde schließlich für 1,3 Sekunden ein Testreiz präsentiert, den die Probanden klassifizieren mussten. Die Testreize bestanden aus 500 ms langen unmodulierten Reintönen mit einer Frequenz von 1 kHz beziehungsweise frequenzmodulierten Tönen mit einer Modulationsrate von 8 Hz. In der Testphase wurden in randomisierter Abfolge ein frequenzmodulierter und ein unmodulierter Ton präsentiert und die Probanden mussten angeben, an welcher Position der frequenzmodulierte Ton dargeboten wurde. Die gerade noch wahrnehmbare Modulationsschwelle während der Testphase wurde dann mit einer zuvor bestimmten Referenzschwelle in Beziehung gesetzt und als Adaptationsfaktor angenommen. Die Ergebnisse bestätigten die Existenz separater Verarbeitungskanäle

für FM-Töne im Gegensatz zu unmodulierten Tönen. Weiterhin konnte auch eine Adaptation der FM-Töne durch unmodulierte Töne nachgewiesen werden. Die Autoren vermuteten, dass dieser Effekt dadurch zustande kommt, dass die Frequenz der unterbrochenen Reintöne mit Frequenzkomponenten der FM-Töne übereinstimmt und auf diese Weise eine Adaptation bewirkt hat. In einem zweiten Experiment untersuchten die Autoren die Spezifität dieser FM-sensiblen Kanäle für ansteigende und abfallende Modulationsrichtungen. Die Ergebnisse zeigten, dass ausschließlich FM-Töne mit abfallender Frequenz die Wahrnehmungsschwelle für FM-Töne mit abfallender Frequenz erhöhen und umgekehrt ausschließlich FM-Töne mit ansteigender Frequenz Test-FM-Töne mit ansteigender Frequenz beeinflussen. Insgesamt sprechen die Befunde für eine getrennte Verarbeitung ansteigender und abfallender FM-Töne. Außerdem zeigten diese Adaptationsstudien unterschiedliche Wahrnehmungsschwellen für FM-Töne mit ansteigender und abfallender Frequenz. Beide getesteten Probanden reagierten sensibler auf Frequenzmodulationen mit ansteigender Frequenz. Für diesen Unterschied konnten die Autoren jedoch keine Erklärung anbieten.

Die Ergebnisse von Gardner und Wilson (1979) wurden in einer weiteren psychophysischen Studie von Wakefield (1984) bestätigt. Um zu überprüfen, ob die oben beschriebenen Adaptationseffekte auch durch ein verändertes Entscheidungskriterium, also beispielsweise ein strengeres Kriterium für die Anwesenheit des FM-Tons, entstanden sein könnten, wurde der Versuch von Gardner und Wilson in leicht modifizierter Version repliziert. Auch in dieser Studie bekamen die Probanden in einer Testphase stets zwei Töne dargeboten. Der Testphase ging eine ebenfalls 5 Sekunden lange Adaptationsphase voraus. Diese beinhaltete entweder einen kontinuierlichen Reinton oder einen kontinuierlichen FM-Ton als Adaptor. In der anschließenden Testphase hatten die Probanden die Aufgabe anzuzeigen, ob der FM-Ton im ersten oder im zweiten Intervall präsentiert wurde. Anhand der Reaktion der Probanden konnte auch in dieser Studie in jeder Bedingung die Wahrnehmungsschwelle für die FM-Töne bestimmt werden. Die Ergebnisse bestätigten die Befunde der Studie von Gardner und Wilson (1979). Es zeigte sich auch hier, dass die Sensibilität für FM-Töne ausschließlich durch FM-Töne und genauer die Wahrnehmungsschwelle für ansteigende beziehungsweise abfallende FM-Töne ausschließlich durch ansteigende beziehungsweise abfallende FM-Töne erhöht werden konnte. Die durch den Adaptor ausgelösten Veränderungen in der Wahrnehmungsschwelle zeigten sich in einer Abnahme der Trefferwahrscheinlichkeit von 75 auf 65 Prozent. Den Autoren war es somit erstmals gelungen, in einem Verhaltensexperiment ein quantitatives Maß für Adaptationseffekte zu beschreiben.

4.2.3 Befunde aus MEG- und Bildgebungsstudien

Einige Ergebnisse zur Verarbeitung frequenzmodulierter Töne aus Bildgebungsstudien sowie aus EEG- und MEG-Studien wurden bereits im Abschnitt 2.3 und in 2.4 beschrieben. Daher wird an dieser Stelle lediglich auf zwei Studien eingegangen, die exemplarisch zeigen, welche Forschungsfragen im Zusammenhang mit FM-Tönen beim Menschen untersucht wurden und zu welchen Ergebnissen diese Studien bisher gekommen sind.

In einer fMRT-Studie von Hart, Palmer und Hall (2003) wurden Probanden unmodulierte und modulierte Töne, darunter sowohl frequenz- als auch amplitudenmodulierte Töne, präsentiert. Auf diese Weise konnte verglichen werden, in welchen Arealen modu-

lierte im Vergleich zu unmodulierten Tönen sowie amplituden- im Vergleich zu frequenzmodulierten Tönen verarbeitet werden. Die fMRT-Messung zeigte, dass die modulierten Töne generell breitere Areale entlang des superioren Planum temporale aktivierten als unmodulierte Töne. Bei einem direkten Vergleich zwischen modulierten und unmodulierten Tönen ergaben sich signifikant stärkere Aktivierungen im lateralen Heschlschen Gyrus sowie im Planum temporale. Dagegen konnten keine Areale gefunden werden, die selektiv auf frequenz- im Vergleich zu amplitudenmodulierten Tönen reagierten. Dieses Ergebnis spricht eher für einen gemeinsamen neuronalen Verarbeitungsmechanismus dieser beiden Reizkomponenten als für eine Verarbeitung in zwei separaten Arealen.

Eine der wenigen MEG-Studien, in denen die Probanden die Aufgabe hatten, die Richtung eines FM-Tons einzuschätzen, stammt von König (2008). In dieser Studie wurden die ereigniskorrelierten Felder einer aktiven Bedingung, in der die Probanden eine Einschätzung der Richtung der Frequenzveränderung vornehmen mussten, mit denen in einer passiven Bedingung, in der die Probanden das Stimulusmaterial ohne Aufgabe präsentiert bekamen, verglichen. Dabei zeigten sich sowohl Unterschiede zwischen der aktiven und der passiven Bedingung als auch zwischen den beiden Hemisphären. Die N1m-Peak-Latenz war signifikant kürzer in der aktiven im Vergleich zur passiven Bedingung, dies war allerdings nur über der linken Hemisphäre zu beobachten. Weiterhin zeigten sich stärkere N1m-Peak-Amplituden über der rechten im Vergleich zur linken Hemisphäre in der Aufgabenbedingung. Diesen Unterschied werteten die Autoren als weiteren Beleg für eine stärkere Beteiligung der rechten Hemisphäre bei der Verarbeitung von FM-Tönen.

4.3 Zwei-Ton-Paradigma und Verstärkungseffekte im auditorischen System

Die Verarbeitung frequenzmodulierter Töne wurde in dieser Arbeit mit Hilfe eines Zwei-Ton-Paradigmas untersucht. Dieses Paradigma basiert auf der Beobachtung, dass Zellen, die sensibel auf einen Stimulus oder eine bestimmte Stimuluseigenschaft reagieren, bei Wiederholung des Reizes weniger stark reagieren. Dieser Vorgang wird auf neuronale Adaptation zurückgeführt und konnte vielfach beobachtet werden. Neben dem Mechanismus der neuronalen Adaptation wurde aber vor allem im auditorischen System auch das entgegengesetzte Phänomen, nämlich eine Verstärkung der neuronalen Antwort bei mehrfacher Präsentation desselben Reizes, gefunden. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung einiger Studien gegeben, die die Verarbeitung von Tönen mit einem Zwei-Ton-Paradigma untersucht haben. Im Mittelpunkt stehen dabei die Fragen, welche Prozesse hinter dem Phänomen der neuronalen Verstärkung stehen, welche funktionelle Bedeutung der Verstärkungseffekt hat und welche Parameter in einem experimentellen Paradigma neuronale Adaptation und welche den gegenteiligen Effekt, die neuronale Verstärkung, wie sie in den hier durchgeführten Studien nachgewiesen wurde, hervorruft.

4.3.1 Neuronale Verstärkung im Tierexperiment

Eine Beeinflussung des zweiten Tons in einer Zwei-Ton-Abfolge durch einen vorhergehenden beziehungsweise durch die Länge des zeitlichen Abstands zum ersten Ton konnte

in elektrophysiologischen Untersuchungen an Affen gezeigt werden (Brosch, Schulz und Scheich 1999). Im primären auditorischen Kortex des Makaken (*Macaca fascicularis*) wurden die neuronalen Antworten auf 100 ms lange Töne verschiedener Frequenzen mit Inter-Stimulus-Intervallen zwischen 10 und 500 ms gemessen. Die Frequenz des ersten Tons sowie der zeitliche Abstand zwischen den beiden Tönen wurden systematisch variiert, während der zweite Ton konstant gehalten wurde. Damit konnte der Einfluss dieser beiden Parameter auf den zweiten Ton gemessen werden. Insgesamt zeigte sich, dass die Antwort auf den zweiten Ton signifikant stärker war als die Antwort auf die Präsentation eines Einzeltons. Verstärkungseffekte konnten für eine Reihe von Frequenz- und Inter-Stimulus-Intervall Kombinationen nachgewiesen werden. Am stärksten ausgeprägt war der Verstärkungseffekt des zweiten Tons, wenn die beiden Töne durch ein Intervall von 10 bis 229 ms sowie einen Frequenzabstand von einer Oktave getrennt waren. Da diese Parameterkombinationen deutlich von denen abweichen, die üblicherweise zu einer neuronalen Adaptation führen, schlossen die Autoren, dass es sich bei der neuronalen Verstärkung um einen weiteren grundlegenden Mechanismus der neuronalen Verarbeitung handelt.

4.3.2 Neuronale Verstärkung beim Menschen

Erste Hinweise für den Einfluss eines auditorischen Reizes auf einen nachfolgenden Ton im Sinne einer Verstärkung stammen aus frühen Verhaltensexperimenten. In einer psychoakustischen Untersuchung, in der den Probanden Paare von Tönen präsentiert wurden, konnte beobachtet werden, dass ein vorausgehender Ton die Wahrnehmungsschwelle für einen nachfolgenden Ton derselben Frequenz signifikant herabsetzt (Zwislocki, Pirodda und Rubin 1959). In einem an dieses Ergebnis anknüpfenden Experiment berichteten die Probanden immer dann von einer subjektiven Erhöhung der wahrgenommenen Lautstärke eines Tons um ungefähr 5 dB, wenn diesem Ton ein identischer Ton in einem zeitlich kurzen Abstand vorausging (Irwin und Zwislocki 1971). Die neuronalen Grundlagen dieses Effekts blieben jedoch ungeklärt.

Eine erste systematische neuromagnetische Untersuchung der neuronalen Verstärkung mittels eines Zwei-Ton-Paradigma stammt von Loveless und Kollegen aus dem Jahr 1989 (Loveless u. a. 1989). In dieser frühen MEG-Studie gelang es der Arbeitsgruppe um Loveless, eine Verstärkung der N1m-Komponente durch einen vorausgegangenen Stimulus in Abhängigkeit von dem zeitlichen Abstand der beiden Stimuli nachzuweisen. Es wurden Paare von 50 ms langen Rauschtönen getrennt durch Intervalle unterschiedlicher Länge zwischen 70 und 500 ms präsentiert¹. Verglichen wurden dann jeweils die mittleren Peak-Amplituden der N1m-Komponente des zweiten Tons über die verschiedenen experimentellen Bedingungen. Die Amplitude des zweiten Tons variierte in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zum ersten Ton. Waren die beiden Töne durch ein SOA von 70 bis 230 ms getrennt, führte dies zu einer stark erhöhten N1m-Amplitude im Vergleich zu der N1m-Amplitude bei einem Abstand von 500 ms. Eine maximale Verstärkung der

¹ Die hier beschriebenen Abstände geben die sogenannte Stimulus-Onset-Asynchrony (SOA) an. Das heißt im Gegensatz zu der Angabe des Inter-Stimulus-Intervalls, das den Zeitbereich nach Ende des ersten Stimulus bis zum Beginn des zweiten Stimulus bezeichnet, gibt das SOA den Zeitbereich ab Beginn des ersten Stimulus bis zum Beginn des zweiten Stimulus an. Studien, in denen das SOA angegeben wurden, werden im Folgenden auch mit dieser Angabe beschrieben.

N1m-Amplitude zeigte sich bei einem SOA von 150 ms. Dieser Effekt war bei längeren SOAs nicht mehr zu beobachten. Bei einem Intervall von 10 Sekunden erreichten die N1m-Amplituden des ersten und des zweiten Tons dasselbe Ausmaß. Neben einer verstärkten N1m-Amplitude bei kurzen SOAs zeigte sich auch eine Auswirkung auf die N1m-Peak-Latenz des zweiten Tons. Diese verlängerte sich um 15-20 ms bei einem SOA von 300 und 370 ms. In einem zusätzlichen Experiment, das jedoch lediglich an einem Probanden durchgeführt wurde, untersuchten Loveless und Kollegen, ob der gefundene N1m-Verstärkungseffekt von Merkmalen der präsentierten Stimuli abhängig ist. Dazu wurden Ton-Paare derselben und unterschiedlicher Frequenz präsentiert. Bei kurzen Intervallen zwischen den beiden Stimuli kam es zu einer erhöhten N1m-Amplitude mit einer verlängerten Latenz unabhängig davon, ob die beiden präsentierten Töne gleich oder unterschiedlich waren.

Dieser Verstärkungseffekt tritt unabhängig von einer Aufmerksamkeitszuwendung auf, wie in einer EEG-Studie von Budd und Michie (1994) gezeigt werden konnte. In dieser Studie wurde ebenfalls eine klare Auswirkung kurzer Inter-Stimulus-Intervalle auf die N1-Komponente nachgewiesen. Um diesen Zusammenhang systematisch zu untersuchen, wurden den Probanden 1000 Hz Töne von einer Dauer von 30 ms in Abständen von 100 bis 1000 ms präsentiert. Die Probanden wurden instruiert, keine Aufmerksamkeit auf die Stimuli zu lenken und während des Experiments ein Buch zu lesen. Auch hier wurde eine deutliche Modulation der N1-Komponente durch den zeitlichen Abstand zwischen zwei präsentierten Tönen registriert. In Abbildung 4.2 sind die Peak-Amplituden der N1-Komponente als Funktion des zeitlichen Abstandes abgetragen. Dabei lässt sich eine maximale N1-Verstärkung bei SOAs von 100 bis 200 ms erkennen. Verfolgt man die Größe der N1-Amplitude in Abhängigkeit von der SOA, zeigt sich ein u-förmiger Zusammenhang zwischen SOA und N1-Amplitude. Die N1-Amplitude, die bei SOAs zwischen 100 und 200 ms maximal ist, nimmt mit zunehmendem SOA immer mehr ab und erreicht bei einem SOA von 500 ms den geringsten Wert, um dann bei längeren SOAs wieder leicht zuzunehmen. Außerdem zeigte sich, dass sich der zeitliche Abstand zwischen den Stimuli über die verschiedenen Elektroden unterschiedlich auf die N1-Amplitude auswirkte. Die Vergleiche der N1 zwischen den verschiedenen SOAs und der Aktivität an den Elektroden Fz, Cz und Pz spricht für eine eher frontal-zentrale Aktivierung bei SOAs < 300 ms und für eine eher zentral-parietale Topographie bei SOAs > 500 ms. Die Autoren bringen diese veränderte Topographie bei kürzeren im Vergleich zu längeren SOAs mit verschiedenen N1-Generatoren in Zusammenhang.

Der Mechanismus der neuronalen Verstärkung ist nicht nur auf das auditorische System beschränkt, sondern konnte auch im visuellen (Czigler u. a. 2006) sowie im somatosensorischen System nachgewiesen werden (Wang u. a. 2008). In einer EEG-Studie wurde der Einfluss des Inter-Stimulus-Intervalls auf die Verarbeitung eines nachfolgenden Stimulus im auditorischen sowie im somatosensorischen System untersucht (Wang u. a. 2008). Dazu wurde das Inter-Stimulus-Intervall zwischen 100 und 1000 ms variiert. Die auditorischen Stimuli bestanden aus 30 ms langen Tönen mit einer Frequenz von 800 Hz. Das somatosensorische System wurde angeregt, indem der Proband am Medianusnerv elektrisch stimuliert wurde. Jeder Durchgang bestand aus einem Paar identischer Reize, wobei auditorische und somatosensorische Stimuli in getrennten Blöcken präsentiert wurden. Es zeigte sich sowohl für die auditorische als auch für die somatosensorische Modalität ein klarer Einfluss des Inter-Stimulus-Intervalls auf die Amplitude der N100

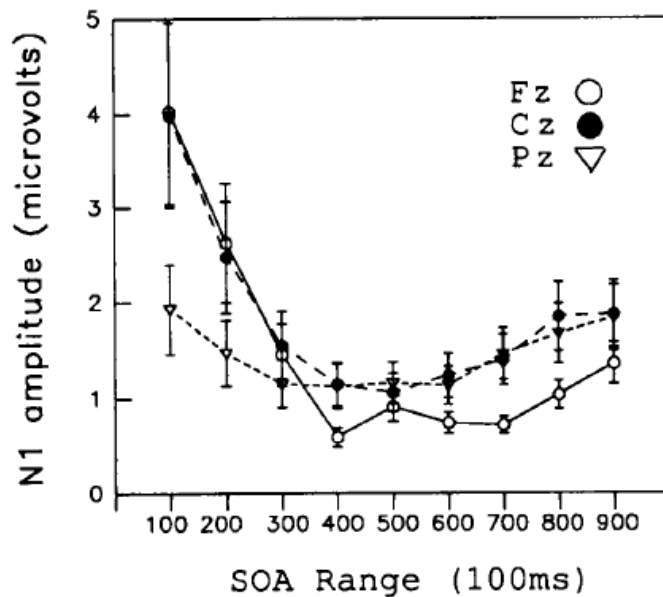


Abbildung 4.2: Mittlere N1-Amplituden für SOAs von 100 bis 900 ms für die Elektroden Fz, Cz und Pz (Budd und Michie 1994).

und der P200. In der auditorischen Domäne war eine signifikant erhöhte N1-Amplitude bei Inter-Stimulus-Intervallen von 100 und 200 ms im Gegensatz zu längeren Intervallen von 300 bis 800 ms zu beobachten. Auch die Amplitude der P2 unterschied sich in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen den beiden Tönen, aber in gegensätzlicher Weise wie die N1-Amplitude. Die Amplituden der P2-Komponente waren bei ISIs zwischen 100 und 200 ms deutlich kleiner ausgeprägt und wurden mit zunehmender Länge des Inter-Stimulus-Intervalls immer größer. Auch die Latenzen der beiden Komponenten wurden vom zeitlichen Abstand zwischen den Stimuli beeinflusst. Für beide Komponenten zeigte sich, dass die Latenzen bei den beiden kurzen Intervallen von 100 bis 200 ms im Vergleich zu den Latenzen bei Intervallen von 400 bis 1000 ms länger waren. Die ereigniskorrelierten Potentiale der somatosensorischen Stimulation ergaben ein ähnliches Bild. Auch hier konnte eine klare Beeinflussung der N1- und P2-Amplituden beobachtet werden. Bei kurzen ISIs von 100 bis 200 ms war die Amplitude der N1 deutlich größer, während die Amplitude der P2 bei kurzen Intervallen signifikant kleiner war. Die Latenzen der beiden Komponenten variierten dagegen nicht mit dem zeitlichen Abstand zwischen den beiden somatosensorischen Reizen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass es bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen nicht nur zu einer Verstärkung der N1, sondern auch zu einer Reduktion der P2 kommt. Damit ist die Annahme, dass es bei kurzen ISIs zu einer verstärkten Antwort der Generatoren der N1 kommt, nicht mehr ausreichend, da diese die Reduktion der P2 nicht erklären kann. Daher nahmen die Autoren als Erklärung für die parallele Beeinflussung der beiden Komponenten die Existenz einer dritten Komponente an, die die beiden anderen Komponenten zeitlich überlagert. Diese Komponente könnte entweder aus einer negativen Deflektion bestehen, die bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen verstärkt wird und

auf diese Weise zu einer N1-Erhöpfung und zu einer P2-Reduktion führt. Die andere Möglichkeit besteht darin, dass es sich bei der dritten Komponente um eine positive Deflektion handelt, die bei kurzen Intervallen reduziert wird und auf diese Weise zu einer N1-Verstärkung und einer reduzierten P2 führt. Diese Zusammenhänge sind in Kapitel 8, Abschnitt 8.1 dargestellt. Nach dieser Hypothese wären nicht die N1- und P2-Komponenten direkt, sondern eine dritte zeitlich parallele Komponente von der Länge des Inter-Stimulus-Intervalls beeinflusst. Insgesamt zeigen die Autoren, dass es sich bei dem Phänomen der neuronalen Verstärkung um einen Mechanismus handelt, der nicht nur spezifisch für das auditorische System ist, sondern der sich auch im somatosensorischen System nachweisen lässt.

5 Studie 1: Untersuchung der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne in einem Zwei-Ton-Paradigma mittels Magnetenzephalographie - auf der Suche nach Adaptationseffekten

5.1 Einleitung

Eine der zentralen Aufgaben des auditorischen Systems ist es, Sequenzen eintreffender Reize zu kodieren. Als ein wichtiger Mechanismus in diesem Zusammenhang gilt der Prozess der neuronalen Adaptation. Bei Wiederholung eines identischen Reizes kommt es üblicherweise zu einer Abnahme der neuronalen Antwort, die erst wieder zunimmt, wenn ein abweichender Ton präsentiert wird. Neuronale Adaptation konnte bereits vielfach im auditorischen System nachgewiesen werden und stellt ein wichtiges Mittel dar, um die Sensibilität für die Verarbeitung bestimmter Reizkomponenten zu testen. Mittels MEG wurde hier untersucht, wie die Richtung einer Frequenzveränderung im auditorischen System kodiert wird. Frequenzmodulierte Töne mit einer Länge von 500 ms wurden in einem Zwei-Ton-Paradigma mit einem ISI von 1000 ms präsentiert. Folgende Bedingungen wurden den Probanden dargeboten: a) zwei identische Töne mit ansteigender Frequenz (gleiche Frequenzrichtungen), b) zwei identische Töne mit abfallender Frequenz (gleiche Frequenzrichtungen), c) ein Ton mit ansteigender Frequenz gefolgt von einem Ton mit abfallender Frequenz (unterschiedliche Frequenzrichtungen) und d) ein Ton mit abfallender Frequenz auf den ein Ton mit ansteigender Frequenz folgte (unterschiedliche Frequenzrichtungen). Zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit wurden den Probanden zusätzlich Tonpaare, bestehend aus einem frequenzmodulierten Ton und einem unmodulierten Ton präsentiert, auf die sie reagieren mussten.

Mit diesem Paradigma sollte durch einen Vergleich der neuronalen Antwort für gleiche im Gegensatz zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen Wiederholungseffekte untersucht werden. Damit wurde die Hypothese getestet, dass es bei einer Wiederholung der Frequenzrichtung zu einer Abnahme der neuronalen Reaktion kommt. Diese Abnahme oder Adaptation wurde in der N1m und in späteren Komponenten wie der P2m und der N2m erwartet. Außerdem wurde durch einen Vergleich der Hemisphären bei der Verarbeitung von FM-Tönen die Hypothese für eine Spezialisierung der rechten Hemisphäre überprüft. Nach dieser Hypothese wurden stärkere neuronale Antworten auf FM-Töne für die rechte Hemisphäre als für die linke Hemisphäre erwartet.

5.2 Material und Methoden

5.2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen 16 Probanden teil (10 männliche, 6 weibliche) mit einem durchschnittlichen Alter von 25 Jahren. Die Probanden waren Rechtshänder und verfügten laut Selbstauskunft über ein normales Hörvermögen. Keiner der Probanden berichtete über Erkrankungen des auditorischen Systems wie beispielsweise Tinnitus oder gab eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung an. Jeder Proband gab vor Beginn der Studie schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und wurde über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Die Einverständniserklärung sowie das Informationsblatt über den Ablauf der Studie wurden durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität genehmigt. Die Probanden wurden für ihre Teilnahme an der Untersuchung entweder monetär (10 Euro pro Stunde) oder in Form einer Bescheinigung über die Studienteilnahme, die als Studienleistung im Fach Psychologie vorgelegt werden konnte, entlohnt.

5.2.2 Stimuli

Die verwendeten Stimuli wurden mit dem Programm Matlab (The MathWorks, R2007a) erstellt. Es wurden jeweils 20 unterschiedliche komplexe Töne mit ansteigender und 20 Töne mit abfallender Frequenz mit einer Abtastrate von 44.1 kHz generiert. Jeder Ton bestand aus jeweils vier Komponenten, die sich mit einer Modulationsrate von zwei Oktaven pro Sekunde veränderten. Die tiefsten Frequenzen stiegen von 187.5, 375, 750 and 1500 Hz, bis zu einer Frequenz von 375, 750, 1500 and 3000 Hz an. Die FM-Töne unterschieden sich um jeweils 1/20 Oktave von dem nächst höheren oder tieferen FM-Ton. Die höchsten FM-Töne hatten Ausgangsfrequenzen von 362, 724, 1449 and 2898 Hz und stiegen auf bis zu Frequenzen von 724, 1449, 2898 and 5796 Hz an. Um einen sanften Übergang zwischen den verschiedenen Frequenzen sicher zu stellen, wurde ein logarithmischer Gausscher Filter angewendet. Dieser hatte einen Mittelwert von 1050 Hz und eine Standardabweichung von 0.59 Oktaven ($[\text{Mittelwert-sd}; \text{Mittelwert+sd}] = [698\text{Hz}; 1581\text{Hz}]$). Damit stellten die Stimuli eine kurze, kontinuierliche und glissandoartige Version der Shepard Illusion dar (Shepard 1964). Als Zielreize, auf den die Probanden reagieren sollten, dienten 20 unmodulierte komplexe Töne, die in 20% der Fälle präsentiert wurden. Alle verwendeten Stimuli hatten eine Dauer von 500 ms. Abbildung 5.1 zeigt eine schematische Darstellung der verwendeten auditorischen Stimuli. Um einen abrupten Beginn und abruptes Ende der Stimuli zu verhindern, wurden alle Stimuli zusätzlich durch eine ansteigende beziehungsweise abfallende fünf Millisekunden lange Rampe bearbeitet, durch die die Reize abgeflacht wurden. Die Töne wurden binaural mittels Kopfhörer (E-A-R-tone 3A, Aearo Corporation, Indianapolis, USA) präsentiert. Diese bestanden aus einem Einsatz, der in die Ohrmuschel eingesetzt und mittels Klebestreifen am Ohr befestigt wurde. Die dabei erreichte Intensität der Reize lag bei ungefähr 80-85 dB(A) und wurde von den Probanden als angenehm wahrgenommen.

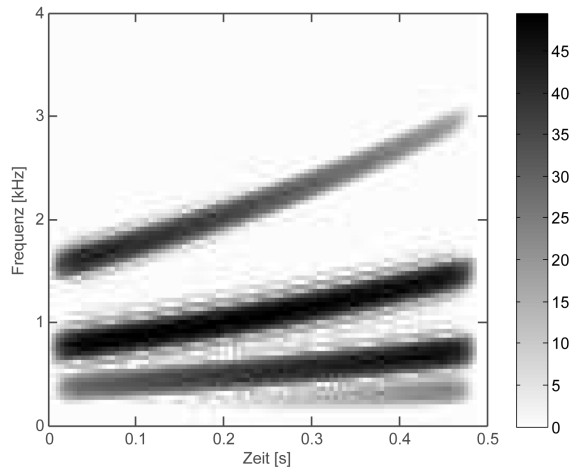


Abbildung 5.1: Exemplarische Darstellung eines FM-Tons. Die Amplitude der vier Komponenten des FM-Tons ist als Abschwächung von der Maximalamplitude in dB angegeben.

5.2.3 Ablauf

Die MEG-Daten wurden in fünf Durchgängen erhoben, die jeweils eine Dauer von fünf Minuten hatten. Die Durchgänge waren durch Pausen unterbrochen, während der sich die Probanden ausruhen konnte. Jeder Durchgang bestand aus 101 Trials. In Abbildung 5.2 sind der zeitliche Ablauf eines Trials sowie die experimentellen Bedingungen dargestellt. Um Adaptationseffekte zu untersuchen, wurde ein Zwei-Ton-Paradigma angewendet. In jedem Trial wurde jeweils ein Tonpaar präsentiert. Der erste Stimulus (S1) wurde 500 ms lang präsentiert, gefolgt von einem 1000 ms langen Inter-Stimulus-Intervall (ISI), auf das ein zweiter 500 ms langer Stimulus (S2) folgte. An den S2 schloss sich ein Inter-Trial-Intervall (ITI) von 2000 ms an.

Folgende experimentelle Bedingungen wurden variiert: a) sowohl der erste als auch der zweite Ton stiegen in ihrer Frequenz an (gleiche Frequenzrichtungen), b) sowohl der erste als auch der zweite Ton fielen beide in der Frequenz ab (gleiche Frequenzrichtungen), c) der erste Ton stieg in der Frequenz an, während der zweite Ton tiefer wurde (unterschiedliche Frequenzrichtungen) und d) der erste Ton wurde tiefer, während der zweite Ton in seiner Frequenz anstieg (unterschiedliche Frequenzrichtungen). Außerdem wurden vier verschiedene Bedingungen präsentiert, in denen die Probanden eine Aufgabe bearbeiten mussten (siehe Abbildung 5.2). Diese Durchgänge bestanden jeweils aus einem FM-Ton und einem unmodulierten Zielreiz. Dieser konnte an erster oder an zweiter Position vorkommen und mit einem ansteigenden oder abfallenden FM-Ton kombiniert werden. Die Probanden wurden instruiert zu reagieren, wenn einer der oben beschriebenen Zielreize präsentiert wurde. Die Zielreize wurden den Probanden vor Beginn des Experiments mehrfach präsentiert und es wurde sicher gestellt, dass sie diese von den FM-Tönen unterscheiden konnten. Die Antworten der Probanden wurden mittels Lichtschranken-Tasten registriert. Um anzuzeigen, dass ein Zielreiz wahrgenommen wurde, mussten die Probanden die Lichtschranke durchbrechen, indem sie den Finger hoben. Die Bedingungen waren ausbalanciert und wurden randomisiert dargeboten.

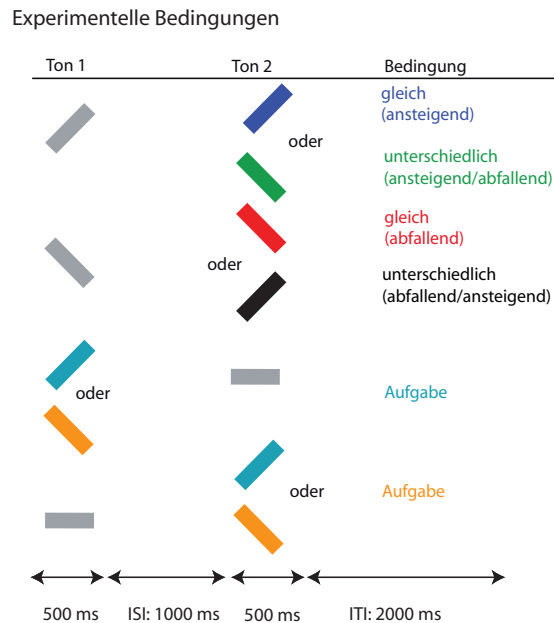


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung der experimentelle Bedingungen und des zeitlichen Ablauf eines Trials.

5.3 Datenaufzeichnung und Auswertung

Die neuromagnetischen Signale wurden mit einem MEG-System (CTF-MEG, VSM Med-Tech Inc., Coquitlam, Canada) mit 275 magnetischen Gradiometern aufgezeichnet. Der durchschnittliche Abstand zwischen den Sensoren betrug 2,2 cm. Das Signal wurde mit einer Abtastrate von 600 Hz aufgezeichnet. Vor Beginn sowie am Ende jedes Durchgangs wurde die Kopfposition der Probanden mittels drei Kopflokalisationspunkten (head position indicator coils) registriert und gespeichert. Zu diesem Zweck wurden den Probanden vor Beginn der Messung zusätzliche Sensoren auf dem Nasion sowie preauriculär rechts und links befestigt. Auf diese Weise wurde sicher gestellt, dass die Bewegung des Probanden während der Messung 0,5 cm nicht überschritt.

Die MEG-Daten wurden mittels Matlab (The MathWorks, R2007a) und BESA (MEGIS Software, Graefelfing, Deutschland, Version 5.2) analysiert. Die Bedingungen wurden für jeden der fünf Durchgänge separat innerhalb einer Epoche von -500 bis 2000 ms gemittelt. Als Baseline diente eine pre-stimulusperiode von 100 ms vor Beginn des S1. Bevor die Daten gemittelt wurden, wurden sie mit einem 1,6 Hz Hochpassfilter und einem 40 Hz Tiefpassfilter bearbeitet. Durchgänge, die Signalabweichungen von über 3500 fT beinhalteten, wurden ausgeschlossen. Die bereinigten Daten wurden zunächst über alle fünf Durchgänge einer Versuchsperson gemittelt und anschließend wurde das Mittel über alle Probanden gebildet. Die Daten wurden kombiniert, indem das Global Field Power (GFP) (Lehmann und Skrandies 1980) über alle Sensoren und Zeitpunkte getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre errechnet wurde.

Um die experimentellen Bedingungen miteinander zu vergleichen, wurden zunächst

die maximalen Peak-Amplituden und Latenzen der auditorischen Komponenten der EKFs auf den ersten und zweiten Ton berechnet. Die neuronale Antwort auf den zweiten Stimulus wurde für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen miteinander verglichen. Um die gesamten Kurvenverläufe der gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen miteinander vergleichen zu können, wurde eine nicht parametrische Bootstrapping-Statistik (Efron und Tibshirani 1994) angewendet. Für diese statistische Auswertung wurde die Differenz aus dem über alle Sensoren gemittelten GFP gebildet und mit einer Zufallsverteilung bestehend aus 1000 Ziehungen verglichen.

Zusätzlich zu einem Vergleich der Bedingungen über den zweiten Stimulus wurden die evozierten auditorischen Komponenten des ersten Tons mit denen des zweiten Tons verglichen um zu überprüfen, ob es unabhängig von der Richtung einer Frequenzveränderung auch zu generellen Adaptationseffekten kam.

Neben der Untersuchung von Wiederholungseffekten wurden die Daten auf Hemisphärenunterschiede bei der Verarbeitung von FM-Tönen untersucht, indem die neuronalen Antworten auf die beiden Töne zwischen den Hemisphären miteinander verglichen wurden.

5.4 Ergebnisse

Die neuromagnetischen Antworten auf sowohl den ersten als auch den zweiten Stimulus ließen zwei charakteristische Komponenten erkennen. Einen Überblick über das durch gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtung ausgelöste Signal über allen Sensoren gibt Abbildung 5.3. Den Kurvenverlauf der vier experimentellen Bedingungen gemittelt über alle Sensoren und die durch die beiden Stimuli ausgelösten Komponenten N1m und N2m zeigt Abbildung 5.4 anhand des GFP. Um die mittleren Amplitudenstärken und Latenzen der beiden Komponenten zu berechnen, wurde für jeden Probanden in einem Intervall von 50-150 ms sowie innerhalb eines zweiten Intervalls von 450-550 ms nach Beginn des Stimulus die Peak-Amplitude und ihre Latenz berechnet.

Im Durchschnitt löste die Präsentation des ersten Tons über alle Probanden und Bedingungen eine N1m-Peak-Amplitude von 83 fT (± 22.1) über den Sensoren der linken Hemisphäre aus. Diese hatte eine Latenz von 133 ms (± 12). Über den Sensoren der rechten Hemisphäre wurde eine durchschnittliche N1m-Peak-Amplitude von 106.84 fT (± 34.75), die mit einer Latenz von 129 ms (± 13) auftrat, berechnet.

Die zweite Komponente, die infolge der S1 Präsentation auftrat, wies über der linken Hemisphäre eine Peak-Amplitude von 66.41 fT (± 20.59) bei einer Latenz von 502 ms (± 27) auf. Über den Sensoren der rechten Hemisphäre erreichte die zweite Komponente mit einer Latenz von 496 ms (± 24) eine durchschnittliche maximale Amplitude von 72.35 fT (± 15.17). Für den zweiten Ton wurden ebenfalls maximale N1m-Amplituden und Latenzen für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen zusammengefasst berechnet. Über den Sensoren der linken Hemisphäre ergab sich für gleiche Frequenzrichtungen eine maximale N1m-Peak-Amplitude von 81.92 fT (± 26.44). Für unterschiedliche Frequenzrichtungen lag der Peak bei 89.95 fT (± 23.17). Die N1m-Latenz betrug bei gleichen Frequenzrichtungen 139 ms (± 17), bei unterschiedlichen Frequenzrichtungen erreichte die erste Komponente nach 143 ms (± 21) eine maximale Ausprägung. Über der rechten Hemisphäre wurden für gleiche Frequenzrichtungen eine N1m-Amplitude von 100,74 fT

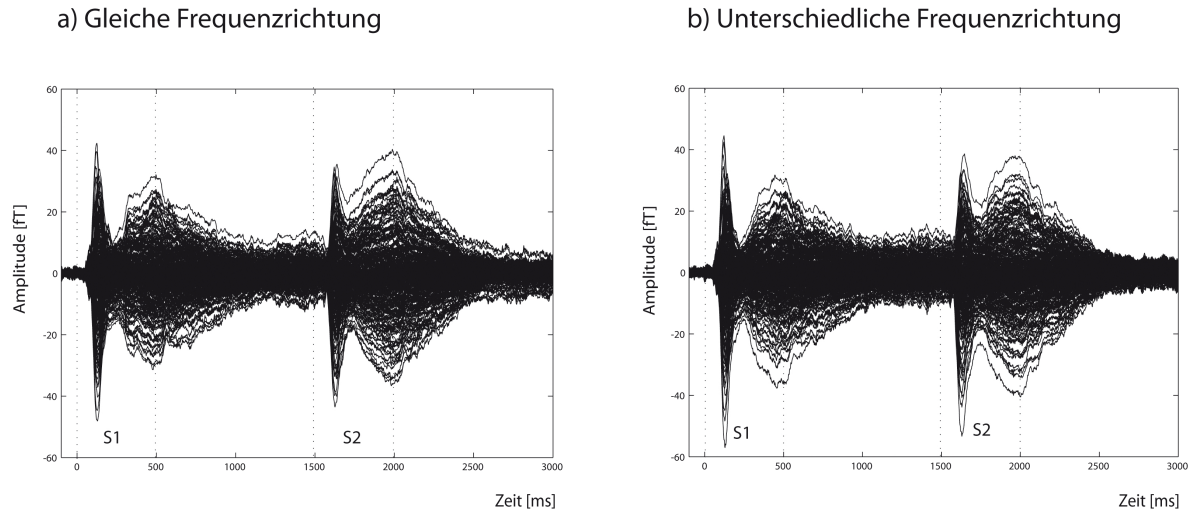


Abbildung 5.3: Evozierte ereigniskorrelierte Felder für alle Sensoren gemittelt über alle Probanden a) für frequenzmodulierte Töne gleicher Frequenzrichtung und b) für frequenzmodulierte Töne unterschiedlicher Frequenzrichtung.

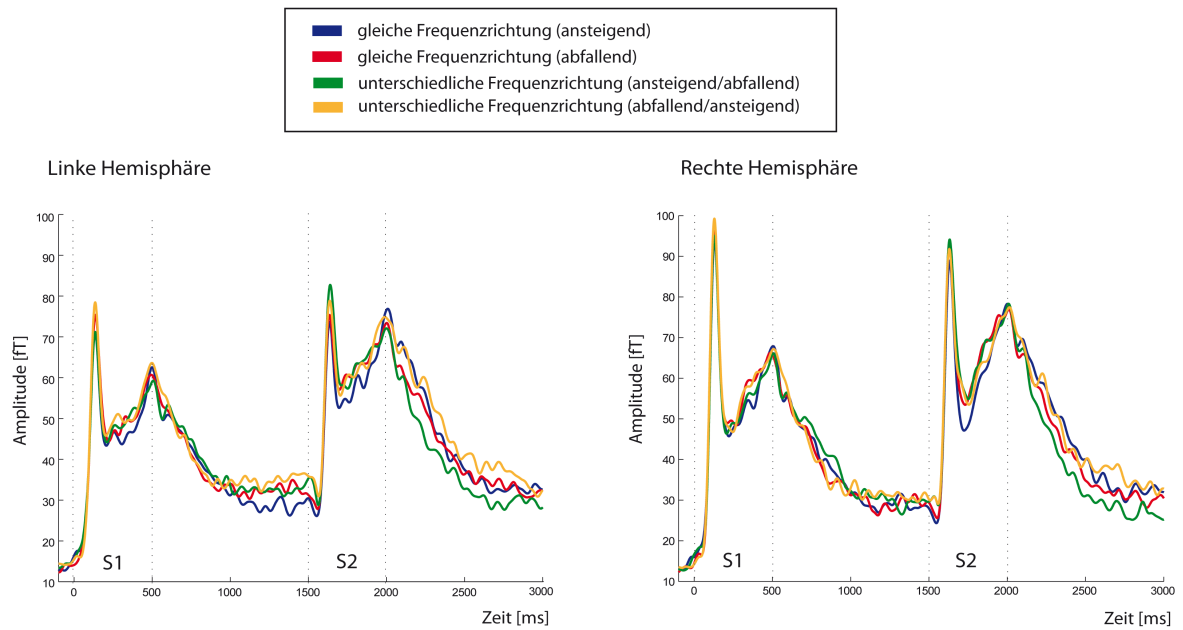


Abbildung 5.4: Gemittelt Global Field Power der vier Bedingungen getrennt für die Sensoren der linken und der rechten Hemisphäre.

($\pm 31,02$) mit einer Latenz von 133 ms (± 17) gemessen. Für unterschiedliche Frequenzrichtungen ergab sich eine N1m-Amplitude von 103,01 fT ($\pm 30,96$) bei einer Latenz von 134 ms (± 19).

Die zweite Komponente erreichte über der linken Hemisphäre eine maximale Amplitude von 80.78 fT (± 23.56) für gleiche und 81.70 fT (± 23.08) für unterschiedliche Bedingungen (mittlere Latenz für gleiche 503 ms (± 24) und 498 ms (± 32) für unterschiedliche Frequenzrichtungen). Für die rechte Hemisphäre ergab sich mit einer Latenz von 498 ms (± 28) ein zweiter Peak mit einer Amplitude von 82.39 fT (± 15.89) für gleiche und von 83.83 fT (± 18.49) für unterschiedliche Frequenzrichtungen (Latenz: 504 ms (± 27)).

5.4.1 Vergleich der N1m-Amplitude des zweiten Tons zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen

Um die N1m-Peak-Amplituden zwischen gleichen und unterschiedlichen Bedingungen und zwischen der linken und rechten Hemisphäre zu vergleichen, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Hemisphäre (rechts/links) und Wiederholung (gleich/unterschiedlich) berechnet. Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Hemisphäre sowie für den Faktor Wiederholung. Über der rechten Hemisphäre konnten im Vergleich zur linken Hemisphäre signifikant höhere Amplituden registriert werden ($F_{1,13}=8,89$; $p=0,011$). Für den Faktor Wiederholung konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Frequenzrichtungen eine höhere Amplitude für den zweiten Stimulus auslösten als gleiche Frequenzrichtungen ($F_{1,13}=4,82$; $p=0,047$). Interaktionseffekte zwischen den Faktoren Hemisphäre und Wiederholung traten nicht auf ($F_{1,13}=1,67$; $p=0,22$).

Latenzunterschiede für die N1m-Antwort auf den zweiten Ton wurden ebenfalls mit einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Hemisphäre und Wiederholung untersucht. Über der linken Hemisphäre waren die Latenzen im Durchschnitt um 8 ms länger als an den Sensoren der rechten Hemisphäre ($F_{1,13}=7,83$; $p=0,015$). Beim Vergleich zwischen den Bedingungen (gleiche im Gegensatz zu unterschiedlicher Frequenzrichtung) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($F_{1,13}=1,77$; $p=0,21$). Es konnten keine Interaktionseffekte zwischen den beiden Faktoren festgestellt werden ($F_{1,13}=0,58$; $p=0,46$).

5.4.2 Vergleich der N2m-Amplitude des zweiten Tons zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen

Eine zweite Komponente, die hier als N2m-Komponente bezeichnet wird, trat circa 500 ms nach Stimulusbeginn auf. Die maximale Amplitude dieser Komponente wurde für jeden Probanden und für jede Bedingung innerhalb eines Zeitbereichs von 450 bis 550 ms nach Beginn des Stimulus berechnet.

Ein Vergleich der N2m-Peak-Amplituden mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Hemisphäre (recht/links) und Wiederholung (gleich/unterschiedlich) ergab weder einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Hemisphäre noch für den Faktor Wiederholung (Hemisphäre: $F_{1,13}=0,198$; $p=0,663$, Wiederholung:

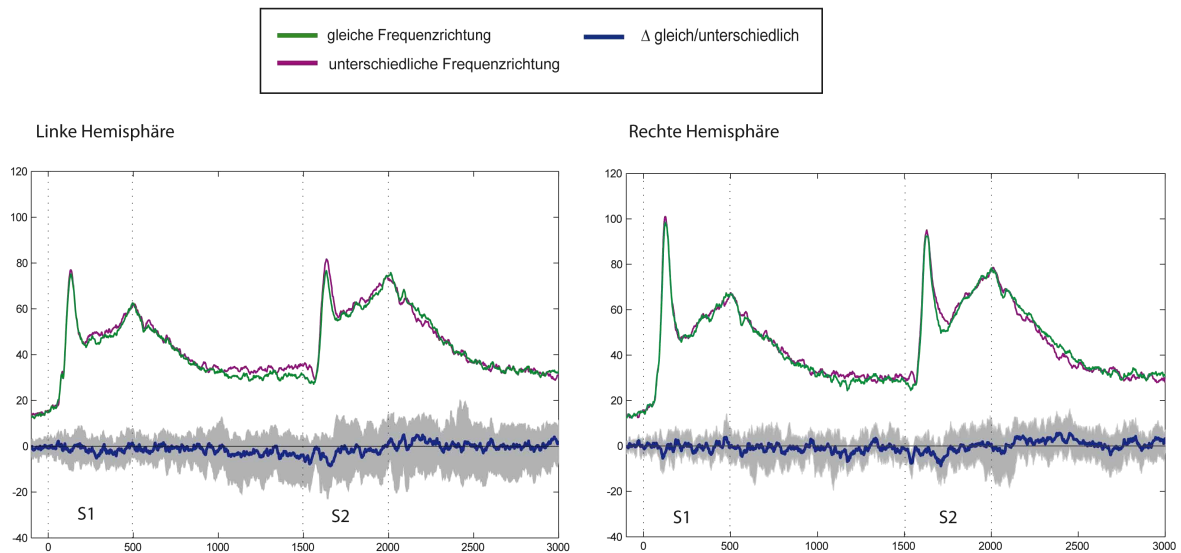


Abbildung 5.5: Vergleich des über alle Sensoren der rechten und der linken Hemisphäre gemittelten GFP zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen mit Hilfe einer Bootstrapping Statistik. links: linke Hemisphäre, rechts: rechte Hemisphäre. Die Differenzkurven sind in blau, die Konfidenzintervalle in grau dargestellt (Signifikanzniveau: 0.001, 1000 Iterationen).

$F_{1,13}=0,112$, $p=0,743$). Auch die N2m-Latenzen wiesen weder Unterschiede zwischen den Bedingungen noch zwischen den Hemisphären auf (Hemisphäre: $F_{1,13}=0,001$; $p=0,973$, Wiederholung: $F_{1,13}=0,012$; $p=0,915$).

5.4.3 Vergleich des Kurvenverlaufs bei gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen

Um die Signalstärke bei gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen über den gesamten Kurvenverlauf miteinander vergleichen zu können, wurde eine Bootstrapping Statistik angewendet. Dazu wurde zunächst die Differenzkurve aus dem GFP (gemittelt über alle Sensoren) der Bedingungen gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen gebildet. Diese Differenzkurve wurde dann mit einer Zufallskurve verglichen. Abbildung 5.5 zeigt die Kurvenverläufe der gleichen und unterschiedlichen Bedingungen in grün und violett sowie deren Differenzkurve in blau und rot. Die Differenzkurven zeigen keine signifikanten Abweichungen von Null, woraus geschlossen werden kann, dass sich die Kurvenverläufe der gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen nicht voneinander unterscheiden.

5.4.4 Vergleich der N1m-Amplitude zwischen S1 und S2

Um zu prüfen, ob es zu einer Beeinflussung des zweiten Tons infolge der Präsentation des ersten Tons kam, wurden die N1m-Amplituden des ersten und des zweiten Tons über

alle Bedingungen gemittelt. Auf den ersten Ton folgte über der linken Hemisphäre eine mittlere Peak-Amplitude von 82,82 fT ($\pm 21,63$). Der zweite Ton führte im Durchschnitt zu einer N1m-Amplitude von 85,93 fT ($\pm 23,68$). Über der rechten Hemisphäre erreichten die N1m-Amplituden des ersten Tons einen durchschnittlichen Wert von 106,84 fT ($\pm 34,61$), während sich auf den zweiten Ton eine durchschnittliche N1m-Amplitude von 101,88 fT ($\pm 30,72$) zeigte. Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Hemisphäre (rechts/links) und Wiederholung (S1/S2) ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Hemisphäre (Hemisphäre: $F_{1,13}=8,550$; $p=0,012$; Wiederholung: $F_{1,13}=0,108$; $p=0,748$).

5.4.5 Hemisphärenunterschiede

Die präsentierten Stimuli lösten über der rechten Hemisphäre signifikant stärkere N1m-Amplituden aus als über der linken Hemisphäre. Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Hemisphäre (rechts/links) und Wiederholung (gleich/unterschiedlich) ergab für die N1m einen signifikanten Haupteffekt für Hemisphäre. Die durchschnittliche N1m-Amplitude des ersten Tons betrug über der rechten Hemisphäre 106,84 fT ($\pm 9,25$), während über der linken Hemisphäre eine Amplitude von 82,82 fT ($\pm 5,78$) erreicht wurde ($F_{1,13}=7,73$; $p=0,02$). Auch auf den zweiten Ton zeigte sich ein ähnlicher Unterschied mit einer Amplitude von 101,88 fT ($\pm 8,21$) über der rechten und 85,93 fT ($\pm 6,33$) über der linken Hemisphäre ($F_{1,13}=8,89$; $p=0,01$).

Ebenfalls Unterschiede zwischen den Hemisphären zeigte sich in den N1m-Latenzen für den zweiten Ton. Die N1m-Komponente trat mit einer Latenz von 141 ms (± 5) über der linken Hemisphäre und mit einer Latenz von (133 ms (± 5)) über der rechten Hemisphäre auf. Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Hemisphäre (rechts/links) und Wiederholung (gleich/unterschiedlich) ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Hemisphäre (Hemisphäre: $F_{1,13}=8,550$; $p=0,012$; Wiederholung: $F_{1,13}=0,108$; $p=0,748$). Vergleicht man die Latenzen der N1m-Amplitude des ersten Tons zwischen den beiden Hemisphären, sind dagegen keine signifikanten Unterschiede in der Latenz festzustellen (Hemisphäre: $F_{1,13}=1,244$; $p=0,285$; Wiederholung: $F_{1,13}=0,406$; $p=0,535$).

5.5 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, mithilfe eines Zwei-Ton-Paradigmas Adaptionseffekte für die Richtung einer Frequenzveränderung nachzuweisen. Die Ergebnisse zeigten jedoch lediglich ein leicht erhöhtes Signal über den zweiten Stimulus für unterschiedliche im Vergleich zu gleichen Frequenzrichtungen. Dieser Effekt ließ sich mithilfe der Bootstrapping-Statistik nicht bestätigen. Deutliche Adaptionseffekte traten nicht auf.

Ausschlaggebend für die Ergebnisse von Studie 1 könnten die zeitlichen Parameter des hier angewendeten Zwei-Ton-Paradigmas sein. Die Wiederholung eines Stimulus führte in zahlreichen Studien zu einer Abnahme der Reaktion auf den zweiten Stimulus (Altmann u. a. 2008), in einigen Studien trat jedoch auch der entgegengesetzte Fall in Form einer Verstärkung der neuronalen Antwort auf (Rainer, Rao und Miller 1999; Wang u. a. 2008). Sowohl im Fall der neuronalen Adaptation als auch bei der neuronalen

Verstärkung lässt sich eine Abhängigkeit der Ausprägung des jeweiligen Effekts von zeitlichen Parametern nachweisen.

Beispielsweise zeigten Wang u. a. (2008), dass das Ausmaß der neuronalen Verstärkung mit dem Abstand der Stimuli variiert.¹ Während sich bei SOAs zwischen 100 und 200 ms (entspricht einem ISI von 40 bis 140 ms) eine Verstärkung der neuronalen Antwort auf den zweiten Ton messen ließ, nahm diese bei längerer SOA immer weiter ab. Bei einer SOA von 900 ms konnten nur noch leichte Verstärkungseffekte nachgewiesen werden.

Ein ähnliches Ergebnis lässt sich auch für das Ausmaß der neuronalen Adaptation finden. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben deutlicher Adaptationseffekte in Studie 1, könnten die zeitlichen Parameter sein, die je nach Modalität einen Einfluss auf Wiederholungseffekte haben. Dies wird anhand eines Beispiels aus dem visuellen Bereich deutlich. Lange Zeit gelang es nicht, Adaptationseffekte im frontalen Augenfeld gefunden werden, während Adaptation in anderen visuellen Arealen bereits gut erforscht war. Eine Abnahme der neuronalen Reaktion bei Stimuluswiederholung wurde in diesem Areal erst entdeckt, nachdem die zeitlichen Parameter der Stimuli systematisch variiert wurden. In einer elektrophysiologischen Untersuchung an Affen fanden Mayo und Sommer (2008), dass das Ausmaß der Adaptationseffekte im frontalen Augenfeld des Affen abhängig von der Dauer des ISIs der präsentierten Stimuli ist. In ihrer Studie präsentierten sie visuelle Reize mit ISIs zwischen 17 und 800 ms. Dabei wurde deutlich, dass die Neurone im frontalen Augenfeld immer dann die stärksten Adaptationseffekte zeigten, wenn der Abstand zwischen den Stimuli kleiner als 100 ms war. Das Ausmaß der Adaptation auf den zweiten Stimuli wurde mit zunehmender Länge des ISIs sukzessive geringer und war schließlich für ein ISI von 400 ms nicht mehr vorhanden. In dieser Bedingung lösten der erste und der zweite visuelle Reiz eine gleich starke neuronale Reaktion aus.

Dieser Befund könnte damit eine Erklärung für die geringen Effekte in Studie 1 der vorliegenden Arbeit sein. Nimmt man an, dass auch für FM-Töne Zeitbereiche existieren, innerhalb derer eintreffende Töne verstärkt werden, sowie Bereiche, in denen Adaptation stattfindet, dann könnte das Ergebnis von Studie 1 darauf zurückzuführen sein, dass ein ISI von 1 Sekunde sich genau an der Grenze zwischen Verstärkung und Adaptation befindet. Um diese Hypothese zu testen, wurde das ISI von 1000 ms in Studie 1 auf 200 ms in Studie 2 reduziert. In Studie 3 wurden zusätzliche ISIs von 100, 300, 400, 500 und 600 ms verwendet, um deren Einfluss auf die Verarbeitung eines nachfolgenden Stimulus zu testen.

Neben den leicht ausgeprägten Adaptationseffekten zeigte sich in Studie 1 ein klarer Hemisphärenunterschied bei der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne. Für alle Bedingungen konnte über der rechten im Vergleich zur linken Hemisphäre eine höhere N1m-Amplitude mit einer verlängerten Latenz registriert werden. Dieser Befund stimmt gut mit Studien überein, die die Repräsentation von FM-Tönen im auditorischen Kortex untersuchten (Behne, Scheich und Brechmann 2005; Poeppel u. a. 2004). Diese Studien belegen eine besondere Rolle der rechten Hemisphäre bei der Verarbeitung von FM-Tönen. Rechtshemisphärische Läsionen beeinträchtigen die Fähigkeit, die Richtung einer Frequenzveränderung einschätzen zu können, während diese Fähigkeit durch eine Läsion in der linken Hemisphäre nicht beeinflusst wird. Auch Studien zur

¹ Die Studie von Wang u. a. (2008) ist in Kapitel 4, Abschnitt 4.3 ausführlich beschrieben.

Verarbeitung von Prosodie in der Sprache zeigen eine Dominanz der rechten Hemisphäre bei der Wahrnehmung prosodischer Informationen (Friederici und Alter 2004; Poeppel 2003). Während die linke Hemisphäre stärker auf semantische und syntaktische Parameter reagiert, konnte in der rechten Hemisphäre vor allem eine starke Reaktion auf die Prosodie des Gesprochenen festgestellt werden. Prosodische Merkmale, wie Frequenz- und Amplitudenmodulationen, liefern wichtige Informationen, um zum Beispiel einen mehrdeutigen Satz im jeweiligen Kontext richtig verstehen zu können oder um Aspekte wie Ironie aus einer Aussage herauszuhören (Steinhauer, Alter und Friederici 1999). Die stärkere neuronale Reaktion auf die FM-Töne über der rechten Hemisphäre könnten daher daraufhin deuten, dass die in Studie 1 verwendeten FM-Töne in einigen Charakteristika mit Parametern prosodischer Merkmale übereinstimmen und daher eine stärkere Beteiligung der rechten Hemisphäre hervorrufen.

Auf die Befunde von Studie 1 aufbauend wurden Studie 2 und Studie 3 durchgeführt. In Studie 2 wurde das ISI auf 200 ms reduziert und die Dauer der Stimuli von 500 ms in Studie 1 auf 100 ms verkürzt. Mit dieser zeitlichen Veränderung sollten die Stimuli stärker ihrem natürlichen Auftreten angepasst werden. FM-Töne liegen in natürlichen Stimuli als schnelle Veränderungen vor. Beispielsweise haben einzelne Vokale oder Konsonanten eine Dauer zwischen circa 25 und 300 ms. Diese kurzen Stimuli müssen verarbeitet werden, um zu einem Verständnis des gesamten Wortes zu gelangen.

6 Studie 2: Untersuchung der Verarbeitung kurzer frequenzmodulierter Töne: Verstärkungseffekte bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen¹

6.1 Einleitung

Die Ergebnisse aus Studie 1 zeigten leichte Adaptationseffekte der N1m-Amplitude bei Wiederholung derselben Frequenzrichtung. Für spätere Komponenten konnten keine Wiederholungseffekte nachgewiesen werden. Aus Studien zu Adaptationseffekten ist bekannt, dass Adaptationseffekte stark von den zeitlichen Parametern der Stimuli beeinflusst werden. Berücksichtigt man, dass die hier verwendeten FM-Töne in einer natürlichen Umgebung eher kurz und in schneller Abfolge auftreten, wurde in Studie 2 die Hypothese getestet, dass sich bei einem kurzen ISI von 200 ms klare Wiederholungseffekte nachweisen lassen. Es wurde ein deutlich ausgeprägter Adaptationseffekt, das heißt also eine Reduktion der N1m- und späterer Komponenten, bei Wiederholung derselben Frequenzrichtung erwartet.

In Anknüpfung an die in Kapitel 5 beschriebene MEG-Studie wurde in dieser Untersuchung mittels eines Zwei-Ton-Paradigmas die Verarbeitung von FM-Tönen bei einem kurzen Inter-Stimulus-Intervalle von 200 ms untersucht. Um einen Vergleich zwischen der Verarbeitung von FM-Tönen und nicht modulierten Tönen ziehen zu können, enthält diese Studie zwei separate Experimente. In Experiment 1 wurden jeweils zwei 100 ms lange FM-Töne mit einem 200 ms langen Inter-Stimulus-Intervall präsentiert. Die Tonpaare wurden in folgenden Kombinationen dargeboten: a) zwei identische FM-Töne mit ansteigender Frequenz (gleiche Frequenzrichtungen), b) zwei identische FM-Töne mit abfallender Frequenz (gleiche Frequenzrichtungen), c) ein FM-Ton mit ansteigender, gefolgt von einem FM-Ton mit abfallender Frequenz (unterschiedliche Frequenzrichtungen) oder d) ein in seiner Frequenz abfallender FM-Ton, auf den ein ansteigender FM-Ton folgt (unterschiedliche Frequenzrichtungen). Außerdem wurden Kontrollbedingungen präsentiert, die entweder einen ansteigenden oder einen abfallenden Einzelton enthielten. In Experiment 2 wurden Paare unmodulierter Töne präsentiert. Diese konnten in den folgenden Kombinationen auftreten: a) es wurde zwei Mal ein hoher Ton in derselben Frequenz dargeboten (gleiche Tonhöhe), b) es wurden zwei identische tiefe Töne präsentiert (gleiche Tonhöhe), c) es wurde zunächst ein hoher und anschließend ein tiefer Ton präsentiert (unterschiedliche Tonhöhe) oder d) es wurde erst ein tiefer und als zweiter Stimulus ein hoher Ton dargeboten (unterschiedliche Tonhöhe). Auch in Experiment

¹ Diese Studie wurde bei PLoS ONE unter dem Titel „Repetition enhancement for frequency-modulated but not unmodulated sounds: A human MEG study“ zur Veröffentlichung angenommen (Heinemann u. a. 2010).

2 wurden zwei Kontrollbedingungen, bestehend aus einem hohen beziehungsweise aus einem tiefen Einzelton, präsentiert.

6.2 Material und Methoden

6.2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen 10 gesunde, rechtshändige Probanden teil (4 männliche) mit einem Durchschnittsalter von 27 Jahren. Alle Probanden hatten nach eigener Auskunft ein normales Hörvermögen. Weiterhin berichtete keiner der Versuchsteilnehmer unter Erkrankungen des auditorischen Systems oder unter neurologischen beziehungsweise psychiatrischen Erkrankungen zu leiden. Jeder Teilnehmer gab schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Vor Beginn der Studie wurden die Probanden schriftlich über den Ablauf der Studie, über das Messverfahren sowie über Datenschutzbestimmungen informiert. Alle Probanden wurden für ihre Teilnahme mit 10 Euro pro Stunde oder mit einem Nachweis über die Teilnahme an der Studie, der als Studienleistung im Fach Psychologie gilt, entlohnt. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität überprüft und befürwortet.

6.2.2 Stimuli

Die verwendeten Stimuli wurden mit Matlab (The MathWorks, R2007a) mit einer Abtastrate von 44.1 kHz erstellt. Sie hatten eine Dauer von 100 ms und waren jeweils durch eine 5 ms lange Rampe zu Beginn und am Ende des Stimulus abgeflacht. Die Stimuli wurden den Probanden binaural über Kopfhörer (E-A-R-tone 3A, Aearo Corporation, Indianapolis, USA), die mittels eines weichen Ohrstücks in die Ohrmuschel eingepasst wurden, präsentiert. Die Stimuli wurden in mittlerer, gut hörbarer Lautstärke von 80-85 dB(A) abgespielt. Studie 2 bestand aus zwei separaten Experimenten, Experiment 1 und Experiment 2, die jedoch jeweils während einer Sitzung gemessen wurden.

6.2.3 Experiment 1: FM-Töne

In Experiment 1 wurden 20 verschiedene logarithmische frequenzmodulierte Töne mit ansteigender und 20 FM-Töne mit abfallender Frequenz verwendet. Die FM-Töne hatten eine Modulationsrate von 10 Oktaven pro Sekunde. Da jeder Ton 100 ms lang war, änderte sich die Frequenz bis zum Ende der Präsentation eines Tons jeweils um eine Oktave. Jeder FM-Ton bestand aus vier Sinus-Komponenten, die sich in ihrer Frequenz um eine Oktave voneinander unterschieden. Die verschiedenen FM-Töne hatten jeweils unterschiedliche Ausgangsfrequenzen, wobei die tiefsten Frequenzen von 187,5, 375, 750 und 1500 Hz bis zu einer Frequenz von 375, 750, 1500 und 3000 Hz anstiegen. Der höchste FM-Ton hatte eine Ausgangsfrequenz von 362, 724, 1449 und 2898 Hz und stieg bis zu einer Frequenz von 724, 1449, 2898 und 5796 Hz an. Jeder FM-Ton unterschied sich damit um $1/20$ Oktave von dem jeweils höheren und tieferen FM-Ton. Gefiltert wurden die Töne mit einem logarithmischen Gausschen Filter mit einem Mittelwert von

1050 Hz und einer Standardabweichung von 0.59 Oktaven (Mittelwert-sd: 698 Hz; Mittelwert+sd: 1581 Hz). Die hier verwendeten Töne entsprachen damit den in der ersten Studie verwendeten Tönen. Sie können ebenfalls als eine kurze Version der Shepard Illusion (Shepard 1964) betrachtet werden. Abbildung 6.1 a) zeigt eine schematische Darstellung eines frequenzmodulierten Tones.

In jedem Durchgang wurde jeweils ein Paar von FM-Tönen dargeboten, wobei jedoch stets ein FM-Ton zwei Mal dargeboten wurde. Das bedeutet, dass in der Bedingung gleiche Frequenzrichtungen zwei mal derselbe ansteigende beziehungsweise abfallende FM-Ton präsentiert wurde. In der Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtungen wurde derselbe FM-Ton einmal von den tiefen zu den hohen Frequenzen und einmal zeitlich in umgekehrter Reihenfolge abgespielt. Es handelte sich also immer um den selben Reiz, der den selben Frequenzbereich abdeckt und sich lediglich in der Richtung der Frequenzveränderung unterscheidet. Eine schematische Darstellung der experimentellen Bedingungen in Experiment 1 zeigt Abbildung 6.1 b).

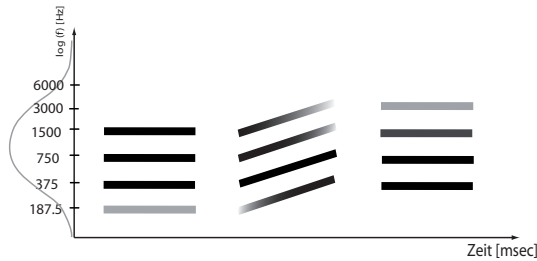
6.2.4 Experiment 2: unmodulierte Töne

Um einen Vergleich zwischen der Verarbeitung frequenzmodulierter und unmodulierter Töne ziehen zu können, wurden in Experiment 2 unmodulierte Töne präsentiert. Dazu wurden 40 Töne, die ebenfalls aus vier Sinus-Komponenten im Abstand von 1 Oktave bestanden, erstellt. Wie in Abbildung 6.1 c) schematisch dargestellt, stimmten diese Komponenten in ihrer Frequenz mit den Start- und Endfrequenzen jeweils eines FM-Tons überein. Dementsprechend wurden Töne, die an der höchsten Frequenz eines FM-Tons ausgerichtet wurden, als „hoch“ und diejenigen Töne, die an der niedrigsten Frequenz ausgerichtet wurden, als „tief“ bezeichnet. In Experiment 2 wurden ebenfalls Paare von Tönen präsentiert. Diese waren entweder identisch, enthielten also zwei mal einen physikalisch identischen Reiz, oder sie wichen in ihrer Frequenz voneinander ab. Die beiden präsentierten Töne unterscheiden sich darin, dass entweder die tiefste Komponente weggelassen und der Ton dafür um eine höhere Komponente ergänzt wurde oder dass die höchste Komponente weggelassen und dafür eine tiefere Komponente ergänzt wurde (vergl. Abbildung 6.1 a)). Die zusätzliche Komponente hatte jeweils einen Abstand von 1 Oktave von der höchsten beziehungsweise tiefsten Frequenz des S1. Die Paare bestanden also ausschließlich aus zwei unmodulierten Tönen, die jeweils an der Anfangs- und Endfrequenz eines FM-Tons ausgerichtet waren.

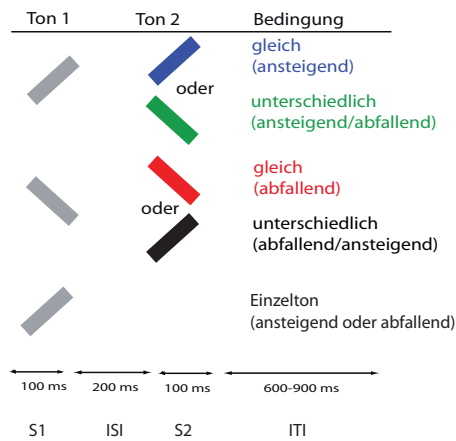
6.2.5 Ablauf

Die Versuchspersonen absolvierten drei Durchgänge von Experiment 1 und zwei Durchgänge von Experiment 2. Jeder Durchgang bestand aus 361 Trials und hatte eine Dauer von sechs Minuten. Den Probanden wurden die fünf Durchgänge in randomisierter Abfolge präsentiert. Zwischen den Durchgängen wurden kurze Erholungspausen eingelegt. Die Durchgänge in beiden Experimenten waren identisch aufgebaut: auf den S1, der eine Länge von 100 ms hatte, folgte ein 200 ms langes ISI, an das sich der zweite, ebenfalls 100 ms lange Ton anschloss (vergleiche Abbildung 6.1 b) und c)). Die einzelnen Durchgänge wurden von einem stillen Inter-Trial-Intervall mit einer Länge von 600-900

a) Schematische Darstellung der frequenzmodulierten sowie der unmodulierten komplexen Töne



b) Experimentelle Bedingungen und Ablauf des Experiments 1



c) Experimentelle Bedingungen und Ablauf des Experiments 2

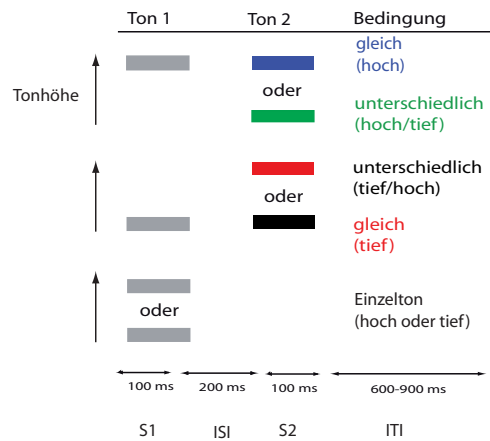


Abbildung 6.1: Stimuli und Bedingungen: a) schematische Darstellung eines komplexen frequenzmodulierten und der entsprechenden unmodulierten Töne. Jeder Ton bestand aus vier Komponenten. Gepaart wurden immer physikalisch identische FM-Töne sowie die an einem FM-Ton ausgerichteten unmodulierten Töne. b) experimentelle Bedingungen in Experiment 1: der erste Stimulus (S1) wurde jeweils für 100 ms präsentiert, darauf folgte ein Inter-Stimulus-Intervall von 200 ms und schließlich der zweite Ton (S2) mit einer Dauer von 100 ms. Es folgte ein Inter-Trial-Intervall von 600-900 ms, bevor der nächste Durchgang begann. c) experimentelle Bedingungen und zeitlicher Ablauf eines Durchgangs in Experiment 2: Gepaart wurden jeweils zwei an einem FM-Ton ausgerichtete unmodulierte Töne. Der zeitliche Ablauf war mit dem Ablauf von Experiment 1 identisch.

ms getrennt. Die Probanden waren instruiert, ihre Aufmerksamkeit auf einen Trickfilm zu richten, während ihnen über Kopfhörer die Stimuli dargeboten wurden.

Mit Experiment 1 sollte untersucht werden, ob es im auditorischen System des Menschen eine Selektivität für die Richtung einer Frequenzveränderung gibt. Dies wurde getestet, indem Paare von FM-Tönen mit entweder derselben oder unterschiedlicher Frequenzveränderungsrichtung präsentiert wurden. Es wurden entweder a) zwei FM-Töne, die in ihrer Frequenz anstiegen (Bedingung gleiche Frequenzrichtung) b) zwei abfallende FM-Töne (Bedingung gleiche Frequenzrichtung), c) ein in seiner Frequenz ansteigender gefolgt von einem abfallenden FM-Ton (Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung) oder d) ein tiefer werdender FM-Ton, der von einem höher werdenden FM-Ton gefolgt wird (Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung) präsentiert. Außerdem wurde e) ein ansteigender oder f) ein abfallender Einzelton präsentiert. Abbildung 6.1 b) zeigt die verschiedenen Bedingungen in einer schematischen Darstellung. Alle Bedingungen wurden in randomisierter Abfolge präsentiert.

In Experiment 2 wurden anstelle von FM-Töne unmodulierte Töne präsentiert. Die Stimuli wurden nach folgenden Bedingungen gepaart: a) zwei unmodulierte hohe Töne (Bedingung gleiche Frequenz), b) zwei unmodulierte tiefe Töne (Bedingung gleiche Frequenz), c) ein unmodulierter hoher Ton, gefolgt von einem unmodulierten tiefen Ton (Bedingung unterschiedliche Frequenz) und d) ein unmodulierter tiefer Ton, auf den ein unmodulierter hoher Ton folgte (Bedingung unterschiedliche Frequenz). Als Kontrollbedingungen wurden außerdem e) ein hoher oder f) ein tiefer Ton als Einzelton präsentiert. Die möglichen Paarungen sind schematisch in Abbildung 6.1 c) dargestellt.

6.3 Datenerhebung und Datenanalyse

Die neuromagnetischen Signale wurden mit einem MEG-System (CTF-MEG, VSM Med-Tech Inc., Coquitlam, Canada) mit 275 magnetischen Gradiometern und einem mittleren Abstand von 2,2 cm zwischen den Sensoren aufgezeichnet. Die Signale wurden mit einer Abtastrate von 600 Hz aufgenommen. Vor Beginn sowie am Ende jeder Messung wurde mittels drei Kopfpositionsspulen (HPI coils) die Kopfposition bestimmt. Dazu wurden den Probanden drei Elektroden auf dem Nasion sowie preauriculär rechts und links befestigt. Die Messung der Kopfposition vor und nach jedem Durchgang stellte sicher, dass ein Grenzwert von 0,5 cm Kopfbewegung nicht überschritten wurde. Sowohl in Experiment 1 als auch in Experiment 2 wurde das MEG-Signal jeweils separat über einen Zeitraum von 500 ms vor Beginn des ersten Stimulus bis 1000 ms nach Beginn des S1 gemittelt. Eine pre-stimulus Epoche von 100 ms vor Präsentation des S1 diente als Baseline. Vor der Mittelung wurden die Daten mit einem 30 Hz Tiefpassfilter bearbeitet. Daten, die Signalschwankungen enthielten, die größer als 3,5 pT waren, wurden von der Mittelung ausgeschlossen. Insgesamt blieben nach dieser Prozedur im Mittel 94 % der Trials für die weitere Analyse übrig. In einem ersten Schritt der Datenanalyse wurden die Daten über die Probanden und Sensoren gemittelt und das Global Field Power (GFP) gebildet (Lehmann und Skrandies 1980). Das GFP wurde berechnet, indem die Quadratwurzel aus dem Mittelwert über alle Sensoren der rechten und der linken Hemisphäre gebildet wurde. Die Mittelungen des auditorischen evozierten Potentials über die Bedingungen für jeden Probanden sowie die Mittelung über alle Pro-

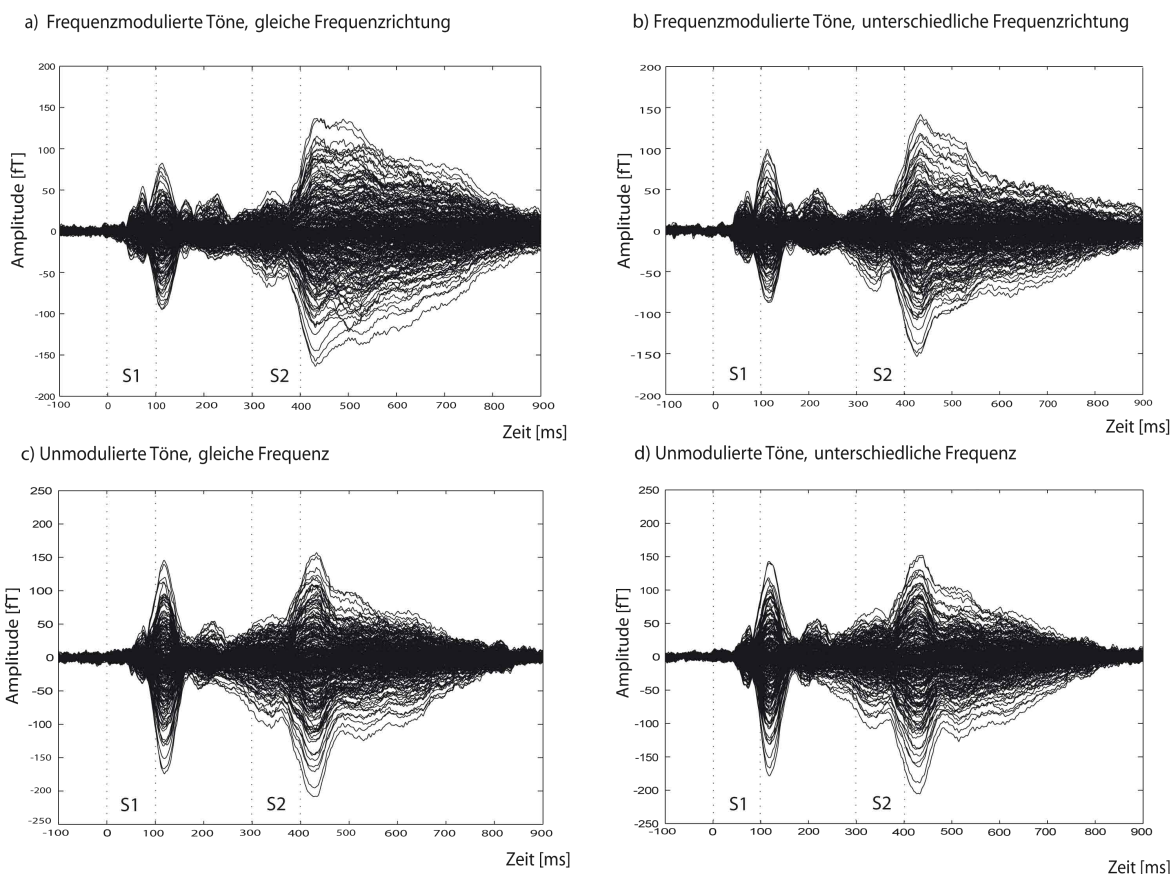


Abbildung 6.2: Evozierte ereigniskorrelierte Felder für alle Sensoren gemittelt über alle Probanden a) für frequenzmodulierte Töne gleicher Frequenzrichtung b) für frequenzmodulierte Töne unterschiedlicher Frequenzrichtung, c) für unmodulierte Töne gleicher Frequenz und d) für unmodulierte Töne unterschiedlicher Frequenz.

banden wurde mit dem Programm BESA (MEGIS software, Gräfelfing, Deutschland, Version 5.2) durchgeführt. Um Wiederholungseffekte zu untersuchen, wurden folgende Analysen durchgeführt. Zunächst wurden die Amplituden der N1m-Komponenten zwischen gleichen und unterschiedlichen Bedingungen für den zweiten Ton miteinander verglichen. In einem weiteren Schritt wurden dann zwei symmetrische regionale Quellen unter Annahme eines sphärischen Kopfmodells berechnet und deren Kurvenverläufe mithilfe einer Bootstrapping-Statistik zwischen den verschiedenen Bedingungen miteinander verglichen.

6.4 Ergebnisse

6.4.1 Experiment 1: FM-Töne

Ziel der beiden Experimente war es, Wiederholungseffekte für Stimuluspaare mit gleicher oder unterschiedlicher Frequenzrichtung beziehungsweise gleicher oder unterschiedlicher

Tabelle 6.1: N1m-Amplituden und Latenzen des ersten FM-Tons.

	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
	<i>gleiche</i> Frequenzrichtung	<i>unterschiedliche</i> Frequenzrichtung	<i>gleiche</i> Frequenzrichtung	<i>unterschiedliche</i> Frequenzrichtung
Amplitude [fT]	36,52 ($\pm 9,59$)	38,71 ($\pm 7,81$)	50,51 ($\pm 24,59$)	52,37 ($\pm 23,62$)
Latenz [ms]	119 (± 15)	120 (± 17)	115 (± 12)	111 (± 11)

Tabelle 6.2: N1m-Amplituden und Latenzen des zweiten FM-Tons.

	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
	<i>gleiche</i> Frequenzrichtung	<i>unterschiedliche</i> Frequenzrichtung	<i>gleiche</i> Frequenzrichtung	<i>unterschiedliche</i> Frequenzrichtung
Amplitude [fT]	54,09 ($\pm 27,48$)	54,84 ($\pm 20,10$)	69,48 ($\pm 28,23$)	67,07 ($\pm 29,36$)
Latenz [ms]	140 (± 10)	158 (± 24)	115 (± 12)	111 (± 11)

Tonhöhe zu untersuchen. Gemittelte ereigniskorrelierte Felder für alle Sensoren und Probanden sind in Abbildung 6.2 abgebildet. Die Signale wurden getrennt für gleiche und unterschiedliche Bedingungen gemittelt, um einen ersten Überblick über die Kurvenverläufe zu erhalten.

Vergleich der N1m-Amplitude des zweiten Tons

Um die MEG-Antwort auf die frequenzmodulierten Töne zu quantifizieren, wurde das GFP für die Sensoren der rechten und linken Hemisphäre berechnet. Wie in Abbildung 6.3 dargestellt, zeigten sich sowohl in Folge des ersten als auch als Reaktion auf den zweiten Ton jeweils deutlich erkennbare Komponenten. Der erste Ton löste eine N1m-Komponente aus, die circa 113 ms nach Beginn des Stimulus ihr Maximum erreichte. Der S2 löste ebenfalls eine N1m aus, die von einer späteren, länger anhaltenden Komponente gefolgt wurde. Diese ging ungefähr 400 ms nach S2-Beginn wieder auf das Niveau der Baseline zurück. Für jeden Probanden wurden Peak-Amplituden und Latenzen der N1m berechnet, indem innerhalb eines 50 ms breiten Zeitfensters (100-150 ms nach S2-Beginn) die maximale Amplitude identifiziert wurde. Die mittleren Peak-Amplituden der N1m-Komponente des ersten Stimulus für die Sensoren der linken Hemisphäre erreichten einen Wert von 38 fT ($\pm 8,7$) (mittlere Peak-Latenz: 102 ms ± 17 ms). Über den Sensoren der rechten Hemisphäre löste der erste Stimulus eine N1m-Peak-Amplitude von 52 fT ($\pm 23,6$ fT) (mittlere Peak-Latenz: 105 ms ± 16 ms) aus. Der zweite Ton löste über den Sensoren der linken Hemisphäre eine N1m-Peak-Amplitude von 54 fT (± 24 fT) (mittlere Peak-Latenz: 132 ms ± 17 ms) aus, während für die rechte Hemisphäre eine N1m-Peak-Amplitude von 68 fT (± 29 fT) (mittlere Peak-Latenz: 130 ms ± 15 ms) zu beobachten war. In Tabelle 6.1 und 6.2 sind die mittleren N1m-Peak-Amplituden und Latenzen des ersten und des zweiten Tons getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen aufgelistet.

Um Wiederholungseffekte zu identifizieren, wurden die N1m-Komponenten für den

zweiten Stimulus mit einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Hemisphäre (rechts/links) und Wiederholung (gleich/unterschiedlich) miteinander verglichen. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Hemisphären ($F_{1,9} = 4,02$, $P = 0,08$) und keine Unterschiede für den Faktor Wiederholung ($F_{1,9} = 0,35$, $P = 0,52$). Um die Peak-Latenzen der N1m-Antworten des S1 und S2 zu vergleichen, wurde eine drei-faktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Hemisphäre (rechts/links), Position (S1/S2) und Wiederholung (gleich/unterschiedlich) berechnet. Die Latenzen der N1m-Antwort auf den zweiten Ton waren signifikant länger als die Antworten auf den ersten Ton. Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Position ($F_{1,9} = 31,91$, $P = 0,00$) aber keinen Effekt für den Faktor Hemisphäre ($F_{1,9} = 1,81$, $P = 0,21$) oder Wiederholung ($F_{1,9} = 1,05$; $P = 0,33$). Ein Vergleich der N1m-Latenzen auf den ersten und den zweiten Ton zeigte eine signifikante Verlängerung der Antwortlatenz auf den zweiten Ton. Diese war sowohl über der linken ($F_{1,9} = 20,58$; $p = 0,001$) als auch über der rechten Hemisphäre ($F_{1,9} = 29,59$; $p < 0,001$) zu beobachten. Über der linken Hemisphäre trat auf den ersten Stimulus nach 102 ms (± 17 ms) und 123 ms (± 17 ms) nach Präsentation des zweiten Tons eine N1m-Komponente auf. Über der rechten Hemisphäre zeigte sich ein ähnliches Bild. Der erste Ton löste nach 105 ms (± 16 ms) und der zweite nach 129 ms (± 15 ms) eine N1m-Komponente aus.

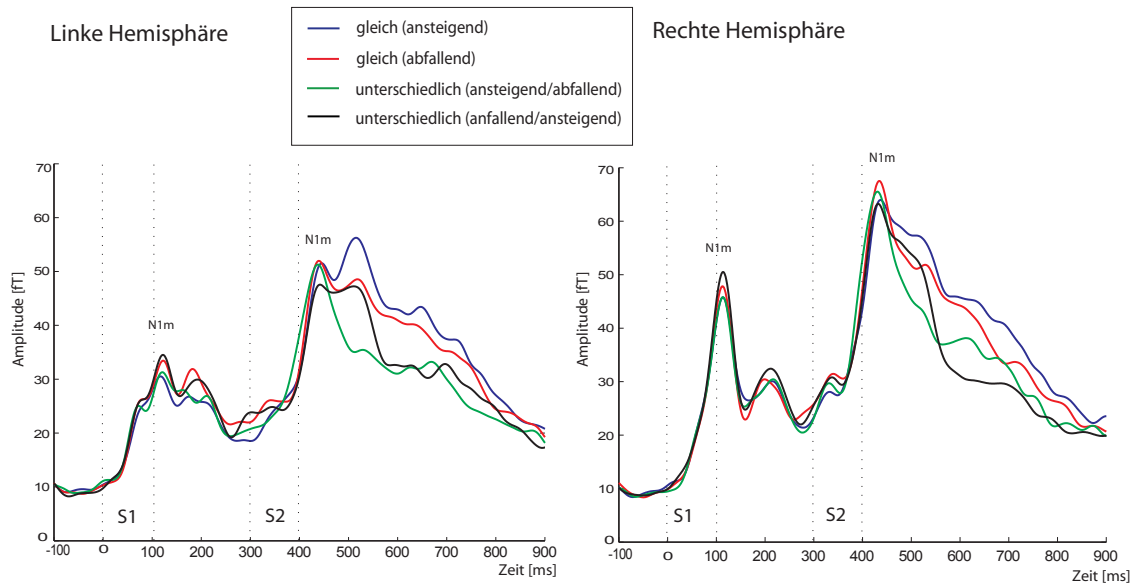
Hemisphärenunterschiede

Ein Vergleich der N1m-Amplitude für den zweiten Ton zwischen den Hemisphären ergab keinen signifikanten Unterschied ($F_{1,9} = 4,02$; $p = 0,08$). Über der linken Hemisphäre erreichte die N1m-Komponente durchschnittlich einen Wert von 54,47 fT ($\pm 7,48$), während über der rechten Hemisphäre eine N1m-Amplitude von 68,28 fT ($\pm 9,05$) gemessen wurde. Ein Vergleich der N1m-Latenzen des zweiten Tons zwischen den Hemisphären zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($F_{1,9} = 0,297$; $p = 0,6$). Über der linken Hemisphäre trat die N1m-Komponente nach 132 ms (± 17 ms) auf, während sie über der rechten Hemisphäre 129 ms (± 15 ms) nach der Präsentation des zweiten Stimulus ihr Maximum erreichte.

6.4.2 Quellenanalyse und Bootstrapping-Statistik Experiment 1

Um Wiederholungseffekte über den gesamten Verlauf eines Durchgangs zu untersuchen, wurden zwei regionale symmetrische Quellen auf das gemittelte evozierte magnetische Feld jeder Versuchsperson angepasst. Die beiden Quellen wurden an die N1m-Komponente des zweiten Tons über einen Zeitraum von 100-150 ms nach Beginn des S2 angepasst. Es wurden anschließend für jede Versuchsperson und für jede Bedingung aufgrund der Quellenmodelle die Quellenverläufe berechnet. Als Qualitätsmaß für die Güte der Quellenmodelle wurde der GoF-Wert für jede Versuchsperson und für jede Bedingung berechnet. Die durchschnittlichen GoF-Werte betragen 85,8 % ($\pm 7,3$) für die Bedingung „gleiche ansteigende Frequenzrichtung“, 78,7 % ($\pm 5,3$) für die Bedingung „gleiche abfallende Frequenzrichtung“, 79,7 % ($\pm 5,6$) für „ansteigend/abfallend“ und 82,6 % ($\pm 8,8$) für „abfallend/ansteigend“. Tabelle 6.4 gibt einen Überblick über die GoF-Werte für alle Bedingungen und Versuchspersonen. Die Lage der Quellen bei jeder Versuchsperson kann Tabelle 6.3 entnommen werden. Über alle Probanden gemittelt,

a) Global Field Power der frequenz modulierten Töne



b) Global Field Power der unmodulierten Töne

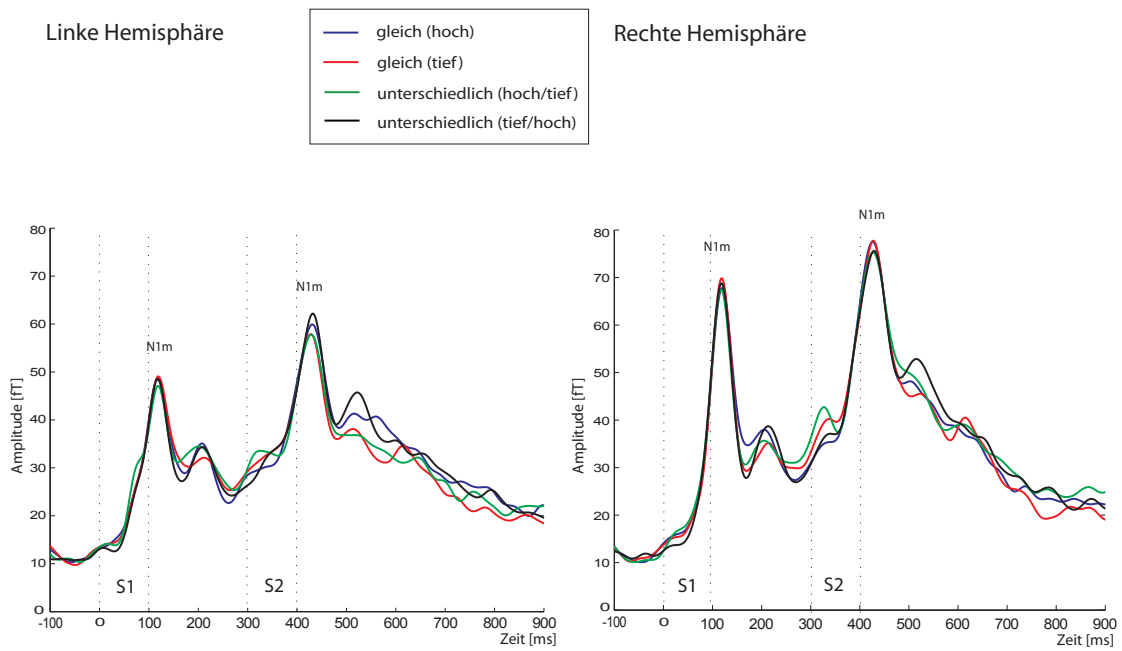


Abbildung 6.3: Global Field Power a) für gleiche und unterschiedliche Bedingungen des Experiments 1 für die Sensoren der linken und rechten Hemisphäre, b) für gleiche und unterschiedliche Bedingungen des Experiments 2, getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre.

Tabelle 6.3: Über alle vier experimentellen Bedingungen gemittelte Talairach-Koordinaten der individuellen Quellenmodelle.

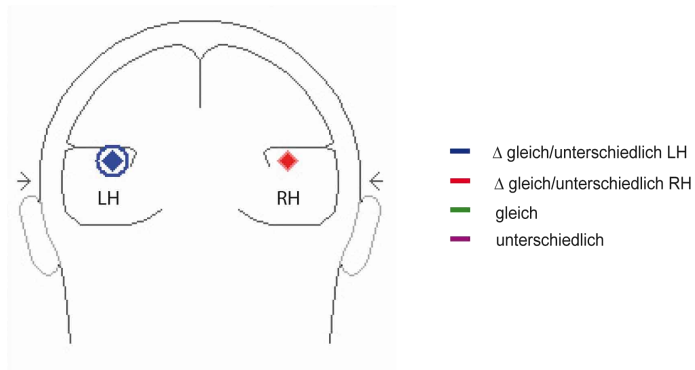
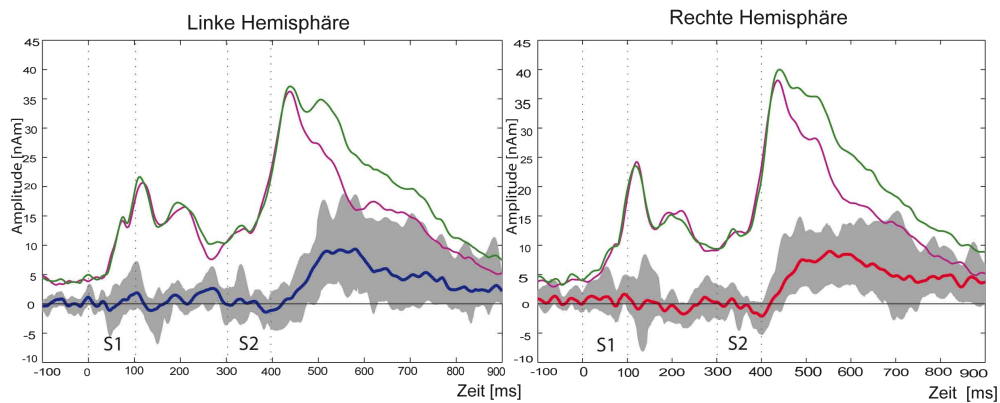
	x	y	z
VP01	-39,1	-10,1	24,4
VP02	-44,7	-20,3	11,0
VP03	-33,0	-33,7	4,5
VP04	-46,5	-2,0	12,0
VP05	-29,2	-8,7	10,3
VP06	-51,0	-22,7	16,0
VP07	-44,6	-8,7	14,2
VP08	-36,3	-7,8	18,8
VP09	-46,0	-21,5	8,2
VP10	-48,0	-29,6	11,9
Mittelwert	-42,0	-17,0	13,0

ergeben sich Talairach-Koordinaten des Quellenmodells von $(x, y, z) = -42, -17, 13$ mm ($\pm 7, 11, 6$).

Auf Basis der durch die Quellenmodelle berechneten Quellenverläufe wurde dann ein Vergleich zwischen gleichen und unterschiedlichen Bedingungen angestellt. Abbildung 6.4 zeigt die Quellenverläufe über gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen beziehungsweise über gleiche und unterschiedliche Tonhöhen. Die beiden Kurvenverläufe wurden jeweils getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre miteinander verglichen, indem eine Bootstrapping-Statistik angewendet wurde. Über den Sensoren der rechten Hemisphäre ergaben sich für einen Zeitbereich von 150 ms bis circa 350 ms nach Beginn des S2 signifikante Unterschiede ($p < 0,001$; unkorrigiert für multiple Vergleiche). Für die linke Hemisphäre wichen die Ergebnisse etwas davon ab. Signifikante Unterschiede zwischen gleicher und unterschiedlicher Frequenzrichtung zeigten sich über der linken Hemisphäre lediglich über einen Zeitbereich von 200-300 ms nach S2-Beginn ($p < 0,001$; unkorrigiert für multiple Vergleiche). Diese Ergebnisse sprechen für das Auftreten von Wiederholungseffekten für gleiche im Vergleich zu unterschiedlicher Frequenzrichtung. Der Effekt war stärker über der rechten als über der linken Hemisphäre ausgeprägt.

Da signifikante Unterschiede zwischen gleicher und unterschiedlicher Frequenzrichtung ausschließlich zu späteren Zeitpunkten um 200-300 ms nach S2-Beginn und nicht in der N1m, also in einem Zeitbereich um 100 ms nach S2-Beginn, zu finden waren, wurden zwei symmetrische Quellen an diese spätere Komponente angepasst. Diese beiden Quellen hatten durchschnittlich folgende Talairach-Koordinaten $(x, y, z) = -42, -17, 13$ mm. Ein Vergleich dieses Modells mit dem Modell, das auf die N1m des zweiten Tons angepasst wurde, ergab keinen signifikanten Unterschied ($F_{1,9} = ,81$; $p = 0,39$). Daher ist davon auszugehen, dass das oben beschriebene Modell ausreicht, um auch die spätere Antwort in einem Zeitbereich von 200-300 ms nach Beginn des zweiten Tons zu erklären.

Experiment 1



Experiment 2

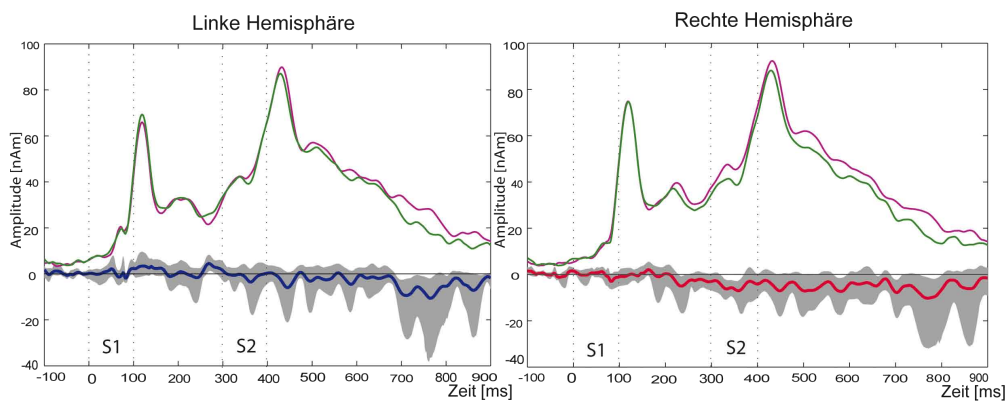


Abbildung 6.4: Quellenverläufe gleicher und unterschiedlicher Bedingungen sowie deren Differenzkurven getrennt für die linke und rechte Hemisphäre. Oben: Quellenverläufe für Experiment 1. gleiche Frequenzrichtungen sind in grün, unterschiedliche Frequenzrichtungen in violett abgetragen. Die Differenzkurve zwischen diesen beiden Bedingungen ist in blau, beziehungsweise rot dargestellt (für die linke und rechte Hemisphäre). Die Differenzkurven sind von einem Konfidenzintervall, das in grau dargestellt ist, umgeben. Im unteren Teil der Abbildung sind die Quellenverläufe für gleiche und unterschiedliche Tonhöhen für Experiment 2 dargestellt. Die Mitte der Abbildung zeigt ein exemplarisches Quellenmodell.

Tabelle 6.4: Goodness of Fit Werte (in Prozent) der individuellen Quellenmodelle für alle vier experimentellen Bedingungen in Experiment 1. Die Modelle sind auf einen Zeitbereich von 100-150 ms nach S2 Beginn angepasst worden.

	ansteigend/ ansteigend	abfallend/ abfallend	ansteigend/ abfallend	abfallend/ ansteigend
VP01	80,39	81,44	85,26	76,42
VP02	79,52	80,04	78,47	83,32
VP03	76,71	78,02	71,09	64,55
VP04	88,83	80,35	79,42	86,25
VP05	96,65	86,06	75,97	92,88
VP06	76,41	76,53	73,59	73,28
VP07	89,61	82,87	85,77	89,14
VP08	90,74	66,72	84,11	88,04
VP09	85,11	80,19	76,54	82,14
VP10	94,28	74,95	87,11	89,80

Vergleich zwischen ansteigenden und abfallenden FM-Tönen

Auf der Basis des Global Field Power wurden die beiden Kontrollbedingungen, in denen jeweils lediglich ein ansteigender beziehungsweise ein abfallender FM-Ton präsentiert wurde, einander gegenübergestellt. Abbildung 6.5 zeigt das GFP der ansteigenden und abfallenden FM-Einzeltöne über den Sensoren der linken und der rechten Hemisphäre. Mithilfe einer Bootstrapping-Statistik wurden die beiden Kurvenverläufe miteinander verglichen. Wie in Abbildung 6.5 zu erkennen ist, zeigen sich über der linken Hemisphäre leichte Unterschiede zwischen den Bedingungen in einem Bereich von 240 bis 250 ms sowie zwischen 480 und 760 ms nach Stimulusbeginn. Über der rechten Hemisphäre konnten dagegen deutliche Unterschiede 200 bis 280 ms sowie 350 bis 390 ms nach der Präsentation des Tons gemessen werden. Unterschiede zwischen ansteigenden und abfallenden FM-Tönen ließen sich auch für die FM-Paare feststellen. In Abbildung 6.6 wurden die Bedingungen ansteigend/ansteigend und abfallend/ansteigend sowie abfallend/abfallend und ansteigend/abfallend zusammengefasst und mittels einer Bootstrapping-Statistik miteinander verglichen. Dabei lassen sich über beiden Hemisphären Unterschiede in der Stärke des Signals bei der Verarbeitung des zweiten Tons erkennen. Vergleicht man die Kurvenverläufe der beiden Bedingungen, zeigt sich während der Präsentation des zweiten Tons ein stärkeres Signal für ansteigende Frequenzen. Dieser Unterschied tritt über der linken Hemisphäre zwischen 100 und 130 ms und über der rechten Hemisphäre zwischen 90 und 110 ms nach Stimulusbeginn auf. Dagegen lässt sich zwischen 200 und 270 ms nach Beginn des S2 über der linken und zwischen 170 und 270 ms über der rechten Hemisphäre ein signifikant stärkeres neuromagnetisches Signal für ansteigende FM-Töne messen.

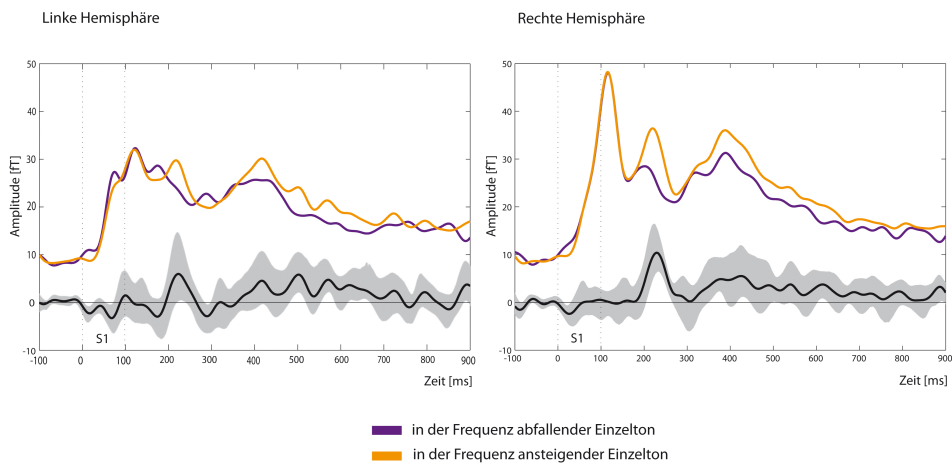


Abbildung 6.5: Global Field Power für ansteigende und abfallende FM-Einzeltöne des Experiments 1 für die Sensoren der linken und der rechten Hemisphäre. Die Differenzkurve zwischen diesen beiden Bedingungen ist in schwarz, das Konfidenzintervall in grau dargestellt.

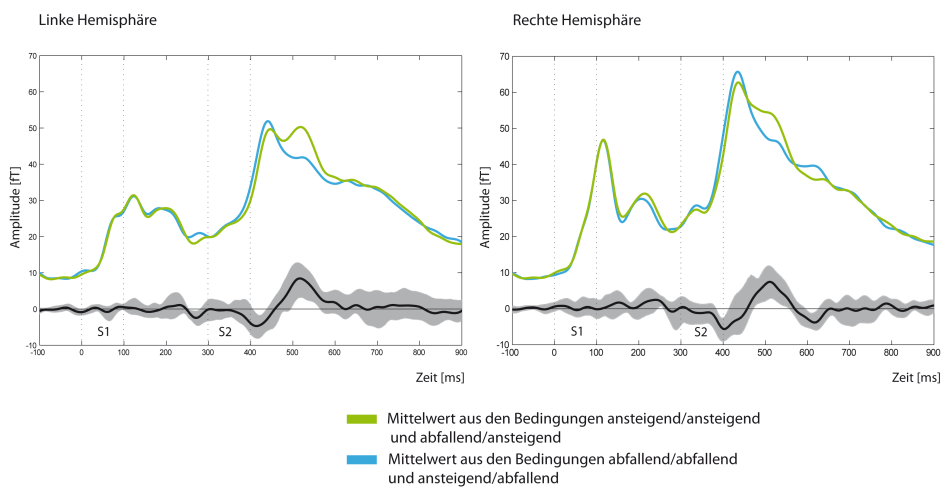


Abbildung 6.6: Global Field Power für ansteigende und abfallende Bedingungen des Experiments 1 für die Sensoren der linken und der rechten Hemisphäre. Die Differenzkurve zwischen diesen beiden Bedingungen ist in schwarz, das Konfidenzintervall in grau dargestellt.

Tabelle 6.5: N1m-Amplituden und Latenzen des ersten unmodulierten Tons.

	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
	<i>gleiche</i> Tonhöhe	<i>unterschiedliche</i> Tonhöhe	<i>gleiche</i> Tonhöhe	<i>unterschiedliche</i> Tonhöhe
Amplitude [fT]	56,10 ($\pm 15,90$)	53,63 ($\pm 15,53$)	74,95 ($\pm 37,51$)	74,31 ($\pm 39,69$)
Latenz [ms]	118 (± 15)	116 (± 9)	118 (± 10)	118 (± 12)

6.4.3 Experiment 2: unmodulierte Töne

Um zu überprüfen, ob die Wiederholungseffekte für gleiche im Vergleich zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen spezifisch für Frequenzmodulationen sind oder eher durch die zeitlichen Parameter bestimmt sind, wurde Experiment 2 durchgeführt. Auf die unmodulierten Töne des Experiments 2 wurde eine identische Datenanalyse angewendet. Es wurden zunächst auf Basis des GFP die N1m-Peak-Amplituden, die durch die beiden Töne ausgelöst wurden, berechnet. In einem zweiten Schritt wurde dann für jeden Probanden ein Quellenmodell auf die Daten angepasst und ein Vergleich über den gesamten Kurvenverlauf berechnet.

Abbildung 6.3 b) zeigt das Global Field Power der evozierten magnetischen Felder, die durch die Präsentation des S1 ausgelöst wurden, getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre. In Folge des ersten Tons zeigte sich nach 77 ms eine N1m-Komponente. Der zweite Ton löste ebenfalls eine N1m-Komponente aus, die ungefähr 200 ms nach S2-Präsentation wieder das Niveau der Baseline erreichte. Die N1m-Peak-Amplituden des ersten Stimulus erreichten einen Wert von 55,7 fT ($\pm 15,5$) mit einer Latenz von 112 ms (± 15 ms) und 74,8 fT ($\pm 38,1$) mit einer Latenz von 114 ms (± 15 ms) über der linken beziehungsweise rechten Hemisphäre. Der zweite Stimulus löste eine N1m aus, die eine Amplitude von 62 fT (± 22) mit einer Latenz von 124 ms (± 20 ms) über der linken Hemisphäre erreichte. Über der rechten Hemisphäre wurde eine N1m mit einer durchschnittlichen Amplitude von 80 fT ($\pm 22,6$) und einer Latenz von 122 ms (± 16 ms) erreicht. In Tabelle 6.5 und 6.6 sind die N1m-Peak-Amplituden und Latenzen für gleiche und unterschiedliche Tonhöhen getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre aufgeführt.

Um die N1m-Amplituden zu vergleichen, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Hemisphäre (links/rechts), Position (S1/S2) und Wiederholung (gleiche/unterschiedliche Tonhöhe) berechnet. Diese Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der linken und der rechten Hemisphäre ($F_{1,9}=4,73$; $p=0,06$), zwischen dem ersten und dem zweiten Stimulus ($F_{1,9}=1,58$; $p=0,24$) oder für Wiederholung ($F_{1,9}=0,24$; $p=0,63$). Bei der Analyse der Latenzen zeigten sich signifikant längere Latenzen der N1m des zweiten Tons im Vergleich zu der Latenz der N1m des ersten Tons ($F_{1,9}=7,39$; $p=0,02$), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der linken und der rechten Hemisphäre ($F_{1,9}=1,02$; $p=0,76$) und keine Wiederholungseffekte ($F_{1,9}=0,00$; $p=0,94$).

Tabelle 6.6: N1m-Amplituden und Latenzen des zweiten unmodulierten Tons.

	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
	<i>gleiche</i> Tonhöhe	<i>unterschiedliche</i> Tonhöhe	<i>gleiche</i> Tonhöhe	<i>unterschiedliche</i> Tonhöhe
Amplitude [fT]	61,90 ($\pm 22,09$)	63,57 ($\pm 22,82$)	80,76 ($\pm 19,13$)	78,64 ($\pm 26,85$)
Latenz [ms]	128 (± 11)	130 (± 11)	125(± 6)	127 (± 10)

6.4.4 Quellenanalyse und Bootstrapping-Statistik Experiment 2

Um die Quellen der evozierten magnetischen Signale der unmodulierten Töne zu modellieren, wurden alle Bedingungen gemittelt und es wurden für jeden Probanden separat zwei symmetrische regionale Quellen für jede Bedingung angepasst. Analog zu der Auswertung von Experiment 1 wurden auch hier die Quellen auf die N1m des zweiten Tons berechnet. Diese wurden über einen Zeitraum von 100-150 ms nach S2 Beginn angepasst. Die Quellen bildeten 81,1 % ($\pm 5,9$) des evozierten magnetischen Feldes in der Bedingung „gleicher hoher Ton“ ab. Der GoF-Wert in der Bedingung „gleicher tiefer Ton“ betrug 76,4 % ($\pm 17,8$), für die Bedingung „hoher Ton/tiefer Ton“ 77,1 % ($\pm 10,3$) und 79,2 % ($\pm 14,4$) in der Bedingung „tiefer Ton/hoher Ton“.

Für jeden Probanden wurde dieses Modell (durchschnittliche Talairach-Koordinaten: (x, y, z) = -36 -16, 10 ($\pm 11, 13, 7$)) genutzt, um den Quellenverlauf der unmodulierten Töne mit dem der FM-Töne zu vergleichen (siehe Abbildung 6.4). Gleiche und unterschiedliche Tonhöhen wurden kombiniert und die Differenzkurve gebildet. Die Bootstrapping-Statistik ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen gleichen und unterschiedlichen Tonhöhen. Die Analyse der unmodulierten Töne zeigte damit in beiden Hemisphären weder Verstärkungs- noch Adaptationseffekte.

Um einen direkten Vergleich der unmodulierten Töne mit den FM-Tönen ziehen zu können, wurde für jeden Probanden die Differenzkurve zwischen modulierten und unmodulierten Durchgängen gebildet. Abbildung 6.7 zeigt die Differenzkurven zwischen gleichen und unterschiedlichen Bedingungen für die FM-Töne und die unmodulierten Töne sowie die Differenz zwischen den beiden Differenzkurven. Diese Kurven wurden ebenfalls mittels einer Bootstrapping-Statistik miteinander verglichen. Für die linke Hemisphäre zeigten sich signifikante Unterschiede innerhalb eines Zeitraums von 190-300 ms und über einen Zeitraum von 400-500 ms nach S2-Beginn ($p < 0,001$; unkorrigiert für multiple Vergleiche). Über der rechten Hemisphäre waren über einen Zeitbereich von 40-80 ms und 130-600 ms nach S2 Beginn Unterschiede zwischen modulierten und unmodulierten Tönen erkennbar.

6.5 Diskussion

Mithilfe von Studie 2, die sich in Experiment 1 und Experiment 2 gliedert, wurden Wiederholungseffekte bei Paaren von FM-Tönen und unmodulierten Tönen mit einem ISI von 200 ms untersucht. In Experiment 1 wurden 100 ms lange FM-Töne paarweise präsentiert und die neuronale Antwort auf gleiche im Gegensatz zu unterschiedlichen

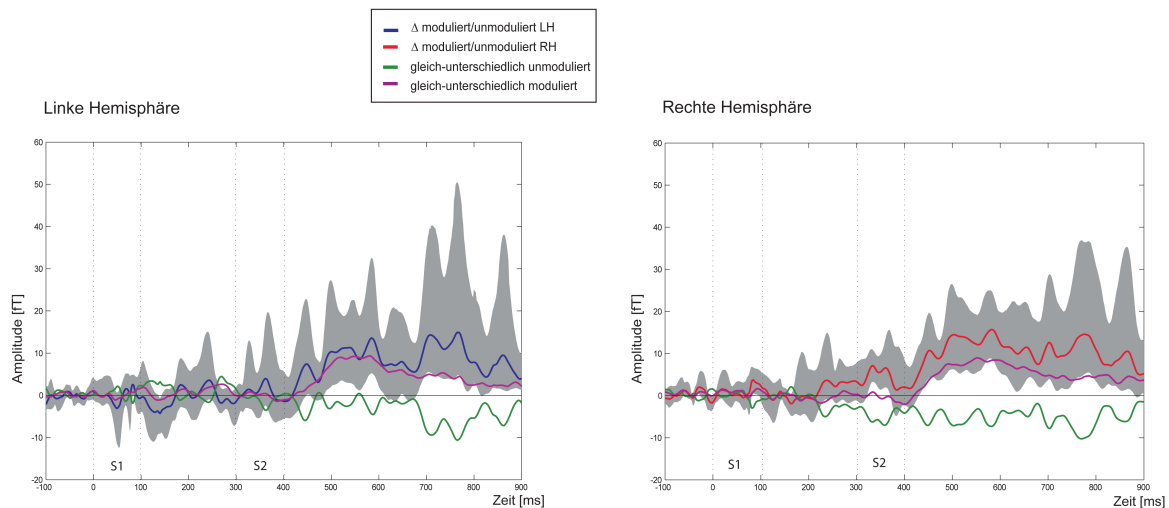


Abbildung 6.7: Differenzkurven zwischen gleichen und unterschiedlichen Bedingungen für die FM-Töne und die unmodulierten Töne (in violett und grün dargestellt) sowie die Differenz zwischen diesen beiden Differenzkurven (in rot und blau dargestellt). Die Konfidenzintervalle, berechnet mittels einer Bootstrapping-Statistik (Signifikanzniveau: 0,001; 1000 Iterationen), sind in grau abgebildet.

FM-Tonpaaren miteinander verglichen. Experiment 2, das nach denselben zeitlichen Parametern aufgebaut war wie Experiment 1, lieferte eine Vergleichsmöglichkeit zwischen der Verarbeitung von FM-Tönen und der neuronalen Reaktion auf unmodulierte Tonpaare.

Der Vergleich der neuronalen Antwort auf die verschiedenen Bedingungen in Experiment 1 erbrachte ein überraschendes Ergebnis. In einem Zeitraum von circa 150 bis 300 ms nach Beginn des zweiten Tons unterschieden sich die Bedingungen signifikant voneinander, jedoch nicht in der erwarteten Richtung. Legt man die Annahme einer neuronalen Adaptation bei Wiederholung desselben Tons zugrunde, dann wird erwartet, dass sich ein geringeres Signal für gleiche im Gegensatz zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen messen lässt. Entgegen dieser Erwartung war jedoch die neuromagnetische Antwort auf gleiche Frequenzrichtungen signifikant stärker ausgeprägt als auf unterschiedliche Frequenzrichtungen. In Experiment 2 dagegen konnten keine Unterschiede zwischen den Bedingungen festgestellt werden. Hier traten keine Wiederholungseffekte zwischen gleichen und unterschiedlichen Tonhöhen auf.

Eine mögliche Interpretation dieser Ergebnisse könnte in den zeitlichen Parametern zu finden sein. Im Gegensatz zu Studie 1, in der FM-Töne von 500 ms Länge mit einem Abstand von 1 Sekunde präsentiert wurden, fallen in Studie 2 beide Töne in ein nur 400 ms langes Intervall. Eine unerwartete Verstärkung der neuronalen Antwort bei Wiederholung eines auditorischen Reizes wurde bisher in einigen wenigen Studien beschrieben (Brosch und Scheich 2008; Loveless u. a. 1989; Wang u. a. 2008). In diesen Studien trat eine stärkere neuronale Antwort in Folge des zweiten Tons meist dann auf, wenn der zeitliche Abstand zwischen den beiden Tönen zwischen 100 und 200 ms lang

war.

Der in Studie 2 beobachtete Verstärkungseffekt könnte durch eine Interaktion aus Frequenz- und Zeitabstand zwischen den beiden präsentierten Tönen zustande gekommen sein. Aus Adaptationsstudien ist bekannt, dass die Reaktion auf einen nachfolgenden Stimulus von der Ähnlichkeit zu seinem Vorgänger abhängig ist (Krekelberg, Boynton und Wezel 2006). Sind zwei präsentierte Töne identisch, kommt es zu einer Abschwächung der Reaktion auf den zweiten Ton. Unterscheiden sie sich dagegen sehr stark voneinander, dann wird die neuronale Reaktion auf den zweiten Ton verstärkt. Dieser Zusammenhang ist in einem elektrophysiologischen Zwei-Ton-Paradigma mit Reintönen an Affen systematisch untersucht worden (Brosch und Scheich 2008). Dabei wurde außerdem gezeigt, dass neben dem Frequenzabstand auch der zeitliche Abstand zwischen zwei Reizen eine wichtige Rolle spielt. Da in Studie 2 frequenzmodulierte Töne verwendet wurden, ergeben sich je nach Stimuluskombination unterschiedliche zeitliche Abstände bei der Wiederholung einer bestimmten Frequenz. Gleiche Frequenzrichtungen erfüllen damit eher die Bedingungen, die beschrieben wurden, um eine Verstärkung der neuronalen Antwort auf den zweiten Ton auszulösen, beziehungsweise sie erfüllen weniger die Bedingungen, die zu einer neuronalen Adaptation führen würden. In den beiden Bedingungen, in denen jeweils gleiche Frequenzrichtungen präsentiert wurden, folgte auf die Frequenz am Ende des ersten Tons eine stark abweichende Frequenz zu Beginn des zweiten Tons. Zusätzlich lag ein kürzeres zeitliches Intervall zwischen diesen abweichenden Frequenzen. Dagegen wiesen Paare unterschiedlicher Frequenzrichtungen keine Frequenzdifferenz auf: der zweite Ton beginnt mit derselben Frequenz, mit der der erste Ton geendet hat. Größere Frequenzunterschiede ergeben sich erst nach einem größeren zeitlichen Abstand. Die Kombination aus identischen Frequenzen innerhalb eines kurzen zeitlichen Abstandes führt eher zu einer Abschwächung der neuronalen Reaktion auf den zweiten Ton. Der Verstärkungseffekt bei Wiederholung der gleichen Frequenzrichtung wäre nach dieser Annahme weniger als eine Verstärkung der neuronalen Antwort, sondern eher als eine unterschiedlich starke Adaptation bei gleichen und unterschiedlichen Bedingungen zu sehen.

Unter diesen Annahmen wäre auch in Experiment 2 für die unterschiedlichen Bedingungen eine Verstärkung zu erwarten. Es zeigen sich jedoch keine Unterschiede zwischen gleichen und unterschiedlichen Bedingungen der unmodulierten Töne. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass sich die unmodulierten Töne im Gegensatz zu den modulierten Tönen nicht über die Zeit hin verändern und daher über die Zeit ihrer Präsentation Adaptation auslösen können. Weiterhin unterschieden sich die in einem Durchgang präsentierten unmodulierten Töne sehr wenig voneinander. Sie differierten immer nur in einer von vier Frequenzkomponenten. Aus diesem Grund könnten Adaptationsprozesse potentielle Verstärkungseffekte, die durch einen Abstand der Frequenzen zustande gekommen sein könnten, überwiegen. Eine Interaktion aus dem Frequenz- und Zeitabstand zwischen zwei Tönen könnte daher sowohl die Ergebnisse der FM-Töne als auch die der unmodulierten Töne erklären.

Der Vergleich der Kurvenverläufe der vier FM-Ton-Bedingungen zeigt aber nicht nur ein generell stärkeres neuromagnetisches Signal in den Bedingungen ansteigend/ansteigend und abfallend/abfallend, sondern darüber hinaus Unterschiede zwischen der Reaktion auf ansteigende und abfallende FM-Töne. Betrachtet man die Kurvenverläufe in Studie 2 (Abschnitt 6.3), ist beispielsweise deutlich zu erkennen, dass FM-Töne mit

ansteigender Frequenz stärkere neuromagnetische Signale erzeugen als FM-Töne mit abfallender Frequenz. Auch der Vergleich der Kurvenverläufe der Kontrollbedingungen, in denen jeweils ein ansteigender beziehungsweise ein abfallender FM-Ton alleine präsentiert wurde, zeigte einen Unterschied in der Signalstärke zwischen in der Frequenz ansteigenden und abfallenden Tönen. Während die Stärke der N1m-Antwort zwischen den beiden Bedingungen gleich war, zeigte sich in einem Zeitbereich von circa 200 bis 400 ms ein stärkeres Signal für die ansteigenden FM-Töne.

Dies ist vor allem deshalb bemerkenswert, da es sich bei den präsentierten Stimuluspaaren, wie oben beschrieben, um zwei Mal denselben Ton handelt, der lediglich von hoch nach tief, beziehungsweise von tief nach hoch abgespielt wurde. Damit ist der Unterschied in der neuronalen Antwort nicht dadurch zu erklären, dass unterschiedlich große Bereiche der tonotopen Karte über den primären und sekundären auditorischen Kortex erregt wurden.

Sanders und Poeppel (2007) fanden ähnliche Ergebnisse bei einem Vergleich ereigniskorrelierter Potentiale von in ihrer Frequenz ansteigenden im Gegensatz zu abfallenden FM-Tönen. Die N1-Amplitude auf ansteigende FM-Töne war signifikant höher als die N1-Amplitude der abfallenden FM-Töne. Ein Unterschied zeigte sich in dieser Studie auch auf der Verhaltensebene. Die Probanden waren genauer bei der Einschätzung der Modulationsrichtung der präsentierten Töne, wenn die Frequenz des betreffenden Tons anstieg. Die Autoren bringen diesen Unterschied mit dem Befund in Zusammenhang, dass ansteigende FM-Töne bereits auf der Ebene der Basilarmembran die Neurone zu einem stärker synchronen Reagieren anregen (Gordon und Poeppel 2002).

Eine andere Erklärung für die unterschiedlich starken Reaktionen auf ansteigende im Vergleich zu abfallenden FM-Tönen könnte in ihrer unterschiedlichen linguistischen Salienz liegen. Betrachtet man die Befunde aus Studie 2 vor dem Hintergrund der sprachlichen Relevanz von FM-Tönen, wird deutlich, dass sich die FM-Tonpaare hinsichtlich ihrer linguistischen Bedeutung voneinander unterscheiden. So ergaben Studien zur Sprachentwicklung des Kindes, dass Säuglinge besonders durch sprachliche Reize mit ansteigenden Frequenzen angesprochen werden. Diese Erkenntnis stammt aus der Forschung zur sogenannten „Motherese“ oder Ammensprache (Newport 1977). Sie bezeichnet eine Veränderung der Sprache, wie sie von Erwachsenen angewendet wird, um mit Säuglingen zu kommunizieren. Diese Sprachvariante ist unter anderem durch einen flüssigeren Sprachfluss aber auch durch eine überzeichnete Betonung gekennzeichnet. Außerdem ist in der Kommunikation mit Säuglingen ein hoher Anteil von Fragen enthalten (Sullivan und Horowitz 1983), die meistens dazu dienen, die Aufmerksamkeit des Kindes zu erregen (Stern, Speiker und MacKain 1982). Fragen sind wiederum durch eine ansteigende Frequenz gekennzeichnet, die beim Zuhörer mehr Aufmerksamkeit auslöst. Die stärkere neuronale Reaktion auf FM-Töne mit ansteigender Frequenz könnte daher dadurch erklärt werden, dass diese Bedingungen die Aufmerksamkeit der Probanden stärker erregen als in ihrer Frequenz tiefer werdende FM-Töne.

Weiterhin zeigten sich auch in Studie 2 deutliche Hemisphärenunterschiede. Ein Vergleich der Differenzkurven der FM-Töne (gleich-unterschiedlich) mit den Differenzkurven (gleich-unterschiedlich) der unmodulierten Töne ergab eine stärkere Antwort auf die FM-Töne (siehe Abbildung 6.7). Dieser Unterschied trat 40 bis 80 ms nach Stimulusbeginn über der rechten Hemisphäre auf. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt könnte die spezielle Rolle der rechten Hemisphäre bei der Verarbeitung von frequenzmo-

dulierten Tönen sein. Dass die rechte Hemisphäre einen besonderen Stellenwert für die Verarbeitung von FM-Tönen hat, konnte sowohl in Läsionsstudien an Tieren (Wetzel u. a. 1998) als auch in Studien mit Epilepsiepatienten (Johnsrude, Penhune und Zatorre 2000) gezeigt werden. In diesen Studien wurde eine signifikante Abnahme der Fähigkeit, die Richtung einer Frequenzmodulation einschätzen zu können, berichtet, sobald die rechte Hemisphäre durch Läsionen beeinträchtigt war. Dagegen zeigten sich bei einer linksseitigen Läsion keine Einschränkungen in dieser Fähigkeit. Auch mithilfe von bildgebenden Untersuchungen konnte eine stärkere Aktivität der rechten Hemisphäre bei der Verarbeitung von FM-Tönen nachgewiesen werden (Behne, Scheich und Brechmann 2005; Poeppel u. a. 2004). Diese Spezialisierung der rechten Hemisphäre für die Verarbeitung von FM-Tönen könnte daher eine Erklärung des gefundenen Unterschieds zwischen modulierten und unmodulierten Tönen in Studie 2 sein.

Eine abschließende Identifikation der Prozesse, die zu den in Studie 2 gefundenen Effekten geführt haben, bleibt jedoch schwierig. Vergleicht man die Ergebnisse der Studie 2 mit denen aus Studie 1, kann lediglich festgestellt werden, dass sich bei einem längeren ISI von 1000 ms und längeren Stimuli von 500 ms in Studie 1 keine der in Studie 2 gefundenen Unterschiede zeigten. Die Vermutung liegt daher nahe, dass die gefundenen Effekte unter anderem mit den zeitlichen Parametern, das heißt dem ISI sowie der Stimuluslänge, in Zusammenhang stehen. Um einen möglichen Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen den beiden präsentierten FM-Tönen zu untersuchen, wurde Studie 3 durchgeführt. In dieser Studie wurde das ISI systematisch in einem Zeitbereich von 100 bis 600 ms variiert und die Auswirkung auf die Verarbeitung von 100 ms langen FM-Tönen verglichen.

7 Studie 3: Auditorische Verstärkungseffekte variieren mit der Länge des Inter-Stimulus-Intervalls

7.1 Einleitung

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob der in der zweiten Studie gefundene Verstärkungseffekt von der Länge des zeitlichen Intervalls zwischen den beiden präsentierten FM-Tönen abhängig ist. Dies wurde in dieser Studie getestet, indem das Inter-Stimulus-Intervall zwischen 100 ms und 600 ms variiert und dessen Einfluss auf die Verarbeitung des zweiten Stimulus beobachtet wurde. Es wurden Paare von FM-Tönen in folgenden Kombinationen präsentiert: a) zwei identische FM-Töne mit ansteigender Frequenz (gleiche Frequenzrichtungen), b) zwei identische FM-Töne mit abfallender Frequenz (gleiche Frequenzrichtungen), c) ein FM-Ton mit ansteigender Frequenz gefolgt von einem FM-Ton mit abfallender Frequenz (unterschiedliche Frequenzrichtungen) und d) ein FM-Ton mit abfallender Frequenz, auf den ein FM-Ton mit ansteigender Frequenz folgte (unterschiedliche Frequenzrichtungen) sowie e) eine Kontrollbedingung, in der ein ansteigender FM-Einzelton und f) eine Kontrollbedingung, in der ein abfallender FM-Einzelton präsentiert wurde.

Mit diesem Paradigma sollte die Hypothese untersucht werden, dass der in Studie 2 nachgewiesene Verstärkungseffekt lediglich bei einem kurzen ISI von bis zu 200 ms auftritt. Die längeren ISIs zwischen 300 und 600 ms wurden eingesetzt, um zu überprüfen, ob es innerhalb dieser Zeiträume zu Adaptationseffekten kommt. Außerdem sollte auch in dieser Studie durch einen Vergleich der Hemisphären untersucht werden, ob es Unterschiede zwischen den Hemisphären bei der Verarbeitung von FM-Tönen gibt. Aufgrund der Ergebnisse aus Studie 1 und 2 wurde davon ausgegangen, dass die rechte Hemisphäre stärker auf die präsentierten FM-Töne reagiert als die linke Hemisphäre.

7.2 Material und Methoden

7.2.1 Versuchspersonen

An dem Experiment nahmen 14 gesunde, rechtshändige Probanden, darunter fünf Männer, teil. Sie waren im Durchschnitt 25 Jahre alt und überwiegend Studenten der Goethe-Universität Frankfurt. Laut Selbstauskunft verfügten die Probanden über ein intaktes Hörvermögen und berichteten keine Krankheiten des Hörsystems, sowie neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Jeder Proband gab sein schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie. Weiterhin wurde jeder Proband vor Beginn des Experiments über den Ablauf, die Methode sowie über Datenschutzbestimmungen aufge-

klärt. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität überprüft und befürwortet.

7.2.2 Stimuli

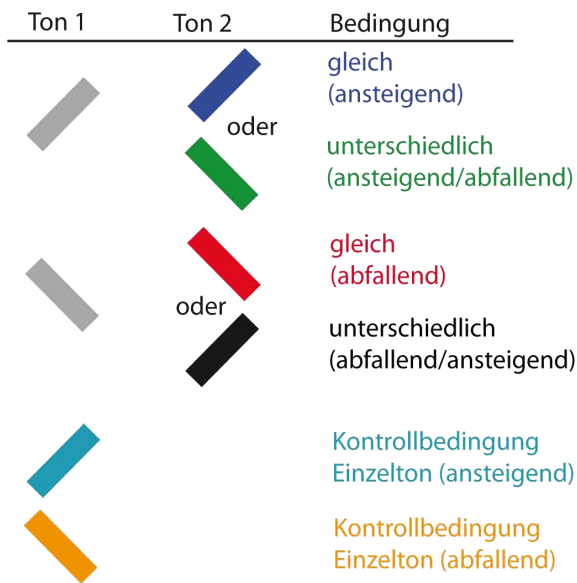
Die Stimuli sind identisch mit den in Studie 2 beschriebenen (siehe Seite 58). Auch der Aufbau der Bedingungen ist an den Aufbau von Studie 2 angepasst. Die experimentellen Bedingungen bestanden aus Paaren von FM-Tönen, die jeweils denselben Frequenzbereich abdecken. Auch hier wurde lediglich die Richtung der Frequenzveränderung variiert, woraus sich jeweils zwei Bedingungen mit gleicher Frequenzrichtung und zwei Bedingungen mit unterschiedlicher Frequenzrichtung ergaben. In den Bedingungen mit gleicher Frequenzrichtung wurde ein in seiner Frequenz ansteigender beziehungsweise abfallender Ton als S1 sowie als S2 präsentiert. In Bedingungen mit unterschiedlichen Frequenzrichtungen wurde ebenfalls ein FM-Ton sowohl als S1 als auch als S2 präsentiert. Variiert wurde lediglich die Richtung, in der er abgespielt wird. So wurde zum Beispiel ein Ton mit ansteigender Frequenz als S1 und derselbe Ton von den hohen zu den tiefen Frequenzen als S2, präsentiert oder umgekehrt. Zusätzlich wurden in zwei Kontrollbedingungen einzelne FM-Töne präsentiert. Dabei wurde lediglich ein einzelner Ton mit ansteigender bzw. abfallender Frequenz als S1 dargeboten, an den sich das Inter-Stimulus-Intervall anschloss. Es wurde kein S2 dargeboten, so dass das Inter-Stimulus-Intervall um die Dauer des S2 verlängert wurde. Abbildung 7.1 a) zeigt eine schematische Darstellung der verschiedenen Bedingungen, in Abbildung 7.1 b) ist exemplarisch die Struktur eines frequenzmodulierten Tones dargestellt.

7.2.3 Ablauf

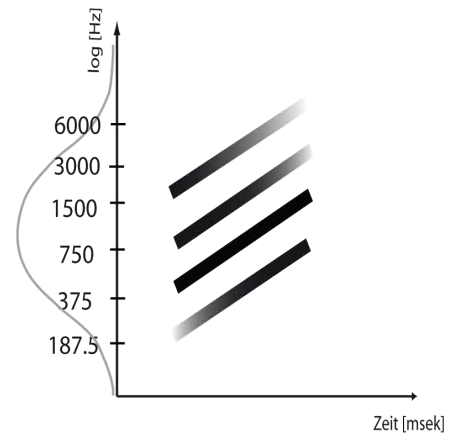
Die MEG-Daten wurden in fünf Durchgängen mit einer Dauer von 7 bis 13 Minuten erhoben. Zwischen den Durchgängen wurden je nach Bedarf des Probanden kurze Pausen eingelegt. Jeder Durchgang bestand aus 361 Trials. Ein Schema der Trial-Struktur ist in Abbildung 7.1 c) dargestellt. Die Probanden bekamen die Instruktion einen Film zu schauen, während ihnen die Stimuli binaural über ins Ohr eingepasste Luftschläuche dargeboten wurden. In den fünf Durchgängen wurde jeweils das Intervall zwischen den beiden Stimuli variiert. Die unterschiedlichen Intervalle von 100, 300, 400, 500 und 600 ms wurden blockweise präsentiert. Ein zeitlicher Abstand von 200 ms zwischen den beiden Tönen wurde hier nicht getestet, da dieser in Studie 2 bereits untersucht wurde. Wie in Abbildung 7.1 d) gezeigt, wurde neben dem Inter-Stimulus-Intervall auch das Inter-Trial-Intervall zwischen 900 und 1400 ms variiert. Innerhalb jedes Durchgangs wurden die experimentellen Bedingungen randomisiert dargeboten. Die Abfolge der einzelnen Durchgänge wurde den Probanden pseudorandomisiert präsentiert.

Der S1 wurde für eine Dauer von 100 ms gefolgt von einem ISI von 100, 300, 400, 500 oder 600 ms dargeboten. Darauf folgte der S2, der ebenfalls eine Dauer von 100 ms hat. Der S2 wurde dann von einem stillen Intervall zwischen 900-1400 ms gefolgt (siehe Abbildung 7.1 d)). Die Längen der Inter-Trial-Intervalle wurden an die Länge des jeweiligen Inter-Stimulus-Intervalls angepasst und dementsprechend verlängert, um das Verhältnis von Inter-Stimulus-Intervall zu Inter-Trial-Intervall zwischen den Bedingungen konstant zu halten. Die folgenden Bedingungen wurden in jedem Durchgang präsentiert: a) zwei

a) Experimentelle Bedingungen



b) Schematische Darstellung eines frequenzmodulierten Tons



c) Trial Struktur

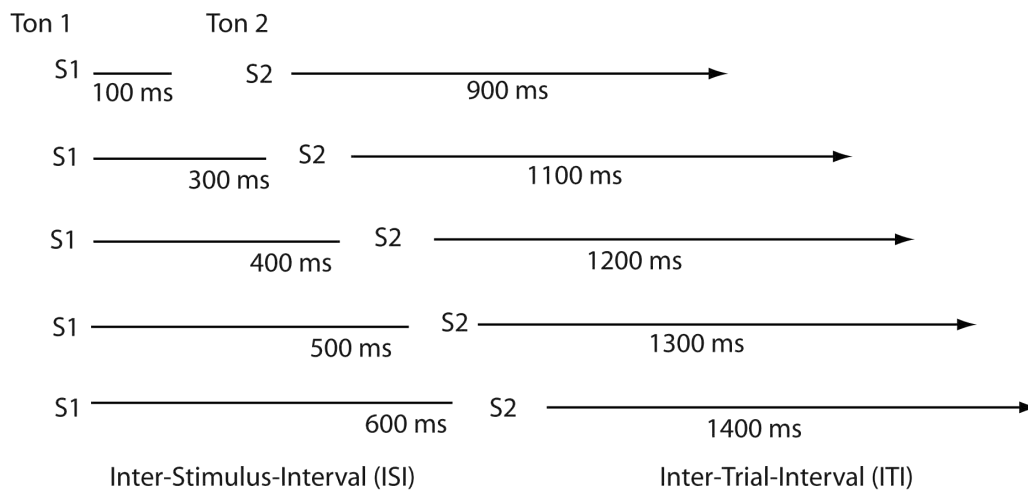


Abbildung 7.1: Darstellung der experimentellen Bedingungen, der Stimuli und des zeitlichen Ablaufs der verschiedenen Bedingungen. a) experimentelle Bedingungen: dargestellt sind die vier experimentellen Stimuluskombinationen, sowie die beiden Kontrollbedingungen b) schematische Darstellung eines frequenzmodulierten Tons, bestehend aus vier Frequenzkomponenten und c) zeitlicher Ablauf der verschiedenen Durchgänge mit Inter-Stimulus-Intervallen von 100, 300, 400, 500 und 600 ms.

identische Töne mit ansteigender Frequenz, b) zwei identische Töne mit abfallender Frequenz (Bedingung gleiche Frequenzrichtung), c) ein Ton mit ansteigender, gefolgt von einem Ton mit abfallender Frequenz und d) ein Ton mit abfallender, gefolgt von einem Ton mit ansteigender Frequenz (Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung). Außerdem wurden zwei Kontrollbedingungen präsentiert, in denen e) ein Einzelton mit ansteigender Frequenz oder f) ein Einzelton mit abfallender Frequenz, auf die kein zweiter Ton folgte, abgespielt wurden.

7.3 Datenerhebung und Datenanalyse

Die neuromagnetischen Signale wurden mit einem MEG-System (CTF-MEG, VSM Med-Tech Inc., Coquitlam, Canada) mit 275 magnetischen Gradiometern gemessen. Die Sensoren hatten einen durchschnittlichen Abstand von 2,2 cm zueinander. Das Signal wurde mit einer Abtastrate von 600 Hz aufgezeichnet. Um die Kopfposition der Probanden in Relation zu den MEG-Sensoren zu erfassen, wurden jedem Probanden vor Beginn der Messung drei zusätzliche Elektroden (head position indicator coils) auf dem Nasion, sowie präauriculär rechts und links befestigt. Die Position dieser Elektroden wurde jeweils vor Beginn und nach Beendigung jedes Durchgangs registriert um sicher zu stellen, dass unwillkürliche Kopfbewegungen des Probanden einen Grenzwert von 0,5 cm nicht überschritten.

Zur Analyse der MEG-Daten wurde das Programm BESA (MEGIS software, Graefeling, Deutschland, Version 5.2), sowie Matlab (The MathWorks, R2007a) verwendet. Das Signal wurde zunächst für jeden Probanden artefaktbereinigt und für jede Bedingung gemittelt. Vor dem Mitteln wurden die Daten mit einem 1,6 Hz Hochpassfilter und einem 40 Hz Tiefpassfilter bearbeitet. Trials, die Signalschwankungen enthielten, die einen Wert von 3500 fT übersteigen, wurden ausgeschlossen. Die Daten wurden dann über einen Zeitraum von -500 ms bis 1400 ms gemittelt. Ein Zeitbereich von 100 ms vor Präsentation des ersten Tons diente dabei als Baseline. Für jedes der fünf verschiedenen ISIs wurde das Signal über die Probanden gemittelt und kombiniert, indem das Global Field Power (GFP) (Lehmann und Skrandies 1980) über alle Sensoren und Zeitpunkte getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre errechnet wurde.

Das GFP zeigt in Folge der Stimuluspräsentation jeweils eine ausgeprägte N1m-Komponente. Innerhalb eines Zeitfensters von 100 ms nach Ende des Stimulus wurde für jeden Probanden die maximale N1m-Amplitude und deren Latenz berechnet. Diese N1m-Peak-Amplituden und deren Latenzen wurden für jede Bedingung der fünf verschiedenen ISIs berechnet. Statistische Vergleiche wurden dann für die N1m-Peak-Amplituden des zweiten Tons zwischen den Bedingungen gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtung für jedes ISI berechnet. Weiter wurde eine drei faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Als Faktoren wurden Hemisphäre (links/rechts), Frequenzrichtung (gleich/unterschiedlich) und Inter-Stimulus-Intervall (100/300/400/500/600 ms) eingesetzt.

Um später auftretende Unterschiede in der neuromagnetischen Antwort auf gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen zu quantifizieren, wurden für jedes ISI Differenzkurven zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen berechnet. Diese Differenzkurven wurde mit Hilfe einer Bootstrapping-Statistik (Efron und Tibshirani

1994) basierend auf 1000 Iterationen auf ihre Signifikanz überprüft. Um Unterschiede zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen zwischen den ISIs einschätzen zu können, wurde die Fläche unter den Differenzkurven innerhalb eines Intervalls von 200 ms nach Ende des S2 für jedes ISI berechnet. Diese Werte konnten dann statistisch miteinander verglichen werden.

Neben dem Vergleich der Bedingungen innerhalb des zweiten Tons wurde zusätzlich auch ein Vergleich der N1m-Amplitude und Latenz zwischen der Reaktion auf den ersten und auf den zweiten Ton berechnet. Dazu wurde für jeden Probanden die maximale N1m-Amplitude des ersten Tons innerhalb eines 100 ms Intervalls nach der Präsentation des Tons berechnet. Diese wurde dann der N1m-Amplitude auf den zweiten Ton gegenübergestellt.

7.4 Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, Wiederholungseffekte für gleiche im Gegensatz zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen bei verschiedenen zeitlichen Abständen zwischen den beiden präsentierten Stimuli zu untersuchen. Dabei sollte besonders die Frage beantwortet werden, ob der in der zweiten Studie gefundene Verstärkungseffekt bei der Wiederholung derselben Frequenzrichtung durch die Dauer des Inter-Stimulus-Intervalls moduliert ist.

7.4.1 Vergleich der N1m-Amplitude des zweiten Tons zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen

Abbildung 7.2 zeigt, dass die beiden präsentierten Töne jeweils zwei ausgeprägte N1m-Komponenten auslösten. Die Peak-Amplituden und Latenzen dieser beiden Komponenten wurden für jeden Probanden für jedes Inter-Stimulus-Intervall und jede Stimuluskombination jeweils über einen Zeitbereich von 100-200 ms nach Beginn des ersten beziehungsweise des zweiten Stimulus berechnet. Im Mittel über alle Bedingungen erreichte die N1m-Komponente des ersten Tons über der linken Hemisphäre einen Wert von 49,19 fT ($\pm 17,09$) und einen Wert von 51,59 fT ($\pm 18,98$) über den Sensoren der rechten Hemisphäre. Die mittleren N1m-Peak-Latenzen betragen 121,26 ms ($\pm 16,39$) und 119,99 ms ($\pm 15,96$) für die linke beziehungsweise für die rechte Hemisphäre. Der zweite Ton löste ebenfalls eine N1m aus, auf die eine zusätzliche spätere Antwort folgte, die nach circa 300 ms auf das Niveau der Baseline zurück ging.

Auf Basis des GFP wurden für jeden Probanden innerhalb eines Zeitfensters von 200 ms nach Stimulusbeginn die maximale N1m-Amplituden und deren Latenz berechnet. Die mittleren N1m-Peak-Amplituden und Latenzen für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen des ersten Tons sind getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre in Tabelle 7.1 und in Tabelle 7.2 aufgeführt.

In den Tabellen 7.3 und 7.4 sind die Amplituden und Latenzen der N1m-Komponente des zweiten Tons für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen getrennt für die linke und rechte Hemisphäre und für alle getesteten Inter-Stimulus-Intervalle aufgeführt. Für jedes Inter-Stimulus-Intervall wurde dann ein Vergleich der errechneten N1m-Amplituden zwischen gleichen und unterschiedlichen Paaren berechnet. Dabei zeigte sich lediglich bei einem ISI von 100 ms eine stärkere N1m-Amplitude bei gleichen

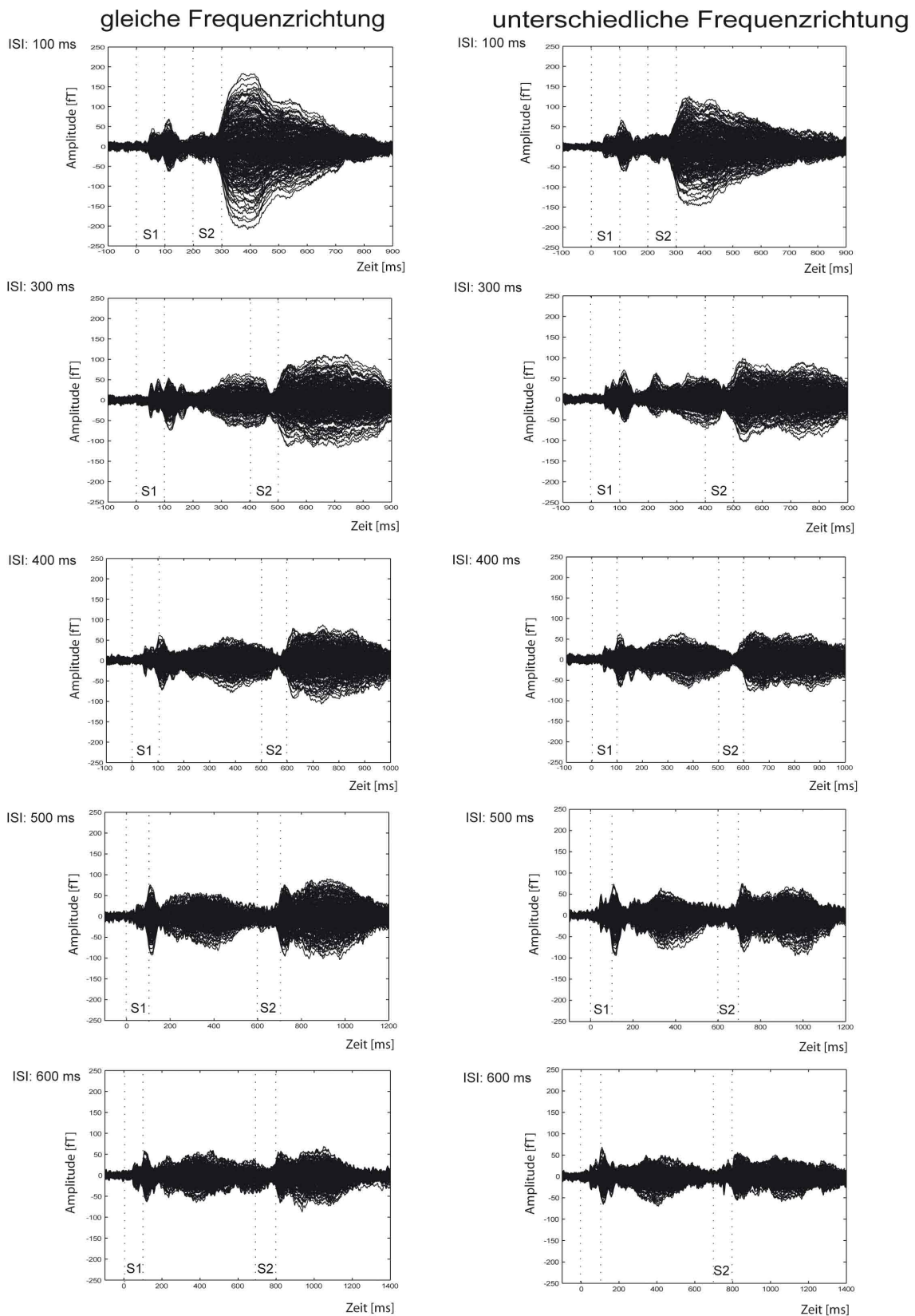


Abbildung 7.2: Evozierte ereigniskorrelierte Felder über alle Sensoren gemittelt über alle Probanden für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen für alle getesteten Inter-Stimulus-Intervalle.

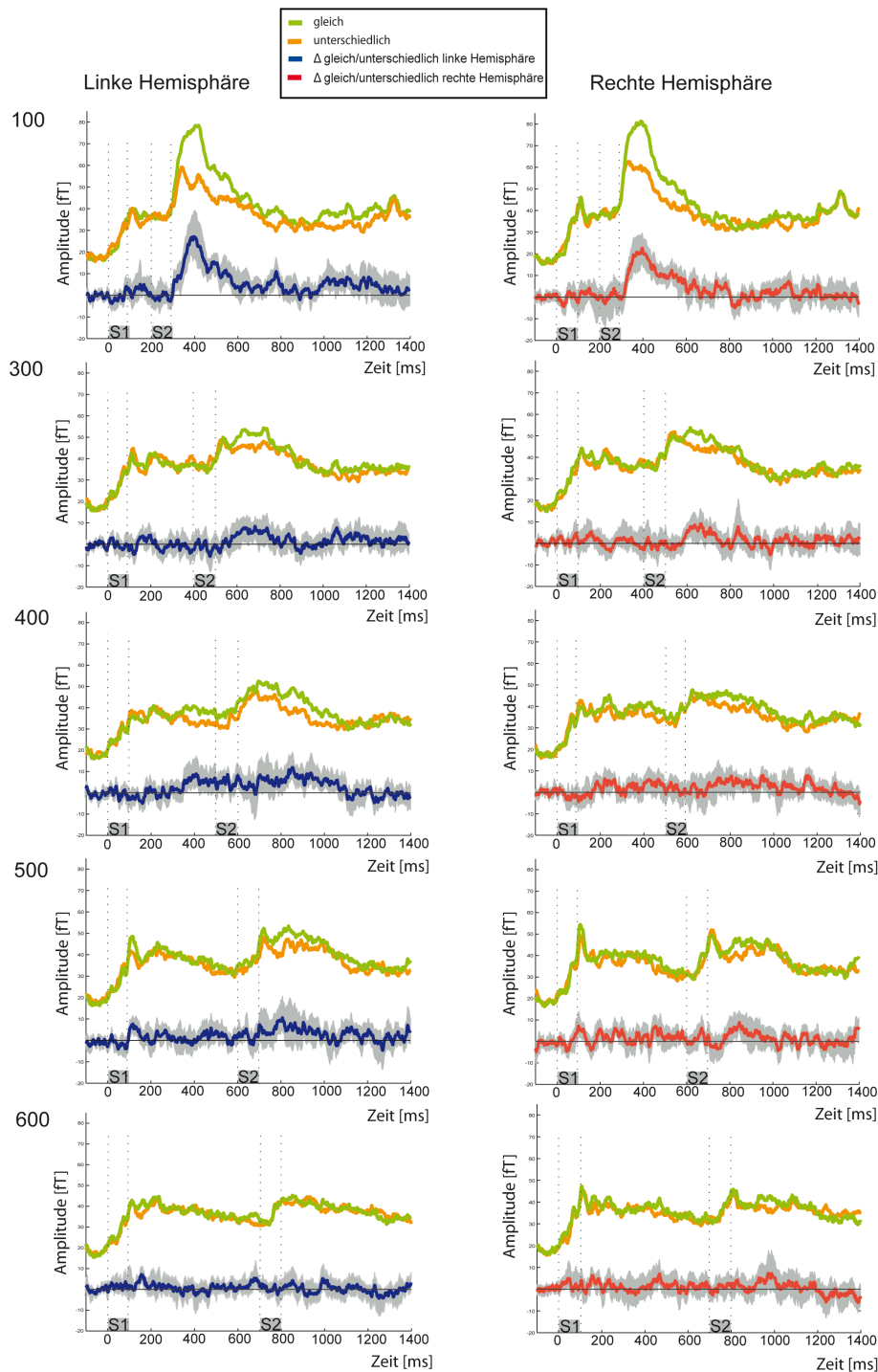


Abbildung 7.3: Gemittelte Kurvenverläufe für gleiche und unterschiedliche Frequenzrichtungen, getrennt für die rechte und die linke Hemisphäre. Die Differenzkurven der linken Hemisphäre sind in blau, die der rechten Hemisphäre in rot dargestellt. Das Konfidenzintervall, das durch die Bootstrapping-Statistik berechnet wurde, ist jeweils in grau abgetragen. Signifikante Unterschiede zeigten sich vorwiegend in einem Zeitbereich von 100-250 ms nach Beginn des zweiten Tons. Diese Unterschiede ergaben sich für Inter-Stimulus-Intervalle zwischen 100 und 300 ms ($p < 0.001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche).

Tabelle 7.1: N1m-Peak-Amplituden des ersten Tons (in fT) für *gleiche* und *unterschiedliche* Frequenzrichtungen getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre und für alle Inter-Stimulus- Intervalle. In Klammern ist jeweils die Standardabweichung angegeben.

ISI [ms]	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
	<i>gleiche</i>	<i>unterschiedliche</i>	<i>gleiche</i>	<i>unterschiedliche</i>
	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung
100	47,10 ($\pm 19,96$)	46,81 ($\pm 14,36$)	50,97 ($\pm 17,28$)	49,37 ($\pm 17,24$)
300	48,84 ($\pm 18,20$)	51,59 ($\pm 17,42$)	54,21 ($\pm 19,22$)	50,65 ($\pm 16,81$)
400	44,19 ($\pm 11,91$)	48,28 ($\pm 12,53$)	48,78 ($\pm 16,67$)	50,28 ($\pm 16,43$)
500	55,77 ($\pm 20,52$)	49,11 ($\pm 16,74$)	59,01 ($\pm 23,87$)	54,89 ($\pm 25,39$)
600	52,55 ($\pm 20,23$)	50,08 ($\pm 15,83$)	53,22 ($\pm 16,91$)	51,31 ($\pm 19,23$)

Tabelle 7.2: Latenzen der N1m-Peak-Amplitude des ersten Stimulus, getrennt für *gleiche* und *unterschiedliche* Frequenzrichtungen für die linke und die rechte Hemisphäre und für alle Inter-Stimulus-Intervalle. In Klammern ist jeweils die Standardabweichung angegeben.

Latenz [ms]	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
	<i>gleiche</i>	<i>unterschiedliche</i>	<i>gleiche</i>	<i>unterschiedliche</i>
	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung
100	117 (± 17)	117 (± 16)	119 (± 17)	115 (± 13)
300	125 (± 17)	118 (± 15)	127 (± 18)	124 (± 19)
400	124 (± 16)	122 (± 18)	114 (± 15)	124 (± 17)
500	124 (± 16)	119 (± 19)	116 (± 14)	121 (± 17)
600	129 (± 17)	116 (± 13)	124 (± 19)	116 (± 13)

Tabelle 7.3: N1m-Peak-Amplituden (in fT) des zweiten Tons für *gleiche* und *unterschiedliche* Frequenzrichtungen getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre und für alle Inter-Stimulus-Intervalle. In Klammern ist jeweils die Standardabweichung angegeben.

ISI [ms]	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
	<i>gleiche</i>	<i>unterschiedliche</i>	<i>gleiche</i>	<i>unterschiedliche</i>
	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung	Frequenzrichtung
100	85,49 ($\pm 28,94$)	64,80 ($\pm 23,19$)	89,20 ($\pm 32,30$)	70,34 ($\pm 21,82$)
300	59,01 ($\pm 17,27$)	58,10 ($\pm 11,79$)	60,44 ($\pm 24,85$)	60,00 ($\pm 23,70$)
400	61,62 ($\pm 15,51$)	58,18 ($\pm 22,65$)	58,76 ($\pm 13,79$)	56,84 ($\pm 17,31$)
500	62,71 ($\pm 21,80$)	56,60 ($\pm 14,56$)	56,96 ($\pm 19,08$)	56,60 ($\pm 20,78$)
600	57,09 ($\pm 14,74$)	56,29 ($\pm 14,80$)	56,08 ($\pm 19,22$)	51,04 ($\pm 15,64$)

Tabelle 7.4: Latenzen der N1m-Peak-Amplitude (in ms) des zweiten Stimulus, getrennt für *gleiche* und *unterschiedliche* Frequenzrichtungen für die linke und die rechte Hemisphäre und für alle Inter-Stimulus-Intervalle. In Klammern ist jeweils die Standardabweichung angegeben.

Latenz [ms]	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
	<i>gleiche</i> Frequenzrichtung	<i>unterschiedliche</i> Frequenzrichtung	<i>gleiche</i> Frequenzrichtung	<i>unterschiedliche</i> Frequenzrichtung
100	171 (±26)	143 (±22)	168 (±26)	150 (±28)
300	158 (±33)	151 (±32)	164 (±35)	149 (±36)
400	152 (±33)	147 (±36)	143 (±31)	148 (±31)
500	148 (±36)	145 (±29)	141 (±35)	136 (±28)
600	147 (±35)	147 (±37)	133 (±32)	129 (±32)

im Gegensatz zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen ($F_{1,13}=19,62$, $p=0,001$). Bei den längeren ISIs von 300 bis 600 ms konnten keine N1m-Unterschiede in der Reaktion auf den zweiten Stimulus zwischen den beiden Bedingungen nachgewiesen werden.

Verglich man die N1m-Peak-Latenzen der neuronalen Antwort auf den zweiten Ton zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen, zeigten sich lediglich über der linken Hemisphäre bei einem Inter-Stimulus-Intervall von 100 ms signifikant längere Latenzen bei gleichen im Gegensatz zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen. Über der rechten Hemisphäre sowie bei den längeren ISIs traten keine Unterschiede in der Antwortlatenz zwischen den Bedingungen auf. Eine zwei faktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Hemisphäre (rechts/links) und Wiederholung (gleich/unterschiedlich) ergab einen signifikanten Haupteffekt für Wiederholung ($F_{1,13}=17,63$, $p=0,001$).

7.4.2 Vergleich des Kurvenverlaufs bei gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen

Die Kurvenverläufe der verschiedenen Bedingungen zeigten nicht nur Unterschiede in der N1m-Amplitude des zweiten Tons bei dem kürzesten ISI von 100 ms, sondern lassen auch Unterschiede zu späteren Zeitpunkten erkennen (siehe Kurvenverläufe in Abbildung 7.3). Um diese späteren Effekte, die im Zeitbereich von 200 bis 400 ms nach Beginn des zweiten Reizes auftraten, zwischen den verschiedenen Inter-Stimulus-Intervallen miteinander zu vergleichen, wurden zwei verschiedene Analysen durchgeführt. Zum einen wurden die Flächen unter den Kurvenverläufen der gleichen und der unterschiedlichen Frequenzrichtungen berechnet und zwischen den verschiedenen ISIs verglichen. Zum anderen wurden Differenzkurven aus den gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen gebildet und gegen eine Zufallsverteilung getestet (siehe Bootstrapping-Statistik).

Für einen besseren Vergleich gleicher und unterschiedlicher Frequenzrichtungen über verschiedene ISIs, wurde die Fläche unter den Kurvenverläufen über einen Zeitraum von 200 bis 400 ms nach Beginn des zweiten Stimulus berechnet. Diese Integrale wurden dann, getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre, paarweise miteinander vergli-

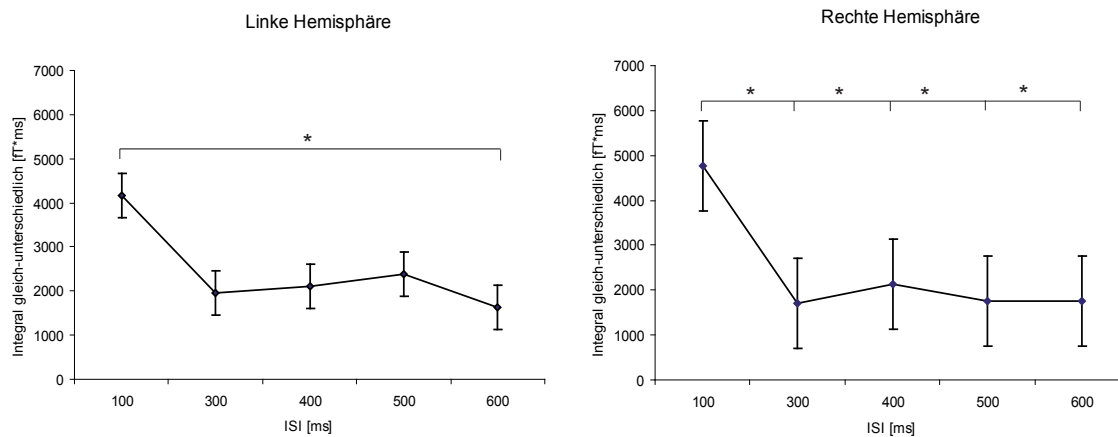


Abbildung 7.4: Integral über einen Zeitraum von 200 bis 400 ms nach Beginn des S2 für die Differenz aus gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen für alle fünf Inter-Stimulus-Intervalle, getrennt für die linke und die rechte Hemisphäre. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung in jeder Bedingung an. Signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen sind mit einem Stern gekennzeichnet

chen. Über der linken Hemisphäre ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Flächen der Differenzkurven lediglich zwischen einem ISI von 100 ms im Vergleich zu dem längsten Intervall von 600 ms (paarweiser Vergleich: $p=0,015$). Über der rechten Hemisphäre zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Fläche unter der Differenzkurve zwischen dem ISI von 100 ms und den vier längeren Intervallen (paarweise Vergleiche $p=0.043$ bis $p<0.001$). Es zeigten sich dagegen keine Unterschiede zwischen den Intervallen von 300 ms bis 600 ms untereinander. Abbildung 7.4 zeigt die berechneten Integrale für beide Hemisphären sowie die signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen ISIs.

Bootstrapping-Statistik

Um die Wiederholungseffekte statistisch zu analysieren, wurden für jede Bedingung die Kurvenverläufe mit Hilfe einer Bootstrapping-Prozedur verglichen. Dazu wurden die Kurvenverläufe gleicher und unterschiedlicher Frequenzrichtungen zusammengefasst (gleich: ansteigend/ansteigend und abfallend/abfallend; unterschiedlich: ansteigend/abfallend und abfallend/ansteigen). Für jedes Inter-Stimulus-Intervall wurden diese beiden Kurven dann miteinander verglichen. Die Unterschiede zwischen den Bedingungen wurden gegen eine Zufallsverteilung getestet. Signifikante Unterschiede ergaben sich circa 300 ms nach Beginn des zweiten Stimulus und waren bis zu 600 ms nach S2 Beginn noch erkennbar (siehe Abbildung 7.3). Dieser Effekt zeigte sich sowohl über den Sensoren der linken als auch über den Sensoren der rechten Hemisphäre und für ein ISI von 100 ms. Bei längeren zeitlichen Abständen zwischen den Stimuli nahm der Effekt stark ab und war schließlich nicht mehr zu beobachten.

7.4.3 Vergleich der N1m-Amplitude zwischen S1 und S2

Zusätzlich zu einem Vergleich des neuromagnetischen Signals zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen für den zweiten Stimulus wurde untersucht, inwiefern sich die Stärke der neuronalen Antwort auf den ersten im Vergleich zum zweiten Ton veränderte. Um die Reaktion auf den S1 mit der Reaktion auf den S2 vergleichen zu können, wurde die Antwort auf den zweiten Ton jeweils um den Einfluss des ersten Tons bereinigt. Dies wurde erreicht, indem die jeweiligen Einzeltöne von den gepaart dargebotenen Stimuli subtrahiert wurden. Beispielsweise wurde von der Bedingung ansteigend/ansteigend der ansteigende Einzelton abgezogen und von der Bedingung abfallend/ansteigend ein abfallender Einzelton subtrahiert. Die auf diese Weise korrigierten Kurvenverläufe für alle ISIs von 100 bis 600 ms sind in den Abbildungen 7.5 und 7.6 dargestellt. Der statistische Vergleich der neuronalen Antwort auf den ersten und den zweiten Ton bei einem ISI von 100 ms zeigte sowohl über der linken als auch über der rechten Hemisphäre eine signifikante Erhöhung der N1m-Amplitude des zweiten Tons bei Wiederholung der gleichen Frequenzrichtung (linke Hemisphäre: $F_{1,13}=8,83$, $p=0,01$; rechte Hemisphäre: $F_{1,13}=6,32$, $p=0,026$). Bei der Präsentation unterschiedlicher Frequenzrichtungen ergab der Vergleich der N1m-Amplitude des S1 und des S2 jedoch keinen signifikanten Unterschied (linke Hemisphäre: $F_{1,13}=0,51$, $p=0,49$; rechte Hemisphäre: $F_{1,13}=0,23$, $p=0,64$).

Die Amplitudenvergleiche des ersten und des zweiten Stimulus zeigten bei den längeren Inter-Stimulus-Intervallen von 300 bis 600 ms Adaptationseffekte, das heißt eine signifikant geringere N1m-Amplitude des zweiten im Vergleich zu dem ersten Stimulus. Dies war sowohl für gleiche als auch für unterschiedliche Frequenzrichtungen und über beide Hemisphären zu beobachten (ISI=300; linke Hemisphäre, Bedingung gleiche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=20,65$, $p=0,001$; Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=25,25$; $p<0,001$; rechte Hemisphäre, Bedingung gleiche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=23,1$, $p<0,001$; Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=12,81$, $p=0,003$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für ISIs von 400, 500 und 600 ms. Der Vergleich der N1m-Amplituden des ersten mit den N1m-Amplitude des zweiten Tons ergab Adaptationseffekte, das heißt eine Abnahme des Signals bei Wiederholung des Stimulus unabhängig davon, ob es sich um eine Wiederholung der Frequenzrichtung handelte oder ob abweichende Frequenzrichtungen präsentiert wurden (ISI=400ms; linke Hemisphäre, Bedingung gleiche Frequenzrichtung: $F_{1,12}=11,25$, $p=0,006$; Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung: $F_{1,12}=12,77$; $p<0,004$; rechte Hemisphäre, Bedingung gleiche Frequenzrichtung: $F_{1,12}=24,5$, $p<0,001$; Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung: $F_{1,12}=21,52$, $p=0,001$; ISI=500ms; linke Hemisphäre, Bedingung gleiche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=15,83$, $p=0,002$; Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=13,84$; $p<0,003$; rechte Hemisphäre, Bedingung gleiche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=18,22$, $p<0,001$; Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=16,97$, $p=0,001$; ISI=600ms; linke Hemisphäre, Bedingung gleiche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=29,43$, $p<0,001$; Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=15,31$; $p<0,002$; rechte Hemisphäre, Bedingung gleiche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=22,73$, $p<0,001$; Bedingung unterschiedliche Frequenzrichtung: $F_{1,13}=27,23$, $p<0,001$).

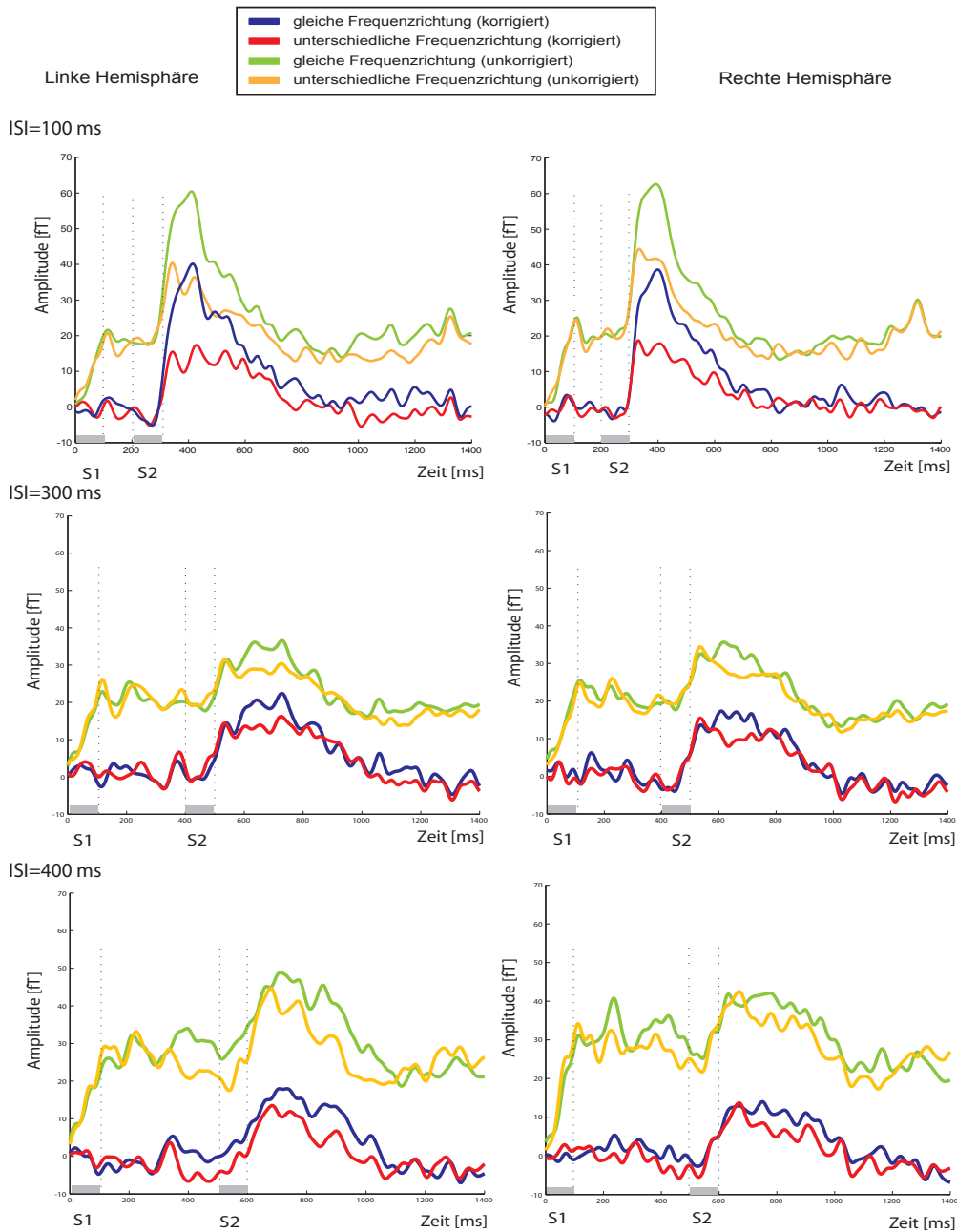


Abbildung 7.5: Vergleich der N1m-Amplitude zwischen S1 und S2 für ISIs von 100 bis 400 ms. Verglichen werden die Amplitude der N1m des ersten Stimulus mit den korrigierten Werten des S2. Dabei wurden jeweils die N1m-Amplituden des S2 um den Einfluss des vorausgegangenen S1 bereinigt. Statistische Vergleiche wurden zwischen der N1m-Peak-Amplitude des ersten Tons mit der korrigierten N1m-Amplitude des zweiten Tons berechnet.

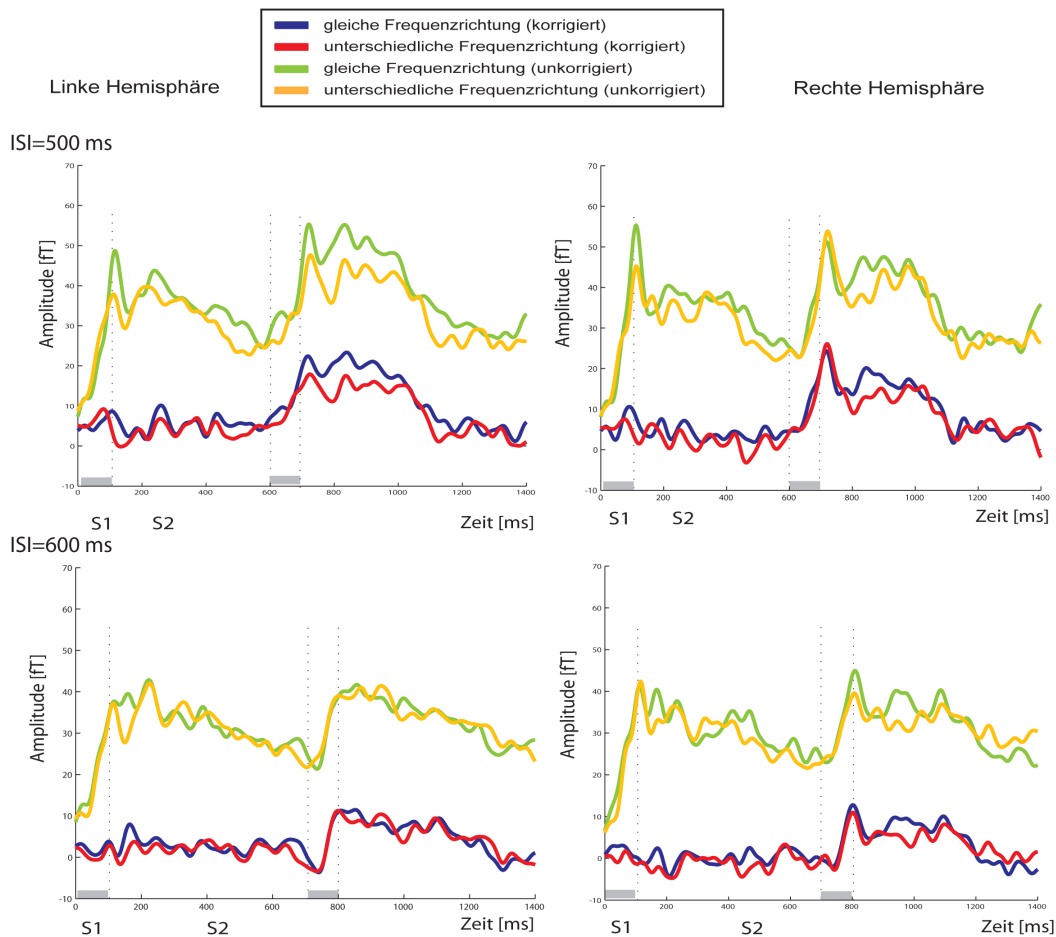


Abbildung 7.6: Vergleich der N1m-Amplitude zwischen S1 und S2 für die ISIs 500 und 600 ms. Verglichen werden die Amplitude der N1m des ersten Stimulus mit den korrigierten Werten des S2. Dabei wurden jeweils die N1m-Amplituden des S2 um den Einfluss des vorausgegangenen S1 bereinigt. Statistische Vergleiche wurden zwischen der N1m-Peak-Amplitude des ersten Tons mit der korrigierten N1m-Amplitude des zweiten Tons berechnet.

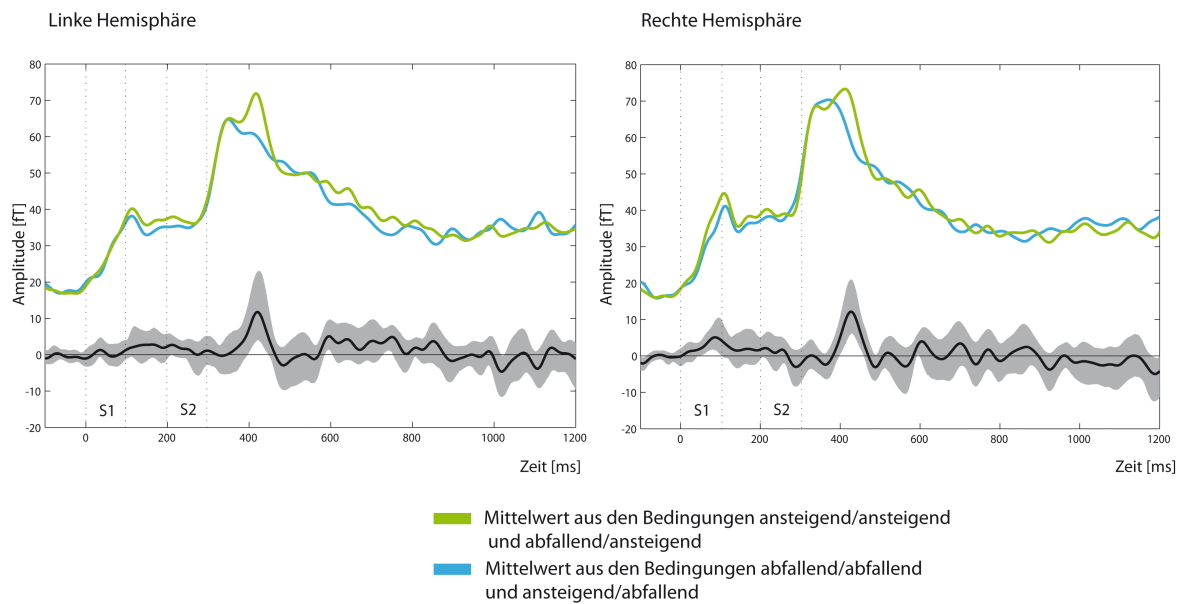


Abbildung 7.7: Global Field Power für in ihrer Frequenz ansteigende und abfallende Bedingungen bei einem ISI von 100 ms für die Sensoren der linken und rechten Hemisphäre. Die Differenzkurve zwischen den beiden Bedingungen ist in schwarz, das Konfidenzintervall in grau dargestellt.

Vergleich zwischen ansteigenden und abfallenden FM-Tönen

Um einen Vergleich zwischen in ihrer Frequenz ansteigenden und abfallenden Tönen ziehen zu können, wurden die Bedingungen ansteigend/ansteigend und abfallend/ansteigend sowie die Bedingungen abfallend/abfallend und ansteigend/abfallend zusammengefasst. Abbildung 7.7 zeigt das GFP der in ihrer Frequenz ansteigenden und abfallenden FM-Töne über den Sensoren der linken und der rechten Hemisphäre bei einem ISI von 100 ms. Um die beiden Kurvenverläufe miteinander zu vergleichen, wurde eine Bootstrapping-Statistik berechnet. Die schwarze Kurve in Abbildung 7.7 stellt die Differenz der beiden Kurvenverläufe dar. Sie ist umgeben von einem 95-prozentigen Konfidenzintervall, das in hellgrau dargestellt ist. Zwischen 300 und 400 ms nach Präsentation des zweiten Tons ist sowohl über der linken als auch über der rechten Hemisphäre eine signifikant stärkere Antwort auf ansteigende Frequenzen zu registrieren.

7.5 Diskussion

Studie 3 wurde durchgeführt um zu untersuchen, welchen Einfluss die Variation des zeitlichen Abstands zwischen zwei präsentierten FM-Tönen auf deren neuronale Verarbeitung hat. Dazu wurden Inter-Stimulus-Intervalle zwischen 100 ms und 600 ms variiert und die Auswirkung auf die Verarbeitung von 100 ms langen FM-Tönen verglichen. Der Vergleich zwischen den unterschiedlichen ISIs ergab eine signifikant stärkere N1m-Amplitude des zweiten Stimulus für gleiche Frequenzrichtungen im Gegensatz zu

unterschiedlichen Frequenzrichtungen bei einem ISI von 100 ms, nicht jedoch bei längeren ISIs von 300 bis 600 ms. Weiterhin zeigte sich bei einem ISI von 100 ms über der linken Hemisphäre eine signifikante Verlängerung der mittleren N1m-Latenzen bei gleichen Frequenzrichtungen im Vergleich zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen. Bei den längeren ISIs war dieser Unterschied nicht mehr zu beobachten. Deutliche späte Effekte wie sie in Studie 2 über einen Zeitbereich von 150 bis 300 ms nachgewiesen wurden, traten in Studie 3 nicht auf. Hier zeigten sich bei einem ISI von 300 bis 500 ms lediglich leichte Verstärkungseffekte in einem Zeitbereich von 200 bis 400 ms. Bei einem ISI von 600 ms traten keine Unterschiede zwischen den Bedingungen auf.

Ein Vergleich der neuronalen Reaktion auf den ersten Ton im Vergleich zum zweiten Ton ergab bei einem ISI von 100 ms eine signifikant höhere N1m Amplitude bei gleichen im Gegensatz zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen. Dagegen traten bei den längeren Inter-Stimulus-Intervallen signifikant reduzierte N1m-Amplituden des zweiten Tons im Vergleich zum ersten Ton auf. Diese Reduktion zeigte sich unabhängig davon, ob es sich um gleiche oder unterschiedliche Frequenzrichtungen handelte. Es zeigte sich also ein frequenzrichtungsunabhängiger Adaptationseffekt.

Studie 3 bestätigt die in Studie 2 gefundenen Wiederholungseffekte bei kurzen ISIs von 100 bis 200 ms. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der dritten Studie deutlich einen Zusammenhang zwischen zeitlichem Abstand und neuronaler Verstärkung (siehe auch Abbildung 7.4). Ein ähnlicher Effekt wurde bisher für Paare von Reintönen gefunden (siehe Kapitel 4.3). Diese Studien beschreiben übereinstimmend einen Zeitbereich von ungefähr 100 bis 200 ms innerhalb dessen zwei präsentierte Töne zu einem Paar integriert werden (Budd und Michie 1994; Loveless u. a. 1989). Bei einem ISI von 100 ms, wie es in Studie 3 verwendet wurde, fallen die beiden 100 ms langen FM-Töne daher in den Bereich dieses zeitlichen Integrationsfensters. Wird das ISI verlängert, kommt es zu einer graduellen Abnahme des Verstärkungseffekts.

Diese Abnahme des beobachteten Wiederholungseffekts bei längeren ISIs stimmt mit der in Studie 2 diskutierten Interaktion zwischen Zeit- und Frequenzabstand überein. Die Länge des ISIs scheint danach ein kritischer Faktor bei der Verarbeitung des zweiten Stimulus zu sein. Nach dieser Hypothese handelt es sich bei dem beobachteten Verstärkungseffekt nicht um eine verstärkte neuronale Antwort, sondern um eine weniger stark ausgeprägte Adaptation bei Wiederholung derselben Frequenzrichtung.

Diese Erklärung ist jedoch für ein ISI von 100 ms in Studie 3 nicht ausreichend. Hier ist deutlich zu erkennen, dass die N1m-Antwort auf den zweiten Ton in beiden Bedingungen deutlich stärker ausgeprägt war als die Antwort auf den ersten Ton. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen einige Studien, die Paare aus Sinustönen (Horváth u. a. 2007; Wang u. a. 2008; Yabe u. a. 1998) oder Rauschtöne (Loveless u. a. 1989; Loveless und Hari 1993) in einem Abstand von 100 ms zueinander präsentiert haben. In diesen Studien wurden Verstärkungseffekte bei Wiederholung eines Stimulus in kurzen Abständen von 70-150 ms beobachtet. Dieser Effekt wurde als Beleg für die Existenz eines zeitlichen Integrationsfensters interpretiert, innerhalb dessen eintreffende Reize als ein zusammengehöriges Objekt wahrgenommen werden. Der Effekt wurde daher von den Autoren mit Prozessen wie „auditory stream segregation“ (Shinozaki u. a. 2003; Yabe u. a. 2001) und „auditory grouping“ (Gaub und Ehret 2005; Loveless und Hari 1993) in Zusammenhang gebracht.

Belege für „auditory grouping“ stammen beispielsweise von Gaub und Ehret (2005),

die die Auswirkung von zeitlichen Parametern der Rufe von Mäusejungen auf das Verhalten der Mutter untersucht haben. Dabei wurde deutlich, dass die Rufe der Jungtiere lediglich dann verhaltensrelevant für die Mutter waren, wenn sie durch Intervalle zwischen 100 und 400 ms voneinander getrennt waren. Die Autoren interpretieren diese Beobachtung, indem sie annehmen, dass nur Rufe innerhalb eines bestimmten Zeitbereichs zu einem auditorischen Objekt gruppiert werden und von der Mutter als relevant wahrgenommen werden können. Dieses Ergebnis weist auf die Bedeutung des zeitlichen Ablaufs für die Verarbeitung von sprachlichem Material hin.

Dass es bei der Verarbeitung sprachlicher Inhalte stark auf eine feine räumliche Auflösung ankommt, belegen auch Studien zu Defiziten im Sprachverständnis. Defizite bei der Verarbeitung von schnellen, in kurzen Abständen eintreffenden auditorischen Reizen, wurden mit Dyslexie (Amitay, Ahissar und Nelken 2002; Steinbrink u. a. 2009; Tallal u. a. 1980), sowie mit altersbedingten Sprachverständnisproblemen (Horváth u. a. 2007; Ostroff u. a. 2003) in Verbindung gebracht. Horváth u. a. (2007) konnten in ihrer Studie eine Verlängerung des Integrationsintervalls bei gesunden älteren Probanden feststellen. Sie vermuteten, dass diese Verlängerung zu einer Veränderung in der zeitlichen Auflösung und damit zu einer Verschlechterung des Sprachverständnisses führt. Dies geschieht unabhängig davon, ob bei den Probanden eine altersbedingte Schwerhörigkeit vorliegt oder nicht. Auch Studien an Kindern stützen die Hypothese, dass sich der Zeitraum, über den eintreffende Reize integriert werden, über die Lebensspanne verändert. Ein Vergleich verschiedener Altersgruppen ergab, dass Kinder im Alter von fünf bis acht Jahren eintreffende Reize über ein Zeitfenster von 300 ms integrieren. Dagegen konnte bei älteren Kindern zwischen neun und elf Jahren ein zeitlicher Bereich von 250 ms und bei Erwachsene von 150 ms nachgewiesen werden (Sussman u. a. 2007). Die zeitliche Auflösung des auditorischen Systems entwickelt sich somit während der Kindheit und wird zunehmend zeitlich hoch auflösender. Ein Vergleich des zeitlichen Integrationsfensters zwischen jungen Erwachsenen und älteren Erwachsenen ergab jedoch keine Unterschiede in der zeitlichen Auflösung zwischen den beiden Gruppen (Wang u. a. 2008).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse aus Studie 3 eine starke Beeinflussung der Verarbeitung des zweiten Stimulus durch seinen Abstand zum ersten Stimulus zeigen. Auf welche Prozesse die beobachteten Effekte zurückzuführen sind und welche funktionale Bedeutung diese haben, kann mit dieser Studie nicht abschließend geklärt werden. Im Kontext dieser Arbeit hat Studie 3 jedoch einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne geleistet. Die Ergebnisse aus Studie 3 ergänzen die Befunden aus Studie 2. Sie deuten darauf hin, dass sich das ISI in Studie 2 „an der Grenze“ zu einem Bereich befindet, innerhalb dessen es zu einer Verstärkung des Signals bei Reizwiederholung kommt. Bei einem ISI von 100 ms lassen sich N1m-Verstärkungseffekte beobachten, bei einem ISI von 200 ms unterscheidet sich die N1m nicht mehr zwischen den Bedingungen und es sich lediglich noch Unterschiede zu späteren Zeitpunkten zu verzeichnen. Wird das ISI noch weiter ausgedehnt, dann treten keine Verstärkungseffekte mehr auf. Dieses Gesamtbild bestätigt die im Laufe der Arbeit entstandene Erwartung, dass eine Verstärkung der neuronalen Antwort bei Wiederholung desselben Reizes nur in bestimmten zeitlichen Bereichen stattfindet und mit zunehmendem ISI nicht mehr auftritt. Die Beobachtung eines späten Verstärkungseffekts bei ISIs zwischen 200 und 300 ms könnte darauf hindeuten, dass sich bei einer Verlängerung des zeitlichen Abstandes nicht nur die Amplitude sondern

auch die Latenz des zugrundeliegenden Prozesses verändert. Nimmt man die von Wang u. a. (2008) postulierte Erklärungshypothese an, wonach eine Verstärkung des Signals bei kurzen ISIs von 100 ms durch einen parallel ablaufenden Prozess verursacht ist, dann würde die Verschiebung des Verstärkungseffekts bei ISIs zwischen 200 und 300 ms auf eine Latenzverlängerung dieses Prozesses hindeuten.

8 Diskussion

Ziel der drei hier dargestellten Studien war es, mithilfe eines Zwei-Ton-Paradigmas die Repräsentation und Verarbeitung sequentiell dargebotener frequenzmodulierter Töne im auditorischen Kortex des Menschen zu untersuchen. Die wiederholte Darbietung eines Stimulus führt üblicherweise zu einer Abnahme der neuronalen Antwort, die mit Prozessen wie Ermüdung oder Gewöhnung der an der Verarbeitung des präsentierten Stimulus beteiligten Zellen in Zusammenhang gebracht wird (Davis u. a. 1966; Näätänen und Picton 1987). Entgegen dieser Erwartung zeigte sich lediglich in Studie 1 ein sehr geringer Adaptationseffekt, während in Studie 2 und 3 bei Wiederholung desselben Tons in derselben Frequenzrichtung sogar der gegenteilige Effekt, eine Verstärkung des gemessenen neuromagnetischen Signals, auftrat. Diese Verstärkungseffekte waren jedoch ausschließlich bei der Wiederholung der „gleichen“ im Gegensatz zu „unterschiedlichen“ Frequenzrichtungen sowie bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen von 100 bis 200 ms zu beobachten und traten bei längeren ISIs nicht mehr auf.

In Studie 1, in der Paare von 500 ms langen FM-Tönen mit einem ISI von 1000 ms dargeboten wurden, konnten leichte Adaptationseffekte beobachtet werden. Die neuronale Antwort auf Paare „gleicher“ Frequenzrichtung war hier etwas geringer als das Signal, das bei „unterschiedlichen“ Frequenzrichtungen gemessen werden konnte. Außerdem zeigte sich in Studie 1 ein Hemisphärenunterschied. Die über der rechten Hemisphäre gemessenen N1m-Komponenten hatten im Durchschnitt eine größere Amplitude und traten mit einer kürzeren Latenz auf als die N1m-Komponenten über der linken Hemisphäre.

Bei kurzen ISIs von 100-200 ms ergaben sich in Studie 2 und in Studie 3 unerwartete Verstärkungseffekte. In diesen beiden Studien wurden frequenzmodulierte Töne mit einem Inter-Stimulus-Intervall von 200 ms (Studie 2) beziehungsweise mit ISIs von 100-600 ms (Studie 3) präsentiert. Dies führte bei einem ISI von 100 ms zu einer stärkeren N1m-Amplitude bei gleichen im Gegensatz zu unterschiedlichen Frequenzrichtungen. Wurden die Töne mit einem Abstand von 200 ms präsentiert, trat eine stärkere neuronale Antwort über einen Zeitraum von 200 bis 350 ms nach Ende des zweiten Tons auf. Unterschiede in der N1m-Amplitude zwischen den Bedingungen waren bei einem ISI von 200 ms nicht mehr vorhanden. Außerdem wurden auch hier Hemisphärenunterschiede bei der Verarbeitung der frequenzmodulierten Töne deutlich. In Studie 2 zog sich der Verstärkungseffekt rechtshemisphärisch über einen längeren Zeitraum als über der linken Hemisphäre. Wurde das ISI auf 300 bis 600 ms verlängert (Studie 3) dann waren keine Unterschiede in der N1m zwischen gleichen und unterschiedlichen Frequenzrichtungen festzustellen.

Ein Vergleich der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne im Gegensatz zu unmodulierten Tönen in Studie 2 zeigte klare Unterschiede zwischen modulierten und unmodulierten Tönen. Paare „gleicher“ und „unterschiedlicher“ unmodulierter Töne wiesen im Gegensatz zu den modulierten Tönen keine Unterschiede zueinander auf. Bei der Wieder-

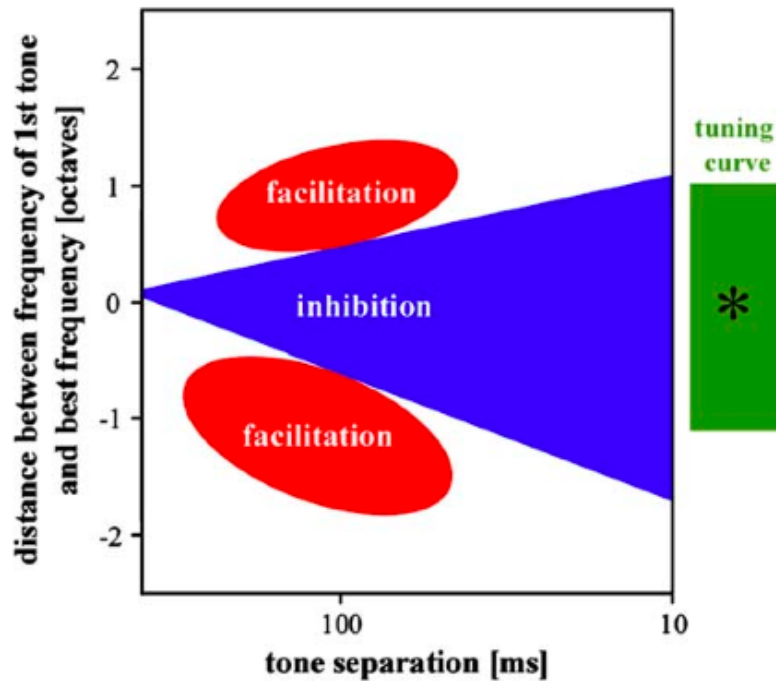


Abbildung 8.1: Schematische Darstellung zur Interaktion von Frequenz- und Zeitabstand zwischen Ton-Paaren (Brosch und Scheich 2008).

holung eines unmodulierten Tons nach einem ISI von 200 ms traten weder Adaptations- noch Verstärkungseffekte auf.

Bei der Suche nach Erklärungen für die hier gefundenen Effekte zeigt sich, dass in der Literatur bisher eine Abnahme der neuronalen Antwort bei Stimuluswiederholung gut belegt und in zahlreichen Studien beschrieben wurde (beispielhaft Altmann u. a. 2008; Budd u. a. 1998; Moody u. a. 1984). Diesen Studien stehen lediglich einige wenige Befunde zu dem gegenteiligen Effekt, einer Zunahme der neuronalen Antwort bei mehrfacher Reizdarbietung, gegenüber. Beispielsweise reagierten Neurone im auditorischen Kortex des Makaken stärker auf einen Ton, wenn diesem ein Ton in einem Abstand von 70-300 ms vorausgeht (Brimijoin und O’Neill 2005; Brosch, Schulz und Scheich 1999). Verstärkungseffekte beim Menschen wurden ebenfalls bei der Präsentation von Tönen in kurzen Abständen beobachtet (Budd und Michie 1994). Die ausgeprägtesten Verstärkungseffekte zeigten sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Studie 2 und 3, wenn die Stimuli in einem zeitlichen Abstand von 100 bis 200 ms präsentiert wurden.

8.1 Verstärkungseffekte als Ergebnis unterschiedlich starker neuronaler Adaptation?

Neben dem zeitlichen Abstand zwischen zwei präsentierten Tönen ist deren Frequenzabstand ein weiterer Parameter, der die neuronale Antwort auf eine Stimulusabfolge

modulieren kann. In Einzelzelleableitungen am Affen reagierten Neurone unterschiedlich stark je nach Kombination aus Frequenz- und Zeitabstand zweier nacheinander präsentierter Töne (Brosch und Scheich 2008). Wurde derselbe Ton wiederholt, kam es zu einer Abschwächung der neuronalen Antwort. Wiesen die Töne dagegen einen Frequenzabstand von einer Oktave und einen zeitlichen Abstand von 100-329 ms auf, dann kam es zu einer Verstärkung der neuronalen Antwort des zweiten Tons. Eine schematische Darstellung der Auswirkung von Frequenz und zeitlichem Abstand auf Verstärkungs- und Adaptationsprozesse zeigt Abbildung 8.1.

Dieser Zusammenhang könnte eine mögliche Erklärung für die neuronale Verstärkung von Tonpaaren mit gleicher Frequenzrichtung in Studie 2 und 3 sein. Bei Paaren mit gleicher Frequenzrichtung kommt es am Ende des ersten Tons und am Anfang des zweiten Tons zu einem größeren Frequenzabstand innerhalb eines kurzen zeitlichen Abstands. Bei Paaren mit unterschiedlicher Frequenzrichtung besteht dagegen beim Übergang vom ersten zum zweiten Ton kein Frequenzunterschied. Zusätzlich kommt es bei Paaren mit gleicher Frequenzrichtung erst nach einem längeren zeitlichen Abstand zu einer Wiederholung der Frequenzen, während die Abstände, in denen identische Frequenzen präsentiert werden, bei Paaren mit unterschiedlichen Frequenzrichtungen kürzer sind. Diese Unterschiede sind schematisch in Abbildung 8.2 dargestellt. Damit ist zu erwarten, dass es bei unterschiedlichen Frequenzrichtungen eher zu einer Abnahme der neuronalen Antwort in Form von Adaptationseffekten kommt. Diese Abnahme der neuronalen Antwort bei unterschiedlichen FM-Tönen könnte die Erklärung für die dazu relativ stärkeren Antworten bei Wiederholung derselben Frequenzrichtung sein. Der Verstärkungseffekt wäre dann weniger durch einen Anstieg der neuronalen Reaktion infolge der Stimuluswiederholung, als durch unterschiedlich starke Adaptation in den beiden Bedingungen „gleiche“ und „unterschiedliche“ Frequenzrichtung zu erklären.

In Experiment 2 der zweiten Studie wurde getestet, wie Paare unmodulierter Töne im Vergleich zu frequenzmodulierten Tönen verarbeitet werden. In diesem Experiment wurden jedoch keine Unterschiede zwischen „gleichen“ und „unterschiedlichen“ Tonpaaren beobachtet. Ausgehend von den oben beschriebenen Ergebnissen von Brosch und Scheich (2008) wäre für die Kombination aus „unterschiedlichen“ unmodulierten Tönen (hoch/tief bzw. tief/hoch) ein Verstärkungseffekt zu erwarten gewesen. Dass dies hier nicht der Fall war, könnte auf zwei Faktoren zurückzuführen sein. Zum einen unterscheiden sich die in dieser Studie verwendeten unmodulierten Töne von den modulierten Tönen darin, dass diese über die gesamte Dauer des Stimulus konstant bleiben, während sich die Frequenzen der modulierten Töne stetig verändern. Damit liegen bei unmodulierten Tönen andere zeitliche Faktoren vor als bei den frequenzmodulierten Tönen. Zum anderen unterscheiden sich in diesem Experiment auch die „unterschiedlichen“ unmodulierten Paare nur minimal voneinander, da sie lediglich um eine von vier Komponenten voneinander abweichen. Diese Ähnlichkeit könnte eher zu Adaptationseffekten als zu einem Verstärkungseffekt aufgrund von Frequenzabständen geführt haben. Damit könnte eine Interaktion aus Frequenz- und Zeitabstand sowohl die Verstärkungseffekte bei „gleichen“ frequenzmodulierten Tönen als auch die Ergebnisse der unmodulierten Töne erklären.

Dieser Erklärungsansatz geht damit nicht von Verstärkungseffekten bei „gleichen“ im Gegensatz zu „unterschiedlichen“ Frequenzrichtungen aus, sondern von unterschiedlich starker Adaptation in den beiden Bedingungen, bedingt durch Unterschiede in den

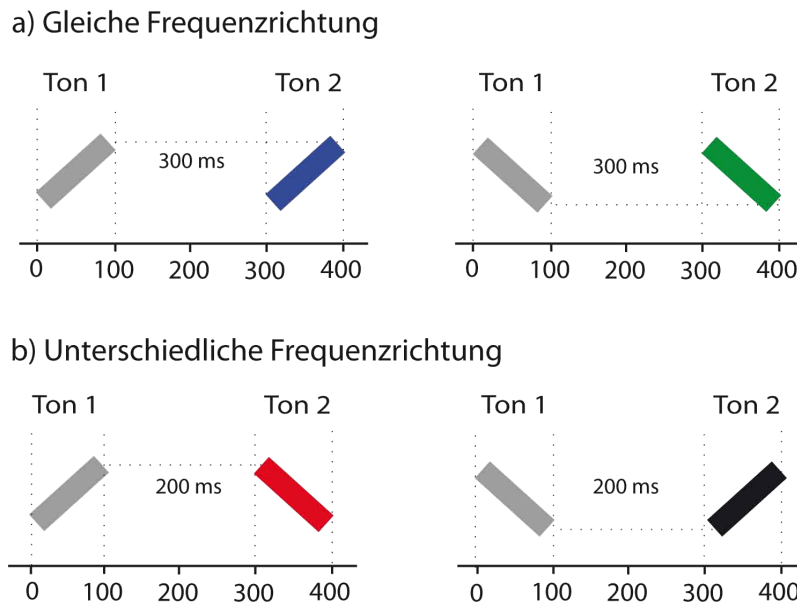


Abbildung 8.2: Schematische Darstellung zum Zeit- und Frequenzabstand der Stimuli in Studie 2.

zeitlichen Abständen, in denen sich die Frequenzen wiederholen.

Diese Erklärungshypothese ist jedoch nicht in der Lage, die Ergebnisse aus Studie 3 vollständig zu erklären. Betrachtet man die Antwort auf „gleiche“ und „unterschiedliche“ Frequenzrichtungen bei einem ISI von 100 ms (siehe Abbildung 7.5), dann fällt auf, dass die Antwort auf „gleiche“ Frequenzrichtungen auch dann stärker ausgeprägt ist als die Antwort auf den ersten Ton, wenn sie um den Einfluss des ersten Tons bereinigt wurde.¹ Damit kann die stärkere Antwort auf den zweiten Ton nicht allein durch unterschiedlich starke Adaptation erklärt werden. Es muss also davon ausgegangen werden, dass die stärkere Antwort auf „gleiche“ Frequenzrichtungen durch einen anderen beziehungsweise durch einen parallel ablaufenden Prozess verursacht wurde. Die in Studie 3 beschriebene Verstärkung der neuronalen Antwort bei kurzen ISIs sowie die sukzessive Abnahme dieses Effekts bei zunehmender Länge des ISIs stimmt gut mit den Ergebnissen aus Studien mit Reintönen überein. Loveless u. a. (1989) variierten in MEG-Experimenten systematisch das Inter-Stimulus-Intervall zwischen zwei Reintönen und untersuchten dessen Einfluss auf die neuromagnetischen Antworten und deren Topographien. Dabei wurde deutlich, dass sich die Topographie der Antwort auf einen einzelnen Ton im Vergleich zu einem Ton, dem ein Ton in einem Abstand von 100-200 ms vorausging, stark voneinander unterschied.

Loveless und Kollegen nahmen zunächst an, dass die größere N1m-Amplitude infol-

¹ Bereinigt bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Antwort auf den ersten Ton aus der Antwort auf den zweiten Ton heraus gerechnet wurde. Dazu wurden die Einzeltöne von den jeweiligen Bedingungen subtrahiert. Beispielsweise wurde von der Bedingung abfallend/ansteigend, der als Einzelton dargebotene abfallende Ton subtrahiert. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, dass in der Antwort auf den zweiten Ton keine vom ersten Ton ausgelöste Antwort enthalten ist, die dadurch ein stärkeres Signal ausgelöst hätte.

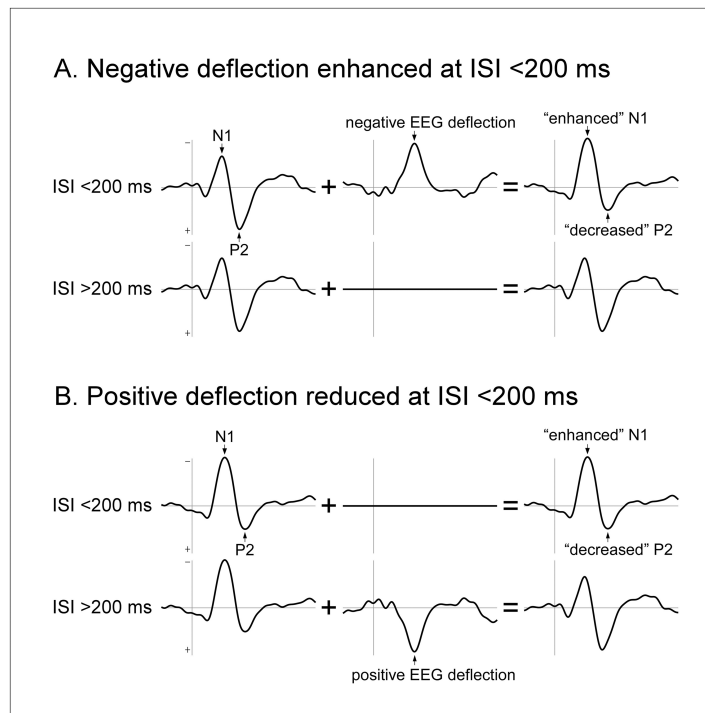


Abbildung 8.3: Hypothese zur Erklärung des N1-Anstiegs und der P2-Reduktion (Wang u. a. 2008).

ge eines zweiten Tons auf eine stärkere neuronale Antwort zurückzuführen sei. Diese Sichtweise revidierten sie jedoch in einer Replikation ihrer Studie von 1989 (Loveless und Hari 1993). Ein Vergleich der topographischen Verteilung der neuronalen Aktivität ergab klare Unterschiede in der Antwort auf den ersten im Vergleich zur stärkeren Antwort auf den zweiten Ton. Danach löste der erste Ton eines Paares eine frühere eher posterior gelegene N1m-Komponente aus, während der zweite Ton eine stärkere N1m-Komponente erzeugte, die jedoch eher anterior gelegen war und etwas später auftrat. Eine Quellenanalyse zeigte, dass die N1m-Komponente des zweiten Tons bei einem kurzen Abstand zum vorhergehenden Ton auf zwei separate Quellen zurückzuführen ist. Während die N1m-Amplitude des ersten Tons durch nur eine einzige Quelle modelliert werden kann, nahm die Güte des Quellenmodells für den zweiten Ton stark ab. Bei einem SOA von 230 ms zwischen den beiden Tönen reichte eine Quelle zur Erklärung der gemessenen Daten nicht mehr aus. Wurden die Töne dagegen mit einem SOA von 500 ms präsentiert, konnte das durch den zweiten Ton evozierte magnetische Feld mit einer einzigen Quelle erklärt werden, genau wie das durch den ersten Ton ausgelöste Feld. Die Autoren schlossen daraus, dass diese Antwortmuster das Ergebnis der zeitlichen Überlappung der posterioren N1m und der anterioren N1m-Komponente sind, der Verstärkungseffekt jedoch durch die Veränderung der anterioren Komponente bei kurzen zeitlichen Abständen zustande kommt.

Die beiden auf diese Weise differenzierten N1m-Komponenten scheinen aber nicht nur unterschiedliche Quellen zu haben, sondern auch unterschiedliche Funktionen und Eigenschaften aufzuweisen. Nach einer von Loveless aufgestellten Hypothese ist die posteriore

N1m-Komponente eher sensibel für die klassische Adaptation auf einen sich wiederholenden Reiz, während die anteriore N1m-Komponente eher mit Gedächtnisprozessen im Sinne eines auditorischen sensorischen Gedächtnisses in Zusammenhang gebracht wurde (Loveless u. a. 1996). Es wurde also angenommen, dass beide Komponenten in unterschiedlicher Weise von zeitlichen Parametern wie dem Inter-Trial-Intervall oder dem Inter-Stimulus-Intervall sowie von der Ähnlichkeit der beiden präsentierten Reize beeinflusst werden.

Eine Weiterführung dieser Erklärung für die Entstehung des N1-Verstärkungseffekts stammt von Wang u. a. (2008). Neben einer N1-Erhöhung wurde auch eine P2-Erniedrigung bei kurzem zeitlichen Abstand zwischen den Reizen beobachtet. Damit ist die Annahme, dass es bei kurzen ISIs zu einer verstärkten Antwort der Generatoren der N1 kommt, nicht mehr ausreichend, da diese die Reduktion der P2 nicht erklären kann. Daher nahmen die Autoren als Erklärung für die parallele Beeinflussung der beiden Komponenten die Existenz einer dritten Komponente an, die die beiden anderen Komponenten zeitlich überlagert. Diese Komponente könnte aus einer negativen Deflektion bestehen, die bei kurzen Inter-Stimulus-Intervallen verstärkt wird und auf diese Weise zu einer N1-Erhöhung sowie gleichzeitig zu einer P2-Reduktion führt. Die andere Möglichkeit besteht darin, dass es sich bei der dritten Komponente um eine positive Deflektion handelt, die bei kurzen Intervallen reduziert wird und auf diese Weise zu einer N1-Verstärkung und einer reduzierten P2 führt. Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 8.3 dargestellt. Der beobachtete Verstärkungseffekt wäre damit nicht durch eine stärkere N1-Antwort, sondern durch eine weitere Komponente, die die N1-Antwort zum Teil überlagert, zustande gekommen.

Den Erklärungsmodellen für neuronale Verstärkung von Loveless u. a. (1989) und Wang u. a. (2008) ist gemeinsam, dass sie von einem zeitlichen Bereich ausgehen, über den auditorische Informationen integriert werden. Diese Annahmen weisen starke Ähnlichkeiten mit den von Brosch und Scheich (2008) postulierten auf. Anhand der Ergebnisse aus Zwei-Ton-Studien wird angenommen, dass es einen zeitlichen Bereich gibt, innerhalb dessen auditorische Reize gespeichert und aufrechterhalten werden. Fallen zwei Reize in diesen Zeitbereich zusammen, kommt es zu einer Summierung der Gedächtnisrepräsentation des ersten Stimulus und der Repräsentation des zweiten Stimulus und auf diese Weise zu dem beobachteten Verstärkungseffekt. Perzeptuell führt diese Integration dazu, dass die beiden Reize als zusammengehörig wahrgenommen werden. Dabei wird vermutet, dass eine zeitliche Integration eintreffender Reize essentiell für die Gruppierung von auditorischen Informationen ist. Der von Loveless gefundene Zeitraum, innerhalb dessen zwei eintreffende Reize integriert werden, konnte vielfach repliziert werden. So fanden Näätänen u. a. (1993) einen zeitlichen Integrationsbereich von 100 bis 200 ms, Yabe u. a. (2001) ein Integrationsfenster von 160 bis 170 ms und Winkler u. a. (1998) von 200 ms.

Ein solches Integrationsfenster wird auch bei der Verarbeitung von Sprache angenommen. Die zeitliche Integration aufeinanderfolgender Reize wird im Sinne eines „chunking“ Prozesses betrachtet. Bei der Verarbeitung sprachlichen Materials werden Informationen über verschiedene Zeitskalen integriert, die mit sinnhaften Teilen eines Wortes also beispielsweise mit der Länge eines Phonems oder der Länge einer Silbe übereinstimmen. Poeppel (2003) nimmt an, dass für die Verarbeitung von Sprache Informationen über zwei Zeitskalen integriert werden. Über einen Zeitbereich von 20 bis 80 ms werden

eher segmentale und subsegmentale Hinweisreize sowie deren zeitliche Abfolge verarbeitet, während die Integration über einen Zeitbereich von 150-300 ms zur Verarbeitung größerer sprachlicher Einheiten wie Silben befähigt². Über diese Zeitbereiche wird danach die physikalische Energie der auditorischen Signale summiert und zusammengefasst. Die von Poeppel (2003) angenommenen Zeitfenster stimmen gut mit den hier beschriebenen ISIs überein, bei denen eine Verstärkung des Signals auf den zweiten Ton auftrat. Zusammen mit den Ergebnissen der dritten Studie lässt sich erkennen, dass FM-Töne mit „gleicher“ Frequenzrichtung, die innerhalb eines Zeitfensters von insgesamt 300 bis 400 ms präsentiert werden, eine stärkere neuronale Antwort auslösen. Sind die zwei FM-Töne durch ein Intervall von 300 ms oder länger getrennt, dann findet keine Verstärkung des Signals mehr statt. Weiterhin wurde die Integration über das kurze Fenster von 20-80 ms der linken und die Verarbeitung über das längere Fenster von 250-300 ms in stärkerem Maße der rechten Hemisphäre zugeschrieben (Poeppel 2003; Poeppel, Idsardi und Wassenhove 2008). Diese Hemisphärenasymmetrie zeigt sich auch in den Daten der hier durchgeführten Studien. Über der rechten Hemisphäre lassen sich für FM-Tonpaare innerhalb eines Intervalls von 100 bis 200 ms stärkere Signale feststellen als über der linken Hemisphäre.

Hinweise für die Bedeutung der zeitlichen Abstände eintreffender sprachlicher Informationen stammen auch aus Tierstudien. An einer Untersuchung mit Mäusen zeigte sich, dass Muttertiere nur dann auf die Rufe ihrer Jungen reagieren, wenn deren Rufe in einem Abstand von 100 bis 400 ms liegen. Wurde das zeitliche Intervall verlängert, hatten die Rufe keine Verhaltensrelevanz mehr für die Mutter (Gaub und Ehret 2005). Die Autoren interpretieren dieses Zeitintervall als kritisch für die Gruppierung von einzelnen Elementen zu einer bedeutungsvollen auditorischen Gestalt.

In der menschlichen Sprache existieren ebenfalls relativ stabile zeitliche Parameter. Beispielsweise beträgt in der englischen Sprache die Dauer der meisten vorkommenden Silben und des zeitlichen Intervalls bis zum Beginn einer weiteren Silbe zwischen 150 und 400 ms. Diese Werte stimmen sowohl mit den verhaltensrelevanten zeitlichen Abständen in der Studie von Gaub (2005) als auch mit den zeitlichen Parametern in Studie 3 überein, in der eine Verstärkung der neuronalen Antwort auftrat.

Eine interessante Fragestellung in diesem Zusammenhang wäre, ob es auch für zeitlich größere Abschnitte wie beispielsweise für Silben ebenfalls ein solches Integrationsfenster gibt. Dabei wäre anzunehmen, dass sich dieses Intervall mit FM-Tönen testen lässt, die in ihrer Länge mit den in der jeweiligen Sprache der Probanden vorkommenden Silben übereinstimmen.

8.2 Unterschiedliche linguistische Salienz der verschiedenen FM-Töne?

Geht man von einem zeitlichen Integrationsfenster aus, innerhalb dessen die gesamte physikalische Energie der eintreffenden Reize summiert wird, dann dürften sich die neuronalen Antworten auf „gleiche“ und „unterschiedliche“ Frequenzrichtungen nicht

² Unter einem Segment versteht man in der Linguistik einen zeitlichen Abschnitt in der Sprache wie beispielsweise ein Phon oder einen Laut.

voneinander unterscheiden. Jedes der präsentierten FM-Tonpaare besteht aus einem FM-Ton, der entweder zwei Mal in derselben oder in unterschiedlicher Richtung abgepielt wurde. Die Unterschiede zwischen den Bedingungen können durch die Annahme eines Integrationsfensters allein nicht erklärt werden.

Ein anderer Erklärungsansatz für die stärkere Antwort bei Wiederholung derselben Frequenzrichtung könnte eine größere Verhaltensrelevanz dieser Bedingung sein. Belege dafür, dass der Frequenzverlauf essentiell für die Bedeutung einer Äußerung ist, stammen sowohl aus Tierstudien als auch aus Studien am Menschen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass ansteigende Frequenzen am Ende eines Satzes auf eine Frage hindeuten und aus diesem Grunde mehr Aufmerksamkeit erregen als abfallende Frequenzen, die auf eine Aussage hindeuten würden. In einer Studie zur Untersuchung des Spracherwerbs bei Kindern wurde die Auswirkung von Betonung, also von stark ausgeprägten Frequenzmodulationen, auf die Aufmerksamkeit des Kindes untersucht (Sullivan und Horowitz 1983). Dabei wurde getestet, ob die Kinder eine ansteigende oder eine abfallende Frequenzrichtung bevorzugen. Diese Frage wurde an zwei Monate alten Säuglingen mit Hilfe eines auditorischen Kontroll-Präferenz-Paradigmas untersucht. Den Kindern wurden dazu Paare von frequenzmodulierten Tönen präsentiert, die entweder ansteigend oder abfallend waren. Die Präsentation der Stimuli konnte von den Kindern während des Experiments über die Fixierung eines visuellen Reizes beeinflusst werden. Je nachdem, welchen von zwei simultan präsentierten visuellen Reizen das Kind fixierte, wurde der ansteigende beziehungsweise der abfallende FM-Ton präsentiert. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben eine Präferenz der untersuchten Kinder für Töne, die in ihrer Frequenz ansteigen. Die Säuglinge richteten ihre Aufmerksamkeit signifikant länger auf in ihrer Frequenz ansteigende Töne.

Ein Vergleich der Bedingungen ansteigend/ansteigend und abfallend/ansteigend mit den Bedingungen abfallend/abfallend und ansteigend/abfallend in Studie 2 und in Studie 3 zeigte bei ISIs zwischen 100 und 200 ms eine signifikant stärkere Antwort auf ansteigende im Gegensatz zu abfallenden Frequenzen. Dieser Unterschied könnte die oben beschriebene Präferenz für ansteigende FM-Töne repräsentieren.

8.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die drei in dieser Arbeit beschriebenen Studien dienten der Untersuchung der Verarbeitung frequenzmodulierter Töne beim Menschen. Ziel war es, Wiederholungseffekte für die Richtung einer Frequenzmodulation zu untersuchen und auf diese Weise einen Beitrag zum Verständnis der Verarbeitung dieser wichtigen Reizklasse leisten zu können. Die in den drei Studien gefundenen Ergebnisse waren unerwartet und bieten Stoff für eine weitreichende Diskussion der zugrunde liegenden Prozesse und Mechanismen. Trotz unterschiedlicher Erklärungsebenen, einer Erklärung auf Grundlage von Adaptationsprozessen sowie einer Diskussion der linguistischen Bedeutung der Stimuluskombinationen, bleibt die Erkenntnis, dass die beschriebenen Effekte sowohl von dem Frequenz- als auch von dem Zeitabstand der Stimuli abhängen.

Auch wenn eine abschließende Erklärung für das Zustandekommen des in dieser Arbeit beschriebenen Effekts aus den vorliegenden Daten nicht möglich ist, so zeigen die Ergebnisse der Studien doch, dass die N1m-Amplitude nicht nur Informationen über den

präsentierten Stimulus enthält, sondern auch Informationen über den Rahmen, in dem ein Reiz auftritt. Vor allem die Ergebnisse aus Studie 3 legen nahe, dass die Amplitude der N1m sowie spätere Antworten bis 300 ms nach Stimuluspräsentation unter anderem die Länge des Inter-Stimulus-Intervalls repräsentieren. Bei der Anwendung von Adaptationsparadigmen zur Untersuchung der Verarbeitung von Frequenzmodulationen ist daher zu bedenken, dass sich, anders als bei nicht modulierten Tönen, durch die Interaktion aus zeitlichen Abständen und Frequenzabständen zwischen den Stimuli andere Antwortmuster ergeben als bei unmodulierten Tönen zu erwarten ist.

Um detailliertere Informationen über die Natur des hier beschriebenen Effekts zu erhalten, sollten in anknüpfenden Experimenten weitere zeitliche Abstände untersucht werden. Da sich bei einem ISI von 400 bis 600 ms in Studie 3 nur leichte späte Verstärkungseffekte gezeigt haben, wäre es aufschlussreich zu prüfen, ob sich bei ISIs > 600 ms eine Adaptation nachweisen lässt. Zu untersuchen wären außerdem Wiederholungseffekte bei zeitlichen Abständen von weniger als 100 ms. Die systematische Untersuchung variierender Zeitintervalle würde es ermöglichen, weiterführende Hypothesen über das Zustandekommen des Effekts aufstellen zu können.

Um weiter die Funktion des Verstärkungseffekts zu untersuchen, wären zusätzliche Verhaltensdaten als Ergänzung der neuromagnetischen Daten wünschenswert. Denkbar wäre zum Beispiel die Studie von Zwislocki, Pirodda und Rubin (1959) zu replizieren. In dieser Untersuchung wurde festgestellt, dass ein unterschwelliger auditorischer Reiz bei mehrfacher Wiederholung in kurzen Abständen die Wahrnehmungsschwelle überschreitet. Durch eine Erfassung der neuronalen Aktivität in diesem Paradigma wäre zu prüfen, ob diesem Wahrnehmungsphänomen tatsächlich neuronale Verstärkung zugrunde liegt.

Eine interessante Fragestellung für zukünftige Forschungsprojekte wäre außerdem eine Untersuchung von Wiederholungseffekten in Abhängigkeit weiterer Parameter wie beispielsweise der Modulationsgeschwindigkeit oder der Stimuluslänge. Dabei wäre besonders interessant, ob sich eine Verbindung zu sprachspezifischen Abständen und Modulationsgeschwindigkeiten finden lässt. Eine Frage dabei wäre, ob sich bei sprachlichen Reizen wie zum Beispiel Silben-Paaren ebenfalls ein Intervall identifizieren lässt, innerhalb dessen die Antwort auf eine Reizwiederholung verstärkt wird. Dieser Frage könnte mit dem Vergleich der Effekte bei Probanden unterschiedlicher Muttersprache, die sich in ihren zeitlichen Parametern zum Beispiel mittlerer Silbenlänge oder Silbenabstand stark voneinander unterscheiden, nachgegangen werden.

Literatur

- Adelson, EH and JA Movshon (1982). “Phenomenal coherence of moving visual patterns.” In: *Nature* 300 (5892), 523–5.
- Adler, G and J Adler (1989). “Influence of stimulus intensity on AEP components in the 80- to 200-millisecond latency range.” In: *Audiology* 28 (6), 316–24.
- Allison, T, A Puce, and G McCarthy (2000). “Social perception from visual cues: role of the STS region.” In: *Trends Cogn Sci* 4 (7), 267–78.
- Altmann, CF, O Doehrmann, and J Kaiser (2007). “Selectivity for animal vocalizations in the human auditory cortex.” In: *Cereb Cortex* 17 (11), 2601–8.
- Altmann, CF, H Nakata, Y Noguchi, K Inui, M Hoshiyama, Y Kaneoke, and R Kakigi (2008). “Temporal dynamics of adaptation to natural sounds in the human auditory cortex.” In: *Cereb Cortex* 18 (6), 1350–60.
- Altmann, CF, C Gomes de Oliveira Junior, L Heinemann, and J Kaiser (2010). “Processing of spectral and amplitude envelope of animal vocalizations in the human auditory cortex.” In: *Neuropsychologia* 48 (10), 2824–32.
- Amitay, S, M Ahissar, and I Nelken (2002). “Auditory processing deficits in reading disabled adults.” In: *J Assoc Res Otolaryngol* 3 (3), 302–20.
- Atencio, CA, DT Blake, F Strata, SW Cheung, MM Merzenich, and CE Schreiner (2007). “Frequency-modulation encoding in the primary auditory cortex of the awake owl monkey.” In: *J Neurophysiol* 98 (4), 2182–95.
- Banse, R and KR Scherer (1996). “Acoustic profiles in vocal emotion expression.” In: *J Pers Soc Psychol* 70 (3), 614–36.
- Baumgart, F, B Gaschler-Markefski, MG Woldorff, HJ Heinze, and H Scheich (1999). “A movement-sensitive area in auditory cortex.” In: *Nature* 400 (6746), 724–6.
- Behne, N, H Scheich, and A Brechmann (2005). “Contralateral White Noise Selectively Changes Right Human Auditory Cortex Activity Caused by a FM-Direction Task.” In: *J Neurophysiol* 93 (1), 414–23.
- Bekesy, G von (1960). *Experiments in Hearing*. New York, NY: McGraw-Hill.
- Belin, P and RJ Zatorre (2000). “‘What’, ‘where’ and ‘how’ in auditory cortex.” In: *Nat Neurosci* 3 (10), 965–6.
- Belin, P, M Zilbovicius, S Crozier, L Thivard, A Fontaine, MC Masure, and Y Samson (1998). “Lateralization of speech and auditory temporal processing.” In: *J Cogn Neurosci* 10 (4), 536–40.
- Bilecen, D, K Scheffler, N Schmid, K Tschopp, and J Seelig (1998). “Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-fMRI.” In: *Hear Res* 126 (1-2), 19–27.
- Blaser, E, T Papatomas, and Z Vidnyánszky (2005). “Binding of motion and colour is early and automatic.” In: *Eur J Neurosci* 21 (7), 2040–4.

- Braak, H (1978). “On magnopyramidal temporal fields in the human brain - probable morphological counter parts of Wernicke’s sensory speech region.” In: *Anat Embryol (Berl)* 152 (2), 141–69.
- Brechmann, A, F Baumgart, and H Scheich (2002). “Sound-level-dependent representation of frequency modulations in human auditory cortex: a low-noise fMRI study.” In: *J Neurophysiol* 87 (1), 423–33.
- Brechmann, A and H Scheich (2005). “Hemispheric shifts of sound representation in auditory cortex with conceptual listening.” In: *Cereb Cortex* 15 (5), 578–87.
- Brimijoin, WO and WE O’Neill (2005). “On the prediction of sweep rate and directional selectivity for FM sounds from two-tone interactions in the inferior colliculus.” In: *Hear Res* 210 (1-2), 63–79.
- Brodmann, K (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.
- Brosch, M, A Schulz, and H Scheich (1999). “Processing of sound sequences in macaque auditory cortex: response enhancement.” In: *J Neurophysiol* 82 (3), 1542–59.
- Brosch, M and H Scheich (2008). “Tone-sequence analysis in the auditory cortex of awake macaque monkeys.” In: *Exp Brain Res* 184 (3), 349–61.
- Buchsbaum, M (1976). “Self-regulation of stimulus intensity: augmenting/reducing and the average evoked response.” In: *Consciousness and Self-Regulation Advances in Research*. Ed. by GE Schwartz and D Shapiro. Vol. 1. New York: Plenum Press, 101–35.
- Budd, TW and PT Michie (1994). “Facilitation of the N1 peak of the auditory ERP at short stimulus intervals.” In: *Neuroreport* 5 (18), 2513–6.
- Budd, TW, RJ Barry, E Gordon, C Rennie, and PT Michie (1998). “Decrement of the N1 auditory event-related potential with stimulus repetition: habituation vs. refractoriness.” In: *Int J Psychophysiol* 31 (1), 51–68.
- Celesia, GG (1976). “Organization of auditory cortical areas in man.” In: *Brain* 99 (3), 403–14.
- Clementz, BA, JR Dzau, LD Blumenfeld, S Matthews, and J Kissler (2003). “Ear of stimulation determines schizophrenia-normal brain activity differences in an auditory paired-stimuli paradigm.” In: *Eur J Neurosci* 18 (10), 2853–8.
- Clifford, CWG (2002). “Perceptual adaptation: motion parallels orientation.” In: *Trends Cogn Sci* 6 (3), 136–43.
- Cohen, D (1972). “Magnetoencephalography: detection of the brain’s electrical activity with a superconducting magnetometer.” In: *Science* 175 (22), 664–6.
- Czigler, I, I Winkler, L Pató, A Várnagy, J Weisz, and L Balázs (2006). “Visual temporal window of integration as revealed by the visual mismatch negativity event-related potential to stimulus omissions.” In: *Brain Res* 1104 (1), 129–40.
- Davis, H, T Mast, N Yoshie, and S Zerlin (1966). “The slow response of the human cortex to auditory stimuli: recovery process.” In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 21 (2), 105–13.
- Doehrmann, O, S Weigelt, CF Altmann, J Kaiser, and MJ Naumer (2010). “Audiovisual functional magnetic resonance imaging adaptation reveals multisensory integration effects in object-related sensory cortices.” In: *J Neurosci* 30 (9), 3370–9.

- Donchin, E (1966). “A multivariate approach to the analysis of average evoked potentials.” In: *IEEE Trans Biomed Eng* 13 (3), 131–9.
- Drullman, R, JM Festen, and R Plomp (1994). “Effect of reducing slow temporal modulations on speech reception.” In: *J Acoust Soc Am* 95 (5), 2670–80.
- Efron, B and RJ Tibshirani (1994). *An Introduction to the Bootstrap*. Boca Raton, FL, London, New York, NY, and Washington, D.C.: Chapman/Hall/CRC.
- Eifuku, S, WC De Souza, R Tamura, H Nishijo, and T Ono (2004). “Neuronal correlates of face identification in the monkey anterior temporal cortical areas.” In: *J Neurophysiol* 91 (1), 358–71.
- Ferster, D and KD Miller (2000). “Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex.” In: *Annu Rev Neurosci* 23, 441–71.
- Fischer, C, D Morlet, and M Giard (2000). “Mismatch negativity and N100 in comatose patients.” In: *Audiol Neurootol* 5 (3-4), 192–7.
- Fischer, C, D Morlet, P Bouchet, J Luaute, C Jourdan, and F Salord (1999). “Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients.” In: *Clin Neurophysiol* 110 (9), 1601–10.
- Formisano, E, DS Kim, F Di Salle, PF van de Moortele, K Ugurbil, and R Goebel (2003). “Mirror-symmetric tonotopic maps in human primary auditory cortex.” In: *Neuron* 40 (4), 859–69.
- Friederici, AD and K Alter (2004). “Lateralization of auditory language functions: a dynamic dual pathway model.” In: *Brain Lang* 89 (2), 267–76.
- Gaese, BH and J Ostwald (1995). “Temporal coding of amplitude and frequency modulation in the rat auditory cortex.” In: *Eur J Neurosci* 7 (3), 438–50.
- Gaese, BH, I King, C Felsheim, J Ostwald, and W von der Behrens (2006). “Discrimination of direction in fast frequency-modulated tones by rats.” In: *J Assoc Res Otolaryngol* 7 (1), 48–58.
- Galaburda, A and F Sanides (1980). “Cytoarchitectonic organization of the human auditory cortex.” In: *J Comp Neurol* 190 (3), 597–610.
- Gardner, EP and JH Martin (2000). “Coding of Sensory Information.” In: *Principles of Neural Science*. Ed. by ER Kandel, JH Schwarz, and TM Jessel. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 411–29.
- Gardner, RB and JP Wilson (1979). “Evidence for direction-specific channels in the processing of frequency modulation.” In: *J Acoust Soc Am* 66 (3), 704–9.
- Gaub, S and G Ehret (2005). “Grouping in auditory temporal perception and vocal production is mutually adapted: the case of wriggling calls of mice.” In: *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 191 (12), 1131–5.
- Gauthier, I, P Skudlarski, JC Gore, and AW Anderson (2000). “Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition.” In: *Nat Neurosci* 3 (2), 191–7.
- Giraud, AL, C Lorenzi, J Ashburner, J Wable, I Johnsrude, R Frackowiak, and A Kleinschmidt (2000). “Representation of the temporal envelope of sounds in the human brain.” In: *J Neurophysiol* 84 (3), 1588–98.
- Godey, B, CA Atencio, BH Bonham, CE Schreiner, and SW Cheung (2005). “Functional organization of squirrel monkey primary auditory cortex: responses to frequency-modulation sweeps.” In: *J Neurophysiol* 94 (2), 1299–311.

- Golob, EJ and A Starr (2004). “Visual encoding differentially affects auditory event-related potentials during working memory retrieval.” In: *Psychophysiology* 41 (2), 186–92.
- Goodin, DS and MJ Aminoff (1986). “Electrophysiological differences between subtypes of dementia.” In: *Brain* 109 (6), 1103–13.
- Gordon, HW (1978). “Left hemisphere dominance for rhythmic elements in dichotically-presented melodies.” In: *Cortex* 14 (1), 58–70.
- Gordon, M and D Poeppel (2002). “Inequality in identification of direction of frequency change (up vs. down) for rapid frequency modulated sweeps.” In: *J Acoust Soc Am* 3 (1), 29–34.
- Griffiths, TD, A Rees, C Witton, PM Cross, RA Shakir, and GG Green (1997). “Spatial and temporal auditory processing deficits following right hemisphere infarction. A psychophysical study.” In: *Brain* 120 (5), 785–94.
- Grill-Spector, K, T Kushnir, S Edelman, G Avidan, Y Itzchak, and R Malach (1999). “Differential processing of objects under various viewing conditions in the human lateral occipital complex.” In: *Neuron* 24 (1), 187–203.
- Hackett, TA, TM Preuss, and JH Kaas (2001). “Architectonic identification of the core region in auditory cortex of macaques, chimpanzees, and humans.” In: *J Comp Neurol* 441 (3), 197–222.
- Hackett, TA, I Stepniewska, and JH Kaas (1998). “Subdivisions of auditory cortex and ipsilateral cortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys.” In: *J Comp Neurol* 394 (4), 475–95.
- Hajek, M, R Huonker, C Boehle, HP Volz, H Nowak, and H Sauer (1997). “Abnormalities of auditory evoked magnetic fields and structural changes in the left hemisphere of male schizophrenics—a magnetoencephalographic-magnetic resonance imaging study.” In: *Biol Psychiatry* 42 (7), 609–16.
- Hall, DA, HC Hart, and IS Johnsrude (2003). “Relationships between human auditory cortical structure and function.” In: *Audiol Neurootol* 8 (1), 1–18.
- Hall, DA, IS Johnsrude, MP Haggard, AR Palmer, MA Akeroyd, and AQ Summerfield (2002). “Spectral and temporal processing in human auditory cortex.” In: *Cereb Cortex* 12 (2), 140–9.
- Hämäläinen, M, R Hari, RJ Ilmoniemi, J Knuutila, and OV Lounasmaa (1993). “Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain.” In: *Rev Mod Phys* 65 (2), 413–97.
- Hart, HC, AR Palmer, and DA Hall (2002). “Heschl’s gyrus is more sensitive to tone level than non-primary auditory cortex.” In: *Hear Res* 171 (1-2), 177–90.
- (2003). “Amplitude and frequency-modulated stimuli activate common regions of human auditory cortex.” In: *Cereb Cortex* 13 (7), 773–81.
- Haxby, JV, EA Hoffman, and MI Gobbini (2000). “The distributed human neural system for face perception.” In: *Trends Cogn Sci* 4 (6), 223–33.
- Heil, P, G Langner, and H Scheich (1992). “Processing of frequency-modulated stimuli in the chick auditory cortex analogue: evidence for topographic representations and possible mechanisms of rate and directional sensitivity.” In: *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 171 (5), 583–600.

- Heinemann, LV, B Rahm, J Kaiser, BH Gaese, and CF Altmann (2010). “Repetition enhancement for frequency-modulated but not unmodulated sounds: A human MEG study.” In: *PLoS One*, In Press.
- Hillyard, SA, RF Hink, VL Schwent, and TW Picton (1973). “Electrical signs of selective attention in the human brain.” In: *Science* 182 (108), 177–80.
- Horváth, J, I Czigler, I Winkler, and WA Teder-Sälejärvi (2007). “The temporal window of integration in elderly and young adults.” In: *Neurobiol Aging* 28 (6), 964–75.
- Hubel, DH and TN Wiesel (1965). “Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint.” In: *J Neurophysiol* 28 (6), 1041–59.
- Irwin, RJ and JJ Zwislocki (1971). “Loudness effects in pairs of tone bursts.” In: *Perception and Psychophysics* 10, 189–92.
- Johnsrude, IS, VB Penhune, and RJ Zatorre (2000). “Functional specificity in the right human auditory cortex for perceiving pitch direction.” In: *Brain* 123 (1), 155–63.
- Johnsrude, IS, RJ Zatorre, BA Milner, and AC Evans (1997). “Left-hemisphere specialization for the processing of acoustic transients.” In: *Neuroreport* 8 (7), 1761–5.
- Kaltwasser, MT (1990). “Acoustic signaling in the black rat (*Rattus rattus*).” In: *J Comp Psychol* 104 (3), 227–32.
- Kandel, ER (2000). “Nerve Cells and Behavior.” In: *Principles of Neural Science*. Ed. by ER Kandel, JH Schwarz, and TM Jessel. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 19–35.
- Kandel, ER, JH Schwarz, and TM Jessel, eds. (2000). *Principles of Neural Science*. New York, NY.
- Kanwisher, N, J McDermott, and MM Chun (1997). “The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception.” In: *J Neurosci* 17 (11), 4302–11.
- King, AJ and AR Palmer (1985). “Integration of visual and auditory information in bimodal neurones in the guinea-pig superior colliculus.” In: *Exp Brain Res* 60 (3), 492–500.
- King, AJ and JHW Schnupp (2007). “The auditory cortex.” In: *Curr Biol* 17 (7), R236–9.
- König, R, C Sieluzycycki, C Simserides, P Heil, and H Scheich (2008). “Effects of the task of categorizing FM direction on auditory evoked magnetic fields in the human auditory cortex.” In: *Brain Res* 1220, 102–17.
- Krekelberg, B, GM Boynton, and RJA van Wezel (2006). “Adaptation: from single cells to BOLD signals.” In: *Trends Neurosci* 29 (5), 250–6.
- Krumbholz, K, M Schönwiesner, R Rübsamen, K Zilles, GR Fink, and DY von Cramon (2005). “Hierarchical processing of sound location and motion in the human brainstem and planum temporale.” In: *Eur J Neurosci* 21 (1), 230–8.
- Lehmann, D and W Skrandies (1980). “Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields.” In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 48 (6), 609–21.
- Liégeois-Chauvel, C, V Laguitton, JM Badier, D Schwartz, and P Chauvel (1995). “[Cortical mechanisms of auditive perception in man: contribution of cerebral potentials and evoked magnetic fields by auditive stimulations].” In: *Rev Neurol (Paris)* 151 (8-9), 495–504.

- Liégeois-Chauvel, C, K Giraud, JM Badier, P Marquis, and P Chauvel (2001). “Intracerebral evoked potentials in pitch perception reveal a functional asymmetry of the human auditory cortex.” In: *Ann N Y Acad Sci* 930, 117–32.
- Lindblom, BE and M Studdert-Kennedy (1967). “On the role of formant transitions in vowel recognition.” In: *J Acoust Soc Am* 42 (4), 830–43.
- Linnville, S, P Teale, D Scheunemann, and M Reite (1995). “Schizophrenia may alter neuromagnetic representations of attention.” In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7 (1), 92–5.
- Livingstone, M and D Hubel (1988). “Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception.” In: *Science* 240 (4853), 740–9.
- Lounasmaa, OV (1974). *Experimental Principles and Methods below 1K*. London: Academic.
- Loveless, N, R Hari, M Hämäläinen, and J Tiihonen (1989). “Evoked responses of human auditory cortex may be enhanced by preceding stimuli.” In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74 (3), 217–27.
- Loveless, N, S Levänen, V Jousmäki, M Sams, and R Hari (1996). “Temporal integration in auditory sensory memory: neuromagnetic evidence.” In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100 (3), 220–8.
- Loveless, NE and R Hari (1993). “Auditory evoked fields covary with perceptual grouping.” In: *Biol Psychol* 35 (1), 1–15.
- Luck, SJ and SA Hillyard (1994). “Spatial filtering during visual search: evidence from human electrophysiology.” In: *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 20 (5), 1000–14.
- Luo, H, A Boemio, M Gordon, and D Poeppel (2007). “The perception of FM sweeps by Chinese and English listeners.” In: *Hear Res* 224 (1-2), 75–83.
- Marler, P (2004). “Bird calls: their potential for behavioral neurobiology.” In: *Ann N Y Acad Sci* 1016, 31–44.
- Martin, JS and JF Jerger (2005). “Some effects of aging on central auditory processing.” In: *J Rehabil Res Dev* 42 (4 Suppl 2), 25–44.
- Mayo, JP and MA Sommer (2008). “Neuronal adaptation caused by sequential visual stimulation in the frontal eye field.” In: *J Neurophysiol* 100 (4), 1923–35.
- McRoberts, GW, M Studdert-Kennedy, and DP Shankweiler (1995). “The role of fundamental frequency in signaling linguistic stress and affect: evidence for a dissociation.” In: *Percept Psychophys* 57 (2), 159–74.
- Mendelson, JR and MS Cynader (1985). “Sensitivity of cat primary auditory cortex (AI) neurons to the direction and rate of frequency modulation.” In: *Brain Res* 327 (1-2), 331–5.
- Mendelson, JR and C Ricketts (2001). “Age-related temporal processing speed deterioration in auditory cortex.” In: *Hear Res* 158 (1-2), 84–94.
- Moody, DB, D Cole, LM Davidson, and WC Stebbins (1984). “Evidence for a reappraisal of the psychophysical selective adaptation paradigm.” In: *J Acoust Soc Am* 76 (4), 1076–9.
- Moody, DB, B May, DM Cole, and WC Stebbins (1986). “The role of frequency modulation in the perception of complex stimuli by primates.” In: *Exp Biol* 45 (3), 219–32.

- Morosan, P, J Rademacher, A Schleicher, K Amunts, T Schormann, and K Zilles (2001). “Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system.” In: *Neuroimage* 13 (4), 684–701.
- Movshon, JA (1986). “The Analysis of Moving Visual Patterns.” In: *Pattern Recognition Mechanisms*. Ed. by C Chagas, R Gattass, and C Gross. New York, NY: Springer, 148–63.
- Näätänen, R (2000). “Mismatch negativity (MMN): perspectives for application.” In: *Int J Psychophysiol* 37 (1), 3–10.
- Näätänen, R and C Escera (2000). “Mismatch negativity: clinical and other applications.” In: *Audiol Neurootol* 5 (3–4), 105–10.
- Näätänen, R and T Picton (1987). “The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure.” In: *Psychophysiology* 24 (4), 375–425.
- Näätänen, R, M Simpson, and NE Loveless (1982). “Stimulus deviance and evoked potentials.” In: *Biol Psychol* 14 (1-2), 53–98.
- Näätänen, R, W Teder, K Alho, and J Lavikainen (1992). “Auditory attention and selective input modulation: a topographical ERP study.” In: *Neuroreport* 3 (6), 493–6.
- Näätänen, R, D Jiang, J Lavikainen, K Reinikainen, and P Paavilainen (1993). “Event-related potentials reveal a memory trace for temporal features.” In: *Neuroreport* 5 (3), 310–2.
- Näätänen, R, P Paavilainen, T Rinne, and K Alho (2007). “The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review.” In: *Clin Neurophysiol* 118 (12), 2544–90.
- Newport, EL (1977). “Motherese: the speech of mothers to young children.” In: *Cognitive theory*. Ed. by NJ Castellan, DB Pisoni, and GR Potts. Vol. 2. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum, 177–217.
- Noguchi, Y, K Inui, and R Kakigi (2004). “Temporal dynamics of neural adaptation effect in the human visual ventral stream.” In: *J Neurosci* 24 (28), 6283–90.
- Novak, G, W Ritter, and HG Vaughan (1992). “Mismatch detection and the latency of temporal judgements.” In: *Psychophysiology* 29 (4), 398–411.
- Ohl, FW, H Schulze, H Scheich, and WJ Freeman (2000). “Spatial representation of frequency-modulated tones in gerbil auditory cortex revealed by epidural electrocorticography.” In: *J Physiol Paris* 94 (5-6), 549–54.
- Okamoto, H, H Stracke, R Draganova, and C Pantev (2009). “Hemispheric asymmetry of auditory evoked fields elicited by spectral versus temporal stimulus change.” In: *Cereb Cortex* 19 (10), 2290–7.
- Ostroff, JM, KL McDonald, BA Schneider, and C Alain (2003). “Aging and the processing of sound duration in human auditory cortex.” In: *Hear Res* 181 (1-2), 1–7.
- Pantev, C, O Bertrand, C Eulitz, C Verkindt, S Hampson, G Schuierer, and T Elbert (1995). “Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings.” In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94 (1), 26–40.

- Papageorgiou, C, GA Giannakakis, KS Nikita, D Anagnostopoulos, GN Papadimitriou, and A Rabavilas (2009). “Abnormal auditory ERP N100 in children with dyslexia: comparison with their control siblings.” In: *Behav Brain Funct* 5, 26.
- Pardo, PJ, JP Mäkelä, and M Sams (1999). “Hemispheric differences in processing tone frequency and amplitude modulations.” In: *Neuroreport* 10 (14), 3081–6.
- Phillips, DP, JR Mendelson, MS Cynader, and RM Douglas (1985). “Responses of single neurones in cat auditory cortex to time-varying stimuli: frequency-modulated tones of narrow excursion.” In: *Exp Brain Res* 58 (3), 443–54.
- Poeppl, D (2003). “The analysis of speech in different temporal integration windows: cerebral lateralization as ‘asymmetric sampling in time’.” In: *Speech Communication* 41 (1), 245–55.
- Poeppl, D, WJ Idsardi, and V van Wassenhove (2008). “Speech perception at the interface of neurobiology and linguistics.” In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363 (1493), 1071–86.
- Poeppl, D, A Guillemin, J Thompson, J Fritz, D Bavelier, and AR Braun (2004). “Auditory lexical decision, categorical perception, and FM direction discrimination differentially engage left and right auditory cortex.” In: *Neuropsychologia* 42 (2), 183–200.
- Rademacher, J, VS Caviness Jr, H Steinmetz, and AM Galaburda (1993). “Topographical variation of the human primary cortices: implications for neuroimaging, brain mapping, and neurobiology.” In: *Cereb Cortex* 3 (4), 313–29.
- Rademacher, J, P Morosan, A Schleicher, HJ Freund, and K Zilles (2001a). “Human primary auditory cortex in women and men.” In: *Neuroreport* 12 (8), 1561–5.
- Rademacher, J, P Morosan, T Schormann, A Schleicher, C Werner, HJ Freund, and K Zilles (2001b). “Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex.” In: *Neuroimage* 13 (4), 669–83.
- Rainer, G, SC Rao, and EK Miller (1999). “Prospective coding for objects in primate prefrontal cortex.” In: *J Neurosci* 19 (13), 5493–505.
- Rauschecker, JP (1998). “Parallel processing in the auditory cortex of primates.” In: *Audiol Neurootol* 3 (2-3), 86–103.
- Rauschecker, JP and SK Scott (2009). “Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing.” In: *Nat Neurosci* 12 (6), 718–24.
- Rhyänen, T, H Seppä, R Ilmoniemi, and J Knuutila (1989). “SQUID magnetometers for low-frequency applications.” In: *J Low Temp Phys* 76 (5-6), 287–386.
- Rivier, F and S Clarke (1997). “Cytochrome oxidase, acetylcholinesterase, and NADPH-diaphorase staining in human supratemporal and insular cortex: evidence for multiple auditory areas.” In: *Neuroimage* 6 (4), 288–304.
- Rybalko, N, D Suta, F Nwabueze-Ogbo, and J Syka (2006). “Effect of auditory cortex lesions on the discrimination of frequency-modulated tones in rats.” In: *Eur J Neurosci* 23 (6), 1614–22.
- Sanders, LD and D Poeppl (2007). “Local and global auditory processing: behavioral and ERP evidence.” In: *Neuropsychologia* 45 (6), 1172–86.
- Schwartz, J and P Tallal (1980). “Rate of acoustic change may underlie hemispheric specialization for speech perception.” In: *Science* 207 (4437), 1380–1.

- Shepard, RN (1964). “Circularity in judgments of relative pitch.” In: *J Acoust Soc Am* 36, 2346–53.
- Shinozaki, N, H Yabe, Y Sato, T Hiruma, T Sutoh, T Matsuoka, and S Kaneko (2003). “Spectrotemporal window of integration of auditory information in the human brain.” In: *Brain Res Cogn Brain Res* 17 (3), 563–71.
- Sinai, A and H Pratt (2003). “Semantic processing of unattended words and pseudowords in first and second language: an ERP study.” In: *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 14 (2), 177–90.
- Steinbrink, C, H Ackermann, T Lachmann, and A Riecker (2009). “Contribution of the anterior insula to temporal auditory processing deficits in developmental dyslexia.” In: *Hum Brain Mapp* 30 (8), 2401–11.
- Steinhauer, K, K Alter, and AD Friederici (1999). “Brain potentials indicate immediate use of prosodic cues in natural speech processing.” In: *Nat Neurosci* 2 (2), 191–6.
- Stern, D, S Speiker, and K MacKain (1982). “Intonation contours as signals in maternal speech to prelinguistic infants.” In: *Dev Psychol* 18, 727–35.
- Stevens, KN and DH Klatt (1974). “Role of formant transitions in the voiced-voiceless distinction for stops.” In: *J Acoust Soc Am* 55 (3), 653–9.
- Stone, JL, M Calderon-Arnulphi, KS Watson, K Patel, NS Mander, N Suss, J Fino, and JR Hughes (2009). “Brainstem auditory evoked potentials—a review and modified studies in healthy subjects.” In: *J Clin Neurophysiol* 26 (3), 167–75.
- Stoodley, CJ, PR Hill, JF Stein, and DVM Bishop (2006). “Auditory event-related potentials differ in dyslexics even when auditory psychophysical performance is normal.” In: *Brain Res* 1121 (1), 190–9.
- Sullivan, JW and FD Horowitz (1983). “The effects of intonation on infant attention: the role of the rising intonation contour.” In: *J Child Lang* 10 (3), 521–34.
- Sussman, E, R Wong, J Horváth, I Winkler, and W Wang (2007). “The development of the perceptual organization of sound by frequency separation in 5-11-year-old children.” In: *Hear Res* 225 (1-2), 117–27.
- Tallal, P, S Miller, and RH Fitch (1993). “Neurobiological basis of speech: a case for the preeminence of temporal processing.” In: *Ann N Y Acad Sci* 682, 27–47.
- Tallal, P, RE Stark, C Kallman, and D Mellits (1980). “Developmental dysphasia: relation between acoustic processing deficits and verbal processing.” In: *Neuropsychologia* 18 (3), 273–84.
- Tervaniemi, M, T Ilvonen, K Karma, K Alho, and R Näätänen (1997). “The musical brain: brain waves reveal the neurophysiological basis of musicality in human subjects.” In: *Neurosci Lett* 226 (1), 1–4.
- Thornton, ARD, M Harmer, and BA Lavoie (2007). “Selective attention increases the temporal precision of the auditory N100 event-related potential.” In: *Hear Res* 230 (1-2), 73–9.
- Tian, B and JP Rauschecker (2004). “Processing of frequency-modulated sounds in the lateral auditory belt cortex of the rhesus monkey.” In: *J Neurophysiol* 92 (5), 2993–3013.
- Tong, Y, RD Melara, and A Rao (2009). “P2 enhancement from auditory discrimination training is associated with improved reaction times.” In: *Brain Res* 1297, 80–8.

- Tootell, RB, NK Hadjikhani, W Vanduffel, AK Liu, JD Mendola, MI Sereno, and AM Dale (1998). “Functional analysis of primary visual cortex (V1) in humans.” In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (3), 811–7.
- Tremblay, KL and N Kraus (2002). “Auditory training induces asymmetrical changes in cortical neural activity.” In: *J Speech Lang Hear Res* 45 (3), 564–72.
- Wakefield, GH and NF Viemeister (1984). “Selective adaptation to linear frequency-modulated sweeps: evidence for direction-specific FM channels?” In: *J Acoust Soc Am* 75 (5), 1588–92.
- Walker, KMM, SE Hall, RM Klein, and DP Phillips (2006). “Development of perceptual correlates of reading performance.” In: *Brain Res* 1124 (1), 126–41.
- Wallace, MN, PW Johnston, and AR Palmer (2002). “Histochemical identification of cortical areas in the auditory region of the human brain.” In: *Exp Brain Res* 143 (4), 499–508.
- Wang, AL, A Mouraux, M Liang, and GD Iannetti (2008). “The enhancement of the N1 wave elicited by sensory stimuli presented at very short inter-stimulus intervals is a general feature across sensory systems.” In: *PLoS One* 3 (12), e3929.
- Webster, MA, D Kaping, Y Mizokami, and P Duhamel (2004). “Adaptation to natural facial categories.” In: *Nature* 428 (6982), 557–61.
- Wernicke, C (1874). *Der Aphasische Symptomencomplex*. Breslau: Kohn und Weigert.
- Wessinger, CM, J VanMeter, B Tian, J Van Lare, J Pekar, and JP Rauschecker (2001). “Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging.” In: *J Cogn Neurosci* 13 (1), 1–7.
- Wetzel, W, FW Ohl, T Wagner, and H Scheich (1998). “Right auditory cortex lesion in Mongolian gerbils impairs discrimination of rising and falling frequency-modulated tones.” In: *Neurosci Lett* 252 (2), 115–8.
- Winkler, I, I Czigler, M Jaramillo, P Paavilainen, and R Näätänen (1998). “Temporal constraints of auditory event synthesis: evidence from ERPs.” In: *Neuroreport* 9 (3), 495–9.
- Witton, C, JB Talcott, PC Hansen, AJ Richardson, TD Griffiths, A Rees, JF Stein, and GG Green (1998). “Sensitivity to dynamic auditory and visual stimuli predicts nonword reading ability in both dyslexic and normal readers.” In: *Curr Biol* 8 (14), 791–7.
- Witton, C, JF Stein, CJ Stoodley, BS Rosner, and JB Talcott (2002). “Separate influences of acoustic AM and FM sensitivity on the phonological decoding skills of impaired and normal readers.” In: *J Cogn Neurosci* 14 (6), 866–74.
- Yabe, H, M Tervaniemi, J Sinkkonen, M Huotilainen, RJ Ilmoniemi, and R Näätänen (1998). “Temporal window of integration of auditory information in the human brain.” In: *Psychophysiology* 35 (5), 615–9.
- Yabe, H, S Koyama, R Kakigi, A Gunji, M Tervaniemi, Y Sato, and S Kaneko (2001). “Automatic discriminative sensitivity inside temporal window of sensory memory as a function of time.” In: *Brain Res Cogn Brain Res* 12 (1), 39–48.
- Yokoyama, Y, K Nakashima, R Shimoyama, K Urakami, and K Takahashi (1995). “Distribution of event-related potentials in patients with dementia.” In: *Electromyogr Clin Neurophysiol* 35 (7), 431–7.

- Zago, L, MJ Fenske, E Aminoff, and M Bar (2005). “The rise and fall of priming: how visual exposure shapes cortical representations of objects.” In: *Cereb Cortex* 15 (11), 1655–65.
- Zatorre, RJ (1988). “Pitch perception of complex tones and human temporal-lobe function.” In: *J Acoust Soc Am* 84 (2), 566–72.
- Zatorre, RJ, AC Evans, and E Meyer (1994). “Neural mechanisms underlying melodic perception and memory for pitch.” In: *J Neurosci* 14 (4), 1908–19.
- Zatorre, RJ and AR Halpern (1993). “Effect of unilateral temporal-lobe excision on perception and imagery of songs.” In: *Neuropsychologia* 31 (3), 221–32.
- Zatorre, RJ, M Bouffard, P Ahad, and P Belin (2002). “Where is ‘where’ in the human auditory cortex?” In: *Nat Neurosci* 5 (9), 905–9.
- Zeng, FG, K Nie, GS Stickney, YY Kong, M Vongphoe, A Bhargave, C Wei, and K Cao (2005). “Speech recognition with amplitude and frequency modulations.” In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (7), 2293–8.
- Zwislocki, J, E Pirodda, and H Rubin (1959). “On some poststimulatory effects at the threshold of audibility.” In: *J Acoust Soc Am* 31, 9–14.