Schicht- und hemisphärenspezifische translaminare Aktivitätsmuster von Neuronen im primären auditorischen Kortex der Wüstenrennmaus *Meriones unguiculatus* in Antwort auf Reintöne und natürliche Kommunikationssignale

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

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

von
Markus Ken Schaefer
aus Wiesbaden

Frankfurt 2017

(D 30)

Vom Fachbereich Biowissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen

Dekan: Prof. Dr. Meike Piepenbring

Gutachter: Prof. Dr. Manfred Kössl
Prof. Dr. Bernd Grünewald

Datum der Disputation: 30.01.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 11
1.1 Akustische Kommunikation von Säugetieren 11
1.2 Biologie und Lebensweise der Wüstenrennmaus 11
1.3 Kommunikationsrepertoire der Wüstenrennmaus 12
1.4 Transduktion von Schallreizen 12
1.5 Die aufsteigende Hörbahn von Säugetieren 15
1.6 Zytoarchitektur des auditorischen Kortex 16
1.7 Neuronale Verschaltungsmuster im auditorischen Kortex 18
1.8 Funktionelle Architektur des auditorischen Kortex 19
1.9 Kortikale Hemisphärenasymmetrie 20
1.10 Subkortikale Verarbeitung komplexer Schallreize 21
1.11 Kortikale Verarbeitung komplexer Schallreize 22
1.12 Zielsetzung 23

2. Material und Methoden 26
2.1 Versuchsorganismen 26
2.2 Narkose 26
2.3 Präparation 27
2.4 Aufnahme der Kommunikationsrufe 28
2.5 Akustische Stimulation 30
2.6 Elektrophysiologisches Messsystem 32
2.7 Neuropharmakologie 34
2.8 Analyse der neuronalen Aktivität 35
2.8.1 *Multi-unit* Aktivität und lokale Feldpotentiale 35
2.8.2 *Current-source-density*-Analyse 36
2.9 Konturanalyse der neuronalen Aktivität 38
2.10 Statistische Analyse 39
2.11 Rekonstruktion kortikaler Karten 39

3. Ergebnisse 41
3.1 Quantifizierung der Sinks laminarer CSD-Profile 41
3.1.1 Frequenzrepräsentation der Neurone im auditorischen Kortex 41
3.1.2 Verarbeitungsunterschiede von reintonevozierten CSD-Profilen 42
3.1.3 Auftrittsverlässlichkeit von Sinks 46
3.1.4 Quantitative Analyse der Sink-Parameter 47
3.1.5 Korrelation laminarer CSD-Profile 49
3.2 Strukturanalyse von laminaren Profilen evoziert durch künstliche Reintöne und natürliche Kommunikationsrufe 50
3.2.1 MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen von tief- und hochfrequent abgestimmten Neuronen des AI 51
3.2.2 Wellenformkorrelation zwischen tief- und hochfrequent abgestimmten Neuronen 54
3.2.3 Charakteristika von laminaren MUA-, LFP- und CSD-Profilen 56
3.2.4 Stimulusspezifische Unterschiede in laminaren Profilen 58
3.2.5 Statistische Analyse der laminaren Profile 60
3.2.6 Quantitativer Vergleich der stimulusspezifischen Sinks 63
3.2.7 Multidimensionale Skalierung stimulusspezifischer Antworten 65

3.2.8 Analyse der Entropie und Kolmogorow-Komplexität ... 68
3.2.9 Untersuchung von laminaren Profilen evoziert durch niedrigpegelige und zeitlich invertierte Stimuli ... 71
3.2.10 Durch niedrigpegelige Stimuli evozierte Profil-Charakteristika ... 71
3.2.11 Durch zeitlich invertierte Stimuli evozierte Profil-Charakteristika ... 76
3.2.12 Multidimensionale Skalierung von Profilen evoziert durch niedrigpegelige, hochpegelige und zeitlich invertierte Stimuli ... 79
3.2.13 MDS von Oszillogrammen und Spektrogrammen der Stimuli ... 81
3.3 Vergleich neuronaler Antworten der linken und rechten Hemisphäre ... 82
3.3.1 Analyse der MUA-Profile der linken und rechten Hemisphäre ... 85
3.3.2 Analyse der LFP-Profile der linken und rechten Hemisphäre ... 88
3.3.3 Analyse der CSD-Profile der linken und rechten Hemisphäre ... 91
3.3.4 Quantifizierung der hemisphärenspezifischen Unterschiede ... 96
3.3.5 Neuronale Aktivität nach intrakortikaler Ausschaltung durch Muscimol ... 100
3.3.6 Hemisphärenasymmetrie nach kortikaler Ausschaltung ... 104
3.3.7 Dihemisphärische Ausschaltung der kortikalen Aktivität ... 106

4. Diskussion ... 109
4.1 Methodologische Überlegungen und Grenzen der Analyse ... 110
4.2 Einfluss der Anästhesie ... 111
4.3 Generelle Struktur von CSD-Profilen im Kortex von Säugetieren ... 113
4.4 Neuronale Ursprünge der Sinks ... 114
4.4.1 Neuronale Ursprünge der früh evozierten Sinks ... 114
4.4.2 Neuronale Ursprünge der mittleren und spät evozierten Sinks ... 114
4.5 Ursachen der durch Reintöne evozierten Veränderungen in laminaren Profilen 117
4.6 Spektrotemporale Kommunikationsruf-Parameter als Ursachen von Profil-Unterschieden ... 118
4.7 Stimulus-Spezifizität neuronaler Wellenformen und Profile kortikaler Kolumnen ... 120
4.8 Kommunikationsruf-Kodierung auf Basis von Neuronen-Populationen ... 121
4.9 Hemisphärenspezifische Aktivitätsunterschiede ... 122
4.10 Spektrale versus temporale Auflösungsspezialisierung als Ergebnis der Hemisphärenasymmetrie ... 123
4.11 Anatomische Unterschiede als Ursachen funktioneller Asymmetrien ... 124
4.12 Zusammenfassung und Ausblick ... 125

5. Literaturverzeichnis ... 127

6. Danksagung ... 135

7. Lebenslauf ... 136

8. Selbstständigkeitserklärung ... 137

9. Anhang ... 138

Abkürzungsverzeichnis

#1 CF25	Reintonstimulus bei der CF mit einer Länge von 25 ms
#2 CF125	Reintonstimulus bei der CF mit einer Länge von 125 ms
#3 uRFM	*Upward ripple frequency modulated* (engl.) Ruf
#4 dFM	*Downward frequency modulated* (engl.) Ruf
#5 NB	*Noiseburst* (engl.)
#6 uFM	*Upward frequency modulated* (engl.) Ruf
#7 FD	*Foot drumming* (engl.)
#8 aFM	*Arched frequency modulated* (engl.) Ruf
#9 aFMFD	*Arched frequency modulated + foot drumming* (engl.) Ruf
-1oct	Reintonstimulus eine Oktave unterhalb der CF
+1oct	Reintonstimulus eine Oktave oberhalb der CF
AAF	Anteriores auditorisches Feld
AC	Auditorischer Kortex
AI	Primärer auditorischer Kortex
AP	Aktionspotential
CF	Charakteristische Frequenz
CF24+	Reintonstimulus bei einem Lautstärkepegel ≤ 24 dB über der MT
CF80	Reintonstimulus bei der CF mit einer Länge von 30 ms
CI	Korrelationskoeffizient
CSD	*Current-source-density* (engl.)
Ctx_i	Kortikokortikale Eingänge der ipsilateralen Hemisphäre
Ctx_k	Kortikokortikale Eingänge der kontralateralen Hemisphäre
D	Dorsales Feld
dB SPL	Schalldruckpegel
DF	*Dorsal-Fringe* (engl.), dorsaler Randbereich
DP	Dorsoposteriores Feld
EC	Entorhinaler Kortex
FC	Frontaler Kortex
FFT	*Fast Fourier Transform* (engl.)
HFTN	*High frequency tuned neurons* (engl.), hochfrequent abgestimmte Neurone
IC	*Colliculus inferior*
LFP	Lokale Feldpotentiale
LFTN	*Low frequency tuned neurons* (engl.), tieffrequent abgestimmte Neurone
LH	Linke Hemisphäre
maxBW	Maximale Bandweite

MDS	Multidimensionale Skalierung
MGB	Medialer Kern des *Corpus geniculatum*
MGm	Medialer Teil des *Corpus geniculatum mediale*
MGv	Ventraler Teil des *Corpus geniculatum mediale*
MI	Signifikanzmagnituden Index
MT	*Minimum threshold* (engl.), minimale Schwelle
MUA	*Multi-unit* (engl.) Aktivität
MW	Mittelwert
NC	*Nucleus cochlearis*
P2P	*Peak-to-peak* (engl.)
PSTH	*Peri-Stimulus-Time-Histogramm* (engl.), Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm
QdB10	Quotient aus der CF und der Bandweite 10 dB über der CF
RH	Rechte Hemisphäre
RMS	*Root mean square* (engl.), quadratisches Mittel
SD	*Standard deviation* (engl.), Standardabweichung
TC	*Tuningcurve* (engl.), Frequenzabstimmkurve
V	Ventrales Feld
VP	Venteroposteriores Feld

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Der Aufbau des Hörorgans von Säugetieren. 14
Abbildung 1.2: Darstellung der aufsteigenden Hörbahn von Säugetieren. 16
Abbildung 1.3: Histologische Dünnschnitte der linken und rechten Hemisphäre. 17
Abbildung 1.4: Vernetzung und laminare Organisation des auditorischen Kortex..... 19
Abbildung 1.5: Funktionelle Organisation des AC von Wüstenrennmäusen..... 20
Abbildung 2.1: Fotografische Darstellung der Mongolischen Wüstenrennmaus..... 26
Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der Schädelpräparation. 28
Abbildung 2.3: Reintöne und natürliche Kommunikationsrufe der Wüstenrennmäuse. 30
Abbildung 2.4: Koronare Dünnschnitte des auditorischen Kortex. 33
Abbildung 2.5: Schematischer Aufbau der Messapparatur. 34
Abbildung 2.6: Strukturformel von Muscimol. 35
Abbildung 2.7: Rohsignalverarbeitung zu MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen..... 36
Abbildung 2.8: Repräsentative laminare MUA-, LFP- und CSD-Profile. 38
Abbildung 2.9: Kortikale Karten der Ableitungspunkte. 40
Abbildung 3.1: Analyse der rezeptiven Felder kortikaler Neurone..... 43
Abbildung 3.2: Falschfarbendiagramme exemplarischer und medianer CSD-Profile... 45
Abbildung 3.3: Stimulusspezifische Auftrittsverlässlichkeit der Sinks. 46
Abbildung 3.4: Berechnung der Sink-Parameter..... 47
Abbildung 3.5: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter. 49
Abbildung 3.6: Stimulusspezifische Korrelation laminarer CSD-Profile. 50
Abbildung 3.7: Neuronale Abstimmeigenschaften der Schichten III-VIa und APs der Schicht IV..... 52
Abbildung 3.8: Stimulusspezifische neuronale MUAs, LFPs und CSDs der Schichten IV und VI. 53
Abbildung 3.9: Korrelationskoeffizienten zwischen Wellenformen von hoch- und tieffrequent abgestimmten Neuronen der Schichten IV und VI..... 55
Abbildung 3.10: Mediane laminare MUA-, LFP- und CSD-Profile. 57
Abbildung 3.11: Interquartilabstände von MUA-, LFP- und CSD-Profilen. 59
Abbildung 3.12: Statistische Analyse von laminaren MUA-, LFP- und CSD-Profilen. 62
Abbildung 3.13: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter. 64
Abbildung 3.14: Multidimensionale Skalierung von neuronalen Antworten. 67
Abbildung 3.15: Entropie und Kolmogorow-Komplexität von neuronalen Antworten. 70
Abbildung 3.16: Repräsentative mediane MUA-, LFP- und CSD-Profile evoziert durch niedrigpegelige, hochpegelige und zeitlich invertierte Stimuli..... 73
Abbildung 3.17: MUA-, LFP- und CSD-Profile in Antwort auf niedrigpegelige Stimuli... 74
Abbildung 3.18: Statistische Analyse der MUA-, LFP- und CSD-Profile evoziert durch Stimuli mit hohem und niedrigem Lautstärkepegel. 75
Abbildung 3.19: MUA-, LFP- und CSD-Profile in Antwort auf zeitlich invertierte Stimuli. 77

Abbildung 3.20: Statistische Analyse der MUA-, LFP- und CSD-Profile evoziert durch Stimuli in normaler und zeitlich invertierter Abspielrichtung. 78
Abbildung 3.21: MDS von MUA-, LFP- und CSD-Profilen evoziert durch 9 Stimuli und deren zeitlich invertierten und niedrigpegeligen Varianten. 81
Abbildung 3.22: MDS von Oszillogrammen und Spektrogrammen der Stimuli. 83
Abbildung 3.23: Frequenzanalyse von Neuronen der LH und RH. 84
Abbildung 3.24: Stimulusevozierte laminare MUA-Profile der LH und RH..... 86
Abbildung 3.25: Berechnung der Parameter laminarer MUA-Profile. 87
Abbildung 3.26: Quantitativer Vergleich ausgewählter MUA-Profil-Parameter der LH und RH.88
Abbildung 3.27: Stimulusevozierte laminare LFP-Profile der LH und RH. 90
Abbildung 3.28: Berechnung der Parameter laminarer LFP-Profile. 91
Abbildung 3.29: Quantitativer Vergleich ausgewählter LFP-Profil-Parameter der LH und RH.92
Abbildung 3.30: Frequenzspezifische mediane CSD-Profile der LH und RH. 93
Abbildung 3.31: Stimulusevozierte laminare CSD-Profile der LH und RH. 95
Abbildung 3.32: Stimulusspezifische Auftrittsverlässlichkeit von Sinks der LH und RH. . 96
Abbildung 3.33: Shannon Entropie von CSD-Profilen der LH und RH. 97
Abbildung 3.34: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter der LH und RH.. 99
Abbildung 3.35: Zeitverlauf der Applikation von Muscimol. 100
Abbildung 3.36: Mediane CSD-Profile der LH und RH nach kortikaler Ausschaltung.... 102
Abbildung 3.37: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter der LH und RH vor und nach kortikaler Ausschaltung. 103
Abbildung 3.38: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter der LH und RH nach Applikation von Muscimol. 105
Abbildung 3.39: Mediane CSD-Profile der RH vor und nach mono- und dihemisphärischer Muscimol-Applikation. 107
Abbildung 3.40: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter der RH nach mono- und dihemisphärischer Applikation von Muscimol. 108

Zusammenfassung

Die innerartliche Kommunikation von Säugetieren stellt einen wichtigen Bestandteil deren Sozialverhaltens dar. Dennoch ist die kortikale Verarbeitung dieser zumeist komplexen Kommunikationsrufe noch immer nicht gänzlich aufgeklärt. Die Kodierung von Kommunikationsrufen könnte auf Entladungsmustern von einzelnen Neuronen oder auf Entladungsmustern von miteinander in Verbindung stehenden Neuronen in lokalen kortikalen Netzwerken, wie beispielsweise denjenigen in kortikalen Kolumnen, basieren. Zudem sind die schichtspezifischen Ursprünge der Aktivitätsunterschiede in den asymmetrisch arbeitenden Gehirnhemisphären weitestgehend unbekannt.

In der vorliegenden dreiteiligen Studie werden Mongolische Wüstenrennmäuse untersucht, deren Hörspektren im tieffrequenten Bereich und deren Unterscheidungsfähigkeiten von Kommunikationsrufen denen des Menschen ähneln. Die extrazelluläre Aktivität im primären auditorischen Kortex (AI) der narkotisierten Versuchstiere, evoziert durch Reintöne und arteigene Kommunikationsrufe, wird in der linken (LH) und rechten Gehirnhemisphäre (RH) aufgenommen. Es werden Multikanalelektroden (16 Eingangskanäle) verwendet, welche eine simultane Aufnahme der neuronalen Aktivitäten aller kortikalen Schichten ermöglichen. Zur Analyse der neuronalen Mechanismen werden Wellenformen einzelner Elektrodenkanäle und Aktivitätsprofile, bestehend aus den Wellenformen aller Elektrodenkanäle in einem Zeitfenster von 600 ms, auf Ebene von Aktionspotentialen (MUA), lokalen Feldpotentialen (LFP) und *Current-source-density* (CSD) Analysen, untersucht. Während MUAs die neuronalen Aktionspotentiale im Nahfeld der Elektrode reflektieren, umfassen die LFPs die summierten Potentiale (inhibitorisch und exzitatorisch) von Neuronen eines größeren Areals. Die CSDs hingegen werden durch die Integration von LFP-Wellenformen benachbarter, linear angeordneter Elektrodenkanäle berechnet und ermöglichen so eine Lokalisation der Ursprünge geräuschspezifischer Aktivitätsflüsse.

Im ersten Teilprojekt werden CSD-Profile in Antwort auf unterschiedliche Reintöne untersucht, um die Aktivitätskomponenten, die so genannten Sinks, für weiterführende Analysen zu quantifizieren. Es können zwei primäre (s1 und s2), drei mittlere (s3-s5) und vier späte (s6-s9) Sinks in einem Zeitfenster von 600 ms definiert werden. Eine Veränderung der Stimulusfrequenz eine Oktave über und unter der charakteristischen Frequenz (CF), beziehungsweise des Lautstärkepegels $\leq$ 24 dB über der minimalen Schwelle, führt zu qualitativen Veränderungen in der CSD-Profilstruktur. Die Sink s7 wird durch Stimuli mit niedrigem Lautstärkepegel weniger verlässlich evoziert, wohingegen die Sink s9 bei Stimuli eine Oktave über der CF verlässlicher evoziert wird. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass im AI die spektralen Informationen eine Oktave über und unter der CF asymmetrisch integriert werden.

Auf Einzelschichtebene konnte bereits gezeigt werden, dass spektrotemporale Eigenschaften von Stimuli durch MUAs schlechter reflektiert wurden als durch LFPs, was vermutlich eine direkte Konsequenz der unterschiedlichen Ursprünge der Signaltypen ist. Daher werden im zweiten Teilprojekt die spezifischen Unterschiede der MUA-, LFP- und CSD-Antworten auf Ebene kortikaler Schichten und kompletter laminarer Profile untersucht, um die Unterschiede und den Informationsgehalt der drei Signaltypen zu charakterisieren. Signifikante Unterschiede, welche durch zwei Reintöne und sieben Kommunikationssignale evoziert werden, können verstärkt im mittleren und späten Latenzbereich und in granulären und infragranulären Schichten vorgefunden werden. Der Grad der Rufspezifizität ist in LFP und CSD-Antworten im Vergleich zu demjenigen in MUA-Antworten größer. Die Segregationsleistung ist im Vergleich zu einzelnen kortikalen Schichten in den von kortikalen Kolumnen abgeleiteten laminaren Profilen um den Faktor 1,8-2,6 erhöht. Die Neuronenpopulationen einzelner kortikaler Kolumnen sind vermutlich wichtig für die Kodierung von Geräuschen, welche sich in ihren spektrotemporalen Eigenschaften unterscheiden.

Viele vorangegangene Studien konnten zeigen, dass die Gehirnhemisphären akustische Signale asymmetrisch verarbeiten. Daher werden im dritten Hauptteil die laminaren Profile der LH und RH quantitativ und statistisch verglichen. Die MUA-, CSD-Profile und im geringeren Maße auch die LFP-Profile zeigen systematische Unterschiede auf signifikantem Niveau in der Dauer, Onset Latenz und vertikalen Ausdehnung bestimmter Aktivitäten. Kommunikationsrufe evozieren in der LH, welche beim Menschen auf Sprachstimuli spezialisiert ist, im Vergleich zur RH komplexere CSD-Profile. Die neuronale MUA-, LFP- und CSD-Aktivitätsstärke ist in der RH für weniger komplexe Stimuli teilweise signifikant erhöht. Die Asymmetrie in der Auftrittsverlässlichkeit der Sink s6 lässt vermuten, dass sich die intrakolumnäre Vernetzung in Schicht VIa zwischen der LH und RH unterscheidet. Die wenigen, signifikanten und nicht systematischen Unterschiede zwischen den Sink-Parametern der LH und RH nach kortikaler Ausschaltung mit dem $GABA_A$-Rezeptor Agonist Muscimol weisen darauf hin, dass die Hemisphärenasymmetrie durch Prozesse des ipsilateralen Kortex maßgeblich beeinflusst wird.

1. Einleitung

1.1 Akustische Kommunikation von Säugetieren

Die Erzeugung und Wahrnehmung akustischer Kommunikation bei Säugetieren ist ein Zusammenspiel diverser Prozesse, welche einer komplexen Koordination und Integration des zentralen Nervensystems, autonomen und endokrinen Systemen und peripheren Organen bedürfen (Neuweiler, 2003). Die Verständigung mittels Kommunikationsignalen findet unabhängig vom Habitat auf subterrestrischer, terrestrischer, aquatischer oder aerialer Ebene statt. Schallsignale können beträchtliche Distanzen überbrücken und sind dabei unabhängig der umgebenden Lichtverhältnisse wahrnehmbar. Zudem lassen sich akustische Signale präzise und abrupt stoppen. Die hohe Komplexität der Kommunikationsrufe, welche durch unterschiedliche spektrotemporale Kombinationen erzeugt wird, kann ein nahezu unbegrenztes Repertoire an biologischen Signalen bereitstellen (Brudzynski, 2010).
Kommunikationsrufe haben für Säugetiere eine wichtige Bedeutung, da sie als Verhaltenstransmitter energetisch aufwendige Aktivitäten auf Ebene des Zentralnervensystems und der somatischen, autonomen und endokrinen Systeme hervorrufen. Sie können abhängig von der Situation, des biologischen Status und der Struktur des Signals als Initiatoren, Modulatoren oder Inhibitoren von Verhalten betrachtet werden (Brudzynski, 2010).

1.2 Biologie und Lebensweise der Wüstenrennmaus

Ein wichtiger Modellorganismus in der Hörforschung ist die mongolische Wüstenrennmaus *Meriones unguiculatus*. Die geschlechtsdimorphen Säugetiere der Familie Cricetidae aus der Ordnung der Rodentia besitzen eine Kopf-Rumpflänge von 10-12 cm und wiegen ausgewachsen im Schnitt 50 bis 90 g (Ochse, 2004).
Das ursprüngliche Habitat der Wüstenrennmaus erstreckt sich von den Halbwüsten und Steppen der Mongolei und der Mandschurei bis hin zu denen im Süden Sibiriens. Dort leben sie subterrestrisch innerhalb von Kolonien in Familienverbänden. Die für die Hörwahrnehmung wichtige Ohrmuschel ist bei Geburt der Wüstenrennmäuse geschlossen und öffnet sich im postnatalen Zeitraum von P2-P5 (= postnataler Tag 2-5). Die Hörwahrnehmung beginnt mit P12 (Waiblinger, 2004), beziehungsweise mit P16 (Fryatt Gulotta, 1971). Das Mittelohr dieser Nagetiere zeichnet sich durch ein relativ großes Trommelfell und eine sehr große Paukenhöhle (*Bulla tympanica*) aus (Ravicz et al., 1992). Letztere ermöglicht eine Vergrößerung des Resonanzraumes. Die durch Verhaltensexperimente ermittelte Hörschwellenkurve der Wüstenrennmäuse reicht von 0,1 bis 60 kHz und ist im Bereich von 1 bis 8 kHz (Ryan, 1976) besonders sensitiv. Die

anatomischen Anpassungen im Mittelohr stellen eine Besonderheit bei Nagetieren dar, wodurch das Frequenzspektrum der Wüstenrennmäuse im tieffrequenten Bereich mit dem des Menschen vergleichbar ist.

1.3 Kommunikationsrepertoire der Wüstenrennmaus

Mongolische Wüstenrennmäuse besitzen ein ausgeprägtes Kommunikationsrepertoire. In der Studie von Kobayasi und Riquimaroux (2012) konnten 13 unterschiedliche Kommunikationsrufe klassifiziert werden, von denen 8 in einfache Silben und 5 in zusammengesetzte Silben, bestehend aus 2 bis 3 einfachen Silben, kategorisiert werden konnten. Die Silben setzen sich aus nach oben und unten gerichteten Frequenzmodulationen, bogenförmigen Frequenzmodulationen und konstanten Frequenzen zusammen (Kobayasi und Riquimaroux, 2012). Die Kommunikationsrufe werden zumeist in interaktiven sozialen Situationen wie gleichgeschlechtliche Aggression, Paarung, Nahrungsmittelkonflikt, Kontakt, Alarm oder Ruhestörung durch Artgenossen ausgesendet (Ter-Mikaelian et al., 2012). Die harmonisch aufgebauten Rufe besitzen ein Frequenzspektrum, welches von 3-50 kHz beziehungsweise von 3-45 kHz reicht, und weisen eine Silbendauer von 30-330 ms beziehungsweise 4-500 ms auf (Kobayasi und Riquimaroux, 2012; Ter-Mikaelian et al., 2012). Generell werden die Rufe in Sequenzen ausgesendet, welche aus 3-20 Varianten der Silben bestehen und durch stille Intervalle variabler Länge getrennt sind. Dadurch zeigen die Rufe eine hohe Variabilität bezüglich der spektralen und temporalen Eigenschaften innerhalb der voneinander signifikant unterscheidbaren Gruppen von Kommunikationsrufen. Darüber hinaus verfügen die Wüstenrennmäuse auch über eine nicht-stimmliche Kommunikation, welche durch das Trommeln mit den Hinterbeinen erzeugt wird. Diese rhythmischen, tieffrequenten Trommelgeräusche können bei adulten Tieren in vier unterschiedlichen Verhaltenssituationen festgestellt werden: während aggressiven Verhaltens, während der Störung bei der Nahrungsaufnahme, während der Kopulation oder während Gefahrensituationen (Yapa, 1994). Die Trommelgeräusche könnten bei der Wüstenrennmaus unter anderem die Anpassung des Hörsystems an tiefe Frequenzen erklären, welche für kleine Säugetiere aufgrund mechanischer Eigenschaften im Mittel- und Innenohr (Masse und Steifheit der Basilarmembran, des Trommelfells, der Gehörknöchelchen und des ovalen Fensters) schlechter wahrnehmbar sind (Webster und Webster, 1975).

1.4 Transduktion von Schallreizen

Die Schallwahrnehmung aller Säugetierspezies basiert auf den gleichen physikalischen Prinzipien. Schallwellen sind periodische Molekülverdichtungen und -verdünnungen

innerhalb eines Mediums (Luft, Wasser oder Boden). Für die Analyse der Schallwellen haben Säugetiere ein spezielles Schall verarbeitendes System entwickelt, welches sich in ein peripheres und zentrales Hörsystem unterteilt. Das periphere System gliedert sich in Außen-, Mittel- und Innenohr und ist für die Schallaufnahme und Transduktion verantwortlich (Hudspeth, 1997; Hudspeth und Konishi, 2000). Das Außenohr (Abb. 1.1A), bestehend aus der artspezifisch ausgeprägten Ohrmuschel (Pinna) und dem äußeren Gehörgang (Meatus), fungiert als Frequenzfilter (Neuweiler, 2000; Chiu und Moss, 2007). Die Größe der Ohrmuschel und die Fähigkeit einiger Säugetierarten diese aktiv in Richtung der Schallquellen auszurichten, dient zur optimalen Schallbündelung (Hagemann, 2010).

Das Mittelohr (Abb. 1.1A) setzt sich aus einer luftgefüllten Paukenhöhle (Bulla), dem Trommelfell (Tympanum) und den Gehörknöchelchen (Malleus, Incus und Stapes) zusammen, welche mit dem ovalen Fenster des Innenohrs verbunden sind. Im Mittelohr findet die sogenannte Impedanzanpassung statt, welche die akustisch weiche Luft an die schallharte Lymphflüssigkeit des Innenohrs anpasst (Hudspeth, 1997). Hierbei sind bei Säugetieren drei Parameter ausschlaggebend: Das Größenverhältnis von Trommelfell zum ovalen Fenster des Innenohrs, das Verhältnis der Hebellängen von Incus und Maleus und die Art der Trommelfellauslenkung (Neuweiler, 2003; Puria und Steele, 2010).

Die Basilarmembran in der flüssigkeitsgefüllten Hörschnecke (Cochlea) des Innenohrs (Abb. 1.1A, B), wird durch die Auslenkungen des Trommelfells und der Gehörknöchelchen über das ovale Fenster in Schwingung versetzt. An einem spezifischen Ort entlang der Basilarmembran kommt es aufgrund der mechanischen Eigenschaften von Basilar- und Deckmembran (Breite und Masse nehmen im Verlauf zum Apex zu, die Steifheit nimmt dagegen ab) zur maximalen Auslenkung der durch die Schwingung erzeugten Wanderwelle. Dadurch ergibt sich eine tonotope Abbildung der Frequenzen im Innenohr (Cochlea-Basis: hohe Frequenzen; Cochlea-Apex: tiefe Frequenzen), welche bei allen nachgeschalteten Verarbeitungsstationen der aufsteigenden Hörbahn beibehalten wird (Kossl und Vater, 1985; Vater und Kössl, 2011).

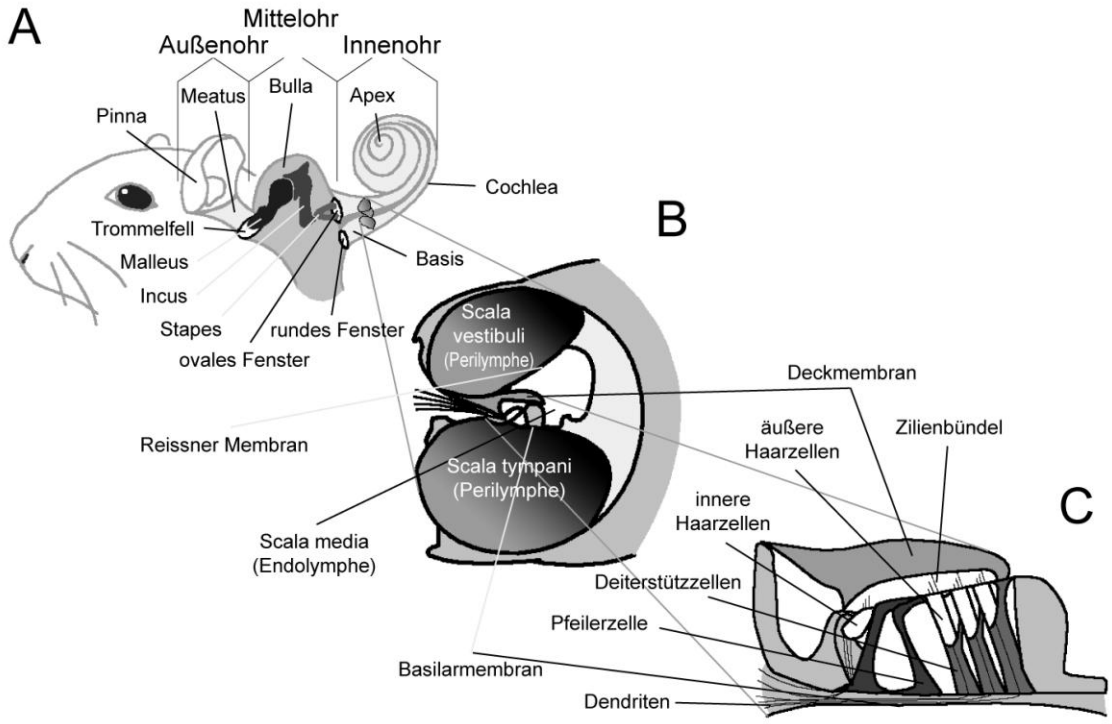


Abbildung 1.1: Der Aufbau des Hörorgans von Säugetieren.
(**A**) Schematische Darstellung des Außen, Mittel- und Innenohrs. Das Außenohr bündelt die auftreffenden Schallwellen, welche im Mittelohr für die akustische Impedanz des Innenohrs angepasst werden. Die Cochlea des Innenohrs analysiert die Frequenzen mittels der mechanischen Eigenschaften der in Schwingung versetzten Basilarmembran (Basis: hohe Frequenzen; Apex: tiefe Frequenzen). (**B**) Schematischer Querschnitt einer Cochleawindung. (**C**) Schematische Darstellung des Corti-Organs. Die Zilienbündel der äußeren Haarzellen werden bei einer schallinduzierten Auslenkung der Basilarmembran gegenüber der aufliegenden Deckmembran zum längsten Zilium hin ausgelenkt. Die inneren Haarzellen werden indirekt von transversalen Endolymphströmen bewegt. Verändert nach Neuweiler (2003).

Die schallinduzierte Auslenkung der Basilarmembran bewirkt, dass die Zilienbündel der äußeren Haarzellen gegen die aufliegende Deckmembran zum längsten Zilium hin ausgelenkt werden. Die mechanosensitiven Ionenkanäle der Zilien werden geöffnet (Reuter et al., 1994; Hudspeth, 1997; Gillespie, 2004). Das dadurch induzierte Motorprotein Prestin bewirkt eine extrem schnelle Verkürzung der äußeren Haarzellen, wodurch die Wanderwelle um das 1000-fache verstärkt wird (Hudspeth, 1997; Gillespie, 2004). Die inneren Haarzellen, welche nicht an die Deckmembran gekoppelt sind, werden indirekt von transversalen Endolymphströmen ausgelenkt (Abb. 1.1C). Die Zilienbündel der inneren Haarzellen sind durch Glykoprotein-Fäden (*„Tip-Links“*) aneinander gekoppelt (Hudspeth, 1997). Diese *„Tip-Links“* spannen sich bei Auslenkung und bewirken die Öffnung mechanosensitiver Kaliumkanäle. Der Ioneneinstrom bewirkt eine Depolarisation der Zellmembran, welches zur Öffnung spannungsinduzierter Kalziumkanäle führt. Dadurch werden die am basalen Zellpol in Vesikeln gespeicherten Glutamat-Neurotransmitter ausgeschüttet und ein

Aktionspotential in der nachgeschalteten Afferenz des Hörnervs (*Nervus cochlearis*) erzeugt. An den basalen Enden der inneren Haarzellen sitzen 90% der afferenten Synapsen des Hörnervs. Die äußeren Haarzellen, welche fast ausschließlich von olivocochleären Efferenzen innerviert werden, dienen der mechanischen Verstärkung leiser Schallsignale und können von den Efferenzen in ihrer Aktivität moduliert werden (Liberman et al., 1990; Vater und Kössl, 2011). Der gesamte Vorgang der Umwandlung mechanischer Reize in elektrische Potentiale wird als Transduktion bezeichnet.

1.5 Die aufsteigende Hörbahn von Säugetieren

Da Säugetiere mehr periphere Kerne wie beispielsweise Amphibien oder Reptilien besitzen, können Hörinformationen effizienter parallel verarbeitet werden. Dies führt dazu, dass die Informationsauflösung gesteigert wird und Störfaktoren herausgefiltert werden (Covey, 2005). Ausgehend von den bilateral symmetrisch aufgebauten Fasern des Hörnervs werden die drei Kerne (dorsaler, anteroventraler und posteroventraler) des *Nucleus cochlearis* (NC) innerviert. Nervenbahnen ziehen von dort aus über den ipsi- und kontralateral gelegenen lateralen beziehungsweise medialen Kern der oberen Olive und teilweise über die kontralateral gelegenen Kerne des lateralen Lemniscus zum kontralateral gelegenen *Colliculus inferior* (IC) im Mittelhirn (Mesencephalon) (Abb. 1.2). Die obere Olive der kontralateralen Seite projiziert jedoch auch direkt zum ipsilateral gelegenen IC. Bereits im Hirnstamm erfolgt eine komplexe Verrechnung exzitatorischer und inhibitorischer Informationen, um beispielsweise Schallquellen im Raum korrekt zu lokalisieren (Hudspeth, 1997; Covey, 2005). Vom IC werden die Signale an den ipsi- und kontralateral gelegenen medialen Kern des *Corpus geniculatum* (MGB) im Zwischenhirn (Diencephalon) und anschließend zum auditorischen Kortex (AC) im Vorderhirn (Telencephalon) geleitet, welcher in neuronaler Verbindung zur gegenüberliegenden Hemisphäre steht (Hudspeth, 1997; Covey, 2005).

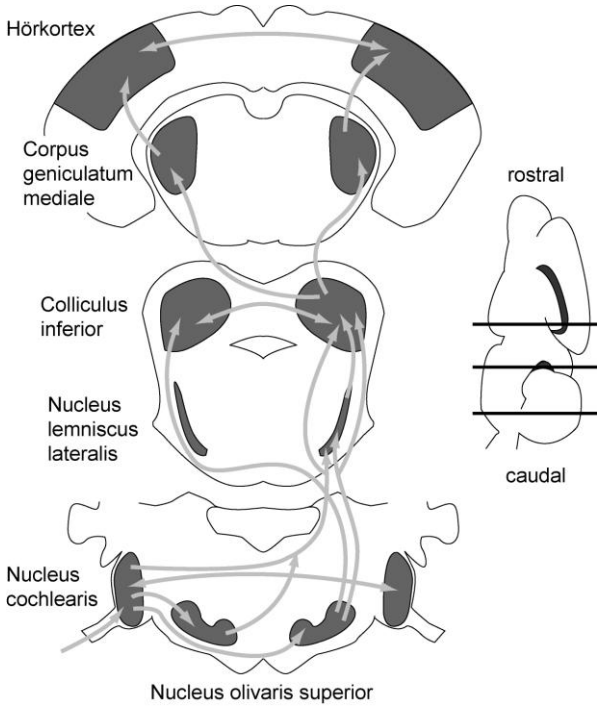


Abbildung 1.2: Darstellung der aufsteigenden Hörbahn von Säugetieren.
Dunkelgraue Felder stellen die Lage der einzelnen Stationen der aufsteigenden Hörbahn schematisch dar. Die drei Coronalschnitte (links) liegen auf Höhe der Markierungen im schematischen Gehirn (rechts). Hellgraue Linien zeigen neuronale Projektionen zwischen den Stationen. Im Hirnstamm befinden sich der *Nucleus cochlearis*, der *Nucleus olivaris superior*, der *Nucleus lemniscus lateralis*. Im Mittelhirn liegt der *Colliculus inferior* (IC). Vom IC aus werden die Informationen zum *Corpus geniculatum mediale* im Zwischenhirn gesendet und von dort aus weiter in den auditorischen Kortex im Vorderhirn geleitet. Die Kerne der aufsteigenden Hörbahn sind bilateral symmetrisch angeordnet. Verändert nach Popper & Fay (1992); Neuweiler (2003); Graven & Browne (2008).

1.6 Zytoarchitektur des auditorischen Kortex

Der äußere Rand des Kortex, die Großhirnrinde (Abb. 1.3), besteht aus sechs Schichten (I-VI), welche sich in ihrer Größe, ihrer Dichte, ihrem Verschaltungsmuster (kortikokortikal und subkortikal) und ihren neuronalen Typen unterscheiden (Fitzpatrick und Henson, 1994). Die oberste Schicht I [*Lamina molecularis* (Molekularschicht)] ist von einer geringen Zelldichte durchzogen, welche überwiegend aus den apikalen Dendritenästen der Pyramidenzellen anderer Schichten besteht (Winer und Larue, 1989; Winer und Prieto, 2001). Schicht II [*Lamina granularis externa* (Äußere Körnerschicht)] weist eine hohe Zelldichte an bedornten Neuronen wie beispielsweise Pyramidenzellen, extrovertierten Pyramidenzellen (Pyramidenzellen mit multiplen, weitverzweigten apikalen Dendritenästen), sternartige Zellen und multiforme Zellen auf (Winer, 1985; Fitzpatrick und Henson, 1994; O'Neill, 1995). Die Schicht III [*Lamina pyramidalis externa* (äußere Pyramidenschicht)] kann in eine obere (IIIa) und

untere Schicht (IIIb) unterteilt werden, welche aus relativ kleinen Pyramidenzellen aufgebaut sind (Neuweiler, 2003). Die untere Schicht IIIb und die Schicht IV [*Lamina granularis interna* (Innere Körnerschicht)], die sich hinsichtlich der Art der Pyramidenzellen ähneln, beinhalten viele Neurone mit unbedornten Dendriten (Fitzpatrick, 1988; Fitzpatrick und Henson, 1994; Jones, 1998). Die Schicht V [*Lamina pyramidalis interna* (Innere Pyramidenschicht)] kann ebenfalls in eine obere (Va) und untere Schicht (Vb) differenziert werden. Die untere Hälfte unterscheidet sich von der oberen in ihrer Zelldichte und setzt sich überwiegend aus großen unbedornten Zellen zusammen (Fitzpatrick und Henson, 1994; Fitzpatrick et al., 1998). Die Schichten VIa und VIb [*Lamina multiformis* (Multiforme Schicht)] bestehen aus kleinen flachen Zellen und bilden das untere Ende der Großhirnrinde. Diese Zytoarchitektur ermöglicht beispielsweise eine differenzierte Verarbeitung von akustischen Informationen über Intensität, Frequenzgehalt und den zeitlichen Verlauf von Schallreizen im AC von Säugetieren.

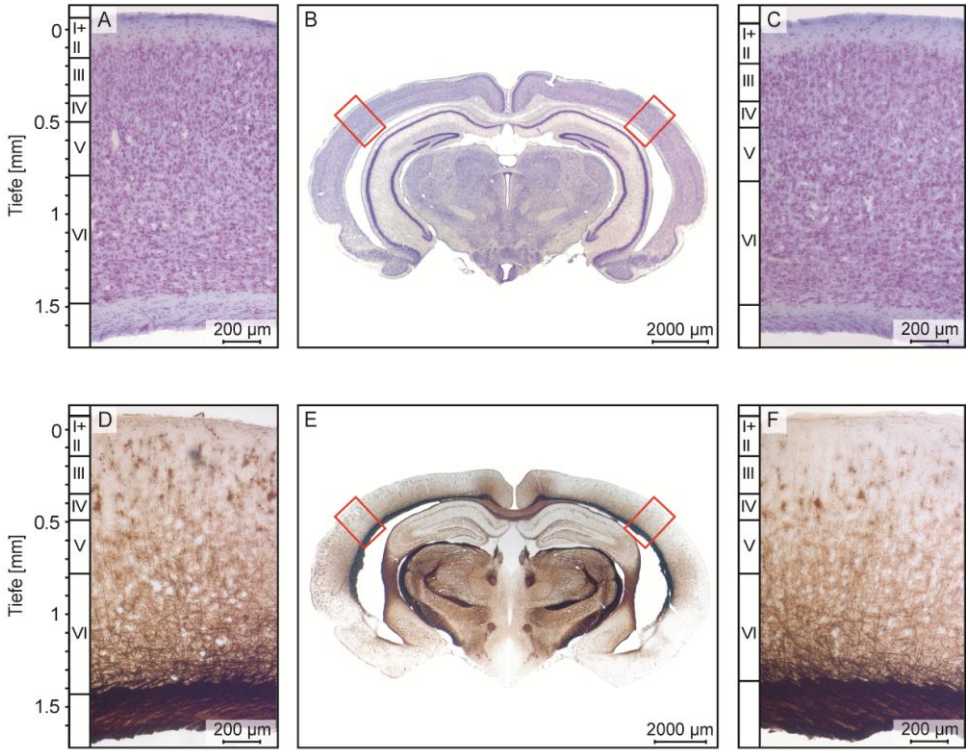


Abbildung 1.3: Histologische Dünnschnitte der linken und rechten Hemisphäre.
Dargestellt sind coronale Dünnschnitte einer Wüstenrennmaus (Schnittdicke 50 µm) mit Nissl-Färbung (**B**) und GALLYAs-Färbung (**E**), welche das gesamte Gehirn auf Höhe des auditorischen Kortex zeigen. Die roten Kästchen verweisen auf die jeweilig gefärbten Detailansichten der linken (**A, D**) und rechten Hemisphäre (**C, F**). Während bei der Nissl-Färbung die Ribosomen der Zellkörper blau-violett angefärbt werden, werden bei der GALLYAs-Färbung vor allem die Nervenfasern mit Silberchromat silbern eingefärbt. Die Zell- und Nervenfaserdichte ist in beiden Hemisphären vergleichbar.

1.7 Neuronale Verschaltungsmuster im auditorischen Kortex

Die Schichten III und IV, aber auch Schicht VI des ACs, werden von den lemniskalen thalamischen Eingängen des ventralen Teils des *Corpus geniculatum mediale* (MGv) innerviert (Abb. 1.4). Thalamische Eingänge des medialen Teils des *Corpus geniculatum mediale* (MGm) aktivieren hingegen die Schichten I, Vb und VIa (Mitani et al., 1985; Linden und Schreiner, 2003). Die thalamisch induzierte Aktivität in Schicht IV initiiert einen Informationsfluss in die supragranular gelegenen Schichten I-III, welcher in die infragranular gelegenen Schichten V und VI mündet (Mitani et al., 1985; Linden und Schreiner, 2003). Kortikokortikale Eingänge der ipsilateralen Hemisphäre (Ctx_i) enden in den Schichten III und IV, wohingegen diejenigen der kontralateralen Hemisphäre (Ctx_k) in fast allen Schichten (II-VI) enden (Abb. 1.4). Die Eingänge eines zum Endhirn gehörender Hirnteils, dem Claustrum, enden in Schicht VI, während diejenigen des entorhinalen (EC) und frontalen Kortex (FC) in den Schichten I (nur EC), II, III und V enden (Insausti et al., 1997; Thomson und Lamy, 2007; Izhikevich und Edelman, 2008). Dem FC wird eine besondere Bedeutung in der kognitiven Kontrolle zugeschrieben, während der EC für die Gedächtnisbildung auch in akustischer Hinsicht wichtig ist (Bickford-Wimer et al., 1990; Fuster, 2000). Die Pyramidenneurone sind in allen Schichten bis auf Schicht I vertreten (Abb. 1.4). Die Axone der meisten Pyramidenneuronen-Typen der Schichten II-VI reichen bis in Schicht I. Kortikokortikale Projektionen entstammen den Schichten III, V und VI. Neuronale Rückkopplungen zum auditorischen Thalamus haben ihren Ursprung primär in Schicht VI, aber auch in Schicht V, deren Neurone zusätzlich zum IC und NC projizieren (Mitani et al., 1985; Winer et al., 1992; Weedman und Ryugo, 1996; Mitchell und Macklis, 2005; Thomson und Lamy, 2007).

Die heterogenen Eingänge aus kortikalen und subkortikalen Arealen ermöglichen die Integration einer Vielzahl von Informationen, welche schichtspezifisch verarbeitet werden können und zu unterschiedlichen Arealen weitergeleitet werden (Mitani et al., 1985; Winer et al., 1992; Linden und Schreiner, 2003). Die Verarbeitung verläuft parallel in vertikalen Kolumnen, bestehend aus Reihen miteinander verbundener Neurone. Kolumnäre Neurone stehen horizontal mit den Neuronen benachbarter Kolumnen in synaptischer Verbindung (Mountcastle, 1997). Kortikale Kolumnen sind im visuellen Kortex, in dem sie als *„ocular dominance columns“* bezeichnet werden, deutlicher ausgeprägt (Hubel und Wiesel, 1968; Hubel et al., 1977; Horton und Adams, 2005) als im AC (Thomas et al., 1993; Ehret, 1997; Foeller et al., 2001). Im AC existieren zwei primäre Typen von Kolumnen: Minikolumnen und Makrokolumnen beziehungsweise kortikale Kolumnen (Mountcastle, 1978). Während Minikolumnen (Durchmesser zwischen 30 bis 40 µm) alle wichtigen vertikal in Verbindung stehenden neuronalen Phänotypen beinhalten, bestehen Makrokolumnen (Durchmesser zwischen 300 bis 600 µm) aus einer Ansammlung von horizontal miteinander in Verbindung stehender Minikolumnen (Mountcastle, 1997). Die rezeptiven Eigenschaften wie

beispielsweise Frequenzabstimmung, Bandweite oder Sensitivität von Neuronen bleiben innerhalb einer Kolumne relativ konstant (Suga und Manabe, 1982; Suga et al., 1983; Kanwal et al., 1999).

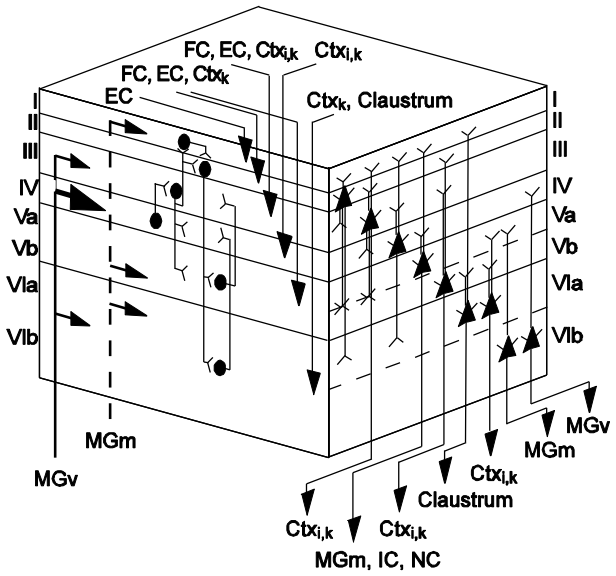


Abbildung 1.4: Vernetzung und laminare Organisation des auditorischen Kortex.
Die linke Seite des Würfels zeigt schematisch die kortikalen Eingänge und die interlaminare Informationskaskade. Die rechte Seite des Würfels stellt die Pyramidenneuronen aller Schichten mit den jeweiligen axonalen Zielorten dar. Es sei darauf hingewiesen, dass in der schematischen Darstellung nur die wesentlichen Pyramidenneuronen abgebildet sind. Die thalamischen Eingänge des ventralen Teils des *Corpus geniculatum mediale* (MGv) enden hauptsächlich in den Schichten III und IV, aber auch in Schicht VI. Thalamische Eingänge des medialen Teils des *Corpus geniculatum mediale* (MGm) aktivieren hingegen die Schichten I, Vb und VIa. Abkürzungen: Ipsilaterale Hemisphäre (Ctx_i); kontralaterale Hemisphäre (Ctx_k); entorhinaler Kortex (EC); frontaler Kortex (FC), *Colliculus inferior* (IC); *Nucleus cochlearis* (NC). Verändert nach Mitani et al., (1985); Insausti et al., (1997); Linden & Schreiner (2003); Mitchell & Macklis (2005); Thomson & Lamy (2007); Izhikevich & Edelman (2008); Schaefer et al., (2015).

1.8 Funktionelle Architektur des auditorischen Kortex

Der auditorische Kortex der Wüstenrennmaus kann in mindestens sechs Felder unterteilt werden (Scheich et al., 1993; Thomas et al., 1993; Budinger et al., 2000a; b). Vier dieser Felder sind tonotop (systematische Anordnung der Neurone entsprechend deren Frequenzantworteigenschaften) strukturiert (Abb. 1.5). Unter den tonotop organisierten Feldern [anteriores auditorisches Feld (AAF); venteroposteriores Feld (VP); dorsoposteriores Feld (DP)] nimmt der primäre auditorische Kortex (AI) die größte Fläche ein. Niedrige Frequenzen werden im AI caudal und hohe Frequenzen rostral abgebildet (schwarze Pfeile, Abb. 1.5). Die Tonotopie verläuft im AAF

spiegelbildlich zum AI und ist im DP radiär angeordnet. Das dorsale (D) und ventrale Feld (V) zeigen keine tonotope Organisation. Die Neurone im dorsalen Feld weisen breite Frequenzabstimmkurven auf (Thomas et al., 1993).

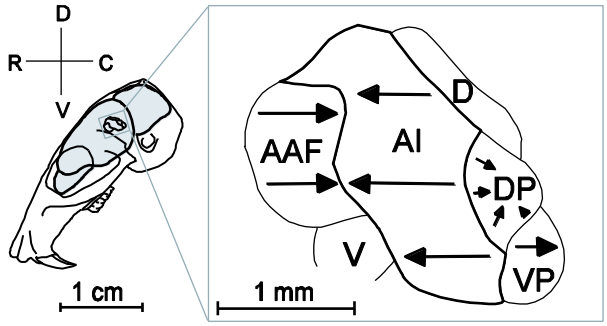


Abbildung 1.5: Funktionelle Organisation des AC von Wüstenrennmäusen.
Übersichtszeichnung des Schädels der Wüstenrennmaus (links) und schematische Darstellung des funktionell unterteilten AC. Es können vier Unterareale differenziert werden, welche eine tonotope Anordnung der Neurone (schwarze Pfeile) aufweisen: AI (primärer auditorischer Kortex), AAF (anteriores auditorisches Feld), VP (venteroposteriores Feld) und DP (dorsoposteriores Feld). Das dorsale (D) und ventrale Feld (V) zeigen hingegen keine Tonotopie. Verändert nach Thomas et al., (1993); Budinger et al., (2000a); Schaefer et al., (2015).

1.9 Kortikale Hemisphärenasymmetrie

Die beiden Gehirnhemisphären des AC unterscheiden sich nach anatomischen Gesichtspunkten kaum (siehe Abb. 1.3), jedoch zeigen sich Asymmetrien auf funktioneller Ebene. Im auditorischen Kortex kann beispielsweise ein Zusammenhang zwischen struktureller und funktioneller Asymmetrie gefunden werden. Das *Planum temporale* des oberen posterioren Temporallappens der linken Hemisphäre (LH) ist größer als das der rechten Hemisphäre (RH). Dieses Areal fungiert als auditorisches Assoziationszentrum, welches in die Verarbeitung von verbalen und non-verbalen Stimuli involviert ist (Jäncke und Steinmetz, 2002). Studien konnten zeigen, dass die LH auf die Verarbeitung von schnellen zeitlichen Änderungen, (zum Beispiel: komplexe Sprachstimuli) spezialisiert ist (Geschwind und Levitsky, 1968; Galaburda et al., 1978; Petersen et al., 1978; Fitch et al., 1993; Hayes und Lewis, 1993; Belin et al., 1998; Gannon et al., 1998; Salmelin et al., 1999), wohingegen die RH auf Änderungen in der Frequenz und auf die Prosodik spezialisiert ist (Gates und Bradshaw, 1977; Zatorre, 1985; Zatorre et al., 1992a; Evers et al., 1999; Tervaniemi und Hugdahl, 2003; Schonwiesner et al., 2005). Diese asymmetrische Verarbeitung könnte mit dem unterschiedlichen Grad der Myelinisierung der Axone zusammenhängen, welcher zu einer unterschiedlichen neuronalen Weiterleitungsgeschwindigkeit führen könnte

(Penhune et al., 1996; Anderson et al., 1999; Zatorre, 2001; Zatorre et al., 2002). Die Lateralisation der akustischen Verarbeitung ist stark durch einseitig gerichtete Aufmerksamkeit (Bryden et al., 1983; Hugdahl und Andersson, 1986; Mondor und Bryden, 1991), artifizielles Hintergrundrauschen (Shtyrov et al., 1998) oder nicht-muttersprachliche Vokale (Naatanen et al., 1997) modifizierbar. Die evolutionären Vorteile einer asymmetrischen Verarbeitungsweise könnten in einer optimierten spektralen Auflösung in der RH und einer optimierten temporalen Auflösung in der LH verstanden werden (Zatorre und Belin, 2001).

1.10 Subkortikale Verarbeitung komplexer Schallreize

Komplexe Kommunikationsrufe bestehen in der Regel aus einer Kombination von konstantfrequenten und frequenzmodulierten Bestandteilen und Rauschpulsen, welche oft in eine harmonische Struktur eingebettet sind (Kanwal und Rauschecker, 2007). Für die Rezeption komplexer akustischer Reize ist daher vor allem die Analyse des charakteristisch modulierten Frequenzgehalts und die des zeitlichen Musters entscheidend. Da die Unterscheidungsfähigkeit von Kommunikationsrufen zwischen Menschen und übrigen Säugetieren sehr ähnlich ist, weist das auf einen gemeinsamen Mechanismus des auditorischen Systems hin (Kuhl und Miller, 1978; Kuhl und Padden, 1983; Sinnott und Adams, 1987; Hienz und Brady, 1988; Sinnott, 1989; Sinnott und Kreiter, 1991). Jedoch ist es trotz umfangreicher Studien zur neuronalen Repräsentation von Kommunikationsrufen in Totenkopfäffchen, *Saimiri sciureus* (Winter und Funkenstein, 1973), Rhesusaffen, *Macaca mulatta* (Steinschneider et al., 1982; Rauschecker, 1997; Kanwal und Rauschecker, 2007), Javaneraffen, *Macaca fascicularis* (Steinschneider et al., 1982; Steinschneider et al., 1994), Weißbüschelaffen, *Callithrix jacchus* (Wang et al., 1995; Wang und Kadia, 2001; Fishman et al., 2013), Hauskatzen, *Felis domestica* (Gehr et al., 2000; Wang und Kadia, 2001; Nelken et al., 2003), Nacktrückenfledermäusen, *Pteronus parnellii* (Medvedev und Kanwal, 2004; Kanwal und Rauschecker, 2007) und Hausmäusen, *Mus muscus* (Ehret, 1987; Ehret und Riecke, 2002) nach wie vor unklar, wie Reizparameter neuronal kodiert werden und zu einer Verhaltensreaktion führen.

Im Innenohr werden die komplexen Frequenzspektren natürlicher Rufe in enge Bänder separiert (Rauschecker, 1998; Shamma, 2001; Moore, 2008). Auf Ebene des auditorischen Nervs sind die spektralen und temporalen Informationen als neuronale Feuerraten und temporale Entladungsmuster kodiert, welche den Nervenfasern des entsprechenden Frequenz-Orts im Corti-Organ entstammen (Sachs und Young, 1979; Young und Sachs, 1979; Sinex und Geisler, 1983). Im NC werden die Feuerraten und temporalen Entladungsmuster konserviert und die neuronale Aktivität von spezifischen neuronalen Subpopulationen verstärkt (Blackburn und Sachs, 1990). Die unteren

Stationen der aufsteigenden Hörbahn projizieren die frequenz- und zeitkodierten Informationen fast ausschließlich in den IC (Brunso-Bechtold et al., 1981; Casseday et al., 2002). In dieser Station des Mittelhirns können zum ersten Mal entlang der aufsteigenden Hörbahn Neurone mit spektralen Integrationseigenschaften vorgefunden werden (Portfors und Wenstrup, 2001; Wenstrup und Leroy, 2001). Die spektrale Integrationsfähigkeit fungiert als wichtiger Mechanismus, welcher es ermöglicht selektive Antworten für spezifische Kommunikationsrufe zu generieren (Portfors, 2004). Die akustisch evozierten neuronalen Antworten des MGB im Zwischenhirn, in dem die Projektionen des IC hauptsächlich enden, sind ähnlich zu denen des ICs. Eine Studie im MGB von Ratten und Meerschweinchen konnte ähnliche Antwortstärken in den Neuronen beider Spezies zeigen, welche selektiv mit Meerschweinchenrufen stimuliert wurden. Dabei riefen in beiden Spezies weder die natürlichen, noch die zeitlich invertierten Versionen dieser Rufe Präferenzen hervor (Philibert et al., 2005). Die unspezifische Rufverarbeitung deutet darauf hin, dass die Rekonstruktion der Informationen bezüglich der klanglichen Komposition und deren verhaltensrelevanten Folgeprozesse nur in übergeordneten Arealen, wie beispielsweise dem AC, zu finden sind (Creutzfeldt et al., 1980).

1.11 Kortikale Verarbeitung komplexer Schallreize

Die Neurone des AI kodieren rufspezifische Eigenschaften, im Gegensatz zur auditorischen Peripherie, eher als abstrakte Entladungsmuster mit geringerer zeitlicher Komplexität (Wang et al., 1995) und können Frequenz- und Amplitudenmodulationen mit einer geringen Folgerate folgen (Creutzfeldt et al., 1980; Muller-Preuss, 1986; Schreiner und Langner, 1988; Schreiner und Urbas, 1988; Langner, 1992). Die Aufgaben der Neurone im AI bestehen aus der Integration stimulusspezifischer Aktivitäten über signifikante Zeitperioden hinweg, der spektralen Aufteilung von komplexen Vokalisationen und der räumlichen Verteilung der spezifischen Informationen und deren Synchronisierung (Wang et al., 1995). Durch die Integration von Informationen lassen sich zusätzliche spektrale und zeitliche Eigenschaften von Klängen extrahieren (Funkenstein und Winter, 1973; Newman und Wollberg, 1973; Wang et al., 1995; Nagarajan et al., 2002).

Die Selektivität für komplexe Klänge nimmt entlang der kortikalen Hierarchie zu (Hackett, 1998). In sekundären Feldern das ACs von Primaten, wie beispielsweise dem anatomisch abgrenzbaren auditorischen *„belt“*, lassen sich Neurone finden, welche kaum auf Reintöne, jedoch präferiert auf komplex strukturierte Klänge antworten (Rauschecker et al., 1995; Rauschecker und Tian, 2004; Tian und Rauschecker, 2004). Studien konnten zudem zeigen, dass im ventralen *Cortex praefrontalis* (Romanski et al., 2005; Cohen et al., 2007), im *Gyrus temporalis superior* (Russ et al., 2008) und in den

akustisch sensitiven Teilen des *Cortex insularis* von Primaten (Bieser, 1998; Remedios et al., 2009) unterschiedliche Vokalisationen kodiert werden. Dies deutet darauf hin, dass ein weitverzweigtes Netzwerk an Gehirnarealen daran beteiligt ist, verschiedene Aspekte der Vokalisation zu analysieren.
Auf neuronaler Kodierungsebene von Kommunikationsrufen ging man davon aus, dass spezifische Neurone, sogenannte Rufdetektoren, für die Kodierung der speziesspezifischen Rufe verantwortlich wären (Newman und Wollberg, 1973; Winter und Funkenstein, 1973; Sovijarvi, 1975). Einige wenige Neurone konnten tatsächlich als Rufdetektoren beschrieben werden (Newman und Wollberg, 1973; Kanwal, 2005), jedoch antwortete die Mehrheit der zentralen auditorischen Zellen auf mehr als nur einen bestimmten Ruf beziehungsweise auf eine Vielzahl von verschiedenen Rufparametern (Manley und Muller-Preuss, 1978; Radtke-Schuller und Schuller, 1995; Nelken et al., 2003; Medvedev und Kanwal, 2004). Es wird vermutet, dass die Kodierung der spektrotemporalen Muster von Kommunikationsrufen eher auf Entladungsmustern von verteilten Neuronenpopulationen basiert als auf Einzelneuronen (Creutzfeldt et al., 1980; Pelleg-Toiba und Wollberg, 1991; Wang et al., 1995; Kanwal und Rauschecker, 2007; Ter-Mikaelian et al., 2013). Studien deuten darauf hin, dass dieses Kodierungsschema auch in anderen sensorischen kortikalen Regionen zu finden ist (Di Lorenzo, 1989; Georgopoulos et al., 1989; Gochin et al., 1994). Neben der hohen Toleranz gegenüber Rausch-Fluktuationen besteht ein weiterer Vorteil dieser Populationskodierung in der Fähigkeit, Stimuli mit unterschiedlichen Eigenschaften, welche sich in afferenten Kanälen überlappen, auf der Basis des gleichen Neuronen-Pools zu kodieren (Wang et al., 1995).

1.12 Zielsetzung

Die Vokalisation von Nagetieren stellt einen essentiellen Teil deren Sozialverhaltens dar und beeinflusst Interaktionen, Reproduktionserfolg und Überleben (Altmann, 1967; Andrew, 1963; Green, 1975). Trotz der vielen Studien bezüglich der kortikalen Repräsentation von Kommunikationsrufen, ist bis heute nicht endgültig geklärt, ob die Kodierung im AC auf der Aktivität von einzelnen Neuronen oder Neuronenpopulationen beruht. Möglicherweise sind die Aktivitätsmuster von miteinander in Verbindung stehenden Neuronen in lokalen kortikalen Netzwerken, wie beispielsweise denjenigen in kortikalen Kolumnen, ausreichend spezifisch, um unterschiedliche spektrotemporale Stimulusmuster zu kodieren. Zur Klärung der komplexen Repräsentation von Kommunikationsrufen im AI wird in der vorliegenden Studie die neuronale Aktivität von narkotisierten Wüstenrennmäusen auf Ebene von Aktionspotentialen, lokalen Feldpotentialen und *Current-source-density*-Analysen untersucht. Die mit Reintönen und arteigenen Kommunikationsrufen stimulierten,

extrazellulär abgeleiteten Neurone werden dabei simultan in allen kortikalen Schichten aufgenommen. Die vorliegende Studie ist in drei Teile untergliedert:

Teilprojekt I: Quantifizierung der „Sinks“ laminarer *Current-source-density*-Profile

Ein genaues zeitliches und räumliches Abbild des neuronalen Informationsflusses innerhalb einer Kolumne, welches essentiell für das Verständnis der Verarbeitungsmechanismen akustischer Stimuli ist, kann beispielsweise mit der *Current-source-density* (CSD) Analyse erfasst werden. Hierbei werden die lokalen Feldpotentiale benachbarter, linear angeordneter Elektrodenkanäle integriert (siehe Kapitel 2.8.2). Die resultierenden zeitlich und räumlich präzise lokalisierbaren „*Current Sinks*“ werden als vorwiegend exzitatorische Ereignisse interpretiert (Mitzdorf, 1985). Im Teilprojekt I, in dem der linke AI mit verschiedenen Reintönen stimuliert wird, stehen folgende Ziele im Mittelpunkt:

1) Welche Sinks sind innerhalb eines Zeitfensters von 600 ms unter Verwendung einfacher Reintonstimuli quantifizierbar?
2) Welche qualitativen Unterschiede in den Aktivitätsmustern lassen sich bei einer Veränderung der Frequenz und des Lautstärkepegels identifizieren?

Teilprojekt II: Strukturanalyse von laminaren Profilen evoziert durch künstliche Reintöne und natürliche Kommunikationsrufe

Die Repräsentation von zwei unterschiedlich langen Reintönen und sieben arteigenen Kommunikationsrufen wird im AI auf spezifische Unterschiede hin untersucht. Es werden drei Profiltypen kolumnärer Neurone (Aktionspotential-Profile, lokale Feldpotential-Profile und CSD-Profile) untersucht. Die spezifischen Verarbeitungsmuster der Profiltypen werden in ihrer Gesamtheit statistisch verglichen und mit Hilfe der multidimensionalen Skalierung, welche den Grad der Unterschiedlichkeit widerspiegelt, quantifiziert. Die Schwerpunkte des Teilprojekts II liegen bei folgenden Fragestellungen:

1) Ist die rufinduzierte neuronale Aktivität einer einzelnen kortikalen Kolumne ausreichend spezifisch für die Unterscheidung verschiedener Stimulusmuster?
2) Welche der drei laminaren Profiltypen ist am informativsten und daher am besten für die rufspezifische Unterscheidung geeignet?
3) Welche Eigenschaften der Stimuli sind für die Ausbildung spezifischer Aktivitätsmuster verantwortlich?

Teilprojekt III: Vergleich neuronaler Antworten der linken und rechten Hemisphäre

Die LH und RH unterscheiden sich in der Verarbeitung von akustischen Signalen. So ist die LH auf die Verarbeitung von schnellen zeitlichen Änderungen spezialisiert (Hayes and Lewis, 1993; Belin et al., 1998) und die RH auf geringe Änderungen in der Frequenz und auf die Prosodik (Zatorre et al., 1992; Schonwiesner et al., 2005). Die neuronalen Antworten auf Reintöne und Kommunikationsrufe der RH werden mit denen der LH aus Teilprojekt II auf Ebene der Sinks und ganzer Profile statistisch analysiert. Der AI wird zusätzlich mono- und dihemisphärisch mit Muscimol ausgeschaltet. Folgende Fragen stehen dabei im Mittelpunkt:

1) Welche spezifischen Veränderungen in der kortikalen Verarbeitung von akustischen Stimuli lassen sich in der jeweiligen Hemisphäre identifizieren und statistisch verifizieren?
2) Inwiefern tragen neuronale Aktivitäten auf sub- oder kortikokortikaler Ebene zur asymmetrischen Verarbeitung von akustischen Stimuli bei?

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsorganismen

Die Experimente in der vorliegenden Studie wurden an 24 erwachsenen Mongolischen Wüstenrennmäusen (Abb. 2.1) im Alter von 5-10 Monaten (Körpergewicht: 44-79 g, 11 männliche und 13 weibliche Tiere) durchgeführt. Die Tiere wurden aus der Kolonie des Instituts für Zellbiologie und Neurowissenschaft der Goethe University Frankfurt am Main entnommen, in der sie nach Geschlechtern getrennt gehalten werden und Wasser und Futter *ad libitum* erhalten. Die Polycarbonat-Käfige wurden mit Nistmaterial (Dicke: 3-6 cm) gefüllt. Der Zuchtraum wird durchgehend bei 21-22°C gehalten und unterliegt einem 12:12 Stunden Tag-Nacht-Rhythmus. Wüstenrennmäuse eignen sich gut als Modellorganismen in der Hörforschung, da ihr Hörvermögen im tieffrequenten Bereich mit dem des Menschen vergleichbar ist. Alle Versuche wurden gemäß den geltenden Bestimmungen des Tierschutzgesetzes (§9 deutsches Tierschutzgesetz; Tierversuchsantrag: #F104/60) und den internationalen Richtlinien für Tierexperimente durchgeführt (*National Institutes of Health: „Principles of laboratory animal care"*; NIH 86-23, 1985).

Abbildung 2.1: Fotografische Darstellung der Mongolischen Wüstenrennmaus.
Das Foto zeigt zwei weibliche Wüstenrennmäuse im Polycarbonat-Käfig, welches mit Nistmaterial (Dicke: 3-6 cm) gefüllt wurde. Die Versuchstiere wurden nach Geschlechtern getrennt in Gruppen von 2-6 Tieren gehalten. Für die vorliegende Studie wurden 24 erwachsene Mongolische Wüstenrennmäuse im Alter von 5-10 Monaten verwendet.

2.2 Narkose

Alle Tiere wurden über die gesamte Dauer des Experiments anästhesiert. Die intraperitoneal verabreichte Initialdosis, welche an das individuelle Gewicht der Versuchstiere angepasst wurde (2 mg/kg Körpergewicht), bestand aus einem Gemisch aus den Wirkstoffen Ketamin (100 mg/ml; Ketavet, Pfizer, New York, USA) und

Xylazin (20 mg/ml; Rompun, 2%; BayerVital, Berlin, Deutschland) und isotonischer Kochsalzlösung (9 mg/ml; 0,9%; B. Braun, Melsungen, Deutschland) im Verhältnis 0,9:0,2:0,9. Die kontinuierliche anästhetische Wirkung wurde mit Hilfe einer Injektionspumpe aufrecht erhalten (Flussrate: 0,75 mg/kg/h; Genie, Kent Scientific Corporation, Torrington, USA). Während des Versuchs wurde der Zwischenzehen-Reflex getestet. Stieg die Schnurrhaaraktivität an oder war ein Hinterpfoten-Reflex vorhanden, wurde dem Versuchstier manuell zusätzliches Narkosemittel verabreicht. Die Körpertemperatur wurde dabei unter Verwendung eines thermostatischen Heizkissens (Homeothermic Blanket Control Unit 50, Harvard, Cambridge, Großbritannien) konstant bei 37°C gehalten.

2.3 Präparation

Um für die elektrophysiologischen Experimente Zugang zum auditorischen Kortex zu erhalten, wurde das Hautgewebe am oberen und temporalen Teil des Kopfes auf- und abgeschnitten und der darunter liegende Muskel (*Musculus temporalis*) entfernt. Anschließend wurden die Gewebereste vom Schädel abgekratzt und die Oberfläche mit 70-prozentigem Ethanol entfettet. Ein metallener Haltestift (1 cm Länge, 0,3 cm Durchmesser) wurde mit Cyanacrylat-Klebstoff (Pattex, Henkel, Düsseldorf, Deutschland) vorfixiert und mit Zahnzement (Paladur, Heraeus Kulzer, Hanau, Deutschland) an die Schädelmittelnaht auf Höhe des Sehnervs geklebt. Eine Referenzelektrode (R) wurde unter das Muskelgewebe am Hinterkopgf geschoben. Eine viereckige Öffnung wurde mit Hilfe eines Bohrers (K9, Kavo Elektrotechnisches Werk GmbH, Leutkirch im Allgäu, Deutschland) in die Schädeldecke ca. 7 mm lateral der Mittelnaht (*Crista sagittalis*) zwischen den Schädelnähten Bregma (b) und Lambda (λ) gedrillt (Abb. 2.2). Die Kortexoberfläche wurde sorgfältig mit einer feinen Pinzette und feinen Papierspitzen (Papier-Spitzen ISO GR. 20, Coltene Holding AG, Altstätten, Schweiz) von Knochensplittern gereinigt. Anschließend wurde die Hirnhaut (*Dura mater*) mit einer Injektionsnadel aufgeschnitten und vorsichtig entfernt.

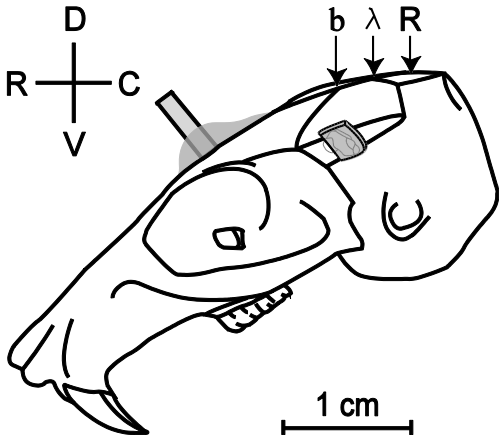


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der Schädelpräparation.
Der Haltestift (graues Rechteck), welcher auf Höhe der Augen mit Zahnzement befestigt ist, dient zur Fixierung des Schädels und wird in einen Magnetfußhalter eingespannt. Zu sehen sind die Schädelnähte Bregma (b) und Lambda (λ) und die Position der Referenzelektrode (R). Der Schädel wurde ca. 7 mm lateral der *Crista sagittalis* zwischen Bregma und Lambda geöffnet (graues Viereck), um den auditorischen Kortex freizulegen.

2.4 Aufnahme der Kommunikationsrufe

Im Teilprojekt I wurde ausschließlich mit künstlich erzeugten Reintönen stimuliert, wohingegen artifizielle Reintöne (#1 und #2; Abb. 2.3A, B) und natürliche Kommunikationslaute (#3-#9; Abb. 2.3C-I) im Teilprojekt II und III Verwendung fanden. Die sieben Kommunikationslaute, welche von Tieren aus der gleichen Zuchtkolonie aufgenommen wurden, werden im Folgenden beschrieben. Der *„upward ripple frequency modulated"* Ruf (#3 uRFM, Abb. 2.3C) wird von adulten Tieren während des Paarungsverhaltens beziehungsweise von Jungtieren bei Unbehagen ausgesendet (Holman und Seale, 1991; Kobayasi und Riquimaroux, 2012). Der *„downward frequency modulated"* Ruf (#4 dFM, Abb. 2.3D) wurde von Jungtieren im Alter von einem Tag aufgenommen und repräsentiert Isolationsrufe, welche sich jedoch von klassischen Isolationsrufen von Wüstenrennmäusen im Alter von drei Tagen oder mehr unterscheiden (Holman und Seale, 1991; Hashimoto et al., 2004). Der *„noiseburst"* (#5 NB, Abb. 2.3E) wird bei geringen oder ernsten Konflikten erzeugt (Kobayasi und Riquimaroux, 2012), wohingegen der *„upward frequency modulated"* Ruf (#6 uFM, Fig. 2.3F) während des konfliktfreien Paarungsverhaltens beobachtet werden kann. Das rhythmische *„foot drumming"* (#7 FD, Abb. 2.3G), welches durch das Trommeln der Hinterbeine erzeugt wird (Yapa, 1994), kann gewöhnlich in Kombination mit dem *„arched frequency modulated"* Ruf (#8 aFM, Abb. 2.3H) beobachtet werden und gemeinsam den *„arched frequency modulated + foot drumming"* Ruf (#9 aFMFD, Abb. 2.3I) bilden. Dieses Geräusch ist wahrscheinlich einzigartig unter Labortieren, da es aus einer Kombination von Schallwellen besteht, die durch Stimmbänder und mechanischem Trommeln erzeugt werden. Die zuletzt genannten Rufe (#7-#9) werden in Alarmsituationen ausgesendet (Ter-Mikaelian et al., 2012). Trommelereignisse lassen sich aber auch während des aggressiven Verhaltens,

während der Störung bei der Nahrungsaufnahme oder während der Kopulation feststellen (Yapa, 1994).

Mit der Ausnahme des *„downward frequency modulated“* Stimulus (#4 dFM, Abb. 2.3D), welcher von einem Neugeborenen aufgenommen wurde, entstammen alle Rufe von adulten Individuen. Dabei wurden zwei unterschiedliche Mikrophone verwendet, um den von den Tieren erzeugten Frequenzbereich (~0,1-60 kHz) abzudecken. Die meisten Laute (Abb. 2.3C-F, H) wurden mit einem Ultraschall-Aufnahmesystem (UltraSoundGate 116Hm, Avisoft Bioacoustics, Berlin, Deutschland) und einer Analysesoftware (SASLab Pro, Version 5.1, Avisoft Bioacoustics) aufgenommen. Es wurde ein Kondensatormikrofon (UltraSoundGate CM16, Avisoft Bioacoustics) mit einer flachen Frequenzantwort zwischen 5-120 kHz verwendet. Zwei Kommunikationslaute, welche einen durch das Hinterbein-Trommeln erzeugten tieffrequenten Anteil besitzen (#7 FD und #9 aFMFD, Abb. 2.3G, I), wurden mit einem dafür ausgelegten Mikrophon (¼-Zoll Mikrophon 4135, Mikrophon Vorverstärker 2670, Brüel & Kjaer, Naerum, Dänemark) und Verstärker (Nexus 2690, Brüel & Kjaer) aufgenommen. Das Brüel & Kjaer Mikrophon besitzt eine flache Frequenzantwort zwischen 0,004-100 kHz. Die Aufnahmen wurden in einer schallisolierten Kammer durchgeführt, in dessen Mitte der Polycarbonat-Käfig mit den Tieren platziert wurde. Der Käfig wurde mit Nistmaterial von ca. 3-6 cm Dicke gefüllt. Das jeweilige Mikrophon wurde in einem Abstand von ca. 5 cm zum Drahtkäfigdeckel angebracht. Die so aufgenommenen Rufe wurden auf eine Abtastrate von 192 kHz skaliert und bei 16 Bits/Abtastung gespeichert. Individuelle Kommunikationsrufe wurden aus längeren Aufnahmesequenzen mit einem Überhang mit Lautstärkepegel-Einfädelung (*„fade-in”*) von 10 ms Länge an beiden Enden ausgeschnitten, um das Auftreten von Klick-ähnlichen Sequenzen zu verhindern. Anschließend wurden der Ruf #3 uRFM zwischen 20 und 80 kHz (Abb. 2.3C), die Rufe #4 dFM und #5 NB zwischen 1 und 80 kHz (Abb. 2.3D, E) und die Rufe #6 uFM und #8 aFM zwischen 10 und 80 kHz (Abb. 2.3F, H) mit einem Bandpassfilter (Butterworth, 2. Ordnung) gefiltert.

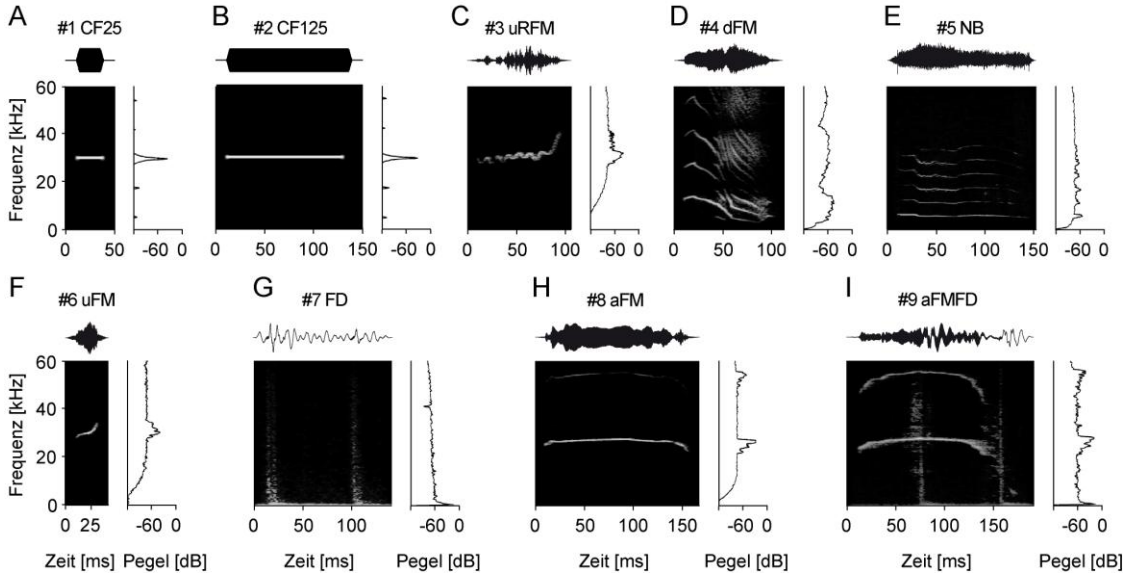


Abbildung 2.3: Reintöne und natürliche Kommunikationsrufe der Wüstenrennmäuse.
Abgebildet sind jeweils die Oszillogramme (oben), Spektrogramme (unten) und die Energiespektren (rechts) der jeweiligen Stimuli, welche im Teilprojekt II und III verwendet wurden. Neben den beiden Reinton-Kontrollen von 25 [#1 CF25 (**A**)] und 125 ms Länge [#2 CF125 (**B**)], wurden sieben unterschiedliche Kommunikationslaute verwendet, welche von adulten Tieren während des Paarungsverhaltens und von Jungtieren während des Unbehagens [#3 uRFM (**C**)], des Isolationsverhaltens [#4 dFM (**D**)], des Konfliktverhaltens [#5 NB (**E**)], des konfliktfreien Paarungsverhaltens [#6 uFM (**F**)] und des Alarmverhaltens [#7 FD (**G**), #8 aFM (**H**) und #9 aFMFD (**I**)] beobachtet werden können.

2.5 Akustische Stimulation

Alle in dieser Studie verwendeten Reintöne wurden digital synthetisiert und mit selbst geschriebenen MATLAB-Scripts (R2007b, MathWorks, Natick, USA) kontrolliert („*PLAY2D*" Funktion programmiert von Prof. Dr. Manfred Kössl und modifiziert von Markus Ken Schaefer). Die digital vorliegenden Reintöne und Kommunikationsrufe wurden mit Hilfe einer externen Soundkarte (e18 dac, exaSound, Toronto, Kanada; Abtastrate: 192 kHz) in analoge Signale umgewandelt, am Oszilloskop (HM 408, Hameg Instruments GmbH, Mainhausen, Deutschland) visuell kontrolliert und anschließend elektrisch verstärkt (RB-1050, Rotel Electronics, Tokyo, Japan). Der verwendete Lautsprecher (SS-MS835, Sony, Tokyo, Japan) wurde vor Beginn der Experimente kalibriert und weist eine flache Frequenzantwort zwischen 0,2-70 kHz auf. Die Kalibrierungskurve wurde mit einem Brüel & Kjaer Tonaufnahmesystem (¼-Zoll Mikrophon 4135 und Mikrophon-Vorverstärker 2670, Brüel & Kjaer), welches mit einem Mikrophon-Verstärker (Nexus 2690, Brüel & Kjaer) verbunden war, erfasst. Während der Experimente wurde der Lautsprecher in einem Abstand von 20 cm vor dem rechten (Teilprojekt I-III) beziehungsweise dem linken Ohr (Teilprojekt III)

platziert. Der Lautsprecher wurde in einem Winkel von ca. 35° zur Längsachse des Versuchstiers ausgerichtet und die Lautsprechermembran auf den Gehörgang gerichtet.

Die Frequenz, der in allen drei Teilprojekten verwendeten Reintöne, wurde an die jeweiligen Abstimmeigenschaften der gemessenen Neurone in den kortikalen Schichten Vb/VIa angepasst. Die aus den Abstimmeigenschaften mit einem MATLAB-Programm („*ConnyMasterProgram*" Funktion programmiert von Cornelius Abel und Cornelia Voss) berechnete charakteristische Frequenz (CF) wurde zu Beginn eines jeden Ableitungspunkts bestimmt. Die CF ist definiert als die Frequenz, bei der mit dem geringsten Schalldruckpegel (minimale Schwelle (MT)) eine stimulusevozierte Antwort innerhalb der Frequenzabstimmkurven (TC) ausgelöst wird. Die TCs wurden durch Stimulation mit einer pseudorandomisierten Abfolge von Reintönen mit unterschiedlichen Lautstärkepegeln (Schrittweite: 10 dB, Pegelbereich: 0-80 dB SPL) und Frequenzen bestimmt, welche abhängig von der jeweiligen CF entweder logarithmisch (CF < 11 kHz) oder linear (CF ≥ 11 kHz) skaliert wurden (Schrittweite: 0,5 Oktaven oder 3,5 kHz, Frequenzbereich: 0,25-64 kHz oder 0,5-56,5 kHz). Die Schwelle zur Berechnung von TCs wurde auf 30% der maximalen Aktionspotentialrate gesetzt. In der vorliegenden Studie wurden nur die Ableitungspunkte berücksichtigt, welche eine sensitive und V-förmige neuronale Frequenzantwort (MT < 50 dB SPL) vorzuweisen hatten und im Einklang mit der tonotopen Frequenzrepräsentation im Kortex von Wüstenrennmäusen standen (Thomas et al., 1993). Zur Bestimmung der Abstimmschärfe wurde die Frequenzbandweite QdB10 und die maximale Frequenzbandweite maxBW ermittelt. Der QdB10 ist definiert als der Quotient aus CF und Frequenzbandweite 10 dB über der CF.
Die im Teilprojekt I verwendeten künstlichen Reinton-Stimuli wurden mit einer Beginnverzögerung von 25 ms abgespielt und besitzen eine Dauer von 30 ms (Stimulus-Wiederholungen: 25) und eine Anstiegs- und Abstiegsflanke von 5 ms. Es wurden Reintöne bei der CF [Lautstärkepegel: 80 dB SPL (von jetzt an CF80) und ≤ 24 dB über der MT des individuellen Ableitungspunkts (von jetzt an CF24+)], Reintöne eine Oktave unterhalb der CF [Lautstärkepegel: 80 dB SPL (von jetzt an -1oct)] und Reintöne eine Oktave oberhalb der CF [Lautstärkepegel: 80 dB SPL (von jetzt an +1oct)] verwendet. Die vier Stimuli wurden mit einer Abtastrate von 192 kHz pseudorandomisiert präsentiert. Der Interstimulus-Abstand wurde in allen drei Teilprojekten auf 600 ms fixiert.
Im Teilprojekt II und III wurden Reintöne bei der CF mit zwei unterschiedlichen Längen (#1 CF25, Dauer: 25 ms, #2 CF125, Dauer: 125 ms, Abb. 2.3A, B) bei einem Lautstärkepegel von 80 dB SPL präsentiert. Die Kommunikationslaute wurden hingegen einzeln mittels der Kalibrierungskurve des Lautsprechers, unter Einbeziehung der individuellen Stimulusfrequenz mit der höchsten Intensität im Spektrogramm, abgeschwächt. Das quadratische Mittel [RMS = *„root mean square"*] und die *„Peak-to-*

peak" (P2P) Werte der gesamten im Teilprojekt II und III verwendeten Rufe sind in Tabelle 1 aufgeführt. Gemessen wurden diese Werte mit dem ¼-Zoll Mikrophon (4135, Brüel & Kjaer) und einem Mikrophon-Verstärker (Nexus 2690, Brüel & Kjaer) in Verbindung mit einem Ultraschall-Aufnahmesystem (UltraSoundGate 116Hm, Avisoft Bioacoustics). Kalibriert wurden die Werte anschließend in einer Analysesoftware (SASLab Pro, Version 5.1, Avisoft Bioacoustics) mit Hilfe eines vom Kalibrator (4231, Brüel & Kjaer) erzeugten Tons (94 dB bei 1 kHz). Alle Reintöne und Kommunikationslaute wurden in pseudorandomisierter Abfolge abgespielt (Beginnverzögerung: 50 ms) und 50-mal wiederholt.

Table 1. Quadratische Mittel (RMS) und *Peak-to-peak* (P2P) Werte der Stimuli

Stimulus	#1*	#2*	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9
RMS [dB SPL]	79,2	79,2	75,8	74,4	74,4	78,7	74,2	77,0	76,4
P2P [V]	0,95	0,99	1,11	0,79	0,89	1,04	0,74	0,96	0,95

*gemessen bei 2 kHz

2.6 Elektrophysiologisches Messsystem

Die Versuche wurden in einer elektrisch abgeschirmten und schallisolierten Kammer durchgeführt. Zur Fixierung des Schädels wurde der angeklebte Haltestift an einem Magnetfußhalter befestigt. Die neuronale Aktivität wurde mit kommerziell erhältlichen Multikanal-Elektroden (Model: A1x16-3mm-100-177-A16, NeuroNexus, Ann Arbor, USA) abgeleitet, welche mit 16 linear angeordneten Eingangskanälen bestückt sind (Widerstand: 0,5-3MΩ (laut Hersteller), Zwischenkanalabstand: 100 µm, Kanalspannweite: 1500 µm). Eine vollständige Ableitung aller sechs kortikalen Schichten ist gewährleistet, da die Kortizes von Wüstenrennmäusen einen Durchmesser von ~1300 µm aufweisen (Sugimoto et al., 1997). Die Durchmesser der einzelnen kortikalen Schichten wurden aus der Studie von Sugimoto et al. (1997) übernommen (Abb. 2.4A, B). Die Elektrode wurde orthogonal zur Kortexoberfläche positioniert. Dies wurde so lange durch mehrmaliges Justieren des Schädels erreicht, bis die mit der Elektrodenspitze gemessenen Höhenunterschiede zwischen den vier Ecken der Schädelöffnung weniger als 70 µm betrugen (Schaefer et al., 2015). Diese Methode wurde zu Beginn eines jeden Versuchs beziehungsweise für jede neue untersuchte Kortexhälfte durchgeführt. Zwei lipophile Fluoreszenzfarbstoffe (DiI (1,1'-Dioctadecyl-3,3,3',3'-Tetramethylindocarbocyanine Perchlorate) D-282; DiO (3,3'-

Dioctadecyloxacarbocyanine Perchlorate) D-275, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) wurden in Ethanol (96%) gelöst (5 mg/ml) und auf eine Elektrode aufgetragen, um die orthogonalen Elektrodenpositionen zu verifizieren (Abb. 2.4C, D). Mit Hilfe eines Mikromanipulators (PM 10/1, Science Products GmbH, Hofheim, Deutschland) wurden die Elektroden vorsichtig mit einer Geschwindigkeit von 20 µm/s in den Kortex bis zu einer Tiefe von 1500 µm vorgeschoben. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich der oberste Elektrodenkanal noch außerhalb des Kortex befand.

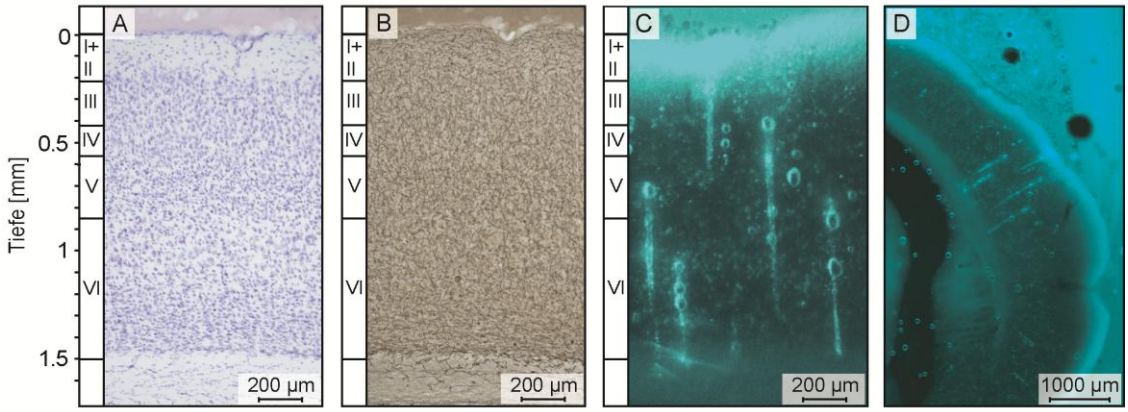


Abbildung 2.4: Koronare Dünnschnitte des auditorischen Kortex.
Detaildarstellung eines koronaren Dünnschnitts (Schnittdicke 50 µm) mit Nissl-Färbung (**A**) und dem darauf folgenden Dünnschnitt des gleichen Tiers mit Acetylcholinesterase-Färbung (**B**). Während bei der Nissl-Färbung die Ribosomen der Zellkörper blau-violett angefärbt werden, werden bei der Acetylcholinesterase-Färbung die cholinergen Nervenfasern goldfarben eingefärbt. Koronarer Dünnschnitt (Schnittdicke 100 µm) als Detaildarstellung (**C**) und Übersichtsdarstellung (**D**) unter dem Fluoreszenzmikroskop. Jeweils drei der orthogonalen Elektrodenspuren wurden mit dem fluoreszendierenden Membranfarbstoff DiI beziehungsweise mit DiO eingefärbt. Schicht I: 0-120 µm; Schicht II: 120-210 µm; Schicht III: 210-410 µm; Schicht IV: 410-560 µm; Schicht V: 560-850 µm; Schicht VI: 850-1300 µm (Sugimoto et al., 1997).

Die neuronale Aktivität wurde vorverstärkt (Verstärkungsfaktor: 10x, µPA16, Multichannel Systems, Reutlingen, Deutschland) und mit Hilfe eines Multikanal-Aufnahmesystems (Verstärkungsfaktor: 1000x, ME32, Multichannel Systems) in einem Computer gespeichert (Abb. 2.5, schwarze Pfeile). Das Rohsignal (Abtastrate: 50 kHz) wurde auf eine Abtastrate von 20 kHz herunter skaliert. Visuell kontrolliert wurden die neuronalen Daten mit dem kommerziell erhältlichem Programm MC_Rack (V4.3.0, Multichannel Systems). Ein digital erzeugter Trigger wurde als zeitlicher Marker über die externe Soundkarte an das Multikanal-Aufnahmesystem geschickt und als 17. Kanal im Computer gespeichert (Abb. 2.5, graue Pfeile).

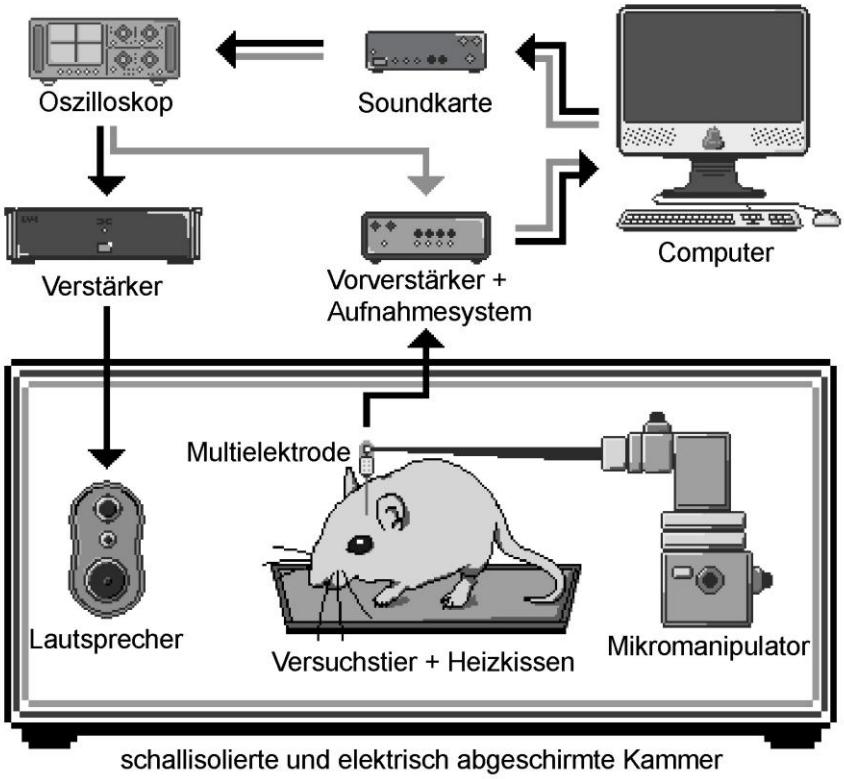


Abbildung 2.5: Schematischer Aufbau der Messapparatur.
Die im Computer erzeugten Stimuli (schwarze Pfeile) und Trigger (graue Pfeile) wurden mit Hilfe der externen Soundkarte in analoge Signale umgewandelt und im Oszilloskop kontrolliert. Die Stimuli wurden verstärkt und mit dem Lautsprecher in der schallisolierten und elektrisch abgeschirmten Kammer präsentiert. Innerhalb der Kammer wurde die Körpertemperatur der am Kopf fixierten Wüstenrennmäuse mit einem Heizkissen konstant bei 37°C gehalten. Mit der an einem Mikromanipulator befestigten Multikanalelektrode wurde die neuronale Aktivität über einen Vorverstärker an das Aufnahmesystem geleitet. Anschließend wurde die neuronale Aktivität gemeinsam mit dem Trigger zur weiteren Analyse im Computer gespeichert.

2.7 Neuropharmakologie

Zur Ausschaltung der kortikalen Aktivität wurde die Substanz Muscimol (3-Hydroxy-5-aminomethylisoxazole, CAS 2763-96-4, Santa Cruz Biotechnologie, Dallas, USA) verwendet (Abb. 2.6). Muscimol, ein $GABA_A$-Rezeptor Agonist, aktiviert den Rezeptor des im zentralen Nervensystem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters GABA. Die Substanz wurde mit isotonischer Kochsalzlösung (0,9%; B. Braun, Melsungen, Deutschland) auf eine Konzentration von 5 mM gebracht, wovon einmalig 3 µl auf die Kortexoberfläche pipettiert und eine Stunde lang eingewirkt wurden. Die Messungen wurden eine Stunde nach Applikation vorgenommen.

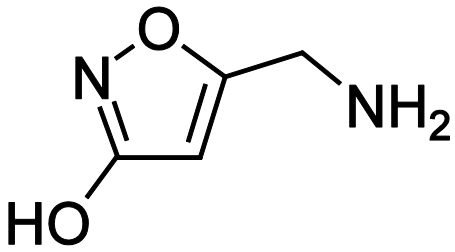


Abbildung 2.6: Strukturformel von Muscimol.
Muscimol, ein $GABA_A$-Rezeptor Agonist, wurde zur kortikalen Ausschaltung verwendet. 3 µl von 5 mM Muscimol-Lösung wurden einmalig auf die Kortexoberfläche pipettiert. Muscimol wirkt eine Stunde lang auf den Kortex ein, bevor die erste Messung vorgenommen wird.

2.8 Analyse der neuronalen Aktivität

2.8.1 *Multi-unit* Aktivität und lokale Feldpotentiale

Da in dieser Studie mit niederohmigen Multikanalelektroden abgeleitet wurde, ist zu vermuten, dass meist mehrere Neurone gleichzeitig gemessen wurden. Der in dieser Arbeit verwendete Begriff „Neurone“ bezieht sich daher immer auf *„Multi-units“* (mehrere Zellen). Es wurden zwei Arten von neuronalen Aktivitäten untersucht, welche aus dem Rohsignal (Abb. 2.7A) herausgefiltert wurden. Zum einen die lokalen Feldpotentiale (LFP, Abb. 2.7B) aus denen die gemittelten *Current-source-density* Wellenformen berechnet wurden (CSD, Abb. 2.7C) und zum anderen die *„Multi-unit“* Aktivitäten (MUA, Abb. 2.7D). Mit einem Bandpass-Filter (Butterworth, 2. Ordnung) wurden die LFPs zwischen 0,2-300 Hz beziehungsweise die MUAs zwischen 300-4500 Hz herausgefiltert. Während die überschwelligen MUAs Aktionspotentiale (AP) im Punktdiagramm darstellen (Abb. 2.7E), sind die LFPs ein elektrisches Summenpotential aller sich im Nahfeld der Elektrode befindlichen axonalen, dendritischen und synaptischen Aktivitäten. Zur zeitlichen Quantifizierung von APs an einem Ableitungsort wurden *Peri-Stimulus-Time*-Histogramme (PSTH, 2 ms Bin-Größe, Abb. 2.7F) von jedem der 50 Stimulationsdurchgänge berechnet und anschließend stimulusspezifisch gemittelt. Die Schwelle zur AP-Detektion lag bei dem 2,5-fachen der Standardabweichung (SD) vom gefilterten (300-4500 Hz), stimulusspezifischen Rohsignal-Mittelwert (MW) aus 50 Stimulationsdurchgängen des jeweiligen Elektrodenkanals. Die aus den MUAs gewonnenen PSTHs werden in dieser Studie als MUA-Wellenformen oder, unter Einbeziehung aller 16 Kanäle, als MUA-Profile (Abb. 2.8A) bezeichnet.

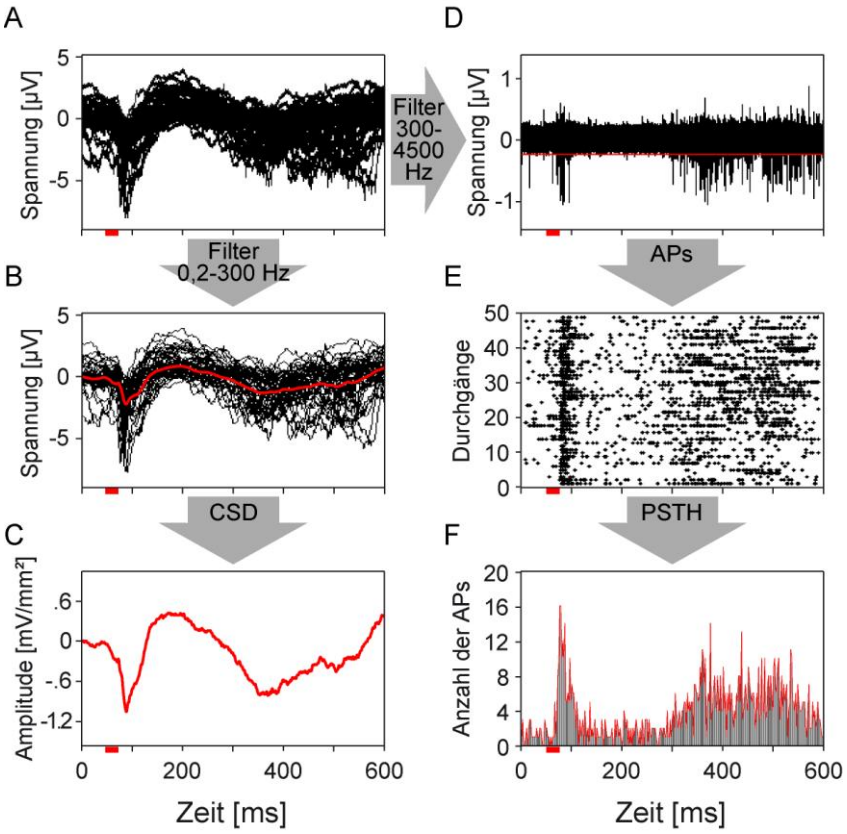


Abbildung 2.7: Rohsignalverarbeitung zu MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen.
(**A**) Ungefilterte übereinandergelegte Rohsignale (50 Stimulus-Wiederholungen) aufgenommen von kortikalen Neuronen der Schicht IV, welche mit einem Reinton (#1 CF25) stimuliert wurden. (**B**) Darstelllung der übereinandergelegten LFP-Wellenformen gewonnen aus den Rohsignalen in **A**, welche zwischen 0,2-300 Hz (Butterworth, 2. Ordnung) bandpassgefiltert wurden. Der rote Wellenverlauf stellt den Mittelwert dar. (**C**) Abbildung einer CSD-Wellenform, welche aus der Integralbildung beider benachbarter LFP-Wellenformen entlang einer kortikalen Kolumne berechnet wurde. (**D**) Darstellung der aus den Rohsignalen in **A** gewonnenen übereinandergelegten MUAs, welche zwischen 300-4500 Hz (Butterworth, 2. Ordnung) bandpassgefiltert wurden. Die rote Linie repräsentiert die Schwelle (2,5-faches der Standardabweichung vom jeweiligen Signalmittelwert) mit Hilfe dessen die überschwelligen Aktionspotentiale detektiert wurden. (**E**) Punktdiagramm der überschwelligen Aktionspotentiale in **D**, welches zur Berechnung der PSTHs (**F**) genutzt wurde (Bin-Größe: 2 ms). Die rot markierte Linie in **F**, welche die äußere Form der PSTHs beschreibt, repräsentiert eine MUA-Wellenform. Rote waagerechte Balken am unteren Ende der Teilgraphiken stellen die Stimulusdauer von 25 ms dar.

2.8.2 *Current-source-density*-Analyse

Die CSD-Profile (Abb. 2.8C) werden durch die Integration von LFP-Wellenformen benachbarter, linear angeordneter Elektrodenkanäle berechnet (Abb. 2.8B). Zur Berechnung dieser Profile wird eine homogene neuronale Aktivität entlang der horizontalen Achse angenommen. Hierfür wurde eine diskrete Version der Poisson-Gleichung verwendet, welche davon ausgeht, dass sich das extrazelluläre Medium als

Volumenleiter bei dem relevanten Frequenzband ohmisch verhält (Nicholson und Freeman, 1975; Mitzdorf, 1985; Pettersen et al., 2006; Szymanski et al., 2009). Die eindimensionalen CSD-Profile sind Annäherungen an die tatsächlichen Stromflüsse und werden aus dem zweiten räumlichen Derivat der gemittelten LFPs (Teilprojekt I: 25 Stimulationsdurchgänge; Teilprojekt II und III: 50 Stimulationsdurchgänge) berechnet. Die folgende Formel stellt die Gleichung der CSD-Analyse dar:

$$\frac{\delta^2\phi}{\delta z^2} \approx \frac{\phi(z_0 + n\Delta z) + \phi(z_0 - n\Delta z) - 2\phi(z_0)}{(n\Delta z)^2}$$

Das Zweifache des Feldpotentials (ϕ) bei der zu berechnenden kortikalen Ausgangstiefe (z_0) wird von den Feldpotentialen der benachbarten Elektrodenkanäle oberhalb (z_0+nΔz) und unterhalb (z_0-nΔz) der Ausgangstiefe (z_0) Punkt für Punkt subtrahiert (Zwischenkanalabstand Δz = 100 µm). Die resultierenden Feldpotentiale werden durch das Differenzialgitter [$(n\Delta z)^2$; n = 1] dividiert. Für die Berechnung wurde eine modifizierte Version der *„iCSDplotter Toolbox“* verwendet (Pettersen et al., 2006). Die CSD-Wellenformen des obersten und untersten Elektrodenkanals, deren Berechnung mit der verwendeten CSD-Formel mathematisch nicht möglich wäre, wurden mit der Methode nach Vaknin et al. (1988) angenähert. Zur Reduzierung des räumlichen Rauschens wurde ein Dreipunkt Hamming-Filter angewandt (Rappelsberger et al., 1981):

$$\phi_{filt}(z) = 0.23\phi(z_0 + n\Delta z) + 0.23\phi(z_0 - n\Delta z) + 0.54\phi(z_0)$$

In den resultierenden CSD-Profilen werden die „*Current Sinks*“ (rot) klassisch als vorwiegend exzitatorische Ereignisse synaptischer und axonaler Depolarisationen und in geringerem Maße auch als inhibitorische synaptische Aktivitäten interpretiert (Abb. 2.8C). „*Current Sources*“ (blau) hingegen sind in den meisten Fällen passive Rückströme (Mitzdorf, 1985). „*Current Sinks*“ und „*Current Sources*“ werden von nun an gekürzt als Sinks und Sources bezeichnet. Die Visualisierung der Farbdiagramme wurde durch lineare Interpolation der Kanäle verbessert. CSD-Profile, in denen störendes Brummen oder durch Geräte verursachte periodische Störgeräusche vorzufinden waren, wurden mit einem Notch-Filter (2. Ordnung IIR) im Frequenzbereich ≤ 50 Hz gefiltert.

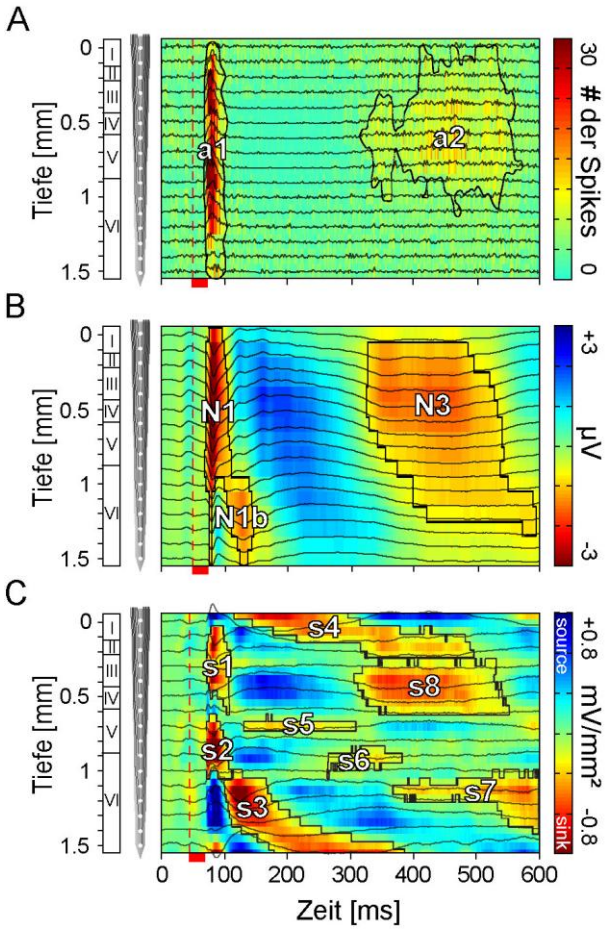


Abbildung 2.8: Repräsentative laminare MUA-, LFP- und CSD-Profile.
Profile wurden von Neuronen derselben kortikalen Kolumne abgeleitet, welche auf 1,4 kHz abgestimmt waren. Jede Teilgraphik zeigt die 16 durch Reintöne (#1 CF25) evozierten Wellenformen, welche auf Höhe der stilisierten Elektrodenkanäle (weiße Punkte) im 100 µm Abstand simultan aufgenommen wurden. (**A**) MUAs wurden bei 300-4500 Hz aus dem Rohsignal herausgefiltert. (**B**) LFPs wurden bei 0,2-300 Hz gefiltert. (**C**) CSD-Profile wurden aus den LFP-Wellenformen berechnet. Sinks (rot) werden klassisch als transmembrane Einwärtsströme und Sources (blau) als passive elektrische Rückströme interpretiert. Die umrandeten Konturen zur Darstellung der überschwelligen neuronalen Aktivität wurden bei 6 APs (a1-a2, **A**) beziehungsweise bei 20% (N1-N3, **B**) und 10% (s1-s8, **C**) der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils berechnet. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Beginn der Reintonstimulation (1,4 kHz; 80 dBSPL). Rote waagerechte Balken am unteren Ende der Teilgraphiken stellen die Stimulusdauer von 25 ms dar.

2.9 Konturanalyse der neuronalen Aktivität

Die akkurate Berechnung des zeitlichen Auftretens einer neuronalen Aktivität, die so genannte Anfangslatenz, gestaltet sich schwer und wurde bereits in vorherigen Studien thematisiert (Kaur et al., 2004; Happel et al., 2010). In der gegenwärtigen Studie wurde daher ein an die jeweiligen Wellenformtypen (MUA, LFP und CSD) angepasstes Kriterium für die gemittelten Daten definiert. Für jeden Ableitungspunkt wurde als Berechnungsgrundlage die durch den Stimulus CF80 (Teilprojekt I) oder den Stimulus #1 CF25 (Teilprojekt II und III) evozierte neuronale Aktivität verwendet. Der an diese neuronale Aktivität angepasste Schwellenwert wurde auf die durch die restlichen Stimuli evozierten Aktivitäten angewendet. Der Schwellenwert lag im Teilprojekt II und III bei den MUAs bei 4 APs, bei den LFPs bei 5% und bei den CSDs bei 5% beziehungsweise bei 8% im Teilprojekt I. Die Konturberechnungen wurden mit einem selbstgeschriebenen Programm in MATLAB unter Zuhilfenahme der „*contour*" Funktion durchgeführt. Die Parameter wie Anfangslatenz, Dauer, vertikale Ausdehnung, maximale Aktivitätsstärke und dessen Tiefe wurden automatisiert gespeichert. Einzelne Konturfelder wurden manuell zusammengefügt, wenn deren

zeitliche Entfernungen weniger als 25 ms betrugen. Ebenso wurden Konturen an der schmalsten Stelle voneinander getrennt in Übereinstimmung mit den Konturen der global gemittelten Profile.

2.10 Statistische Analyse

Die gesamte statistische Analyse wurde mit selbst geschriebenen Programmen in MATLAB durchgeführt. Im Teilprojekt I wurden die Daten der Sink-Parameter mit einem Kolmogorow–Smirnow-Test („*kstest*" Funktion) auf Normalverteilung getestet. Anschließend wurde eine nicht-parametrische einfaktorielle Varianzanalyse (One-way ANOVA, Kruskal-Wallis; „*kruskalwallis*" Funktion) in Verbindung mit einem „*multiple comparison*" Post-hoc Test („*multcompare*" Funktion) angewendet. Im Teilprojekt II und III wurden die Normalverteilung der Daten mittels des Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Tests verifiziert („*lillietest*" Funktion). Eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse („*anova_rm*" Funktion programmiert von Arash Salarian) wurde in Verbindung mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test („*mafdr*" Funktion) verwendet. In allen statistischen Tests wurden p-Werte < 0,05 als signifikant erachtet.

2.11 Rekonstruktion kortikaler Karten

Nach Versuchsende wurden die Tiere mit einer intraperitonalen Injektion von 0,2 ml Pentobarbital Natrium (16 mg/ml; Narcoren, Merial GmbH, Hallbergmoos, Germany) eingeschläfert. Alle 51 (Teilprojekt I, Abb. 2.9A) beziehungsweise 61 Aufnahmepunkte (Teilprojekt II und III, Abb. 2.9B) der LH und alle 49 Aufnahmepunkte (Teilprojekt III, Abb. 2.9C) der RH wurden mit Hilfe der stereotaktischen Koordinaten von Einbaumessschrauben kartiert. Dabei wurde der Schnittpunkt der Schädelnähte Scheitelbein (*Os parietale*), Keilbein (*Os sphenoidale*) und Schläfenbein (*Os temporale*) als Referenz verwendet. Blutgefäße eignen sich nicht als Referenzen, da sie von Tier zu Tier stark variieren. Durch Übereinanderlagerungen der kortikalen Karten der einzelnen Tiere wurden die kortikalen Gesamtkarten erstellt. Die Aufnahmepunkte im AI wurden so gewählt, dass eine gleichmäßige Verteilung der neuronalen Frequenzrepräsentation gewährleistet war. Die CFs der untersuchten Neurone im AI liegen im Bereich von 0.5-28 kHz und sind tonotop angeordnet.

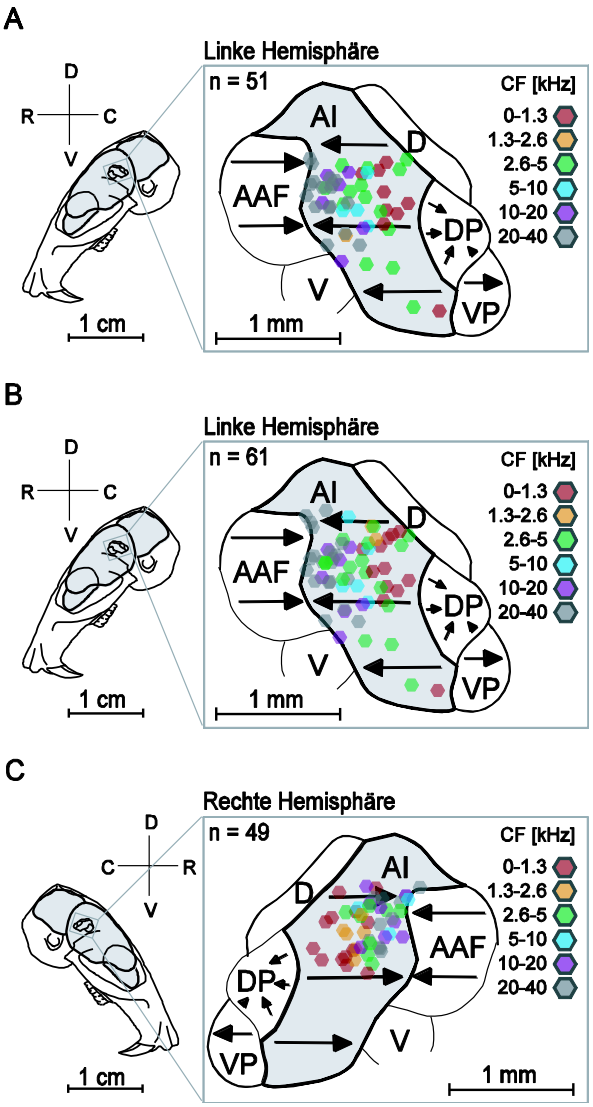


Abbildung 2.9: Kortikale Karten der Ableitungspunkte.
(**A-C**) Die farbkodierten Hexagone markieren die CF und den Ableitungsort der gemessenen Neurone, welche im schematisch unterteilten AC der Wüstenrennmäuse dargestellt sind. Die vier Unterareale AI (primärer auditorischer Kortex), AAF (anteriores auditorisches Feld), VP (venteroposteriores Feld) und DP (dorsoposteriores Feld) weisen eine tonotope Anordnung der Neurone (schwarze Pfeile) auf. Das dorsale (D) und ventrale Feld (V) zeigen hingegen keine Tonotopie. (**A**) Die neuronalen Antworten der 51 Ableitungspunkte der LH wurden für das Teilprojekt I verwendet. (**B**) Im Teilprojekts II sind 21 der 61 Ableitungspunkte mit denen des Teilprojekts I identisch. (**C**) Im Teilprojekt III wurden die 61 Ableitungspunkte der LH und 49 Ableitungspunkte der RH analysiert. Verändert nach Thomas et al., (1993); Budinger et al., (2000a); Schaefer et al., (2015).

3. Ergebnisse

3.1 Quantifizierung der Sinks laminarer CSD-Profile

Der erste Hauptteil dieser Studie widmet sich der Aufklärung der generellen Struktur von CSD-Profilen, welche durch Reintöne evoziert werden. Die Anzahl, die Auftrittsverlässlichkeit sowie wichtige Parameter der Sinks werden im Einzelnen untersucht und in Relation zum evozierenden Reintonstimulus gesetzt. Die dafür benötigten laminaren CSD-Profile werden aus den laminaren LFP-Profilen berechnet, welche von Neuronen des linken AI abgeleitet werden. Die Neurone von 16 gleichmäßig separierten (100 µm) Stellen entlang der kortikalen Kolumnen von 51 Ableitungspunkten stammen von acht adulten Wüstenrennmäusen. Zur Bestimmung der grundlegenden Struktur von CSD-Profilen werden vier Reintöne (CF80, -1oct, +1oct und CF24+) präsentiert, welche sich in ihrer Frequenz und ihrem Lautstärkepegel unterschieden. Der Stimulus CF80 wird als Reinton von 30 ms Länge bei einem Lautstärkepegel von 80 dB SPL definiert, dessen Frequenz der jeweiligen CF der Frequenzabstimmung der jeweiligen Neurone der Schichten Vb/VIa (thalamische Eingangsschichten) entspricht, in denen die kürzesten Onset Latenzen gemessen wurden. Die Charakterisierung der Frequenzabstimmung auf Basis einer Schicht ist aufgrund der gleichbleibenden Frequenzabstimmung entlang kortikaler Kolumnen möglich (Wallace und Palmer, 2008). Die übrigen drei Stimuli sind Varianten des zuvor genannten Stimulus und unterscheiden sich entweder in ihrer Frequenz, welche eine Oktave unter (-1oct) oder über die CF (+1oct) gesetzt wird, oder in ihrem Lautstärkepegel, welcher bei ≤ 24 dB über der MT liegt.
Sinks bestehen im Wesentlichen aus einer Gemeinschaftsaktivität von exzitatorischen Synapsen. Die vertikale Aktivitätsausdehnung einer jeden Sink und deren korrespondierenden Source (oder Sources) deutet auf die Region hin, über welche die aktivierten Neurone ihre Dendriten erstrecken (Mitzdorf, 1985). Im Folgenden werden die Sinks mit Fokus auf die mittleren (50-200 ms nach Stimulusbeginn) und spät evozierten Komponenten (> 200 ms nach Stimulusbeginn) charakterisiert und die Unterschiede in den stimulusspezifischen CSD-Profilen quantifiziert, um den relativen Beitrag eines jeden Reintonstimulus bestimmen zu können.

3.1.1 Frequenzrepräsentation der Neurone im auditorischen Kortex

Im Vorfeld der stimulusspezifischen Untersuchung von Sinks werden die Frequenzabstimmungen der 51 Ableitungsorte durch eine pseudorandomisierte Präsentation von Reintönen mit unterschiedlichen Frequenzen und Lautstärkepegeln charakterisiert. Die Neurone im tonotop organisierten Kern des AC, dem AI, weisen

relativ enge Frequenzabstimmbereiche und kurze Onset Latenzen von ~10-25 ms auf (Thomas et al., 1993) und erhalten direkte cochleotope Eingänge vom ventralen und medialen Teil des *Corpus geniculatum mediale* (MGB) (Wessinger et al., 2001; Linden und Schreiner, 2003). Zwei repräsentative TCs interpoliert aus den APs von Neuronen der Schicht Vb/VIa verschiedener Versuchstiere sind in Abbildung 3.1A und B dargestellt. Beide zeigen die für die TCs charakteristische V-Form, welche mit zunehmendem Lautstärkepegel eine erhöhte Frequenzbandbreite und Aktionspotentialrate aufweist.
Abbildung 3.1C zeigt die an den 51 Ableitungsorten gemessenen CFs (Schicht Vb/VIa) aufgetragen gegen die jeweiligen MTs. Die gemessenen CFs bewegen sich zwischen 0,7 und 25 kHz, wobei nur ein einziger Ableitungsort eine CF (11 kHz) im Bereich von 6 bis 16 kHz aufweist. In diesem Frequenzbereich ist eine Erhöhung der Hörschwellenkurve (hellgraue Linie), bestehend aus den äußeren Grenzen aller 51 TCs, zu verzeichnen. Dieser Umstand ist wahrscheinlich durch die geringe Anzahl an abgestimmten Neuronen in diesem Frequenzbereich bedingt. Im Vergleich zur Verhaltenshörschwelle (dunkelgraue Linie) von Ryan (1976) liegen die Schwellenwerte in der vorliegenden Studie 5-15 dB höher. Dies hat nicht zwingend physiologische oder neuronale Ursachen, sondern kann vielmehr durch die Berechnung der CF bei 30% der maximalen Aktionspotentialrate bedingt sein. In Abbildung 3.1D ist die Überlappung von Stimulusfrequenz mit dem rezeptiven Feld der Neurone dargestellt, welche in 100% der Fälle bei den Stimuli CF80 und CF24+ übereinstimmt. Die Frequenzen der Stimuli -1oct und +1oct überlappen nur in 96% beziehungsweise in 66% der Fälle mit dem jeweiligen rezeptiven Feld der Neurone. In den meisten Fällen (81%), in denen sich die Frequenz von Stimulus +1oct außerhalb des rezeptiven Feldes befindet, beträgt die CF mehr als 20 kHz, wodurch die Stimulusfrequenz außerhalb des sensitiven Hörbereichs der Wüstenrennmäuse liegt.

3.1.2 Verarbeitungsunterschiede von reintonevozierten CSD-Profilen

Reintöne unterschiedlicher Frequenz und Lautstärke evozieren relativ stereotypische CSD-Profile. In einem Zeitfenster von 600 ms werden in der vorliegenden Studie zwei initiale (s1 und s2), drei mittlere (s3, s4 und s5) sowie drei späte Sinks (s6, s7 und s8) identifiziert (Abb. 3.2). Zudem findet sich in manchen CSD-Profilen eine weitere späte Sink (s9). Die initialen Sinks, welche von nun an als primäre Sinks bezeichnet werden, weisen die niedrigsten Onset Latenzen auf und befinden sich in den thalamischen Eingangsschichten III/IV beziehungsweise Vb/VIa. Die primären Sinks, welche am prominentesten und zuverlässigsten evoziert werden können, unterscheiden sich relativ stark zu den sekundären Sinks (s3-s9), welche über alle Profile hinweg weniger zuverlässig evoziert vorzufinden sind.

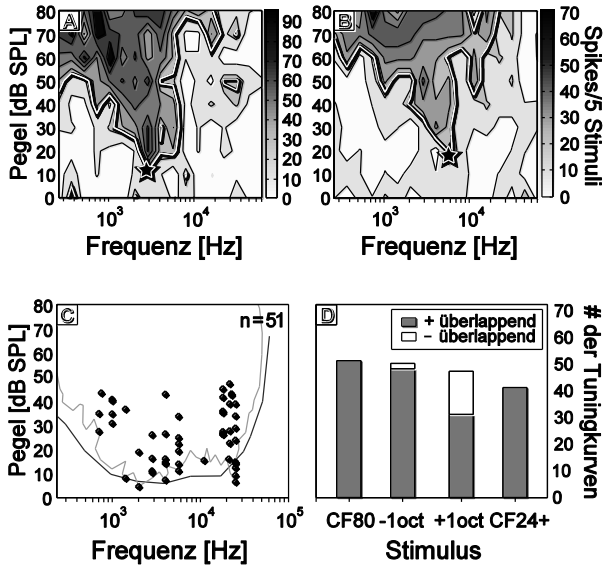


Abbildung 3.1: Analyse der rezeptiven Felder kortikaler Neurone.
Abgebildet sind die repräsentativen TCs von zwei Neuronen unterschiedlicher Versuchstiere aus Schicht Vb/VIa [charakteristische Frequenz (CF; schwarze Sterne): 2,8 kHz (**A**); 5,7 kHz (**B**)]. Die Abstimmkurven werden bei 30% der maximalen Aktionspotentialrate interpoliert. In Abbildung (**C**) sind die CFs der 51 Ableitungspunkte gegen die jeweiligen MTs aufgetragen. Die hellgraue Linie stellt die Umgrenzung aller 51 TCs und somit die neuronale Hörschwellenkurve dar. Die dunkelgraue Linie repräsentiert schematisch die Hörschwellenkurve von Ryan (1976). In dieser Studie werden nur sensitive Neurone mit MT < 50 dB SPL berücksichtigt. Das Balkendiagramm beschreibt den prozentualen Anteil der Überlappung von TCs mit dem jeweiligen Frequenzgehalt der vier Stimuli (**D**). Verändert nach Schaefer et al., (2015).

In Abbildung 3.2A-D und E-H sind CSD-Profile von Neuronen zweier repräsentativer kortikaler Kolumnen unterschiedlicher Versuchstiere dargestellt, welche durch vier verschiedene Stimuli evoziert werden. Die TCs der Ableitungsorte entsprechen denen der Abbildungen 3.1A und B. Die Konturen, welche die Sinks (rot) umranden, werden bei 8% der negativen maximalen Amplitude des jeweiligen CSD-Profils berechnet, welches durch den CF80 Stimulus evoziert wird. Die beiden Beispiele verdeutlichen konstante und variable Komponenten der CSD-Profile. Es kann aufgrund der qualitativen Ähnlichkeiten davon ausgegangen werden, dass CSD-Profile die gleichen Grundstrukturen von exzitatorischen synaptischen Aktivitäten repräsentieren. Die Sink, welche über alle Ableitungsorte hinweg betrachtet die geringste Onset Latenz auf Stimulation mit dem Reinton CF80 aufweist, ist die Sink s2 [11,7 ± 2,7 ms (MW ± SD)] und kann in einer Tiefe von 867 ± 254 µm (MW ± SD) lokalisiert werden (Schicht Vb/VIa). Die Sink s1 [15,5 ± 4,6 ms (MW ± SD)] folgt der s2 mit einer geringen zeitlichen Verzögerung von 4 ± 3,9 ms (MW ± SD) in einer Tiefe von 320 ± 119 µm (Schicht IV). Die den primären Sinks folgenden sekundären Sinks s4, s5, s6 und s3 erscheinen in den Schichten I, V, VIa und VIa-b. Die Sinks mit den höchsten Onset Latenzen sind in den Schichten III und IV (s8), in Schicht V (s9) und in Schicht VI (s7)

zu finden. In einigen CSD-Profilen zeigen die primären Sinks [s1 (23%); s2 (47%)] Entladungen noch vor Beginn der Stimulation. Diese Vorentladungen treten bei steilen Aktivitätsflanken in den Profilen erst in Folge des digitalen Filtervorgangs auf und werden daher als Berechnungsartefakte eingestuft und nicht in die Auswertung mit einbezogen. In Abbildung 3.2I-L, welche die medianen stimulusspezifischen CSD-Profile darstellen, sind diese Artefakte vereinzelt zu sehen. Die Einzelprofile werden im Zuge der Berechnung entsprechend ihrer kortikalen Tiefe, in der sie gemessen werden, ausgerichtet und stimulusspezifisch zusammengefügt. Die Konturen werden bei 4% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils berechnet, welches durch Stimulus CF80 evoziert wird. Die Anpassung des Schwellenwerts auf 4% wird aufgrund der mittelungsbedingten Verringerung der variierenden Sink Amplituden notwendig.

Ähnlich wie in den Einzelprofilen (Abb. 3.2A-D und E-H) führt die Stimulation mit unterschiedlichen Reintönen in den medianen Profilen (Abb. 3.2I-L) zu einer Reihe von spezifischen Veränderungen in den Parametern der Sinks. Die Grundstruktur der Sinks bleibt jedoch vergleichbar mit derjenigen auf Einzelprofilebene. Die CSD-Profile, welche durch die Stimuli +1oct (Abb. 3.2K) und CF24+ (Abb. 3.2L) evoziert werden, zeigen im Vergleich zu denjenigen, welche durch die Stimuli CF80 (Abb. 3.2I) und -1oct (Abb. 3.2J) evoziert werden, eine geringere maximale Amplitude für die Sinks s1-s4 und s8. Die Amplituden der Sinks s5-s7 bleiben jedoch unabhängig vom verwendeten Stimulus auf einem gleichbleibend niedrigen Niveau. Die Profile, welche durch Stimulus CF80 und -1oct evoziert werden, weisen Ähnlichkeiten in der Form und Dauer der Sinks s1-s6 auf. Die größten Unterschiede im Vergleich zu den durch die übrigen drei Stimuli evozierten Profilen können im medianen CSD-Profil vorgefunden werden, welches durch den Stimulus CF24+ evoziert wird (Abb. 3.2L). Die primären Sinks s1 und s2 zeichnen sich in diesem Profil vermutlich aufgrund des geringeren Schalldruckpegels durch deutlich höhere Onset Latenzen aus [s1: 24,29 ± 11,3 ms; s2: 19,3 ± 11,6 ms (MW ± SD)] und die sekundären Sinks s4, s5 und s6, im Falle des Vorhandenseins, weisen eine längere Dauer auf. Die Sink s7 ist im medianen Profil, wie auch in den meisten Einzelprofilen (61%), nicht vorzufinden beziehungsweise übersteigt nicht den für die Berechnung der Konturen erforderlichen Schwellenwert. In den durch Stimulus +1oct (Abb. 3.2K) evozierten CSD-Profilen kann die Sink s9, welche sich zeitlich getrennt von der Sink s5 in Schicht V befindet, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit verzeichnet werden. Das Auftreten dieser Sink lässt sich jedoch mit keiner bestimmten CF oder MT, aufgenommen von Neuronen der spezifischen Ableitungsstelle, assoziieren.

Die Varianz zwischen Einzelprofilen ist gering (siehe Abb. 3.2A-D und E-H). Zur Veranschaulichung dieser Varianz ist der Interquartilabstand zwischen den einzelnen Profilen exklusiv für negative Werte (Sinks) dargestellt (Abb. 3.2M-P). Die höchsten Varianzen können für die Sinks s1, s2 und s3 in den CSD-Einzelprofilen beobachtet werden, welche durch den Stimulus -1oct evoziert werden (Abb. 3.2N). Diese drei

Sinks, welche bezüglich der Amplitudenstärke zu den Prominentesten zählen, zeigen relativ hohe Varianzen auch in den CSD-Profilen, welche durch die drei übrigen Stimuli evoziert werden (Abb. 3.2M, O, P). Während sich die Varianz der Sink s5 evoziert durch den Stimulus CF80 auf einem relativ geringen Niveau befindet, ist diejenige umso stärker, welche durch die Stimuli -1oct und +1oct hervorgerufen wird. Die Sink s6 weist die höchste Varianz in Verbindung mit der CF24+ Stimulation auf. Relativ geringe Varianzen können stimulusunabhängig für die Sinks s4, s7 und s8 vorgefunden werden.

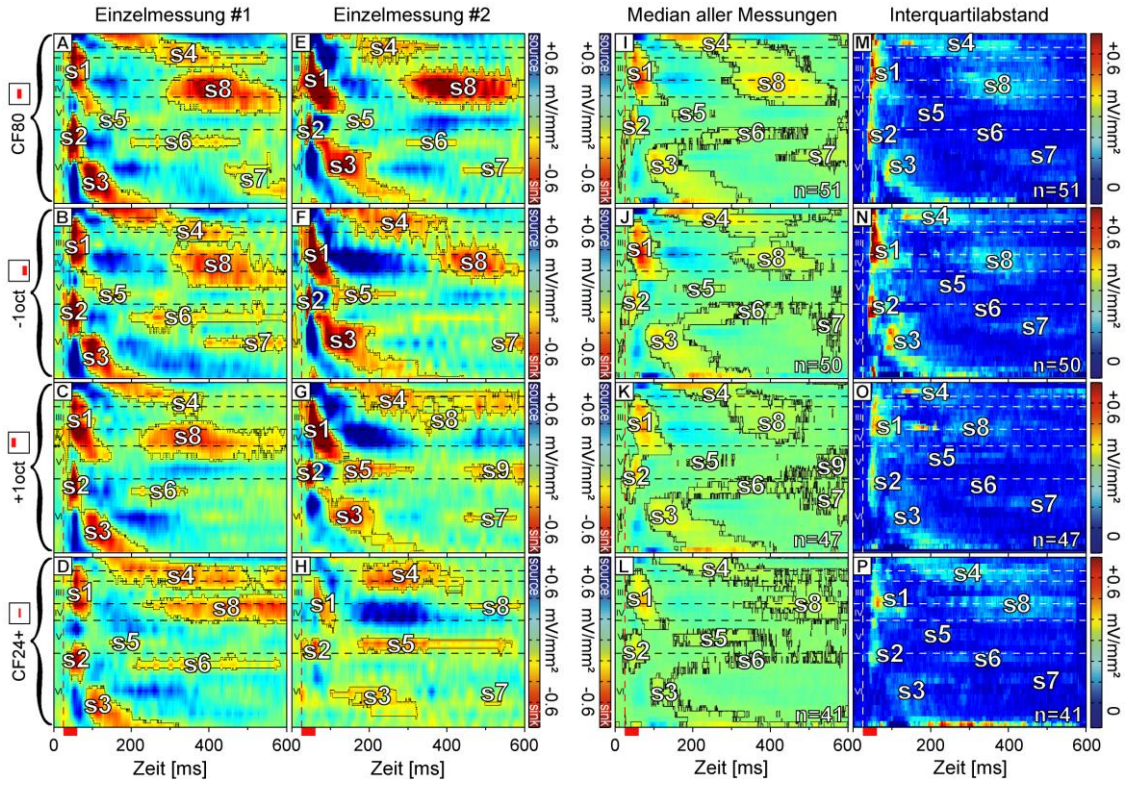


Abbildung 3.2: Falschfarbendiagramme exemplarischer und medianer CSD-Profile.
(**A-H**) Die ersten beiden Spalten zeigen die stimulusspezifischen laminaren CSD-Profile, welche von Neuronen zweier repräsentativer kortikaler Kolumnen abgeleitet werden. (**I-L**) Falschfarbendiagramme der Mediane aller CSD-Profile (n = 41-51) sind stimulusspezifisch dargestellt. Die Konturen der Sinks (rot) werden bei 8% (**A-H**) beziehungsweise bei 4% (**I-L**) der negativen maximalen Sink-Amplitude des jeweiligen CSD-Profils berechnet, welches durch den Stimulus CF80 evoziert wird. (**M-P**) Abbildungen geben den jeweiligen Interquartilabstand an, welcher exklusiv für die Sinks berechnet wird. Neun Sinks (s1-s9) können in den CSD-Profilen identifiziert werden. Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Dauer (30 ms) durch den roten Balken unterhalb der Abbildungen symbolisiert wird. Verändert nach Schaefer et al., (2015).

3.1.3 Auftrittsverlässlichkeit von Sinks

Eine unterschiedliche Auftrittsverlässlichkeit kann für die einzelnen Sinks vorgefunden werden, welche, mit Ausnahme der Sink s8, mit steigender Onset Latenz abnimmt (Abb. 3.3). Die Auftrittsverlässlichkeit der Sinks wird mit einer Schwelle von 8% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen CSD-Profils berechnet, welches durch den Stimulus CF80 evoziert wird. Die meisten Sinks (s1-s8) werden durch den Stimulus CF80 am zuverlässigsten evoziert (95%) gefolgt von Stimulus -1oct (94%), +1oct (92%) und CF24+ (82%). Über alle Stimuli hinweg betrachtet ist jedoch die Auftrittsverlässlichkeit für die primären Sinks s1 und s2 und die sekundären Sinks s3, s4 und s8 am höchsten (MW = 96%). Die Sinks s5, s6 und s7, welche durch die Stimuli CF80, -1oct und +1oct evoziert werden, weisen eine vergleichbar hohe Auftrittsverlässlichkeit auf (MW = 86%). Diese liegt jedoch bei der Sink s7 in den durch Stimulus CF24+ evozierten Profilen bei nur 39%. Die Sink s9, welche mit einer relativ geringen Auftrittsverlässlichkeit durch die Stimuli CF80, -1oct und CF24+ evoziert wird (MW = 21%), kann in 68% der Profile, welche mit dem Stimulus +1oct evoziert werden, vorgefunden werden. Es kann zudem ein stimulusspezifischer Unterschied in der kortikalen Tiefe der maximalen negativen Amplitude der Sink s8 (s8s) festgestellt werden. Diese befindet sich in den Profilen in 29% (CF80) beziehungsweise 34% (-1oct) und in 62% (+1oct) beziehungsweise 49% (CF24+) der Fälle in Schicht III.

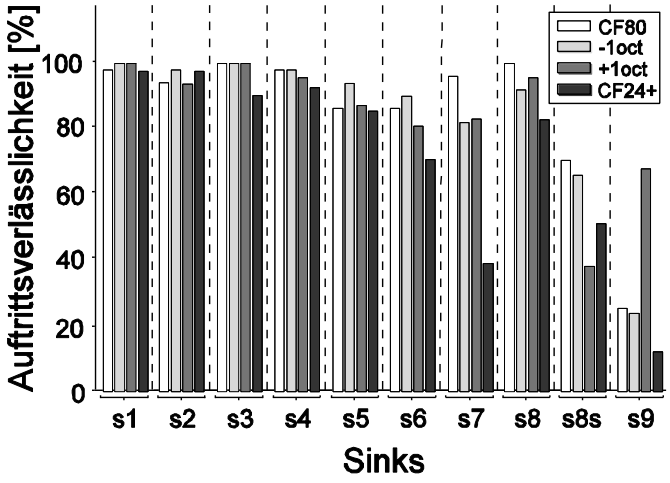


Abbildung 3.3: Stimulusspezifische Auftrittsverlässlichkeit der Sinks. Balken geben die prozentuale Auftrittsverlässlichkeit der Sinks s1-s9 an, welche durch die vier unterschiedlichen Stimuli evoziert werden. Die Sinks s1-s4 und s8 können in den meisten CSD-Profilen vorgefunden werden (MW = 96%). Die Sink s7 fehlt in den durch den Stimulus CF24+ evozierten CSD-Profilen mit einer erhöhten Häufigkeit (61%). Die Sink s9 kann hingegen nur in CSD-Profilen, welche durch den Stimulus +1oct evoziert werden, mit erhöhter Verlässlichkeit (68%) vorgefunden werden. Bei den durch Stimuli +1oct und CF24+ evozierten Profilen kann zudem eine Verschiebung des Orts der maximalen negativen s8 Amplitude (s8s) von Schicht IV auf Schicht III in 62% beziehungsweise 49% der CSD-Profile festgestellt werden. Verändert nach Schaefer et al., (2015).

3.1.4 Quantitative Analyse der Sink-Parameter

Unabhängig von der Auftrittsverlässlichkeit von Sinks können Unterschiede in den stimulusspezifisch evozierten CSD-Profilen auch in den spezifischen Eigenschaften der Sinks festgestellt werden. Diese Eigenschaften lassen sich durch Parameter wie Onset Latenz, Fläche, Dauer, vertikale Ausdehnung, maximale Stärke und kortikale Tiefe beschreiben. Die Berechnung dieser Parameter, welche auf den Konturen der Sinks basiert (8% der maximalen negativen Amplitude des durch den Stimulus CF80 evozierten CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts), ist an einem repräsentativen Beispielprofil in Abbildung 3.4 dargestellt. In Abbildung 3.5 wird der Fokus auf vier wichtige Parameter der Sinks s1, s3, s5 und s8 gelegt. Die Auswahl der zuvor genannten Sinks liegt darin begründet, dass sie die primären thalamischen Eingänge (s1), die stärksten sekundären Sinks der granulären Schicht IV (s8) und der infragranulären Schicht V (s5) und VI (s3) repräsentieren. Eine quantitative Analyse dieser vier Sinks sollte daher ausreichen, um sich einen repräsentativen Eindruck über die stimulusspezifischen Charakteristika der Sinks und die schichtabhängigen Unterschiede verschaffen zu können. Einen Gesamtüberblick der Parameter aller Sinks ist in Abbildung 1 des Anhangs gezeigt.

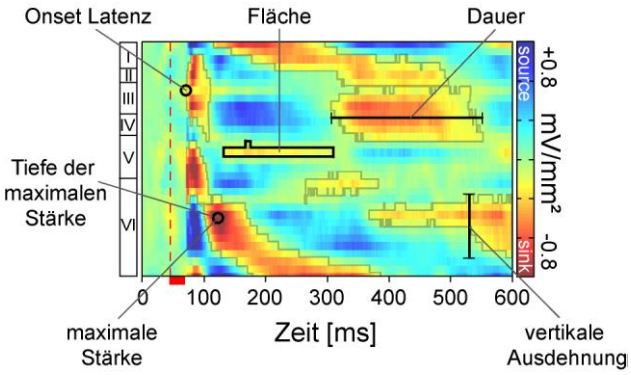


Abbildung 3.4: Berechnung der Sink-Parameter.
Übersicht der Berechnung von Parametern basierend auf den Sink-Konturen. Die Konturen werden bei 8% der maximalen negativen Sink-Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts berechnet, welches durch den Stimulus CF80 evoziert wird.

Es können signifikante Unterschiede zwischen den Sink-Parametern von CSD-Profilen gefunden werden, welche durch die Stimuli CF80, -1oct, +1oct und CF24+ evoziert werden. Die Sinks s1, s3 und s8 zeigen ein relativ einheitliches Muster, wobei die Stimuli CF80 und -1oct im Vergleich zu den Stimuli +1oct und CF24+ überwiegend signifikant höhere maximale negative Amplituden hervorrufen (Abb. 3.5A). Vergleichbare Maximalwerte für die Amplitude der Sink s1 (-1,11 mV/mm²) konnten in einer vorherigen Studie mit einem Stimulus bei der besten Frequenz gemessen werden (Happel et al., 2010). Die Amplituden der Sink s5 befinden sich stimulusunabhängig auf gleichbleibendem Niveau. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Sink s5 durch Mechanismen generiert wird, welche sich von denen der Sink s1 unterscheiden.

Die Onset Latenz (Abb. 3.5B) ist ein fundamentaler Marker für neuronale Antworten und wird bereits in vielen Studien untersucht (Phillips und Irvine, 1981; Phillips et al., 1985; Foeller et al., 2001; Hagemann et al., 2010; Hechavarria et al., 2013). Für die Sinks s1 und s3, welche durch den niedrigpegeligen Stimulus (CF24+) evoziert werden, können signifikant längere Onset Latenzen gemessen werden (Median: 21 ms; 64,6 ms) als für diejenigen, welche durch den Stimulus CF80 evoziert werden (Median: 14,6 ms; 50,8 ms). Diese Latenzverlängerung für niedrigpegelige Stimuli ist ein bekanntes Phänomen, welches bereits auf Ebene des auditorischen Nervs präsent ist und in mehreren Studien beschrieben wird (Picton et al., 1974; Phillips und Irvine, 1981; Polich et al., 1988; Mendelson et al., 1997). Die Stimuli -1oct und +1oct induzieren im Vergleich zum Stimulus CF80 ebenfalls erhöhte Latenzen in den Sinks s1 und s3, welche dennoch teilweise signifikant kürzer sind als diejenigen die durch Stimulus CF24+ evoziert werden. Die Onset Latenz Erhöhungen sind vergleichbar mit denjenigen, welche in vorherigen Studien erfasst wurden (Kaur et al., 2005; Happel et al., 2010). Die Sinks s5 und s8 zeigen über alle Stimuli hinweg vergleichbare Onset Latenzen bei einer gleichzeitig erhöhten Streuung der Werte. Die Sink s1 (vermutlich durch Eingänge des MGv evoziert) zeigt längere Onset Latenzen [Subtraktion der Mediane von s1 und s2: 3,2 ms (CF80); 3,2 ms (-1oct); 6,5 ms (+1oct); 3,7 ms (CF24+)] als die Sink s2, welche vermutlich durch Eingänge des MGm evoziert wird (Linden und Schreiner, 2003).

Die Dauer der primären Sink s1 (Abb. 3.5C) bleibt relativ gleich zwischen den vier Stimulusgruppen. Die Dauer der phasischen Aktivierung der hier nicht abgebildeten neuronalen APs (Schwellenwert: -3,5-faches der SD vom MW), welche 19 ms (MW) für Stimuli CF80, -1oct und +1oct und 14 ms (MW) für Stimulus CF24+ beträgt, ist jedoch wesentlich kürzer als die Dauer der Sinks in den CSD-Profilen. Unterschiede auf signifikantem Niveau können für die Sinks s3 und s5 beobachtet werden, weisen jedoch entgegengesetzte Trends auf. Während die Dauer von Sink s3 signifikant kürzer für die CF24+ Gruppe (Median: 202 ms) als für die +1oct Gruppe (Median: 158 ms) ist, nimmt die Dauer von Sink s5 längere Werte für die CF24+ Gruppe (Median: 253 ms) als für die CF80 Gruppe (Median: 133 ms) und +1oct Gruppe (Median: 163 ms) an.

Der Parameter der vertikalen Ausdehnung (Abb. 3.5D) beschreibt den maximalen laminaren Aktivitätsumfang der synaptischen Aktivität kortikaler Neurone. Dieser folgt für die Sinks s1, s3 und s8 einem einheitlichen Trend, bei dem die CF24+ Gruppe die jeweils signifikant kleinsten Werte (Median: 457 µm; 404 µm; 258 µm) im Vergleich zur CF80 Gruppe (Median: 504 µm; 504 µm; 357 µm) aufweist. Die vertikale Ausdehnung der gleichen Sinks ist in der +1oct Gruppe (Median: 498 µm; 474 µm; 304 µm) im Vergleich zur CF80 Gruppe wesentlich kleiner, jedoch nur für die Sink s8 auf signifikantem Niveau. Die vertikale Ausdehnung der Sink s5 weist, unabhängig vom verwendeten Stimulus, gleichbleibend hohe Werte auf, was im Einklang mit den Parametern maximale Stärke und Onset Latenz steht.

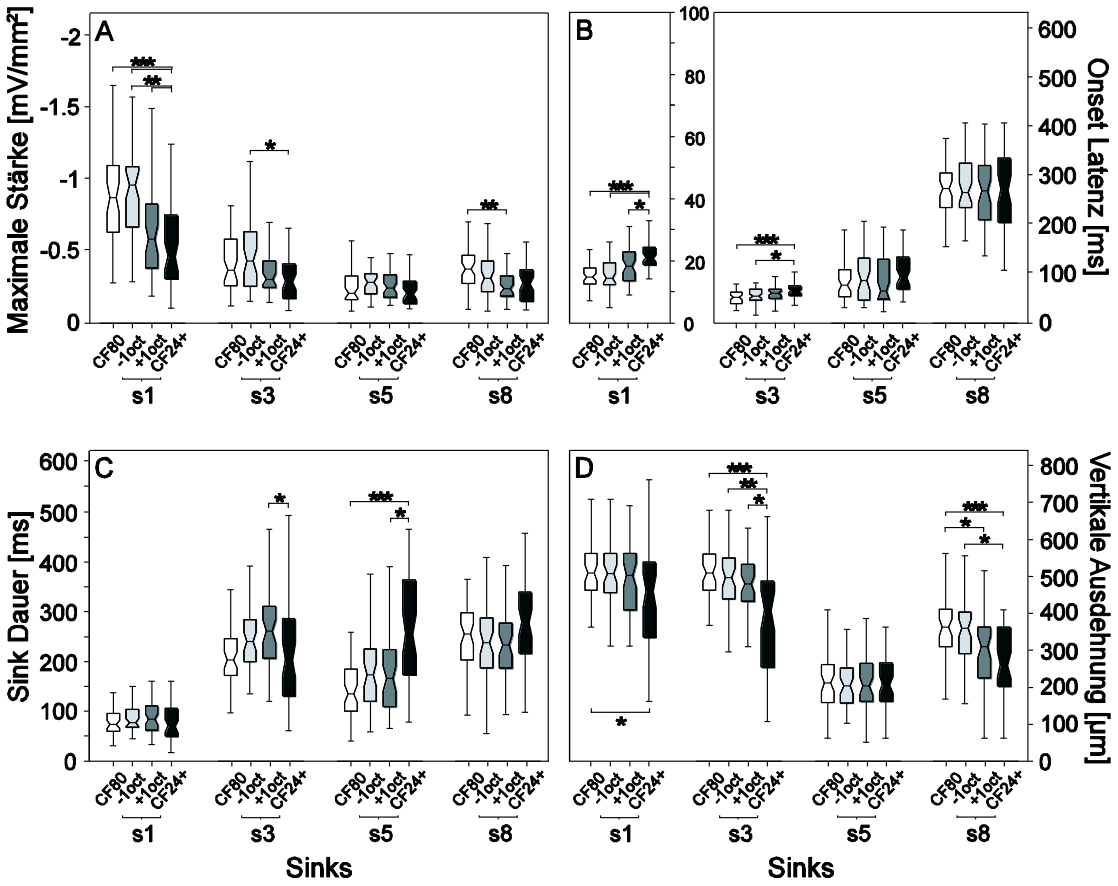


Abbildung 3.5: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter.
Die als Boxplots dargestellten maximalen Stärken (**A**), Onset Latenzen (**B**), Dauer (**C**) und vertikalen Ausdehnungen (**D**) werden bei 8% der maximalen negativen Sink-Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts berechnet, welches durch den Stimulus CF80 evoziert wird. Abgebildet sind die Parameter der primären Sink s1 und der sekundären Sinks der infragranulären Schicht VI (s3) und V (s5) und der granulären Sicht IV (s8). Reintöne mit geringem Schalldruckpegel (CF24+) und Reintöne eine Oktave unter- und oberhalb der CF (-1oct und +1oct) evozieren signifikant unterschiedliche Sinks in Bezug auf deren maximalen Stärke, Onset Latenz, Dauer oder vertikalen Ausdehnung (**A-D**). Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. Verändert nach Schaefer et al., (2015).

3.1.5 Korrelation laminarer CSD-Profile

Signifikante stimulusspezifische Unterschiede in den CSD-Profilen werden zunächst auf Ebene der Sinks beschrieben (siehe Abb. 3.5). Um sich nun ein Bild von den Unterschieden auf Profilebene unter Einbeziehung aller Sinks, Sources und des Hintergrundrauschens machen zu können, wird der Korrelationskoeffizient zwischen allen möglichen Kombination der Einzelprofile berechnet, welche durch die vier Stimuli evoziert werden. Die aus der Berechnung resultierenden Werte sind als Boxplots in

Abbildung 3.6 dargestellt. Die höchsten Korrelationskoeffizienten können für die Profilkombination aus den Stimulusgruppen CF80 und -1oct (Median: 0,69), CF80 und +1oct (Median: 0,53) und -1oct und +1oct (Median: 0,63) gefunden werden. Zwei dieser Profilkombinationen (CF80 und -1oct; -1oct und +1oct) zeigen signifikant höhere Korrelationskoeffizienten als diejenigen bestehend aus CF80 und CF24+ (Median: 0,38), -1oct und CF24+ (Median: 0,36) oder +1oct und CF24+ (Median: 0,42). Die auf Ebene der Sinks vorgefundenen signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulusgruppen CF80 und CF24+ beziehungsweise -1oct und CF24+ (siehe Abb. 3.5), spiegeln sich auch auf Ebene der Profile als niedrige Korrelationskoeffizienten wider.

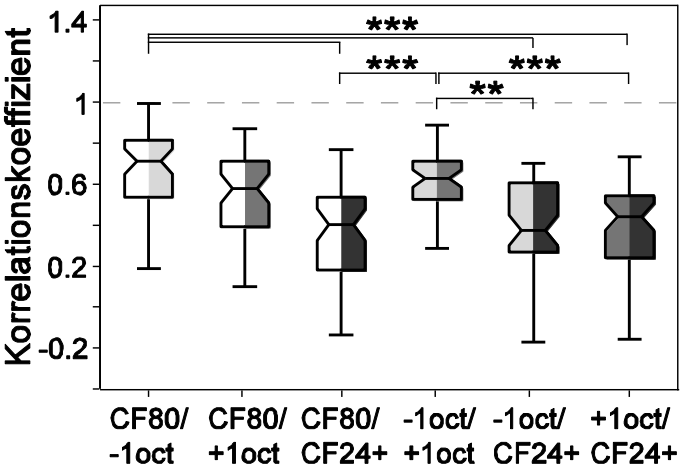


Abbildung 3.6: Stimulusspezifische Korrelation laminarer CSD-Profile. Boxplots repräsentieren die Korrelationskoeffizienten zwischen den CSD-Profilen der jeweiligen Ableitungspunkte, welche durch die vier Stimuli (CF80, -1oct, +1oct und CF24+) evoziert werden. Die durch den Stimulus CF24+ evozierten CSD-Profile korrelierten signifikant am schlechtesten mit denen der übrigen Stimuli. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. Verändert nach Schaefer et al., (2015).

3.2 Strukturanalyse von laminaren Profilen evoziert durch künstliche Reintöne und natürliche Kommunikationsrufe

Unterschiedliche Reintöne (siehe Kapitel 3.1) können signifikante Unterschiede in den Parametern der Sinks induzieren. Jedoch kommen Reintöne in der Natur eher selten vor, wodurch die vorgefundenen stimulusspezifischen Verarbeitungsunterschiede einen nicht natürlichen Mechanismus darstellen könnten. Um dies auszuschließen, werden im zweiten Hauptteil neben künstlichen Reintönen sieben arteigene Kommunikationslaute verwendet (siehe Abb. 2.3). Kommunikationslaute können aus mehreren Harmonischen zusammengesetzt sein. Die arteigenen Kommunikationslaute werden speziell ausgewählt, um eine möglichst große Bandbreite an spektrotemporalen Mustern und unterschiedlichen Verhaltensrufen abzudecken, unter Berücksichtigung der Lautaussendungshäufigkeit. Zur Bestimmung der stimulusspezifischen Unterschiede

werden die MUA-, LFP- und CSD-Profile statistisch untersucht und in einem zweidimensionalen Raum skaliert, um deren Ähnlichkeiten zueinander räumlich darzustellen. Unter anderem wird der Frage nachgegangen, ob die rufinduzierte neuronale Aktivität einer einzelnen kortikalen Kolumne ausreichend spezifisch für eine stimuluscharakteristische Unterscheidung ist und welche der drei laminaren Profiltypen (MUA, LFP oder CSD) am besten für diese Unterscheidung geeignet ist.

3.2.1 MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen von tief- und hochfrequent abgestimmten Neuronen des AI

Neurone im AI vieler Säugetierspezies sind systematisch in Form eines tonotopen Gradienten angeordnet (siehe Abb. 2.9), in dem sich hochfrequent abgestimmte Neurone (HFTN) rostral und tieffrequent abgestimmte Neurone (LFTN) caudal befinden (Schreiner und Winer, 2007; Kössl et al., 2015). Da die neuronalen Daten aller Ableitungspunkte gemittelt werden, muss zunächst untersucht werden, ob unterschiedlich abgestimmte Neurone keine unterschiedlichen Wellenformen erzeugen. Die neuronalen Daten werden dazu in Abhängigkeit der CF der gemessenen Neurone in zwei Gruppen aufgeteilt (Grenzfrequenz: 6 kHz). Es fällt auf, dass die Neurone bei einer ähnlichen Gruppengröße (n = 32; n = 29) eine relativ klare Trennung bei 6 kHz (gestrichelte Linie) aufzeigen (Abb. 3.7A).
Stimuli, deren Frequenzgehalt entweder auf hohe Frequenzen (Stimulus #3, #6 oder #8) oder auf niedrige Frequenzen (Stimulus #7) begrenzt ist, könnten eine stark reduzierte Aktionspotentialaktivität in Neuronen, welche auf Frequenzen außerhalb der Stimulusfrequenzbandbreite abgestimmt sind, induzieren. In Abbildung 3.7B sind diese Unterschiede graphisch dargestellt. Der Median der stimulusspezifisch evozierten APs aller hoch- (grau) und tieffrequent abgestimmten Neurone (schwarz) der Schicht IV wird gegen die Frequenz mit der höchsten Amplitude im Frequenzspektrum (gemessen mittels FFT) des jeweiligen Stimulus, dargestellt als arabische Zahlen, aufgetragen [Frequenzamplitudenmaxima im FFT-Graph (kHz): symbolisch bei 1 und 29 (#1; #2), 32 (#3), 11 (#4), 6 (#5), 31 (#6), 0,4 (#7), 28 (#8), zwei Amplitudenmaxima bei 0,4 und 28 (#9)]. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Amplitudenhöhe und Frequenzüberlappung mit entgegengesetzten Vorzeichen für LFTNs (m = -0,4) und HFTNs (m = 0,16). Der relativ hohe Determinationskoeffizient für LFTNs (r^2 = 0,78) zeugt im Gegensatz zu den HFTNs (r^2 = 0,43) von einer geringen Varianz der Daten.

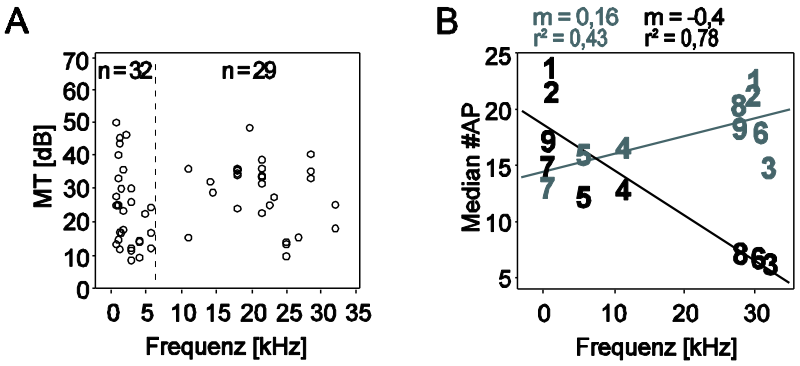


Abbildung 3.7: Neuronale Abstimmeigenschaften der Schichten III-VIa und APs der Schicht IV. (**A**) Die Punktwolke zeigt den jeweiligen Median der CF gegen den jeweiligen MT der TCs, welche an den jeweiligen Ableitungspunkten in den Schichten III-VIa gewonnen werden. Die Grenze zwischen hoch- und tieffrequent abgestimmten Neuronen wird bei 6 kHz (gestrichelte Linie) definiert. (**B**) Die Abbildung zeigt den Median der stimulusspezifisch evozierten APs aller hoch- (grau) und tieffrequent (schwarz) abgestimmten Neurone der Schicht IV aufgetragen gegen die Frequenz mit der höchsten Amplitude im Frequenzspektrum des jeweiligen Stimulus [Frequenzamplitudenmaxima im FFT-Graph (kHz): symbolisch bei 1 und 29 (#1; #2), 32 (#3), 11 (#4), 6 (#5), 31 (#6), 0,4 (#7), 28 (#8), zwei Amplitudenmaxima bei 0,4 und 28 (#9)].

Die vier repräsentativen TCs (interpoliert bei 30% der maximalen Aktionspotentialrate), welche aus den neuronalen Daten von LFTNs der Schichten IV (Abb. 3.8A) und VI (Abb. 3.8C) beziehungsweise von HFTNs der Schichten IV (Abb. 3.8B) und VI (Abb. 3.8D) berechnet werden, stammen von den zwei selben Ableitungspunkten eines einzigen Versuchstiers. Die entsprechenden MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen der Ableitungspunkte (gemittelt über 50 Stimulus-Wiederholungen) sind stimulusspezifisch in Abbildung 3.8E (Schicht IV) und Abbildung 3.8F (Schicht VI) aufgetragen.
Die MUA-Wellenformen der Schicht IV (jeweils obere Reihe in Abb. 3.8E), welche auf den PSTHs von stimulusevozierten APs basieren, zeigen eine von fast allen Stimuli erzeugte initiale phasische Antwort. Dieser initialen Antwort folgt eine einigermaßen klar erkennbare späte MUA (~250-550 ms Post-Stimulus), die jedoch nur in den HFTNs (graue Linien in Abb. 3.8E) zu finden ist. Die LFTNs (schwarze Linien in Abb. 3.8E), welche mit dem Stimulus #7 FD stimuliert werden, zeigen eine zusätzliche kleine Aktivität (vergrößerter Abschnitt), welche zeitlich mit dem zweiten Trommelereignis des Stimulus korreliert. Abgesehen von der Höhe der initialen Aktivität und dem Vorhandensein einer späten MUA in den HFTNs, sind die stimulusspezifischen MUA-Wellenformen von LFTNs und HFTNs vergleichbar.

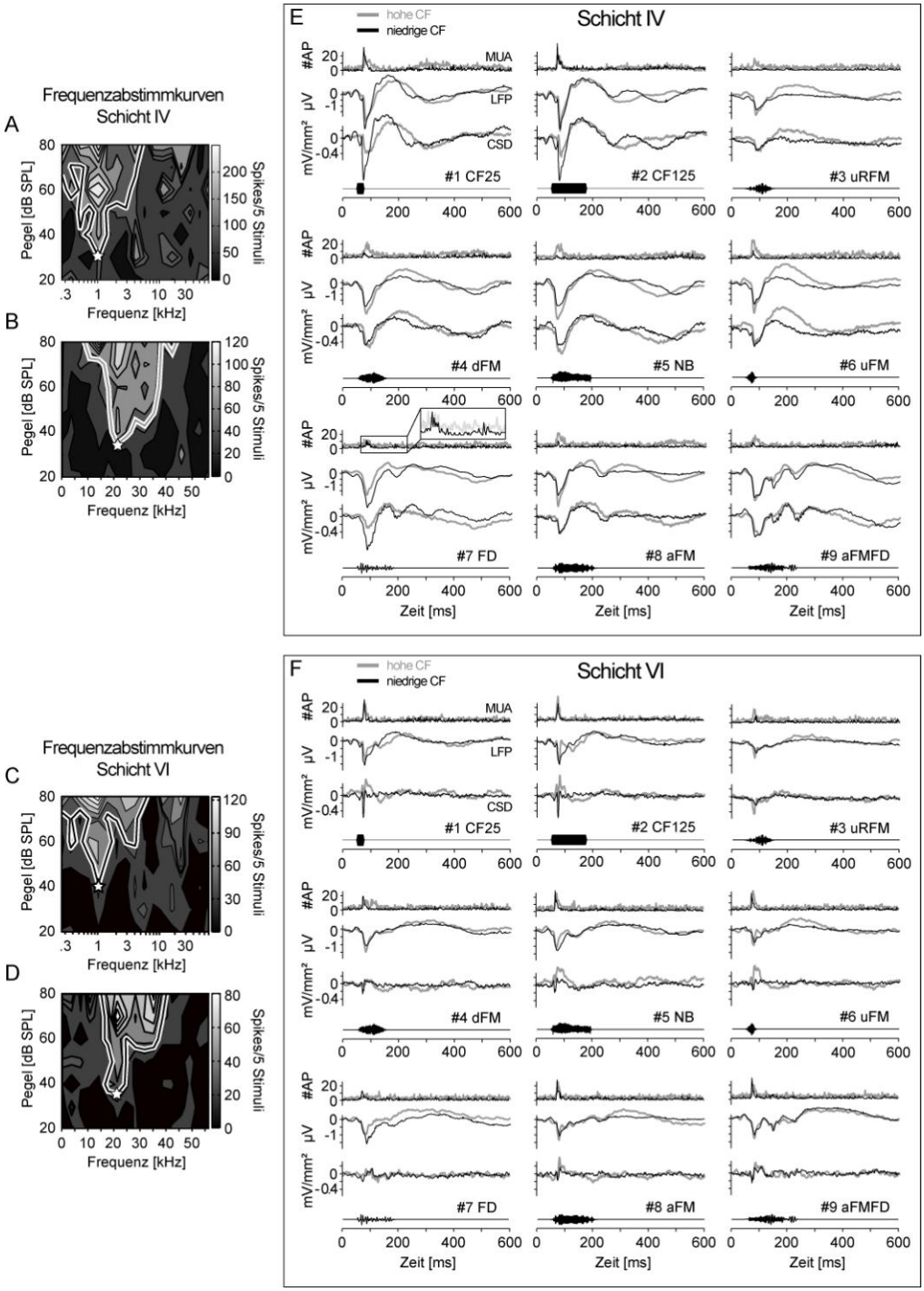


Abbildung 3.8: Stimulusspezifische neuronale MUAs, LFPs und CSDs der Schichten IV und VI. (**A**-**D**) Die Graustufenbilder zeigen repräsentative MUA-basierte TCs (interpoliert bei 30% der maximalen Aktionspotentialrate) von Neuronen der Schicht IV (**A**, **B**) und VI (**C**, **D**) gemessen in den jeweils zwei selben Ableitungspunkten eines einzigen Versuchstiers [CF (weiße Sterne) = 1 kHz (**A**, **C**); 21 kHz (**B**, **D**)]. (**E**, **F**) Jedes der Unterfelder repräsentiert die gemittelten stimulusspezifischen MUA- (oben), LFP- (Mitte) und CSD-Wellenformen (unten) eines hoch- (graue Linien) und tieffrequent (schwarze Linien) abgestimmten Neurons der Schichten IV (**E**) und VI (**F**), deren TCs in **A** und **B** beziehungsweise in **C** und **D** abgebildet sind. (**E**) Der vergrößerte Abschnitt hebt die zusätzliche Aktionspotentialaktivität hervor, welche mit dem zweiten Trommelereignis des Stimulus #7 zusammenfällt. Die Oszillogramme der Stimuli sind unterhalb der Wellenformen mit gleicher Zeitachse abgebildet.

Die LFP- und CSD-Wellenformen der Schicht IV (jeweils mittlere und untere Reihe in Abb. 3.8E) abgeleitet von LFTNs und HFTNs sind ebenfalls vergleichbar und zeigen zudem eine geringere Abweichung in der initialen Aktivität als die MUA-Wellenformen. Die LFP-Wellenformen sind generell durch eine starke und schnelle Negativität N1 charakterisiert, welche von einer langsameren Repolarisation P1 und einer langsamen Oszillation gefolgt wird. Die Struktur der CSD-Wellenformen in Schicht IV ähnelt derjenigen der LFP-Wellenformen. Dies ist auf die Integralberechung zurückzuführen, welche bei mehr oder weniger linear abnehmenden Amplitudenstärken der LFP-Wellenformen, am Ort der höchsten Amplitude (Schicht IV) eine ähnliche CSD-Wellenform erzeugt. Die kleinen Oszillationen vor Stimulusbeginn (< 50 ms) sind dem 50 Hz Notch-Filter geschuldet und werden in der Analyse der neuronalen Antwort nicht berücksichtigt. Stimuli #7 (nur LFTNs), #8 und #9 induzieren ein bis zwei zusätzliche negative/positive Sequenzen, deren Erscheinen zeitlich mit den Offsets der jeweiligen akustischen Ereignisse übereinstimmt. Stimulusspezifische Unterschiede in den Wellenformen basieren hauptsächlich auf der Dauer und Stärke der positiven und negativen Amplituden. Auffallend ist, dass die neuronale Antwort zu jedem getesteten Stimulus in den LFP- und CSD-Wellenformen länger anhält als in den MUA-Wellenformen.
In Abbildung 3.8F, in der die MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen der Schicht VI der gleichen Ableitungspunkte wie in Abbildung 3.8E (Schicht IV) dargestellt werden, ist der Unterschied zwischen den Amplituden der MUA-Wellenformen (jeweils obere Reihe) zwischen LFTNs (schwarz) und HFTNs (grau) gering. Die entsprechenden TCs von Neuronen der Schicht VI sind in Abbildung 3.8C (LFTN) und Abbildung 3.8D (HFTN) dargestellt. Die LFP-Wellenformen der Schicht VI (jeweils mittlere Reihe, Abb. 3.8F) zeigen im Vergleich zu denen der Schicht IV kleinere Amplituden bei einer vergleichbaren Struktur. Die CSD-Wellenformen der Schicht VI (jeweils untere Reihe, Abb. 3.8F), welche konform zwischen LFTNs und HFTNs sind, zeigen eine zu den Wellenformen der Schicht IV abweichende Struktur.

3.2.2 Wellenformkorrelation zwischen tief- und hochfrequent abgestimmten Neuronen

Im vorherigen Abschnitt kann gezeigt werden, dass geringe Unterschiede in Struktur und Amplitude zwischen LFTNs und HFTNs unterschiedlicher Schichten vorhanden sind. Diese teilweise frequenzabhängigen Unterschiede sind stärker bei den MUA-Wellenformen als bei den LFP- und CSD-Wellenformen ausgeprägt. Um diese Unterschiede über alle Messungen zu evaluieren, werden die Korrelationskoeffizienten (CI) zwischen den einzelnen MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen der Schichten IV (Abb. 3.9A) und VI (Abb. 3.9B) berechnet und als Boxplots dargestellt. Die gemittelten Einzelwellenformen (50 Stimulus-Wiederholungen) der jeweiligen Schicht von 61

Ableitungsorten werden für jeden Signaltyp (MUA, LFP oder CSD) einzeln miteinander kreuzkorreliert. Der jeweils höchste Korrelationskoeffizient zwischen drei benachbarten Elektrodenkanälen aus Schicht IV beziehungsweise Schicht VI ist in den Boxplots dargestellt, um eventuelle Ungenauigkeiten in der Berechnung der Elektrodentiefe auszugleichen. Die LFP- und CSD-basierten Mediane der CIs der Schicht IV [CIs > 0,72 (LFP); CIs > 0,58 (CSD)] und Schicht VI [CIs > 0,74 (LFP); CIs > 0,49 (CSD)] sind relativ hoch. Vergleichbar hohe CI-Werte können für MUA-Wellenformen aus Schicht IV und VI vorgefunden werden (CIs > 0,63; CIs > 0,76), wenn man die Stimuli #3, #6 und #8 außer Acht lässt. Diese drei Stimuli, welche in ihren Spektrogrammen nur hohe Frequenzen aufweisen, evozieren schwache neuronale Antworten in LFTNs der Schicht IV (siehe Abb. 3.8E) und teilweise auch in Schicht VI (siehe Abb. 3.8F), was zu den niedrigen CIs beiträgt [CIs > 0,27 (Schicht IV); CIs > 0,39 (Schicht VI)]. Ähnliches kann in abgeschwächter Form auch für die CSD-Wellenformen der Schicht VI gezeigt werden.

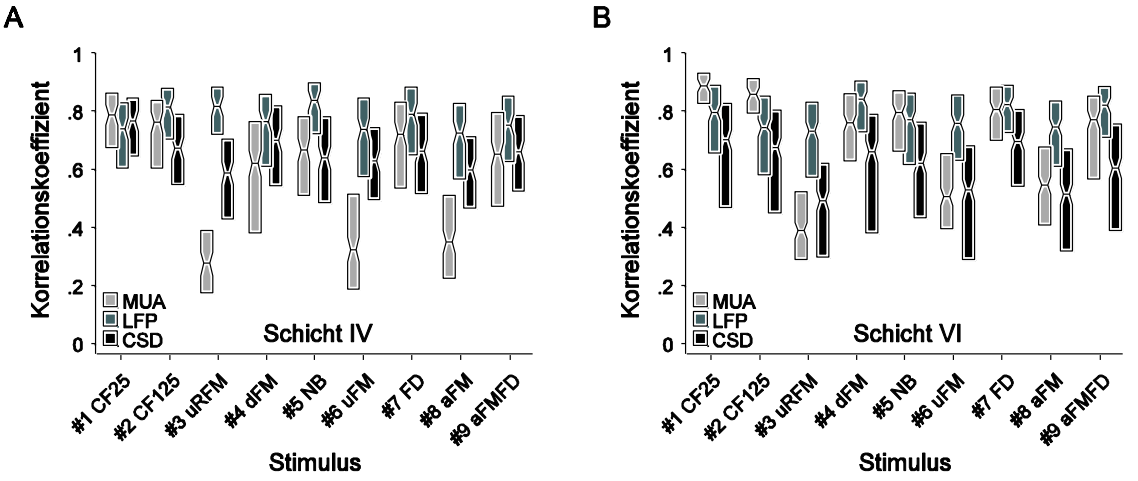


Abbildung 3.9: Korrelationskoeffizienten zwischen Wellenformen von hoch- und tieffrequent abgestimmten Neuronen der Schichten IV und VI.

Abgebildet sind die Korrelationskoeffizienten (keine temporale Verschiebung der Wellenformen) von gemittelten MUA, LFP und CSD-Einzelwellenformen aufgenommen von Neuronen der Schicht IV (**A**) und VI (**B**). Für die Berechnung wird jede Wellenform der gleichen Frequenzabstimmkategorie [hochfrequent (n = 29); tieffrequent (n = 32)] gegen alle Wellenformen der gegenteiligen Kategorie gegenübergestellt. Der jeweils höchste Korrelationskoeffizient zwischen drei benachbarten Elektrodenkanälen aus Schicht IV beziehungsweise Schicht VI wird ausgewählt und in den Boxplots dargestellt. Niedrige Korrelationskoeffizienten in Schicht IV können für MUA-Wellenformen vorgefunden werden, welche exklusiv durch hochfrequente Stimuli (#3, #6 und #8) evoziert werden. Ähnliches ist in abgeschwächter Form für MUA und CSD-Wellenformen der Schicht VI vorzufinden. Die äußeren Kanten der Boxplots repräsentieren das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median.

3.2.3 Charakteristika von laminaren MUA-, LFP- und CSD-Profilen

Die Unterschiede in den MUA-Wellenformen zwischen LFTNs und HFTNs (siehe Abb. 3.8E und F), welche nur bei frequenzspezifischen Stimuli stark ausgeprägt sind (siehe Abb. 3.9), beruhen hauptsächlich auf den initialen Aktivitätsstärken. Auf Basis dessen werden die MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen von LFTNs und HFTNs zusammengefügt, um die Analyse der laminaren Antwortprofile zu vereinfachen.
Für die laminare Analyse der kolumnären Aktivität werden die Wellenformen von allen 16 simultan aufgenommenen Elektrodenkanälen zusammengesetzt, um laminare Profile zu kreieren. Diese sind für die MUA-, LFP- und CSD-Aktivität in Abbildung 3.10 dargestellt. Die einzelnen Teilgraphiken repräsentieren die medianen Werte der Aktivitäten von allen LFTNs und HFTNs in Antwort auf 9 Stimuli in jeder kortikalen Tiefe und zu jedem Aufnahmezeitpunkt. Die neuronale Aktivität ist zudem als Falschfarbenmuster im Hintergrund dargestellt.
MUA-Profile (Abb. 3.10, linke Spalte) zeigen eine kurze (~60 ms Dauer) initiale phasische Aktivität (a1), dessen höchste Amplitude in den Schichten II-VIa zu finden ist. Dieser Aktivität folgt nach einer Pause (~250 ms Dauer) in Schichten IIIb-V eine schwache späte Aktivität (a2) von ~100-250 ms Dauer, welche in einigen Profilen bei der verwendeten Schwelle von 4 APs nicht präsent ist (Abb. 3.10C, F und H, linke Spalte). In den meisten übrigen Profilen (Abb. 3.10B, D, E, G und I) kann eine zusätzliche auf infragranuläre Schichten begrenzte Aktivität (a3) gefunden werden, welche vertikal vergrößert in dem durch Stimulus #9 aFMFD evozierten Profil vorliegt (Abb. 3.10I). Relativ schwache a1 Aktivitäten werden von den drei Stimuli evoziert, welche in ihren Spektren hohe Frequenzen aufweisen (Abb. 3.10C, F und H). Dies ist vermutlich den schwachen Aktionspotentialraten der LFTNs geschuldet, welche im Zuge des Mittelungsprozesses die mediane Aktivität von a1 verringert haben. Die Stimuli #8 und #9 rufen als einzige eine zusätzliche konturierte schwache Aktivität (a4) hervor, welche zeitlich mit dem zweiten Trommelereignis in den Stimuli übereinstimmt.

Die LFP-Profile (Abb. 3.10, mittlere Spalte) zeigen ähnlich wie die MUA-Profile eine starke initiale Aktivität (N1), eine der N1 assoziierten und in den infragranulären Schichten begrenzte Aktivität (N1b) und eine späte Negativität (N3). Die N1 Aktivität, in den Schichten II-VIa dauert 1,5-mal länger an als die a1 Aktivität in den entsprechenden MUA-Antworten [~90 ms (N1) versus ~60 ms (a1)]. Die späte Negativität N3 weist relativ geringe Amplituden auf (~10% der N1 Amplitude) und gipfelt hauptsächlich in Schicht IV.

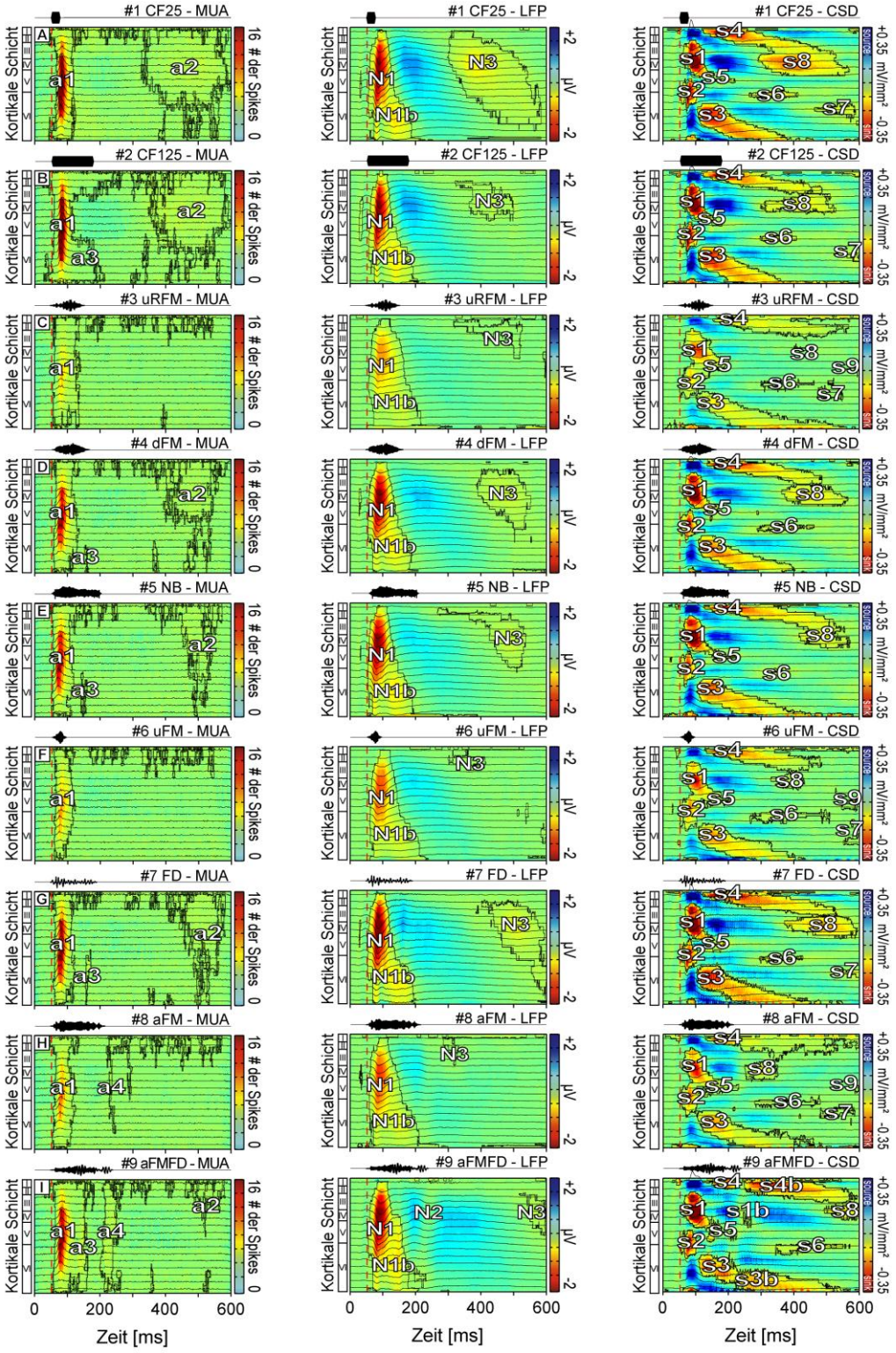


Abbildung 3.10: Mediane laminare MUA-, LFP- und CSD-Profile.

(**A-I**) Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median (n = 61) der in der kortikalen Tiefe angeglichenen neuronalen MUA- (linke Spalte), LFP- (mittlere Spalte) und CSD-Einzelprofilen (rechte Spalte) in Antwort auf 2 Reintöne (**A**, **B**) und 7 Kommunikationsrufe (**C-I**). Die neuronalen Antworten der 16 Elektrodenkanäle sind zudem als Wellenformen abgebildet. Stimulusspezifische Unterschiede in der Aktivitätsstärke und Profilstruktur sind deutlich erkennbar. Das Kriterium für die Konturen wird in den MUA-Profilen (a1-a4) auf 4 Aktionspotentiale und in den LFP- (N1-N3) und CSD-Profilen (s1-s9) auf 5% der negativen maximalen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

Die CSD-Profile (Abb. 3.10, rechte Spalte), welche auf Basis der LFP-Profile berechnet werden, weisen ein komplexes Muster auf, welches aus 8-9 konturierten Sinks (s1-s9, rot) und zeitlich separierten Rückströmen (sogenannte Sources, blau) besteht (Schaefer et al., 2015). Die separierten initialen Sinks s1 und s2, welche die cochleotopen Eingänge des ventralen und medialen Teils des MGB repräsentieren (Wessinger et al., 2001; Linden und Schreiner, 2003), befinden sich jeweils in den Schichten III-IV und Vb-VIa. Die übrigen Sinks beschränken sich überwiegend auf eine bestimmte Schicht und zeigen im Vergleich zu den initialen Sinks geringere Amplituden. Für einen genaueren Überblick über die Sinks siehe Kapitel 3.1.2.

3.2.4 Stimulusspezifische Unterschiede in laminaren Profilen

Eine differenzierte Perzeption von Stimuli, bestehend aus unterschiedlichen spektrotemporalen Strukturen, setzt spezifische Änderungen in der neuronalen Aktivität voraus. Sollten diese spezifischen Aktivitätsänderungen schon im AI auf Ebene der kortikalen Kolumnen messbar sein, müssten Unterschiede in Form von strukturellen Änderungen in den Profilen vorhanden sein. Es lassen sich jedoch in den untersuchten Kolumnen des AI sowohl strukturelle Ähnlichkeiten als auch Ungleichheiten zwischen den MUA-, LFP- und CSD-Profilen finden, welche durch unterschiedliche Stimuli evoziert werden (Abb. 3.10). Beispielsweise zeigen die Profile, welche durch die Stimuli #1, #4, #5 und #7 (Abb. 3.10A, D, E und G) evoziert werden, nur geringe Unterschiede in den Amplituden, den Onset Latenzen und der Dauer der einzelnen Profilkomponenten (a1-a4, N1-N3 und s1-s8). Einige Profile weisen hingegen eine Reihe von stimulusspezifischen Merkmalen auf. Die beiden Stimuli #1 und #2, welche sich nur in ihrer Länge unterscheiden (25 ms versus 125 ms; Abb. 3.10A, B), induzieren einen deutlichen Unterschied in der Fläche und Amplitudenstärke von N3 beziehungsweise s8 in den LFP- und CSD-Profilen, nicht aber in den MUA-Profilen. Die durch die hochfrequenten Stimuli #3, #6 und #8 (Abb. 3.10C, F und H) evozierten MUA-, LFP- und CSD-Profile weisen im Vergleich zu den durch die übrigen Stimuli evozierten Profile eine umfassend schwächere Gesamtaktivität auf. Diese wird von einer Reihe von heterogenen strukturellen Unterschieden begleitet, wie beispielsweise dem Fehlen der a2 Aktivität, der geringen Größe der N3 Negativität, dem Erscheinen der Sink s9, der Verkürzung der Onset Latenz von Sink s8 (nur Stimulus #8) oder der Verlängerung der Dauer von N1, s1 und s4 (nur Stimulus #3 und #8). Die späte Sink s9 erscheint nicht nur bei hochfrequenten Kommunikationsrufen (#3, #6 und #8), sondern auch bei Frequenzen (siehe Kapitel 3.1.2), welche eine Oktave über der CF der gemessenen Neurone liegen (Schaefer et al., 2015). In den durch den Stimulus #9 evozierten Profilen können deutliche Unterschiede vorgefunden werden (Abb. 3.10I). Die Negativität N3 und die Sink s8 sind im Vergleich zu den durch die übrigen Stimuli evozierten Profilen zeitlich verschoben (> 450 ms Post-Stimulus). Zudem wird die Sink

s7 nicht evoziert und eine zusätzlich auftretende Negativität (N2, nicht konturiert) sowie drei zusätzlich auftretende Sinks (s1b, s3b und s4b) lassen sich feststellen, welche durch keinen der übrigen Stimuli evoziert werden.

Die stimulusspezifische Struktur eines medianen laminaren Profils ist repräsentativer je geringer die Streuung der zugrunde liegenden Einzelprofile ist. Um auszuschließen, dass eine große Streuung ein verfälschtes Abbild der stimulusspezifischen Aktivitätsprofile verursacht hat wird der stimulusspezifische Interquartilabstand von MUA- (nur für APs), LFP- (nur für Negativitäten) und CSD-Profilen (nur für Sinks) berechnet. In Abbildung 3.11A-C ist eine repräsentative Auswahl an MUA- (linke Spalte), LFP- (rechte Spalte) und CSD-Profilen abgebildet, welche durch die Stimuli #1, #5 und #9 evoziert werden. Die Interquartilabstände der übrigen Stimulusgruppen sind im Anhang in Abbildung 2 dargestellt. Die Streuung innerhalb gleicher Stimulusgruppen verbleibt auf relativ geringem Niveau und ist im Bereich der initialen Aktivitätsfelder (a1, N1, s1 und s2) aber auch in einigen sekundären Aktivitätsfeldern (N3, s3, s4 und s8) etwas erhöht. Da sich die einzelnen Aktivitätsfelder im Rahmen der individuellen Profilstruktur bewegen, kann daraus geschlossen werden, dass die Streuung zwischen Einzelprofilen auf Unterschieden in den Aktivitätsstärken beruht. Die in den gemittelten Profilen vorgefundenen stimulusspezifischen Strukturen repräsentieren demnach diejenigen auf Ebene der Einzelmessungen.

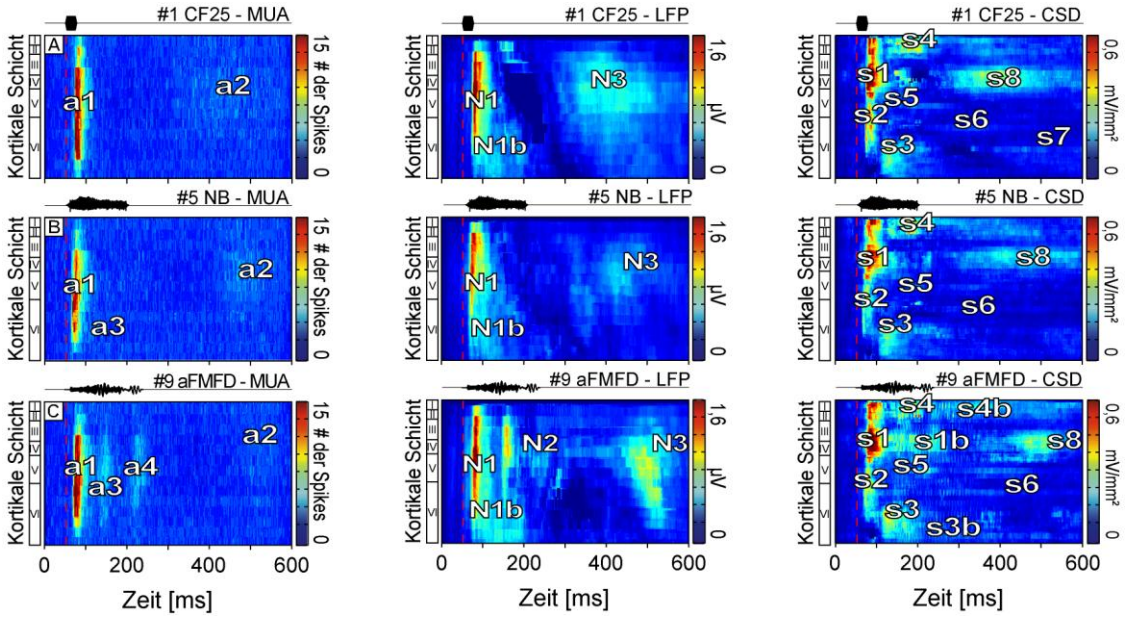


Abbildung 3.11: Interquartilabstände von MUA-, LFP- und CSD-Profilen.

(**A-C**) Darstellung der Streuung auf Basis der Interquartilabstände von repräsentativen laminaren MUA- (linke Spalte), LFP- (mittlere Spalte) und CSD-Profilen (rechte Spalte), welche durch die Stimuli #1, #5 und #9 evoziert werden. Für die Berechnung der Streuung werden nur die APs (MUA), Negativitäten (LFP) beziehungsweise Sinks (CSD) berücksichtigt. Die Positionen der mit a1-a4, N1-N3 und s1-s8 beschrifteten Aktivitätsfelder, entsprechen denen in Abbildung 3.10. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

3.2.5 Statistische Analyse der laminaren Profile

Eine subjektive Einschätzung der zuvor beschriebenen Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den stimulusevozierten Profilen (siehe Abb. 3.10) muss durch eine objektive statistische Analyse abgesichert werden. Dadurch lassen sich nicht nur die signifikanten Unterschiede lokalisieren, sondern ebenfalls strukturelle Divergenzen aufdecken. Für diesen Zweck wird eine „*repeated measures*" Varianzanalyse (ANOVA) in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test durchgeführt. Der „*false discovery rate*" Post-hoc Test wird zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit von Typ I Fehlern verwendet. In der Analyse werden die gemittelten (50 Stimulus-Wiederholungen) Messpunkte der laminaren Profile (Auflösung: 16 Kanäle x 600 Messpunkte) von allen 61 kortikalen Ableitungspunkten berücksichtigt und abhängig voneinander verglichen (Freiheitsgrade: F(df1; df2) = 8235; 528564). Da die MUA-Profile mit einer Bin-Größe von 2 ms berechnet werden, ist die Anzahl der Messpunkte für die statistische Analyse auf die Anzahl derer in den LFP- und CSD-Profilen linear interpoliert worden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Untersuchung zwischen den durch Reintonstimulus #2 CF125 evozierten MUA-, LFP- und CSD-Profilen und denen, welche durch die übrigen Stimuli evoziert werden, betrachtet. Diese spezifische Gegenüberstellung (artifizieller Reinton versus Kommunikationsrufe) wird als ausreichend für einen repräsentativen Einblick in die statistisch abgesicherten Profilunterschiede erachtet. Eine umfassende Darstellung der statistischen Analyse zwischen allen möglichen Vergleichskombinationen von stimulusspezifischen MUA-, LFP- und CSD-Profilen findet sich in den Abbildungen 3 bis 5 im Anhang. In Abbildung 3.12 sind die Ergebnisse in Form von laminaren Profilen dargestellt, in denen das Signifikanzniveau farbig markiert ist (gelb: $p < 0{,}05$; rot: $p < 0{,}01$; dunkelrot: $p < 0{,}001$; grün: $p \geq 0{,}05$). Die statistische Analyse in Abbildung 3.12Ab, Ae und Ag, welche den Vergleich zwischen dem durch den Stimulus #2 evozierten MUA-Profil und den durch die hochfrequenten Stimuli #3, #6 und #8 evozierten MUA-Profilen zeigt, offenbart signifikante Unterschiede in der initialen Aktivität a1 und der späten Aktivität a2. Diese Unterschiede kommen vermutlich durch die mittelungsbedingte Aktivitätsstärkereduzierung zustande, da LFTNs bei hochfrequenten Stimuli eine geringere Aktivitätsstärke vorweisen (siehe Kapitel 3.2.1). Die signifikanten Unterschiede, welche sich in Abbildung 3.12Ad (Stimulus #2 versus #5) nur auf die initiale Aktivität a1 beschränken, sind in Abbildung 3.12Ah (Stimulus #2 versus #9) deutlich in den Aktivitäten a2-a4 zu finden. Geringe bis keine Unterschiede werden in den durch die Stimuli #1, #4 und #7 evozierten MUA-Profilen gefunden, welche gegen die durch Stimulus #2 evozierten Profile getestet werden (Abb. 3.12Aa, Ac und Af). Dieses spiegelt sich auch im Signifikanzmagnituden Index (MI) wider, welcher den prozentualen Anteil der Punkte in den Profilen zusammenrechnet, welche sich signifikant ($p < 0{,}05$) von denen des durch Stimulus #2 evozierten Profils

unterscheiden. Dieser Index umfasst alle Unterschiede, welche durch Änderungen in den APs/Negativitäten/Sinks und Positivitäten/Sources hervorgerufen werden. MUA-Profile, welche durch die Stimuli #1 (MI = 0.02%), #4 (MI = 0.6%), #5 (MI = 4.2%) und #7 (MI = 3.2%) evoziert werden, zeigen niedrige MI-Werte, wohingegen diejenigen, welche durch die Stimuli #3 (MI = 14.1%), #6 (MI = 18.2%), #8 (MI = 13%) und #9 (MI = 14.3%) evoziert werden, relativ hohe MI-Werte aufweisen.
Die Analysen zwischen LFP- beziehungsweise CSD-Profilen, welche qualitativ miteinander vergleichbar sind, zeigen im Vergleich zur MUA-Profil-Analyse eine deutliche Zunahme an signifikanten Unterschieden auf. Die LFP- und CSD-Profile, welche durch die Stimuli #4 [MI = 0,5% (LFP); 0,1% (CSD)], #5 [MI = 2,9% (LFP); 1,4% (CSD)] und #6 [MI = 5,8% (LFP); 11,5% (CSD)] evoziert werden und gegen die durch Stimulus #2 evozierten Profile getestet werden (Abb. 3.12Bc, Bd, Be, Cc, Cd und Ce), zeigen relativ wenig signifikante Unterschiede. Diese sind hauptsächlich im initialen Teil der Negativität N1 beziehungsweise in den Sinks s1, s2, s3, s8 und s9 lokalisiert. Höhere MI-Werte können in den LFP- und CSD-Profilen gefunden werden, in denen die Stimulusgruppe #2 gegen die Stimulusgruppen #1 [MI = 18,6% (LFP); 6,3% (CSD)] und #7 [MI = 21,7% (LFP); 6,3% (CSD)] getestet werden (Abb. 3.12Ba, Bf, Ca und Cf). Die Unterschiede treten hier hauptsächlich bei Negativitäten und Sinks mit hoher Latenz auf (N3 beziehungsweise s7 und s8). Umfassende (MI > 30%) stimulusspezifische Strukturunterschiede werden zwischen den durch Stimulus #2 evozierten LFP- und CSD-Profilen und denen durch die Stimuli #3 [MI = 43,8% (LFP); 42,3% (CSD)], #8 [MI = 49,3% (LFP); 35,7% (CSD)] und #9 [MI = 59,7% (LFP); 45,3% (CSD)] evozierten Profilen gefunden (Abb. 3.12Bb, Bg, Bh, Cb, Cg und Ch). Die Negativitäten N1-N3 sowie das Repolarisationsfeld zwischen N1 und N3 beziehungsweise die Sinks s1-s9 tragen maßgeblich zu diesen signifikanten Unterschieden bei. In den LFP-Profil-Analysen, in denen die durch Kommunikationslaute evozierten Profile mit dem durch Stimulus #2 evozierten Profil verglichen werden, kann eine signifikante Besonderheit im Bereich der ersten 10 ms der Negativität N1 festgestellt werden (Abb. 3.12Bb-Bh). Diese wird vermutlich durch eine im Vergleich zu den Reintönen flachere Anstiegsflanke (natürlich bedingt) in den Oszillogrammen der Kommunikationslaute hervorgerufen, wodurch die zu Beginn des Stimulus vorhandene geringere Schallenergie zu einer langsamer ansteigenden neuronalen Aktivität geführt hat. Die Sink s9, welche ausschließlich in CSD-Profilen gefunden wird, welche durch die hochfrequenten Stimuli #3, #6 und #8 evoziert werden (siehe Abb. 3.9), führt in der statistischen Analyse zu signifikanten Unterschieden (Abb. 3.12Cb, Ce und Cg).
Die signifikanten Unterschiede, an denen die Aktivitäten a1-a4, die Negativitäten N1-N3 und die Sinks s1-s9 der Schichten I-VI beteiligt sind, deuten auf eine umfassende stimulusspezifische Änderung in der Verschaltung von Neuronen innerhalb von kortikalen Kolumnen hin. Durch die Stimulusspezifizität in der Struktur der

signifikanten Unterschiede, welche auf alle bis auf die Stimuli #4 und #5 zutrifft, lassen sich spektrotemporal abweichende Stimuli auf Basis der evozierten laminaren MUA-, LFP- und CSD-Profile voneinander unterscheiden.

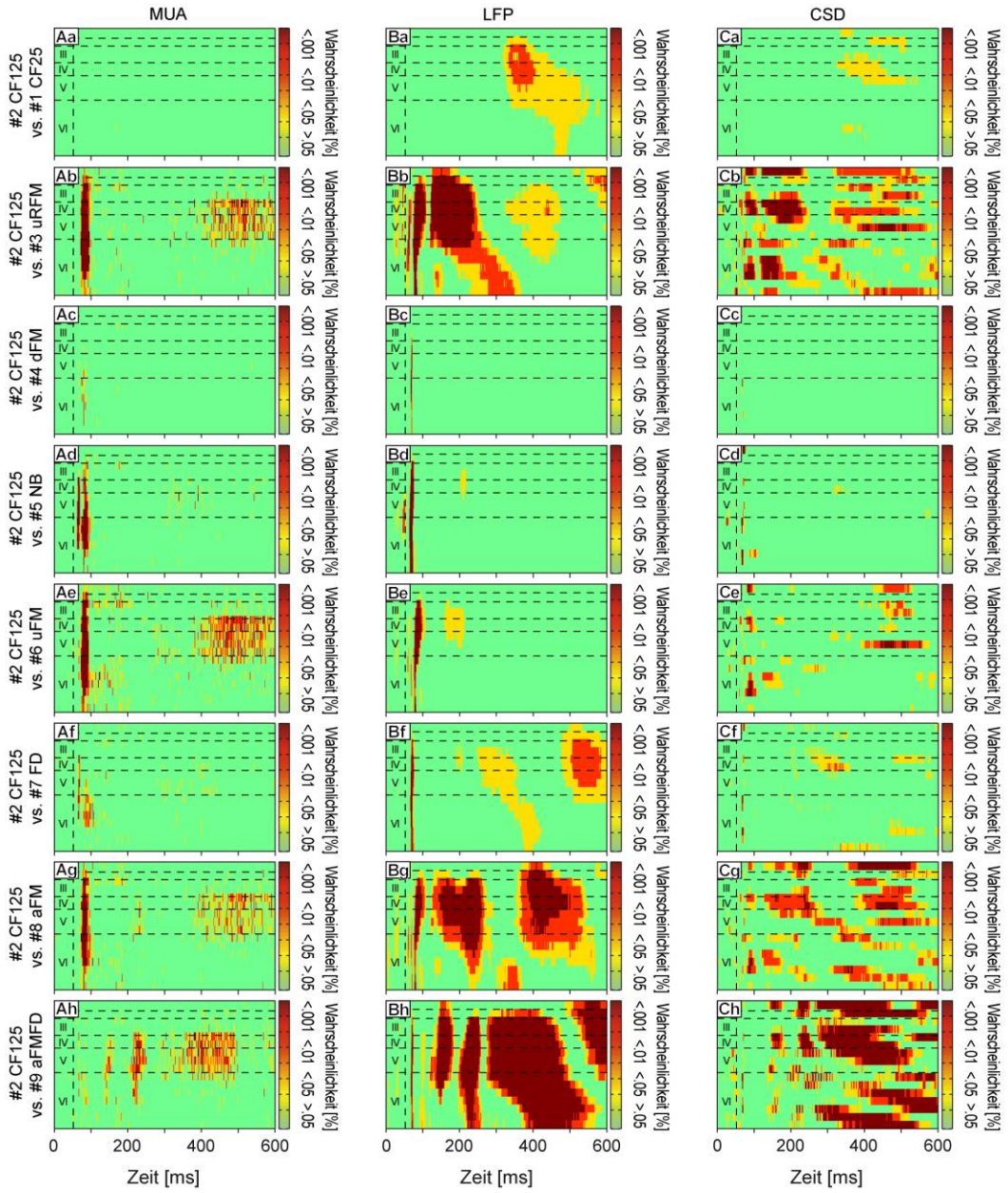


Abbildung 3.12: Statistische Analyse von laminaren MUA-, LFP- und CSD-Profilen.
Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen den MUA- (**Aa-Ah**), LFP- (**Ba-Bh**) und CSD-Profilen (**Ca-Ch**) evoziert durch Stimulus #2 CF125 und den jeweiligen Profilen evoziert durch die übrigen 8 Stimuli. Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, wobei jeweils 600 Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0{,}05$; rot: $p < 0{,}01$; dunkelrot: $p < 0{,}001$; grün: $p \geq 0{,}05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert.

3.2.6 Quantitativer Vergleich der stimulusspezifischen Sinks

Die in Kapitel 3.2.5 präsentierten Ergebnisse können einen ersten groben Einblick in die signifikanten stimulusspezifischen Unterschiede geben. Für eine genauere Quantifizierung der Unterschiede werden die CSD-Profile untersucht, da sie im Unterschied zu den MUA- und LFP-Profilen ein Abbild der schichtspezifischen synaptischen und axonalen Aktivität widergeben. Hierfür werden die stimulusspezifischen Sink-Parameter, wie Onset Latenz, Dauer, vertikale Ausdehnung, maximale Amplitude und dessen laminare Position präzise analysiert. Dabei zeigen einige Sink-Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Stimulusgruppen, während andere durch unterschiedliche Stimulationen nicht signifikant verändert sind. Letzteres würde für eine stark stereotype verarbeitungsnotwendige aber stimulusunabhängige neuronale Aktivität sprechen. Im Folgenden wird eine repräsentative Auswahl von konstanten beziehungsweise stark variierenden Parametern statistisch analysiert (Abb. 3.13). Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern der übrigen Sinks sind in der Tabelle im Anhang 6 aufgeführt. Es wird eine einfaktorielle ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test verwendet.

In Abbildung 3.13A-C werden die Onset Latenzen der primären Sink s1 und der sekundären Sinks s5 und s8 als Boxplots dargestellt. Die Sink s1, evoziert durch Stimulus #7, weist leicht signifikante Latenz-Unterschiede zu denjenigen auf, welche durch die Stimuli #6 und #8 hervorgerufen werden (Abb. 3.13A). Die Onset Latenzen der Sink s1, welche durch die Stimuli #3 (längere Onset Latenz) und #5 (kürzere Onset Latenz) evoziert werden, weichen hoch signifikant von den Onset Latenzen der meisten übrigen Stimulusgruppen ab. Trotz der abweichenden Onset Latenzen, welche durch Unterschiede in der Stimulus-Anstiegsflanke verursacht sein könnten, ist keine systematische Latenzverschiebung in nachfolgenden Sinks zu finden. Die nachfolgende Sink s5 zeigt beispielsweise keine signifikanten stimulusspezifischen Latenzunterschiede (Abb. 3.13B). Die Onset Latenzen der Sink s8, welche durch die Stimuli #7 (längere Onset Latenz), #8 (kürzere Onset Latenz) und #9 (längere Onset Latenz) evoziert werden, zeigen signifikante Unterschiede zu denen der übrigen Stimulusgruppen (Abb. 3.13C).

Stimulusspezifische Unterschiede in der Dauer sind in den Sinks s1 [Stimulus #9 (verlängerte Dauer); Abb. 3.13D], s5 [Stimulus #7 und #8 (verlängerte Dauer); Abb. 3.13E] und s8 [Stimulus #3, #8 und #9 (verkürzte Dauer); Abb. 3.13F] zu finden. Die stimulusspezifische Dauer der Sink s4 verändert sich jedoch nicht signifikant (Abb. 3.13G). Eine Korrelation zwischen Stimulus- und Sink-Dauer kann nicht gefunden werden.

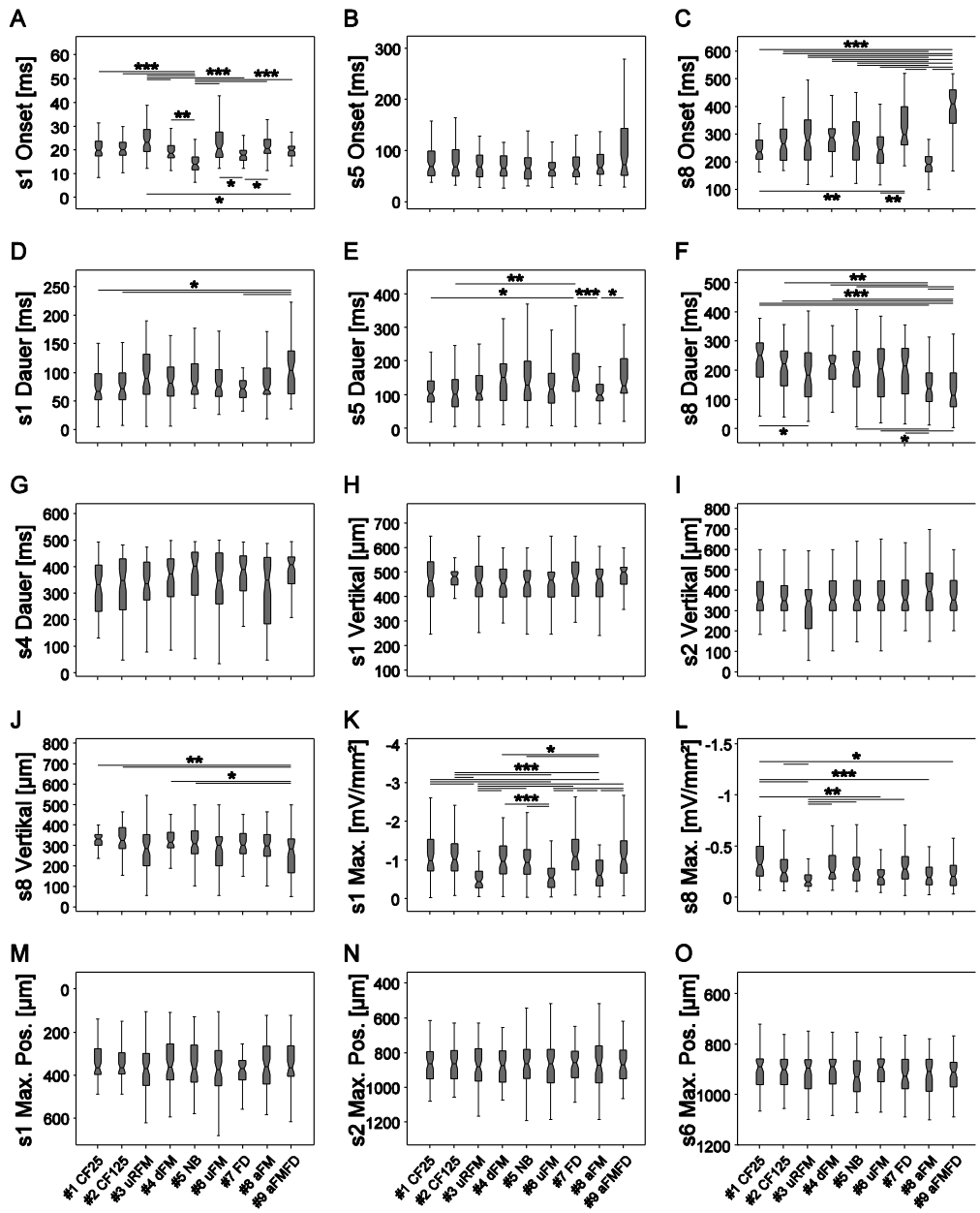


Abbildung 3.13: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter.
(**A-O**) Die Boxplots repräsentieren ausgewählte Sink-Parameter von allen CSD-Profilen der LH, welche durch 9 unterschiedliche Stimuli evoziert werden. Das Kriterium für die Sink-Konturen, aus denen die Parameter berechnet werden, wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Die vertikale Ausdehnung der Sinks s1 (Abb. 3.13H), s2 (Abb. 3.13I) und s8 (Abb. 3.13J) zeigt nur für die Sink s8, welche durch den Stimulus #9 evoziert wird, eine signifikante Verkleinerung im Vergleich zu den Stimuli #1, #2, #4 und #5. Wie schon

zuvor beschrieben (siehe Kapitel 3.2.4 und 3.2.5) ist die maximale Amplitude der Sink s1 (Abb. 3.13K), welche durch die hochfrequenten Stimuli #3, #6 und #8 evoziert wird, signifikant kleiner. Ähnliches lässt sich auch für die Sink s8 beobachten, mit dem Unterschied, dass auch diejenige Sink, welche durch den Stimulus #9 hervorgerufen wird, signifikant kleinere Amplituden aufweist (Abb. 3.13L).
Die laminare Lokalisation der maximalen Amplitude der Sinks s1, s2 und s6 zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulusgruppen, was der stereotypen Verarbeitungskaskade in kortikalen Kolumnen entsprechen würde (Linden und Schreiner, 2003).

3.2.7 Multidimensionale Skalierung stimulusspezifischer Antworten

Die in den beiden vorherigen Kapiteln durchgeführten statistischen Analysen können signifikante Unterschiede und stimulusspezifische Strukturabweichungen nachweisen. Jedoch können damit keine Aussagen über den Grad der Unterschiedlichkeit (oder Gleichheit) zwischen den stimulusspezifischen Profilen getroffen werden, welche es ermöglichen würden, spektrotemporale Ähnlichkeiten zwischen den Stimuli mit den stimulusevozierten Antwortmustern korrelieren zu können. Darüber hinaus könnte eine schichtspezifische Untersuchung der Ähnlichkeitsgrade die für eine differenzierte Verarbeitung im AI wichtigen Schichten aufdecken. Für diesen Zweck wird eine multidimensionale Skalierung (MDS) der vorliegenden Daten durchgeführt. Diese Methode reduziert die hochdimensionalen Daten auf eine niedrigere Dimensionsebene, in dem die Daten in einem abstrakten repräsentationalen Raum unter Berücksichtigung der maximalen Anpassungsgüte (*„goodness-of-fit“*) so gut wie möglich rekonstruiert werden (Kruskal und Wish, 1978). Die euklidischen Abstände zwischen Gegenstandspaaren, deren Güte durch den Stressfaktor widergespiegelt wird, repräsentieren dabei den Grad der Unterschiedlichkeit (Kruskal und Wish, 1978).
In Abbildung 3.14 wird die MDS auf einen zweidimensionalen Raum angewandt, was vergleichbar mit der Verwendung der ersten beiden Hauptkomponenten ist, welche die größtmöglichen Varianzen der Profile [98.6% (MUA); 98.1% (LFP); 97% (CSD)] abbilden (Mardia et al., 1979). Die MDS von Post-Stimulus (50-600 ms) evozierten medianen MUA-, LFP- und CSD-Antworten (n = 61), welche als arabische Zahlen im abstrakten repräsentationalen Raum dargestellt sind, wird einzeln für die jeweilige kortikale Schicht (Abb. 3.14A-C, Auflösung: 1 Elektrodenkanal x 2750 Datenpunkte, Abtastrate: 5 kHz) und gemeinsam als laminare Profile (Abb. 3.14D-F, Auflösung: 16 Elektrodenkanäle x 2750 Datenpunkte, Abtastrate: 5 kHz) betrachtet. Alle Wellenformen werden zum jeweiligen stimulusunabhängigen Maximalwert normalisiert, um neuronenabhängige Aktivitätsunterschiede zwischen den drei Signaltypen (MUA, LFP und CSD) zu eliminieren. Die MUA-Antworten, berechnet mit

einer Bin-Größe von 2 ms, werden interpoliert, damit sie mit der Anzahl der Punkte in den LFP- und CSD-Antworten übereinstimmen.
Die relativ kleinen euklidischen Abstände [4,2 ± 1,6 (MW ± SD)] zwischen den MUA-Wellenformen der einzelnen Schichten (Abb. 3.14A) weisen auf relativ kleine strukturelle Unterschiede zwischen den stimulusspezifischen Wellenformen hin. Die Segregationsleistung, gemessen als schichtspezifisch gemittelter maximaler euklidischer Abstand, ist in den Schichten I und II im Vergleich zu den übrigen Schichten fast doppelt so hoch. Die einzelschichtigen LFP-Wellenformen, welche im Vergleich zu den MUA- und CSD-Wellenformen größere schichtspezifische euklidische Abstände aufweisen [5,9 ± 0,8 (MW ± SD)], zeigen einen graduellen Anstieg der Segregationsleistung, welcher in Schicht VIb gipfelt (Abb. 3.14B). Es zeigt sich eine im Vergleich zu den MUA-Wellenformen weitaus konformere Anordnung der stimulusspezifischen LFP-Wellenformen im zweidimensionalen Repräsentationsraum in den Schichten II-IIIb beziehungsweise in den Schichten IV-VIb. Interessanterweise zeigen die CSD-Wellenformen auf Einzelschichtebene im Mittel die größten euklidischen Abstände [7,3 ± 2,2 (MW ± SD)], aber weder eine konforme Anordnung der stimulusspezifischen Wellenformen noch einen graduellen Anstieg in den euklidischen Abständen (Abb. 3.14C). Dies ist vermutlich auf die deutlich komplexere Struktur in den CSD-Wellenformen zurückzuführen, welche sich im Unterschied zu den MUA- oder LFP-Wellenformen deutlich von Schicht zu Schicht verändert (siehe Abb. 3.10). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich die Schichten, welche die höchsten Differenzierungsgrade aufweisen, bei allen drei Antworttypen unterscheiden. Während sich die MUA-Wellenformen am stärksten in den Schichten I und II unterscheiden, findet man die größten euklidischen Abstände bei den LFP-Wellenformen in Schicht VI beziehungsweise bei den CSD-Wellenformen in den Schichten II und Va.
Betrachtet man nun die MDS der einzelnen Wellenformen im Gefüge als laminare Profile (Abb. 3.14D-F), zeigt sich, wie erwartet, ein Anstieg im Unterscheidungsgrad um den Faktor 2,3 (MUA), 2,6 (LFP) und 1,8 (CSD). Die MUA-Profile, welche durch die Stimuli #4, #5 und #7 beziehungsweise durch die drei hochfrequenten Stimuli #3, #6 und #8 evoziert werden, liegen relativ weit von den übrigen Profilen entfernt jeweils als Gruppe vor (Abb. 3.14D). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen, welche zuvor in Kapitel 3.2.4 beschrieben werden. Die übrigen MUA-Profile, welche durch die Stimuli #1, #2 und #9 evoziert werden, liegen separiert vor. Die Konfiguration der MUA-Profile im abstrakten Raum reflektiert die tatsächlichen Unterschiede zwischen den Profilen mit einer hohen Zuverlässigkeit, wie der Stressfaktor von 0,004 vermuten lässt [Stressfaktoren < 0,1 werden als gut erachtet (Kruskal, 1964)].

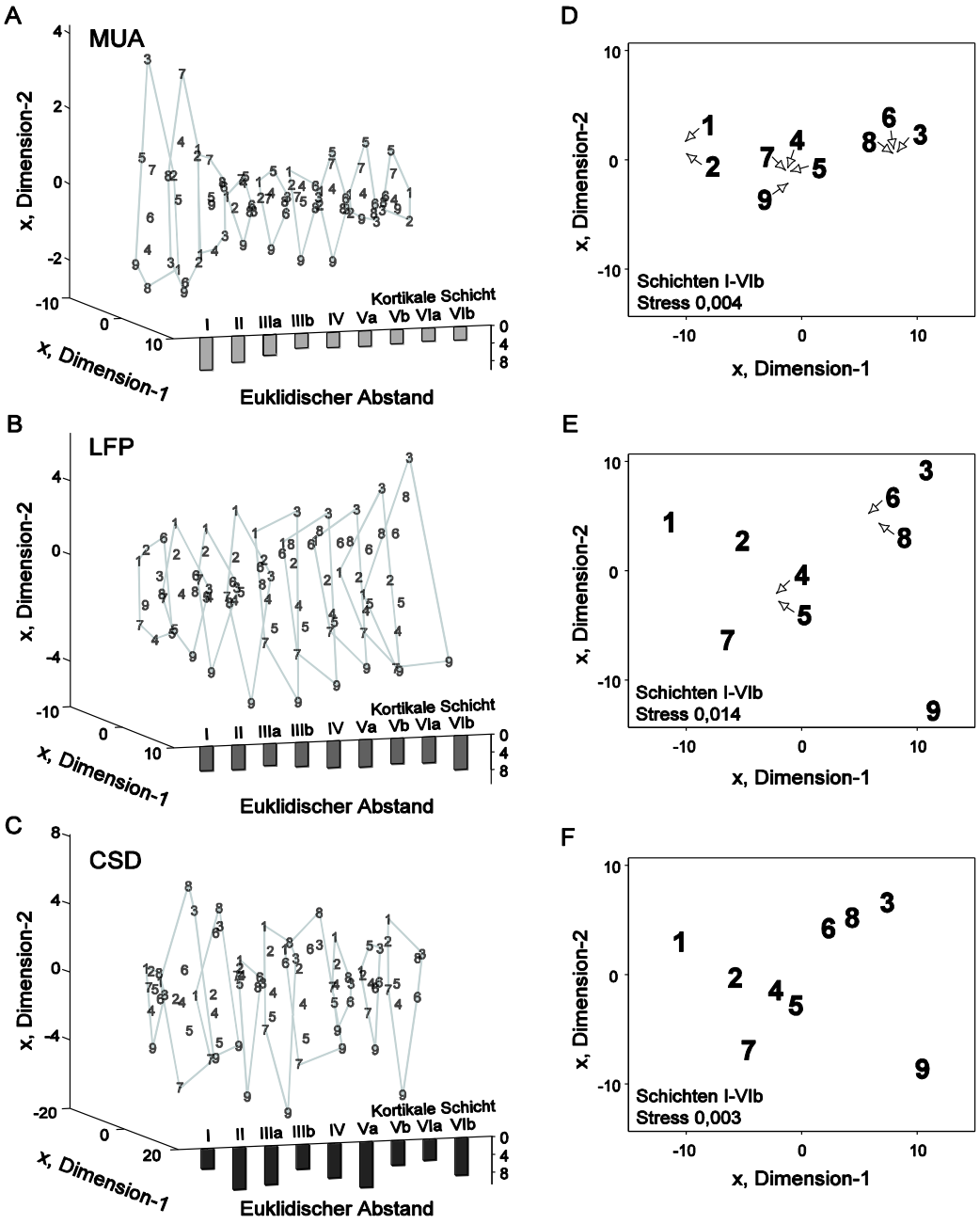


Abbildung 3.14: Multidimensionale Skalierung von neuronalen Antworten.
Abgebildet sind die Ergebnisse der MDS von medianen schichtspezifischen MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen (**A**-**C**) und den medianen laminaren MUA-, LFP- und CSD-Profilen (**D**-**F**) bestehend aus den Wellenformen aller Schichten. Die Analyse berücksichtigt ausschließlich neuronale Aktivitäten, welche nach Stimulusbeginn evoziert werden. In **A**-**C** sind die kortikalen Schichten mit römischen Ziffern symbolisiert. Arabische Ziffern in **A**-**F** repräsentieren die Stimuli, welche die jeweiligen Wellenformen beziehungsweise Profile evozieren. Die schwarzen Linien in **A**-**C** indizieren die äußeren Grenzen der schichtspezifischen MDS. (**A**-**C**) Aus darstellungstechnischen Gründen werden die Achsen nicht aneinander angeglichen. Die jeweiligen Mittelwerte aller euklidischen Entfernungen zwischen den stimulusevozierten Wellenformen sind als Balkendiagramm an der Unterseite dargestellt. Die Wellenformen und Profile werden vor der Berechnung auf das jeweilige stimulusunabhängige Maximum normalisiert. (**D**-**F**) Pfeile markieren die eigentliche Position der Profile.

Bei einem vergleichbar niedrigen Stressfaktor von 0,014, jedoch bei einer um ein Vielfaches größeren Raumdimension (~Faktor 5), bilden die LFP-Profile, welche durch die Stimuli #3, #6 und #8 beziehungsweise durch die Stimuli #4 und #5 evoziert werden, zwei weniger konzentrierte Gruppen (Abb. 3.14E). Die durch die Stimuli #1, #2, #7 und #9 evozierten LFP-Profile können relativ stark von den beiden Gruppen separiert vorgefunden werden.
Die zweidimensionale Konfiguration der euklidischen Abstände zwischen stimulusspezifischen CSD-Profilen (Stressfaktor = 0,003) ist qualitativ vergleichbar mit derjenigen der LFP-Profile (Abb. 3.14F). Die durch die Stimuli #1, #7 und #9 evozierten CSD-Profile weisen wie in Abbildung 3.14E große euklidische Abstände zu den Gruppen auf, welche durch die Stimuli #3, #6 und #8 beziehungsweise durch die Stimuli #2, #4 und #5 evoziert werden.
Auf Grundlage der Ergebnisse der MDS laminarer Profile kann gefolgert werden, dass die beiden Reintöne und die 7 Kommunikationslaute laminare Profile evozieren, deren Muster sich in mindestens 3 (MUA), 5 (CSD) beziehungsweise 6 (LFP) relativ stark voneinander abgegrenzten Gruppen einteilen lassen können. Einige Stimuli [#1, #2, #7 und #9 (LFP); #1, #7 und #9 (CSD)] evozieren für den jeweiligen Signaltyp einzigartige Profile. Es lassen sich diejenigen Profile gruppieren, welche durch Stimuli mit ähnlichen spektrotemporalen Eigenschaften (hochfrequent, wenig Harmonische: #3, #6 und #8; tieffrequent, viele Harmonische: #4, #5 (und #7); siehe Abb. 2.3) evoziert werden.

3.2.8 Analyse der Entropie und Kolmogorow-Komplexität

Die CSD-Profile liefern ein Abbild der schichtspezifischen synaptischen und axonalen Aktivität und basieren auf den strukturell weniger komplexen LFP-Profilen. Warum die CSD- und LFP-Profile trotz der Komplexitätsunterschiede vergleichbare MDS Konfigurationen zeigen (siehe Abb. 3.14) könnte durch die Untersuchung der Shannon Entropie und Kolmogorow-Komplexität geklärt werden. Die Entropie stellt ein Maß für den mittleren Informationsgehalt einer Datenquelle dar. Eine Erhöhung des Informationsgehalts könnte mit der Größe der euklidischen Abstände korrelieren. Die Shannon Entropie wird daher zu Vergleichszwecken für die schichtspezifischen Wellenformen (Abb. 3.15A) und die stimulusevozierten laminaren Profile (Abb. 3.15B) berechnet. Die individuell normalisierten Wellenformen beziehungsweise Profile des gesamten Datenbereichs sind in die Berechnung mit eingeflossen. Die Wellenformen jeweils einer Schicht werden, unabhängig vom evozierten Stimulus, zusammenhängend analysiert. Es zeigt sich, dass die schichtspezifischen MUA-Wellenformen im Vergleich zu den LFP-Wellenformen (höchste gemessene Streuung der Daten) die niedrigsten Entropie-Werte (gemessen am Median) bei kleinster Streuung aufweisen (Abb. 3.15A). Die geringen Entropie-Werte der MUAs stimmen mit den geringen euklidischen

Abständen in der schichtspezifischen MDS-Analyse überein (siehe Abb. 3.14A). Die Entropie der CSD-Wellenformen zeigt eine im Vergleich zu den MUA-Wellenformen erhöhte Streuung und ist in den meisten Schichten (IIIa und IV-VIa) kleiner als diejenige der MUA-Wellenformen (gemessen am Median). Dies ist interessant, da die euklidischen Abstände der schichtspezifischen CSD-Wellenformen (siehe Abb. 3.14C) vergleichbar groß sind wie diejenigen der LFP-Wellenformen. Die graduelle Verringerung der schichtspezifisch gemittelten euklidischen Abstände zwischen den MUA-Wellenformen (siehe Abb. 3.14A) korreliert nicht mit der konstant niedrigen Entropie der MUA-Wellenformen (Abb. 3.15A). Ähnliche Abweichungen können ebenfalls für die LFP- und CSD-Wellenformen beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass in dieser Hinsicht kein Zusammenhang zwischen gemessener Entropie und euklidischem Abstand besteht.

Auf Ebene der stimulusspezifischen MUA-, LFP- und CSD-Profile zeichnet sich ein ähnliches Bild ab (Abb. 3.15B). Die Entropie der LFP-Profile, welche die höchsten Werte aufweist, und die Entropie der MUA-Profile, welche die niedrigsten Werte aufweist, korrelieren mit der Höhe des Seggregationsgrads (siehe Abb. 3.14D, E). Trotz der jeweiligen vergleichbar hohen euklidischen Abstände zwischen den LFP- beziehungsweise CSD-Profilen (siehe Abb. 3.14E, F) ist die Entropie der CSD-Profile auf vergleichbar niedrigem Niveau wie diejenige der MUA-Profile.

Ein Grund für die relativ schwache Korrelation zwischen Entropie und Seggregationsgrad könnte darin liegen, dass zufälliges Rauschen als Informationsquelle in die Berechnung der Entropie mit einfließt. Beispielsweise könnte die schwache Aktionspotentialaktivität in den Schichten I und VIb (siehe Abb. 3.10), welche auch in 33% der Fälle in Schicht II und IIIa beobachtet werden kann, zu einer Erhöhung des Hintergrundrauschens führen, wodurch dieses fälschlicherweise als „nützliche Information“ angesehen wird. Ein höherer Seggregationsgrad ist somit nicht gleichbedeutend mit einem erhöhten Informationsgrad, gemessen an der Shannon Entropie.

Um jedoch Informationen über die strukturelle Komplexität von Wellenformen und Profilen zu erhalten, bietet sich der Kolmogorow-Komplexitäts-Algorithmus an. Dieser Algorithmus beschreibt die Komprimierbarkeit von binären Datensätzen (Kolmogorov, 1965). Repetitive Sequenzen werden stärker komprimiert und führen zu einer niedrigeren Bit-Größe und somit zu einer niedrigeren Daten-Komplexität. Zur Untersuchung der Korrelation zwischen struktureller Komplexität und euklidischem Abstand, werden die Wellenformen beziehungsweise Profile zunächst in ein binäres Format umgeformt. Die binäre Transformationsgrenze wird für MUA-Wellenformen und -Profile auf das Zweifache des individuellen Medians und für LFP- und CSD-Wellenformen und -Profile auf 0 gesetzt. Die Datenformatierung, welche bei der Entropie-Berechnung verwendet wird, wird beibehalten. Die Kolmogorow-Komplexität der schichtspezifischen MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen (Abb. 3.15C) ist für die

Schichten I bis IIIa und VIb relativ gleich (MW: 0,053 Bits). In den übrigen Schichten ist die Kolmogorow-Komplexität für die MUA-Wellenformen etwas höher (MW: 0,066) und für die LFP-Wellenformen etwas niedriger (MW: 0,044). Diese Ergebnisse korrelieren jedoch nicht mit den beobachteten schichtspezifischen euklidischen Abständen der MDS-Analyse (siehe Abb. 3.14A-C).
Auf stimulusspezifischer Ebene zeigen die CSD-Profile, wie zu erwarten, wesentlich höhere Werte (MW: 0,3 Bits) als die MUA-Profile (MW: 0,19 Bits) und LFP-Profile (MW: 0,18 Bits). Wie schon bei der Entropie scheint eine Korrelation zwischen Höhe der Kolmogorow-Komplexität und euklidischem Abstand nicht vorhanden zu sein. Die LFP- und CSD-Profile, welche durch die Stimuli #3, #6, #8 und #9 evoziert werden, zeigen jedoch eine etwas höhere Komplexität, welche mit den erhöhten Abständen in den MDS Konfigurationen korreliert (siehe Abb. 3.14E, F).

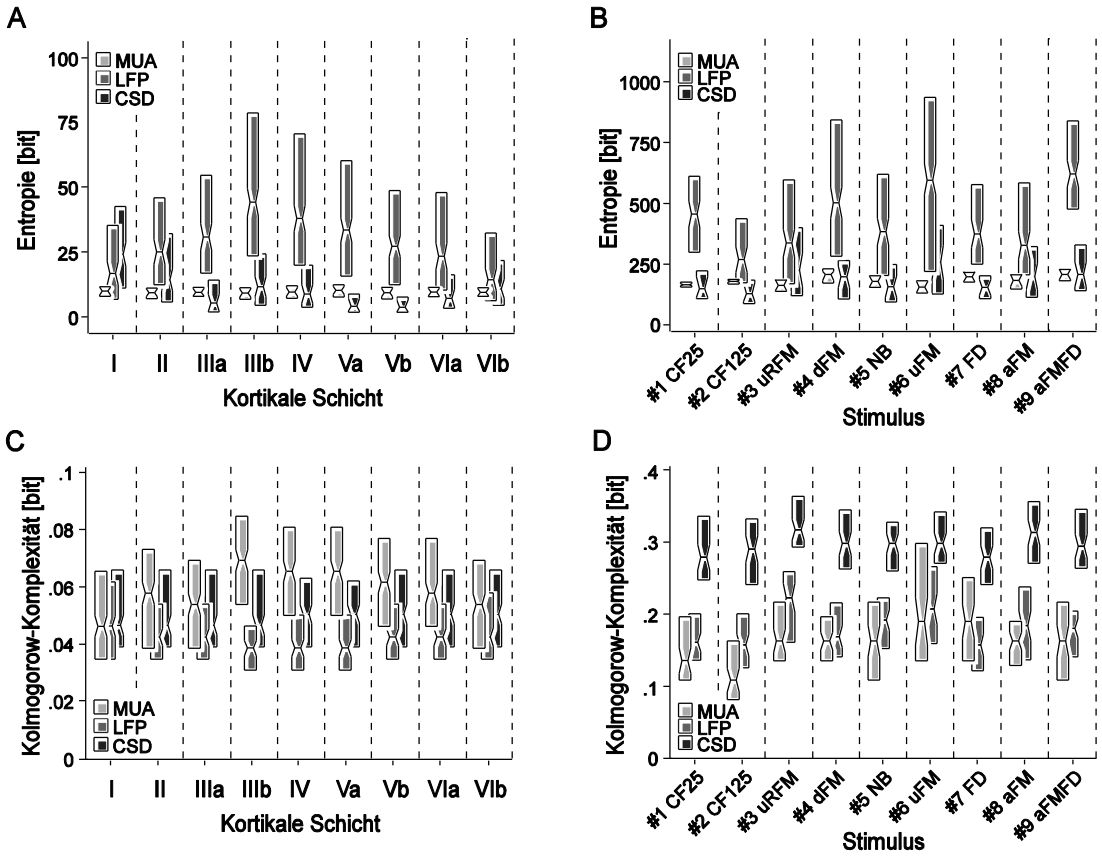


Abbildung 3.15: Entropie und Kolmogorow-Komplexität von neuronalen Antworten.
Boxplots repräsentieren die Entropie (**A**) und Kolmogorow-Komplexität (**C**) von medianen schichtspezifischen Wellenformen und die Entropie (**B**) und Kolmogorow-Komplexität (**D**) von stimulusevozierten medianen laminaren Profilen. LFP-Profile und LFP-Wellenformen weisen die höchsten Entropien auf. (**D**) Die Werte der Kolmogorow-Komplexität, welche die Komprimierbarkeit von binären Datensätzen beschreibt, weisen auf eine hohe Komplexität von CSD-Profilen hin. (**C**, **D**) Die binäre Transformationsgrenze wird für MUA-Wellenformen und -Profile auf das Zweifache des individuellen Medians und für LFP und CSD-Wellenformen und -Profile auf 0 gesetzt. Die äußeren Kanten der Boxplots repräsentieren das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median.

3.2.9 Untersuchung von laminaren Profilen evoziert durch niedrigpegelige und zeitlich invertierte Stimuli

Die Untersuchung des Zusammenhangs von spektrotemporalen Ähnlichkeiten zwischen den Stimuli und den stimulusevozierten Antwortmustern ist mit den verwendeten Stimuli in den vorangegangenen Kapiteln zwar möglich, aber nur in einem begrenzten Umfang. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Faktoren eine Rolle spielen könnten. Die verhaltensrelevante Bedeutung der Kommunikationsrufe könnte beispielsweise veränderte Verarbeitungsmuster hervorrufen. Um eine verhaltensrelevante Änderung definieren zu können, werden Kontrollstimuli mit gleicher spektraler Komposition benötigt. Aus diesem Grund werden den Versuchstieren Stimuli präsentiert, welche zeitlich invertiert (Lautstärkepegel bei 80 dB SPL) sind, um einen geeigneten Überblick über die mögliche Korrelation von spektrotemporalen Eigenschaften der Stimuli und evozierten Profilen zu erhalten. Zudem werden Stimuli verwendet, deren Lautstärkepegel an die neuronale Sensitivitätsschwelle, im Folgenden als niedrigpegelige Stimuli bezeichnet, angepasst werden [20 dB über der individuellen MT der TC (Schicht Vb/VIa)], um die Lautstärkepegel bedingten neuronalen Veränderungen bestimmen zu können. Die Messungen finden in exakt den gleichen Versuchstieren und Ableitungsorten statt. In Abbildung 3.16A-C und D-F werden jeweils zwei repräsentative mediane MUA-, LFP- und CSD-Profile dargestellt, welche durch niedrigpegelige (oben), hochpegelige (Mitte) und zeitlich invertierte (unten) Versionen der Stimuli #5 und #9 evoziert werden. Die niedrigpegeligen Stimuli (Abb. 3.16A, D) evozieren, aufgrund der geringeren neuronalen Aktivität entlang der aufsteigenden Hörbahn, kleinere MUA-, LFP- und CSD-Amplituden. Die initialen Aktivitäten [a1 (MUA), N1, N1b (LFP), s1 und s2 (CSD)] zeigen im Vergleich zu den übrigen Profilen eine erhöhte Dauer und die sekundären Aktivitäten (a2, N3 und s8) eine zeitliche Verzögerung. Die zeitlich invertierten Stimuli evozieren Profile, die zumindest im oberen Beispiel (Abb. 3.16B, C) eine Ähnlichkeit zu den Profilen zeigen, welche durch hochpegelige Stimuli evoziert werden. Im unteren Beispiel (Abb. 3.16E, F) ist im Vergleich zu hochpegeligen Stimuli, neben dem Fehlen der Aktivitäten a4, N2, s1b, s3b und s4b und dem Erscheinen der Sink s7, eine Vergrößerung der Flächen der Aktivitäten a2, N3 und s8 zu beobachten.

3.2.10 Durch niedrigpegelige Stimuli evozierte Profil-Charakteristika

In Abbildung 3.17 sind alle stimulusspezifischen MUA- (linke Spalte), LFP- (mittlere Spalte) und CSD-Profile (rechte Spalte) dargestellt, welche durch die niedrigpegeligen Stimuli evoziert werden. Die beobachteten Unterschiede in den repräsentativen Beispielen in Abbildung 3.16, welche die Verringerung der Aktivitätsamplitude und die Verschiebung sekundärer Aktivitäten betreffen, können ebenfalls teilweise vorgefunden

werden. Die Aktivitäten a1 (MUA), N1 (LFP), s1 und s2 (CSD), welche durch die Reintonstimuli #1 und #2 und dem Stimulus #5 evoziert werden, zeigen im Vergleich zu denjenigen der übrigen Profile, die höchsten Amplituden. Dies ist interessant, da alle Stimuli, außer den hochpegeligen Stimuli #3, #6 und #8, bei einem Lautstärkepegel von 80 dB SPL vergleichbar starke Aktivitäten evozieren (siehe Abb. 3.10). Die Frequenz der Reintonstimuli wird immer auf die neuronenspezifische CF gesetzt, wodurch die relativ hohen Amplitudenstärken erklärbar wären. Im Falle des Stimulus #5 könnten die erhöhten Amplitudenwerte durch die multiharmonische Struktur verursacht sein, wodurch eine große Bandbreite an unterschiedlich abgestimmten Neuronen aktiviert worden sein könnte. Eine leicht erhöhte Dauer der initialen Aktivitäten kann nur in den von den Stimuli #1, #5 und #9 evozierten Profilen vorgefunden werden. In allen MUA-Profilen sind die Aktivitäten a2 und a4 rudimentär bis gar nicht vorzufinden. Die N3 kann nur in den durch die Stimuli #3, #5, #7 und #8 evozierten LFP-Profilen gefunden werden. In den CSD-Profilen wird eine stimulusspezifisch variable Anzahl der sekundären Sinks s6-s9 nicht evoziert.

Zur Überprüfung der Unterschiede auf statistischer Ebene zwischen den Profilen, welche durch hochpegelige und niedrigpegelige Stimuli evoziert werden, wird der gleiche statistische Test („*repeated measures*" Varianzanalyse; „*false discovery rate*" Post-hoc Test) verwendet, welcher auch schon für den Vergleich der Profile untereinander verwendet wird (siehe Abb. 3.12). In Abbildung 3.18 sind die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den durch hochpegelige und niedrigpegelige Stimuli evozierten MUA-, LFP- und CSD-Profile farbkodiert dargestellt. Wie zu erwarten sind die Unterschiede in den meisten stimulusspezifischen MUA-Aktivitäten a1-a4 hochsignifikant (Abb. 3.18Aa-Ai). Die MUA-Profile, welche durch die Stimuli #2, #3, #6 und #8 evoziert werden, zeigen nur wenig signifikante Unterschiede. Dies könnte zumindest bei den Stimuli #3, #6 und #8 darauf hindeuten, dass selektiv hochfrequente Stimuli, unabhängig vom Lautstärkepegel, mit einer gleichbleibend hohen Aktivitätsstärke verarbeitet werden, was wiederum möglicherweise an der hohen Verhaltensrelevanz [Paarung (#3 und #6) und Alarm (#8)] liegen könnte (Holman und Seale, 1991; Kobayasi und Riquimaroux, 2012; Ter-Mikaelian et al., 2012). Die in den LFP- und CSD-Profilen beobachteten niedrigen Aktivitätsstärken von Negativitäten und Sinks, welche durch niedrigpegelige Stimuli evoziert werden (siehe Abb. 3.17), unterscheiden sich signifikant von denjenigen, welche durch hochpegelige Stimuli evoziert werden (Abb. 3.18Ba-Bi, Ca-Ci). Die signifikanten Unterschiede umfassen alle Negativitäten (N1-N3) und Sinks (s1-s9) aber auch die Positivitäten beziehungsweise die Sources. Die Profile mit den umfassendsten signifikanten Unterschieden werden von den Stimuli #1, #4 und #7 evoziert. Der statistische Vergleich zwischen den Profilen, welche durch niedrigpegelige und hochpegelige Stimuli evoziert werden, zeigt deutlich, dass sich die generelle Verarbeitungsstruktur nicht unterscheidet, jedoch die Amplitudenstärken.

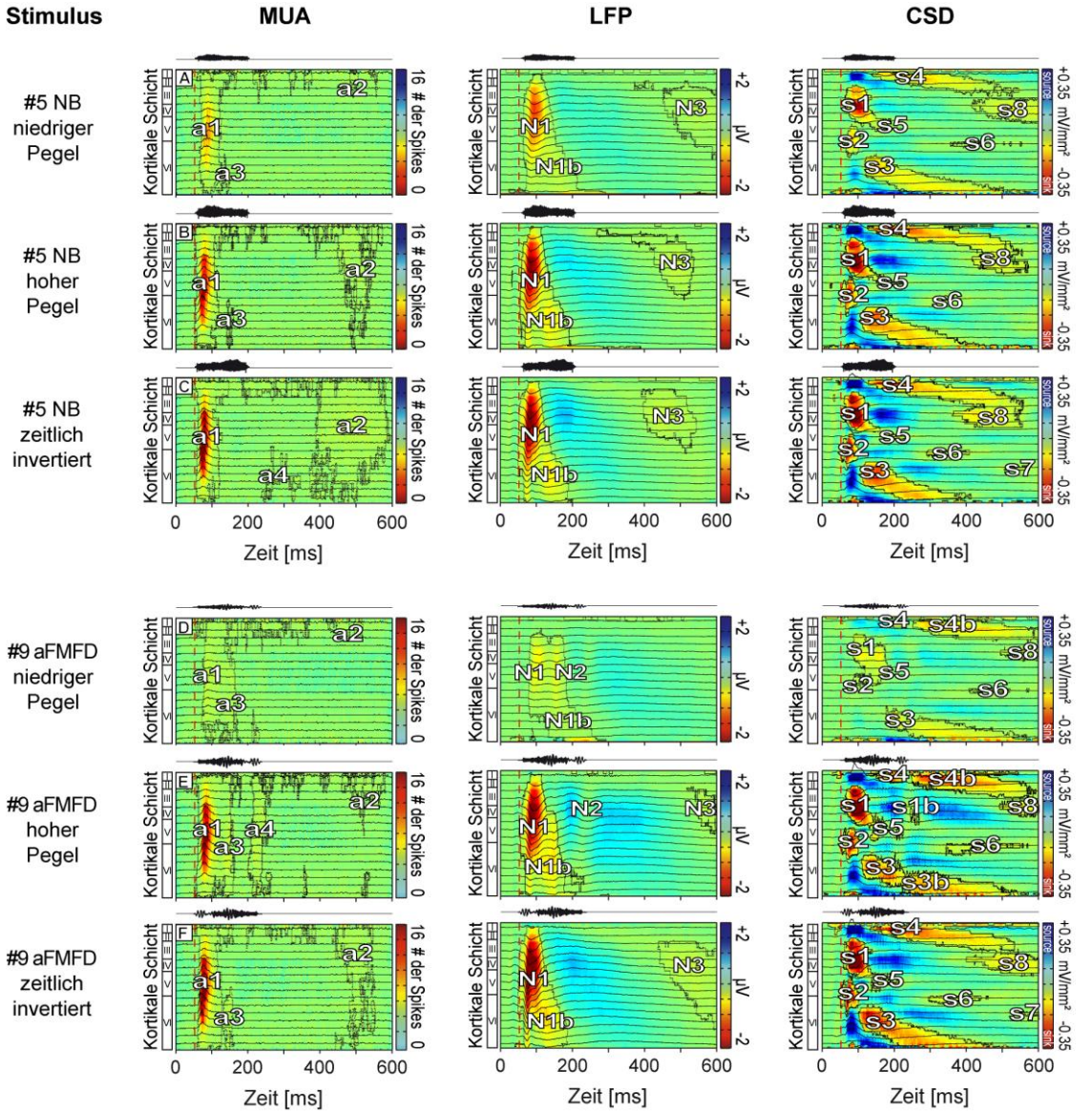


Abbildung 3.16: Repräsentative mediane MUA-, LFP- und CSD-Profile evoziert durch niedrigpegelige, hochpegelige und zeitlich invertierte Stimuli.

Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median der gemittelten (n = 61) und in der kortikalen Tiefe angeglichenen neuronalen MUA- (linke Spalte), LFP- (mittlere Spalte) und CSD-Aufnahmen (rechte Spalte) in Antwort auf die Stimuli #5 NB (**A-C**) und #9 aFMFD (**D-F**) und deren niedrigpegeligen und zeitlich invertierten Varianten. Die neuronalen Antworten der 16 Elektrodenkanäle sind zudem als Wellenformen abgebildet. Stimuli mit gleichen Frequenzspektren, jedoch mit unterschiedlichen spektrotemporalen Strukturen oder niedrigen Lautstärkepegeln, können stimulusspezifisch zu starken Veränderungen in den Profilen führen. Das Kriterium für die Konturen wird in den MUA-Profilen (a1-a4) auf 4 APs und in den LFP- (N1-N3) und CSD-Profilen (s1-s8) auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren schematischen Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

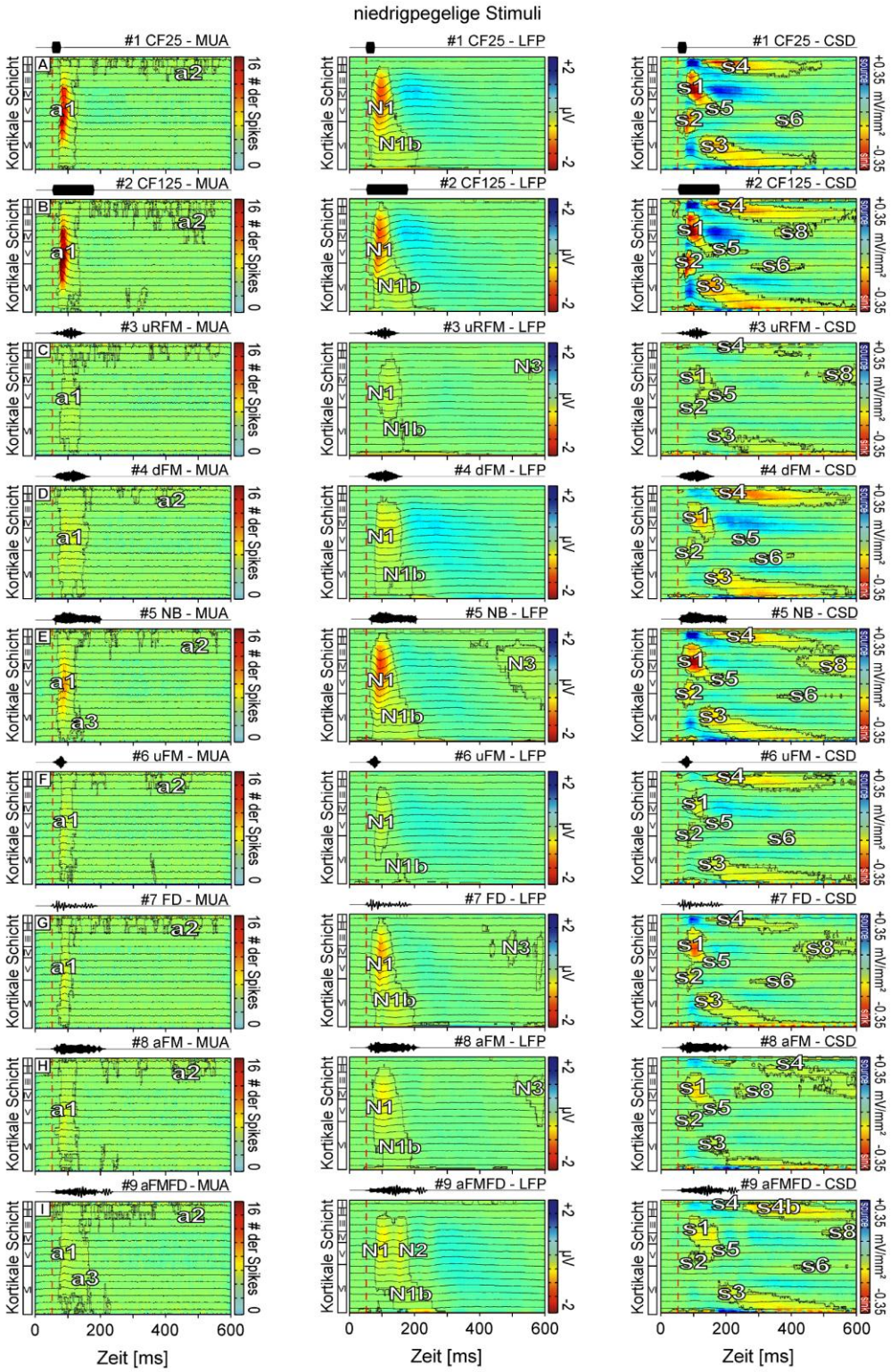


Abbildung 3.17: MUA-, LFP- und CSD-Profile in Antwort auf niedrigpegelige Stimuli.
(**A-I**) Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median der gemittelten (n = 61) und in der kortikalen Tiefe angeglichenen neuronalen MUA- (linke Spalte), LFP- (mittlere Spalte) und CSD-Aufnahmen (rechte Spalte) in Antwort auf die 9 Stimuli, welche auf einen Lautstärkepegel von 20 dB über der individuellen MT der TCs (Schicht Vb/VIa) fixiert werden. Die neuronalen Antworten der 16 Elektrodenkanäle sind zudem als Wellenformen abgebildet. Das Kriterium für die Konturen wird in den MUA-Profilen (a1-a3) auf 4 APs und in den LFP- (N1-N3) und CSD-Profilen (s1-s8) auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

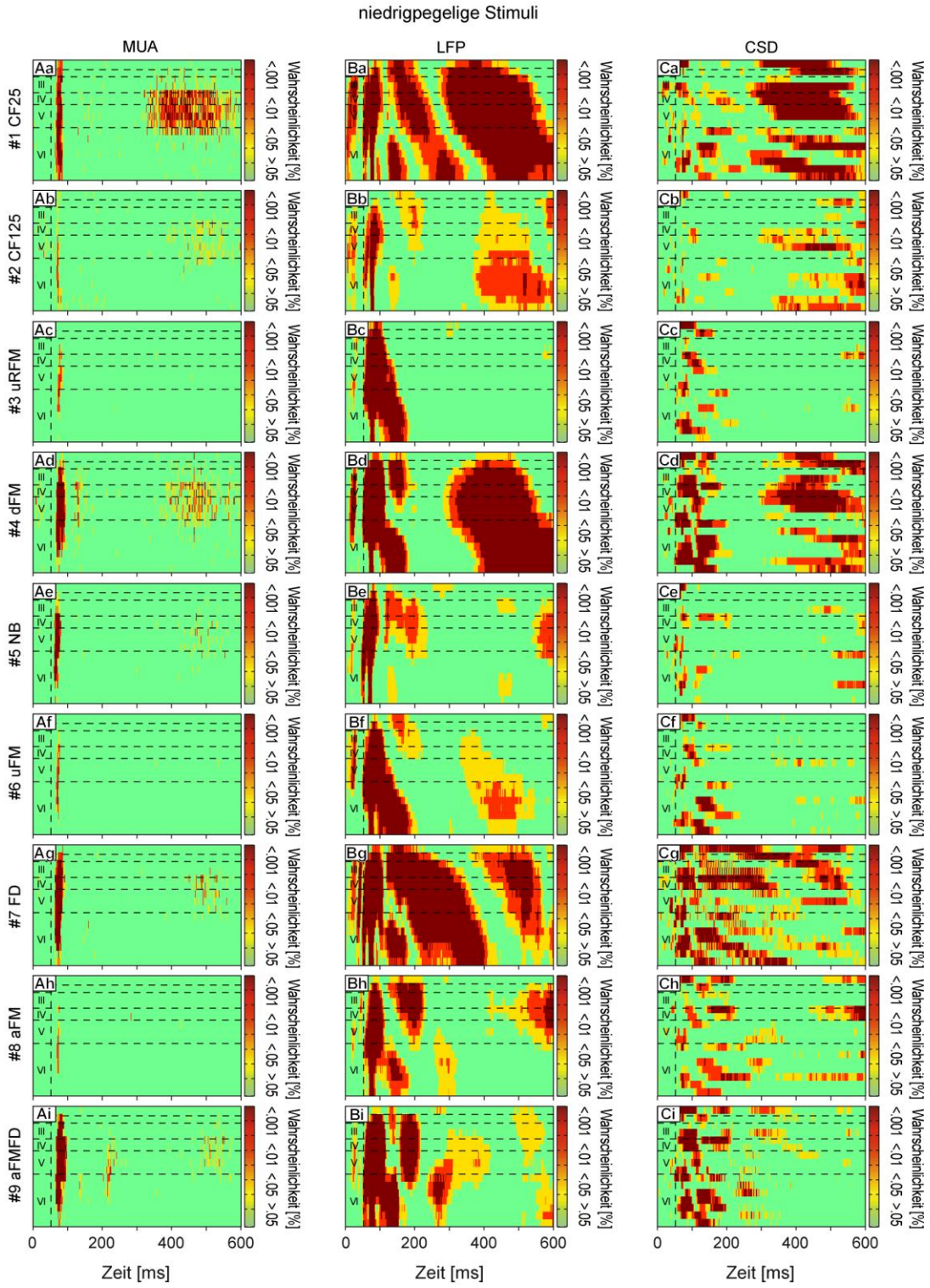


Abbildung 3.18: Statistische Analyse der MUA-, LFP- und CSD-Profile evoziert durch Stimuli mit hohem und niedrigem Lautstärkepegel.

Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen den MUA- (**Aa-Ag**), LFP- (**Ba-Bg**) und CSD-Profilen (**Ca-Cg**) evoziert durch Stimuli #1-#9 mit hohem Lautstärkepegel und einem Lautstärkepegel 20 dB über der individuellen MT der TCs (Schicht Vb/VIa). Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, wobei jeweils 600 Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0{,}05$; rot: $p < 0{,}01$; dunkelrot: $p < 0{,}001$; grün: $p \geq 0{,}05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert.

3.2.11 Durch zeitlich invertierte Stimuli evozierte Profil-Charakteristika

In Abbildung 3.19 sind alle stimulusspezifischen MUA- (linke Spalte), LFP- (mittlere Spalte) und CSD-Profile (rechte Spalte) dargestellt, welche durch die zeitlich invertierten Stimuli bei 80 dB SPL evoziert werden. Die durch Reintöne evozierten Profile werden nicht dargestellt, da die spektrotemporale Struktur bei zeitlicher Inversion identisch bleibt. Die beobachteten Unterschiede in den repräsentativen Beispielen in Abbildung 3.16, welche sich durch das Fehlen der Aktivitäten a4, N2, s1b, s3b und s4b, dem Erscheinen der Sink s7 und einer Vergrößerung der Fläche der Aktivitäten a2, N3 und s8 äußern, können ebenfalls teilweise in den übrigen MUA-, LFP- und CSD-Profilen vorgefunden werden. Jedoch sind diese Unterschiede weniger konsistent, als die repräsentativen Beispiele es haben vermuten lassen. Die Struktur und Aktivitätsstärke der Profile bleibt vergleichbar mit derjenigen in Abbildung 3.10. Die Dauer der initialen Aktivitäten a1 (MUA), N1 (LFP), s1 und s2 (CSD) verändert sich nicht bis auf die Aktivitäten in Abbildung 3.19B und G (MUA) beziehungsweise Abbildung 3.19A und F (LFP). Die invertierten Stimuli führen jedoch zu einem konsistenten Ausbleiben der Evozierung der Aktivitäten a4 (Abb. 3.19F, G), N2 (Abb. 3.19G), s1b, s3b, s4b (Abb. 3.19G) und s9 (Abb. 3.19A, D, F). Nicht konsistente Unterschiede äußern sich in der Evozierung von s7 (Abb. 3.19C, G) beziehungsweise dem Fehlen von s7 (Abb. 3.19A, E). Die in den repräsentativen Beispielen (siehe Abb. 3.16) beschriebene Vergrößerung der Aktivitätsflächen von a2 (Abb. 3.19C, G), N3 (Abb. 3.19D, E, G) und s8 (Abb. 3.19A, C, D, G) trifft nicht auf die Aktivität a2 in Abbildung 3.19B, E zu, welche eine Verkleinerung der Aktivitätsfläche aufweist.
Im statistischen Vergleich („*repeated measures*" Varianzanalyse; „*false discovery rate*" Post-hoc Test) zwischen Profilen, welche durch nicht invertierte und zeitlich invertierte Stimuli evoziert werden, zeigen sich in den MUA-Profilen mit Ausnahme der Abbildung 3.20Ag (Aktivitäten a1 und a4) keine signifikanten Unterschiede (Abb. 3.20Aa-Af). Vergleichbares trifft auch auf die LFP- und CSD-Profile in Abbildung 3.20Bc-Bf zu. Ausnahmen bilden die Profile in Abbildung 3.20Ba, Bb und Bg, in denen signifikante Unterschiede hauptsächlich im Bereich der Negativität N2 und im Bereich der Positivität zwischen N1 und N3 zu finden sind und in Abbildung 3.20Ca, Cb und Cg, in denen signifikante Unterschiede hauptsächlich im Bereich der Sources (Sources zwischen s4 und s4b; s1 und s1b; s3 und s3b) und im Bereich der Sinks s4, s7 und s8 ins Auge fallen. Die geringen statistischen Unterschiede zwischen den Profilen, welche durch nicht invertierte und zeitlich invertierte Stimuli evoziert werden, weisen darauf hin, dass weniger die Verhaltensbedeutung des Stimulus als vielmehr die Frequenzbandbreite zur Evozierung einer stimulusspezifischen Profilstruktur führt.

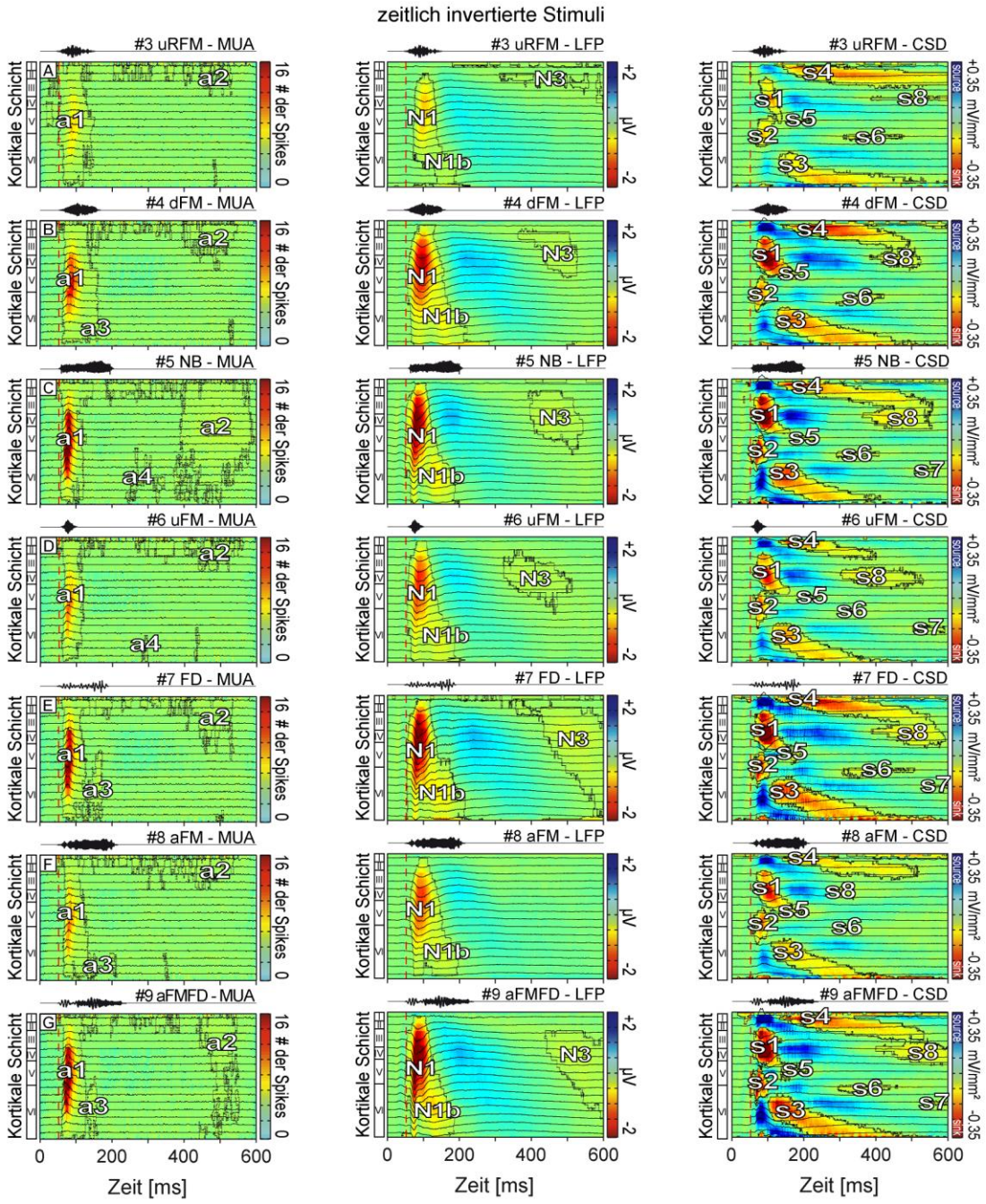


Abbildung 3.19: MUA-, LFP- und CSD-Profile in Antwort auf zeitlich invertierte Stimuli.
(**A-G**) Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median der gemittelten (n = 61) und in der kortikalen Tiefe angeglichenen neuronalen MUA- (linke Spalte), LFP- (mittlere Spalte) und CSD-Aufnahmen (rechte Spalte) in Antwort auf die 7 zeitlich invertiert abgespielte Kommunikationsrufe. Die neuronalen Antworten der 16 Elektrodenkanäle sind zudem als Wellenformen abgebildet. Stimulusspezifische Unterschiede in der Aktivitätsstärke und Profilstruktur sind deutlich erkennbar. Das Kriterium für die Konturen wird in den MUA-Profilen (a1-a4) auf 4 APs und in den LFP- (N1-N3) und CSD-Profilen (s1-s8) auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

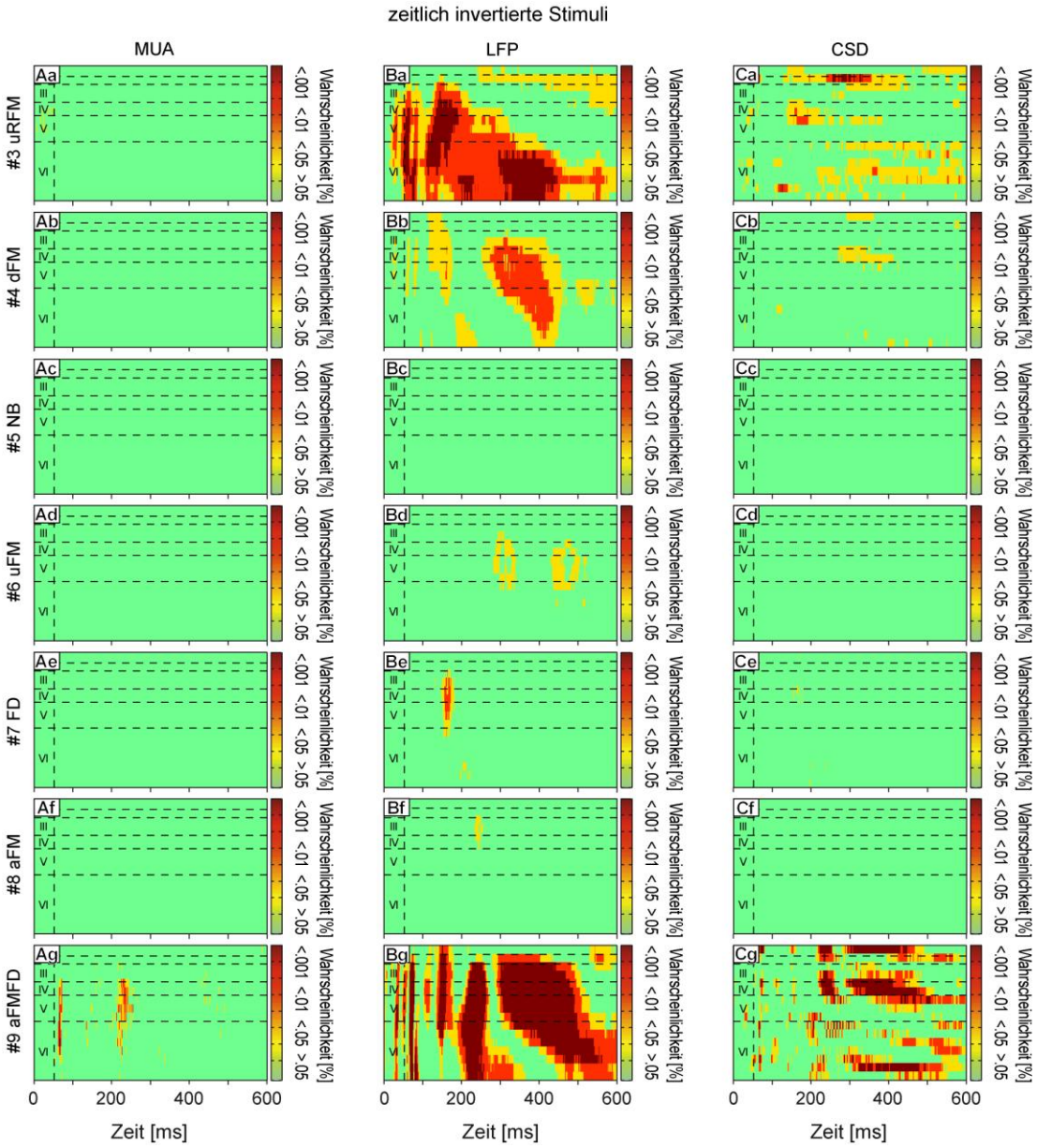


Abbildung 3.20: Statistische Analyse der MUA-, LFP- und CSD-Profile evoziert durch Stimuli in normaler und zeitlich invertierter Abspielrichtung.

Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen den MUA- (**Aa-Ag**), LFP- (**Ba-Bg**) und CSD-Profilen (**Ca-Cg**) evoziert durch Stimuli #3-#9 in normaler und zeitlich invertierter Abspielrichtung. Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, wobei jeweils 600 Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0{,}05$; rot: $p < 0{,}01$; dunkelrot: $p < 0{,}001$; grün: $p \geq 0{,}05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert.

3.2.12 Multidimensionale Skalierung von Profilen evoziert durch niedrigpegelige, hochpegelige und zeitlich invertierte Stimuli

Im statistischen Vergleich der Profile, welche durch niedrigpegelige, hochpegelige und deren zeitlich invertierten Stimuli evoziert werden, können die signifikanten Unterschiede schicht- und zeitspezifisch lokalisiert werden (siehe Abb. 3.18 und Abb. 3.20). Abgesehen von den Unterschieden in der Amplitudenstärke (Abb. 3.18) weisen die Ergebnisse der statistischen Untersuchungen wenige Unterschiede in der Struktur der Profile auf. Zur Überprüfung der strukturellen Unterschiede wird die MDS, welche schon in Kapitel 3.2.7 zum Tragen kam, auf die durch niedrigpegelige und zeitlich invertierte Stimuli evozierten medianen (n = 61) MUA-, LFP- und CSD-Profile (Post-Stimulus: 50-600 ms) erweitert. Zudem erlaubt die MDS, welche hochdimensionale Daten auf ein niedrigere Dimensionsebene reduziert und die entstehenden Informationen in einem abstrakten repräsentationalen Raum unter Berücksichtigung der maximalen Anpassungsgüte (*„goodness-of-fit“*) so gut wie möglich rekonstruiert (Kruskal und Wish, 1978), mittels der euklidischen Abstände Aussagen über den Grad der Unterschiedlichkeit (oder Gleichheit) zwischen stimulusspezifischen Profilen zu treffen. Die Güte der euklidischen Abstände wird dabei durch den Stressfaktor widergespiegelt.

In Abbildung 3.21 wird die zweidimensionale MDS der MUA-, LFP- und CSD-Profile, welche farbkodiert als arabische Zahlen [hellgrau l1-l9 (niedrigpegelige Stimuli); schwarz 1-9 (hochpegelige Stimuli), grau r3-r9 (zeitlich invertierte Stimuli)] im abstrakten repräsentationalen Raum dargestellt sind, berechnet. Die Profile (Auflösung: 16 Elektrodenkanäle x 2750 Datenpunkte, Abtastrate: 5 kHz) werden zum jeweiligen stimulusunabhängigen Maximalwert normalisiert, um nicht nur die Aktivitätsunterschiede zwischen den drei Signaltypen (MUA, LFP und CSD) zu eliminieren, sondern auch eine Möglichkeit zu bieten den strukturellen Differenzierungsgrad zwischen den Profilen, welche durch niedrigpegelige, hochpegelige und deren zeitlich invertierten Stimuli evoziert werden, vergleichen zu können. Die MUA-Profile, berechnet mit einer Bin-Größe von 2 ms, werden interpoliert, damit sie mit der Anzahl der Punkte in den LFP- und CSD-Antworten übereinstimmen. Die MUA-Profile (Abb. 3.21A) skalieren im Gegensatz zu den LFP- (Abb. 3.21B) und CSD-Profilen (Abb. 3.21C), vergleichbar wie in Abbildung 3.14D-F, in einem ca. halb so großen abstrakten repräsentationalen Raum. Die farbkodierten Linien umranden die als arabische Zahlen repräsentierten stimulusspezifischen Profile der jeweiligen Stimulusgruppe, wobei die Profile evoziert durch die Stimuli #1 und #2 gleichermaßen zur hochpegeligen und zeitlich invertierten Profilgruppe zugezählt werden. Die durch niedrigpegelige Stimuli evozierten MUA-Profile (Stressfaktor: 0,039) weisen untereinander geringere euklidische Abstände, gemessen an der die Profile umspannenden Gesamtfläche (Fläche = 11,1), auf als diejenigen, welche durch hochpegelige (Fläche = 40,8) und zeitlich invertierte Stimuli (Fläche = 63,2) evoziert

werden (Abb. 3.21A). Während sich die umrandeten Flächen der MUA-Profile der beiden letztgenannten Stimulusgruppen überlappen, befinden sich die MUA-Profile, welche durch niedrigpegelige Stimuli evozierte werden, in einem gewissen Abstand zu den anderen. Dies deutet darauf hin, dass sich die MUA-Profile, welche durch niedrigpegelige Stimuli evoziert werden, nicht nur strukturell von denjenigen unterscheiden, welche durch hochpegelige und zeitlich invertierte Stimuli evoziert werden, sondern auch, dass niedrigpegelige Stimuli MUA-Profile erzeugen, welche eine geringeren Differenzierungsgrad aufweisen. Die meisten der MUA-Profilpaare [3/r3; 4/r4; 5/r5; 6/r6; 7/r7; 8/r8], welche durch hochpegelige und zeitlich invertierte Stimuli evoziert werden, weisen einen geringen euklidischen Abstand zueinander auf, was im Einklang mit der statistischen Analyse steht (siehe Abb. 3.20Aa-Ag).
Ähnlich wie in Abbildung 3.21A zeigen die LFP- (Abb. 3.21B) und CSD-Profile (Abb. 3.21C), welche durch niedrigpegelige Stimuli evoziert werden, geringere euklidische Abstände untereinander [Fläche: 96,5 (LFP); 61,3 (CSD)] als diejenigen, welche durch hochpegelige [Fläche: 247,3 (LFP); 216,8 (CSD)] und zeitlich invertierte Stimuli [Fläche: 225,5 (LFP); 178,3 (CSD)] evoziert werden. Überlappungen der umrandeten Flächen von LFP- (Stressfaktor: 0,062) und CSD-Profilen (Stressfaktor: 0,069), welche durch hochpegelige und zeitlich invertierte Stimuli evoziert werden, können, inklusive der geringen euklidischen Abstände zwischen Profilpaaren [3/r3; 5/r5; 6/r6; 7/r7; 8/r8], beobachtet werden. Die durch niedrigpegelige Stimuli evozierten LFP- und CSD-Profile zeigen, aufgrund der Teilüberlappungen der umrandeten Flächen mit denjenigen der hochpegeligen und zeitlich invertierten Stimulusgruppen, eine im Vergleich zu den durch niedrigpegelige Stimuli evozierten MUA-Profilen höhere Ähnlichkeit in ihrer Profilstruktur. Die LFP- und CSD-Profile, welche durch hochpegelige und zeitlich invertierte Versionen des Stimulus #9 evoziert werden, zeigen große euklidische Abstände. Dies könnte daran liegen, dass durch die zeitliche Reversion des Stimulus der abrupte Beginn des Trommelereignisses (siehe Abb. 2.3) als wichtiges akustisches Signal vor dem Hintergrund des durchgehenden hochfrequenten quasi Reintons verloren geht. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der MDS-Analyse, dass ein geringer Lautstärkepegel den Grad der strukturellen Diversität von MUA-, LFP- und CSD-Profilen verringert und eine zu den durch hochpegelige und zeitlich invertierte Stimuli evozierten Profile abweichende Struktur besitzen. Die zeitliche Reversion der Stimuli führt zu keiner starken Veränderung in den Profilstrukturen, was sich durch die Überlappung der umrandeten Flächen der durch hochpegelige und durch zeitlich invertierte Stimuli evozierten Profile sowie durch die geringen euklidischen Abstände zwischen den jeweiligen Profilpaaren äußert.

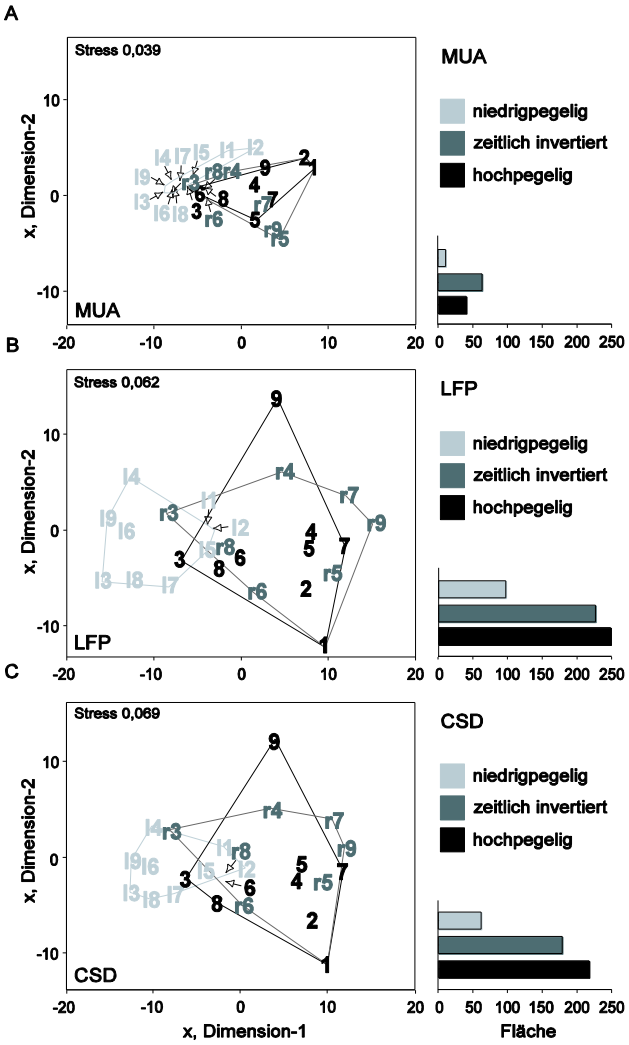


Abbildung 3.21: MDS von MUA-, LFP- und CSD-Profilen evoziert durch 9 Stimuli und deren zeitlich invertierten und niedrigpegeligen Varianten.
Dargestellt ist die MDS von medianen laminaren MUA- (**A**), LFP- (**B**) und CSD-Profilen (**C**) evoziert durch Stimuli mit niedrigem Lautstärkepegel (hellgrau: l1-l9), mit normaler Abspielrichtung (schwarz: 1-9) und mit zeitlich invertierter Abspielrichtung (dunkelgrau: r3-r9). Die Analyse berücksichtigt ausschließlich neuronale Aktivitäten, welche nach Stimulusbeginn evoziert werden. Die Linien in den entsprechenden Grauabstufungen umranden die Profile, welche durch die jeweiligen Stimulusvarianten evoziert werden (**A-C**). Balkendiagramme (rechts) geben in den Stimulusvarianten entsprechenden Grauabstufungen die Fläche des abstrakten zweidimensionalen Repräsentationsraums der Profile wieder. Die medianen Profile werden vor der Berechnung auf das jeweilige stimulus-unabhängige Maximum normalisiert. Pfeile markieren die eigentliche Position der Profile.

3.2.13 MDS von Oszillogrammen und Spektrogrammen der Stimuli

Die hochfrequenten Stimuli #3, #6 und #8 oder die tieffrequenten multiharmonischen Stimuli #4 und #5 zeigen beispielsweise geringe euklidische Abstände in den MDS-Analysen (siehe Abb. 3.14B, C), was auf eine Korrelation zwischen spektralen Eigenschaften der Stimuli und der Profilstruktur hinweist. Die verhaltensrelevante Bedeutung der Stimuli hat nur wenig Einfluss auf die Antwortmuster, da der Verlust dieser, durch zeitliche Reversion, nur zu geringen Veränderungen führt (siehe Abb. 3.20). Die Profilunterschiede, welche durch die Stimuli #7 und #9 (siehe Abb. 3.19) oder durch die Reintöne #1 und #2 (gleiche Frequenz aber unterschiedliche Dauer, siehe Abb. 3.10) evoziert werden, lassen jedoch den Schluss zu, dass eventuell auch noch weitere Faktoren zur Differenzierung von Profilen beitragen. Deshalb werden die Oszillogramme (Hilbert-Transformation) und Spektrogramme (Fast-Fourier-Transformation) der Stimuli normalisiert und anschließend mit der MDS analysiert (Abb. 3.22). Die Oszillogramme und Spektrogramme der Stimuli sind am Rand des

jeweiligen abstrakten repräsentationalen Raums abgebildet. Die Stimuli sind durch arabische Ziffern dargestellt [schwarz: 1-9 (hochpegelige Stimuli); dunkelgrau: r3-r9 (zeitlich invertierte Stimuli)]. Trotz der strukturellen Unterschiede sind die meisten Oszillogramme (Stressfaktor 0,065) in normaler (1-6) und zeitlich invertierten Abspielrichtung (r3-r6) um einen bestimmten Punkt konzentriert (Abb. 3.22A). Allein die Oszillogramme der drei Stimuli, welche in Alarmsituationen evoziert werden (7-9 beziehungsweise r7-r9), zeigen relativ große euklidische Abstände zu dem Cluster. Die MDS der Spektrogramme (Stressfaktor < 0,001) weist eine zu der MDS der Oszillogramme ähnliche Konfiguration auf (Abb. 3.22B). Die Spektrogramme der Stimuli #1 bis #6 bilden einen Cluster, während die Spektrogramme der übrigen Stimuli #7 bis #9 in einem relativ großen euklidischem Abstand zu diesem vorzufinden sind. Die Konfiguration der Oszillogramme und Spektrogramme der verwendeten Stimuli im abstrakten repräsentationalen Raum spiegelt den Grad der Differenzierung von laminaren Profilen weitestgehend nicht wider. Die größten euklidischen Abstände, welche jeweils zwischen dem Oszillogramm und Spektrogramm des Stimulus #9 und denjenigen der übrigen Stimuli gefunden werden, korrelieren zumindest mit dem hohen Grad an struktureller Verschiedenheit, welche in den durch Stimulus #9 evozierten LFP- und CSD-Profilen zu finden ist (siehe Abb. 3.12 und Abb. 3.14).

3.3 Vergleich neuronaler Antworten der linken und rechten Hemisphäre

Eine asymmetrische Verarbeitung auditorischer Informationen zwischen der LH und RH wird durch einige Studien belegt. Es konnte gezeigt werden, dass die LH auf die Sprachverarbeitung spezialisiert ist (Geschwind und Levitsky, 1968; Galaburda et al., 1978; Petersen et al., 1978; Fitch et al., 1993; Hayes und Lewis, 1993; Belin et al., 1998; Gannon et al., 1998; Salmelin et al., 1999), wohingegen die RH auf die Prosodik und musikalischen Klänge spezialisiert ist (Gates und Bradshaw, 1977; Zatorre, 1985; Zatorre et al., 1992a; Evers et al., 1999; Tervaniemi und Hugdahl, 2003; Schonwiesner et al., 2005). Die operierenden neuronalen Mechanismen, welche dieser Asymmetrie zugrunde liegen, sind jedoch nur unzureichend aufgeklärt. Eine präzise Quantifikation und laminare Lokalisation der signifikanten Unterschiede in neuronalen Aktivitätsprofilen könnte diese Mechanismen aufschlüsseln. Der dritte Hauptteil realisiert dies, indem die MUA-, LFP- und CSD-Profile der LH und RH unter Verwendung der gleichen Stimuli wie im Hauptteil II untersucht werden. Die neuronalen Antworten von 61 kortikalen Ableitungsorten der LH werden denjenigen von 49 kortikalen Ableitungsorten der RH gegenübergestellt und statistisch ausgewertet.

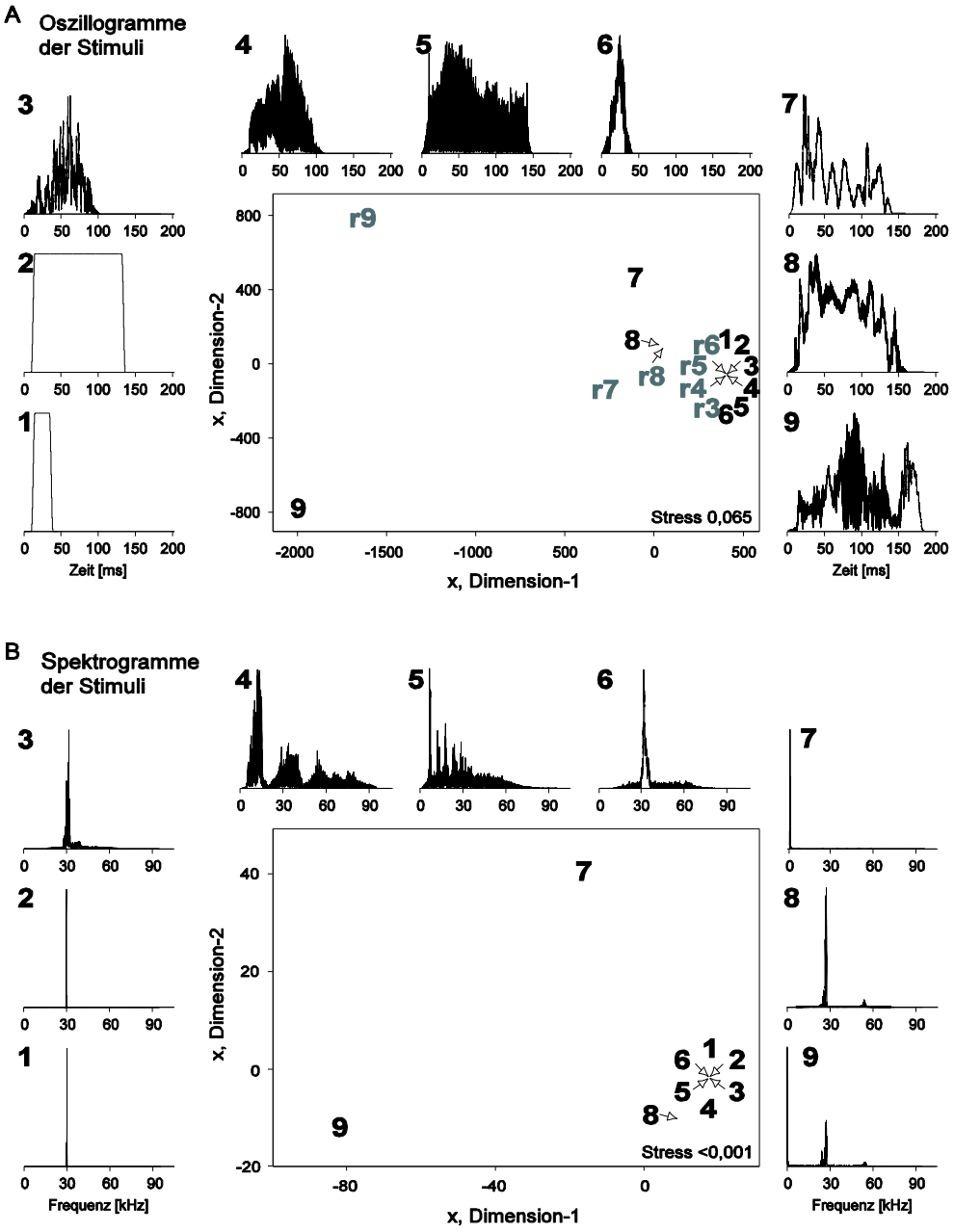


Abbildung 3.22: MDS von Oszillogrammen und Spektrogrammen der Stimuli.
Dargestellt ist die MDS (Mitte) von Oszillogrammen (Hilbert-Transformation, **A**) und Spektrogrammen (Fast-Fourier-Transformation, **B**) der Stimuli in normaler (schwarze arabische Ziffern: 1-9) und zeitlich invertierter Abspielrichtung (dunkelgraue arabische Ziffern: r3-r9). Mit Ausnahme der Stimuli #7, #8 und #9 (**A, B**) und deren zeitlich invertierten Variante (**A**) sind alle Stimuli um einen bestimmten Punkt konzentriert. Die Oszillogramme und Spektrogramme der Stimuli werden vor der Berechnung auf das jeweilige Maximum normalisiert.

Um auszuschließen, dass Unterschiede zwischen hemisphärenspezifischen Profilstrukturen durch einen Unterschied in der Verteilung oder Physiologie von Neuronen der spezifischen Hemisphäre verursacht sein könnten, werden zunächst die

basalen Eigenschaften der kortikalen Neuronen untersucht. In Abbildung 3.23A, in welcher die CF gegen die jeweilige MT aufgetragen wird, stellen die dunkelgrauen Kreise die Neurone der LH und die hellgrauen Rauten die Neurone der RH dar. Sowohl in der Frequenzabstimmung als auch in der Sensitivität zeigen die abgeleiteten Neurone beider Hemisphären ähnliche Verteilungen. Der QdB10 [Quotient aus der CF und der Frequenzbandweite 10 dB über der CF (Abb. 3.23B)] und die maxBW [maximale Frequenzbandweite (Abb. 3.23C)], beide ein Maß für die Abstimmschärfe von Neuronen, weisen für beide Hemisphären ähnliche Steigungen [0,03 (LH) versus 0,08 (RH); 1,2 (LH) versus 1,11 (RH)] und r^2-Werte [0,12 (LH) versus 0,26 (RH); 0,68 (LH) versus 0,64 (RH)] auf. Basierend auf diesen Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, dass die folgenden Unterschiede zwischen den neuronalen Antworten beider Hemisphären nicht durch eine ungleiche Verteilung der Ableitungspunkte, Frequenzabstimmung oder Sensitivität der Neurone versuracht werden.

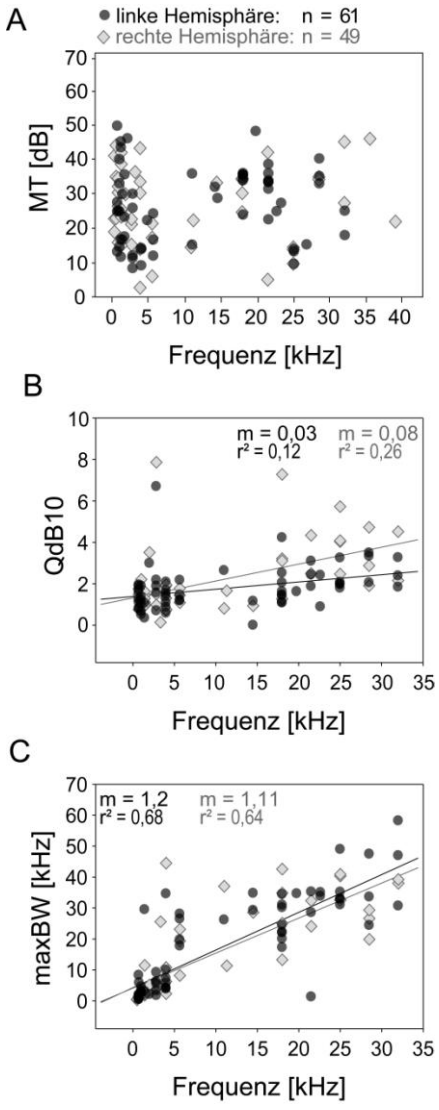


Abbildung 3.23: Frequenzanalyse von Neuronen der LH und RH.
Die Punktwolken zeigen die CF gegen die jeweilige MT (**A**), die CF gegen die jeweiligen QdB10-Werte (**B**) und die CF gegen die jeweilige maximale Bandweite maxBW (**C**) der LH (schwarze Kreise) und RH (hellgraue Rauten) abgeleitet von Neuronen der Schicht Vb/VIa. Die Regressionsanalysen (**B, C**) zeigen einen Zusammenhang zwischen der CF und dem QdB10 (LH: $r^2 = 0,12$; m = 0,03; RH: $r^2 = 0,26$; m = 0,08) beziehungsweise zwischen der CF und der maxBW (LH: $r^2 = 0,68$; m = 1,2; RH: $r^2 = 0,64$; m = 1,11). Die Neurone LH und RH unterscheiden sich in Hinblick auf ihre Frequenzeigenschaften, Sensitivität und Bandweite nur geringfügig.

3.3.1 Analyse der MUA-Profile der linken und rechten Hemisphäre

Die laminaren MUA-Profile, gemessen in der LH und RH, werden mit einem identischen Auswertungsverfahren analysiert (siehe Kapitel 3.2). In Abbildung 3.24 sind die laminaren MUA-Profile der LH (linke Spalte) und RH (mittlere Spalte) sowie ein statistischer Vergleich zwischen den Profilen beider Hemisphären (rechte Spalte) abgebildet. Bei gleichem Kriterium für die Berechnung der Konturen zeigt sich eine stimulusunabhängige Erhöhung der medianen Grundaktivität in der RH im Vergleich zu der LH, was sich durch eine vergrößerte Fläche der Aktivitäten (a1-a4) äußert. Die Reintonstimuli #1 und #2 (Abb. 3.24A, B) sowie die Stimuli #7 und #9 (Abb. 3.24G, I) evozieren dabei die geringsten hemisphärenspezifischen Unterschiede begleitet von einer leichten Erhöhung der medianen Gesamtaktivität in der RH. Diese subjektive Einschätzung der beschriebenen Aktivitätsunterschiede zwischen der LH und RH bedürfen einer objektiven Absicherung durch eine statistische Analyse. Für diesen Zweck wird eine „*repeated measures*" Varianzanalyse (ANOVA) in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test zwischen den jeweiligen stimulusevozierten MUA-Profilen der LH und RH durchgeführt, welche mit der gleichen Profilauflösung (16 Kanäle x 600 Zeitpunkte) wie in Kapitel 3.2.5 durchgeführt wird. Die Anzahl der Messpunkte der MUA-Profile wird auf die Anzahl derjenigen in den LFP- und CSD-Profilen interpoliert. Die Profile beider Hemisphären evoziert durch die Stimuli #1, #2, #7 und #9, welche sich etwas in ihrer Aktivitätsstärke unterscheiden, zeigen so gut wie keine signifikanten Unterschiede auf (Abb. 3.24A, B, G, I, rechte Spalte). Die laminaren Profile, welche durch die Stimuli #4 und #5 evoziert werden, weisen hingegen signifikante Unterschiede im Bereich der Aktivität a2 auf (Abb. 3.24D, E, rechte Spalte). Starke signifikante Unterschiede, welche die Aktivitäten a1, a2 und a4 sowie das inhibitorische Feld zwischen beiden Aktivitäten betreffen, können in Profilen vorgefunden werden, welche durch die hochfrequenten Stimuli #3, #6 und #8 evoziert werden (Abb. 3.24C, F, H, rechte Spalte). Signifikante Unterschiede können in diesen statistisch ausgewerteten Profilen auch vor Stimulusbeginn vorgefunden werden. Dies könnte auf eine stimulusunspezifische erhöhte Grundaktivität (Hintergrundrauschen) in der RH hindeuten, welche nur in diesen drei Profilen signifikant sichtbar ist.
Die in den laminaren Profilen vorgefundenen signifikanten Unterschiede zwischen den Hemisphären geben einen Überblick über die asymmetrische Verarbeitung von Stimuli, welche sich in ihrem spektrotemporalen Aufbau differenzieren. Um diese interstimulusspezifischen Unterschiede besser quantifizieren und bestimmten Aktivitätsparametern zuordnen zu können, werden vier strukturrelevante Messwerte bestimmt.
In Abbildung 3.25 ist die Berechnung dieser vier Parameter (maximale Anzahl der APs, a1 Dauer, a1 Onset Latenz und a2 Onset Latenz) anhand eines Beispiels dargestellt. Die quantifizierten Parameter der 61 (LH) beziehungsweise 49 (RH) MUA-Profile werden als Boxplots getrennt nach den jeweiligen Stimuli aufgetragen (Abb. 3.26).

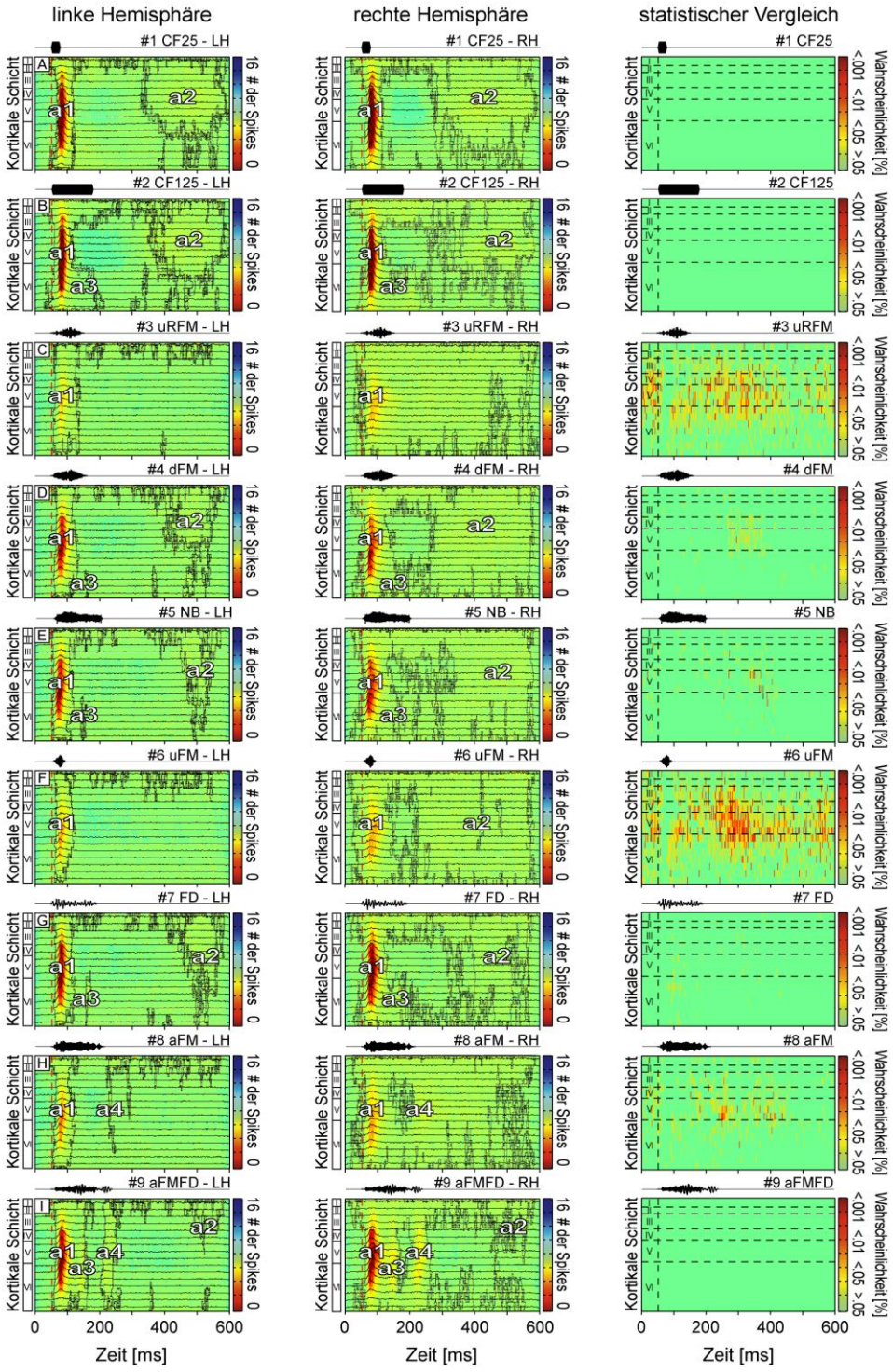


Abbildung 3.24: Stimulusevozierte laminare MUA-Profile der LH und RH.
(**A-I**) Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median der gemittelten und in der kortikalen Tiefe angeglichenen neuronalen MUA-Aufnahmen der LH (linke Spalte) und RH (mittlere Spalte) in Antwort auf 9 Stimuli. Die neuronalen Antworten der 16 Elektrodenkanäle sind zudem als Wellenformen abgebildet. Das Kriterium für die Konturen wird auf 4 Aktionspotentiale gesetzt. Die rechte Spalte stellt die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen den MUA-Profilen der LH und RH dar. Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, bei der jeweils 600 interpolierte Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0,05$; rot: $p < 0,01$; dunkelrot: $p < 0,001$; grün: $p \geq 0,05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

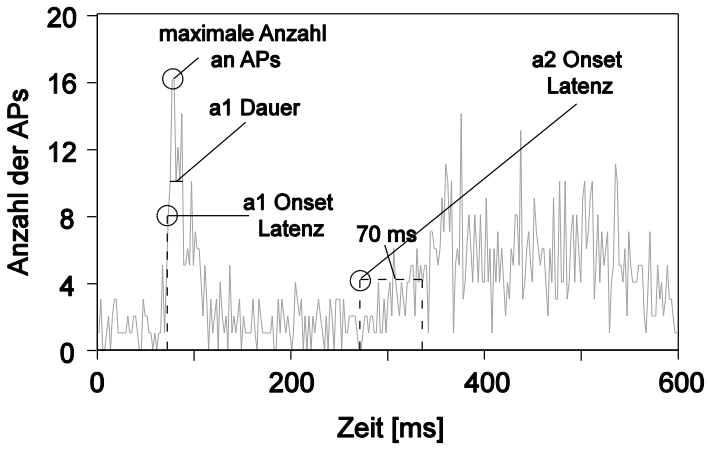


Abbildung 3.25: Berechnung der Parameter laminarer MUA-Profile.
Schematische Übersicht der Berechnung von Parametern laminarer MUA-Profile am Beispiel einer MUA-Wellenform aus Schicht IV evoziert durch Stimulus #1 CF25. Die stimulusspezifische Dauer von a1 wird als die Zeitspanne definiert, in welcher die Aktivität oberhalb von 10 APs liegt. Die Onset Latenz von a1 wird bei Erreichen der Schwelle von 50% der maximalen Anzahl der APs des MUA-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts berechnet, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die Onset Latenz von a2 wird als niedrigster Wert aus Schicht I-VI in einer Zeitspanne von 236-332 ms (linear ansteigend mit steigender Elektrodenkanaltiefe) bis 600 ms bei 5% der maximalen Anzahl der APs des MUA-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts berechnet, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Dabei muss der Wert mindestens 70 ms lang über der 5%-Schwelle liegen.

Die maximale Anzahl der APs (Abb. 3.26A) ist in der RH entgegen des beobachteten Grundaktivitätsunterschiedes (siehe Abb. 3.24) nicht signifikant erhöht. Es ist lediglich eine nicht signifikante leichte Erhöhung in der RH (hellgrau) in den Stimulusgruppen #1, #2 und #7 zu verzeichnen. Die Dauer von a1 (Abb. 3.26B), welche durch die Stimuli #3 und #6-#9 evoziert wird, ist in der RH signifikant länger. Dieses Ergebnis und die durch die übrigen Stimuli evozierte, tendenziell verlängerte Dauer von a1 deuten auf eine generell erhöhte Aktivitätsdauer in der RH hin. Die a1 Onset Latenz (Abb. 3.26C) zeigt mit Ausnahme der Stimulusgruppen #2 und #7 keine auffälligen Unterschiede. Die a2 Onset Latenz hingegen (Abb. 3.26D) ist stimulusübergreifend kürzer in der RH und für die Stimulusgruppen #4, #6, #7 und #8 sogar signifikant. Die erhöhte Grundaktivität in der RH kann ursächlich für die Unterschiede in der a2 Onset Latenz sowie für die a1 Dauer verantwortlich sein. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Asymmetrie zwischen der neuronalen Verarbeitung der LH und RH durch eine nicht signifikante Erhöhung der maximalen Aktionspotentialrate und einer signifikant längeren a1 Dauer und kürzeren a2 Onset Latenz auszeichnet. Dabei werden Reintöne ähnlich asymmetrisch wie Kommunikationsrufe verarbeitet, jedoch unter Ausbleiben signifikanter Unterschiede in der a1 Dauer und a2 Onset Latenz.

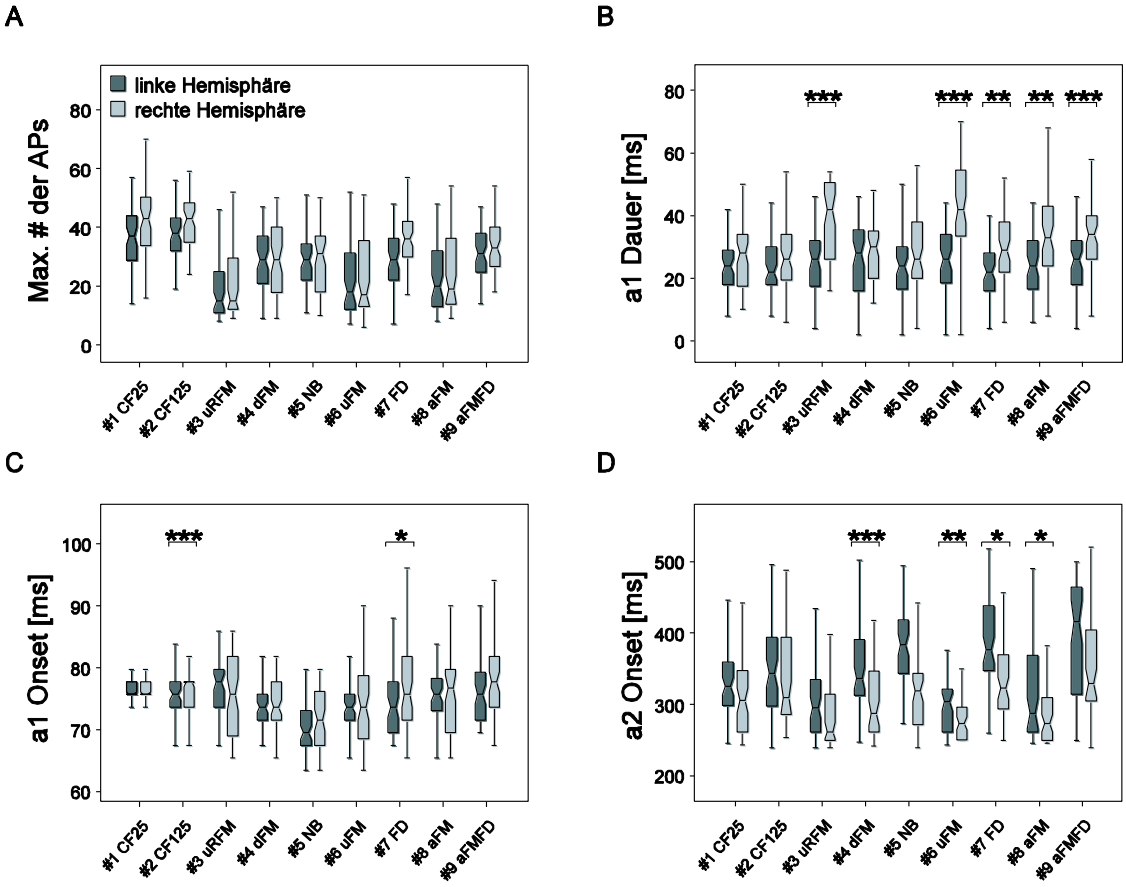


Abbildung 3.26: Quantitativer Vergleich ausgewählter MUA-Profil-Parameter der LH und RH. Boxplots repräsentieren die stimulusspezifischen Parameter [Maximale Anzahl der APs (**A**), Dauer von a1 (**B**), Onset Latenz von a1 (**C**) und a2 (**D**)] von allen MUA-Profilen der LH (dunkelgrau) und RH (hellgrau). Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

3.3.2 Analyse der LFP-Profile der linken und rechten Hemisphäre

Akustische Verarbeitungsunterschiede zwischen beiden Hemisphären sind auf Ebene der neuronalen Aktionspotentialaktivität vorhanden (siehe Kapitel 3.3.1). Auf Ebene der Summenpotentiale könnte sich die Asymmetrie auf andere Art und Weise äußern. Summenpotentiale, wie beispielsweise LFPs, können die Gesamtheit der exzitatorischen und inhibitorischen Potentiale in Antwort auf einen Stimulus in einem begrenzten Gebiet abbilden. Die laminaren LFP-Profile (Abb. 3.27) werden mit dem gleichen Auswertungsverfahren wie in Kapitel 3.2 analysiert. Der Vergleich zwischen den LFP-Profilen der LH (linke Spalte) und RH (mittlere Spalte) zeigt nur geringe Unterschiede auf. Die Amplitudenstärke unterscheidet sich hemisphärenspezifisch in einigen Profilen. Dies äußert sich durch ein Fehlen beziehungsweise durch eine kleinere konturierte

Fläche der Negativität N3 in den Profilen, welche durch die Stimuli #1, #3, #4, #5 und #7 evoziert werden. Der Unterschied ist für die durch Stimuli #1, #4, #5 und #7 evozierten Profile signifikant und zwar in den Schichten I bis III (Abb. 3.27A, rechte Spalte) beziehungsweise I bis IV (Abb. 3.27D, E, rechte Spalte) sowie I bis V (Abb. 3.27G, rechte Spalte). Zudem ist eine Verringerung der Fläche der Positivität zwischen N1 und N3 der LH zu beobachten, welche in den Schichten I bis IV (Abb. 3.27A, D, rechte Spalte) beziehungsweise I bis VI (Abb. 3.27H, rechte Spalte) signifikant ist. Die LFP-Profile evoziert durch die Stimuli #2, #3, #6 und #9 zeigen im statistischen Vergleich keine Unterschiede (Abb. 3.27B, C, F, I, rechte Spalte).

In Analogie zur Auswertung der MUA-Profile (siehe Kapitel 3.3.1) wird eine genaue Quantifizierung von sechs strukturell wichtigen Parametern (für deren Berechnung siehe Abbildung 3.28) durchgeführt. In Abbildung 3.29 sind die maximale negative Amplitude (Abb. 3.29A), die N1 Dauer (Abb. 3.29B), die N1 Onset Latenz (Abb. 3.29C) und die N3 Onset Latenz (Abb. 3.29D) sowie zusätzlich die maximale negative Amplitude von N3 (Abb. 3.29E) und die Fläche von N3 (Abb. 3.29F) als Boxplots dargestellt. Die beiden letzten Parameter werden untersucht, da sich ein signifikanter Unterschied in der Negativität N3 in einigen Profilen bemerkbar macht (siehe Abb. 3.27). Während sich die maximale Amplitude (Erhöhung in den Stimulusgruppen #1, #2 und #7), die N1 Dauer und N1 Onset Latenz in den LFP-Profilen nur geringfügig signifikant bis gar nicht hemisphärenspezifisch verändert, zeigen sich in der N3 Onset Latenz (Abb. 3.29D) signifikante Unterschiede. Tendenziell kann über alle Stimulusgruppen hinweg eine geringere N3 Onset Latenz in der RH (hellgrau) vorgefunden werden. Für die Stimulusgruppen #4, #6, #7 und #8 ist dieser Unterschied sogar auf signifikantem Niveau. Die maximale negative Amplitude der Negativität N3 zeigt hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hemisphären auf (Abb. 3.29E). Die Fläche der Negativität N3, welche nicht signifikante hemisphärenspezifische Unterschiede aufweist, ist in den durch die Stimuli #5 und #7 evozierten Profilen in der RH etwas kleiner. Die auf den Summenpotentialen von Neuronen basierenden LFP-Profile zeigen im Gegensatz zu den MUA-Profilen geringere Unterschiede. Die Unterschiede sind hauptsächlich im Bereich der Negativität N3 vorzufinden, welche in der RH teilweise signifikant kürzere Onset Latenzen und in einigen stimulusevozierten Profilen kleinere Flächen aufweist.

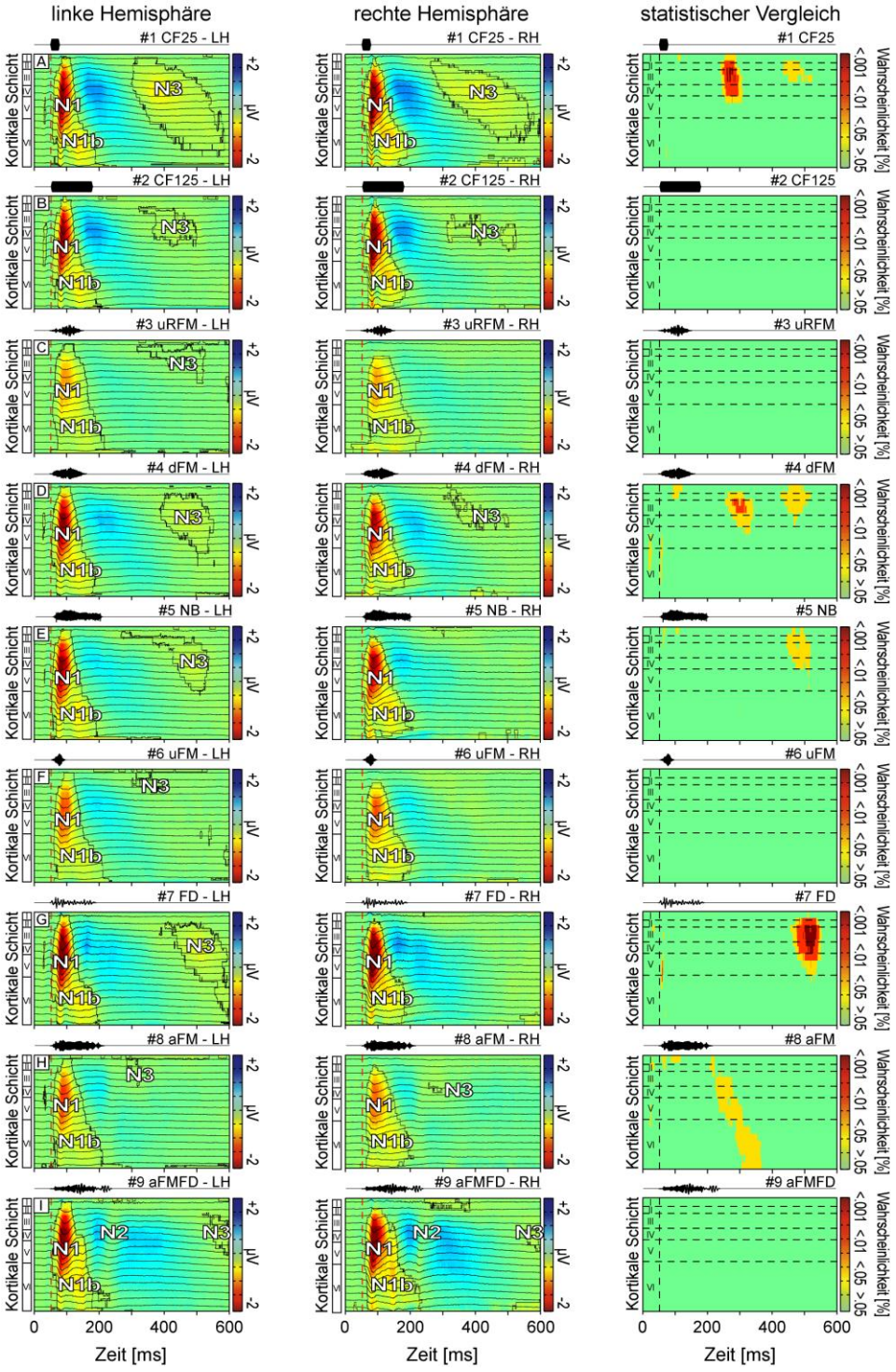


Abbildung 3.27: Stimulusevozierte laminare LFP-Profile der LH und RH.
(**A-I**) Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median der gemittelten und in der kortikalen Tiefe angeglichenen neuronalen LFP-Aufnahmen der LH (linke Spalte) und RH (mittlere Spalte) in Antwort auf 9 Stimuli. Die neuronalen Antworten der 16 Elektrodenkanäle sind zudem als Wellenformen abgebildet. Das Kriterium für die Konturen wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die rechte Spalte stellt die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen den LFP-Profilen der LH und RH dar. Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, wobei jeweils 600 Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0,05$; rot: $p < 0,01$; dunkelrot: $p < 0,001$; grün: $p \geq 0,05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

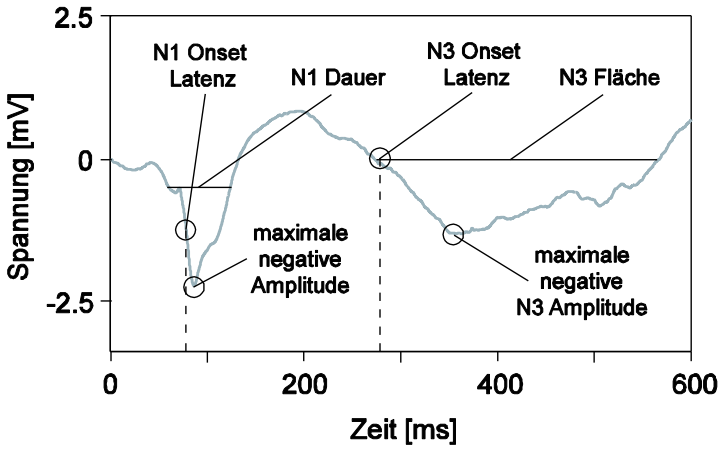


Abbildung 3.28: Berechnung der Parameter laminarer LFP-Profile.
Schematische Übersicht der Berechnung von Parametern laminarer LFP-Profile am Beispiel einer LFP-Wellenform aus Schicht IV evoziert durch Stimulus #1 CF25. Die stimulusspezifische Dauer von N1 wird als die Zeitspanne im Zeitbereich von 50-150 ms definiert, welche in den LFP-Profilen in Schicht IV über mindestens 10 ms lang weniger als -0,5 µV beträgt. Die Onset Latenz von N1 wird im Zeitbereich von 50-150 ms bei Erreichen der Schwelle von 50% der maximalen negativen Amplitude des LFP-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts berechnet, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird und mindestens 1 ms lang anhält. Die Onset Latenz von N3 wird in einer mit steigender kortikaler Tiefe linear abnehmenden Zeitspanne (160-340 ms bis 600 ms) bei 5% der maximalen negativen Amplitude des LFP-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts berechnet, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die N3 Fläche wird bei gleicher Schwelle und linear abnehmenden Zeitspanne (340-160 ms bis 600 ms) aus der überschwelligen Anzahl an Werten der 16 Elektrodenkanälen zusammenaddiert. Die maximale negative N3 Amplitude wird als niedrigster Wert innerhalb der N3 Fläche ermittelt, wohingegen die maximale negative Amplitude das negative Maximum des gesamten Profils widerspiegelt.

3.3.3 Analyse der CSD-Profile der linken und rechten Hemisphäre

Im Unterschied zu den MUA- und LFP-Profilen können CSD-Profile die schichtspezifischen Ursprünge der neuronalen Aktivitäten, welche als Sinks bezeichnet werden, widergeben. CSD-Profile liefern demnach eine höhere Auflösung der hemisphärenspezifischen Unterschiede und könnten dabei helfen die neuronalen Mechanismen, welche für die Hemisphärenasymmetrie verantwortlich sind, zu bestimmen. Anders als bei den MUA-Profilen stellen die CSD-Profile, welche auf den neuronalen Antworten der LFP-Profile basieren, keine APs sondern Summenpotentialaktivität (exzitatorische und inhibitorische) der Neurone dar, welche sich im Nahfeld des jeweiligen Elektrodenkanals befindet.

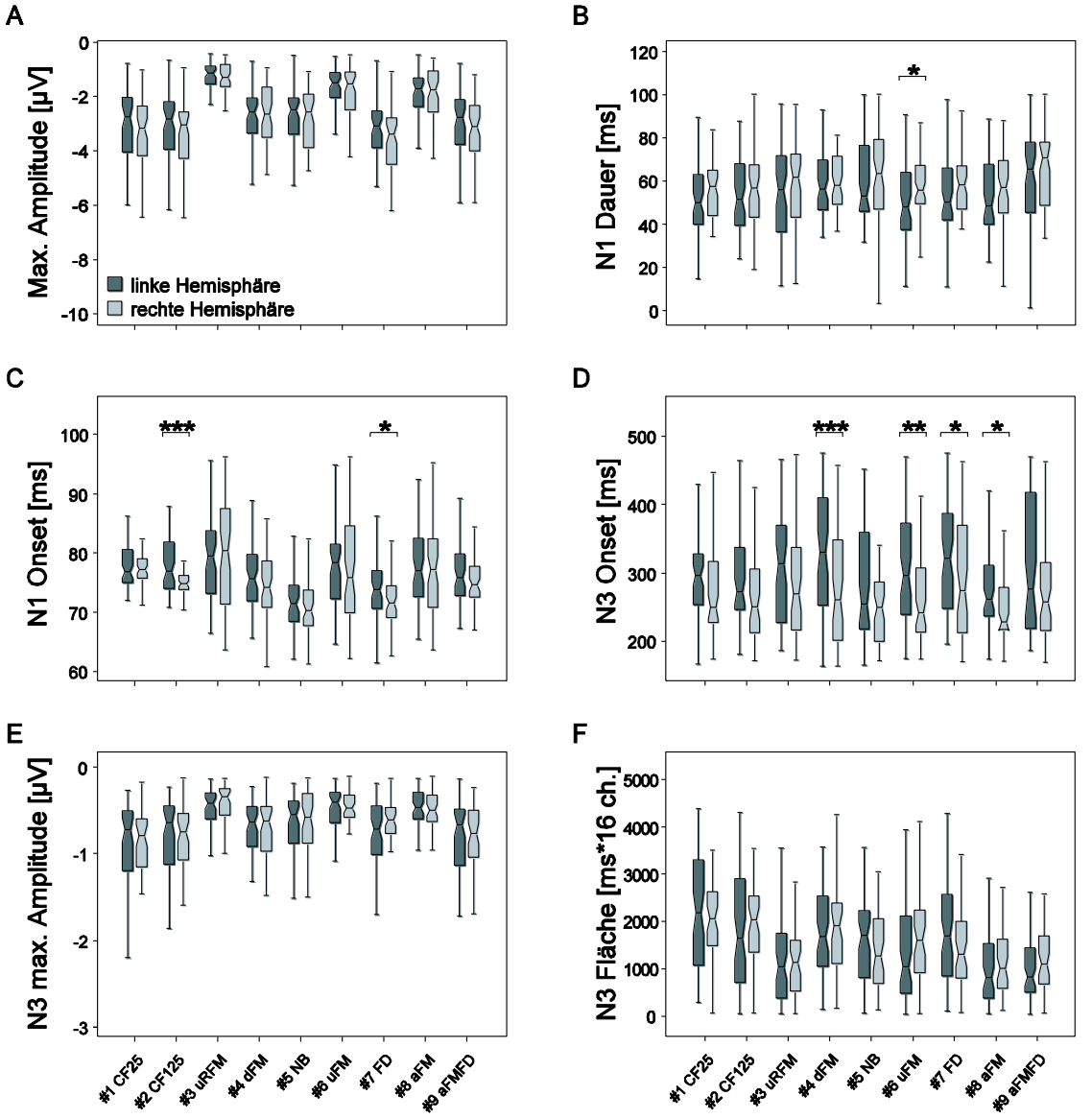


Abbildung 3.29: Quantitativer Vergleich ausgewählter LFP-Profil-Parameter der LH und RH. Boxplots repräsentieren die stimulusspezifischen Parameter [maximale negative Amplitude (**A**), Dauer von N1 (**B**), Onset Latenz von N1 (**C**) und N3 (**D**), die maximale negative Amplitude von N3 (**E**) und die Fläche von N3 (**F**)] von allen LFP-Profilen der LH (dunkelgrau) und RH (hellgrau). Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *$p < 0,05$; **$p < 0,01$; ***$p < 0,001$.

Von den 10 (LH) beziehungsweise 12 (RH) Versuchstieren wurden in fünf Versuchstieren beide Hemisphären abgeleitet. Die medianen Profile dieser fünf Tiere sind in Abbildung 3.30 jeweils für Neurone, welche niedrige [< 5,7 kHz; Abb. 3.30A-C] beziehungsweise hohe Frequenzabstimmeigenschaften [> 18 kHz; Abb. 3.30D-F] besitzen, getrennt voneinander dargestellt. Dabei werden drei repräsentative durch die

Stimuli #1, #3 und #9 evozierte Profile ausgesucht. Diese Abbildung (Abb. 3.30) dient der Klärung, ob unterschiedliche Frequenzabstimmeigenschaften der Neurone, welche im geringen Maße die Profilstruktur verändern können (siehe Kapitel 3.2.1), Auswirkungen auf die asymmetrische Verarbeitung in der LH und RH haben. Der Vergleich zeigt jedoch, dass keine starken Abweichungen zwischen den stimulusevozierten CSD-Profilen der LH und RH bestehen. Die einzigen deutlichen Unterschiede zeigen sich in dem Fehlen der Sink s8 in der LH (linke Spalte, CF < 5,7 kHz, Stimulus #9) und der Sink s6 in der RH (rechte Spalte, CF > 18 kHz, Stimulus #3).

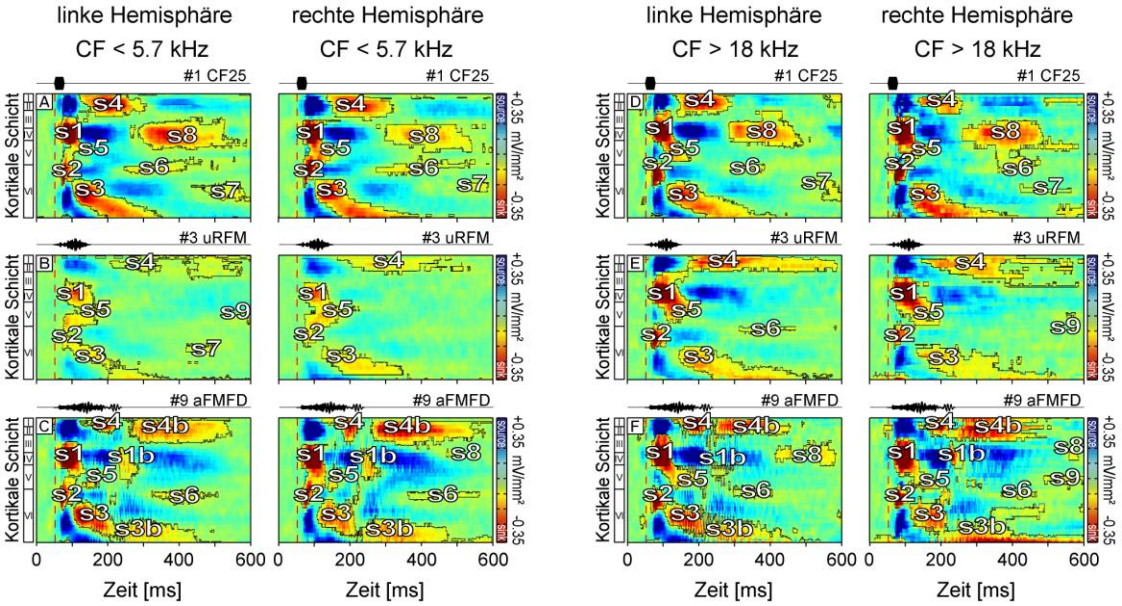


Abbildung 3.30: Frequenzspezifische mediane CSD-Profile der LH und RH.
Die Profile repräsentieren die medianen CSD-Antworten von kortikalen Ableitungsstellen der LH (jeweils linke Spalte) und RH (jeweils rechte Spalte) aller fünf Versuchstiere, von denen jeweils beide Hemisphären abgeleitet wurden. Die Einzelprofile sind entsprechend der Abstimmeigenschaften der abgeleiteten Neurone in zwei Gruppen unterteilt: (**A-C**) < 5,7 kHz [n = 14 (LH); n = 12 (RH)] beziehungsweise (**D-F**) > 18 kHz [n = 6 (LH); n = 6 (RH)]. Dargestellt sind jeweils drei repräsentative CSD-Profile, welche durch die Stimuli #1 (obere Reihe), #3 (mittlere Reihe) und #9 (untere Reihe) evoziert werden. Die einzelnen Sinks (rot) sind als s1 bis s9 markiert. Das Kriterium für die Konturen wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die vertikale gestrichelte Linie repräsentiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

Da die frequenzabhängigen Abweichungen gering sind (siehe Abb. 3.30), werden die Mediane aller 61 beziehungsweise 49 CSD-Profile in der jeweiligen Hemisphäre gebildet. Die medianen Profile der LH (linke Spalte) und RH (mittlere Spalte) sind getrennt für die jeweiligen Stimuli in Abbildung 3.31 dargestellt. Die Grundstruktur, bestehend aus 8 beziehungsweise 9 Sinks (s1-s9), ist in beiden Hemisphären vergleichbar. Deutliche stimulusunabhängige Unterschiede zwischen der LH und RH

sind jedoch in der Dauer der Sink s4 (kürzer in der RH) und der Onset Latenz von s5 (kürzer in der RH) zu finden. Die Sink s6 ist in den meisten Profilen der RH nicht konturiert (Kriterium: 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils), was auf niedrigere Amplitudenwerte in der RH schließen lässt. Diese zuvor beschriebenen systematischen stimulusunspezifischen Unterschiede in den Sinks s4, s5 und s6 zwischen der LH und RH deuten auf Mechanismen und/oder Zytoarchitekturen hin, welche unabhängig von der präsentierten spektrotemporalen Stimulusstruktur im AI beziehungsweise entlang der aufsteigenden Hörbahn präsent sein könnten. Neben diesen stimulusunspezifischen Unterschieden sind auch stimulusspezifische Unterschiede in den Sinks s7 und s8 vorzufinden, welche eine hohe stimulusspezifische Variabilität in Dauer und vertikaler Ausdehnung zwischen beiden Hemisphären zeigen. Die Sink s8, welche durch die Stimuli #2, #4, #6 und #9 evoziert wird, weist in der RH eine längere Dauer und vertikale Ausdehnung auf, wohingegen die Sink s8, welche durch die Stimuli #3 und #7 evoziert wird, eine kürzere Dauer und vertikale Ausdehnung aufweist.

Für eine objektive Betrachtung der Unterschiede zwischen beiden Hemisphären wird eine „*repeated measures*“ Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*“ Post-hoc Test angewendet. Die Profile, deren Farben das Signifikanzniveau widerspiegeln (gelb: $p < 0,05$; rot: $p < 0,01$; dunkelrot: $p < 0,001$; grün: $p \geq 0,05$) sind in der rechten Spalte der Abbildung 3.31 dargestellt.

Es fällt auf, dass die CSD-Profile der LH im Vergleich zur RH, welche durch komplexe Kommunikationsrufe (#4, #5, #7, #8 und #9) aber auch durch den Reinton #1 evoziert werden, signifikant komplexere Strukturen aufweisen. Die stimulusunspezifischen Unterschiede zwischen den Hemisphären der Sinks s4, s5 und s6 können statistisch verifiziert werden, wobei die signifikanten Stellen in den durch Stimulus #3 und #6 evozierten Profilen am geringsten ausgeprägt sind. Die statistische Analyse deckt zusätzliche Unterschiede auf, welche in den Profilen selbst nicht sichtbar sind. Es lassen sich zwei signifikant abweichende Stellen im Bereich der initialen Sink s2 finden (in Schicht V und VIa), welche in allen stimulusevozierten Profilen vorhanden sind. Ebenso können signifikante Verarbeitungsabweichungen zwischen der LH und RH in Schicht V (> 150 ms Post-Stimulus) vorgefunden werden, welche sich auf die Sink s9 beziehungsweise die Source zwischen den Sinks s5 und s9 beziehen. Diese Unterschiede sind in allen stimulusevozierten Profilen präsent (#1, #2 und #4 bis #9) mit Ausnahme dessen, welches durch den Stimulus #3 (Abb. 3.31C, rechte Spalte) evoziert wird. Die hohe stimulusspezifische Variabilität in Dauer und vertikaler Ausdehnung zwischen beiden Hemisphären der Sinks s7 und s8 ist in den durch die Stimuli #1, #4, #5, #7 und #9 (s7) beziehungsweise die Stimuli #1, #4, #5 und #7 (s8) evozierten Profilen auf signifikantem Niveau. Die flächenmäßig größten signifikant unterschiedlichen Stellen lassen sich bei späteren Latenzen (> 150 ms Post-Stimulus) im Bereich der sekundären Sinks finden.

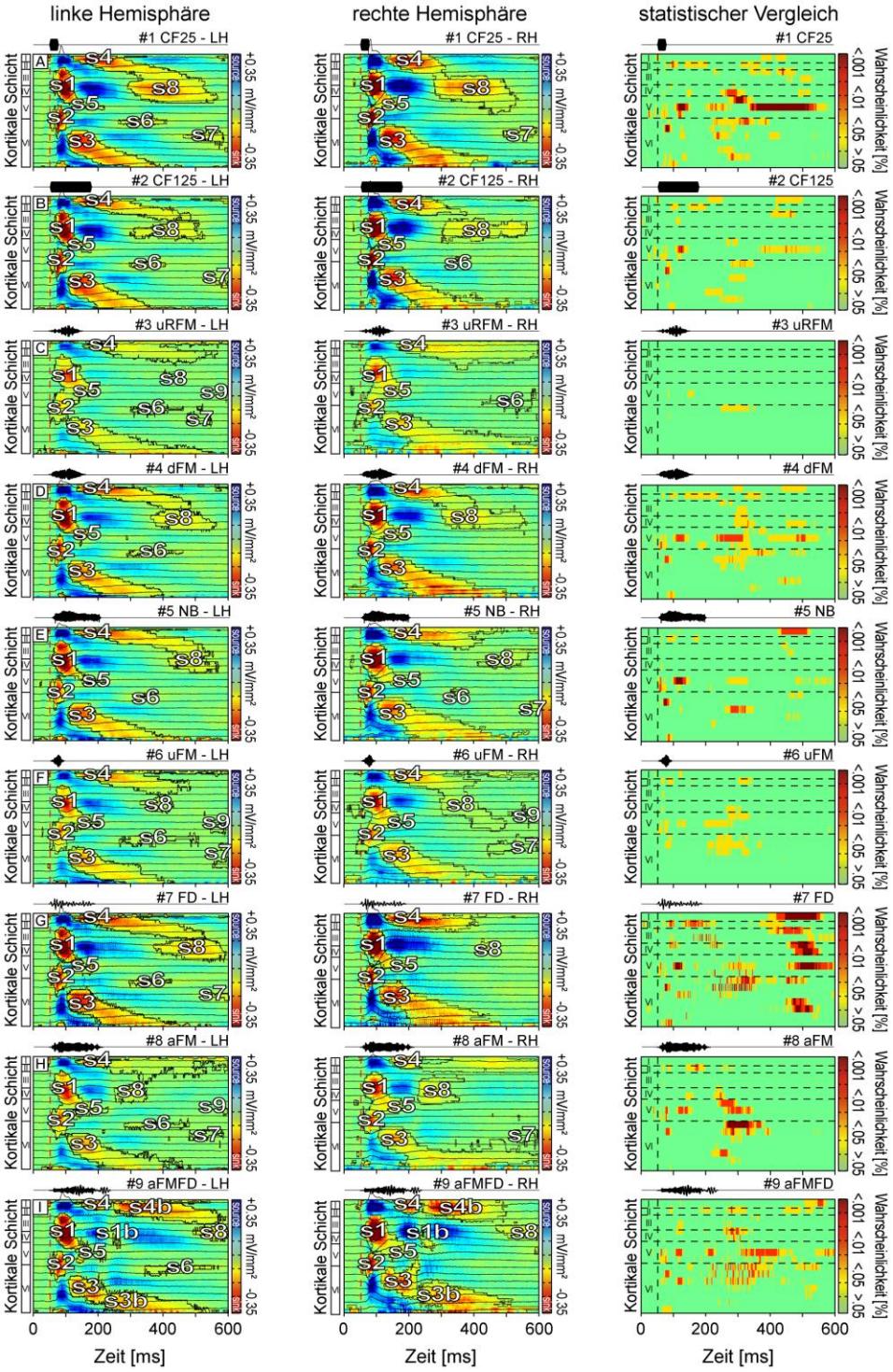


Abbildung 3.31: Stimulusevozierte laminare CSD-Profile der LH und RH.
(**A-I**) Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median der gemittelten und in der kortikalen Tiefe angeglichenen neuronalen CSD-Aufnahmen der LH (linke Spalte) und RH (mittlere Spalte) in Antwort auf 9 Stimuli. Die neuronalen Antworten der 16 Elektrodenkanäle sind zudem als Wellenformen abgebildet. Das Kriterium für die Konturen wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die rechte Spalte stellt die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen den CSD-Profilen der LH und RH dar. Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, wobei jeweils 600 Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0,05$; rot: $p < 0,01$; dunkelrot: $p < 0,001$; grün: $p \geq 0,05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

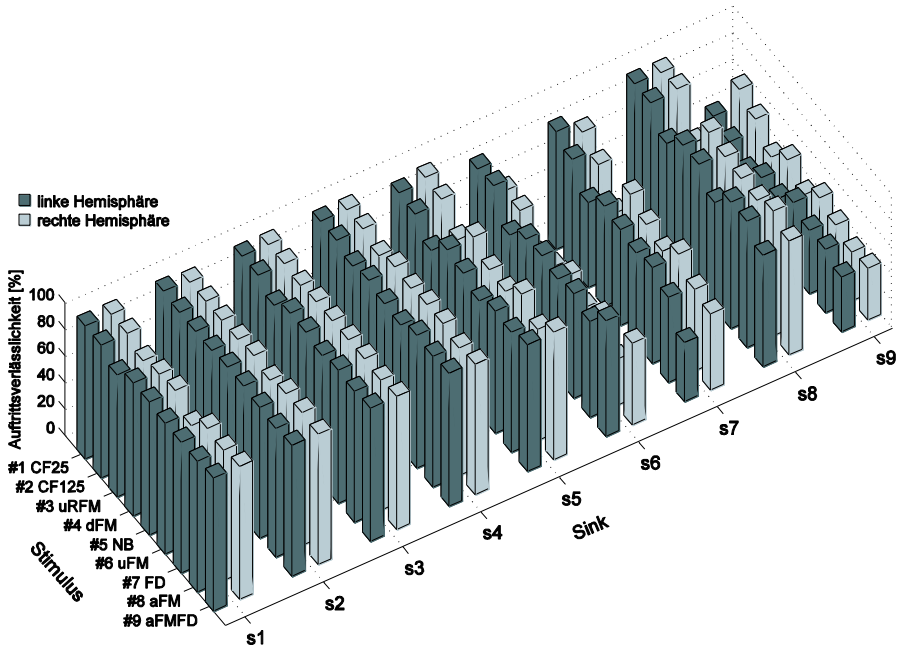


Abbildung 3.32: Stimulusspezifische Auftrittsverlässlichkeit von Sinks der LH und RH.
Balken geben die prozentuale Auftrittsverlässlichkeit der Sinks s1-s9 von CSD-Profilen der LH (dunkelgrau) und RH (hellgrau) an, welche durch 9 unterschiedliche Stimuli evoziert werden. Die Sinks s1-s5 und s8 können in den meisten CSD-Profilen der LH (MW = 96%) und RH (MW = 96%) vorgefunden werden. Ein hemisphärenspezifischer Unterschied kann in der Auftrittsverlässlichkeit der Sink s6 beobachtet werden (MW: LH = 79; RH = 51%). Die Berechnungsschwelle wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird.

3.3.4 Quantifizierung der hemisphärenspezifischen Unterschiede

Sink-Parameter wie diejenigen in Abbildung 3.31 können jedoch nur für die, entsprechend des gewählten Kriteriums, überschwelligen Sinks bestimmt werden. Die Sinks, deren Aktivitätsstärke nicht ausreichend hoch ist, werden dadurch nicht berücksichtigt. Ein Vergleich der Auftrittsverlässlichkeit von Sinks zwischen der LH und RH könnte prüfen, ob ein repräsentativ hoher Anteil an konturierten Sinks für die Erstellung der Boxplots in Abbildung 3.31 herangezogen wird und ob hemisphärenspezifische Unterschiede in der Auftrittsverlässlichkeit vorhanden sind. Die Auftrittsverlässlichkeit (Abb. 3.32), gemessen an überschwelligen Sinks (5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird), ist für die Sinks s1 [MW = 99% (LH); 98% (RH)], s2 [MW = 99% (LH); 98% (RH)], s3 [MW = 99% (LH); 100% (RH)], s4 [MW = 98% (LH); 98% (RH)], s5 [MW = 91% (LH); 90% (RH)] und s8 [MW = 91% (LH); 91% (RH)] zwischen den Stimulusgruppen und Hemisphären [LH (dunkelgrau); RH (hellgrau)] ähnlich hoch. Eine geringere Auftrittsverlässlichkeit (<

80%) kann für die sekundären Sinks s6 [MW = 79% (LH); 51% (RH)], s7 [MW = 70% (LH); 66% (RH)] und s9 [MW = 45% (LH); 44% (RH)] gefunden werden. Die Sink s6 zeigt zusätzlich eine asymmetrische Verteilung der Auftrittsverlässlichkeit zwischen beiden Hemisphären, welche in der RH um ca. 28% geringer ist. Dies könnte die komplexeren Profile in der LH erklären (siehe Abb. 3.31).
Die Shannon Entropie, welche ein Maß für den mittleren Informationsgehalt einer Datenquelle darstellt, wird berechnet, um die Hypothese einer komplexeren Profil-Struktur in der LH statistisch zu verifizieren (Abb. 3.33). Hierfür werden die individuell normalisierten CSD-Profile des Datenbereichs von 50-600 ms für die Berechnung berücksichtigt. Eine Erhöhung des Informationsgehalts kann im Vergleich zur RH für die meisten stimulusevozierten CSD-Profile in der LH auf mehrheitlich signifikantem Niveau vorgefunden werden (Kruskal-Wallis in Verbindung mit einem *„multiple comparsion"* Post-hoc Test). Ein Grund dafür könnte die erhöhte Auftrittsverlässlichkeit der Sink s6 darstellen (siehe Abb. 3.32). Allein die durch den Stimulus #7 evozierten CSD-Profile der LH und RH können keine Unterschiede in ihrem Informationsgehalt zeigen.

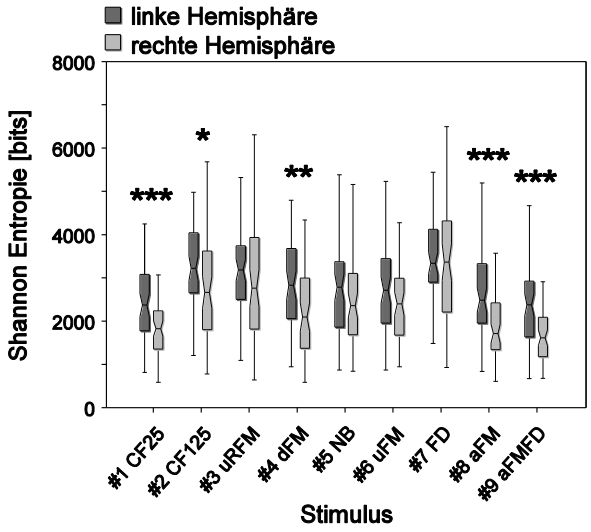


Abbildung 3.33: Shannon Entropie von CSD-Profilen der LH und RH.
Boxplots repräsentieren die Shannon Entropie von stimulusevozierten CSD-Profilen (Zeitfenster: 50-600 ms) der LH (n = 61) und RH (n = 49). Die Entropie gemessen an den CSD-Profilen ist in der LH teilweise signifikant erhöht. Die äußeren Kanten der Boxplots repräsentieren das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. CSD-Profile werden vor der Berechnung auf das jeweilige stimulusunabhängige Maximum normalisiert. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem *„multiple comparsion"* Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Die statistische Analyse (siehe Abb. 3.31, rechte Spalte) kann in der Form Aussagen über die Position der signifikanten Aktivitätsstärkeunterschiede in den Sinks und Sources zwischen der LH und RH liefern. Jedoch können damit nur bedingt Aussagen darüber getroffen werden, ob und in welchem Umfang spezifische aktive Prozesse (Sinks) an dieser asymmetrischen Verarbeitung beteiligt sind. Die exakte Quantifikation der Sink-Parameter zwischen der LH und RH mit Hilfe statistischer Absicherung würde

die an der asymmetrischen Verarbeitung beteiligten neuronalen Prozesse aufdecken und deren Art der Veränderung dokumentieren können. Die Quantifizierung ausgewählter Sink-Parameter, deren Berechnung in Abbildung 3.4 gezeigt wird, ist in Form von Boxplots in Abbildung 3.34 dargestellt. Eine Übersicht aller Sink-Parameter ist in den Abbildungen 7 und 8 des Anhangs zu finden. Die signifikanten Unterschiede werden mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparison*“ Post-hoc Test bestimmt. Die Parameter, welche aus den konturierten Sinks bei einer Schwelle von 5% der maximalen negativen Amplitude des durch den Stimulus #1 CF25 evozierten CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts berechnet werden, zeigen wenig bis keine signifikanten Unterschiede zwischen der LH (dunkelgrau) und RH (hellgrau) für einen Großteil der untersuchten Parameter.
Die Onset Latenz der Sinks s1 (Abb. 3.34A) und s8 (Abb. 3.34C), die Dauer der Sink s1 (Abb. 3.34D), die vertikale Ausdehnung von Sink s2 (Abb. 3.34I), die maximale Aktivitätsstärke von Sink s8 (Abb. 3.34J) sowie die vertikale Position der maximalen Aktivitätsstärke der Sink s1 (Abb. 3.34M), welche durch die 9 Stimuli evoziert werden, weisen ähnliche Werte in der LH und RH auf. Trotz der ähnlich hohen Anzahl an Ableitungsorten zwischen beiden Hemisphären [n = 61 (LH); n = 49 (RH)] ist die Streuung der vertikalen Position der maximalen Aktivitätsstärke der Sink s1 (Abb. 3.34M) in der RH deutlich geringer. Weitere Sink-Parameter zeigen entweder keine oder individuelle durch spezifische Stimuli evozierte hemisphärenspezifische Veränderungen, welche systematisch gerichtet auftreten. Die durch bestimmte Stimuli (#1, #4, #6, #7 und #9) evozierte Dauer der Sink s5 (Abb. 3.34E) ist beispielsweise signifikant kürzer in der RH. Ein ähnliches stimulusspezifisches Verhalten kann für die Dauer der Sink s8 [teilweise signifikant kürzer in der RH, Abb. 3.34F], die vertikale Ausdehnung der Sink s8 [teilweise signifikant größer in der RH, Abb. 3.34J], die maximale negative Amplitude der Sink s1 [teilweise signifikant größer in der RH, Abb. 3.34K] und die vertikale Position der maximalen Aktivitätsstärke der Sink s2 [teilweise signifikant tiefer gelegen in der RH, Abb. 3.34N] und s6 [teilweise signifikant höher gelegen in der RH, Abb. 3.34O] vorgefunden werden. Hochsignifikante Unterschiede zwischen den Sink-Parametern beider Hemisphären, welche durch alle unterschiedlichen Stimuli hervorgerufen werden, können für drei Sink-Parameter vorgefunden werden. Die Onset Latenz der Sink s5 (Abb. 3.34B) und die Dauer der Sink s4 (Abb. 3.34G) sind hochsignifikant kürzer in der RH und die vertikale Ausdehnung der Sink s1 (Abb. 3.34H) ist hochsignifikant kleiner in der RH.
Im Gegensatz zu den MUA- und LFP-Profilen zeigen die besser aufgelösten neuronalen Aktivitäten in den CSD-Profilen, dass die Unterschiede zwischen den Hemisphären sehr viel differenzierter sind. Diese Unterschiede zwischen der LH und RH fallen bei einer Betrachtung der gesamten MUA-, LFP- und CSD-Profilstruktur mittels der MDS (siehe Abbildung 9 im Anhang), gemessen an den jeweiligen euklidischen Abständen, nur bei den MUA-Profilen auf. Eine differenzierte Betrachtung der CSD-Profile zeigt, dass

primäre wie auch sekundäre Sinks an hemisphärenspezifischen Unterschieden in allen kortikalen Schichten (I-VI) beteiligt sind. Dabei können unveränderte neuronale Aktivitätsparameter (s2 und s3), stimulusspezifisch veränderte Aktivitätsparameter (s1, s2, s5 und s6), aber auch stark signifikant abweichende Aktivitätsparameter (s1, s4 und s5) zwischen den Hemisphären vorgefunden werden.

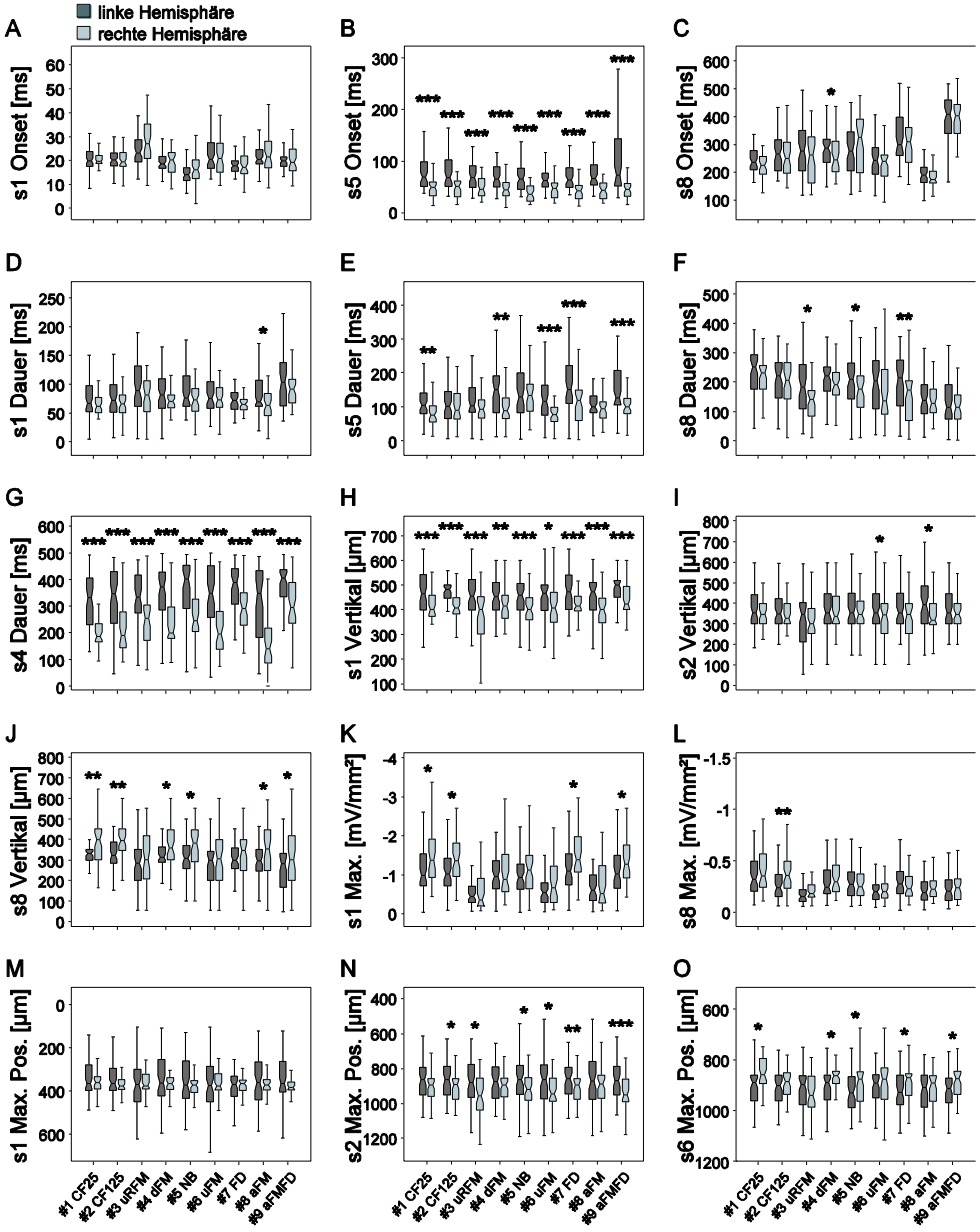


Abbildung 3.34: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter der LH und RH.
(**A**-**O**) Die Boxplots repräsentieren ausgewählte Sink-Parameter von allen CSD-Profilen der LH (dunkelgrau) und RH (hellgrau). Das Kriterium für die Sink-Konturen, aus denen die Parameter berechnet werden, wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

3.3.5 Neuronale Aktivität nach intrakortikaler Ausschaltung durch Muscimol

Signifikante Unterschiede zwischen den Hemisphären sind beispielsweise in den Sinks s1, s4 und s5 der CSD-Profile präsent (siehe Abbildung 3.34). Das Wissen über die neuronalen Ursprünge dieser Sinks könnte die zugrunde liegenden Verarbeitungsmechanismen aufklären. Während die Ursprünge der primären Sinks s1 und s2 in den cochleotopen Eingängen des ventralen und medialen Teils des MGB liegen (Wessinger et al., 2001; Linden und Schreiner, 2003), sind diejenigen der sekundären Sinks (s3-s9) jedoch nicht hinreichend geklärt. Es wird vermutet, dass drei Kategorien an synaptischen Eingängen an deren Aktivierung beteiligt sind: (1) thalamische Rückkopplungen, (2) intrinsische Verarbeitungsvorgänge in Mikronetzwerken des AC und (3) Eingänge von außerhalb des ipsilateralen ACs wie beispielsweise dem frontalen Kortex, des kontralateralen ACs oder dem Hippocampus (Mitzdorf, 1985). Zur Aufklärung der Ursprünge sekundärer Sinks wird der Kortex mithilfe des $GABA_A$-Rezeptor Agonisten Muscimol ausgeschaltet. Dadurch kann untersucht werden, in welchem Ausmaß intrakortikal evozierte Prozesse Anteil an der Gesamtaktivität im AC haben. Zudem könnte die kortikale Ausschaltung klären, ob die Hemisphärenasymmetrie nicht auch schon auf niedrigeren Verarbeitungsebenen als dem AC vorhanden ist.

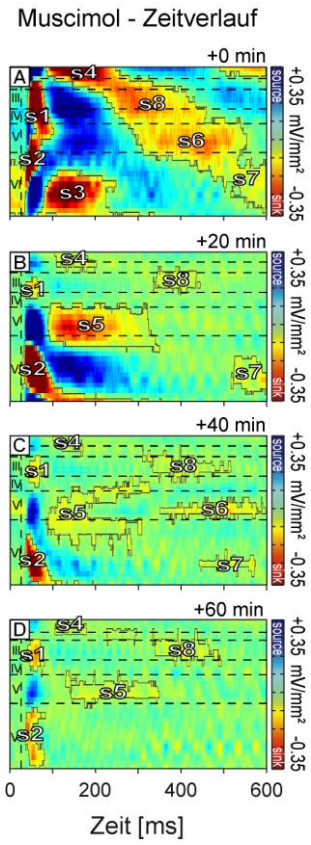


Abbildung 3.35: Zeitverlauf der Applikation von Muscimol.
(**A**-**D**) Abgebildet ist der Zeitverlauf (Zeitintervall: 20 min) der Applikation von 3 µl (5 mM) des $GABA_A$-Rezeptor Agonisten Muscimol auf die Kortexoberfläche am Beispiel eines laminaren CSD-Einzelprofils der LH. Zur Stimulation wird ein 25 ms langer Reinton verwendet, welcher auf die CF der Neurone in Schicht Vb/VIa des Ableitungspunkts angepasst wird. (**B**) 20 min nach der Applikation von Muscimol ist bereits eine Veränderung in den oberen Schichten des CSD-Profils erkennbar. (**D**) Nach 60 min Einwirkzeit ist Muscimol bereits in alle Schichten diffundiert und hat eine umfassende Veränderung der neuronalen Aktivität induziert. Die Messungen der neuronalen Aktivität nach kortikaler Deaktivierung mit Muscimol werden auf Basis der vorliegenden Daten stets nach einer Einwirkzeit von 60 min durchgeführt.

3 µl (5 mM) des $GABA_A$-Rezeptor Agonisten Muscimol werden auf die linke Kortexoberfläche von drei Versuchstieren und auf die rechte Kortexoberfläche von vier Versuchstieren pipettiert. Abbildung 3.35 zeigt den Verlauf der Applikation anhand eines Einzelbeispiels. Nach 20-minütiger Einwirkzeit ist eine Reduktion der Aktivitätsstärke in den oberen Schichten zu beobachten, welche nach 40 min auch die unteren Schichten erreicht. Nach 60-minütiger Einwirkzeit beginnt die eigentliche Messung der evozierten CSD-Profile. Die medianen Profile der LH (linke Spalte; n = 11) und RH (rechte Spalte; n = 15) sind in Abbildung 3.36 dargestellt (geänderten Skalenbereich beachten). Die Sink-Amplituden nehmen im Vergleich zu denjenigen im unbehandelten Kortex gemessenen CSD-Profile (siehe Abb. 3.31) stark ab, was darauf schließen lässt, dass ein Großteil der kortikalen Aktivität durch intrakortikale Prozesse erzeugt wird. Die Grundstruktur, bestehend aus den 9 Sinks (s1-s9), ist in den Profilen der LH (Abb. 3.36A-I) deutlicher zu erkennen als in der RH, besticht dennoch durch ein Fehlen der konturierten Sinks (s3), s6, s7 und s9. Die Onset Latenz der Sink s5 der RH ist länger als diejenige der LH. Die Sink s2 zeigt eine deutlich größere vertikale Ausdehnung in der LH als in der RH. Die Profile der RH, welche generell schwächer differenzierte sekundäre Sinks aufweisen, zeigen zudem eine nicht konturierte Sink s8 für alle Stimulusgruppen bis auf #2 und #9 (Abb. 3.36B, I). Diese Unterschiede haben ihren Ursprung in den geringeren Amplitudenstärken dieser Sinks, da ein Vergleich der Auftrittsverlässlichkeit beider Hemisphären keine Unterschiede zu Tage fördert (siehe Abbildung 10 im Anhang). Für die größeren Amplituden der initialen Sinks im Vergleich zu denjenigen der sekundären Sinks sind vermutlich die thalamischen Eingänge verantwortlich, welche nicht ausgeschaltet werden. Diese initialen Sinks weisen analog zu Abbildung 3.31 in den durch die hochfrequenten Stimuli #3, #6 und #8 evozierten CSD-Profilen beider Hemisphären geringere Amplitudenstärken auf (Abb. 3.36C, F, H).

Eine Quantifizierung der Unterschiede von ausgewählten Sink-Parametern vor und nach kortikaler Ausschaltung ist in Abbildung 3.37 für fünf repräsentative Stimuli (#1, #4, #6, #7 und #9) zu finden. Diese fünf Stimuli werden als ausreichend für einen repräsentativen Überblick der hemisphärenspezifischen Unterschiede erachtet, da sie die spektrotemporalen Strukturen aller verwendeten Stimuli abdecken. Die Onset Latenzen der Sinks s1 und s2 der LH und RH bleiben relativ unverändert (Abb. 3.37A). Die Sink s8 zeigt in beiden Hemisphären teilweise eine signifikante Verschiebung hin zu längeren Onset Latenzen (Abb. 3.37B). Die Dauer der Sink s1 ist teilweise signifikant verkürzt (Abb. 3.37D) und die Dauer der Sink s5 teilweise signifikant verlängert in beiden Hemisphären vorzufinden (Abb. 3.37D). Die stark signifikante Abnahme der maximalen Amplituden der Sinks s1 und s8 (Abb. 3.37E, F) nach kortikaler Ausschaltung weist darauf hin, dass die intrakortikale Aktivität sowohl die primären als auch die sekundären Sinks maßgeblich verstärkt.

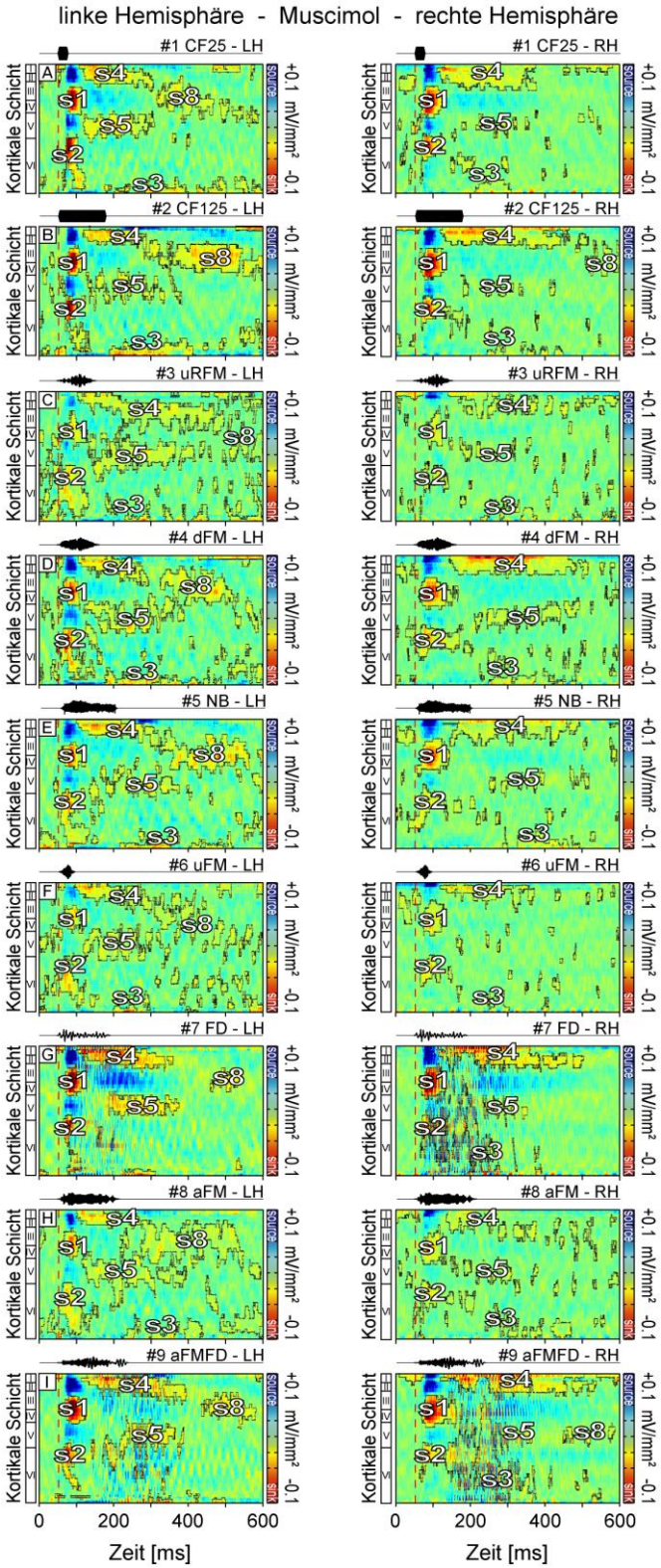


Abbildung 3.36: Mediane CSD-Profile der LH und RH nach kortikaler Ausschaltung.

(**A-I**) Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median der gemittelten und in der kortikalen Tiefe angeglichenen stimulusspezifischen CSD-Aufnahmen der LH (linke Spalte; n = 11) und RH (rechte Spalte; n = 15), gemessen nach 60-minütiger Einwirkzeit des $GABA_A$-Rezeptor Agonisten Muscimol. Das Kriterium für die Konturen wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die vertikale gestrichelte Linie repräsentiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

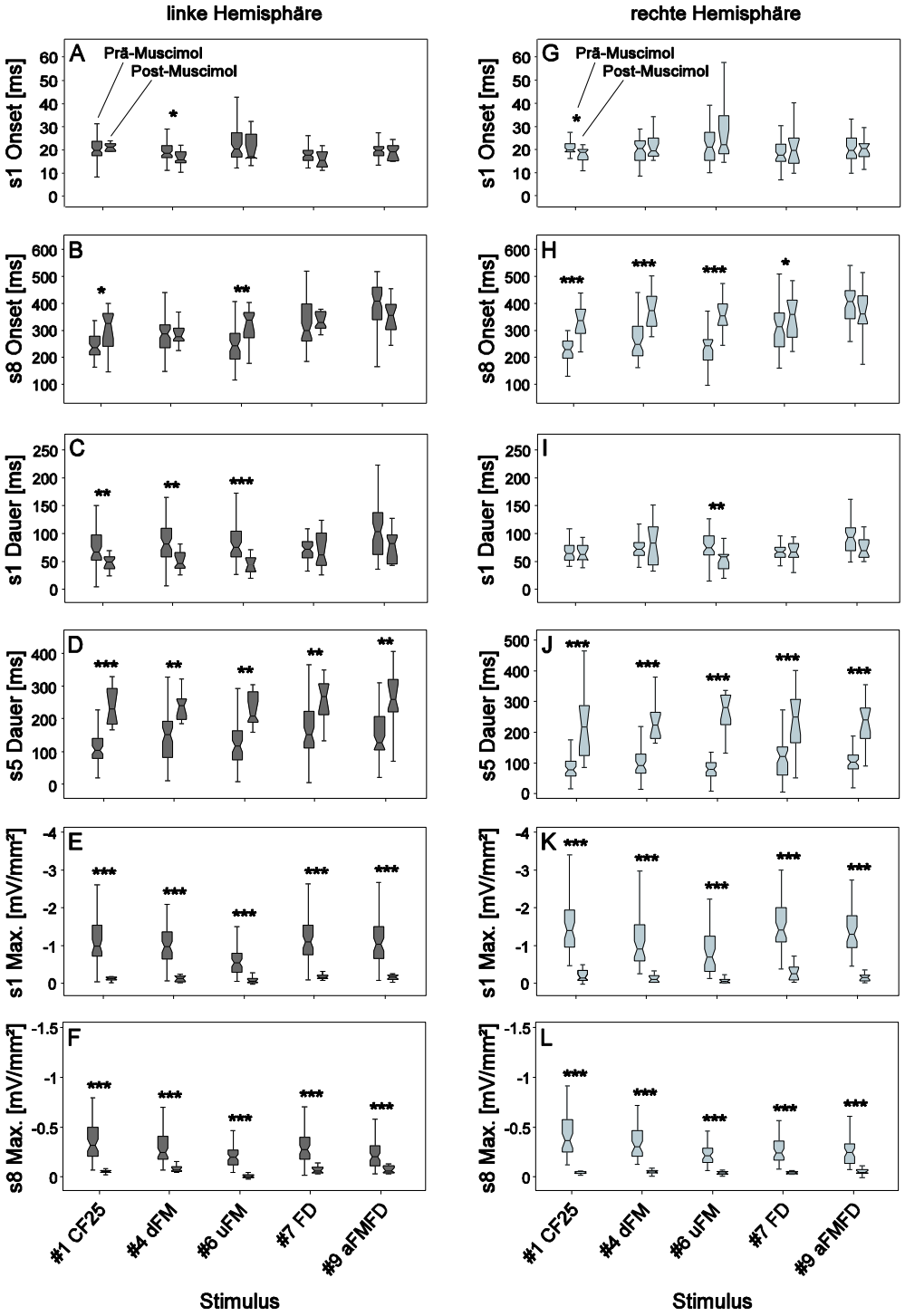


Abbildung 3.37: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter der LH und RH vor und nach kortikaler Ausschaltung.

Die Boxplots repräsentieren ausgewählte Sink-Parameter von allen durch Stimuli #1, #4, #6, #7 und #9 evozierten CSD-Profilen, welche vor und nach kortikaler Ausschaltung mit Muscimol in der LH (**A-F**) und RH (**G-L**) aufgenommen werden. Das Kriterium für die Sink-Konturen, aus denen die Parameter berechnet werden, wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

3.3.6 Hemisphärenasymmetrie nach kortikaler Ausschaltung

Die hemisphärenspezifischen Unterschiede, welche in Kapitel 3.3.4 beschrieben werden, sind nach Applikation von Muscimol weitestgehend verschwunden (siehe Abb. 3.36). Dies könnte darauf hinweisen, dass die Hemisphärenasymmetrie durch die im Kortex induzierten Prozesse erzeugt wird. Jedoch hat die kortikale Ausschaltung eine zuvor versteckte Asymmetrie aufgedeckt, welche darauf hindeutet, dass auch nichtkortikale Prozesse an der Hemisphärenasymmetrie im AI beteiligt sein könnten. Die Sink s2 besitzt beispielsweise eine deutlich größere vertikale Ausdehnung in der LH als in der RH (siehe Abb. 3.36). Dies könnte eine hemisphärenasymmetrische Vernetzung zwischen Thalamus und Kortex oder eine Asymmetrie in intrakortikalen inhibitorischen Prozessen andeuten, welche ohne pharmakologische Ausschaltung durch die starke intrakortikale Aktivität verdeckt wird.
Zur genauen statistisch abgesicherten Quantifizierung der hemisphärenspezifischen Unterschiede und Ähnlichkeiten werden die gleichen Sink-Parameter wie in Abbildung 3.34, mit Ausnahme des Parameters der vertikalen Position der maximalen Aktivitätsstärke, verwendet. Die Parameter, welche auf gleiche Art und Weise wie in Abbildung 3.34, analysiert werden (siehe Kapitel 3.3.4), werden für fünf repräsentative Stimuli (1, #4, #6, #7 und #9) berechnet (Abb. 3.38A-L). Die meisten Sink-Parameter zeigen keine bis vereinzelt signifikante hemisphärenspezifische Veränderungen (Abb. 3.38A, B, C, E, F, K und L). Die in den nicht behandelten Kortizes gemessenen stark signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 3.34) in der Onset Latenz der Sink s5 (Abb. 3.38B), der Dauer der Sink s4 (Abb. 3.38G) und der vertikalen Ausdehnung der Sink s1 (Abb. 3.38H) können in den ausgeschalteten Kortizes nicht vorgefunden werden. Die Dauer der Sink s4 und die vertikale Ausdehnung der Sink s1 (Stimulusgruppe #1, #4, #7 und #9) zeigen im Gegensatz zu den nicht behandelten Kortizes sogar eine teilweise signifikante Verlängerung beziehungsweise Vergrößerung in der RH (Abb. 3.38G, H). Die Fläche der Sink s1, gemessen als Produkt aus Dauer (Abb. 3.38D) und vertikaler Ausdehnung (Abb. 3.38H), ist teilweise signifikant größer in der RH [Stimulusgruppen #1, #4 (und #7)]. Die vertikale Ausdehnung der Sinks s2 (Abb. 3.38I) und s8 (Abb. 3.38J) ist in der LH teilweise signifikant vergrößert. Während dies bei der Sink s8 auf die geringeren Amplituden in der RH zurückzuführen sein könnte (siehe Abb. 3.36 und Abb. 3.37), könnte es sich bei der s2 um eine Asymmetrie in der zytoarchitektonischen Vernetzung oder in den intrakortikalen inhibitorischen Prozessen handeln. Die Onset Latenz der Sink s2 der LH zeigt zudem eine signifikante Verlängerung im Vergleich zu derjenigen der RH (nicht abgebildet).

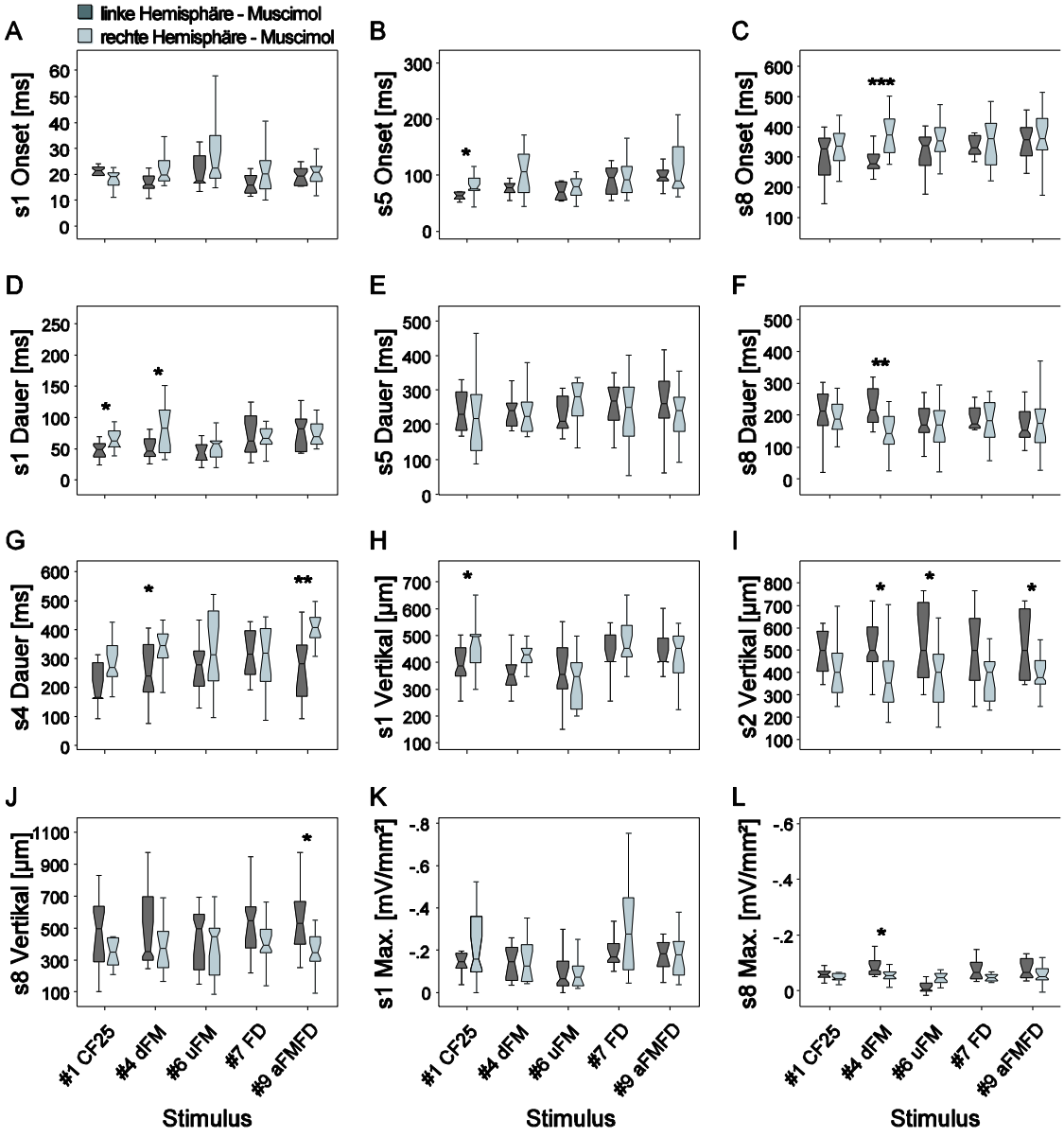


Abbildung 3.38: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter der LH und RH nach Applikation von Muscimol.

(**A-L**) Die Boxplots repräsentieren ausgewählte Sink-Parameter von allen durch Stimuli #1, #4, #6, #7 und #9 evozierten CSD-Profilen der LH (dunkelgrau) und RH (hellgrau), welche nach kortikaler Ausschaltung aufgenommen werden. Das Kriterium für die Sink-Konturen, aus denen die Parameter berechnet werden, wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

3.3.7 Dihemisphärische Ausschaltung der kortikalen Aktivität

Die monohemisphärische Ausschaltung der kortikalen Aktivität führt zu einer starken Abnahme der signifikanten Unterschiede in den Sink-Parametern zwischen der LH und der RH (siehe Abb. 3.38). Dies deutet darauf hin, dass die Hemisphärenasymmetrie durch kortikal induzierte Prozesse erzeugt wird. Jedoch könnten diese Ergebnisse auch durch die Eingänge der kontralateralen, nicht ausgeschalteten Hemisphäre verfälscht worden sein. Es ist bekannt, dass die neuronale Aktivität der kontralateralen Hemisphäre die Aktivität in der ipsilateralen Hemisphäre beeinflussen kann (Linden und Schreiner, 2003). Um auszuschließen, dass kontralaterale Eingänge die ipsilaterale Aktivität der Sinks beeinflussen, werden in zwei Versuchstieren beide Kortizes mit dem $GABA_A$-Rezeptor Agonisten Muscimol ausgeschaltet. Die Applikation findet nacheinander statt und die Einwirkzeit beträgt in beiden Hemisphären 60 Minuten. Aufgrund der geringen Anzahl an Ableitungspunkten (n = 6) kann im Folgenden nur eine Tendenz der Effekte dihemisphärischer Ausschaltung in der RH aufgezeigt werden.

In Abbildung 3.39 sind die Auswirkungen der mono- und dihemisphärischen Ausschaltung für zwei durch die repräsentativen Stimuli #1 (Abb. 3.39A-C) und #7 (Abb. 3.39D-F) evozierten CSD-Profile dargestellt. Im Vergleich zu den Messungen im unbehandelten AI zeigen diejenigen im monohemisphärisch behandelten AI eine starke Abnahme der Aktivität (Abb. 3.39B, E) sowie eine Verlängerung der Dauer der Sinks s1, s2, s4 und s5 (siehe Abb. 3.36). Nach dihemisphärischer Applikation von Muscimol nehmen die Amplituden der Sinks s1 und s2 noch weiter ab (Abb. 3.39C, F). Die konturierten sekundären Sinks s3, s4, s5, s7 und s8 scheinen vergleichbar mit denjenigen nach monohemisphärischer Applikation zu sein. In den medianen CSD-Profilen (Abbildung 11 im Anhang) ist jedoch eine deutliche Abnahme der sekundären Sinks zu sehen, welche durch alle 9 Stimuli evoziert werden.
Im quantitativen Vergleich repräsentativer Sink-Parameter (Abb. 3.40) nach mono- (hellgrau) und dihemisphärischer Ausschaltung (dunkelgrau) zeigt sich, dass sich die Onset Latenzen der Sinks s1 (Abb. 3.40A) und s5 (Abb. 3.40B) im Unterschied zur Sink s8 (Abb. 3.40C) nach dihemisphärischer Ausschaltung auf nicht signifikantem Niveau verlängern. Die Dauer der Sinks s1, s4, s5 und s8 (Abb. 3.40D-G) und die vertikale Ausdehnung der Sinks s1, s2 und s8 (Abb. 3.40H-J) zeigen so gut wie keine Veränderungen. Die maximale negative Amplitude der Sinks s1 und s8 [s2, s3, s4 und s7 (statistisch analysiert, aber nicht abgebildet)] verringert sich jedoch teilweise signifikant (Abb. 3.40K, L). Die Ähnlichkeiten in den CSD-Profilen, gemessen in mono- und dihemisphärisch ausgeschalteten Kortizes, spiegeln sich auch in den geringen euklidischen Distanzen (Ausnahme: Stimuli #7 und #9) der Profile wider (siehe Abbildung 12D im Anhang). Geringe euklidische Distanzen können auch zwischen den CSD-Profilen vorgefunden werden, welche in monohemisphärisch

behandelten Kortizes der LH und RH separat (siehe Abbildung 12A und B im Anhang) und gemeinsamen verglichen werden (siehe Abbildung 12C im Anhang).

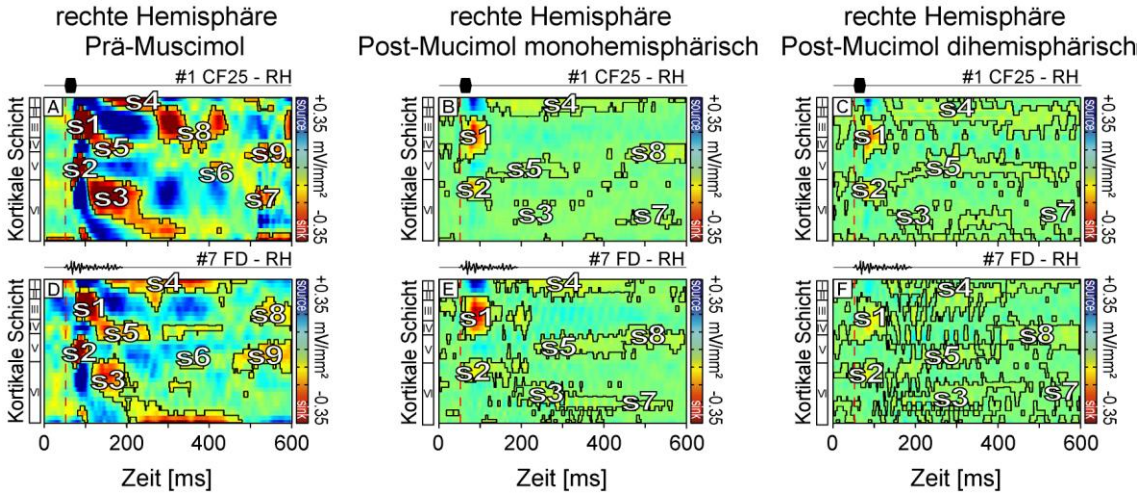


Abbildung 3.39: Mediane CSD-Profile der RH vor und nach mono- und dihemisphärischer Muscimol-Applikation.

(**A, D**) CSD-Einzelprofile repräsentieren beispielhaft die durch die Stimuli #1 und #7 evozierten neuronalen Antworten eines Ableitungspunkts in der RH des nicht behandelten AIs. Die Neurone des Ableitungspunkts sind auf 1 kHz abgestimmt. Die Profile in **B** und **E** zeigen die neuronalen CSD-Antworten des gleichen Ableitungspunkts nach monohemisphärischer (ipsilateral) Applikation und in **C** und **F** nach dihemisphärischer (ipsilateral und kontralateral) Applikation des $GABA_A$-Rezeptor Agonisten Muscimol. Muscimol wirkt nacheinander in beiden Hemisphären 60 min lang ein. Das Kriterium für die Konturen wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt (**A-F**). Die vertikale gestrichelte Linie repräsentiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.

Die kontralaterale Hemisphäre hat einen Einfluss auf die ipsilaterale neuronale Aktivität. Dieser Einfluss hält sich jedoch in Grenzen, da die einzigen strukturellen Unterschiede (Verschiebung der Onset Latenzen der Sinks s1 und s5) nicht signifikant sind. Die kontralaterale Hemisphäre beeinflusst jedoch die verbliebene Amplitudenstärke der Sink s1 und s8 (s2, s3, s4 und s7) teilweise signifikant. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass primäre (wie auch sekundäre) Sinks vermutlich gemeinsam durch thalamische, ipsilaterale und kontralaterale kortikale Eingänge aktiviert werden.

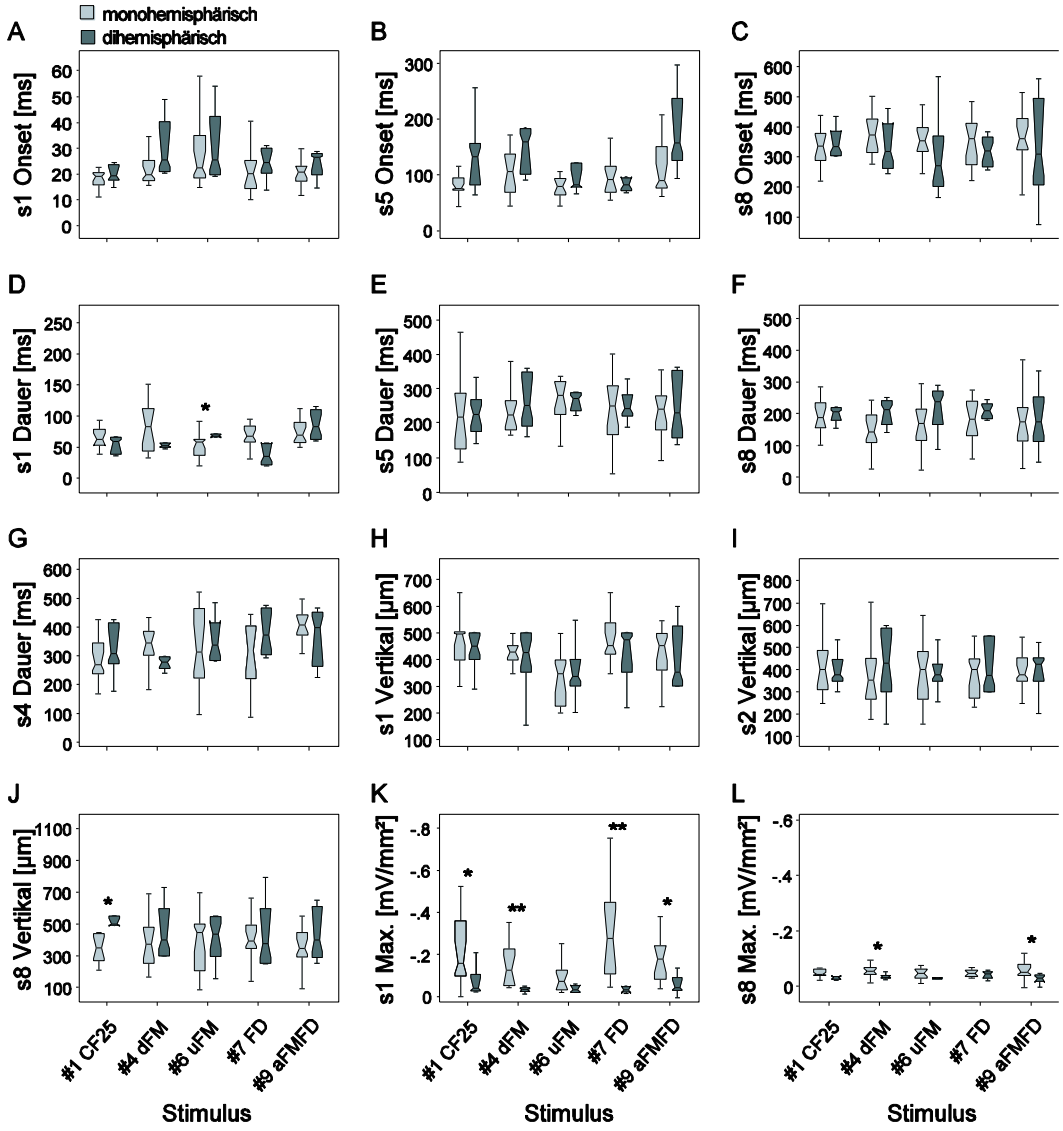


Abbildung 3.40: Quantitativer Vergleich ausgewählter Sink-Parameter der RH nach mono- und dihemisphärischer Applikation von Muscimol.

Die Boxplots repräsentieren ausgewählte Sink-Parameter von allen durch die Stimuli #1, #4, #6, #7 und #9 evozierten CSD-Profile der RH nach mono- (hellgrau) und dihemisphärischer (dunkelgrau) Applikation von Muscimol (**A**-**L**). Das Kriterium für die Sink-Konturen, aus denen die Parameter berechnet werden, wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie werden die neuronalen MUA-, LFP- und CSD-Antworten im AI der LH und RH von anästhesierten Wüstenrennmäusen analysiert, welche durch unterschiedliche Reintöne und arteigene Kommunikationsrufe ohne beziehungsweise unter Einfluss von Muscimol evoziert werden.

Im ersten der drei Teilprojekte, in dem die CSD-Profilstruktur in Antwort auf Reintöne untersucht wird, können drei mittlere (s3-s5) und vier späte (s6-s9) evozierte Sinks in einem Zeitfenster von 600 ms definiert werden (siehe Abb. 3.2). Eine Veränderung der Stimulusfrequenz (eine Oktave über und unter der CF) beziehungsweise des Lautstärkepegels (MT + $\leq$ 24 dB) führt zur signifikanten Abwesenheit der Sink s7 bei Stimuli mit niedrigem Lautstärkepegel beziehungsweise zur Anwesenheit der Sink s9 bei Stimuli eine Oktave über der CF (siehe Abb. 3.2). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass im AI die spektralen Informationen eine Oktave über und unter der CF asymmetrisch integriert werden.

Im zweiten Teilprojekt werden die spezifischen Unterschiede der MUA-, LFP- und CSD-Antworten auf Ebene kortikaler Schichten und kompletter laminarer Profile untersucht, welche durch die Stimulation mit Reintönen und Kommunikationsrufen evoziert werden. Signifikante rufinduzierte Unterschiede können verstärkt im mittleren und späten Latenzbereich und in granulären und infragranulären Schichten vorgefunden werden (siehe Abb. 3.12). Der Grad der Rufspezifizität ist in LFP und CSD-Antworten im Vergleich zu demjenigen in MUA-Antworten größer und die Segregationsleistung um den Faktor 1,8-2,6 in den kompletten laminaren Profilen im Vergleich zu einzelnen kortikalen Schichten erhöht (siehe Abb. 3.14). Die Unterscheidung von Rufen ist allein auf Basis der evozierten neuronalen Profile einzelner kortikaler Kolumnen möglich. Niedrigpegelige aber nicht zeitlich invertierte Versionen der Rufe induzieren großflächige signifikante Profilstrukturunterschiede bei gleichzeitiger Verminderung der Segregationsleitung (siehe Abb. 3.18 und Abb. 3.20).

Im dritten Hauptteil, in welchem die laminaren Profile der LH und RH verglichen werden, zeigen die MUA-, CSD-Profile und im geringeren Maße auch die LFP-Profile, systematische stimulusunabhängige signifikante Unterschiede [a1 Dauer (MUA), N3 Onset Latenz (LFP), s5 Onset Latenz, s4 Dauer und s1 vertikale Ausdehnung (CSD)] (siehe Abb. 3.26, Abb. 3.29 und Abb. 3.34). Kommunikationsrufe evozieren in der LH, welche beim Menschen auf Sprachstimuli spezialisiert ist, im Vergleich zur RH komplexere CSD-Profile. Die neuronale MUA-, LFP- und CSD-Aktivitätsstärke ist in der RH, für die weniger komplexen Stimuli #1, #2 und #7 (abgeschwächt auch in #9) teilweise signifikant erhöht. Die Asymmetrie in der Auftrittsverlässlichkeit der Sink s6 lässt vermuten, dass sich die intrakolumnäre Vernetzung in Schicht VIa zwischen der LH und RH unterscheidet (siehe Abb. 3.32). Die wenigen, signifikanten und nicht systematischen Unterschiede zwischen den Sink-Parametern der LH und RH nach

kortikaler Ausschaltung, welche aufgrund der stark verminderten Aktivitätsstärke vermutlich durch intrakortikale Prozesse verstärkt werden (siehe Abb. 3.37), weisen darauf hin, dass die Hemisphärenasymmetrie durch Prozesse des ipsilateralen Kortex maßgeblich beeinflusst wird (siehe Abb. 3.38).

4.1 Methodologische Überlegungen und Grenzen der Analyse

Lokale Feldpotentiale können durch nichtspezifische Faktoren wie beispielsweise den Erregungszustand oder die fortlaufende kortikale Aktivität (spontane beziehungsweise durch einen vorangegangenen Stimulus evozierte) beeinflusst werden (Mitzdorf, 1987). Der zelluläre Erregungszustand wird im Kortex durch so genannte *„up“* und *„down states“* spontan moduliert (Timofeev und Steriade, 1998; Petersen et al., 2003; Saleem et al., 2010). Das Membranpotential von Neuronen kann dabei entweder einen unterschwelligen hyperpolarisierten *„down state“* annehmen, bei dem die exzitatorischen und inhibitorischen kortikalen Neurone überwiegend inaktiv sind oder einen depolarisierten *„up state“* annehmen, bei dem kortikale Neurone in der Lage sind APs auszulösen und eine erhöhte Spontanaktivität aufweisen. Diese beiden Zustände könnten zur Vergrößerung beziehungsweise zur Verkleinerung der Aktionspotentialraten beziehungsweise der Amplituden in evozierten Potentialen beitragen und die Streuung zwischen MUA-, LFP- und CSD-Einzelprofilen erhöhen. Die Streuung bleibt jedoch, gemessen am Beispiel der CSD-Profile (siehe Abb. 3.2M-P und Abbildung 2 im Anhang), auf relativ geringem Niveau.
Die CSD-Analyse liefert genaue Einblicke in die synaptische Aktivität von neuronalen Populationen auf sublaminarer Ebene. Diese Analyse beruht auf einer Reihe von Annahmen, wie beispielsweise dem isotropischen Stromfluss in tangentialer Ausrichtung oder der uniformen Konduktivität, von denen keine strikt auf den zerebralen Kortex zutreffen und so zu einem verfälschten Abbild der tatsächlichen Aktivitätsmuster führen könnte. Davon abgesehen weisen Tenke und Kollegen (1993) darauf hin, dass die Genauigkeit, mit der die CSD-Analyse mit der Aktivität zugrundeliegender neuronaler Zellen in Verbindung gebracht werden kann, durch das Messapparatur bedingte Rauschen und die uniforme räumliche Auflösung beeinflusst wird. In der vorliegenden Studie konnte durch eine relativ hohe Anzahl an Stimulus-Wiederholungen [25 (Teilprojekt I) beziehungsweise 50 (Teilprojekt II und III)] das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht werden. Die Verwendung maschinell hergestellter Multielektroden, welche zur Minimierung der Abweichungen in den Interkanalabständen zwischen verschiedenen Elektroden führt, hat zudem die Messvariabilität veringert. Der Interkanalabstand als Maß für die räumliche Auflösung liegt wie in vorangegangenen Studien bei 100 µm (Kaur et al., 2005; Szymanski et al., 2009) und wird als ausreichend präzise erachtet, um detaillierte Aktivitätsinformationen

von Subpopulationen von Neuronen erfassen zu können. Jedoch könnte der geringe Interquartilabstand auch zur Vergrößerung von berechnungsbedingten Artefakten führen (Tenke et al., 1993). Die zeitliche Auflösung, welche für die adäquate Abbildung von hochfrequenten Aktivitätsänderungen notwendig ist, liegt mit 20 kHz weit über derjenigen, welche für LFPs, deren Frequenz per Definition bei < 300 Hz liegt, benötigt wird und ist auch für APs ausreichend.
Sinks und Sources in CSD-Profilen sind Übereinanderlagerungen verschiedener mit einander in Verbindung stehender neuronaler Prozesse. Die Sinks (s3-s9) können aufgrund der hohen temporalen Latenz durch eine große Anzahl an neuronalen Quellen beeinflusst werden, wodurch es mit längerer Onset Latenz zunehmend schwerer wird diese in einzeln lokalisierbare Aktivitäten zu separieren. Aufgrund dessen sollten sekundäre Sinks kritisch betrachtet werden, da sie nur bedingt als „wahre Sinks“ im Sinne eines massenhaften transmembranen Stromflusses an einem bestimmten kortikalen Ort mit definierter Latenz erachtet werden können.
Als kritischer Faktor bei der Interpretation von Studien, die spezifische Regionen des Gehirns pharmakologisch ausschalten, kann die Größe des Diffusionsradius erachtet werden. Vorangegangene Studien konnten den Wirkungsradius von Muscimol, welcher als Abnahme der neuronalen Aktivität definiert wird, nach intrathalamischer Injektion (0,05 µl) auf 3 mm und den Diffusionsradius auf 1,7-2,5 mm eingrenzen (Macklis und Quattrochi, 1991; Martin, 1991; Edeline et al., 2002). In der vorliegenden Studie, in der 3 µl Muscimol topikal appliziert wurden, kann daher eine Ausschaltung benachbarter oder subkortikaler Areale nicht ausgeschlossen werden, wodurch die untersuchten neuronalen Antworten stärker als beabsichtigt beeinflusst worden sein könnten.

4.2 Einfluss der Anästhesie

In der vorliegenden Studie werden die neuronalen Aktivitäten von Versuchstieren aufgenommen, welche mit einem Gemisch aus Ketamin und Xylazin narkotisiert werden. Um die vorliegenden Daten besser verstehen zu können, müssen die Vor- und Nachteile von Studien bezüglich neuronaler Signale unter dem Einfluss von Narkotika diskutiert werden. LFPs werden durch die fortlaufende kortikale Aktivität oder den Erregungszustand beeinflusst (Mitzdorf, 1987), welche von Faktoren wie beispielsweise dem Kontext (Garcia und Jaffard, 1996; Hunter et al., 2010) und/oder der Aufmerksamkeit (Klein et al., 2014) abhängen können. Letzteres beeinflusst die Gehirnaktivität in anästhesierten Tieren weniger als in wachen Tieren. Jedoch zeigen Studien, dass sich die Narkose in einer komplexen Art und Weise unterschiedlich auf MUAs, LFPs, elektroenzephalographische Potentiale oder auditorische Gehirnstammpotentiale auswirkt (Sloan, 1998). Diverse Betäubungsmittel und deren Gemische (Droperidol, Barbiturat, Pentobarbital, Pentobarbital/Ketamin,

Pentobarbital/Chloralhydrat, Benzodiazepin, Etomidat, Propofol und Althesin) sind dafür bekannt die neuronale Fortleitungsgeschwindigkeit und synaptische Übertragungsfähigkeit zu vermindern, was zu einer Verringerung der Amplituden und zur Vergrößerung der Latenzen evozierter Potentiale führt (Armstrong-James und George, 1988; Kuwada et al., 1989; Zurita et al., 1994; Sloan, 1998; Gaese und Ostwald, 2001). Der Wirkungsmechanismus von Ketamin beruht auf der Hemmung der NMDA-Rezeptoren, einem ionotropen Glutamat-Rezeptor (Liu et al., 2001; Löscher et al., 2002). Xylazin hingegen löst als Agonist von α2-Adrenozeptoren, welche in hoher Dichte im zentralen und peripheren Nervensystem sowohl im prä- als auch im postsynaptischen Spalt vorkommen, überwiegend inhibitorische Effekte wie Hemmung der Neurotransmitter-Freisetzung, Analgesie und Sedierung aus (Löscher et al., 2002). Im Speziellen kann Ketamin bei einer hohen Dosis mit einer Vergrößerung der Amplituden und Latenzen in LFPs und evozierten Gehirnstammpotentialen assoziiert werden (Dafny und Rigor, 1978; Church und Gritzke, 1987). Zudem verstärkt Ketamin die GABAerge Inhibition (Antkowiak, 1999; Wang et al., 2002; Kurt et al., 2008b) und ändert die neuronale Aktivität, insbesondere der spontanen Aktivität (Gaese und Ostwald, 2001; Wang, 2007). In mehreren Studien wird zudem gezeigt, dass ein Gemisch aus Ketamin und Xylazin keine Änderungen in der neuronalen Aktivität entlang der frühen Stationen (Hirnstamm bis IC) der aufsteigenden Hörbahn hervorruft (Bobbin et al., 1979; Cohen und Britt, 1982; Goss-Sampson und Kriss, 1991). Jedoch kann während des Übergangs zum Wachzustand eine leichte Verkürzung der Latenzen in höheren Stationen der aufsteigenden Hörbahn (Thalamus und Kortex) und eine signifikante Erhöhung in der N1 Amplitude in kortikalen Potentialen gemessen werden (Goss-Sampson und Kriss, 1991). Eggermont (2001) weist darauf hin, dass die Einflüsse der Narkose verglichen mit dem Gesamtergebnis zu vernachlässigen seien.

Die neuronalen Aufnahmen der vorliegenden Studie unterliegen aufgrund der verwendeten Injektionspumpe während der Messungen einer konstanten Narkosemenge, wodurch Dosis-abhängige Narkoseeffekte minimiert werden können. In welchem Ausmaß die Narkose die kortikalen Signale in Antwort auf Kommunikationsrufe oder die Komplexität der gemessenen Signale beeinflusst, ist schwer feststellbar. Vorangegangene Studien zur Evaluierung narkosebedingter Effekte legen ihren Fokus auf Amplitudenstärken und Latenzunterschiede (siehe vorangegangene Textpassagen), jedoch nicht auf die Signalkomplexität auf laminarer Ebene. Die Studien im Kortex von nicht narkotisierten Affen (Steinschneider et al., 1982; Steinschneider et al., 1994) konnten im Gegensatz zur vorliegenden Studie hochspezifische durch Silben induzierte MUAs finden. Dadurch muss man annehmen, dass das in der vorliegenden Studie verwendete Narkosegemisch die laminare Verarbeitung beeinflusst, obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Effekte nicht auch durch Spezies bedingte Unterschiede hervorgerufen werden (Primaten versus Nagetiere). Dennoch sollten Studien unter Verwendung von Narkose als nützlich erachtet werden, da, neben den

Vorteilen zur Immobilisierung, Schmerzfreiheit und Abschaltung aktiver Prozesse wie beispielsweise der Aufmerksamkeit, fest verschaltete basale Gehirnprozesse besser erforscht werden können. Es sollte jedoch nicht vergessen werden, dass aktive aufmerksamkeitsabhängige Prozesse einen großen Einfluss auf die neuronale Frequenzunterscheidungsfähigkeit, welche auf der Aktivität von Neuronen einzelner Schichten und des gesamten kolumnären Netzwerks basiert, haben könnten.

4.3 Generelle Struktur von CSD-Profilen im Kortex von Säugetieren

Die mehr oder weniger uniforme Zytoarchitektur des sechsschichtigen Neokortex lässt vermuten, dass afferente Aktivitäten in allen sensorischen Arealen sehr ähnlich verschaltet sind und die gleichen exzitatorischen Gemeinschaftsaktivitäten entlang analoger intrakortikaler Bahnen reflektieren (Atencio und Schreiner, 2010). Studien im visuellen Kortex von Affen (Mitzdorf und Singer, 1979; Kraut et al., 1985), Katzen (Mitzdorf, 1985; 1987) und Kaninchen (Rappelsberger et al., 1981; Pockberger und Rappelsberger, 1983) und im somatosensorischen Kortex von Ratten (Di et al., 1990) sowie im auditorischen Kortex von Affen (Müller-Preuss und Mitzdorf, 1984; Steinschneider et al., 1992), Ratten (Kaur et al., 2005; Szymanski et al., 2009) und Wüstenrennmäusen (Happel et al., 2010) können vergleichbare CSD-Profile messen, in denen die primäre Sink s1 in der Eingangsschicht IV [und der tiefen Schicht IIIb im somatosensorischen und auditorischen Kortex (Huang und Winer, 2000; Lee und Winer, 2008))] und die primäre Sink s2 in einigen Studien [zumeist im auditorischen Kortex (Mitzdorf, 1985)] auch in der Schicht Vb/VIa zu finden sind. Einige der mittleren (s3-s5) und spät evozierten Sinks (s6-s9) sind in den meisten CSD-Profilen dieser Studien in den Schichten II, V und VI präsent und ähneln den Sinks s4, s5 und s3 (siehe Abb. 3.2, Abb. 3.10) der vorliegenden Studie (Pockberger und Rappelsberger, 1983; Mitzdorf, 1985; 1987; Di et al., 1990; Lakatos et al., 2007; Happel et al., 2010; Kajikawa und Schroeder, 2011). Es finden sich aber auch qualitativ abweichende CSD-Profile im visuellen (Lakatos et al., 2009) und auditorischen Kortex (Lakatos et al., 2007; Lakatos et al., 2009; Kajikawa und Schroeder, 2011; O'Connell et al., 2011; Tenke und Kayser, 2012) von Affen, in denen die Aktivierungssequenzen in den Schichten II-IV von einer Source in Schicht III durchzogen werden. Die Ursachen dafür könnten in einer unterschiedlichen laminaren Kortex-Struktur zwischen Affen und anderen Säugetierspezies liegen, welche sich durch eine abweichende Schicht-Proportionierung bemerkbar macht und mit einer Verbreiterung der supragranulären bei gleichzeitiger Stauchung der infragranulären Schichten einhergeht (Lakatos et al., 2005; Maier et al., 2011; O'Connell et al., 2011). Studien bezüglich der späten Sinks s6-s9 im auditorischen Kortex sind nicht vorhanden. Im visuellen Kortex von Katzen waren

jedoch späte Sinks in den Schichten III, V und VI präsent, welche in laminarer Übereinstimmung mit den Sinks s8, s6 und s7 der vorliegenden Studie stehen (siehe Abb. 3.2, Abb. 3.10), aber längere Onset Latenzen aufweisen (Mitzdorf, 1985; 1987).

4.4 Neuronale Ursprünge der Sinks

4.4.1 Neuronale Ursprünge der früh evozierten Sinks

Die primäre Sink s1, welche mit einer sehr hohen Auftrittsverlässlichkeit evoziert wird (siehe Abb. 3.3), repräsentiert mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die lemniskalen thalamischen Eingänge des tonotop organisierten MGv (Budinger et al., 2000a; Huang und Winer, 2000). Die Pyramidenneurone in Schicht IIIb und IV sind vermutlich die Hauptempfänger der thalamischen Projektionen im auditorischen Kortex (Linden und Schreiner, 2003; Wallace und Palmer, 2008). Die primäre Sink s2 in Schicht Vb/VIa, welche mit einer ähnlich hohen Auftrittsverlässlichkeit wie die Sink s1 evoziert wird (siehe Abb. 3.3), repräsentiert vermutlich die nicht-lemniskalen thalamokortikalen Eingänge des MGm (Steinschneider et al., 1998; Kimura et al., 2003; Linden und Schreiner, 2003; Winer und Lee, 2007). Diese Sink weist kürzere Onset Latenzen im Vergleich zu denjenigen der Sink s1 auf [MW = 11,4 ms (s2); MW = 14,6 ms (s1) (siehe Abb. 3.2, Abb. 3.10 und Abb. 1 im Anhang)], was im Einklang mit vorherigen Studien im AI von Nagetieren [Ratten (Kaur et al., 2005; Szymanski et al., 2009), Wüstenrennmäusen (Sugimoto et al., 1997), Mäusen (Shen et al., 1999) und Meerschweinchen (Wallace und Palmer, 2008)] steht. Die Experimente zur Ausschaltung des AI mit dem $GABA_A$-Agonisten Muscimol belegen aufgrund der induzierten Verringerung der Amplituden der Sinks s1 und s2 (siehe Abb. 3.36), dass nicht nur thalamische sondern auch kortiko-thalamische Rückkopplungen zur Generierung der Sinks s1 und s2 beitragen (Kaur et al., 2004; Happel et al., 2010). Die kontralaterale Hemisphäre hat auf die Generierung der Sinks s1 und s2 ebenfalls einen Einfluss, da durch die dihemisphärische kortikale Ausschaltung eine weitere Abnahme der Amplituden vorzufinden ist (siehe Abb. 3.39, Abb. 3.40 und Abb. 11 im Anhang).

4.4.2 Neuronale Ursprünge der mittleren und spät evozierten Sinks

Während die initialen Sinks größtenteils auf thalamischen Ursprungs beruhen, sind die Ursprünge der in der Literatur kaum studierten sekundären Sinks (s6-s9) weniger eindeutig. Es wird davon ausgegangen, dass sekundäre Sinks durch eine Gemeinschaftsaktivität von unterschiedlichen Arealen wie beispielsweise den primären und sekundären kortikalen Feldern, dem frontalen Kortex, dem zentroparietalen Kortex, dem Assoziationskortex und/oder dem Hippocampus generiert werden. (Picton et al.,

1974; Skrebitsky und Sharonova, 1976; Kraus et al., 1985; Mitzdorf, 1985; Näätänen und Picton, 1987; Barth und Di, 1990; Santos Filha und Matas, 2010). Di und Kollegen (1990) nahmen an, dass späte Komponenten in CSD-Profilen, welche im Barrel-Kortex von Ratten gemessen wurden, Hyperpolarisationen und Repolarisationen repräsentieren würden. Andere Studien gehen davon aus, dass die Ursprünge der mittleren und spät evozierten Sinks auf folgende drei Kategorien von synaptischen Eingängen zurückzuführen sind: (1) Thalamische Rückkopplungen; (2) Intrinsische Verarbeitungsvorgänge in Mikronetzwerken des AC; (3) Eingänge von außerhalb des ipsilateralen ACs wie beispielsweise dem frontalen Kortex, des kontralateralen ACs oder dem Hippocampus. Im Folgenden werden die drei Möglichkeiten der Reihe nach diskutiert.

(1) Thalamische Rückkopplungen als Generatoren der mittleren und späten Sinks können im visuellen Kortex von Kaninchen (Rappelsberger et al., 1981) und Katzen (Mitzdorf, 1985) beschrieben werden. Es wurde vermutet, dass diese Folgeentladungen ihre Ursprünge im Thalamus (Buser und Horvath, 1972; Horvath und Buser, 1972) oder, im Falle des visuellen Kortex, in der Retina (Wachtmeister und Dowling, 1978) haben. Auf Basis der thalamokortikalen Vernetzung (siehe Abb. 1.4) könnten die sekundären Sinks s3, s4 und s6-s8 durch Folgeentladungen in den thalamorezipienten Schichten III, IV und VIb (MGv) beziehungsweise I, Vb und VIa (MGm) erklärt werden. Diese Hypothese kann zumindest durch die nach kortikaler Ausschaltung weiterhin präsenten, aber in ihren Amplituden abgeschwächten Sinks s3, s4 und s8 gestärkt werden (siehe Abb. 3.36).

(2) Intrinsische Rückkopplungen. Da pyramidale Neurone im AC nicht nur exklusiv von thalamokortikalen Eingängen, sondern auch von vielen verschiedenen ipsi- und kontralateral gelegenen nicht-thalamischen kortikalen Neuronen aktiviert werden (Mitani et al., 1985; Linden und Schreiner, 2003; Thomson und Lamy, 2007; Izhikevich und Edelman, 2008), könnte der Beitrag intrinsischer exzitatorischer kortikaler Aktivität ebenfalls eine Rolle in der Generierung der Sinks spielen. Belege dafür konnten durch die Studie von Kaur und Kollegen (2004) gefunden werden, welche im Gegensatz zur Reduktion der Aktivität in der vorliegenden Studie (siehe Abb. 3.36) eine komplette Suppression der Sinks mit längeren Latenzen nach kortikaler Ausschaltung mit Muscimol feststellen konnten. Eine starke Reduzierung der Auftrittsverlässlichkeit kann für die Sinks s6 und s7 nach kortikaler Ausschaltung beobachtet werden, was vermutlich auf deren vollständigen Generierung durch intrakortikale Aktivität schließen lässt. Die Generierungsursprünge lassen sich sogar noch weiter auf die Neurone innerhalb der jeweiligen kortikalen Kolumne eingrenzen, da deren Synapsen mehrheitlich intrinsisch und weniger thalamisch oder extrakortikal verbunden sind (Peters et al., 1994; Ahmed et al., 1997; Douglas und Martin, 2007; Logothetis, 2008). Die parallel zu den exzitatorisch arbeitenden, inhibitorischen Schaltkreise, welche eine wichtige Rolle in der Regulation kortikaler Operationen einnehmen (Shepherd und

Koch, 1998; Kanwal et al., 1999), könnten ebenfalls an der Generierung der Sinks beteiligt sein, jedoch mit einer im Vergleich zu den exzitatorischen postsynaptischen Potentialen um eine Größenordnung kleineren Beteiligungsstärke (Mitzdorf, 1987; Schroeder et al., 1990; Tenke et al., 1993). Die Sinks s6 und s7, welche nach kortikaler Ausschaltung mit einer sehr geringen Auftrittsverlässlichkeit evoziert werden, könnten hauptsächlich durch intrakortikale Aktivität generiert worden sein (siehe Abb. 3.36).
(3) Rückkopplungen von anderen Kortexarealen. Ferreyra-Moyano und Kollegen (1988) konnten im olfaktorischen Kortex zeigen, dass pyramidale Neurone außerhalb des ACs die Hauptgeneratoren der späten Komponenten sind. Die Autoren einer anderen Studie vermuteten den frontalen Kortex, zentroparietalen Kortex und den Hippocampus als mögliche Generatoren der späten Sinks (Santos Filha und Matas, 2010). Eine Stärkung dieser Hypothese lieferte die Studie von Halgren und Kollegen (1998), welche berichten, dass sensorische Areale eine lange Aktivitätsperiode aufweisen und durch weitverstreute Gehirnareale beeinflusst werden. Die Neurone des Hippocampus, welche mit dem räumlichen und episodischen Gedächtnis und der Navigation in Verbindung gebracht werden (Jacobs et al., 2010), projizieren über den entorhinalen Kortex hauptsächlich zu Neuronen der Schichten I, II, III und V in sensorischen Kortizes (Kosel et al., 1982; Insausti et al., 1997). Der frontale Kortex, welchem eine besondere Bedeutung in der kognitiven Kontrolle zugeschrieben wird (Fuster, 2000; Kanwal et al., 2000; Sakamoto et al., 2015), projiziert ähnlich wie der entorhinale Kortex zu den Schichten II, III und V (Mitchell und Macklis, 2005). Frontaler Kortex und Hippocampus könnten demnach zur Generierung der in den Zielschichten lokalisierten späten Sinks s4, s5 und s8 beigetragen haben, welche nach monohemisphärischer Ausschaltung (siehe Abb. 3.36) präsent blieben. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen zu zerebralen Oberflächenaufnahmen in Ratten und Menschen, welche Hinweise dafür liefern können, dass auditorisch evozierte Potentiale mit langen Latenzen vermutlich durch frontale Assoziationsareale generiert werden (Picton et al., 1974; Iwasa und Potsic, 1982). Die kontralaterale Hemisphäre scheint ebenfalls an der Generierung später Sinks beteiligt zu sein, da nach dihemisphärischer Ausschaltung eine weitere Abschwächung der Sink-Amplituden zu verzeichnen ist (siehe Abb. 3.39). Ein Beweis für die Wichtigkeit der sekundären Sinks in der somatosensorischen Wahrnehmung konnte in einer vorangegangenen Studie erbracht werden, in der die Depolarisationen mit hoher Latenz die sensorische Unterscheidungsleistung von Affen Voraussagen konnten (Kulics und Cauller, 1986).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Sinks s1 und s2 hauptsächlich durch thalamische, aber auch durch kortikale Aktivitäten generiert werden. Die Sinks s6 und s7 werden hingegen weitestgehend durch intrinsische kortikale Aktivität erzeugt und die Sinks s3-s5 und s8 durch eine Gemeinschaftsaktivität verschiedener subkortikaler, kortikaler und/oder extrakortikaler Areale wie beispielsweise der kontralateralen

Hemisphäre und/oder der frontale und entorhinale Kortex, welche unter anderem mit Gedächtnis, Lernen oder kognitiver Kontrolle assoziiert werden.

4.5 Ursachen der durch Reintöne evozierten Veränderungen in laminaren Profilen

Die im Hauptteil I verwendeten Stimuli, deren Frequenz und Sensitivität an die Grenzen der rezeptiven Felder der jeweiligen Neurone angepasst werden, evozieren Unterschiede in den CSD-Profilen. Diese qualitativen Unterschiede, welche durch Frequenzunterschiede induziert werden, könnten auf die intrakortikalen horizontalen Vernetzungen zurückzuführen sein, welche spektrale Informationen (exzitatorische und inhibitorische) von unterschiedlich abgestimmten kolumnären Neuronen, die direkte thalamische Eingänge erhalten, weiterleiten (Kaur et al., 2004; Kaur et al., 2005; Tomioka et al., 2005; Kurt et al., 2008a; Happel et al., 2010; Moeller et al., 2010). Innerhalb des in der vorliegenden Studie verwendeten Frequenzbereichs (CF ± 1 Oktave) werden die spektralen Information jedoch vermutlich auch direkt von thalamokortikalen Neuronen zu den Schichten III/IV projiziert (Kanwal et al., 1999; Kaur et al., 2005; Happel et al., 2010; Guo et al., 2013). Die Sink s8 zeigt eine relativ deutliche Verschiebung des Orts der maximalen Aktivität von Schicht IV hin zu Schicht III in den durch die Stimuli +1oct und CF24+ evozierten Profilen (siehe Abb. 3.3). Dies könnte auf die exzitatorischen horizontalen Eingänge zurückzuführen sein, welche hauptsächlich in den Schichten II und III enden (Dantzker und Callaway, 2000; Thomson und Bannister, 2003). Trotz der relativ hohen Korrelation (siehe Abb. 3.6) in den durch die Stimuli +1oct und -1oct evozierten Aktivitätsprofilen (siehe Abb. 3.5) kann eine teilweise nicht signifikante Reduzierung der maximalen Amplitude und eine erhöhte Onset Latenz und Dauer in der durch den Stimulus +1oct induzierten initialen granulären Sink s1 gefunden werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener Studien (Kaur et al., 2005; Happel et al., 2010; O'Connell et al., 2011). Guo und Kollegen (2013) können vergleichbare frequenzspezifische (CF ± 1 Oktave) Unterschiede nur in der Onset Latenz der Sink s1 vorfinden, welche durch den Stimulus +1oct evoziert wird. Ein relativ klarer Beweis für eine asymmetrische Verarbeitung von spektral gegensätzlichen Stimuli ist durch die relativ zuverlässige Auftrittsverlässlichkeit (68%) der zusätzlichen Sink s9 in den durch +1oct evozierten CSD-Profilen zu finden (siehe Abb. 3.3). Die Ursache dafür könnte in den Neuronen liegen, welche auf die Frequenz der +1oct Stimuli mit einem hohen Prozentsatz [34% (+1oct) versus 4% (-1oct)] (siehe Abb. 3.1D) nicht reagieren. Dieser Unterschied im Prozentsatz kann auf die asymmetrisch geformten rezeptiven Felder der Neurone zurückgeführt werden, welche durch die cochleäre Mechanik bedingt sind (Zwislocki, 1983; Kössl et al., 2003; Vater und Kössl, 2011) und in vielen Spezies auf Ebene des

Kortex präsent sind (Kanwal et al., 1999; Foeller et al., 2001; Polley et al., 2007; Hoffmann et al., 2008).
Die Stimulation mit niedrigpegeligen Stimuli (CF24+) führt unter anderem zu einer relativ geringen Auftrittsverlässlichkeit der Sink s7 (39%), einer teilweise signifikanten Verlängerung der Onset Latenzen und einer Abnahme der Amplituden der Sinks (siehe Abb. 3.5). Vergleichbares kann für die initialen Sinks in einer vorherigen Studie gefunden werden (Lakatos et al., 2007). Die pegelbedingten Unterschiede könnten mit der zeitlichen Integration der Stimuli in der auditorischen Peripherie in Verbindung stehen (Heil und Neubauer, 2001; 2003; Heil et al., 2008).
In vorangegangenen Studien führte eine zunehmende Stimuluslänge in den durch Reintöne (Alain et al., 1997; Ostroff et al., 2003), Rauschpulse (Onishi und Davis, 1968; Joutsiniemi et al., 1989) oder Klicks (Forss et al., 1993) evozierten Potentialen zu einer Abnahme der Amplituden in der Negativität N1 und der Positivität P2 von LFPs. Dies kann in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden (siehe Abb. 3.10), dafür jedoch eine signifikante Amplitudenabnahme im Bereich der N3 in LFP-Profilen beziehungsweise im Bereich der s8 in CSD-Profilen, welche durch den langen Reintonstimulus evoziert werden (siehe Abb. 3.12). Die Reduktion der Amplituden könnte auf eine neuronal induzierte zeitliche Suppression langer Stimuli zurückzuführen sein (He et al., 1997).
Die maximale Amplitudenstärke, Onset Latenz und vertikale Ausdehnung der Sink s5 in Schicht V hat sich weder durch die Änderung der Frequenz (CF ± 1 Oktave), des Lautstärkepegels (MT + ≤ 24 dB) oder der Dauer des Reintonstimulus (25 versus 125 ms) verändert. Die Schicht V, welche Eingänge von unterschiedlichen kortikalen Arealen integriert und Feedback-Projektionen zum Thalamus sendet (siehe Abb. 1.4), besitzt eine hohe Konzentration an D1-Rezeptoren (Schicknick et al., 2008; Scheich et al., 2011). Diese Rezeptoren werden mit einer Modulation der Erinnerungsbildung in Verbindung gebracht, wodurch die Sink s5 das Ergebnis einer generellen modulatorischen Aktivität darstellen könnte.

4.6 Spektrotemporale Kommunikationsruf-Parameter als Ursachen von Profil-Unterschieden

Die Zusammenhänge zwischen spektrotemporalen Eigenschaften der Kommunikationsrufe und charakteristischen neuronalen Aktivitätsmustern sind noch nicht ganz geklärt. Die Studie von Medvedev und Kanwal (2004) kann eine Korrelation zwischen den Kommunikationsrufen und der Dauer der LFP-Negativitäten zeigen, obwohl die Dauer innerhalb von Rufgruppen gleicher Länge signifikant variiert. Die kurzen Stimuli (#1 CF25 und #6 uFM) in der vorliegenden Studie können jedoch weder vergleichbare Profile noch vergleichbare Sink-Parameter evozieren, die sich signifikant

von denjenigen unterscheiden, welche durch längere Stimuli evoziert werden (siehe Abb. 3.10 und Abb. 3.13). Die spektralen Informationen scheinen eine geringe Bedeutung für die Klassifizierung von Rufen zu haben, da diese trotz Störgeräusche auf Basis der MUAs noch möglich ist (Ter-Mikaelian et al., 2013). Als wichtiger informationstragender Parameter für die Unterscheidung von Rufen kann die harmonische Struktur betrachtet werden, welche bei der Wahrnehmung von geringen Frequenzunterschieden helfen kann (Medvedev et al., 2002). Fishman und Kollegen (2013) zeigen sogar, dass einzelne Harmonische von Neuronenpopulationen im AI aufgelöst werden können. Medvedev und Kanwal (2004) stellten die Hypothese auf, dass die Komplexität von Kommunikationsrufen, charakterisiert durch Änderungen in der akustischen Struktur (dominante Frequenz, Frequenz der untersten Harmonische und Anzahl der Harmonischen), für die Ausbildung unterschiedlicher LFP-Wellenformen ausschlaggebend sei. Im Einklang mit dieser Hypothese stehen die relativ geringen Unterschiede, welche nach zeitlicher Reversion der Stimulus-Abspielrichtung, bei der die harmonische Komplexität konserviert bleibt, vorgefunden werden (siehe Abb. 3.19 und Abb. 3.20). Das Auftreten geringer Unterschiede weist jedoch auch darauf hin, dass weitere Stimuluseigenschaften für eine differenzierte Perzeption wichtig sind. Die Steigung der Frequenzmodulation, die Bandweite, die Amplitude, die abrupte, spektrale und temporale Änderung und die Richtung der Frequenzmodulation wurden als wichtige Faktoren für neuronale Aktivitätsmuster beschrieben (Erulkar et al., 1968; Greenberg, 1995). Die Unterschiede in der Latenz der abrupten, spektralen Änderung und die Richtung der Frequenzmodulation, welche zwischen den Stimuli in normaler und zeitlich invertierter Abspielrichtung bestehen (#3 uRFM, #4 dFM und #9 aFMFD), sind vermutlich an der Generierung der signifikanten Unterschiede zwischen den LFP- und CSD-Profilen beteiligt (siehe Abb. 3.20). Die Verringerung der Amplitude hat vermutlich aufgrund der zeitlichen Integration der Stimuli in der auditorischen Peripherie (Heil und Neubauer, 2001; 2003; Heil et al., 2008) Auswirkungen auf die Aktivitätsstärke, nicht jedoch auf die Profilstruktur, welche weitestgehend gleich bleibt (siehe Abb. 3.17 und Abb. 3.18).

Medvedev und Kanwal (2004) gehen davon aus, dass eine der Dimensionen in der MDS-Analyse von LFP-Wellenformen mit der harmonischen Komplexität korreliert, während die andere mit der dominanten Frequenz beziehungsweise der Frequenz der untersten Harmonischen korreliert. Die Ergebnisse der MDS-Analyse der vorliegenden Studie sind im Einklang mit dieser Hypothese, da die (MUA-), LFP- und CSD-Profile, welche durch hochfrequente, wenig harmonisch komplexe Stimuli (#3, #6 und #8) beziehungsweise durch tieffrequente, harmonisch komplexe Stimuli (#4, #5 und #7) evoziert werden, in entgegengesetzten Ecken des MDS-Raums lokalisiert sind (siehe Abb. 3.14). Die MDS von Oszillogrammen und Spektrogrammen der Stimuli lässt jedoch fast keine Schlüsse auf die MDS-Konfiguration der evozierten laminaren Profile

zu (siehe Abb. 3.22). Allein die relativ große Separierung in der MDS-Konfiguration von Oszillogrammen und Spektrogrammen der Stimuli #7 und #9 ist mit derjenigen in LFP- und CSD-Aktivitätsprofilen vergleichbar.

4.7 Stimulus-Spezifizität neuronaler Wellenformen und Profile kortikaler Kolumnen

Auf Basis von einzelschichtigen MUA-, LFP- und CSD-Wellenformen sind unterschiedliche Kommunikationsrufe unterscheidbar. Einzelne Wellenformen können jedoch nicht alle sub- und intrakortikalen Prozesse abbilden, welche durch komplexe Stimuli evoziert werden. Auf Basis der laminaren Profile, welche eine um 1,8-2,6-fach höhere Segregationsleistung im Vergleich zu den einzelschichtigen Wellenformen aufweisen, ist dies jedoch möglich (siehe Abb. 3.14). Die höchste Segregationsleistung und daher höchste Stimulus-Spezifizität kann in den LFP-Profilen gefunden werden, eine etwas geringere in den CSD-Profilen und die geringste in den MUA-Profilen. Medvedev und Kanwal (2004) konnten in ihren Experimenten eine ähnliche Segregationsleistung bezüglich MUAs und LFPs beobachten und leiteten daraus ab, dass MUAs eher auf vorhandene Ähnlichkeiten in Rufen und LFPs eher auf deren Unterschiede sensitiviert sind. Die Verringerung des Lautstärkepegels der Stimuli führt in allen drei Signaltypen (MUA, LFP und CSD) zu einer Abnahme der Segregationsleistung (siehe Abb. 3.21). Die zeitliche Integration der Stimuli bei niedrigen Schalldruckpegeln in der Peripherie (Heil und Neubauer, 2001; 2003; Heil et al., 2008) ist vermutlich für den Verlust an stimulusspezifischen Informationen in den Profilen verantwortlich. Der Verlust der verhaltensrelevanten Bedeutung, welcher durch zeitliche Reversion der Abspielrichtung induziert wird, führt zu einer leichten Abnahme in der Segregationsleistung (siehe Abb. 3.21). Diese Abnahme könnte mit der Verringerung der Aktivitätsstärke zusammenhängen, welche in vorangegangenen Studien im IC und AC auf den Verlust der Verhaltensrelevanz zurückgeführt wurde (Wang und Kadia, 2001; Suta et al., 2003).

Im Gegensatz zur relativ schlechten Ruf-Spezifizität von MUAs in der vorliegenden Studie, können in nicht anästhesierten Affen strukturell komplexe Vokal-Konsonanten signifikant unterschiedliche zeitliche Aktionspotentialmuster in kortikalen Neuronen hervorrufen (Steinschneider et al., 1982; Steinschneider et al., 1994). Gehr und Kollegen (2000) zeigen im AC im Einklang mit der vorliegenden Studie die Ineffizienz, jedoch nicht die Unmöglichkeit einer auf der Aktionspotentialrate basierenden Segregation zwischen Vokalisationen. Ob die relativ geringe Segregationsleistung der MUAs einer einzelnen Kolumne schon ausreicht, um eine ordentliche Kategorisierung der wahrgenommenen Töne zu gewährleisten, bleibt jedoch fraglich. Zudem könnte die

Segregationsleistung im wachen Zustand ansteigen, da das Versuchstier beispielsweise versuchen könnte aktiv zwischen Rufen zu differenzieren.
Die Stimulus-Spezifizität ist, basierend auf den Ergebnissen der MDS, für die LFP-Profile am höchsten, obwohl sich durch die räumliche Konduktion die neuronalen Antworten der einzelnen kortikalen Schichten ähneln (Kocsis et al., 1999; Maier et al., 2010). Dies wird auch durch die Höhe der Entropie auf Ebene der Einzelwellenformen und Profile deutlich (siehe Abb. 3.15). Die Entropie kann jedoch keine Auskünfte über die Informationsdichte und Komplexität eines Signals geben wie beispielsweise die Kolmogorow-Komplexität (siehe Abb. 3.15). Diese ist für die komplexen CSD-Profile, welche Informationen über die afferenten Eingänge und intrinsischen synaptischen Prozesse abbilden und zu laminaren Unterschieden führen, am höchsten (Wallace und Palmer, 2008; Kajikawa und Schroeder, 2011). CSD-Profile sind daher für die Untersuchung differenzierter kortikaler Aktivität am besten geeignet. Jedoch sollte man beachten, dass LFPs und CSDs durch fortlaufende synaptische Potentiale, durch Aktivitäten von extrakortikalen Arealen und durch langsame Komponenten der APs, die nach dem Filtern bestehen bleiben können, beeinflusst werden.

4.8 Kommunikationsruf-Kodierung auf Basis von Neuronen-Populationen

Mehrere Studien fanden Belege dafür, dass die synchronisierte Aktivität von Neuronenpopulationen im AC die spektrotemporalen Muster unterschiedlicher Kommunikationsrufe repräsentieren (Wang et al., 1995; Kanwal und Rauschecker, 2007; Ter-Mikaelian et al., 2013) und dass sich diese für die Kodierung der Tonhöhe hervorragend eignen würden (Eggermont, 1994; Fishman et al., 2013). Studien an lokalen Zellverbänden innerhalb einzelner kortikaler Kolumnen könnten möglicherweise nicht ausreichen, um die kodierende, synchronisierte Populationsaktivität abzubilden, da diese zu ähnlichen Aktivitäten entlang der kortikalen Schichten führen könnten. Letzteres stützt sich auf Beobachtungen, dass alle miteinander vernetzten Neurone, die eine kortikale Kolumne bilden, ähnliche Sensitivitäten und Frequenzen aufweisen (Suga, 1965; Sugimoto et al., 1997; Foeller et al., 2001). Die im Vergleich zu den LFPs und CSDs geringere Ruf-Spezifizität in den MUAs könnte mit deren lokaleren Aktivitätsursprüngen in Verbindung stehen, wodurch APs einer nur begrenzten Anzahl an Neuronenpopulation abgeleitet werden können. Die LFPs hingegen repräsentieren schon die addierte Aktivität eines umfangreichen kortikalen Areals, welche die synaptische Aktivität zahlreicher Neuronengruppen beinhaltet (Norena und Eggermont, 2002; Kajikawa und Schroeder, 2011) und darüber hinaus auch die Aktionspotentialaktivität reflektiert (Hechavarria et al., 2016). Die nach kortikaler Ausschaltung verbliebene Aktivität in den CSD-Profilen (siehe Abb. 3.36),

welche darauf schließen lässt, dass weitere exzitatorische und/oder inhibitorische Untergruppen von Neuronen in kortikalen oder extra-kortikalen Arealen an der differenzierten Verarbeitung von Kommunikationsrufen beteiligt sind, stärkt die Hypothese einer Neuronenpopulation basierten Kodierung von komplexen Stimuli (Wang et al., 1995; Kanwal und Rauschecker, 2007; Ter-Mikaelian et al., 2013).

4.9 Hemisphärenspezifische Aktivitätsunterschiede

Auf Basis neuromagnetischer und elektroenzephalographischer Studien konnte gezeigt werden, dass diverse Stimuli kürzere Onset Latenzen (Roberts et al., 2000; Gabriel et al., 2004; Howard und Poeppel, 2009) und höhere Amplituden (Ross et al., 2005; Hine und Debener, 2007; Howard und Poeppel, 2009) in der M100/N100 Komponente in der RH von Menschen evozieren. Die Sink s5 in der vorliegenden Studie, welche zeitlich mit der M100 Komponente übereinstimmt, zeigt ebenfalls eine stark signifikant kürzere Onset Latenz und eine teilweise signifikante Amplitudenerhöhung in der RH (siehe Abb. 3.31, 3.34 und Abb. 8 im Anhang). Die M100 Komponente, welche im posterioren AC generiert wird, kann mit der bewussten Aufmerksamkeit (Jaaskelainen et al., 2004) und der Verarbeitung der Schallquellen-Lokalisation in Verbindung gebracht werden (Ahveninen et al., 2006). Die Stimulus gesteuerte Ausrichtung der Aufmerksamkeit (Corbetta und Shulman, 2002) und die räumliche Verarbeitung (Zatorre und Penhune, 2001; Zatorre et al., 2002; Hausmann et al., 2005) könnten daher durch Verzerrung der Ergebnisse zu einer rechtsseitigen Lateralisation der Latenz und Amplitude führen. Die Unterbindung dieser möglichen Verzerrung der Ergebnisse durch die Narkose in der vorliegenden Studie, weist jedoch darauf hin, dass die vorgefundenen hemisphärenspezifischen Unterschiede auf fest verschalteten Verarbeitungsprozessen oder anatomischen Asymmetrien beruhen.

Für die P200 Komponente in der elektroenzephalographischen Studie von Hine und Debener (2007) können, im Gegensatz zu zeitlich analogen CSD-Aktivitäten in der vorliegenden Studie (siehe Abb. 3.34), keine robusten Hemisphären-Unterschiede gefunden werden. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Ergebnisse könnte in der Generierung und Auflösung der elektroenzephalographischen Komponente zu finden sein, welche ein schichtunspezifisches Summenpotential aus vielen in primären und sekundären Kortizes lokalisierten, separaten Quellen darstellt (Yvert et al., 2005). Studien können zeigen, dass intrakortikal evozierte Potentiale bezüglich der Frequenz in der RH schärfer abgestimmt sind als in der LH (Liegeois-Chauvel et al., 2001). Eine etwas schärfere Frequenzabstimmung (QdB10, aber nicht maxBW) kann in Neuronen der RH vorgefunden werden (siehe Abb. 3.23B, C). In der RH des AIs von Fledermäusen können Neurone gefunden werden, welche mit signifikant stärkeren Aktionspotentialraten auf weniger komplexe Töne (Echoortungsrufe) reagieren als

diejenigen in der LH (Kanwal, 2012). Dies kann auf teilweise signifikantem Niveau auch in der vorliegenden Studie auf Ebene aller in der vorliegenden Studie untersuchten Signaltypen (MUA, LFP und CSD) durch Stimulation mit weniger komplex aufgebauten Reintönen (#1 und #2) und den Hinterbein Trommelgeräuschen (#7 und abgeschwächt auch in #9) vorgefunden werden (siehe Abb. 3.26, Abb. 3.29 und Abb. 3.34). Eine höhere Diversität von Kommunikationsruf evozierten Aktivitätsmustern, wie es in der LH des AIs von Fledermäusen präsent ist (Kanwal, 2012), kann weder in den MUA- noch in den LFP- oder CSD-Profilen vorgefunden werden (siehe Abb. 3.24, Abb. 3.27, Abb. 3.31 und Abb. 9 im Anhang). Ein möglicher Grund für die Diskrepanz der vorliegenden Studie und der Studie von Kanwal (2012) könnte an der Untersuchungsmethode liegen (einzelne versus multiple Schichten). Die arteigenen Kommunikationsrufe induzieren in der RH teilweise signifikant längere a1 (MUA) Dauer und kürzere a2 (MUA) und N3 (LFP) Onset Latenzen (siehe Abb. 3.26 und Abb. 3.29). Parameter der CSD-Profile weisen zwar ebenfalls signifikante Unterschiede auf, diese sind jedoch unabhängig vom Stimulus-Typ (Reinton versus Kommunikationsruf) präsent (siehe Abb. 3.34).

4.10 Spektrale versus temporale Auflösungsspezialisierung als Ergebnis der Hemisphärenasymmetrie

Neuromagnetische Studien konnten die Hypothese einer lateralisierten (spektral versus temporal) Repräsentation von komplexen Rufen stützen (Schwartz und Tallal, 1980; Zatorre et al., 1992b). Es wird angenommen, dass die Unterschiede beider Hemisphären auf Einschränkungen eines Fourier transformationsartigen Kompromisses, bekannt als akustisches Unsicherheitsprinzip (Zatorre et al., 2002), zur Optimierung spektraler versus temporaler Auflösung zurückzuführen sind (Zatorre und Belin, 2001). Anders betrachtet ist es architektonisch und informations- und energietechnisch ineffizient beide Spezialisierungen (spektral versus temporal) in Form von Verarbeitungsstrukturen in beiden Hemisphären zu implementieren (Kanwal, 2012). In Folge dessen ist jede der Hemisphären in der Verarbeitung verhaltensrelevanter Rufe und akustischer Klassen von Tönen eingeschränkt. Belin und Kollegen (1998) vermuteten den Grund für diese Verarbeitungsunterschiede in einem kürzeren Integrationsfenster (25-50 ms) in der LH beziehungsweise einem längerem in der RH, wodurch in der LH eine hohe zeitliche Auflösung für feine akustische Strukturen (Sprachverarbeitung) bei gleichzeitiger Verschlechterung der spektralen Auflösung begünstigt würde. Diese Hypothese kann durch neuromagnetische Experimente (Boemio et al., 2005) und durch Experimente zu evozierten Potentialen (Abrams et al., 2008) gestärkt werden. In der vorliegenden Studie kann eine tendenziell komplexere Struktur auf teilweise signifikantem Niveau in den CSD-Profilen der LH gefunden werden, welche durch vokal erzeugte Stimuli,

charakterisiert mit schnellen spektralen Veränderungen (#3-#6, #8 und #9) aber auch durch die Reintöne #1 und #2, evoziert werden (siehe Abb. 3.33). Demnach könnte ein Zusammenhang zwischen kürzeren Integrationsfenstern und erhöhtem Informationsgehalt in der LH bestehen.
Eine mögliche Erklärung für kürzere Integrationsfenster in der LH könnten die Zelldichte und Myelinisierungsrate liefern (Penhune et al., 1996; Anderson et al., 1999; Zatorre und Belin, 2001; Sigalovsky et al., 2006), welche in der LH höher als in der RH sind und dadurch eine schnellere Weiterleitungsgeschwindigkeit von sich schnell ändernden akustischen Eingängen erlauben (Klingberg et al., 2000). Die höhere Auftrittsverlässlichkeit des Sink s6 in der LH könnte mit der erhöhten Zelldichte und der damit potentiell erhöhten Aktivitätswahrscheinlichkeit zusammenhängen. Die Onset Latenzen der späten Aktivitätskomponenten [sekundäre Sink s5 (CSD), Negativität N3 (LFP) und a2 Aktivität (MUA)], welche in der LH teilweise signifikant langsamer sind und der intrakortikalen Weiterleitungsgeschwindigkeit unterliegen (siehe Abb. 3.26, Abb. 3.29 und Abb. 3.34), zeigen, dass erhöhte Myelinisierungsrate nicht unbedingt mit einer intrinsischer Latenzverkürzung einhergehen muss.

4.11 Anatomische Unterschiede als Ursachen funktioneller Asymmetrien

Regionen des primären, sekundären und frontalen Kortex, wie beispielsweise das *Planum temporale*, der Heschl'sche Gyrus, das Wernicke-Areal und das Broca-Zentrum sowie die Nervenfasern zwischen dem Wernicke-Areal und dem Broca-Zentrum (*Fasciculus arcuatus*) sind in der LH vergrößert und besitzen in einigen Arealen einen 30-35% höheren Anteil an grauer Gehirnsubstanz (Steinmetz et al., 1989; Amunts et al., 1999; Good et al., 2001; Chance et al., 2006; Glasser und Rilling, 2008). Obwohl dieses auf eine linksseitige Dominanz für die menschliche Sprachverarbeitung hindeuten würde (Nicholls, 1996; Josse et al., 2009), zeigen auch nichtmenschliche Primaten teilweise die gleichen strukturellen Asymmetrien (Gannon et al., 1998; Hopkins et al., 1998), was auf eine nicht eindeutige Verbindung zwischen strukturellen Unterschieden und Sprachverarbeitung hindeutet. Auch im AC der LH von Mäusen konnte Ehret (1987) eine Vergrößerung feststellen. Eine Unterbrechung des *Corpus callosum*, die Kommissur beider Gehirnhälften, kann zu einer nichtdominanten Ausschaltung eines Ohres führen (Sugishita et al., 1995). Das lässt darauf schließen, dass auch diese Kommissur in der Ausbildung der Hemisphärenasymmetrie beteiligt sein könnte. Fink und Kollegen (2009) konnten zudem in primären und sekundären auditorischen Kortizes (Heschl'scher Gyrus und im *Gyrus temporalis superior*) und im *Rolandic operculum* von Menschen signifikant höhere Bindungen des 5-HT1A-Rezeptors in der LH finden. Der 5-HT1A-Rezeptor ist der primäre inhibitorische Rezeptor des

serotonergen Systems. Das diese asymmetrische Verteilung der Rezeptorbindungen auch in der Wüstenrennmaus präsent sein könnte, äußert sich möglicherweise durch die systematischen, unspezifischen Unterschiede in der Onset Latenz der Sinks s5 oder der Dauer der s4 (siehe Abb. 3.34). Galuske und Kollegen (2000) konnten eine weitere anatomische Asymmetrie in der Ausdehnung der intrinsischen Verbindungen in der LH finden und Hutsler und Gazzaniga (1996) konnten von größeren pyramidalen Zellen in der Schicht IV der menschlichen LH berichten. Dies könnte eine Erklärung für die signifikant größere Ausdehnung der Sinks s1 und s8 in den Schichten III und IV darstellen (siehe Abb. 3.34).
Obwohl es Anzeichen dafür gibt, dass eine Lateralisation in der akustischen Verarbeitung auch schon in der Peripherie existiert [bessere Sensitivität des rechten Ohres (McFadden und Mishra, 1993), mehr spontane otoakustische Emissionen und größere otoakustische Emissionen (Khalfa et al., 1997)], können durch Ausschaltung der kortikalen Aktivität keine eindeutigen Veränderungen weder in den subkortikal evozierten Sinks s1 und s2 noch in den übrigen Sinks gefunden werden (siehe Abb. 3.38). Dies könnte ein Beweis dafür darstellen, dass die asymmetrische Funktion der Peripherie durch das medial olivocochleäre efferente System, welches die Elektromotilität der äußeren Haarzellen beeinflusst, induziert wird (Lazard et al., 2012). Eine asymmetrische Verarbeitung, welche nicht auf efferente Aktivitäten beruht, ist vermutlich auf Basis der vorliegenden Daten erst auf Ebene des Kortex präsent (Devlin et al., 2003).

4.12 Zusammenfassung und Ausblick

Reintöne und Kommunikationsrufe evozieren charakteristische Aktivitätsmuster im AC von Wüstenrennmäusen. Die spektrotemporalen Unterschiede zwischen den Stimuli führen zu signifikanten Veränderungen in den neuronalen Aktivitätsprofilen, die durch die in der vorliegenden Studie verwendeten CSD-Methode laminar und temporal exakt quantifiziert werden können. Welche spezifischen Stimulus-Parameter diese differenzierte Verarbeitung induzieren, kann nicht geklärt werden. Das zeitliche Muster der Stimuli scheint jedoch nach Ergebnissen dieser Studie (zeitliche Inversion der Stimuli) weniger ausschlaggebend zu sein, als die harmonische beziehungsweise spektrale Struktur. Künstlich veränderte Stimuli durch beispielsweise Vocoder mit phasenlinearem FFT-Filter oder Frequenzfilter zur Verminderung der harmonischen Komplexität könnten nach der vergleichenden Untersuchung der evozierten Verarbeitungsmuster weitere Erkenntnisse liefern. Eine differenzierte Verarbeitung von Kommunikationsrufen entsteht vermutlich auch durch ein Zusammenspiel der Aktivitäten verschiedener Neuronen-Populationen im ipsi- und kontralateralen Kortex. Dies könnte in zukünftigen Studien durch Quantifizierung der Unterschiede von parallel

aufgenommenen Gehirnaktivitäten in den von Muscimol betroffenen und nicht betroffenen Arealen untersucht werden. Systematische, hemisphärenspezifische Unterschiede können im Gegensatz zu vorangegangenen neuromagnetischen und elektroenzephalographischen Studien eindeutig den Sinks s1, s4, s5 und s6 in den Schichten III/IV, II, V und VIa zugeordnet werden. Dies lässt darauf schließen, dass viele Areale wie beispielsweise der frontale Kortex, der entorhinale Kortex, der ipsilaterale und kontralaterale Kortex und der Thalamus aufgrund der kortikalen Verschaltung an der neuronal induzierten Hemisphärenasymmetrie beteiligt sind. Weniger komplex aufgebaute Reintöne und Hinterbein Trommelgeräusche rufen im Vergleich zur LH höhere Aktivitätsstärken in der RH hervor. Vokal erzeugte Kommunikationsrufe und Reintöne zeigen eine komplexere Profilstruktur in der LH von Wüstenrennmäusen, jedoch keine Kommunikationsruf spezifischen Unterschiede in bestimmten Parametern. Letzteres könnte bedeuten, dass die spektrotemporalen Strukturen des überschaubaren Kommunikationsruf-Repertoires von Wüstenrennmäusen nicht komplex genug aufgebaut sind, um spezifische Aktivitätsänderungen in der LH auszulösen. Zukünftige Studien, welche die Verarbeitungsmuster von komplexen menschlichen Sprachstimuli im Modellgehirn der Wüstenrennmäuse untersuchen, könnten mehr Klarheit über die neuronalen Mechanismen der möglicherweise fundamentalen Hemisphärenasymmetrie von Säugetiergehirnen schaffen.

5. Literaturverzeichnis

Abrams, D.A., Nicol, T., Zecker, S., und Kraus, N. (2008). Right-hemisphere auditory cortex is dominant for coding syllable patterns in speech. *J Neurosci* 28, 3958-3965. doi: 28/15/3958 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.0187-08.2008.

Ahmed, B., Anderson, J.C., Martin, K.A., und Nelson, J.C. (1997). Map of the synapses onto layer 4 basket cells of the primary visual cortex of the cat. *J Comp Neurol* 380, 230-242. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19970407)380:2<230::AID-CNE6>3.0.CO;2-4 [pii].

Ahveninen, J., Jaaskelainen, I.P., Raij, T., Bonmassar, G., Devore, S., Hamalainen, M., Levanen, S., Lin, F.H., Sams, M., Shinn-Cunningham, B.G., Witzel, T., und Belliveau, J.W. (2006). Task-modulated "what" and "where" pathways in human auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 14608-14613. doi: 0510480103 [pii] 10.1073/pnas.0510480103.

Alain, C., Woods, D.L., und Covarrubias, D. (1997). Activation of duration-sensitive auditory cortical fields in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104, 531-539.

Amunts, K., Schleicher, A., Burgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H.B., und Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol* 412, 319-341. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7 [pii].

Anderson, B., Southern, B.D., und Powers, R.E. (1999). Anatomic asymmetries of the posterior superior temporal lobes: a postmortem study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 12, 247-254.

Antkowiak, B. (1999). Different actions of general anesthetics on the firing patterns of neocortical neurons mediated by the GABA(A) receptor. *Anesthesiology* 91, 500-511.

Armstrong-James, M., und George, M.J. (1988). Influence of anesthesia on spontaneous activity and receptive field size of single units in rat Sm1 neocortex. *Exp Neurol* 99, 369-387. doi: 0014-4886(88)90155-0 [pii].

Atencio, C.A., und Schreiner, C.E. (2010). Columnar connectivity and laminar processing in cat primary auditory cortex. *PLoS One* 5, e9521. doi: 10.1371/journal.pone.0009521.

Barth, D.S., und Di, S. (1990). Three-dimensional analysis of auditory-evoked potentials in rat neocortex. *J Neurophysiol* 64, 1527-1536.

Belin, P., Zilbovicius, M., Crozier, S., Thivard, L., Fontaine, A., Masure, M.C., und Samson, Y. (1998). Lateralization of speech and auditory temporal processing. *J Cogn Neurosci* 10, 536-540.

Bickford-Wimer, P.C., Nagamoto, H., Johnson, R., Adler, L.E., Egan, M., Rose, G.M., und Freedman, R. (1990). Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat. *Biol Psychiatry* 27, 183-192. doi: 0006-3223(90)90648-L [pii].

Bieser, A. (1998). Processing of twitter-call fundamental frequencies in insula and auditory cortex of squirrel monkeys. *Exp Brain Res* 122, 139-148.

Blackburn, C.C., und Sachs, M.B. (1990). The representations of the steady-state vowel sound /e/ in the discharge patterns of cat anteroventral cochlear nucleus neurons. *J Neurophysiol* 63, 1191-1212.

Bobbin, R.P., May, J.G., und Lemoine, R.L. (1979). Effects of pentobaribtal and ketamine on brain stem auditory potentials. Latency and amplitude intensity functions after intraperitoneal administration. *Arch Otolaryngol* 105, 467-470.

Boemio, A., Fromm, S., Braun, A., und Poeppel, D. (2005). Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nat Neurosci* 8, 389-395. doi: nn1409 [pii] 10.1038/nn1409.

Brudzynski, S.M. (2010). Handbook of mammalian vocalization. London, Elsevier.

Brunso-Bechtold, J.K., Thompson, G.C., und Masterton, R.B. (1981). HRP study of the organization of auditory afferents ascending to central nucleus of inferior colliculus in cat. *J Comp Neurol* 197, 705-722. doi: 10.1002/cne.901970410.

Bryden, M.P., Munhall, K., und Allard, F. (1983). Attentional biases and the right-ear effect in dichotic listening. *Brain Lang* 18, 236-248.

Budinger, E., Heil, P., und Scheich, H. (2000a). Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). III. Anatomical subdivisions and corticocortical connections. *Eur J Neurosci* 12, 2425-2451. doi: ejn142 [pii].

Budinger, E., Heil, P., und Scheich, H. (2000b). Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). IV. Connections with anatomically characterized subcortical structures. *Eur J Neurosci* 12, 2452-2474. doi: ejn143 [pii].

Buser, P., und Horvath, F.E. (1972). Thalamo-caudate-cortical relationships in synchronized activity. II. Further differentiation between spindle systems by cooling and lesions in the mesencephalon. *Brain Res* 39, 43-60. doi: 0006-8993(72)90784-6 [pii].

Casseday, J.H., Fremouw, T., und Covey, E. (2002). The Inferior Colliculus: A Hub for the Central Auditory System. New York, Springer New York.

Chance, S.A., Casanova, M.F., Switala, A.E., und Crow, T.J. (2006). Minicolumnar structure in Heschl's gyrus and planum temporale: Asymmetries in relation to sex and callosal fiber number. *Neuroscience* 143, 1041-1050. doi: S0306-4522(06)01165-1 [pii] 10.1016/j.neuroscience.2006.08.057.

Chiu, C., und Moss, C.F. (2007). The role of the external ear in vertical sound localization in the free flying bat, eptesicus fuscus. *J Acoust Soc Am* 121, 2227-2235.

Church, M.W., und Gritzke, R. (1987). Effects of ketamine anesthesia on the rat brain-stem auditory evoked potential as a function of dose and stimulus intensity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67, 570-583.

Cohen, M.S., und Britt, R.H. (1982). Effects of sodium pentobarbital, ketamine, halothane, and chloralose on brainstem auditory evoked responses. *Anesth Analg* 61, 338-343.

Cohen, Y.E., Theunissen, F., Russ, B.E., und Gill, P. (2007). Acoustic features of rhesus vocalizations and their representation in the ventrolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 97, 1470-1484. doi: 00769.2006 [pii] 10.1152/jn.00769.2006.

Corbetta, M., und Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3, 201-215. doi: 10.1038/nrn755 nrn755 [pii].

Covey, E. (2005). Neurobiological specializations in echolocating bats. *Anatomical Record Part a-Discoveries in Molecular Cellular and Evolutionary Biology* 287A, 1103-1116. doi: Doi 10.1002/Ar.A.20254.

Creutzfeldt, O., Hellweg, F.C., und Schreiner, C. (1980). Thalamocortical transformation of responses to complex auditory stimuli. *Exp Brain Res* 39, 87-104.

Dafny, N., und Rigor, B.M. (1978). Dose effects of ketamine on photic and acoustic field potentials. *Neuropharmacology* 17, 851-862.

Dantzker, J.L., und Callaway, E.M. (2000). Laminar sources of synaptic input to cortical inhibitory interneurons and pyramidal neurons. *Nat Neurosci* 3, 701-707. doi: 10.1038/76656.

Devlin, J.T., Raley, J., Tunbridge, E., Lanary, K., Floyer-Lea, A., Narain, C., Cohen, I., Behrens, T., Jezzard, P., Matthews, P.M., und Moore, D.R. (2003). Functional asymmetry for auditory processing in human primary auditory cortex. *J Neurosci* 23, 11516-11522. doi: 23/37/11516 [pii].

Di Lorenzo, P.M. (1989). Across unit patterns in the neural response to taste: vector space analysis. *J Neurophysiol* 62, 823-833.

Di, S., Baumgartner, C., und Barth, D.S. (1990). Laminar analysis of extracellular field potentials in rat vibrissa/barrel cortex. *J Neurophysiol* 63, 832-840.

Douglas, R.J., und Martin, K.A. (2007). Recurrent neuronal circuits in the neocortex. *Curr Biol* 17, R496-500. doi: S0960-9822(07)01265-1 [pii] 10.1016/j.cub.2007.04.024.

Edeline, J.M., Hars, B., Hennevin, E., und Cotillon, N. (2002). Muscimol diffusion after intracerebral microinjections: a reevaluation based on electrophysiological and autoradiographic quantifications. *Neurobiol Learn Mem* 78, 100-124. doi: 10.1006/nlme.2001.4035 S1074742701940353 [pii].

Eggermont, J.J. (1994). Neural interaction in cat primary auditory cortex II. Effects of sound stimulation. *J Neurophysiol* 71, 246-270.

Eggermont, J.J. (2001). Between sound and perception: reviewing the search for a neural code. *Hear Res* 157, 1-42. doi: S0378595501002593 [pii].

Ehret, G. (1987). Left hemisphere advantage in the mouse brain for recognizing ultrasonic communication calls. *Nature* 325, 249-251. doi: 10.1038/325249a0.

Ehret, G. (1997). The auditory cortex. *J Comp Physiol A* 181, 547-557.

Ehret, G., und Riecke, S. (2002). Mice and humans perceive multiharmonic communication sounds in the same way. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 479-482. doi: 10.1073/pnas.012361999, 012361999 [pii].

Erulkar, S.D., Nelson, P.G., und Bryan, J.S. (1968). Experimental and theoretical approaches to neural processing in the central auditory pathway. *Contrib Sens Physiol* 3, 149-189.

Evers, S., Dannert, J., Rodding, D., Rotter, G., und Ringelstein, E.B. (1999). The cerebral haemodynamics of music perception. A transcranial Doppler sonography study. *Brain* 122 (Pt 1), 75-85.

Ferreyra-Moyano, H., Cinelli, A.R., Molina, J.C., und Barragan, E. (1988). Current generators and properties of late components evoked in rat olfactory cortex. *Brain Res Bull* 20, 433-446. doi: 0361-9230(88)90133-5 [pii].

Fink, M., Wadsak, W., Savli, M., Stein, P., Moser, U., Hahn, A., Mien, L.K., Kletter, K., Mitterhauser, M., Kasper, S., und Lanzenberger, R. (2009). Lateralization of the serotonin-1A receptor distribution in language areas revealed by PET. *Neuroimage* 45, 598-605. doi: S1053-8119(08)01225-1 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2008.11.033.

Fishman, Y.I., Micheyl, C., und Steinschneider, M. (2013). Neural representation of harmonic complex tones in primary auditory cortex of the awake monkey. *J Neurosci* 33, 10312-10323. doi: 33/25/10312 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.0020-13.2013.

Fitch, R.H., Brown, C.P., O'connor, K., und Tallal, P. (1993). Functional lateralization for auditory temporal processing in male and female rats. *Behav Neurosci* 107, 844-850.

Fitzpatrick, D. (1988). Anatomy of the mustached bat's auditory cortex. *Dissertation. University of North Carolina.*

Fitzpatrick, D.C., und Henson, O.W., Jr. (1994). Cell types in the mustached bat auditory cortex. *Brain Behav Evol* 43, 79-91.

Fitzpatrick, D.C., Olsen, J.F., und Suga, N. (1998). Connections among functional areas in the mustached bat auditory cortex. *J Comp Neurol* 391, 366-396.

Foeller, E., Vater, M., und Kossl, M. (2001). Laminar analysis of inhibition in the gerbil primary auditory cortex. *J Assoc Res Otolaryngol* 2, 279-296.

Forss, N., Makela, J.P., Mcevoy, L., und Hari, R. (1993). Temporal integration and oscillatory responses of the human auditory cortex revealed by evoked magnetic fields to click trains. *Hear Res* 68, 89-96.

Fryatt Gulotta, E. (1971). Meriones unguiculatus. *Mammalian Species* 3, 1-5.

Funkenstein, H.H., und Winter, P. (1973). Responses to acoustic stimuli of units in the auditory cortex of awake squirrel monkeys. *Exp Brain Res* 18, 464-488.

Fuster, J.M. (2000). Executive frontal functions. *Exp Brain Res* 133, 66-70.

Gabriel, D., Veuillet, E., Ragot, R., Schwartz, D., Ducorps, A., Norena, A., Durrant, J.D., Bonmartin, A., Cotton, F., und Collet, L. (2004). Effect of stimulus frequency and stimulation site on the N1m response of the human auditory cortex. *Hear Res* 197, 55-64. doi: S0378-5955(04)00242-4 [pii] 10.1016/j.heares.2004.07.015.

Gaese, B.H., und Ostwald, J. (2001). Anesthesia changes frequency tuning of neurons in the rat primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 86, 1062-1066.

Galaburda, A.M., Lemay, M., Kemper, T.L., und Geschwind, N. (1978). Right-left asymmetrics in the brain. *Science* 199, 852-856.

Galuske, R.A., Schlote, W., Bratzke, H., und Singer, W. (2000). Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science* 289, 1946-1949. doi: 8817 [pii].

Gannon, P.J., Holloway, R.L., Broadfield, D.C., und Braun, A.R. (1998). Asymmetry of chimpanzee planum temporale: humanlike pattern of Wernicke's brain language area homolog. *Science* 279, 220-222.

Garcia, R., und Jaffard, R. (1996). Changes in synaptic excitability in the lateral septum associated with contextual and auditory fear conditioning in mice. *Eur J Neurosci* 8, 809-815.

Gates, A., und Bradshaw, J.L. (1977). The role of the cerebral hemispheres in music. *Brain Lang* 4, 403-431.

Gehr, D.D., Komiya, H., und Eggermont, J.J. (2000). Neuronal responses in cat primary auditory cortex to natural and altered species-specific calls. *Hear Res* 150, 27-42. doi: S0378-5955(00)00170-2 [pii].

Georgopoulos, A.P., Lurito, J.T., Petrides, M., Schwartz, A.B., und Massey, J.T. (1989). Mental rotation of the neuronal population vector. *Science* 243, 234-236.

Geschwind, N., und Levitsky, W. (1968). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161, 186-187.

Gillespie, P.G. (2004). Myosin I and adaptation of mechanical transduction by the inner ear. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 359, 1945-1951.

Glasser, M.F., und Rilling, J.K. (2008). DTI tractography of the human brain's language pathways. *Cereb Cortex* 18, 2471-2482. doi: bhn011 [pii] 10.1093/cercor/bhn011.

Gochin, P.M., Colombo, M., Dorfman, G.A., Gerstein, G.L., und Gross, C.G. (1994). Neural ensemble coding in inferior temporal cortex. *J Neurophysiol* 71, 2325-2337.

Good, C.D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., und Frackowiak, R.S. (2001). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 685-700. doi: 10.1006/nimg.2001.0857 S1053-8119(01)90857-2 [pii].

Goss-Sampson, M.A., und Kriss, A. (1991). Effects of pentobarbital and ketamine-xylazine anaesthesia on somatosensory, brainstem auditory and peripheral sensory-motor responses in the rat. *Lab Anim* 25, 360-366.

Graven, S.N., und Browne, J. (2008). Auditory Development in the Fetus and Infant. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 8, 187-193.

Greenberg, S. (1995). The ears have it: The auditory basis of speech perception. *Proc. of the ICPhS* 3, 34-41.

Guo, F., Intskirveli, I., Blake, D.T., und Metherate, R. (2013). Tone-detection training enhances spectral integration mediated by intracortical pathways in primary auditory cortex. *Neurobiol Learn Mem* 101, 75-84. doi: S1074-7427(13)00019-1 [pii] 10.1016/j.nlm.2013.01.006.

Hackett, D. (1998). Comparing onset of effect of antidepressants: Pragmatic considerations on methods and end-points. *Eur Psychiatry* 13, 117-123. doi: S0924-9338(98)80133-8 [pii] 10.1016/S0924-9338(98)80133-8.

Hagemann, C. (2010). Zeitverarbeitung und postnatale Entwicklung im auditorischen Kortex bei der Fledermaus Carollia perspicillata. *Dissertation. Goethe-Universität Frankfurt am Main*.

Hagemann, C., Vater, M., und Kossl, M. (2010). Comparison of properties of cortical echo delay-tuning in the short-tailed fruit bat and the mustached bat. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. doi: 10.1007/s00359-010-0530-8.

Halgren, E., Marinkovic, K., und Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106, 156-164. doi: S0013469497001193 [pii].

Happel, M.F., Jeschke, M., und Ohl, F.W. (2010). Spectral integration in primary auditory cortex attributable to temporally precise convergence of thalamocortical and intracortical input. *J Neurosci* 30, 11114-11127. doi: 30/33/11114 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.0689-10.2010.

Hashimoto, H., Moritani, N., Aoki-Komori, S., Tanaka, M., und Saito, T.R. (2004). Comparison of ultrasonic vocalizations emitted by rodent pups. *Exp Anim* 53, 409-416. doi: JST.JSTAGE/expanim/53.409 [pii].

Hausmann, M., Corballis, M.C., Fabri, M., Paggi, A., und Lewald, J. (2005). Sound lateralization in subjects with callosotomy, callosal agenesis, or hemispherectomy. *Brain Res Cogn Brain Res* 25, 537-546. doi: S0926-6410(05)00230-2 [pii] 10.1016/j.cogbrainres.2005.08.008.

Hayes, T.L., und Lewis, D.A. (1993). Hemispheric differences in layer III pyramidal neurons of the anterior language area. *Arch Neurol* 50, 501-505.

He, J., Hashikawa, T., Ojima, H., und Kinouchi, Y. (1997). Temporal integration and duration tuning in the dorsal zone of cat auditory cortex. *J Neurosci* 17, 2615-2625.

Hechavarria, J.C., Beetz, M.J., Macias, S., und Kossl, M. (2016). Vocal sequences suppress spiking in the bat auditory cortex while evoking concomitant steady-state local field potentials. *Sci Rep* 6, 39226. doi: srep39226 [pii] 10.1038/srep39226.

Hechavarria, J.C., Macias, S., Vater, M., Voss, C., Mora, E.C., und Kossl, M. (2013). Blurry topography for precise target-distance computations in the auditory cortex of echolocating bats. *Nat Commun* 4, 2587. doi: ncomms3587 [pii] 10.1038/ncomms3587.

Heil, P., und Neubauer, H. (2001). Temporal integration of sound pressure determines thresholds of auditory-nerve fibers. *J Neurosci* 21, 7404-7415. doi: 21/18/7404 [pii].

Heil, P., und Neubauer, H. (2003). A unifying basis of auditory thresholds based on temporal summation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 6151-6156. doi: 10.1073/pnas.1030017100 1030017100 [pii].

Heil, P., Neubauer, H., Brown, M., und Irvine, D.R. (2008). Towards a unifying basis of auditory thresholds: distributions of the first-spike latencies of auditory-nerve fibers. *Hear Res* 238, 25-38. doi: S0378-5955(07)00244-4 [pii] 10.1016/j.heares.2007.09.014.

Hienz, R.D., und Brady, J.V. (1988). The acquisition of vowel discriminations by nonhuman primates. *J Acoust Soc Am* 84, 186-194.

Hine, J., und Debener, S. (2007). Late auditory evoked potentials asymmetry revisited. *Clin Neurophysiol* 118, 1274-1285. doi: S1388-2457(07)00099-5 [pii] 10.1016/j.clinph.2007.03.012.

Hoffmann, S., Firzlaff, U., Radtke-Schuller, S., Schwellnus, B., und Schuller, G. (2008). The auditory cortex of the bat Phyllostomus discolor: Localization and organization of basic response properties. *BMC Neurosci* 9, -. doi: Artn 65 Doi 10.1186/1471-2202-9-65.

Holman, S.D., und Seale, W.T. (1991). Ontogeny of sexually dimorphic ultrasonic vocalizations in Mongolian gerbils. *Dev Psychobiol* 24, 103-115. doi: 10.1002/dev.420240204.

Hopkins, W.D., Marino, L., Rilling, J.K., und Macgregor, L.A. (1998). Planum temporale asymmetries in great apes as revealed by magnetic resonance imaging (MRI). *Neuroreport* 9, 2913-2918.

Horton, J.C., und Adams, D.L. (2005). The cortical column: a structure without a function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360, 837-862. doi: P01XKQ6EEH9AD84T [pii] 10.1098/rstb.2005.1623.

Horvath, F.E., und Buser, P. (1972). Thalamo-caudate-cortical relationships in synchronized activity. I. Differentiation between ventral and dorsal spindle systems. *Brain Res* 39, 21-41. doi: 0006-8993(72)90783-4 [pii].

Howard, M.F., und Poeppel, D. (2009). Hemispheric asymmetry in mid and long latency neuromagnetic responses to single clicks. *Hear Res* 257, 41-52. doi: S0378-5955(09)00191-9 [pii] 10.1016/j.heares.2009.07.010.

Huang, C.L., und Winer, J.A. (2000). Auditory thalamocortical projections in the cat: laminar and areal patterns of input. *J Comp Neurol* 427, 302-331. doi: 10.1002/1096-9861(20001113)427:2<302::AID-CNE10>3.0.CO;2-J [pii].

Hubel, D.H., und Wiesel, T.N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol* 195, 215-243.

Hubel, D.H., Wiesel, T.N., und Stryker, M.P. (1977). Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. *Nature* 269, 328-330.

Hudspeth, A.J. (1997). How hearing happens. *Neuron* 19, 947-950. doi: S0896-6273(00)80385-2 [pii].

Hudspeth, A.J., und Konishi, M. (2000). Auditory neuroscience: Development, transduction and integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 11690-11691.

Hugdahl, K., und Andersson, L. (1986). The "forced-attention paradigm" in dichotic listening to CV-syllables: a comparison between adults and children. *Cortex* 22, 417-432.

Hunter, M.D., Eickhoff, S.B., Pheasant, R.J., Douglas, M.J., Watts, G.R., Farrow, T.F., Hyland, D., Kang, J., Wilkinson, I.D., Horoshenkov, K.V., und Woodruff, P.W. (2010). The state of tranquility: subjective perception is shaped by contextual modulation of auditory connectivity. *Neuroimage* 53, 611-618. doi: S1053-8119(10)00911-0 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2010.06.053.

Hutsler, J.J., und Gazzaniga, M.S. (1996). Acetylcholinesterase staining in human auditory and language cortices: regional variation of structural features. *Cereb Cortex* 6, 260-270.

Insausti, R., Herrero, M.T., und Witter, M.P. (1997). Entorhinal cortex of the rat: cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus* 7, 146-183. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:2<146::AID-HIPO4>3.0.CO;2-L.

Iwasa, H., und Potsic, W.P. (1982). Maturational change of early, middle, and late components of the auditory evoked responses in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 90, 95-102.

Izhikevich, E.M., und Edelman, G.M. (2008). Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 3593-3598. doi: 0712231105 [pii] 10.1073/pnas.0712231105.

Jaaskelainen, I.P., Ahveninen, J., Bonmassar, G., Dale, A.M., Ilmoniemi, R.J., Levanen, S., Lin, F.H., May, P., Melcher, J., Stufflebeam, S., Tiitinen, H., und Belliveau, J.W. (2004). Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 6809-6814. doi: 10.1073/pnas.0303760101 0303760101 [pii].

Jacobs, J., Kahana, M.J., Ekstrom, A.D., Mollison, M.V., und Fried, I. (2010). A sense of direction in human entorhinal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 6487-6492. doi: 0911213107 [pii], 10.1073/pnas.0911213107.

Jäncke, L., und Steinmetz, H. (2002). Anatomical brain asymmetries and their relevance for functional asymmetries. *MIT Press*.

Jones, E.G. (1998). Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization. *Neuroscience* 85, 331-345. doi: S0306-4522(97)00581-2 [pii].

Josse, G., Kherif, F., Flandin, G., Seghier, M.L., und Price, C.J. (2009). Predicting language lateralization from gray matter. *J Neurosci* 29, 13516-13523. doi: 29/43/13516 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.1680-09.2009.
Joutsiniemi, S.L., Hari, R., und Vilkman, V. (1989). Cerebral magnetic responses to noise bursts and pauses of different durations. *Audiology* 28, 325-333.
Kajikawa, Y., und Schroeder, C.E. (2011). How local is the local field potential? *Neuron* 72, 847-858. doi: S0896-6273(11)00883-X [pii] 10.1016/j.neuron.2011.09.029.
Kanwal, J.S. (ed.). (2005). *A distributed cortical representation of social calls* Cambridge: Cambridge University Press.
Kanwal, J.S. (2012). Right-left asymmetry in the cortical processing of sounds for social communication vs. navigation in mustached bats. *Eur J Neurosci* 35, 257-270. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07951.x.
Kanwal, J.S., Fitzpatrick, D.C., und Suga, N. (1999). Facilitatory and inhibitory frequency tuning of combination-sensitive neurons in the primary auditory cortex of mustached bats. *J Neurophysiol* 82, 2327-2345.
Kanwal, J.S., Gordon, M., Peng, J.P., und Heinz-Esser, K. (2000). Auditory responses from the frontal cortex in the mustached bat, Pteronotus parnellii. *Neuroreport* 11, 367-372.
Kanwal, J.S., und Rauschecker, J.P. (2007). Auditory cortex of bats and primates: managing species-specific calls for social communication. *Frontiers in Bioscience* 12, 4621-4640. doi: Doi 10.2741/2413.
Kaur, S., Lazar, R., und Metherate, R. (2004). Intracortical pathways determine breadth of subthreshold frequency receptive fields in primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 91, 2551-2567. doi: 10.1152/jn.01121.2003 01121.2003 [pii].
Kaur, S., Rose, H.J., Lazar, R., Liang, K., und Metherate, R. (2005). Spectral integration in primary auditory cortex: laminar processing of afferent input, in vivo and in vitro. *Neuroscience* 134, 1033-1045. doi: S0306-4522(05)00483-5 [pii] 10.1016/j.neuroscience.2005.04.052.
Khalfa, S., Morlet, T., Micheyl, C., Morgon, A., und Collet, L. (1997). Evidence of peripheral hearing asymmetry in humans: clinical implications. *Acta Otolaryngol* 117, 192-196.
Kimura, A., Donishi, T., Sakoda, T., Hazama, M., und Tamai, Y. (2003). Auditory thalamic nuclei projections to the temporal cortex in the rat. *Neuroscience* 117, 1003-1016. doi: S0306452202009491 [pii].
Klein, C., Von Der Behrens, W., und Gaese, B.H. (2014). Stimulus-specific adaptation in field potentials and neuronal responses to frequency-modulated tones in the primary auditory cortex. *Brain Topogr* 27, 599-610. doi: 10.1007/s10548-014-0376-4.
Klingberg, T., Hedehus, M., Temple, E., Salz, T., Gabrieli, J.D., Moseley, M.E., und Poldrack, R.A. (2000). Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 25, 493-500. doi: S0896-6273(00)80911-3 [pii].
Kobayasi, K.I., und Riquimaroux, H. (2012). Classification of vocalizations in the Mongolian gerbil, Meriones unguiculatus. *J Acoust Soc Am* 131, 1622-1631. doi: 10.1121/1.3672693.
Kocsis, B., Bragin, A., und Buzsaki, G. (1999). Interdependence of multiple theta generators in the hippocampus: a partial coherence analysis. *J Neurosci* 19, 6200-6212.
Kolmogorov, A.N. (1965). Three approaches to the definition of the concept "quantity of information". *Probl. Peredachi Inf.* 1, 3-11.
Kosel, K.C., Van Hoesen, G.W., und Rosene, D.L. (1982). Non-hippocampal cortical projections from the entorhinal cortex in the rat and rhesus monkey. *Brain Res* 244, 201-213. doi: 0006-8993(82)90079-8 [pii].
Kössl, M., Foeller, E., Drexl, M., Vater, M., Mora, E., Coro, F., und Russell, I.J. (2003). Postnatal development of cochlear function in the mustached bat, Pteronotus parnellii. *J Neurophysiol* 90, 2261-2273. doi: DOI 10.1152/jn.00100.2003.
Kössl, M., Hechavarria, J., Voss, C., Schaefer, M., und Vater, M. (2015). Bat auditory cortex - model for general mammalian auditory computation or special design solution for active time perception? *Eur J Neurosci* 41, 518-532. doi: 10.1111/ejn.12801.
Kossl, M., und Vater, M. (1985). The cochlear frequency map of the mustache bat, Pteronotus parnellii. *J Comp Physiol A* 157, 687-697.
Kraus, N., Smith, D.I., und Grossmann, J. (1985). Cortical mapping of the auditory middle latency response in the unanesthetized guinea pig. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62, 219-226.
Kraut, M.A., Arezzo, J.C., und Vaughan, H.G., Jr. (1985). Intracortical generators of the flash VEP in monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62, 300-312.
Kruskal, J.B. (1964). Multidimensional scaling by optimizing goodness of fit to a nonmetric hypothesis. *Psychometrika* 29, 1-27. doi: 10.1007/bf02289565.
Kruskal, J.B., und Wish, M. (1978). Multidimensional scaling. Beverly Hills, Calif., Sage Publications, A Sage university paper.
Kuhl, P.K., und Miller, J.D. (1978). Speech perception by the chinchilla: identification function for synthetic VOT stimuli. *J Acoust Soc Am* 63, 905-917.
Kuhl, P.K., und Padden, D.M. (1983). Enhanced discriminability at the phonetic boundaries for the place feature in macaques. *J Acoust Soc Am* 73, 1003-1010.
Kulics, A.T., und Cauller, L.J. (1986). Cerebral Cortical Somatosensory Evoked-Responses, Multiple Unit-Activity and Current Source-Densities - Their Interrelationships and Significance to Somatic Sensation as Revealed by Stimulation of the Awake Monkeys Hand. *Experimental Brain Research* 62, 46-60.
Kurt, S., Deutscher, A., Crook, J.M., Ohl, F.W., Budinger, E., Moeller, C.K., Scheich, H., und Schulze, H. (2008a). Auditory cortical contrast enhancing by global winner-take-all inhibitory interactions. *PLoS One* 3, e1735. doi: 10.1371/journal.pone.0001735.
Kurt, S., Moeller, C.K., Jeschke, M., und Schulze, H. (2008b). Differential effects of iontophoretic application of the GABAA-antagonists bicuculline and gabazine on tone-evoked local field potentials in primary auditory cortex: interaction with ketamine anesthesia. *Brain Res* 1220, 58-69. doi: S0006-8993(07)02371-2 [pii] 10.1016/j.brainres.2007.10.023.
Kuwada, S., Batra, R., und Stanford, T.R. (1989). Monaural and binaural response properties of neurons in the inferior colliculus of the rabbit: effects of sodium pentobarbital. *J Neurophysiol* 61, 269-282.
Lakatos, P., Chen, C.M., O'connell, M.N., Mills, A., und Schroeder, C.E. (2007). Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron* 53, 279-292. doi: S0896-6273(06)00996-2 [pii] 10.1016/j.neuron.2006.12.011.
Lakatos, P., O'connell, M.N., Barczak, A., Mills, A., Javitt, D.C., und Schroeder, C.E. (2009). The leading sense: supramodal control of neurophysiological context by attention. *Neuron* 64, 419-430. doi: S0896-6273(09)00840-X [pii], 10.1016/j.neuron.2009.10.014.
Lakatos, P., Shah, A.S., Knuth, K.H., Ulbert, I., Karmos, G., und Schroeder, C.E. (2005). An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol* 94, 1904-1911. doi: 00263.2005 [pii] 10.1152/jn.00263.2005.
Langner, G. (1992). Periodicity coding in the auditory system. *Hear Res* 60, 115-142.
Lazard, D.S., Collette, J.L., und Perrot, X. (2012). Speech processing: from peripheral to hemispheric asymmetry of the auditory system. *Laryngoscope* 122, 167-173. doi: 10.1002/lary.22370.
Lee, C.C., und Winer, J.A. (2008). Connections of cat auditory cortex: I. Thalamocortical system. *J Comp Neurol* 507, 1879-1900. doi: 10.1002/cne.21611.
Liberman, M.C., Dodds, L.W., und Pierce, S. (1990). Afferent and efferent innervation of the cat cochlea: quantitative analysis with light and electron microscopy. *J Comp Neurol* 301, 443-460. doi: 10.1002/cne.903010309.

Liegeois-Chauvel, C., Giraud, K., Badier, J.M., Marquis, P., und Chauvel, P. (2001). Intracerebral evoked potentials in pitch perception reveal a functional asymmetry of the human auditory cortex. *Ann N Y Acad Sci* 930, 117-132.
Linden, J.F., und Schreiner, C.E. (2003). Columnar transformations in auditory cortex? A comparison to visual and somatosensory cortices. *Cereb Cortex* 13, 83-89.
Liu, H.T., Hollmann, M.W., Liu, W.H., Hoenemann, C.W., und Durieux, M.E. (2001). Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg* 92, 1173-1181.
Logothetis, N.K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453, 869-878. doi: nature06976 [pii] 10.1038/nature06976.
Löscher, W., Ungemacht, F.R., und Kroker, R. (2002). Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Berlin, Parey Verlag.
Macklis, J.D., und Quattrochi, J.J. (1991). Restricted diffusion and stability of carbachol-fluorescent nanospheres in-vivo. *Neuroreport* 2, 247-250.
Maier, A., Adams, G.K., Aura, C., und Leopold, D.A. (2010). Distinct superficial and deep laminar domains of activity in the visual cortex during rest and stimulation. *Front Syst Neurosci* 4. doi: 10.3389/fnsys.2010.00031.
Maier, A., Aura, C.J., und Leopold, D.A. (2011). Infragranular sources of sustained local field potential responses in macaque primary visual cortex. *J Neurosci* 31, 1971-1980. doi: 31/6/1971 [pii], 10.1523/JNEUROSCI.5300-09.2011.
Manley, J.A., und Muller-Preuss, P. (1978). Response variability of auditory cortex cells in the squirrel monkey to constant acoustic stimuli. *Exp Brain Res* 32, 171-180.
Mardia, K.V., Kent, J.T., und Bibby, J.M. (1979). Multivariate analysis. London-New York-Toronto-Sydney-San Francisco, Academic Press.
Martin, J.H. (1991). Autoradiographic estimation of the extent of reversible inactivation produced by microinjection of lidocaine and muscimol in the rat. *Neurosci Lett* 127, 160-164.
Mcfadden, D., und Mishra, R. (1993). On the relation between hearing sensitivity and otoacoustic emissions. *Hear Res* 71, 208-213.
Medvedev, A.V., Chiao, F., und Kanwal, J.S. (2002). Modeling complex tone perception: grouping harmonics with combination-sensitive neurons. *Biol Cybern* 86, 497-505. doi: 10.1007/s00422-002-0316-3.
Medvedev, A.V., und Kanwal, J.S. (2004). Local field potentials and spiking activity in the primary auditory cortex in response to social calls. *J Neurophysiol* 92, 52-65. doi: 10.1152/jn.01253.2003, 92/1/52 [pii].
Mendelson, J.R., Schreiner, C.E., und Sutter, M.L. (1997). Functional topography of cat primary auditory cortex: response latencies. *J Comp Physiol A* 181, 615-633.
Mitani, A., Shimokouchi, M., Itoh, K., Nomura, S., Kudo, M., und Mizuno, N. (1985). Morphology and laminar organization of electrophysiologically identified neurons in the primary auditory cortex in the cat. *J Comp Neurol* 235, 430-447. doi: 10.1002/cne.902350403.
Mitchell, B.D., und Macklis, J.D. (2005). Large-scale maintenance of dual projections by callosal and frontal cortical projection neurons in adult mice. *J Comp Neurol* 482, 17-32. doi: 10.1002/cne.20428.
Mitzdorf, U. (1985). Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 65, 37-100.
Mitzdorf, U. (1987). Properties of the evoked potential generators: current source-density analysis of visually evoked potentials in the cat cortex. *Int J Neurosci* 33, 33-59.
Mitzdorf, U., und Singer, W. (1979). Excitatory synaptic ensemble properties in the visual cortex of the macaque monkey: a current source density analysis of electrically evoked potentials. *J Comp Neurol* 187, 71-83. doi: 10.1002/cne.901870105.
Moeller, C.K., Kurt, S., Happel, M.F., und Schulze, H. (2010). Long-range effects of GABAergic inhibition in gerbil primary auditory cortex. *Eur J Neurosci* 31, 49-59. doi: EJN7039 [pii], 10.1111/j.1460-9568.2009.07039.x.
Mondor, T.A., und Bryden, M.P. (1991). The influence of attention on the dichotic REA. *Neuropsychologia* 29, 1179-1190.
Moore, B.C. (2008). The role of temporal fine structure processing in pitch perception, masking, and speech perception for normal-hearing and hearing-impaired people. *J Assoc Res Otolaryngol* 9, 399-406. doi: 10.1007/s10162-008-0143-x.
Mountcastle, V.B. (1978). The mindful brain. Cambridge (MA), MIT Press, An organizing principle for cerebral function.
Mountcastle, V.B. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120 (Pt 4), 701-722.
Muller-Preuss, P. (1986). On the mechanisms of call coding through auditory neurons in the squirrel monkey. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 236, 50-55.
Müller-Preuss, P., und Mitzdorf, U. (1984). Functional anatomy of the inferior colliculus and the auditory cortex: current source density analyses of click-evoked potentials. *Hear Res* 16, 133-142. doi: 0378-5955(84)90003-0 [pii].
Naatanen, R., Lehtokoski, A., Lennes, M., Cheour, M., Huotilainen, M., Iivonen, A., Vainio, M., Alku, P., Ilmoniemi, R.J., Luuk, A., Allik, J., Sinkkonen, J., und Alho, K. (1997). Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature* 385, 432-434. doi: 10.1038/385432a0.
Näätänen, R., und Picton, T. (1987). The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound: A Review and an Analysis of the Component Structure. *Psychophysiology* 24, 375–425.
Nagarajan, S.S., Cheung, S.W., Bedenbaugh, P., Beitel, R.E., Schreiner, C.E., und Merzenich, M.M. (2002). Representation of spectral and temporal envelope of twitter vocalizations in common marmoset primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 87, 1723-1737. doi: 10.1152/jn.00632.2001.
Nelken, I., Fishbach, A., Las, L., Ulanovsky, N., und Farkas, D. (2003). Primary auditory cortex of cats: feature detection or something else? *Biol Cybern* 89, 397-406. doi: 10.1007/s00422-003-0445-3.
Neuweiler, G. (2000). The biology of bats. Oxford, Oxford University Press.
Neuweiler, G. (2003). Vergleichende Tierphysiologie Bd. 1 - Neuro- und Sinnesphysiologie. Heidelberg, Springer-Verlag.
Newman, J.D., und Wollberg, Z. (1973). Multiple coding of species-specific vocalizations in the auditory cortex of squirrel monkeys. *Brain Res* 54, 287-304. doi: 0006-8993(73)90050-4 [pii].
Nicholls, M.E. (1996). Temporal processing asymmetries between the cerebral hemispheres: evidence and implications. *Laterality* 1, 97-137. doi: UP91AD379V0FAPQ8 [pii] 10.1080/713754234.
Nicholson, C., und Freeman, J.A. (1975). Theory of current source-density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum. *J Neurophysiol* 38, 356-368.
Norena, A., und Eggermont, J.J. (2002). Comparison between local field potentials and unit cluster activity in primary auditory cortex and anterior auditory field in the cat. *Hear Res* 166, 202-213. doi: S0378595502003295 [pii].
O'connell, M.N., Falchier, A., Mcginnis, T., Schroeder, C.E., und Lakatos, P. (2011). Dual mechanism of neuronal ensemble inhibition in primary auditory cortex. *Neuron* 69, 805-817. doi: S0896-6273(11)00060-2 [pii] 10.1016/j.neuron.2011.01.012.
O'neill, W.E. (1995). The bat auditory cortex. In: Hearing of bats. New York, Popper AN. Fay RR.
Ochse, M. (2004). Neuronale Kodierung von Tonhöhen und harmonischen Relationen im auditorischen Mittelhirn der Rennmaus (Meriones unguiculatus). *Dissertation, Technischen Universität Darmstadt,*.
Onishi, S., und Davis, H. (1968). Effects of duration and rise time of tone bursts on evoked V potentials. *J Acoust Soc Am* 44, 582-591.
Ostroff, J.M., Mcdonald, K.L., Schneider, B.A., und Alain, C. (2003). Aging and the processing of sound duration in human auditory cortex. *Hear Res* 181, 1-7. doi: S0378595503001138 [pii].

Pelleg-Toiba, R., und Wollberg, Z. (1991). Discrimination of communication calls in the squirrel monkey: "call detectors" or "cell ensembles"? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2, 257-272.

Penhune, V.B., Zatorre, R.J., Macdonald, J.D., und Evans, A.C. (1996). Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 6, 661-672.

Peters, A., Payne, B.R., und Budd, J. (1994). A numerical analysis of the geniculocortical input to striate cortex in the monkey. *Cereb Cortex* 4, 215-229.

Petersen, C.C., Hahn, T.T., Mehta, M., Grinvald, A., und Sakmann, B. (2003). Interaction of sensory responses with spontaneous depolarization in layer 2/3 barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 13638-13643. doi: 10.1073/pnas.2235811100, 2235811100 [pii].

Petersen, M.R., Beecher, M.D., Zoloth, S.R., Moody, D.B., und Stebbins, W.C. (1978). Neural lateralization of species-specific vocalizations by Japanese macaques (Macaca fuscata). *Science* 202, 324-327.

Pettersen, K.H., Devor, A., Ulbert, I., Dale, A.M., und Einevoll, G.T. (2006). Current-source density estimation based on inversion of electrostatic forward solution: effects of finite extent of neuronal activity and conductivity discontinuities. *J Neurosci Methods* 154, 116-133. doi: S0165-0270(05)00454-1 [pii] 10.1016/j.jneumeth.2005.12.005.

Philibert, B., Laudanski, J., und Edeline, J.M. (2005). Auditory thalamus responses to guinea-pig vocalizations: a comparison between rat and guinea-pig. *Hear Res* 209, 97-103. doi: S0378-5955(05)00221-2 [pii] 10.1016/j.heares.2005.07.004.

Phillips, D.P., und Irvine, D.R. (1981). Responses of single neurons in physiologically defined primary auditory cortex (AI) of the cat: frequency tuning and responses to intensity. *J Neurophysiol* 45, 48-58.

Phillips, D.P., Orman, S.S., Musicant, A.D., und Wilson, G.F. (1985). Neurons in the cat's primary auditory cortex distinguished by their responses to tones and wide-spectrum noise. *Hear Res* 18, 73-86.

Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I., und Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 36, 179-190.

Pockberger, H., und Rappelsberger, P. (1983). Mechanism of the generation of evoked potentials in the rabbit neocortex. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 14, 169-176.

Polich, J., Aung, M., und Dalessio, D.J. (1988). Long latency auditory evoked potentials: intensity, inter-stimulus interval, and habituation. *Pavlov J Biol Sci* 23, 35-40.

Polley, D.B., Read, H.L., Storace, D.A., und Merzenich, M.M. (2007). Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino rat. *J Neurophysiol* 97, 3621-3638. doi: 01298.2006 [pii] 10.1152/jn.01298.2006.

Popper, A.N., und Fay, R.R. (1992). The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology. New York, Springer-Verlag, Springer Handbook of Auditory Research.

Portfors, C.V. (2004). Combination sensitivity and processing of communication calls in the inferior colliculus of the Moustached Bat Pteronotus parnellii. *An Acad Bras Cienc* 76, 253-257. doi: /S0001-37652004000200010 S0001-37652004000200010 [pii].

Portfors, C.V., und Wenstrup, J.J. (2001). Topographical distribution of delay-tuned responses in the mustached bat inferior colliculus. *Hear Res* 151, 95-105. doi: S0378-5955(00)00214-8 [pii].

Puria, S., und Steele, C. (2010). Tympanic-membrane and malleus-incus-complex co-adaptations for high-frequency hearing in mammals. *Hear Res* 263, 183-190. doi: S0378-5955(09)00258-5 [pii] 10.1016/j.heares.2009.10.013.

Radtke-Schuller, S., und Schuller, G. (1995). Auditory cortex of the rufous horseshoe bat: 1. Physiological response properties to acoustic stimuli and vocalizations and the topographical distribution of neurons. *Eur J Neurosci* 7, 570-591.

Rappelsberger, P., Pockberger, H., und Petsche, H. (1981). Current source density analysis: methods and application to simultaneously recorded field potentials of the rabbit's visual cortex. *Pflugers Arch* 389, 159-170.

Rauschecker, J.P. (1997). Processing of complex sounds in the auditory cortex of cat, monkey, and man. *Acta Otolaryngol Suppl* 532, 34-38.

Rauschecker, J.P. (1998). Cortical processing of complex sounds. *Curr Opin Neurobiol* 8, 516-521. doi: S0959-4388(98)80040-8 [pii].

Rauschecker, J.P., und Tian, B. (2004). Processing of band-passed noise in the lateral auditory belt cortex of the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 91, 2578-2589. doi: 10.1152/jn.00834.2003 91/6/2578 [pii].

Rauschecker, J.P., Tian, B., und Hauser, M. (1995). Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science* 268, 111-114.

Ravicz, M.E., Rosowski, J.J., und Voigt, H.F. (1992). Sound-power collection by the auditory periphery of the Mongolian gerbil Meriones unguiculatus. I: Middle-ear input impedance. *J Acoust Soc Am* 92, 157-177.

Remedios, R., Logothetis, N.K., und Kayser, C. (2009). An auditory region in the primate insular cortex responding preferentially to vocal communication sounds. *J Neurosci* 29, 1034-1045. doi: 29/4/1034 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.4089-08.2009.

Reuter, G., Kössl, M., Hemmert, W., Preyer, S., Zimmermann, U., und Zenner, H.P. (1994). Electromotility of outer hair cells from the cochlea of the echolocating bat, Carollia perspicillata. *J Comp Physiol A* 175, 449-455.

Roberts, T.P., Ferrari, P., Stufflebeam, S.M., und Poeppel, D. (2000). Latency of the auditory evoked neuromagnetic field components: stimulus dependence and insights toward perception. *J Clin Neurophysiol* 17, 114-129.

Romanski, L.M., Averbeck, B.B., und Diltz, M. (2005). Neural representation of vocalizations in the primate ventrolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 93, 734-747. doi: 10.1152/jn.00675.2004 00675.2004 [pii].

Ross, B., Herdman, A.T., und Pantev, C. (2005). Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses. *Cereb Cortex* 15, 2029-2039. doi: bhi078 [pii] 10.1093/cercor/bhi078.

Russ, B.E., Ackelson, A.L., Baker, A.E., und Cohen, Y.E. (2008). Coding of auditory-stimulus identity in the auditory non-spatial processing stream. *J Neurophysiol* 99, 87-95. doi: 01069.2007 [pii] 10.1152/jn.01069.2007.

Ryan, A. (1976). Hearing sensitivity of the mongolian gerbil, Meriones unguiculatis. *J Acoust Soc Am* 59, 1222-1226.

Sachs, M.B., und Young, E.D. (1979). Encoding of steady-state vowels in the auditory nerve: representation in terms of discharge rate. *J Acoust Soc Am* 66, 470-479.

Sakamoto, K., Kawaguchi, N., Yagi, K., und Mushiake, H. (2015). Spatiotemporal patterns of current source density in the prefrontal cortex of a behaving monkey. *Neural Netw* 62, 67-72. doi: S0893-6080(14)00145-2 [pii] 10.1016/j.neunet.2014.06.009.

Saleem, A.B., Chadderton, P., Apergis-Schoute, J., Harris, K.D., und Schultz, S.R. (2010). Methods for predicting cortical UP and DOWN states from the phase of deep layer local field potentials. *J Comput Neurosci* 29, 49-62. doi: 10.1007/s10827-010-0228-5.

Salmelin, R., Schnitzler, A., Parkkonen, L., Biermann, K., Helenius, P., Kiviniemi, K., Kuukka, K., Schmitz, F., und Freund, H. (1999). Native language, gender, and functional organization of the auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 10460-10465.

Santos Filha, V.A.V.D., und Matas, C.G. (2010). Late Auditory evoked potentials in individuals with tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol* 76, 263-270.

Schaefer, M.K., Hechavarria, J.C., und Kössl, M. (2015). Quantification of mid and late evoked sinks in laminar current source density profiles of columns in the primary auditory cortex. *Front. Neural Circuits* 9. doi: doi: Artn 52, 10.3389/Fncir.2015.00052.

Scheich, H., Brechmann, A., Brosch, M., Budinger, E., Ohl, F.W., Selezneva, E., Stark, H., Tischmeyer, W., und Wetzel, W. (2011). Behavioral semantics of learning and crossmodal processing in auditory cortex: the semantic processor concept. *Hear Res* 271, 3-15. doi: S0378-5955(10)00396-5 [pii] 10.1016/j.heares.2010.10.006.

Scheich, H., Heil, P., und Langner, G. (1993). Functional organization of auditory cortex in the mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). II. Tonotopic 2-deoxyglucose. *Eur J Neurosci* 5, 898-914.

Schicknick, H., Schott, B.H., Budinger, E., Smalla, K.H., Riedel, A., Seidenbecher, C.I., Scheich, H., Gundelfinger, E.D., und Tischmeyer, W. (2008). Dopaminergic modulation of auditory cortex-dependent memory consolidation through mTOR. *Cereb Cortex* 18, 2646-2658. doi: bhn026 [pii] 10.1093/cercor/bhn026.

Schonwiesner, M., Rubsamen, R., und Von Cramon, D.Y. (2005). Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. *Eur J Neurosci* 22, 1521-1528. doi: EJN4315 [pii] 10.1111/j.1460-9568.2005.04315.x.

Schreiner, C.E., und Langner, G. (1988). Periodicity coding in the inferior colliculus of the cat. II. Topographical organization. *J Neurophysiol* 60, 1823-1840.

Schreiner, C.E., und Urbas, J.V. (1988). Representation of amplitude modulation in the auditory cortex of the cat. II. Comparison between cortical fields. *Hear Res* 32, 49-63. doi: 0378-5955(88)90146-3 [pii].

Schreiner, C.E., und Winer, J.A. (2007). Auditory cortex mapmaking: principles, projections, and plasticity. *Neuron* 56, 356-365. doi: S0896-6273(07)00775-1 [pii], 10.1016/j.neuron.2007.10.013.

Schroeder, C.E., Tenke, C.E., Givre, S.J., Arezzo, J.C., und Vaughan, H.G., Jr. (1990). Laminar analysis of bicuculline-induced epileptiform activity in area 17 of the awake macaque. *Brain Res* 515, 326-330. doi: 0006-8993(90)90617-K [pii].

Schwartz, J., und Tallal, P. (1980). Rate of acoustic change may underlie hemispheric specialization for speech perception. *Science* 207, 1380-1381.

Shamma, S. (2001). On the role of space and time in auditory processing. *Trends Cogn Sci* 5, 340-348. doi: S1364-6613(00)01704-6 [pii].

Shen, J.X., Xu, Z.M., und Yao, Y.D. (1999). Evidence for columnar organization in the auditory cortex of the mouse. *Hear Res* 137, 174-177. doi: S0378-5955(99)00149-5 [pii].

Shepherd, G., und Koch, C. (1998). Introduction to synaptic circuits. New York, Oxford University Press, The Synaptic Organization of the Brain.

Shtyrov, Y., Kujala, T., Ahveninen, J., Tervaniemi, M., Alku, P., Ilmoniemi, R.J., und Naatanen, R. (1998). Background acoustic noise and the hemispheric lateralization of speech processing in the human brain: magnetic mismatch negativity study. *Neurosci Lett* 251, 141-144. doi: S0304-3940(98)00529-1 [pii].

Sigalovsky, I.S., Fischl, B., und Melcher, J.R. (2006). Mapping an intrinsic MR property of gray matter in auditory cortex of living humans: a possible marker for primary cortex and hemispheric differences. *Neuroimage* 32, 1524-1537. doi: S1053-8119(06)00570-2 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2006.05.023.

Sinex, D.G., und Geisler, C.D. (1983). Responses of auditory-nerve fibers to consonant-vowel syllables. *J Acoust Soc Am* 73, 602-615.

Sinnott, J.M. (1989). Detection and discrimination of synthetic English vowels by Old World monkeys (Cercopithecus, Macaca) and humans. *J Acoust Soc Am* 86, 557-565.

Sinnott, J.M., und Adams, F.S. (1987). Differences in human and monkey sensitivity to acoustic cues underlying voicing contrasts. *J Acoust Soc Am* 82, 1539-1547.

Sinnott, J.M., und Kreiter, N.A. (1991). Differential sensitivity to vowel continua in Old World monkeys (Macaca) and humans. *J Acoust Soc Am* 89, 2421-2429.

Skrebitsky, V.G., und Sharonova, I.N. (1976). Reticular suppression of flash-evoked IPSPs in visual cortex neurons. *Brain Res* 111, 67-78. doi: 0006-8993(76)91049-0 [pii].

Sloan, T.B. (1998). Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. *J Clin Neurophysiol* 15, 217-226.

Sovijarvi, A.R. (1975). Detection of natural complex sounds by cells in the primary auditory cortex of the cat. *Acta Physiol Scand* 93, 318-335. doi: 10.1111/j.1748-1716.1975.tb05821.x.

Steinmetz, H., Rademacher, J., Huang, Y.X., Hefter, H., Zilles, K., Thron, A., und Freund, H.J. (1989). Cerebral asymmetry: MR planimetry of the human planum temporale. *J Comput Assist Tomogr* 13, 996-1005.

Steinschneider, M., Arezzo, J., und Vaughan, H.G., Jr. (1982). Speech evoked activity in the auditory radiations and cortex of the awake monkey. *Brain Res* 252, 353-365. doi: 0006-8993(82)90403-6 [pii].

Steinschneider, M., Reser, D.H., Fishman, Y.I., Schroeder, C.E., und Arezzo, J.C. (1998). Click train encoding in primary auditory cortex of the awake monkey: evidence for two mechanisms subserving pitch perception. *J Acoust Soc Am* 104, 2935-2955.

Steinschneider, M., Schroeder, C.E., Arezzo, J.C., und Vaughan, H.G., Jr. (1994). Speech-evoked activity in primary auditory cortex: effects of voice onset time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92, 30-43.

Steinschneider, M., Tenke, C.E., Schroeder, C.E., Javitt, D.C., Simpson, G.V., Arezzo, J.C., und Vaughan, H.G., Jr. (1992). Cellular generators of the cortical auditory evoked potential initial component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84, 196-200.

Suga, N. (1965). Functional properties of auditory neurones in the cortex of echo-locating bats. *J. Physiol.* 181, 671-700.

Suga, N., und Manabe, T. (1982). Neural basis of amplitude-spectrum representation in auditory cortex of the mustached bat. *J Neurophysiol* 47, 225-255.

Suga, N., O'neill, W.E., Kujirai, K., und Manabe, T. (1983). Specificity of combination-sensitive neurons for processing of complex biosonar signals in auditory cortex of the mustached bat. *J Neurophysiol* 49, 1573-1626.

Sugimoto, S., Sakurada, M., Horikawa, J., und Taniguchi, I. (1997). The columnar and layer-specific response properties of neurons in the primary auditory cortex of Mongolian gerbils. *Hear Res* 112, 175-185.

Sugishita, M., Otomo, K., Yamazaki, K., Shimizu, H., Yoshioka, M., und Shinohara, A. (1995). Dichotic listening in patients with partial section of the corpus callosum. *Brain* 118 (Pt 2), 417-427.

Suta, D., Kvasnak, E., Popelar, J., und Syka, J. (2003). Representation of species-specific vocalizations in the inferior colliculus of the guinea pig. *J Neurophysiol* 90, 3794-3808. doi: 10.1152/jn.01175.2002 01175.2002 [pii].

Szymanski, F.D., Garcia-Lazaro, J.A., und Schnupp, J.W. (2009). Current source density profiles of stimulus-specific adaptation in rat auditory cortex. *J Neurophysiol* 102, 1483-1490. doi: 00240.2009 [pii] 10.1152/jn.00240.2009.

Tenke, C.E., und Kayser, J. (2012). Generator localization by current source density (CSD): implications of volume conduction and field closure at intracranial and scalp resolutions. *Clin Neurophysiol* 123, 2328-2345. doi: S1388-2457(12)00468-3 [pii], 10.1016/j.clinph.2012.06.005.

Tenke, C.E., Schroeder, C.E., Arezzo, J.C., und Vaughan, H.G., Jr. (1993). Interpretation of high-resolution current source density profiles: a simulation of sublaminar contributions to the visual evoked potential. *Exp Brain Res* 94, 183-192.

Ter-Mikaelian, M., Semple, M.N., und Sanes, D.H. (2013). Effects of spectral and temporal disruption on cortical encoding of gerbil vocalizations. *J Neurophysiol* 110, 1190-1204. doi: jn.00645.2012 [pii], 10.1152/jn.00645.2012.

Ter-Mikaelian, M., Yapa, W.B., und Rübsamen, R. (2012). Vocal behavior of the Mongolian gerbil in a seminatural enclosure. *Behaviour* 149, 461-492. doi: 10.1163/156853912X639778

Tervaniemi, M., und Hugdahl, K. (2003). Lateralization of auditory-cortex functions. *Brain Res Brain Res Rev* 43, 231-246. doi: S0165017303002236 [pii].
Thomas, H., Tillein, J., Heil, P., und Scheich, H. (1993). Functional organization of auditory cortex in the mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). I. Electrophysiological mapping of frequency representation and distinction of fields. *Eur J Neurosci* 5, 882-897.
Thomson, A.M., und Bannister, A.P. (2003). Interlaminar connections in the neocortex. *Cereb Cortex* 13, 5-14.
Thomson, A.M., und Lamy, C. (2007). Functional maps of neocortical local circuitry. *Front Neurosci* 1, 19-42. doi: 10.3389/neuro.01.1.1.002.2007.
Tian, B., und Rauschecker, J.P. (2004). Processing of frequency-modulated sounds in the lateral auditory belt cortex of the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 92, 2993-3013. doi: 92/5/2993 [pii] 10.1152/jn.00472.2003.
Timofeev, I., und Steriade, M. (1998). Cellular mechanisms underlying intrathalamic augmenting responses of reticular and relay neurons. *J Neurophysiol* 79, 2716-2729.
Tomioka, R., Okamoto, K., Furuta, T., Fujiyama, F., Iwasato, T., Yanagawa, Y., Obata, K., Kaneko, T., und Tamamaki, N. (2005). Demonstration of long-range GABAergic connections distributed throughout the mouse neocortex. *Eur J Neurosci* 21, 1587-1600. doi: EJN3989 [pii], 10.1111/j.1460-9568.2005.03989.x.
Vaknin, G., Discenna, P.G., und Teyler, T.J. (1988). A method for calculating current source density (CSD) analysis without resorting to recording sites outside the sampling volume. *J Neurosci Methods* 24, 131-135.
Vater, M., und Kössl, M. (2011). Comparative aspects of cochlear functional organization in mammals. *Hear Res* 273, 89-99. doi: S0378-5955(10)00283-2 [pii], 10.1016/j.heares.2010.05.018.
Wachtmeister, L., und Dowling, J.E. (1978). The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17, 1176-1188.
Waiblinger, E. (2004). Behavioural stereotypies in laboratory gerbils (Meriones unguiculatus): causes and solutions. Zürich, Dissertation.
Wallace, M.N., und Palmer, A.R. (2008). Laminar differences in the response properties of cells in the primary auditory cortex. *Exp Brain Res* 184, 179-191. doi: 10.1007/s00221-007-1092-z.
Wang, J., Mcfadden, S.L., Caspary, D., und Salvi, R. (2002). Gamma-aminobutyric acid circuits shape response properties of auditory cortex neurons. *Brain Res* 944, 219-231. doi: S0006899302029268 [pii].
Wang, X. (2007). Neural coding strategies in auditory cortex. *Hear Res* 229, 81-93. doi: S0378-5955(07)00036-6 [pii] 10.1016/j.heares.2007.01.019.
Wang, X., und Kadia, S.C. (2001). Differential representation of species-specific primate vocalizations in the auditory cortices of marmoset and cat. *J Neurophysiol* 86, 2616-2620.
Wang, X., Merzenich, M.M., Beitel, R., und Schreiner, C.E. (1995). Representation of a species-specific vocalization in the primary auditory cortex of the common marmoset: temporal and spectral characteristics. *J Neurophysiol* 74, 2685-2706.
Webster, D.B., und Webster, M. (1975). Auditory systems of Heteromyidae: functional morphology and evolution of the middle ear. *J Morphol* 146, 343-376. doi: 10.1002/jmor.1051460304.
Weedman, D.L., und Ryugo, D.K. (1996). Pyramidal cells in primary auditory cortex project to cochlear nucleus in rat. *Brain Res* 706, 97-102. doi: 0006-8993(95)01201-X [pii].
Wenstrup, J., und Leroy, S.A. (2001). Spectral integration in the inferior colliculus: role of glycinergic inhibition in response facilitation. *J Neurosci* 21, RC124. doi: 20014941 [pii].
Wessinger, C.M., Vanmeter, J., Tian, B., Van Lare, J., Pekar, J., und Rauschecker, J.P. (2001). Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci* 13, 1-7.
Winer, J.A. (1985). Structure of layer II in cat primary auditory cortex (AI). *J Comp Neurol* 238, 10-37. doi: 10.1002/cne.902380103.
Winer, J.A., und Larue, D.T. (1989). Populations of GABAergic neurons and axons in layer I of rat auditory cortex. *Neuroscience* 33, 499-515.
Winer, J.A., und Lee, C.C. (2007). The distributed auditory cortex. *Hear Res* 229, 3-13. doi: S0378-5955(07)00027-5 [pii], 10.1016/j.heares.2007.01.017.
Winer, J.A., und Prieto, J.J. (2001). Layer V in cat primary auditory cortex (AI): cellular architecture and identification of projection neurons. *J Comp Neurol* 434, 379-412.
Winer, J.A., Wenstrup, J.J., und Larue, D.T. (1992). Patterns of GABAergic immunoreactivity define subdivisions of the mustached bat's medial geniculate body. *J Comp Neurol* 319, 172-190. doi: 10.1002/cne.903190114.
Winter, P., und Funkenstein, H.H. (1973). The effect of species-specific vocalization on the discharge of auditory cortical cells in the awake squirrel monkey. (Saimiri sciureus). *Exp Brain Res* 18, 489-504.
Yapa, W.B. (1994). Social behaviour of the Mongolian gerbil Meriones unguiculatus, with special reference to acoustic communication. München, Dissertation.
Young, E.D., und Sachs, M.B. (1979). Representation of steady-state vowels in the temporal aspects of the discharge patterns of populations of auditory-nerve fibers. *J Acoust Soc Am* 66, 1381-1403.
Yvert, B., Fischer, C., Bertrand, O., und Pernier, J. (2005). Localization of human supratemporal auditory areas from intracerebral auditory evoked potentials using distributed source models. *Neuroimage* 28, 140-153. doi: S1053-8119(05)00384-8 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2005.05.056.
Zatorre, R.J. (1985). Discrimination and recognition of tonal melodies after unilateral cerebral excisions. *Neuropsychologia* 23, 31-41.
Zatorre, R.J. (2001). Neural specializations for tonal processing. *Ann N Y Acad Sci* 930, 193-210.
Zatorre, R.J., und Belin, P. (2001). Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex* 11, 946-953.
Zatorre, R.J., Belin, P., und Penhune, V.B. (2002). Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci* 6, 37-46. doi: S1364661300018167 [pii].
Zatorre, R.J., Evans, A.C., Meyer, E., und Gjedde, A. (1992a). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 256, 846-849.
Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., Evans, A.C., und Meyer, E. (1992b). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360, 339-340. doi: 10.1038/360339a0.
Zatorre, R.J., und Penhune, V.B. (2001). Spatial localization after excision of human auditory cortex. *J Neurosci* 21, 6321-6328. doi: 21/16/6321 [pii].
Zurita, P., Villa, A.E., De Ribaupierre, Y., De Ribaupierre, F., und Rouiller, E.M. (1994). Changes of single unit activity in the cat's auditory thalamus and cortex associated to different anesthetic conditions. *Neurosci Res* 19, 303-316.
Zwislocki, J.J. (1983). Some current concepts of cochlear mechanics. *Audiology* 22, 517-529.

6. Danksagung

7. Lebenslauf

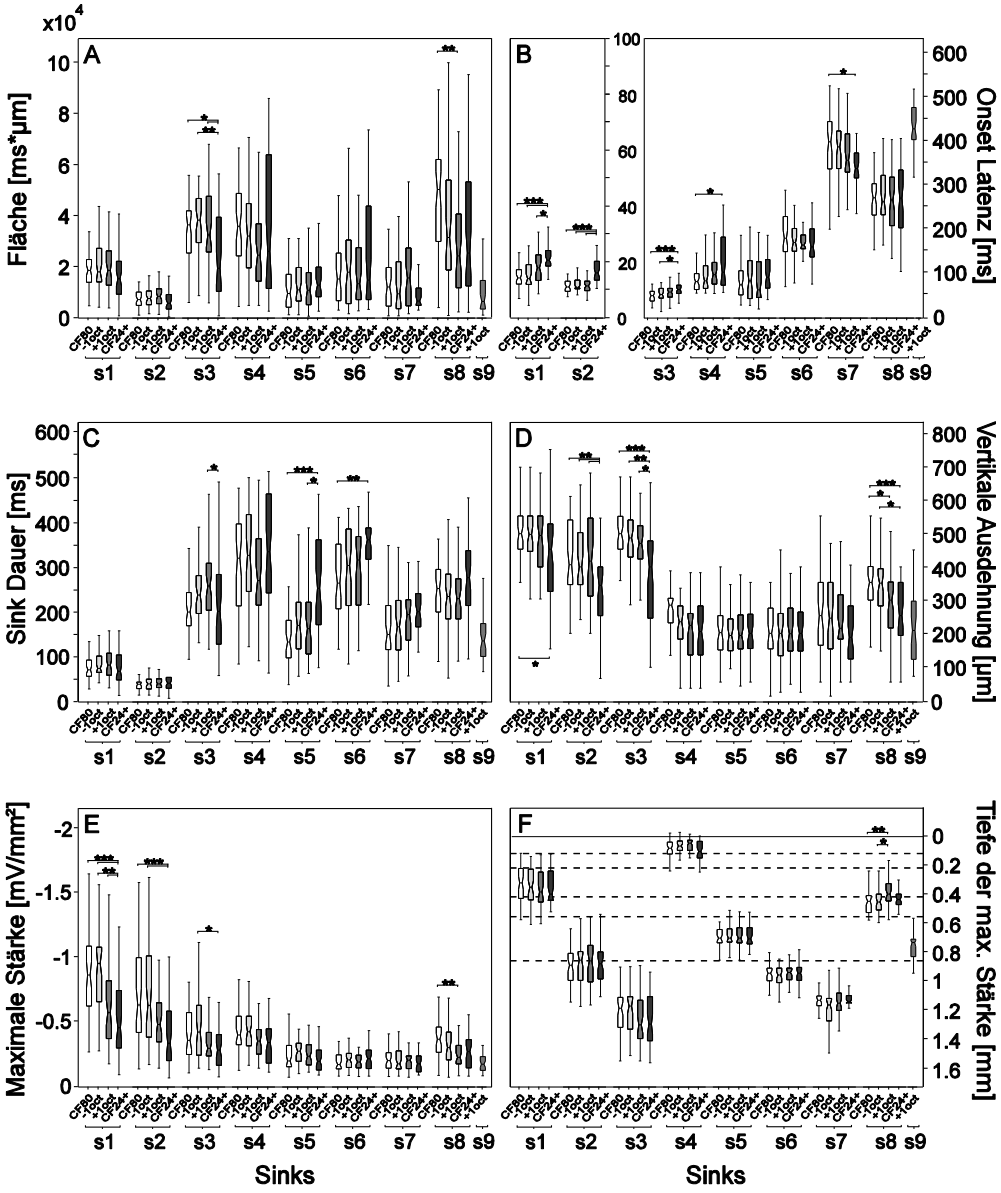
8. Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Frankfurt am Main, 17 Juni 2017

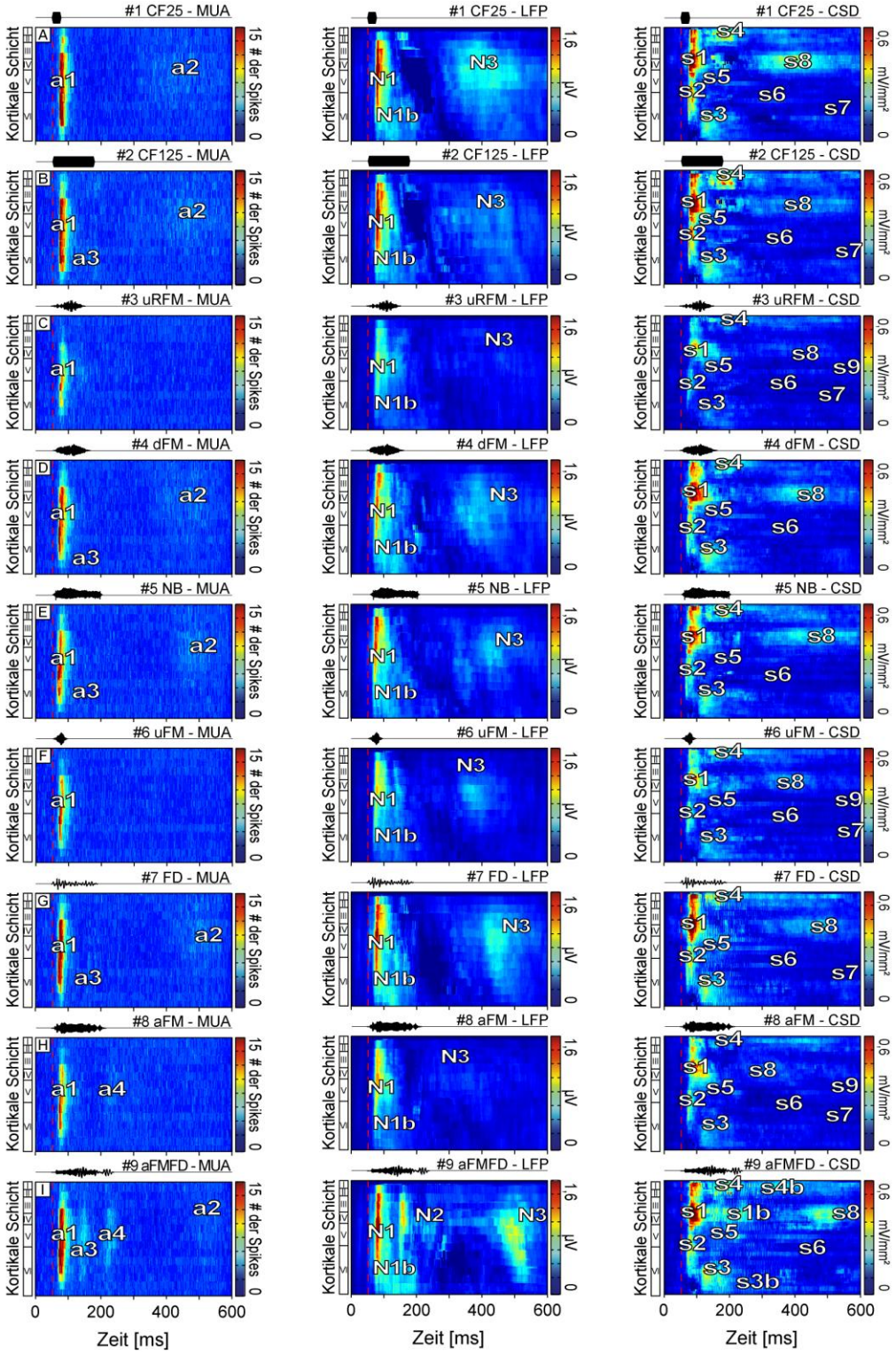
Markus Ken Schaefer

9. Anhang

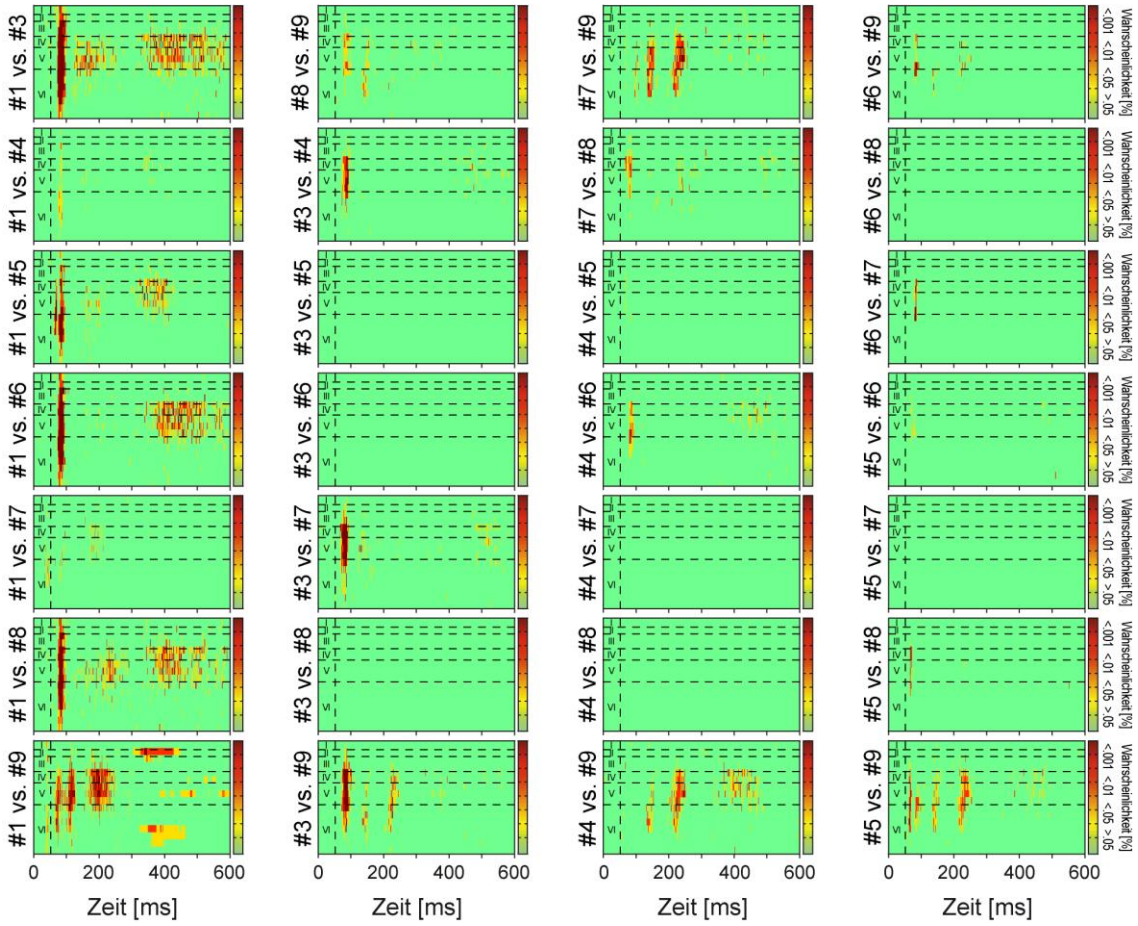


Anhang 1: Quantitativer Vergleich aller Reinton evozierten Sink-Parameter.

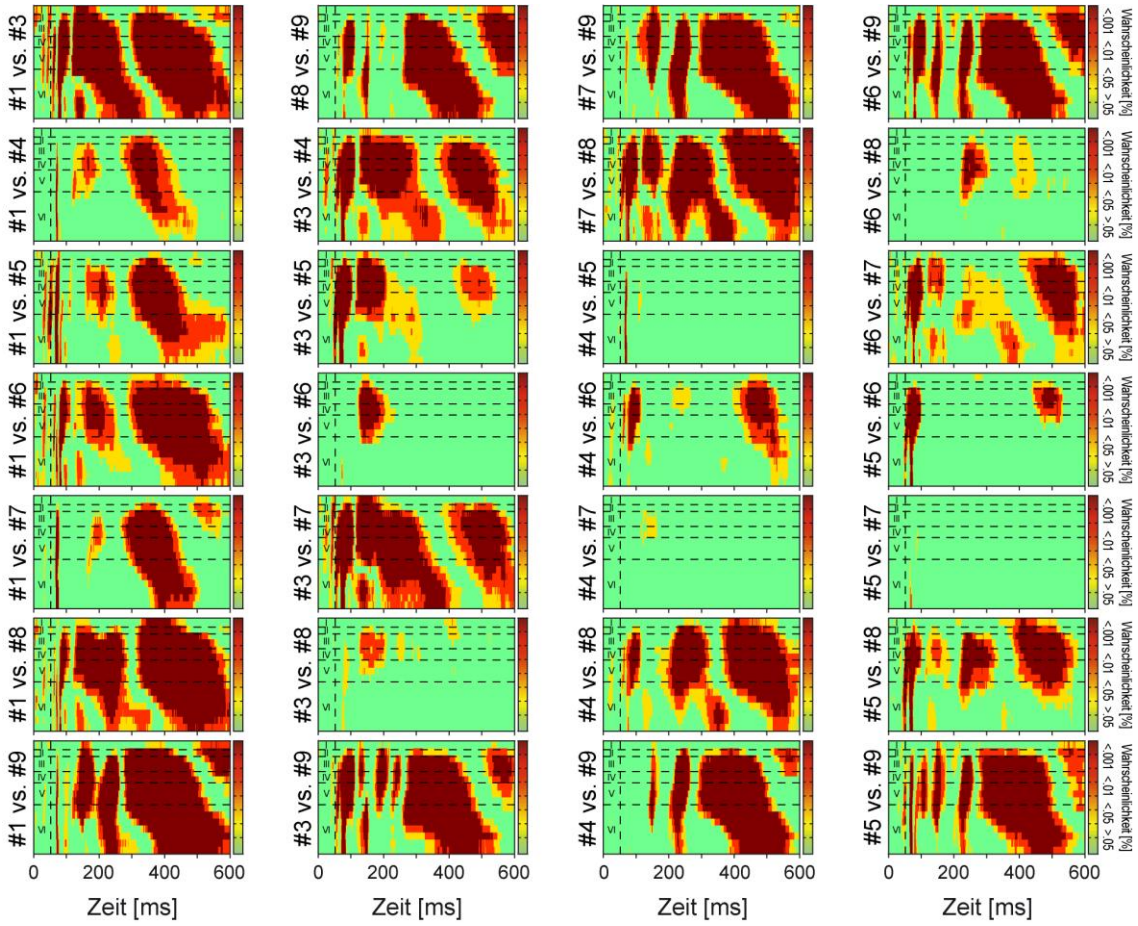
(**A-F**) Dargestellt sind die sechs Parameter aller Sinks (s1-s9), die aus CSD-Profilen berechnet werden, welche mit Reintönen mit hohem (CF80) und geringem Schalldruckpegel (CF24+) und mit Reintönen eine Oktave unter- und oberhalb der CF (-1oct und +1oct) evoziert werden. Die als Boxplots dargestellten Parameter werden bei 8% der maximalen negativen Sink-Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts berechnet, welches durch den CF80 Stimulus evoziert wird. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem *„multiple comparsion*" Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.



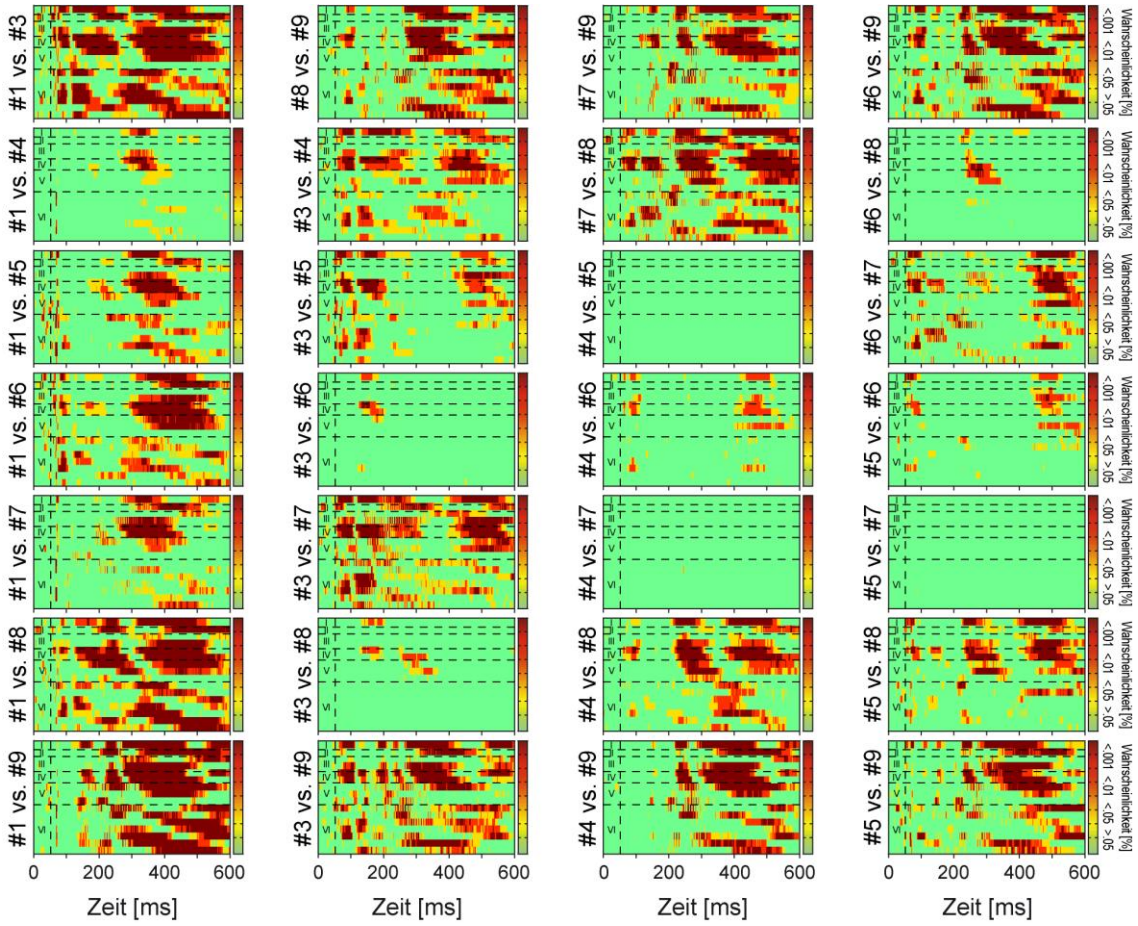
Anhang 2: Interquartilabstände von laminaren MUA-, LFP- und CSD-Profilen.
(**A-I**) Dargestellt sind die Interquartilabstände von laminaren MUA- (linke Spalte), LFP- (mittlere Spalte) und CSD-Profilen (rechte Spalte), welche im Falle der LFP- und CSD-Profile exklusiv für die Negativitäten beziehungsweise Sinks berechnet werden. Die Positionen der mit a1-a4, N1-N3 und s1-s9 beschrifteten Aktivitätsfelder, entsprechen denen der Abbildung 3.10. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.



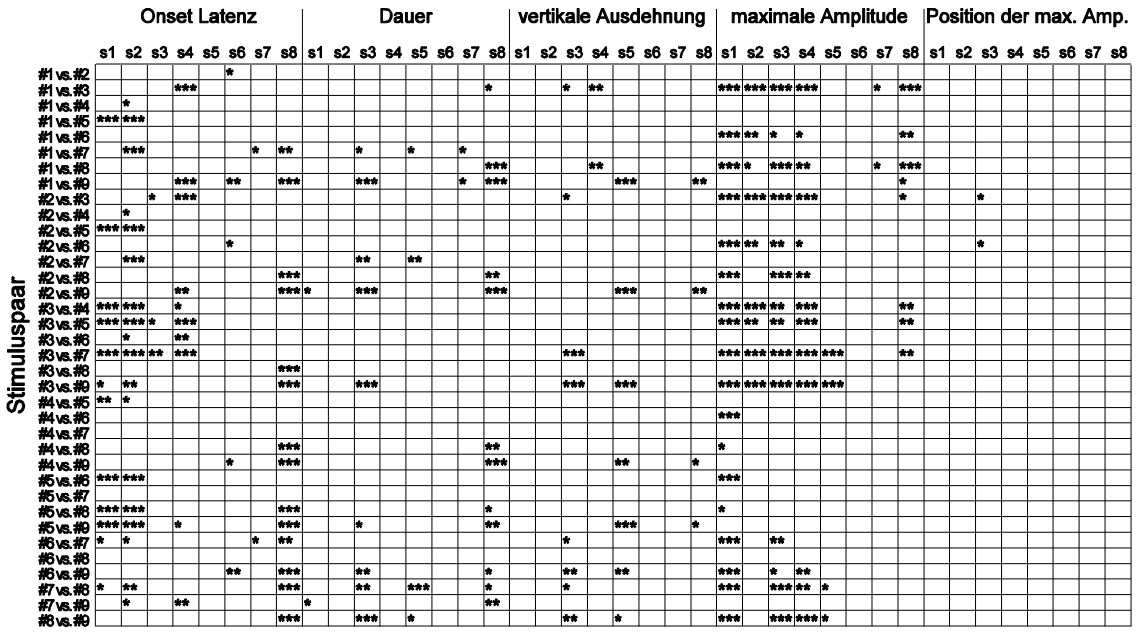
Anhang 3: Statistische Analyse der laminaren MUA-Profilunterschiede im Kreuzvergleich.
Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen MUA-Profilen im Kreuzvergleich. Jedes Kästchen vergleicht eines der 28 möglichen Vergleichskombinationen zwischen den durch 9 unterschiedliche Stimuli (#1 bis #9) evozierten MUA-Profilen. Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, wobei jeweils 600 Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0{,}05$; rot: $p < 0{,}01$; dunkelrot: $p < 0{,}001$; grün: $p \geq 0{,}05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert.



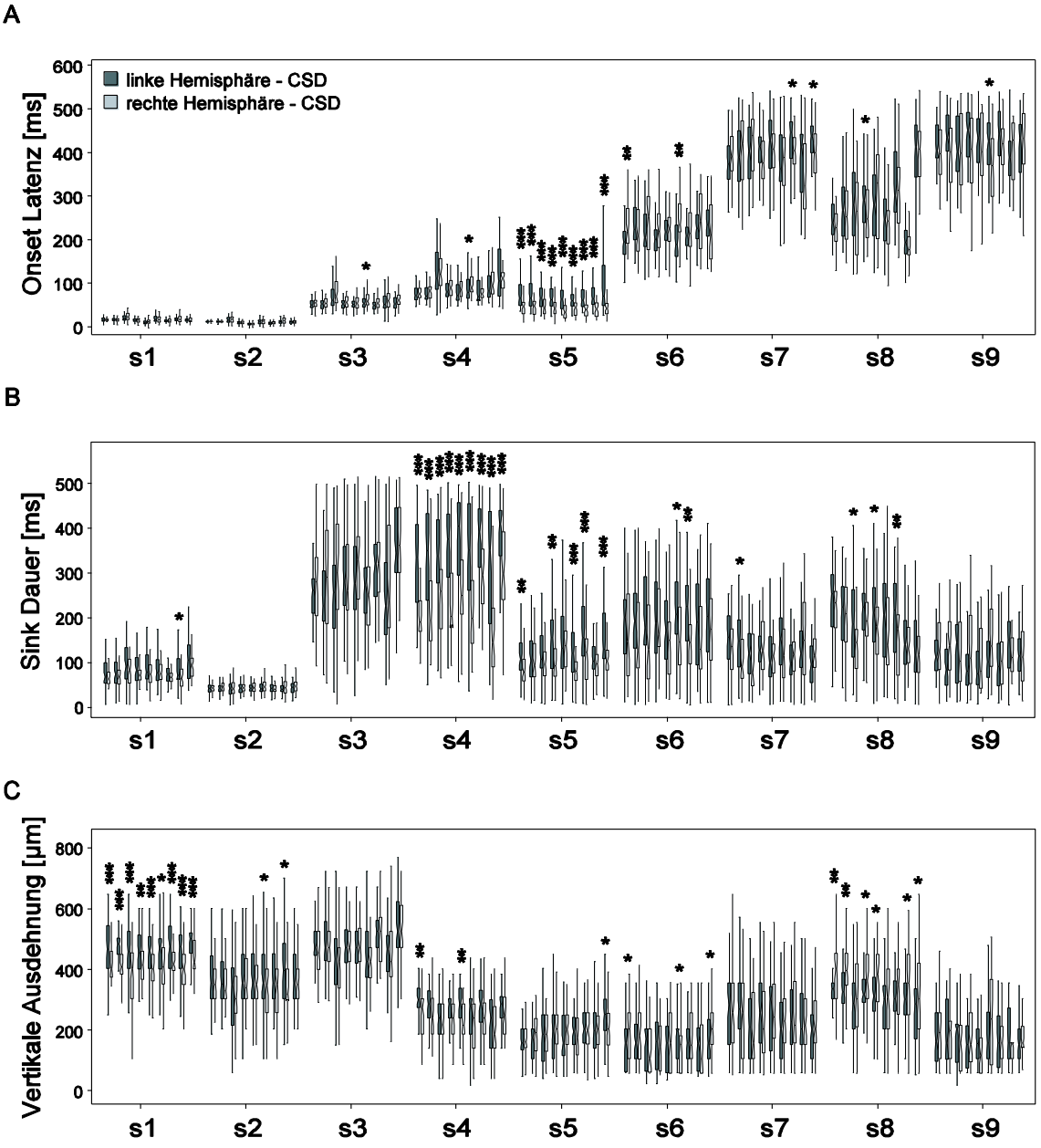
Anhang 4: Statistische Analyse der laminaren LFP-Profilunterschiede im Kreuzvergleich.
Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen LFP-Profilen im Kreuzvergleich. Jedes Kästchen vergleicht eines der 28 möglichen Vergleichskombinationen zwischen den durch 9 unterschiedliche Stimuli (#1 bis #9) evozierten LFP-Profilen. Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, wobei jeweils 600 Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0{,}05$; rot: $p < 0{,}01$; dunkelrot: $p < 0{,}001$; grün: $p \geq 0{,}05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert.



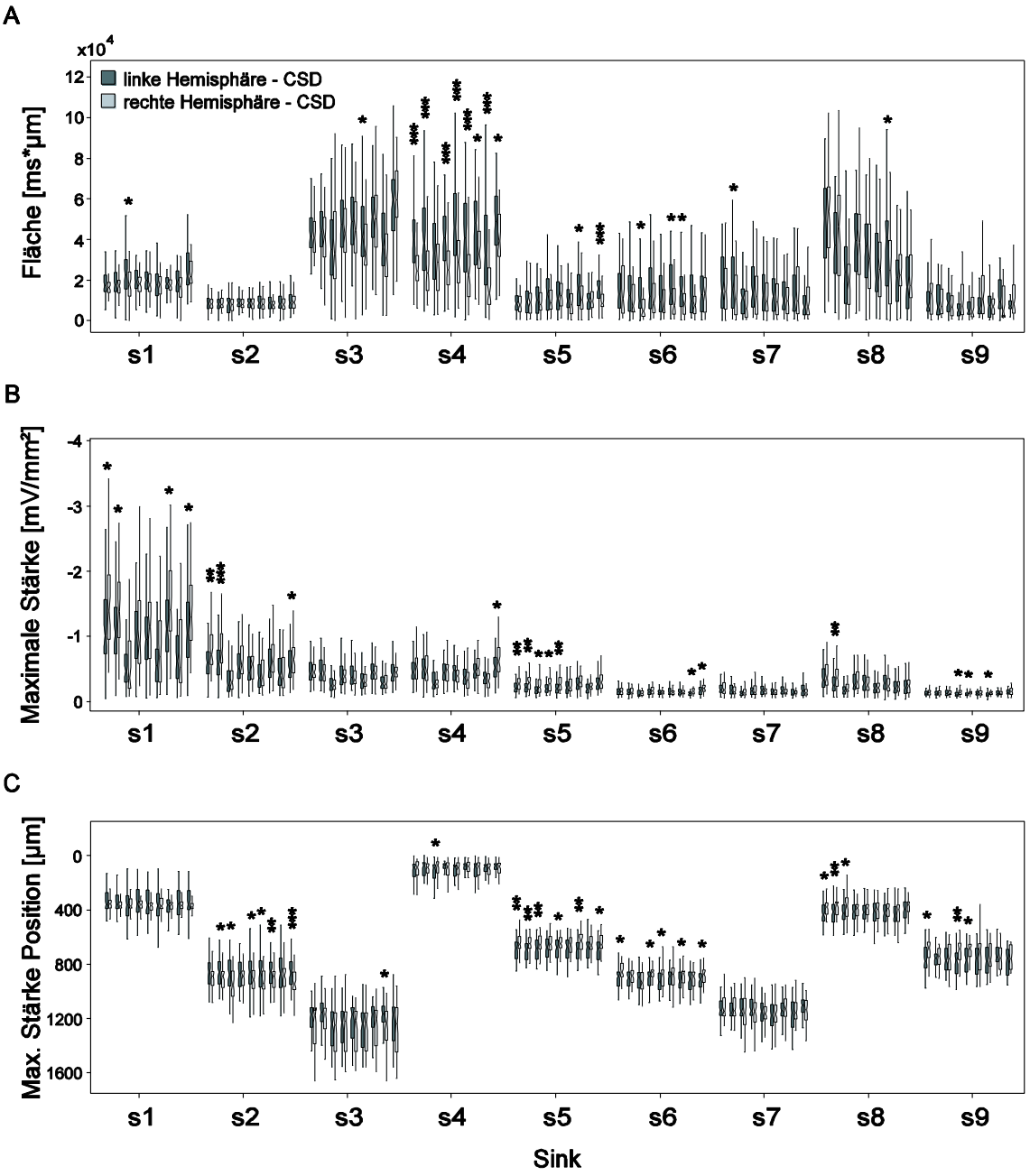
Anhang 5: Statistische Analyse der laminaren CSD-Profilunterschiede im Kreuzvergleich.
Dargestellt sind die signifikanten Unterschiede (rot) zwischen CSD-Profilen im Kreuzvergleich. Jedes Kästchen vergleicht eines der 28 möglichen Vergleichskombinationen zwischen den durch 9 unterschiedliche Stimuli (#1 bis #9) evozierten CSD-Profilen. Zur Anwendung kommt eine parametrische „*repeated measures*" Varianzanalyse in Kombination mit einem „*false discovery rate*" Post-hoc Test, wobei jeweils 600 Zeitwerte von 16 Elektrodenkanälen verglichen werden. Jeder Punkt in den Abbildungen repräsentiert die Wahrscheinlichkeitswerte (gelb: $p < 0{,}05$; rot: $p < 0{,}01$; dunkelrot: $p < 0{,}001$; grün: $p \geq 0{,}05$). Die horizontalen gestrichelten Linien repräsentieren die fünf kortikalen Schichtgrenzen, wohingegen die vertikale gestrichelte Linie den Beginn der jeweiligen Stimuli markiert.



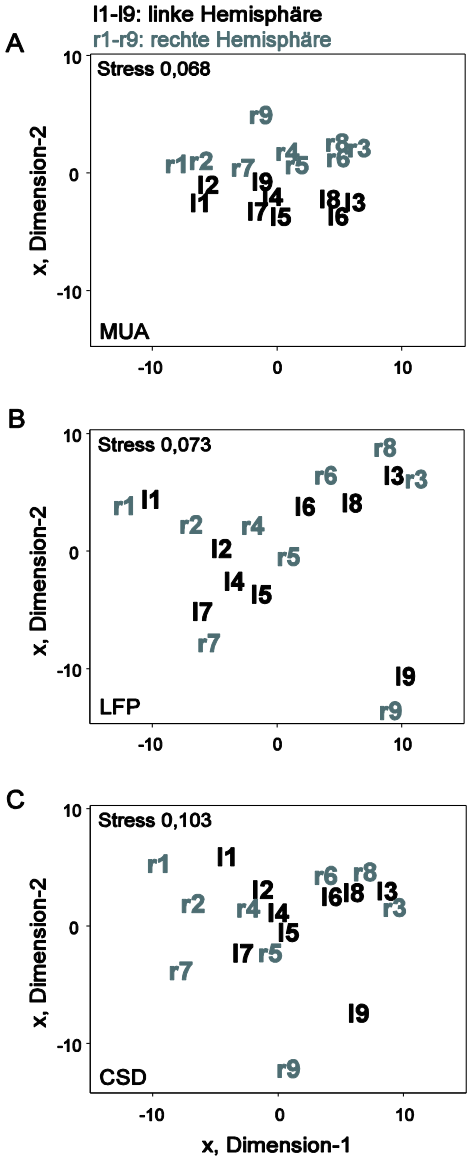
Anhang 6: Statistische Analyse von allen stimulusspezifischen Sink-Parametern.
Die Tabelle stellt die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem „*multiple comparsion*" Post-hoc Test zwischen den stimulusevozierten Sink-Parametern (Stimuli: #1-#9; Parameter: Onset Latenz, Dauer, vertikale Ausdehnung, maximale Amplitude und Position der maximalen Amplitude) dar (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$). Das Kriterium für die Sink-Konturen, aus denen die Parameter berechnet werden, wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird.



Anhang 7: Quantitativer Vergleich aller Sink-Parameter der linken und rechten Hemisphäre.
(**A-C**) Die Boxplots repräsentieren drei ausgewählte Sink-Parameter aller Sinks (s1-s9), die aus Reinton- und Kommunikationsruf evozierten CSD-Profilen der linken (dunkelgrau) und rechten Hemisphäre (hellgrau) berechnet werden. Boxplot-Paare repräsentieren der Reihe nach die Stimuli, welche die CSD-Profile evozieren (#1-#9). Das Kriterium für die Sink-Konturen, aus denen die Parameter berechnet werden, wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem *„multiple comparsion"* Post-hoc Test berechnet: *$p < 0,05$; **$p < 0,01$; ***$p < 0,001$.

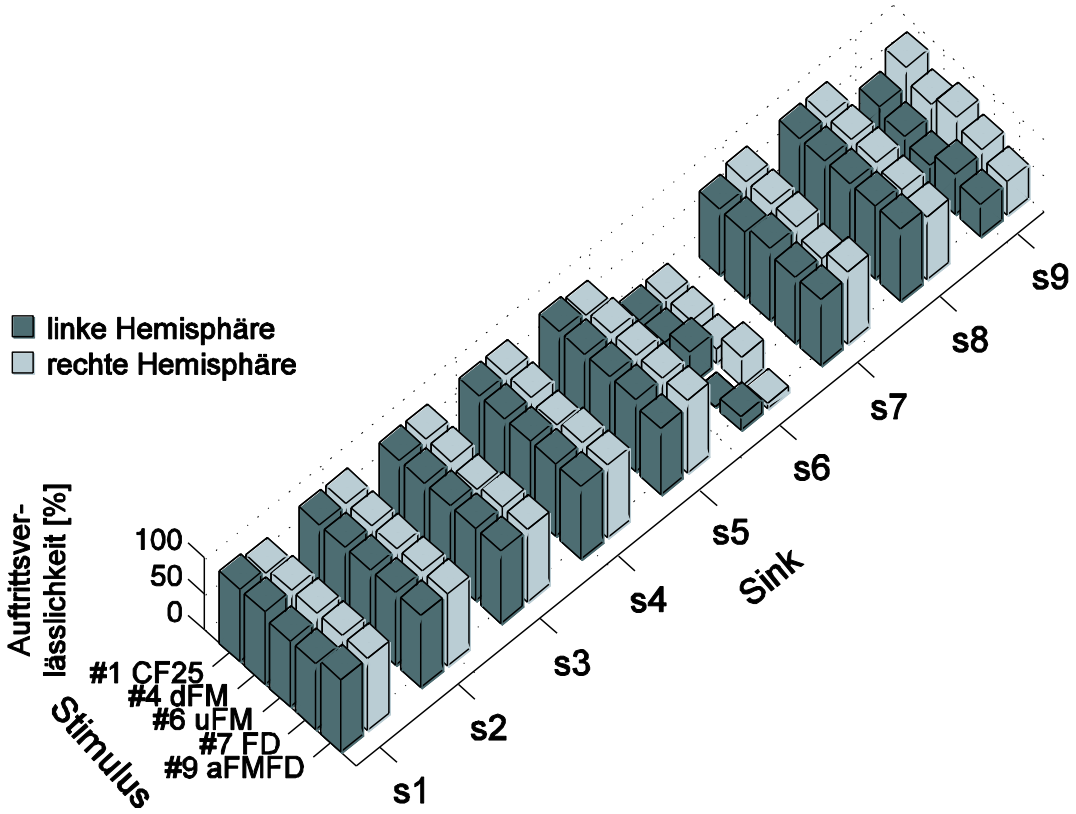


Anhang 8: Quantitativer Vergleich aller Sink-Parameter der linken und rechten Hemisphäre.
(**A-C**) Die Boxplots repräsentieren drei ausgewählte Sink-Parameter aller Sinks (s1-s9), die aus Reinton- und Kommunikationsruf evozierten CSD-Profilen der linken (dunkelgrau) und rechten Hemisphäre (hellgrau) berechnet werden. Boxplot-Paare repräsentieren der Reihe nach die Stimuli, welche die CSD-Profile evozieren (#1-#9). Das Kriterium für die Sink-Konturen, aus denen die Parameter berechnet werden, wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts gesetzt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird. Die Boxplot-*„Whisker"* repräsentieren den Datenbereich, die äußeren Kanten der Boxplots das zweite und vierte Quartil und die Mittellinie den Median. Statistische Signifikanz wird mit einer einfaktoriellen ANOVA (Kruskal-Wallis) in Verbindung mit einem *„multiple comparsion"* Post-hoc Test berechnet: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.



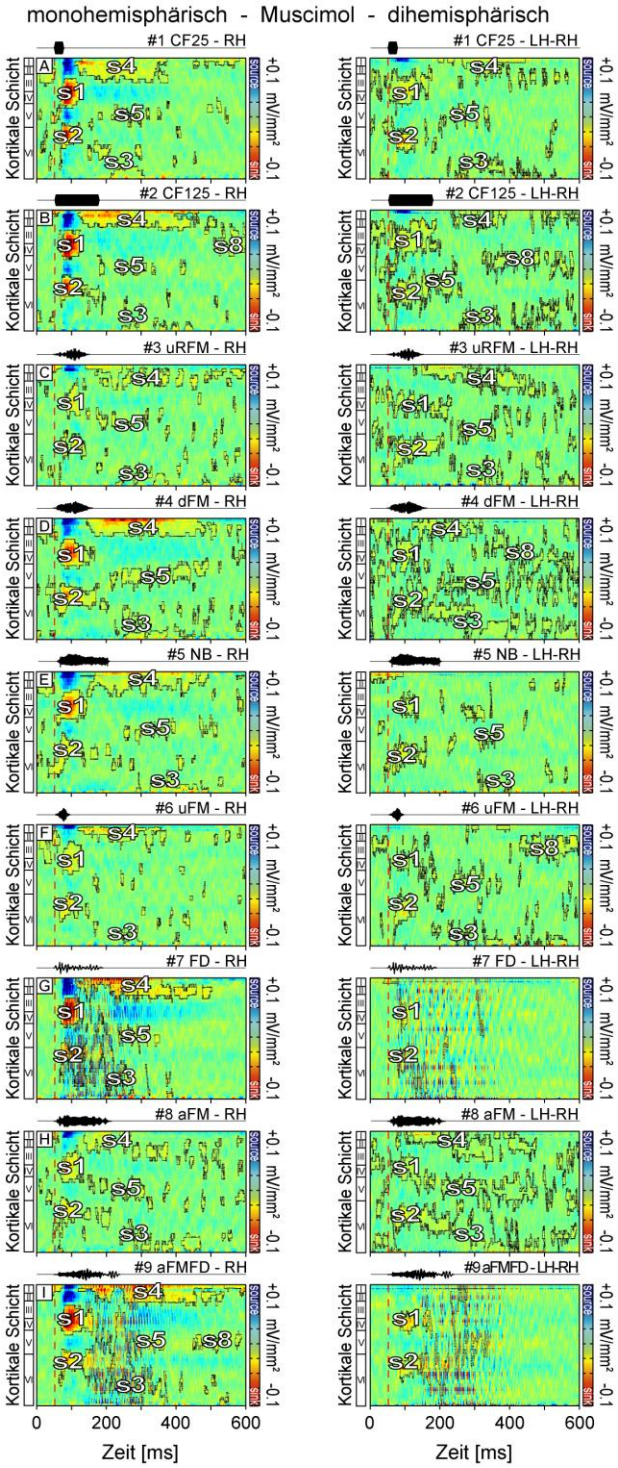
Anhang 9: Multidimensionale Skalierung von MUA-, LFP- und CSD-Profilen der linken und rechten Hemisphäre.

Abgebildet sind die Ergebnisse der multidimensionalen Skalierung von medianen laminaren MUA- (A), LFP- (B) und CSD-Profilen (C) der linken (schwarz: l1-l9) und der rechten Hemisphäre (hellgrau: r1-r9), welche durch 9 unterschiedliche Stimuli evoziert werden. Die Analyse berücksichtigt ausschließlich neuronale Aktivitäten, welche nach Stimulusbeginn evoziert werden. Während die LFP- und CSD-Profile der linken Hemisphäre in naher euklidischer Distanz zu den entsprechend evozierten Profilen der rechten Hemisphäre liegen, sind die MUA-Profile hemisphärenspezifisch voneinander getrennt. Die medianen Profile werden vor der Berechnung auf das jeweilige stimulusunabhängige Maximum normalisiert.



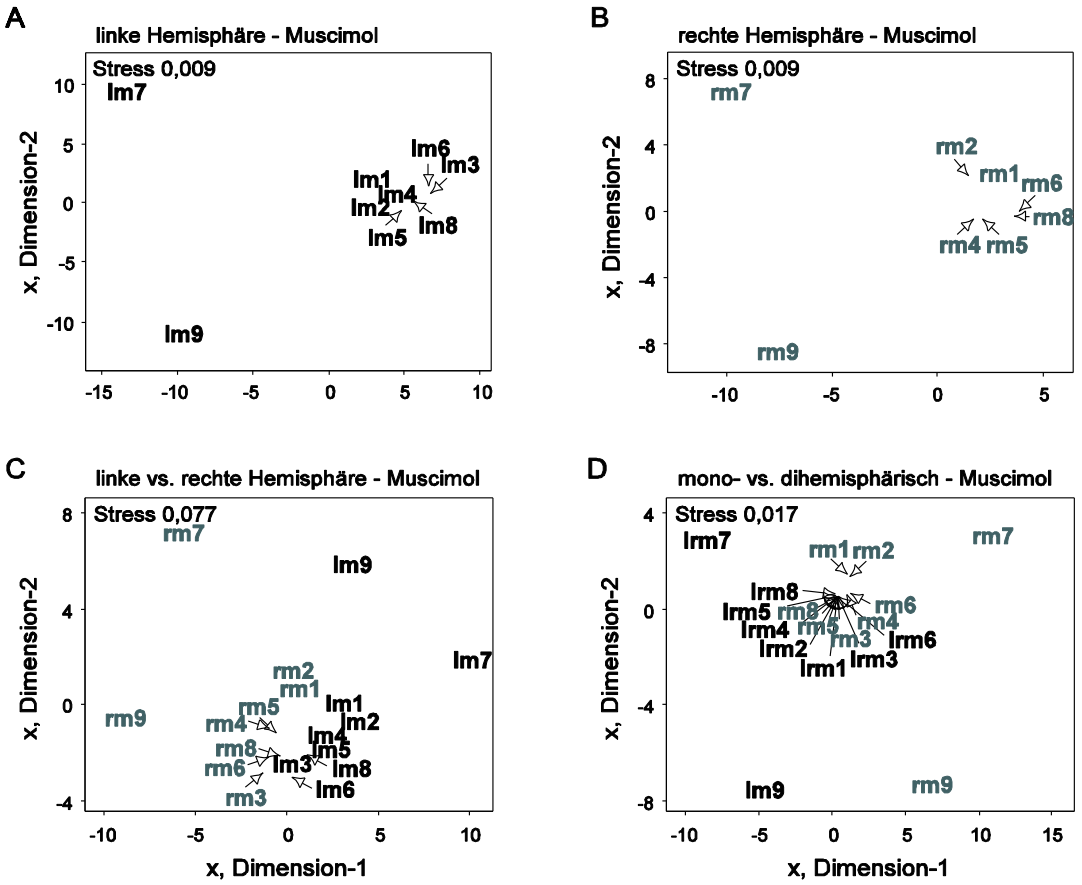
Anhang 10: Hemisphärenspezifische Auftrittsverlässlichkeit der Sinks laminarer CSD-Profile nach Muscimol Applikation.

Balken geben die prozentuale Auftrittsverlässlichkeit der Sinks s1-s9 von CSD-Profilen der linken (dunkelgrau) und rechten Hemisphäre (hellgrau) an, welche durch 5 repräsentative Stimuli (#1, #4, #6, #7 und #9) evoziert werden. Die Sinks s1-s5 und s7-s8 können in den meisten CSD-Profilen der linken (MW = 98%) und rechten Hemisphäre (MW = 98%) vorgefunden werden. Niedrigere Auftrittsverlässlichkeiten können für die Sinks s6 [MW = 23% (LH); 24% (RH)] und s9 [MW = 47% (LH); 64% (RH)] beobachtet werden. Das Auftreten einer Sink wird nur dann gewertet, wenn diese über einer Schwelle von 5% der maximalen negativen Amplitude des CSD-Profils des jeweiligen Ableitungspunkts liegt, welches durch den Stimulus #1 CF25 evoziert wird.



Anhang 11: Stimulusevozierte laminare CSD-Profile der rechten Hemisphäre nach mono- und dihemisphärischer Muscimol-Applikation.

(**A-I**) Jeder Punkt in den Falschfarben-Profilen repräsentiert den Median der gemittelten und in der kortikalen Tiefe angeglichenen stimulusspezifischen CSD-Aufnahmen der rechten Hemisphäre nach monohemisphärischer (linke Spalte; n = 15) und dihemisphärischer (rechte Spalte; n = 6) Applikation von Muscimol (jeweils 60-minütige Einwirkzeit). Das Kriterium für die Konturen wird auf 5% der maximalen negativen Amplitude des jeweiligen Profils gesetzt. Die vertikale gestrichelte Linie repräsentiert den Beginn der jeweiligen Stimuli, deren Oszillogramme oberhalb der Profile mit gleicher Zeitachse abgebildet sind.



Anhang 12: Multidimensionale Skalierung von CSD-Profilen der linken und rechten Hemisphäre nach Applikation von Muscimol.

Abgebildet sind die Ergebnisse der multidimensionalen Skalierung von medianen laminaren CSD-Profilen der linken (**A**) und der rechten Hemisphäre (**B**) nach Applikation von Mucimol. Die CSD-Profile sind entsprechend dem evozierenden Stimulus farbig für die linke (schwarz: lm1-lm9) und rechte Hemisphäre (hellgrau: rm1-rm9) gekennzeichnet. (**C**) Die Abbildung zeigt die gemeinsame multidimensionale Skalierung von CSD-Profilen der linken und rechten Hemisphäre nach Applikation von Mucimol. (**D**) Abgebildet ist die multidimensionale Skalierung von CSD-Profilen der rechten Gehirnhälfte, welche nach mono- (hellgrau: rm1-rm9) und dihemisphärischer (schwarz: lrm1-lrm9) Applikation von Muscimol aufgenommen werden. CSD-Profile, welche durch die Stimuli #7 und #9 evoziert werden, zeigen auch nach kortikaler Ausschaltung eine hohe euklidische Distanz zueinander und zu den durch die restlichen Stimuli evozierten CSD-Profile (**A-D**). Pfeile markieren die eigentliche Position der Profile. Die Analysen berücksichtigen ausschließlich neuronale Aktivitäten, welche nach Stimulusbeginn evoziert werden. Die medianen Profile werden vor der Berechnung auf das jeweilige stimulusunabhängige Maximum normalisiert.