

Kodierung und Trennung spektrot temporal  
komplexer Reizmuster im auditorischen Kortex  
der Mongolischen Wüstenrennmaus  
(*Meriones unguiculatus*)

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

**doctor rerum naturalium**

**(Dr. rer. nat.)**

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von: **Dipl.-Biol. Christoph K. Möller**

geb. am 18. September 1976 in: Fulda

Gutachter: **Prof. Dr. Holger Schulze**

**Prof. Dr. Günther Ehret**

eingereicht am: 01. Dezember 2010

verteidigt am: 29. November 2011

*Meiner Mutter gewidmet, es hätte Dir sicherlich gefallen.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Problematik der Hörobjektbildung . . . . .	2
1.2	Der auditorische Kortex . . . . .	4
1.2.1	Strukturelle Organisation . . . . .	4
1.2.2	Funktionelle Organisation . . . . .	5
1.3	Zielstellung der Arbeit . . . . .	8
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1	Versuchstiere . . . . .	10
2.2	Präparation . . . . .	12
2.3	Versuchsaufbau . . . . .	13
2.3.1	Akustische Stimulation . . . . .	15
2.3.2	Ableitung . . . . .	19
2.4	Versuchsdurchführung . . . . .	20
2.5	Datenauswertung . . . . .	21
2.5.1	Rohdatenauswertung . . . . .	21
2.5.2	Weitere Auswertungen . . . . .	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1	Grundlegender Versuchsansatz . . . . .	25
3.2	Datenbasis . . . . .	26
3.3	Vergleich der neuronalen Antworten auf die unterschiedlichen Stimulationsparadigmen . . . . .	26
3.3.1	Vergleich der evozierten Raten . . . . .	30
3.3.2	Vergleich der Latenzen . . . . .	32

3.3.3	Vergleich der Antwortdauer . . . . .	35
3.3.4	Populationsanalyse der neuronalen Antworten . . . . .	37
3.3.5	Spektrotemporale Repräsentation und neuronale Filtertypen . . . . .	45
3.4	Topographische Repräsentation zeitlicher Antwortcharakteristika . . . . .	49
3.4.1	Allgemeine Merkmale temporaler Topographien im auditorischen Kortex . . . . .	50
3.4.2	Vergleich temporaler und spektrotemporaler Topographien . . . . .	59
3.5	Antwortcharakteristika auf harmonische Tonkomplexe mit variablen Grundfrequenzen . . . . .	62
3.5.1	Harmonische Tonkomplexe mit unterschiedlicher Phasenlage . . . . .	64
3.5.2	Harmonische Tonkomplexe mit unterschiedlicher Grundfrequenz . . . . .	66
3.5.3	Abhängigkeit der Verschiebung einzelner Komponenten . . . . .	67
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>71</b>
4.1	Repräsentation spektraler und temporaler Stimuluseigenschaften . . . . .	74
4.1.1	Funktionell anatomische Analyse spektrotemporaler Repräsentationen . . . . .	74
4.1.2	Einfluss unterschiedlicher zellulärer Filtertypen . . . . .	76
4.2	Spektrale und temporale Topographien im primären auditorischen Kortex . . . . .	79
4.3	Neuronale Repräsentation der Feinstruktur harmonischer Tonkomplexe . . . . .	84
4.4	Zusammenfassung . . . . .	87
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>88</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>97</b>

Tabellenverzeichnis	100
Abkürzungsverzeichnis	101

# Kapitel 1

## Einleitung

Hören spielt für den Menschen, seine Fähigkeit sich zu orientieren, in seiner Umwelt zurecht zu finden, und nicht zuletzt, akustisch zu kommunizieren, eine herausragende Rolle. Anhand der Akustik, die ihn umgibt, erhält der Normalhörende eine Fülle von Anhaltspunkten darüber, in welcher Art von Umgebung er sich gerade befindet. Aus Tönen, Klängen und Geräuschen, die seine Ohren erreichen, errechnet sein Gehirn Informationen darüber, was um ihn herum vorgeht. Wir analysieren unsere komplexe akustische Umwelt auf ähnliche Weise, wie wir ein Bild betrachten. So wie wir den Blick auf einzelne Gegenstände richten können, kann unser Gehör die Mischung der Schallsignale aus einer Vielzahl von Quellen in einzelne Hörobjekte aufgliedern. Zu Hörobjekten werden dabei die Schallkomponenten zusammengefasst, die aus einer Quelle stammen. In Analogie zur Analyse von Bildern bezeichnete Bregman (1990) diese Fähigkeit des Hörsystems als „Auditorische Szenenanalyse“. Die Bildung von „Hörobjekten“, die unser Gehirn getrennt „betrachtet“, ist ein zu einem großen Teil automatisch ablaufender Prozess, der in der aufsteigenden Hörbahn bereits auf der Ebene der ersten Hörkerne beginnt und somit nicht zwingend kognitive Leistung voraussetzt (Schnupp & Carr, 2009). Dabei sind die Mechanismen der Objektbildung im Hörsystem das Produkt einer evolutionären Anpassung an die Eigenschaften der akustischen Umwelt sowie der Anforderungen, die diese Umwelt an das Individuum stellt. Lernen wir diese Anpassung zu verstehen, so gewinnen wir die Möglichkeit, in der

Evolution optimierte Mechanismen der Höranalyse anwenden zu können und damit technische Lösungen z.B. in technischen Hörhilfen oder Schnittstellen der Mensch-Maschine Kommunikation zu realisieren, die denen heutiger Anwendungen klar überlegen sind.

## 1.1 Problematik der Hörobjektbildung

Was sind die Muster in der akustischen Umwelt, die über die Zeit so konstant sind, dass sie zu evolutionären Anpassungen führen können? Zum einen sind dies Muster, die sich aus den physikalischen Gesetzmäßigkeiten ergeben. Die Mechanismen der Schallproduktion haben zur Folge, dass Komponenten eines komplexen Schalls aus einer Quelle zeitsynchrone Transienten in einer Vielzahl von Eigenschaften besitzen. Dies sind zum Beispiel ein gleichzeitiger Beginn und Ende der Komponenten, eine zeitlich korrelierte Modulation der Amplitude im Reizverlauf und die zeitlich korrelierte Änderung der Frequenz verschiedener Komponenten. Frequenzen im Schallspektrum einer Quelle sind darüber hinaus oftmals Harmonische und damit durch genau festgelegte mathematische Beziehungen zwischen den Frequenzkomponenten ausgezeichnet, die das Hörsystem zur Analyse nutzen kann (Darwin & Hukin, 1998; Geissler & Ehret, 2002). All die hier genannten physikalischen Eigenschaften zeichnen im besonderen Maße auch die Sprachsignale aus, welche die Grundlage unserer Kommunikation bilden. Neben den Quelleneigenschaften bietet die Physik des Übertragungskanals dem Hörsystem eine Reihe von Mustern, die hierzu herangezogen werden können (Richards, 1980; Nelken et al., 1999). Signalkomponenten mit verschiedener Frequenz, die auf dem gleichen Übertragungsweg laufen, erhalten z.B. durch die allgegenwärtigen Turbulenzen der Luft zeitlich korrelierte Muster in der Schwankung der Hüllkurve, die das Hörsystem zur Objektbildung ausnutzen kann. Die räumliche Lage der Schallquelle relativ zum Empfänger liefert dem Hörsystem ebenfalls eine Reihe von Reizmustern, die zur Objektbildung herangezogen werden können. Eine Schallquelle in einer bestimmten Raumposition führt zu einem definierten Muster binauraler Amplituden-, Zeit- und Phasenunterschiede, die eine Trennung zwischen den von dieser Quelle ausgehenden Signalen und Signa-

len aus Quellen an anderen Raumpositionen erleichtert (Bronkhorst, 2000). Schließlich erzeugt die Physik des Hörorgans typische akustische Muster, die für die Objektbildung verwendet werden können. Ein Beispiel sind die spektralen Außenohr-Übertragungsfunktionen, anhand welcher -neben den bereits benannten binauralen Mechanismen- die Wahrnehmung der Lage einer Schallquelle im Raum ermöglicht wird (Mehrgardt & Mellert, 1977).

Neben der auf der Physik der Umwelt basierenden Musterbildung haben sich in der Evolution zusätzliche Mechanismen ausgebildet, welche die erfahrungsabhängige Musterbildung im Gehirn zur Analyse komplexer akustischer Signale ausnutzen. Diese auf Lernvorgängen basierenden Mechanismen haben den Vorteil, dass sie eine flexible Anpassung der Hörverarbeitung an biologische Signale ermöglichen, die durch Tradition von Generation zu Generation weiter gegeben werden, sich damit über die Zeit sehr schnell verändern können und eine außerordentliche Vielfalt entwickelt haben. Unsere Sprache, aber auch die Gesänge der Singvögel, geben zwei Beispiele für solche tradierten Signale (Doupe & Kuhl, 1999). Lernvorgänge können die Extraktion immer wiederkehrender Muster in diesen akustischen Signalen unterstützen und dem Hörsystem für die Objektbildung und Szenenanalyse verfügbar machen. Dies wird zum Beispiel in Untersuchungen an in verschiedenen sprachlichen Umfeld aufwachsenden Säuglingen deutlich. Diese lernen in den ersten Monaten, zwischen den typischen Phonemen der eigenen Sprachumwelt zu differenzieren und diese zu erkennen (Cheour et al., 1998). Diese Lernvorgänge führen dazu, dass für Sprachsignale der frühkindlich erlernten „Muttersprache“ eine bessere Trennung vom störenden Hintergrund und eine bessere Erkennung von Hörobjekten möglich ist als für Sprachsignale erst später erlernter Sprachen (Mayo et al., 1997; van Wijngaarden et al., 2002). Lernen ermöglicht aber nicht nur die invarianten akustischen Signaleigenschaften zu identifizieren, sondern es ermöglicht auch die Evaluation der Diversität von Signalen und von Signalfolgen, was ohne eine Form des auditorischen Gedächtnisses nicht möglich wäre.

Schon die angesprochenen Lernvorgänge machen klar, dass Hören kein passiver, starr ablaufender Vorgang ist, sondern dass aktive, dynamische Prozesse in der Wahrnehmung eine große Rolle spielen. Dies trifft insbesondere



auf die in der Szenenanalyse eingesetzte Fähigkeit zu, die Aufmerksamkeit selektiv auf einzelne Objekte zu richten (Alain & Arnott, 2000). Wir alle wissen, dass wir uns in einer Gruppe von durcheinander redenden Menschen auf einen Sprecher konzentrieren können. Die Mechanismen selektiver Aufmerksamkeit sind dabei wahrscheinlich zum Teil denen ähnlich, die der Objektbildung zugrunde liegen. In beiden Fällen erscheint es, als ob wir die dem Hörobjekt zugeordneten Signalkomponenten in der Wahrnehmung relativ zum sonstigen Schall verstärken und so eine bessere Trennung des Signals vom Hintergrund erreichen. Physiologisches Korrelat aller bewusster Wahrnehmung ist die Aktivierung der Großhirnrinde (Crick & Koch, 2003). Im auditorischen System wird schon seit längerem diskutiert, dass sich bereits auf Ebene des primären auditorischen Kortex, physiologische Korrelate der Wahrnehmung als komplexe Aktivitätsmuster für die Repräsentation verschiedener Hörobjekte finden lassen (Nelken, 2004, 2008).

## **1.2 Der auditorische Kortex**

### **1.2.1 Strukturelle Organisation**

Die Großhirnrinde (Kortex cerebri) hat im Verlauf der Säuger-Evolution von allen Hirnstrukturen die größte Veränderung erfahren und ist mit ihren beim Menschen schätzungsweise  $10^{11}$  Neuronen, von denen jedes bis zu 10000 synaptische Verbindungen mit anderen Neuronen bildet, das komplexeste uns bekannte System überhaupt (vgl. Creutzfeldt (1983)). Jedes sensorische System wird im Kortex repräsentiert und nahezu jedes sensorische System folgt einer so genannten „kortikalen Hierarchie“. Das heißt, dass die primären sensorischen Areale meist als Schnittstelle zwischen den in der Verarbeitung sensorischer Reize tiefer gelegenen subkortikalen Kernen (Thalamus) und den in der Verarbeitung höher gelegenen sekundären kortikalen Arealen fungiert.

Der auditorische Kortex ist im Temporallappen, dem Lobus temporalis, lokalisiert. Er besitzt bei der Mongolischen Wüstenrennmaus eine Oberfläche von ca. 3 x 4 mm. Mit Hilfe von elektrophysiologischen, funktionellbildgebenden (2-Deoxy-glucose-Methode, Thallium-Methode) sowie histolo-

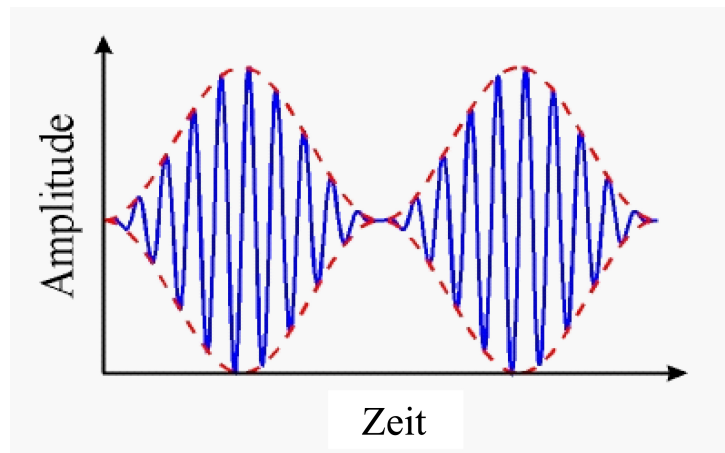
gischen Methoden (Tracing) wurde die funktionelle Organisation des auditorischen Kortex der Mongolischen Wüstenrennmaus bereits eingehend untersucht. Bislang wurden dabei anhand der Repräsentation von Reintonfrequenzen sieben Felder unterschieden (Scheich et al., 1993; Thomas et al., 1993; Budinger et al., 2000b,a). Ausgehend vom zentral gelegenen primären auditorischen Kortex (AI), der die größte tonotop (d.h. linear verlaufende Repräsentation von Frequenzen) organisierte Region beinhaltet, konnten angrenzend weitere Areale identifiziert werden. Feld (AI) und das anteriore auditorische Feld (AAF) sind die primären Kernfelder des auditorischen Kortex, die im Wesentlichen thalamische Projektionen erhalten und das gesamte hörbare Spektrum der Wüstenrennmaus, zwischen 100 Hz und circa 60 kHz, repräsentieren (Ryan, 1976). Um diese Kernfelder sind weitere, sogenannte sekundäre Felder angeordnet. Dazu gehören das dorsoposteriore Feld (DP), das ventroposteriore Feld (VP), das dorsale Feld (D), das ventrale Feld (V) und das anteroventrale Feld (AV). Neurone der sekundären Felder zeigen im Vergleich zu den primären Arealen breitere spektrale Abstimmfunktionen und längere Latenzen.

AI zeigt mit Ausnahme der Region Ald eine typische tonotopische Organisation, bei der im rostralen Teil hohe und im caudalen Teil tiefe Tonfrequenzen repräsentiert sind. Eine tonotopische Organisation ist auch für Feld AAF nachweisbar, jedoch ist diese spiegelsymmetrisch zu der von AI angelegt.

## **1.2.2 Funktionelle Organisation**

### **Spektrale rezeptive Felder**

Neurone in tonotop organisierten Feldern des auditorischen Kortex antworten bei Reintonstimulation selektiv nur auf bestimmte Reintonfrequenzen. Man bezeichnet diese Eigenschaft als spektrale Filtereigenschaft oder einfach spektrales rezeptives Feld (Merzenich et al., 1975; Thomas et al., 1993; Shamma et al., 1993). Solche klassischen spektralen rezeptiven Felder findet man neben dem auditorischen Kortex in allen tonotop organisierten Kernen der Hörbahn (Lee et al., 2004). Sie resultieren primär aus den mechanischen Schwingungseigenschaften der Basilarmembran der Kochlea und den daraus



**Abbildung 1.1:** Beispiel für einen 100% sinusförmig amplitudenmodulierten Reinton. Die in blau gekennzeichnete Trägerfrequenz ( $f_c$ ) wurde in ihrer Amplitude mit einer weiteren Frequenz der Modulationsfrequenz ( $f_m$ ) (gestrichelte rote Linie) moduliert.

resultierenden Frequenzselektivitäten kochleärer Haarzellen.

### Zeitliche rezeptive Felder

Periodische akustische Signale werden von auditorischen Neuronen primär durch zeitliche Kopplung ihrer Aktivität an einen mehr oder weniger engen Phasenbereich einzelner Perioden des Reizes codiert (Joris et al., 2004). D.h., die zeitliche Modulation des Reizes wird codiert in der zeitlichen Modulation der neuronalen Antwort. Man nennt dies Phasenkopplung. Phasenkopplung kann dabei sowohl an die Phase reiner Töne oder Trägerfrequenzen ( $f_c$ ) erfolgen (Rhode & Greenberg, 1994; Wallace et al., 2002), als auch an die Umhüllende eines Signals, also die grobe zeitliche Struktur von periodisch wiederkehrenden Amplitudenschwankungen des Signals, welche bei periodisch amplitudenmodulierten Signalen der Modulationsfrequenz ( $f_m$ ) entspricht (vgl. Langner (1992)). Ein Beispiel für einen 100% sinusförmig amplitudenmodulierten Reinton ist in Abbildung 1.1 dargestellt.

Der Amplitudenmodulierte Reinton hat eine Trägerfrequenz (blau), die in ihrer Amplitude durch die sogenannte Modulationsfrequenz (rot) moduliert ist. Die Information über die Zeitstruktur solcher Stimuli ist in Antworten auditorischer Neurone vielfach direkt in der Zeitstruktur der neuronalen

Entladung wiedergegeben. Man bezeichnet dies als zeitlichen Synchronisationskode. Phasenkopplung kommt auf allen Stationen der Hörbahn vor. Sie nimmt jedoch von der Peripherie zu zentralen Hörbahnstationen mehr und mehr ab. Während im Hörnerv noch Phasenkopplung an sehr hohe Frequenzen mit zeitlicher Präzision meßbar ist (Meerschweinchen bis sechs kHz (Palmer, 1982), Katze bis 5 kHz (Rose et al., 1974)) zeigen Neurone im Nucleus cochlearis (CN) der Katze Phasenkopplung nur noch an niedrigere Frequenzen bis vier kHz (Rhode & Greenberg, 1994). In AI werden nur noch sehr niedrige Frequenzen, in Abhängigkeit der untersuchten Spezies und verwendeter Reizgruppe bis maximal 100 Hz, phasengekoppelt beantwortet (Eggermont & Smith, 1995a,b; Schulze et al., 1997; Joris et al., 2004). Für die Repräsentation der Periodizität der Umhüllenden akustischer Reize, für welche Neurone keine Phasenkopplung mehr aufrecht erhalten können (zeitlicher Synchronisationskode), werden zeitliche Modulationen des Stimulus in einen Ratenkode transformiert. Die Bedeutung dieser Ratenkodes ist jedoch in der Peripherie der Hörbahn noch sehr gering ausgeprägt und gewinnt erst auf höheren Stationen zunehmend an Bedeutung. Während die Kodierung der Zeitstruktur der Umhüllenden etwa in CN noch vorwiegend über Synchronisation erfolgt, zeigen im auditorischen Mittelhirn (Colliculus inferior, IC) nur noch etwa ein Drittel der Neurone Synchronisationskodes für die fm, während bereits drei Viertel der Neurone dieses Kerns über die Rate auf bestimmte Modulationsfrequenzen abgestimmt sind (Langner, 1992). In AI stellen für alle Frequenzen über 100 Hz Ratenkodes die einzige Repräsentation der Reizperiode dar (Schulze et al., 1997). Man vermutet daher, dass im Verlauf der Hörbahn eine Transformation des Synchronisationskodes in einen Ratenkode stattfindet.

Wie langjährige Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe belegen, bietet die funktionelle Organisation des primären auditorischen Kortex der Mongolischen Wüstenrennmaus die Möglichkeit, konkrete und experimentell überprüfbare Vorhersagen über die Repräsentation zeitlich und spektral komplexer Signale zu machen. Die folgenden Fragestellungen sollen daher an diesem Modell untersucht werden, welches neben der bekannten tonotopen Organisation (Thomas et al., 1993; Scheich et al., 1993; Schulze et al., 1997)

eine periodotope aufweist, die der tonotopen Karte überlagert ist und im Gegensatz zur linearen Organisation der tonotopen Karte einen zyklischen funktionellen Gradienten besitzt (Schulze et al., 2002). Diese Repräsentation entspricht nicht, wie dies bei Reintönen der Fall ist, dem Spektralgehalt des physikalischen Stimulus, sondern repräsentiert die Modulationsfrequenz der Umhüllenden, mit welcher die Trägerfrequenz moduliert wird. Eine ähnliche periodotope Organisation scheint im Übrigen auch beim Menschen vorzuliegen (Langner et al., 1997).

### **1.3 Zielstellung der Arbeit**

Wie oben aufgeführte Erläuterungen deutlich machen, ist der primäre auditorische Kortex die erste kortikale Schnittstelle für Informationen aus tiefer gelegenen subkortikalen Prozessierungen von physikalischen Reizen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass im auditorischen Kortex sowohl spektrale als auch temporale rezeptive Felder existieren. Wie jedoch komplexere physikalische Reize auf der Ebene des auditorischen Kortexes repräsentiert werden, ist in der Literatur weitgehend unklar. Daher werden in der vorliegenden Arbeit, drei unterschiedliche Stimulusklassen verwendet, welche sich hinsichtlich ihrer physikalischen Parameter unterscheiden. Als erste Stimulusklasse werden Reintöne (RT) verwendet, anhand welcher die rein spektrale Repräsentation im auditorischen Kortex analysiert wird. Als zweite Stimulusklasse werden Reintöne mit Amplitudenmodulationen (AM) dargeboten, um die temporale Verarbeitung dieser physikalischen Reize im auditorischen Kortex zu analysieren und festzustellen, ob der primäre auditorische Kortex spektrale sowie temporale Anteile generell getrennt verarbeitet bzw. welche Anteile der Repräsentation überwiegen. Als dritte Stimulusklasse werden Tonkomplexe dargeboten, welche beide physikalischen Parameter, das heißt sowohl spektrale als auch temporale Anteile beinhalten. Anhand der Präsentation von Tonkomplexen soll untersucht werden, wie letztendlich komplexe Stimuli auf zellulärer als auch auf funktionell-topographischer (mesoskopisch) Ebene repräsentiert werden. Durch zusätzliche Präsentation von Tonkomplexen mit spezifischen Veränderungen in der Stimulusstruktur (Verschieben

einzelner Komponenten eines Tonkomplexes sowie Veränderung der Phasenlage), welche perzeptuell zur Wahrnehmung zweier Hörobjekte führen, was durch unseren Kooperationspartner Prof. Klump, in Oldenburg gezeigt werden konnte, kann unter der Maßgabe bestimmter neuronaler Parameter die Kodierung von Tonkomplexen im auditorischen Kortex sowie die neuronalen Wechselwirkungen oder Anpassungen welche für die Trennung solcher komplexen Stimuli notwendig sind, untersucht werden.

# Kapitel 2

## Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden neuronale Antworten mit Hilfe von Multi-kanal-Ableitungen auf unterschiedliche akustische Reize (reine Töne (RT), Amplitudenmodulationen (AM) sowie Tonkomplexe (TK)) in Form von Aktionspotentialen in AI von anästhesierten Mongolischen Wüstenrennmäusen (*Meriones unguiculatus*) untersucht. Die verwendeten akustischen Stimuli lassen sich in drei unterschiedliche Klassen gliedern, welche spektrale (RT), temporale (AM) sowie spektrotemporale (TK) Eigenschaften aufweisen. Die parallel gemessenen Aktionspotentiale im Areal AI des primären auditorischen Kortex wurden auf Einzelzellebene, sowie auf mesoskopischer, topographischer Ebene ausgewertet.

### 2.1 Versuchstiere

Für diese Arbeit wurden ausschließlich adulte, männliche Mongolische Wüsterenmäuse (*Meriones unguiculatus*) verwendet. Neben Meerschweinchen ist die Wüstenrennmaus derzeit eines der am häufigsten für hörphysiologische Untersuchungen verwendeten Säugetiermodelle, da ihr Audiogramm im Bereich unter 20 kHz dem des Menschen sehr ähnelt (Ryan, 1976). Dieser Umstand erlaubt es, dass die neuronale Verarbeitung von für den Menschen relevanten Schallsignalen, im für den Menschen hörbaren Frequenzbereich, an diesem Tiermodell untersucht werden kann. Der gesamte Hörbereich der

Wüstenrennmaus erstreckt sich allerdings bis in den Ultraschallbereich bis etwa 60 kHz (Ryan, 1976).

Neben dieser Übereinstimmung der Audiogramme von Mensch und Wüstenrennmaus bietet des Weiteren die bereits vorliegende Beschreibung des auditorischen Systems, insbesondere der funktionellen Organisation des primären auditorischen Areals (AI), eine hervorragende Grundlage für die Durchführung weiterführender auditorischer Untersuchungen (Scheich, 1991; Thomas et al., 1993; Schulze et al., 1997, 2002; Schulze & Langner, 1997, 1999). Schließlich ist die Wüstenrennmaus auf Grund ihrer Genügsamkeit und Zutraulichkeit sowie ihrer geringen Anfälligkeit für Infektionen ein generell geeignetes Versuchstier.

Das Alter der Tiere lag zwischen vier und sechs Monaten. In diesem Alter wiesen die Tiere ein Gewicht von 80 bis 120 Gramm auf. Die Tiere wurden allesamt von einer kommerziellen Zucht (Charles River) bezogen. Die Haltung erfolgte vor dem Experiment in Geschwistergruppen von bis zu fünf Individuen. Die Tiere wurden unter einem künstlichen Tag-Nacht-Rhythmus bei Zimmertemperatur gehalten. Als Futter standen gewöhnliches Nagetierfutter (ssniff, R/M-H), Sonnenblumenkerne, sowie Wasser ad libidum zur Verfügung. Das Versuchsvorhaben war vom zuständigen Regierungspräsidium genehmigt.

Die Experimente wurden ausschließlich an akut präparierten, narkotisierten Tieren durchgeführt. Prinzipiell ist zwar vorzuziehen, an nicht narkotisierten Tieren abzuleiten, da Narkosemittel bekanntermaßen mehr oder weniger deutliche Einflüsse auf die Hirnaktivität ausüben (Zurita et al., 1994; Gaese & Ostwald, 2001) und daher Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen verändern können. Andererseits ist es aber auf Grund von Bewegungen wacher Tiere während der Messungen problematisch, Ableitungen von einzelnen Neuronen über einen längeren Zeitraum zu erhalten. Dennoch hat sich in der Literatur die Meinung etabliert, dass Aussagen und Resultate von anästhesierten Tieren stichhaltig sind.



## 2.2 Präparation

Die Präparation erfolgte unmittelbar vor Beginn der Messungen. Die Tiere wurden zuvor auf Anfallsleiden getestet. Tiere, die zu Epilepsie neigten, wurden von den Versuchen ausgeschlossen. Die Tiere wurden initial mittels eines Narkoseinhalationsgeräts (Dräger Medical AG) mit 4% Halothan (Halothan, Sigma-Aldrich) narkotisiert. Das Verschwinden von Fremdreflexen zeigte eine ausreichende Narkosetiefe an, woraufhin die Halothan-Dosis auf 2% gesenkt wurde. Anschließend wurde für die Präparation auf eine Injektionsnarkose umgestellt. Dazu wurde den Tieren subcutan eine Injektionskanüle gelegt, über die das Narkosemittel, welches während der Präparation als auch des Experiments zur Aufrechterhaltung der Narkose diente, appliziert wurde. Die Injektionsnarkose ist ein Gemisch aus Xylazin (Rompun<sup>®</sup>2%, Bayer Vital), Ketamin (Ketamin-Ratiopharm<sup>®</sup>500mg/10ml, Ratiopharm) und isotonischer Kochsalzlösung (154 mmol/l, B.Braun AG) im Verhältnis 1:9:10. Zeigten die Tiere Fremdreflexe, wurde initial 0,3 ml der Narkoselösung gegeben. Danach wurden für die Dauer der Experimente pro Stunde 0,07 ml injiziert, so dass eine konstant ausreichende Narkosetiefe gewährleistet wurde. Um die Körpertemperatur der narkotisierten Tiere in physiologischen Grenzen aufrecht zu erhalten, befanden sie sich während des gesamten Versuches auf einer konstant 37 Grad Celsius warmen Heizdecke (Frederick Haer & Co). Nach Erreichen der angestrebten Narkosetiefe wurden die Gehörgänge und die Trommelfelle der Tiere auf pathologische Veränderungen hin überprüft. Anschließend wurde großzügig das Fell über Teilen des Schädels entfernt. Durch Aufsprühen eines Lokalanästhetikum (Gingicain<sup>®</sup>, Aventis) wurde in dieser Initialphase der Präparation, im Bereich der anschließend durchzuführenden Inzision der Kopfhaut, die systemische Anästhesie unterstützt. Entlang der Achse der Sutura interparietoparietalis wurde vom dorso-rostralen Ansatz der Halsmuskeln bis ca. 1 cm rostral von Bregma die Kopfhaut aufgeschnitten. Ein weiterer Hautschnitt erfolgte auf beiden Seiten zwischen Lambda und Bregma nach ventral bis zwischen äußeren Gehörgang und Auge. Die so entstandenen Hautlappen wurden von der Mitte des Schädels nach außen freipräpariert und abgeschnitten. Eventuell auftretende Blutungen wurden mit-

tels Abdrücken unterbunden. Die freigelegte Knochenoberfläche wurde mit einem Zahnarztbohrer von Knochenhaut befreit und aufgeraut. Zur Stabilisierung der akuten Präparation wurden Insektennadeln ( $\varnothing = 0,25$  mm, FST) in die Schädeldecke eingebracht. Contralateral zur Ableitseite wurden Stahlnadeln ( $\varnothing = 0,3$  mm, FST) so tief in den Schädel eingestochen, daß sie in Kontakt mit dem darunter befindlichen Gehirn kamen. Diese Nadeln dienten später als Referenzelektroden für die elektrophysiologischen Ableitungen. Die Nadeln wurden mit Zahnzement (Paladur<sup>®</sup>, Heraeus Kulzer GmbH) vergossen und anschließend auf das nötige Maß (5-10 mm) gekürzt. Auf den rostralen Teil des Schädels wurde zur späteren stereotaktischen Fixierung des Kopfes ein ca. 3 cm langer Aluminiumstift aufgesetzt und wiederum mit Zahnzement befestigt. Vor der Trepanation des Schädels im Bereich des linken auditorischen Kortex mußte der Musculus temporalis abpräpariert werden. Hierzu wurde an der Crista frontalis ein Schnitt gesetzt, entlang dessen nach ventral der Muskel stumpf vom Schädel gelöst wurde. Der gelöste Musculus temporalis wurde nun von ca. 0,5 mm rostral der Sutura frontoparietalis bis zur Sutura mediana und ventral bis kurz vor den Ansatz des Processus zygomaticus des Os temporale abgetrennt. Anschließend wurde der Schädel in einem nierenförmigen Bereich perforiert, der den temporalen Teil des Os parietale, sowie den Pars squamosa ossis temporalis enthielt, angefräst und vorsichtig abgehoben.

## 2.3 Versuchsaufbau

Alle hier präsentierten Daten wurden an einem Messplatz erhoben. Dieser Messplatz bestand aus einer akustisch gedämpften und über einen Faraday-Käfig elektrisch abgeschirmten Kammer, sowie erforderlicher Steuergeräte außerhalb dieser. In der Kammer befanden sich zum einen Geräte zur Ableitung von elektrischer neuronaler Aktivität und zum anderen Geräte zur Manipulation der Lage des Tieres und der Elektroden. Akustische Stimuli wurden über einen Freifeldlautsprecher (Lambda Nova Series, Stax), der im Abstand von etwa drei Zentimeter vor dem Kopf des Tieres angebracht war, dargeboten. Die dafür nötige Verstärkereinheit (SRM-3, Stax), befand sich

außerhalb der Kammer.

Für die Aufnahme neuronaler Daten war ein Mehrkanalvorverstärkersystem (Plexon Inc.) in der Kammer installiert, an den die Ableitelektroden über nahe am Tier gelegene Impedanzwandler angeschlossen wurden. Das Tier selbst wurde auf einer Laborhebebühne, auf welcher eine von außerhalb regelbare Heizmatte (Frederick Haer & Co) lag, platziert und der Kopf des Tieres über einen Kopfhalter fixiert. Mikromanipulatoren waren für die Handhabung der Elektroden vorhanden: Zum einen war ein handgetriebener Mikromanipulator hinter der Hebebühne angebracht, weiterhin war auf der rechten Seite der Hebebühne ein weiterer Mikromanipulator mit integriertem Schrittmotor (Piezo-Manipulator, PM 10 Marzhauser, Science Products) befestigt, über welchen das Elektrodenarray positioniert wurde.

Zur visuellen Kontrolle war ein Binokular vorhanden. Hiermit konnten über eine Okularskala auch die Elektrodenabstände ausgemessen werden.

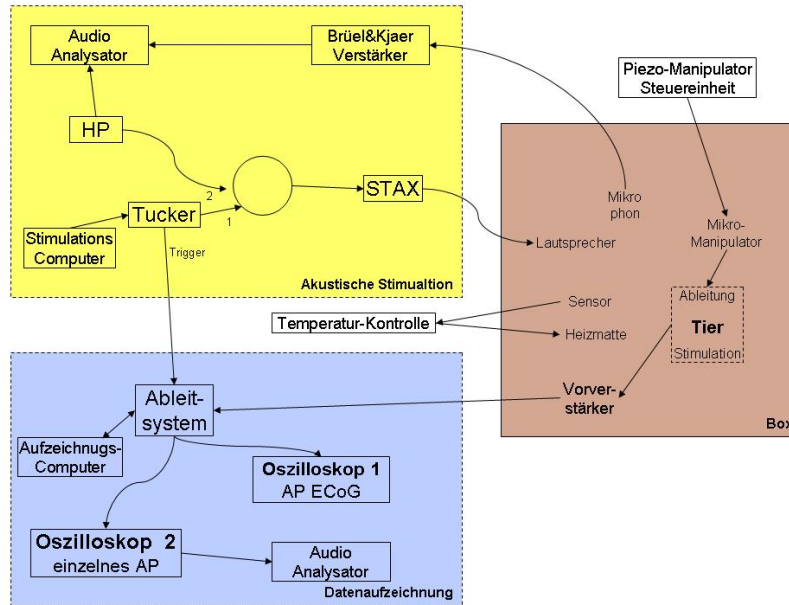
Um elektromagnetische Störeinflüsse während der Messungen zu verringern, sind die einzelnen Geräte sternförmig geerdet worden. Zur Kontrolle der akustischen Stimuluspräsentation war ein Kondensatormikrophon (Type 4133, 1/2“, Bruel&Kjaer) nahe des Freifeldlautsprechers installiert.

Außerhalb der Kammer waren zwei Computer zur Steuerung verschiedener Teile des Meßsystems vorhanden. Ein Computer steuerte ein programmierbares Signalgeneratorsystem (Tucker-Davis Technologies, System 2), welches akustische Stimuli produzierte. Akustische Suchreize konnten alternativ auch über einen Funktionsgenerator (HP 33120A Hewlett-Packard) erzeugt werden. Über den zweiten Computer wurde die Datenaufnahme und Datenspeicherung realisiert.

Zwei Lautsprecher waren zur Kontrolle der Messungen installiert. Ein Lautsprecher gab die Signale des Kammermikrophons wieder, während der andere die Zeitpunkte der ausgewählten Aktionspotentiale durch ein Knacken anzeigte.

Zwei Oszillographen dienten der visuellen Kontrolle der Ableitung. Auf einem Oszillograph wurde das tiefpaßgefilterte Elektrokortikogramm angezeigt, auf dem anderen die Wellenformen der vorher selektierten Aktionspotentiale. Abbildung 2.1 zeigt eine Skizze der Anordnung der einzelnen Geräte

zueinander.



**Abbildung 2.1:** Schematische Darstellung der Verbindungen der einzelnen Geräte des Meßplatzes (AP = Aktionspotential, ECoG = Elektrocorticogramm (Mit freundlicher Genehmigung von M. Jeschke))

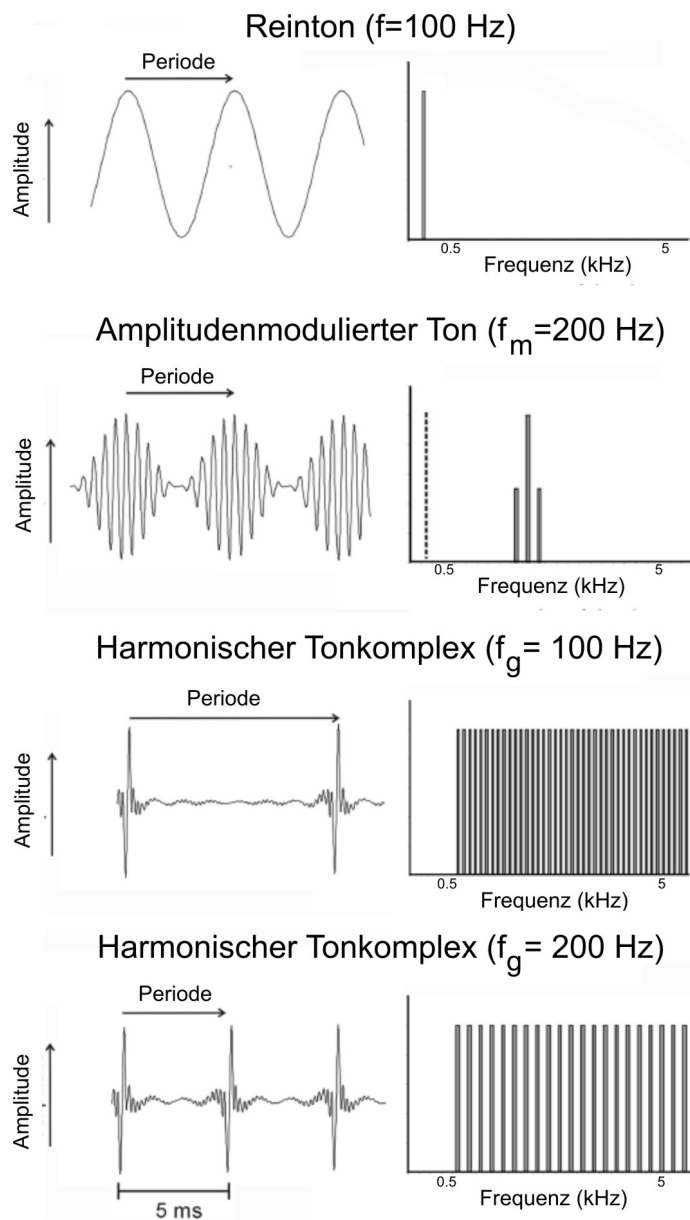
### 2.3.1 Akustische Stimulation

Zur Stimulation dienten reine Töne (RT) mit Frequenzen zwischen Null (kein Reiz) und 20000 Hz. Alle Stimuli hatten zur Vermeidung von An- und Ausschaltklicks 5ms dauernde lineare Rampen (An- und Abfallszeit). Die Stimuli wurden über einen digital-analog-Wandler mit einer Abtastrate von 50 kHz erzeugt. Das System war so geeicht, daß bei einer Frequenz von 1kHz ohne zusätzliche Abschwächung die Lautstärke 100 dB SPL betrug. Die Kennlinie des Lautsprechers verlief mit einer Abweichung von  $\pm 5$  dB bis zu einer Frequenz von 24 kHz sehr flach und ist daher vernachlässigbar. Die Stimuli wurden über einen Abschwächer, der das Signal um 30 dB abschwächte, dem Verstärker zugeführt. Die akustische Reizung erfolgte also bei 70 dB SPL. Die Dauer der Stimuli betrug 200 ms. Jedem Stimulus ging eine reizfreie Zeit von 50 ms voraus (Prästimulus-Zeitfenster), in der bereits die Aktivität auf-

gezeichnet wurde, um später die Spontanaktivität zu bestimmen. Ebenfalls folgte dem Stimulus eine reizfreie Zeit von 150 ms (Poststimulus-Zeitfenster), die zur Aufnahme von OFF-Antworten diente. Alle Stimuli wurden in jeder Repetition randomisiert angeboten. Pro Bedingung wurden 15 Repetitionen dargeboten.

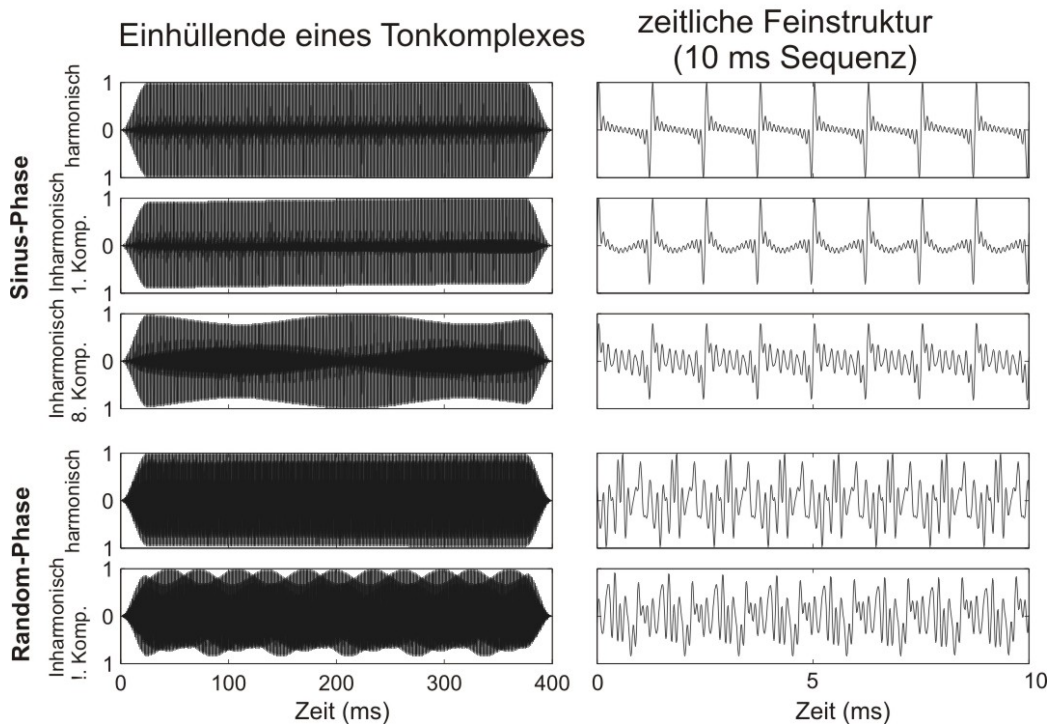
Die Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen (AM) erfolgte unter den gleichen Rahmenbedingungen wie die Stimulation mit reinen Tönen. Der AM-Stimulus bestand aus einer Trägerfrequenz ( $f_c$ ) welche durch die Modulationsfrequenz ( $f_m$ ) moduliert wurde. Es wurden ausschließlich AM mit einer Modulationstiefe von 100% dargeboten. Demnach besteht das Spektrum eines AM aus der Trägerfrequenz ( $f_c$ ) sowie zwei Seitenbanden  $f_c - f_m$  und  $f_c + f_m$ . Die Modulationsfrequenz variierte von 150 Hz bis 3kHz in 150 Hz Schritten. Als drittes Stimulationsparadigma wurden Tonkomplexe präsentiert mit einer Grundfrequenz ( $f_g$ ) von 200 - 2263 Hz und harmonischen Obertönen bis 20 kHz. Die Grundfrequenz der harmonischen Tonkomplexe wurde bei diesem Stimulationsparadigma in viertel Oktavschritten von 200 Hz bis auf 2263Hz angehoben. Auch bei diesen Stimulationsparadigmen wurden oben genannte Rahmenbedingungen beibehalten. Einen Überblick über diese drei Stimulationsparadigmen gibt Abbildung 2.2.

Als viertes Stimulationsparadigma kamen Tonkomplexe unserer Kooperationspartner (Prof. Dr. Klump, Oldenburg) zum Einsatz, in welchen die Grundfrequenz bei 800 Hz fixiert wurde und diese Tonkomplexe lediglich neun harmonische Obertöne bis 8 kHz beinhalteten. Bei diesen Tonkomplexen wurde jeweils die erste, die zweite sowie die achte harmonische Komponente um einen Frequenzbetrag verschoben, welcher zuvor von unserem Kooperationspartner in Verhaltensexperimenten ermittelt wurde. Des Weiteren wurden diese Stimuli einmal mit einer Sinus-Phasenlage dargeboten, das heißt alle Komponenten dieser harmonischen Tonkomplexe, beginnen mit der gleichen Sinus-Phasenlage als auch mit einer Randomisierten-Phasenlage, welches bedeutet, dass jede Komponente einen unterschiedlichen Beginn der Phasenlage hat. Die Änderungen der Stimulusfeinstruktur durch Verschieben einzelner harmonischer Komponenten, sowie das Ändern der Phasenlage der harmonischen Komponenten ist exemplarisch in Abbildung 2.3 dargestellt.



**Abbildung 2.2:** Spektrale und temporale Eigenschaften verschiedener Stimulusklassen. Links dargestellt ist der Amplitudenverlauf, rechts dargestellt der jeweilige Stimulus im Spektrogramm. Ein Reinton weist nur eine einzige Spektrallinie entsprechend seiner Frequenz auf. Ein 100% sinusförmig amplitudenmodulierter Reinton besitzt drei Spektrallinien, nämlich die Trägerfrequenz ( $f_c$ ) sowie zwei Seitenbänder im Abstand der Modulationsfrequenz ( $f_m$ ) zur  $f_c$  und mit halber Amplitude der  $f_c$ . Die Grundfrequenz ( $f_g$ ) ist nicht im Spektrum enthalten (es sei denn  $f_c = 2f_m$ ). Ein harmonischer Tonkomplex besteht aus einer Grundfrequenz ( $f_g$ ) und mehreren Obertönen, welche ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz sind. Verändert nach Langner et al. (2009).

## Harmonischer und Inharmonischer Tonkomplex



**Abbildung 2.3:** Beispiele der Einhüllenden sowie der zeitlichen Feinstruktur harmonischer und inharmonischer Tonkomplexe. Links dargestellt ist der Amplitudenverlauf der Schallwelle, rechts ein 10 ms-Ausschnitt dieses Amplitudenverlaufes zur Darstellung der zeitlichen Feinstruktur. Oben ist ein harmonischer Tonkomplex in Sinusphase mit unverschobenen Komponenten dargestellt. Die Abbildungen darunter zeigen den entsprechenden Amplitudenverlauf bei Verschieben der 1. bzw. 8. Komponente, sowie den Amplitudenverlauf bei randomisierter Phasenlage aller Komponenten mit unverschobenen Komponenten als auch bei randomisierter Phasenlage und verschieben der 1. Komponente. Verändert nach Klinge & Klump (2009).

Eine Übersicht über die präsentierten Stimuli gibt Tabelle 2.1.

Als fünftes Stimulationsparadigma wurde das Procedere der Verschiebung der 1., 2. sowie 8. harmonischen Komponente beibehalten jedoch wurde die Grundfrequenz der Tonkomplexe wie in Stimulationsparadigma drei von 200 - 2263 in viertel-Oktavschritten variiert. Der Betrag der Frequenzverschiebung der einzelnen Komponenten wurde anhand der Werte aus Tabelle 2.1 prozentual ermittelt und auf die jeweilige zu verschiebende Komponente addiert. Auch dieser Stimulussatz wurde sowohl in Sinus- als auch in Random-Phase dargeboten.

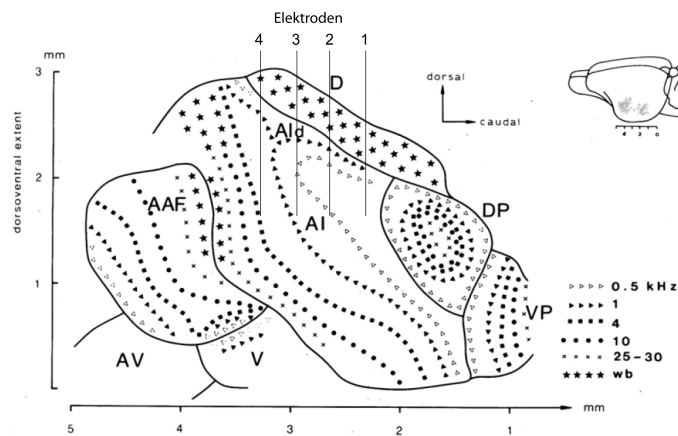
	Schwelennah	Überschwellig	Literaturwert
Sinus Phase 1.Harmonische	0,59 Hz	1,8 Hz	24 Hz
Sinus Phase 2.Harmonische	0,75 Hz	2,88 Hz	48 Hz
Sinus Phase 8.Harmonische	1,1 Hz	5,76 Hz	192 Hz
Sinus Phase unverschoben	0 Hz		
Random Phase 1.Harmonische	15,84 Hz	72 Hz	24 Hz
Random Phase 2.Harmonische	20,84 Hz	72 Hz	48 Hz
Random Phase 8.Harmonische	12,7 Hz	72 Hz	192 Hz
Random Phase unverschoben	0 Hz		

**Tabelle 2.1:** Übersicht der variierten Tonkomplex-Stimuli

### 2.3.2 Ableitung

Die Ableitung elektrischer, neuronaler Aktivität von Einzelzellen und kleineren Zellgruppen (2-4 Neuronen) erfolgte mit einem Elektrodenarray bestehend aus vier lackisolierten Wolframelektroden (TM3B10, WPI Inc.) mit einer Impedanz von  $1 \pm 0.1 \text{ M}\Omega$ . Diese wurden mithilfe von Zahnzement äquidistant auf einem Kupferdraht fixiert, welcher später als Halter zur Befestigung des Elektrodenarrays am Mikromanipulator diente. In diesem Array hatten die nicht isolierten Spitzen jeweils einen Abstand von im Mittel  $350 \pm 50 \mu\text{m}$ , so daß der Abstand der beiden äußeren Spitzen ca.  $1000 \mu\text{m}$  betrug. Eine schematische Darstellung der Positionierung der einzelnen Elektroden in Bezug zum tonotopen Gradienten von AI zeigt Abbildung 2.4. Bereits während der Ableitung wurde das gemessene Signal durch einen niederfrequenten Tiefpaßfilter von 1 bis 400 Hz (lokale Feldpotentiale, LFP) und einen hochfrequenten Bandpassfilter von 400 bis 4000 Hz (Aktionspotentiale, AP) aufgeteilt. Die AP wurden 15000-fach verstärkt, die LFP um den Faktor 10. Die Abtastrate der A/D-Wandler für die Signalaufzeichnung betrug für die





**Abbildung 2.4:** Schematische Darstellung der Positionierung der einzelnen Elektroden in AI. Die Elektroden wurden tangential in das Areal AI des auditorischen Kortex inseriert, so dass man für die meisten Ableitpositionen in gleicher kortikaler Tiefe (Schicht IV) über den tonotopen Gradienten neuronale Signale ableiten konnte. Verändert nach Thomas et al. (1993)

Feldpotentiale 2 kHz und für die Aktionspotentiale 40 kHz. Die digitalisierten Daten wurden anschließend durch die Aufzeichnungssoftware (SortClient, Plexon Inc, Dallas) auf der Festplatte des Steuerungsrechners zur späteren Auswertung abgespeichert.

## 2.4 Versuchsdurchführung

Bei jedem Tier wurde anhand des Gefäßbildes über AI in der freipräparierten Region des Kortex die Lage des primären auditorischen Areals (AI) grob eingeschätzt. Zusätzlich wurden zur genauen Bestimmung der Lage von AI Orientierungsableitungen durchgeführt. Erst nach dieser Kartierung wurden die Ableitelektroden mit einem Mikromanipulator tangential von dorsal nach ventral in den Kortex inseriert. Ab einer Elektrodentiefe von 200  $\mu m$  wurde mit den Messungen begonnen.

Mittels eines Schwellenkriteriums und eines Sortieralgorithmus für Zeit-Amplitudenverläufe von Aktionspotentialen war es möglich, während der Messung einzelne Aktionspotentiale in Echtzeit aus dem Hintergrundrauschen zu extrahieren und zu Einheiten zusammenzufassen (Sort Client, Version 1.21, Plexon Inc.). Es konnten dabei bis zu vier verschiedene Wellenfor-

men, aus der Mehrzelleitung isoliert werden. Das zeitliche Auftreten dieser Einheiten wurde akustisch über Klicks angezeigt, so dass über die zeitlich mit den als Suchreize präsentierten frequenzmodulierten Töne synchron auftretende Klicks identifiziert werden konnten, die an die akustische Stimulation ankoppelten. Nun wurden über den Signalgenerator für jede Repetition einzeln randomisierte Serien von Stimulationsparadigmen gleicher Intensität (70 db SPL) dargeboten und akustisch evozierte AP einzelner oder mehrerer Neurone als Punktdiagramme, welche das Auftreten von AP bei Stimulation mit verschiedenen akustischen Reizen als Funktion der Zeit darstellen, beobachtet.

## **2.5 Datenauswertung**

Die Auswertung der erhobenen elektrophysiologischen Daten erfolgte, wie auch die Datenaquisition, nach AP und LFP getrennt voneinander (siehe Kapitel 2.3.2), in der vorliegenden Arbeit beschränkt sich die Analyse ausschließlich auf die AP Daten. Die Dateien, welche die Information über die gemessenen Punktdiagramme enthielt, wurden zur Auswertung in einem von Prof. Dr. Holger Schulze in der Entwicklungsumgebung IDL 5.4 (Research Systems Inc.) erstellten Programm (Gandalf) konvertiert.

### **2.5.1 Rohdatenauswertung**

#### **Aktionspotentiale**

Für die Berechnung der Spontanrate wurden alle Aktionspotentiale der gemessenen neuronalen Aktivität des 50 ms dauernden Prästimulus-Zeitfensters addiert und durch die Gesamtdauer geteilt, so daß die Spontanaktivität in der Einheit Aktionspotentiale pro Sekunde (AP/s) angegeben werden kann. Für die Auswertung der stimulusabhängigen Antworten wurden die elektrophysiologischen Daten zunächst in Form von Punktdiagrammen und Peri-Stimulus-Zeit-Histogrammen (PSTH) mit 2 ms Zeitauflösung dargestellt. Das PSTH wurde durch das Programm bereits statistisch getestet und nur neuronale Aktivität angezeigt, welche drei Standardabweichungen über der zuvor

ermittelnden Spontanrate lag. Hiermit konnten die aufgetretenen Aktionspotentiale bzw. die evozierten Aktivitäten in Abhängigkeit des akustischen Reizes als Funktion der Zeit dargestellt werden. In diesen Darstellungen konnten dann Antwortlatenz und Antwortende der neuronalen Antwort manuell mit Hilfe eines Mauszeigers mit einer zeitlichen Präzision von 2 ms entsprechend der im PSTH gewählten Auflösung (Binbreite) am Bildschirm ausgemessen werden. Aus diesen wurde der Wert für die Antwortdauer durch Bilden der Differenz berechnet. Anhand der Ratenfunktion, bei der die evozierte neuronale Entladungsrate in Abhängigkeit der Stimulusfrequenz aufgetragen ist, wurden die folgenden Werte bestimmt: Die Bestfrequenz (BF) bei Reintönen, die beste Modulationsfrequenz (BMF) bei Amplitudenmodulationen sowie die beste Periodizität (BP) bei Tonkomplexen in (Hz)(=Maximum der Ratenfunktion) und die evozierte Rate bei BF, BMF und BP in (AP/s), die Spontanrate wurde zuvor abgezogen. Dabei wurde für die Berechnung der Ratenfunktion zuvor ein Zeitfenster im Punktdiagramm definiert, in dem die aufgetretenen Aktionspotentiale ausgezählt werden sollten. Dieses wurde so gewählt, daß es den gesamten Antwortzeitraum umfaßte, also von Latenz bis Antwortende. Die Bestimmung des Zeitfensters wurde an der Messung mit der längsten Zeitdauer durchgeführt und über alle anderen Messungen konstant gehalten. Neben der BF wurden aus den PSTH auch die obere sowie untere Grenzfrequenz bestimmt, auf die das Neuron unter der jeweiligen Bedingung mit einer signifikanten Erhöhung seiner Entladungsrate reagierte. Die bestimmte BF, BMF und BP wurde durch die Differenz der oberen und unteren Grenzfrequenz jeder Messung dividiert und als ein Maß für die spektrale Abstimmbarkeit des Neurons, den sogenannten Q-Wert, dargestellt.

Die topographische Repräsentation der einzelnen Stimuli konnte über den ermittelten Abstand der einzelnen Elektroden im Elektrodenarray sowie die Festlegung eines Nullpunktes anhand des Gefäßbildes über AI bestimmt werden. Mit Hilfe der Skalen am Mikromanipulator konnte bei jeder Messung die Position des Elektrodenarrays in den drei Raumrichtungen x,y,z abgelesen werden, der zuvor festgelegte Nullpunkt dient hierzu als Referenz. Anhand der drei Raumkoordinaten und den ermittelnden Abständen der Elektroden im Array konnte so eine topographische Karte von BMF's und BP's erstellt

werden. Jeder BMF und BP wurde eine spezifische Farbe zugeteilt, so dass eine bessere räumliche Anordnung der Stimuli erkennbar wurde. Die Pfeile in den Abbildungen 3.22 bis Abbildung 3.26 sind von Hand eingezeichnet und repräsentieren einen möglichen zirkulären Gradienten der einzelnen Stimuli.

## 2.5.2 Weitere Auswertungen

Nach der Rohdatenauswertung wurden die Werte, die durch die oben genannten Auswerteprogramm ermittelt wurden, in Microsoft Excel Tabellen eingetragen und dort weiter verarbeitet. Zunächst wurde aus diesen Daten wie bereits oben beschrieben die tonotopen Karten erstellt. Zur Analyse der ausgewerteten Filtertypen wurde die euklidische Distanz (ED) zwischen den unterschiedlichen Filtertypen in MATLAB (The Mathworks Inc.) nach folgender Formel berechnet:  $ED = \sqrt{A^2 + B^2 - 2 * A * B}$ . Die euklidische Distanz (ED) wird direkt aus den beiden Vektoren A und B berechnet.

Anschließend wurden alle Daten in Statistica (StatSoft) übertragen und alle weiteren statistischen Berechnungen durchgeführt. Die Daten wurden in Abhängigkeit ihrer Kategorie (RT, AM, TK) mittels gepaarter t-Tests analysiert. Evozierte Rate, Antwortlatenz und Antwortdauer wurden unabhängig voneinander untersucht. Aufgrund ihrer Antworteigenschaften, wurden die Neurone in unterschiedliche Subpopulationen unterteilt (RT-responsive Neurone, AM-responsive Neurone, TK-responsive Neurone), innerhalb der AM-responsiven Subpopulation wurden die Zellen nochmals anhand der Trägerfrequenz sowie des rezeptiven Feldes in zwei Unterkategorien eingeteilt. Die Zellen in welchen die Trägerfrequenz innerhalb des rezeptiven Feldes liegt wurden als (RF<sub>innen</sub>) bezeichnet, die Zellen in welchen die Trägerfrequenz ausserhalb des rezeptiven Feldes liegt wurden als (RF<sub>aussen</sub>) bezeichnet. Die Abhängigkeit der AM-responsiven Zellen zur Reinton-BF wurde mit Hilfe einer einfaktoriellen ANOVA untersucht. Eine vergleichbare Untersuchung wurde ebenfalls für die TK-responsiven Zellen durchgeführt.

Für die Analyse der Effekte bei der Verschiebung der 1., 2. und 8. Komponente wurden zunächst die Populationsdaten in Abhängigkeit von Sin-TK und Ran-TK mittels einfaktorieller ANOVAs untersucht. Gleichermäßen

wurden die Abhängigkeit der Verschiebung der einzelnen Komponenten für die Kriterien schwelennah, überschwellig, Literaturwert analysiert. Darauf aufbauend wurde die Abhängigkeit der evozierten neuronalen Antwort von TK-Stimuli und der Verschiebung einzelner Komponenten mit einer zweifaktoriellen ANOVA bestimmt sowie die Differenz von Ran-TK minus Sin-TK mit einer einfaktoriellen ANOVA ausgewertet.

# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Grundlegender Versuchsansatz

Wie in der Einleitung dargelegt, ist bisher noch nicht untersucht worden, wie sich die neuronale Repräsentation von Tonkomplexen im auditorischen Kortex (AI) der Mongolischen Wüstenrennmaus darstellt. Der grundlegende Versuchsansatz dieser Arbeit bestand darin, Neurone des primären auditorischen Kortex zunächst bezüglich ihres spektralen rezeptiven Feldes zu charakterisieren. Dies geschah durch Stimulation mit Reintönen von 0-20 kHz, wie in der Literatur üblich, als Beispiel für eine rein spektrale Aktivierung. Anschließend wurde dann untersucht, ob diese Neurone auf Amplitudenmodulationen reagieren, die spektral außerhalb dieses rezeptiven Feldes liegen (vgl. Schulze et al. (1997); Schulze & Scheich (1999)). Hierfür verwendeten wir in unserer Arbeitsgruppe 100% sinusförmig amplitudenmodulierte Reintöne mit einer Trägerfrequenz oberhalb des spektralen rezeptiven Feldes und Modulationsfrequenzen von 0-3 kHz, als Beispiel für eine rein zeitliche Aktivierung. Sollten Neurone existieren, welche sowohl auf Reintöne als auch auf Stimulation mit Amplitudenmodulationen reagieren, so ist davon auszugehen, dass diese Neurone neben dem spektralen rezeptiven Feld auch über ein weiteres, zeitliches rezeptives Feld verfügen. Als drittes Stimulationsparadigma wurden Tonkomplexe präsentiert mit einer Grundfrequenz von 200 - 2263 Hz in Viertel-Oktavschritten und entsprechenden harmonischen Ober-

tönen bis mindestens 20 kHz. Diese Stimulusklasse vereint beide oben genannten Paradigmen: Die Stimulation erfolgt sowohl spektral, aufgrund der zahlreichen Komponenten in diesem Stimulus, als auch zeitlich, aufgrund der spezifischen Struktur der Umhüllenden dieses Stimulus. Die neuronalen Repräsentationen dieser drei Stimulationsparadigmen werden im Folgenden gegenübergestellt.

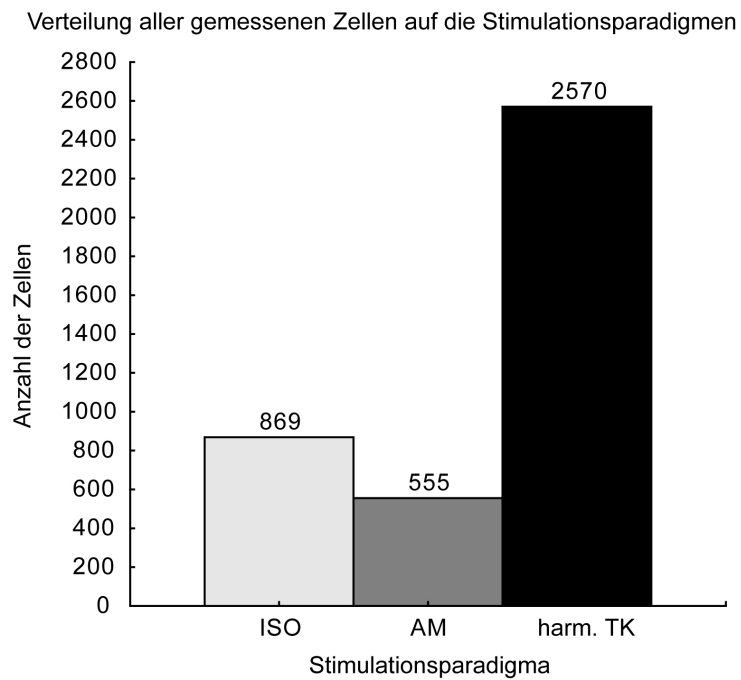
## **3.2 Datenbasis**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden elektrophysiologische Untersuchungen an 21 Mongolischen Wüstenrennmäusen vorgenommen. Die folgenden Ergebnisse basieren dabei auf Daten von insgesamt 19 dieser Tiere, da von zwei Tieren keine verwertbaren Datensätze abgeleitet werden konnten. An diesen 19 verbliebenen Tieren wurde ein Datensatz von insgesamt 3994 Einzelzellantworten abgeleitet. Die Verteilung der Einzelzellantworten auf die unterschiedlichen Stimulationsklassen zeigt Abbildung 3.1.

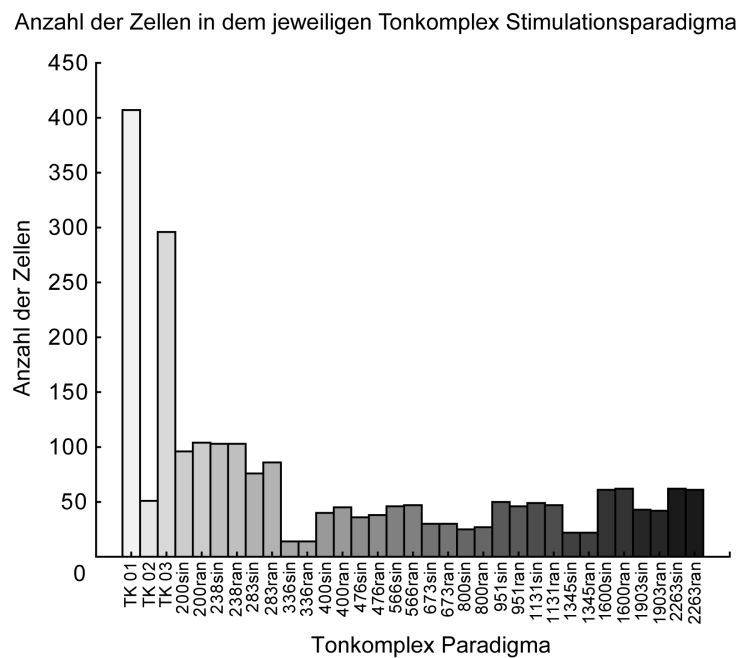
Die Aufteilung der Zellen auf die unterschiedlichen Tonkomplex-Paradigmen zeigt Abbildung 3.2.

## **3.3 Vergleich der neuronalen Antworten auf die unterschiedlichen Stimulationsparadigmen**

Die Antworteigenschaften von Neuronen in AI der Wüstenrennmaus auf Reintonstimulation wurde bereits mehrfach untersucht (Thomas et al., 1993; Schulze, 1992). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen dienten häufig als Referenz für die Untersuchung weitergehender Charakterisierungen von AI. Zu nennen sind etwa Plastizitätsuntersuchungen (Ohl & Scheich, 2005), Untersuchungen der Antworteigenschaften auf Frequenzmodulationen (Ohl & Scheich, 1997), auf Amplitudenmodulationen (Schulze, 1992) oder auf synthetische Vokale (Ohl & Scheich, 2005). In all diesen Studien wurden als Re-



**Abbildung 3.1:** Datenbasis: Verteilung aller gemessenen Zellen auf die einzelnen Stimulationsklassen



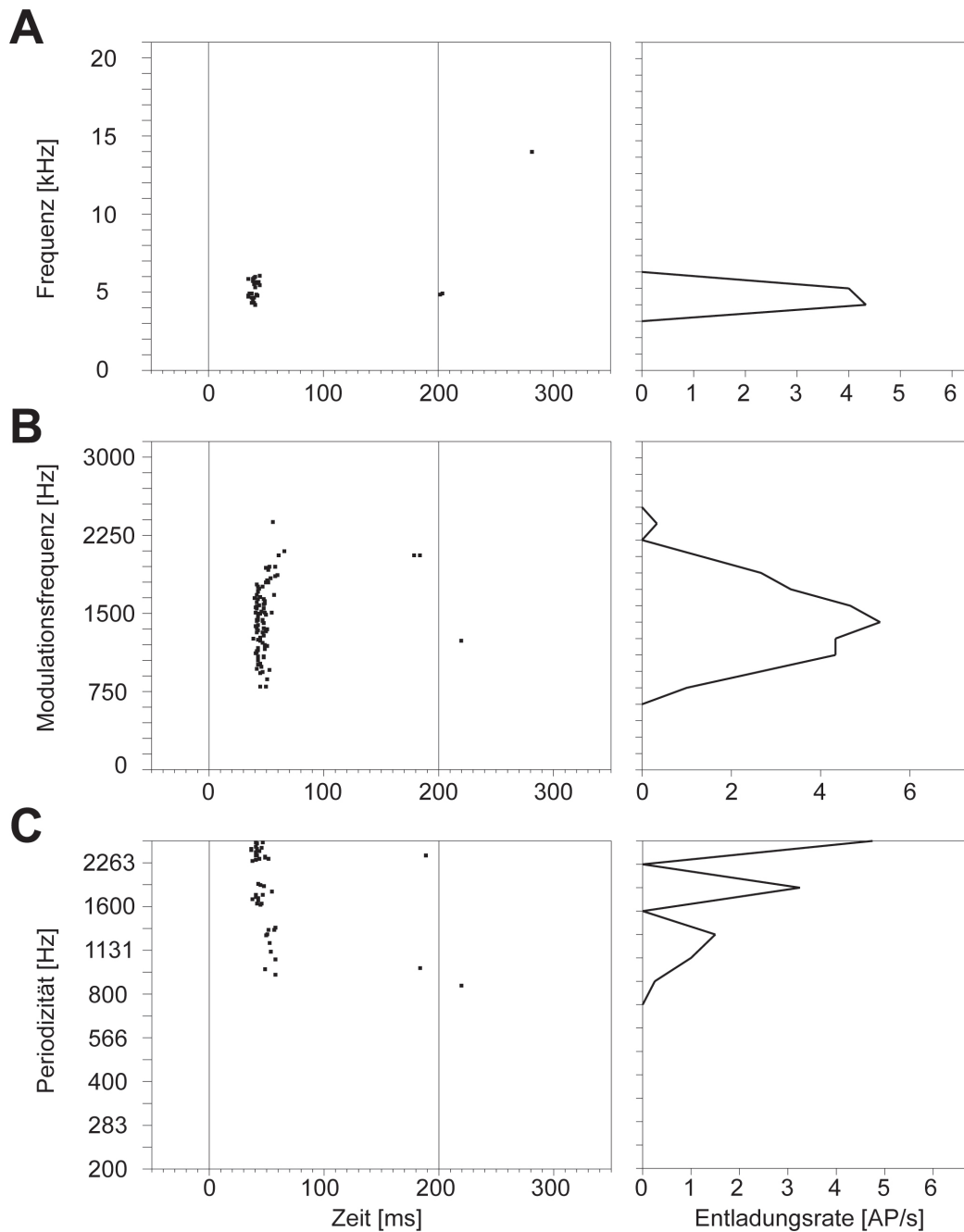
**Abbildung 3.2:** Datenbasis: Verteilung der Zellen auf die unterschiedlichen Tonkomplex-Stimulationen



ferenz auch immer einfache Sinustonexperimente durchgeführt, wie das auch in der vorliegenden Arbeit geschehen ist. Die Ergebnisse dieser Experimente dienen hier insbesondere der Definition und Abgrenzung von AI gegenüber anderen auditorischen Feldern, sowie der schmalbandigen spektralen Aktivierung von Neuronen in AI. Die Stimulation mit Amplitudenmodulationen erfolgte nach dem Paradigma von (Schulze et al., 1997), wobei die Trägerfrequenz so gewählt wurde, dass alle angebotenen Amplitudenmodulationen in der Regel außerhalb des spektralen Antwortbereichs des jeweiligen Neurons lagen.

In der vorliegenden Arbeit erstmals untersucht wurde die Charakterisierung von Antworten auf harmonische Tonkomplexe in AI der Wüstenrennmaus. Ein typisches Beispiel einer neuronalen Antwort einer Zelle auf alle drei Stimulusklassen zeigt Abbildung 3.3. In 3.3 A ist die neuronale Antwort auf Stimulation mit einem Reinton zu sehen, einmal als Punktdiagramm (links) sowie als Ratenfunktion (rechts). In (B) ist das Punktdiagramm (links) eines Neurons bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen und die entsprechende Ratenfunktion (rechts) zu sehen. (C) zeigt die Antwort eines Neurons während Stimulation mit Tonkomplexen (links) als Punktdiagramm sowie (rechts) als Ratenfunktion. Bei Antworten auf alle drei Stimulusklassen fällt auf, dass nicht unspezifisch alle Reize beantwortet werden, sondern dass sich die Antworten auf einen bestimmten Bereich des Parameterraumes beschränken, also selektiv abgestimmt sind. Dies überrascht, insbesondere im Falle der Tonkomplex-Stimulation, da ja hier alle Reize zu einer spektralen Aktivierung der Zelle führen sollten (vgl. Diskussion).

An allen Ableitpositionen in AI, an welchen die neuronale Aktivität stark genug war, um einzelne oder wenige Zellen aus der Hintergrundaktivität zu isolieren, wurden phasische oder phasisch-tonische Tonkomplex-Antwortcharakteristiken beobachtet. Bei Betrachtung der Abstimmfunktion konnten insgesamt fünf Filtertypen beschrieben werden: Bandpaß (die Funktion fällt auf beiden Seiten des Maximums auf Werte unterhalb 50% des Maximalwertes ab und erreicht diese 50% auch im weiteren Verlauf nicht mehr), Hochpaß (die Funktion fällt nur unterhalb des Maximums auf Werte unterhalb 50% des Maximalwertes ab), Tiefpaß (die Funktion fällt nur oberhalb des Maximums



**Abbildung 3.3:** Beispiele neuronaler Antworten einer Zelle auf alle Stimulationsparadigmen. A: Reinton (RT), B: Amplitudenmodulation (AM), C: Tonkomplex (TK). Links dargestellt sind Punktdiagramme, in welchen jeder einzelne Punkt ein Aktionspotential der abgeleiteten Zelle bei Stimulation darstellt. Rechts sind die dazugehörigen Ratenfunktionen dargestellt, aus welchen der Filtertyp der Zelle bestimmt wurde. Zu sehen ist, dass die Zelle auf Reintonstimulation ihre Bestfrequenz bei 5 kHz hat. Die gleiche Zelle antwortet ebenfalls auf eine Stimulation mit Amplitudenmodulationen bei einer Trägerfrequenz von 8 kHz auf Modulationsfrequenzen von 750 Hz bis 2250 Hz. Ebenso zeigt diese Zelle eine Antwort bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen mit Grundfrequenzen von 1131 Hz bis 2263 Hz.

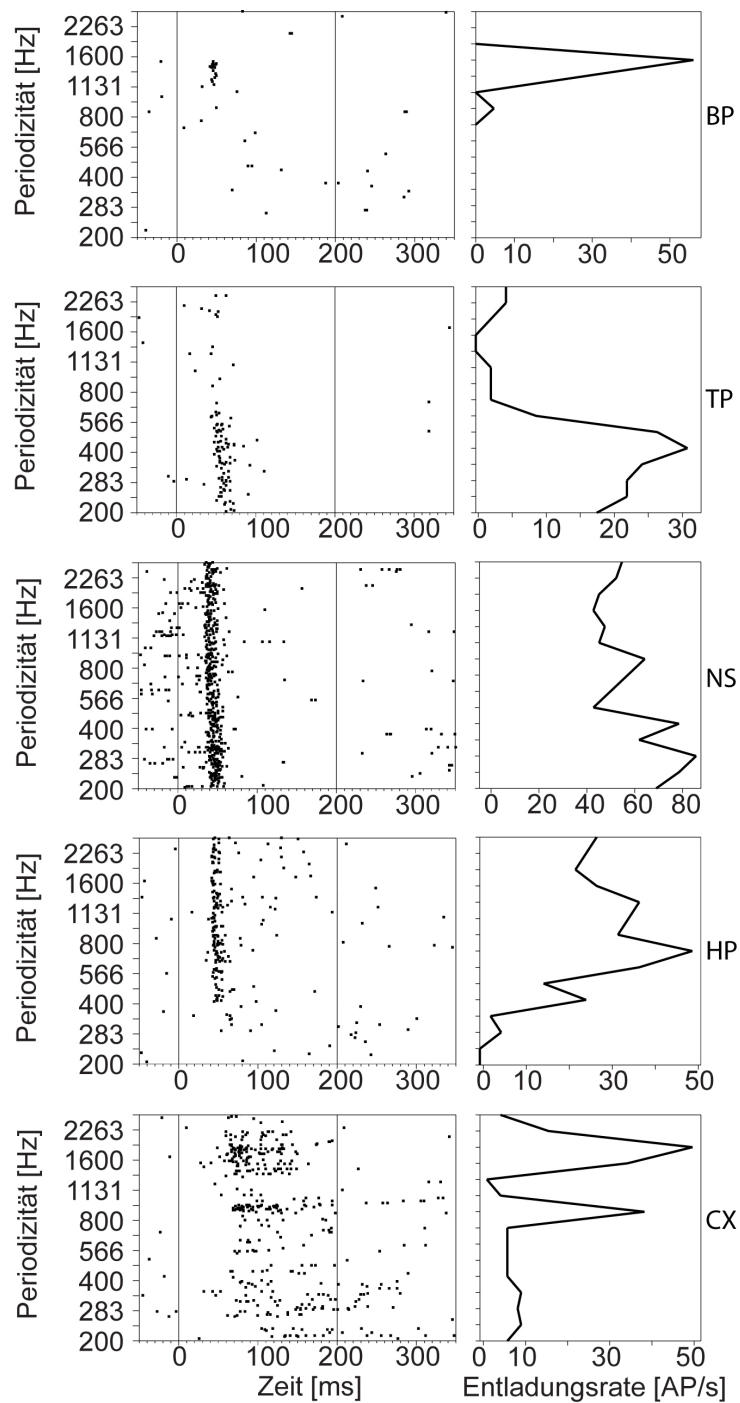
auf Werte unterhalb 50% des Maximalwertes ab), Komplex (die Funktion zeigt mehrere lokale Maxima und fällt zwischen diesen Maxima auf unter 50% des Maximalwertes ab) sowie nicht selektive (die Funktion fällt nie unter 50% des Maximum ab) vgl 3.4. Die oben genannten Filtertypen wurden auch bei Stimulation mit Reintönen sowie bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen beobachtet.

### 3.3.1 Vergleich der evozierten Raten

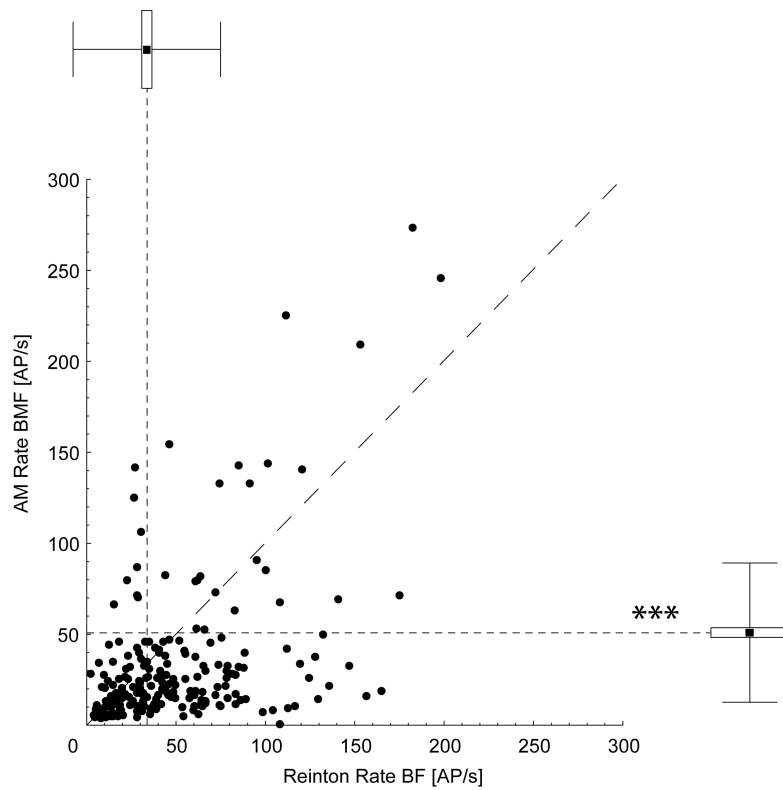
Vergleicht man die einzelnen Parameter der Stimulationsparadigmen miteinander, so ergibt sich folgendes Bild: Der Vergleich der evozierten Rate bei Bestfrequenz bzw. der besten Modulationsfrequenz über die Population aller gemessenen Zellen ergibt, dass die mittlere Rate bei Reintonstimulation bei 50,64 Aktionspotentialen pro Sekunde [AP/s] liegt, wo hingegen, die mittlere Rate der besten Modulationsfrequenz bei 34,13 AP/s liegt. Dieser Unterschied ist signifikant (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 3.5 in Form eines Punktdiagramms mit Standardabweichung dargestellt. Der jeweilige Mittelwert ist auf den Achsen gekennzeichnet. Vergleiche anderer Parameter werden im Folgenden in gleicher Art und Weise dargestellt.

Ähnlich verhält sich der Vergleich der evozierten Raten während Stimulation mit Amplitudenmodulationen und der Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen. Die mittlere Rate während Stimulation von Amplitudenmodulationen liegt bei 34,59 AP/s, die mittlere Rate bei Tonkomplex-Stimulation liegt bei 43,71 AP/s. Auch dieser Unterschied ist signifikant (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Siehe Abbildung 3.6. Der Unterschied des Mittelwertes der maximalen Rate bei Stimulation mit AM der beiden Vergleiche ergibt sich daraus, dass der Analyse gepaarte Daten zu Grunde liegen, dass heißt hier nur Daten verglichen werden, welche auf beide Stimulationsparadigmen antworteten.

Die Verteilung der evozierten Rate bei Reintonstimulation im Vergleich mit der Stimulation von harmonischen Tonkomplexen zeigt Abbildung 3.7. Die mittlere evozierte Rate bei Reintonstimulation liegt bei 45,36 AP/s wohin



**Abbildung 3.4:** Übersicht der gefundenen Filtertypen bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen. Links dargestellt sind Punktdiagramme, in welchen jeder einzelne Punkt ein Aktionspotential der abgeleiteten Zelle bei Stimulation mit der jeweiligen Grundfrequenz des harmonischen Tonkomplexes darstellt. Rechts sind die dazugehörigen Ratenfunktionen dargestellt, aus welchen der Filtertyp der Zelle bestimmt wurde. Es wurden Bandpass- (BP), Tiefpass- (TP), Hochpass- (HP), Complex (CX) und Nicht-selektive (NS) Filtercharakteristiken gefunden.

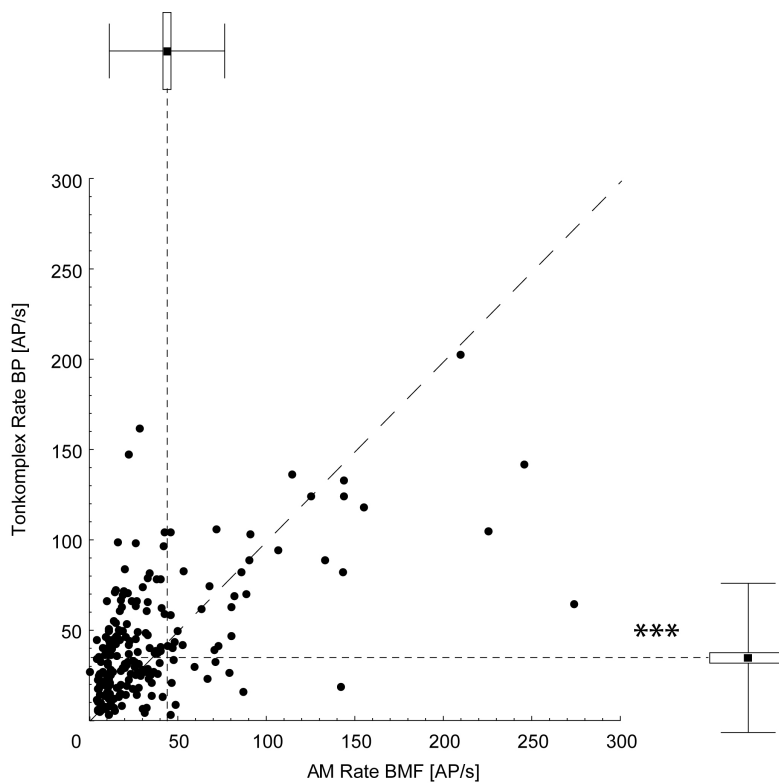


**Abbildung 3.5:** Evozierte Rate bei Stimulation mit Reintönen im Vergleich zur Stimulation mit Amplitudenmodulationen. Auf der Abszisse ist die evozierte Antwortrate (Aktionspotentiale pro Sekunde (AP/s) bei Stimulation mit Reintönen der entsprechenden Bestfrequenz (BF) aufgetragen. Auf der Ordinate ist die evozierte Antwortrate (Aktionspotentiale pro Sekunde (AP/s) bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen der entsprechenden Besten Modulationsfrequenz (BMF) aufgetragen. Die zur Ordinate parallel verlaufende gestrichelte Linie, stellt die mittlere Antwortrate der Reintonstimulation dar. Aufgetragen ist zusätzlich die Standardabweichung. Die zur Abszisse parallel verlaufende gestrichelte Linie stellt die mittlere Antwortrate für die Amplitudenmaodulation dar. Aufgetragen ist zusätzlich die Standardabweichung. Der Vergleich ergab, dass die Rate bei Reintonstimulation signifikant größer ist als bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ )

gegen die evozierte Rate bei Tonkomplex-Stimulation bei 33,97 AP/s liegt. Dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ).

### 3.3.2 Vergleich der Latenzen

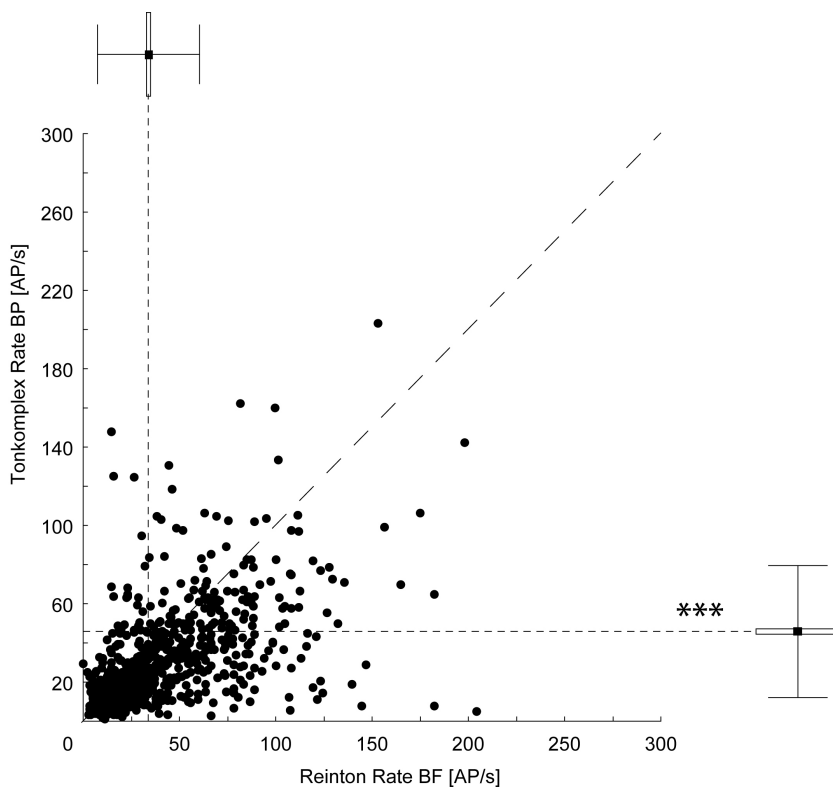
Wie bereits bei der Betrachtung der Abbildung 3.3 auffällt, existiert zwischen den Antworten auf die unterschiedlichen Stimulationsparadigmen ein



**Abbildung 3.6:** Evozierte Rate bei Stimulation mit Amplitudenmodulation im Vergleich zur Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen. Auf der Abszisse ist die evozierte Antwortrate (Aktionspotentiale pro Sekunde (AP/s) bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen der entsprechenden Besten Modulationsfrequenz (BMF) aufgetragen. Auf der Ordinate ist die evozierte Antwortrate (Aktionspotentiale pro Sekunde (AP/s) bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen der entsprechenden besten Periodizität (BP) aufgetragen. Der Vergleich ergab, dass die Rate bei Stimulation mit Tonkomplexen signifikant größer ist als bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Zur näheren Erläuterung siehe Abbildung 3.5.

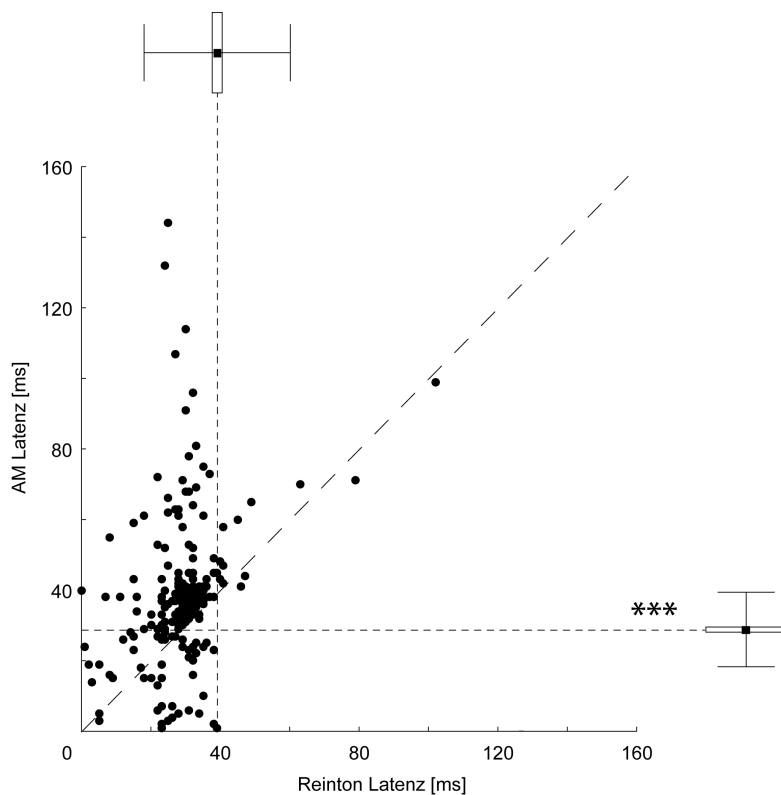
Latenzunterschied. Die Latenzen für die AM-Antworten sind länger als die der Reinton-Antworten. Dieser Befund wird in Abbildung 3.8 dargestellt. Die mittlere Latenz bei Reintonstimulation liegt bei 28,77 ms wohin gegen die mittlere Latenz während AM-Stimulation bei 39,05 ms liegt. Dieser Unterschied ist signifikant (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ).

Vergleicht man die Latenz zwischen der AM-Stimulation und der Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen so zeigt sich, dass die Latenz bei AM-Stimulation im Mittel bei 39,33 ms liegt und bei Tonkomplex-Stimulation bei 34,96 ms, siehe Abbildung 3.9. Auch dieser Unterschied ist signifikant.



**Abbildung 3.7:** Evozierte Rate bei Stimulation mit Reintönen im Vergleich zur Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen. Auf der Abszisse ist die evozierte Antwortrate (Aktionspotentiale pro Sekunde (AP/s) bei Stimulation mit Reintönen der entsprechenden Bestfrequenz (BF) aufgetragen. Auf der Ordinate ist die evozierte Antwortrate (Aktionspotentiale pro Sekunde (AP/s) bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen der entsprechenden besten Periodizität (BP) aufgetragen. Der Vergleich ergab, dass die Rate bei Reintonstimulation signifikant größer ist als bei Stimulation mit Tonkomplexen (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Zur näheren Erläuterung siehe Abbildung 3.5.

Auch der Vergleich der Latenzen zwischen der Reinton-Stimulation und der Tonkomplex-Stimulation zeigt einen signifikanten Unterschied. Die mittlere Latenz bei Reinton-Stimulation liegt bei 28,64 ms und die Latenz bei Tonkomplex-Stimulation bei 35,12 ms, siehe Abbildung 3.10



**Abbildung 3.8:** Vergleich der Latenzen von Reinton- und AM-Stimulation. Auf der Abszisse ist die Latenz in (ms) der Reintonantwort dargestellt. Die Ordinate stellt die Latenz in (ms) der Stimulation mit Amplitudenmodulation dar. Die zur Ordinate parallel verlaufende gestrichelte Linie stellt die mittlere Latenz der Reintonstimulation dar. Ebenfalls dargestellt ist die Standardabweichung. Die zur Abszisse parallel verlaufende gestrichelte Linie stellt die mittlere Latenz der Stimulation mit Amplitudenmodulationen dar. Ebenfalls dargestellt ist die Standardabweichung. Der Vergleich ergab, dass die Latenz bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen signifikant größer ist als bei Reintonstimulation (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ).

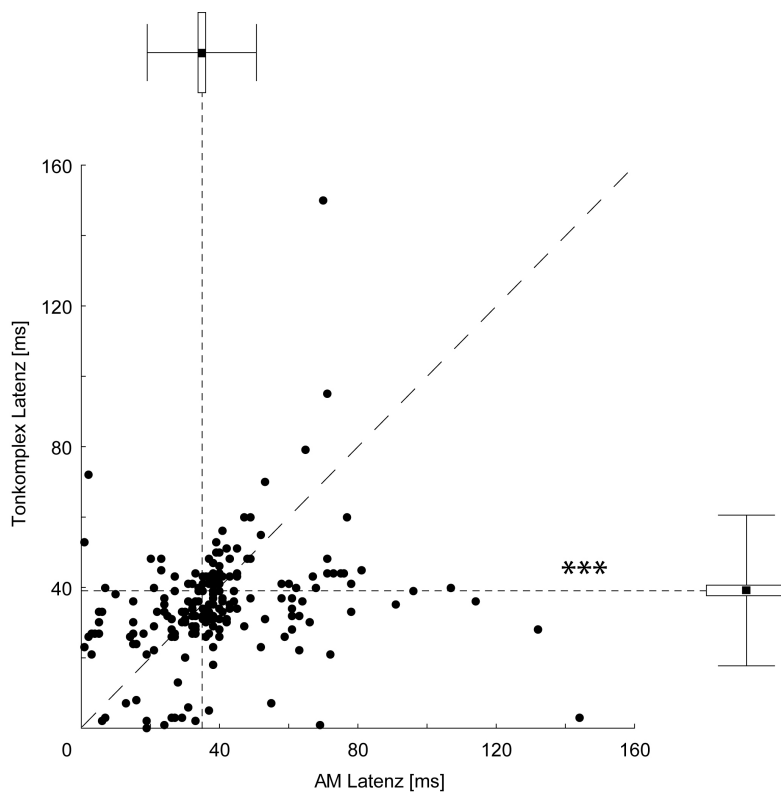
### 3.3.3 Vergleich der Antwortdauer

Vergleicht man die Antwortdauer der einzelnen Stimulationsparadigmen untereinander so ergibt sich folgendes Bild:

Die mittlere Dauer der neuronalen Antwort während Reinton-Stimulation liegt bei 50,09 ms, während die Dauer der neuronalen Antwort während Amplitudenmodulation bei 66,86 ms liegt. Dieser Unterschied ist signifikant (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Siehe Abbildung 3.11.

Schaut man sich die Antwortdauer im Vergleich während Reinton-Stimulation

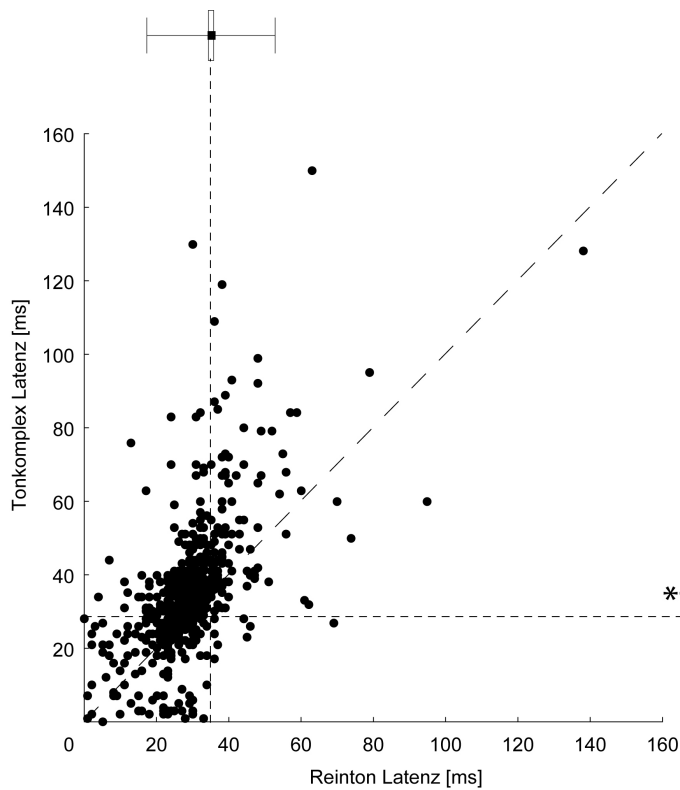




**Abbildung 3.9:** Vergleich der Latenzen von AM- und Tonkomplex-Stimulation. Der Vergleich ergab, dass die Latenz bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen signifikant größer ist als bei Stimulation mit Tonkomplexen (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Zur näheren Erläuterung siehe 3.8.

und Tonkomplex-Stimulation an, so liegt die mittlere Antwortdauer bei Reintonstimulation bei 48,28 ms die mittlere Antwortdauer während Tonkomplex-Stimulation bei 81,9 ms. Dieser Unterschied ist signifikant (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Siehe Abbildung 3.12.

Vergleicht man weiterhin die mittlere Antwortdauer der neuronalen Signale nach Stimulation mit Amplitudenmodulationen (67,42 ms) mit der mittleren Antwortdauern der Tonkomplex-Stimulation (82,87 ms), so sind die evozierten Antworten nach Tonkomplexen ebenfalls signifikant länger (gepaarter t-Test,  $p = 0,001$ ) siehe Abbildung 3.13



**Abbildung 3.10:** Vergleich der Latenzen von Reinton- und Tonkomplex- Stimulation. Der Vergleich ergab, dass die Latenz bei Reintonstimulation signifikant größer ist als bei Stimulation mit Tonkomplexen (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Zur näheren Erläuterung siehe 3.8.

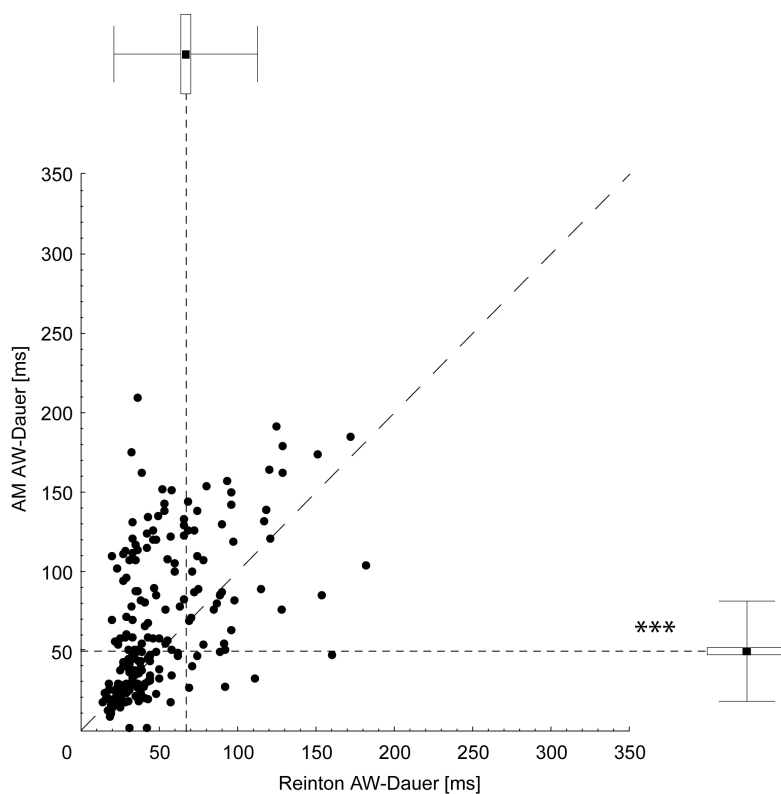
### 3.3.4 Populationsanalyse der neuronalen Antworten

#### Spektrale und zeitliche Antwortcharakteristika

Die unterschiedlichen Stimulusklassen repräsentieren, wie oben erläutert, spektrale (Reinton), vorwiegend temporale (Amplitudenmodulation) oder kombiniert spektrotemporale (Tonkomplexe) Eigenschaften. Von Interesse ist nun,

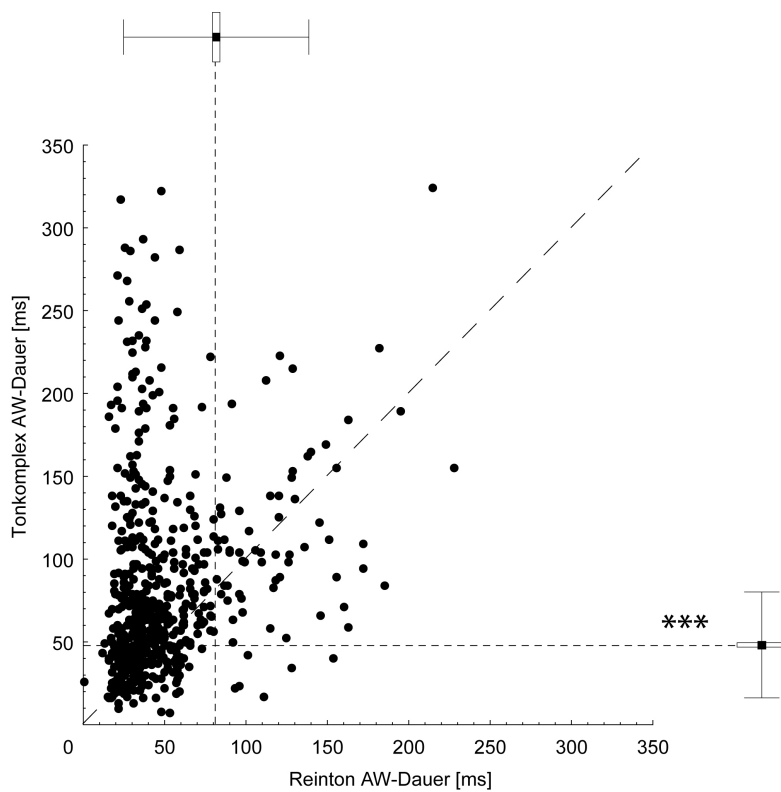
Parameter	Stimulus				
Entladungsrate	Reinton	>>	TK	>>	AM
Latenz	Reinton	>>	TK	>>	AM
Antwortdauer	TK	>>	AM	>>	Reinton

**Tabelle 3.1:** Vergleich der neuronalen Antworteigenschaften auf die verschiedenen Stimulusklassen



**Abbildung 3.11:** Vergleich der Antwortdauer während Reinton- und AM-Stimulation. Auf der Abszisse ist die Antwortdauer in (ms) bei Reintonstimulation dargestellt. Die Ordinate stellt die Antwortdauer in (ms) der Stimulation mit Amplitudenmodulation dar. Die zur Ordinate parallel verlaufende gestrichelte Linie stellt die mittlere Antwortdauer der Reintonstimulation dar. Ebenfalls dargestellt ist die Standardabweichung. Die zur Abszisse parallel verlaufende gestrichelte Linie stellt die mittlere Antwortdauer der Stimulation mit Amplitudenmodulationen dar. Ebenfalls dargestellt ist die Standardabweichung. Der Vergleich ergab, dass die Antwortdauer bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen signifikant größer ist als bei Reintonstimulation (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ).

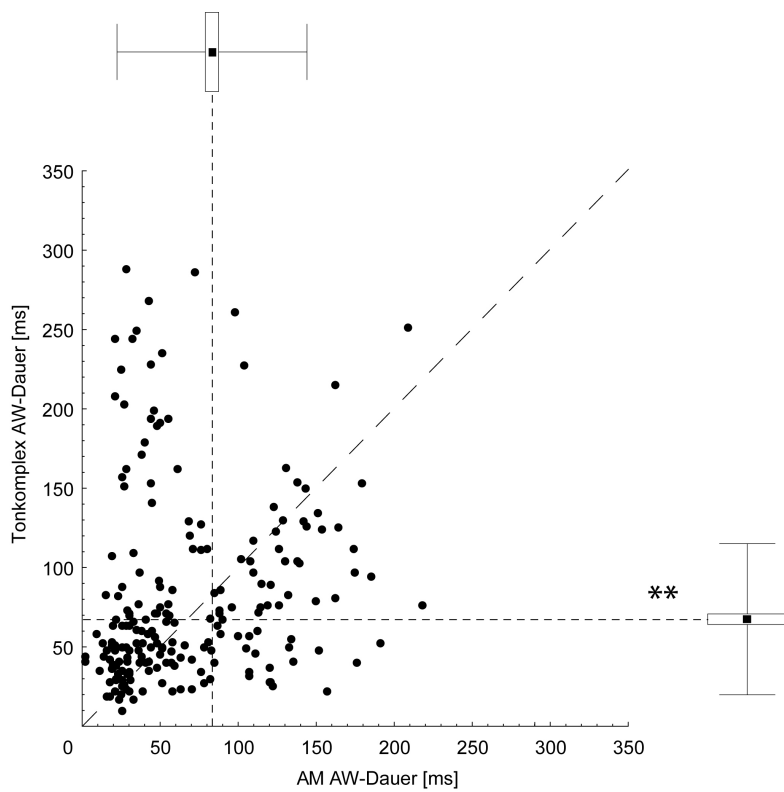
ob spektrale und temporale Eigenschaften, von den gleichen oder unterschiedlichen Neuronenpopulationen repräsentiert werden. Für diese Fragestellung wurde zunächst untersucht, ob Neuronen, welche zeitliche Eigenschaften kodieren in bestimmten Frequenzbändern des tonotop organisierten Areal AI des primären auditorischen Kortex überrepräsentiert sind. Wie Schulze et al. (2002) zeigen konnten, werden amplitudenmodulierte Stimuli überwiegend im tieffrequenten Bereichen von AI repräsentiert. Für die Zellpopulationen, welche auf die Tonkomplexe Antworten zeigen, ist eine solche Anhäufung im niederfrequenten Bereich bislang nicht nachgewiesen. Aufgrund des breiten



**Abbildung 3.12:** Vergleich der Antwortdauer während Reinton- und Tonkomplex-Stimulation. Der Vergleich ergab, dass die Antwortdauer bei Stimulation mit Tonkomplexen signifikant größer ist als bei Reintonstimulation (gepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ). Zur näheren Erläuterung siehe Abbildung 3.11.

Spektralgehaltes der Tonkomplexe ist jedoch auch zu erwarten, dass Zellen über den gesamten tonotopen Gradienten hinweg Antworten auf Tonkomplexe zeigen sollten. Dies wird in Abbildung 3.14 dargestellt.

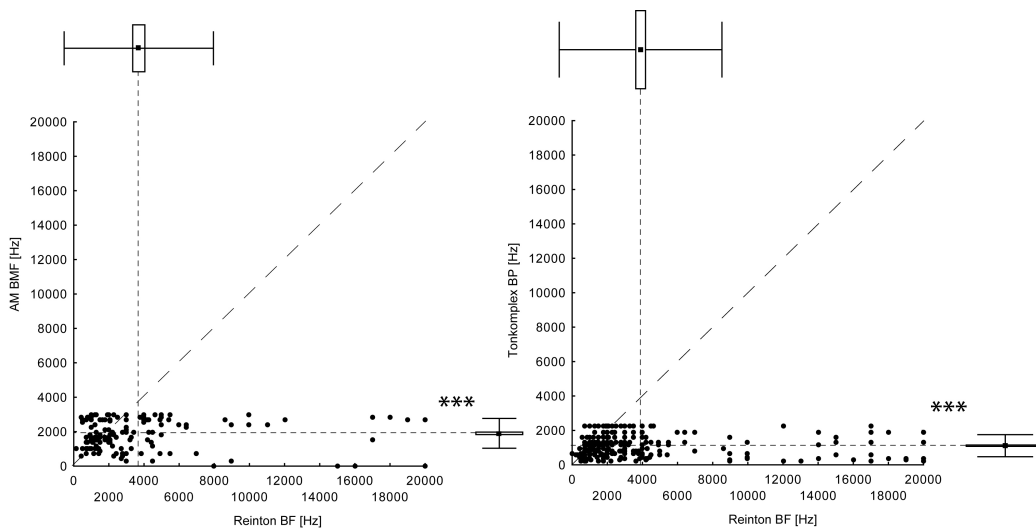
Dabei wird deutlich, dass die Bandbreite der spektralen Stimulation der Reinton-Frequenzen deutlich größer ist (0-20 kHz), als die Bandbreite der zeitlichen Stimuli (0-3000 Hz (BMF), respektive 0-2263 Hz (BP)). Die Größe des Parameterraumes der zeitlichen rezeptiven Felder ist aus der Literatur bereits bekannt (Schulze et al., 1997, 2002). Deshalb wurde in dieser Arbeit auf eine Testung oberhalb der angegebenen Parameterbereiche verzichtet. Um eine Beurteilung der Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten spektraler und temporaler Antwortcharakteristika einer Zelle zu begutachten, ist diese Darstellung aus diesem Grunde nicht geeignet. Um dieses Ungleichgewicht der



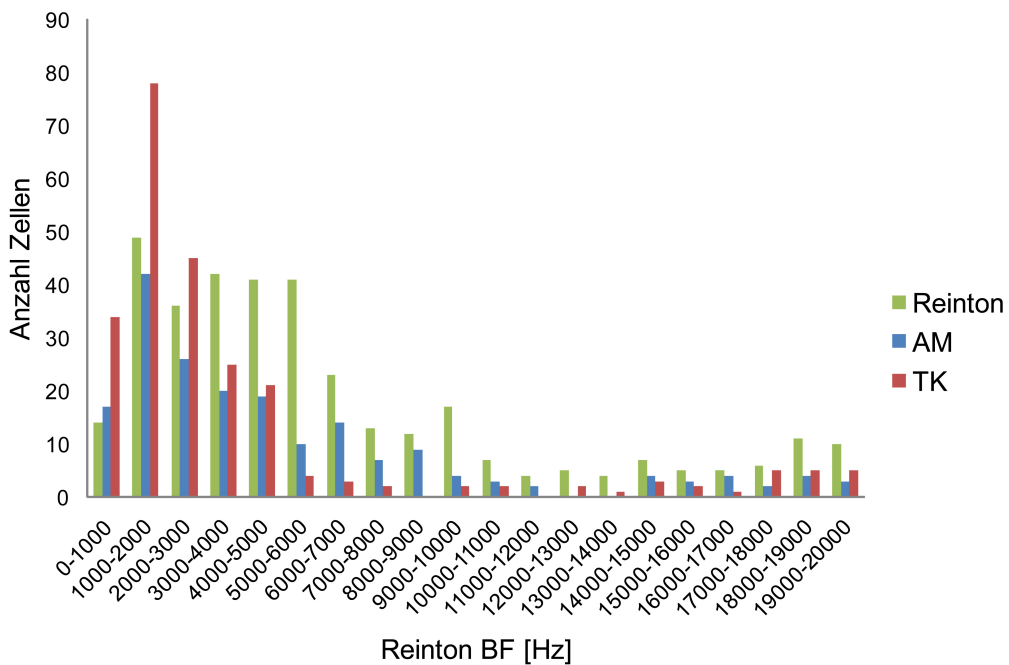
**Abbildung 3.13:** Vergleich der Antwortdauer während AM-Stimulation und Stimulation mit Tonkomplexen. Der Vergleich ergab, dass die Antwortdauer bei Stimulation mit Tonkomplexen signifikant größer ist als bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen (gepaarter t-Test,  $p < 0,01$ ) Zur näheren Erläuterung siehe Abbildung 3.11.

spektralen und temporalen Bandbreiten der Stimulationsparadigmen auszugleichen, wurde im Folgenden entsprechend eine Quantifizierung der Zellpopulationen versucht, welche die Anzahl der Zellen, welche auf AM- bzw. TK-Stimulation antworten, als Funktion der jeweiligen Reinton-Bestfrequenz dieser Zellen aufträgt. AM-sensitive Zellen würden sich erwartungsgemäß als Subpopulation der niedrigfrequent abgestimmten Neurone darstellen, während dies für die TK-sensitiven Zellen nicht der Fall sein sollte. Siehe Abbildung 3.15.

In Abbildung 3.15 zeigt sich hingegen, dass durch die Überrepräsentation des niederfrequenten Bereiches im Feld AI des primären auditorischen Kortex (siehe Abbildung 2.4), keine gleiche Verteilung der gemessenen Bestfrequenzen vorliegt. Dadurch wird ein Vergleich über Stimulusklassen erschwert. Es



**Abbildung 3.14:** Vergleich der spektralen Präferenz (Bestfrequenz nach Reinton Stimulation) und temporaler Präferenz (A: Beste Modulationsfrequenz (BMF); B: Beste Periodizität (BP).) Auf der Ordinate ist die Reinton-BF in (Hz) dargestellt. Die Abszisse in A stellt die Beste Modulationsfrequenz dar, in B stellt die Abszisse die Beste Periodizität dar. Das Abbildungsschema ist zu den vorherigen Abbildungen analog.



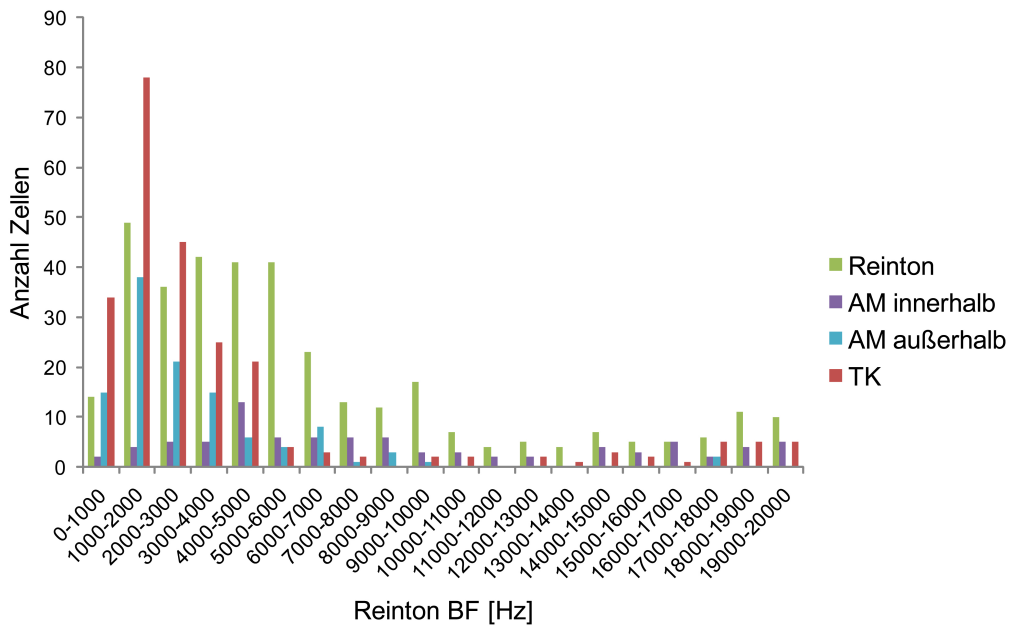
**Abbildung 3.15:** Verteilung der Zellen der einzelnen Stimulationsparadigmen als Funktion der Reinton BF

zeigt sich allerdings auch, dass sich die Neuronen, welche auf AM-Stimulation antworten, nicht ausschließlich im niederfrequenten Bereich von AI befinden. Die nominale Verteilung von AM-responsiven und TK-responsiven Zellen als Funktion ihrer jeweiligen Reinton-Bestfrequenz sieht sehr ähnlich aus. Dies lässt sich jedoch möglicherweise dadurch erklären, dass die amplitudenmodulierten Töne neben der temporalen (Modulationsfrequenz) auch eine spektrale Komponente besitzen - nämlich die Trägerfrequenz und die Seitenbanden, siehe Abbildung 2.2.

### **Subpopulation der AM-responsiven Neuronen**

Aus diesem Grund könnte es sein, dass die AM-responsiven Neurone sich nochmal in zwei Subpopulationen gliedern: Jene, bei welchen die verwendete Trägerfrequenz innerhalb des rezeptiven Feldes der Reinton-Stimulation liegen ( $RF_{innen}$ ) und welche, bei denen dies nicht der Fall ist ( $RF_{außen}$ ). Obwohl der  $RF_{innen}$ -Fall experimentell nicht vorgesehen war, ist er verschiedentlich aufgetreten, da bei Ableitung von zwei bis vier Elektroden gleichzeitig und entsprechenden unterschiedlichen spektralen Antworteigenschaften der Neurone an den verschiedenen Elektroden nicht immer ein Stimulussatz gewählt werden konnte, der für alle Zellen eine Stimulation nach dem  $RF_{außen}$ -Typ gleichermaßen gewährleistet. Für die Zellen der Gruppe  $RF_{außen}$  würde man nun schlussfolgern, dass sie tatsächlich keinen starken spektralen Eingang bekommen und sich die neuronalen Antworten ausschließlich aufgrund der temporalen Struktur des Stimulus ergeben. Diese Subpopulation sollte dann im Gegensatz zur Gruppe  $RF_{innen}$  tatsächlich im niederfrequent abgestimmten Bereich von AI liegen. Dass sich diese Unterschiede der Zellpopulationen in Abhängigkeit ihrer Reinton-Bestfrequenz tatsächlich nachweisen lassen, zeigt ein Vergleich der Bestfrequenzen der Neuronen der Gruppen  $RF_{innen}$  gegen  $RF_{außen}$ .

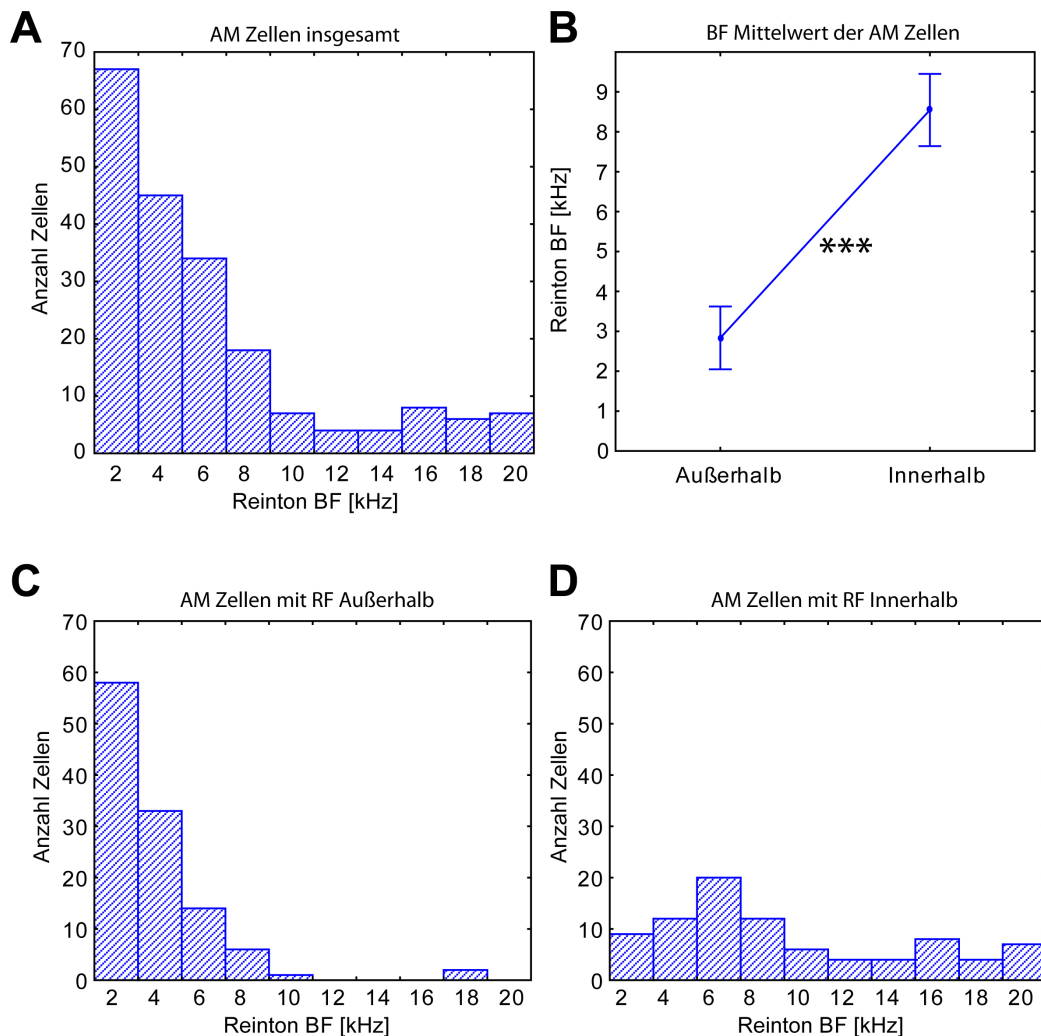
In Abbildung 3.16 zeigt sich, dass die Zellen der Gruppe  $RF_{außen}$  im niederfrequenten Bereich gruppiert sind, die Zellen der Gruppe  $RF_{innen}$  hingegen über den gesamten tonotopen Gradienten gleich verteilt sind. Zur näheren Quantifizierung wurden diese beiden Gruppen weiter analysiert.



**Abbildung 3.16:** Verteilung der Zellen der einzelnen Stimulationsparadigmen als Funktion der Reinton BF. Die AM responsiven Zellen wurden nochmals in AM außerhalb und AM innerhalb aufgetrennt.

Abbildung 3.17A zeigt die Verteilung aller AM-responsiven Zellen über den tonotopen Gradienten entsprechend ihrer Reinton-BF. In Abbildung 3.17C,D sind jeweils die Gruppen  $RF_{aussen}$  bzw.  $RF_{innen}$  abgebildet. Im Populationsvergleich zeigt sich, dass die Subpopulation der AM-responsiven Zellen, bei welchen die Trägerfrequenz ausserhalb des rezeptiven Feldes lag, im niederfrequenten Bereich von AI überrepräsentiert sind (siehe 3.17C,D). Die Bestfrequenz der Neuronen  $RF_{innen}$  ist signifikant höher, als die BF der Neuronen  $RF_{aussen}$ , siehe 3.17B. Ebenso ist die Varianz der Bestfrequenzen der Neuronen der Gruppe  $RF_{aussen}$  geringer ( $8546.5 \pm 459.96$  vs.  $2836.62 \pm 399.5$ , ANOVA,  $p < 0,001$ ). Die Gruppe der Neurone  $RF_{aussen}$  beschränkt sich also auf einen niederen BF-Bereich während die Gruppe  $RF_{innen}$  über gesamten getesteten BF-Bereich auftritt.



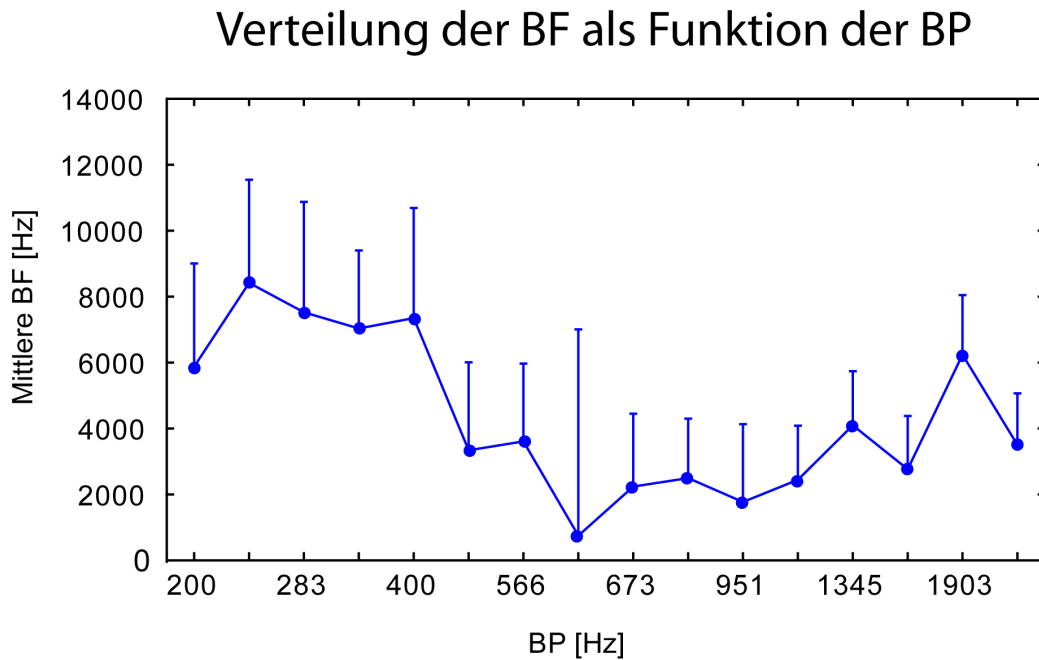


**Abbildung 3.17:** Quantifizierung der Verteilung der Zellen bei AM Stimulation getrennt nach innerhalb und außerhalb des rezeptiven Feldes (RF) bei Reintonstimulation. A: Gesamte Zellpopulation AM-responsiver Zellen B: BF-Mittelwerte der AM-Zellen C: AM-Zellen mit RF außerhalb D: AM-Zellen mit RF innerhalb

### Subpopulation der TK-responsiven Neuronen

Die TK-responsiven Zellen zeigen in Abbildung 3.14 eine ähnliche Verteilung über den gesamten tonotopen Gradienten, wie die AM-responsiven Zellen. Ob sich eine ähnliche Verteilung an Subpopulationen für die Antwortigenschaften der Tonkomplex-Stimulation finden, wurde überprüft, indem die Beste Periodizität der Tonkomplexe als Funktion der Reinton-Bestfrequenz analy-

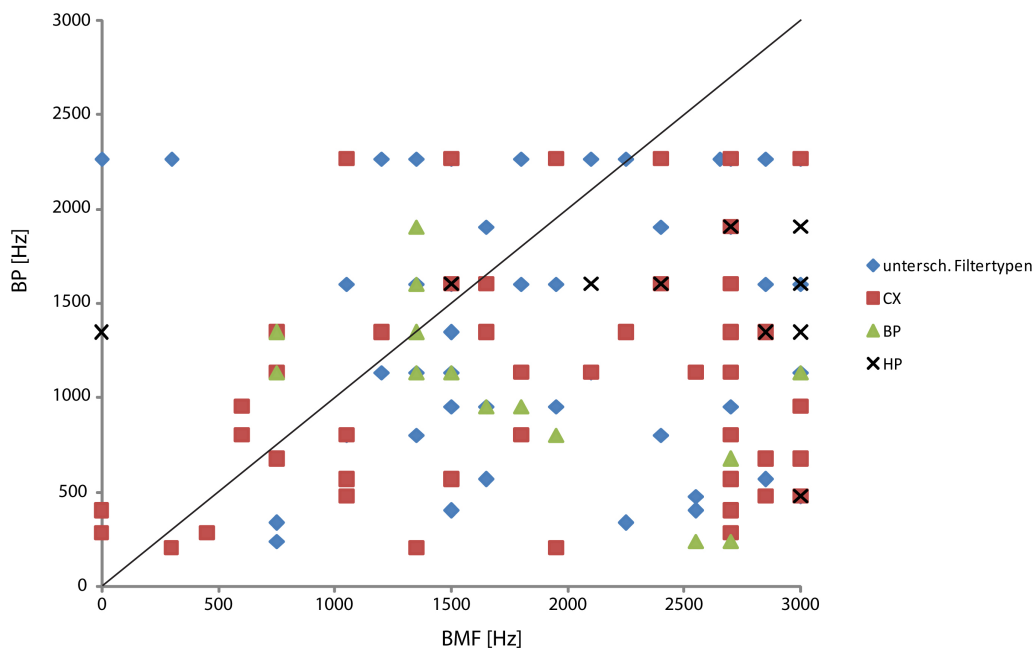
siert wurde, siehe Abbildung 3.18. Es zeigt sich zwar ein Trend, dass die BP im niederfrequenten Bereich von AI höher liegt, als im hochfrequenten. Dennoch konnte anhand einer ANOVA kein signifikanter Unterschied der BF in Abhängigkeit der BP gefunden werden.



**Abbildung 3.18:** Abhängigkeit der Mittleren BF von der BP. Dargestellt ist die Verteilung der besten Periodizität (BP) der abgeleiteten Neurone entsprechend ihrer Position im tonotopen Gradienten von AI, bestimmt anhand ihrer Bestfrequenz (BF).

### 3.3.5 Spektrotemporale Repräsentation und neuronale Filtertypen

Die Analyse der Antworteigenschaften auf Reinton-, AM- und TK-Stimulation hat gezeigt, dass es Ähnlichkeiten und Unterschiede der neuronalen Verarbeitung temporaler Stimuluseigenschaften im auditorischen Kortex gibt. Im nächsten Schritt soll versucht werden, diese anhand der oben beschriebenen neuronalen Filtertypen zu charakterisieren und die Kodierung spektraler oder zeitlicher Stimulusanteile auf neuronale Filtertypen zurückzuführen. In Abbildung 3.19 sind alle AM- und TK-responsiven Zellen entsprechend ihrer



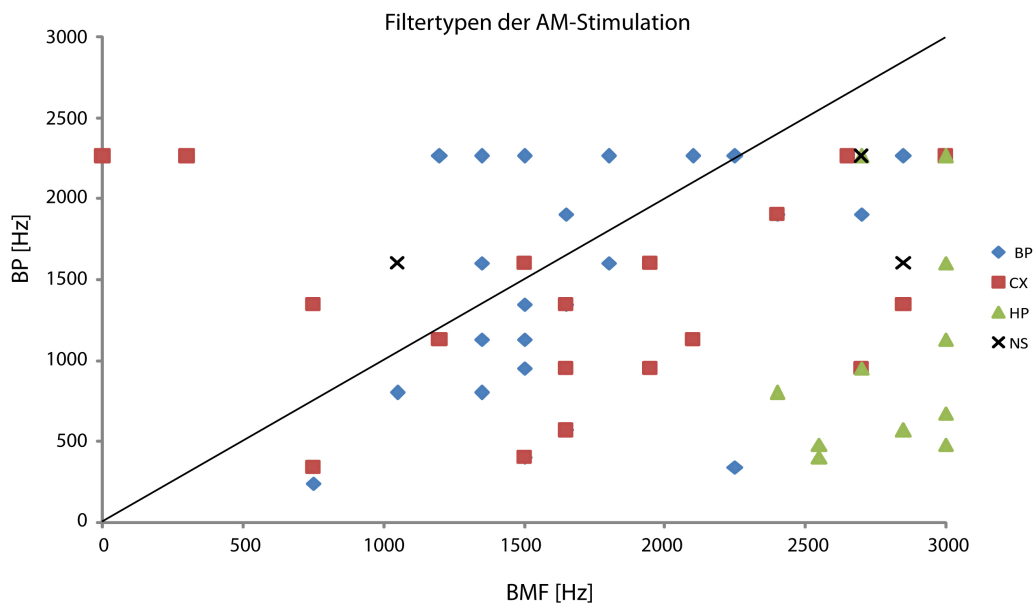
**Abbildung 3.19:** Darstellung der neuronalen Filtertypen beider Stimulusklassen. Neurone wurden entsprechend ihres Filtertypes klassifiziert. Gleiche Filtertypen (CX, BP, und HP) wurden anhand ihrer BMF bei Stimulation mit AM sowie ihrer BP bei Stimulation mit harm. Tonkomplexen in das Diagramm eingetragen. Neurone, welche bei Stimulation mit AM und BP einen unterschiedlichen Filtertyp zeigten, werden als blaues Quadrat dargestellt und entsprechend ihrer BMF und BP im Diagramm abgebildet.

Filtertypen in einem Diagramm abgebildet. Die Abszisse repräsentiert die BMF der jeweiligen Zelle, die Ordinate entsprechend die BP der jeweiligen Zelle. Die Filtertypen der Zellen sind in farblich unterschiedlichen Symbolen dargestellt, wobei der gleiche Filtertyp bei AM- und TK-Stimulation mit dem jeweiligen Filtertyp gekennzeichnet ist ( $n=82$ ) und Zellen, welche bei AM-Stimulation einen anderen Filtertyp zeigen als bei TK-Stimulation, zusammengefasst sind und als unterschiedliche Filtertypen bezeichnet werden ( $n=59$ ). Bei 59% der Zellen konnten gleiche Filtercharakteristika für AM- und TK-Stimulation festgestellt werden. Dabei zeigt sich, dass Neuronen mit komplexem Filtertypus am häufigsten vorkommen (28% der Gesamtpopulation, 66% der Population mit gleichen Filtereigenschaften).

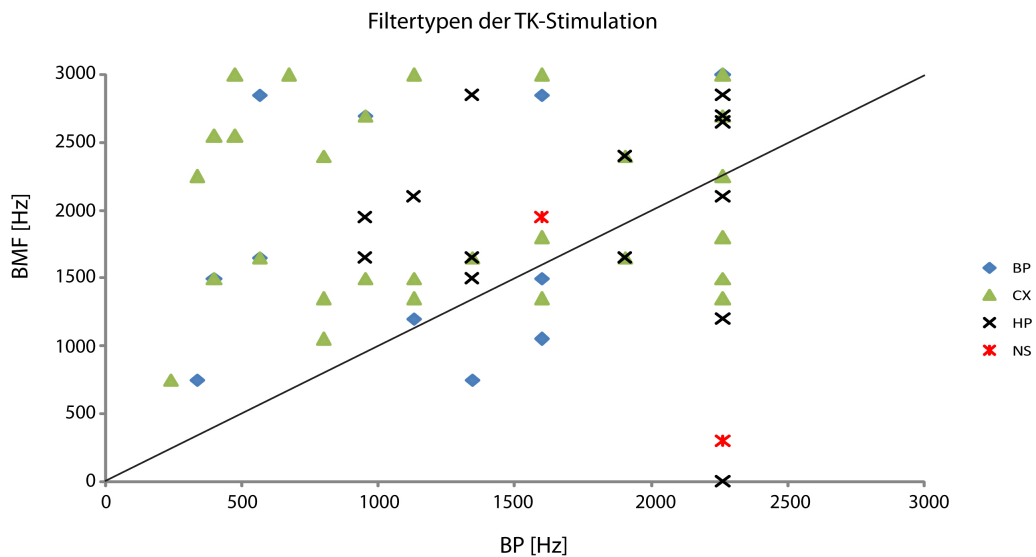
Um zu Testen, ob eine Zelle in Abhängigkeit des Filtertyps unterschiedliche oder gleiche Präferenzen für Modulationsfrequenzen oder Periodizitäten hat, berechnet man in dem beschriebenen Diagramm die euklidische Distanz

zur Mittellinie als Maß der Ähnlichkeit von BMF und BP. Damit kann analysiert werden ob eine Zelle das gleiche zeitliche Abstimmverhalten für Modulationsfrequenzen oder Periodizitäten aufweist, oder Unterschiede zeigt. Diese Analyse gibt Aufschluss über das Verhältnis zwischen spektralen und zeitlichen Einfluss, welches die Antwort auf einen Tonkomplex bestimmt. Sind die euklidischen Distanzen zur Winkelhalbierenden eher klein ist von einem stärkeren zeitlichen Einfluss auszugehen, sind sie groß, spielen spektrale Eingänge eine verstärkte Rolle. Neurone mit komplexem Filtertyp (rotes Quadrat) weisen höhere relative euklidische Distanz, also höheren spektralen Einfluss ( $CX = 2,92$ ) auf, im Vergleich zu Neuronen mit selektiveren Filtercharakteristiken, welche eher zeitlich dominiert zu sein scheinen ( $HP = 1,4$ ;  $BP = 1,59$ ). Anhand der relativen euklidischen Distanz der Neurone, welche unterschiedliche Filtercharakteristika für BMF und BP besitzen (41% der Gesamtpopulation), zeigt sich ebenfalls, dass diese unterschiedliche Präferenzen für die zeitlichen Stimuluseigenschaften der AM respektive TK-Stimuli besitzen. Um diese Zellen näher zu charakterisieren, wird im Folgenden diese Neuronenpopulation auf ihren jeweiligen Filtertypus für Modulationsfrequenzen und Periodizitäten getrennt analysiert.

Abbildung 3.20 zeigt die Filtertypen nach AM-Stimulation und ihre jeweilige BMF und BP. Es zeigt sich, dass auch hier Neurone mit Bandpassfiltercharakteristik niedrigere relative euklidische Distanzen aufweisen, als Neurone mit komplex abgestimmter Filtercharakteristik ( $BP = 1,13$ ,  $CX = 1,63$ ). Neurone welche eine Hochpassfiltercharakteristik aufweisen, zeigen die höchsten euklidischen Distanzen ( $HP = 5,6$ ). Im Vergleich dazu zeigt Abbildung 3.21 die Filtertypen der TK-Stimulation. Für die Neurone mit Bandpass- und Komplexfiltercharakteristik, zeigt sich die gleiche Relation der euklidischen Distanzen wie bei AM-Stimulation ( $BP = 1,36$ ,  $CX = 2,16$ ). Neuronen mit Hochpaßfilter-Charakteristik hingegen weisen hier deutlich geringere euklidische Distanzen auf ( $HP = 0,88$ ), da die Verteilung dieser Zellen näher an der Winkelhalbierenden liegt, als in Abbildung 3.20. Die euklidischen Distanzen der Neurone mit nicht-selektivem Filtertypus fallen zwar in beiden Fällen gering aus, können aber aufgrund der geringen Stichprobengröße jedoch nicht als repräsentativ betrachtet werden.



**Abbildung 3.20:** Filtertypen der AM- Stimulation. Dargestellt sind hier die Neurone, welche in Abbildung 3.19 einen unterschiedlichen Filtertyp bei Stimulation mit AM und harm. Tonkomplexen zeigen. Hier wurde der Filtertyp der Neurone bei AM-Stimulation verwendet und entsprechend ihrer BMF und BP in das Diagramm eingezeichnet.



**Abbildung 3.21:** Filtertypen der TK- Stimulation. Dargestellt sind hier die Neurone, welche in Abbildung 3.19 einen unterschiedlichen Filtertyp bei Stimulation mit AM und harm. Tonkomplexen zeigen. Hier wurde der Filtertyp der Neurone bei harm. Tonkomplex-Stimulation verwendet und entsprechend ihrer BMF und BP in das Diagramm eingezeichnet.

Filtertypus	$\Delta t$	$\Delta f$	% Zellen			Fkt. Relevanz
			gem.	AM	TK	
Bandpass (BP)	Ja	Nein	11 %	44 %	20 %	↓
Hochpass (HP)	Ja	Nein	8 %	18 %	23 %	↓
Komplex (CX)	Ja	Ja	39 %	32 %	51 %	↑
			59 %	41 %		Gesamtpopulation

**Tabelle 3.2:** Übersicht der funktionellen Verteilung kortikaler Filtertypen. Gezeigt sind die verschiedenen in dieser Arbeit diskutierten neuronalen Filtertypen und ihre prozentuale Häufigkeit. Dabei zeigt  $\Delta t$  die präferenzielle Kodierung zeitlicher Stimulusparameter und  $\Delta f$  die Kodierung spektraler Stimulusparameter an.

### 3.4 Topographische Repräsentation zeitlicher Antwortcharakteristika

In dem Abschnitt 3.3 wurde gezeigt, dass sich im primären auditorischen Kortex unterschiedliche Neuronenpopulationen befinden, welche spektrale oder zeitliche Stimuluseigenschaften und auch Mischformen auf unterschiedliche Weise repräsentieren. Entsprechend der Vorstellung der topographischen Repräsentation von Stimulus-Eigenschaften im primären auditorischen Kortex, wie der tonotopen oder der periodotopen Karte, soll die Ähnlichkeit der topographischen Repräsentation zeitlicher Stimulusparameter der unterschiedlichen Stimulus-Klassen AM und TK untersucht werden.

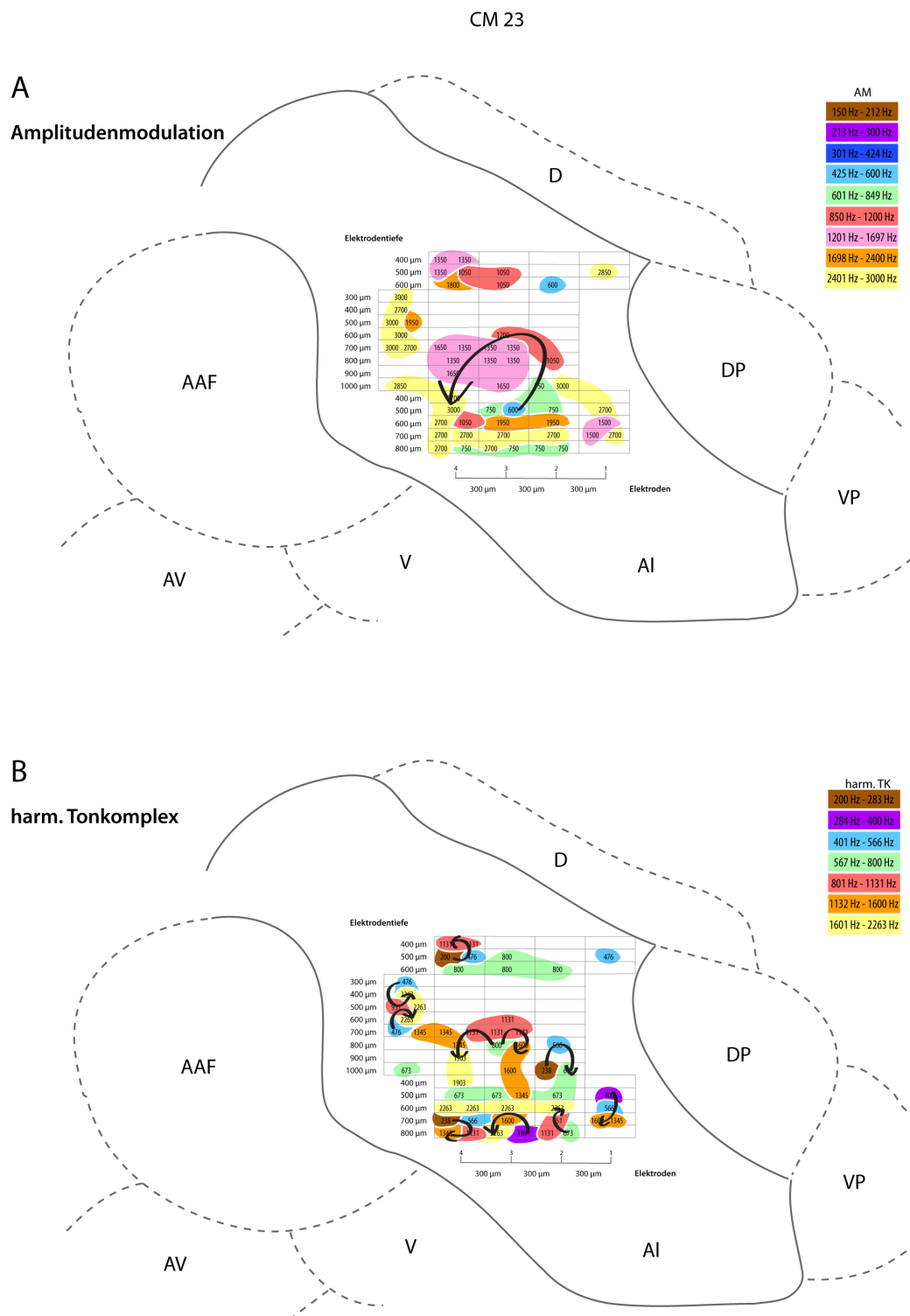
Da im vorherigen Abschnitt gezeigt wurde, dass die Beste Modulationsfrequenz zumindest für die Neurone der Klasse ( $RF_{ausser}$ ) exklusiv im tief-frequenten Bereich von AI auftreten, dies jedoch nicht für die TK-sensitiven Zellen zutrifft, so ist von Interesse, ob sich dennoch hinsichtlich der topographischen Repräsentation eine generalisierte Karte für temporale Antwortcharakteristika beschreiben lässt, sich also für BMF und BP ähnliche kortikale Präferenzbilder finden lässt.

Da die topographische Karte für jedes Tier individuell angefertigt werden muss, sollen hier zunächst alle topographischen Karten der individuellen Tiere für jeweils die BMF, sowie die BP gegenübergestellt werden. Für die einzelnen Tiere (CM23, CM24, CM34, CM37, CM38) sind jeweils die Ableitorte auf einem Schema des primären auditorischen Kortex abgebildet. In Abbildung A ist jeweils die BMF der AM-Stimulation entsprechend des Ab-

leitortes gezeigt, in Abbildung B die entsprechend an gleicher Stelle gemessene BP der TK-Stimuli. Gemessen wurde jeweils parallel mit zwei (CM37) oder vier (CM23, CM24, CM34, CM38) Elektroden entlang des tonotopen Gradienten von AI. Die links randständig markierten Zahlen geben die Insertionstiefe bei tangentialer Penetration in Mikrometern an. Es wurde darauf geachtet, dass die Elektroden so in den Kortex eingeführt wurden, dass die Ableitung in etwa immer in kortikalen Tiefen zwischen 500-1200 Mikrometern stattfand. Die Insertionstiefe korreliert dementsprechend nicht mit der kortikalen Ableittiefe, sondern ist als räumlicher Gradient entlang der Isofrequenzkonturen zu verstehen. Des Weiteren wurden die Ableitelektroden pro Tier einmal (CM34, CM38) oder zweimal (CM23, CM34, CM37) auf dem Kortex versetzt. Die jeweilige Orientierung der Ableitorte wurde anhand der notierten Koordinaten der Elektrodenpositionen relativ zueinander rekonstruiert. Damit kann man die Messpunkte als räumliche Karte interpretieren. In Fällen, wo einem Ableitort mehr als eine Zahl (BMF oder BP) zugeordnet wurde, konnten in der Messung mehrere Einzelzelleitungen an einer Elektrode anhand unterschiedlicher Aktionspotential-Wellenformen kategorisiert werden. Weiterhin ist darauf zu achten, dass die Farbskalierung in beiden Fällen nicht identisch ist, sondern auf die jeweiligen Stimulusparameter angepasst ist. Jede einzelne Farbe entspricht einem Frequenzbereich von jeweils einer halben Oktave ausgehend von der jeweiligen Startfrequenz der AM- bzw. TK-Stimulation.

### **3.4.1 Allgemeine Merkmale temporaler Topographien im auditorischen Kortex**

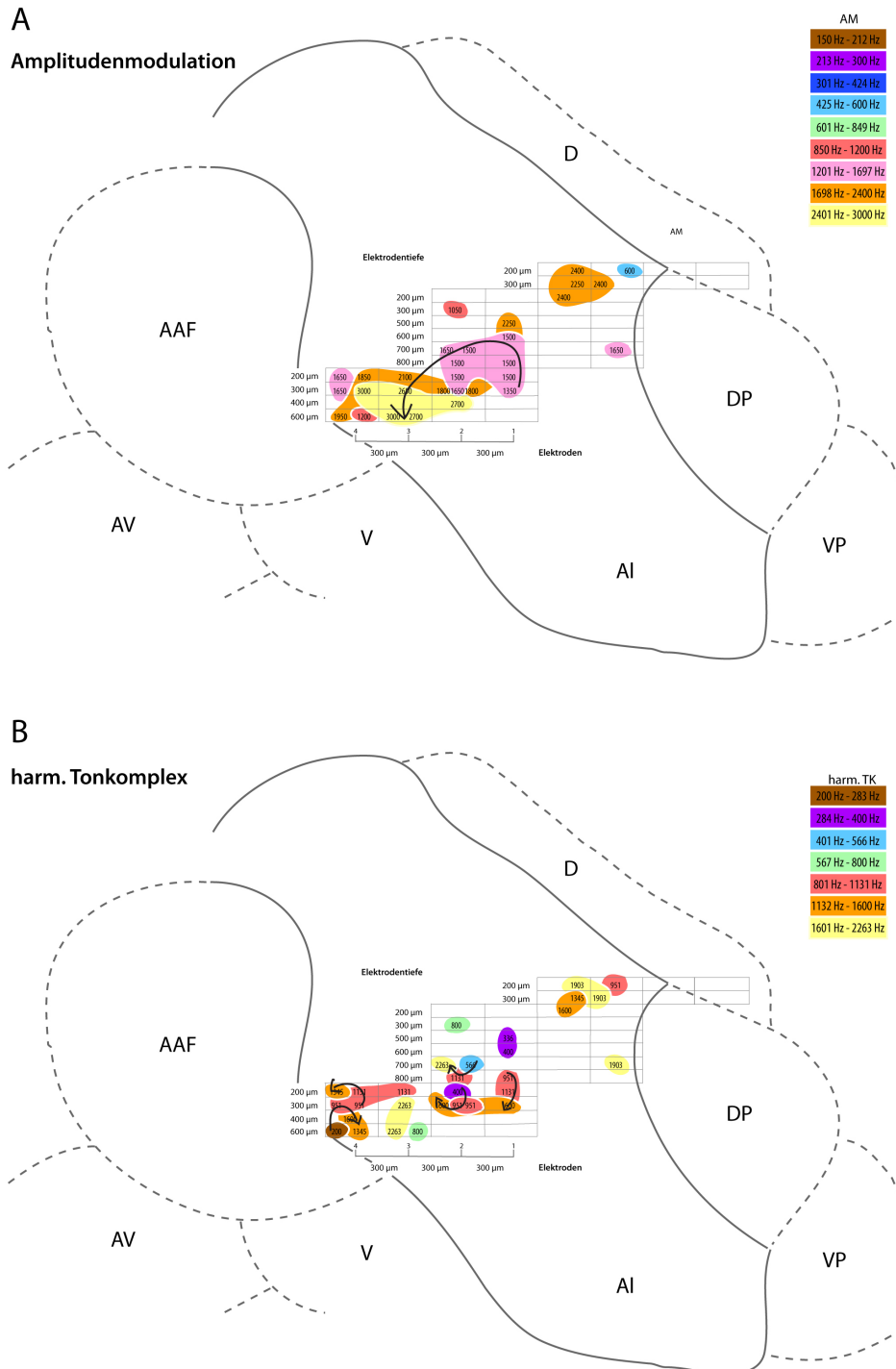
Im Gegensatz zur linearen tonotopen Repräsentation von Reintönen im auditorischen Kortex, ist für Amplitudenmodulationen bekannt, dass diese in AI des auditorischen Kortex entsprechend einem periodotopen zyklischen Gradienten repräsentiert sind (siehe Einleitung). In 3.22A bis 3.26A ist die topographische Repräsentation der Besten Modulationsfrequenzen gezeigt. Es wird deutlich, dass diese, wie in der Literatur beschrieben, entsprechend der periodotopen Karte nicht linear, sondern zyklisch abgebildet sind. Dies



**Abbildung 3.22:** Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI des primären auditorischen Kortex bei Tier CM 23. Die Pfeile markieren mögliche periodotope Gradienten. Nähere Erläuterung siehe Text.

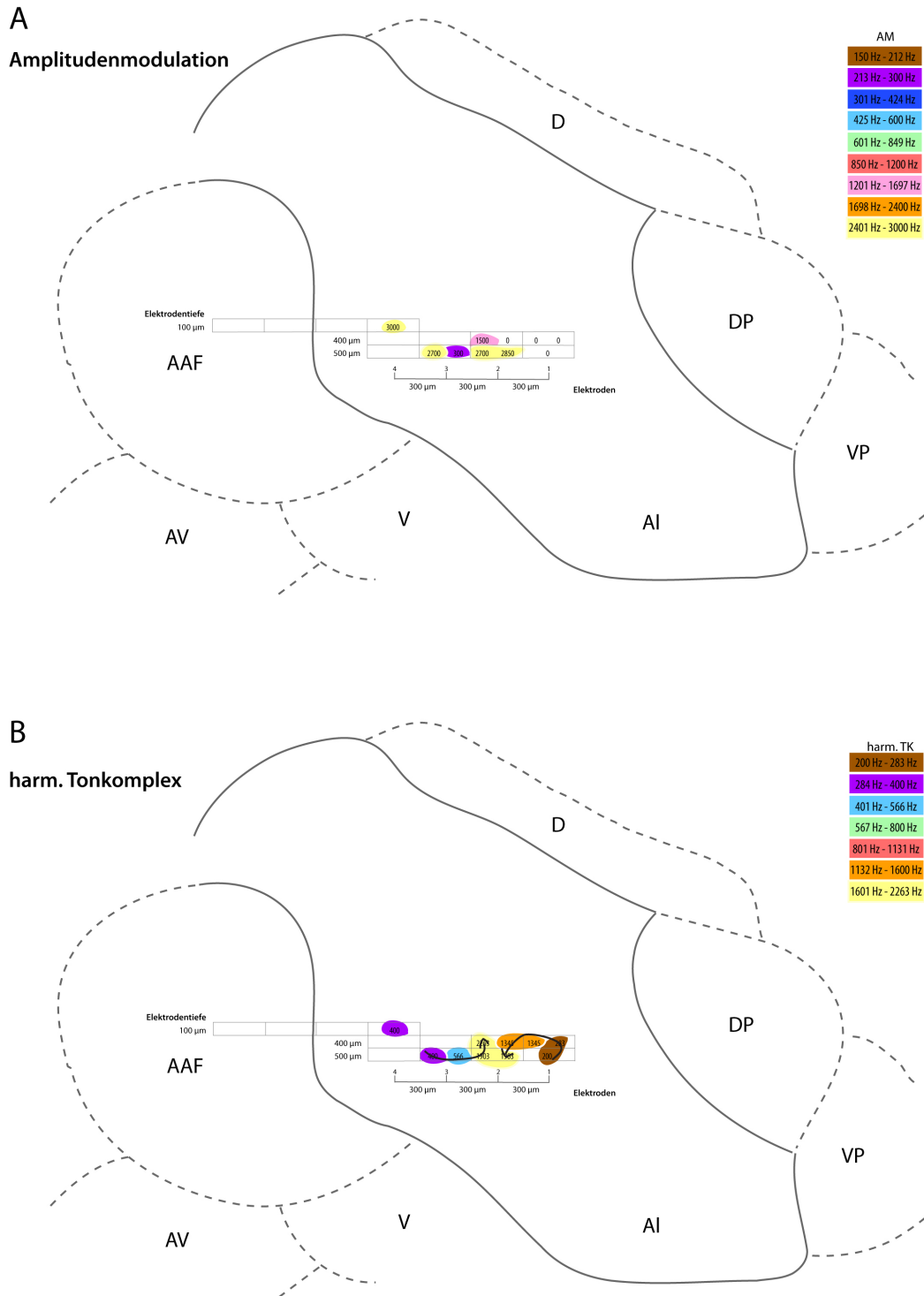


CM 24

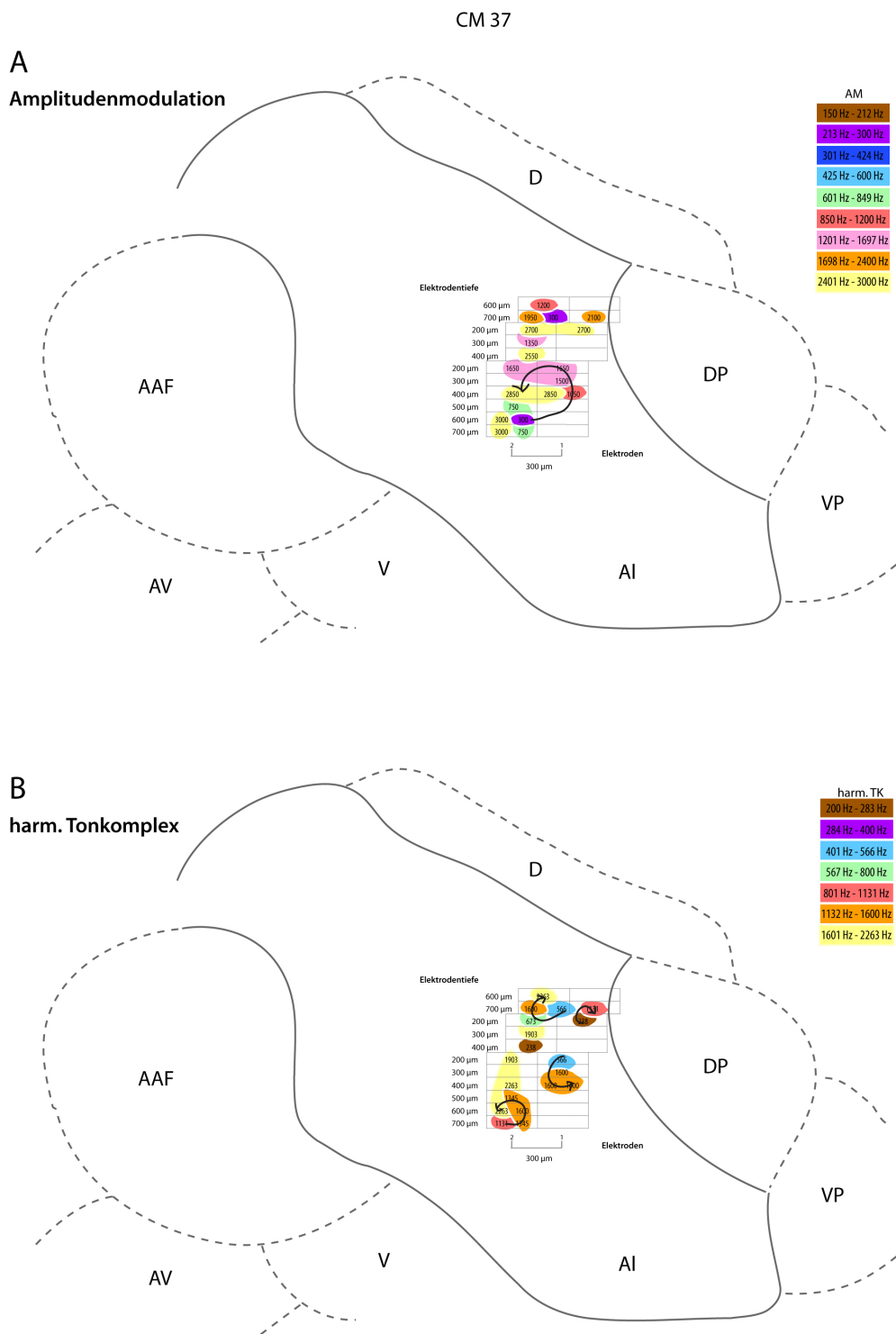


**Abbildung 3.23:** Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI des primären auditorischen Kortex bei Tier CM 24. Die Pfeile markieren mögliche periodotope Gradienten. Nähere Erläuterung siehe Text.

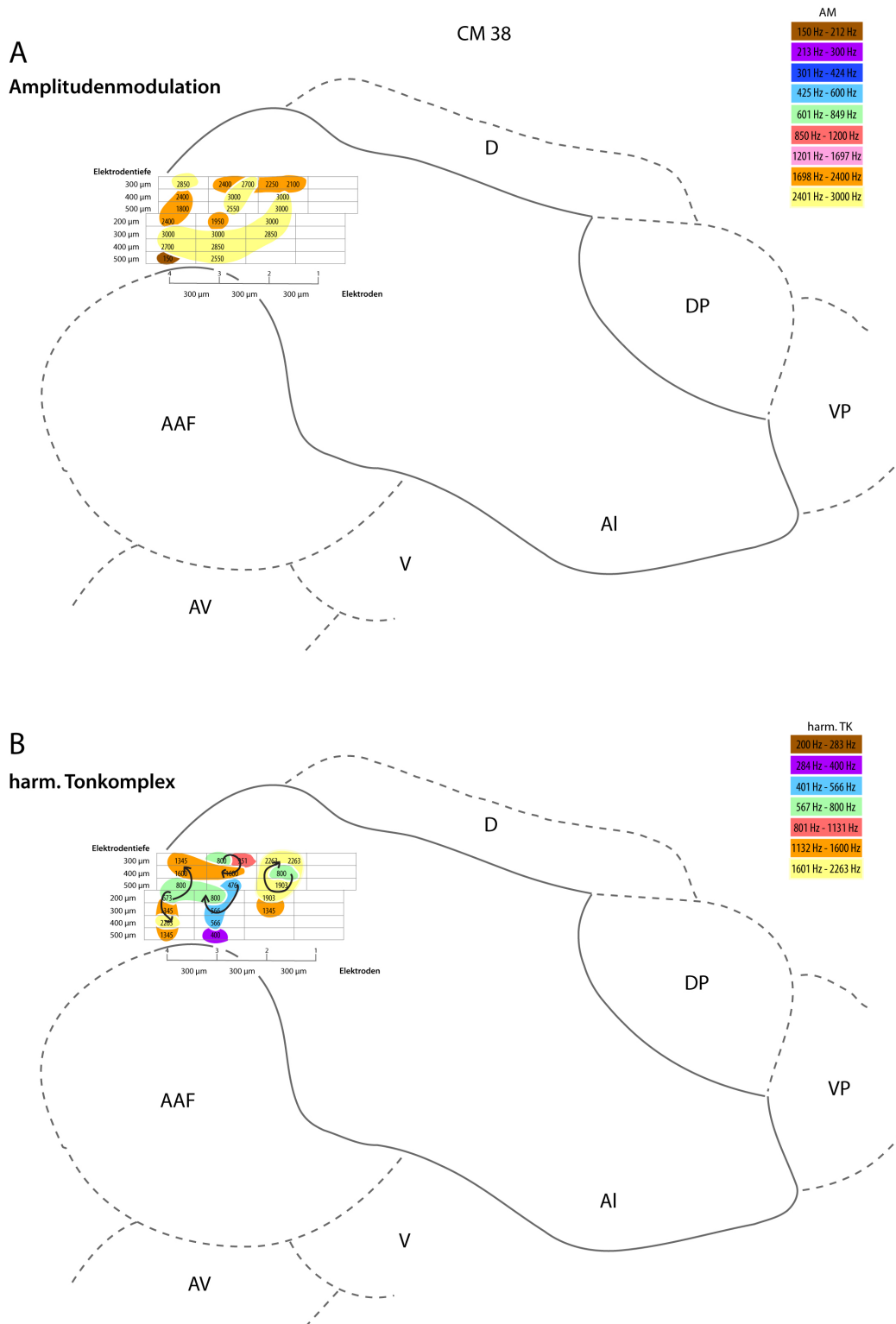
CM 34



**Abbildung 3.24:** Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI des primären auditorischen Kortex bei Tier CM 34. Die Pfeile markieren mögliche periodotope Gradienten. Nähere Erläuterung siehe Text.



**Abbildung 3.25:** Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI des primären auditorischen Kortex bei Tier CM 37. Die Pfeile markieren mögliche periodotope Gradienten. Nähere Erläuterung siehe Text.



**Abbildung 3.26:** Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI des primären auditorischen Kortex bei Tier CM 38. Die Pfeile markieren mögliche periodotope Gradienten. Nähere Erläuterung siehe Text.

ist vor allem in den Beispielen CM23, CM24 und CM37 zu beobachten.

In 3.22 ist bei allen Insertionsstellen eine Folge von auf- und absteigenden Besten Modulationsfrequenzen entlang der Ableitpositionen zu finden. Weiterhin verändert sich die BMF an den einzelnen Elektroden in Abhängigkeit der Insertionstiefe. Beides spricht für eine Unabhängigkeit der BMF vom tonotopen Gradienten sowie der Isofrequenzkolumnen. Aufgrund der linearen Anordnung der Ableitelektroden und der Insertionsposition in AI des auditorischen Kortex, kann nur ein partieller Teil der periodotopen Karte abgeleitet werden. Die zyklische Repräsentation lässt sich aber dennoch anhand folgender Ableitkoordinaten in Tier CM23 nachvollziehen: Ausgehend von einer niedrigen BMF von 600 Hz an der dritten Insertionsstelle, Elektrode drei bei einer Tiefe von 500  $\mu\text{m}$ , verläuft der zyklische Gradient der periodotopen Karte zu einer BMF von 750 Hz bei den Elektroden 2 und 3 der dritten Insertionsstelle bei einer Ableittiefe von 400 bis 500  $\mu\text{m}$  über eine BMF von 1050 bis 1200 Hz an der zweiten Insertionsstelle an den Elektroden 2 und 3 in einer Ableittiefe von 800 und 600  $\mu\text{m}$ , hin zu einem Areal in welchem die Besten Modulationsfrequenzen von 1350 bis 1650 Hz an den Elektroden 3 und 4 der zweiten Insertionsstelle in den Tiefen von 700 bis 1000  $\mu\text{m}$  repräsentiert sind.

Eine ähnliche zyklische Topographie lässt sich bei den Beispielen CM24 und CM 37 auch beschreiben. Für das Beispiel CM24 sind die Ableitpositionen weiter rostral im auditorischen Kortex als bei CM23. Dennoch lässt sich an folgenden Ableitpositionen ein zyklischer Verlauf der BMF finden (siehe Insertionsstelle zwei, Elektroden 3 bis 4, Tiefen 600 bis 800  $\mu\text{m}$  und Insertionsstelle drei, Elektroden 1 und 2, Tiefen 200 bis 400  $\mu\text{m}$ ). Ebenso ist für Tier CM37 eine zyklische Repräsentation der BMF zu beobachten, jedoch wurde bei diesem Tier im Gegensatz zu allen anderen Tieren, hier mit nur zwei Elektroden parallel abgeleitet. Entsprechend wird hier nur ein schmaler Bereich entlang der Isofrequenzkolumnen des Areals AI des auditorischen Kortex abgeleitet. Hier lässt sich die zyklische Anordnung an der Insertionsstelle drei, an den beiden Elektroden in den Tiefen 600 bis 200  $\mu\text{m}$  beobachten. Wie nah räumlich unterschiedliche BMFs repräsentiert werden, zeigt der Befund, dass durch Klassifikation unterschiedlicher Wellenformen an Elektrode 2 bei Insertionstiefen von 600 und 700  $\mu\text{m}$  verschiedene Neuronenpopulationen einen

Bereich von 300 bis 3000 Hz überspannen.

Ähnliche Befunde lassen sich bei Tier CM34 aufgrund der geringen Anzahl gemessener neuronaler Antworten nicht finden, jedoch ist auch hier eine alternierende Folge von auf und absteigenden BMFs zu beobachten. Bei Tier CM38 wurde in einem sehr rostralen Teil von AI abgeleitet, in welchem die präsentierten Stimuli ausschließlich im höher modulierten Frequenzbereich die höchste Entladungsrate evoziert haben. Wie Schulze et al. (2002) gezeigt haben, liegt das Zentrum der periodotopen Karte in einem eher tieffrequenten Bereich von AI. Die gemessenen Neuronen in Tier CM38 haben einen Mittelwert ihrer Bestfrequenz von 5777.7 Hz. Daher ist an diesen hochfrequenten Ableitpositionen auch keine sensitive Repräsentation der Modulationsfrequenzen auf neuronaler Ebene zu erwarten. Die gemessenen Antworten der BMF zwischen 1950 und 3000 Hz sind daher vermutlich eher Antworten auf den spektralen Anteil der Seitenbande der Trägerfrequenz von 7 oder 8 kHz. Seitenbanden resultierend aus niedrigeren Modulationsfrequenzen lagen entsprechend ausserhalb des spektralen Rezeptiven Feldes der Neurone in diesem Bereich.

Vergleicht man die zeitlichen Antwortcharakteristika der AM's mit den Antworten auf harmonische Tonkomplexe so zeigt sich zunächst in der Farbdarstellung ein unterschiedliches Bild. Dennoch folgt auch hier der Verlauf der Besten Periodizität keinem linearen Gradienten. Jedoch lässt sich zeigen, dass die neuronalen Antworten auf harmonische Tonkomplexe nicht allein durch den Spektralgehalt bedingt werden. Tonkomplexe mit niedrigen Grundfrequenzen (200 - 283 Hz) beinhalten spektral gesehen die höchste Energie. Über alle gemessenen Tiere zeigt sich jedoch, dass die höchsten Entladungsraten durch Tonkomplexe mit unterschiedlichsten Grundfrequenzen evoziert werden. Es lässt sich zeigen, dass die neuronalen Antworten Präferenzen für unterschiedliche Periodizitäten zwischen den Harmonischen eines Tonkomplexes aufweisen.

Im Gegensatz zu den Amplitudenmodulationen lässt sich feststellen, dass die neuronalen Antworten auf die Beste Periodizität harmonischer Tonkomplexe deutlich diverser ist als bei Amplitudenmodulierten Stimuli. Deutlich wird dies, wenn man sich die Unterschiede der beiden Stimulusklassen in Tier

CM23 anschaut. Vergleicht man die Antworten an der vierten Elektrode an der Insertionsstelle 2 bei den Ableittiefen zwischen 300 und 700  $\mu\text{m}$  so findet man bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen eine deutlich heterogene Repräsentation der Besten Periodizität als dies für die BMF der Amplitudenmodulation zu beobachten ist. Ebenso ist dies der Fall an der dritten Insertionsstelle an den Elektroden 1 bis 4 in einer Ableittiefe zwischen 500 und 800  $\mu\text{m}$ . Dieser Befund zeigt sich auch bei Tier CM24. Vergleicht man hier die neuronalen Ableitungen der Elektroden 3 und 4 der zweiten Insertion, sowie die Elektroden 1 bis 4 der dritten Insertion, so zeigt sich bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen ein differenzierteres BP-Muster, als bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen. In Tier CM34 fällt bei dem Vergleich der beiden Stimulusklassen auf, dass wir an der zweiten Ableitposition der Elektroden 1 und 2 in einer Ableittiefe zwischen 400 und 500  $\mu\text{m}$  während Stimulation mit Amplitudenmodulationen keine neuronalen Antworten auf diese Stimuli bekommen. Bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen ist jedoch eine Beste Periodizität zu messen. Dieser Sachverhalt lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen, wie bereits oben erwähnt, temporale und spektrale Komponenten des Stimulus die neuronale Antwort bedingen. In Tier CM37 zeigt sich der Befund wie bereits bei Tier CM23 und CM24 beschrieben.

Bei Tier CM38 zeigte die Repräsentation der BMF, dass die Sensitivität der rostralen Regionen des Feldes AI im primären auditorischen Kortex deutlich eingeschränkt ist. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen, dass auch in dieser Region eine sehr ähnliche, differenzierte Topographie der BP zu finden ist. Die Neuronen in diesem Bereich haben eine mittlere Bestfrequenz von 5777.7 Hz (vgl. Seite 54). Die präsentierten Tonkomplexe haben in jedem Falle spektrale Anteile in den Rezeptiven Feldern der Neurone. Dennoch zeigt sich, dass die spektralen Abstände der Harmonischen der Tonkomplexe sehr unterschiedliche Auswirkungen auf eng benachbarte Neuronen haben. Daraus lässt sich ableiten, dass auch in diesen Bereichen von AI nicht nur der spektrale Anteil eines Stimulus repräsentiert wird, sondern auch hier spektrale Bezüge zwischen den Frequenzgehältern, sprich der Einhüllenden als zeitliche Repräsentation eines

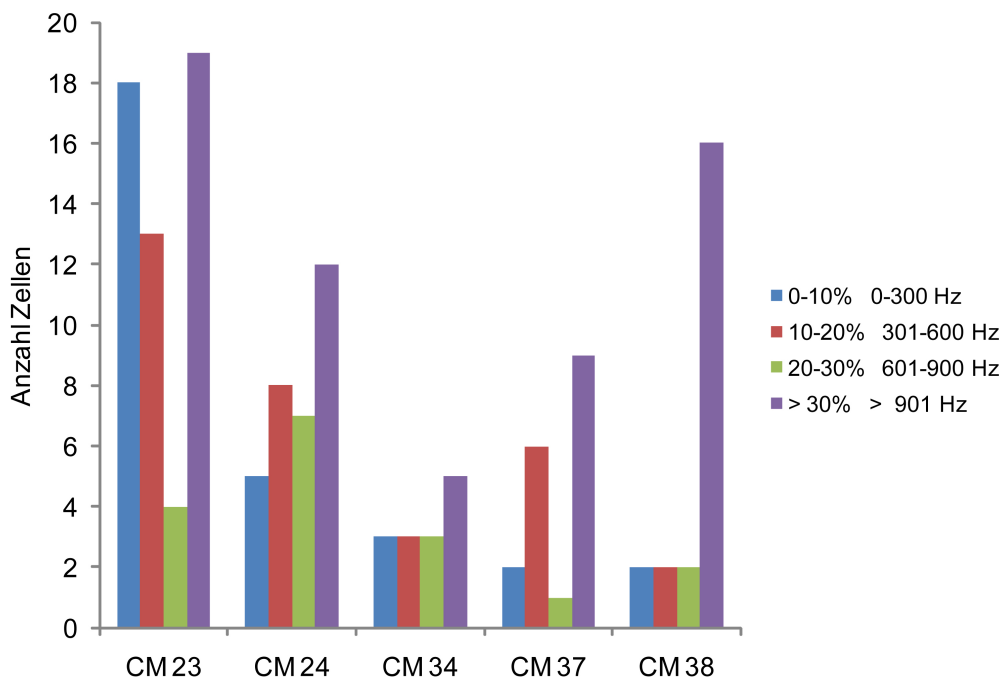
harmonischen Tonkomplexes, die neuronalen Antworten beeinflussen kann.

### **3.4.2 Vergleich temporaler und spektrotemporaler Topographien**

Im obigen Abschnitt wurden Ähnlichkeiten und Unterschiede der topographischen Repräsentation temporaler und spektrotemporaler Stimulusanteile beschrieben. Im Folgenden soll nun versucht werden, die rein temporalen Anteile beider Stimulusklassen (AM- und TK-Stimuli) aufeinander abzubilden. In Abbildung 3.27 ist die Anzahl an Zellen gezeigt, welche an den jeweils gleichen Ableitorten ähnliche oder unterschiedliche periodotope Präferenzen auf AM- bzw. TK-Stimulation gezeigt haben. Dabei wurden die Zellen in 4 Kategorien unterteilt: hierbei wurde die Differenz von BMF - BP in Relation zum Modulationsintervall von Modulationsfrequenzen des AM-Stimulus gesetzt. Weichen BMF und BP um maximal 300 Hz ab, so entspricht dies dem ersten 10% Intervall der Modulationsbreite. Diesen Zellen wurden ähnliche periodotope Präferenzen für AM- sowie TK-Stimulation zugeschrieben. Es wurden weiterhin in 10%-Schritten Zellen mit immer größeren periodotopen Unterschieden kategorisiert. Ab einem Unterschied von  $> 900\text{Hz}$  ( $>30\%$ ) wurden die periodotopen Präferenzen von AM- bzw. TK-Stimulation als völlig unterschiedlich angesehen. Prinzipiell fällt auf, dass in allen 5 Tieren (CM23-CM38) die Anzahl an Zellen, deren Abweichung  $>30\%$  ist, am größten ist. Insgesamt fallen 46% der Zellen in diese Kategorie. Dennoch zeigt sich, dass über die Hälfte der Zellen periodotope Unterschiede von weniger als 30% aufweisen. Konkret fallen 18% der abgeleiteten Neurone in die Kategorie  $<10\%$ -Unterschied, 23% der Zellen in die Kategorie 10-20%-Unterschied und 13% in die Kategorie 20-30%-Unterschied.

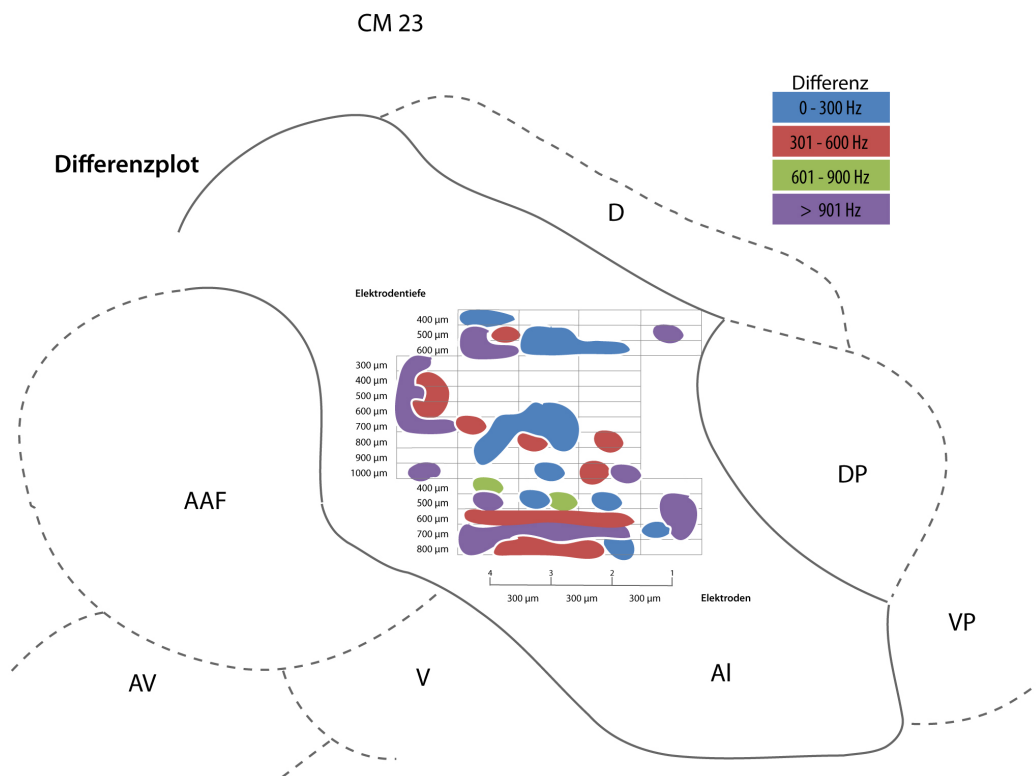
Von weiterem Interesse ist es nun, ob es eine topographische Anordnung von Zellen ähnlicher periodotoper Präferenzen gibt, oder ob sich diese Zellpopulationen unabhängig über den gesamten primären auditorischen Kortex verteilen. Hierzu werden die Beträge der Differenz aus BMF und BP an den jeweiligen Ableitpositionen für jedes Tier als topographische Repräsentation dargestellt 3.28-3.32.





**Abbildung 3.27:** Quantitativer Vergleich periodotoper Präferenzen. Dargestellt ist die Anzahl an Zellen, welche an jeweils gleichen Ableitorten ähnliche oder unterschiedliche periodotope Präferenzen zeigen. Hierzu werden die Zellen in vier Kategorien unterteilt: 0-10%, 10-20%, 20-30% und >30%. Der prozentuale Unterschied ergibt sich aufgrund der Abweichung der BMF von der BP in Hertz. Liegt die BMF nahe bei der BP, zum Beispiel innerhalb eines Intervalls von 0-300 Hz so wurde diese Zelle in die Kategorie 0-10% einsortiert. Alle Zellen wurden nach entsprechendem Beispiel kategorisiert.

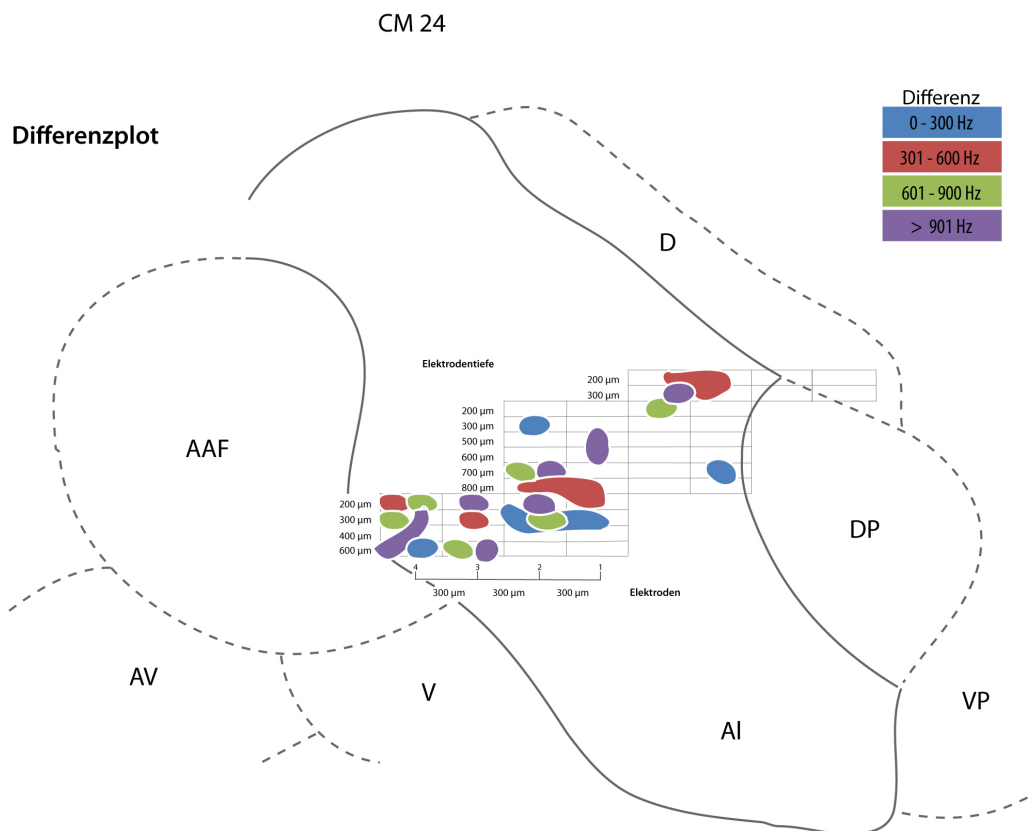
Zunächst lässt sich feststellen, dass sich Zellen, deren Differenz zwischen BMF und BP innerhalb eines Intervalls von 0-20% liegt, vermehrt in den Bereichen zu finden sind, welche im Abschnitt 3.4.2 als Bereiche der periodotopen Karte beschrieben wurden. Die Bereiche sind in den Abbildungen 3.28-3.32 durch farbige Flächen gekennzeichnet. In den Beispielen CM34 und CM38 konnten keine periodotopen Topographien gefunden werden. Dementsprechend ist in den Beispielen CM34 und CM38 keine Clusterbildung von Zellen mit ähnlicher BMF und BP zu finden. Im Beispiel CM38 zeigt sich deutlich, dass BMF und BP von Zellen in höher frequenten Arealen völlig unabhängig voneinander repräsentiert sind. Im Beispiel CM37 ist die periodotope Anordnung von BMFs nicht eindeutig zirkulär repräsentiert. Entsprechend finden sich auch im Differenzplot keine eindeutigen Anordnungen



**Abbildung 3.28:** Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM23. Nähere Erläuterung siehe Text.

von Zellen, welche im 20% Intervall liegen. Vor allem in den Beispielen CM23 und CM24 wird deutlich, dass sich Zellen ausserhalb des 20%-Intervalls (grün, lila) vermehrt um die periodotopen Bereiche herum anordnen.

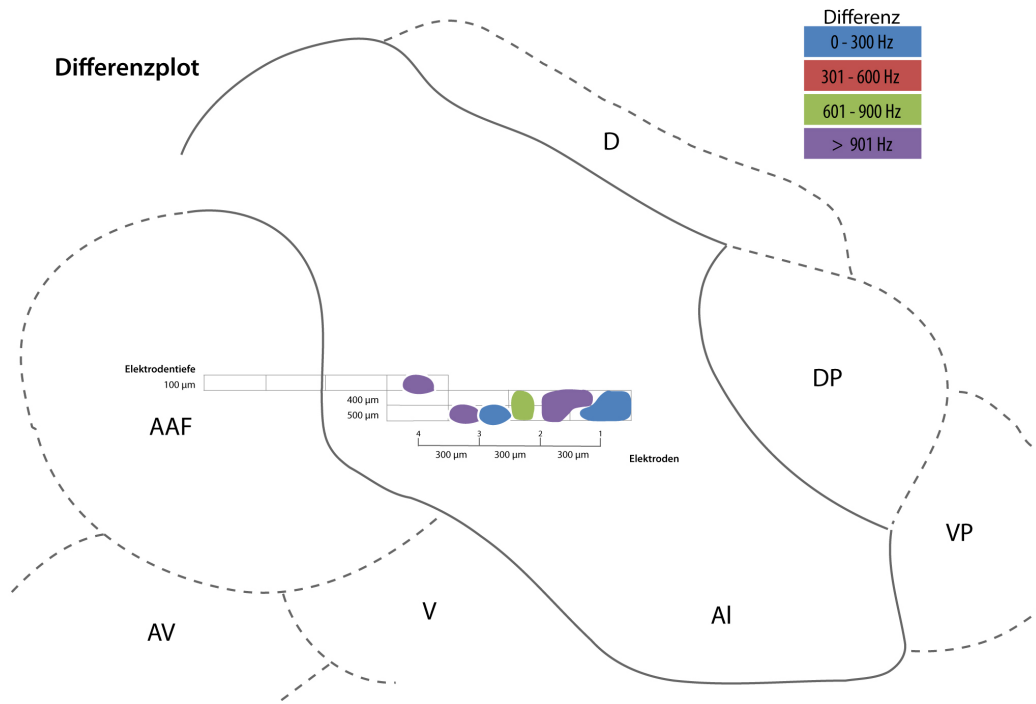
Die periodotope Karte im primären auditorischen Kortex wurde von Schulze et al. (2002) weitgehend in den niederfrequent abgestimmten Bereichen der tonotopen Karte nachgewiesen. Entsprechend konnten auch hier Zellen, deren BMF weit ausserhalb des eigenen rezeptiven Rein-Ton Feldes lagen, vermehrt im niederfrequenten Bereich festgestellt werden. Durch Vergleich der Bestfrequenz der Zellen mit ähnlichen (0-10%) oder unabhängigen (>30%) BMF's und BP's konnte zumindest ein Trend festgestellt werden. Dementsprechend sind Zellen mit ähnlichen zeitlichen Präferenzen für BMF und BP eher im niederfrequenten Bereich von AI angesiedelt (für CM23 und CM24: gepaarter t-Test,  $p=0.041$ ).



**Abbildung 3.29:** Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM24. Nähere Erläuterung siehe Text.

### 3.5 Antwortcharakteristika auf harmonische Tonkomplexe mit variablen Grundfrequenzen

Im letzten Abschnitt soll nun folgende Frage untersucht werden: Wie wirken sich die spektralen und zeitlichen Stimuluseigenschaften auf einerseits die neuronale Antwort und andererseits auf das perzipierte Hörobjekt aus. Dafür wurden neben den oben beschriebenen Tonkomplexen, Stimuli verwendet, bei welchen jeweils eine der harmonischen Komponenten um einen bestimmten Frequenzbetrag verschoben wurde. Die verschobene Komponente kann dabei als eigenständiges Hörobjekt wahrgenommen werden (Sinex et al., 2005), siehe Tabelle 2.1. Ziel ist die Frage: Wann resultiert aus der Verschiebung

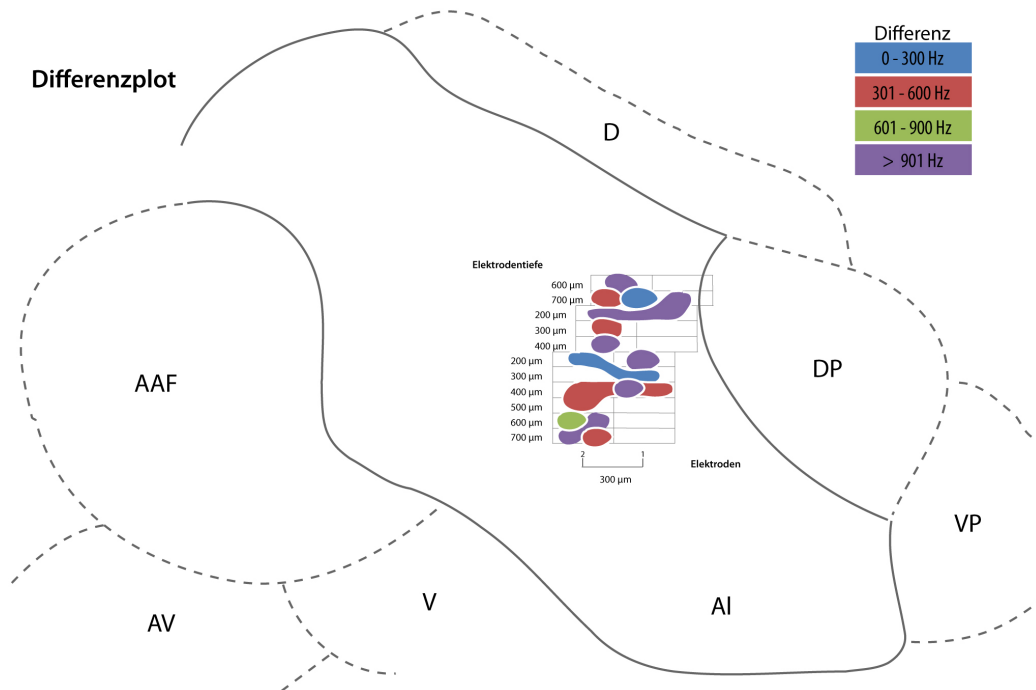


**Abbildung 3.30:** Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM34. Nähere Erläuterung siehe Text.

einzelner Komponenten eine Trennung in zwei Hörobjekte?

Für die Charakterisierung der neuronalen Antworten wurden in dieser Arbeit die in Verhaltensversuchen (appetitive Konditionierung) bestimmten perzeptuellen Schwellenwerte genutzt.<sup>1</sup>

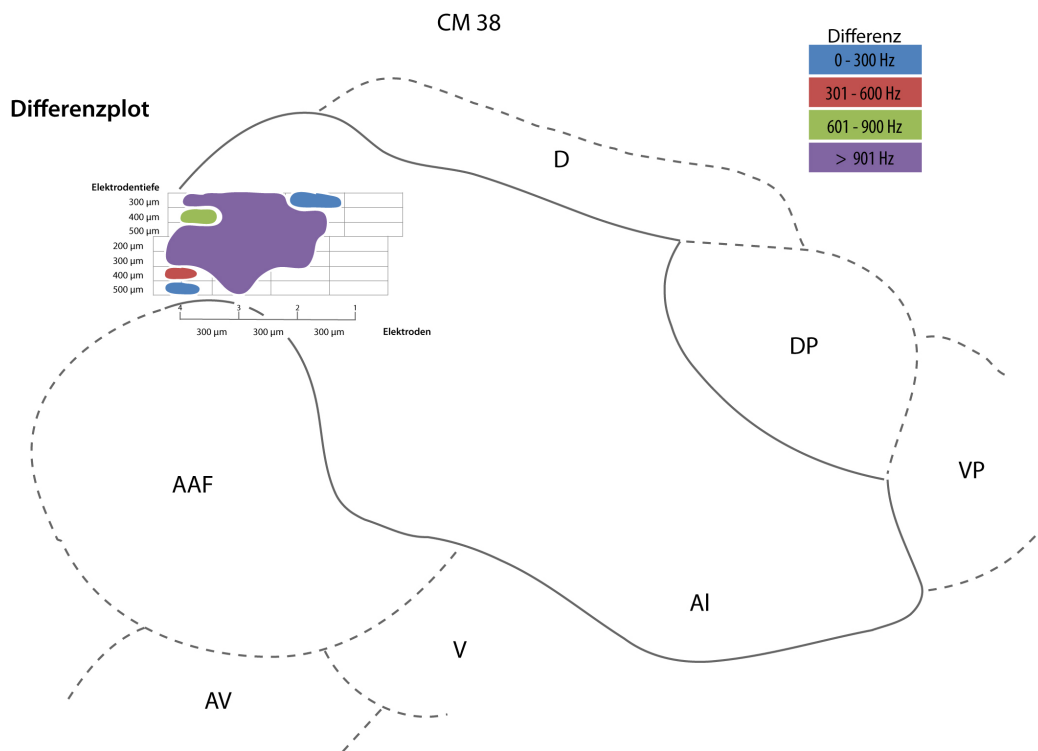
<sup>1</sup>Die Verhaltensexperimente zur Bestimmung der Schwellenwerte wurden zum einen durch unseren Kooperationspartner im SFB TR 31, Prof. Dr. G. Klump, bestimmt, zum anderen der Literatur entnommen (Sinex et.al.,2005). Es resultierten drei unterschiedlich starke spektrale Verschiebungen, die größte (3% Sinex > leichteste perzeptuelle detektierbarkeit), sowie geringere Verschiebungen, welche im Text als mittlere bzw. schwere detektierbarkeit klassifiziert werden.



**Abbildung 3.31:** Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM37. Nähere Erläuterung siehe Text.

### 3.5.1 Harmonische Tonkomplexe mit unterschiedlicher Phasenlage

Tonkomplexe, deren harmonische Komponenten in der gleichen Phase liegen, zeichnen sich durch eine regelmäßige Feinstruktur im Zeit- Amplitudenverlauf aus, siehe Abbildung 2.2. Diese Stimuli werden im Folgenden als Sin-TK bezeichnet. Beginnen die harmonischen Komponenten nicht in der gleichen, sondern in randomisierter Phasenlage, so ändert sich zwar nicht der spektrale Gehalt des Stimulus, jedoch ist die zeitliche Feinstruktur unregelmäßig. Diese Stimuli, werden als Ran-TK bezeichnet. Zunächst wurden die evozierten Antworten aller Sin-TK und Ran-TK Stimuli für das im Lernparadigma als überschwellig nachgewiesene verschieben von Harmonischen verglichen (siehe Abbildung 3.33). Für Tonkomplexe, deren Komponenten nicht verschoben



**Abbildung 3.32:** Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM38. Nähere Erläuterung siehe Text.

sind, zeigt sich, dass Ran-TK Stimuli signifikant höhere Antwortraten evozieren ( $MW \pm SD$ ), als Sin-TK Stimuli ( $MW \pm SD$ ). Dieser Unterschied fällt in den Fällen, wo einzelne harmonische Komponenten verschoben werden, deutlich geringer aus. Dennoch sind auch hier die Raten bei Ran-TK Stimulation signifikant höher als bei Sin-TK Stimulation. Tabelle 3.3 zeigt, dass diese Abhängigkeit auch für die beiden anderen Kriterien (Schwellennah und Literaturwert) gilt, mit Ausnahme des Falles, in welchem die 8. Komponente nur um den schwelennahen Wert verschoben wird.

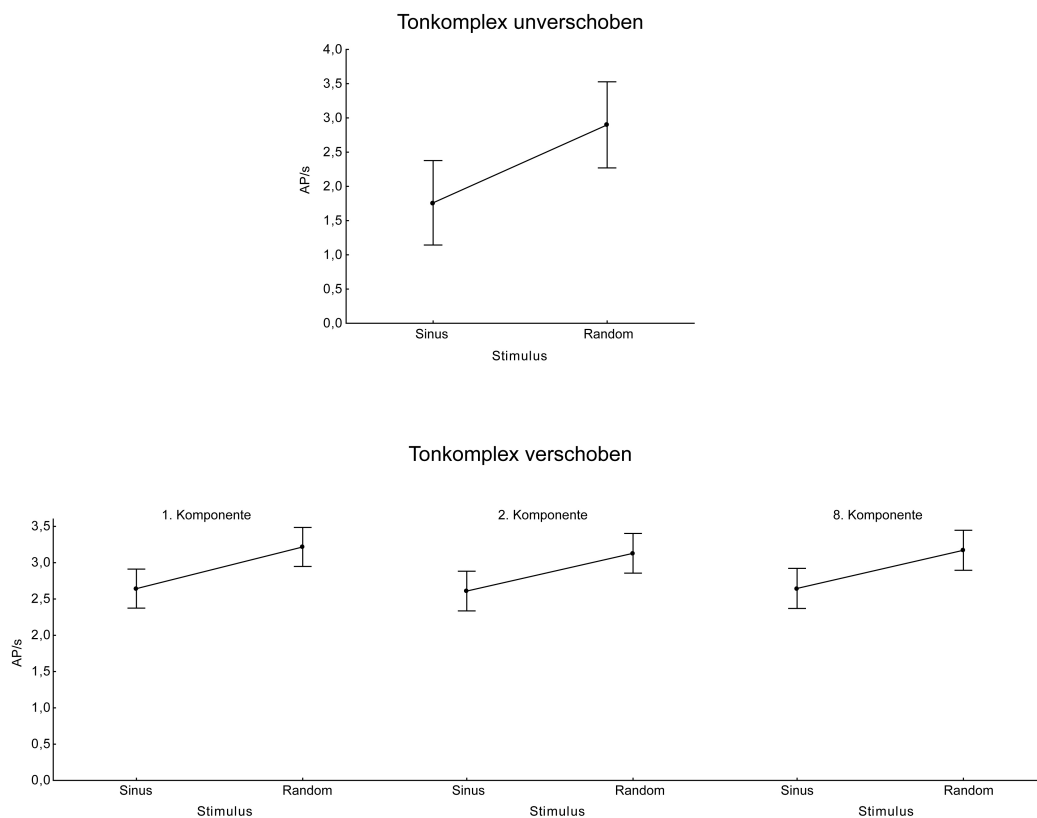
Vergleicht man die Raten der TK Stimuli jedoch innerhalb der Sin-TK, bzw. der Ran-TK Kategorie, so kann man keine signifikanten Ratenveränderungen bei Stimulation mit oder ohne Verschiebung feststellen. Lediglich ein Trend lässt sich feststellen: Die Raten der Sin-TK-Stimulation erhöhen sich durch die Verschiebung einzelner Komponenten, die der Ran-TK Stimulation bleiben unverändert, bzw. zeigen eine leichte Ratenerniedrigung.

	1. Komp.	2. Komp.	3. Komp.
leicht	Ran >> Sin	Ran >> Sin	Ran > Sin
mittel	Ran >> Sin	Ran >> Sin	Ran >> Sin
schwer	Ran >> Sin	Ran >> Sin	Ran >> Sin

**Tabelle 3.3:** Vergleich der Entladungsraten während Sin-TK und Ran-TK Stimulation bei unterschiedlich starker Verschiebung (leicht bis schwer detektierbar) verschiedener Spektralkomponenten der jeweiligen Komplexe. Doppelte >> sind statistisch signifikant.

### 3.5.2 Harmonische Tonkomplexe mit unterschiedlicher Grundfrequenz

Im Abschnitt 3.5.1 wurden die Daten der Tonkomplexe mit variablen Grundfrequenzen von 200-2263 Hz gemittelt. Im Folgenden wird nun untersucht, ob sich der Befund aus Abbildung 3.33 unabhängig von der Grundfrequenz eines



**Abbildung 3.33:** Übersicht der Ratenveränderung bei Sin-TK und Ran-TK Stimulation in Abhängigkeit der Verschiebung einzelner Komponenten. Nähere Erläuterung siehe Text.

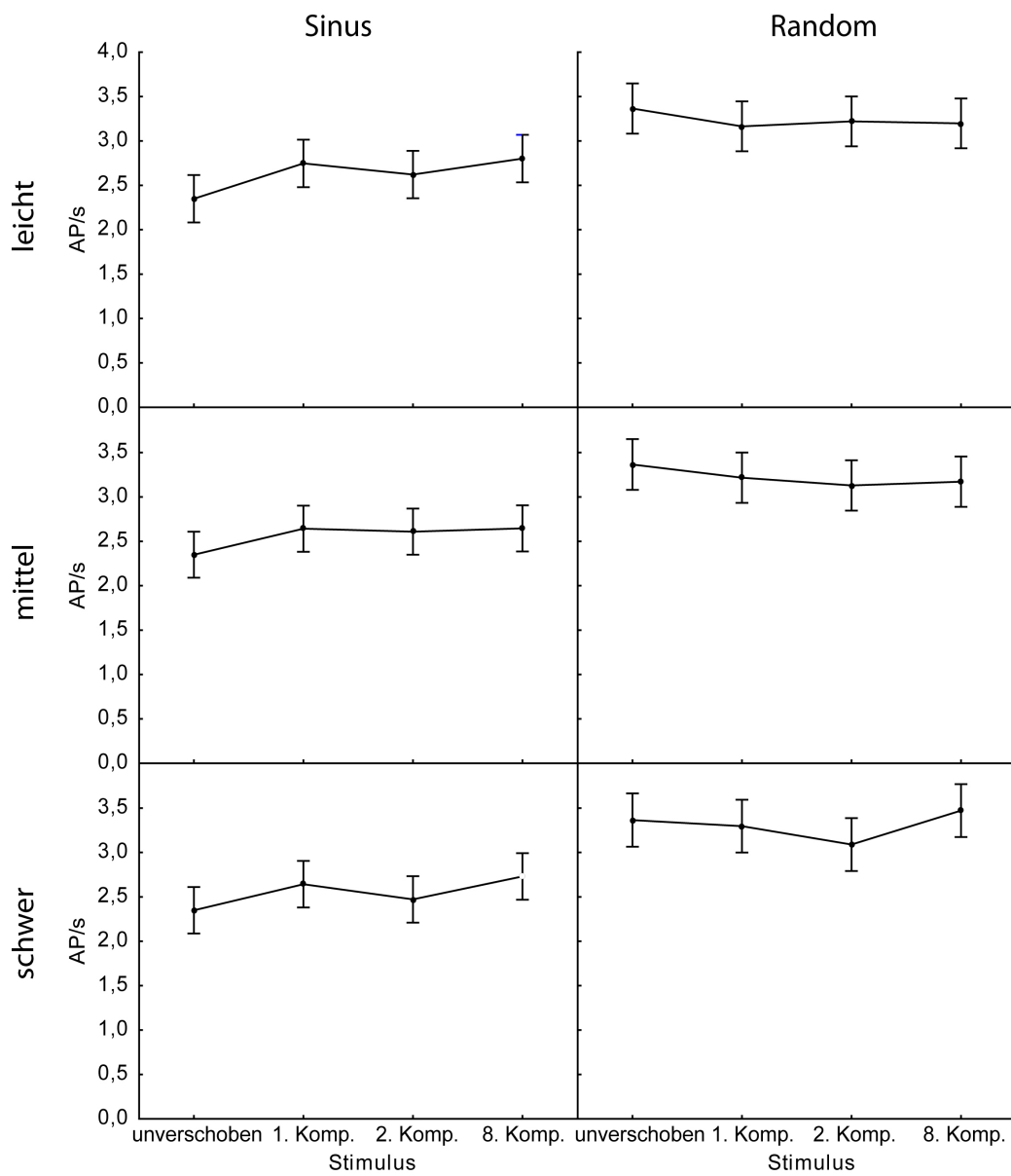
Tonkomplexes bestätigen lässt oder sich systematische Abhängigkeiten feststellen lassen. Dazu wurden die Sin-TK sowie die Ran-TK mit jeweils gleicher Grundfrequenz verglichen. Eine systematische Grundfrequenz-Abhängigkeit der höheren evozierten Antwortraten nach Ran-TK Stimulation, sowie Sin-TK Stimulation nach Verschieben einer harmonischen Komponente, konnte nicht gefunden werden. Exemplarisch ist in Abbildung 3.35 die Veränderung bei den Grundfrequenzen 238 und 1131 Hz dargestellt.

### **3.5.3 Abhängigkeit der Verschiebung einzelner Komponenten**

Im Weiteren soll getestet werden, ob sich die Antwortraten für alle Kriterien (schwennah, überschwellig, Literaturwert) durch Verschieben der einzelnen Komponenten für die Sin-TK Stimulation erhöhen und für die Ran-TK Stimulation erniedrigen. Abbildung 3.34 zeigt die Antwortraten über alle Grundfrequenzen. Es findet sich keine signifikante Abweichung bei den unterschiedlichen Verschiebungen.

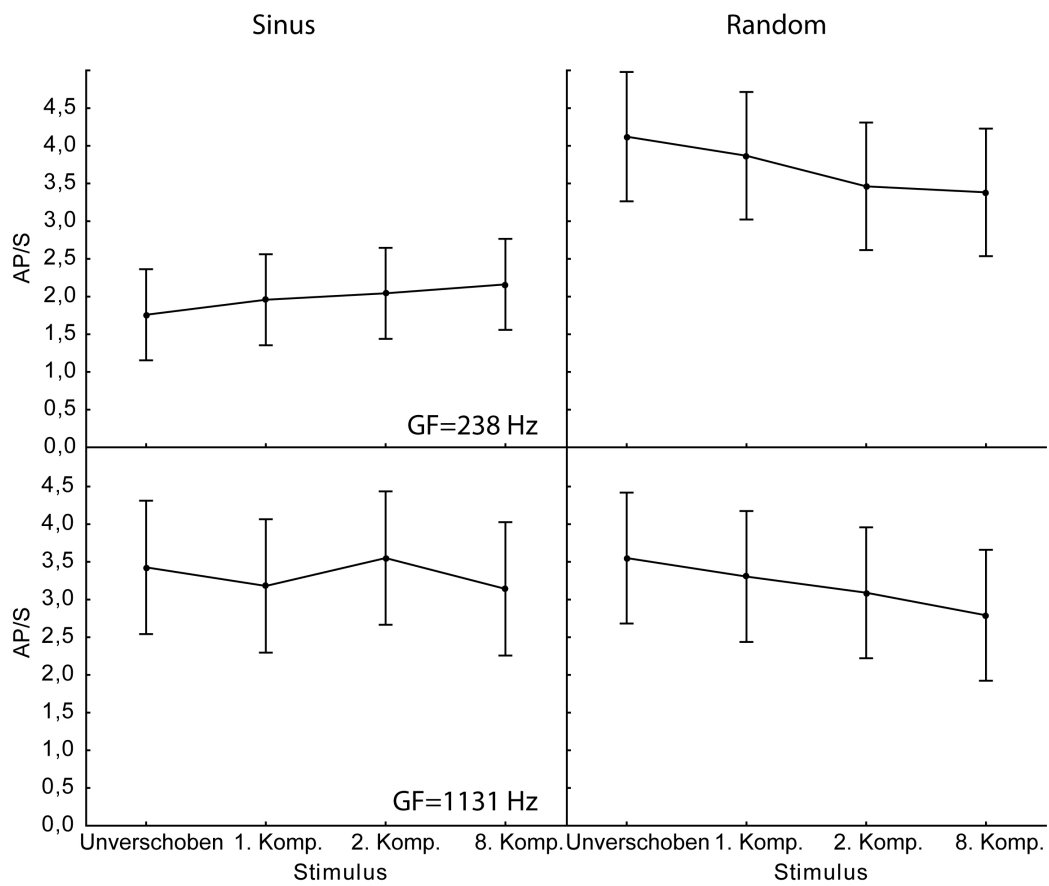
In Abschnitt 3.5.1 wurde gezeigt, dass sich die Raten durch Verschieben einzelner Komponenten nicht signifikant ändern. Jedoch konnte zumindest ein Trend dargestellt werden, der zeigt, dass die Sin-TK und Ran-TK evozierten Raten durch Verschieben von höher frequenten Komponenten immer ähnlicher werden, was sich in Abbildung 3.36 zeigt. Die mittleren Entladungsraten nach Ran-TK-, sowie Sin-TK-Stimulation sind am unterschiedlichsten bei unverschobenen Stimuli und werden durch Verschieben der einzelnen Komponenten immer ähnlicher. Wie oben gezeigt, sind die Unterschiede zwischen Ran-TK-, sowie Sin-TK immer signifikant unterschiedlich, jedoch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Entladungsraten nach Verschieben einzelner Komponenten (siehe Legende). Die Differenz der Entladungsraten beider Stimulusklassen sind gezeigt als  $\Delta R-S$  (R = Random, S = Sinus). Die Differenz der Entladungsrate  $\Delta R-S$  verringert sich von 0,9 Aktionspotentiale pro Sekunde bei unverschobenen Komponenten durch Verschieben einzelner Komponenten um bis zu 0,55 Aktionspotentiale pro Sekunde. hier zeigt sich, dass nach Verschieben der ersten Komponente ein



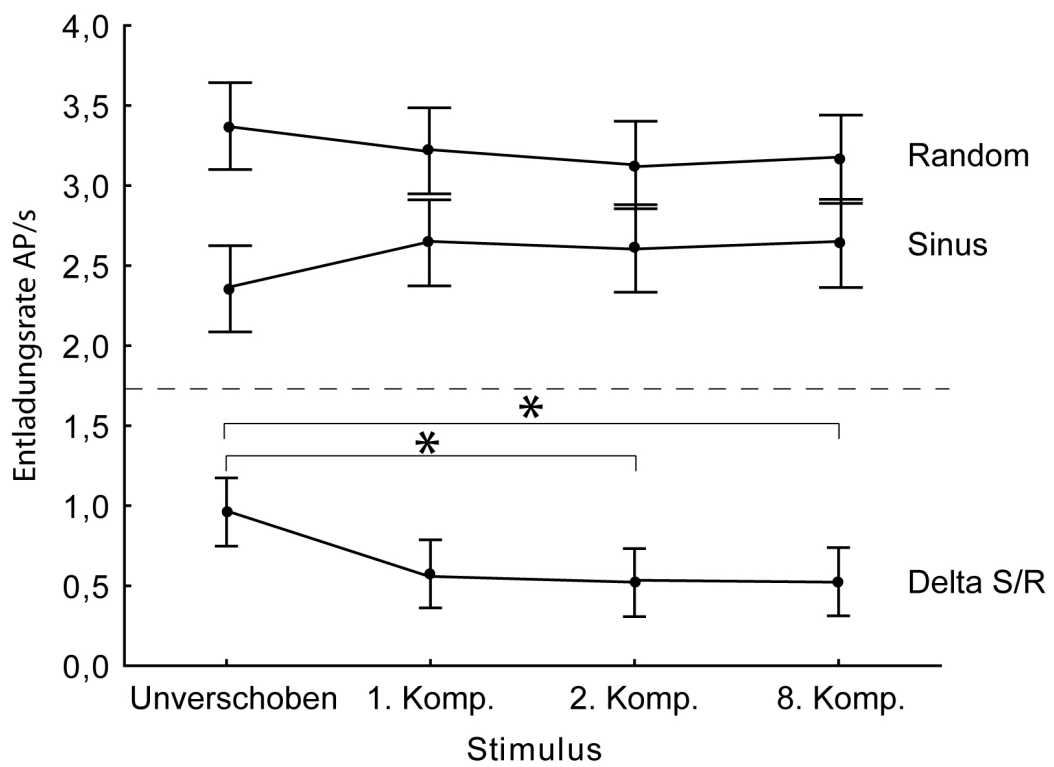


**Abbildung 3.34:** Vergleich der Entladungsraten bei Stimulation von Tonkomplexen mit Sinus-Phase und Random-Phase entsprechend den Kategorien der Verschiebung der einzelnen Komponenten des Tonkomplexes. Ein signifikanter Effekt der Verschiebung auf die Entladungsrate wurde nicht beobachtet.

Trend vorliegt, welcher dann bei Verschieben der 2. oder 8. Komponente signifikant unterschiedlich ist.



**Abbildung 3.35:** Exemplarisches Beispiel der Ratenänderung bei den TK-Grundfrequenzen 238 und 1131 Hz. Ein signifikanter Effekt der Verschiebung auf die Entladungsrates wurde nicht beobachtet.



**Abbildung 3.36:** Konvergenz der Entladungsraten bei Sin-TK und Ran-TK Stimulation durch verschieben der einzelnen Komponenten. Der Unterschied der beiden Verläufe (Delta S/R) verändert signifikant. (\* = einfaktorielle ANOVA, Post Hoc Scheffe Test  $p < 0,05$ ,  $df = 3352$ ).

# Kapitel 4

## Diskussion

Das auditorische System ist darauf spezialisiert, Schallsignale zu verarbeiten. Abhängig von der Spezies sind auditorische Systeme auf ethologisch relevante spektrale, wie auch zeitliche Modulationen von akustischen Signalen spezialisiert. Im Falle des für Säugetiere typischen peripheren Hörorgans, der Cochlea, findet zunächst eine frequenzspezifische Kodierung der Schallsignale statt, was der Funktionsweise einer klassischen, spektralen Filterbank entspricht. Zusätzlich kann die Antwort in jedem dieser Frequenzkanäle zeitlich moduliert werden (Phasenkopplung).

Die Frage, ob sich eine rein spektrale Kodierung im gesamten zentralen auditorischen System fortsetzt oder die Analyse der Zeitstruktur der Signale die dominierende Rolle spielt, geht auf eine Kontroverse im 19. Jahrhundert zwischen Seebeck (1841) und Ohm (1843) zurück. Nach Ansicht von Ohm charakterisiert sich der wahrnehmbare Klang ausschließlich aus der Analyse der frequenzspezifischen Schwingungsform des Grundtons. Das heißt, Ohm behauptete, daß nur solche Frequenzen wahrgenommen werden könnten, die auch spektral im Signal enthalten seien. Seebeck hingegen stellte auf Grund seiner Beobachtung, daß von einer Sirene produzierte harmonische Tonkomplexe, die zwar sehr wenig spektrale Energie im Bereich der Grundfrequenz besitzen aber dennoch eine Tonhöhenempfindung entsprechend der Grundfrequenz produzieren, die Hypothese auf, dass die Periodizität des Signals ausschlaggebend für die Tonhöhenempfindung sei. Von Helmholtz (1863) füg-

te diesen beiden Erklärungsmodellen noch ein weiteres hinzu, dass mögliche nicht-lineare Verzerrungsprodukte mit Ursprung im Mittelohr für die Tonhöhenwahrnehmung in Seebecks Experimenten verantwortlich machte.

Dieser klassische Streit zwischen spektralen und temporalen Modellen der Tonhöhenwahrnehmung wird bis in die jüngste Vergangenheit von verschiedenen Wissenschaftlern weiter ausgetragen (vgl. Terhardt (1968); Langner (1992)).

In der vorliegenden Arbeit wurden, entsprechend oben genannter historischer Kontroverse, die Repräsentation von spektralen und zeitlichen Eigenschaften verschiedener akustischer Stimuli auf kortikaler Ebene untersucht. Das Versuchsdesign der vorliegenden Arbeit ermöglichte es, durch die Wahl verschiedener akustischer Stimuli die Repräsentation des spektralen Gehaltes (Reinton) oder der zeitlichen Modulation (AM RF<sub>ausßen</sub>) gesondert zu betrachten, oder die neuronale Interaktion beider Merkmale durch die Verwendung solcher Stimuli zu untersuchen, welche die Zellen sowohl spektral, als auch temporal treiben (AM RF<sub>innen</sub>, TK). Neuronale Antworten auf Reintonstimulation werden weitgehend interpretiert als bottom-up getriebener Eingang subkortikaler Hörbahnstationen (Winer et al., 2005). Entsprechend repräsentieren die neuronalen Antworten kortikaler Neurone den Spektralgehalt des jeweiligen Stimulus durch einen Raten-Orts-Kode in sogenannten tonotopen Karten (Sutter & Schreiner, 1991), wobei komplexere neuronale Interaktionen, vor allem auf intrakortikaler Ebene (z.B. laterale Inhibition, Frequenzbandsuppression, etc.), als eher vernachlässigbar eingestuft werden (Sutter & Loftus, 2003). Dennoch können auch intrakortikale Projektionen die spektral verfügbaren Informationen bei Reintonstimulation, also das rezeptive Feld, zumindest auf unterschwellig modulatorischer Ebene erweitern (Kaur et al., 2004; Moeller et al., 2010; Happel et al., 2010). Die neuronale Repräsentation komplexerer Stimuli, die sowohl spektrale als auch temporale Eigenschaften besitzen, wie die in dieser Arbeit verwendeten Amplitudenmodulationen und Tonkomplexe, haben wie in 3.3 gezeigt, im Gegensatz zur Reintonstimulation Unterschiede in der kortikalen Repräsentation aufgewiesen. Für die Kodierung zeitlicher Modulationen eines Stimulus nutzt das auditorische System verschiedene Mechanismen. Der zeitliche Synchronisations-

kode, bei welchem die zeitlichen Aspekte durch Phasenkopplung der neuronalen Entladungsrate repräsentiert werden, ist auf kortikaler Ebene nur noch für langsame zeitliche Modulationen realisiert (Schulze & Langner, 1997). Spezies-spezifische Obergrenzen der Phasenkopplung liegen zwischen 18 Hz bei Nagern (Palmer & Russell, 1986) bis zu 100 Hz bei Primaten (Rose et al., 1967). Für schnellere zeitliche Änderungen im Stimulus transformiert das auditorische System den Synchronisationskode entlang der Hörbahn in den vorher beschriebenen Raten-Ortskode (Schulze et al., 1997; Bendor & Wang, 2005). Bei der Mongolischen Wüstenrennmaus konnte gezeigt werden, dass dies zur kortikalen Repräsentation schneller Amplitudenmodulationen in einer zyklischen periodotopen Karte führt (Schulze et al., 2002).

Grundlegend sollen die hier vorgestellten Ergebnisse vor dem Hintergrund diskutiert werden, wie subkortikale, konkret thalamokortikale, und intrakortikale Eingangssysteme interagieren, um spektrale und zeitliche Aspekte akustischer Stimuli zu kodieren. Dazu werden zum einen die Antwortcharakteristika einzelner Zellpopulationen (Multi-units) verglichen und versucht, unterschiedliche neuronale Klassen stimuluspezifischer Sensitivität zu definieren. Des Weiteren wird durch eine topographische Zuordnung der jeweiligen Ableitorte die räumliche Verteilung spektraler und zeitlicher neuronaler Repräsentationen verglichen. Im ersten Abschnitt der Arbeit wurde dokumentiert, dass mit zunehmender spektraler Komplexität eines akustischen Stimulus eine verlängerte neuronale Antwortdauer mit geringerer Entladungsrate und längerer Latenz einhergeht (Abschnitt 3.3). In einem zweiten Schritt konnte gezeigt werden, dass sich die räumliche Repräsentation von rein zeitlich aktivierenden und spektrot temporal aktivierenden Stimuli unterscheidet (Abschnitt 3.4). Im letzten Abschnitt wurden neuronale Antworten auf harmonische Tonkomplexe analysiert, deren zeitliche Feinstruktur sich unterschieden hat. Hier wurde im Gegensatz zu den Effekten einer Zunahme der spektralen Komplexität der Reize (Verringerung der evozierten Raten), bei Zunahme der zeitlichen Komplexität erhöhte evozierte Raten gefunden (Abschnitt 3.5).

## 4.1 Repräsentation spektraler und temporaler Stimuluseigenschaften

### 4.1.1 Funktionell anatomische Analyse spektrotemporaler Repräsentationen

In Abschnitt 3.3.1 wurde beschrieben, dass sich die neuronalen Antwortcharakteristika (Entladungsrate, Latenz, Antwortdauer) systematisch ändern, bei Präsentation von Stimulusklassen, welche spektral, temporal oder spektrotemporal aktivierende Merkmale haben. Für die Kodierung rein spektraler Stimulusanteile wurde entsprechend eine hohe Entladungsrate, mit kurzer Latenz und Antwortdauer beobachtet. Die geringste Entladungsrate und längste Latenz hingegen wurde für die Repräsentation rein zeitlicher Aktivierungen nachgewiesen. Stimuli mit spektrotemporalen Merkmalen evozierten jeweils Entladungsraten und Latenzen, welche zwischen den neuronalen Antworten auf rein spektrale oder rein temporale Stimuli lagen. Die längsten Antwortdauern wurden bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen beobachtet. Zur Illustration dieses Sachverhaltes dient Tabelle 3.1.

Theoretische, als auch experimentelle Arbeiten haben Vor- und Nachteile unterschiedlicher neuronaler Kodierungsmuster diskutiert. Für oben gezeigte Unterschiede ergibt sich folgendes Bild: spektrale Anteile eines Stimulus können durch einen Raten-Orts-Kode repräsentiert werden. Die dichten Entladungsraten sowie die kurze Antwortdauer bei Reintonstimulation wurde auf neuronaler Ebene als „dense coding“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu zeigen Entladungsrate und Antwortdauer bei den komplexeren Stimulusklassen (AM, TK) ein spärliches Kodierungsmuster („sparse coding“, Olshausen & Field (1997, 2004)), welches ein längeres Zeitfenster für intracorticale Prozessierung ermöglicht, was vor allem im Zusammenhang mit der Verarbeitung komplexer Reizmuster diskutiert wird (Hromadka et al., 2008; Willmore & King, 2009). Die Hypothese wurde zunächst geäußert von (Barlow, 1972), welcher die generelle Tendenz niedrigerer Antwortraten sensorischer Neuronen auf höherer Prozessierungsebene beschrieben hat. Gleichzeitig findet sich jedoch auf primärer sensorischer kortikaler Ebene eine Überrepräsentation

klassischer topographisch organisierter Eingänge. Beispielsweise zeigt sich im primären visuellen Kortex eine etwa 25-fach höhere Anzahl stimulusselektiver Neurone, als auf subkortikaler Ebene (Olshausen & Field, 1997). Eine Interpretation dieser beiden Befunde ist, dass aufgrund der kortikalen neuronalen Überrepräsentation die geringere Aktivität einzelner Neurone ein Merkmal höherer Selektivität auf komplexere Reize ist (Olshausen & Field, 2004).

Für die Repräsentation des spektralen Gehaltes eines Stimulus wurden bereits funktionell anatomische Modelle vorgeschlagen (siehe Abbildung 4.1A, Happel et al. (2010)). Im auditorischen Kortex konvergieren thalamokortikale (blaue Pfeile), exzitatorische intrakortikale Feedforward-Verbindungen (orange Pfeile) und kompetitive intrakortikale Wechselwirkungen zwischen Frequenzkolumnen (lila Pfeile). Metherate et al. (2005) konnten zeigen, dass die initiale Aktivierung im Kortex nach Reintonstimulation mit der Bestfrequenz auf afferentem Eingang aus dem ventralen medialen Genuculatum (vMGB) beruht. Über weitreichende intrakortikale Projektionen können jedoch spektrale Informationen auch über weite Bereiche des hörbaren Spektrums an einem bestimmten kortikalen Bereich integriert werden (Kaur et al., 2004; Metherate et al., 2005). Weitreichende laterale Verschaltungen im auditorischen Kortex wurden hinsichtlich ihrer Einflüsse weitgehend als exzitatorisch beschrieben (Kadia & Wang, 2003; Kaur et al., 2004; Happel et al., 2010), können jedoch auch funktionell inhibitorisch wirken, in dem sie lokal inhibitorische Interneuronen aktivieren (Kurt et al., 2008; Moeller et al., 2010). Die Rekrutierung der thalamokortikalen und der intrakortikalen Eingangssysteme kann im Falle der Reintonstimulation dennoch als weitgehende Erregung von Feedforward-Verbindungen angesehen werden (siehe Abbildung 4.1B, links).

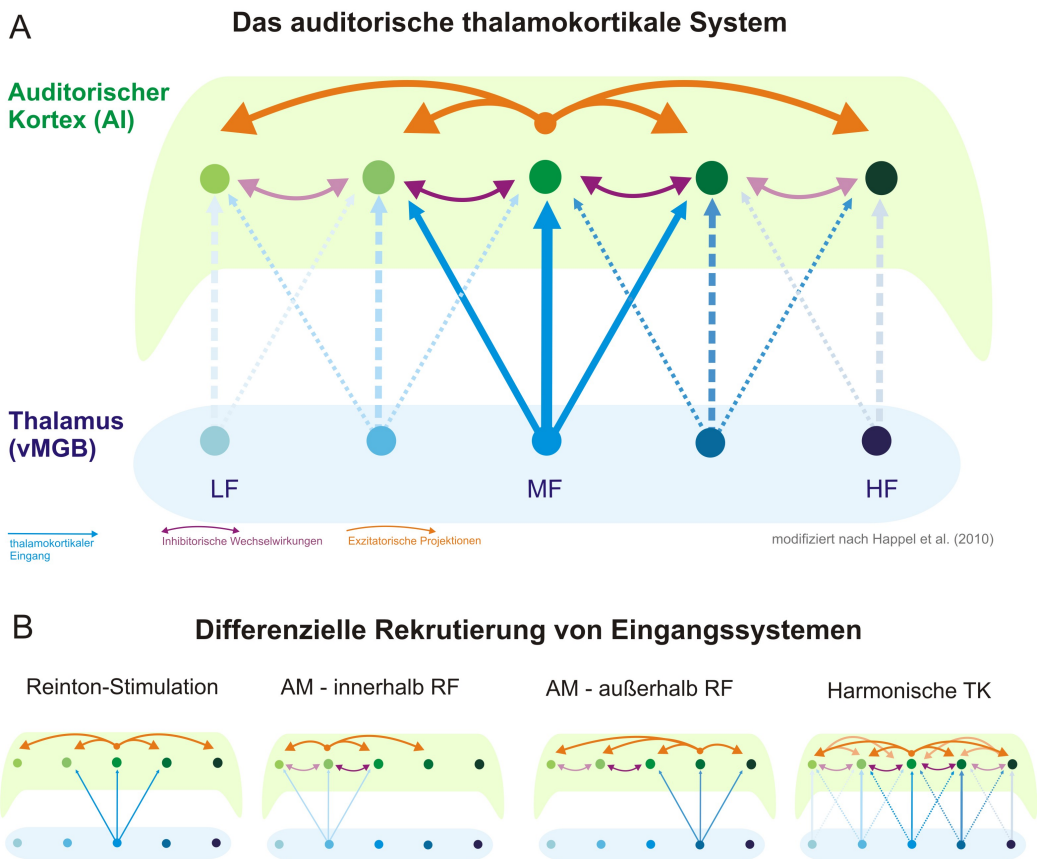
Die Kodierung zeitlicher Modulationen, welche nicht durch einen Synchronisationskode repräsentiert werden können, werden im Kortex in einen Raten-Orts-Kode transformiert (Schulze & Langner, 1997), wie im Zusammenhang mit der periodotopen Repräsentation von Modulationsfrequenzen gezeigt (Schulze et al., 2002). Diese Transformation bedarf der kompetitiven Wechselwirkung verschiedener intrakortikaler Neuronenpopulationen (Schulze et al., 2002; Moeller et al., 2010). In diesem Zusammenhang wurde für die Kodierung von Modulationsfrequenzen ein so genannter Winner-Take-All-



Algorithmus vorgeschlagen (Kurt et al., 2008). Für Amplitudenmodulationen deren Trägerfrequenz außerhalb des rezeptiven Feldes eines modulationssensitiven Neurons liegt, sind die afferenten, wie kompetitiv intrakortikalen Eingänge räumlich weitgehend unabhängig voneinander, während sie sich bei Trägerfrequenzen innerhalb des rezeptiven Feldes räumlich überlagern (siehe Abbildung 4.1B, mitte; Schulze et al. (2002)). Die differentielle Rekrutierung dieser zwei anatomisch unterschiedlichen Eingangssysteme ließ sich aufgrund der Überrepräsentation sensibler Neurone im tieffrequenten Bereich von AI, durch Auswahl entsprechender höherer Trägerfrequenzen erreichen. Im Falle der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Tonkomplexe überlagern sich thalamokortikale und intrakortikale Eingänge im gesamten Bereich des primären auditorischen Kortex (Abbildung 4.1B, rechts).

#### **4.1.2 Einfluss unterschiedlicher zellulärer Filtertypen**

In Abschnitt 3.3 wurde gezeigt, dass 59% der Neuronen gleiche Filtercharakteristika für Modulationsfrequenzen, sowie Periodizitäten aufgewiesen haben. Etwa zwei Drittel dieser Neurone sind durch eine komplexe Filtercharakteristik ausgezeichnet. Etwa ein Drittel entfällt auf Bandpass- oder Hochpass-Filtertypen. Damit stellt sich die Frage, ob diese Neuronen ubiquitäre Präferenzen für zeitdiskrete Variationen in akustischen Signalen haben, die unabhängig von der jeweiligen Stimulusklasse sind (Modulationsfrequenzen, Periodizitäten etc...). Dazu wurden die euklidischen Distanzen der verschiedenen Filtertypen berechnet, um die jeweilige Präferenz zeitlicher Variationen abschätzen zu können. Wenn die Präferenz für zeitliche Signale unabhängig der Stimulationsklasse ist, so sollte die euklidische Distanz möglichst gering sein, da sich die Beste Modulationsfrequenz und Beste Periodizität der jeweiligen Neurone stark ähneln. Es konnte gezeigt werden, dass Neurone mit Hochpass- oder Bandpassfilter-Charakteristik ähnliche zeitdiskrete Variationen unabhängig von der Stimulusklasse kodieren (euklidische Distanzen: 1.4, 1.59). Die Mehrzahl der Neuronen mit komplexer Filtercharakteristik haben unterschiedliche modulationssensitive und periodizitätssensitive Präferenzen (euklidische Distanz 2.92). Daraus kann geschlossen werden,



**Abbildung 4.1:** Modell der Rekrutierung der verschiedenen Eingangssysteme im auditorischen thalamokortikalen System durch verschiedene Stimulusklassen. A: Funktionell-anatomische Organisation der verschiedenen Eingangssysteme des auditorischen thalamokortikalen Systems. B: Differenzielle Aktivierung der Subsysteme durch Reinton-Stimulation, sowie nach Stimulation mit temporalen oder spektrot temporalen Stimuli. Verändert nach Happel et al. (2010).

dass Neuronen mit Hoch- und Bandpass-Filtercharakteristik präferenziell die temporalen Stimuluseigenschaften stärker repräsentieren. Für Neurone mit komplexem Filtertyp hingegen sind unterschiedliche Präferenzen für zeitdiskrete Variationen nachgewiesen.

Hierfür sind mehrere Erklärungen denkbar: Einerseits lässt sich dieser Zusammenhang allein auf der Grundlage der funktionalen Organisation des primären auditorischen thalamokortikalen Systems erklären. Neurone mit komplexem Filtertyp könnten neben den zeitlichen auch spektrale Komponenten des Stimulus repräsentieren. Als Folge der unterschiedlichen spektralen Ener-

gie der Stimulusklassen (TK mit hoher spektraler Energie, AM mit niedriger spektraler Energie) ergeben sich unterschiedliche Beiträge zum Abstimmverhalten der jeweiligen Neuronen. So könnte sich eine neuronale Komplex-Filtercharakteristik durch zwei Maxima zusammensetzen, wobei ein Maximum die temporale Präferenz und ein Maximum die spektrale Präferenz repräsentiert. Es ist dennoch denkbar, dass trotz unterschiedlicher spektraler Beiträge nach TK- oder AM-Stimulation, ähnliche zeitliche Präferenzen repräsentiert werden. Hinweise darauf erhält man durch die Analyse der Neurone mit unterschiedlicher TK/AM-Filtercharakteristika (etwa 40% der gemessenen kortikalen Neurone in AI). Nach Auftragung der Filtercharakteristik für Modulationsfrequenzen der entsprechenden AM-Stimuli, deren spektrale Energie gering ist, finden sich für Bandpass-, aber auch für Komplex-Filter Neurone ähnliche zeitliche Präferenzen (euklidische Distanzen: BP = 1,1; CX = 1,6). Bestimmt man hingegen die verschiedenen Filtercharakteristiken entsprechend der Periodizitäten nach TK-Stimulation, so zeigt sich eine ähnliche zeitliche Präferenz für Modulationsfrequenzen nur bei den Bandpass und Hochpass-Neuronen (euklidische Distanzen: BP = 1,3; HP = 0,8). Der höhere spektrale Energiegehalt der Tonkomplexe scheint sich jedoch stärker auf die Neurone mit Komplex-Filtercharakteristik auszuwirken, als die zeitlichen Aspekte des Stimulus, da im Fall der TK-Stimulation die euklidische Distanz signifikant höher ist (euklidische Distanz: Cx = 2,16). Daraus lässt sich ableiten, dass Neurone mit Band- und Hochpass-Filtercharakteristik, eher die zeitlichen Aspekte des Stimulus kodieren, Neurone mit Komplex-Filtercharakteristik spektrale und zeitliche Aspekte des Stimulus integrieren. Neuronen mit rein zeitlichen Filtertypen sind im primären auditorischen Kortex weniger verbreitet, als Neuronen mit spektrot temporalen Filtertypen (Tabelle 3.2). Dies steht im Zusammenhang mit dem oben diskutierten „spärlichen Kodierungsmuster“ für die Repräsentation komplexer zeitlicher Stimuluseigenschaften im Einklang.

Andererseits wird in der Literatur diskutiert, dass die biophysikalischen und mechanischen Eigenschaften der Basilmembran in der Cochlea zu Distorsionsprodukten und kubischen Differenzprodukten führen können (McAlpine, 2004). Zeitdiskrete Variationen eines Stimulus könnten daher über die

physikalisch vorhandenen spektralen Komponenten zu Verzerrungen auf der Basilmembran führen. Diese Verzerrung führt zu einer neuronalen Erregung, welche die zeitlichen Aspekte in eine, entsprechend der spektralen topographischen Repräsentation auf der Basilmembran, in einen tonotopen Kode transformiert. Diese kochleären Distorsionsprodukte könnten für die oben erwähnten spektralen Komponenten verantwortlich sein, die nach AM-Stimulation zu Komplex-Filtercharakteristiken führen könnten. Jedoch zeigt die Analyse der neuronalen Filtercharakteristiken nach AM-Stimulation, dass auch Neurone mit komplexem Filtertyp ähnliche Periodizitäten kodieren (euklidische Distanz,  $CX = 1,6$ ). Daraus lässt sich Schlussfolgern, dass die Distorsionsprodukte einen Anteil an der beobachtbaren Komplex-Filtercharakteristik haben könnten, jedoch diesen Sachverhalt nicht vollständig erklären. Um die Interaktion der spektralen, wie temporalen Repräsentation auf der funktionellen Organisation des primären auditorischen Kortex genauer zu untersuchen, wurden die Modulations- und Periodizitätspräferenzen in topographischen Karten abgebildet. Die beschriebene Überlagerung von zirkulären periodotopen und linearen tonotopen Gradienten (Schulze et al., 2002), zeigt darüber hinaus, dass die Transformation zeitlicher Aspekte nicht vollständig durch die Hypothese der spektral organisierten Distorsionsprodukte erklärt werden kann.

## **4.2 Spektrale und temporale Topographien im primären auditorischen Kortex**

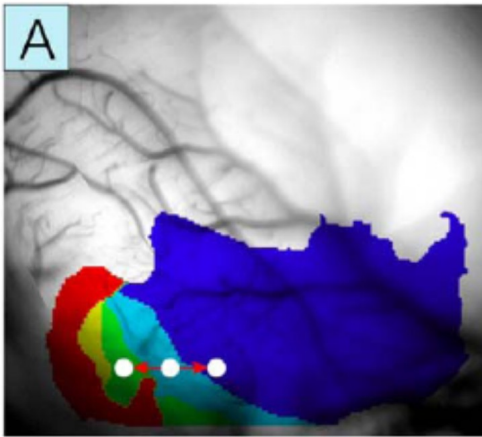
Die oben beschriebenen Ergebnisse auf zellulärer Ebene werfen die Frage auf, ob sich für die Repräsentation rein temporaler oder spektrotemporaler Aspekte auch auf mesoskopischer Ebene ähnliche Unterschiede finden lassen. Hierzu wurden die in Abschnitt 3.4 vorgestellten topographischen Karten beider Stimulusklassen (AM, TK) verglichen. Es wurde gezeigt, dass die räumliche Repräsentation zeitlicher Stimulusaspekte nach Stimulation mit Amplitudenmodulationen einer ähnlichen periodotopen Anordnung entspricht, wie sie von Schulze et al. (2002) beschrieben wurde. Diese, sich der linearen

tonotopen Karte überlagerten Anordnung zeitlicher Modulationen, zeigt im primären auditorischen Kortex größere Zellpopulationen mit gleichen Präferenzen. Zellpopulationen mit unterschiedlichen Modulationspräferenzen sind in AI zirkulär angeordnet. Die topographische Repräsentation der zeitlichen Anteile der Tonkomplexstimulation zeigt hingegen, dass eng benachbarte Zellverbände sehr unterschiedliche Präferenzen für Periodizitäten aufweisen und diese auch auf mesoskopischer Ebene keinem klaren globalen linearen oder zirkulären Gradienten folgen. Für die oben beschriebene periodotope Karte wurde eine so genannter Winner-Take-All-Algorithmus vorgeschlagen, bei welchem durch äquidistante neuronale Verbindungen eine kompetitive Wechselwirkung zwischen Neuronen stattfinden kann, welche verschiedene Stimulusaspekte repräsentieren, die über lokale Kontrastverstärkung (im Sinne einer linearen Anordnung) hinaus geht (Schulze et al., 2002; Kurt et al., 2008). Diese Idee der kompetitiven Wechselwirkungen auf kortikaler Ebene ist in Abbildung 4.2 veranschaulicht (aus (Kurt et al., 2008)).

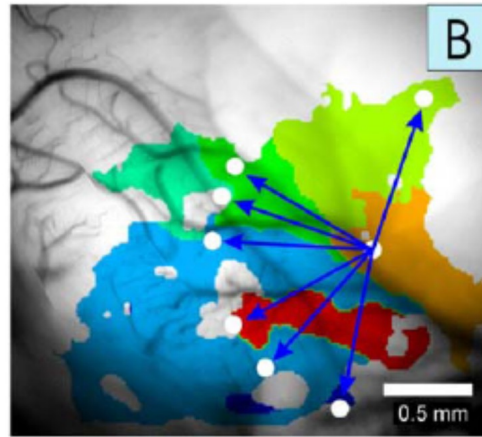
Das Ausbleiben einer solchen zirkulären Anordnung während Stimulation mit spektrotemporalen Stimuli, wie der hier verwendeten Tonkomplexe, lässt sich auf die höhere und vor allem breitere spektrale Energie des Tonkomplexes zurückführen. Die Analyse der topographischen Repräsentation dieser Stimulusklasse erlaubt es, die Interdependenz der linearen (spektralen) und der zirkulären (zeitlichen) Repräsentation auf mesoskopischer Ebene zu beschreiben. Die Analyse zeigt, ähnlich dem Prinzip der periodotopen Anordnung auch hier eine benachbarte Anordnung der unterschiedlichsten zeitlichen Präferenzen, welche ebenfalls eine kompetitive Wechselwirkung zwischen Neuronenpopulationen erlaubt, die beliebige zeitliche Aspekte des Stimulus kodieren können. Diese lokale Realisierung des Prinzips wurde über den gesamten primären auditorischen Kortex gefunden. Daraus kann vermutet werden, dass dieses Prinzip kompetitiver Wechselwirkung zur Integration der zeitlichen und spektralen Eigenschaften des Stimulus unabhängig der klassisch beschriebenen linearen Tonotopie, sowie der räumlich eingeschränkteren Periodotopie in AI realisiert werden kann.

Die Unterschiede der topographischen Repräsentation der BMF und der BP lassen sich durch die unterschiedlichen Stimulusklassen erklären. Bei den

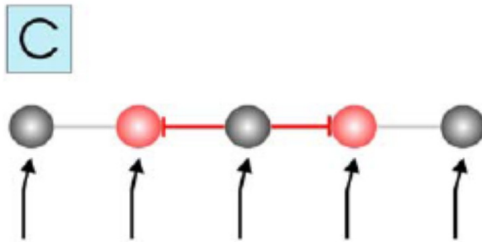
Lokale Prozessierung  
(lineare Tonotopie)



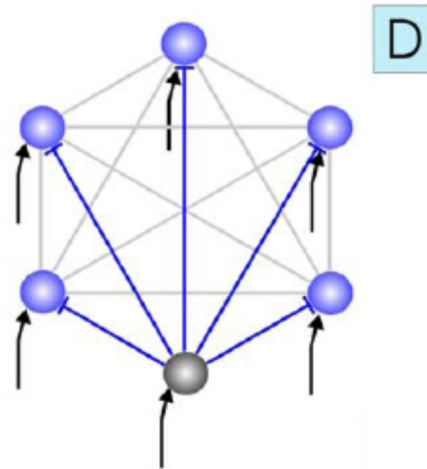
Globale Prozessierung  
(zirkuläre Periodotopie)



Laterale Inhibition



Winner-Take-All-Kompetition



**Abbildung 4.2:** Konzeptueller Vergleich lokaler, kortikaler (lateral)er Prozessierung und globaler (Winner-Take-All) Prozessierung. (A-B) Vergleich lateraler und globaler neuronaler Wechselwirkungen illustriert am Beispiel der tonotopen vs. periodotopen Karte im primären auditorischen Kortex anhand von optischen bildgebenden Verfahren. (C-D) Lineare Wechselwirkungen erlauben die Prozessierung auf lokaler Ebene, wie diskutiert im Zusammenhang mit lokaler Kontrastverstärkung oder lateraler Inhibition. Gleich starke Wechselwirkungen zwischen zirkulär angeordneten Neuronen erlauben eine Implementierung eines kompetitiven Winner-Take-All-Algorithmus. Verändert nach Kurt et al. (2008).

harmonischen Tonkomplexen beobachtet man die neuronale Repräsentation zweier physikalischer Parameter, nämlich sowohl eine breite spektrale, als auch eine temporale Komponente. Bei den Amplitudenmodulationen hingegen ist der spektrale Anteil des Stimulus wie oben beschrieben auf drei Frequenzen beschränkt. Wenn diese spektrale Komponente ausserhalb des Rezeptiven Feldes liegt, so repräsentiert die Antwort eines Neurons den rein temporalen Anteil des Stimulus. Dennoch zeigen auch die topographischen Karten nach AM-Stimulation Bereiche in AI ohne zyklische Anordnung der jeweiligen besten Modulationsfrequenzen. Dieser Befund spiegelt wieder, dass sich im primären auditorischen Kortex verschiedene Klassen von Neuronen oder Neuronenverbänden finden, welche unterschiedliche Stimuluseigenschaften repräsentieren. Hierzu bedarf es kortikaler Neurone mit unterschiedlichen Abstimmeeigenschaften für die jeweiligen Stimulusparameter. In diesem Zusammenhang ließen sich die hier vorgestellten unterschiedlichen neuronalen Filtertypen zu putativen Bereichen der mesoskopischen Karten zuordnen. Neurone welche zeitdiskrete Informationen kodieren, wie z.B. Neuronen mit Bandpass-Charakteristik (Tabelle 3.2), könnten demnach stärker in den Bereichen der periodotopen Karte lokalisiert sein. Neurone deren Abstimmverhalten durch temporale und spektrale Stimulusparameter bestimmt werden (z.B. CX-Filter Neurone), könnten präferenziell in Bereichen abseits der periodotopen Karte lokalisiert sein.

In Analogie zur Repräsentation temporaler Stimuluseigenschaften konnten für die Kodierung spektrotemporaler Stimuluseigenschaften im auditorischen Kortex ähnliche Verarbeitungsprinzipien, wie bei der zirkulären, periodotopen Karte gefunden werden. Bei der Prozessierung von harmonischen Tonkomplexen müssen temporale Stimuluseigenschaften mögliche gleich starke neuronale Interaktionspartner haben, wie dies der Winner-Take-All-Algorithmus auf Modellebene fordert (siehe Abbildung 4.2). Jedoch tragen die höheren spektralen Energien des harmonischen Tonkomplexes zur Bildung kompetitiver Zellpopulationen stärker bei, als dies bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen der Fall ist. Dass dennoch nicht die Höhe der spektralen Energie des Stimulus alleine determiniert, wie stark neuronale Populationen aktiviert werden, zeigt sich dadurch, dass es hoch differenzierte Unterschiede

der besten Periodizitäten gibt. Auf der Ebene des primären auditorischen Kortex bildet sich eine interaktive Repräsentation der spektralen und temporalen Stimuluseigenschaften, welche durch eine möglichst hohe Variabilität der Verfügbarkeit neuronaler Eingänge gewährleistet wird, die eine Konvergenz verschiedener Stimulusaspekte auf lokaler Ebene ermöglichen.

Im visuellen System ist die Repräsentation räumlich unterschiedlicher Orientierungen visueller Stimuli in so genannten kortikalen Orientierungskolumnen beschrieben worden (Bonhoeffer & Grinvald, 1991, 1993). In dieser Arbeit beschreiben die Autoren anhand einer topographische Analyse mit Hilfe von optischen bildgebenden Verfahren eine zirkuläre Anordnung der Orientierungskolumnen während Präsentation von Balken unterschiedlicher Orientierung und leiten daraus die Hypothese so genannter kortikaler Hyperkolumnen ab. Sie bezeichneten die Änderung des kortikalen Repräsentationsmuster unterschiedlicher räumlicher Orientierungen des Stimulus, als so genannte windmühlenartige „Pinwheels“. Allerdings zeigte eine Studie von Ohki et al. (2005), dass sich diese Form der topographischen Organisation im visuellen Kortex von Ratten nicht nachweisen lässt, wenngleich auch hier eine ausgeprägte Parzellierung von orientierungssensitiven Neuronen gezeigt wurde, welche die Autoren als sogenannte „Salt-n-pepper“-Verteilung beschrieben haben. Dieser Befund deutet darauf hin, dass sich in Abhängigkeit der ethologischen Relevanz bestimmter Stimuli, entsprechende Organisationsprinzipien auf Ebene der primären sensorischen Kortizes widerspiegelt.

In Analogie zu den im visuellen System beschriebenen Parzellierungen der topographischen Repräsentation der Peripherie (Retina), zeigen die Befunde der vorliegenden Arbeit, dass sich auch im primären auditorischen Kortex der Mongolischen Wüstenrennmaus eine Parzellierung ethologisch relevanter Stimulusparameter findet. Es zeigt sich eine räumlich benachbarte, zirkuläre Repräsentation gradueller, periodotoper Präferenzen. Diese lokalen zirkulären Strukturen finden sich eng benachbart und verteilen sich über das gesamte Areal AI des auditorischen Kortex. Aufgrund der Befunde im visuellen, als auch im auditorischen System, lässt sich der Parzellierung kortikaler Repräsentationsmuster ein ubiquitäres funktionelles Merkmal sensorischer Kortizes zur Integration komplexer Stimuluseigenschaften zuschreiben. Entsprechend



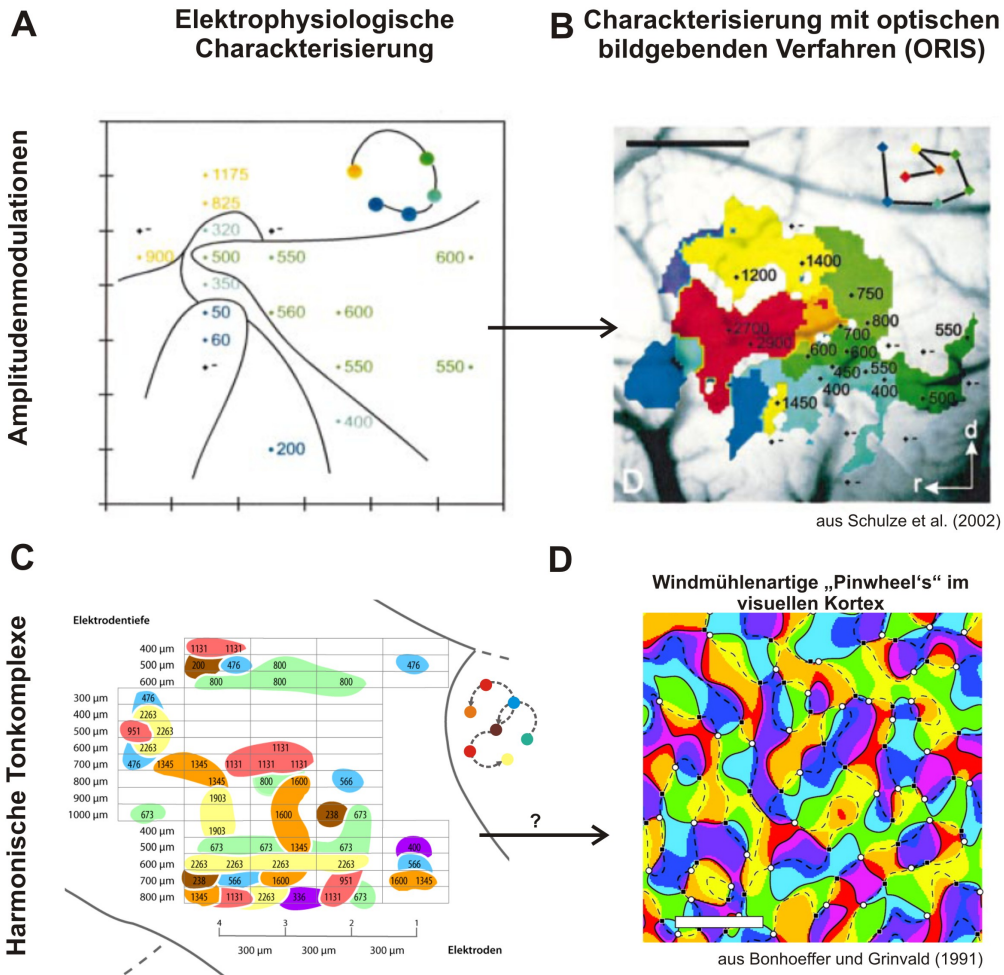
der Hypothese der periodotopen Karte im auditorischen Kortex, welche mit Hilfe elektrophysiologischer Messungen vorgeschlagen wurde und durch optische bildgebende Verfahren verifiziert wurde (Abbildung 4.3AB; Schulze et al. (2002)), so ließe sich, durch optische bildgebende Verfahren, dass hier vorgeschlagene Modell der kortikalen Parzellierung in kleine, zirkuläre Muster der spektrot temporalen Repräsentationen überprüfen (siehe Abbildung 4.3C und D). Hierzu wäre es notwendig, die periodischen Präferenzen kortikaler Bereiche durch die hoch aufgelöste optische Bildgebung topologisch darzustellen und die feinere Parzellierung im Vergleich zu den rein temporalen Modulationspräferenzen. Ein solches hypothetisches Resultat ist in Abbildung 4.3D exemplifiziert.

### **4.3 Neuronale Repräsentation der Feinstruktur harmonischer Tonkomplexe**

Akustische Kommunikation, in Form von menschlicher Sprache oder Spezies-spezifischer Vokalisationen, basiert zu großen Teilen auf der Fähigkeit des auditorischen Systems, spektrale und temporale Merkmale harmonischer Tonkomplexe zu analysieren. Wie oben gezeigt, nutzt das auditorische System auf kortikaler Ebene, verschiedene Mechanismen zur Repräsentation temporaler, spektraler und spektrot temporaler Aspekte. Die Analyse der unterschiedlichen Antworteigenschaften auf Einzelzellebene hat gezeigt, dass die Kodierung zeitlicher Modulationen eher durch wenige Aktionspotentiale („sparse coding“) bewerkstelligt wird, spektrale oder spektrot temporale Stimuluseigenschaften hingegen höhere evozierte Entladungsraten zeigen („dense coding“, siehe Olshausen & Field (2004)). Die Analyse auf mesoskopischer Ebene zeigt ebenfalls eine komplexere topographische Repräsentation mit zunehmender Stimuluskomplexität.

Ethologisch relevante Parameter von Vokalisationen sind neben dem spektralgehalt eines Stimulus, vor allem die Struktur der Einhüllenden, welche man gedanklich über die frequenzspezifischen Amplitudenmaxima legt. Um heraus zu finden, ob das auditorische System zur Kodierung zeitdiskrete Va-

## Topographische Anordnungen kortikaler Repräsentationen



**Abbildung 4.3:** Unterschiedliche methodische Ansätze zur Untersuchung mesoskopischer Musterbildung im sensorischen Kortex. Erläuterungen im Text.

riationen des Stimulus, präferenziell geringere Entladungsraten nutzt, im Vergleich zu spektralen und spektrot temporalen Stimuli, wurden innerhalb der Stimulusklasse der harmonischen Tonkomplexe, Stimuli verwendet, welche durch spektrales Verschieben einzelner harmonischer Komponenten, in ihrer zeitlichen Feinstruktur verändert wurden. Das Verschieben einzelner Komponenten eines harmonischen Tonkomplexes kann in der Wahrnehmung von unterscheidbaren Hörobjekten resultieren und so die neuronale Kodierung

dieser Segregation untersucht werden (Sinex et al., 2005). Des Weiteren wurde die zeitliche Feinstruktur der harmonischen Tonkomplexe durch randomisierte Phasenverschiebung aller Komponenten modifiziert, um bei spektral identischem Energiegehalt die neuronale Kodierung zeitlich indiskreter Zustände zu untersuchen (siehe Abbildung 2.2).

In der vorliegenden Arbeit, konnte gezeigt werden, dass im auditorischen Kortex harmonische Tonkomplexe mit gleichen spektralen wie temporalen Bezügen zwischen den Komponenten, durch eine geringe Entladungsrate stimulu-sensitiver Neurone kodiert werden. Bei Änderung der spektralen Bezüge durch Verschieben einzelner Komponenten oder der zeitlichen Bezüge aller Komponenten durch Verschieben der Phasenlage, kann die Einhüllende sukzessive in der Komplexität ihrer zeitlichen Feinstruktur variiert werden. Es zeigt sich, dass eine komplexere Einhüllende und somit eine komplexere zeitliche Feinstruktur auf kortikaler Ebene durch höhere Entladungsraten repräsentiert wird. Im Einklang mit den zuvor beschriebenen spärlichen neuronalen Kodierungsmustern (Olshausen & Field, 2004; Willmore & King, 2009) bei Stimulation mit Amplitudenmodulationen, zeigt sich auch hier, dass trotz hohem spektralen Energiegehalt der harmonischen Tonkomplexe, regelmäßige zeitdiskrete Variationen der Einhüllenden durch präferentiell weniger neuronale Aktivität im Vergleich zu komplexeren zeitlichen Variationen der Einhüllenden repräsentiert werden. Die Regelmäßigkeit zeitlicher Bezüge harmonischer Tonkomplexe sind demnach entscheidend dafür, ob das auditorische System die gleiche spektrale Information durch mehr oder weniger hohe neuronale Entladungsraten auswertet. In parallelen Verhaltensexperimenten unserer Kooperationspartner (Prof. Dr. Klump, Oldenburg) konnte gezeigt werden, dass diese Unterschiede in der zeitlichen Feinstruktur in einem Detektionskontext tatsächlich voneinander unterschieden werden können, was darauf hin deutet, dass die Feinstruktur der Einhüllenden, wie oben erwähnt, bei der Diskrimination verschiedener Hörobjekte eine Rolle spielt.

## 4.4 Zusammenfassung

In der eingangs geschilderten Kontroverse zwischen Ohm und Helmholtz diskutierten sie die Frage, ob das auditorische System eher eine topographisch organisierte Repräsentation der Stimulusmerkmale als Resultat der biophysikalischen Transduktionsprozesse des sensorischen Epithels der Kochlea darstellt oder, ob durch zentralnervöse Prozessierung eine Transformation der Stimulusmerkmale in abstraktere Muster (holographisches Prinzip) stattfindet. Für das erst genannte Prinzip existieren eine Vielzahl experimenteller Befunde, welche in der Aufrechterhaltung räumlicher Bezüge in Form neuronaler Karten Vorteile in der Verarbeitung, z.B. im Sinne lateraler Inhibition, zeigen. Selbst im menschlichen auditorischen Kortex, wurde eine hochaufgelöste tonotope Organisation auf Reintonstimulation nachgewiesen (Bitterman et al., 2008). Neuere Studien liefern jedoch Hinweise darauf, dass die Repräsentation komplexerer Reizmuster im auditorischen Kortex nicht allein auf lokalen Interaktionen innerhalb der topographischen Karten basiert (Moeller et al., 2010; Happel et al., 2010), sondern dass die kortikale Tonotopie Ergebnis der reduzierten Komplexität kortikaler Antworten auf einfache Reize, wie z.B. Reintöne, ist (Bandyopadhyay et al., 2010; Rothschild et al., 2010; Castro & Kandler, 2010). Wie in 4.2 beschrieben, zeigt sich auch im primären visuellen Kortex eine, ethologisch relevanten Gesichtspunkten entsprechende, Parzellierung, welche vor allem durch intrakortikale Wechselwirkungen deutlich unterschiedlich zur ursprünglich vorgeschlagenen topographischen Repräsentation physikalischer Stimulusparameter ist.

Betrachtet man das Verhältnis der Neuronen in subkortikalen Arealen im Vergleich zu kortikalen Neuronen, so wird deutlich, dass es im Rahmen der kortikalen Verarbeitung zu dynamischen Interaktionen kommen kann, welche durch eine Vielzahl von Stimulusparameter beeinflusst werden. In der vorliegenden Arbeit wurde durch Verschieben von Spektralkomponenten oder durch unterschiedliche Phasenlagen einzelner harmonischer Komponenten bei harmonischen Tonkomplexen, solche Stimulusparameter variiert.

Die Analyse der evozierten neuronalen Antworten auf Einzelzellebene, sowie auf mesoskopischer Ebene, hat gezeigt, dass lokale wie globale intra-

kortikale Wechselwirkungen (Moeller et al., 2010) zur beschriebenen Parzellierung sensorischer Kortizes führt und entsprechend die Abgrenzung von subkortikalen Antwortcharakteristiken bestimmt. In Analogie zu Arbeiten aus dem visuellen System lassen sich somit auch im primären auditorischen Kortex durch die intrakortikalen Wechselwirkungen Bereiche höherer Selektivität und Bereiche höherer Robustheit vermuten, welche sich durch entsprechende weitreichende kortikale Wechselwirkungen auf mesoskopischer Ebene ausprägen.

Für die Transformation neuronaler Antwortcharakteristika einzelner Neurone, welche physikalisch vorgegebene Stimulusparameter darstellen (bottom-up), in die Generierung perzeptuell bedeutungsrelevanter Hörobjekte (top-down), bietet die hier beschriebene funktionelle Organisation des primären auditorischen Kortex eine notwendige Schnittstelle für die Interaktion der beteiligten bottom-up und top-down Prozesse (Nelken, 2004). Im Zuge der komplexen Konkurrenz in kortikalen Netzwerken, welche, wie hier gezeigt, vor allem durch komplexe Stimuli evoziert werden, werden die tatsächlich vorhandenen spektral getriebenen Eingänge eines Neurons durch lokale und weitreichende intrakortikale Eingänge stark moduliert. Dadurch entstehen von den klassisch beschriebenen Karten, wie der tonotopen und periodotopen Karte, unterscheidbare topographische und stark parzellierte Repräsentationen, welche auf mesoskopischer Ebene eine weitaus höhere Anzahl komplexer holistischer Muster ermöglichen. Diese holistischen Muster könnten zur Kategorisierung eigenständiger, perzeptuell bedeutungsrelevanter Hörobjekte beitragen. Entsprechend würden sich solche holistischen, globalen Muster im auditorischen Kortex bei der Repräsentation mehrerer Hörobjekte notwendigerweise überlagern, wie anhand der hier gezeigten höheren kortikalen Konkurrenz bei der Verarbeitung perzeptuell disjunkter Stimuli (Phasenverschobene TK-Stimulation) gezeigt.

# Literaturverzeichnis

- Alain, C. & Arnott, S. R. Selectively attending to auditory objects. *Frontiers in Bioscience*, Band 5: D202–D212, 2000.
- Bandyopadhyay, S., Shamma, S., & Kanold, P. Dichotomy of functional organization in the mouse auditory cortex. *Nature Neuroscience*, Band 13(3): 361–368, 2010.
- Barlow, H. Single units and sensation: A neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception*, Band 1(4): 371–394, 1972.
- Bendor, D. & Wang, X. The neuronal representation of pitch in primate auditory cortex. *Nature*, Band 436(7054): 1161–1165, 2005.
- Bitterman, Y., Mukamel, R., Malach, R., Fried, I., & Nelken, I. Ultra-fine frequency tuning revealed in single neurons of human auditory cortex. *Nature*, Band 451(7175): 197–201, 2008.
- Bonhoeffer, T. & Grinvald, A. Iso-orientation domains in cat visual cortex are arranged in pinwheel-like patterns. *Nature*, Band 353(6343): 429–431, 1991.
- Bonhoeffer, T. & Grinvald, A. The layout of iso-orientation domains in area 18 of cat visual cortex: Optical imaging reveals a pinwheel-like organization. *Journal of Neuroscience*, Band 13(10): 4157–4180, 1993.
- Bregman, A. S. *Auditory Scene Analysis: the perceptual organization of sound*. The MIT Press, Cambridge Massachusetts, 1990.

- Bronkhorst, A. The cocktail party phenomenon: a review of research on speech intelligibility in multi-talker conditions. *Acustica*, Band 86: 117–128, 2000.
- Budinger, E., Heil, P., & Scheich, H. Functional organization of auditory cortex in the mongolian gerbil (*meriones unguiculatus*). iii. anatomical subdivisions and corticocortical connections. *European Journal of Neuroscience*, Band 12(7): 2425–2451, 2000a.
- Budinger, E., Heil, P., & Scheich, H. Functional organization of auditory cortex in the mongolian gerbil (*meriones unguiculatus*). iv. connections with anatomically characterized subcortical structures. *European Journal of Neuroscience*, Band 12(7): 2452–2474, 2000b.
- Castro, J. & Kandler, K. Changing tune in auditory cortex. *Nature Neuroscience*, Band 13(3): 271–273, 2010.
- Cheour, M., Ceponiene, R., Lehtokoski, A., Luuk, A., Allik, J., Alho, K., & Näätänen, R. Development of language-specific phoneme representations in the infant brain. *Nature Neuroscience*, Band 1(5): 351–353, 1998.
- Creutzfeldt, O. *Cortex Cerebri - Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde*. Springer-Verlag, 1983.
- Crick, F. & Koch, C. A framework for consciousness. *Nature Neuroscience*, Band 6(2): 119–126, 2003.
- Darwin, C. J. & Hukin, R. W. Perceptual segregation of a harmonic from a vowel by interaural time difference in conjunction with mistuning and onset asynchrony. *Journal of the Acoustical Society of America*, Band 103(2): 1080–1084, 1998.
- Doupe, A. J. & Kuhl, P. K. Birdsong and human speech: common themes and mechanisms. *Annual Reviews in Neuroscience*, Band 22: 567–631, 1999.
- Eggermont, J. & Smith, G. Rate covariance dominates spontaneous cortical unit-pair correlograms. *Neuroreport*, Band 6(16): 2125–2128, 1995a.

- Eggermont, J. & Smith, G. Separating local from global effects in neural pair correlograms. *Neuroreport*, Band 6(16): 2121–2124, 1995b.
- Gaese, B. & Ostwald, J. Anesthesia changes frequency tuning of neurons in the rat primary auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, Band 86(2): 1062–1066, 2001.
- Geissler, D. B. & Ehret, G. Time-critical integration of formants for perception of communication calls in mice. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*, Band 99(13): 9021–9025, 2002.
- Happel, M., Jeschke, M., & Ohl, F. Spectral integration in primary auditory cortex attributable to temporally precise convergence of thalamocortical and intracortical input. *Journal of Neuroscience*, Band 30(33): 11.114–11.127, 2010.
- Hromadka, T., Deweese, M., & Zador, A. Sparse representation of sounds in the unanesthetized auditory cortex. *Public Library of Science Biology*, Band 6(1): e16, 2008.
- Joris, P., Schreiner, C., & Rees, A. Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiological Review*, Band 84(2): 541–577, 2004.
- Kadia, S. & Wang, X. Spectral integration in a1 of awake primates: Neurons with single- and multi-peaked tuning characteristics. *Journal of Neurophysiology*, Band 89(3): 1603–1622, 2003.
- Kaur, S., Lazar, R., & Metherate, R. Intracortical pathways determine breadth of subthreshold frequency receptive fields in primary auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, Band 91(6): 2551–2567, 2004.
- Klinge, A. & Klump, G. Frequency difference limens of pure tones and harmonics within complex stimuli in mongolian gerbils and humans. *Journal of the Acoustical Society of America*, Band 125: 304–314, 2009.
- Kurt, S., Deutscher, A., Crook, J., Ohl, F., Budinger, E., Moeller, C., Scheich, H., & Schulze, H. Auditory cortical contrast enhancing by global winner-



- take-all inhibitory interactions. *Public Library of Science ONE*, Band 3(3): e1735, 2008.
- Langner, G. Periodicity coding in the auditory system. *Hearing Research*, Band 60(2): 115–142, 1992.
- Langner, G., Sams, M., Heil, P., & Schulze, H. Frequency and periodicity are represented in orthogonal maps in the human auditory cortex: Evidence from magnetoencephalography. *Journal of Comparative Physiology - A Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, Band 181(6): 665–676, 1997.
- Lee, C., Schreiner, C., Imaizumi, K., & Winer, J. Tonotopic and heterotopic projection systems in physiologically defined auditory cortex. *Neuroscience*, Band 128(4): 871–887, 2004.
- Mayo, L. H., Florentine, M., & Buus, S. Age of second-language acquisition and perception of speech in noise. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, Band 40(3): 686–693, 1997.
- McAlpine, D. Neural sensitivity to periodicity in the inferior colliculus: Evidence for the role of cochlear distortions. *Journal of Neurophysiology*, Band 92(3): 1295–1311, 2004.
- Mehrgardt, S. & Mellert, V. Transformation characteristics of the external human ear. *Journal of the Acoustical Society of America*, Band 61(6): 1567–1576, 1977.
- Merzenich, M., Knight, P., & Roth, G. Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *Journal of Neurophysiology*, Band 38(2): 231–249, 1975.
- Metherate, R., Kaur, S., Kawai, H., Lazar, R., Liang, K., & Rose, H. Spectral integration in auditory cortex: mechanisms and modulation. *Hearing Research*, Band 206(1-2): 146–158, 2005.
- Moeller, C., Kurt, S., Happel, M., & Schulze, H. Long-range effects of GABAergic inhibition in gerbil primary auditory cortex. *European Journal of Neuroscience*, Band 31(1): 49–59, 2010.

- Nelken, I. Processing of complex stimuli and natural scenes in the auditory cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, Band 14(4): 474–480, 2004.
- Nelken, I. Processing of complex sounds in the auditory system. *Current Opinion in Neurobiology*, Band 18(4): 413–417, 2008.
- Nelken, I., Rotman, Y., & Yosef, O. B. Responses of auditory-cortex neurons to structural features of natural sounds. *Nature*, Band 397(6715): 154–157, 1999.
- Ohki, K., Chung, S., Ch'ng, Y., Kara, P., & Reid, R. Functional imaging with cellular resolution reveals precise microarchitecture in visual cortex. *Nature*, Band 433(7026): 597–603, 2005.
- Ohl, F. & Scheich, H. Learning-induced dynamic receptive field changes in primary auditory cortex of the unanaesthetized mongolian gerbil. *Journal of Comparative Physiology*, Band 181(6): 685–696, 1997.
- Ohl, F. & Scheich, H. Learning-induced plasticity in animal and human auditory cortex. *Curr.Opin.Neurobiol.*, Band 15(4): 470–477, 2005.
- Ohm, G. Über die definition eines tones, nebst daran geknüpfter theorie der sirene und ähnlicher tonbildender vorrichtungen. *Annual Review of Physical Chemistry*, Band 59: 513–565, 1843.
- Olshausen, B. & Field, D. Sparse coding with an overcomplete basis set: A strategy employed by v1? *Vision Research*, Band 37(23): 3311–3325, 1997.
- Olshausen, B. & Field, D. Sparse coding of sensory inputs. *Current Opinion in Neurobiology*, Band 14(4): 481–487, 2004.
- Palmer, A. Encoding of rapid amplitude fluctuations by cochlear-nerve fibres in the guinea pig. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, Band 236(2): 197–202, 1982.
- Palmer, A. & Russell, I. Phase-locking in the cochlear nerve of the guinea-pig and its relation to the receptor potential of inner hair-cells. *Hearing Research*, Band 24(1): 1–16, 1986.

- Rhode, W. & Greenberg, S. Encoding of amplitude modulation in the cochlear nucleus of the cat. *Journal of Neurophysiology*, Band 71(5): 1797–1825, 1994.
- Richards, R., DG. Wiley. Reverberations and amplitude fluctuations in the propagation of sound in a forest: implications for animal communication. *The American Naturalist*, Band 115: 381–399, 1980.
- Rose, J., Brugge, J., Anderson, D., & Hind, J. Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey. *Journal of Neurophysiology*, Band 30(4): 769–793, 1967.
- Rose, J., Kitzes, L., Gibson, M., & Hind, J. Observations on phase sensitive neurons of anteroventral cochlear nucleus of the cat: nonlinearity of cochlear output. *Journal of Neurophysiology*, Band 37(1): 218–253, 1974.
- Rothschild, G., Nelken, I., & Mizrahi, A. Functional organization and population dynamics in the mouse primary auditory cortex. *Nature Neuroscience*, Band 13(3): 353–360, 2010.
- Ryan, A. Hearing sensitivity of the mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Journal of the Acoustical Society of America*, Band 59(5): 1222–1226, 1976.
- Scheich, H. Auditory cortex: comparative aspects of maps and plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, Band 1(2): 236–247, 1991.
- Scheich, H., Heil, P., & Langner, G. Functional organization of auditory cortex in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) ii. tonotopic 2-deoxyglucose. *European Journal of Neuroscience*, Band 5(7): 898–914, 1993.
- Schnupp, J. & Carr, C. On hearing with more than one ear: Lessons from evolution. *Nature Neuroscience*, Band 12(6): 692–697, 2009.
- Schulze, H. *Antwortcharakteristika von Neuronen im auditorischen Cortex der Mongolischen Wüstenrennmaus (Meriones unguiculatus) nach frequenzmodulierter akustischer Reizung*. Diplomarbeit, Technische Hochschule Darmstadt, 1992.

- Schulze, H., Hess, A., Ohl, F., & Scheich, H. Superposition of horseshoe-like periodicity and linear tonotopic maps in auditory cortex of the mongolian gerbil. *European Journal of Neuroscience*, Band 15(6): 1077–1084, 2002.
- Schulze, H. & Langner, G. Periodicity coding in the primary auditory cortex of the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): two different coding strategies for pitch and rhythm? *Journal of Comparative Physiology [A]*, Band 181(6): 651–663, 1997.
- Schulze, H. & Langner, G. Auditory cortical responses to amplitude modulations with spectra above frequency receptive fields: evidence for wide spectral integration. *Journal of Comparative Physiology [A]*, Band 185(6): 493–508, 1999.
- Schulze, H., Ohl, F., Heil, P., & Scheich, H. Field-specific responses in the auditory cortex of the unanaesthetized mongolian gerbil to tones and slow frequency modulations. *Journal of Comparative Physiology [A]*, Band 181(6): 573–589, 1997.
- Schulze, H. & Scheich, H. Discrimination learning of amplitude modulated tones in mongolian gerbils. *Neuroscience Letters*, Band 261(1-2): 13–16, 1999.
- Seebeck, A. Beobachtungen über einige bedingungen der entstehung von tönen. *Annual Review of Physical Chemistry*, Band 53: 417–436, 1841.
- Shamma, S., Fleshman, J., Wiser, P., & Versnel, H. Organization of response areas in ferret primary auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, Band 69(2): 367–383, 1993.
- Sinex, D., Li, H., & Velenovsky, D. Prevalence of stereotypical responses to mistuned complex tones in the inferior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, Band 94(5): 3523–3537, 2005.
- Sutter, M. & Loftus, W. Excitatory and inhibitory intensity tuning in auditory cortex: evidence for multiple inhibitory mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, Band 90(4): 2629–2647, 2003.

- Sutter, M. & Schreiner, C. Physiology and topography of neurons with multi-peaked tuning curves in cat primary auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, Band 65(5): 1207–1226, 1991.
- Terhardt, E. Über die durch amplitudenmodulierte sinustöne hervorgerufene Hörempfindung. *Acustica*, Band 20: 210–214, 1968.
- Thomas, H., Tillein, J., Heil, P., & Scheich, H. Functional organization of auditory cortex in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). i. electrophysiological mapping of frequency representation and distinction of fields. *European Journal of Neuroscience*, Band 5(7): 882–897, 1993.
- van Wijngaarden, S. J., Steeneken, H. J. M., & Houtgast, T. Quantifying the intelligibility of speech in noise for non-native listeners. *Journal of the Acoustical Society of America*, Band 111(4): 1906–1916, 2002.
- Wallace, M., Shackleton, T., & Palmer, A. Phase-locked responses to pure tones in the primary auditory cortex. *Hearing Research*, Band 172(1-2): 160–171, 2002.
- Willmore, B. & King, A. Auditory cortex: Representation through sparsification? *Current Biology*, Band 19(24): R1123–R1125, 2009.
- Winer, J., Miller, L., Lee, C., & Schreiner, C. Auditory thalamocortical transformation: structure and function. *Trends in Neuroscience*, Band 28(5): 255–263, 2005.
- Zurita, P., Villa, A., De Ribaupierre, Y., De Ribaupierre, F., & Rouiller, E. Changes of single unit activity in the cat's auditory thalamus and cortex associated to different anesthetic conditions. *Neuroscience Research*, Band 19(3): 303–316, 1994.

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Amplitudenmodulation . . . . .	6
2.1	Schematische Darstellung des Meßplatzes . . . . .	15
2.2	Spektrale und temporale Eigenschaften verschiedener Stimulusklassen. . . . .	17
2.3	Harmonische und Inharmonische Tonkomplexe . . . . .	18
2.4	Schematische Darstellung der einzelnen Elektroden in AI . . . .	20
3.1	Datenbasis: Verteilung aller gemessenen Zellen auf die einzelnen Stimulationsklassen . . . . .	27
3.2	Datenbasis: Verteilung der Zellen auf die unterschiedlichen Tonkomplex-Stimulationen . . . . .	27
3.3	Beispiel einer neuronalen Antwort einer Zelle auf alle Stimulationsparadigmen. . . . .	29
3.4	Übersicht der gefundenen Filtertypen bei Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen. . . . .	31
3.5	Evozierte Rate bei Stimulation mit Reintönen im Vergleich zur Stimulation mit Amplitudenmodulationen. . . . .	32
3.6	Evozierte Rate bei Stimulation mit Amplitudenmodulation im Vergleich zur Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen. . .	33
3.7	Evozierte Rate bei Stimulation mit Reintönen im Vergleich zur Stimulation mit harmonischen Tonkomplexen. . . . .	34
3.8	Vergleich der Latenzen von Reinton- und AM-Stimulation. . . .	35
3.9	Vergleich der Latenzen von AM- und Tonkomplex-Stimulation. .	36
3.10	Vergleich der Latenzen von Reinton- und Tonkomplex-Stimulation. . . . .	37

3.11	Vergleich der Antwortdauer während Reinton- und AM-Stimulation.	38
3.12	Vergleich der Antwortdauer während Reinton- und Tonkomplex-Stimulation. . . . .	39
3.13	Vergleich der Antwortdauer während AM-Stimulation und Stimulation mit Tonkomplexen. . . . .	40
3.14	Vergleich der spektralen und temporalen Präferenz. . . . .	41
3.15	Verteilung der Zellen der einzelnen Stimulationsparadigmen als Funktion der Reinton BF . . . . .	41
3.16	Verteilung der Zellen der einzelnen Stimulationsparadigmen als Funktion der Reinton BF. . . . .	43
3.17	Quantifizierung der Verteilung der Zellen bei AM Stimulation getrennt nach innerhalb und außerhalb RF. . . . .	44
3.18	Abhängigkeit der Mittleren BF von der BP. . . . .	45
3.19	Darstellung der neuronalen Filtertypen beider Stimulusklassen.	46
3.20	Filtertypen der AM- Stimulation. . . . .	48
3.21	Filtertypen der TK- Stimulation. . . . .	48
3.22	Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI von CM23 . . . . .	51
3.23	Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI von CM24 . . . . .	52
3.24	Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI von CM34 . . . . .	53
3.25	Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI von CM37 . . . . .	54
3.26	Topographische Repräsentation der BMF (A) und BP (B) im Feld AI von CM38 . . . . .	55
3.27	Quantitativer Vergleich periodotoper Präferenzen. . . . .	60
3.28	Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM23. . . . .	61
3.29	Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM24. . . . .	62
3.30	Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM34. . . . .	63
3.31	Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM37. . . . .	64
3.32	Differenzplot der AM vs. TK- Stimulation von CM38. . . . .	65

3.33	Übersicht der Ratenveränderung bei Sin-TK und Ran-TK Stimulation . . . . .	66
3.34	Vergleich der Entladungsraten bei Stimulation von Tonkomplexen mit Sinus-Phase und Random-Phase entsprechend den Kategorien der Verschiebung der einzelnen Komponenten des Tonkomplexes. . . . .	68
3.35	Exemplarisches Beispiel der Ratenänderung bei den TK-Grundfrequenzen 238 und 1131 Hz . . . . .	69
3.36	Konvergenz der Entladungsraten . . . . .	70
4.1	Modell der Rekrutierung der verschiedenen Eingangssysteme im auditorischen thalamokortikalen System durch verschiedene Stimulusklassen. . . . .	77
4.2	Konzeptueller Vergleich lokaler, kortikaler (lateral) Prozessierung und globaler (Winner-Take-All) Prozessierung. . . . .	81
4.3	Unterschiedliche methodische Ansätze zur Untersuchung mesoskopischer Musterbildung im sensorischen Kortex. Erläuterungen im Text. . . . .	85



# Tabellenverzeichnis

2.1	Übersicht der variierten Tonkomplex-Stimuli . . . . .	19
3.1	Vergleich der neuronalen Antworteigenschaften auf die ver- schiedenen Stimulusklassen . . . . .	37
3.2	Übersicht der funktionellen Verteilung kortikaler Filtertypen. .	49
3.3	Vergleich der Entladungsraten während Sin-TK und Ran-TK Stimulation. . . . .	66

# Abkürzungsverzeichnis

---

Abk.	Bedeutung
AAF	anteriores auditorisches Feld
AI	Zentrales Feld im primären auditorischen Kortex
ANOVA	Varianzanalyse
AP	Aktionspotential
BF	Bestfrequenz
BMF	beste Modulationsfrequenz
BP	beste Periodizität
BPs	Bandpass-Filter
CX	Complex-Filter
dB SPL	Schalldruckpegel in Dezibel
DP	dorso-posteriore Feld im primären auditorischen Kortex
EcoG	Elektrocorticogramm
ED	euklidische Distanz
$f_c$	Trägerfrequenz
$f_g$	Grundfrequenz
$f_m$	Modulationsfrequenz
HPs	Hochpass-Filter
Hz	Hertz
kHz	kilo-Hertz
LFP	lokales Feldpotential
NS	Nicht-selektiver-Filter
PSTH	Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm
RT	Reinton
RF	rezeptives Feld
TK	Tonkomplex
TPs	Tiefpass-Filter
VP	Ventro-posteriore Feld im primären auditorischen Kortex

---

# Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel

## **Kodierung und Trennung spektrot temporal komplexer Reizmuster im auditorischen Kortex der Mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*)**

selbstständig verfasst, nicht schon als Dissertation verwendet habe und die benutzten Hilfsmittel und Quellen vollständig angegeben wurden.

Weiterhin erkläre ich, dass ich weder diese noch eine andere Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) an anderen Einrichtungen eingereicht habe.

Dipperz, den 01.12.2010

Christoph K. Möller

# Danksagung

An dem erfolgreichen Abschluss eines Projektes, wie einer Dissertation, sind stets mehrere Personen beteiligt. Daher geht zunächst mein Dank an meinen nicht nur akademischen Lehrer, Herrn Professor Dr. Holger Schulze, für die vielfältige Unterstützung bei dem Projekt, sowie die stete Bereitschaft zur Verbesserung der Lebensqualität trotz des Projektes. Bei der Erstellung dieser Arbeit haben mich Kollegen und Freunde unterstützt. Besonders möchte ich meinen Kollegen Max F. K. Happel hervorheben, der in allen Phasen stets als Diskussionspartner und mit tatkräftiger Unterstützung zur Verfügung stand. Die sich daraus entwickelte Freundschaft, war und ist ein stetiger Quell von Lebensfreude und Hilfsbereitschaft. Weiterer Dank gebührt Marcus Jeschke und Holger Lison, welche mich moralisch und fachlich sehr unterstützt haben. Simone Kurt und Matthias Deliano danke ich für die freundliche Atmosphäre im gemeinsam genutzten Büro. Julia Stepper danke ich für die Unterstützung und Hilfe bei der Datenauswertung. Last, but not least geht mein herzlichster Dank an meine Familie. Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während der Ausbildung sowie meinem Bruder für seinen geschwisterlichen Rat und emotionalen Rückhalt. Die familiäre und freundschaftliche Unterstützung war eine wesentliche Voraussetzung für das Gelingen des Projekts.

Christoph K. Möller