

Aus dem Leibniz-Institut für Neurobiologie und der Universitätsklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

ECoG-Profil der Repetition Suppression im menschlichen Kortex: Relation zu Stimulus Response und mögliche funktionelle Rolle

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von David Eckert

aus Heidelberg

Magdeburg (2022)

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Eckert, David:

ECoG-Profil der Repetition Suppression im menschlichen Kortex: Relation zu Stimulus Response und mögliche funktionelle Rolle. – 2022. – 61 Bl. – 11 Abb., 2 Tab.

Kurzreferat

Repetition Suppression (RS) beschreibt die Abschwächung neuronaler Antworten bei wiederholter Präsentation eines Stimulus. Obwohl man RS in verschiedenen Modalitäten in und Kortexarealen des Gehirns mit unterschiedlichen Messtechniken beobachten kann, bleiben (I.) die Beziehung zur initialen neuronalen Reaktion auf einen Reiz (*Stimulus Response*, SR) sowie (II.) die funktionelle Relevanz nicht vollständig geklärt. Traditionelle Theorien sehen RS als Folge neuronaler Adaptation. Neuere Modelle gehen von dynamisch wechselwirkenden, statistisch basierten Prozessen aus. In dieser Arbeit wurden elektrokortikographische (ECoG) Antworten auf auditorische Tonfolgen (oddball-Sequenzen) untersucht, die aus häufigen Standard- und seltenen devianten Tönen bestehen und entweder in regulärer oder irregulärer Reihenfolge präsentiert wurden. Es wurden Signale von 10 Probanden (Epilepsie-Patienten in prächirurgischer Diagnostik) untersucht. Im Ergebnis zeigten sich (I.) sowohl SR als auch RS in einem breit gestreuten Netzwerk über frontalen, temporalen und parietalen Kortexarealen, (II.) ein räumlicher und zeitlicher Unterschied zwischen der SR und der RS und (III.) eine Übereinstimmung der RS-Dynamik der Tonfolgen mit einem theoretischen Modell Bayesscher posteriorer Wahrscheinlichkeiten. Die Ergebnisse weisen (I.) auf dissoziierbare Prozesse von SR und RS hin und unterstützen (II.) die Perspektive von RS als eigenständige Entität mit einer wichtigen Funktion bei der sensorischen Gedächtnisformation.

Schlüsselwörter

Repetition Suppression | Neural Adaptation | Neural Priming | Prediction Error | Predictive Coding | High Frequency Band | HFA | neural time scales | Electrocorticography | ECoG | intracranial EEG | iEEG | EEG | Bayessches Lernen

Inhalt

Dokumentationsblatt.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
1. Einführung.....	6
1.1 Epilepsie.....	6
1.1.1 Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie	6
1.1.2 Nutzung klinischer Daten im Forschungskontext.....	7
1.2 Repetition Suppression.....	8
1.2.1 Einführung & Definition	8
1.2.2 Beziehung zwischen RS und SR.....	9
1.2.3 Befunde mit fMRI	11
1.2.4 Befunde mit EEG, MEG und ECoG.....	11
1.2.5 Modelle und Bedeutung	14
1.3 Aktuelle Hypothesen.....	20
2. Material und Methoden.....	21
2.1 Patienten	21
2.2 Stimuli	21
2.3 Ablauf	21
2.4 Messung & Datenvorverarbeitung.....	22
2.4.1 Messung	22
2.4.2 Vorverarbeitung	23
2.5 Datenverarbeitung	23
2.5.1 Stimulus Response	24
2.5.2 Repetition Suppression.....	24
2.5.3 Zusammenhang zwischen SR und RS.....	25
2.5.4 Bayessches Wahrscheinlichkeitsmodell.....	25
2.5.5 Modellgüte der RS	28

3. Ergebnisse	29
3.1 Stimulus Response.....	29
3.2 Repetition Suppression.....	29
3.3 Zusammenhang zwischen SR und RS	31
3.4 Bayessches Wahrscheinlichkeitsmodell.....	32
3.5 Modellgüte der RS.....	32
4. Diskussion.....	35
4.1 Repetition Suppression und Stimulus Response	35
4.1.1 Räumliche Beziehung	35
4.1.2 Zeitliche Beziehung.....	36
4.1.3 SR und RS: Fazit.....	38
4.2 Repetition Suppression und Bayessches Lernen.....	38
4.3 Repetition Enhancement & Verhaltensrelevanz	40
4.3.1 Repetition Enhancement.....	40
4.3.2 RS und Verhaltensrelevanz	41
5. Limitationen.....	42
6. Zusammenfassung.....	44
Literaturverzeichnis	45
Ehrenerklärung.....	58
Danksagung	59
Darstellung des Bildungsweges.....	60

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
CAR	Common Average Reference
CFPC	Cross-frequency Phase Coupling
ECoG	Electrocorticography
EEG	Electroencephalography
ERD	Event Related Desynchronization
ERP	Event Related Potentials
ERS	Event Related Synchronization
ES	Expectation Suppression
FDR	False Discovery Rate
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GoF	Goodness of Fit
HFA	High Frequency Activity
iEEG	Intracranial Electroencephalography
MEG	Magnetoencephalography
MI	Mutual Information
MMN	Mismatch Negativity
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PAC	Phase-Amplitude Cross-frequency Coupling
PC	Predictive Coding
PET	Positron Emission Tomography
PP	Posterior Probability
RE	Repetition Enhancement
ROI	Region of Interest
RS	Repetition Suppression
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SR	Stimulus Response

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1	Intrakranielle Elektrophysiologie	7
Abbildung 2	RS versus initiale P50-Antwort bei Boutros et al.	10
Abbildung 3	ERPs. Veranschaulichung der Potentiale und exemplarische Darstellung auf einer Zeitachse	12
Abbildung 4	Vorhersagen der RS-Modelle	14
Abbildung 5	Zeit-Frequenz-Repräsentation bei Todorovic et al.	16
Abbildung 6	Präsentierte Stimuli in der regulären und der irregulären Bedingung	22
Abbildung 7	PP-Verlauf	27
Abbildung 8	SR, RS und RE	30
Abbildung 9	Vergleich zwischen SR und RS	32
Abbildung 10	Lokaler Trend der PP	33
Abbildung 11	Regressionsmodell der RS	34

Tabellen

Tabelle 1	Nomenklatur bzw. Kodierung der Gruppen von Kanälen	25
Tabelle 2	Übersicht über die Kanäle	31

1. Einführung

1.1 Epilepsie

1.1.1 Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie

Die Epilepsie ist eine neurologische Erkrankung, die sich durch rezidivierende epileptische Anfälle auszeichnet [1–3]. Neurophysiologisches Korrelat der Anfälle sind abnorme und synchronisierte Entladungen vieler Neurone [4]. Weltweit liegt die Prävalenz der Epilepsie im Bereich zwischen 0.5 und 1% der Bevölkerung [5, 6]. Das primäre therapeutische Vorgehen besteht in einer medikamentösen Monotherapie [7], bei fehlendem Erfolg können mehrere Medikamente kombiniert werden [8, 9].

Bei medikamentöser Therapieresistenz ist die Entscheidung über eine mögliche epilepsiechirurgische Indikation zu klären [10, 11]. Die chirurgische Therapie der Epilepsie gilt als wirksame Therapieoption der pharmakoresistenten Epilepsie [12–15]. Die heute bevorzugten Verfahren stellen resektive Ansätze dar [7], häufig im Temporallappen [12, 16, 17]. In Reviews [12, 13, 18] werden bezüglich der nach einem Jahr anfallsfreien Patienten¹ Zahlen im Bereich bis zu 70% berichtet, in den meisten Fällen ist mit einem besseren Outcome als bei Fortführung einer alleinigen medikamentösen Therapie zu rechnen [18].

In der Abklärung einer epilepsiechirurgischen Indikation enthalten sind elektrophysiologische und bildgebende Untersuchungen. Das zentrale Ziel sind die Identifizierung epileptogener Areale und deren Abgrenzung vom nicht betroffenen Kortex [19]. Zum Einsatz können kommen: MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), EEG (*Electroencephalography*) mit Video-EEG für eine ictale und interiktale Aufzeichnung. Auch die Rolle der MEG (*Magnetoencephalography*) wird in diesem Zusammenhang diskutiert (Erklärung siehe unter 1.2.4) [20–23]. Durch Kombination mehrerer Messmethoden kann eine hohe Sensitivität für epileptogene Zonen erreicht [24] und es können MRI-unauffällige epileptogene Zonen identifiziert werden. In manchen Fällen kommt noch eine weitere diagnostische Option in Betracht: Im Rahmen des intrakraniellen EEG (*Intracranial EEG*, iEEG) werden EEG-Elektroden in einem stereotaktisch-neurochirurgischen Eingriff direkt entweder subdural auf den Kortex (*Electrocorticography*, ECoG) oder in tiefere Areale (*Depth Electrodes*) in das Gehirn gebracht. Die Technik wurde Mitte des letzten Jahrhunderts entwickelt [25]. Sie

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

ermöglicht, Aktivierungen von Neuronenpopulationen mittels Makroelektroden mit einer höheren Auflösung als beim herkömmlichen EEG zu messen – auch intraoperativ [25]. Bei einem solchen Eingriff handelt es sich um ein invasives Verfahren mit dem Risiko von Komplikationen, die allerdings über die letzten Jahre seltener geworden sind [26, 27]. Die subduralen Elektroden sind in *Grids* oder *Strips* angeordnet, also Felder oder Streifen mit mehreren Elektroden, die in einer dünnen Schicht aus Silikon eingebettet sind [28]. Abbildung 1 zeigt ein solches Grid mit Elektroden.

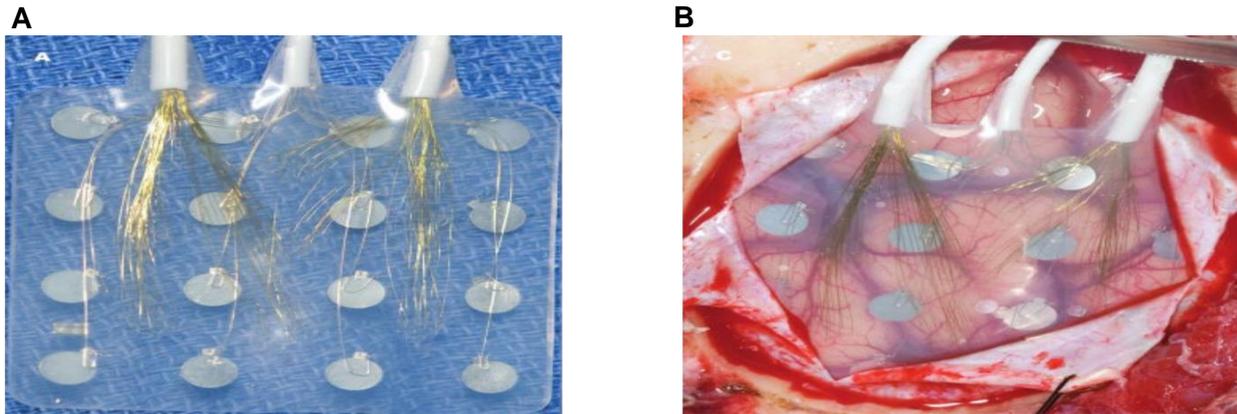


Abbildung 1. Mit freundlicher Genehmigung von van Gompel et al. [29]: Intrakranielle Elektrophysiologie. (A) Beispiel eines 4 x 4 Grids mit Elektroden für subdurale Implantation. (B) Einsatz eines Grids intraoperativ bei Kraniektomie.

1.1.2 Nutzung klinischer Daten im Forschungskontext

Bei einer ECoG-Messung wie oben beschrieben ist es mit Einverständnis des Patienten möglich, diese auch für Forschungszwecke zur Ableitung neuronaler Aktivitäten zu verwenden. Selbstverständlich verbietet sich ein solcher neurochirurgischer Eingriff bei Personen ohne medizinische Indikation.

Diese Technik bietet für die Messung von Hirnaktivität Vorteile: Es liegt eine deutlich bessere räumliche Auflösung im Vergleich zum herkömmlichen, nicht-invasiven Schädel-EEG vor [30]. Durch das genau geplante stereotaktische Einsetzen auf dem Kortex ist eine gute Lokalisationsbeziehung vorhanden. Außerdem wird das Signal geringer abgeschwächt (beim EEG durch Hirnhäute und Schädelkalotte). Das Signal-Rausch-Verhältnis ist also günstiger [31]. Zudem ist die Bandbreite erfassbarer Aktivierungen höher [32]. Im ECoG können so auch neuronale Antworten in hohen Frequenzbereichen (> 60 Hz, *High Frequency Activity*, HFA, [33]) registriert und Prozesse mit einer hohen zeitlichen Auflösung gemessen werden [34]. Die Messung mit hoher zeitlicher Auflösung ist notwendig, wenn der Fokus auf

Verarbeitungsprozesse im Millisekundenbereich gelegt werden soll und bestimmte hohe Frequenzbänder von besonderem Interesse sind.

Natürlich ist zu beachten, dass die klinische Indikation die Lage der Elektroden bestimmt, weshalb bei verschiedenen Probanden keine willkürliche oder räumlich streng identische Anordnung von Elektroden zum Einsatz kommen kann. In Bezug auf die Datenanalyse werden die Statistiken hier über einzelne Elektroden berechnet und dann über Trials (im Gegensatz zum EEG, bei welchem pro Elektrode über die Teilnehmer gerechnet wird).

1.2 Repetition Suppression

1.2.1 Einführung & Definition

Die wiederholte Präsentation eines Reizes führt zu einem veränderten neuronalen Antwortverhalten im menschlichen Gehirn: typischerweise reduzierte Aktivität in betreffenden Kortexarealen [35]. Dieses Phänomen wird als *Repetition Suppression (RS)* bezeichnet.

Der grundlegende Befund der RS ist seit den ersten Beschreibungen bei Makaken mittels Einzelzelleitungen ein weit verbreiteter Forschungsgegenstand [36–38]. RS kann heute verlässlich mit Methoden wie fMRI [35, 39–43], MEG [44–51], EEG [52–56] bzw. ECoG [32, 33, 57–59] reproduziert werden. RS wurde in verschiedenen zeitlichen Intervallen, zwischen unter 50 ms [60] bis zu mehreren Tagen [61] und in verschiedenen Hirnregionen gezeigt [35]. Es wurden Stimuli verschiedener Modalitäten eingesetzt, darunter visuell [62], auditiv [63], taktil [64] oder auch olfaktorisch [65]. Das Paradigma wurde auch in angewandten Forschungsbereichen eingesetzt, etwa im Zusammenhang mit der kindlichen Hirnentwicklung [66], Autismus [67], psychotischen Störungen [52], Demenz vom Alzheimer-Typ [68] oder Tinnitus [69, 70].

Bezüglich ursächlicher Mechanismen und Funktionen der RS wurden verschiedene Modelle formuliert [71, 72]. Diese werden unten vorgestellt. Traditionellen Ansätzen, wonach Adaptation die neuronale Feuerrate reduziert, stehen neue Ansätze gegenüber, wonach die abnehmenden neuronalen Antworten Ausdruck statistischer Lernprozesse sind [73]. Typischerweise untersuchen Studien RS dabei in denjenigen Kortexarealen bzw. Elektroden, die auch initial auf den ersten Reiz eine überschwellige Antwort zeigen. Dadurch kann die Frage nach dem Verhältnis zwischen RS und der *Stimulus Response (SR)*, also einer initialen neuronalen Reaktion auf einen sensorischen Reiz, nicht unabhängig beantwortet werden. Genau das ist aber zentral, um mehr über die Funktion einer Abschwächung im Sinne der RS zu erfahren.

Dabei kann es unter bestimmten Umständen auch zu verstärkten neuronalen Antworten auf wiederholte Reize kommen, was als *Repetition Enhancement* (RE) bezeichnet wird [50, 74–79]. Auch RE wurde in verschiedenen Modalitäten gefunden, etwa auditiv [80], visuell [78] oder taktil [81]. Dabei scheinen spezifische (v.a. zeitliche) Parameter zu beeinflussen, ob sich RE zeigt. Meist handelt es sich hierbei um frühe Veränderungen im Bereich von 100 ms nach Onset [80]. Brosch et al. fanden RE in Einzelzelleitungen nach Präsentation von Tonpaaren, wenn diese etwa eine Oktave auseinanderlagen [82]. Häufig gefunden wurde eine RE auf dem zweiten von zwei auditiven Reizen bei einem Interstimulus Intervall (ISI) von 100–150ms, die sich bei längeren ISIs wieder zurückbildete [80, 83–85]. Mehrere mögliche Mechanismen auf synaptischer und höherer kortikaler Ebene (wie etwa RE als Korrelat einer *Reizgruppierung* [86]) werden diskutiert.

Im Folgenden soll zunächst die bis dato unklare Beziehung zwischen RS und SR dargestellt werden. Daran anschließend folgen Befunde zu RS aus verschiedenen Methoden und deren Erklärungen. Dabei werden zunächst die Prinzipien der jeweiligen neurophysiologischen Methode beleuchtet. Im Anschluss werden jeweils einschlägige Befunde berichtet. Schließlich wird auf die aus den Befunden abgeleiteten theoretischen Überlegungen zu möglichen ursächlichen Prozessen für RS eingegangen.

1.2.2 Beziehung zwischen RS und SR

Etabliert ist die Sicht auf RS als eine Eigenschaft bzw. ein Teil der SR. Dabei erwartet man einen Zusammenhang zwischen der SR und der RS in elektrophysiologischen phasenbezogenen (ERPs) und/oder nicht-phasenbezogenen Parametern (siehe unten) bezüglich ihrer Stärke, zeitlichen Ausprägung und ihrer räumlichen Verteilung. Andererseits könnten beide Prozesse unterschiedliche Entitäten darstellen. In diesem Falle würde man keinen bzw. lediglich einen begrenzten Zusammenhang erwarten.

Dass die Beziehung zwischen SR auf einen perzeptuellen Reiz und RS noch nicht vollständig geklärt ist, hat mehrere Gründe [71]: Erstens legen Befunde von nichtinvasiven bildgebenden und elektrophysiologischen Messungen nahe, dass es sich womöglich um gleiche Prozesse, bzw. um Facetten bzw. Zeitintervalle des gleichen gemeinsamen Prozesses handelt [60]. Das ist zum Teil technisch bedingt durch die mangelnde räumliche Auflösung von EEG und MEG sowie die mangelnde zeitliche Auflösung von fMRI [87]. Vor allem aber ist es konzeptuell bedingt durch die sequentielle Art und Weise der Analyse von RS-Effekten: RS wird primär als Reduktion neuronaler Amplituden in denjenigen Kanälen bzw. Kortexarealen untersucht, die initial (bzw. auf einen selten wiederholten oder neuen Stimulus) eine starke Reaktion, also eine SR zeigen [59], weshalb mögliche RS-Muster an anderen Orten der Betrachtung entgehen.

Vereinzelte Experimente weisen allerdings darauf hin, dass nur ein Teil der responsiven Areale eine RS zeigt. Rodriguez-Merzagora et al. [59] fanden in einem ECoG-Experiment mit visuellen Stimuli, dass von den 50 Elektroden mit signifikanter Stimulus-getriggerte Aktivität (SR) nur 17 RS zeigten. In einer ECoG-Messung im Frequenzbereich von 1- 45 Hz verglichen Boutros et al. [88] die P50-Aktivierung und die RS topographisch. Die größten Amplituden wurden, in absteigender Reihenfolge, gefunden im temporalen, parietalen und cingulären Kortex, wohingegen die stärksten RS-Effekte vor allem in präfrontalen Regionen zu beobachten waren und nicht etwa, modalitätstypisch, über dem primären auditorischen Kortex (siehe Abbildung 2).

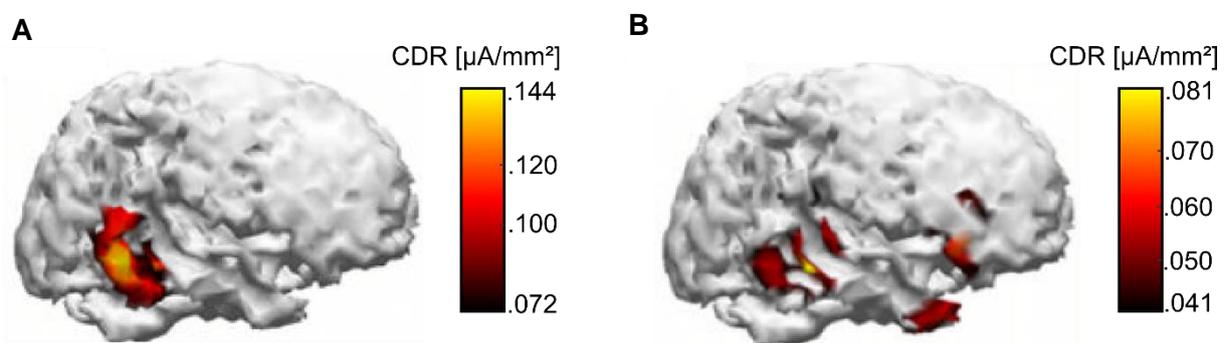


Abbildung 2. Mit freundlicher Genehmigung von Boutros et al. [88]: RS versus initiale P50-Antwort bei Boutros et al. [88]: Schematische Topographie der kortikalen Potentiale und geschätzten Stromdichte (*current density reconstruction*) eines beispielhaften Teilnehmers bei Boutros et al. [88] zur Veranschaulichung des Unterschieds zwischen (A) P50 (als Maß für die SR) mit relativ klarer Beziehung zum primär auditorischen Kortex und (B) der Differenz zwischen erster und wiederholter Stimuluspräsentation (als Parameter der RS) mit Involvierung mehrerer Areale außerhalb des primär auditorischen Kortex und unter Miteinbeziehung frontaler Areale.

Die Autoren folgern, dass frontale Areale eine wichtige Rolle bei der RS innehaben und dass die initiale sensorische Aktivierung und die RS von assoziierten, aber verschiedenen Zellgruppen ausgeführt werden. Aus den berichteten Befunden lässt sich ableiten, dass SR und RS zum Teil, aber nicht komplett, überlappende Prozesse darstellen und sich womöglich räumlich und zeitlich unterscheiden. Um diese Relation jedoch sicherer erfassen zu können, sollten sowohl die hohe räumliche und spektrale Auflösung der HFA durch ECoG genutzt werden, als auch RS nicht als Phänomen von SR-Elektroden betrachtet, sondern SR und RS zunächst getrennt getestet werden.

1.2.3 Befunde mit fMRI

Methode

Weil RS sehr häufig mittels fMRI untersucht worden ist, sollen diese Studien auch hier Eingang finden. Das fMRI ist ein nichtinvasives Verfahren zur Messung der Gehirnaktivität und basiert auf der Kombination der Magnetresonanztomographie (MRI) mit der zusätzlichen Messung des lokalen Sauerstoffverbrauchs. Basis ist, dass die oxygenierte und die desoxygenierte Form von Hämoglobin unterschiedliche magnetische Eigenschaften besitzen und die Aktivierung eines Hirnareals mit einer Steigerung des lokalen Blutflusses assoziiert ist (*neurovascular coupling mechanism*, [89]).

Überblick über Befunde

Hier wird der Effekt auch als *fMRI-adaptation* bezeichnet und war Ursprung für Entstehungstheorien der RS (für eine Übersicht traditioneller Befunde und Theorien siehe Grill-Spector et al. [71]; aktuelles Review bei Segaert et al. [77]). Es wurde eine Vielzahl verschiedener Kortexareale identifiziert, die RS zeigen. Die unterschiedlichen Aufgaben der verschiedenen Areale legen nahe, dass der RS unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen und sie damit kein simpler Adaptationsprozess ist [35, 90]. Kim et al. [35] gliedern Kortexareale in funktionelle Gruppen von Netzwerken [91] und berichten über RS-Effekte v.a. im *frontoparietal control network* (v.a. kognitive Kontrolle und Arbeitsgedächtnis) und im *dorsal attention network* (v.a. zielgerichtete Aufmerksamkeit) [35]. Aus den vielen Ergebnissen aus Einzelzelleitungs- und fMRI-Studien lassen sich mehrere mögliche Erklärungsansätze für das Phänomen ableiten. Diese werden methodenübergreifend gemeinsam unten beschrieben.

1.2.4 Befunde mit EEG, MEG und ECoG

Methode

Messmethoden, die neuronale Aktivität direkt und mit einer hohen zeitlichen Auflösung erfassen, können Aufschluss über schnell ablaufende (im Millisekundenbereich) Prozesse geben. Hierfür bieten sich EEG und MEG an, deren gemeinsames Prinzip im Folgenden dargestellt wird (vgl. Abbildung 3). Grundlage sind durch Afferenzen hervorgerufene postsynaptische Potenziale an kortikalen Pyramidenzellen (EEG) bzw. die durch Induktion hervorgerufenen Magnetfelder (MEG). Durch die Vielzahl an aktiven Neuronen, die für das

Signal notwendig sind, ist eine eingeschränkte räumliche Auflösung im Zentimeterbereich, aber eine hohe zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich zu erwarten. Dagegen erfasst das fMRI nur Veränderungen im Sekundenbereich. Die zeitlich synchronen Aktivitäten treten periodisch in Form bestimmter Rhythmen auf. Diese Rhythmen zeigen Zustände wie Wachheit oder kognitive Aktivität an und lassen sich je nach Frequenz einteilen in δ - (0.5 – 4 Hz), θ - (4- 8 Hz), α - (8-12 Hz), β - (12-30 Hz)- und γ - (> 30 Hz) Frequenzbänder [92]. Im ECoG ist außerdem das HFA (80-150 Hz)-Signal messbar [33].

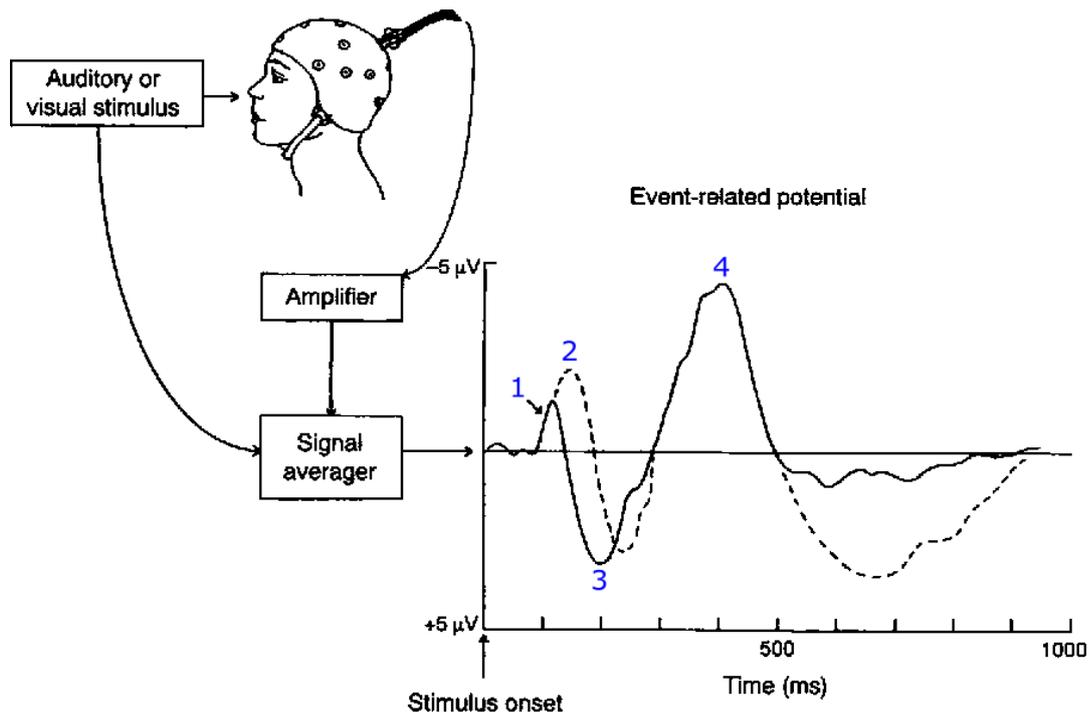


Abbildung 3. Adaptiert und mit freundlicher Genehmigung von Kaan et al. [93]: ERPs. Veranschaulichung der Analyse evozierter Potentiale und exemplarische Darstellung dieser auf einer Zeitachse: Während der Proband einen Reiz wahrnimmt, wird die elektrische Aktivität auf der Schädeloberfläche gemessen, verstärkt und über viele Durchgänge gemittelt, wodurch die ERPs als charakteristische Signalschwankungen sichtbar werden. (1): N100; (2): MMN; (3): P200; (4): N400.

Bei EEG- bzw. ECoG-Signalen, die direkten Bezug zu einem Ereignis haben, kann man einerseits evozierte Potentiale (*Event-related Potentials*, ERPs) betrachten [94], andererseits nicht-phasengebundene Aktivität. Bei Ersteren werden die Veränderungen in den Signalkurven bei wiederholter Präsentation durch reizgekoppelte Mittelung aus dem ansonsten zufällig verteilten Grundsignal (*signal-to-noise*) herausgerechnet. Je nach Modalität unterscheidet man verschiedene Potentiale [28]. Diese haben charakteristische positive und negative Amplituden und werden entsprechend klassifiziert (siehe Abbildung 3). Funktionell

spiegeln sie sensorische Verarbeitungsprozesse im Kortex wider². Nicht-phasengebundene elektrische Aktivität dagegen beschreibt das Antwortverhalten von Kortexarealen, das nicht immer dem gleichen zeitlichen Verlauf folgt, sondern von Trial zu Trial unterschiedliche Latenzen hat. Unter den Begriff fallen ereignisbezogene Oszillationen wie induzierte α -, β - oder γ -Aktivität [99] oder ereigniskorrelierte (De)-Synchronisationen (*event-related desynchronization*, ERD bzw. *event-related synchronization*, ERS): ereignisbezogene, kurz andauernde und lokalisierte Änderungen im EEG in definierten Frequenzbändern [100]. Nicht-phasengebundene ereignisbezogene Veränderungen im hohen Frequenzbereich der HFA (80 - 150 Hz), gemessen via ECoG, stellen ein noch direkteres Korrelat lokaler Aktivität dar und zeigen sich typischerweise als hochfrequente, nicht-phasengebundene Spannungsänderungen [33, 101]. Starke HFA-Antworten aus primär und assoziativ sensorischen Kortizes wurden vor allem bei akustischen [33, 57] und visuellen Stimuli [34, 101] beschrieben. Neuronale Aktivität hat einen weiteren Effekt, der sich technisch zur Aufzeichnung nutzen lässt: Der elektrische Strom führt zur Induktion eines orthogonal liegenden Magnetfeldes, welches mittels MEG gemessen werden kann. Die Felder sind mit magnetischen Flussdichten im Bereich von fT (10^{-15} T) sehr klein, deshalb findet die Messung in einem abgeschirmten Raum mit hochempfindlichen Detektoren statt [23]. Wie das EEG verfügt das MEG über eine hohe zeitliche Auflösung. Das MEG misst dabei nur tangential zur Hirnoberfläche liegende Dipole. In Bezug auf die räumliche Auflösung ist es dem fMRI unterlegen, kann mit diesem aber kombiniert werden [44, 102, 103].

Überblick über Befunde

Im Falle von EEG & MEG wurden modalitätsübergreifend sehr frühe [60, 88, 104, 105] bis relativ späte [106] RS-Effekte berichtet. Im MEG führt die wiederholte Darbietung von Reizen zu einer reduzierten magnetischen Feldstärke bzw. zu Änderungen der spektralen Power [47]. RS findet sich hier schon in frühen Komponenten wie der P50 [88, 107], mit einer Beteiligung sensorischer aber auch präfrontaler Kortexareale [88]. Diese Komponente wird häufig als Zeichen einer Art vorbewussten Wahrnehmung interpretiert (*sensory gating*, [108]). Ähnliche Befunde wurden auch in MEG-Studien in der M50-Komponente gefunden [104], daneben auch

² Die frühe N100-Komponente etwa spiegelt zwischen 80 und 120 ms nach Stimulusonset die erste Verarbeitung eines exogenen Reizes auf kortikaler Ebene wider [95]. Die *Mismatch-Negativity* (MMN) nach ca. 150 bis 200 ms typischerweise bei akustischen Reizen ist eine Reaktion auf Abweichungen von der vorherigen Reizumgebung [96]. Die P300-Komponente ist ebenfalls mit der Wahrnehmung neuer Reize assoziiert. Der typische experimentelle Aufbau besteht darin, dass einer Versuchsperson mehrere Reize mit unterschiedlicher Häufigkeit nacheinander dargeboten werden und sie auf einen bestimmten, seltenen Reiz achten soll (und z.B. eine Taste drücken). Die Steuerung von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis bei dieser Aufgabe wurde als das funktionelle Korrelat der Komponente beschrieben [97]. Die N400-Komponente wird als eine Reaktion auf lexikalische bzw. semantische Abweichungen beschrieben und wurde mit verschiedensten Reizkonfigurationen repliziert [98].

in der N100-Komponente [105, 109]. Bei visuellen Reizen berichten Henson et al. [106] einen frühen RS-Effekt im Bereich von 150 bis 300 ms nach dem Reiz sowie einen zweiten, späten Effekt zwischen 400 und 600 ms. Dabei hingen die RS-Effekte vom Zeitintervall zwischen der Darbietung der Reize ab (steigendes Intervall führte zu geringeren RS-Effekten). Bei MEG-Studien mit visuellen Wort-Reizen wurde auch ein RS-Effekt im Bereich der N400-Komponente beschrieben [45, 48, 51, 102]. N-400 Effekte weisen auch bezüglich der beteiligten Areale große Übereinstimmungen zu fMRI-Ergebnissen auf [110, 111]. Die genannten Befunde zeigen, dass RS in verschiedenen Komponenten gezeigt werden kann und RS-Effekte funktionell je nach Paradigma im Bereich des *sensory gating* mit kurzen Latenzen nach Stimulus-Onset, wie auch in späten Komponenten wie der N400 nachgewiesen werden können.

1.2.5 Modelle und Bedeutung

Überblick

Der vorangegangene Abschnitt stellte übersichtsmäßig die enorme Bandbreite von Effekten dar. Im Folgenden soll einen Schritt weitergegangen werden und die Frage nach der funktionellen Relevanz aufgegriffen werden. Die Interpretation der RS als Ausdruck einfacher Adaptation responsiver Neurone steht neueren, unten beschriebenen Sichtweisen gegenüber. Diese sehen RS als Korrelat eines Zusammenspiels von *top-down* und *bottom-up* Signalen in hierarchisch organisierten Verarbeitungsebenen [71, 112–115]. Verschiedene traditionelle Erklärungsansätze sind in Abbildung 4 bildlich dargestellt.

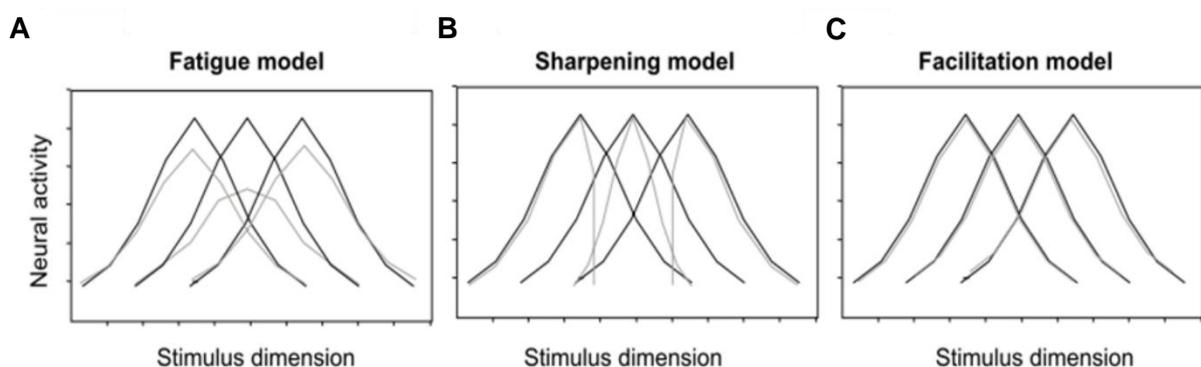


Abbildung 4. Mit freundlicher Genehmigung von Grill-Spector et al. [74]: Vorhersagen der RS-Modelle: (A) *Fatigue Model*, (B) *Sharpening Model* und (C) *Facilitation Model* für eine sequenzielle Darbietung von drei Reizen: die schwarze Kurve steht für die Aktivität bei erster, die graue Kurve für die Aktivität bei wiederholter Darbietung, wobei der zweite (mittige) Reiz immer wiederholt wurde.

Dem *Fatigue Model* zufolge zeigen alle Neurone, die prinzipiell auf den dargebotenen Stimulus reagieren, eine Reduktion der Aktivität, ohne dass sich deren Zeitintervall verändert [116, 117]. Die Neurone adaptieren, was sich auf Zell-Ebene durch verminderte Erregbarkeit etwa aufgrund von Hyperpolarisation erklären lässt. Aufgrund seiner basalen Annahmen spielt dieses Modell sicherlich eine Rolle bei der RS [117]. Dennoch kann es alleine spezifische Effekte wie Erwartungseffekte nicht erklären [118]. Das *Sharpening Model* geht davon aus, dass die Anzahl feuernder Neuronenpopulationen abnimmt: Neurone, die für weniger relevante oder weniger passende Stimuluseigenschaften kodieren, reduzieren ihre Feuerrate stark, während die übrigen Neurone weiterhin reagieren. Die Antwort wird also *geschärft* [71], was mit perzeptuellem Lernen assoziiert wird [119]. Im Rahmen des *Facilitation Model* wird davon ausgegangen, dass durch die wiederholte Präsentation der Peak an neuronaler Aktivität zeitlich näher an seinen Auslöser rückt. Dadurch kommt es im BOLD-Kontrast zu einer verringerten kumulativen Aktivität.

Predictive Coding

Die traditionellen Modelle, wie bei Grill-Spector vorgeschlagen [71], haben gemeinsam, dass sie RS als lokalen Effekt sehen und mittels bottom-up-Prozessen erklären. Aber: Werden bestimmte Formen einer Regelmäßigkeit getrennt von der reinen Wiederholung variiert, so können das die traditionellen Theorien nicht mehr vollumfänglich erklären [120].

Todorovic et al. [47] präsentierten den Probanden wiederholte einzelne und gepaarte Töne in einem Verhältnis, das zwischen den Blöcken wechselte: (Block A) Töne wurden in 75% der Trials wiederholt und zu 25% nicht, oder (Block B) Töne wurden zu 25% wiederholt und zu 75% nicht. In Block A wurde somit im Gegensatz zu Block B die Erwartung einer Wiederholung erzeugt. Im MEG zeigte sich: Wurde eine Wiederholung erwartet (Block A) und die Erwartung erfüllt, war die Antwort auf den wiederholten Ton reduziert im Gegensatz zu Block B, in dem die Wiederholung nicht erwartet wurde. Wurde allerdings eine Wiederholung erwartet und ein zweiter Ton blieb aus, wurden ähnliche Effekte beobachtet: ein stärkeres Feld mit Latenzen zwischen 100 und 150 ms und eine größere Power im γ -Band (siehe hierzu Abbildung 5), was für modulierende Einflüsse durch hierarchisch höhere Verarbeitungsebenen und gegen bloße adaptive Prozesse spricht. Wacongne et al. wählten eine vergleichbare Herangehensweise [121]. Probanden hörten mehrere aufeinanderfolgende Töne, die entweder identisch waren (Bedingung A), bei denen der letzte Ton eine andere Frequenz hatte (Bedingung B) oder ausgelassen wurde (Bedingung C). Die Bedingungen wurden den Blöcken so zugeordnet, dass darin je eine Bedingung häufig und die anderen beiden selten waren. Eine starke MMN als Maß einer Verletzung einer Regelmäßigkeit war immer zu sehen, wenn der letzte Ton

verschieden war (Bedingung B), auch wenn vorhersehbar (Latenz von 84 – 180 ms). Die MMN zeigte somit verlässlich die Verletzung einer lokalen Regelmäßigkeit an. Das Antwortverhalten auf eine globale Verletzung der Regelmäßigkeit („*second-level novelty response*“ [121], S. 20755), also wenn häufig Bedingung A und selten Bedingung B und umgekehrt vorlag, zeigte dagegen einen späteren Signalanstieg (103 – 700 ms). Unerwartete ausgelassene Töne zeigten ein Antwortverhalten nach ca. 250 ms nach dem vierten Ton mit einer ähnlichen Topographie wie die MMN. Außerdem hing der Effekt eines ausgelassenen Tones von der Häufigkeit der Bedingungen ab und war größer, wenn als letzter ein devianter Ton erwartet wurde (68-130 ms), was den Autoren zufolge nicht mit einer ausschließlich auf Adaptation beruhenden Sichtweise erklärt werden kann [121]. In einem weiteren MEG-Experiment zur MMN präsentierten Wacogne et al. Probanden pro Trial zwei Töne unterschiedlicher Frequenz (Ton A mit 800 und Ton B mit 1600 Hz) [122]. Ein Block begann mit einer zehnmaligen Darbietung eines Paares mit beiden unterschiedlichen Tönen und wurde gefolgt von 70% AB, 10% AA, 10% BB und 10% BA Paaren mit einer jeweiligen *Stimulus Onset Asynchrony* (Latenz vom Onset eines Stimulus bis zum Onset eines nächsten Stimulus, SOA) von 10 – 20 s.

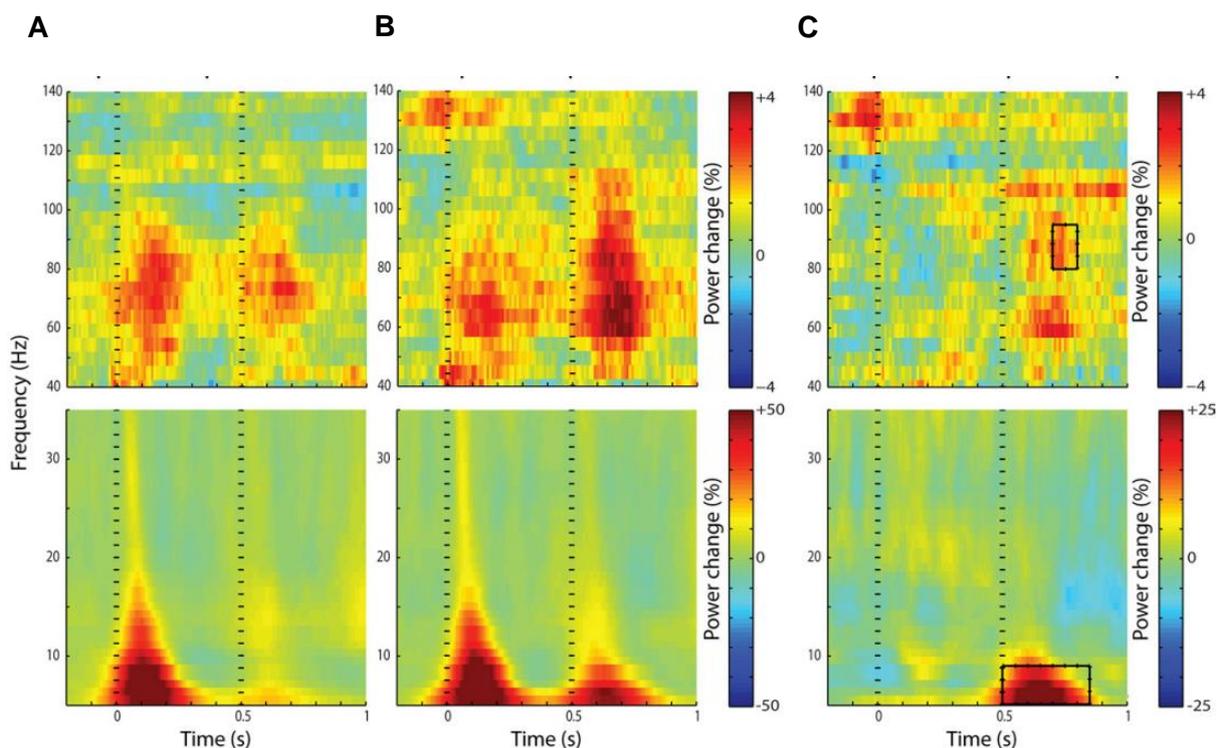


Abbildung 5. Mit freundlicher Genehmigung von Todorovic et al. [47]: Zeit-Frequenz-Repräsentation bei Todorovic et al. [47] der magnetischen Feldstärke bei ausgelassenen Tönen, entweder erwartungsgemäß (A) oder gegen die Erwartung (B), sowie deren Differenz (C). Im γ -Band zeigt sich im Bereich zwischen 60 und 75 Hz 200 – 400 ms nach dem theoretischen Beginn des Tones, der ausgelassen wurde, eine Power-Veränderung (schwarzer Kasten in C).

Unter dem Blickwinkel der Adaptation würde man nun bei einem A nach einem A eine reduzierte Aktivität erwarten, aber die Autoren fanden eine deutliche MMN bei AA-Abfolgen, was mit einer Erwartungsbildung vereinbar ist. An dieser Stelle kann argumentiert werden, es handele sich dabei noch immer um eine neuronale Adaptation, nur an ein Paar von Reizen und nicht einen einzelnen Reiz (i.S. einer höheren Ordnung einer Adaptation), wie von May et al. [123] argumentiert. Wacogne und Kollegen [122] entgegneten, dass sich neuronale bzw. synaptische Adaptationsprozesse dieser Art innerhalb kurzer Zeit abspielen [124] und die lange SOA von mehreren Sekunden gegen reine Adaptationsprozesse spricht.

Auch das Experiment von Todorovic und Lange [60] variierte Wiederholung und Erwartung „orthogonal“, mit dem Fokus auf zeitliche Parameter: Ähnlich zu ihrem früheren Experiment [47] präsentierten sie Tonpaare, die identisch oder unterschiedlich waren. Eine Wiederholung konnte erwartbar sein (zweiter Ton meist gleich und kann somit zuverlässig aus dem ersten vorhergesagt werden) oder nicht (zweiter Ton meist ungleich und kann nicht vorhergesagt werden). Diese Konfiguration ermöglichte, Wiederholungseffekte von Erwartungseffekte zu trennen. Im MEG zeigte sich ein früher Effekt der Wiederholung (Latenzen um 60ms) und ein später Effekt der Erwartung (Latenzen 100-200ms). Diese Dissoziation könnte gemäß der Autoren durch gemeinsame Prozesse auf unterschiedlichen Ebenen der hierarchischen Verarbeitung erklärt werden [60].

Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien berücksichtigen Dürschmid et al. [32] sowohl niederfrequente ERPs als auch HFA in einem oddball-Paradigma, bei dem Sequenzen von Standard-Tönen (550 Hz) durch deviante Tönen (550 Hz) unterbrochen wurden. Dies geschah entweder regelmäßig (*fully predictable deviants*, ein devianter Ton nach 4 Standard-Tönen) oder unregelmäßig (*unpredictable deviants*, ein devianter Ton nach einer variablen Anzahl, jedoch mindestens 3 Standard-Tönen). Dabei zeigte sich: Eine Verletzung der Regelmäßigkeit war sowohl in ERPs (hier in der MMN) als auch in der HFA zu finden (mit einem früheren Signal in der HFA als ERPs). Die Vorhersagbarkeit der Töne beeinflusste dabei den Effekt spezifisch in der HFA, was für eine besondere Rolle dieser in der Generation von Vorhersagen spricht. Zudem sahen die Autoren dieses Muster über dem Frontalkortex, nicht über dem Temporalkortex. Die Autoren vermuten: Verschiedene Kortexareale integrieren eintreffende Stimuli über verschiedene Zeitskalen.

Wie lassen sich nun diese Effekte erklären? Eine neue Perspektive eröffnet das Modell des *Predictive Coding* (PC) [69, 77, 112, 115, 125, 126]. Hier ist die Annahme, dass wahrgenommene Inhalte im Kontext von vorhandenen Erfahrungen verarbeitet werden und sich somit ein top-down Einfluss und ein bottom-up Einfluss gegenüberstehen. Die Differenz

aus beiden ist der Vorhersagefehler (*Prediction Error*, PE) und "if the ascending input matches the descending prediction, the prediction error will be low - as exemplified by repetition suppression. If the predictions are inconsistent with the incoming input, the prediction error will be high [...]" [114] (S. 126). Ein solcher PE zeigt die Verletzung einer Regelmäßigkeit an, wie etwa bei vorhersagbaren Tönen in einem oddball-Paradigma [32]. Es wird beim PC eine wechselseitige Verbindung zwischen verschiedenen Hierarchie-Ebenen in sensorischen Arealen angenommen („cortical microcircuits“, [127] (S. 697) mit rückwärts gerichteten Verbindungen, die die Vorhersage übermitteln und vorwärts gerichteten Verbindungen, die den Vorhersagefehler übermitteln [112]). Was kodiert wird und über die Amplitude entscheidet, ist also nicht die Repräsentation eines Reizes, sondern die Wahrscheinlichkeit seines Auftretens. Diese ist determiniert durch die vorhergehenden Präsentationen [115]. Reduktion in neuronaler Antwort im Sinne der RS wird als die Erfüllung einer Erwartung interpretiert und als *Expectation Suppression* (ES) gedeutet [60, 118, 128]. Erneute hohe Amplituden bei Präsentation eines bisher unbekanntes Reizes dienen funktionell somit einer Art *change detection* [129].

Die vorangegangenen Absätze haben Ideen vorgestellt, was sich hinter RS verbergen könnte. PC-Ansätze verbinden das Phänomen mit der Formation von Gedächtnis. Aus einem breiten Blickwinkel heraus gilt: Gedächtnisinhalte entstehen auf Basis von akkumulierten Erfahrungen und sind dann im zweiten Schritt Entscheidungsgrundlage für Handlungen [130]. Die Art und Weise der Konstruktion von Verbindungen aus den Erfahrungen ist die Grundlage lerntheoretischer Überlegungen [131, 132] bzw. der Bayesschen Lerntheorie [133, 134]. Auch beim Identifizieren eines Reizes gilt, was schon von Helmholtz als unbewusster Schluss bzw. *unconscious inference* beschrieben wurde [135]: ein gewisser Erfahrungsschatz ermöglicht die automatische und ökonomische Formation eines perzeptuellen Eindrucks [134, 136] als Ergebnis der Interaktion von vorhandenem Wissen und aktueller neuer Evidenz.

Die Bayessche Lerntheorie bringt diese Idee mit quantifizierbaren Wahrscheinlichkeiten zusammen. Sie beschreibt die Idee eines idealen Beobachters, der auf Basis akkumulierten Wissens und einem aktuellen Stimulus das Urteil fällt, das *am wahrscheinlichsten* korrekt ist [133]. So wie sich die Entscheidung auf die beiden Quellen *Erfahrung* und *Ereignis* zurückführen lässt, so lassen sich auch verschiedene Wahrscheinlichkeitsverteilungen unterscheiden [137]: Eine *priori*-Wahrscheinlichkeitsverteilung, die jedem möglichen Perzept eine Wahrscheinlichkeit *vor* dem Eintreffen des aktuellen Stimulus zuweist, sowie eine *posteriore* Wahrscheinlichkeit, die das Eintreffen des aktuellen Stimulus integriert hat und sich aus dem Produkt der *priori*-Wahrscheinlichkeit und der isolierten Wahrscheinlichkeit des Stimulus errechnet [137]. Diese sind nicht zwangsläufig identisch mit der globalen

Wahrscheinlichkeit über alle Ereignisse. Die Wahrscheinlichkeit ist einer Dynamik unterworfen, erhält durch eintreffende Evidenz durch neue Ereignisse Wahrscheinlichkeits-Updates, die einzelne Wahrscheinlichkeiten für potentielle Ereignisse kontinuierlich formen und kritisch für die Vorhersage sind.

Womöglich ist RS also ein Ausdruck eines *generativen Modells* [134] von Wahrscheinlichkeiten für wahrscheinlich eintreffende zukünftige Ereignisse [112, 115, 125]. Die getroffenen Vorhersagen stützen sich auf vorherige Erfahrungen, die mit neu eintreffenden Informations-Entitäten wechselwirken [131]. Über die Zeit hinweg kommt es zu einer statistischen Integration der beiden Informationsquellen [138]. Je nach Verlässlichkeit der beiden Quellen wird deren Relevanz für Vorhersagen modifiziert [69, 132]. Der PC-Ansatz verbindet diese Theorie des Lernens somit mit einer Erklärung für elektrophysiologische Antwortmuster kortikaler sensorischer Areale [73], deren RS nicht durch bloße Adaptation erklärt werden kann.

1.3 Aktuelle Hypothesen

Abgeleitet aus den bisherigen Überlegungen werden die Hypothesen für die vorliegende Arbeit aufgestellt:

I. SR und RS sind dissozierbare Prozesse und lassen sich räumlich und zeitlich unterscheiden.

In Bezug auf das Verhältnis zwischen RS und SR sollen beide Prozesse zunächst getrennt untersucht werden. Für die Analyse heißt das: Die Suche erfolgt nach Arealen, die RS zeigen unabhängig und nicht ausschließlich an den Orten, die eine initiale überschwellige SR zeigen.

II. Der RS-Zeitverlauf ähnelt einem theoretischen Modell von Wahrscheinlichkeiten. Es wird vermutet, dass es sich bei RS nicht nur um eine Adaptation handelt, sondern um das Korrelat einer Gedächtnisformation basierend auf vergangenen Ereignissen [32, 47, 60, 112–114, 121, 122]. Außerdem wird angenommen, dass sich eine theoretische Bayessche posteriore Wahrscheinlichkeit (PP) für einen Reiz im Verlauf der RS über wiederholte Reize zeigt. Dies wird durch die Modellierung der Wahrscheinlichkeitsverläufe für reguläre und irreguläre Tonfolgen und den Vergleich der Modellgüte der RS geprüft. Innerhalb von regelmäßigen repetitiven Sequenzen, in denen RS als ES auftritt, wird eine lineare RS vermutet und in irregulären Sequenzen eine exponentielle RS.

Dabei werden ECoG-Messungen verwendet. Als Frequenzbereich wurde die HFA gewählt, da sie sich als geeignetes Instrument zur hochauflösenden Messung lokaler kortikaler Aktivität erwiesen hat [32, 139, 140]. Zudem hat sich das oddball-Paradigma als effizientes und ökonomisches Instrument erwiesen, Regelmäßigkeiten und damit die Vorhersagbarkeit eines Ereignisses systematisch zu variieren [32, 112, 120, 141–143].

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Am Experiment nahmen 10 Personen teil (7 weiblich und 3 männlich). Das durchschnittliche Alter betrug 32 Jahre ($SD = 9.74$). Es handelte sich um Epilepsie-Patienten in der prächirurgischen Diagnostik mit Implantation von subduralen ECoG-Elektroden. Alle Teilnehmer äußerten schriftlich ihr Einverständnis zur Untersuchung. Die elektrophysiologischen Aufnahmen zur experimentellen Weiterverarbeitung fanden zeitgleich mit den klinisch-diagnostischen Messungen statt. Die Messungen fanden bei jeweils 5 Patienten an der University of California in San Francisco (UCSF) und am Krankenhaus Mara (Epilepsie-Zentrum Bethel, Universitätsklinik für Epileptologie) in Bielefeld statt. Untersuchungen an beiden Standorten wurden von den jeweiligen Ethik-Kommissionen im Vorfeld genehmigt³. Ein Teil der gemessenen Daten, und zwar die der Patienten an der UCSF, wurde ebenfalls bei Dürschmid et al. [32] verwendet.

2.2 Stimuli

Den Teilnehmern wurden akustische Stimuli in Form von Tönen dargeboten. Dies erfolgte durch am Fußende des Bettes des Teilnehmers befestigte Lautsprecher. Die Lautstärke war für die Teilnehmer angenehm und ermöglichte eine Unterscheidung der verschiedenen Töne. Generiert wurden die Töne mittels Cool Edit 2000 Software (Syntrilium). Ein einzelner Ton hatte eine Dauer von 180 ms (mit einer Anflutphase von 10 ms). Die Töne hatten eine Grundfrequenz von 500 Hz (häufig präsentierte Standard-Töne) oder 550 Hz (selten präsentierte deviante Töne).

2.3 Ablauf

Das Experiment bestand aus einer Session, in der den Teilnehmern die Töne präsentiert wurden. Die Teilnehmer wurden instruiert, die gehörten Töne zu ignorieren und visuelle Reize zu beobachten, die ihnen mittels eines LCD-Bildschirms, der über dem Bett befestigt war, dargeboten wurden. Es handelte sich hierbei um langsam (nicht zeitgleich mit den Tönen) wechselnde Bilder. Die Töne wurden nacheinander präsentiert mit einer SOA von 600 ms zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tönen. Tonfolgen bestanden aus häufigen Tönen

³ *University of California at Berkeley Committee for Protection of Human Subjects bzw. Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg*

(Standard-Töne, 80% aller Töne, somit gesamte Auftretenswahrscheinlichkeit $p = 0.8$, $f_0 = 500$ Hz) und seltenen Tönen (deviante Töne, 20% aller Töne, somit gesamte Auftretenswahrscheinlichkeit $p = 0.2$, $f_0 = 550$ Hz), präsentiert in Blöcken von je 400 Tönen. Innerhalb eines Blockes wurden somit jeweils 320 Standard-Töne und 80 deviante Töne präsentiert. Blockweise wurde variiert, ob die Töne in einer festen Reihenfolge (regulär) oder pseudorandomisiert (irregulär) präsentiert wurden (oddball-Paradigma). In regulären Folgen folgte ein devianter Ton stets einer konstanten Anzahl (4) von Standard-Tönen. In irregulären Folgen war die Reihenfolge pseudorandomisiert, wobei mindestens drei Standard-Töne vor einem devianten Ton dargeboten wurden. In der regulären Bedingung waren deviante Töne somit komplett vorhersehbar und in der irregulären Bedingung unvorhersehbar. Die Reihenfolge der Tondarbietungen in beiden Bedingungen ist in Abbildung 6 veranschaulicht.

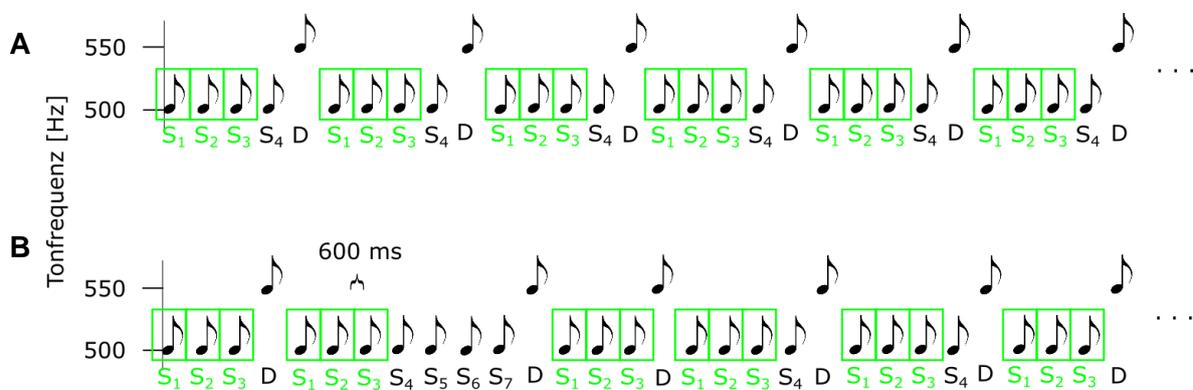


Abbildung 6. Präsentierte Stimuli in der regulären (A) und der irregulären (B) Bedingung. (A) Ein devianter Ton (mit *D* gekennzeichnet, Noten in der oberen Reihe, Tonfrequenz von 550 Hz) folgte in der regulären Bedingung stets auf 4 Standard-Töne (mit *S*₁ bis *S*₄ gekennzeichnet, Noten in der unteren Reihe, Tonfrequenz von 500 Hz). (B) In der irregulären Bedingung folgte ein devianter Ton nach 3 oder mehr Standard-Tönen. In beiden Bedingungen erfolgte die Präsentation von stets 3 Standard-Tönen (grüne Kästchen).

2.4 Messung & Datenvorverarbeitung

2.4.1 Messung

Bei den Messungen an der UCSF wurden Platin-Iridium-Elektroden verwendet, die je in einem 8 x 8 Grid mit einem Abstand von je 10 mm angebracht waren (Ad-Tech Medical Instrument Corporation, Racine, Wisconsin, USA). Bei den Messungen im Mara Krankenhaus wurden Elektroden-Strips (einzeln oder parallel) verwendet (Nihon Kohden System, Tokyo, Japan). Die Elektroden hatten einen Durchmesser von jeweils 2.3 mm. Die Positionierung der Elektroden erfolgte ausschließlich unter klinisch-diagnostischen Gesichtspunkten. Die Daten wurden fortlaufend während des Experiments gemessen. Bei den Teilnehmern an der UCSF

erfolgte die Messung mit einer Abtastrate von 2003 Hz, bei den Teilnehmern am Mara Krankenhaus bei vier Teilnehmern mit 2000 Hz und bei einem Teilnehmer mit 1000 Hz.

2.4.2 Vorverarbeitung

Für die gesamte Datenverarbeitung wurde Matlab 2013b (Mathworks, Natick, USA) verwendet, für Filterungen ein Zero-phase-shift IIR Filter. In einem ersten Schritt wurden Kanäle mit übermäßigem Rauschen bzw. Signalartefakten durch einzelne optische Überprüfung, zudem rechnerisch bei Überschreiten der fünffachen Standardabweichungen, aussortiert. Im Folgenden wurde der Zeitverlauf jeder Elektrode neu berechnet durch Subtraktion des gemeinsamen Durchschnittes (*Common Average Reference*, CAR über n Kanäle c jedes Zeitverlaufes x_c über die Zeit t)

$$x_{CAR}(t) = \frac{1}{n} \sum_{c=1}^n x_c(t). \quad (1)$$

Die Zeitverläufe der Aktivitäten wurden als Maß neuronaler Antworten auf die Präsentation wiederholter akustischer Reize interpretiert. Die Abfolge der Ereignisse (Darbietungen der Töne) wurde in Trials geordnet. Ein Trial wurde dabei als Zeitintervall von einer Sekunde vor bis 2 Sekunden nach Onset eines Tones definiert. Für jeden Trial wurden die Zeitverläufe der Elektroden im hochfrequenten Bereich (HFA, 80 – 150 Hz) frequenzgefiltert⁴. Bei der HFA wurden dann die analytischen Amplituden $A_f(t)$ durch Hilbert-Transformation der Zeitverläufe bestimmt. Anschließend wurden die ermittelten Zeitverläufe geglättet, sodass sich der Amplitudenwert eines bestimmten Zeitpunktes $A_f(t)$ aus dem Durchschnitt der Amplitudenwerte $t \pm 10ms$ berechnete. Anschließend wurde eine Baseline-Korrektur durchgeführt, bei der von jedem Zeitpunkt die gemittelte Aktivität der 100 ms vor dem Stimulus Onset in jedem Trial und in jeder Elektrode subtrahiert wurde.

2.5 Datenverarbeitung

Nach der beschriebenen Vorverarbeitung der Daten wurden folgende Schritte durchgeführt: Als Erstes wurde geprüft, welche Kanäle im Sinne einer signifikanten Modulation eine *Stimulus Response* zeigten (2.5.1). Anschließend wurde getestet, inwieweit, wo und wann sich Veränderungen der gemessenen neuronalen Aktivität als *Repetition Suppression* abbilden lassen (2.5.2). Schließlich wurde der *Zusammenhang zwischen SR und RS* untersucht (2.5.3). Dann wurde ein statistisches *Bayessches Wahrscheinlichkeitsmodell* geprüft, in dem zunächst die oddball-Sequenzen theoretisch simuliert wurden (2.5.4) und schließlich getestet wurde,

⁴ Alle Filter-Prozesse wurden mit zero-shift infinite impulse response (IIR) Filter [Butterworth filter of order 4: `filtfilt()` Funktion in Matlab] durchgeführt.

inwieweit die empirisch gefundenen RS-Zeitverläufe und die theoretische Modellierung kompatibel sind (*Modellgüte der RS*) (2.5.5).

2.5.1 Stimulus Response

SR wurde definiert als eine signifikante Veränderung der HFA nach dem Stimulus Onset. Hierfür wurden zunächst die neuronalen Antworten über alle Standard-Trials gemittelt. Da berücksichtigt werden musste, dass manche Antworten auf den Stimulus schnell, andere verzögert ablaufen können, wurde $\overline{A_{HFA}}$ als Durchschnitt über 5 verschiedene Zeitintervalle von je 100 ms nach dem Stimulus Onset berechnet (d.h. nach 0, 50, 100, 150 und 200 ms). Dann wurde die durchschnittliche Baseline-Aktivität $\overline{B_{HFA}}$ über 100 ms vor dem Stimulus Onset berechnet und von der Aktivitätsveränderung $\overline{A_{HFA}}$ für jedes der 5 Intervalle subtrahiert. Die Differenz zwischen $\overline{B_{HFA}}$ und $\overline{A_{HFA}}$ wurde gegen eine Verteilung aus 1000-fach zufällig verschobenen Surrogat-Zeitverläufen getestet. Bei jeder Verschiebung wurde der Zeitverlauf jedes Kanals und jedes Trials (als Ganzes) zwischen -0.2 und 0.6 s verschoben, neue Durchschnittswerte für die Baseline $\overline{B_{HFA_{surr}}}$ und Aktivität $\overline{A_{HFA_{surr}}}$ ermittelt und eine Surrogatverteilung aus der Differenz zwischen Baseline und Aktivität erstellt. Aus dem Vergleich der empirischen Differenz gegen die Surrogatverteilung ergibt sich jeweils ein p -Wert für jeden Kanal und jedes Intervall. Für eine Fehlerkorrektur bei multiplem Testen wurden die p -Werte mittels *False Discovery Rate* (FDR) [144] korrigiert. Kanäle mit $q < .05$ (korrigierter p -Wert) in einem der Intervalle wurden als Kanäle mit SR (SR+ Kanäle) interpretiert.

2.5.2 Repetition Suppression

Die Definition der RS als abgeschwächte neuronale Aktivität durch wiederholte Präsentation von Stimuli beinhaltet zwei Aspekte, und zwar I. eine signifikante Veränderung der Amplitude, die II. negativ ist. Wieder wurden Trials anhand der Anzahl vorangehender Standard-Töne in vier Gruppen (Standard-Position $S_1 - S_4$) eingeteilt⁵. Diese Einteilung und die Bedingung (zweistufig: regulär versus irregulär) dienten als Faktoren für eine zweifaktorielle ANOVA über jeden Kanal und Zeitpunkt mit dem Ergebnis eines F -Wert-Zeitverlaufs des Haupteffektes *Standard-Position* für jeden Kanal in beiden Bedingungen. Während dieser Test den ersten Teil der Definition der RS abbildet (Veränderung der Amplitude), wurde der zweite Teil (Abnahme mit wiederholter Darbietung) mittels einer bivariaten Korrelationsberechnung zwischen der Amplitude und der Standard-Position über jeden Kanal und Zeitpunkt getestet.

⁵ Nur in der irregulären Bedingung existierten durch die pseudorandomisierte Abfolge zwar Tonfolgen mit Standard-Trials, denen über vier Standard-Töne vorausgingen (z.B. S_5 , siehe Abbildung 6). Daher war in dieser Gruppe kein Vergleich möglich und jene Trials wurden nicht berücksichtigt.

Das Ergebnis war ein Zeitverlauf von Korrelationskoeffizienten r für jeden Kanal. Analog zum Vorgehen oben wurden die F - und r -Werte jeweils gegen eine Surrogatverteilung unter Annahme der jeweiligen Nullhypothese (kein Unterschied bzw. keine Korrelation) verglichen. Diese Verteilung wurde durch o.g. Berechnungen bei 1000-facher zufälliger Zuordnung der Faktorstufen des Faktors *Standard-Position* zu Trials über alle Kanäle modelliert, woraus 1000 Surrogat- F - und r -Zeitverläufe resultierten. Die p -Werte der empirischen F - und r -Zeitverläufe wurden mittels FDR korrigiert und bei einem $q < .05$ als signifikant interpretiert. Zeitintervalle und Kanäle mit signifikanten F -Werten bei gleichzeitig signifikant negativen Korrelationskoeffizienten wurden als RS-Intervall bzw. RS+ Kanäle interpretiert. Demgegenüber wurden Zeitintervalle mit signifikanten F -Werten bei gleichzeitig signifikant positiven Koeffizienten als RE interpretiert (RE+ Kanäle bzw. RE-Zeitintervalle).

2.5.3 Zusammenhang zwischen SR und RS

Mit verschiedenen Gruppen von Kanälen ergab sich nun auch die Möglichkeit von Überschneidungen, Tabelle 1 zeigt deshalb zur besseren Übersicht die verwendete Kodierung bzw. Nomenklatur.

Tabelle 1. Nomenklatur bzw. Kodierung der Gruppen von Kanälen, abhängig von ihrer SR und RS.

SR+	Kanäle, die eine SR zeigen
RS+	Kanäle, die eine RS zeigen
SR+RS-	Kanäle, die eine SR zeigen und keine RS zeigen
SR-RS+	Kanäle, die eine RS zeigen und keine SR zeigen
SR-RS-	Kanäle, die weder eine SR noch eine RS zeigen
SR+RS+	Kanäle, die sowohl eine SR als auch eine RS zeigen
RE+	Kanäle, die eine RE zeigen

Zunächst ermöglichten bereits die getrennten Berechnungen für SR (2.5.1) und RS (2.5.2) den Vergleich der räumlichen Anordnung. Für den zeitlichen Aspekt wurden jeweils die maximalen F -Werte (im Sinne maximaler RS) mit maximalen Amplitudenwerten (im Sinne maximaler SR) verglichen. Diese Berechnungen wurden durchgeführt sowohl in allen SR+RS+Kanälen als auch in allen SR+RS-Kanälen vs. SR-RS+ Kanälen.

2.5.4 Bayessches Wahrscheinlichkeitsmodell

Annahmen einer posterioren Wahrscheinlichkeit (PP) wurden zunächst theoretisch simuliert und getestet. Dabei wurden Tonfolgen in der regulären Bedingung mit Tonfolgen in der irregulären Bedingung unter der Fragestellung einer anderen PP verglichen. Über das gesamte Experiment, auf globaler Ebene, wurden zu 80% Standard-Töne und in 20% deviante Töne präsentiert. Auf lokaler Ebene aber, d.h. von Trial zu Trial, konnte die aktuelle Verteilung

der bereits erfolgten Ereignisse vom globalen Verhältnis abweichen. Für jeden Trial wurde daher die PP der zwei möglichen Stimulus-Ereignisse j (Standard-Ton oder devianter Ton) anhand der Anzahl der jeweiligen Ereignisse von j bis zum Trial i n_j^i und der Anzahl der Ereignisse k berechnet als

$$p(x_i) = \frac{n_j^i}{\sum_k n_k^i}$$

Wie auch im Experiment, startete in der Simulation jede Tonfolge mit Standard-Tönen. Abbildung 7 kann genutzt werden, um die beiden Bedingungen anhand der lokalen Wahrscheinlichkeiten gegenüberzustellen. In den beiden beispielhaften Verläufen sind die ersten vier Töne Standard-Töne, sodass bis hierher gemäß o.g. Formel die lokalen Wahrscheinlichkeiten mit $p_{standard} = 1$ und $p_{deviant} = 0$ identisch sind. Der fünfte Ton ist in der regulären Bedingung ein devianter Ton, sodass eine PP $p_{standard} = .8$ und $p_{deviant} = .2$ resultiert, während sich in der irregulären Bedingung durch einen weiteren Standard-Ton nichts geändert hat ($p_{standard} = 1$ und $p_{deviant} = 0$). Zum einen ist das aktuelle Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten also nicht konstant und nicht identisch zwischen den beiden Bedingungen, zum anderen konvergiert es zum globalen Verhältnis 80:20. Abbildung 7 zeigt die Entwicklung der PP über den gesamten Ablauf des Experiments. Zum Vergleich der lokalen und globalen Trends zwischen beiden Bedingungen wurden 1000 Abfolgen der irregulären Bedingung simuliert. Um jederzeit das Ereignis Standard-Ton als das wahrscheinlichere darzustellen, begannen alle Abfolgen mit einem Standard-Ton und enthielten mindestens 3 Standard-Töne (pseudorandomisiert) vor einem devianten Ton. Um die gleiche globale Wahrscheinlichkeit von 80% für den Standard-Ton zu gewährleisten, endeten die Folgen mit einem devianten Ton. Für den Vergleich der lokalen PP wurden die Standard-Trials zunächst anhand der Anzahl vorhergehender Standards in vier Gruppen (S_1 – S_4) eingeteilt und die PP für jede dieser Gruppen gemittelt. In Abbildung 7 werden deviante Töne durch vertikale graue Linien dargestellt, die Gruppen von Punkten zwischen zwei Linien sind somit Tonfolgen aus Standard-Tönen. Wie vor allem im vorderen Bereich erkennbar, steigt in beiden Bedingungen die lokale PP innerhalb einer solchen Gruppe jeweils an. Der durchschnittliche Anstieg der lokalen PP in der regulären Bedingung und in den 1000 Simulationen der irregulären Bedingung wurde berechnet. Man kann an dieser Stelle schon deskriptiv in der regulären Bedingung einen eher linearen und in der irregulären Bedingung einen eher exponentiellen Anstieg beobachten.

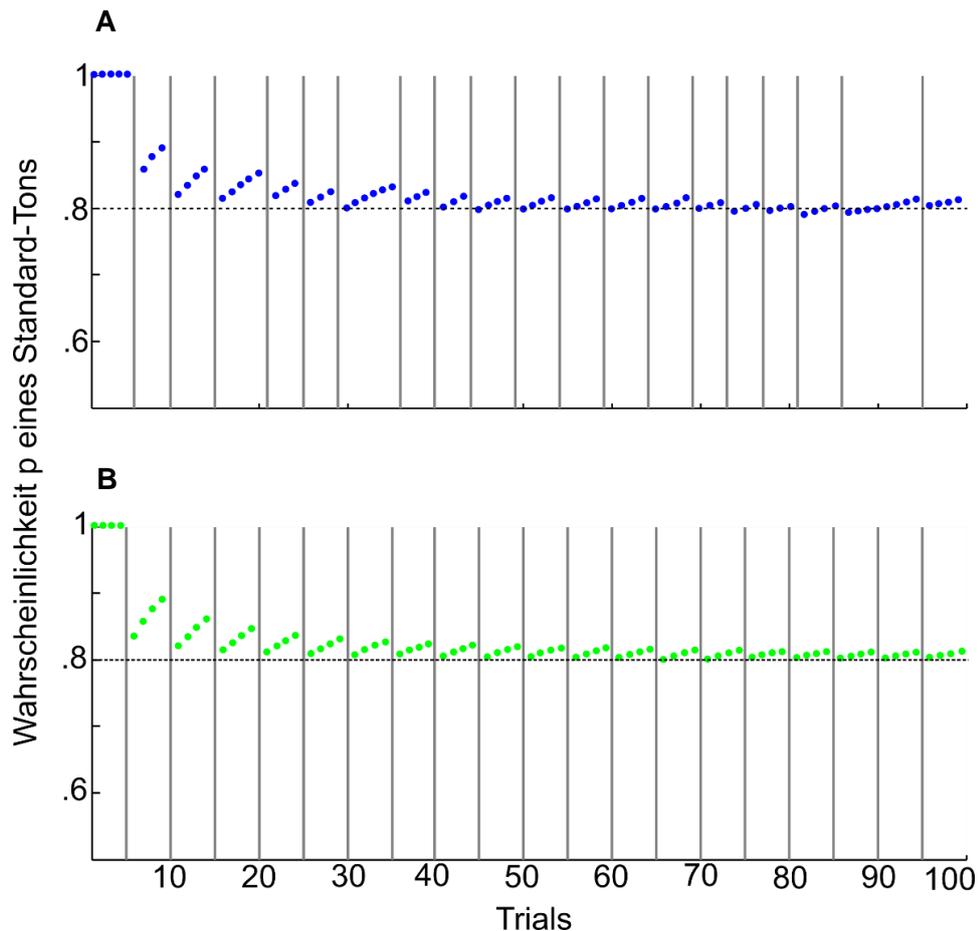


Abbildung 7. PP-Verlauf. (A) Lokale Wahrscheinlichkeiten eines Standard-Tons in der irregulären (oben, blaue Punkte) und (B) in der regulären (unten, grüne Punkte) Bedingung über 100 Trials. Die grauen vertikalen Linien symbolisieren das Auftreten eines devianten Tons. Jeder deviante Ton senkt die folgende Wahrscheinlichkeit eines Standard-Tons. So führt eine graue Linie stets zu einer Absenkung des folgenden Punktes. Die schwarze gestrichelte Linie steht für die globale Wahrscheinlichkeit eines Standard-Tones, der sich die lokalen Wahrscheinlichkeiten asymptotisch annähern.

Im nächsten Schritt wurden die Verläufe verglichen. Wenn ein Verlauf eher linear und ein anderer Verlauf eher exponentiell ist, ist eine unterschiedliche Anpassungsgüte beider Verläufe an ein lineares Kurvenmodell zu erwarten (*Goodness of Fit*, GoF). Dafür wurde zunächst eine lineare Regression mit beiden durchschnittlichen PP-Anstiegen modelliert und die GoF ermittelt. Hieraus ergaben sich als Residuen ein Wert in der regulären und 1000 Werte in der irregulären Bedingung. Ein eher linearer Verlauf sollte kleinere Residuen des linearen Regressionsmodells zeigen im Vergleich zu einem exponentiellen Verlauf. Analog zum Vorgehen beim Vergleich des globalen Trends wurde der einzelne Wert der regulären Bedingung innerhalb der Verteilung der 1000 Werte der irregulären Bedingung betrachtet und die Wahrscheinlichkeit p ermittelt, mit der er aus dieser Verteilung stammt. Anschließend wurde jeder Anstieg der lokalen PP aller simulierten Abfolgen in der irregulären Bedingung mit

dem der regulären Bedingung korreliert und die Korrelationskoeffizienten mit jenen des globalen Trends verglichen. Um die verschiedenen lokalen Wahrscheinlichkeiten zu Beginn einer Tonfolge zu berücksichtigen, wurde eine z-Standardisierung in jeder Abfolge durchgeführt, der Anstieg vom durchschnittlichen Wert der Wahrscheinlichkeit subtrahiert und die Anstiege mit dem ersten Standard-Ton jeder Tonabfolge standardisiert.

2.5.5 Modellgüte der RS

Aus der Hypothese, dass unterschiedlich vorhersagbare Tonfolgen in unterschiedlichen Wahrscheinlichkeitsverläufen repräsentiert sind, wird abgeleitet: Der RS-Zeitverlauf der regulären Bedingung sollte im linearen Regressionsmodell eine höhere GoF als der der irregulären Bedingung haben. Geringere Residuen der regulären Bedingung an einen linearen Verlauf könnten dann als Äquivalent einer validen Erwartung gesehen werden. In allen RS-Kanälen wurde an die Zeitverläufe der Korrelationskoeffizienten der RS ein lineares Regressionsmodell angelegt und die Residuen R für beide Bedingungen zu allen Zeitpunkten signifikanter RS berechnet. In Kanälen, die in beiden Bedingungen RS zeigten, resultierten somit zwei R -Zeitverläufe und in Kanälen, die lediglich in einer Bedingung RS zeigten, ein R -Zeitverlauf. Zum Vergleich der GoF wurden die Residuen der regulären Bedingung $R_{regulär}$ von denen der irregulären Bedingung $R_{irregulär}$ subtrahiert. Der resultierende ΔR -Zeitverlauf wurde mit einer simulierten Surrogatverteilung aus 1000-facher randomisierter Zuordnung der beiden Bedingungen zu den Kanälen und Surrogat- ΔR -Zeitverlauf verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Stimulus Response

Innerhalb der 412 untersuchten Kanäle (95 Kanäle über frontalen, 202 Kanäle über temporalen und 115 Kanäle über parietalen Arealen; weiße Punkte in Abbildung 8A) wurden 91 Kanäle als SR+ identifiziert. 84 Kanäle davon waren SR+RS- (grüne Kreise in Abbildung 8A), über verschiedenen Kortextarealen (frontal: 11, temporal 53, parietal: 20, siehe Tabelle 2). Die überschwellige Antwort konnte zwischen 17 und 393 ms nach Stimulus Onset beobachtet werden (SR_{max} nach 113 ms, $p < .001$, siehe Abbildung 8B).

3.2 Repetition Suppression

Insgesamt wurden 31 RS+ Kanäle gefunden, die breit gestreut über allen 3 Kortextarealen lagen. Es zeigten sich 24 SR-RS+ Kanäle (frontal: 5, temporal: 8, parietal: 11), siehe Abbildung 8C und Tabelle 2. 8 Kanäle zeigten in der regulären Bedingung eine RS, 18 Kanäle zeigten in der irregulären Bedingung eine RS und 2 Kanäle in beiden Bedingungen. Das Zeitintervall der RS reichte von 48 ms bis 436 ms nach Stimulus Onset und hatte sein Maximum bei 265 ms ($p < .001$), siehe Abbildung 8D.

Repetition Enhancement

Wie oben beschrieben, wurden Kanäle (bzw. Zeitintervalle) mit einer Überschneidung aus signifikanten F -Werten und signifikant positiven Korrelationskoeffizienten als RE-Kanäle (bzw. RE-Zeitintervalle) interpretiert. Zu sehen war eine über alle Areale verteilte Anzahl von 19 RE-Kanälen, die RE in einem Intervall von 305 bis 487 ms nach Stimulus Onset und einer maximalen RE (maximaler F -Wert) am Zeitpunkt 365 ms nach Stimulus Onset zeigte ($p < .001$), (Abbildung 8E). Die 19 RE-Kanäle lagen v.a. temporal (15, frontal: 3, parietal: 1). RE zeigte ein späteres Maximum der F -Werte als RS ($t_{41} = 4.3; p < 0.01$, Abbildung 8F).

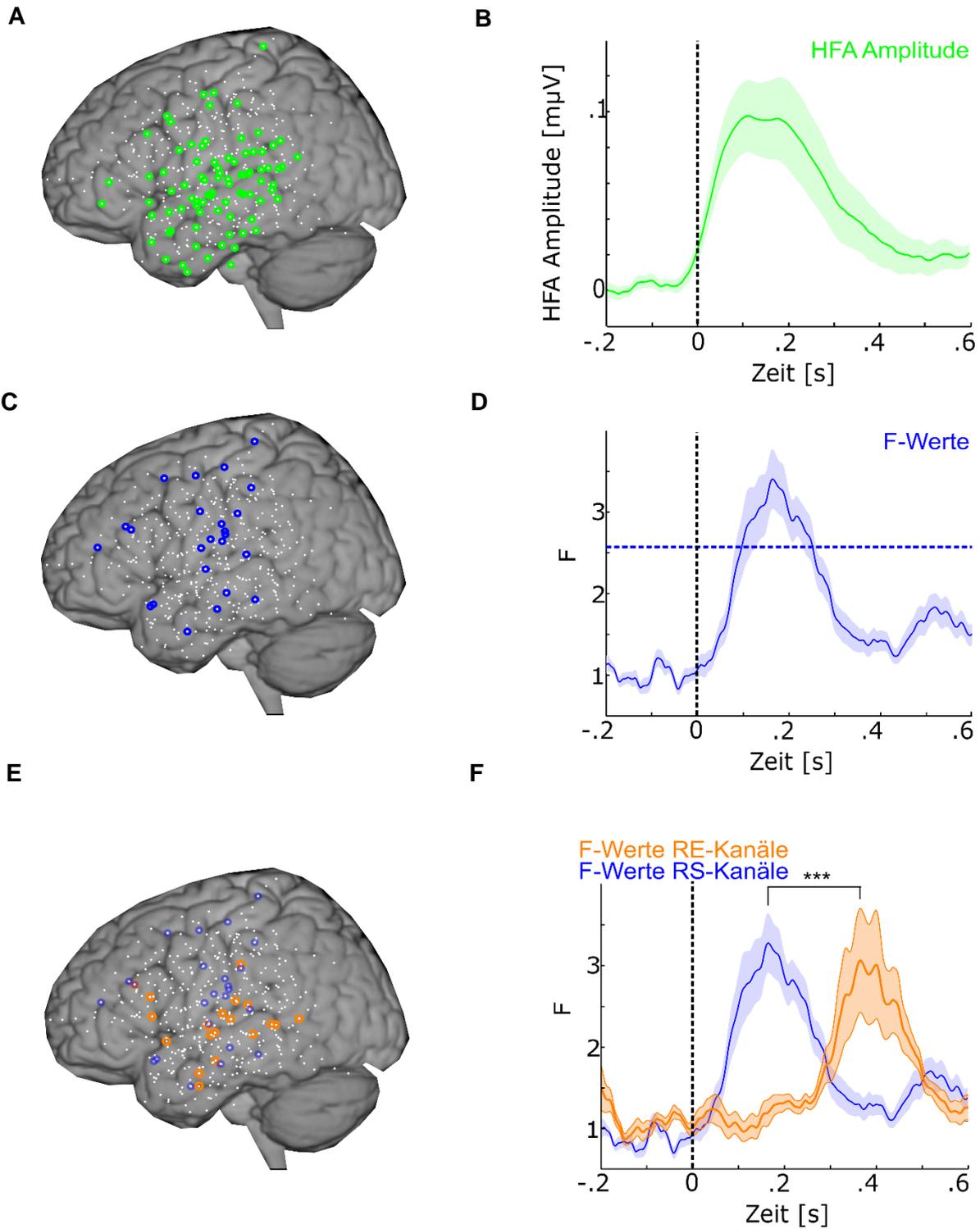


Abbildung 8. SR, RS und RE. (A & B) SR in HFA-Amplituden, (A) HFA SR+RS- Kanäle (N = 84, grüne Kreise) vor dem Hintergrund aller Kanäle (N = 412, weiße Punkte), (B) Zeitverlauf der HFA-Amplituden (grüne Kurve). (C & D) RS in HFA, (C) SR-RS+ Kanäle (N = 24, blaue Kreise) vor dem Hintergrund aller Kanäle (weiße Punkte), (D) Zeitverlauf der F-Werte (blaue Kurve). (E & F) RE in HFA, (E) RE+ Kanäle (N = 19, orange Kreise) vor dem Hintergrund aller Kanäle (weiße Punkte) und der SR-RS+ Kanäle (schwächer angefärbte blaue Punkte). (F) Zeitverlauf der RE-F-Werte (orange Kurve) und zum Vergleich der RS-F-Werte (blaue Kurve). Es zeigte sich ein früheres Maximum der F-Werte in RS im Vergleich zu RE (***) $p < .001$). Die schwächer angefärbten Flächen stehen jeweils für die Standardfehler der Mittelwerte über die Kanäle, die gestrichelte schwarze vertikale Linie für den Stimulus Onset.

Tabelle 2. Übersicht über die Kanäle. Verteilung der berücksichtigten Kanäle der 10 Teilnehmer, SR+RS- Kanäle, SR-RS+ Kanäle und RE+ Kanäle mit Aufschlüsselung der jeweiligen Lokalisation (t: temporal, f: frontal, p: parietal).

Teilnehmer	berücksichtigte Kanäle	SR+RS-Kanäle (t/f/p)	SR-RS+Kanäle (t/f/p)	RE+Kanäle (t/f/p)
I	60	22 (13/5/4)	3 (1/2/0)	4 (2/2/0)
II	59	17 (8/1/8)	3 (0/0/3)	2 (1/0/1)
III	52	11 (8/1/2)	5 (2/0/3)	2 (2/0/0)
IV	56	2 (0/1/1)	4 (2/0/2)	2 (2/0/0)
V	60	13 (7/3/3)	2 (1/1/0)	1 (0/1/0)
VI	15	3 (2/0/1)	1 (0/0/1)	3 (3/0/0)
VII	26	5 (4/0/1)	3 (1/0/2)	1 (1/0/0)
VIII	16	0 (0/0/0)	1 (1/0/0)	0 (0/0/0)
IX	53	2 (2/0/0)	2 (0/2/0)	0 (0/0/0)
X	15	9 (9/0/0)	0 (0/0/0)	4 (4/0/0)
Σ	412	84 (53/11/20)	24 (8/5/11)	19 (15/3/1)

3.3 Zusammenhang zwischen SR und RS

Wie oben berichtet, wurden 84 SR+RS-Kanäle und 24 SR-RS+Kanäle identifiziert. Es folgten der räumliche und der zeitliche Vergleich. Beim räumlichen Vergleich zwischen SR und RS zeigte sich eine Überschneidung von lediglich 7 SR+RS+ Kanälen (pinke Punkte in Abbildung 9A); nur 7 Kanäle zeigten somit beide Phänomene. 115 Kanäle zeigten dagegen nur eines der beiden Phänomene. Es wurde kein Unterschied zwischen der Verteilung von SR und RS auf die verschiedenen Kortexareale gefunden (via χ^2 , alle $ps > .1$).

Bezüglich des zeitlichen Vergleiches zeigte sich eine spätere RS (ausgedrückt durch die Maxima der F-Werte) im Vergleich zur SR (ausgedrückt durch die Maxima der HFA-Amplituden), und zwar sowohl (I.) in der gemeinsamen Gruppe der SR+RS+ Kanäle ($\overline{SR_{max}}$ nach 158 ms, $\overline{RS_{max}}$ nach 230 ms), $t_6 = 2.55, p = .04$ (Abbildung 9B) als auch (II.) im Vergleich zwischen SR+RS- und SR-RS+ Kanälen ($\overline{SR_{max}}$ nach 167 ms, $\overline{RS_{max}}$ nach 253 ms, $t_{106} = 3.62, p < .001$ (Abbildung 9C). Diese Ergebnisse deuten (I.) auf separierbare Prozesse von SR und RS hin und zeigen (II.), dass RS ein Phänomen der absteigenden Flanke der SR ist und sich nicht auf die maximale Antwort auswirkt.

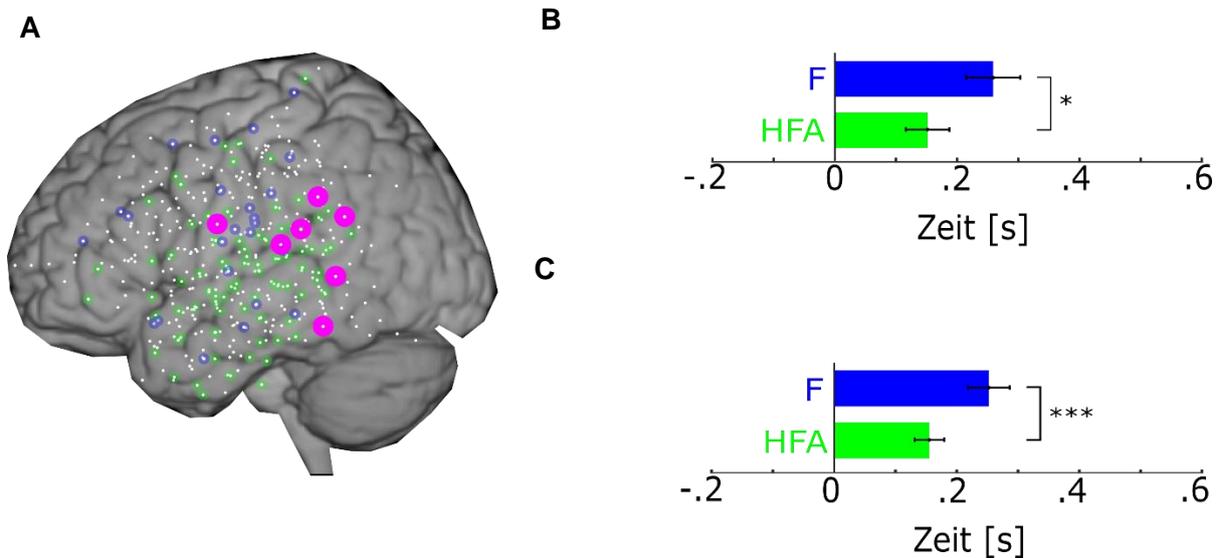


Abbildung 9. Vergleich zwischen SR und RS (A) SR+RS+ Kanäle (N = 7, pinke Kreise) vor dem Hintergrund der SR+RS-Kanäle (schwach angefärbte grüne Punkte) und der SR+RS+Kanäle (schwach angefärbte blaue Punkte) sowie aller Kanäle (weiße Punkte). (B) Vergleich maximale F-Werte (blauer Balken) und Maximum der HFA-Amplituden (grüner Balken) innerhalb aller SR+RS+Kanäle und (C) zwischen SR+RS+ Kanälen (blauer Balken) und SR+RS- Kanälen (grüner Balken). Fehlerbalken stehen für den Standardfehler der Mittelwerte. (* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$).

3.4 Bayessches Wahrscheinlichkeitsmodell

Es wurde die GoF eines linearen Regressionsmodells zwischen den Bedingungen verglichen, um die Frage nach unterschiedlichen Anstiegen der posterioren Wahrscheinlichkeit PP innerhalb einer Standard-Tonfolge je nach Vorhersagbarkeit eines Standard-Tons beantworten zu können. Visuell zeigte sich bereits ein gleichbleibender Anstieg im Falle der regulären Bedingung und ein abnehmender Anstieg in der irregulären Bedingung. Erstere imponierte somit eher wie ein linearer Verlauf, letztere eher wie ein exponentieller Verlauf x^y mit $0 < y < 1$. Tatsächlich zeigte sich ein mittleres Residuum in der regulären Bedingung von $\bar{R} = 0$, das somit kleiner war als das entsprechende mittlere Residuum der irregulären Bedingung ($\bar{R} = .157$; $ci_{95\%} = [.153 .161]$), $p < .001$ (Abbildung 10).

3.5 Modellgüte der RS

Nachdem zuvor (3.2) errechnet wurde, in welchem zeitlichen Intervall nach Stimulus Onset RS auftauchte, interessierte nun die Dynamik der HFA-Amplitude in den beiden Bedingungen in diesem Intervall, wie in Abbildung 11 veranschaulicht. Es wurde die GoF eines linearen Regressionsmodells zwischen dem RS-Zeitverlauf in den Bedingungen verglichen, und zwar zunächst in allen Kanälen, die in der regulären Bedingung eine RS zeigten versus in allen Kanälen, die in der irregulären Bedingung eine RS zeigten (Abbildung 11A links oben). Bei einem kritischen $\Delta R = \pm .02$ zeigten sich überschwellige Residuen zwischen 185 und 230 ms

nach Stimulus Onset ($\Delta R_{max} = .023$ nach 212 ms; $p = .01$). Es wird deutlich, dass die Residuen in der regulären Bedingung sehr klein sind und die überschwellige Differenz im Wesentlichen von den hohen Residuen in der irregulären Bedingung getragen wurde, wie auch deskriptiv beim Vergleich der Residuen im RS-Intervall deutlich wird, $\overline{R_{regulär}} = .003$ ($SD = .005$); $\overline{R_{irregulär}} = .013$ ($SD = .005$).

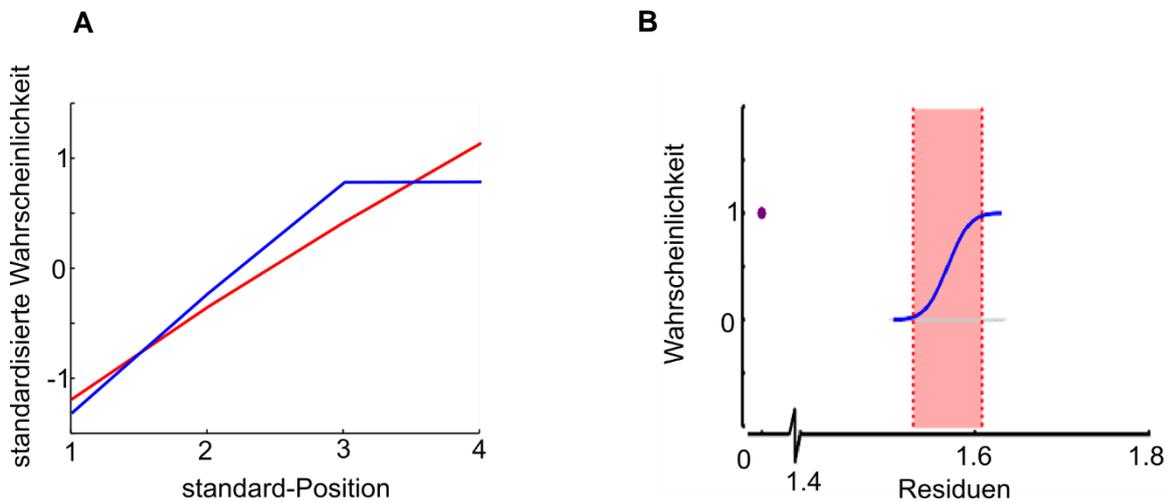


Abbildung 10. Lokaler Trend der PP. (A) Veranschaulichung des lokalen Trends: Die Wahrscheinlichkeit eines Standard-Tons wurde individuell für die Gruppen S1-S4 gemittelt und als Funktion der Standard-Position aufgetragen, die blaue Linie zeigt die gemittelten Werte der 1000 Simulationen der irregulären Bedingung und die rote Linie zeigt die Werte der regulären Bedingung. Der Anstieg der Wahrscheinlichkeiten verläuft in der irregulären Bedingung eher gekrümmt, in der vorhersagbaren Bedingung eher linear. (B) Verteilung der Residuen über alle Simulationen in der irregulären Bedingung (graue Punkte). Der einzelne, violette Punkt zeigt das Residuum in der regulären Bedingung. Die blaue Kurve zeigt die kumulative Wahrscheinlichkeitsverteilung und die gepunkteten vertikalen Linien symbolisieren die untere und die obere Grenze des Konfidenzintervalls. Es zeigt sich, dass die Residuen in der regulären Bedingung signifikant kleiner sind als in den Simulationen der irregulären Bedingung.

Als Nächstes wurde geprüft, ob die Differenz zwischen den Residuen womöglich durch Kanäle getragen wird, die nur in einer der beiden Bedingungen RS zeigen oder auch innerhalb der beiden Kanäle gezeigt werden kann, die in beiden Bedingungen RS zeigen. Somit wurden die Verläufe innerhalb dieser Gruppe von Kanälen verglichen (Abbildung 11A rechts oben). Bei einem kritischen $\Delta R = \pm .028$ zeigte sich dieses Mal eine überschwellige Differenz zwischen 169 und 236 ms nach Stimulus Onset ($\Delta R_{max} = .045$ nach 215 ms; $p < .001$). Wie schon bei der vorherigen Berechnung kann auch hier gezeigt werden, dass der Unterschied im Wesentlichen durch die hohen Residuen in der irregulären Bedingung getragen wird, $\overline{R_{regulär}} = .007$ ($SD = .006$); $\overline{R_{irregulär}} = .025$ ($SD = .031$). Dieser Befund passt auch zum optisch erkennbaren Unterschied zwischen den Bedingungen in Bezug auf den Verlauf der HFA-Amplitude im Bereich der signifikanten RS, gemittelt auf die einzelnen Standard-Trials S1-S4 (Abbildung 11B).

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde ein erneuter Vergleich der GoF durchgeführt. Dieses Mal wurde getestet, ob sich die GoF innerhalb der irregulären Bedingung durch den Wechsel von einem linearen auf ein exponentielles Modell verbessern ließ. Dies wurde bestätigt: Bei einem exponentiellen Modell wurden deutlich geringere Residuen ($\overline{R_{irregulär}} = .0097$ ($SD = .0128$)) gefunden als bei dem linearen Modell ($\overline{R_{irregulär}} = .0245$ ($SD = .0323$); $t_{17} = 3.38, p < .01$, siehe Abbildung 11B und C).

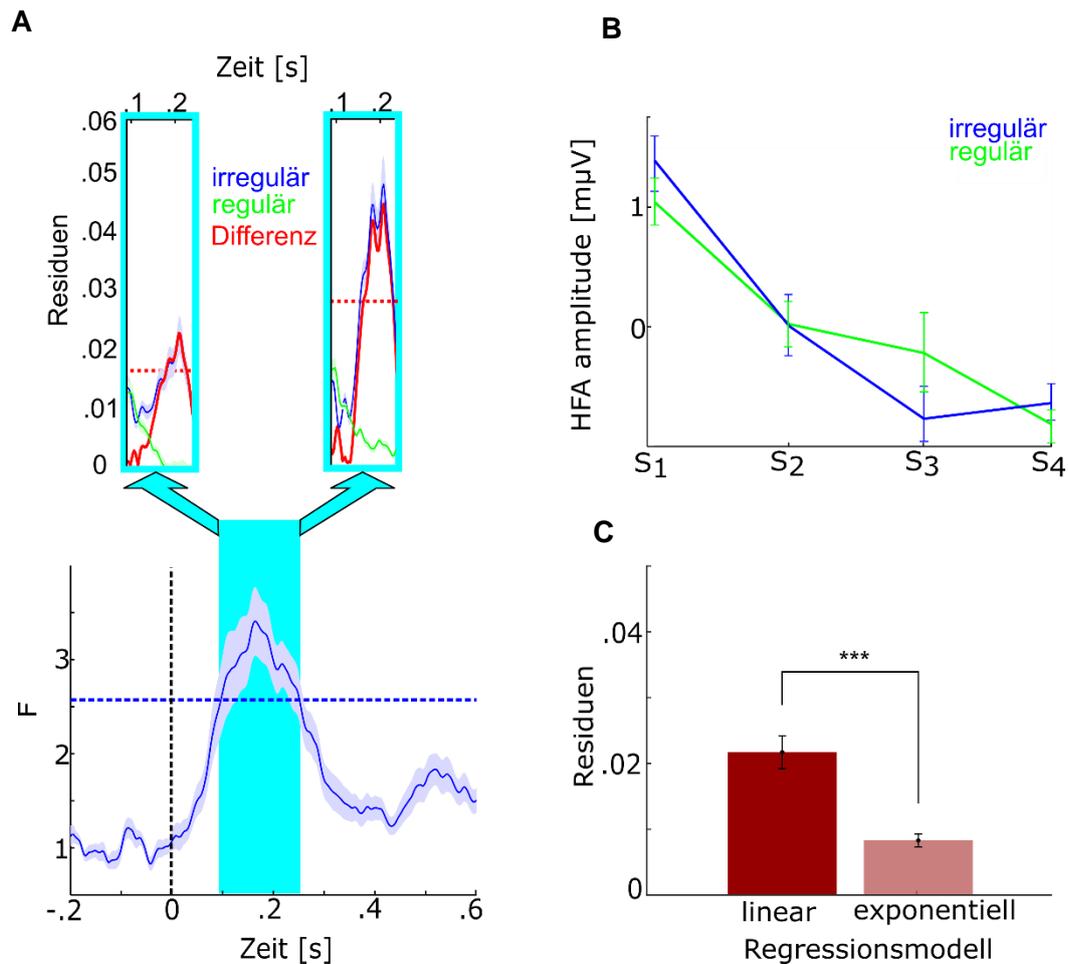


Abbildung 11. Regressionsmodell der RS. **(A)** Unten: Zeitverlauf der F-Werte (über beide Bedingungen gemittelt) der RS+Kanäle. Die türkise Fläche repräsentiert den Zeitbereich signifikanter RS (RS-Zeitintervall), die gestrichelte schwarze vertikale Linie steht für den Stimulus Onset und die gestrichelte blaue horizontale Linie steht für die Signifikanzschwelle für die F-Werte. Inset: Zeitverlauf der Residuen und deren Differenz innerhalb des türkis hervorgehobenen RS-Zeitintervalls in allen Kanälen, die in der irregulären Bedingung (blaue Kurve) und allen Kanälen, die in der regulären Bedingung (grüne Kurve) RS zeigten (Inset links) und in den Kanälen, die in beiden Bedingungen RS zeigten (Inset rechts). **(B)** HFA-Amplitude innerhalb des in (A) hervorgehobenen RS-Zeitintervalls in Kanälen, die in beiden Bedingungen RS zeigten für die vorhersagbare (grüne Kurve) und die nichtvorhersagbare (blaue Kurve) Bedingung über den Verlauf von Standard-Tönen S₁-S₄, gemittelt über die Standard-Töne. **(C)** Vergleich der GoF eines linearen (dunkelrote Säule) im Vergleich zu einem exponentiellen (hellrote Säule) Modell in der irregulären Bedingung innerhalb des Zeitintervalls signifikanter Unterschiede zwischen den Residuen, ausgedrückt durch die Höhe der Residuen. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (***) $p < .001$).

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden Probanden reguläre und irreguläre Tonfolgen aus häufigen Standard- und seltenen devianten Tönen in einem akustischen oddball-Paradigma präsentiert. Währenddessen wurde die neuronale Aktivität in HFA mittels intrakranieller ECoG-Elektroden gemessen.

Hierbei zeigte sich:

I. SR und RS konnten sowohl räumlich als auch zeitlich dissoziiert werden.

II. Es wurde eine Übereinstimmung zwischen einem theoretisch simulierten Modell einer PP-Dynamik mit den empirisch beobachteten RS-Verläufen gefunden.

Neben der Hauptfragestellung können die aktuellen Ergebnisse auch im Zusammenhang mit (III.) der Abhängigkeit von RS von Verhaltensrelevanz sowie (IV.) der Rolle der RE diskutiert werden.

4.1 Repetition Suppression und Stimulus Response

4.1.1 Räumliche Beziehung

In der vorliegenden Arbeit wurden Kanäle in allen Kortexarealen simultan auf SR und RS untersucht. Ein wichtiger Unterschied in der Herangehensweise dabei im Vergleich zu den meisten RS-Studien lag in der Auswahl von Kanälen für die Prüfung auf RS. Häufig werden in Bezug auf adaptive Prozesse *whole-brain*-Berechnungen durchgeführt oder RS über größeren, anatomisch definierten Gruppen von Elektroden (*Region(s) of Interest, ROI*) als Mittelung beteiligter Elektroden berechnet [50]. Berichten Studien über die Messung einer überschwelligeren Antwort, so suchen sie RS auch primär dann in diesen Elektroden. RS wird dabei als die Abschwächung einer überschwelligeren neuronalen Antwort auf die Stimulus-Präsentation angesehen [53, 71]. Hier handelt es sich typischerweise um nichtinvasive Methoden (EEG, MEG, fMRI) [60]. Dies legt einen gemeinsamen Mechanismus nahe bzw. lässt RS als ein *Element* der initialen Antwort erscheinen. Sieht man SR als Voraussetzung für RS, so kann man folglich nicht beide Prozesse getrennt bzw. explizit SR-RS+ Bereiche betrachten. Zudem ermöglichen nicht-invasive Messmethoden mit eingeschränkter zeitlicher und räumlicher Auflösung auch keine weitergehende Differenzierung. Nichtinvasive EEG- und MEG-Messungen erlauben zwar Techniken der Quellenlokalisation (*source localization*) [50], sind aber in Bezug auf kortikale Zuordnung intrakraniellen Methoden deutlich unterlegen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen: SR und RS lassen sich sowohl zeitlich als auch räumlich dissoziieren und stellen deshalb vermutlich unterschiedliche Prozesse dar. So wurden Gruppen von Arealen identifiziert, die ausschließlich SR+ (also SR+RS-Kanäle) waren, sowie andere, die ausschließlich RS zeigten (also SR-RS+Kanäle) mit einem relativ geringen Überschneidungsbereich. Lediglich 7 SR+RS+ Kanäle konnten identifiziert werden. Aus SR-Perspektive waren das mit 7 von 91 SR+Kanälen weniger als $\frac{1}{10}$ aller SR+Kanäle; aus RS-Perspektive (7 von 31 RS+Kanälen) weniger als $\frac{1}{3}$ aller RS+Kanäle. Wenngleich Studien bislang keine vergleichbaren Verteilungen aus SR+ und RS+ Elektroden wie hier identifizierten und verglichen, so gibt es in der Literatur zumindest Berichte von Unterschieden zwischen *Orten* maximaler SR und RS. Boutros et al. [88, 105] präsentierten identische Töne in Paaren in einem ECoG-Experiment (siehe auch 1.2.2) und fanden bei der P50- [88] und N100 [105]-Komponente eine SR erwartungsgemäß über auditorischen Kortexarealen. Der Schwerpunkt der RS aber lag in frontalen Regionen: In der 100-Komponente gehörten 4 frontale Areale zu den stärksten RS-Generatoren, die aber allesamt nicht zu den stärksten SR-Regionen zählten. Die Autoren vermuten: Sensorische Kortexareale zeigen RS. Aber sie verfügen über spezifische Gruppen von Neuronen mit besonders schwacher RS. Diese Gruppen haben die Aufgabe, „wachsam“ zu bleiben, also fortlaufend neue Reize zu registrieren – auch wenn diese wiederholt werden [88]. In Bezug auf die aktuelle Arbeit unterstützt dieses Ergebnis den Befund räumlich separater Populationen für SR und RS. Was den Vergleich von Kortexarealen angeht, zeigte sich bei Boutros et al. [88]: Die erwähnten Regionen schwächster RS lagen allesamt nicht im Frontalkortex – dort war RS generell stark vertreten [88]. Das deutet, analog zu den ECoG-Ergebnissen bei Dürschmid et al. [32] (siehe hierzu auch 1.2.5), auf die zentrale Rolle frontaler Areale bei der RS hin. In Bezug auf einzelne Elektroden fanden Rodriguez Merzagora et al. [59] in einer Version des Sternberg-Task [145] mit visuellen Reizen: Gemittelt hing eine hohe Antwort auf einen Reiz mit starker RS zusammen. Allerdings wurde nur etwa ein Drittel der responsiven Elektroden auch als RS-Elektroden identifiziert. Trotz verschiedener Modalitäten zeigte sich wie in der vorliegenden Arbeit: starke SR an einem Ort bzw. einer Neuronenpopulation bedeutet nicht zwangsweise starke RS und umgekehrt.

4.1.2 Zeitliche Beziehung

Erwartungsgemäß konnten in dieser Arbeit Antworten auf die Stimuluspräsentation von Neuronenpopulationen (SR) innerhalb kurzer Zeit nach dem Onset gezeigt werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich die RS in HFA nicht im Intervall der maximalen SR, sondern während ihrer absteigenden Flanke. RS trat später als die initiale Reaktion auf den Stimulus

auf. Außerdem zeigte sich keine Korrelation zwischen der Stärke der initialen Antwort und der RS.

Verschiedene sensorische Neuronenpopulationen verfügen über distinkte Zeitskalen (sog. *time scales*) [142, 146]. Aus einer evolutionären Perspektive ist es wichtig für sensorische Systeme, sich an eine wechselnde Umwelt anzupassen. Dabei ist es erforderlich, nicht nur rasch neue sensorische Inhalte zu verarbeiten, sondern auch, vergangenen Input zu integrieren und zu gewichten [131, 147]. Dafür sind statistische Parameter einer Verteilung vergangener Stimuli relevant (wie etwa Mittelwert und Streuung) [142, 148–151]. Es wurden Unterschiede gefunden, inwieweit verschiedene EEG-Komponenten (Zeit-) Bereiche vergangener Stimuluspräsentationen erfassen (etwa für N1 und P2 [146] oder MMN [141, 142]). Regev und Kollegen [146] präsentierten verschiedene Töne und variierten den Frequenzbereich der Töne. Sie zeigten, dass N1 (mehr als P2) vom Abstand der Tonfrequenz zwischen dem aktuell präsentierten Ton und den gemittelten Tönen in der Vergangenheit sowie der Breite der insgesamt abgedeckten Tonfrequenzen abhing. Im Gegensatz dazu lag bei der P2 eine stärkere Abhängigkeit vom Abstand zwischen den letzten beiden präsentierten Tönen vor. N1 zeigte somit eine größere Zeitskala als P2. Verschiedene Komponenten integrieren somit Ereignisse unterschiedlicher Latenzen. Ulanovsky und Kollegen [142] präsentierten in einer Studie mit Einzelzelleableitung Tonserien mit unterschiedlichen Längen und unterschiedlichen Verhältnissen zwischen häufig und selten präsentierten Tönen. Neuronenpopulationen zeigten verschiedene Muster von RS für kürzlich zurückliegende und regelmäßige, weiter zurückliegende Wiederholungen (*lower-order & higher-order sequences*) [142]. Verglichen mit den aktuellen Ergebnissen lassen sich die gefundenen SR+Kanäle als Abbild sensorischer Neuronenpopulationen mit einer kurzen Zeitskala, die gefundenen RS+Kanäle als diejenigen mit einer langen Zeitskala interpretieren. Es erscheint einleuchtend, dass für eine umfassende sensorische Verarbeitung verschiedene Zeitskalen berücksichtigt werden müssen [146]: von kurzen (entsprechend Kanälen, die ausschließlich SR zeigen) über intermediäre (Kanäle, die SR und RS zeigen) zu langen (Kanäle, die ausschließlich RS zeigen). Neuronale Repräsentationen über eine größere Anzahl sensorischer Ereignisse über eine längere Zeit stellen komplexere Verarbeitungsmechanismen dar, was zu einer späteren elektrophysiologischen Messbarkeit dieser Effekte führt [32, 152]. Dies ist im Einklang mit der hier gefundenen RS als Phänomen im Zeitintervall der bereits abnehmenden SR.

Sieht man – auf einer breiteren Ebene – RS als Zeichen von Erwartungs- oder Erwartungsfehler (PE)-Prozessen, so verwundert es nicht, dass diese Effekte in der Regel kein Phänomen der frühen, sondern der intermediären sensorischen Verarbeitung sind [60, 152]. Dies wiederum passt zu Annahmen des PC-Modells im Sinne verschiedener Subpopulationen

von Neuronen auf hierarchisch unterschiedlichen Leveln. Diese sind gekennzeichnet durch distinkte Latenzen der Feuerrate [112]. Sie verarbeiten einerseits direkt einströmende Evidenz auf einem niedrigeren Level sensorischer Verarbeitung, andererseits die Wahrscheinlichkeit eines perzeptuellen Ereignisses auf einem höheren Level sensorischer Verarbeitung [121, 125, 153–155]. Die in dieser Arbeit gefundenen Unterschiede deuten auf Neuronenpopulationen mit unterschiedlichen Aufgaben hin: Einerseits Gruppen mit einer starken SR und der Hauptaufgabe der Erkennung neuer einströmender Evidenz, und zwar unabhängig von bereits vorhandener Evidenz und mit gleichbleibend hoher und damit effektiver Antwort auch bei Wiederholung. Andererseits Gruppen, die vergangene und neue Evidenzen integrieren und untereinander vergleichen mit einer Feuerrate, die von der Kompatibilität vergangener und neuer Evidenz abhängt [125]. Die letztere Gruppe besitzt Parameter, um Wahrscheinlichkeitsberechnungen i.S. eines *memory updates* [156, 157] durchzuführen – die Grundlage der Gedächtnisformation aus sensorischen Informationen.

4.1.3 SR und RS: Fazit

Aus den Ergebnissen können wir Folgendes ableiten: Es scheint angesichts des geringen Überschneidungsbereiches von SR und RS, dass distinkte Neuronenpopulationen distinkte Zeitskalen repräsentieren mit nur einer begrenzten Berücksichtigung anderer Bereiche, was zum Befund verschiedener Zeitskalen via Einzelzelleableitung passt [142]. Außerdem - auf theoretischer Ebene - widerspricht die *time-scale* Interpretation nicht dem PC-Ansatz, sondern liefert eine Erklärung, auf *welche* Weise Neuronenpopulationen unterschiedlicher Hierarchie-Ebenen [127, 155] auf eintreffende Stimuli reagieren. Neuronenpopulationen mit kurzer Zeitskala reagieren rasch auf neu eintreffende Stimuli. Populationen mit langer Zeitskala zeigen die beschriebenen Erwartungseffekte im Sinne einer RS. Auf die möglichen mathematischen Prinzipien der Integration von vorhandenen und neuen Informationen kann möglicherweise ein Bayes-basiertes Modell Hinweise geben.

4.2 Repetition Suppression und Bayessches Lernen

Die Entwicklung perzeptueller Systeme mit Verarbeitung über primär sensorische und assoziative Kortexareale erfolgte evolutionär angetrieben durch mehrere Quellen. Einerseits existieren Umweltbedingungen (welche Reize gibt es?) und andererseits Anforderungen an die Wahrnehmung, um das Überleben zu sichern (Welche Reize sind wichtig?) [158]. Sie dienen dazu, Vorhersagen über die Welt zu treffen [131, 141] und für den Organismus dienliches Verhalten zu initiieren [159]. Ein Problem bei der Interpretation verschiedener Entitäten ist dabei: Die allermeisten perzeptuellen Inhalte haben nicht absoluten, sondern

lediglich probabilistischen Wert für Vorhersagen zukünftiger Ereignisse [158]. Eine Gewichtung von Wahrnehmungsinhalten über und innerhalb von Sinnesmodalitäten basierend auf Erfahrungen ist also überlebensnotwendig [160]. Davon ausgehend wird vorgeschlagen, dass bereits in sensorischen Kortexarealen eine statistische Integration der perzeptuellen Informationen stattfindet [158, 160].

Ansätze der Bayesschen Lerntheorie bieten Hypothesen, auf welche Art und Weise diese Berechnungen stattfinden [73, 136, 158, 161]. Dieser Idee zufolge liefern vergangene sensorische Ereignisse die Basis für die Interpretation zukünftiger Ereignisse [162].

Wie stark Amplituden bei wiederholter Darbietung eines Reizes im Sinne der RS abfallen, hängt von der Wahrscheinlichkeit für eine Wiederholung ab [118, 143, 163]. Mittlerweile gibt es breite Evidenz dafür, dass die Vorhersagbarkeit präsentierter Reize neuronale Antworten in sensorischen Arealen beeinflusst [164–167]. Die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Experiment wird durch seine Frequenz bedingt. Hier aber muss man unterscheiden zwischen einerseits der globalen Auftretenswahrscheinlichkeit eines Ereignisses und einer lokalen, aktuellen Wahrscheinlichkeit. Die globale Wahrscheinlichkeit bemisst sich durch die Relation eines Reizes zu allen Reizen über das Experiment. Die lokale Wahrscheinlichkeit dagegen beruht nur auf den bis zu einem gewissen Zeitpunkt erfolgten Ereignissen. In dieser Arbeit wurde die Frage aufgeworfen, inwieweit RS von vergangenen Ereignissen unabhängig von der globalen Auftretenswahrscheinlichkeit dieser Ereignisse abhängt. Während die beiden Formen der Wahrscheinlichkeiten bei einer regelmäßigen Abfolge von wiederholten und neuen Ereignissen zusammenfallen, also konfundiert sind, gilt dies nicht für unregelmäßige Abfolgen. Hier ist eine Vorhersage zukünftiger Ereignisse erschwert. Für eine effiziente Informationsverarbeitung ist jedoch gerade die Einschätzung dieser Ereignisfolgen als Grundlage für die Vorhersage relevant [131]. Die aktuelle (trial-by-trial) Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses hängt von der bis zu diesem Punkt erfolgten Ereignisse ab und ist nicht (zwingend) deckungsgleich mit ihrer globalen Auftretenswahrscheinlichkeit. Wahrscheinlichkeiten für zukünftige Ereignisse hängen in einem bestimmten Moment von der Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bisher und dem aktuellen Ereignis ab [133, 134, 137]. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die aktuellen Wahrscheinlichkeiten zwischen einer Bedingung mit regelmäßiger und einer Bedingung mit unregelmäßiger Präsentation wiederholter und nichtwiederholter Reize unterscheiden. Auf lokaler Ebene zeigte sich eine lineare Dynamik in regelmäßigen Abfolgen und eine exponentielle Dynamik in unregelmäßigen Abfolgen.

In den oberen Absätzen wurde gezeigt, dass RS als eine von der SR unterscheidbare Entität gesehen werden kann. Daran anschließend wurde gefragt, was es denn eigentlich ist – wenn

nicht bloße Adaptation? Eingangs wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass RS Ausdruck einer statistisch-integrativen Gedächtnisformation ist. Wie aber formen wir Vorhersagen über zukünftige Ereignisse und nehmen Updates an Wahrscheinlichkeiten für Ereignisse vor? Findet eine Verarbeitung einströmender Reize (bottom-up) unter Berücksichtigung vergangener Ereignisse (top-down) im Sinne des PC Ansatzes statt [115, 168], sollte es Parallelen geben zwischen den Dynamiken der Wahrscheinlichkeiten (also der PP) und denen der Amplituden. Auf Ebene der RS wurde in HFA-Amplituden genau diese Dynamik gefunden: ein linearer RS-Verlauf in der regulären und ein exponentieller RS-Verlauf in der irregulären Bedingung. Dieses Muster spiegelt somit das Muster der PP-Entwicklung wider. Als Phänomen wurde dies zwar bereits beschrieben [141, 142], jedoch noch nicht mit einer Theorie der Wahrscheinlichkeits-Updates, wie oben beschrieben, in Verbindung gebracht. Der Verlauf der HFA-Amplituden kann somit als elektrophysiologisch messbares Korrelat von Wahrscheinlichkeits-Updates gesehen werden, die die Funktion der Formation sensorischer Gedächtnisinhalte innehaben. Damit konnte gezeigt werden, dass ein Modell von Wahrscheinlichkeiten und Wahrscheinlichkeits-Updates auf Basis der Bayesschen Lerntheorie ein statistisches Prinzip der Gedächtnisformation ist.

4.3 Repetition Enhancement & Verhaltensrelevanz

4.3.1 Repetition Enhancement

Unter bestimmten Bedingungen kann es bei wiederholter Darbietung von Reizen auch zu einer *verstärkten* neuronalen Antwort kommen (RE) [50, 74, 75, 77–79]. Dieses Phänomen war nicht Hauptaugenmerk dieser Untersuchung, aber sollte bei Betrachtung von RS mitberücksichtigt werden. Wenngleich weniger untersucht [77], ist RE vermutlich gemeinsam mit RS ein Mechanismus bei der Enkodierung sensorischer Gedächtnisinhalte. Je nach Konfiguration von Afferenzen (*bottom-up* und *top-down* bzw. *predictions* und *prediction errors*) an eine Neuronenpopulation resultieren RS oder RE [169]. Diese lassen sich typischerweise zeitlich und räumlich differenzieren [50], wobei im Falle der RE häufig Neuronenpopulationen über temporalen Kortexarealen gefunden wurden [50, 77]. Dieses Muster konnte hier bestätigt werden. Es wurde mit 19 Kanälen eine relevante RE gefunden. Die Kanäle verteilten sich nahezu gleichmäßig über die Teilnehmer. Es wurden RE-Elektroden über einem Netzwerk aller kortikale Areale mit Schwerpunkt auf temporalen Regionen gefunden. RE trat deutlich später nach Stimulus Onset auf als RS. Die vorliegenden Ergebnisse bekräftigen somit das Bild von RE als spiegelbildlichen und insbesondere räumlich und zeitlich von der RS dissoziierbaren Prozess.

4.3.2 RS und Verhaltensrelevanz

Strittig bleibt, inwiefern die Relevanz der präsentierten Stimuli bzw. die Aufmerksamkeitszuwendung zu den Stimuli eine Rolle spielt. Einerseits gibt es Befunde, wonach oben beschriebene Effekte im Sinne der ES bei Makaken nur bei verhaltensrelevanten Stimuli beobachtet werden können [73], das passive Betrachten wiederholter visueller Reize bei direkten Messungen nicht zu veränderten neuronalen Amplituden führt [170, 171]. Larsson und Smith [172] zeigten ein ähnliches Muster in einer fMRI-Studie mit Menschen: wurde die Aufmerksamkeit gezielt von den wiederholten visuellen Reizen genommen, verschwanden Erwartungseffekte. Andere Studien fanden bei Einzelzelleitungen in Makaken RS, aber keine Effekte der Wahrscheinlichkeit [173]. In diesem Zusammenhang stellt sich also die Frage, ob eine ES eine bewusste Aufmerksamkeitszuwendung erfordert. Barbosa und Kuider [174] konnten elektrophysiologisch eine RS beobachten, die von der Wahrscheinlichkeit einer Wiederholung abhing, selbst ohne bewusste Wahrnehmbarkeit der visuellen Reize. Es konnten die oben beschriebenen Effekte beobachtet werden, ohne dass die gezeigten Stimuli verhaltensrelevant waren oder Aufmerksamkeit erforderten. Lokale und globale Wahrscheinlichkeiten für Ereignisse werden also im Sinne eines Bayes- bzw. PC Ansatzes kodiert, ohne dass eine Relevanz für das Verhalten Voraussetzung ist. Dies wurde so auch in der aktuellen Untersuchung bestätigt. Es fand explizit keine Aufmerksamkeitszuwendung zu den akustischen Reizen statt.

5. Limitationen

Die Operationalisierung eines Antwortmusters als RS hängt von der Technik ab. Die meisten Experimente verwenden nichtinvasive Methoden wie fMRI, EEG und MEG und messen ERPs in niedrigen Frequenzbereichen, häufig die MMN [121, 122, 157]. Daneben verwendet ein Großteil der Experimente Paare von Stimuli. Hier wird RS üblicherweise operationalisiert als eine signifikante Abnahme neuronaler Antwort vom ersten zum zweiten Stimulus, meist via t -Statistik [47, 60, 118]. Dürschmid et al. [32] präsentierten mit einer ECoG-Messung mit HFA-Messung ebenfalls Tonfolgen und führten eine ANOVA mit dem Faktor Stimulustyp (standard oder deviant) und dann eine Hauptkomponentenanalyse durch, um den Verlauf des *mismatch signals* zu ermitteln. In der vorliegenden Arbeit wurde RS definiert als eine signifikante Veränderung der HFA innerhalb einer Tonfolge von Standard-Tönen von S_1 bis S_3 und einer negativen Korrelation zwischen Position und HFA. Auch beim vorliegenden Aufbau hätte es statistisch andere Möglichkeiten der Berechnung der RS gegeben (z.B. Testung auf einen streng monotonen Abfall der Aktivität als alleiniges Kriterium [114]). Außerdem könnte eine gewisse Signalabschwächung in der Zweierfolge S_1 – S_2 oder S_2 – S_3 , dadurch, dass in der jeweils anderen Zweierfolge das Signal nicht schwächer, sondern vielleicht wieder stärker wird, unentdeckt geblieben sein. In diesem Falle allerdings wäre zu diskutieren, was solch ein Zeitverlauf bedeuten würde. Die gewählte Operationalisierung hatte den Zweck, die beiden Aspekte der RS – Veränderung der Amplitude mit einer Abschwächung – bestmöglich abzubilden.

In der Funktion der RS für die sensorische Informationsverarbeitung spielen insbesondere frontale Kortexareale eine wichtige Rolle [32, 35, 88, 105]. In der vorliegenden Arbeit wurde RS ebenfalls in frontalen Arealen gefunden. Obwohl insgesamt räumliche Unterschiede gefunden wurden im Sinne nicht-übereinstimmender Elektroden, wurden nicht signifikant mehr RS-Kanäle frontal als temporal oder parietal gefunden. Es war auch kein unterschiedliches Verhältnis bezüglich frontaler versus temporaler oder parietaler Elektroden zwischen RS+ und SR+ Kanälen zu sehen. In Bezug auf alle registrierten Kanäle über alle Teilnehmer ($N = 412$) gab es allerdings deutlich weniger frontale (< 100) als temporale (> 200) Elektroden, somit war die Power für die Entdeckung spezifisch frontaler Prozesse von vorneherein begrenzt. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich HFA-Amplituden untersucht. Andere ECoG-Studien analysierten auch niedrigfrequente Signale [32, 59]. Es wäre somit möglich gewesen, in der vorliegenden Arbeit auch ERPs zu messen und so ggf. ERP-Muster und HFA-Muster räumlich und örtlich zu vergleichen [32]. Die Berücksichtigung niedriger Frequenzbänder hätte auch die Analyse von Phasenkopplungsprozessen (wie CFPC und PAC [143, 175]) erlaubt. Ergebnisse aus der Studie, die auch dieser Dissertation zugrunde liegt [176], zeigen, dass die

räumlich dissoziierbaren SR+ und RS+Areale spezifische Modulationen von θ und β -Frequenzbändern zeigen und ein MI (Mutual Information [177])-Fluss von SR+ zu RS+ Bereichen gezeigt werden kann. Mit erweiterten Analysen im niedrigfrequenten Bereich hätten sich möglicherweise auch regionale Unterschiede zwischen Kortexarealen gezeigt.

Unter 4.2. (RS und Bayessches Lernen) wurde erläutert, wie die Passung der RS zum theoretischen Wahrscheinlichkeitsmodell Ausdruck eines Prinzips Bayesischen Lernens auf neuronaler Ebene sein kann. Grundlage dafür war der Vergleich des Zeitverlaufs der HFA-Amplituden mit dem der simulierten Wahrscheinlichkeiten für einen Standard-Ton. Aber: Das darf nicht verwechselt werden mit einem konkreten statistischen Algorithmus. Deshalb wurde auch nicht der Versuch unternommen, den RS-Verlauf als spezifische Kurvenfunktion $f(x) = b * a^x$ zu modellieren. Das Experiment hatte dies nicht zum Zweck und ist auch nicht dafür geeignet – konkrete Dynamiken hängen schließlich von einer Vielzahl von Faktoren ab wie etwa Modalität, Komplexität, zeitliche Parameter oder die Verfügbarkeit verschiedener Informationen [178–180]. Die Ergebnisse können also, wie oben beschrieben, lediglich ein Prinzip, nicht aber ein mathematisches Modell beschreiben.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Dynamik neuronaler Antworten als Reaktion auf reguläre und irreguläre Abfolgen von akustischen Stimuli. Die wiederholte Darbietung eines Stimulus führt zu einer Abschwächung der neuronalen Antwort (RS). Bislang ungeklärt ist, ob RS untrennbar mit der initialen Reaktion auf einen Stimulus (SR) verknüpft ist, oder eine eigenständige Entität mit distinkten Eigenschaften darstellt. Die Annahme einer eigenständigen Entität der RS führt zur zweiten zentralen Frage, nämlich der Rolle der RS als bottom-up-Adaptation oder Werkzeug der Gedächtnisformation.

Um diesen Fragen nachzugehen, wurden 10 Probanden in einem akustischen oddball-Paradigma Tonabfolgen aus häufigen Standard- und seltenen devianten Tönen präsentiert, deren Abfolge entweder vorhersagbar oder nicht vorhersagbar war. Dabei wurde die neuronale Aktivität (HFA) mittels ECoG gemessen. SR und RS wurden parallel und zunächst unabhängig voneinander ermittelt und dann räumlich und zeitlich miteinander verglichen. In Bezug auf die RS als Ausdruck von Wahrscheinlichkeits-Updates wurde zunächst ein theoretisches Modell einer posterioren Wahrscheinlichkeit generiert. Hier zeigte sich eine eher lineare Dynamik in regulären Trials und eine eher exponentielle Dynamik in irregulären Trials. Obwohl in beiden Bedingungen das Verhältnis aus häufigen und seltenen Ereignissen identisch war, unterschieden sich die lokalen Wahrscheinlichkeiten.

Sowohl SR als auch RS konnten in einem breiten Netzwerk gezeigt werden. Dabei zeigten sich deutliche zeitliche und räumliche Unterschiede. Ausgehend davon wurde diskutiert, dass es sich um unterschiedliche Neuronenpopulationen mit unterschiedlichen Zeitskalen handelt. In Bezug auf die Abhängigkeit der RS von der Vorhersagbarkeit von Stimuli wurde eine parallele Dynamik zum theoretischen Wahrscheinlichkeitsmodell gefunden: ein eher linearer Abfall der Amplituden in vorhersagbaren Tonabfolgen und ein eher exponentieller Abfall der Amplituden in nichtvorhersagbaren Tonabfolgen. Dies bestätigt die Vermutung, dass RS im Sinne sensorischer Gedächtnisformation kein bloßer adaptiver Prozess, sondern Grundlage für Wahrscheinlichkeits-Updates ist.

Literaturverzeichnis

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW: Epilepsy in adults. *The Lancet* 393(10172). 689–701 (2019).
- [2] Hamer H, Winkler F: Epilepsien. In: W. Hacke (ed.): *Neurologie*. 14., überarbeitete Auflage, pp. 391–426. Springer Berlin, Heidelberg (2015).
- [3] Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S: Anfallserkrankungen. In: A. Hufschmidt, C. H Lücking, S. Rauer, F. X Glocker (eds.): *Neurologie compact. Für Klinik und Praxis*. 7. Auflage, pp. 339–352. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (2017).
- [4] Smith SJM: EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 Suppl 2. ii2-7 (2005).
- [5] Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R: How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 68(5). 326–337 (2007).
- [6] Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese J-P, Schöffski O et al: Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 259(11). 2376–2384 (2012).
- [7] Elger CE, Berkenfeld R (2017): Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien. Zugegriffen: 10. September 2021
- [8] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al: Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51(6). 1069–1077 (2010).
- [9] Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM: Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes. A prospective cohort study. *Neurology* 79(13). 1384–1391 (2012).
- [10] Helmstaedter C: Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior* 5. 45–55 (2004).
- [11] Jette N, Quan H, Tellez-Zenteno JF, Macrodimitris S, Hader WJ, Sherman EMS et al: Development of an online tool to determine appropriateness for an epilepsy surgery evaluation. *Neurology* 79(11). 1084–1093 (2012).
- [12] Spencer S, Huh L: Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 7(6). 525–537 (2008).
- [13] Ryvlin P, Cross JH, Rheims S: Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology* 13(11). 1114–1126 (2014).
- [14] Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S et al: Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 61(12). 1680–1685 (2003).

- [15] McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GCA, Briellmann RS, Berkovic SF: Temporal lobectomy. Long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 127(Pt 9). 2018–2030 (2004).
- [16] Kuang Y, Yang T, Gu J, Kong B, Cheng L: Comparison of therapeutic effects between selective amygdalohippocampectomy and anterior temporal lobectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy. A meta-analysis. *Br J Neurosurg* 28(3). 374–377 (2014).
- [17] Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, Liu X, Sadler RM, Jette N et al: Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 80(18). 1669–1676 (2013).
- [18] Jobst BC, Cascino GD: Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy. A review. *JAMA* 313(3). 285–293 (2015).
- [19] Weaver KE, Chaovalitwongse WA, Novotny EJ, Poliakov A, Grabowski TG, Ojemann JG: Local functional connectivity as a pre-surgical tool for seizure focus identification in non-lesion, focal epilepsy. *Front Neurol* 4. 43 (2013).
- [20] Lau M, Yam D, Burneo JG: A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res* 79(2-3). 97–104 (2008).
- [21] Stefan H, Rampp S, Knowlton RC: Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy Behav* 20(2). 172–177 (2011).
- [22] Knake S, Halgren E, Shiraishi H, Hara K, Hamer HM, Grant PE et al: The value of multichannel MEG and EEG in the presurgical evaluation of 70 epilepsy patients. *Epilepsy Res* 69(1). 80–86 (2006).
- [23] Kharkar S, Knowlton R: Magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsy Behav* 46. 19–26 (2015).
- [24] So EL, O'Brien TJ: Peri-ictal single photon emission computed tomography: Principles and applications in epilepsy evaluation. In: H. Stefan, W. H Theodore (eds.): *Handbook of clinical neurology. Epilepsy part II*, pp. 425–436. Elsevier Edinburgh, UK (2012).
- [25] Yang T, Hakimian S, Schwartz TH: Intraoperative ElectroCorticoGraphy (ECog): indications, techniques, and utility in epilepsy surgery. *Epileptic Disord* 16(3). 271–279 (2014).
- [26] Gonzalez-Martinez J, Mullin J, Vadera S, Bulacio J, Hughes G, Jones S et al: Stereotactic placement of depth electrodes in medically intractable epilepsy. *J Neurosurg* 120(3). 639–644 (2014).
- [27] Gonzalez-Martinez J, Vadera S, Mullin J, Enatsu R, Alexopoulos AV, Patwardhan R et al: Robot-assisted stereotactic laser ablation in medically intractable epilepsy: operative technique. *Neurosurgery* 10 Suppl 2. 167-72; discussion 172-3 (2014).
- [28] Onal C, Otsubo H, Araki T, Chitoku S, Ochi A, Weiss S et al: Complications of invasive subdural grid monitoring in children with epilepsy. *J Neurosurg* 98(5). 1017–1026 (2003).
- [29] van Gompel JJ, Stead SM, Giannini C, Meyer FB, Marsh WR, Fountain T et al: Phase I trial: safety and feasibility of intracranial electroencephalography using hybrid subdural

electrodes containing macro- and microelectrode arrays. *Neurosurg Focus* 25(3). E23 (2008).

- [30] Haufe S, DeGuzman P, Henin S, Arcaro M, Honey CJ, Hasson U et al: Elucidating relations between fMRI, ECoG, and EEG through a common natural stimulus. *Neuroimage* 179. 79–91 (2018).
- [31] Speier W, Fried I, Pouratian N: Improved P300 speller performance using electrocorticography, spectral features, and natural language processing. *Clin Neurophysiol* 124(7). 1321–1328 (2013).
- [32] Dürschmid S, Edwards E, Reichert C, Dewar C, Hinrichs H, Heinze H-J et al: Hierarchy of prediction errors for auditory events in human temporal and frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(24). 6755–6760 (2016).
- [33] Malinowska U, Crone NE, Lenz FA, Cervenka M, Boatman-Reich D: Multi-Regional Adaptation in Human Auditory Association Cortex. *Front Hum Neurosci* 11. 247 (2017).
- [34] Lachaux J-P, George N, Tallon-Baudry C, Martinerie J, Hugueville L, Minotti L et al: The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *Neuroimage* 25(2). 491–501 (2005).
- [35] Kim H: Brain regions that show repetition suppression and enhancement: A meta-analysis of 137 neuroimaging experiments. *Hum Brain Mapp* 38(4). 1894–1913 (2016).
- [36] Gross CG, Schiller PH, Wells C, Gerstein GL: Single-unit activity in temporal association cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 30(4). 833–843 (1967).
- [37] Baylis GC, Rolls ET: Responses of neurons in the inferior temporal cortex in short term and serial recognition memory tasks. *Exp Brain Res* 65(3). 614–622 (1987).
- [38] Suzuki H, Kato H: Neurons with visual properties in the posterior group of the thalamic nuclei. *Experimental Neurology* 23(3). 353–365 (1969).
- [39] Bunzeck N, Schutze H, Duzel E: Category-specific organization of prefrontal response-facilitation during priming. *Neuropsychologia* 44(10). 1765–1776 (2006).
- [40] Kovacs G, Kaiser D, Kaliukhovich DA, Vidnyanszky Z, Vogels R: Repetition probability does not affect fMRI repetition suppression for objects. *J Neurosci* 33(23). 9805–9812 (2013).
- [41] Maccotta L, Buckner RL: Evidence for neural effects of repetition that directly correlate with behavioral priming. *J Cogn Neurosci* 16(9). 1625–1632 (2004).
- [42] Schacter DL, Wig GS, Stevens WD: Reductions in cortical activity during priming. *Curr Opin Neurobiol* 17(2). 171–176 (2007).
- [43] Tootell RB, Hadjikhani NK, Vanduffel W, Liu AK, Mendola JD, Sereno MI et al: Functional analysis of primary visual cortex (V1) in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(3). 811–817 (1998).
- [44] Gonsalves BD, Kahn I, Curran T, Norman KA, Wagner AD: Memory strength and repetition suppression: multimodal imaging of medial temporal cortical contributions to recognition. *Neuron* 47(5). 751–761 (2005).

- [45] Helenius P, Sivonen P, Parviainen T, Isoaho P, Hannus S, Kauppila T et al: Abnormal functioning of the left temporal lobe in language-impaired children. *Brain Lang* 130. 11–18 (2014).
- [46] Ishai A, Bickle PC, Ungerleider LG: Temporal dynamics of face repetition suppression. *Brain Res Bull* 70(4-6). 289–295 (2006).
- [47] Todorovic A, van Ede F, Maris E, Lange FP de: Prior expectation mediates neural adaptation to repeated sounds in the auditory cortex: an MEG study. *J Neurosci* 31(25). 9118–9123 (2011).
- [48] Altmann CF, Uesaki M, Ono K, Matsushashi M, Mima T, Fukuyama H: Categorical speech perception during active discrimination of consonants and vowels. *Neuropsychologia* 64. 13–23 (2014).
- [49] Cheng C-H, Baillet S, Lin Y-Y: Region-specific reduction of auditory sensory gating in older adults. *Brain Cogn* 101. 64–72 (2015).
- [50] Recasens M, Leung S, Grimm S, Nowak R, Escera C: Repetition suppression and repetition enhancement underlie auditory memory-trace formation in the human brain: an MEG study. *Neuroimage* 108. 75–86 (2015).
- [51] Tian X, Huber DE: Playing "Duck Duck Goose" with neurons: change detection through connectivity reduction. *Psychol Sci* 24(6). 819–827 (2013).
- [52] Coffman BA, Haigh SM, Murphy TK, Salisbury DF: Impairment in Mismatch Negativity but not Repetition Suppression in Schizophrenia. *Brain Topogr* 30(4). 521–530 (2017).
- [53] Hsu Y-F, Hämäläinen JA, Waszak F: Repetition suppression comprises both attention-independent and attention-dependent processes. *Neuroimage* 98. 168–175 (2014).
- [54] Lanting CP, Briley PM, Sumner CJ, Krumbholz K: Mechanisms of adaptation in human auditory cortex. *J Neurophysiol* 110(4). 973–983 (2013).
- [55] Mahmoudzadeh M, Wallois F, Kongolo G, Goudjil S, Dehaene-Lambertz G: Functional Maps at the Onset of Auditory Inputs in Very Early Preterm Human Neonates. *Cereb Cortex* 27(4). 2500–2512 (2017).
- [56] Tavano A, Widmann A, Bendixen A, Trujillo-Barreto N, Schröger E: Temporal regularity facilitates higher-order sensory predictions in fast auditory sequences. *Eur J Neurosci* 39(2). 308–318 (2014).
- [57] Eliades SJ, Crone NE, Anderson WS, Ramadoss D, Lenz FA, Boatman-Reich D: Adaptation of high-gamma responses in human auditory association cortex. *J Neurophysiol* 112(9). 2147–2163 (2014).
- [58] Hermes D, Siero JCW, Aarnoutse EJ, Leijten FSS, Petridou N, Ramsey NF: Dissociation between neuronal activity in sensorimotor cortex and hand movement revealed as a function of movement rate. *J Neurosci* 32(28). 9736–9744 (2012).
- [59] Rodriguez Merzagora A, Coffey TJ, Sperling MR, Sharan A, Litt B, Baltuch G et al: Repeated stimuli elicit diminished high-gamma electrocorticographic responses. *Neuroimage* 85 Pt 2. 844–852 (2014).

- [60] Todorovic A, Lange FP de: Repetition suppression and expectation suppression are dissociable in time in early auditory evoked fields. *J Neurosci* 32(39). 13389–13395 (2012).
- [61] van Turenout M, Ellmore T, Martin A: Long-lasting cortical plasticity in the object naming system. *Nat Neurosci* 3(12). 1329–1334 (2000).
- [62] Shen C, Stasch J, Velenosi L, Madipakkam AR, Edemann-Callesen H, Neuhaus AH: Face identity is encoded in the duration of N170 adaptation. *Cortex* 86. 55–63 (2017).
- [63] Buchsbaum BR, D'Esposito M: Repetition suppression and reactivation in auditory-verbal short-term recognition memory. *Cereb Cortex* 19(6). 1474–1485 (2009).
- [64] Piccardi ES, Begum Ali J, Jones EJH, Mason L, Charman T, Johnson MH et al: Behavioural and neural markers of tactile sensory processing in infants at elevated likelihood of autism spectrum disorder and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurodev Disord* 13. 1 (2021).
- [65] Jung J, Hudry J, Rylvlin P, Royet J-P, Bertrand O, Lachaux J-P: Functional significance of olfactory-induced oscillations in the human amygdala. *Cereb Cortex* 16(1). 1–8 (2006).
- [66] Nordt M, Hoehl S, Weigelt S: The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex* 80. 61–75 (2016).
- [67] Ewbank MP, dem Hagen EAH von, Powell TE, Henson RN, Calder AJ: The effect of perceptual expectation on repetition suppression to faces is not modulated by variation in autistic traits. *Cortex* 80. 51–60 (2016).
- [68] Pihlajamäki M, O'Keefe K, O'Brien J, Blacker D, Sperling RA: Failure of repetition suppression and memory encoding in aging and Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav* 5(1). 36–44 (2011).
- [69] Sedley W, Friston KJ, Gander PE, Kumar S, Griffiths TD: An Integrative Tinnitus Model Based on Sensory Precision. *Trends Neurosci* 39(12). 799–812 (2016).
- [70] Hullfish J, Sedley W, Vanneste S: Prediction and perception: Insights for (and from) tinnitus. *Neurosci Biobehav Rev* 102. 1–12 (2019).
- [71] Grill-Spector K, Henson R, Martin A: Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn Sci* 10(1). 14–23 (2006).
- [72] Henson R, Rugg M: Neural response suppression, haemodynamic repetition effects, and behavioural priming. *Neuropsychologia* 41(3). 263–270 (2003).
- [73] Bell AH, Summerfield C, Morin EL, Malecek NJ, Ungerleider LG: Encoding of Stimulus Probability in Macaque Inferior Temporal Cortex. *Curr Biol* 26(17). 2280–2290 (2016).
- [74] Engell AD, McCarthy G: Repetition suppression of face-selective evoked and induced EEG recorded from human cortex. *Hum Brain Mapp* 35(8). 4155–4162 (2014).
- [75] Korsnes MS, Magnussen SJ: fMRI evidence for dissociation between priming and conscious recognition. *J Integr Neurosci* 13(3). 509–517 (2014).
- [76] Muller NG, Strumpf H, Scholz M, Baier B, Melloni L: Repetition suppression versus enhancement--it's quantity that matters. *Cereb Cortex* 23(2). 315–322 (2013).

- [77] Segaert K, Weber K, Lange FP de, Petersson KM, Hagoort P: The suppression of repetition enhancement: a review of fMRI studies. *Neuropsychologia* 51(1). 59–66 (2013).
- [78] Turk-Browne NB, Yi D-J, Leber AB, Chun MM: Visual quality determines the direction of neural repetition effects. *Cereb Cortex* 17(2). 425–433 (2007).
- [79] Salimpoor VN, Chang C, Menon V: Neural basis of repetition priming during mathematical cognition: repetition suppression or repetition enhancement? *J Cogn Neurosci* 22(4). 790–805 (2010).
- [80] Heinemann LV, Kaiser J, Altmann CF: Auditory repetition enhancement at short interstimulus intervals for frequency-modulated tones. *Brain Res* 1411. 65–75 (2011).
- [81] García-Larrea L, Lukaszewicz AC, Mauguière F: Somatosensory responses during selective spatial attention: The N120-to-N140 transition. *Psychophysiology* 32(6). 526–537 (1995).
- [82] Brosch M, Schulz A, Scheich H: Processing of sound sequences in macaque auditory cortex: response enhancement. *J Neurophysiol* 82(3). 1542–1559 (1999).
- [83] Brimijoin WO, O'Neill WE: On the prediction of sweep rate and directional selectivity for FM sounds from two-tone interactions in the inferior colliculus. *Hear Res* 210(1-2). 63–79 (2005).
- [84] Wang AL, Mouraux A, Liang M, Iannetti GD: The enhancement of the N1 wave elicited by sensory stimuli presented at very short inter-stimulus intervals is a general feature across sensory systems. *PLoS One* 3(12). e3929 (2008).
- [85] Loveless N, Hari R, Hämmäläinen M, Tiihonen J: Evoked responses of human auditory cortex may be enhanced by preceding stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 74(3). 217–227 (1989).
- [86] Gaub S, Ehret G: Grouping in auditory temporal perception and vocal production is mutually adapted: the case of wriggling calls of mice. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 191(12). 1131–1135 (2005).
- [87] Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, Cramon DY von, Schröger E: Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage* 15(1). 167–174 (2002).
- [88] Boutros NN, Gjini K, Eickhoff SB, Urbach H, Pflieger ME: Mapping repetition suppression of the P50 evoked response to the human cerebral cortex. *Clin Neurophysiol* 124(4). 675–685 (2013).
- [89] Logothetis NK, Wandell BA: Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 66. 735–769 (2004).
- [90] Henson RN: Repetition suppression to faces in the fusiform face area: A personal and dynamic journey. *Cortex* 80. 174–184 (2016).
- [91] Yeo BTT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M et al: The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106(3). 1125–1165 (2011).

- [92] Covey E, Carter M (eds.): Basic electrophysiological methods. Oxford University Press New York (2015).
- [93] Kaan E: Event-Related Potentials and Language Processing. A Brief Overview. *Language Ling Compass* 1(6). 571–591 (2007).
- [94] Remijn GB, Hasuo E, Fujihira H, Morimoto S: An introduction to the measurement of auditory event-related potentials (ERPs). *Acoust. Sci. & Tech.* 35(5). 229–242 (2014).
- [95] Zouridakis G, Simos PG, Papanicolaou AC: Multiple bilaterally asymmetric cortical sources account for the auditory N1m component. *Brain Topogr* 10(3). 183–189 (1998).
- [96] Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K: The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing. A review. *Clin Neurophysiol* 118(12). 2544–2590 (2007).
- [97] Comerchero MD, Polich J: P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin Neurophysiol* 110(1). 24–30 (1999).
- [98] Holcomb PJ, Coffey SA, Neville HJ: Visual and auditory sentence processing. A developmental analysis using event-related brain potentials. *Developmental Neuropsychology* 8(2-3). 203–241 (1992).
- [99] Deiber M-P, Missonnier P, Bertrand O, Gold G, Fazio-Costa L, Ibañez V et al: Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks. A study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *J Cogn Neurosci* 19(1). 158–172 (2007).
- [100] Kalcher J, Pfurtscheller G: Discrimination between phase-locked and non-phase-locked event-related EEG activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94(5). 381–384 (1995).
- [101] Ray S, Maunsell JHR: Different origins of gamma rhythm and high-gamma activity in macaque visual cortex. *PLoS Biol* 9(4). e1000610 (2011).
- [102] Dale AM, Liu AK, Fischl BR, Buckner RL, Belliveau JW, Lewine JD et al: Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 26(1). 55–67 (2000).
- [103] Vidyasagar R, Stancak A, Parkes LM: A multimodal brain imaging study of repetition suppression in the human visual cortex. *Neuroimage* 49(2). 1612–1621 (2010).
- [104] Garcia-Rill E, Moran K, Garcia J, Findley WM, Walton K, Strotman B et al: Magnetic sources of the M50 response are localized to frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 119(2). 388–398 (2008).
- [105] Boutros NN, Gjini K, Urbach H, Pflieger ME: Mapping repetition suppression of the N100 evoked response to the human cerebral cortex. *Biol Psychiatry* 69(9). 883–889 (2011).
- [106] Henson RN, Rylands A, Ross E, Vuilleumier P, Rugg MD: The effect of repetition lag on electrophysiological and haemodynamic correlates of visual object priming. *Neuroimage* 21(4). 1674–1689 (2004).

- [107] Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, Oertzen J von, Fernández G, Schaller C et al: Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry* 53(6). 511–519 (2003).
- [108] Pratt H, Starr A, Michalewski HJ, Bleich N, Mittelman N: The auditory P50 component to onset and offset of sound. *Clin Neurophysiol* 119(2). 376–387 (2008).
- [109] Moura GS, Triñanes-Pego Y, Carrillo-de-la-Peña MT: Effects of stimuli intensity and frequency on auditory p50 and n100 sensory gating. *Adv Exp Med Biol* 657. 5–17 (2010).
- [110] Marinkovic K, Dhond RP, Dale AM, Glessner M, Carr V, Halgren E: Spatiotemporal dynamics of modality-specific and supramodal word processing. *Neuron* 38(3). 487–497 (2003).
- [111] McDonald CR, Thesen T, Carlson C, Blumberg M, Girard HM, Trongnetrpunya A et al: Multimodal imaging of repetition priming: Using fMRI, MEG, and intracranial EEG to reveal spatiotemporal profiles of word processing. *Neuroimage* 53(2). 707–717 (2010).
- [112] Heilbron M, Chait M: Great expectations. Is there evidence for predictive coding in auditory cortex? *Neuroscience* (389). 54–73 (2017).
- [113] Auksztulewicz R, Friston K: Attentional Enhancement of Auditory Mismatch Responses. A DCM/MEG Study. *Cereb Cortex* 25(11). 4273–4283 (2015).
- [114] Auksztulewicz R, Friston K: Repetition suppression and its contextual determinants in predictive coding. *Cortex* 80. 125–140 (2016).
- [115] Chao ZC, Takaura K, Wang L, Fujii N, Dehaene S: Large-Scale Cortical Networks for Hierarchical Prediction and Prediction Error in the Primate Brain. *Neuron* 100(5). 1252-1266.e3 (2018).
- [116] Grill-Spector K, Malach R: fMR-adaptation. A tool for studying the functional properties of human cortical neurons. *Acta Psychologica* 107(1-3). 293–321 (2001).
- [117] Briley PM, Krumbholz K: The specificity of stimulus-specific adaptation in human auditory cortex increases with repeated exposure to the adapting stimulus. *J Neurophysiol* 110(12). 2679–2688 (2013).
- [118] Summerfield C, Trittschuh EH, Monti JM, Mesulam MM, Egner T: Neural repetition suppression reflects fulfilled perceptual expectations. *Nat Neurosci* 11(9). 1004–1006 (2008).
- [119] Wiggs CL, Martin A: Properties and mechanisms of perceptual priming. *Curr Opin Neurobiol* 8(2). 227–233 (1998).
- [120] Grotheer M, Kovács G: Can predictive coding explain repetition suppression? *Cortex* 80. 113–124 (2016).
- [121] Wacongne C, Labyt E, van Wassenhove V, Bekinschtein T, Naccache L, Dehaene S: Evidence for a hierarchy of predictions and prediction errors in human cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(51). 20754–20759 (2011).
- [122] Wacongne C, Changeux J-P, Dehaene S: A neuronal model of predictive coding accounting for the mismatch negativity. *J Neurosci* 32(11). 3665–3678 (2012).

- [123] May PJC, Tiitinen H: Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology* 47(1). 66–122 (2010).
- [124] Varela JA, Sen K, Gibson J, Fost J, Abbott LF, Nelson SB: A Quantitative Description of Short-Term Plasticity at Excitatory Synapses in Layer 2/3 of Rat Primary Visual Cortex. *J Neurosci* 17(20). 7926–7940 (1997).
- [125] Friston K: A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360(1456). 815–836 (2005).
- [126] Clark A: Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behav Brain Sci* 36(3). 181–204 (2013).
- [127] Bastos AM, Usrey WM, Adams RA, Mangun GR, Fries P, Friston KJ: Canonical microcircuits for predictive coding. *Neuron* 76(4). 695–711 (2012).
- [128] Summerfield C, Wyart V, Johnen VM, Gardelle V de: Human Scalp Electroencephalography Reveals that Repetition Suppression Varies with Expectation. *Front Hum Neurosci* 5. 67 (2011).
- [129] Natan RG, Briguglio JJ, Mwilambwe-Tshilobo L, Jones SI, Aizenberg M, Goldberg EM et al: Complementary control of sensory adaptation by two types of cortical interneurons. *Elife* 4(13) (2015).
- [130] Daw ND, O'Doherty JP, Dayan P, Seymour B, Dolan RJ: Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 441(7095). 876–879 (2006).
- [131] Behrens TEJ, Woolrich MW, Walton ME, Rushworth MFS: Learning the value of information in an uncertain world. *Nat Neurosci* 10(9). 1214–1221 (2007).
- [132] Courville AC, Daw ND, Touretzky DS: Bayesian theories of conditioning in a changing world. *Trends Cogn Sci* 10(7). 294–300 (2006).
- [133] Geisler WS, Kersten D: Illusions, perception and Bayes. *Nat Neurosci* 5(6). 508–510 (2002).
- [134] Kersten D, Mamassian P, Yuille A: Object perception as Bayesian inference. *Annu Rev Psychol* 55. 271–304 (2004).
- [135] Seth AK: From Unconscious Inference to the Beholder's Share: Predictive Perception and Human Experience. *European Review* 27(3). 378–410 (2019).
- [136] Kersten D, Yuille A: Bayesian models of object perception. *Curr Opin Neurobiol* 13(2). 150–158 (2003).
- [137] Mamassian P, Landy M, Maloney L: Bayesian modelling of visual perception. In: R. Rao, B. Olshausen, M. Lewicki (eds.): *Probabilistic models of the brain: Perception and neural function*, pp. 13–36. The MIT Press Cambridge, MA, USA (2002).
- [138] Körding KP, Wolpert DM: Bayesian integration in sensorimotor learning. *Nature* 427(6971). 244–247 (2004).
- [139] Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Lesser RP: Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 121 (Pt 12). 2301–2315 (1998).

- [140] Ogawa H, Kamada K, Kapeller C, Hiroshima S, Prueckl R, Guger C: Rapid and minimum invasive functional brain mapping by real-time visualization of high gamma activity during awake craniotomy. *World Neurosurg* 82(5). 912.e1-10 (2014).
- [141] Costa-Faidella J, Baldeweg T, Grimm S, Escera C: Interactions between "what" and "when" in the auditory system: temporal predictability enhances repetition suppression. *J Neurosci* 31(50). 18590–18597 (2011).
- [142] Ulanovsky N, Las L, Farkas D, Nelken I: Multiple time scales of adaptation in auditory cortex neurons. *J Neurosci* 24(46). 10440–10453 (2004).
- [143] Ulanovsky N, Las L, Nelken I: Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci* 6(4). 391–398 (2003).
- [144] Benjamini Y, Hochberg Y: Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 57(1). 289–300 (1995).
- [145] Sternberg S: High-speed scanning in human memory. *Science* 153(3736). 652–654 (1966).
- [146] Regev TI, Markusfeld G, Deouell LY, Nelken I: Context Sensitivity across Multiple Time scales with a Flexible Frequency Bandwidth. *Cerebral cortex* 32(1). 158–175 (2021).
- [147] Fairhall AL, Lewen GD, Bialek W, van Ruyter Steveninck RR de: Efficiency and ambiguity in an adaptive neural code. *Nature* 412(6849). 787–792 (2001).
- [148] Albrecht AR, Scholl BJ: Perceptually averaging in a continuous visual world: extracting statistical summary representations over time. *Psychol Sci* 21(4). 560–567 (2010).
- [149] Albrecht AR, Scholl BJ, Chun MM: Perceptual averaging by eye and ear: computing summary statistics from multimodal stimuli. *Atten Percept Psychophys* 74(5). 810–815 (2012).
- [150] Dahmen JC, Keating P, Nodal FR, Schulz AL, King AJ: Adaptation to stimulus statistics in the perception and neural representation of auditory space. *Neuron* 66(6). 937–948 (2010).
- [151] Haberman J, Harp T, Whitney D: Averaging facial expression over time. *J Vis* 9(11). 1-13 (2009).
- [152] Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B, Tadel F, Cohen L, Naccache L: Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(5). 1672–1677 (2009).
- [153] Friston K, Kiebel S: Cortical circuits for perceptual inference. *Neural Netw* 22(8). 1093–1104 (2009).
- [154] Kiebel SJ, Daunizeau J, Friston KJ: A hierarchy of time-scales and the brain. *PLoS Comput Biol* 4(11). e1000209 (2008).
- [155] Rao RP, Ballard DH: Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci* 2(1). 79–87 (1999).

- [156] Friston K: The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends Cogn Sci* 13(7). 293–301 (2009).
- [157] Stefanics G, Kremláček J, Czigler I: Visual mismatch negativity: a predictive coding view. *Front Hum Neurosci* 8. 666 (2014).
- [158] Geisler WS: Visual perception and the statistical properties of natural scenes. *Annu Rev Psychol* 59. 167–192 (2008).
- [159] Fadiga L, Craighero L, Olivier E: Human motor cortex excitability during the perception of others' action. *Curr Opin Neurobiol* 15(2). 213–218 (2005).
- [160] Wozny DR, Beierholm UR, Shams L: Human trimodal perception follows optimal statistical inference. *J Vis* 8(3). 1-11 (2008).
- [161] Cheng K, Shettleworth SJ, Huttenlocher J, Rieser JJ: Bayesian integration of spatial information. *Psychol Bull* 133(4). 625–637 (2007).
- [162] Simoncelli EP, Olshausen BA: Natural image statistics and neural representation. *Annu Rev Neurosci* 24. 1193–1216 (2001).
- [163] Mayrhauser L, Bergmann J, Crone J, Kronbichler M: Neural repetition suppression: evidence for perceptual expectation in object-selective regions. *Front Hum Neurosci* 8. 225 (2014).
- [164] Bendixen A, Scharinger M, Strauß A, Obleser J: Prediction in the service of comprehension: modulated early brain responses to omitted speech segments. *Cortex* 53. 9–26 (2014).
- [165] Bendixen A, Schwartz M, Kotz SA: Temporal dynamics of contingency extraction from tonal and verbal auditory sequences. *Brain Lang* 148. 64–73 (2015).
- [166] Alink A, Schwiedrzik CM, Kohler A, Singer W, Muckli L: Stimulus predictability reduces responses in primary visual cortex. *J Neurosci* 30(8). 2960–2966 (2010).
- [167] Fogelson N, Wang X, Lewis JB, Kishiyama MM, Ding M, Knight RT: Multimodal effects of local context on target detection: evidence from P3b. *J Cogn Neurosci* 21(9). 1680–1692 (2009).
- [168] Friston K: The free-energy principle: a unified brain theory? *Nat Rev Neurosci* 11(2). 127–138 (2010).
- [169] Gardelle V de, Waszczuk M, Egner T, Summerfield C: Concurrent repetition enhancement and suppression responses in extrastriate visual cortex. *Cereb Cortex* 23(9). 2235–2244 (2013).
- [170] Ramachandran S, Meyer T, Olson CR: Prediction suppression in monkey inferotemporal cortex depends on the conditional probability between images. *J Neurophysiol* 115(1). 355–362 (2016).
- [171] Meyer T, Ramachandran S, Olson CR: Statistical learning of serial visual transitions by neurons in monkey inferotemporal cortex. *J Neurosci* 34(28). 9332–9337 (2014).
- [172] Larsson J, Smith AT: fMRI repetition suppression: neuronal adaptation or stimulus expectation? *Cereb Cortex* 22(3). 567–576 (2012).

- [173] Vinken K, Beeck HP op de, Vogels R: Face Repetition Probability Does Not Affect Repetition Suppression in Macaque Inferotemporal Cortex. *J Neurosci* 38(34). 7492–7504 (2018).
- [174] Barbosa LS, Kouider S: Prior Expectation Modulates Repetition Suppression without Perceptual Awareness. *Sci Rep* 8(1). 5055 (2018).
- [175] Fell J, Axmacher N: The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 12(2). 105–118 (2011).
- [176] Eckert D, Reichert C, Bien CG, Heinze H-J, Knight RT, Deouell LY et al: Distinct interacting cortical networks for stimulus-response and repetition-suppression. *Commun Biol* 5(1) (2022).
- [177] Montemurro MA, Senatore R, Panzeri S: Tight data-robust bounds to mutual information combining shuffling and model selection techniques. *Neural Comput* 19(11). 2913–2957 (2007).
- [178] Deneve S, Pouget A: Bayesian multisensory integration and cross-modal spatial links. *J Physiol Paris* 98(1-3). 249–258 (2004).
- [179] Jürgens R, Becker W: Perception of angular displacement without landmarks: evidence for Bayesian fusion of vestibular, optokinetic, podokinesthetic, and cognitive information. *Exp Brain Res* 174(3). 528–543 (2006).
- [180] Snyder JS, Schwiedrzik CM, Vitela AD, Melloni L: How previous experience shapes perception in different sensory modalities. *Front Hum Neurosci* 9. 594 (2015).

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2022 in Form eines Zeitschriftenaufsatzes im Journal *Communications Biology* veröffentlicht:

Eckert D, Reichert C, Bien CG, Heinze H-J, Knight RT, Deouell LY, Dürschmid S: Distinct interacting cortical networks for stimulus-response and repetition-suppression. *Commun Biol* 5(1) (2022)

DOI: 10.1038/s42003-022-03861-4

abrufbar unter

<https://www.nature.com/articles/s42003-022-03861-4>

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

ECoG-Profil der Repetition Suppression im menschlichen Kortex: Relation zu Stimulus Response und mögliche funktionelle Rolle

im Leibniz-Institut für Neurobiologie und der Universitätsklinik für Neurologie mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. habil. Stefan Dürschmid, Herrn Prof. Dr. Robert T. Knight von der University of California, Berkeley und Herrn Prof. Dr. Christian Bien aus dem Krankenhaus Mara in Bielefeld

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg

David Eckert

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.