

Aus der Abteilung für Experimentelle Audiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Untersuchung trainingsbedingter Veränderungen der Richtungsunterscheidung
von Gleittönen mit der Mismatch Negativity**

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 Friedrich Wilhelm von Gottberg

aus Wittingen

Magdeburg 2014

Bibliographische Beschreibung:

von Gottberg, Friedrich Wilhelm:

Untersuchung trainingsbedingter Veränderungen der Richtungsunterscheidung von Gleittönen mit der Mismatch Negativity. - 2014. - 82 Bl., 15 Abb., 9 Tab.

Kurzreferat

Für das Verständnis von Sprache und Musik ist die Wahrnehmung kontinuierlich steigender und fallender Tonhöhen von entscheidender Bedeutung. Die Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen kann mithilfe von Gleittönen untersucht werden. Einblick in die unbewusste Registrierung von akustischen Veränderungen kann die Mismatch Negativity (MMN) geben, eine Komponente kortikal evozierter Potentiale. Sie wird durch gelegentliche Abweichungen in einer regelmäßigen Abfolge von Stimuli ausgelöst. In der vorliegenden Arbeit wurde an normalhörenden Probanden die MMN bei Änderung der Modulationsrichtung in einer Abfolge von Gleittönen gemessen. Die Amplitude der MMN spiegelte die Fähigkeit der Richtungsunterscheidung wider: In einer Probandengruppe mit durchschnittlich besserer subjektiver Unterscheidungsleistung wurde die MMN gebildet, hingegen war in einer Gruppe mit geringerer Unterscheidungsleistung keine MMN nachweisbar. Während eines etwa zweistündigen Trainings wurde die Richtungsunterscheidung geübt. Ein Ansteigen der MMN-Amplitude konnte in der Folge jedoch nicht beobachtet werden. Erstaunlicherweise wurde die MMN der Gleittöne im Messdurchgang unmittelbar nach dem Training nicht gebildet. Eine Kontrollmessung der MMN bei einfacher Frequenzabweichung in einer Abfolge von Stimuli mit konstanter Frequenz war nach dem Training hingegen unverändert. Die MMN der Gleittöne reagierte offenbar empfindlicher auf Ermüdung als die durch Tonhöhenunterschiede ausgelöste MMN und verdeutlicht Unterschiede in den verschiedenen Bereichen der Hörverarbeitung.

Schlüsselwörter

Auditorischer Kortex - kortikal evoziertes Potential – Mismatch Negativity – auditorisches Training – kategoriale Hörverarbeitung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Auslösemechanismus und Eigenschaften der Mismatch Negativity.....	6
1.2 Anwendung der MMN im klinischen Kontext.....	10
1.3 Mechanismen der Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen	13
1.4 Auslösung der Mismatch Negativity durch Richtungsänderung von Frequenzänderungen.....	15
1.5 Auditorisches Training	16
1.6 Auswirkungen von auditorischem Training auf die Bildung der MMN	18
2. Material und Methoden	21
2.1 Ablauf der Untersuchung	21
2.2 Messplatzaufbau, Stimuluserzeugung und Darbietung	22
2.3 Stimuli und Messparadigma.....	24
2.4 Messung des EEG (Elektroenzephalogramm) und Auswertungsmethoden	26
2.4.1 Registrierung des EEG	26
2.4.2 Berechnung der evozierten Potentiale	28
2.4.3 Statistische Analysen.....	29
2.5 Training des Unterscheidungsvermögens der Richtung von Gleittönen.....	30
2.5.1 Aufbau des Trainings	30
2.5.2 Analyse des Antwortverhaltens der Probanden	31
3. Ergebnisse	33
3.1 Bildung der MMN durch Richtungsänderung von Gleittönen.....	33
3.1.1 Evozierte Potentiale der Gleittöne einzelner Probanden.....	33
3.1.2 Evozierte Potentiale der Gleittöne im Gruppenmittel	36
3.1.3 Einfluss des Messdurchganges auf das Differenzpotential an Fz	40
3.1.4 Differenzpotentiale an den Ableitpositionen F3 und F4	41
3.2 Bildung der MMN durch Tonhöhenänderung von Tonbursts.....	41
3.2.1 Evozierte Potentiale der Tonbursts im Gruppenmittel	41
3.2.2 Einfluss des Messdurchganges auf das Differenzpotential an Fz	46
3.2.3 Differenzpotentiale an den Ableitpositionen F3 und F4	47

3.3 Training zur Unterscheidung auf- bzw. absteigender Gleittöne	47
3.3.1 Antwortverhalten der Probanden in den verschiedenen Stufen des Trainings.....	47
3.3.2 Individuelles Unterscheidungsvermögen der Richtung von Gleittönen	50
3.3.3 Kontrolle des Lernerfolges	50
3.4 Einfluss des Unterscheidungsvermögens von Gleittönen auf die MMN	51
3.4.1 Korrelation zwischen Sensitivitätsindex und MMN	52
3.4.2 Aufteilung der Probanden anhand des Unterscheidungsvermögens	52
4. Diskussion	56
4.1 Auslösung der MMN durch Richtungsänderung von Gleittönen.....	56
4.1.1 Unbewusste Wahrnehmung der Richtung von Gleittönen.....	56
4.1.2 Auswirkung des Trainings auf die MMN der Gleitton-Stimuli	57
4.2 Auslösung der MMN durch Tonhöhenänderung von Tonbursts	59
4.2.1 Unbewusste Wahrnehmung von Änderungen der Tonhöhe	59
4.2.2 Auswirkungen des Trainings auf die Tonburst-MMN	60
4.2.3 Veränderungen der Tonburst-Potentiale im späten Latenzbereich	60
4.3 Einflüsse auf die Messung der MMN	61
4.4 Beurteilung des Trainings der Richtungsunterscheidung.....	63
4.5 Probandengruppen mit unterschiedlichem Diskriminationsvermögen	65
4.5.1 Einschätzung des Unterscheidungsvermögens anhand der MMN	65
4.5.2 Einfluss des Trainings auf die MMN in Gruppe A und B	65
4.6 Anwendbarkeit der Gleitton-MMN im klinischen Kontext	66
5. Zusammenfassung und Ausblick	69
6. Literaturverzeichnis.....	71
Danksagungen	79
Ehrenerklärung	80
Darstellung des Bildungsweges	81

Abkürzungsverzeichnis

AEP	Auditorisch evoziertes Potential
CAEP	Cortical auditory evoked potential
Cz	zentral-mittige Ableitposition des EEG
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulogramm
fo	Startfrequenz
F3	links-frontale Ableitposition des EEG
F4	rechts-frontale Ableitposition des EEG
fe	Endfrequenz
fh	Frequenzhub
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
Fz	fronto-zentrale Ableitposition des EEG
M	Ableitposition des EEG über dem Mastoid
MRT	Magnetresonanztomographie
MEG	Magnetoenzephalographie
MMF	Mismatch Field
MMN	Mismatch negativity
N1	1. negative Komponente im Verlauf eines kortikal evozierten Potentials
N2b	2. negative Komponente im Verlauf eines kortikal evozierten Potentials
P1	1. positive Komponente im Verlauf eines kortikal evozierten Potentials
P2	2. positive Komponente im Verlauf eines kortikal evozierten Potentials
P3a	3. positive Komponente im Verlauf eines kortikal evozierten Potentials
SNR	signal to noise ratio
SOA	Stimulus-Onset Asynchrony
SPL	Sound Pressure Level
U	Spannung

1. Einleitung

Unvermittelt auftretende Änderungen in der akustischen Umgebung können zu einer Aufmerksamkeitsreaktion führen, die eine Bedeutungszuweisung der Veränderung ermöglicht. Ein Beispiel aus der alltäglichen Erfahrung ist hierfür das kontinuierliche Hintergrundgeräusch, das durch den Betrieb eines Kühlschranks verursacht wird. Ein derartig stetiges Geräusch wird häufig nicht bewusst wahrgenommen. Kommt es jedoch zu einer Änderung der Geräuschkulisse (durch Abschalten des Kühlschranks), lenkt dieses Ereignis die Aufmerksamkeit auf sich. Im hier geschilderten Beispiel wird die plötzlich eintretende Stille als Veränderung bemerkt.

Die unbewusste (präattentive) Registrierung von Veränderungen der akustischen Umgebung im auditorischen System kann elektrophysiologisch mithilfe akustisch evozierter Potentiale (AEP) untersucht werden. Eine besondere Rolle spielt hierbei die sogenannte Mismatch Negativity (MMN). Sie wird durch Abweichungen von einer Regelmäßigkeit einer auditorischen Stimulation hervorgerufen (Schröger 2005). In der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe der MMN die Hörverarbeitung kontinuierlicher Frequenzänderungen untersucht. Im Mittelpunkt stand dabei die Frage, welchen Einfluss ein auditorisches Training auf die präattentive Richtungsunterscheidung linear frequenzmodulierter Töne hat.

1.1 Auslösemechanismus und Eigenschaften der Mismatch Negativity

Die MMN ist eine Komponente der evozierten Potentiale, die nach ihrem Entstehungsort als kortikal auditorisch evozierte Potentiale (CAEP, cortical auditory evoked potential) bezeichnet werden und im Latenzbereich ab 50 ms auftreten. Komponenten der CAEP mit kürzerer Latenz (P1, N1 und P2) sind vorwiegend von den physikalischen Eigenschaften der Stimuli abhängig. So lässt das Vorhandensein des P1-N1-P2-Komplexes zunächst auf die Detektion eines akustischen Signals auf der Ebene des auditorischen Kortex schließen. Mit zunehmender Latenz spiegeln die Komponenten der CAEP höhere Prozesse der Hörverarbeitung wider. Ihre Ausprägung unterliegt dann weniger den akustischen Eigenschaften der Stimuli, sondern wird zunehmend durch Einflüsse, die sich aus dem Kontext der Stimuli oder einer psychologischen Bedeutungszuweisung der akustischen Signale ergeben, bestimmt (Martin et al. 2007, S.483).

Das Auftreten der MMN ist von der Reihenfolge der Stimuli, also dem auditorischen Kontext abhängig (s. Abb.1.1): Kommt es in einer regelmäßigen Abfolge von Stimuli (Standardstimulus) zu einer zufällig auftretenden Abweichung (Deviantstimulus), lässt sich im Latenzbereich zwischen 100 ms und 250 ms eine negative Verschiebung des evozierten Potentials an den fronto-zentralen Ableitpositionen (s. Abb. 2.4) beobachten. Diese Negativierung wird als Mismatch Negativity bezeichnet und anhand des Differenzpotentials zwischen dem evozierten Potential des unregelmäßigen Deviant- und des regelmäßigen Standardstimulus identifiziert. An den Ableitpositionen unterhalb der Sylvischen Furche (Mastoidelektroden) erhält man ein positives Differenzsignal (Näätänen 1995). Die Auslösung der MMN kann durch unterschiedlichste Verletzungen einer Regelmäßigkeit in einer Abfolge von Stimuli erfolgen. Dabei kann es sich beispielsweise um Änderungen der Frequenz, Lautstärke oder Dauer der Stimuli handeln. Auch durch sprachliche Reize lässt sich die MMN evozieren. Zudem sind auch komplexere Bedingungen, wie Abweichungen in der Reihenfolge von wiederholt dargebotenen Tonsequenzen möglich (Übersichten in Gomes et al. 1995; Schröger 2005; Paavilainen 2013).

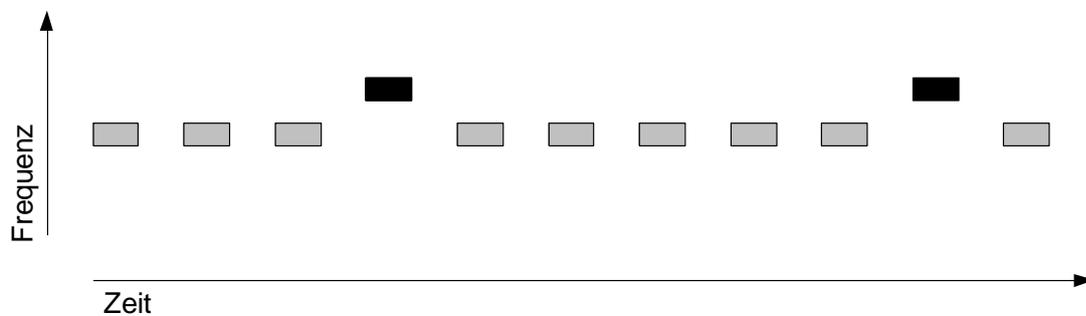


Abb.1.1: Auslösung der MMN durch Verletzung einer Regelmäßigkeit in der Abfolge von Stimuli, beispielsweise durch Abweichung der Frequenz.

Die an der Entstehung der MMN beteiligten Strukturen liegen im auditorischen Kortex nahe der Quellen von N1 und P2 und im präfrontalen Kortex (Giard et al. 1990; Alho 1995). Die exakten Quellen der MMN im auditorischen Kortex unterscheiden sich dabei je nach Art der

Stimulusabweichung. Somit sind an der Bildung der MMN je nach Stimulationsart zumindest teilweise unterschiedliche Neuronenpopulationen beteiligt. Dies zeigt sich auch an einer unterschiedlichen Beteiligung der Hirnhälften an der Bildung der MMN für manche Stimulationsarten. So hat die MMN phonetischer Stimuli über der linken Hemisphäre größere Amplituden als über der rechten. (Alho et al. 1996; Schröger 2005). Der auf höherer kortikaler Ebene gelegene präfrontale Anteil der MMN steht mit der (unfreiwilligen) Zuwendung der Aufmerksamkeit auf den Deviantstimulus in Verbindung (Alho 1995; Jääskeläinen et al. 1996; Doeller et al. 2003).

Seit 1978 wird die MMN als Korrelat eines „spezifischen auditorischen Diskriminationsvorganges“ verstanden (Näätänen et al. 1978). Eine zentrale Annahme für den Mechanismus ist dabei die wesentliche Rolle des auditorischen sensorischen Gedächtnisses in der unbewussten Wahrnehmung einer Änderung eines wiederholten Klangereignisses (Näätänen et al. 1993; Tiitinen et al. 1994). Abb.1.2 veranschaulicht den gedächtnisbasierten Entstehungsmechanismus der MMN (nach Schröger 2005): Aus den Eigenschaften eines aktuellen Klangereignisses wird im auditorischen Kortex eine neurale Repräsentation (R) gebildet. Bei wiederholter Stimulation werden die Regelmäßigkeiten der Signale in einer Repräsentation R' des sensorischen Gedächtnisses gespeichert. Auf diese Weise entsteht ein Modell der akustischen Umgebung. Im nächsten Schritt werden die Repräsentationen miteinander verglichen. Bestehen Unterschiede zwischen dem Modell der akustischen Umgebung und neuen Klangereignissen, kommt es proportional zum Ausmaß der Abweichung zur Bildung von MMN-Signalen. Nachfolgend werden weitere Prozesse aktiviert, die ggf. zu einer Hinwendung der Aufmerksamkeit führen können.

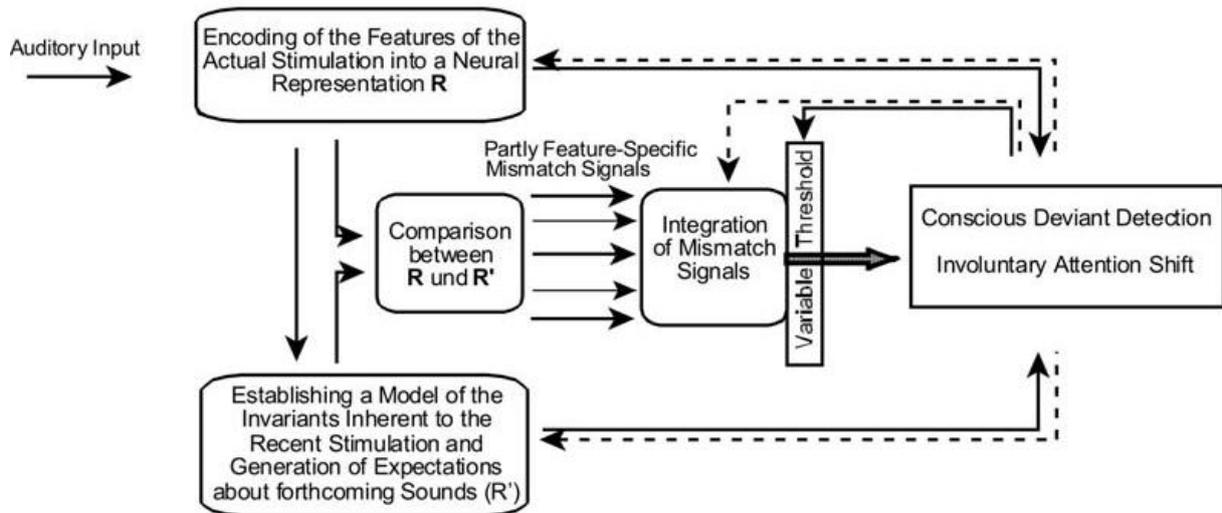


Abb.1.2: Auslösemechanismus der Mismatch Negativity auf der Grundlage des sensorischen Kurzzeitgedächtnisses. Top-down und Bottom-up Einflüsse auf diese Mechanismen werden durch Pfeile verdeutlicht (aus Schröger 2005).

Für die Auslösung der MMN ist eine ausreichend große Stimulationsrate erforderlich. Beispielsweise konnte die MMN in einer Untersuchung mit Tonburst-Stimuli bei einem zeitlichen Abstand zwischen den Stimuli von vier Sekunden nicht mehr gemessen werden (Mäntysalo und Näätänen 1987). Wird der Abstand zwischen den Stimuli hingegen verringert (ab zwei Sekunden), so tritt die MMN deutlicher hervor. Im Gegensatz zur MMN vermindert sich die Amplitude der N1 mit steigender Stimulationsrate, so dass MMN und N1 voneinander unterschieden werden können (Näätänen und Picton 1987). Diese Unterscheidbarkeit zwischen N1 und MMN wird jedoch kontrovers diskutiert. Eine alternative Erklärung der MMN beschreibt die Negativierung des Deviantpotentials als eine Latenz- und amplitudenmodulierte N1-Antwort auf der Grundlage unterschiedlich adaptierter afferenter Neurone und stellt somit die MMN als eigenständige Komponente des evozierten Potentials infrage. Dieses „Adaptationsmodell“ bietet im Gegensatz zu dem eher psychologischen gedächtnisbasierten Entstehungsmodell eine physiologische Erklärung für die dem Detektionsvorgang zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen (May und Tiitinen 2010). Trotz dieser teilweise gegensätzlichen Erklärungsmodelle ist unstrittig, dass an dem Phänomen der MMN die Fähigkeit des auditorischen Kortex der unbewussten Detektion von

akustischen Veränderungen deutlich wird und die Hörverarbeitung auditorischer Stimuli mithilfe der MMN untersucht werden kann.

Die Ausprägung der MMN in Amplitude und Latenz wird durch das Ausmaß der Abweichung zwischen Deviant- und Standardstimulus beeinflusst: mit steigender Abweichung wird die Amplitude der MMN größer und die Latenz kürzer, bis eine Sättigung (Maximum der Amplitude, Minimum der Latenz) eintritt (Tiitinen et al. 1994; Menning et al. 2000; Picton et al. 2000). Umgekehrt liefert die MMN einen elektrophysiologischen Index für die Genauigkeit der psychoakustischen Wahrnehmung auditorischer Reize (zur Übersicht vgl. Näätänen et al. 2007). Die Korrelation zwischen der Amplitude einer MMN und der Fähigkeit der Probanden, die entsprechende Stimulusdifferenz zu unterscheiden, konnte in zahlreichen Untersuchungen aufgezeigt werden (Sams et al. 1985, Tiitinen et al. 1994, Novitski et al. 2004). Die Latenz spiegelt den zeitlichen Ablauf der Detektion eines Stimulus sowie dessen Diskrimination als Deviant wider (Picton et al. 2000). Auch Latenz und individuelle Unterscheidungsleistung sind derart miteinander korreliert, dass eine kürzere Latenz auf eine bessere Unterscheidungsleistung hindeutet (Tiitinen et al. 1994; Novitski et al. 2004).

Interessant für Anwendungen in klinischem Kontext ist, dass für die Messung der MMN keine aktive Mitwirkung der Probanden erforderlich ist. Die Auslösung erfolgt unabhängig von der Aufmerksamkeit der Probanden. Hingegen werden bei bewusster Diskrimination neben der MMN zusätzlich Komponenten wie die N2b und P3a gebildet, die mit der Aufmerksamkeit in Verbindung stehen (Sams et al. 1984, Näätänen et al. 2007). Um die Überlappung mit der MMN zu vermeiden, wird die Aufmerksamkeit der Probanden beispielsweise durch Anschauen eines Videos abgelenkt (Sinkkonen und Tervaniemi 2000).

1.2 Anwendung der MMN im klinischen Kontext

Vor dem Hintergrund der demografischen Veränderungen mit dem zunehmenden Anteil an älteren Menschen in unserer Gesellschaft sind Untersuchungen zu den Auswirkungen des Alterns auf kognitive Prozesse von besonderem Interesse. Die MMN wird dabei als Instrument zur Untersuchung der präattentiven Diskrimination sowie des auditorischen sensorischen Gedächtnisses im Alter vorgeschlagen (Näätänen et al. 2012). In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die MMN-Amplitude mit zunehmendem Alter abnimmt.

Anhand der MMN lässt sich somit die altersbedingte Abnahme der Leistungsfähigkeit des auditorischen Systems untersuchen (Cheng et al. 2013).

Eine Abnahme der Amplitude und Verlängerung der Latenz der MMN lässt sich nicht nur bei Alterungsprozessen, sondern auch unter sehr verschiedenen Bedingungen wie neuropsychiatrischen und neurologischen Erkrankungen oder auch Entwicklungsstörungen von Kindern nachweisen. Diese Änderungen werden zunächst auf die Verminderung der unbewussten Unterscheidungsleistung auditorischer Stimuli zurückgeführt. Darüber hinaus deuten diese Effekte auch auf eine Minderung der allgemeinen Hirnleistung und auf eine Abnahme der sensorischen Gedächtnisleistung hin (zur Übersicht s. Näätänen et al. 2012). Entsprechend der gedächtnisbasierten Interpretation der MMN wurde die Abhängigkeit der MMN-Amplitude vom zeitlichen Abstand zwischen den Stimuli im Zusammenhang mit der sensorischen Gedächtnisleistung diskutiert (Näätänen et al. 2012, Pekkonen 2000). So zeigte sich bei Alzheimer-Patienten mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen den Stimuli eine im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Probanden stärkere Abnahme der MMN-Amplitude. Dies wurde als Minderung des auditorischen sensorischen Gedächtnisses bei der Alzheimer-Demenz gewertet (Pekkonen et al. 1994).

Umfangreiche MMN-Studien wurden auch auf dem Gebiet der Schizophrenie durchgeführt. Die mit fortschreitender Erkrankung zunehmende Minderung der MMN-Amplitude deutet auch hier auf Abnormitäten in der Hörverarbeitung sowie dem auditorischen sensorischen Gedächtnis hin (Umbricht und Krljes 2005; Todd et al. 2003, Todd et al. 2012). Ob die MMN bei Schizophrenie nützlich sein könnte, um die klinischen Stadien der Erkrankung zu identifizieren, konnte jedoch noch nicht abschließend geklärt werden (Nagai et al. 2013, Kaur et al. 2013).

Ein weiteres klinisches Interesse an der MMN besteht für Kontrollen über den Verlauf von Erkrankungen. So zeigte sich bei Patienten, die ein Cochlea-Implantat erhalten hatten, dass die Verbesserung der Tonhöhenunterscheidung in einem Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren postoperativ mit einem deutlichen Ansteigen der MMN-Amplitude für Tonhöhenunterscheidung verbunden war (Lonka et al. 2013). Bei Patienten, die einen Hirninsult erlitten hatten, wurde anhand der MMN die positive Auswirkung des täglichen Hörens von Musik und Sprache auf die Rehabilitation nachgewiesen. Neben dem Anstieg der MMN-Amplitude wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 6 Monaten eine verbesserte Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnisleistung festgestellt. Die MMN könnte somit als Werkzeug zur

Beurteilung eines Trainingserfolges und Verlaufskontrolle einer Therapie dienen (Ilvonen et al. 2003, Särkämö et al. 2010).

Auch zur Einschätzung der Prognose verschiedener Erkrankungen wird die MMN vorgeschlagen. In einer Metaanalyse zum klinischen Verlauf nach Koma untersuchten Daltrozzo et al. (2007) den prädiktiven Charakter evozierter Potentiale. Bei Patienten, die aufgrund von Hirninsult, intracerebraler Blutung, Trauma oder metabolischer Enzephalopathie ein Koma erlitten hatten, war das Vorhandensein der MMN mit einem positiven klinischen Verlauf verbunden. Die MMN schien somit ein Prädiktor für das Erwachen zu sein. Der Umkehrschluss traf allerdings nicht zu. Ein Fehlen der MMN konnte nicht als Hinweis auf einen ungünstigeren Verlauf dienen, da die MMN auch bei gesunden Probanden nicht immer messbar war.

Trotz der zahlreichen und vielversprechenden Anwendungsmöglichkeiten der MMN ist der Nutzen als diagnostisches Instrument sehr fraglich, da sowohl Spezifität als auch Sensitivität der MMN nur gering ausgeprägt sind (May und Tiitinen 2010). Veränderungen der MMN können sowohl im Alter als auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson auftreten und lassen somit keine Unterscheidung der Ursache zu (Pekkonen 2000). Hinzu kommt, dass die Messbarkeit der MMN durch das geringe Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) erschwert wird. Insbesondere der mit geringer Wahrscheinlichkeit auftretende Deviantstimulus führt zu einem stark mit Rauschen unterlegten Potential, das sich durch die Differenzbildung aus Standard- und Deviantpotential noch verstärkt. Die Anwendung im klinischen Kontext gestaltet sich auch aufgrund der aufwendigen, zeitraubenden Messmethode zur Unterscheidung der geringen Größe der MMN vom Hintergrundrauschen des EEG schwierig. Zudem weisen an einer Krankheit leidende Probanden häufig ein höheres Hintergrundrauschen sowie mehr Artefakte auf als gesunde Probanden (Picton et al. 2000). Individuelle Messungen der MMN sind somit wenig aussagefähig.

Hingegen ist die MMN für die Untersuchung von Probandengruppen besser geeignet. Die Ergebnisse der MMN-Forschung im klinischen Kontext wurden in der Vergangenheit nahezu ausschließlich in Studien über Probandengruppen ermittelt. So konnten Untersuchungen mithilfe der MMN zu einem besseren Verständnis von Krankheiten führen, die das auditorische System oder die Hirnleistung betreffen (Picton et al. 2000, Näätänen et al. 2012).

1.3 Mechanismen der Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen

Die Wahrnehmung und Unterscheidung steigender und fallender Tonhöhen gehört zu den grundlegenden Fähigkeiten des auditorischen Systems. In der sprachlichen Kommunikation enthält beispielsweise das Ansteigen oder Abfallen einer Sprachmelodie am Ende eines Satzes die Information, ob es sich um eine Frage oder eine Antwort handelt. In Tonalsprachen wie dem Chinesischen kann dieselbe Silbe bei anderem Verlauf der Tonhöhe eine vollkommen andere Bedeutung haben. Auch in der Musik ist die Wahrnehmung der Tonhöhenkontur von grundlegender Bedeutung.

Für die Untersuchung der Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen können Stimuli mit kontinuierlich steigender oder fallender Frequenz (im Folgenden als Gleittöne bezeichnet) verwendet werden. Psychoakustische Untersuchungen mit Gleittönen einer Dauer von 500 ms zeigten für geübte Probanden, dass im Frequenzbereich von 500 - 4000 Hz die Schwellenwerte der Richtungsunterscheidung in demselben Bereich wie die Wahrnehmungsschwellen der Tonhöhenunterscheidung lagen. Auch für kürzere Gleittöne von 100 ms wurde bei 2000 Hz ein Frequenzhub von etwa 0,2 % (4 Hz) als Schwellenwert der Richtungsunterscheidung bestimmt (Dooley und Moore, 1988). Somit kann die Richtung einer Frequenzänderung (aufwärts oder abwärts) unterschieden werden, sobald eine Frequenzänderung als solche wahrgenommen wird (Demany et al. 2009). Allerdings scheint die Fähigkeit, einer wahrgenommenen Frequenzänderung eine Richtung zuzuordnen, individuell sehr unterschiedlich zu sein. In einer Studie von Semal und Demany (2006) lagen in einer Gruppe von 68 Personen bei etwa 15 % der Probanden die Schwellenwerte für die Richtungserkennung deutlich über der individuellen Wahrnehmungsschwelle der Tonhöhenänderung. Somit kann man nicht generell davon ausgehen, dass normalhörende Probanden im Schwellenwertbereich jeder wahrnehmbaren Tonhöhenänderung auch die Änderungsrichtung zuordnen können.

Lyzenga et al. (2004) vermuteten, dass der Detektionsmechanismus für Frequenzänderungen an der Richtungserkennung wenig beteiligt ist. Dem widersprechend postulierten Demany et al. (2009) die Existenz eines „Frequenzänderungsdetekors“ („automatic frequency-shift detector“), der für die Richtungserkennung kontinuierlicher und möglicherweise auch stufenweiser Frequenzänderungen verantwortlich ist. Wie frequenzmodulierte Töne im menschlichen Gehirn auf neuronaler Ebene repräsentiert werden und welche Mechanismen an der Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen beteiligt sind, ist Gegenstand der

aktuellen Forschung (zur Übersicht s. Altmann und Gaese 2014). Beispielsweise können evozierte Potentiale die Aktivität der Detektoren für Frequenzänderungen widerspiegeln und durch den Übergang von einem konstanten Ton in einen Gleitton ausgelöst werden. Hier zeigt sich, dass die Änderungsgeschwindigkeit Einfluss auf die evozierten Potentiale hat: Je steiler der Frequenzanstieg des Gleittons ist, desto größer ist die Amplitude der evozierten Potentiale (Weise et al. 2012).

Die an der Diskrimination der Richtung von Gleittönen beteiligten neuronalen Strukturen liegen vorwiegend im rechten auditorischen Kortex. So wurden bei Patienten mit Läsionen im rechten auditorischen Kortex Defizite in der Richtungserkennung von wahrnehmbaren Tonhöhenänderungen festgestellt (Johnsrude et al. 2000). Bei bewusster Richtungsunterscheidung von Gleittönen zeigen funktionelle MRT-Messungen beim Menschen eine deutliche Verschiebung der neuronalen Aktivität in den rechten auditorischen Kortex (Brechmann und Scheich 2005). Ähnlich bestätigten auch MEG-Untersuchungen die Bedeutung des rechten auditorischen Kortex für die Kategorisierung der Richtung von Gleittönen (König et al. 2008).

Auch in Tierversuchen wurden die neurophysiologischen Mechanismen der Richtungsunterscheidung von Gleittönen untersucht. Im auditorischen Kortex von Katzen wurden Neurone nachgewiesen, die spezifisch auf abwärts oder aufwärtssteigende Frequenzänderungen reagieren. Im auditorischen Kortex werden räumliche Repräsentationen der Parameter frequenzmodulierter Stimuli, wie Richtung und Modulationsgeschwindigkeit, angelegt (Whitfield und Evans 1965, Mendelson und Cynader 1985, Heil und Irvine 1998; Atencio et al. 2007). Anhand dieser räumlich-zeitlichen Erregungsmuster der Neurone wird die Grundlage für die Richtungsunterscheidung im auditorischen System gelegt (Godey et al. 2005; Zhang et al. 2011). Mongolische Wüstenrennmäuse können nach beidseitiger Ablation des auditorischen Kortex Änderungen der Tonhöhe noch wahrnehmen, während die Fähigkeit zur Richtungsunterscheidung von Gleittönen nicht erhalten bleibt (Ohl et al. 1999). Dies verdeutlicht, dass für die Richtungserkennung einer Tonhöhenänderung im Vergleich zur bloßen Wahrnehmung mindestens zusätzliche neuronale Strukturen benötigt werden.

1.4 Auslösung der Mismatch Negativity durch Richtungsänderung von Frequenzänderungen

Wird in einer regelmäßigen Abfolge von Gleittönen die Modulationsrichtung gelegentlich geändert, führt dies zur Auslösung der MMN. Anhand der MMN können somit die neuronalen Mechanismen zur Unterscheidung der Richtung von Gleittönen untersucht werden (Sams und Näätänen 1991). Der Reizkontrast der Stimuli wirkt sich dabei auf Amplitude und Latenz der MMN aus (vgl. 1.1). So zeigte sich in der zuvor genannten Studie mit linear frequenzmodulierten Tönen einer Dauer von 33 ms eine positive Korrelation zwischen Frequenzhub und Amplitude des Mismatch Field (MMF), dem magnetoenzephalographischen Pendant der MMN. In einem ähnlichen Experiment mit Gleittönen einer Dauer von 100 ms konnte auch für die Latenz eine Korrelation mit dem Reizkontrast nachgewiesen werden (Rahne et al. 2005). Allerdings spiegelte sich hierbei der Reizkontrast nicht in der Amplitude der MMN wider. Wie stark sich der Frequenzhub auf die Amplitude der MMN auswirkt, ist auch von der Dauer der Stimuli abhängig. Die perzeptuelle Unterscheidbarkeit von Gleittönen ist für Stimuli einer geringeren Dauer als 100 ms deutlich erschwert (Dooley und Moore 1988). Aus diesem Grunde sind für Stimuli einer Dauer von 33 ms größere Frequenzhübe erforderlich, um ein Maximum der MMN-Amplitude zu erreichen, als bei Stimuli einer Dauer von 100 ms.

In den beiden letztgenannten MMN-Studien wiesen Standard- und Deviantstimuli den gleichen Frequenzgehalt auf. Die MMN kann jedoch auch unabhängig vom Frequenzgehalt der Stimuli durch die Richtungsänderung von Frequenzänderungen ausgelöst werden. Beispielsweise konnte die Bildung der MMN durch eine Richtungsänderung in einer Abfolge von Tönen (aufsteigende vs. absteigende Melodie) nachgewiesen werden (Korzyukov et al. 2003; Saarinen et al. 1992; Tervaniemi et al. 1994). Auch für Gleittöne konnte anhand der MMN bzw. der MMF gezeigt werden, dass die Richtungsänderung im auditorischen System kategorial (aufsteigend vs. absteigend) unterschieden wird (Pardo und Sams 1993). Die für das Verständnis von Sprache wesentliche kategoriale Informationsverarbeitung im auditorischen System kann somit anhand der MMN untersucht werden (Tampas et al. 2005)

In der vorliegenden Arbeit wurden linear frequenzmodulierte Stimuli (Gleittöne) einer Dauer von 100 ms verwendet. Um die Auslösung der MMN durch die gelegentliche Änderung der Kategorie in der Stimulusabfolge zu gewährleisten, wurden Stimuli unterschiedlichen

Frequenzgehaltes verwendet (s. Abb. 1.3). Bei Auslösung der MMN durch abstrakte Stimuluseigenschaften scheint der Reizkontrast und damit die perzeptuelle Unterscheidbarkeit grundsätzlich einen geringeren Einfluss auf die Amplitude der MMN zu haben als es bei Abweichungen einer physikalischen Eigenschaften der Fall ist (vgl. Carral et al. 2005; Paavilainen 2013). Wieweit die Amplitude der MMN als Index für die individuelle Diskriminationsleistung der kategorialen Richtungsunterscheidung dienen kann, wurde in dieser Arbeit unter anderem näher untersucht.

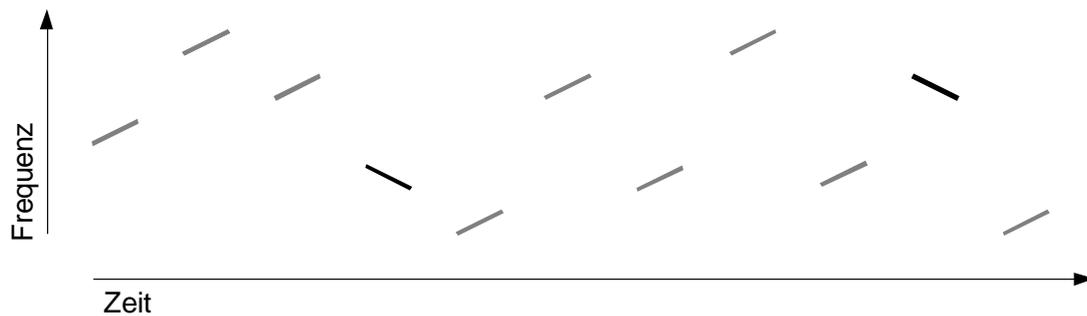


Abb.1.3: Auslösung der MMN durch die gelegentliche Richtungsänderung von Gleittönen unabhängig von deren Frequenzgehalt (aufsteigende Standardstimuli grau, absteigende Deviantstimuli schwarz dargestellt).

1.5 Auditorisches Training

In vielfältigen Situationen, wie beispielsweise beim Erlernen einer neuen Sprache, in der Musik oder bei der Rehabilitation von Patienten mit Hörschädigungen wird deutlich, dass psychoakustische Fähigkeiten durch Training verbessert werden können. Verbesserungen der Wahrnehmung auditorischer Reize können bereits kurze Zeit nach Beginn eines Trainings auftreten. Moore und Amitay (2007) fanden in einem Training der Frequenzunterscheidung innerhalb der ersten zwei Stunden die größten Lernerfolge. Bereits vor dem Training bestehende Unterschiede der Diskriminationsleistung wurden dabei zwar angeglichen, jedoch konnten auch nach dem Training die anfänglich besseren Unterscheider bessere Ergebnisse als die Probanden mit anfänglich geringerer Diskriminationsleistung erzielen. Wichtig für den Lernerfolg war dabei ein angemessener Schwierigkeitsgrad des Trainings. Bei zu einfacher

Aufgabe verringerte sich der Lerneffekt, hingegen brauchte die Schwierigkeit nach oben hin nicht begrenzt zu werden, um einen guten Lerneffekt zu erzielen.

Durch Training psychoakustischer Fähigkeiten werden sowohl Verbesserungen von sensorischen Prozessen („bottom-up“) als auch der kognitiven Verarbeitung („top-down“) erreicht. Dabei kann es zu Auswirkungen auf Fähigkeiten kommen, die über den eigentlich trainierten Inhalt hinausgehen. Beispielsweise kann auditorisches Training zur Unterscheidung von Tonhöhen auch eine deutliche Verbesserung von sprachlichen Fähigkeiten zur Folge haben (Moore und Amitay 2007). Im Bezug auf die Frequenzdiskrimination führte ein Training bei Probandengruppen, die in unterschiedlichen Frequenzbereichen (bei 200, 300 und 2500 Hz) trainiert wurden, zu vergleichbaren Verbesserungen aller Probanden bei 200 Hz (Demany 1985). Der hier vorgestellten Arbeit liegt auch die Frage zugrunde, wie sich ein Training zur Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen auf andere Bereiche der Hörverarbeitung auswirkt, inwieweit das Training also spezifisch für die Richtungsunterscheidung ist.

Auf neuronaler Ebene bilden Änderungen in der Stärke synaptischer Verbindungen zwischen gleichzeitig aktivierten Neuronen die Grundlage für auditorisches Lernen und Gedächtniskonsolidierung (Menning et al. 2000). Durch Training werden die kortikalen Repräsentationen der trainierten charakteristischen Stimuluseigenschaften optimiert, d.h. es kommt zu einer größeren Anzahl aktivierter Neurone in den entsprechenden rezeptiven Feldern, einer verbesserten neuronalen Synchronität und einer erhöhten funktionellen Spezifität der einzelnen Neurone (Tremblay 2007). Diese Plastizität des menschlichen auditorischen Kortex kann mit unterschiedlichen Verfahren wie EEG, MEG oder MRT untersucht werden. Beispielsweise führten Jäncke et al. (2001) während sowie eine Woche nach einem Training zur Frequenzunterscheidung eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) durch. Dabei fanden sich bei den Probanden, die ihre Diskriminationsleistung verbessern konnten, Änderungen der Durchblutung im auditorischen Kortex, die als Korrelat der Reorganisation der kortikalen Repräsentation der trainierten Frequenzen gedeutet wurden.

In Tierversuchen führte bei Nachtaffen mehrwöchiges Training der Frequenzdiskrimination zu einer Verbesserung der Unterscheidungsfähigkeit der Töne, die mit einer Vergrößerung der Hirnareale des auditorischen Kortex, in denen die trainierten Frequenzen repräsentiert waren, korrelierten. Das Training verfeinerte somit die tonotope Organisation des auditorischen

Kortex (Recanzone et al. 1993). Ähnliche kortikale Reorganisationen fanden sich bei Richtungsunterscheidung linearer Frequenzmodulationen im auditorischen Kortex mongolischer Wüstenrennmäuse. Im Verlauf des Trainings lernten die Tiere die Richtung kategorial, also unabhängig vom Frequenzbereich zu unterscheiden und zuvor nicht trainierte Stimuli der entsprechenden Kategorie (steigend/fallend) zuzuordnen. Im auditorischen Kortex wurde entsprechend der Kategorie eine Neuorganisation der kortikalen Erregungsmuster beobachtet (Ohl et al. 2001).

Beim Menschen spielt beispielsweise für das Verständnis von Sprache die Kategorisierung von Phonemen eine wichtige Rolle (Moore 2003, S. 310-313). Ziel des auditorischen Trainings in der hier vorgestellten Arbeit war es, die Diskrimination der auditorischen Kategorien steigend/fallend zu üben und zu verbessern. Anhand der MMN wurden die Auswirkungen dieses Trainings auf neuronaler Ebene überprüft.

1.6 Auswirkungen von auditorischem Training auf die Bildung der MMN

Der Nachweis des Erfolges eines auditorischen Trainings mithilfe psychoakustischer Verfahren kann, da von Mitarbeit und Tagesform der Probanden abhängig, schwierig sein. Eine objektive Untersuchungsmethode der Plastizität bieten evozierte Potentiale (Tremblay 2007, Spierer et al. 2007). Anhand der MMN bzw. der MMF kann dabei die Auswirkung von Training auf die Diskriminationsleistung auditorischer Stimuli beurteilt werden. Für unterschiedliche Stimulationsarten konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass die trainingsbedingten Verbesserungen der psychoakustischen Fähigkeiten mit einem Anstieg der MMN-Amplitude und teilweise auch einer Verringerung der Latenz verbunden war. Beispielsweise führten Menning et al. (2000) in einer MMF-Studie ein ausgedehntes Training zur Tonhöhenunterscheidung von Sinustönen durch. Die Probanden absolvierten im Laufe von drei Wochen 15 Trainingseinheiten von jeweils ca. 1,5 Stunden. Insbesondere in der ersten Woche kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit sowie einem signifikanten Anstieg der MMF-Amplitude. Dieser verdeutlicht somit eine Verstärkung der neuronalen Prozesse im auditorischen Kortex zur unbewussten Unterscheidung zwischen Standard- und Deviantreiz (Menning et al. 2000). Auch für sprachliche Stimuli konnte die Korrelation zwischen MMN und der Diskriminationsleistung bestätigt werden. Ein Training mit täglichen Sitzungen über eine Woche führte zu einer verbesserten Diskriminationsleistung

sowie zu einem Anstieg der MMN-Amplitude (Kraus et al. 1995). Ähnlich fanden auch Menning et al. (2002) nach einem Training zur Unterscheidung von japanischen Phonemen neben der verbesserten Diskriminationsleistung eine Zunahme der MMF und deuteten dies als Hinweis auf die Plastizität des menschlichen auditorischen Kortex.

Das bewusste Training der Diskrimination hat einen wesentlichen Einfluss auf den Auslösemechanismus der MMN (Sussman 2007). In einer Untersuchung mit kurzen Tonsequenzen, deren Deviantsequenz sich in einem Ton von der Standardsequenz unterschied, konnte die MMN erst ausgelöst werden, nachdem die Probanden die Unterscheidung der komplexen Tonsequenzen bewusst gelernt hatten (Tervaniemi et al. 2001). Voraussetzung für die präattentive Unterscheidung ist somit die Bildung neuraler Repräsentationen der Tonmuster im auditorischen Kortex. Diese wurden erst durch das perzeptuelle Lernen im Rahmen des Trainings gebildet.

Im zeitlichen Verlauf eines Trainings lassen sich schnelle und langsame neurophysiologische Änderungen im auditorischen Kortex unterscheiden. In einer Untersuchung ähnlich der o.g. Studie zur Unterscheidung von kurzen Tonsequenzen wurde die MMN vor, während und nach einem 45-90 minütigen Diskriminationstraining untersucht (Atienza et al. 2002). Die schnellen neuronalen Veränderungen, die auf einer Modulation der kortikalen, rezeptiven Felder beruhen, traten unmittelbar nach dem Training auf: Nachdem die Probanden durch das Training die bewusste Unterscheidung der Tonsequenzen gelernt hatten, konnte die MMN gemessen werden. Die langsamen neurophysiologischen Änderungen konnten in einer weiteren Messung nach 36 Std. beobachtet werden: Der Konsolidierungsprozess des perzeptuellen Lernens spiegelte sich in einer Zunahme der MMN-Amplitude sowie einer verkürzten Reaktionszeit bei der bewussten Diskrimination wider.

Mithilfe der MMN kann die Generalisierung von Training auf untrainierte Bereiche beobachtet werden. Gottselig et al. (2004) untersuchten die Auswirkungen von Training unterschiedlichen Schwierigkeitsgrades auf Probanden, die entweder die Diskrimination von leichten (LD) oder von schwer (HD) zu unterscheidenden Tonsequenzen übten. Eine wichtige Fragestellung war dabei, ob das Training zu einem stimulusspezifischen oder einem generalisierten Anstieg der MMN-Amplituden führen würde. Eine Generalisierung des Trainings zeigte sich dabei von dem schwieriger zu unterscheidenden Deviant auf den leichter unterscheidbaren. Die Amplitude der LD-MMN stieg nach dem Training sowohl in der HD, als auch in der LD-Gruppe an.

Anhand der MMN kann der Einfluss von Training auf die entsprechenden neuronalen Strukturen im auditorischen System beobachtet und verglichen werden. Draganova et al. (2009) verglichen Auswirkungen eines Trainings auf die Diskrimination temporaler und spektraler Eigenschaften von amplitudenmodulierten Tönen (AM) auf die evozierten Potentiale. An fünf aufeinanderfolgenden Tagen trainierten die Probanden die Diskrimination der Tonhöhe bzw. der Modulationsfrequenz der Stimuli. Die Tonhöhenunterscheidung der Stimuli konnte im Verlauf des Trainings verbessert werden, dementsprechend wurde auch ein signifikanter Anstieg der MMF-Amplitude verzeichnet. Dagegen war das Training zur Unterscheidung verschiedener Modulationsfrequenzen nicht ausreichend, um eine Verbesserung der Diskriminationsleistung zu erreichen. Auch die MMF blieb unverändert. Offenbar sind für die Unterscheidung der Modulationsfrequenz im Vergleich zur Tonhöhenunterscheidung im auditorischen System komplexere Vorgänge erforderlich.

Zusammengefasst lassen sich somit anhand der MMN die Auswirkungen von Training auf die Hörverarbeitung von unterschiedlichen Stimulationsarten und auditorischen Eigenschaften im zeitlichen Verlauf beobachten. Auch die Generalisierung von Training kann dabei kontrolliert werden. In der hier vorgestellten Arbeit wurde untersucht, wie sich ein Training der Richtungsunterscheidung von Gleittönen auf die MMN auswirkt. Dazu wurde die MMN zu drei Zeitpunkten gemessen: vor und unmittelbar nach dem Training sowie nach einer Schlafphase.

Im ersten Messdurchgang wurde dabei überprüft, ob sich die präattentive, kategoriale Richtungsunterscheidung von Gleittönen an der MMN nachweisen lässt. Zudem wurde untersucht, ob die Amplitude der MMN einen Index für die Unterscheidungsleistung liefert. In den anschließenden MMN-Messungen wurde überprüft, ob sich das Training in einer Änderung der MMN widerspiegelt und in welchem zeitlichen Verlauf diese Änderungen auftreten. Außerdem wurde anhand der MMN kontrolliert, ob es zu einer Generalisierung des Trainings auf die Diskrimination von Frequenzunterschieden kommt. Die Richtungsunterscheidung von Gleittönen findet im Vergleich zur Tonhöhenunterscheidung auf einer höheren Verarbeitungsstufe statt, so dass sich möglicherweise das Training zur Richtungsunterscheidung auch auf die Tonhöhenunterscheidung auswirkt. Dazu wurden zusätzlich Messungen mit Stimuli konstanter Frequenz (im Folgenden als Tonbursts bezeichnet), durchgeführt. Die MMN wurde dabei durch die gelegentliche Frequenzabweichung in der Abfolge der Tonbursts ausgelöst.

2. Material und Methoden

Die gesamte Untersuchung fand in der Abteilung für Experimentelle Audiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg statt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Magdeburg befürwortet. Insgesamt wurden 13 ausschließlich normalhörende Probanden, die sich freiwillig zur Verfügung stellten, untersucht. Das Alter der Probanden reichte von 21 bis 29 Jahren, mit einem Median von 24 Jahren. Vor Beginn der Untersuchung wurde das Gehör der Probanden in der funktionsdiagnostischen Abteilung der HNO-Klinik überprüft. Dazu wurde mit einem klinischen Audiometer MA 53 (MAICO) eine Tonschwellenaudiometrie durchgeführt. Als Grenze für Normalhörigkeit wurde ein Hörverlust von maximal 15 dB im Frequenzbereich von 500 Hz - 6 kHz festgelegt.

Das gesamte Experiment wurde in einem Zeitraum von ca. 2 Jahren durchgeführt. Der erste Proband wurde am 13./14.03.2006 untersucht, die Untersuchung des letzten Probanden erfolgte am 21./22.02.2008.

2.1 Ablauf der Untersuchung

An jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden mit jedem Probanden drei EEG-Messungen sowie eine Trainingseinheit zur Richtungsunterscheidung von Gleittönen durchgeführt (s. Abb. 2.1). Der erste Untersuchungstag begann mit der Vorbereitung der Probanden (Befestigen der Elektroden) und dem ersten Messdurchgang. Ein Messdurchgang dauerte etwa eine Stunde (s.u.). Daran anschließend wurde das dreistufige Training zum Diskriminationsvermögen durchgeführt. Die Trainingseinheit nahm 1,5 bis zwei Stunden in Anspruch. Nach einer 15-minütigen Pause erfolgte dann der zweite Messdurchgang. Der Untersuchungsablauf endete am zweiten Untersuchungstag mit dem dritten Messdurchgang, etwa 24 h nach dem Training. Zusammengefasst ergab sich ein Zeitbedarf von 6 bis 7 Stunden für die gesamte Untersuchung (incl. Vorbereitungszeit und Pause).

In jedem Messdurchgang wurde sowohl die MMN, ausgelöst durch Richtungsänderung von Gleittönen (Gleitton-MMN), als auch die MMN durch Frequenzabweichung in einer Abfolge von Tonbursts (Tonburst-MMN), gemessen. Dazu wurde jeder Messdurchgang in acht Blöcke unterteilt: vier Blöcke mit Gleittönen und vier Blöcke mit Tonbursts. Um einer Ermüdung der

Probanden vorzubeugen, wurden diese Blöcke den Probanden abwechselnd dargeboten. Die Dauer eines Blocks betrug 8 min, die Gesamtdauer eines Messdurchganges war somit 64 min.

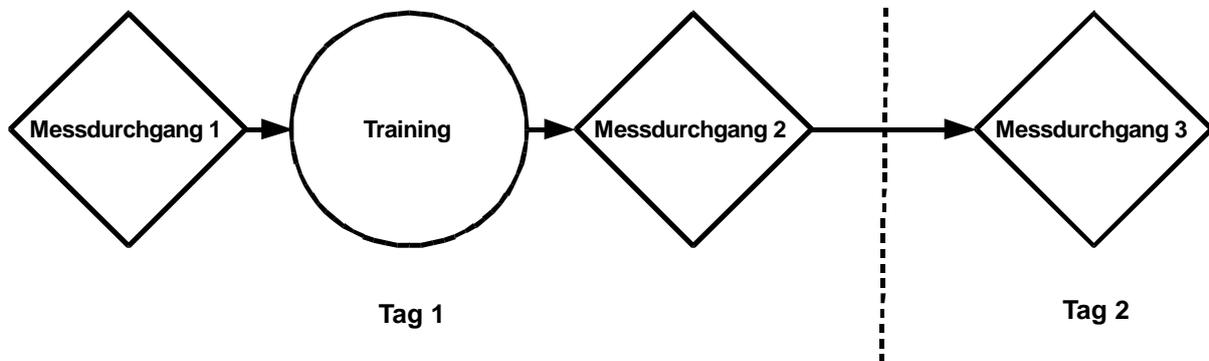


Abbildung 2.1: Schematischer Ablauf der gesamten Untersuchung über 2 Tage

2.2 Messplatzaufbau, Stimuluserzeugung und Darbietung

Der schematische Aufbau des Messplatzes lässt sich Abb. 2.2 entnehmen. Die Messungen wurden in einer akustisch und elektrisch abgeschirmten Kabine durchgeführt, um Störeinflüsse von außen fernzuhalten. Für die Untersuchung wurden zwei PC verwendet: ein Stimulations-PC zur Erzeugung der Stimuli und ein Messrechner zur Erfassung der Messdaten. Der Stimulations-PC war mit der Software *Presentation* (*Neurobehavioral Systems, Inc.*) ausgerüstet. Die verschiedenen Stimuli wurden mit dem Paket *MATLAB* (*The Mathworks, Inc.*) erzeugt und als wav-Files gespeichert. Mithilfe von *Presentation* wurde die Darbietung und Abfolge der Stimuli gesteuert. Über die Soundkarte des PC wurden die Stimuli ausgegeben und durch einen externen Abschwächer mit einem Pegel von 70 dB SPL den Probanden beidseits dargeboten. Hierbei wurden Insert-Kopfhörer (Etymotic EARTONE 3A) verwendet. Der Messrechner war zur Registrierung und Speicherung der EEG-Daten mit der Software *Neuroscan Acquire* ausgestattet. Das an der Kopfhaut abgeleitete EEG-Signal gelangte über einen Vorverstärker zunächst zum EEG-Verstärker und dann zum Messrechner.

Für die spätere Auswertung der Messdaten wurde vom Stimulations-PC synchron mit den Stimuli ein Triggersignal zum EEG-Verstärker gesandt, das es erlaubte, den verschiedenen Stimuli die entsprechende Antwort im EEG zuzuordnen.

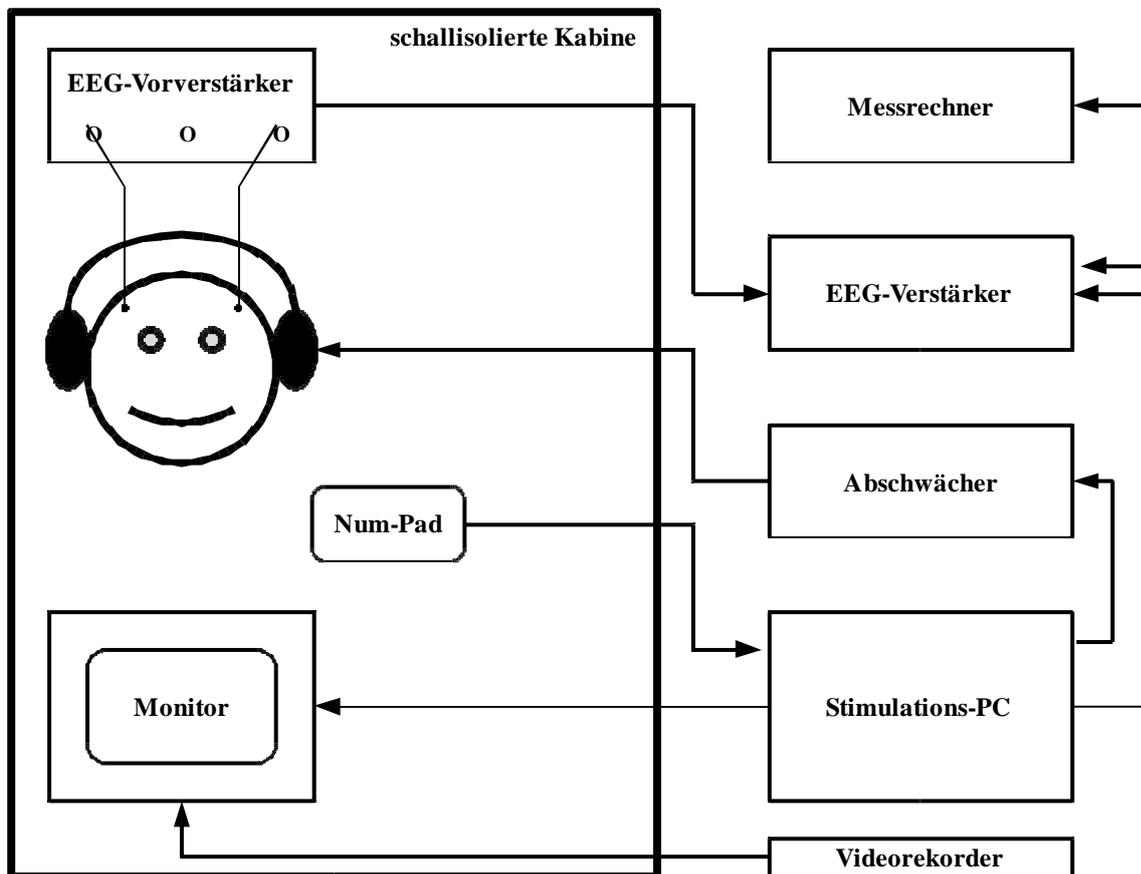


Abbildung 2.2: Schematischer Aufbau des Messplatzes

Am Bildschirm des Messrechners wurde während der Messungen durch den Untersucher der Verlauf der EEG-Ableitung mit verfolgt. Über eine Videokamera war die Beobachtung der Probanden möglich, um auf eventuell eintretende Vorfälle reagieren zu können. Die Probanden saßen während der EEG-Ableitung auf einem Untersuchungssessel, der ein entspanntes Sitzen ermöglichte. Um die Aufmerksamkeit von den akustischen Stimuli abzulenken, wurde über einen 17-Zoll Monitor in ca. 1,5 m Entfernung von den Probanden ein DVD-Film ohne Ton, aber mit Untertitel abgespielt.

2.3 Stimuli und Messparadigma

Für die Messung der Gleitton-MMN wurden als Standardstimuli ansteigend modulierte Töne mit fünf verschiedenen Startfrequenzen verwendet. Als Deviantstimuli dienten der zweite und vierte Standardstimulus mit umgekehrter Modulationsrichtung (s. Tab.2.1). Durch die Variation der Startfrequenzen sollte erreicht werden, dass die MMN ausschließlich durch die Änderung der Modulationsrichtung, nicht durch den Frequenzgehalt ausgelöst wurde (s. Abb.1.3). Die Gleittöne wurden linear, d.h. mit konstanter Rate der Frequenzänderung moduliert. Der Frequenzhub $fh = \Delta f/fo$ der Töne betrug 10% der Startfrequenz fo (s. Abb.2.3).

Standardstimuli (Frequenzbereich in Hz)	Deviantstimuli (Frequenzbereich in Hz)
800 – 880	
1000 – 1100	1100 – 1000
1200 – 1320	
1400 – 1540	1540 – 1400
1600 – 1760	

Tabelle 2.1: Gleittöne: Frequenzbereiche der Standard- und Deviantstimuli

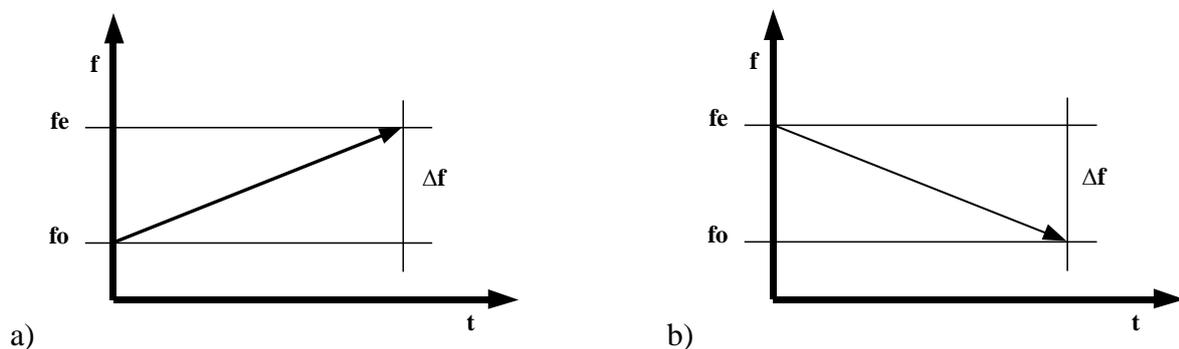


Abbildung 2.3: Frequenzmodulation der Gleittöne: der Standardreiz (a) unterscheidet sich vom Deviantreiz (b) in der Modulationsrichtung. f_o : Startfrequenz, f_e : Endfrequenz.

Von den fünf verschiedenen Standardstimuli wurden jeweils 560 einzelne Stimuli dargeboten, von den beiden Deviantstimuli jeweils 200. Insgesamt wurden somit in jeder Messung 3200 Gleitton-Stimuli dargeboten.

Für die Vergleichsmessung mit Tonbursts wurden Standardstimuli einer konstanten Frequenz von 1200 Hz verwendet. Als Deviantreize dienten Stimuli mit zwei unterschiedlichen Frequenzen (s. Tab. 2.2), die innerhalb derselben Blocks dargeboten wurden. Dadurch war ein unterschiedlicher Schwierigkeitsgrad in der Diskrimination zum Standardreiz gegeben. Im Folgenden wird der Deviantstimulus mit der geringeren Abweichung als D1, bzw. derjenige mit großer Frequenzabweichung als D2 bezeichnet.

Auch in der Vergleichsmessung wurden insgesamt 3200 Stimuli, davon je 200 der beiden Deviantstimuli, dargeboten. Die Auftrittswahrscheinlichkeit der Deviants betrug somit unter Gleitton- wie auch Tonburst-Bedingungen 12,5 % und war für eine MMN-Auslösung gut geeignet. Wahrscheinlichkeiten des Deviantreizes in einem Bereich von 5 % bis 20 % liefern für die Generierung einer MMN nahezu gleichwertige Ergebnisse (Sinkkonen und Tervaniemi 2000).

	Frequenz (Hz)	Frequenzabweichung	
Standardstimulus	1200	-	
Deviantstimulus D1	1225	25 Hz	2 %
Deviantstimulus D2	1250	50 Hz	4 %

Table 2.2: *Frequenzen der Tonbursts*

Sowohl die Tonbursts als auch die Gleittöne hatten eine Dauer von 100 ms, darin war jeweils eine Anstiegs- und Abfallzeit von 10 ms enthalten. Der zeitliche Abstand zwischen den Stimuli, gemessen zwischen deren Anfangszeiten, war 500 ms, im Folgenden als Stimulus Onset Asynchrony (SOA) bezeichnet. Die Abfolge der Stimuli geschah zufällig. Allerdings wurden grundsätzlich nach jedem Deviantreiz mindestens drei Standardreize präsentiert, um die Bildung einer ausreichenden Gedächtnisspur für die Standardreize vor dem Auftreten des nächsten Deviantreizes zu ermöglichen (Picton et al, 2000). Außerdem wurde auf diese Weise

die Abschwächung der MMN durch Ausbildung einer Gedächtnisspur für den Deviant vermieden (Näätänen et al. 1993).

2.4 Messung des EEG (Elektroenzephalogramm) und Auswertungsmethoden

2.4.1 Registrierung des EEG

Zur Messung des Elektroenzephalogramms wurden die Elektroden nach dem internationalen 10-20-System nach Jasper (1958) positioniert. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Signale an den Ableitpositionen Cz, Fz, F3, F4 und an den Mastoiden (LM, RM) registriert. Die Referenzelektrode wurde an der Nasenspitze, die Elektrode für das Massepotential an der Stirn befestigt (siehe Abb. 2.3). Mit dieser Anordnung der Ableitpositionen kann die frontozentrale, häufig auch rechtsseitig lateralisierte Verteilung der MMN sowie deren Polaritätsumkehr an den Mastoidelektroden überprüft und gemessen werden (Schröger 2005).

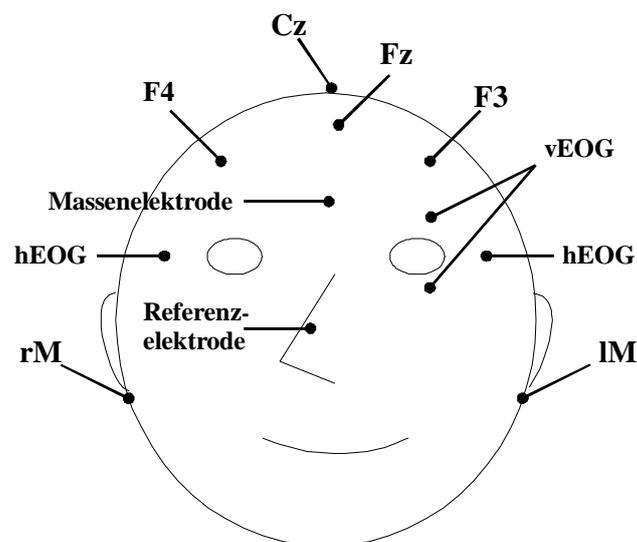


Abbildung 2.4: Ableitpositionen des EEG (nach dem internationalen 10-20-System). C = zentral, F = frontal, l/rM = linkes/rechtes Mastoid, v/hEOG = vertikales/horizontales Elektro-Okulogramm; z = Mittellinie (Zero), Ungerade Zahlen: linke Hemisphäre; gerade Zahlen: rechte Hemisphäre.

Für die Ableitung wurden Napfelektroden aus Silber mit einer Silberchlorid-Beschichtung (Ag/AgCl) verwendet, die mithilfe von Elektrolyt-Kontaktpaste auf der Kopfhaut befestigt wurden. Um eine elektrische Verbindung mit möglichst niedrigem Übergangswiderstand (Impedanz) zwischen Kopfhaut und Messapparatur herzustellen, wurde die Kopfhaut der Probanden zuvor an den entsprechenden Stellen mit einer Reinigungspaste entfettet und oberflächliche Hautschuppen abgetragen. Als ausreichend wurde in allen Messungen eine Impedanz von maximal 5 k Ω akzeptiert. Große Unterschiede zwischen den Impedanzen der Elektroden wirken sich ungünstig auf die Messergebnisse aus (Thornton 2007, S.75). Es wurde daher auf ein möglichst ausgeglichenes Verhältnis der Impedanzen zueinander geachtet.

Um Störungen des Signals, die durch die Augenbewegungen hervorgerufen wurden, zu eliminieren, war es notwendig, die Eigenpotentiale der Augenmuskeln zu registrieren. Hierzu wurden Elektroden für ein horizontales und ein vertikales Elektroofokulogramm (v/hEOG) aufgeklebt: für die horizontalen Augenbewegungen (hEOG) an rechter und linker Schläfe und für die vertikale Richtung (vEOG) am Margo Supra- und Infraorbitalis des linken Auges. Da sich die Augen synchron bewegen, war die Ableitung des vEOG an nur einem Auge ausreichend.

Über die Elektroden gelangten die abgeleiteten Signale zu einem EEG-Verstärker (Neuroscan Synamps). Dort wurden die Signale gefiltert. Ein Tiefpassfilter mit einer Grenzfrequenz von 100 Hz und ein Hochpassfilter mit einer Grenzfrequenz von 0,3 Hz schränkten den Frequenzbereich auf die interessierenden Signale ein. Mit einer Bandsperre bei 50 Hz (Notchfilter) wurden die durch die Netzfrequenz bedingten Störungen eliminiert. Im Analog/Digital-Wandler wurde das gefilterte Signal mit einer Abtastfrequenz von 1 kHz digitalisiert und auf der Festplatte des Messrechners gespeichert.

Die Rohdaten der EEG-Messung wurden zunächst mit der Software *Brain Vision Analyser* auf Artefakte untersucht und diese herausgefiltert. Wenn einer der folgenden Bedingungen erfüllt war, wurde ein Intervall von 100 ms vor sowie 300 ms nach dem Ereignis verworfen:

- Benachbarte Messpunkte durften sich um maximal 50 μ V unterscheiden.
- In einem Intervall der Länge von 200 ms durfte die Differenz zwischen kleinstem und größtem Messpunkt 100 μ V nicht überschreiten.
- Die Amplituden durften nicht größer als 200 μ V und nicht kleiner als -200μ V sein.

Mit diesen Kriterien wurden die Artefakte, die durch die Augenbewegungen, Kopfbewegungen und Bewegungen der Gesichtsmuskulatur entstanden, markiert. Zusätzlich wurde das gesamte EEG visuell untersucht, um Auffälligkeiten wie starke α -Aktivität herauszufinden.

Anschließend wurden die Daten mit einem Hochpassfilter der Grenzfrequenz von 0,3 Hz sowie einem Tiefpassfilter von 20 Hz mit einer Flankensteilheit von 24 dB/Oktave digital gefiltert. Mit dem Hochpassfilter werden Verschiebungen der Potentiale vermieden, der Tiefpassfilter dient der Entfernung von hochfrequentem Rauschen. Beide Störeinflüsse beeinträchtigen die Messung der MMN (Schröger et al. 2005).

2.4.2 Berechnung der evozierten Potentiale

Zur Darstellung der evozierten Potentiale wurde das EEG reizkorreliert gemittelt. Dazu wurde das EEG in Segmente unterteilt, die jeweils 100 ms vor Einsetzen eines Stimulus begannen 500 ms danach endeten. Die Länge der Segmente betrug somit 600 ms.

Die Segmente der Standardstimuli, die direkt auf einen Deviantstimulus folgten, wurden nicht berücksichtigt. Außerdem wurden sämtliche Segmente, die Artefakte enthielten, verworfen.

Außerdem sollten je Proband, Messdurchgang und Stimulusart (Gleitton/Tonburst) mindestens 100 Deviantsegmente vorhanden sein, um ein ausreichendes Ergebnis zu erhalten.

Aus den auswertbaren Segmenten wurde für jede Messdurchgang und jede Stimulusart zu jedem Zeitpunkt des Segmentes das mittlere Potential berechnet. Aus der Mittelung über die Segmente der einzelnen Probanden wurde danach das Gruppenmittel über alle Probanden bestimmt. Mit einem im Paket MATLAB geschriebenen Programm wurde aus den Standard- und Deviantpotentialen das Differenzpotential berechnet:

$$\text{Differenzpotenzial} = \text{Deviantpotential} - \text{Standardpotential}.$$

Die Latenz der MMN wurde für jeden Messdurchgang und jede Stimulationsart im Gruppenmittel (Grand Average) des Differenzpotentials an der Ableitposition Fz bestimmt. Dazu wurde in einem Zeitfenster von 100 ms bis 250 ms nach Stimulusbeginn der Zeitpunkt des negativen Maximums des Differenzpotentials festgestellt. Individuelle Latenzen wurden nicht berechnet, da die Bestimmung der individuellen MMN-Amplituden zu unsicher war.

Die MMN-Amplitude wird üblicherweise als Mittelwert aus den in einem bestimmten Zeitintervall gemittelten individuellen Differenzpotentialen definiert (Schröger 2005). In der vor-

liegenden Arbeit wurde dazu ein Zeitintervall von 40 ms an der aus dem Gruppenmittel bestimmten Latenz festgelegt [Latenz - 20 ms, Latenz + 20 ms]. In diesem Zeitintervall wurden die mittleren individuellen Differenzpotentiale sowie die zugehörigen Standard- und Deviantpotentiale gebildet und daraus die MMN-Amplitude bestimmt (vgl. Schröger 2005, Picton et al. 2000).

2.4.3 Statistische Analysen

Eine MMN zeichnet sich durch eine negative Verschiebung des Deviantpotentials zum Standardpotential bei einer Latenz zwischen etwa 100 bis 250 ms aus. Um diese Negativierung im Gruppenmittel nachzuweisen, wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS Standard- und Deviantpotential mit einem einseitigen t-Test für verbundene Stichproben verglichen. Die Nullhypothese (Differenzpotential = 0) wurde bei einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ abgelehnt. Auf diese Weise wurde für jede Ableitposition überprüft, ob das Deviantpotential gegenüber dem Standardpotential signifikant negativer war (mit der entsprechenden Polaritätsumkehr an den Mastoiden).

Die maximalen MMN-Amplituden werden über der fronto-zentralen Skalpregion gemessen (Picton et al. 2000). Deshalb wurden, wie in der MMN-Literatur üblich, bei den weiteren Analysen die an der Ableitposition Fz gemessenen Werte betrachtet.

Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Arbeit ist die Auswirkung eines Trainings zur Richtungsunterscheidung von Gleittönen auf die MMN. Dazu wurde die MMN zu drei verschiedenen Zeiten (vor, unmittelbar nach, sowie 24 Std. nach dem Training) gemessen. Um Veränderungen im Verlauf des Experimentes aufzuzeigen, wurden die MMN-Amplituden mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Faktor „Messdurchgang“) verglichen. Diese Varianzanalysen wurden für beide Stimulationsarten durchgeführt, um die Spezifität des Trainings (Auswirkung nur auf Gleitton-MMN) zu überprüfen.

2.5 Training des Unterscheidungsvermögens der Richtung von Gleittönen

2.5.1 Aufbau des Trainings

Mithilfe des Trainings sollte die Fähigkeit der Probanden verbessert werden, Gleittöne anhand der Modulationsrichtung der Frequenz (aufsteigend/absteigend) zu unterscheiden. Wie bei der EEG-Messung wurden die Gleittöne den Probanden über den Stimulations-PC mit einem Pegel von 70 dB SPL beidseits dargeboten. Das Training war aus drei Stufen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad aufgebaut. In jeder Stufe wurden Gleitton-Stimuli mit verschiedenen Startfrequenzen (s. Tab. 2.4) und jeweils fünf unterschiedlichen Frequenzhuben (fh) in steigender oder fallender Richtung dargeboten. Mit Erreichen einer neuen Stufe wurde der Stimulus mit dem größten Frequenzhub entfernt und ein neuer Stimulus mit einem Frequenzhub von 50% des zuvor niedrigsten Frequenzhubes hinzugefügt. Auf diese Weise wurde die Schwierigkeit, aufsteigende von absteigenden Tönen zu unterscheiden, schrittweise gesteigert (s. Tab.2.3).

Stufe	Frequenzhöhe (fh) in %
1	20 / 40 / 60 / 80 / 100
2	10 / 20 / 40 / 60 / 80
3	5 / 10 / 20 / 40 / 60

Table 2.3: Training zur Unterscheidung frequenzmodulierter Töne: In jeder Stufe wurden fünf verschiedene Frequenzhöhen verwendet. Von Stufe zu Stufe wurde der Schwierigkeitsgrad durch Verringerung der Frequenzhöhe gesteigert.

Aus den präsentierten Stimuli mussten gemäß Anweisung entweder die steigenden oder die fallenden Stimuli durch Tastendruck auf einer Nummerntastatur angezeigt werden. Jede Stufe wurde deshalb in zwei Blöcke unterteilt. Im ersten Block dienten die aufwärts modulierten Stimuli als Zielstimuli, im zweiten die abwärts modulierten Stimuli. Dabei wurden ebenso viele fallende wie steigende Gleittöne präsentiert. Jeder Block wurde in drei Abschnitte unterteilt (s. Tab. 2.4). Zunächst wurde ein Übungsdurchgang (A) mit 30 Stimuli absolviert. Dabei wurde nach jedem Stimulus über einen Monitor den Probanden ein Feedback gegeben,

ob sie richtig oder falsch entschieden hatten. Danach wurden zwei identische Abschnitte (B und C) mit jeweils 50 Stimuli durchgeführt, in denen kein Feedback gegeben wurde. Die Probanden hatten innerhalb von 2 s zu antworten. Wurden im Abschnitt C mehr als 4 Fehler (Summe aus den Antwortmöglichkeiten Miss und False Alarm, s.u.) gemacht, dann war eine einmalige Wiederholung des Blockes erforderlich. Der Zeitbedarf des Trainings betrug etwa 110 – 120 min.

Abschnitt	Anzahl der Stimuli	Startfrequenzen / Hz	Feedback
A	30	800 / 1200 / 1600	Ja
B	50	800 / 1000 / 1200 / 1400 / 1600	nein
C	50	800 / 1000 / 1200 / 1400 / 1600	nein

Tabelle 2.4: Training zur Unterscheidung frequenzmodulierter Töne: Jede Schwierigkeitsstufe war in drei Abschnitte unterteilt.

2.5.2 Analyse des Antwortverhaltens der Probanden

In Tab. 2.5 sind die verschiedenen Antwortmöglichkeiten einer Versuchsperson auf einen dargebotenen Stimulus dargestellt. Aus dem Antwortverhalten der Probanden wurde entsprechend der Signalentdeckungstheorie nach John A. Swets und David M. Green das Diskriminationsvermögen der Probanden beurteilt. Durch die Signalentdeckungstheorie können Änderungen im Antwortverhalten, die auf einer verbesserten sensorischen Wahrnehmung beruhen, von Änderungen durch andere Einflüsse wie Motivation, Erfahrung, Aufgabenstellung usw. getrennt werden. Wenn Probanden dazu neigen, häufig die Zieltaste zu betätigen, erhalten sie zufallsbedingt eine höhere Trefferrate, gleichzeitig aber auch eine höhere Anzahl an Fehlern. Auf der anderen Seite haben eher zögerliche Probanden eine niedrigere Fehlerquote, allerdings verringert sich auch die Anzahl der zufälligen Treffer.

	Zielstimulus	Ablenkstimulus
Taste betätigt	Treffer (H)	Fehler (FA)
Taste nicht betätigt	Verpasser	Korrekte Ablehnung

Tabelle 2.5: Vierfeldertafel der Antwortmöglichkeiten auf einen präsentierten Stimulus im Training des Diskriminationsvermögens.

Zur Beurteilung des Diskriminationsvermögens wurde aus den Raten der Treffer ($H = Hits$) und der Fehler ($FA = False Alarm$) mittels einer z-Transformation der Sensitivitätsindex d' berechnet (Macmillan und Creelman 1990):

$$d' = z(H) - z(FA)$$

Auf diese Weise wurde eine zufallsbedingte Verfälschung des Ergebnisses vermieden und eine objektive Beurteilung der Unterscheidungsleistung möglich.

Zunächst wurde der Sensitivitätsindex d' für jede Stufe aus den Treffer- und Fehlerraten des Abschnittes C berechnet. Die Unterschiede des d' in den drei Stufen wurden mithilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor Trainingsstufe untersucht. Für Post Hoc Analysen mittels t-Test wurde das Konfidenzintervall mit der Bonferroni Korrektur angepasst. Dadurch sollte überprüft werden, ob bei ansteigendem Schwierigkeitsgrad die Stimuli für die Probanden tatsächlich schwieriger zu unterscheiden waren. Außerdem wurde mithilfe des Sensitivitätsindex untersucht, wieweit Zusammenhänge zwischen MMN-Amplitude und Unterscheidungsleistung bestehen. Auf diese Weise sollte die Hypothese, dass die MMN als Index für die Unterscheidungsleistung dienen kann, überprüft werden.

3. Ergebnisse

Bei zwei der insgesamt 13 Probanden waren bei der visuellen Beurteilung des EEG zahlreiche Artefakte und eine starke Überlagerung mit Alpha-Wellen, insbesondere im zweiten Messdurchgang, auffällig. Um Verfälschungen der Messergebnisse zu vermeiden, wurden die Daten dieser Probanden verworfen. Für die Auswertung der MMN konnten somit die Daten der 11 verbleibenden Probanden verwendet werden, davon waren fünf männlichen und sechs weiblichen Geschlechts. Im Folgenden werden die evozierten Potentiale zunächst für Gleittöne, dann in der Kontrollmessung für Tonbursts betrachtet.

3.1 Bildung der MMN durch Richtungsänderung von Gleittönen

3.1.1 Evozierte Potentiale der Gleittöne einzelner Probanden

In den EEG-Messungen wurden für jeden Probanden die von den häufigen Standardstimuli und gelegentlichen Deviantstimuli hervorgerufenen Potentiale gemessen. Deren Form variierte zwischen den Probanden sehr stark. In Abb. 3.1a) sind die an der Ableitposition Fz gemessenen Potentiale für Gleittöne zweier einzelner Versuchspersonen (2 und 4) dargestellt. Im zeitlichen Verlauf lassen sich verschiedene Komponenten der evozierten Potentiale unterscheiden. Im Latenzbereich von etwa 70 ms ist die P1, bei etwa 110 ms die N1 und darauffolgend bei etwa 180 ms die P2 erkennbar. Der Verlauf des Deviantpotentials ist im Vergleich zum Standardpotential weniger deutlich ausgeprägt, da entsprechend der geringeren Häufigkeit der Deviantstimuli weniger Segmente zur Mittelung zur Verfügung stehen. Eine Verschiebung des Deviantpotentials gegenüber dem Standardpotential zum Negativen im Latenzbereich der MMN lässt sich teilweise erkennen. Zur Darstellung der MMN wird gewöhnlich das Differenzpotential herangezogen, das durch Subtraktion des Standard- vom Deviantpotential berechnet wird (Martin et al., 2007, S. 486). Die entsprechenden Verläufe sind in Abb. 3.1b) dargestellt. Bei der Betrachtung einzelner Probanden zeigt das Differenzpotential ausgeprägte Schwankungen, so dass eine sichere Beurteilung über eine eindeutige Negativierung nicht möglich ist. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wurden für jeden Messdurchgang Mittelwerte aus den Daten aller Probanden gebildet (Gruppenmittel). Aufgrund der geringen Aussagefähigkeit wurde im Folgenden auf die Darstellung der Messergebnisse einzelner Probanden verzichtet.

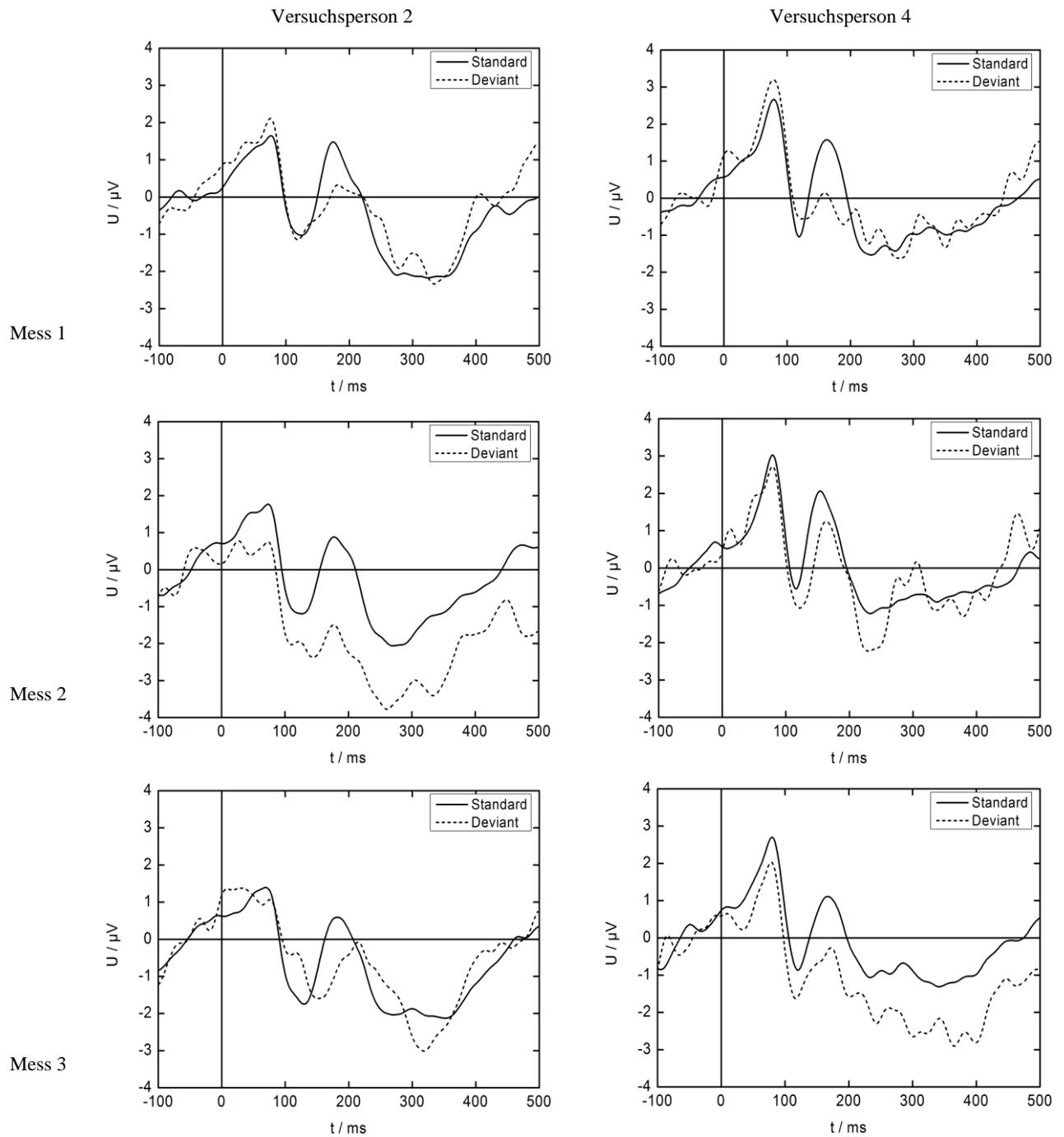


Abbildung 3.1a): Durch Gleittöne evozierte Potentiale der Versuchspersonen 2 und 4 (linke und rechte Spalte). Dargestellt sind die an der Ableitposition Fz gemessenen Standard- und Deviantpotentiale vor, unmittelbar nach und 24 Std. nach dem Diskriminationstraining (Messdurchgang 1 – 3).

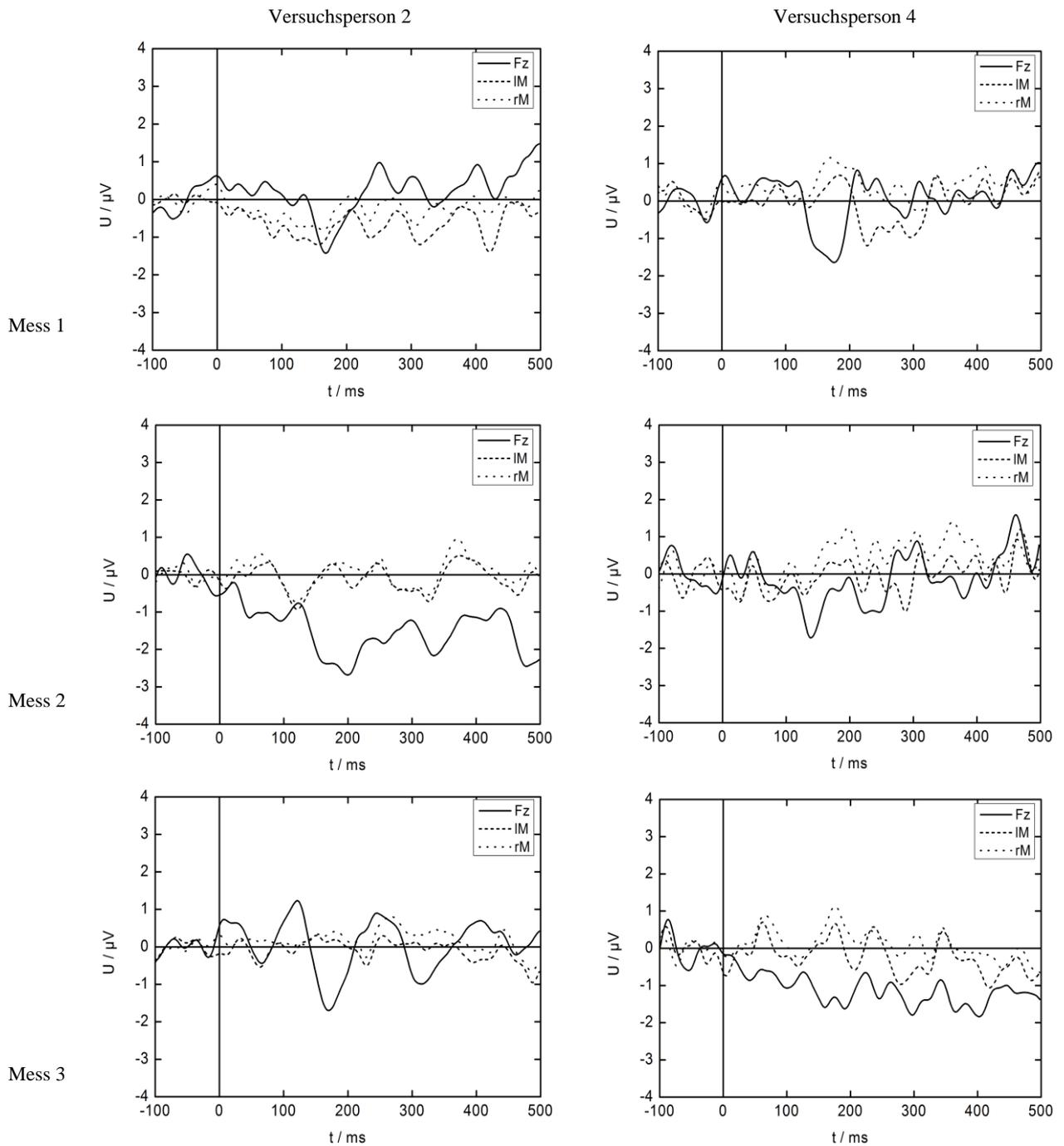


Abbildung 3.1b): Differenzpotentiale aus den in Abb. 3.1a) dargestellten Standard- und Deviantpotentialen für Gleittöne der Versuchspersonen 2 und 4 (linke und rechte Spalte). Dargestellt sind die Verläufe an der Ableitposition Fz (durchgezogene Linien) sowie zusätzlich an den Mastoidelektroden (gepunktete Linien) in den drei Messdurchgängen.

3.1.2 Evozierte Potentiale der Gleittöne im Gruppenmittel

Die gemittelten Potentialverläufe der Standard- und Deviantstimuli an der Ableitposition Fz sind in Abb. 3.2a) dargestellt. In allen drei Messdurchgängen wird der P1-N1-P2-Komplex im Bereich von etwa 50 ms bis 200 ms sichtbar. Im ersten und dritten Messdurchgang lässt sich recht gut erkennen, dass die Deviantpotentiale gegenüber den Standardpotentialen ab der N1 zum Negativen verschoben sind. Eine Vergrößerung der N1 bzw. Abschwächung der P2 des Deviantpotentials im Vergleich zum Verlauf des Standardpotential ist typisch für die MMN (Martin et al. 2007, S.486). In Abb. 3.2b) ist der Verlauf der entsprechenden Differenzpotentiale gezeigt. Die Negativierung des Differenzpotentials ist im ersten und dritten Messdurchgang im Bereich von etwa 120 bis 230 ms an den Ableitpositionen Fz, Cz, F3 und F4 deutlich sichtbar. An den Mastoiden ist die Polarität des Unterschiedes umgekehrt. In Tab.3.1 sind für jeden Messdurchgang die an den jeweiligen Latenzen berechneten Amplituden der evozierten Potentiale angegeben (zur Berechnung vgl. 2.4.2). Bei der Betrachtung der Zahlenwerte wird erkennbar, dass an allen Ableitpositionen die Deviantpotentiale negativer als die Standardpotentiale sind (mit Polaritätsumkehr an den Mastoiden). Die Signifikanz dieser Negativierung wurde mit einem einseitigen t-Test überprüft (vgl. 2.4.3). Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tab.3.1 aufgeführt. Die als Differenzpotential angegebene Amplitude der MMN ist in allen drei Messdurchgängen an mehreren Ableitpositionen signifikant kleiner null. Im zweiten Messdurchgang ist die Negativierung des Deviantpotentials allerdings deutlich schwächer, an den Ableitpositionen Fz und F3 ist der Unterschied nicht mehr signifikant. Im dritten Messdurchgang wird die Negativierung wieder besser nachweisbar, vergleichbar mit dem Ergebnis des ersten Messdurchganges.

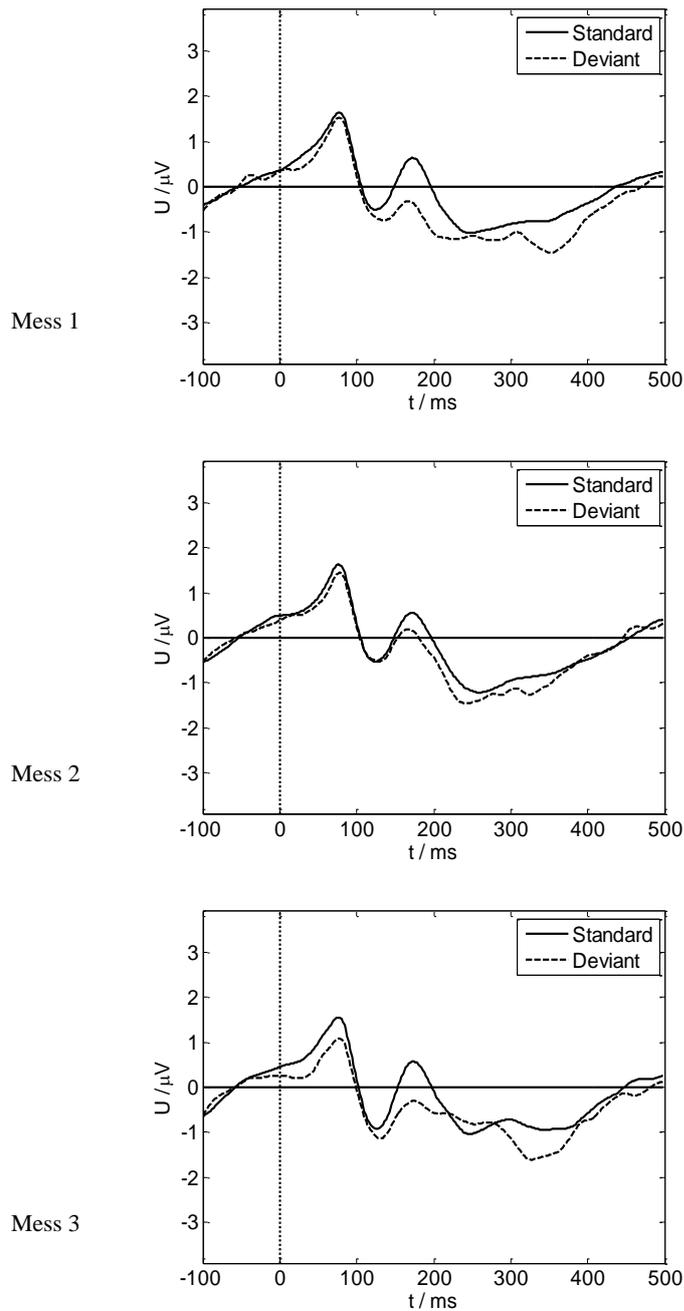


Abbildung 3.2a): Durch Gleittöne evozierte Standard- und Deviantpotentiale im Gruppenmittel über 11 Versuchspersonen, gemessen an der Ableitposition Fz. Im ersten und dritten Messdurchgang wird im typischen Latenzbereich der MMN zwischen 120 - 230 ms eine Negativierung des Deviantpotentials sichtbar. Im zweiten Messdurchgang ist diese Negativierung deutlich vermindert und nicht mehr signifikant.

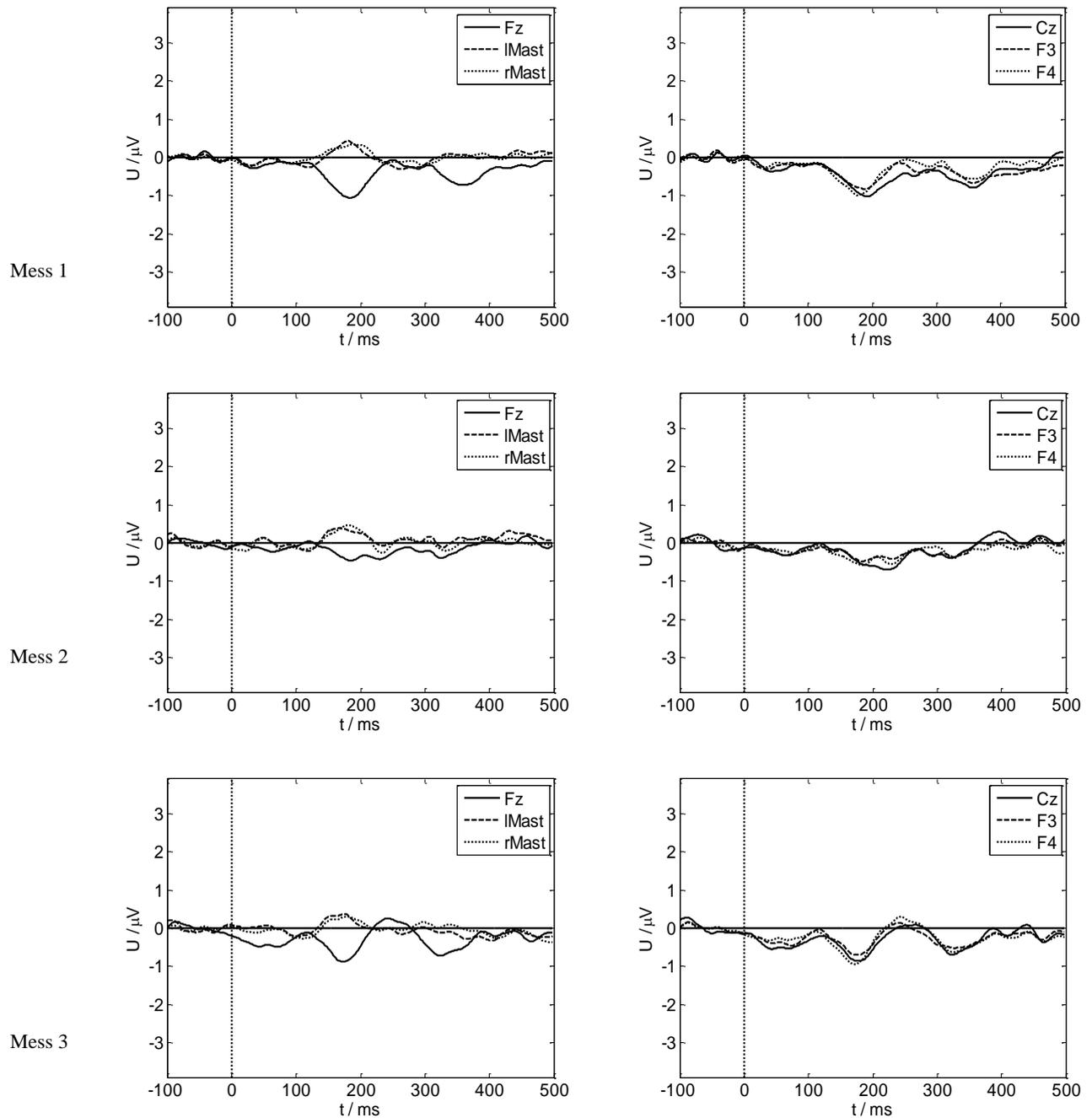


Abbildung 3.2b): Differenzpotentiale aus den in Abb. 3.2a) dargestellten Standard- und Deviantpotentialen der Gleittöne im Gruppenmittel über 11 Versuchspersonen. Dargestellt sind die Verläufe an den Ableitpositionen Fz, linker und rechter Mastoidelektrode (linke Spalte), sowie an Cz, F3 und F4 (rechte Spalte). Es wird eine deutliche Negativierung des Differenzpotentials im ersten und dritten Messdurchgang sichtbar. An den Mastoidelektroden ist die Polarität umgekehrt.

		Messung 1	Messung 2	Messung 3
Elektr.	Latenz / ms	184	186	172
Fz	Standardpotential / μ V	0,3 (\pm 1,5)	0,3 (\pm 1,3)	0,4 (\pm 1,3)
	Deviantpotential / μ V	-0,6 (\pm 1,8)	-0,1 (\pm 1,6)	-0,4 (\pm 1,5)
	Differenzpotential / μ V	-1,0 (\pm 1,2)	-0,4 (\pm 0,80)	-0,78 (\pm 0,82)
	t	-2,74*	-1,66	-3,18*
M	Standardpotential / μ V	0,22 (\pm 0,86)	0,4 (\pm 0,76)	0,15 (\pm 0,69)
	Deviantpotential / μ V	0,53 (\pm 0,74)	0,75 (\pm 0,83)	0,43 (\pm 0,69)
	Differenzpotential / μ V	0,31 (\pm 0,57)	0,35 (\pm 0,37)	0,28 (\pm 0,57)
	t	1,83*	3,16*	1,67
Cz	Standardpotential / μ V	0,4 (\pm 1,3)	0,8 (\pm 1,1)	0,6 (\pm 1,3)
	Deviantpotential / μ V	-0,5 (\pm 1,8)	0,2 (\pm 1,2)	-0,2 (\pm 1,4)
	Differenzpotential / μ V	-0,9 (\pm 1,4)	-0,53 (\pm 0,62)	-0,8 (\pm 1,2)
	t	-2,30*	-2,861*	-2,29*
F3	Standardpotential / μ V	0,3 (\pm 1,3)	0,2 (\pm 1,2)	0,2 (\pm 1,2)
	Deviantpotential / μ V	-0,5 (\pm 1,4)	-0,2 (\pm 1,5)	-0,4 (\pm 1,4)
	Differenzpotential / μ V	-0,76 (\pm 0,86)	-0,42 (\pm 0,90)	-0,62 (\pm 0,87)
	t	-2,96*	-1,57	-2,36*
F4	Standardpotential / μ V	0,4 (\pm 1,3)	0,3 (\pm 1,2)	0,4 (\pm 1,2)
	Deviantpotential / μ V	-0,5 (\pm 1,6)	-0,2 (\pm 1,5)	-0,5 (\pm 1,4)
	Differenzpotential / μ V	-0,9 (\pm 1,2)	-0,5 (\pm 0,68)	-0,83 (\pm 0,78)
	t	-2,59*	-2,46*	-3,52*

Tabelle 3.1: Mittelwerte der durch Gleittöne evozierten Potentiale von elf Probanden mit Standardabweichung an den verschiedenen Ableitpositionen (zur Bestimmung der Mittelwerte vgl. 2.4.2). Die Potentiale von linker und rechter Mastoidelektrode wurden gemittelt zu M. In der ersten Zeile sind die Latenzen der MMN an Fz aufgeführt. Die Amplitude der MMN ist als Differenz aus Standard- und Deviantpotential angegeben. An den mit Stern gekennzeichneten t-Werten ist das Deviantpotential auf dem Niveau von $p = 0,05$ einseitig signifikant negativer als das Standardpotential.

3.1.3 Einfluss des Messdurchganges auf das Differenzpotential an Fz

Eine zentrale Hypothese dieses Experimentes war die anhand der MMN elektrophysiologisch messbare Verbesserung der Hörverarbeitung von Gleittönen durch ein Training. In der Messung nach 24 Std. war daher eine vergrößerte MMN-Amplitude zu erwarten. Um den Einfluss des Messdurchganges auf die MMN genauer zu untersuchen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor „Messdurchgang“ (vor, unmittelbar nach und 24 Std. nach dem Training) durchgeführt. Da die MMN ein fronto-zentral ausgeprägtes Potential ist (Schröger 2005), wurden die an der Ableitposition Fz gemessenen Werte analysiert. Das Ergebnis zeigte überraschend keinen signifikanten Effekt der Messdurchgänge auf die MMN, $F(2,20) = 1,60$; $p > 0,05$. Durch das Training bedingte Veränderungen in der Hörverarbeitung von Gleittönen ließen sich anhand der MMN somit nicht zeigen.

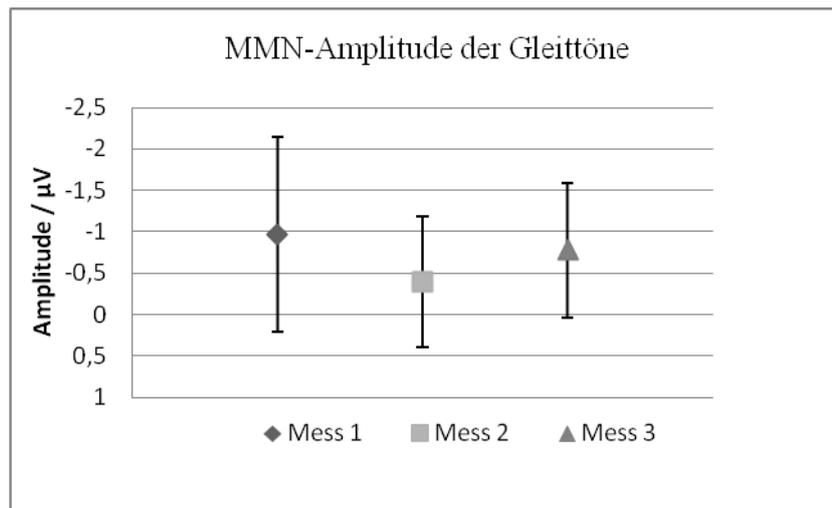


Abbildung 3.3: Amplitude der Gleitton-MMN im Gesamtmittel mit Standardabweichung an der Ableitposition Fz. Die Unterschiede zwischen den drei Messdurchgängen (vor, unmittelbar nach, sowie 24 Std. nach dem Training) sind in der Varianzanalyse nicht signifikant.

3.1.4 Differenzpotentiale an den Ableitpositionen F3 und F4

Durch die verschiedenen Ableitpositionen des EEG können die gemessenen Signale örtlich zugeordnet werden und eine grobe Lokalisation der Hörverarbeitung erfolgen. Vergleicht man die in Tab.3.1 aufgelisteten Amplituden der MMN an den verschiedenen Ableitpositionen finden sich Hinweise auf eine Lateralisierung der Hörverarbeitung. An der Ableitposition F4 wurde in jedem Messdurchgang eine größere Amplitude als an F3 gemessen. Für diese Ableitpositionen wurden die Daten der einzelnen Probanden mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (mit Messwiederholung auf beiden Faktoren) mit den Faktoren „Hirnhälfte“ (Ableitposition F3 und F4) und „Messdurchgang“ untersucht. Die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede der Amplituden zwischen den Messdurchgängen, $F(2, 20) = 0,93$; $p > 0,05$. Der Faktor „Hirnhälfte“ hatte hingegen einen signifikanten Effekt, $F(1, 10) = 5,99$; $p < 0,05$. Der Mittelwert des Differenzpotentials aus allen Messungen war an $F4 = 0,73 (\pm 0,21) \mu V$ signifikant größer als an $F3 = 0,60 (\pm 0,21) \mu V$. Die Interaktion zwischen den Faktoren „Messdurchgang“ und „Hirnhälfte“ war nicht signifikant, es gab im Verlauf der Untersuchung keine signifikante Zu- oder Abnahme der Lateralität, $F(2, 20) = 0,37$; $p > 0,05$.

3.2 Bildung der MMN durch Tonhöhenänderung von Tonbursts

3.2.1 Evozierte Potentiale der Tonbursts im Gruppenmittel

Wieweit ist das Training zur Richtungsunterscheidung von Gleittönen spezifisch für die Hörverarbeitung von Gleittönen? Werden auch andere Mechanismen, wie beispielsweise die Wahrnehmung von Tonhöhenunterschieden beeinflusst? Um diese Fragen zu untersuchen, wurde eine Vergleichsmessung mit Tonbursts durchgeführt. Dabei wurden zwei Deviantstimuli mit einer Abweichung der Frequenz vom Standardstimulus von 2% (D1) und 4% (D2) verwendet (s. 2.3). Die Verläufe der Standard- und Deviantpotentiale an der Ableitposition Fz sind in Abb. 3.4a) gezeigt. In der linken Spalte sind die Messungen mit D1, in der rechten Spalte diejenigen mit D2 dargestellt. Wie bei der Messung mit Gleittönen ist der P1-N1-P2-Komplex in allen Messungen gut erkennbar. Bei der Frequenzabweichung von 4 % (D2) kommt es in jedem Messdurchgang zu einer deutlichen Negativierung des Deviantpotentials. Bei Stimulation mit D1 werden keine eindeutigen Unterschiede zwischen Standard- und Deviantpotential messbar.

Die zugehörigen Differenzpotentiale an den Ableitpositionen Fz sowie den Mastoiden sind Abb. 3.4b) zu entnehmen, die Negativierung durch D2 ist deutlich erkennbar. Vergleicht man die Messdurchgänge miteinander, fallen zusätzliche Veränderungen auf: Im Latenzbereich von 250 - 350 ms wird, beginnend im zweiten Messdurchgang und deutlich ausgeprägt im dritten Messdurchgang eine Positivierung des Differenzpotentials sichtbar. Diese könnte auf ein aufmerksamkeitskorreliertes P3a – Potential hindeuten.

Zur Überprüfung der Signifikanz der MMN wurden wie auch in der Messung mit Gleittönen die Zeitmittel von Standard- und Deviantpotential an den Ableitpositionen Fz und den gemittelten Mastoidelektroden (M) mit einem einseitigen t-Test verbundener Stichproben verglichen. Tab.3.2 zeigt die Ergebnisse und die entsprechenden Latenzen und Potentiale für beide Deviantstimuli. Bei Stimulation mit D2 konnte in jedem Messdurchgang eine signifikante MMN nachgewiesen werden.

Der Deviantstimulus mit geringer Abweichung (D1) reichte im ersten und dritten Messdurchgang zur Bildung einer MMN nicht aus. Lediglich im zweiten Messdurchgang war die MMN signifikant, wobei die Wahrscheinlichkeit des t-Wertes mit $p = 0,049$ gerade das Signifikanzniveau erreichte.

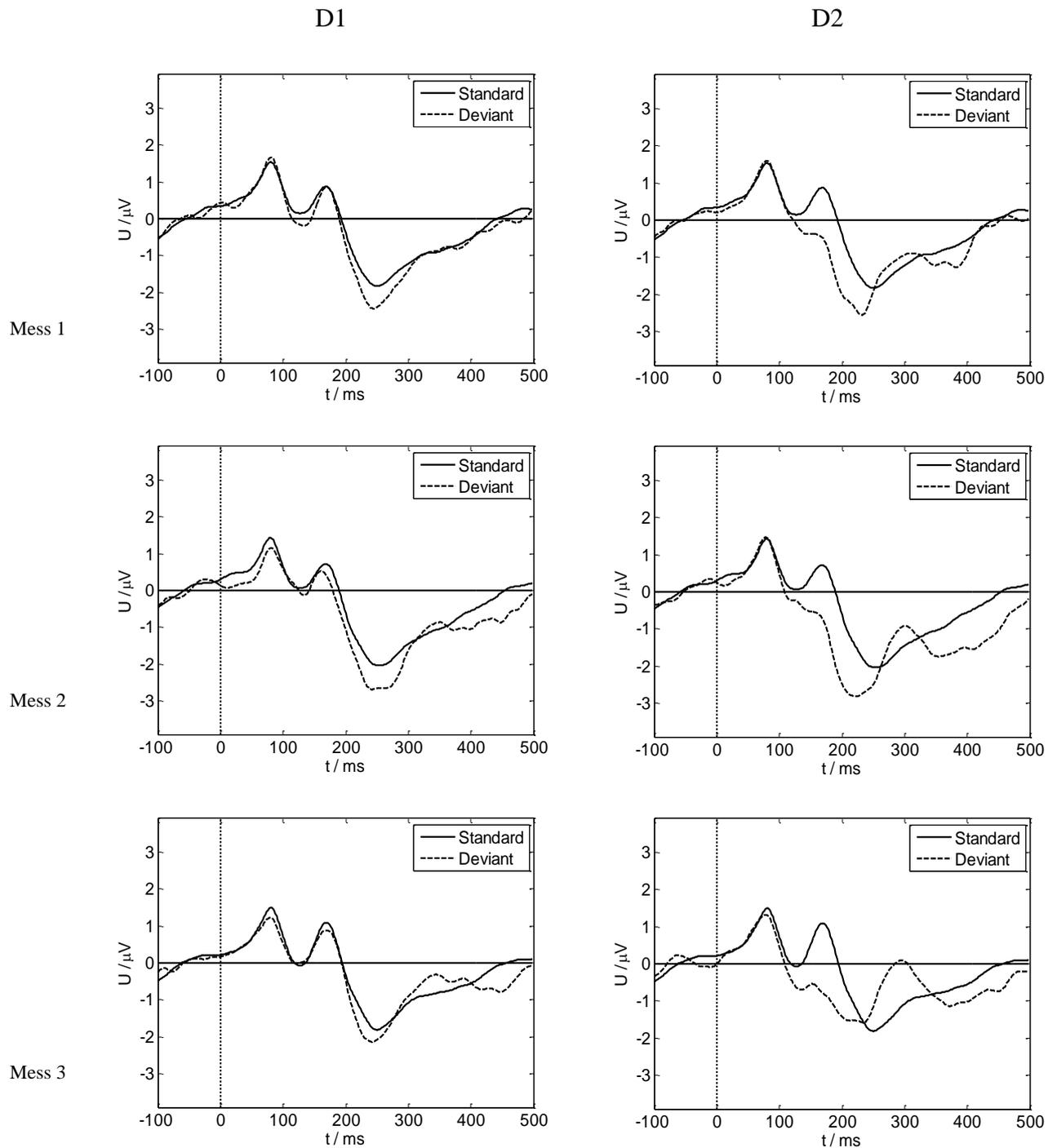


Abbildung 3.4a): Gruppennittel der durch Tonbursts evozierten Standard- und Deviantpotentiale an der Ableitposition Fz. Die linke Spalte zeigt die Potentialverläufe für die Deviantstimuli mit geringerer Frequenzabweichung D1 (2%), die rechte Spalte für die Deviantstimuli mit größerer Frequenzabweichung D2 (4%). D2 erzeugt eine stärkere Negativierung des Deviantpotentials als D1.

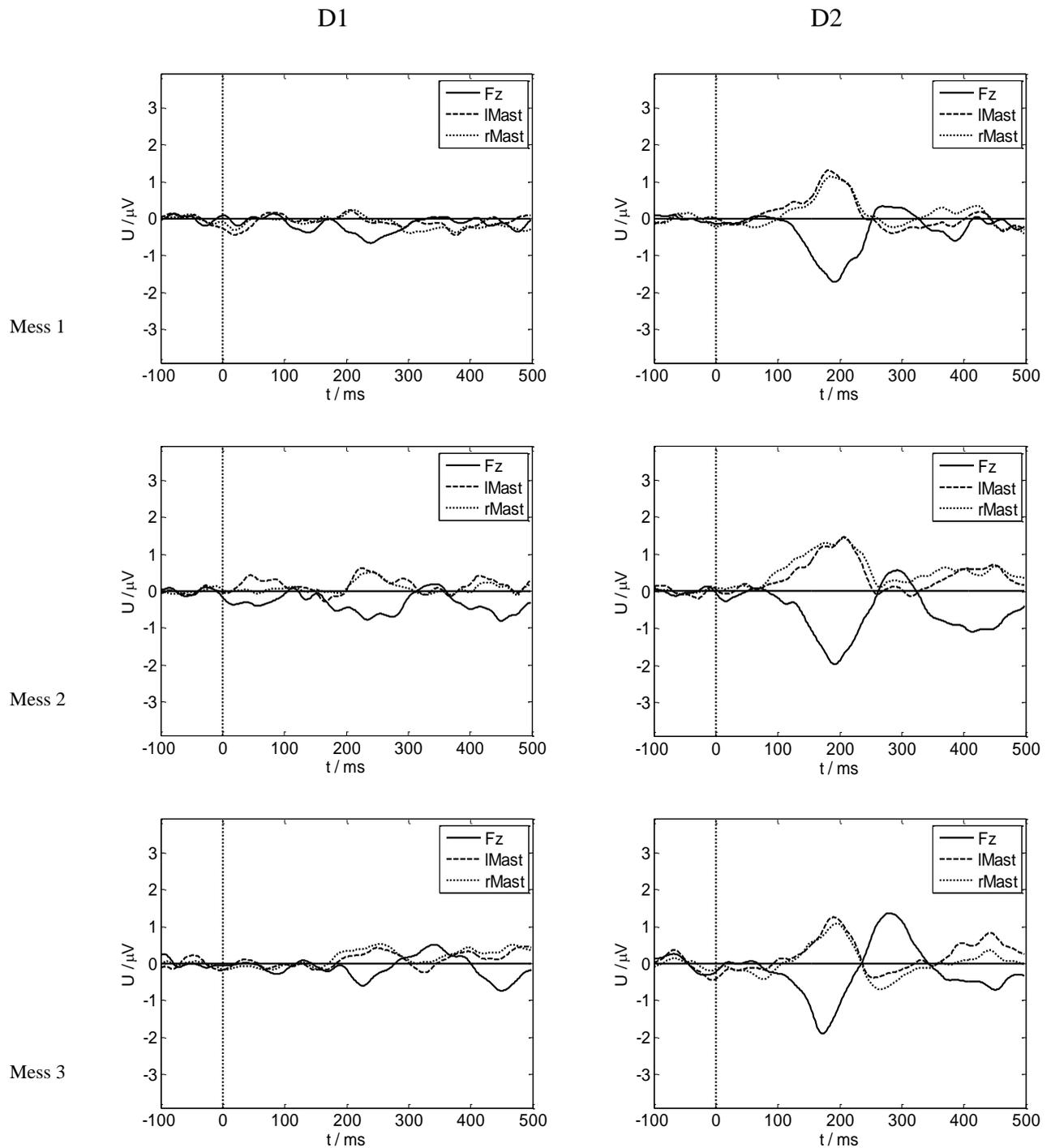


Abbildung 3.4b): Differenzpotentiale der Tonbursts aus den in Abb. 3.4a) dargestellten Standard- und Deviantpotentialen an den Ableitpositionen Fz sowie den Mastoiden. Messung mit unterschiedlichen Deviantstimuli, die linke Spalte zeigt die Verläufe mit D1, die rechte Spalte die Messergebnisse mit D2. Hier wird in der dritten Messung ab etwa 280 ms eine Positivierung sichtbar, die auf die Ausbildung einer P3a hinweist.

		Messung 1	Messung 2	Messung 3
Deviant 1	Latenz / ms	240	234	226
Fz	Standardpotential / μ V	-1,66 (\pm 0,85)	-1,74 (\pm 0,68)	-1,29 (\pm 0,64)
	Deviantpotential / μ V	-2,2 (\pm 1,5)	-2,4 (\pm 1,5)	-1,8 (\pm 1,6)
	Differenzpotential / μ V	-0,6 (\pm 1,5)	-0,7 (\pm 1,3)	-0,5 (\pm 1,2)
	t	-1,31	-1,83*	-1,33
M	Standardpotential / μ V	1,09 (\pm 0,67)	1,10 (\pm 0,45)	0,86 (\pm 0,51)
	Deviantpotential / μ V	1,06 (\pm 1,3)	1,6 (\pm 1,4)	1,21 (\pm 0,89)
	Differenzpotential / μ V	0,0 (\pm 1,1)	0,5 (\pm 1,1)	0,35 (\pm 0,57)
	t	0,08	1,53	2,05*
Deviant 2	Latenz / ms	192	192	172
Fz	Standardpotential / μ V	0,01 (\pm 0,90)	-0,18 (\pm 0,72)	0,80 (\pm 0,97)
	Deviantpotential / μ V	-1,5 (\pm 1,6)	-2,0 (\pm 1,3)	-0,8 (\pm 1,7)
	Differenzpotential / μ V	-1,54 (\pm 0,97)	-1,8 (\pm 1,4)	-1,6 (\pm 1,2)
	t	-5,27*	-4,44*	-4,78*
M	Standardpotential / μ V	0,30 (\pm 0,56)	0,36 (\pm 0,59)	-0,13 (\pm 0,43)
	Deviantpotential / μ V	1,4 (\pm 1,1)	1,67 (\pm 0,74)	0,71 (\pm 0,88)
	Differenzpotential / μ V	1,1 (\pm 1,1)	1,31 (\pm 0,77)	0,84 (\pm 0,95)
	t	3,67*	5,69*	2,93*

Tabelle 3.2: Mittelwerte der durch Tonbursts evozierten Standard-, Deviant- und Differenzpotentiale an der angegebenen Latenz mit Standardabweichung an den Ableitpositionen Fz und M. Deviantstimulus D1 bedeutet eine niedrige Frequenzabweichung (2%), D2 eine größere Abweichung (4%) von der Frequenz des Standardreizes. An den mit Stern gekennzeichneten t-Werten ist das Deviantpotential auf dem Niveau von 0,05 einseitig signifikant negativer als das Standardpotential. Anzahl der Probanden: N = 11. Unter Verwendung des D2 tritt in jedem Messdurchgang eine signifikante MMN auf. Zudem ist die Latenz des D2 deutlich kürzer als unter Verwendung des D1.

3.2.2 Einfluss des Messdurchganges auf das Differenzpotential an Fz

Das Training der Probanden diente speziell der Richtungsunterscheidung von Gleittönen. Die Bildung der MMN durch Tonbursts sollte also nicht beeinflusst werden. Um Auswirkungen des Trainings auf die Differenzpotentiale zu untersuchen, führten wir wie bei der Betrachtung der Gleittöne eine einfaktorielle Varianzanalyse (Faktor „Messdurchgang“) mit Messwiederholung durch. Da bei Verwendung des D1 im ersten und dritten Messdurchgang keine MMN gemessen werden konnte, wurden nur die Potentiale des D2-Stimulus betrachtet. Wie bei der Stimulation mit Gleittönen zeigte das Ergebnis der Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messdurchgängen, $F(2,20) = 0,187$; $p > 0,05$. Das Training hatte somit keine Auswirkung auf die MMN der Tonbursts.

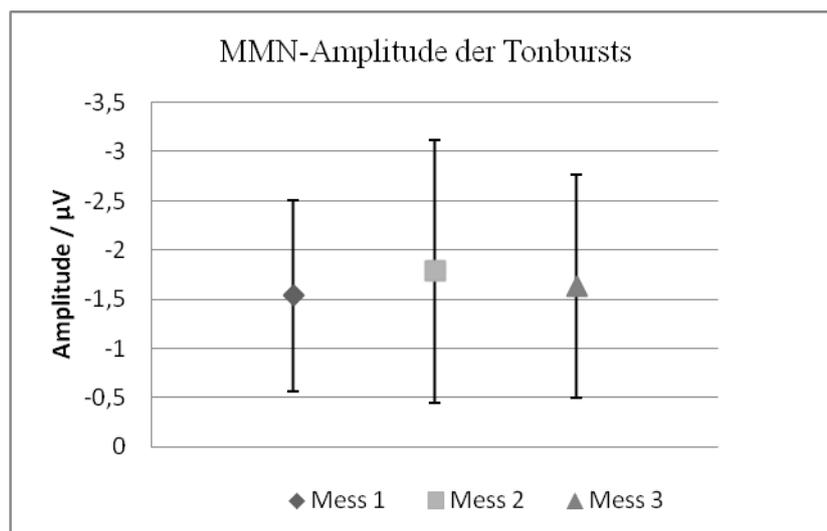


Abbildung 3.5: Amplitude der durch Tonbursts (Deviant D2) gebildeten MMN im Gruppenmittel mit Standardabweichung an der Ableitposition Fz. Die Varianzanalyse zeigt keine signifikanten Unterschiede der MMN zwischen den drei Messdurchgängen (vor, unmittelbar nach, sowie 24 Std. nach dem Training).

3.2.3 Differenzpotentiale an den Ableitpositionen F3 und F4

Bei der Stimulation mit Tonbursts war eine Lateralisierung der Hörverarbeitung nicht zu erwarten, dennoch zeigten sich Unterschiede zwischen den Ableitposition: an F3 wurde ein Mittelwert des Differenzpotentials von $1,24 (\pm 0,24) \mu\text{V}$ bestimmt, an F4 lag der Wert bei $1,64 (\pm 0,33) \mu\text{V}$ (jeweils bei Stimulation mit D2). Um die Signifikanz dieser Unterschiede zu überprüfen, wurde ebenso wie bei der Untersuchung der Gleittöne eine zweifaktorielle Varianzanalyse (mit Messwiederholung auf beiden Faktoren) durchgeführt. Auch hier wurden die Faktoren „Hirnhälfte“ (F3 und F4) sowie „Messdurchgang“ betrachtet. Das Ergebnis der Varianzanalyse war jedoch weder für die Ableitposition, $F(1, 10) = 2,90$; $p > 0,05$, noch den Messdurchgang, $F(2, 20) = 0,08$; $p > 0,05$, signifikant. Entsprechend der Erwartung fanden sich keine signifikanten Hinweise auf eine lateralisierte Hörverarbeitung der Tonbursts.

3.3 Training zur Unterscheidung auf- bzw. absteigender Gleittöne

Anhand der Mismatch Negativity wurden keine Auswirkungen des Trainings zur Richtungsunterscheidung von Gleittönen deutlich. Verschiedene Gründe können hierfür eine Rolle spielen. Möglicherweise war die Effektivität des Trainings individuell sehr unterschiedlich und führte deshalb zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Zur Beurteilung des Trainings wurde aus dem Antwortverhalten der Probanden der Sensitivitätsindex d' berechnet (s.2.5.2). Mithilfe des Sensitivitätsindex wurde das individuelle Unterscheidungsvermögen der Richtung von Gleittönen eingeschätzt, sowie Beziehungen zwischen Unterscheidungsleistung und MMN untersucht.

3.3.1 Antwortverhalten der Probanden in den verschiedenen Stufen des Trainings

Das Training war aus drei Stufen mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad aufgebaut (s.2.5.1). Zunächst wurde überprüft, wie sich der ansteigende Schwierigkeitsgrad auf das Antwortverhalten auswirkte. Dazu wurde der Sensitivitätsindex d' für jede Stufe des Trainings berechnet (s. Abb. 3.6a) und die Mittelwerte mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (Faktor Trainingsstufe) mit Messwiederholung verglichen. Das Ergebnis zeigte zunächst keine

signifikanten Auswirkungen des Schwierigkeitsgrades, $F(1,39/13,92)^1 = 0,43$; $p > 0,05$. Bei der Betrachtung der einzelnen Probanden war auffällig, dass nur bei den Daten der Versuchsperson 5 das Ergebnis in der dritten, schwierigsten Stufe auffallend deutlich über den ersten beiden Trainingsstufen lag, während hier eigentlich der niedrigste Wert zu erwarten war. Offenbar hatte diese Versuchsperson, deren Muttersprache chinesisch (also eine Tonalsprache) war, eine deutlich niedrigere Diskriminationsschwelle für die Richtung von Gleittönen, als die anderen Probanden. Für die Untersuchung der Auswirkungen des Schwierigkeitsgrades wurden deshalb die Daten der Versuchsperson 5 nicht berücksichtigt. Die erneut durchgeführte Varianzanalyse zeigte nunmehr eine signifikante Auswirkung des Schwierigkeitsgrades auf das Antwortverhalten, $F(2/20) = 4,51$; $p < 0,05$.

Wie post-hoc-Tests (s. 2.5.2) zeigten, waren die Unterschiede zwischen erster und dritter Stufe ($t = 2,71$; $p < 0,05$) sowie zwischen zweiter und dritter Stufe ($t = 2,47$; $p < 0,05$) signifikant. Erste und zweite Stufe unterschieden sich nicht voneinander ($t = 0,40$; $p > 0,05$). In der dritten Stufe war es also für die Probanden erwartungsgemäß signifikant schwieriger, auf- und absteigende Töne voneinander zu unterscheiden, als in den ersten beiden Stufen (s. Abb. 3.6b).

¹ Freiheitsgrad korrigiert nach Greenhouse-Geisser aufgrund verletzter Sphärizität

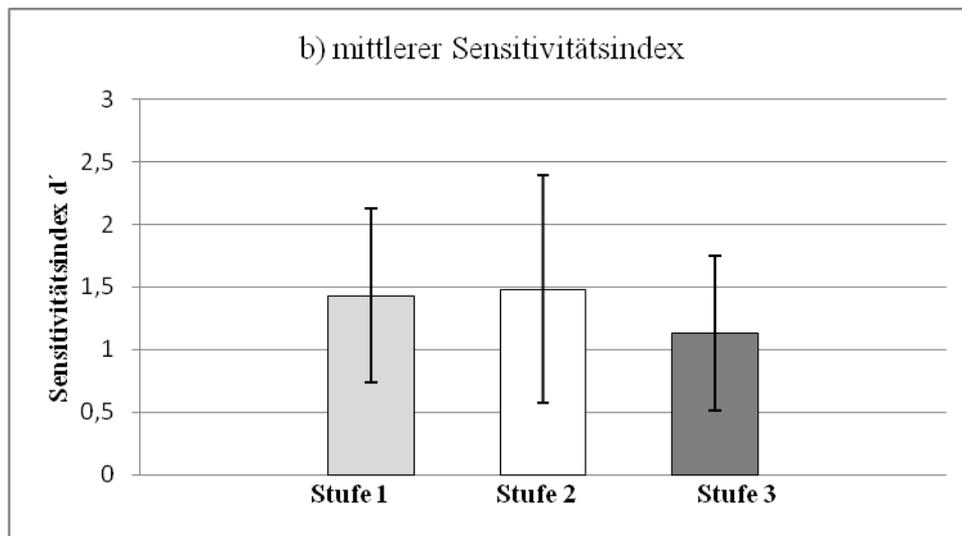
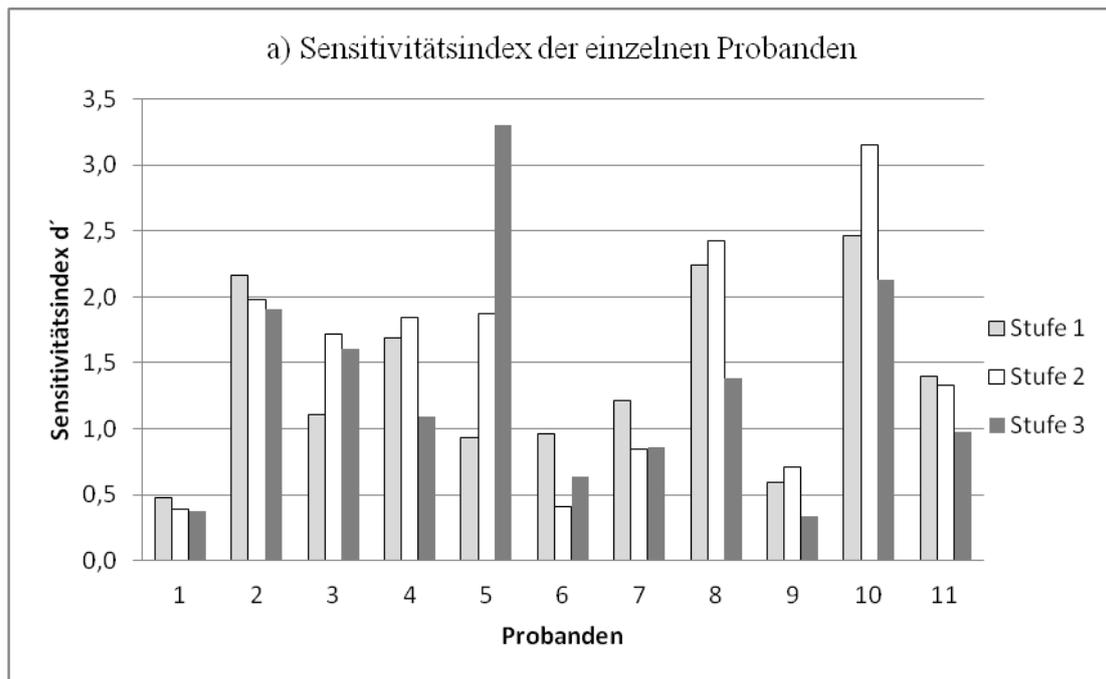


Abbildung 3.6: Auswirkung des Schwierigkeitsgrades der Richtungsunterscheidung von Gleittönen auf das Antwortverhalten der Probanden während des Trainings.

a) Sensitivitätsindex d' für jeden Probanden und in jeder Stufe.

b) Mittelwerte der Sensitivitätsindizes für jede Stufe mit Standardabweichung. Die Ergebnisse der Versuchsperson 5 wurden dabei nicht berücksichtigt. Die Varianzanalyse zeigte, dass die Richtung der Gleittöne in der dritten Trainingsstufe signifikant schwieriger zu unterscheiden war, als in den ersten beiden Stufen.

3.3.2 Individuelles Unterscheidungsvermögen der Richtung von Gleittönen

Der Schwierigkeitsgrad der Richtungsunterscheidung war in den ersten beiden Trainingsstufen gleich, dies konnte dem Antwortverhalten der Probanden entnommen werden (s. 3.3.1). Um eine aussagekräftige Einschätzung des individuellen Unterscheidungsvermögens zu treffen, wurden für jeden Probanden die Sensitivitätsindizes der ersten beiden Trainingsstufen gemittelt. Die Ergebnisse sind in Abb. 3.7 graphisch dargestellt. Es wird deutlich, dass die Fähigkeit zur Richtungsunterscheidung individuell sehr verschieden ist.

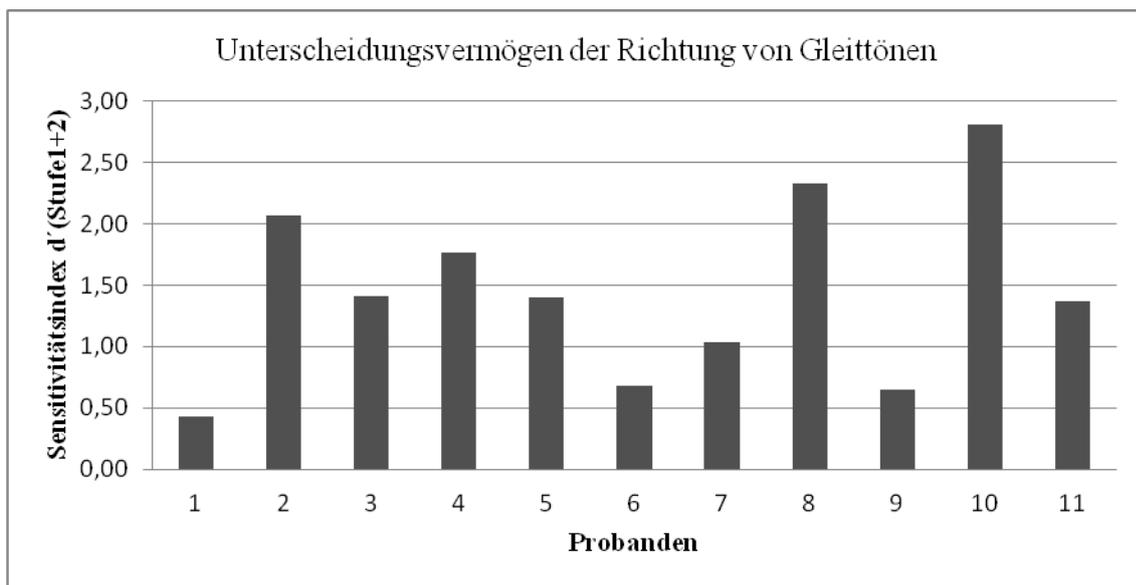


Abbildung 3.7: *Einschätzung des Unterscheidungsvermögens der Richtung von Gleittönen aus dem mittleren Sensitivitätsindex der ersten beiden Stufen des Trainings, $d'(1+2)$. Zwischen den Probanden bestehen große Unterschiede. Der Median liegt mit $d' = 1,4$ bei Proband 5.*

3.3.3 Kontrolle des Lernerfolges

Zur Überprüfung der Effektivität des Trainings wurde bei fünf Probanden eine Kontrolle des Lernerfolges durchgeführt. Dazu wiederholten die Probanden am zweiten Untersuchungstag den Abschnitt C der ersten Trainingsstufe. Aus dem Antwortverhalten wurde erneut der Sensitivitätsindex berechnet. In Abb. 3.8 ist der Vergleich zwischen den Sensitivitätsindizes der Kontrolle sowie während des Trainings graphisch dargestellt. Bei drei Probanden ließ sich

nach 24 Std. eine deutliche Verbesserung des Unterscheidungsvermögens feststellen. Bei zwei Probanden zeigte sich kein Lernerfolg. Auffallend ist, dass die Nichtlerner im Vergleich zu den Lernern einen niedrigeren Sensitivitätsindex aufweisen.

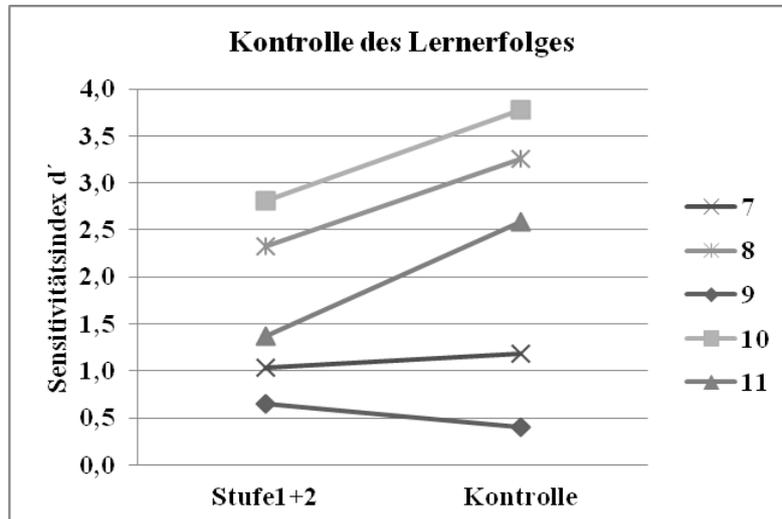


Abbildung 3.8: Kontrolle des Lernerfolges: Unterscheidungsvermögen der Probanden während des Trainings (Sensitivitätsindex der ersten beiden Trainingsstufen) sowie in der Kontrollmessung nach 24 Std. Probanden mit bereits anfänglich gutem Unterscheidungsvermögen zeigen Lernerfolge.

3.4 Einfluss des Unterscheidungsvermögens von Gleittönen auf die MMN

Die Wahrnehmbarkeit eines Unterschiedes in einer regelmäßigen Abfolge von Stimuli ist Bedingung für die Auslösung der MMN. Beziehungen zwischen der Größe des wahrgenommenen Unterschiedes und der MMN wurden in vielen Studien gezeigt (s. 1.1). Dementsprechend war zu erwarten, dass sich das Unterscheidungsvermögen der Probanden für die Richtung von Gleittönen in der Amplitude der MMN widerspiegelt.

3.4.1 Korrelation zwischen Sensitivitätsindex und MMN

Die Zusammenhänge zwischen MMN-Amplitude und Unterscheidungsvermögen wurden mithilfe der Korrelation untersucht. Da die MMN-Amplituden des ersten und zweiten Messdurchganges für Gleittöne nicht normalverteilt waren (im Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov), wurde die nichtparametrische Korrelation nach Kendall-Tau berechnet. Dabei zeigte sich nur im ersten Messdurchgang eine signifikante Korrelation zwischen $d'(Stufe1+2)$ und MMN-Amplitude der Gleittöne ($r = 0,60$; $p < 0,05$). Im zweiten Messdurchgang war das Differenzpotential nur sehr gering ausgeprägt, hier zeigte sich keine Korrelation. Aber auch im dritten Messdurchgang wurde keine Korrelation zwischen MMN und Unterscheidungsvermögen der Probanden nachgewiesen. Auf individueller Ebene konnten somit keine eindeutigen Aussagen zur Korrelation zwischen Unterscheidungsleistung und der nur gering ausgeprägten Gleitton-MMN getroffen werden.

In der Vergleichsmessung mit Tonbursts ließ sich erwartungsgemäß kein Zusammenhang zwischen dem Unterscheidungsvermögen der Richtung von Gleittönen und MMN erkennen. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erbrachte in keinem Messdurchgang ein signifikantes Ergebnis.

3.4.2 Aufteilung der Probanden anhand des Unterscheidungsvermögens

Um den Einfluss des Unterscheidungsvermögens auf die Amplitude der Gleitton-MMN weiter zu untersuchen, wurden die Probanden anhand ihrer Unterscheidungsleistung in Gruppen unterteilt. Auffallend war, dass die psychometrischen Leistungen der Probanden individuell sehr verschieden waren (s. Abb. 3.7). Es wurden also Probanden mit unterschiedlich guten Voraussetzungen bzgl. der Fähigkeit zur Richtungsunterscheidung von Gleittönen trainiert. Die Ergebnisse der Lernkontrolle (Abb. 3.8) deuteten darauf hin, dass Probanden mit besserem Unterscheidungsvermögen eher Lernerfolge zeigten. Dies gab Anlass zu der Vermutung, dass an der MMN von Probanden mit besseren Voraussetzungen für die Richtungsunterscheidung eher Veränderungen durch das Training sichtbar werden würden. Die Probanden wurden deshalb am Median der Unterscheidungsleistung ($d' = 1,4$) in zwei Gruppen geteilt. Aus Tab. 3.3 ist ersichtlich, dass die Probanden in der Gruppe A ein deutlich höheres mittleres Unterscheidungsvermögen aufweisen, als in der Gruppe B.

Gruppe	N	Probanden	mittleres d'
A ($d' \geq 1,4$)	6	2, 3, 4, 5, 8, 10	1,97 ($\pm 0,54$)
B ($d' < 1,4$)	5	1, 6, 7, 9, 11	0,83 ($\pm 0,36$)

Tabelle 3.3: Einteilung der Probanden in solche mit größerem (Gruppe A) bzw. geringerem Unterscheidungsvermögen (Gruppe B). Als Unterteilungskriterium diente der Median des Unterscheidungsvermögens aller Probanden ($d' = 1,4$). In Gruppe A besteht ein deutlich höheres mittleres Unterscheidungsvermögen als in Gruppe B (siehe rechte Spalte).

An der Latenz des Gesamtmittels wurden für jede Untergruppe die Differenzpotentiale gebildet und die Signifikanz der Negativierung überprüft. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.4 aufgeführt. In Gruppe A kommt es im ersten und dritten Messdurchgang zur Ausbildung einer MMN, hier ist das Deviantpotential signifikant negativer, als das Standardpotential. Die Probanden der Gruppe B weisen bei der Stimulation mit Gleittönen in keinem Messdurchgang eine signifikante Negativierung des Deviantpotentials auf. Vergleicht man die Amplituden der Differenzpotentiale beider Gruppen miteinander, so scheinen sie in jeder Messung in Gruppe A größer als in Gruppe B zu sein.

Deshalb wurde nun mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (mit Messwiederholung auf einem Faktor) mit den Faktoren „Gruppenzugehörigkeit“ und „Messdurchgang“ untersucht, ob Probanden mit hohem und solche mit niedrigem Unterscheidungsvermögen in den verschiedenen Messdurchgängen unterschiedliche Amplituden der MMN besitzen. Der Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ bezeichnet dabei die Aufteilung der Probanden in Gruppen mit hohem bzw. niedrigem Unterscheidungsvermögen. Das Ergebnis der Analyse zeigte, dass die Gruppenzugehörigkeit einen signifikanten Effekt auf die Amplitude der MMN hatte: $F(1, 9) = 6,73$; $p < 0,05$. Der Mittelwert der MMN in Gruppe A aus allen drei Messungen betrug $MMN(A) = 1,12 (\pm 0,23) \mu V$; bzw. $MMN(B) = 0,23 (\pm 0,26) \mu V$. Probanden mit besserem Unterscheidungsvermögen (Gruppe A) weisen also eine größere MMN auf, als diejenigen mit niedrigerem Unterscheidungsvermögen (Gruppe B).

	Gruppe A ($d' \geq 1,4$)		Gruppe B ($d' < 1,4$)	
Gleittöne	t	Differenzpotential / μV	t	Differenzpotential / μV
Messung 1	3,04*	1,6 ($\pm 1,3$)	1,42	0,23 ($\pm 0,36$)
Messung 2	1,86	0,70 ($\pm 0,92$)	0,16	0,03 ($\pm 0,47$)
Messung 3	2,88*	1,06 ($\pm 0,90$)	1,61	0,44 ($\pm 0,62$)
Tonbursts (D2)	t	Differenzpotential / μV	t	Differenzpotential / μV
Messung 1	3,98*	1,8 ($\pm 1,1$)	3,42*	1,26 ($\pm 0,82$)
Messung 2	3,66*	2,2 ($\pm 1,5$)	2,60 *	1,3 ($\pm 1,1$)
Messung 3	4,0*	1,9 ($\pm 1,2$)	2,62 *	1,3 ($\pm 1,1$)

Tabelle 3.4: Unterteilung der Probanden anhand ihres Unterscheidungsvermögens von Gleittönen: Mittlere Differenzpotentiale mit Standardabweichung der beiden Gruppen für beide Stimulationsarten. An den mit Stern gekennzeichneten t-Werten ist das Deviantpotential auf dem Niveau von 0,05 einseitig signifikant negativer als das Standardpotential. Bei Stimulation mit Gleittönen zeigen Probanden mit besserem Unterscheidungsvermögen (Gruppe A) im ersten und dritten Messdurchgang eine signifikante MMN, in der Gruppe B ist in keinem Messdurchgang eine MMN vorhanden. In der Tonburst-Messung sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht ausgeprägt.

Der Faktor „Messdurchgang“ hatte hingegen keine Auswirkungen auf die MMN-Amplitude, $F(2, 18) = 1,42$; $p > 0,05$. Damit wurde das Ergebnis der Untersuchung im Gesamtmittel bestätigt.

Die Wechselwirkung zwischen den Faktoren „Messdurchgang“ und „Gruppenzugehörigkeit“ war nicht signifikant, $F(2, 18) = 0,80$; $p > 0,05$. Die anfängliche Vermutung, dass bei Probanden mit höherem Unterscheidungsvermögen trainingsbedingte Änderungen der MMN sichtbar werden, konnte somit nicht gezeigt werden.

Auch die Ergebnisse der Vergleichsmessung mit Tonbursts wurden mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den o.g. Faktoren untersucht. Hierbei wurde nur die durch den großen Deviantreiz (D2) generierte MMN ausgewertet. (D1 lieferte in erster und dritter Messung

keine signifikante MMN). In Tab. 3.4 werden Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar, jedoch sind diese nicht so ausgeprägt, wie bei den Gleittönen. Das Ergebnis der Varianzanalyse zeigte jedoch keine signifikanten Auswirkungen der Gruppenzugehörigkeit auf die MMN, $F(1, 9) = 1,81$; $p > 0,05$. Die mittleren MMN-Amplituden der drei Messdurchgänge (Gruppe A = $2,0 (\pm 1,1) \mu\text{V}$; Gruppe B = $1,28 (\pm 0,94)\mu\text{V}$) unterschieden sich also bei den Tonbursts nicht signifikant.

Ein signifikanter Effekt des Faktors „Messdurchgang“ konnte auch hier nicht gezeigt werden, $F(2, 18) = 0,15$; $p > 0,05$. Ebenso war die Interaktion zwischen „Messdurchgang“ und „Gruppenzugehörigkeit“ nicht signifikant, $F(2,18) = 0,09$; $p > 0,05$. Ein Einfluss des Unterscheidungsvermögens der Richtung von Gleittönen auf die MMN der Tonbursts wurde bei der Betrachtung der Untergruppen somit nicht ersichtlich.

4. Diskussion

4.1 Auslösung der MMN durch Richtungsänderung von Gleittönen

4.1.1 Unbewusste Wahrnehmung der Richtung von Gleittönen

In der hier vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich ein spezifisches Training der Richtungsunterscheidung auf die Bildung der MMN auswirkt. Dabei wurde zunächst überprüft, ob eine Richtungsänderung von Gleittönen an sich eine MMN auslöst. Um den Auslösemechanismus der MMN tatsächlich auf die Richtungsänderung zu beschränken, wurden den Probanden Gleittöne unterschiedlicher Frequenzbereiche dargeboten. Übereinstimmend für die Standardstimuli war die aufsteigende Modulationsrichtung, die Deviantstimuli hingegen waren absteigende Gleittöne (s. 2.3). Im Verlauf der durch die Gleittöne evozierten Potentiale wurden zunächst eindeutig die P1-, N1- und P2-Komponenten erkennbar. Dies zeigt die Detektion und beginnende Hörverarbeitung der Signale im auditorischen System an (s. Abb. 3.2). Der Verlauf des Deviantpotentials war im Latenzbereich der P1 mit dem Standardpotential identisch, ab der N1 ließ sich im für die MMN charakteristischen Latenzbereich an der Ableitposition Fz die Verschiebung des Potentials zum Negativen erkennen. Das Differenzpotential zeigte sich im t-Test für den ersten und dritten Messdurchgang signifikant größer als Null. Ebenso trat, wie für die MMN typisch, ein Potential mit umgekehrter Polarität an den Mastoiden auf. Gemäß der gedächtnisbasierten Interpretation der MMN (vgl. Schröger 2005) wurde also für die Gemeinsamkeit der Standardstimuli, nämlich die aufsteigende Modulationsrichtung, eine Gedächtnisspur gebildet. Die gelegentliche Abweichung von dieser abstrakten Stimuluseigenschaft (Richtungsumkehr des Gleittones) führte zu einer schwach ausgeprägten, aber erkennbaren MMN. Im auditorischen Kortex wird die Richtung von Frequenzänderungen somit unabhängig vom Frequenzgehalt der Stimuli, also kategorial, unterschieden (Pardo und Sams 1993, Ohl et al. 2001).

In der rechtshemisphärischen Ableitposition (F4) war das MMN-Signal signifikant deutlicher ausgebildet als linksseitig (F3). Hieraus wird die Rolle des rechten auditorischen Kortex für die Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen erkennbar (Brechmann und Scheich 2005).

Die Ausprägung der MMN wird wesentlich durch den Reizkontrast, also das Maß der Abweichung zwischen Standard- und Deviantstimulus beeinflusst (Tiitinen et al. 1994). Der Schwellenwert zur Bildung der MMN korrespondiert dabei grob mit dem psychoakustischen Schwellenwert der bewussten Unterscheidbarkeit der Stimuli (Näätänen et al. 2007). In der hier vorgestellten Arbeit sollte der Reizkontrast einerseits groß genug sein, um die MMN auszulösen. Auf der anderen Seite sollte der Reizkontrast nicht zu groß gewählt werden, um ein Maximum der MMN-Amplitude (Sättigung) bereits vor Beginn des Trainings zu vermeiden.

Psychoakustische Untersuchungen zeigen, dass normalhörende Probanden die Richtung von Gleittönen einer Dauer von 100 ms bei einem Frequenzhub von 10% gut unterscheiden können (Dooley und Moore 1988; Lyzenga et al. 2004; Demany et al. 2009). Übereinstimmend damit wurde die Gleitton-MMN bereits im ersten Messdurchgang ausgelöst.

In einer früheren Studie mit kurzen frequenzmodulierten Stimuli einer Länge von 33 ms (SOA 510 ms) wurde das Maximum der MMN-Amplitude erst ab einem Frequenzhub von 40% (400 Hz) der Startfrequenz von 1000 Hz erreicht (Sams und Näätänen 1991). Allerdings wird die Unterscheidbarkeit der Richtung von Gleittönen ab einer Stimulusdauer unter 50 ms deutlich schwieriger (vgl. Dooley und Moore 1988, Fig.4). Somit dürfte für Stimuli einer Dauer von 100 ms (wie sie in der hier vorgestellten Untersuchung verwendet wurden) ein Maximum der MMN-Amplitude bereits bei geringerem Frequenzhub als 40 % auftreten. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, reichte der Frequenzhub von 10 % dafür jedoch nicht aus. Eine Sättigung der MMN bereits vor Beginn des Trainings konnte bei dem gewählten Reizkontrast somit vermieden werden.

4.1.2 Auswirkung des Trainings auf die MMN der Gleitton-Stimuli

Auditorisches Training modifiziert die kortikalen Repräsentationen der trainierten Stimuluseigenschaften (Tremblay 2007). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass ein Training zur Richtungsunterscheidung von Gleittönen zu einer Änderung der kortikalen Erregungsmuster führt (vgl. Ohl et al. 2001). Erwartet wurde daher in der vorliegenden Arbeit, dass die trainingsbedingte Verstärkung der neuronalen Prozesse zur Unterscheidung des Deviant- vom Standardstimulus an einem Ansteigen der MMN-Amplitude sowie einer Verkürzung der Latenz erkennbar werden würde. Bei der Betrachtung der Latenzen in den

drei Messdurchgängen zeigten sich allerdings keine wesentlichen Veränderungen (im dritten Messdurchgang war die Latenz im Vergleich zum ersten Messdurchgang um lediglich 6,5% geringer). Ebenso ließ sich im Verlauf der Untersuchung kein Anstieg der MMN-Amplitude nachweisen. An der Gleitton-MMN wurden somit entgegen der eingangs gestellten Erwartung keine Auswirkungen des Trainings erkennbar. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass bei komplexeren Diskriminationsvorgängen (wie der Richtungsunterscheidung von Gleittönen) für eine Konsolidierung im auditorischen Kortex längere Zeiträume benötigt werden (vgl. Atienza et al. 2002; Gottselig et al. 2004). Möglicherweise hätte eine weitere MMN-Messung in noch größerem zeitlichem Abstand zum Training Aufschluss über Verbesserungen der präattentiven Richtungsunterscheidung gegeben. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob ein intensiveres Training zu Veränderungen an der MMN führen würde (s. 4.4).

Allgemein kann bereits kurze Zeit nach Beginn eines Trainings bei verbesserter Wahrnehmung auditorischer Reize ein Anstieg der MMN auftreten (vgl. Atienza et al. 2002). Überraschenderweise ist die MMN im zweiten Messdurchgang jedoch gar nicht nachweisbar. Zunächst könnte man vermuten, dass die MMN aufgrund einer generellen Ermüdung unmittelbar nach dem Training nicht mehr gebildet wird. Dagegen spricht, dass die MMN der Tonbursts im zweiten Messdurchgang völlig unbeeinträchtigt war. Diese Unterschiede zwischen Gleitton- und Tonburst-MMN verdeutlichen, dass hier verschiedene Bereiche der Hörverarbeitung betrachtet werden. In der Gleittonmessung wird die Fähigkeit zur Richtungsunterscheidung (kontinuierlicher) Tonhöhenänderungen untersucht. Die Tonburstmessung betrifft allein die Verarbeitung von (diskreten) Tonhöhenunterschieden. An beiden Prozessen sind unterschiedliche neuronale Strukturen beteiligt (Johnsrude et al. 2000). Auf diese Weise könnten sich die Unterschiede im zweiten Messdurchgang erklären: der neuronale Mechanismus zur Richtungsunterscheidung schien „ermüdet“. Für einen Ermüdungseffekt dieses „Richtungsdetektors“ (Demany et al. 2009) spricht auch, dass im dritten Messdurchgang nach 24 Stunden die MMN wieder gebildet wurde, vergleichbar dem ersten Messdurchgang vor dem Training.

4.2 Auslösung der MMN durch Tonhöhenänderung von Tonbursts

4.2.1 Unbewusste Wahrnehmung von Änderungen der Tonhöhe

In der Vergleichsmessung mit Tonbursts sollten die Auswirkungen des auditorischen Trainings auf die Hörverarbeitung einer nicht trainierten Stimuluseigenschaft, der Tonhöhe, überprüft werden. Dazu wurden zwei unterschiedliche Deviantstimuli (D1 und D2) verwendet, die sich in ihrer Frequenzabweichung vom Standardstimulus unterschieden. D1 hatte eine Abweichung von 2 % vom Standardstimulus (1200 Hz). Der zweite, leichter zu unterscheidende Deviant D2 hatte die doppelt so große Abweichung (4 %). Die kleinste unterscheidbare Frequenzabweichung von 1000 Hz liegt für trainierte Probanden bei 0,2 - 0,3 % (Moore 2003, S.198). Für untrainierte Probanden fanden sich in einer Untersuchung zur Auswirkung von Training auf die MMN psychoakustische Schwellenwerte der Diskrimination bei 1000 Hz unterhalb von 1 % (Menning et al. 2000). Demzufolge sollten auch für ungeübte Probanden D1 und D2 gut vom Standardstimulus unterscheidbar sein und zur Auslösung der MMN führen. Für D1 war dabei eine geringere MMN-Amplitude als für D2 zu erwarten.

Betrachtet man die Potentialverläufe in den vorliegenden Ergebnissen, lassen sich bei einer Frequenzabweichung von 2 % kaum Unterschiede zwischen Standard- und Deviantpotential erkennen. Lediglich in der zweiten Messung erreicht das Differenzpotential Signifikanzniveau. Offenbar kam es zu keiner unbewussten Unterscheidung des D1. Im Gegensatz dazu konnte in früheren Untersuchungen mit einer Frequenzabweichung von 1,6 % von einem Standard-Sinuston von 1000 Hz (Sams et al. 1985) oder 2,5 % (Novitski et al. 2004) eine signifikante MMN gemessen werden. In der hier vorgestellten Arbeit konnte die D1-MMN jedoch aufgrund des geringen SNR nicht vom Hintergrundrauschen unterschieden werden. Möglicherweise hätte eine längere Messdauer zu einem deutlicheren Ergebnis geführt.

Die Messung der evozierten Potentiale bei doppelter Frequenzabweichung des D2 von 4% zeigt erwartungsgemäß in allen drei Messdurchgängen eine für die MMN typische signifikante Negativierung des Deviantpotentials gegenüber dem Standardpotential, sowie eine Umkehrung der Polarität an den Mastoidelektroden. Die Amplituden der D2-MMN wurden im Bereich von 1,54 ($\pm 0,97$) bis 1,8 ($\pm 1,4$) μV gemessen. Im Vergleich zur Gleitton-MMN waren die Amplituden deutlicher ausgeprägt. Die Latenz des D2 lag in den drei

Messdurchgängen in einem vergleichbaren Bereich zur Stimulation mit Gleittönen. Die Ableitpositionen zeigten im Gegensatz zur Gleittonmessung keine lateralen Unterschiede.

4.2.2 Auswirkungen des Trainings auf die Tonburst-MMN

Die Richtungsunterscheidung von Gleittönen wurde auch in dem Frequenzbereich trainiert, in dem die Tonburstmessung durchgeführt wurde (bei 1200 Hz, s. Tab 2.2 und 2.4). Insofern stellte sich die Frage, ob aufgrund einer Generalisierung des Trainings auf die Diskrimination von Tonhöhenunterschieden Veränderungen an der D1- oder D2-MMN auftreten würden.

Allgemein wird angenommen, dass Aufmerksamkeit eine notwendige Bedingung für die Anregung neuronaler Änderungen ist (Näätänen et al. 1993; Atienza et al. 2004). Dementsprechend war ein Anwachsen der MMN-Amplitude im Verlauf der Untersuchung allein aufgrund der wiederholten passiven Stimulus-Exposition der Probanden nicht zu erwarten. In der Abwesenheit von Lernen kommt es eher zu Gewöhnungseffekten (Habituation), die zu einem reduzierten Potential führen (Tremblay 2007). Ein Ansteigen der MMN-Amplitude wäre somit als ein Hinweis auf eine Generalisierung des Trainings auf die Tonhöhenunterscheidung zu werten gewesen.

Wie oben bereits angeführt, lässt sich an der D1-MMN kein Einfluss des Trainings erkennen. Im zweiten Messdurchgang ist das Differenzpotential zwar signifikant, im dritten Messdurchgang wiederholt sich dieses Ergebnis jedoch nicht. Das Training hatte hier also keinen Einfluss auf den Bildungsmechanismus der MMN. Die Messergebnisse bei größerem Deviant D2 lassen in Bezug auf die Peak-Amplituden ebenfalls keine Einflüsse des Trainings erkennen. Die Latenz der durch D2 hervorgerufenen MMN verringert sich jedoch zwischen dem ersten und dritten Messdurchgang um 20 ms (10,4 %). Die verkürzte Latenz könnte eine Verbesserung der Tonhöhenverarbeitung andeuten. Dieses Ergebnis sollte jedoch vor dem Hintergrund der großen Streuung der Messergebnisse nicht überbewertet werden.

4.2.3 Veränderungen der Tonburst-Potentiale im späten Latenzbereich

Betrachtet man den Potentialverlauf der D2-MMN im späteren Latenzbereich, so ist etwa ab 280 ms eine Positivierung des Differenzpotentials auffallend, die im letzten Messdurchgang besonders ausgeprägt ist (s. Abb. 3.4b). Diese Positivierung ist möglicherweise ein P3a-Potential, eine fronto-zentral positive Abweichung des Deviantpotentials mit einer Latenz von etwa 250 ms. Sie gilt als Korrelat einer unfreiwilligen Aufmerksamkeitszuwendung auf einen

neu aufgetretenen Reiz (Escera et al. 2000; Friedman et al. 2001). Zur Auslösung der P3a bedarf es im Vergleich zur MMN einer relativ großen Abweichung des Deviantstimulus (Escera et al. 2000). Die Abweichung des D2 war im ersten Messdurchgang noch nicht ausreichend, erst 24 Std. nach dem Training wurde die P3a deutlich sichtbar. An diesem Ergebnis zeigt sich auch der wichtige Einfluss von Schlaf auf kognitive Prozesse. In einer Untersuchung zur Auswirkung von Schlaf auf die Hörverarbeitung hatten Atienza et al. (2004) 48 h nach einem Training zur Diskrimination komplexer Frequenzmuster neben einer vergrößerten MMN auch das Auftreten einer P3a beobachtet. Sie werteten die P3a als Hinweis auf eine verbesserte kognitive Verarbeitung der Stimuli. Draganova et al. (2009) beobachteten nach einem fünftägigen Training (von tgl. jeweils einer Stunde) zur Diskrimination amplitudenmodulierter Stimuli (AM) ebenfalls das Auftreten einer P3a, jedoch keine Vergrößerung der MMN. Ebenso wurde dort auch keine Verbesserung der bewussten Unterscheidung der Modulationsfrequenz (Trainingserfolg) erreicht. Die Ausbildung der P3a sahen die Autoren als Korrelat einer verbesserten Verarbeitung der neuronalen Informationen aufgrund des Trainings an.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich in der Tonburst-Messung ebenfalls kein Anstieg der MMN beobachten. Insofern ist auch nicht von einer verbesserten Unterscheidungsleistung der Tonbursts auszugehen. Dennoch wird eine Auswirkung des Trainings auf die Tonhöhenunterscheidung deutlich. Anhand der P3a lässt sich eine verbesserte Hörverarbeitung der Tonburst-Stimuli erkennen. Auch die Verringerung der Latenz der MMN stimmt damit überein (s. 4.2.2).

4.3 Einflüsse auf die Messung der MMN

Grundsätzlich ist die MMN ein im Vergleich mit anderen AEP kleines Signal mit Amplituden unterhalb von 2 μV , das mit einem hohen Hintergrundrauschen behaftet ist (Picton et al. 2000). Dies wird auch bei den vorliegenden Daten individueller Probanden deutlich. In Abb. 3.1-2 sind die Potentiale der Gleittonstimuli, gemessen an zwei Probanden, dargestellt. Aufgrund der recht geringen Mittelungszahl und dem daraus folgenden schlechten Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) treten im Kurvenverlauf größere Schwankungen auf, so dass nur eine geringe Aussagefähigkeit der Daten besteht. Eine Untersuchung und Beurteilung der MMN auf individueller Ebene wurde deshalb nicht durchgeführt.

Um das SNR zu verbessern, wurden die gemittelten Daten von Probandengruppen untersucht. Dennoch war die Amplitude der MMN trotz Verwerfung von Artefakten und Ausschluss von zwei Probanden mit erhöhter Alpha-Aktivität auch bei der Mittelung über alle Probanden noch in der gleichen Größenordnung wie die Standardabweichung des Gesamtmittels. Die Schwierigkeit, die MMN vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden (Picton et al. 2000), zeigte sich somit auch in der vorliegenden Arbeit. Möglicherweise hätte das SNR mit einer größeren Anzahl von Deviantstimuli verbessert werden können. Allerdings hätte es dazu einer längeren Messdauer bedurft. Diese betrug jedoch bereits etwa eine Stunde. Eine weitere Verlängerung der Messungszeit wäre der Qualität der Messung sicherlich nicht zuträglich gewesen.

Einen weiteren Einfluss auf die Messung der MMN hat die SOA. Diese muss klein genug gewählt werden, um die MMN von der N1 unterscheiden zu können (s. 1.1). Bei der in dieser Arbeit verwendeten SOA von 500 ms lag die N1-Amplitude in einem Bereich von 0,5 – 1 μV und war damit typisch für MMN-Messungen (Picton et al. 2000). Je geringer das Zeitintervall zwischen den Stimuli ist, desto eher kann der Beginn eines Potentialverlaufes jedoch noch von späten Anteilen des vorhergehenden Potentials überlagert sein. Dadurch kann es zu Verschiebungen bei der Festlegung der Basislinie und daraus folgend zu einer verzerrten Einschätzung der Amplituden der evozierten Potentiale kommen (vgl. Sinkkonen und Tervaniemi 2000). Die Basislinie wurde in diesem Experiment aus dem Zeitfenster 100 ms vor Stimulusbeginn ermittelt. Bei beiden Stimulationsarten ist der ansteigende Verlauf in diesem Zeitfenster auffallend (s. Abb. 3.2a und Abb. 3.4a). Dies deutet auf eine Überlagerung durch späte Potentialanteile der vorhergehenden Stimulation hin. Auf diese Weise kam es zu einer Verschiebung der Basislinie zum Negativen. Die im Vergleich mit N1 und P2 relativ starke Ausprägung der P1 (1-2 μV) lässt sich dadurch ebenso erklären wie die geringe Ausprägung der N1 in der Tonburstmessung.

Durch eine größere SOA hätten die Probleme bei der Einschätzung der Basislinie vermieden werden können. Die Unterscheidbarkeit zwischen N1 und MMN sowie das abnehmende Signal-Rausch-Verhältnis bei steigender SOA darf dabei jedoch nicht vernachlässigt werden (vgl. Sinkkonen und Tervaniemi 2000).

4.4 Beurteilung des Trainings der Richtungsunterscheidung

Während des etwa eineinhalbstündigen Trainings übten die Probanden die Unterscheidung der Modulationsrichtung von Gleittönen. Ziel war es, die Fähigkeit der kategorialen Richtungsunterscheidung zu verbessern.

Das Training setzte sich aus drei Stufen zusammen. Der Schwierigkeitsgrad wurde mit jeder Stufe gesteigert, indem die verwendeten Frequenzhübe im Mittel verringert wurden. Die Varianzanalyse der mittleren Unterscheidungsleistungen aus den drei Stufen zeigte, dass die Unterscheidbarkeit der Gleittonrichtung in Stufe 3 signifikant niedriger als in den ersten beiden Stufen war. Ebenso gelang es keinem der Probanden in der dritten Stufe unter der verlangten Fehlergrenze (4 Fehler) zu bleiben. Nur zwei Probanden konnten in der dritten Stufe ein besseres Ergebnis als in Stufe 2 erreichen. Da für einen guten Lerneffekt ein ausreichender Schwierigkeitsgrad erforderlich ist (Moore und Amitay 2007), war diesbezüglich ein Erfolg des Trainings zu erwarten.

Die Unterscheidungsleistung der Probanden wurde anhand des Sensitivitätsindex eingeschätzt. Dabei wurden große Unterschiede zwischen den Probanden erkennbar (s. 3.3.2). Wie auch in früheren Studien gezeigt wurde (s. 1.3), haben einige Probanden deutliche Schwierigkeiten, die Richtung einer wahrgenommenen Frequenzänderung zu erkennen.

Um die Auswirkungen des Trainings auf die individuellen Fähigkeiten der Probanden zu untersuchen, wurde der Trainingserfolg in einer Untergruppe von fünf Probanden kontrolliert. Hierbei zeigte sich, dass nur drei Probanden eine Verbesserung der Unterscheidungsleistung erreichen konnten. Interessanterweise wiesen diese Probanden bereits von vornherein eine gute Unterscheidungsleistung auf. Die beiden Probanden mit anfänglich geringer Unterscheidungsleistung verbesserten sich in der Kontrolle nicht (s. Abb. 3.8). Eine ähnliche Beobachtung hatten auch Semal und Demany (2006) in einer Untersuchung zur Richtungsunterscheidung diskreter Frequenzänderungen gemacht: Probanden mit gering ausgeprägter Fähigkeit zur Richtungsunterscheidung verbesserten ihre Unterscheidungsleistung im Verlauf der recht umfangreichen Untersuchung kaum. Ein Training der Richtungsunterscheidung scheint somit für Probanden mit vergleichsweise besserem Unterscheidungsvermögen mehr Aussicht auf Erfolg zu bieten.

Um diese individuellen Unterschiede besser zu berücksichtigen, wurden die Probanden anhand ihres Unterscheidungsvermögens in Gruppen unterteilt. Die Messung der MMN zeigte jedoch auch in der Gruppe mit besserem Unterscheidungsvermögen keine Änderung

nach dem Training (s. 4.5.2). Somit konnte eine Auswirkung des Trainings auf den neuronalen Mechanismus der Richtungsunterscheidung elektrophysiologisch nicht nachgewiesen werden. In der Gesamtbetrachtung der Messergebnisse erscheint die Effektivität des Trainings daher unklar. Zunächst ist zu vermuten, dass der Zeitbedarf nicht ausreichend war. In einem Training zur Frequenzdiskrimination kann zwar bereits nach zwei Std. eine deutliche Verbesserung der Diskriminationsleistung erreicht werden (Moore und Amitay 2007). Für den Mechanismus der Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen werden aber im Vergleich zur Tonhöhenunterscheidung zusätzliche neuronale Mechanismen benötigt, so dass hier ein größerer Trainingsaufwand zu vermuten ist. Beispielsweise hatten Draganova et al. (2009) selbst nach einem fünftägiges Training von täglich 30 Minuten zur Diskrimination der Modulationsfrequenz amplitudenmodulierter Töne keine Verbesserung der Diskriminationsleistung erreicht.

Möglicherweise könnte der Erfolg des Trainings auch durch eine Änderung des Ablaufs verbessert werden. So ist ein Training zur Frequenzdiskrimination sehr viel effektiver, wenn die zu übenden Frequenzen nacheinander und nicht abwechselnd trainiert werden (Moore und Amitay 2007). In dem Training der hier vorgestellten Arbeit wurden die Gleittöne von unterschiedlichen Frequenzbereichen abwechselnd präsentiert, um die kategoriale Diskrimination unabhängig vom Frequenzbereich zu üben. Möglicherweise hätte jedoch ein blockweises, frequenzspezifisches Training der einzelnen Gleittöne einen größeren Erfolg gehabt. Daraus stellt sich die Frage, inwieweit der Mechanismus der Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen unabhängig von den entsprechenden Frequenzbereichen verbessert werden kann. Bei einem Training der Frequenzdiskrimination konnte Demany (1985) eine deutliche Generalisierung auf untrainierte Frequenzen nachweisen. Um diese Generalisierung auch im Bezug auf die Richtungsunterscheidung von Gleittönen zu untersuchen, müsste nach einem frequenzspezifischen Training die Unterscheidungsleistung auch in nicht trainierten Frequenzbereichen überprüft werden.

Insgesamt erscheint es nicht einfach zu sein, die Richtungsunterscheidung von Gleittönen effektiv zu trainieren. Dabei ist es fraglich, wieweit Probanden mit gering ausgeprägter Fähigkeit der Richtungsunterscheidung auch unter intensivierten Trainingsmethoden ihre Unterscheidungsleistung verbessern können.

4.5 Probandengruppen mit unterschiedlichem Diskriminationsvermögen

4.5.1 Einschätzung des Unterscheidungsvermögens anhand der MMN

Allgemein gilt die Amplitude der MMN als Index auditorischer Unterscheidungsleistung (z.B. Novitski et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob bei der Richtungsunterscheidung von Gleittönen die individuelle MMN-Amplitude als Index der Unterscheidungsleistung dienen kann. Anhand des Korrelationskoeffizienten zeigte sich im ersten Messdurchgang in der Tat ein signifikanter Zusammenhang zwischen MMN-Amplitude und individueller Unterscheidungsleistung. Im dritten Messdurchgang bestand hingegen keine signifikante Korrelation zwischen Unterscheidungsleistung und MMN, was zum Teil auf die individuell unterschiedliche Effektivität des Trainings zurückzuführen ist. Zudem ist die Gleitton-MMN nur schwach ausgeprägt, so dass die Einschätzung der Unterscheidungsleistung anhand der individuellen MMN-Amplitude erschwert ist. Aus diesen Gründen wurden die Probanden für die weitere Untersuchung anhand ihrer Unterscheidungsleistung in zwei Gruppen (A und B) aufgeteilt (s. 3.4.2). In der Gruppe A mit besserer Unterscheidungsleistung ließ sich in der Mittelung über alle Messdurchgänge eine signifikant größere MMN-Amplitude nachweisen als in der Gruppe B. Übereinstimmend mit der geringeren mittleren Unterscheidungsleistung in Gruppe B konnte hier keine signifikante MMN nachgewiesen werden. Auf der Ebene von Probandengruppen spiegelt die MMN die Unterscheidungsleistung somit klar wider.

4.5.2 Einfluss des Trainings auf die MMN in Gruppe A und B

In der Kontrolle des Lernerfolges (an fünf Probanden) konnte bei drei Probanden eine Verbesserung der Unterscheidungsleistung gezeigt werden (s. Abb. 3.8). Auffallend war dabei, dass diese drei bereits zu Beginn eine bessere Unterscheidungsleistung aufwiesen als die zwei Probanden ohne nachgewiesenen Trainingserfolg. Daraus ließe sich vermuten, dass die Probanden der Gruppe A mit besserem Unterscheidungsvermögen durch das Training eine größere Verbesserung ihrer Unterscheidungsleistung erreichen konnten als die Probanden der Gruppe B. Zudem zeigte eine Studie das Vorhandensein der MMN bei der Frequenzunterscheidung auch als Prädiktor für einen möglichen Lernerfolg eines Trainings (Gottselig et al. 2004). Demzufolge war also eher in Gruppe A als in Gruppe B mit einem Anstieg der MMN-Amplitude zu rechnen. Die Messergebnisse lassen ein Ansteigen der MMN-Amplitude jedoch weder für die Registrierung von Frequenzänderungen noch für die

Richtungsunterscheidung erkennen. Auch in der Gruppe B wird kein Einfluss des Trainings deutlich; die Gleitton-MMN erreicht auch im letzten Messdurchgang nicht das Signifikanzniveau. Die Untersuchung der Probandengruppen bestätigt somit das Ergebnis aus der Betrachtung aller Probanden: an der MMN wird der Einfluss des Trainings nicht deutlich. Offensichtlich war auch für Probanden mit anfänglich guter Unterscheidungsleistung das Training nicht ausreichend, um eine Zunahme der MMN hervorzurufen (s. 4.4).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Probanden nur nach ihrer Unterscheidungsleistung, nicht jedoch nach dem tatsächlichen Lernerfolg in Gruppen unterteilt. Für zukünftige Untersuchungen ist daher die Frage interessant, ob in Probandengruppen mit eindeutiger Verbesserung der Unterscheidungsleistung Änderungen der MMN deutlich werden.

4.6 Anwendbarkeit der Gleitton-MMN im klinischen Kontext

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, ist die Gleitton-MMN bereits bei gesunden Probanden auf individueller Ebene kaum vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden (s. Abb. 3.1-2). Auch wurden zwei (gesunde) Probanden aufgrund einer vermehrten Artefaktbelastung der Messergebnisse von der Auswertung ausgenommen. Für Studien im klinischen Zusammenhang kommt erschwerend hinzu, dass Messungen an Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eher von Artefakten belastet sind. Eine Anwendung der Gleitton-MMN für diagnostische Untersuchungen an einzelnen Patienten kann daher nicht in Erwägung gezogen werden. Aber auch bei der Mittelung aller Probanden konnte nur eine schwach ausgeprägte, unsichere MMN gemessen werden. Für die Anwendung der Gleitton-MMN im klinischen Kontext ist daher die Frage wesentlich, ob eine Steigerung des Reizkontrastes (Stimulusdauer oder Frequenzhub) zu einer deutlicher messbaren MMN führen könnte.

Ein weiteres Problem besteht in der geringen Spezifität der MMN (vgl. May und Tiitinen 2010). In der Gruppe B kann die Gleitton-MMN nicht nachgewiesen werden, obwohl kein pathologischer Prozess anzunehmen war. Ein größerer Reizkontrast hätte vermutlich die Bildung der MMN in Gruppe B zur Folge, so dass sich zunächst die Spezifität der MMN verbessern würde. Wie ein optimaler Reizkontrast gewählt werden muss, um andererseits nicht zu einer Minderung der Sensitivität zu führen, bedarf weiterer Untersuchungen.

Unter der Voraussetzung eines vergrößerten SNR können auf der Ebene von Patientengruppen verschiedene Anwendungsmöglichkeiten der Gleitton-MMN in Betracht gezogen werden. So ist es für Patienten mit Hörschädigungen oder nach Cochlea-Implantation eine wichtige Frage, wie durch Training verschiedene auditive Fähigkeiten möglichst effektiv verbessert werden können. Dabei kann mithilfe der MMN die Plastizität im auditorischen System beurteilt werden (Kraus et al. 1993; Lonka et al. 2013). Anhand der Gleitton-MMN könnte die Auswirkung eines auditiven Rehabilitationsprogrammes speziell auf die Fähigkeit zur Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen überprüft werden. Wieweit die Gleitton-MMN sensitiv für übungsbedingte Verbesserungen der Richtungsunterscheidung ist, konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht gezeigt werden. In zukünftigen Untersuchungen müsste geklärt werden, ob unter Anwendung von effektiveren Trainingsmethoden und größerem Zeitkontingent für Konsolidierungsvorgänge im auditorischen Kortex die Gleitton-MMN als sensitiver Marker für Verbesserungen der Richtungsunterscheidung dienen kann.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ergibt sich aus der Tatsache, dass mit verschiedenen Stimulationsarten unterschiedliche Hirnfunktionen untersucht werden können, die beispielsweise je nach Lokalisation eines Hirninfarktes in unterschiedlicher Weise betroffen sein können. So konnte bei Patienten mit Läsionen der linken hinteren Hirnregion bei Stimulation mit Vokalen (also sprachrelevanten Reizen) durch abweichende Vokale als Deviant keine MMN ausgelöst werden (Aaltonen et al. 1993). Hingegen war die MMN, ausgelöst durch Tonbursts, weiterhin erhalten. Bei Patienten mit Läsionen im Bereich des linksseitigen frontalen Kortex war die durch Sprachreize evozierte MMN jedoch nicht beeinträchtigt. Da die Richtungsunterscheidung von Frequenzänderungen vorwiegend im rechten auditorischen Kortex lokalisiert ist (Johnsrude et al. 2000), wäre eine Anwendung der Gleitton-MMN zur Beurteilung von Therapiemaßnahmen und Rehabilitationsprogrammen bei rechtshemisphärischem Insult denkbar.

Für Untersuchungen gerade an Patienten nach Hirninsult ist jedoch wichtig zu klären, welchen Einfluss die Vigilanz insbesondere auf die Gleitton-MMN hat. Grundsätzlich kann die MMN zwar auch an Patienten im Koma gemessen werden (Daltrazzo et al. 2007), sie wird aber durchaus von der Vigilanz beeinflusst. So lässt sich die MMN in der Einschlafphase und im REM-Schlaf nachweisen, nicht jedoch im Tiefschlaf (Loewy et al. 1996, Nittono et al. 2001). Möglicherweise bestehen hier aber Unterschiede zwischen den Stimulationsarten. Im

Messdurchgang unmittelbar nach dem Training war die Gleitton-MMN im Gegensatz zur Tonburst-MMN nicht mehr nachweisbar. Dieser Ermüdungseffekt (s.4.1.2) zeigt, dass die Hörverarbeitung kategorialer Informationen (wie die Richtungsänderung von Gleittönen) vermehrt top-down Einflüssen unterworfen und weniger „automatisiert“ ist als die Hörverarbeitung physikalischer Stimuluseigenschaften (Paavilainen 2013). Dementsprechend sollte untersucht werden, ob die Minderung der Gleitton-MMN auf eine allgemeine Ermüdung und Vigilanzminderung, wie sie beispielsweise auch nach einer konzentrierten Arbeit auftritt, zurückzuführen war, oder ob hier eine trainingsbedingte Ermüdung speziell des „Richtungsdetektors“ vorlag.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde mit der Mismatch Negativity (MMN) die auditorische Unterscheidung zwischen steigenden und fallenden Tonhöhen untersucht. Zentrale Fragestellung war, ob ein spezifisches, etwa zweistündiges auditorisches Training zur Unterscheidung von Gleittönen Auswirkungen auf die Bildung der MMN hat. Zudem wurde anhand der MMN überprüft, ob sich das Training auch auf die Hörverarbeitung von Frequenzunterschieden auswirkt.

An 13 normalhörenden Probanden wurden unmittelbar vor und nach dem Training sowie nach 24 Std. die evozierten Potentiale gemessen. Dazu wurden den Probanden Gleittöne unterschiedlichen Frequenzgehaltes dargeboten, deren Modulationsrichtung sich gelegentlich änderte. Außerdem wurde an allen Probanden eine Kontrollmessung durchgeführt, bei der eine Abfolge von Tonbursts mit gelegentlicher Abweichung der Frequenz präsentiert wurde.

Bei zwei Probanden waren im EEG zahlreiche Artefakte auffällig, so dass deren Daten nicht berücksichtigt wurden. Bei der Auswertung der verbleibenden 11 Probanden zeigten die evozierten Potentiale der Gleittöne in den Messdurchgängen vor, sowie 24 Std. nach dem Training eine signifikante MMN an. Dies verdeutlicht, dass die Richtung von Frequenzänderungen im auditorischen Kortex kategorial, also unabhängig vom Frequenzgehalt, unterschieden wird. Im Verlauf der Untersuchung kam es jedoch zu keinem Anstieg der MMN-Amplitude. Eine verbesserte Richtungsunterscheidung von Gleittönen konnte somit anhand der MMN nicht gezeigt werden.

Überraschend war das Ergebnis des zweiten Messdurchganges. In dieser unmittelbar nach dem Training durchgeführten Messung war die Gleitton-MMN nicht mehr messbar. Im Gegensatz dazu war die Tonburst-MMN im zweiten Messdurchgang nicht vermindert. Dies könnte auf eine Ermüdung der unbewussten Richtungsunterscheidung zurückzuführen sein. Die Richtungsunterscheidung findet im auditorischen System auf einer höheren kortikalen Ebene statt und reagiert möglicherweise empfindlicher auf Ermüdung als der Mechanismus der Tonhöhenunterscheidung. Anhand der MMN wurden somit Unterschiede zwischen verschiedenen Bereichen der Hörverarbeitung deutlich.

An der MMN der Tonbursts zeigte sich im Verlauf der Untersuchung keine Zunahme der Amplitude. Allerdings wurde im dritten Messdurchgang neben einer gering verkürzten Latenz der MMN ein P3a-Potential nachgewiesen. An der P3a wird die (unfreiwillige) Zuwendung der Aufmerksamkeit auf den Deviantstimulus deutlich. Dies lässt sich als eine verbesserte

Hörverarbeitung der Tonbursts interpretieren, die möglicherweise durch das Training der Richtungsunterscheidung von Gleittönen ausgelöst wurde.

An den Trainingsdaten wurden große individuelle Unterschiede der Probanden bezüglich der Fähigkeit zur Richtungsunterscheidung erkennbar. Die Gleitton-MMN spiegelte diese Unterschiede wider: Nach Aufteilung der Probanden entsprechend ihrer Unterscheidungsleistung konnte in der Gruppe mit besserer Leistung eine signifikante MMN gemessen werden. Hingegen war in der Probandengruppe mit geringerer Unterscheidungsleistung keine MMN nachweisbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass anhand der MMN Unterschiede zwischen Richtungsunterscheidung und Tonhöhenunterscheidung deutlich werden und Einblicke in verschiedene Bereiche der Hörverarbeitung gegeben werden können. Die Messbarkeit der MMN war jedoch durch das geringe SNR erschwert. Für diagnostische Untersuchungen von einzelnen Patienten ist die Gleitton-MMN daher nicht geeignet. Auch in der Mittelung der Ergebnisse über alle Probanden ließ sich nur eine schwach ausgeprägte MMN mit großer Standardabweichung nachweisen. Aufgrund dessen und auch vor dem Hintergrund der aufwendigen Messmethode erscheinen Anwendungen der Gleitton-MMN im klinischen Kontext insgesamt wenig aussichtsreich.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Aaltonen O, Tuomainen J, Laine M, Niemi P: Cortical Differences in Tonal versus Vowel Processing as Revealed by an ERP Component Called Mismatch Negativity (MMN). *Brain and Language* 44. 139–152 (1993).
- (2) Alho K: Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear* 16. 38–51 (1995).
- (3) Alho K, Tervaniemi M, Huotilainen M, Lavikainen J, Tiitinen H, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Näätänen R: Processing of complex sounds in the human auditory cortex as revealed by magnetic brain responses. *Psychophysiology* 33. 369–375 (1996).
- (4) Altmann CF, Gaese BH: Representation of frequency-modulated sounds in the human brain. *Hearing Research* 307. 74–85 (2014).
- (5) Atencio CA, Blake DT, Strata F, Cheung SW, Merzenich MM, Schreiner CE: Frequency-Modulation Encoding in the Primary Auditory Cortex of the Awake Owl Monkey. *Journal of Neurophysiology* 98. 2182–2195 (2007).
- (6) Atienza M, Cantero JL, Dominguez-Marin E: The Time Course of Neural Changes Underlying Auditory Perceptual Learning. *Learning & Memory* 9. 138–150 (2002).
- (7) Atienza M, Cantero JL, Stickgold R: Posttraining sleep enhances automaticity in perceptual discrimination. *J Cogn Neurosci* 16. 53–64 (2004).
- (8) Brechmann A, Scheich H: Hemispheric shifts of sound representation in auditory cortex with conceptual listening. *Cerebral Cortex* 15. 578–587 (2005).
- (9) Calford M, Rajan R, Irvine D: Rapid changes in the frequency tuning of neurons in cat auditory cortex resulting from pure-tone-induced temporary threshold shift. *Neuroscience* 55. 953–964 (1993).
- (10) Carral V, Corral M, Escera C: Auditory event-related potentials as a function of abstract change magnitude. *Neuroreport* 16. 301–305 (2005).
- (11) Cheng C, Hsu W, Lin Y: Effects of physiological aging on mismatch negativity: A meta-analysis. *International Journal of Psychophysiology* 90. 165–171 (2013).
- (12) Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, Kotchoubey B: Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: A meta-analysis. *Clinical Neurophysiology* 118. 606–614 (2007).

- (13) Demany L: Perceptual learning in frequency discrimination. *J. Acoust. Soc. Am* 78. 1118–1120 (1985).
- (14) Demany L, Carlyon RP, Semal C: Continuous versus discrete frequency changes: Different detection mechanisms? *J. Acoust. Soc. Am* 125. 1082-1090 (2009).
- (15) Doeller CF, Opitz B, Mecklinger A, Krick C, Reith W, Schröger E: Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection. *NeuroImage* 20. 1270–1282 (2003).
- (16) Dooley GJ, Moore BCJ: Detection of linear frequency glides as a function of frequency and duration. *J. Acoust. Soc. Am.* 84. 2045-2057 (1988).
- (17) Draganova R, Wollbrink A, Schulz M, Okamoto H, Pantev C: Modulation of auditory evoked responses to spectral and temporal changes by behavioral discrimination training. *BMC Neurosci* 10. 143 (2009)
- (18) Escera C, Alho K, Schröger E, Winkler I: Involuntary Attention and Distractibility as Evaluated with Event-Related Brain Potentials. *Audiol. Neurootol.* 5. 151–166 (2000).
- (19) Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H: The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 25. 355–373 (2001).
- (20) Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P: Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 27. 627–640 (1990).
- (21) Godey B, Atencio CA, Bonham BH, Schreiner CE, Cheung SW: Functional Organization of Squirrel Monkey Primary Auditory Cortex: Responses to Frequency-Modulation Sweeps. *Journal of Neurophysiology* 94. 1299–1311 (2005).
- (22) Gomes H, Ritter W, Vaughan HG: The Nature of Preattentive Storage in the Auditory System. *Journal of Cognitive Neuroscience* 7. 81–94 (1995).
- (23) Gottselig JM, Brandeis D, Hofer-Tinguely G, Borbély A, Achermann P: Human Central Auditory Plasticity Associated With Tone Sequence Learning. *Learning & Memory* 11. 162–171 (2004).
- (24) Heil P, Irvine DR: Functional Specialization in Auditory Cortex: Responses to Frequency-Modulated Stimuli in the Cat's Posterior Auditory Field. *J Neurophysiol* 79. 3041-3059 (1998).

- (25) Ilvonen T, Kujala T, Kiesiläinen A, Salonen O, Kozou H, Pekkonen E, Roine RO, Kaste M, Näätänen R: Auditory Discrimination After Left-Hemisphere Stroke: A Mismatch Negativity Follow-Up Study. *Stroke* 34. 1746–1751 (2003).
- (26) Jääskeläinen IP, Pekkonen E, Hirvonen J, Sillanaukea P, Näätänen R: Mismatch negativity subcomponents and ethyl alcohol. *Biological Psychology* 43. 13–25 (1996).
- (27) Jäncke L, Gaab N, Wüstenberg T, Scheich H, Heinze H: Short-term functional plasticity in the human auditory cortex: an fMRI study. *Cognitive Brain Research* 12. 479–485 (2001).
- (28) Johnsrude IS, Penhune VB, Zatorre RJ: Functional specificity in the right human auditory cortex for perceiving pitch direction. *Brain* 123 (Pt 1). 155–163 (2000).
- (29) Kaur M, Lagopoulos J, Lee RSC, Ward PB, Naismith SL, Hickie IB, Hermens DF: Longitudinal associations between mismatch negativity and disability in early schizophrenia and affective-spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 46. 161–169 (2013).
- (30) König R, Sieluzycki C, Simserides C, Heil P, Scheich H: Effects of the task of categorizing FM direction on auditory evoked magnetic fields in the human auditory cortex. *Brain Research* 1220. 102–117 (2008).
- (31) Korzyukov OA, Winkler I, Gumenyuk VI, Alho K: Processing abstract auditory features in the human auditory cortex. *NeuroImage* 20. 2245–2258 (2003)
- (32) Kraus N, McGee T, Carrell TD, King C, Tremblay K, Nicol T: Central Auditory System Plasticity Associated with Speech Discrimination Training. *J Cogn Neurosci*. 7. 25–32 (1995).
- (33) Kraus N, Micco AG, Koch DB, McGee T, Carrell T, Sharma A, Wiet RJ, Weingarten CZ: The mismatch negativity cortical evoked potential elicited by speech in cochlear-implant users. *Hear. Res* 65. 118–124 (1993).
- (34) Loewy DH, Campbell KB, Bastien C: The mismatch negativity to frequency deviant stimuli during natural sleep. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 98. 493-501 (1996).
- (35) Lonka E, Relander-Syrjänen K, Johansson R, Näätänen R, Alho K, Kujala T: The mismatch negativity (MMN) brain response to sound frequency changes in adult cochlear implant recipients: a follow-up study. *Acta Otolaryngol* 133. 853–857 (2013).

- (36) Lyzenga J, Carlyon RP, Moore BCJ: The effects of real and illusory glides on pure-tone frequency discrimination. *J. Acoust. Soc. Am* 116. 491 (2004).
- (37) Macmillan NA, Creelman CD: Response bias: Characteristics of detection theory, threshold theory, and "nonparametric" indexes. *Psychological Bulletin* 107. 401–413 (1990).
- (38) Mäntysalo S, Näätänen R: The duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. *Biol Psychol* 24. 183–195 (1987).
- (39) Martin BA, Tremblay KL, Stapells DR: Principles and Applications of Cortical evoked Potentials. In Burkard RF, Eggermont JJ, Don M: Auditory evoked potentials. Basic principles and clinical applications. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (2007).
- (40) May PJC, Tiitinen H: Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology* 47. 66–122 (2010).
- (41) Mendelson JR, Cynader MS: Sensitivity of cat primary auditory cortex (AI) neurons to the direction and rate of frequency modulation. *Brain Res* 327. 331–335 (1985).
- (42) Menning H, Imaizumi S, Zwitserlood P, Pantev C: Plasticity of the Human Auditory Cortex Induced by Discrimination Learning of Non-Native, Mora-Timed Contrasts of the Japanese Language. *Learning & Memory* 9. 253–267 (2002).
- (43) Menning H, Roberts LE, Pantev C: Plastic changes in the auditory cortex induced by intensive frequency discrimination training. *Neuroreport* 11. 817–822 (2000).
- (44) Moore BCJ: An introduction to the psychology of hearing. pp. 198, 310-313. 5 Academic Press. Amsterdam. Boston (2003).
- (45) Moore D, Amitay S: Auditory Training: Rules and Applications. *Semin Hear* 28. 99–109 (2007).
- (46) Näätänen R: The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear* 16. 6–18 (1995).
- (47) Näätänen R, Gaillard A, Mäntysalo S: Early Selective-Attention Effect on evoked Potential Reinterpreted. *Acta Psychologica* 42. 313–329 (1978).
- (48) Näätänen R, Kujala T, Escera C, Baldeweg T, Kreegipuu K, Carlson S, Ponton C: The mismatch negativity (MMN) - a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clin Neurophysiol* 123. 424–458 (2012).

- (49) Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K: The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology* 118. 2544–2590 (2007).
- (50) Näätänen R, Picton T: The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24. 375–425 (1987).
- (51) Näätänen R, Schröger E, Karakas S, Tervaniemi M, Paavilainen P: Development of a memory trace for a complex sound in the human brain. *Neuroreport* 4. 503–506 (1993).
- (52) Nagai T, Tada M, Kirihara K, Araki T, Jinde S, Kasai K: Mismatch Negativity as a “Translatable” Brain Marker Toward Early Intervention for Psychosis: A Review. *Front. Psychiatry* 4 (2013).
- (53) Nittono H, Momose D, Hori T: The vanishing point of the mismatch negativity at sleep onset. *Clinical Neurophysiology* 112. 732–739 (2001).
- (54) Novitski N, Tervaniemi M, Huotilainen M, Näätänen R: Frequency discrimination at different frequency levels as indexed by electrophysiological and behavioral measures. *Brain Res Cogn Brain Res* 20. 26–36 (2004).
- (55) Ohl FW, Scheich H, Freeman WJ: Change in pattern of ongoing cortical activity with auditory category learning. *Nature* 412. 733–736 (2001).
- (56) Ohl FW, Wetzel W, Wagner T, Rech A, Scheich H: Bilateral ablation of auditory cortex in Mongolian gerbil affects discrimination of frequency modulated tones but not of pure tones. *Learn. Mem* 6. 347–362 (1999).
- (57) Paavilainen P: The mismatch-negativity (MMN) component of the auditory event-related potential to violations of abstract regularities: A review. *International Journal of Psychophysiology* 88. 109–123 (2013).
- (58) Pardo PJ, Sams M: Human auditory cortex responses to rising versus falling glides. *Neurosci. Lett* 159. 43–45 (1993).
- (59) Pekkonen E: Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiol. Neurootol* 5. 216–224 (2000).

- (60) Pekkonen E, Jousmäki V, Könönen M, Reinikainen K, Partanen J: Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neuroreport* 5. 2537–2540 (1994).
- (61) Picton T, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A: Mismatch Negativity: Different Water in the Same River. *Audiol. Neurootol.* 111–139 (2000).
- (62) Rahne T, von Specht H, Böckmann M: Einschätzung der Diskriminationsleistung linear frequenzmodulierter Töne mittels Mismatch Negativity. *Zeitschrift für Audiologie* 44. 184–192 (2005).
- (63) Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM: Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J. Neurosci* 13. 87–103 (1993).
- (64) Saarinen J, Paavilainen P, Schöger E, Tervaniemi M, Näätänen R: Representation of abstract attributes of auditory stimuli in the human brain. *Neuroreport* 3. 1149–1151 (1992).
- (65) Sams M, Alho K, Näätänen R: Short-term habituation and dishabituation of the mismatch negativity of the ERP. *Psychophysiology* 21. 434–441 (1984).
- (66) Sams M, Näätänen R: Neuromagnetic responses of the human auditory cortex to short frequency glides. *Neuroscience Letters* 121. 43–46 (1991).
- (67) Sams M, Paavilainen P, Alho K, Näätänen R: Auditory frequency discrimination an event-related potentials. *Electroencephalograph)' and clinical Neurophysiology* 62. 437–448 (1985).
- (68) Särkämö T, Pihko E, Laitinen S, Forsblom A, Soinila S, Mikkonen M, Autti T, Silvennoinen HM, Erkkilä J, Laine M, Peretz I, Hietanen M, Tervaniemi M: Music and Speech Listening Enhance the Recovery of Early Sensory Processing after Stroke. *Journal of Cognitive Neuroscience* 22. 2716–2727 (2010).
- (69) Schröger E: The Mismatch Negativity as a Tool to Study Auditory Processing. *Acta acustica united with acustica* 91. 490–501 (2005).
- (70) Semal C, Demany L: Individual differences in the sensitivity to pitch direction. *J. Acoust. Soc. Am* 120. 3907 (2006).
- (71) Sinkkonen J, Tervaniemi M: Towards optimal recording and analysis of the mismatch negativity. *Audiol. Neurootol* 5. 235–246 (2000).

- (72) Spierer L, Tardif E, Sperdin H, Murray MM, Clarke S: Learning-induced plasticity in auditory spatial representations revealed by electrical neuroimaging. *J. Neurosci* 27. 5474–5483 (2007).
- (73) Sussman ES: A New View on the MMN and Attention Debate. *Journal of Psychophysiology* 21. 164–175 (2007).
- (74) Tampas JW, Harkrider AW, Hedrick MS: Neurophysiological indices of speech and nonspeech stimulus processing. *J. Speech Lang. Hear. Res* 48. 1147–1164 (2005).
- (75) Tervaniemi M, Maury S, Näätänen R: Neural representations of abstract stimulus features in the human brain as reflected by the mismatch negativity. *Neuroreport* 5. 844–846 (1994).
- (76) Tervaniemi M, Rytkönen M, Schröger E, Ilmoniemi R, Näätänen R: Superior Formation of Cortical Memory Traces for Melodic Patterns in Musicians. *Learning & Memory* 8. 295–300 (2001).
- (77) Thornton ARD: Instrumentation and Recording Parameters. pp. 73-101. In Burkard RF, Eggermont JJ, Don M: *Auditory evoked potentials. Basic principles and clinical applications.* Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (2007).
- (78) Tiitinen H, May P, Reinikainen K, Näätänen R: Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature* 372. 90–92 (1994).
- (79) Todd J, Michie P, Jablensky A: Association between reduced duration mismatch negativity (MMN) and raised temporal discrimination thresholds in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 114. 2061–2070 (2003).
- (80) Todd J, Michie PT, Schall U, Ward PB, Catts SV: Mismatch negativity (MMN) reduction in schizophrenia—Impaired prediction-error generation, estimation or salience? *International Journal of Psychophysiology* 83. 222–231 (2012).
- (81) Tremblay K: Training-Related Changes in the Brain: Evidence from Human Auditory-Evoked Potentials. *Semin Hear* 28. 120–132 (2007).
- (82) Umbricht D, Krljes S: Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 76. 1–23 (2005).
- (83) Weise A, Schröger E, Fehér B, Folyi T, Horváth J: Auditory event-related potentials reflect dedicated change detection activity for higher-order acoustic transitions. *Biological Psychology* 91. 142–149 (2012).

- (84) Whitfield IC, Evans EF: Responses of auditory cortical neurons to stimuli of changing frequency. *J. Neurophysiol* 28. 655–672 (1965).
- (85) Zhang X, Qin L, Liu Y, Dong C, Sato Y: Cat's behavioral sensitivity and cortical spatio-temporal responses to the sweep direction of frequency-modulated tones. *Behav. Brain Res* 217. 315–325 (2011).

Danksagungen

Danken möchte ich meiner lieben Frau Victoria für den Rückhalt und den Freiraum, den sie mir gegeben hat. Ihr widme ich diese Arbeit.

Meinen Eltern danke ich, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich auf diesem langen Weg begleitet haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Martin Böckmann-Barthel für die langjährige Begleitung und fachliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Hellmut v. Specht danke ich sehr herzlich, dass er sich auch nach seiner Emeritierung für die Betreuung dieser Doktorarbeit zur Verfügung gestellt hat.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich die Mitarbeiter der Abteilung für Experimentelle Audiologie, denen ich für ihre Unterstützung danke. Während der Messungen wurde ich sehr freundlich und entgegenkommend in die Abteilung aufgenommen.

Schließen möchte ich mit einem Zitat aus dem Buch der Bücher: „Groß sind die Werke des Herrn, wer sie erforscht, der hat Freude daran“ (Psalm 111,2). In diesem Sinne bin ich dankbar für Einblicke in die Wissenschaft der Audiologie, die mir im Rahmen dieser Doktorarbeit gewährt wurden.

Ehrenerklärung

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

„Untersuchung trainingsbedingter Veränderungen der Richtungsunterscheidung von Gleittönen mit der Mismatch Negativity“

in der Abteilung für Experimentelle Audiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Dr. rer. nat. Martin Böckmann-Barthel

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, den

Unterschrift

Darstellung des Bildungsweges

Name: von Gottberg
Vorname: Friedrich Wilhelm
Geburtstag: 04.03.1977
Geburtsort: Wittingen/Niedersachsen
Konfession: evangelisch

Schulischer Werdegang, Ausbildung und Wehrdienst

1983 - 1987 Grundschole in Schnega
1987 - 1989 Orientierungsstufe in Clenze
1989 - 1996 Gymnasium in Lüchow mit Abschluss der allg. Hochschulreife
(Leistungskurse Physik und Geschichte)
09/1996 - 06/1999 Ausbildung zum Kommunikationselektroniker, Fachrichtung
Telekommunikationstechnik bei der Firma Alcatel, Hannover
07/1999 - 06/2001 Soldat auf Zeit in Lüneburg und Munster

Studium

10/2001 - 10/2002 Studium der Physik, TU Braunschweig
10/2002 Wechsel zum Studiengang Humanmedizin, Immatrikulation an der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
9/2006 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

17.08. - 06.12.2009 1.Tertial, Chirurgie, Klinikum Magdeburg gGmbH
07.12. - 28.03.2010 2.Tertial, Wahlfach HNO, Universitätsklinikum Magdeburg
29.03. - 18.07.2010 3.Tertial, Innere Medizin, Klinik für Geriatrie der Pfeifferschen
Stiftungen, Magdeburg
28.10.2010 Ärztliche Prüfung und Approbation als Arzt

Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin

01.01. - 31.10.2011	Innere Medizin, Klinik für Geriatrie der Pfeifferschen Stiftungen, Magdeburg
01.11.11 - 12.02.12	Elternzeit
13.02.12 - 15.02.13	Innere Medizin, Lungenklinik LOSTAU
01.03.13 - 31.08.13	Praxis für Chirurgie, Dr. med. Hans Wolfgang
16.09.13 – 15.03.14	Praxis für Kinderheilkunde, Dr. med. Gunther Gosch
Seit 01.04.14	Praxis für Allgemeinmedizin, Dipl.med. Dorothea Brauer

Magdeburg, den

Unterschrift