

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Psychoakustische und elektrophysiologische Messung
der Unterscheidungsleistung von komplexen Tönen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

für das Fachgebiet

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Nico Heidekrüger**

geboren am 02. November 1983 in Karl-Marx-Stadt

Betreuer: Prof. Dr. rer. nat., rer. medic. habil. Torsten Rahne

Gutachterin/Gutachter:

1. apl. Prof. Dr. phil. René Schwesig

2. Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Schraven, Rostock

07.07.2015

12.10.2020

Referat

Zur Aufklärung komplexer auditiver Vorgänge wurden in den vorliegenden prospektiven Studien akustische Reize mittels objektiver und subjektiver Methoden experimentell erforscht. Die Detektion der sogenannten Mismatch-Negativity (MMN) in elektrophysiologischen Messungen spiegelt dabei die präattentive oder unbewusste Verarbeitung wider. Um weiterführende Zusammenhänge zu verdeutlichen erfolgte eine Gegenüberstellung von objektiven Daten und psychoakustischen Ergebnissen.

Untersucht wurde bei normalhörenden nichtmusikalischen Probanden die Fähigkeit simultan präsentierte harmonische Intervalle mit unterschiedlicher Grundton-Frequenz zu diskriminieren. Eine signifikante MMN kann bei großen Terzen, nicht jedoch bei reinen Quinten als Deviantreize beobachtet werden. Psychoakustisch zeigen sich schwache Erkennungsraten für beide Intervalle. Folglich ist die präattentive Unterscheidung bei Nichtmusikern grundsätzlich möglich, wenn auch die Intervalldifferenzen psychoakustisch von diesen nicht erkannt werden können.

Zur Bestimmung der Lokalisationsfähigkeit wurden in einem zweiten Experiment bilateral versorgte Cochlea-Implantat (CI)-Träger und normalhörende Probanden elektrophysiologisch und psychoakustisch untersucht. Dabei stand die Unterscheidungsleistung von interauralen Zeitdifferenzen (ITD) im Fokus der Experimente. Eine präattentive Verarbeitung konnte lediglich bei den normalhörenden Probanden nachgewiesen werden. Weiterhin zeigten die CI-Träger psychoakustisch hohe Lokalisationsfehler bzw. konnten die Versuche nur teilweise absolvieren. Die Resultate verdeutlichen, dass die CI-Träger im Vergleich zu Normalhörenden erhebliche Defizite im Richtungshören aufweisen.

Zudem wurden bei den CI-Trägern zwei Kodierungsstrategien miteinander verglichen. Während die sogenannten „CIS“-Strategien die „Einhüllende“, also örtliche Komponenten analysieren und übermitteln, überträgt die neuere Feinkodierungsstrategie „FS4“ zusätzlich zeitliche Informationen eines Schallsignals. Damit könnte theoretisch auch die Fähigkeit des Richtungshörens verbessert werden. Die Ergebnisse dieser Studie ergeben diesbezüglich keine Hinweise. Unter beiden Strategien zeigen sich gleichermaßen Einschränkungen. Die Weiterentwicklung im Richtungshören bei Cochlea-Implantat-Trägern stellt auch künftig eine große Herausforderung dar.

Heidekrüger, Nico: Psychoakustische und elektrophysiologische Messung der Unterscheidungsleistung von komplexen Tönen, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät; Dissertation, 2019

Integrative Einleitung und Zielstellung

1. Der Hörsinn

Die zentrale Aufgabe des Hörsinnes besteht darin, den Kontakt zur Außenwelt herzustellen, indem Schallsignale aufgenommen und verarbeitet werden. Dabei ermöglicht das intakte Gehör zwischenmenschliche verbale Kommunikation und ist unerlässlich im Hinblick auf den Spracherwerb im Kindesalter. Aus evolutionärer Sicht ist es hilfreich beim Detektieren von Gefahrenquellen und zur Orientierung in der Umwelt. Letztlich dient das Sinnesorgan Ohr auch der Lebensqualität, etwa in Bezug auf das Erkennen und den Genuss komplexer musikalischer Strukturen.

1.1 Mechanismus des Hörens

Ankommende Schallsignale werden vom Außen- und Mittelohr aufgenommen und zum Innenohr weitergeleitet. Dabei werden unterschiedliche Qualitäten des Schalls analysiert und codiert. Dazu gehört neben der Frequenz und Amplitude u.a. auch die Schallrichtung. Die besondere Leistung dieses Sinnesorgans ist dabei die Reizanalyse und die nachfolgende Umwandlung dieser mechanischen Reize in elektrische Signale. Dies geschieht innerhalb der im knöchernen Felsenbein befindlichen Cochlea. Als ein Bestandteil des Innenohres sitzt dort das Corti-Organ und die Basilarmembran. Das Corti-Organ beinhaltet die inneren und äußeren Haarzellen, die Sinneszellen des Hörorgans.

Genauer betrachtet werden ankommende Schallsignale über die Gehörknöchelchen auf das ovale Fenster übertragen, um dort als Wanderwelle entlang der Cochlea von basal nach apikal zu verlaufen. Aufgrund der kontinuierlichen Veränderung der mechanischen Eigenschaften der Basilarmembran im Verlauf, kommt es frequenzabhängig zu einem Maximum der Amplitude der Wanderwelle. An dieser Stelle wird die Basilarmembran am stärksten ausgelenkt und damit die meiste Schallenergie absorbiert. Dabei werden im apikalen Cochleabereich die niedrigen Frequenzen und im basalen Bereich die höheren Frequenzen abgebildet. Der Auswertung der Frequenz liegt damit die sogenannte Tonotopie zugrunde, also die räumliche getrennte Abbildung von Tonfrequenzen entlang der Cochlea.

Durch die Schwingung der Basilarmembran erfolgt die Auslenkung der Haarsinneszellen und damit deren Depolarisation. Die etwa 12.000 äußeren Haarzellen sind den ca. 3.500 inneren Haarzellen vorgeschaltet. Sie verstärken die Auslenkung der Wanderwelle bei niedrigen bis mittleren Schalldruckpegeln bis 80dB, was bedeutsam für die Frequenzauflösung und Sensitivität (Hörschwelle) ist. Die inneren Haarzellen induzieren die Entstehung neuronaler Informationen, die über den paarigen N. vestibulocochlearis zu den auditorischen Kortexen im ZNS weitergeleitet werden. Zur Physiologie des Hörens siehe auch Speckmann et al. 2009; Silbernagl und Despopoulos 2012; Gekle 2010.

Die Bestandteile des Innenohres sind äußerst vulnerabel. Werden die äußeren Haarzellen geschädigt, so resultiert daraus eine Schwerhörigkeit unterschiedlicher Qualität. Eine Schädigung von inneren Haarzellen führt zu irreversiblen Hörverlusten bis hin zur Taubheit (Lenarz 1998).

1.2 Richtungshören

Zur Detektion der Schallrichtung in der Horizontalebene ist das binaurale Hören die Voraussetzung. Für die hohe Auflösung sind dabei interaurale Laufzeitdifferenzen („interaural time difference“, ITD) und Pegelunterschiede („interaural level difference“, ILD) des Schallsignals maßgebend. Deren neuronale Auswertung erfolgt in Abhängigkeit von der Frequenz, wobei ITDs vor allem im niedrigfrequenten Bereich (<1kHz) die entscheidenden Hinweise zur Schalllokalisation liefern. Die Anatomie des äußeren Ohres ist darüber hinaus für die Unterscheidung vorne/hinten bzw. oben/unten hilfreich. Die physiologische Unterscheidungsleistung von ITDs beträgt etwa 30 µs, entsprechend einer Abweichung von der Mittellinie um 2-3° (Verschuur et al. 2005).

Ist die Fähigkeit zur Erkennung der Schallrichtung gestört, so ergeben sich daraus Einschränkungen bezüglich der Orientierung im Raum und der Detektion von Gefahrenquellen.

1.3 Musikwahrnehmung und harmonische Intervalle

Eine weitere komplexe Leistung des auditiven Systems stellt die neuronale Verarbeitung von Musik dar. Dabei ist die Erkennung von Tonhöhe, Rhythmus, Dynamik, Tempo und Klangfarbe essentieller Bestandteil (Koelsch und Siebel 2005). Ein wesentliches Merkmal westlicher Musik ist die Harmonie, die sich auf synchron erklingende Einzeltöne (vertikale Notenanordnung) bezieht. Demgegenüber kann die Melodie als die horizontale Notenfolge

betrachtet werden (Ziegenrucker 2012). Harmonischen Strukturen liegen sogenannte Intervalle zugrunde, deren Unterscheidung hinsichtlich der Melodieerkennung bei komplexer, mehrstimmiger Musik und des Melodiecharakters bedeutsam ist.

Harmonische Intervalle sind vor allem für den Aufbau klassisch polyphoner Musikstücke grundlegend und können als konsonant oder dissonant bezeichnet werden. Werden Konsonanzen als angenehm und in sich ruhend empfunden, so geht von Dissonanzen eine Reibung oder Anspannung aus, die nach Auflösung in eine Konsonanz strebt. Physikalisch hängt die Zuordnung Konsonanz/Dissonanz harmonischer Intervalle überwiegend vom Schwingungsverhältnis der Töne eines Intervalls ab. Ganzzahlige Frequenzverhältnisse werden als konsonant eingestuft. Mit abnehmenden Frequenzverhältnissen nimmt der Dissonanzgrad zu (Ziegenrucker 2012). Dementsprechend ist eine große Terz (5:4) dissonanter und eine große Septime (15:8) wesentlich dissonanter als eine reine Quinte (3:2).

Es gibt Hinweise auf eine angeborene Unterscheidungsfähigkeit von konsonanten und dissonanten Klängen (Zentner und Kagan 1998). Ungeachtet dessen wird die Wahrnehmung musikalischer Strukturen durch musikalische Ausbildung (Micheyl et al. 2006; Gfeller 2016) und Grad der Aufmerksamkeit (Näätänen et al. 1980) beeinflusst und ist das Ergebnis komplexer kortikaler Leistungen.

2. Das Cochlea-Implantat

Klassische Hörgeräte arbeiten auf unterschiedlichen Ebenen und können den Hörverlust bei Innenohrschäden teilweise kompensieren. Prinzipiell werden dabei ankommende Schallsignale verstärkt in den Gehörgang abgegeben. Mit zunehmender Hörschädigung ist allerdings diese Verstärkerfunktion nicht mehr ausreichend. In diesen Fällen, sowie bei angeborener Taubheit und perilingualer Ertaubung im Kindesalter, kann unter ausführlicher und individueller Abwägung die Indikation für ein Cochlea-Implantat (CI) gestellt werden (Lenarz 1998). Voraussetzung dafür ist die funktionierende Hörbahn sowie intakte Hörnerven.

Cochlea-Implantate stimulieren unter Umgehung der beschädigten Haarzellen direkt verschiedene Abschnitte der noch intakten Nervenfasern. Es entsteht ein Höreindruck, der allerdings nicht mit der physiologischen Wahrnehmung vergleichbar ist. Aus diesem Grund ist eine nachfolgende Übungsphase zur Habilitation an die neue artifizielle auditorische Situation notwendig (Diller 2009).

Seit der Erst-Implantation eines Elektrodenträgers (mit 4 Elektroden) in die Cochlea eines vollständig ertaubten Menschen im Jahr 1964 (Doyle et al. 1964) gab es immense Fortschritte in der Entwicklung von Cochlea-Implantaten. Neben der Wiederherstellung des Sprachverstehens (teils auch unter Störgeräuschen), konnte ebenso die Wahrnehmung von Musik verbessert werden. Dennoch kann selbst mit modernen Cochlea-Implantaten kein vollständiges physiologisches Hören erzielt werden.

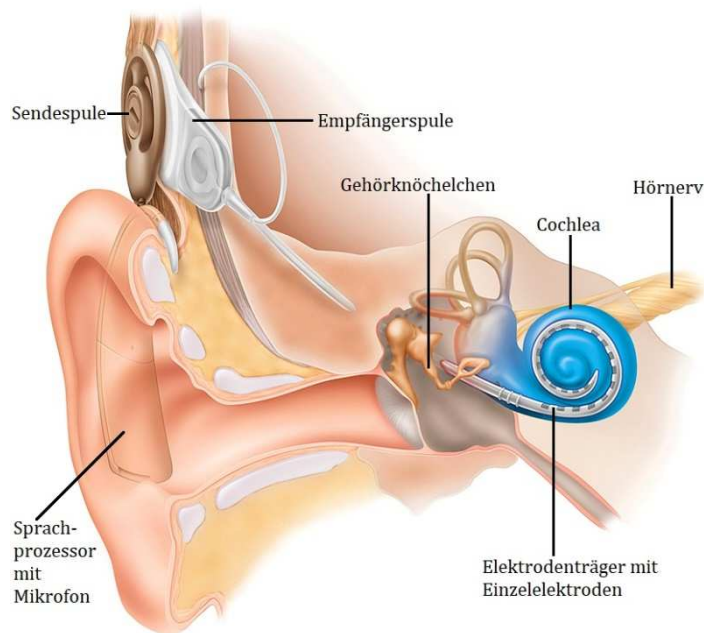


Abb.1: Anordnung der Elemente eines Cochlea-Implantates

2.1 Funktionsweise von Cochlea-Implantaten

Cochlea-Implantate ermöglichen über den im Folgenden dargestellten Signalverarbeitungsweg auditive Wahrnehmung: Zunächst erfolgt die Schallaufnahme durch einen externen Sprachprozessor des Cochlea-Implantates über ein Mikrofon. Dabei wird der ankommende Schallreiz digitalisiert, analysiert und verarbeitet um schließlich an eine ebenfalls extern befindliche Sendespule übertragen zu werden. Diese sendet das Signal per Induktion an eine Empfängerspule, die an gleicher Stelle unter der Kopfhaut implantiert wurde. Die empfangenen Informationen werden dekodiert, in definierte elektrische Impulse umgewandelt und über flexible (Silikon-) Elektrodenträger auf die bis zu 22 Einzelelektroden übermittelt. Die in der Cochlea an verschiedenen Positionen (unter Einhaltung der tonotopen Anordnung) befindlichen Elektroden stimulieren direkt die Nervenfasern des Hörnervs. Im weitesten Sinne ersetzen damit Cochlea-Implantate die Funktion der inneren Haarzellen. In Abb.1 wird der Aufbau eines CIs verdeutlicht.

2.2 Kodierungsstrategien

Für die Umwandlung von (mechanischen) Schallsignalen in elektrische Pulsfolgen sind Kodierungsstrategien notwendig. Dabei werden relevante Informationen aus dem eintreffenden Schallsignal extrahiert und kodiert an die entsprechenden intracochleär gelegenen Elektroden weitergeleitet. Unterschiede der jeweiligen Kodierungsstrategien ergeben sich aus der Generierung der Stimulationsparameter. Generell werden neben der Pulsrate, der zeitlichen Komponente der Reizung, auch die Stromstärke und der Ort der elektrischen Stimulation sowie die Verarbeitung spektraler Merkmale (Spektralanalyse) berücksichtigt. Das Ziel dabei ist einen möglichst physiologischen Höreindruck zu vermitteln (Wouters et al. 2015).

Schallsignale können signaltheoretisch in zwei Komponenten zerlegt werden (Abb.2): Die „Einhüllende“ als langsam variierende Komponente mit wechselnder Amplitude umreißt das Schallsignal und ist vor allem für die Sprachwahrnehmung bedeutungsvoll. Die „Feinstruktur“ ist durch eine hochfrequente Trägerschwingung bei konstanter Amplitude gekennzeichnet. Sie ist wesentlich für Tonhöhenwahrnehmung und Schalllokalisierung.

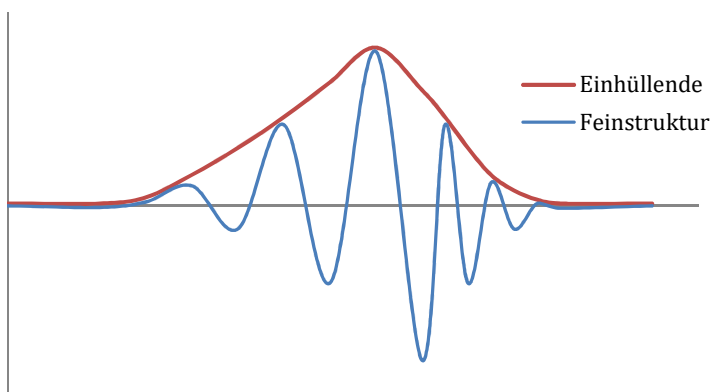


Abb.2: Komponenten eines Schallsignals

Cochlea-Implantate des Herstellers Med-El (Innsbruck, Österreich) verwenden vorwiegend die Kodierungsstrategien HDCIS (High definition continuous interleaved sampling) und FSP/FS4 (Fine Structure Processing). Die CIS-Strategien übertragen im Wesentlichen die aus dem Eingangssignal extrahierte Einhüllende. Bei FS4 wird zusätzlich im tieffrequenten Bereich (70-500 Hz), entsprechend der zwei bis drei der apikalsten Elektroden, die zeitliche Feinstruktur eines Signals kodiert.

Von der moderneren Feinkodierungsstrategie wird eine Verbesserung im Sprachverstehen, insbesondere unter Lärmbedingung, im Richtungshören und in der Musikwahrnehmung erwartet (Hochmair et al. 2006). Bezüglich der Sprach- und Musikwahrnehmung wurden bereits erste erfolversprechende Ergebnisse präsentiert (Arnoldner et al. 2007).

Die Wahl der Kodierungsstrategie hat damit einen maßgeblichen Einfluss auf die Übertragungseigenschaften und die Leistung, die ein Cochlea-Implantat erreichen kann.

2.3 Richtungshören bei bilateral versorgten CI-Trägern

Um eine Schallquelle beurteilen und orten zu können, haben normalhörende Probanden Zugriff auf eine Vielzahl komplementärer Hinweise: ITDs, ILDs und spektrale Informationen. Während mit dem physiologischen Hören eine Richtungsabweichung von bis zu 3 Grad detektiert werden kann, ist die Diskriminationsleistung bei CI-Trägern mit einer maximalen räumlichen Auflösung unter Ruhebedingung mit 8-44° deutlich eingeschränkter (Kerber und Seeber 2012), insbesondere bei unilateraler Nutzung des Cochlea-Implantates (Litovsky et al. 2009; Laszig et al. 2004).

Zahlreiche Studien zeigen eine vergleichbar gute ILD-Diskriminierung bei bilateral versorgten CI-Trägern (Grantham et al. 2008; Laback et al. 2004), wohingegen die Fähigkeit ITD zu unterscheiden äußerst gering ist (Grantham et al. 2007). Dies hat zur Folge, dass CI-Träger unter realen, meist ungünstigeren Hörbedingungen (Störgeräusche, hohe Frequenzbreite etc.), wesentlich schlechter Signale orten können.

Neben verschiedenen Ansätzen zur Verbesserung der ITD-Diskrimination, etwa der Reduzierung von Kanalinteraktionen, ist die Weiterentwicklung verschiedener Kodierungsstrategien ein wesentlicher Punkt. Im Zuge dessen wird an der Übertragung von hüllkurven- und feinstrukturbasierten ITD-Hinweisen gearbeitet. Mit der Kodierungsstrategie FSP/FS4 soll durch die Analyse der zeitlichen Feinstruktur der Zugang zu niedrigfrequenten ITD-Hinweisen geschaffen werden. Folglich wäre eine Verbesserung im Richtungshören zu erwarten (Smith et al. 2002).

3. Mismatch-Negativity (MMN)

Zur Ergründung auditiver Leistungen werden objektive und subjektive Methoden genutzt. Um objektive Resultate zu erzielen, kommt u.a. die Elektroenzephalografie (EEG) zum Einsatz. Mit der Aufzeichnung von summierten Potentialschwankungen der Hirnrinde können mittels EEG physiologische und pathologische Muster sowie deren Lokalisation detektiert werden. Daneben rufen sensorische Reize typische Potentiale (Ereignis-korrelierte Potentiale) hervor. Diese können akustisch, visuell oder motorisch sein. In der vorliegenden Arbeit wurden die sogenannten AEP (akustische evozierte Potentiale) genutzt und gemessen.

Die MMN (Mismatch-Negativity) als eine Komponente ereigniskorrelierter Potentiale (EKP), kann im Elektroenzephalogramm im Bereich von 100-250 ms nach Stimulusbeginn durch eine Negativverschiebung der Potentiale gemessen werden und ist bei AEPs im primären auditorischen Kortex lokalisiert. Es handelt sich dabei um eine unbewusste neurophysiologische Reaktion auf einen abweichenden Reiz in einer Reihe repetitiver Standardreize. Diese Abweichungen können dabei u.a. in Tonhöhe, Dauer, Intensität, Klangfarbe, Richtung und Rhythmus bestehen (Näätänen et al. 2007; Vuust et al. 2011).

Die MMN wird weitestgehend aufmerksamkeitsunabhängig hervorgerufen und gilt als objektiver Index für das sensorische Gedächtnis. Demnach wird mit der Mismatch-Negativity die unbewusste und unwillkürliche Aufmerksamkeit sowie die präattentive kortikale Verarbeitung untersucht (Näätänen et al. 1978). Als zu Grunde liegend wird ein Prozess angenommen, der die Differenz zwischen der neuralen Repräsentation des aktuellen Inputs (Deviant) und der Gedächtnisspur der Standardstimuli registriert. Bei normalhörenden Probanden (Näätänen et al. 1978) und bei CI-Trägern (Näätänen et al. 2017; Rahne et al. 2010) ist eine MMN auslösbar. Üblicherweise werden die Stimuli in einem Oddball-Paradigma (Abb.3) präsentiert.

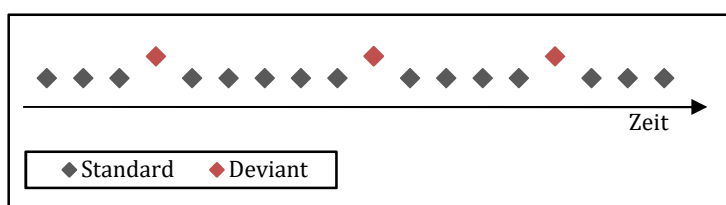


Abb.3: Schematische Darstellung eines Oddball-Paradigmas. Abweichende Stimuli (Devianten) werden nach vordefinierten Bedingungen in einer Reihe von Standardstimuli präsentiert.

4. Zielstellung

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung auditiver Leistungen, einerseits von Hörgesunden und andererseits von Menschen mit Hörschädigungen, die mittels Cochlea-Implantat (bilateral) versorgt wurden. Dabei stehen die objektive und subjektive Bestimmung von Unterscheidungsleistungen, sowie deren kritische Gegenüberstellung im Vordergrund. Aus diesem Ansatz heraus wurden zwei experimentelle Studien konzipiert, deren besonderes Interesse in der Erforschung präattentiver Selektionsvorgänge liegt.

Cochlea-Implantat-Träger weisen in der Lokalisation von Schallquellen erhebliche Defizite auf. Mit der Entwicklung von feinstrukturübertragenden Kodierungsstrategien kann theoretisch auch diese Fähigkeit verbessert werden. Bisherige Studien zeigen unter FSP Fortschritte in der Musikwahrnehmung und im Sprachverstehen. In der vorliegenden Arbeit wird die Absicht verfolgt, die Diskriminierungsfähigkeit von interauralen Laufzeitdifferenzen (ITD) bei bilateral versorgten CI-Trägern zu erforschen. Erstmals wird dabei untersucht, ob und in welchem Ausmaß eine feinstrukturübertragende Kodierungsstrategie (hier FSP/FS4 der Firma Med-El) einer bereits etablierten CIS Strategie hinsichtlich dieser überlegen ist. Zunächst soll in elektrophysiologischen Messungen festgestellt werden, ob eine präattentive Verarbeitung abweichender interauraler Zeitdifferenzen mit diesem Versuchsaufbau prinzipiell möglich ist. Genutzt wird dafür eine Laufzeitdifferenz von 1,5 ms, entsprechend einer maximalen Hörereignis-Auslenkung in der Horizontalebene (Sengpiel 1992). Darüber hinaus werden die Ergebnisse der CI-Träger den Resultaten der normalhörenden Probanden gegenübergestellt. In den objektiven und subjektiven Messungen dienen neben Sinustönen komplexe Töne (Rauschen, Sprache) als Signale.

Die Unterscheidungsleistung von harmonischen Intervallen ist eine komplexe auditorische Leistung und spielt insbesondere in der abendländischen Musik eine bedeutende Rolle. Der zweite experimentelle Ansatz widmet sich der Erforschung simultan präsentierter Sinustöne bei normalhörenden Probanden ohne formal musikalische Ausbildung. Die Grundtöne eines Intervalls werden randomisiert und unterscheiden Frequenzen von 300 Hz bis 500 Hz. Sie bilden mit den höheren Tönen eine große Terz oder reine Quinte. Hauptaugenmerk der Untersuchungen liegt auf den elektroenzephalografischen Messungen mit der Fragestellung der präattentiven Verarbeitung von harmonischen Intervallgrößen. Wird eine MMN durch Abweichungen in der Intervallgröße evoziert, so ist anzunehmen, dass harmonische Intervalldiskriminierung vorbewusst verarbeitet wird.

Diskussion

Im Mittelpunkt der prospektiven, experimentellen Studien stand die Aufklärung komplexer auditiver Vorgänge von normalhörenden Probanden und Cochlea-Implantat-Trägern. Dabei wurde sich dem Thema „Psychoakustische und elektrophysiologische Messung der Unterscheidungsleistung von komplexen Tönen“ unterschiedlich genähert.

Richtungshören

Die erste Studie widmete sich der Erforschung der ITD-Unterscheidungsfähigkeit von Normalhörenden und CI-Trägern. In elektrophysiologischen Messungen konnte gezeigt werden, dass eine Verarbeitung auf präattentiver Ebene hinsichtlich interauraler Laufzeitdifferenzen stattfindet. Dies wurde für den Sinuston und das komplexe weiße Rauschen bei normalhörenden Probanden mit dem Auftreten der Mismatch-Negativity nachgewiesen. Die Resultate der CI-Träger zeigen dahingehend deutliche Artefakte unter beiden Kodierungsstrategien, so dass keine ereigniskorrelierten Potentiale (weder in der Global Field Power über 128 Elektroden, noch auf Einzelelektrodeniveau) und damit keine MMN abgrenzbar waren. Die psychoakustischen Messungen bedeuteten für die CI-Träger eine schwer lösbare Aufgabe. Stellt man die JND- (just notable difference) Ergebnisse von Normalhörenden (83-117 μ s) und CI-Trägern (1100-2100 μ s) gegenüber, so werden die Defizite der CI-Träger deutlich. Letztlich wird dies auch in dem Versuch unter Freifeldbedingung mit Lokalisationsfehlern von mehr als 30° bei den CI-Trägern bestätigt. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Signalart einen Einfluss auf die subjektive Erkennungsfähigkeit von Laufzeitunterschieden zu haben scheint. Sprachsignale wurden signifikant besser (niedrigere JND) detektiert als der Sinuston. Grund dafür könnte der größere spektrale Informationsgehalt von Sprache gegenüber einer Einzelfrequenz beim Sinuston sein.

Zusammenfassend finden bei normalhörenden Probanden Unterscheidungsleistungen von ITD auf präattentiver Ebene statt. Die psychoakustischen Ergebnisse sind mit denen vorheriger Messungen vergleichbar (Verschuur et al. 2005). Die CI-Träger hingegen zeigen erhebliche Einschränkungen im Richtungshören unter beiden Kodierungsstrategien. Verantwortlich dafür ist möglicherweise die asynchrone Funktionsweise beider Sprachprozessoren. Auch die unterschiedliche Ausprägung der neuronalen Degeneration von Nervenfasen und Sinneszellen sowie die technische Begrenzung der elektrischen Stimulation, im Sinne der relativ unselektiven Reizung der inneren Haarzellen durch das Cochlea-Implantat, sind maßgebend.

Weiterhin ist die elektrische Stimulation durch das CI hinsichtlich der EEG-Messungen ein bereits bekannter Störfaktor. Trotz etablierter Verfahren zur Artefaktreduktion (Gilley et al. 2006) können in dieser Studie keine EKP-Komponenten unterschieden werden. Nachfolgende Studien sollten insbesondere diesem Punkt große Aufmerksamkeit widmen.

Abschließend ergeben die Daten dieser Studie keinen Anhaltspunkt auf die Überlegenheit der feinstrukturübertragenden Kodierungsstrategie gegenüber HDCIS. Um diese ersten Hinweise, die sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit ableiten, weiter zu festigen, wäre eine Studie mit einer größeren Probandenstichprobe wünschenswert. Weiterhin hätte eine vorangegangene Anpassungs- und Übungsphase an beide Kodierungsstrategien womöglich zu einer besseren Vergleichbarkeit geführt.

Intervalldiskriminierung

Im zweiten experimentellen Ansatz konnte nachgewiesen werden, dass eine präattentive Unterscheidung von harmonischen Intervalldifferenzen bei normalhörenden Nichtmusikern grundsätzlich möglich ist. Eine deutliche Mismatch-Negativity mit frontozentraler Verteilung in den Topoplots wurde in den EEG-Messungen durch die große Terz als Deviant ausgelöst. Die Quellenrekonstruktion zeigt zudem für diese Bedingung, dass die Dipole der MMN innerhalb der auditorischen Kortizes lokalisiert waren. Das Antwortmuster in den Topoplots und die Dipolquellen sind typisch für eine MMN-Antwort (Näätänen et al. 2007).

Die Erhöhung der Intervallgröße im Sinne einer Quinte als Deviant konnte keine signifikante MMN hervorrufen. Daraus ergibt sich ein inhomogenes Bild bezüglich der vorbewussten Detektion in der Intervallunterscheidung. Grund dafür könnte dem Merkmal „Disharmonie“, also der dissonanten Klangwahrnehmung zugeschrieben werden. Für die Diskriminierungsleistung ist die „Disharmonie“ wichtiger als die Intervallbreite (Schellenberg und Trainor 1996). Da die große Terz im Vergleich zur reinen Quinte dissonanter wahrgenommen wird, wären asymmetrische MMN-Amplituden möglich. Auch zeigten Virtala et al. 2011 bei der Untersuchung von Dur-Akkorden, dass dissonante Akkorde eine signifikante MMN auslösen. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass das auditorische System melodische Aufwärtsschritte gegenüber Abwärtsschritten bevorzugt. Dies äußert sich in Form von kleineren psychoakustischen Schwellenwerten und größeren MMN-Amplituden bei Aufwärtsschritten (Ruusuvirta und Astikainen 2012). Die erhaltenen Ergebnisse zeigen diesbezüglich eine Diskrepanz. Womöglich wurden die Schrittrichtungen durch die wechselnden Grundtöne verdeckt.

In dieser Studie erfolgten außerdem psychoakustische Messungen, um Hinweise zur Schwierigkeit und Komplexität der Detektion von Intervallen zu erhalten. Die Signale wurden dabei ebenso präsentiert wie bei den elektrophysiologischen Messungen. Die Erkennungsrate war für beide Intervalle gering, nahe dem Zufallsniveau. Bei Betrachtung des mittleren Diskriminationsindex gab es keine signifikanten Unterschiede in der Erfassung von großer Terz und reiner Quinte. Eine Aussage zu den individuellen Unterscheidungsfähigkeiten der Intervalle kann mit den psychoakustischen Daten nicht getroffen werden, da der Versuchsaufbau nicht darauf ausgelegt war. Zusammenfassend konnten die Deviant-Intervalle trotz Nachweis vorbewusster Verarbeitung psychoakustisch nicht erfasst werden. Die in diesem Experiment elektronisch generierten Sinustöne, die Frequenzvariation des Grundtones und die kurze Reizdauer stellen vermutlich auch für ausgebildete Musiker eine erhebliche Schwierigkeit in der subjektiven Intervallunterscheidung dar, so dass bei Diesen ähnliche Ergebnisse zu erwarten sind. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die simultane Präsentation der Stimuli prinzipiell die Unterscheidungsleistung im Vergleich zu nacheinander präsentierten Intervallen beeinträchtigt. Diese Überlegungen sollten in zukünftigen Forschungen berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Insgesamt kann mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass komplexe auditive Unterscheidungsleistungen bei normalhörenden Probanden auf präattentiver Ebene möglich sind. Dies gilt für interaurale Laufzeitunterschiede und für Intervalldifferenzen.

Die objektive Intervalldiskrimination normalhörender, nichtmusikalischer Probanden wurde mittels Mismatch-Negativity für die große Terz, nicht jedoch für die reine Quinte nachgewiesen. Dies spiegelt eine Asymmetrie der vorbewussten Intervallunterscheidung wider. Psychoakustisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beider Intervalle. Demzufolge ist die Auslösung einer MMN-Antwort unabhängig vom individuellen psychoakustischen Diskriminationsindex zu werten.

Hinsichtlich der ITD-Diskriminierung zeigen CI-Träger erhebliche Defizite gegenüber Normalhörenden. Eine Verbesserung des Richtungshörens unter der Feinkodierungsstrategie FSP/FS4 kann mit den Daten dieser Studie nicht bestätigt werden. Bei den EEG-Aufzeichnungen der CI-Träger waren Artefaktüberlagerungen dominierend, so dass eine präattentive Verarbeitung nicht nachgewiesen werden kann. Bestrebungen bezüglich sicherer Methoden zur Artefaktreduktion bei elektrophysiologischen Messungen sollten weiter ausgebaut werden, um die Bedeutung für standardmäßige klinische Untersuchungen zu festigen und schließlich auch den CI-Trägern ein zuverlässiges diagnostisches Instrumentarium bieten zu können.

Schlussendlich bleibt die zielgerichtete Weiterentwicklung von Cochlea-Implantaten zur Annäherung an die vergleichbar hohe ITD-Auflösung von Normalhörenden weiterhin eine Herausforderung.

Literaturverzeichnis

- Arnoldner, Christoph; Riss, Dominik; Brunner, Markus; Durisin, Martin; Baumgartner, Wolf-Dieter; Hamzavi, Jafar-Sasan (2007): Speech and music perception with the new fine structure speech coding strategy. Preliminary results. In: *Acta oto-laryngologica* 127 (12), S. 1298–1303. DOI: 10.1080/00016480701275261.
- Diller, G. (2009): (Re)habilitation nach Versorgung mit einem Kochleaimplantat. In: *HNO* 57 (7), S. 649–656. DOI: 10.1007/s00106-009-1922-3.
- Doyle, J. H.; Doyle, J. B.; Turnbull, F. M. (1964): Electrical stimulation of eight cranial nerve. In: *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill. : 1960)* 80, S. 388–391.
- Gekle, Michael (2010): Taschenlehrbuch Physiologie. 70 Tabellen. Stuttgart: Thieme, S.655-668. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-26630>.
- Gfeller, K. (2016): Music-based training for pediatric CI recipients. A systematic analysis of published studies. In: *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 133 Suppl 1, S50-6. DOI: 10.1016/j.anorl.2016.01.010.
- Gilley, Phillip M.; Sharma, Anu; Dorman, Michael; Finley, Charles C.; Panch, Arunachalam S.; Martin, Kathryn (2006): Minimization of cochlear implant stimulus artifact in cortical auditory evoked potentials. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117 (8), S. 1772–1782. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.04.018.
- Grantham, D. Wesley; Ashmead, Daniel H.; Ricketts, Todd A.; Haynes, David S.; Labadie, Robert F. (2008): Interaural time and level difference thresholds for acoustically presented signals in post-lingually deafened adults fitted with bilateral cochlear implants using CIS+ processing. In: *Ear and hearing* 29 (1), S. 33–44. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31815d636f.
- Grantham, D. Wesley; Ashmead, Daniel H.; Ricketts, Todd A.; Labadie, Robert F.; Haynes, David S. (2007): Horizontal-plane localization of noise and speech signals by postlingually deafened adults fitted with bilateral cochlear implants. In: *Ear and hearing* 28 (4), S. 524–541. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31806dc21a.
- Hochmair, Ingeborg; Nopp, Peter; Jolly, Claude; Schmidt, Marcus; Schösser, Hansjörg; Garnham, Carolyn; Anderson, Ilona (2006): MED-EL Cochlear implants. State of the art and a glimpse into the future. In: *Trends in amplification* 10 (4), S. 201–219. DOI: 10.1177/1084713806296720.

- Kerber, Stefan; Seeber, Bernhard U. (2012): Sound localization in noise by normal-hearing listeners and cochlear implant users. In: *Ear and hearing* 33 (4), S. 445–457. DOI: 10.1097/AUD.0b013e318257607b.
- Koelsch, Stefan; Siebel, Walter A. (2005): Towards a neural basis of music perception. In: *Trends in cognitive sciences* 9 (12), S. 578–584. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.001.
- Laback, Bernhard; Pok, Stefan-Marcel; Baumgartner, Wolf-Dieter; Deutsch, Werner A.; Schmid, Karin (2004): Sensitivity to interaural level and envelope time differences of two bilateral cochlear implant listeners using clinical sound processors. In: *Ear and hearing* 25 (5), S. 488–500.
- Laszig, Roland; Aschendorff, Antje; Stecker, Matthias; Müller-Deile, Joachim; Maune, Steffen; Dillier, Norbert et al. (2004): Benefits of bilateral electrical stimulation with the nucleus cochlear implant in adults. 6-month postoperative results. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 25 (6), S. 958–968.
- Lenarz, Thomas (1998): Cochlea-Implantat. Ein praktischer Leitfaden für die Versorgung von Kindern und Erwachsenen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-80004-7>.
- Litovsky, Ruth Y.; Parkinson, Aaron; Arcaroli, Jennifer (2009): Spatial hearing and speech intelligibility in bilateral cochlear implant users. In: *Ear and hearing* 30 (4), S. 419–431. DOI: 10.1097/AUD.0b013e3181a165be.
- Micheyl, Christophe; Delhommeau, Karine; Perrot, Xavier; Oxenham, Andrew J. (2006): Influence of musical and psychoacoustical training on pitch discrimination. In: *Hearing research* 219 (1-2), S. 36–47. DOI: 10.1016/j.heares.2006.05.004.
- Näätänen, R.; Gaillard, A. W.; Mäntysalo, S. (1978): Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. In: *Acta psychologica* 42 (4), S. 313–329.
- Näätänen, R.; Paavilainen, P.; Rinne, T.; Alho, K. (2007): The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing. A review. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118 (12), S. 2544–2590. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.026.
- Näätänen, Risto; Petersen, Bjørn; Torppa, Ritva; Lonka, Eila; Vuust, Peter (2017): The MMN as a viable and objective marker of auditory development in CI users. In: *Hearing research* 353, S. 57–75. DOI: 10.1016/j.heares.2017.07.007.

- Näätänen, R., Gaillard, A., & Mäntysalo, S. (Hg.) (1980): Brain Potential Correlates of Voluntary and Involuntary Attention. In *Progress in Brain Research* (Vol. 54, pp. 343-348). Elsevier. doi:10.1016/S0079-6123(08)61645-3: Elsevier (Progress in Brain Research).
- Rahne, Torsten; Ziese, Michael; Rostalski, Dorothea; Mühler, Roland (2010): Logatome discrimination in cochlear implant users. Subjective tests compared to the mismatch negativity. In: *TheScientificWorldJournal* 10, S. 329–339. DOI: 10.1100/tsw.2010.28.
- Ruusuvirta, Timo T.; Astikainen, Piia (2012): Mismatch negativity of higher amplitude for melodic ascendance than descendance. In: *Neuroreport* 23 (4), S. 220–223. DOI: 10.1097/WNR.0b013e32834fe71d.
- Schellenberg, E. G.; Trainor, L. J. (1996): Sensory consonance and the perceptual similarity of complex-tone harmonic intervals. Tests of adult and infant listeners. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 100 (5), S. 3321–3328. DOI: 10.1121/1.417355.
- Sengpiel E. (1992): Grundlagen der Hauptmikrofon-Aufnahmetechnik- Skripte zur Vorlesung. Laufzeitdifferenzen. Musikübertragung. Zugegriffen am 04.12.2019. <http://www.sengpielaudio.com/VergleichLaufzeitdifferenzkurven.pdf>
- Silbernagl, Stefan; Despopoulos, Agamemnon (2012): Taschenatlas Physiologie. 8., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S.384-391, Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-50992>.
- Smith, Zachary M.; Delgutte, Bertrand; Oxenham, Andrew J. (2002): Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception. In: *Nature* 416 (6876), S. 87–90. DOI: 10.1038/416087a.
- Speckmann, Erwin-Josef; Hescheler, Jürgen; Köhling, Rüdiger; Alzheimer, Christian; Speckmann-Hescheler-Köhling (Hg.) (2009): Physiologie. 5. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, S.121-140.
- Verschuur, Carl A.; Lutman, Mark E.; Ramsden, Richard; Greenham, Paula; O'Driscoll, Martin (2005): Auditory localization abilities in bilateral cochlear implant recipients. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 26 (5), S. 965–971.
- Virtala, Paula; Berg, Venla; Kivioja, Maari; Purhonen, Juha; Salmenkivi, Marko; Paavilainen, Petri; Tervaniemi, Mari (2011): The preattentive processing of major vs. minor chords

in the human brain. An event-related potential study. In: *Neuroscience letters* 487 (3), S. 406–410. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.10.066.

Vuust, Peter; Brattico, Elvira; Glerean, Enrico; Seppänen, Miia; Pakarinen, Satu; Tervaniemi, Mari; Näätänen, Risto (2011): New fast mismatch negativity paradigm for determining the neural prerequisites for musical ability. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 47 (9), S. 1091–1098. DOI: 10.1016/j.cortex.2011.04.026.

Wouters, Jan; McDermott, Hugh Joseph; Francart, Tom (2015): Sound Coding in Cochlear Implants. From electric pulses to hearing. In: *IEEE Signal Process. Mag.* 32 (2), S. 67–80. DOI: 10.1109/MSP.2014.2371671.

Zentner, Marcel R.; Kagan, Jerome (1998): Infants' perception of consonance and dissonance in music. In: *Infant Behavior and Development* 21 (3), S. 483–492. DOI: 10.1016/S0163-6383(98)90021-2.

Ziegenrücker, Wieland (2012): ABC Musik - Allgemeine Musiklehre. 7., korrigierte Auflage 2012, Neufassung 2009. Wiesbaden: Breitkopf & Härtel.

Bildquelle

Abb.1: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/20/Cochleaimplantat.jpg>

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Thesen der Dissertation

**Psychoakustische und elektrophysiologische Messung der
Unterscheidungsleistung von komplexen Tönen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

für das Fachgebiet

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Nico Heidekrüger**

geboren am 02. November 1983 in Karl-Marx-Stadt

Thesen

1. Die Diskriminationsfähigkeit von interauralen Laufzeitdifferenzen (ITD) ist auf präattentiver Ebene bei Normalhörenden generell möglich. Dies konnte mittels Mismatch-Negativity (MMN) in elektrophysiologischen Messungen nachgewiesen werden.
2. Hinsichtlich der Lokalisationsfähigkeit weisen CI-Träger im Vergleich zu Normalhörenden erhebliche Defizite auf. Dies verdeutlicht die Gegenüberstellung der psychoakustischen Ergebnisse mit JND- (just notable difference) Werten der Laufzeitunterschiede von 83-117 μ s bei Normalhörenden und von 1100-2100 μ s bei CI-Trägern. Zudem zeigten CI-Träger Lokalisationsfehler von mehr als 30° im Freifeld.
3. Die Verwendung der Feinkodierungsstrategie FSP/FS4 weist gegenüber HDCIS im Richtungshören keinen Vorteil auf. Die Bewältigung des psychoakustischen Tests mit Bestimmung der Unterschiedsschwelle stellte für die CI-Träger unter beiden Kodierungsstrategien eine kaum lösbare Aufgabe dar. Auch die Messung unter Freifeldbedingung gab keinen Anhalt zur Überlegenheit von FSP/FS4.
4. Elektrophysiologische Messungen bei CI-Trägern zeigen oft artefaktüberlagerte Ergebnisse. Trotz etablierter Verfahren zur Reduktion von Artefakten konnten aufgrund dieser Tatsache unter beiden Kodierungsstrategien (FSP/HDCIS) keine Komponenten ereigniskorrelierter Potentiale detektiert werden.
5. Die vorbewusste Unterscheidung von simultan präsentierten harmonischen Intervallen ist bei normalhörenden Probanden ohne musikalische Vorbildung prinzipiell möglich. Dissonante Intervalle (große Terzen) als Devianten in einer Reihe konsonanter Intervalle (reine Quinten) als Standard-Stimuli können im Vergleich zur entgegengesetzten Konstellation präattentiv detektiert werden.
6. Psychoakustisch gibt es unter normalhörenden Nichtmusikern keine signifikanten Unterschiede in der Detektion zwischen reinen Quinten und großen Terzen. Die Erkennungsrate beider Intervallgrößenunterschiede ist insgesamt schwach und überwiegend um das Zufallsniveau gelegen.

Publikationen

HNO 2019 · 67:855–862

<https://doi.org/10.1007/s00106-019-0699-2>

Online publiziert: 14. Juni 2019

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



N. Heidekrüger · T. Rahne · L. Wagner

Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsmedizin Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

Verarbeitung interauraler Zeitdifferenzen bei Normalhörenden und Cochlea-Implantat-Trägern mit FSP- und HDCIS-Kodierungsstrategie

Hintergrund

Die Fähigkeit, Schallquellen zu lokalisieren, ist für die Orientierung im Raum, für soziale Kommunikationssituationen und zur Detektion von Gefahrenquellen wesentlich. Beim binauralen Hören werden nach der Duplex-Theorie interaurale Laufzeitdifferenzen („interaural time difference“, ITD) v. a. für Frequenzen unter 1 kHz und interaurale Intensitäts- oder Pegelunterschiede („interaural level difference“, ILD) bei Frequenzen über 1,5 kHz neuronal ausgewertet [1, 4, 29]. Zudem ermöglichen von der Einfallsrichtung abhängige spektrale Veränderungen der Schallsignale durch die Pinna die Richtungsdetektion mit geringerer Lokalisationsschärfe in der Medianebene (Blauert-Bänder).

Normalhörende können ILD von 1 dB und ITD ab etwa 30 μ s unterscheiden, was einer Abweichung von der Mittellinie um 2–3° entspricht [29, 31]. Bilateral versorgte Cochlea-Implantat(CI)-Träger zeigen hinsichtlich der maximalen räumlichen Auflösung unter Ruhebedingung deutlich schlechtere Resultate als Normalhörende und erreichen minimale Winkelfehler von 8–44° [13, 16]. Litovsky et al. [16] konnten nachweisen, dass CI-Träger bei bilateraler CI-Nutzung um bis zu 30° niedrigere Lokalisationsfehler im Vergleich zum unilateralen Hören mit CI aufweisen. Tyler et al. [28] zeigen mit Blick auf den Trainingseffekt, dass Patienten mit bilateraler CI-Versorgung zwi-

schen 3 und 12 Monate Hörerfahrung benötigen, um eine stabile Winkellokalisierung zu erlangen. Bei bilateral versorgten Kindern wurde innerhalb von 3 Monaten nach Aktivierung eine minimale Winkelauflösung von 20,4° und nach 12 Monaten von 16,8° erreicht [11]. Somit ist mit den derzeit verfügbaren CI-Systemen die Wiederherstellung einer normalen Lokalisationsfähigkeit nicht möglich [6].

CI-Systeme verarbeiten Schallsignale meist durch Zerlegung in die Einhüllende und eine hochfrequente Trägerschwingung (Feinstruktur). Nach Smith et al. [26] ist die Feinstruktur entscheidend für die Wahrnehmung von Musik und die Ortung des Schalls. Im Gegensatz zur HDCIS („High-Definition Continuous Interleaved Sampling“)-Kodierungsstrategie wird durch FSP („Fine Structure Processing“) im tieffrequenten Bereich (70–500 Hz) zusätzlich zur Einhüllenden die Feinstruktur analysiert, um die Sprach- und Musikwahrnehmung zu verbessern [2].

Für die objektive Messung von Diskriminationsleistungen können ereigniskorrelierte Potenziale (ERP) verwendet werden. Als Indikator für präattentive Diskriminationsleistungen kann die „Mismatch Negativity“ (MMN) sowohl bei Normalhörenden [14, 18] als auch bei CI-Trägern [15, 18, 22] gemessen werden. Die MMN ist eine unbewusste neurophysiologische Reaktion auf einen Reiz, der in einer Serie von sich wieder-

holenden Standardreizen von diesen in physikalischen oder perceptiven Parametern abweicht und etwa 100–250 ms nach Beginn des Reizes v. a. im primären auditorischen Kortex ausgelöst wird.

Sowohl ITD als auch ILD können eine MMN hervorrufen [20, 24]. Mit zunehmender ITD wird dabei die MMN-Amplitude größer [19]. Ein gleichzeitiges Auftreten von ITD und ILD verstärkt ebenfalls die Amplitude der MMN im Vergleich zur isolierten ITD- oder ILD-Veränderung [23].

In dieser Studie wird untersucht, ob die Verwendung der Feinstruktur-Kodierungsstrategien FS4/FSP (Fa. Med-El, Innsbruck, Österreich) bei bilateral versorgten CI-Trägern zu einer Verbesserung des Richtungshörens im Vergleich zur Verwendung der HDCIS-Strategie von Med-El führt. Die Resultate werden einer normalhörenden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Durch Ableitung der MMN wird die präattentive Diskriminationsfähigkeit für ITD mit psychoakustischen Messungen verglichen.

Methoden

Probanden

Fünf Bilateral versorgte CI-Träger mit Implantaten der Fa. Med-El (Innsbruck, Österreich), die ihre Prozessoren bereits für mindestens 5 Monate trugen, wurden für die Studie rekrutiert. Bei allen CI-Trägern handelte es sich um Patienten

Tab. 1 Demografische Angaben zu den Cochlea-Implantat-Trägern

ID	Geschlecht	Alter (Jahre)	CI-Nutzung (Jahre)		Audioprozessor		Strategie	
			Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links
201	m	71	2,0	4,0	Opus 2	Opus 2	FS4	FS4
202	m	63	1,0	2,5	Opus 2	Opus 2	FSP	FSP
203	m	61	3,0	1,0	Opus 2	Sonnet	FS4	FS4
204	w	64	0,5	2,5	Sonnet	Opus 2	FS4	FS4
205	w	79	5,5	6,0	Opus 2	Opus 2	HDCIS	HDCIS

FS4/FSP „Fine Structure Processing“ Kodierungsstrategie, HDCIS „High-Definition Continuous Interleaved Sampling“-Kodierungsstrategie, CI Cochlea-Implantat, ID Identifizierungsnummer

mit progredienter Schwerhörigkeit, bei Proband ID 201 und ID 203 kombiniert mit einer chronischen Otitis media. Eine Aussage über die Ertaubungsdauer konnte bei keinem Probanden genau getroffen werden. Hörgeräte wurden vor der Implantation für 6–15 Jahre genutzt. Die demografischen Daten sind in [Tab. 1](#) zusammengefasst. Fünfzehn normalhörende Erwachsene im Alter von 20 bis 65 Jahren (MW: 31 ± 12 Jahre) mit Hörschwellen unter 15 dB HL zwischen 0,5 und 4 kHz dienten als Kontrollgruppe. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität geprüft und genehmigt. Die Messungen erfolgten im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

Signale

Zur Stimulation wurden 1) Sinustöne mit einer Frequenz von 500 Hz, 2) Schmalbandrauschen mit einer Frequenzbreite von 250–750 Hz und 3) der Sprachstimulus „bap“ S006_M_L077_V6_M1_N1 (Sprecher 6, männlich, Logatom Nr. 77, normale Stimmlage) aus dem Oldenburger Logatom-Korpus [27] bilateral präsentiert. Alle Stimuli wurden mit MATLAB R2015a (Fa. MathWorks Inc., Natick/MN, USA) generiert und als Wavefiles gespeichert. Bei den Normalhörenden wurden die Stimuli mit einem Schalldruckpegel von 70 dB über Einsteckhörer ER3A (Fa. Etymotic Research, Elk Grove Village/IL, USA) präsentiert. Die CI-Träger erhielten die Signale über den Audioeingang der Sprachprozessoren mit seitengleicher, angenehmer Lautheit.

Elektroenzephalographie

In einem Oddball-Paradigma wurden ausschließlich Schmalbandrauschen und Sinustöne mittels der STIM2-Soft- und Hardware (Fa. Compumedics, Singen) präsentiert. Die Länge der Stimuli betrug 100 ms. Für den Standardstimulus wurde eine ITD von 0 ms und für den Deviantstimulus von 1,5 ms gewählt. Dies entspricht einer vollständigen Hörereignis-Auslenkung in der Horizontalebene [8]. Zur Kontrolle wurde bei den Normalhörenden in einer weiteren Messung Standard und Deviant vertauscht.

Den normalhörenden Probanden wurden insgesamt jeweils 2000 Stimuli für die Standard- und die Kontrollbedingung dargeboten. Der Deviant wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von 12 % (240 Stimuli) präsentiert. Auf jeden Deviant folgten mindestens 3 Standardstimuli. Die „stimulus onset asynchrony“ betrug 400 ms. Es wurden 4 Blöcke pro Signalart mit jeweils 500 Stimuli gebildet, welche randomisiert dargeboten wurden. Die Gesamtzeit für eine Elektroenzephalographie (EEG)-Messung betrug inklusive Pause 54 min.

Bei den CI-Trägern wurden sowohl für FS4 als auch für HDCIS jeweils 5 Blöcke pro Signal mit insgesamt 2500 Stimuli und einer Deviantwahrscheinlichkeit von ebenfalls 12 %, entsprechend 300 Stimuli, präsentiert. Die Reihenfolge von Kodierungsstrategie und Signalart wurde randomisiert. Aufgrund der erheblichen Dauer wurde hier keine Kontrollbedingung festgelegt. Die reine Messzeit erhöhte sich auf 67 min.

Die EEG-Messung erfolgte direkt nach der Umstellung der Kodierungsstrategie. Es gab entsprechend keine

Eingewöhnungszeit für die ungewohnte Strategie. Die CI-Träger erhielten die Signale über den Audioeingang der Sprachprozessoren mit seitengleicher, angenehmer Lautheit.

Die Probanden saßen bequem in einem schallgedämmten Raum und sahen während der Stimuluspräsentation einen stummgeschalteten Film mit Untertiteln. Dabei sollte nicht auf die Stimuli geachtet werden. Es wurde nicht über die Signale und deren Eigenschaften aufgeklärt.

Das EEG wurde kontinuierlich mittels einer 128-Kanal-Standard-Kopfhaut (Fa. EASYCAP GmbH, Herrsching) im erweiterten 10–20-System mit einem NeuroscanSynAmps RT Verstärker (Fa. Compumedics, Singen) mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgezeichnet. Die Nasenelektrode wurde als Referenz genutzt. Das vertikale Elektrookulogramm (EOG) wurde mithilfe einer bipolaren Elektrodenkonfiguration oberhalb des linken Auges aufgezeichnet.

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte offline mit der Curry-Software Version 7 (Fa. Neuroscan, Compumedics GmbH Singen). Kanäle mit Impedanzen über 30 kOhm wurden ausgeschlossen. Die Daten wurden durch einen 1–20-Hz-Butterworth-Bandpassfilter und einen 50-Hz-Notchfilter gefiltert. Intervalle mit Muskelartefakten wurden automatisch entfernt. Des Weiteren wurden die Artefaktreduktion mittels Principal Component Analysis (PCA). Die erste PCA-Komponente wurde Augenbewegungen zugeordnet und entfernt [5]. Für einige Teilnehmer mit kleinen Blinzlarartefakten wurde der Korrekturbereich auf ±100 µV geändert. In Abhängigkeit von der Dauer des Blinzeln betragen die entfernten Intervalle zwischen 100–200 ms vor sowie 200–300 ms nach dem detektierten Artefakt. Bei den CI-Trägern wurde zur Artefaktreduktion zusätzlich eine Independent Component Analysis (ICA) durchgeführt. Komponenten, in denen die technischen Artefakte der Implantate deutlich zu erkennen waren, wurden entfernt.

Das artefaktbereinigte EEG wurde in Epochen von 500 ms Dauer, beginnend 100 ms vor dem Stimulusbeginn, un-

terteilt. Eine Baselinekorrektur erfolgte ebenfalls mit einem Intervall von 100 ms vor Stimulusbeginn. Die Standard- und Deviantepochen wurden identifiziert und getrennt gemittelt. Ausgeschlossen wurden jeweils Standardepochen unmittelbar nach dem Deviantstimulus. Die verbleibenden Epochen wurden mit der Software MATLAB R2015a (Fa. MathWorks Inc., Natick/MN, USA) einschließlich der eeglab 13_6_5b Toolbox weiter analysiert.

Für die Normalhörenden wurde die Global Field Power (GFP), das Gruppenmittel der einzelnen Standard- und Deviantepochen für beide Signale an der Elektrode Fz sowie die entsprechende Differenzkurve berechnet. Analog dazu wurde bei den CI-Trägern das Gruppenmittel der einzelnen Standard- und Deviantepochen für beide Kodierungsstrategien (HDCIS und FSP) und die Signale (Schmalbandrauschen und Sinuston) an der Elektrode Fz bestimmt. Daraus wurde die Differenzkurve gebildet (Deviantstimulus minus Standardstimulus). Die GFP wurde für jede Kodierungsstrategie und für beide Signale berechnet. Um die Latenz der MMN zu bestimmen, wurde das Minimum des Gruppenmittels an Fz in einem Zeitfenster von 0 bis 400 ms nach Stimulusbeginn definiert. In einem 40-ms-Zeitfenster um diese Latenz wurde für jeden Probanden die individuelle MMN-Amplitude der GFP als mittlere Spannung berechnet.

Die Ermittlung der MMN-Amplitude und -Wellenform an Fz wurde – internationaler Literatur folgend – für die grafische Darstellung der Ergebnisse verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS 20 (Fa. IBM, Ehningen). Als Basis für die Statistik wurden die Werte der GFP genutzt. Die GFP wurde mit einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen auf mögliche Effekte des Signals (Sinus, Rauschen) und der Stimulusart (Standard, Deviant) hin untersucht. Zur Post-hoc-Analyse wurden paarweise Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur angewendet. Für die Berechnung der Potenzialverteilungen auf der Kopfhaut (Topoplots) wurde die eeglab 13_6_5b Toolbox genutzt.

HNO 2019 · 67:855–862 <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0699-2>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

N. Heidekrüger · T. Rahne · L. Wagner

Verarbeitung interauraler Zeitdifferenzen bei Normalhörenden und Cochlea-Implantat-Trägern mit FSP- und HDCIS-Kodierungsstrategie

Zusammenfassung

Hintergrund. Richtungshören ist essenziell für soziale Interaktionen und die Ortung von Gefahrenquellen und stellt für bilateral versorgte Cochlea-Implantat(CI)-Träger noch immer eine Herausforderung dar. In dieser Studie wurde der Einfluss der Feinstruktur-Signalkodierung (FSP) auf die Lokalisationsleistung untersucht. Zudem wurde die Diskriminationsleistung zwischen verschiedenen interauralen Zeitdifferenzen (ITD) objektiv bestimmt und verglichen.

Material und Methoden. Fünfzehn normalhörende Probanden und fünf CI-Träger wurden in die Studie eingeschlossen. In einer objektiven elektrophysiologischen (EEG) Messung der „mismatch negativity“ (MMN) wurde die Diskriminationsfähigkeit für interaurale Zeitdifferenzen untersucht und mit psychoakustischen Messungen verglichen.

Ergebnisse. Bei Normalhörenden betrug die ITD-Unterscheidungsschwelle 83–117 µs. Die Lokalisationsfähigkeit im freien Schallfeld war unter der Auflösungsgränze. Die elektrophy-

siologische Messung zeigte eine signifikante MMN. Lediglich 40% der CI-Träger konnten die psychoakustische Aufgabe bewältigen. Mit Unterscheidungsschwellen zwischen 1100 µs und 2100 µs und Lokalisationsfehlern von mehr als 30° verdeutlichen die Ergebnisse die Defizite der CI-Träger. Die Resultate der EEG-Messung zeigten artefaktüberlagerte Antworten.

Schlussfolgerung. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die objektive Messung der ITD-Diskrimination bei Normalhörenden mittels MMN möglich ist. Die Annahme, mit der Übertragung der Feinstruktur könne eine Verbesserung im Richtungshören erzielt werden, konnte mit den Daten dieser Studie nicht bestätigt werden.

Schlüsselwörter

„Mismatch Negativity“ · Richtungshören · „Fine Structure Processing“ · „High-Definition Continuous Interleaved Sampling“ · Psychoakustik

Processing of interaural time differences in normal-hearing subjects and cochlear implant users with FSP and HDCIS coding strategy

Abstract

Background. Sound localization is necessary for social interaction and remains challenging for bilateral cochlear implant (CI) users. This study investigated the influence of fine structure processing (FSP) coding strategies on temporal accuracy and source localization. The ability to discriminate between different interaural time differences (ITD) was measured objectively and compared.

Materials and methods. Fifteen normal-hearing subjects and five CI users participated in this study. Electrophysiological recording of mismatch negativity (MMN) and psychoacoustic tests with headphones and loudspeakers were conducted to measure and compare the discrimination of ITDs.

Results. In normal-hearing subjects the discrimination threshold for ITD was 83–117 µs. Localization ability in a free

sound field was below the limit of resolution. A significant MMN was measured. CI users showed a mean angle detection error of more than 30° and a discrimination threshold between 1100 and 2100 µs. Due to artifacts, no clear MMN component could be recorded.

Conclusion. This study shows that MMN can be used as an objective measure of ITD discrimination in normal-hearing participants. An indication that improvements in directional hearing can be achieved with the transfer of fine structure could not be provided by this study.

Keywords

Mismatch negativity · Source localization · Fine structure processing · High-definition continuous interleaved sampling · Psychoacoustic

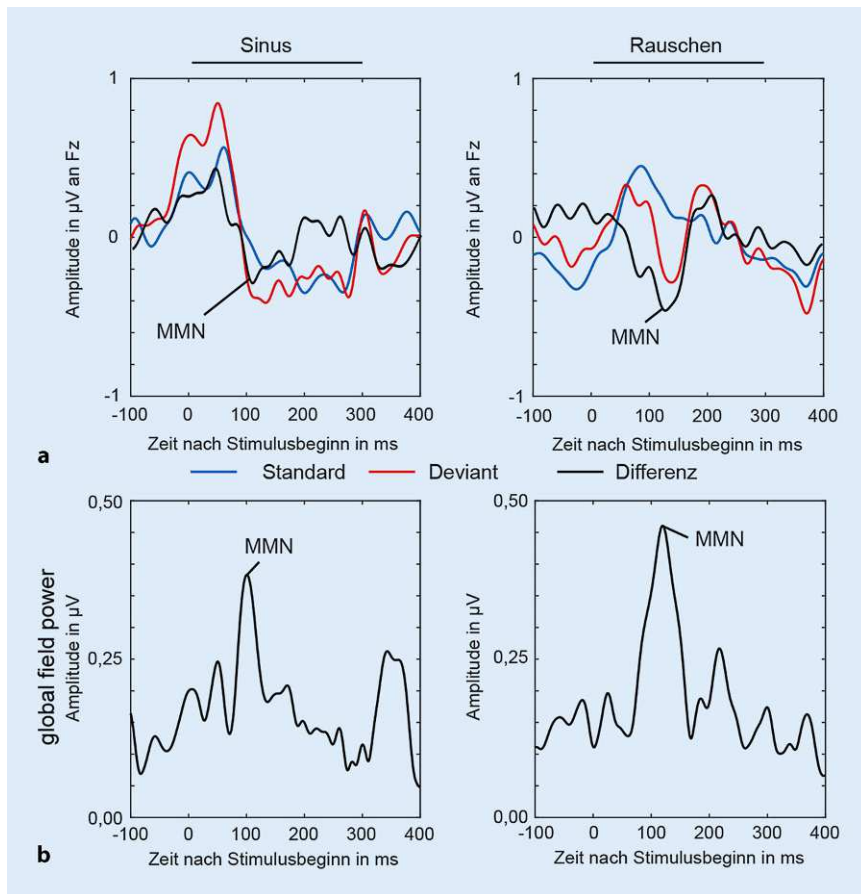


Abb. 1 ▲ a Potentiale an Fz für Standard (blau), Deviant (rot) und Differenzkurve (schwarz) für Normalhörende bei Stimulation mit Sinustönen oder Rauschen als Gruppenmittelwert über 14 Probanden. Die MMN ist gekennzeichnet. b Zeitverlauf der GFP der Differenzkurve (Deviant minus Standard) über alle 128 Elektroden für beide Signalarten als Gruppenmittelwert über 14 Probanden. Die MMN ist gekennzeichnet

Psychoakustik

In einem psychoakustischen Experiment wurde die Unterschiedsschwelle (Just Noticeable Difference, JND) bestimmt.

Jeweils eines der 3 Signale (Sprachstimulus, Sinuston und Schmalbandrauschen) wurde randomisiert mit einer Dauer von 250 ms präsentiert. Dabei wurde die ITD verändert. In einem adaptiven 3-Alternative Forced Choice(3AFC)-Verfahren sollte das Signal detektiert werden, welches links vom Probanden wahrgenommen wurde. Die Referenzsignale hatten eine ITD von 0. Mittels eines 1up-2down-Paradigmas wurde mit adaptiver Schrittweite mit einer Genauigkeit von $5 \mu\text{s}$ die 50%-JND als ITD-Mittelwert der letzten 6 Antworten nach mindestens 6 Wendepunkten berechnet. Dies wurde für jedes Signal 3-mal durchgeführt. Für die

CI-Träger erfolgte die Messung für beide Kodierungsstrategien zuerst mit der ersten zufällig gewählten Strategie für alle 9 Präsentationen und anschließend mit der anderen. Den Normalhörenden wurden die Stimuli über Einsteckhörer (ER3A) mit einem Pegel von 65 dB SPL und den CI-Trägern lautheitsskaliert „mittel-laut“ direkt über den Audioeingang präsentiert.

Es wurden anschließend die individuellen JND für jede Stimulationsbedingung gemittelt und anhand einer ANOVA mit Messwiederholung auf einen Effekt des Signals (Sinus, Rauschen, Sprache) hin getestet. Bei Verletzung der Sphärizität (Mauchly's Test) erfolgte eine Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade. Die Post-hoc-Analyse wurde mit Least Significant Difference Tests durchgeführt.

Für jeweils 5 CI-Träger und 5 Normalhörende wurde in einem weiteren

klinisch etablierten Lokalisationstest unter Freifeld-Bedingung der Lokalisationsfehler als „angle detection error“ (ADE) bestimmt. Dazu wurde aus 5 im Halbkreis gleichverteilten Lautsprechern in einer Entfernung von einem Meter ein Breitband-Rauschen mit einem Schalldruckpegel von 65 dB präsentiert. Insgesamt wurden 50 Signale mit randomisiertem Winkel präsentiert. Aus der Abweichung zwischen präsentiertem und detektiertem Winkel wurde der Winkelfehler ADE als quadratischer Mittelwert bestimmt.

Ergebnisse

Von den sonst guten EEG-Antworten wurde ein Datensatz eines normalhörenden Probanden (ID 113) aufgrund nicht interpretierbarer und entfernbare Artefakte unmittelbar nach der Messung von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Eine MMN-Antwort war bei allen ausgewerteten normalhörenden Probanden für die Signale „Sinuston“ und „Schmalbandrauschen“ identifizierbar.

Die **Abb. 1** zeigt den Zeitverlauf der Amplituden an Elektrode Fz für Standard-, Deviant- und Differenzpotentiale sowie die GFP, gemittelt über alle Normalhörenden. Die ANOVA der mittleren GFP zeigte einen signifikanten Einfluss der Stimulusart ($F(1,13) = 22,4$; $p < 0,05$) und eine Wechselwirkung zwischen den Faktoren Signal (Sinuston, Schmalbandrauschen) und Stimulusart (Standard, Deviant) ($F(1,13) = 7,9$; $p < 0,05$). Post-hoc-Tests ergaben für beide Signale eine signifikant größere GFP für Deviantstimuli im Vergleich zu den Antworten auf die Standardstimuli. Die Spannungsverteilungen auf der Schädeloberfläche (**Abb. 3**) zeigten für beide Signale eine deutliche frontozentrale Aktivierung der MMN-Aktivität.

Der psychoakustische Teil der Studie konnte von jedem der normalhörenden Probanden ($n = 15$) bewältigt werden. Zunächst erfolgte aufgrund der Annahme einer Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität (Mauchly's Test: $\chi^2(2) = 6,32$; $p < 0,05$) eine Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade ($\epsilon = 0,78$). Die in der ANOVA verglichenen JND-Mittelwerte für die normalhörenden

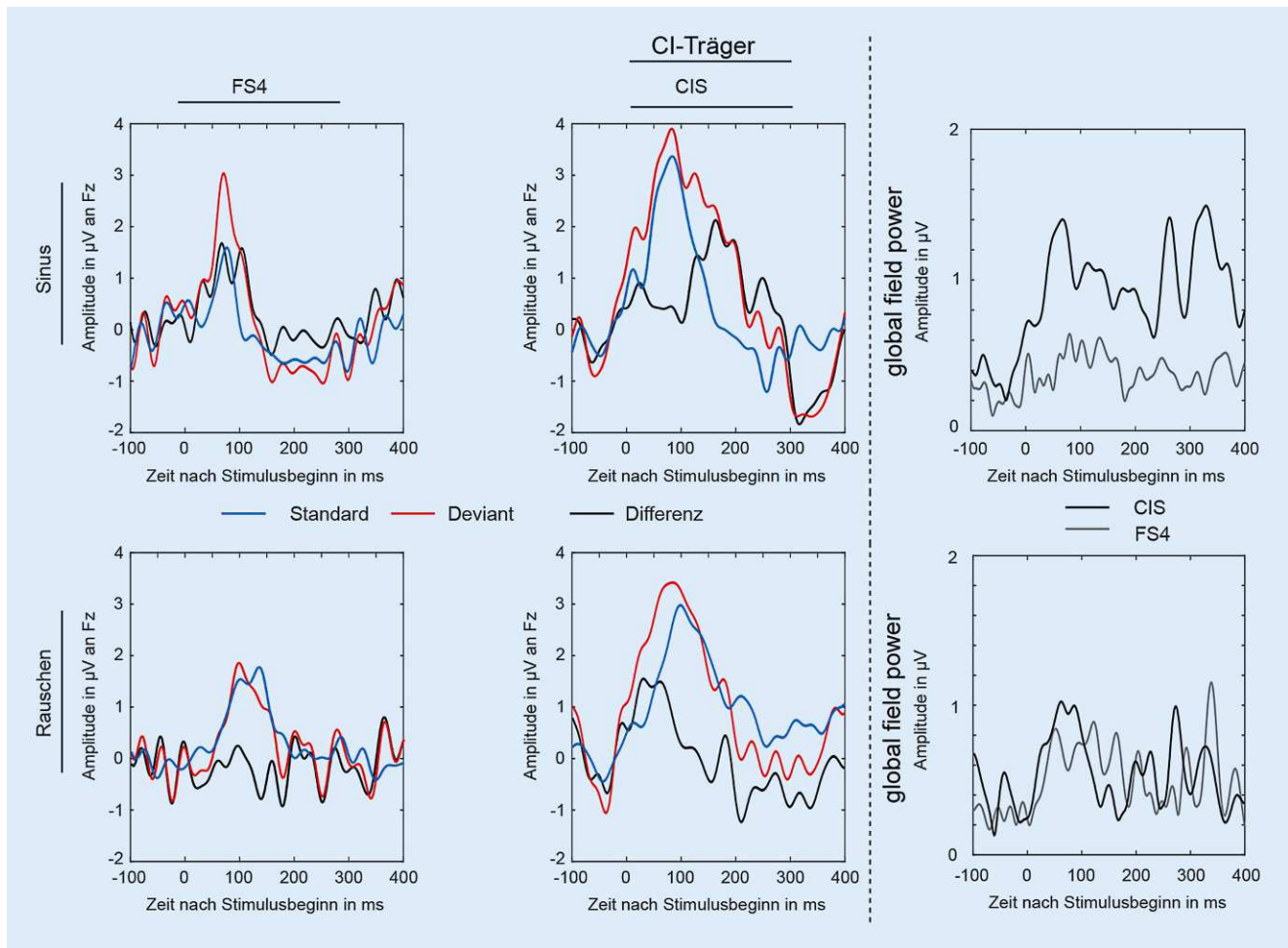


Abb. 2 ▲ Potenziale für Standard (blau) und Deviant (rot) sowie die zugehörigen Differenzpotenziale (Deviant minus Standard – schwarz) an der Elektrode Fz (links) sowie als GFP (rechts) bei CI-Trägern unter Verwendung der Kodierungsstrategie CIS (schwarz) und FS4 (grau) als Gruppenmittelwert. Eine MMN ist nicht erkennbar

Probanden ergaben einen Effekt des Signals (Sinuston, Sprache, Schmalbandrauschen) ($F(1,56, 21,92) = 4,161$; $p < 0,05$). Post hoc durchgeführte Vergleiche zeigten für die Signale Schmalbandrauschen ($85,2 \pm 26,8 \mu s$), Sprache „bap“ ($83,1 \pm 17,3 \mu s$) und Sinuston ($116,8 \pm 50,5 \mu s$) ausschließlich einen signifikanten Unterschied zwischen dem Sinuston und der Sprache.

Im Lokalisationstest unter Freifeldbedingungen traten keine Verwechslungen von Lautsprechern auf; der mittlere Winkelfehler betrug somit 0° .

In **Abb. 2** sind die gemittelten EEG-Antworten für die CI-Träger dargestellt. Es zeigten sich für Schmalbandrauschen und Sinuston unter beiden Kodierungsstrategien in der GFP und in den Differenzkurven an Elektrode Fz kei-

ne klar abgrenzbaren EEG Amplituden im Latenzbereich der zu erwartenden MMN (100–250 ms). Somit konnten keine miteinander vergleichbaren ERP-Komponenten im Sinne einer MMN detektiert werden. Die erhaltenen Kurven entsprechen am ehesten dem Bild eines Rauschens. Auch die Potenzialverteilung auf der Kopfhaut (**Abb. 3**) zeigte für beide Signalarten keinen Lokalisationsfokus innerhalb der Latenz der MMN.

Den psychoakustischen Teil der Studie konnten lediglich zwei CI-Träger (ID 202, ID 203) zum Teil bewältigen. Es wurden JND-Werte zwischen 1,2 ms und 2,1 ms unabhängig von Stimulus und Kodierungsstrategie gemessen. Im Lokalisationstest unter Freifeldbedingungen wiesen die CI-Träger mittlere Winkelfehler

von 34° (SD: 16°) unter FS4 und 37° (SD: 20°) unter HDCIS auf. Die **Tab. 2** zeigt die individuellen Ergebnisse.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass bei Normalhörenden durch Sinustöne und Schmalbandrauschen mit interauralen Laufzeitunterschieden eine MMN ausgelöst werden kann. Die Verwendung des Oddball-Paradigmas erhöhte die GFP bei den Deviantstimuli im Vergleich zu den Standard- bzw. Kontrollstimuli signifikant im für die MMN relevanten Latenzbereich. Die Auswertung der GFP zur Detektion der MMN kann jedoch zu Fehlinterpretationen im Sinne anderer EKP-Komponenten führen. In **Abb. 1** ist zu erkennen, dass das Maximum der

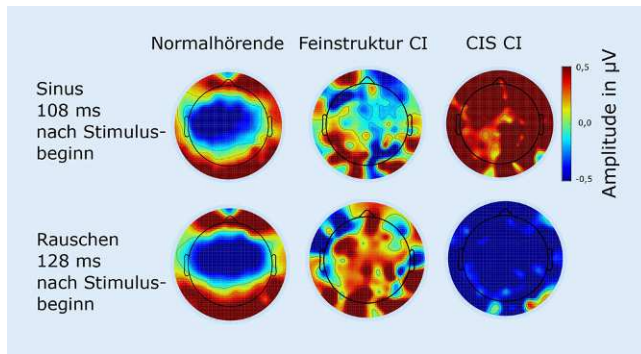


Abb. 3 ▲ Potenzialverteilung auf dem Kopf im Bereich der MMN-Latenz (Sinuston 108 ms, Rauschen 128 ms nach Stimulusbeginn) für Normalhörende und CI-Träger mit den Kodierungsstrategien CIS und FS4 als Gruppenmittel über die jeweiligen Probandengruppen. Bei den Normalhörenden ist bei Stimulation mit Sinuston (*oben*) und Rauschen (*unten*) eine deutliche frontozentrale Aktivierung zu erkennen

GFP nicht auf die unterschiedliche Ausprägung der N1 an Fz zurückzuführen ist und somit sicher als MMN gewertet werden kann. Die zudem in den Topoplots erkennbare frontozentrale negative Amplitude in den Differenzpotenzialen (▣ **Abb. 3**) entspricht der für die MMN typischen Verteilung [17]. Die Signalart (Sinuston vs. Schmalbandrauschen) beeinflusste die MMN-Amplitude nicht, sodass von einer präattentiven Erkennung des ITD-Unterschieds ausgegangen werden kann.

Die verwendete ITD von 1,5 ms entspricht einem Laufwegunterschied von 51 cm und liegt damit deutlich oberhalb des physiologischen Maximums, entspricht jedoch gemäß Sengpiel einer maximalen Auslenkung von 100% [8]. Für Normalhörende waren die Stimuli damit im überschwelligeren Bereich. Dies zeigen die Ergebnisse der psychoakustischen Messung. Die ermittelte JND von etwa 83–117 μ s entspricht einer Höreignisrichtung bzw. Auslenkung von 9–13% [7] und somit einem Winkel von 2,9–4,3° [9] in der Horizontalebene und bestätigt somit frühere vergleichbare Messungen [31]. Die im Vergleich zu Sprachsignalen größere JND für den Sinuston war signifikant. Die Signalart scheint demnach einen Einfluss auf das subjektive Erkennen von Laufzeitunterschieden zu haben. Mit einer Einzelfrequenz von 500 Hz bietet der Sinuston nur eingeschränkt Informationen zur Detektion der Richtung. Zudem kann die Phasenverschiebung zu einer erschwerteren Unterscheidungsleistung

führen. Der spektrale und damit größere Informationsgehalt von Sprache, ähnlich dem des Rauschens, könnte ein Grund für eine bessere Lokalisationsleistung gegenüber der des Sinustons sein. Im klinischen Lokalisationstest unter Freifeldbedingungen traten bei den Normalhörenden keine Verwechslungen der Präsentationsrichtung auf. Mit Blick auf die individuellen JND wäre hier ein deutlich geringerer Winkelabstand der Lautsprecher notwendig, um entsprechende Effekte messen zu können. Beim Lokalisationstest unter Freifeldbedingungen werden neben der ITD auch die ILD und weitere Mechanismen zur Lokalisation verwendet, sodass das Ergebnis auch aus diesem Grund nicht direkt mit der JND für ITD verglichen werden kann.

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass bei normalhörenden Probanden Unterscheidungsleistungen von ITD sowohl auf präattentiver als auch auf bewusster Ebene stattfinden.

Bei den bilateralen CI-Trägern konnten keine MMN-Antworten abgeleitet werden. In ▣ **Abb. 2** wird deutlich, dass keine klaren EKP-Komponenten abgrenzbar sind. Man könnte auf Einzelelektrodeniveau unterschiedliche Ausprägungen der Positivierung sehen, jedoch widerspiegelt sich dies nicht in der GFP, sodass es hier nicht zu einer falsch-positiven Interpretation geführt hat. Die Messungen zeigen für beide Kodierungsstrategien starke Artefakte (im Bereich von 4 μ V im Vergleich zu Potenzialen von Normalhörenden unter

1 μ V), die der elektrischen Stimulation mit den CIs zugeordnet werden können und die Interpretation von Antworten mit kleinerer Amplitude erschweren.

Im Vergleich zu den normalhörenden Probanden zeigt die Potenzialverteilung auf der Kopfhaut der CI-Träger bei allen Stimulationsbedingungen keinen klaren Fokus. Dies konnte auch durch Anwendung etablierter Verfahren zur Artefaktreduktion bei CI-Trägern (z. B. [10]) nicht verbessert werden. Überdies zeigt die Betrachtung einzelner Elektroden keine signifikanten Potenzial-Unterschiede zwischen Deviant- und Standardreiz. Grund dafür könnte neben Artefakten auch eine zu geringe Sensitivität für die Unterschiede zwischen Standard- und Deviantreiz sein.

Im psychoakustischen Experiment konnte bei allen untersuchten bilateralen CI-Trägern die JND gar nicht bzw. eingeschränkt ermittelt werden. Dies lässt sich auf die asynchrone Funktionsweise der beiden Audioprozessoren zurückführen. Ein weiterer Grund könnte die binaurale Asymmetrie der neuronalen Leistungsfähigkeit aufgrund der unterschiedlichen Ertaubungsdauer sein. Unterschiede zwischen den Kodierungsstrategien waren somit nicht nachweisbar. Der Lokalisationstest unter Freifeldbedingungen hingegen konnte von allen CI-Trägern bewältigt werden. Für die Kodierungsstrategie FS4 wurde eine mittlere ADE von 34° (SD = 16°) und für HDCIS von 37° (SD = 20°) ermittelt. Vergleichbare Resultate liefert eine Studie von [12, 21], die unter 22 bilateral versorgten CI-Trägern unter der CIS-Strategie eine mittlere ADE von 31° (SD = 10°) detektierten. Die individuellen Ergebnisse waren sehr inhomogen. Proband ID 201 erreichte unter der gewohnten FS4-Strategie nur unwesentlich bessere Werte als unter HDCIS. Hier scheint die Gewohnheit keine entscheidende Rolle zu spielen, wohingegen Proband ID 202 sogar auffallend bessere Ergebnisse unter der für ihn ungewohnten HDCIS-Strategie aufwies. Einen Hinweis auf die Überlegenheit bezüglich der Lokalisationsleistung unter FS4 zeigte lediglich Proband ID 203, mit seiner allerdings vertrauten FS4-Kodierungsstrategie. Probandin ID 204

Tab. 2 Lokalisationsfehler als ADE („angel detection error“) der CI-Träger

ID	ADE (°)	
	FS4	HDCIS
201	25	26
202	31	19
203	25	38
204	28	–
205	63	65
MW	34	37
SD	16	20

konnte krankheitsbedingt nur einmal mit Verwendung ihrer gewohnten FS4-Strategie gemessen werden. Bemerkenswert schlechte Resultate lieferte Probandin ID 205, die im Vorfeld angab, dass die Hörleistung auf dem rechten Ohr wesentlich eingeschränkter sei. Diese Aussage spiegelt sich in dem Hörtest wider. Das defizitäre Lokalisationsvermögen zeigte sich überwiegend rechts und hatte einen wesentlichen Einfluss auf die vergleichbar schlechten Ergebnisse. Aufgrund individuell verschiedener Resultate mit hohen Standardabweichungen lässt sich keine Systematik und somit auch keine Überlegenheit einer der beiden Kodierungsstrategien erkennen.

Diese Studie sollte erste Hinweise zur Lokalisationsfähigkeit unter FS4 im Vergleich zu HDCIS geben. Die Akquise der CI-Träger stellte sich im Rahmen unserer Grundvoraussetzungen an die Probanden (bilaterale Versorgung, beidseitig Med-El-Implantate, Einhaltung der Mindesttragedauer) erschwert dar. In weiterführenden Studien sollte die Stichprobenzahl entsprechend erhöht werden. Zudem ist eine vorangehende Trainingsphase mit der zu vergleichenden Kodierungsstrategie in Erwägung zu ziehen, da dies möglicherweise zu einer besseren Beurteilbarkeit führt.

In vorherigen Lateralisierungsstudien hat sich gezeigt, dass CI-Träger ihre Lokalisationsfähigkeit hauptsächlich auf ILD aufbauen [25, 30]. Wenige Probanden nutzen hingegen ITD [3]. Dies führt dazu, dass CI-Träger unter realen Bedingungen, also im vollen Frequenzbereich und unter Störgeräuschbedingung, wesentlich schlechter Signale orten können als Normalhörende. Mit der Kodie-

rungsstrategie FSP sollte der Zugang zu ITD im tieffrequenten Bereich geschaffen werden. In zahlreichen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass FSP die Fähigkeit zur Wahrnehmung von Sprache und Musik sowie die Zufriedenheit des Patienten im Vergleich zu HDCIS verbessern konnte [2]. Die Lokalisation von Schallquellen sowie das Hören unter realen, meist ungünstigeren Hörsituationen (Nebengeräusche etc.) stellen jedoch noch immer große Herausforderungen im Sinne von Klangkodierung und elektrischer Stimulation bei Cochleaimplantaten dar. Diese Daten wurden durch die vorliegende Studie bestätigt.

Fazit für die Praxis

- In dieser Studie ist es gelungen, objektiv mittels Mismatch Negativity (MMN) bei Normalhörenden die Diskriminationsfähigkeit von interauralen Laufzeitdifferenzen nachzuweisen.
- Erstmalig wurde die Fähigkeit zum Richtungshören bei bilateralen CI-Trägern mit Fokus auf den Vergleich zwischen Feinkodierungsstrategie (FS4) und HDCIS („High-Definition Continuous Interleaved Sampling“)-Strategie untersucht.
- Die Ergebnisse der objektiven und subjektiven Messungen bei den CI-Trägern bieten hinsichtlich dessen keine klare Vergleichsgrundlage und zeigen folglich auch keine Überlegenheit von FS4 gegenüber HDCIS.
- Zusammenfassend verdeutlicht der Vergleich der Probandengruppen, dass von Cochlea-Implantat(CI)-Trägern keine mit Normalhörenden vergleichbare Lokalisationsleistung erreicht werden kann.

Korrespondenzadresse



N. Heidekrüger

Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsmedizin Halle (Saale)
Ernst-Grube-Str. 40,
06120 Halle (Saale),
Deutschland
nico.heidekrueger@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Heidekrüger, T. Rahne und L. Wagner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Probanden liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Akeroyd MA (2006) The psychoacoustics of binaural hearing. *Int J Audiol* 45(Suppl 1):25–33. <https://doi.org/10.1080/14992020600782626>
2. Arnoldner C, Riss D, Brunner M, Durisin M, Baumgartner W-D, Hamzavi J-S (2007) Speech and music perception with the new fine structure speech coding strategy. Preliminary results. *Acta Otolaryngol* 127(12):1298–1303. <https://doi.org/10.1080/00016480701275261>
3. Aronoff JM, Yoon Y-S, Freed DJ, Vermiglio AJ, Pal I, Soli SD (2010) The use of interaural time and level difference cues by bilateral cochlear implant users. *J Acoust Soc Am* 127(3):EL87–EL92. <https://doi.org/10.1121/1.3298451>
4. Bronkhorst AW, Plomp R (1988) The effect of head-induced interaural time and level differences on speech intelligibility in noise. *J Acoust Soc Am* 83(4):1508–1516
5. Casarotto S, Bianchi AM, Cerutti S, Chiarenza GA (2004) Principal component analysis for reduction of ocular artefacts in event-related potentials of normal and dyslexic children. *Clin Neurophysiol* 115(3):609–619. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.018>
6. Dorman MF, Loiseau LH, Cook SJ, Yost WA, Gifford RH (2016) Sound source localization by normal-hearing listeners, hearing-impaired listeners and cochlear implant listeners. *Audiol Neurootol* 21(3):127–131. <https://doi.org/10.1159/000444740>
7. Sengpiel E (1992) Grundlagen der Hauptmikrofon-Aufnahmetechnik – Skripte zur Vorlesung. Laufzeitdifferenz in Höreignisrichtung umrechnen. Musikübertragung. <http://www.sengpielaudio.com/Rechner-lokalisationskurven.htm>. Zugegriffen: 04.06.2019

8. Sengpiel E (1992) Grundlagen der Hauptmikrofon-Aufnahmetechnik – Skripte zur Vorlesung. Laufzeitdifferenzen. Musikübertragung. <http://www.sengpielaudio.com/VergleichLaufzeitdifferenzkurven.pdf>. Zugegriffen: 04.06.2019
9. Sengpiel E (1992) Grundlagen der Hauptmikrofon-Aufnahmetechnik – Skripte zur Vorlesung. Lokalisationswinkel in Hörereignisrichtung umrechnen. Musikübertragung. <http://www.sengpielaudio.com/LokalisationswinkelUmrechnung.pdf>. Zugegriffen: 04.06.2019
10. Gilley PM, Sharma A, Dorman M, Finley CC, Panch AS, Martin K (2006) Minimization of cochlear implant stimulus artifact in cortical auditory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 117(8):1772–1782. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.018>
11. Godar SP, Litovsky RY (2010) Experience with bilateral cochlear implants improves sound localization acuity in children. *Otol Neurotol* 31(8):1287–1292. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181e75784>
12. Grantham DW, Ashmead DH, Ricketts TA, Labadie RF, Haynes DS (2007) Horizontal-plane localization of noise and speech signals by postlingually deafened adults fitted with bilateral cochlear implants. *Ear Hear* 28(4):524–541. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31806dc21a>
13. Kerber S, Seeber BU (2012) Sound localization in noise by normal-hearing listeners and cochlear implant users. *Ear Hear* 33(4):445–457. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e318257607b>
14. Kraus N, McGee T, Sharma A, Carrell T, Nicol T (1992) Mismatch negativity event-related potential elicited by speech stimuli. *Ear Hear* 13(3):158–164
15. Kraus N, Micco AG, Koch DB, McGee T, Carrell T, Sharma A, Wiet RJ, Weingarten CZ (1993) The mismatch negativity cortical evoked potential elicited by speech in cochlear-implant users. *Hear Res* 65(1–2):118–124
16. Litovsky RY, Parkinson A, Arcaroli J (2009) Spatial hearing and speech intelligibility in bilateral cochlear implant users. *Ear Hear* 30(4):419–431. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181a165be>
17. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K (2007) The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing. A review. *Clin Neurophysiol* 118(12):2544–2590. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
18. Näätänen R, Petersen B, Torppa R, Lonka E, Vuust P (2017) The MMN as a viable and objective marker of auditory development in CI users. *Hear Res* 353:57–75. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.07.007>
19. Nager W, Kohlmetz C, Joppich G, Möbes J, Münte TF (2003) Tracking of multiple sound sources defined by interaural time differences. *Brain potential evidence in humans. Neurosci Lett* 344(3):181–184
20. Paavilainen P, Karlsson ML, Reinikainen K, Näätänen R (1989) Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 73(2):129–141
21. Rahne T, Plontke SK (2016) Functional result after cochlear implantation in children and adults with single-sided deafness. *Otol Neurotol* 37(9):E332–E340. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000971>
22. Rahne T, Ziese M, Rostalski D, Mühler R (2010) Logatome discrimination in cochlear implant users. Subjective tests compared to the mismatch negativity. *ScientificWorldJournal* 10:329–339. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.28>
23. Schröger E (1996) Interaural time and level differences. Integrated or separated processing? *Hear Res* 96(1–2):191–198
24. Schröger E, Wolff C (1996) Mismatch response of the human brain to changes in sound location. *Neuroreport* 7(18):3005–3008
25. Seeber BU, Fastl H (2008) Localization cues with bilateral cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 123(2):1030–1042. <https://doi.org/10.1121/1.2821965>
26. Smith ZM, Delgutte B, Oxenham AJ (2002) Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception. *Nature* 416(6876):87–90. <https://doi.org/10.1038/416087a>
27. Wesker T, Meyer B, Wagener K, Anemüller J, Mertins A, Kollmeier B (2005) Oldenburg logatome speech corpus (OLLO) for speech recognition experiments with humans and machines
28. Tyler RS, Noble W, Dunn C, Witt S (2006) Some benefits and limitations of binaural cochlear implants and our ability to measure them. *Int J Audiol* 45(Suppl 1):113–119. <https://doi.org/10.1080/14992020600783095>
29. van Hoesel RJM (2004) Exploring the benefits of bilateral cochlear implants. *Audiol Neurootol* 9(4):234–246. <https://doi.org/10.1159/000078393>
30. van Hoesel RJM, Tyler RS (2003) Speech perception, localization, and lateralization with bilateral cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 113(3):1617–1630
31. Verschuur CA, Lutman ME, Ramsden R, Greenham P, O'Driscoll M (2005) Auditory localization abilities in bilateral cochlear implant recipients. *Otol Neurotol* 26(5):965–971

Intrathorakale Fisteln



Fisteln können auf der Basis von akuten oder chronischen Entzündungen oder durch mechanische Einwirkung entstehen. In vielen Fällen ist so-

wohl bei akuten als auch bei chronischen Fisteln eine Intervention oder Operation unumgänglich, um deren endgültigen Verschluss herbeizuführen. Thorakale Fisteln sind fast ausschließlich innere Fisteln, also eine pathologische Verbindung zwischen zwei thorakalen Hohlorganen, wie z.B. Trachea/Bronchien, Lunge, Pleura, Oesophagus oder auch dem Gefäßsystem. Das Leitthema in *Der Chirurg* 09/2019 spiegelt die exzellente Expertise der Autoren in Diagnostik und Behandlung dieser Krankheitsbilder und bietet Ihnen einen Einblick in die teilweise schwierige und individualisierte Therapie.

- Interventionelle Versorgung tracheo-/bronchopleuraler Fisteln
- Chirurgische Versorgung tracheo-/bronchopleuraler Fisteln nach bronchoplastischer Resektion
- Interventionelle Versorgung tracheo-/bronchoösophagealer Fisteln
- Chirurgische Versorgung von ösophagotrachealer und -bronchialer Fisteln
- Chirurgische Versorgung tracheoarterieller Fisteln

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“

RESEARCH ARTICLE

Mismatch negativity reflects asymmetric pre-attentive harmonic interval discrimination

Luise Wagner*, Torsten Rahne, Stefan K. Plontke, Nico Heidekrüger

University Hospital Halle (Saale), Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany

* luise.wagner@uk-halle.de

Abstract

Objective

Western music is based on intervals; thus, interval discrimination is important for distinguishing the character of melodies or tracking melodies in polyphonic music. In this study the encoding of intervals in simultaneously presented sound is studied.

Study design

In an electrophysiological experiment in 15 normal-hearing non-musicians, major thirds or fifths were presented in a controlled oddball paradigm. Harmonic intervals were created by simultaneously presented sinusoidals with randomized root frequency. Mismatch negativity (MMN) responses were measured with an EEG recording. The discrimination index was calculated in a psychoacoustic experiment.

Results

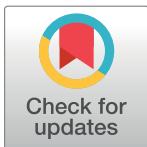
A clear MMN response was found for the major third but not for the fifth. The neural generators were located within the auditory cortices. Psychoacoustically, no evidence was found that the subjects were able to detect the deviants.

Conclusions

We conclude that pre-attentive discrimination of harmonic interval size is, in principle, possible in listeners without musical training although simultaneous presentation makes it harder to distinguish compared to non-overlapping intervals. Furthermore we see a difference in the response to infrequent dissonant stimuli in consonant standard stimuli compared to the opposite, rare consonant stimuli in dissonant standard stimuli.

Introduction

Music perception in human beings is based on the detection of elements such as pitch, rhythm, dynamics, and timbre. In Western classical polyphonic music, synchronously sounding tones



OPEN ACCESS

Citation: Wagner L, Rahne T, Plontke SK, Heidekrüger N (2018) Mismatch negativity reflects asymmetric pre-attentive harmonic interval discrimination. PLoS ONE 13(4): e0196176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196176>

Editor: Manuel S. Malmierca, Universidad de Salamanca, SPAIN

Received: August 8, 2017

Accepted: April 6, 2018

Published: April 25, 2018

Copyright: © 2018 Wagner et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

form so-called harmonic (or vertical) intervals. Physically, harmonic intervals can be described as ratios of the frequencies of two tones. The interval size between two notes of a diatonic scale can be considered as a multiple of semitones [1]. The interval is roughly the same at equal distances to the respective root note along the frequency axis [2,3]. The sound of a harmonic interval is rated as consonant if the frequency ratio is an integer value. Dissonance increases with decreasing frequency ratios; e.g., a minor second (16:15) is more dissonant than a major second (9:8), a major third (5:4), or a perfect fifth (3:2).

Cortical processing of musical sounds is influenced by musical training [4–8] and voluntary or involuntary attention [9]. Involuntary attention and pre-attentive cortical processing can be investigated with the mismatch negativity (MMN) event-related potential [10], which reflects the brain response to unexpected events and is usually studied using oddball paradigms. Therefore, a deviating stimulus is rarely presented in a series of repeated standard stimuli. Auditory MMN has successfully been recorded for deviances in pitch, duration, intensity, location, order, and other parameters of the stimuli [11, 12]. MMN is also elicited by abstract changes in auditory stimulation, such as language grammar and musical syntax violations (for a review, see [11]).

The so-called feature-detector model predicts asymmetric MMN amplitudes depending on the exclusion or inclusion of extra features in the deviant [13]. Larger amplitudes are observed if extra features are included in the deviant stimulus. If we would increase dissonance in the deviant interval, this model would predict larger MMN amplitudes than vice versa.

MMN studies have also focused on musical processing and perception [14]. Vuust et al. [15] elicited MMN using pitch mistuning, intensity, timbre, sound-source location, and rhythm cues. Harmonic intervals processing was assessed by Kölsch et al. [16] using major chords of three tones as standard stimuli. A marginally mistuned middle tone evoked an MMN as an indicator for pre-attentive processing of chords. Brattico et al. [17] examined the processing of minor, major chords and uncommon mistuned chords by musicians and non-musicians with MEG and found a more efficient discrimination for chords varying from conventional tonal music. In a controlled case study in a patient with acquired deafness to dissonance, Brattico et al. [18] found that there was a larger MMN amplitude to an infrequent dissonant interval (the major seventh) in a context of repeated consonant intervals (the major sixth) than there was to an infrequent consonant interval in a consonant context (e.g., the perfect octave replacing the major sixth). In the present study we investigated whether this asymmetry can also be found in normal hearing non-musicians.

Since these studies did not report a randomization of the absolute frequencies, no conclusions can be made about pre-attentive processing of interval size deviations independently of the absolute tone frequencies. Interval sequences based on root notes with constant frequency could also evoke an integration of those tones in auditory streams. The observed MMN would then have been evoked by a pitch deviation within a certain stream and not by the different interval size. Virtala et al. [19] avoided such a misleading observation by investigating major and minor dissonant and consonant chords and by varying the pitch of the standard major chords. Deviating minor, dissonant, or soft chords elicited a MMN. In the recent study the root notes are randomized.

The auditory system seems to be sensitive to step direction as investigated by recording MMN [20]. Generally, it was later found that the auditory system has a preference for upward steps over downward steps, which can be seen in smaller psychoacoustic thresholds and larger MMN amplitudes for upward steps [21]. This asymmetry might also be expected regarding interval size processing, so that, e.g., infrequently presented fifths would evoke different MMN amplitudes than major thirds dependent on the frequently presented interval size.

The intent of this study was to objectively assess the pre-attentive processing of harmonic intervals in normal hearing subjects. We used harmonic intervals made of two sinusoidal

tones with varying root frequencies and compared the elicited event-related potentials (ERPs) using an oddball paradigm. If deviations in interval size evoked a MMN, we hypothesized that harmonic interval discrimination is processed pre-attentively. To check if it is an MMN response dipoles are constructed and the location is checked according to [22].

Materials and methods

Subjects

Fifteen normal hearing ($4\text{PTA}_{0.5-4\text{ kHz}} < 20\text{ dB HL}$) listeners were recruited to participate in a prospective, controlled experimental study. All participants were between age 18 and 65 years and had no formal musical training. Written informed consent was obtained from all participants. The experimental procedures were in accordance with the guidelines in the Declaration of Helsinki and were approved by the ethics committee of the Martin Luther University Halle-Wittenberg. Every subject received monetary compensation for taking part in the study.

Stimuli

Two simultaneously played sinusoidal tones were generated as wave files by MATLAB software (MathWorks Inc., Natick, MN, USA) applying a sample rate of 16 kHz. The frequency of the lower tone, i.e., the root note, was randomized and was set to either 300 Hz, 350 Hz, 400 Hz, 450 Hz, or 500 Hz. The frequency of the higher tone was adapted to the root note, forming either a major third with a frequency ratio of 5:4 or a perfect fifth with a frequency ratio of 3:2. The stimuli had a length of 100 ms including Hanning window-shaped ramps of 20 ms at the beginning and the end.

In an oddball paradigm, either the major third or the perfect fifth intervals were played infrequently as deviants, with a probability of 12.5%. If the fifths were used as deviants, then the major thirds were presented as standards, and vice versa. Each condition was presented in three consecutive blocks, with one block lasting about three minutes. In total, for each condition, 2000 standard and 250 deviant intervals were presented with a stimulus onset asynchrony of 400 ms in a passive listening task. Each deviant was followed by at least three standard intervals.

The stimuli were bilaterally presented through ER-3A insert earphones (Etymotic Research, Elk Grove Village, IL, USA) with a sound pressure level of 70 dB. The stimulation process was implemented on a personal computer using STIM2 software (Compumedics, Singen, Germany).

Data recording

Electrophysiological recordings. In the electrophysiological part of the study, the subjects were comfortably seated in a sound-attenuated room, where they watched a subtitled movie without sound and received instructions to disregard the presented auditory stimuli. They were not informed about the stimuli and the attendant features.

The subjects' EEGs were continuously recorded with a Neuroscan SynAmps RT (Compumedics, Singen, Germany) AC coupled amplifier (sampling rate: 1000 Hz), using a 128-channel-electrode Standard BrainCap (EASYCAP GmbH, Herrsching, Germany) arranged on the scalp according to the extended International 10–20 system ("Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography," 1958). A nose electrode was used as reference. The vertical electro-oculogram (EOG) was recorded with a bipolar electrode configuration on the left eye using additional electrodes. The EOG was later used for artifact reduction and to ensure that the participants were reading the subtitles of the movie. The electrode impedances were controlled before and after the measurement. Electrode impedances were kept below 20–30 kOhm.

Psychoacoustical measurements. Ten of the included fifteen subjects were available to participate in the psychoacoustic portion of the study. The same acoustical stimulation as in the electrophysiological portion was provided to the participants. The features of the interval stimuli were explained to them. After a training run, each subject's task was to identify the major third or the fifth by pressing a button on a response key. The *fifth* and *major third* conditions were presented in an alternating order. The responses were recorded with Curry Neuroscan Software. The presentation of the respective blocks was made by an alternate sequence. A response was considered as "hit" if it occurred between 100 ms and 1000 ms after the target stimulus.

Data analysis

The data analysis was conducted off-line with Curry Neuroscan Software. All data were baseline corrected before being off-line filtered using a 1 Hz to 20 Hz Butterworth bandpass filter (24 dB/octave) and a 50 Hz notch filter. Bad blocks due to muscular activity were removed manually. The EOG channels were inspected automatically for artifacts, and if the sample amplitudes were not between $-150 \mu\text{V}$ and $150 \mu\text{V}$, all channels were corrected using principal component analysis. For those participants with few blinking artifacts, the correction range was changed to between $-100 \mu\text{V}$ and $100 \mu\text{V}$. The first PCA component was always identified as blinking and then removed. Depending on the length of the blinking, the interval was 100 ms or 200 ms before and 200 ms or 300 ms after the detected artifact was corrected.

The preprocessed EEG data were segmented into epochs of 500 ms, with a 100 ms pre-stimulus beginning. Standard and deviant epochs were identified for both conditions and separately averaged. The two standard epochs recorded after a deviant and the last standard before a deviant were excluded. Epochs with a noise level larger than 1.6 times the average noise level were excluded.

The remaining epochs were further analyzed with MATLAB 2015 software, including the eeglab 13_6_5b toolbox. The nose electrode was used as reference. The base line correction was made with a 100 ms pre-stimulus interval. Bad channels with high impedances were excluded. The group mean waveforms were calculated for every electrode out of the averaged individual standard and deviant epochs for each subject. Difference waveforms for the *fifth* condition were calculated by subtracting the standard epochs of the *major third* condition (i.e., the responses to the fifths as standards) from the deviant epochs of the *fifth* condition; the difference waveforms for the *major third* condition were calculated by subtracting the standard epochs of the *fifth* condition (i.e., the responses to the major thirds as standards) from the deviant epochs of the *major third* condition. The latency of the MMN response was measured at the minimum of the group mean waveform at electrode Fz in a time window from 0 to 350 ms after stimulus onset. For each subject, the individual MMN amplitude was calculated as the mean voltage in a 40 ms time interval centered on the MMN peak latency of the group average waveform. The noise floor for statistical comparisons was calculated as mean amplitudes in a time interval with the same length as the interval around the MMN peak from 70 ms to 30 ms before stimulus onset.

The statistical analysis of the amplitudes was performed with SPSS20 software (IBM, Ehningen, Germany). The assumption of amplitude normality for both the MMN and the noise floor distributions was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. The significance of the MMN amplitudes was tested with *t*-tests for paired samples, comparing the amplitude of the individual MMN in both conditions with the respective noise floor. The level of significance was reduced by the Bonferroni correction for multiple comparisons.

Source reconstruction was performed with BESA Research 6.1 software. One pair of symmetric dipoles and one dipole with free orientation were assumed and fitted on a 4-shell ellipsoidal with the LORETA algorithm. Sources were reconstructed for significant MMN amplitudes and also to compare the group average N1 response of the *major third* condition. The MMN source reconstruction used the interval from 100 to 200 ms after stimulus onset. Based on the zero crossings of the Cz potential of the major third condition, the interval for reconstructing the N1 sources was selected as 95 to 135 ms after stimulus onset (in a 40 ms time window around the minimum of the group average).

For the psychoacoustical part, the individual hit rates and false alarm rates were calculated for the two target intervals using Curry Software. The sensitivity index d' was calculated.

Results

Fifteen normal hearing listeners (age range 20–65 years; mean age 31.2 years, 7 females and 8 males) participated in the experiment. All of them had no special musical training except for ordinary musical lessons in school. One EEG data set had to be excluded due to unexplainable technical artifacts.

Fig 1 shows the group averages of the deviant and standard epochs as well as the difference curves. A clear MMN was observed only for the major third. The topoplots of the difference curves show a fronto-central localization of the MMN activity for the *major third* and no focused localization for the *fifth* condition.

The Kolmogorov-Smirnov test revealed a normal distribution of MMN amplitudes ($p > 0.05$) for all participants at the latency of maximal negativity in the group average. Also, the amplitudes of the noise floor were normally distributed. Thus, parametric tests were applied in further analyses.

For the *major third* condition, the paired t -test showed significant MMN amplitudes, $-0.34 \mu\text{V} \pm 0.32 \mu\text{V}$ at a mean latency of 173 ms, compared to the amplitudes 50 ms before stimulus onset ($-0.01 \mu\text{V} \pm 0.08 \mu\text{V}$; $p = 0.003$). For the *fifth* condition, a paired t -test showed no significant MMN amplitudes at a latency of 167 ms ($-0.02 \mu\text{V} \pm 0.44 \mu\text{V}$) compared to the

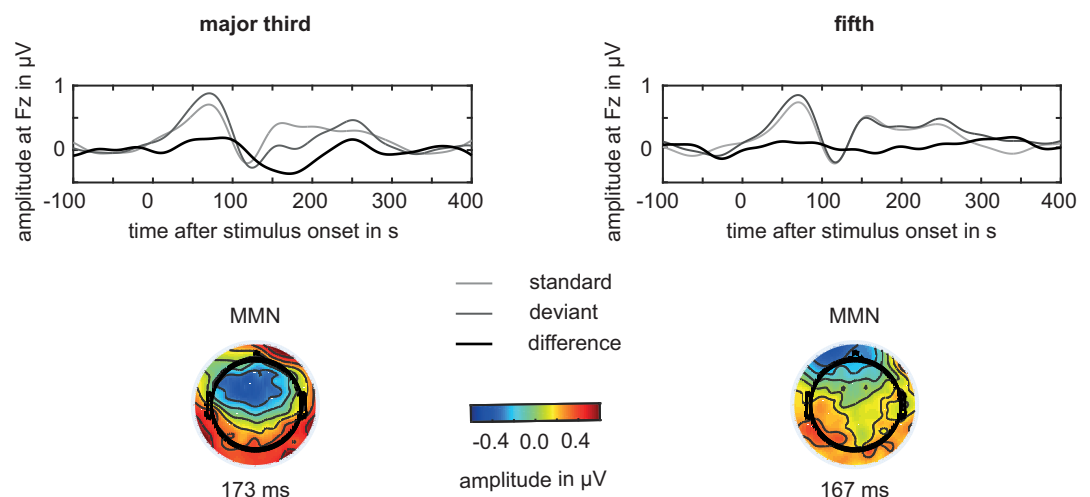


Fig 1. Grand average ERP waveforms as elicited by ‘standard’ (light gray line) and ‘deviant’ (dark gray line) *major third* (left) or *fifth* (right) intervals at Fz. The black lines show the difference waveforms between the ‘deviant’ and ‘standard’ waveforms. The contour maps show the distribution of response polarities on an average scalp at the latency of the MMN. Clear fronto-central negativity is only evoked by the major third deviants.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196176.g001>

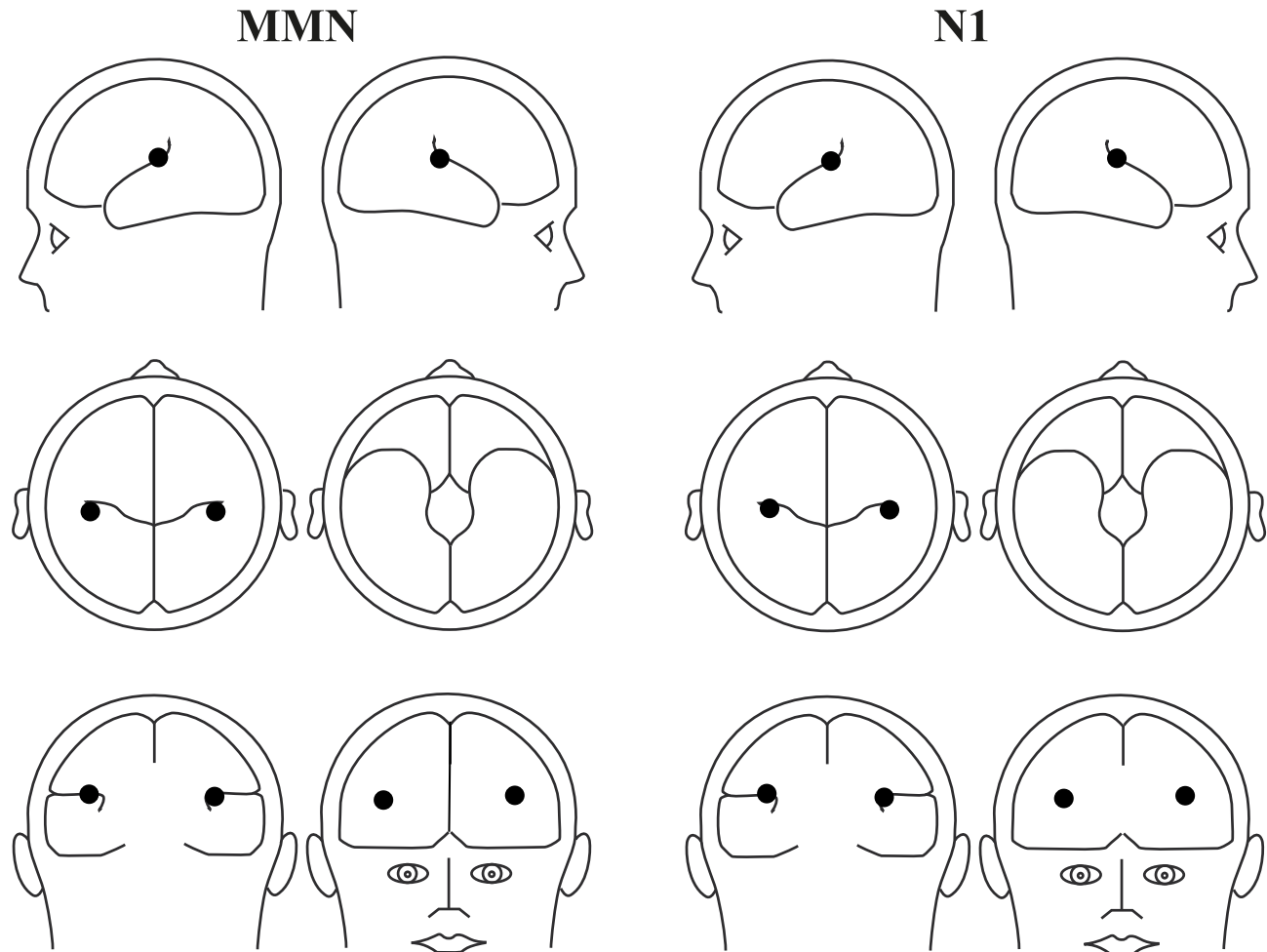


Fig 2. Source reconstruction of the MMN (left) and N100 responses (right) for the *major third* condition using a standard head model. Dipoles are located in the auditory cortices.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196176.g002>

potential 50 ms before stimulus onset ($0.00 \mu\text{V} \pm 0.09 \mu\text{V}$; $p = 0.83$). A comparison between fifth and major third revealed no significant difference between the corresponding MMN amplitudes ($p = 0.273$).

[Fig 2](#) shows the source reconstruction results for the *major third* condition. The dipoles of the MMN were located within the auditory cortices, which have locations comparable to that of the N1 response.

[Fig 3A](#) shows the results of the psychoacoustic portion of the experiment. Three participants (30%) reached a discrimination score >1.5 for the fifth detection, and four participants (40%) reached that score for the major third detection. The mean discrimination indexes for the major third and fifth with its standard deviations were 1.66 ± 1.01 and 1.93 ± 1.51 , respectively. This difference was not significant ($p > 0.05$). [Fig 3B](#) shows the MMN amplitudes at Fz as a function of the discrimination index. It is seen that the elicitation of a MMN response for the major third is independent of the individual psychoacoustic discrimination index and the amplitude does not increase with growing d' ($r = -0.48$).

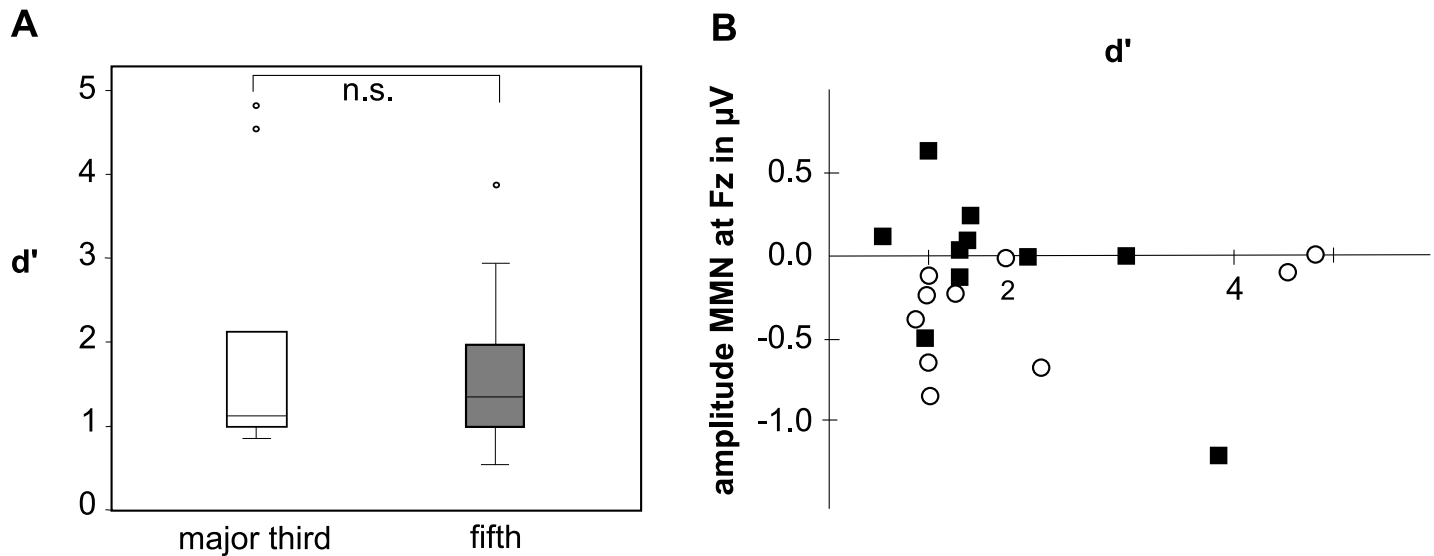


Fig 3. (A) Discrimination index as boxplots for the major third (white) and the fifth (gray). The difference is not significant ($p > 0.05$). (B) Individual MMN amplitude at Fz for the major third (white circle) and the fifth (black squares) as functions of the individual discrimination index d' .

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196176.g003>

Discussion

The results show that size differences in harmonic intervals evoke an MMN. If the interval size was infrequently reduced to a major third in a stream of fifths (*major third* condition), a clear response was evoked with a clear fronto-central distribution of negative response polarity and source dipoles within the auditory cortex. The response pattern and dipole sources are typical for a MMN response [22]. Thus, pre-attentive discrimination of harmonic interval differences is possible, in principle. Since an increase in interval size did not evoke significant MMN amplitudes (*fifth* condition) this automatic interval discrimination is asymmetrically.

This asymmetry is a little in contrast to the postulated preference of the auditory system towards upward steps as described in the introduction. Maybe the different root notes used in the present paradigm have masked the step directions. The asymmetry may also have been caused by the psychophysical feature of ‘disharmony’ since disharmony was increased by the major third more than it was by the fifth. As consonance is directly correlated to disharmony and is more important for the elicitation of the MMN than interval width [23], asymmetric MMN responses as observed in our study confirmed asymmetric pre-attentive discrimination of intervals. Another explanation for the asymmetry might be the different likelihoods of integrating intervals depending on their degree of consonance in one stream [24]. Also, different likelihoods of segregating low- and high-pitch streams would occur for fifths and major thirds [24]. A rare major third would evoke a gap in the high-frequency stream and, additionally, information in the root note stream. Thus, it is more likely to evoke an MMN with a major third than with a rare fifth causing reduced information within one single stream.

Psychoacoustically, the detection rate d' of both interval size differences was with no significant difference between the conditions. However some participants surprisingly reported an easier detection of the fifths and some others for the thirds. The psychoacoustical results, however, do not reflect the individual interval discrimination skills, as this control experiment was not designed to measure those skills. For psychoacoustical measurements, longer stimuli and complex tones should be used rather than short sinusoidals [25].

Also, the root note frequency should be kept constant. Since a dissociation between MMN amplitudes and behavioral discrimination measures is prevalent in many paradigms (e.g. [26, 27]), our results emphasize the usefulness of objective measures to study cortical discrimination tasks.

None of the participants was musically trained. Although they could not detect the deviant intervals psychoacoustically in the presentation, pre-attentive detection was indicated by a significant MMN response.

We conclude that pre-attentive discrimination of harmonic interval size is, in principle, possible in listeners who lack musical training. Even if the target tones cannot be detected psychoacoustically, a MMN response is elicited.

Supporting information

S1 Table. The table shows the individual amplitudes of the subjects for the condition with major thirds or fifth as deviant at the latency of the MMN and the amplitudes of the noise floor before stimulus onset.

(XLSX)

S2 Table. The table shows the individual d' of each subject for detecting the fifth or the major third.

(XLSX)

Acknowledgments

We thank all participants for their patience.

Author Contributions

Conceptualization: Torsten Rahne.

Formal analysis: Luise Wagner.

Investigation: Nico Heidekrüger.

Project administration: Luise Wagner.

Supervision: Luise Wagner, Torsten Rahne.

Visualization: Luise Wagner.

Writing – original draft: Luise Wagner, Torsten Rahne.

Writing – review & editing: Stefan K. Plontke.

References

1. Russo FA, Thompson WF (2005) The subjective size of melodic intervals over a two-octave range. *Psychonomic bulletin & review* 12 (6): 1068–1075.
2. Attneave F, Olson RK (1971) Pitch as a medium: a new approach to psychophysical scaling. *Am. J. Psychol.* 84 (2): 147–166. PMID: [5566581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5566581/)
3. Luo X, Masterson ME, Wu C-C (2014) Melodic interval perception by normal-hearing listeners and cochlear implant users. *J. Acoust. Soc. Am.* 136 (4): 1831–1844. <https://doi.org/10.1121/1.4894738> PMID: [25324084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25324084/)
4. Gfeller K (2016) Music-based training for pediatric CI recipients: A systematic analysis of published studies. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 133: S50–S56. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.01.010> PMID: [27246744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27246744/)

5. Lappe C, Trainor LJ, Herholz SC, Pantev C (2011) Cortical Plasticity Induced by Short-Term Multimodal Musical Rhythm Training. *PLoS ONE* 6 (6).
6. Looi V, Gfeller K, Driscoll V (2012) Music appreciation and training for cochlear implant recipients: a review. *Seminars in hearing* 33 (4): 307–334. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329222> PMID: [23459244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23459244/)
7. Putkinen V, Tervaniemi M, Saarikivi K, Vent N de, Huotilainen M (2014) Investigating the effects of musical training on functional brain development with a novel Melodic MMN paradigm. *Neurobiology of learning and memory* 110: 8–15.
8. Fujioka T, Trainor LJ, Ross B, Kakigi R, Pantev C (2004) Musical training enhances automatic encoding of melodic contour and interval structure. *J. Cogn. Neurosci.* 16 (6): 1010–1021. <https://doi.org/10.1162/0898929041502706> PMID: [15298788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15298788/)
9. Näätänen R, Gaillard AW, Mäntysalo S (1980) Brain potential correlates of voluntary and involuntary attention. *Prog. Brain Res.* 54: 343–348. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61645-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61645-3) PMID: [7220937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7220937/)
10. Näätänen R, Gaillard A, Mäntysalo S (1978) Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol.* 42 (4): 313–329.
11. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K (2007) The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing. A review. *Clin. Neurophysiol.* 118 (12): 2544–2590. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026> PMID: [17931964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17931964/)
12. Paavilainen P (2013) The mismatch-negativity (MMN) component of the auditory event-related potential to violations of abstract regularities: a review. *Int. J. Psychophysiol.* 88 (2): 109–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.03.015> PMID: [23542165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23542165/)
13. Timm J, Weise A, Grimm S, Schröger E (2011) An Asymmetry in the Automatic Detection of the Presence or Absence of a Frequency Modulation within a Tone: A Mismatch Negativity Study. *Front. Psychol.* 2: 189. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00189> PMID: [21852979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852979/)
14. Yu X, Liu T, Gao D (2015) The Mismatch Negativity: An Indicator of Perception of Regularities in Music. *Behav. Neurol.* 2015: 469508.
15. Vuust P, Brattico E, Glerean E, Seppänen M, Pakarinen S, Tervaniemi M et al. (2011) New fast mismatch negativity paradigm for determining the neural prerequisites for musical ability. *Cortex* 47 (9): 1091–1098. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.026> PMID: [21621766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621766/)
16. Koelsch S, Schroger E, Tervaniemi M (1999) Superior pre-attentive auditory processing in musicians. *Neuroreport* 10 (6): 1309–1313. PMID: [10363945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10363945/)
17. Brattico E, Pallesen KJ, Varyagina O, Bailey C, Anourova I, Järvenpää M et al. (2009) Neural Discrimination of Nonprototypical Chords in Music Experts and Laymen: An MEG Study. *J. Cogn. Neurosci.* 21 (11): 2230–2244. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21144> PMID: [18855547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18855547/)
18. Brattico E, Tervaniemi M, Valimäki V, van Zuijlen T, Peretz I (2003) Cortical correlates of acquired deafness to dissonance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 999: 158–160.
19. Virtala P, Berg V, Kivioja M, Purhonen J, Salmenkivi M, Paavilainen P et al. (2011) The preattentive processing of major vs. minor chords in the human brain: An event-related potential study. *Neurosci. Lett.* 487 (3): 406–410. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.10.066> PMID: [21055444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21055444/)
20. Saarinen J, Paavilainen P, Schöger E, Tervaniemi M, Näätänen R (1992) Representation of abstract attributes of auditory stimuli in the human brain. *Neuroreport* 3 (12): 1149–1151. PMID: [1493229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1493229/)
21. Ruusuvirta TT, Astikainen P (2012) Mismatch negativity of higher amplitude for melodic ascendance than descendance. *Neuroreport* 23 (4): 220–223. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32834fe71d> PMID: [22246244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246244/)
22. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K (2007) The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin. Neurophysiol.* 118(12):2544–90. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026> PMID: [17931964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17931964/)
23. Schellenberg EG, Trainor LJ (1996) Sensory consonance and the perceptual similarity of complex-tone harmonic intervals: Tests of adult and infant listeners. *J. Acoust. Soc. Am.* 100 (5): 3321–3328. PMID: [8914313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8914313/)
24. Deutsch D (2013) *The Psychology of Music*, 3rd edition. Academic Press ISBN: 9780123814609
25. Micheyl C, Delhommeau K, Perrot X, Oxenham AJ (2006) Influence of musical and psychoacoustical training on pitch discrimination. *Hear. Res.* 219 (1–2): 36–47.
26. van Zuijlen TL, Simoens VL, Paavilainen P, Näätänen R, Tervaniemi M (2006) Implicit, intuitive, and explicit knowledge of abstract regularities in a sound sequence: an event-related brain potential study. *J. Cogn. Neurosci.* 18 (8): 1292–1303. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.8.1292> PMID: [16859415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859415/)
27. Paavilainen P, Arajarvi P, Takegata R (2007) Preattentive detection of nonsalient contingencies between auditory features. *Neuroreport* 18 (2): 159–163. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328010e2ac> PMID: [17301682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17301682/)

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe. / I declare that I have not completed or initiated a doctorate procedure at any other university.

(2) Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben / Declaration concerning the truth of information given

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben. / I declare that all information given is accurate and complete. The thesis has not been used previously at this or any other university in order to achieve an academic degree.

(3) Eidesstattliche Erklärung / Declaration under Oath

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

I declare under oath that this thesis is my own work entirely and has been written without any help from other people. I met all regulations of good scientific practice and I used only the sources mentioned and included all the citations correctly both in word or content.

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Torsten Rahne für das Ermöglichen dieser Forschungsarbeit danken. Die Teilhabe an seiner umfangreichen wissenschaftlichen Expertise war stets bereichernd. Ebenso wertvoll war mir die Zusammenarbeit mit Frau Dr. Luise Wagner. Ihrer Diskussions- und Hilfsbereitschaft mit konstruktiven Anmerkungen konnte man sich stets Gewiss sein.

Weiterhin schätze ich den Gedankenaustausch und die hilfreichen Anregungen, die sich aus Gesprächen mit Benedict Kurz und Vera Wicke ergeben haben. Auch möchte ich mich für ihre mühevollen Arbeit des Korrekturlesens herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt Susann Hennig und Michael Meyer-Krebs für ihr grenzenloses Vertrauen und ihre Zuversicht.

Für die Unterstützung hinsichtlich der Verteidigung danke ich von Herzen Sophie Holler, Luise Heidekrüger, Hendrik Gerhus, Ivan Sobolew und Adrian Ebert.

Meine Dankbarkeit gilt zudem allen Probanden, die sich für diese Studien zur Verfügung gestellt haben, insbesondere den Cochlea-Implantat-Trägern, die außerordentlich viel Verständnis und Ausdauer bewiesen.

Letztlich bleibt noch ein großer Dank meiner Familie und meinen Freunden auszusprechen, die immer bedingungslos an mich glauben.