

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Zierz)

**Habituationscharakteristika der N1-Komponente später akustisch evozierter  
Potenziale des Menschen**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor med.

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Gerhard Volker Hasenfratz

geboren am 30.07.1978 in Worms am Rhein

Gutachter: 1. PD Dr. med. M. Kornhuber  
2. Prof. Th. Lenarz, MD, Ph.D. (Hannover)  
3. Prof. Dr. med. Chr. Strauss

Verteidigungsdatum: 25.01.2011

## Referat

Diese Untersuchung befasst sich mit der Habituation der Komponente N1 der späten akustisch evozierten Potentiale bei etwa gleicher Lautheit, bezüglich der Reizart, Reizfrequenz und der Stimulusdauer an sechs freiwilligen Probanden im Alter zwischen 26 und 32 Jahren. **Material und Methoden:** Den Probanden wurden über einen abgeschirmten Kopfhörer vier verschiedene akustisch Reize dargeboten: **1.** Tonburst mit einem Anstieg und Abfall von 10ms, einem Plateau von 50 ms und einer Lautstärke von 70dB SPL, **2.** Tonburst mit einem Anstieg und Abfall von 5 ms, einem Plateau von 30 ms und einer Lautstärke von 80dB SPL, **3.** Tonburst mit einem Anstieg und Abfall von 1ms, einem Plateau von 3ms und einer Lautstärke von 85dB SPL und **4.** ein Click ó Reiz von 3 ms Dauer und einer Lautstärke von 85dB SPL. Die Stimuli 1 und 2 wurden mit einer Reizwiederholungsrate von 0,5, 0,7 und 2,0 Hz, die Stimuli 3 und 4 mit einer Wiederholungsrate von jeweils 0,5 Hz präsentiert. Die erhaltenen Daten wurden mit Friedman-ANOVA und dem Wilcoxon ó Rangsummen - Test für verbundene Stichproben auf Signifikanz überprüft. **Ergebnisse:** Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Habituation, abhängig von Reizlänge und Stimulusart. Kurze Reize rufen eine schwächere Habituation bei niederen Reizwiederholungsraten hervor, als etwa gleich laute längere Reize. Nahezu alle Meßreihen ließen eine negativ exponentielle Amplitudenabnahme der Komponente N1 in Abhängigkeit von der Reizfrequenz erkennen. Auch die Latenzzeiten nehmen entsprechend der Reizrate ab. Weiterhin wurde der Versuch unternommen, die Habituation im zeitlichen Verlauf anhand der Habituationskonstanten einzelner Reize und deren Erholungsfunktion darzustellen. Es zeigte sich bei längeren Stimuli eine deutlich raschere Erholung, als bei kurzen Stimuli, da ein längerer Reiz die zerebrale Hemmung effektiver zu überwinden vermag. **Schlußfolgerungen:** Die Ergebnisse bestätigen zurückliegende Mitteilungen zum Habitationsverhalten später akustisch evozierter Potentiale. Darüber hinaus konnte eine Abhängigkeit des Habitationsverhaltens von der Reizart nachgewiesen werden. Bei etwa gleicher Lautheit weisen kürzere im Vergleich zu längeren Reizen eine stärkere Habituation auf. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß in der Diagnostik und in der Therapiekontrolle bestimmter internistischer, psychiatrischer und neurologischer Krankheiten, Stimuli kürzerer Dauer im Nachweis eines Habitationsverlustes sensitiver sind.

Hasenfratz, Gerhard Volker: Habitationscharakteristika der N1-Komponente später akustisch evozierter Potentiale des Menschen; Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 70 Seiten, 2010

## Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
2. Anatomische und physiologische Grundlagen des Hörens.....	2
2.1 Anatomie des peripheren Hörorgans	2
2.2 Anatomie des zentralen Hörorgans	4
2.3 Physiologie des Hörens	6
2.3.1 Reizverteilung im Innenohr	6
2.3.2 Erregungsfortleitung	7
2.3.3 Reizverarbeitung	8
2.3.4 Schall, Schallmessung und Schalleitung	9
3. Akustisch Evozierte Potentiale (AEPs).....	10
3.1 Entstehung akustisch evozierter Potentiale.....	11
3.2 Einteilung akustisch evozierter Potentiale	12
3.2.1 Späte akustisch evozierte Potentiale (SAEPs).....	13
3.2.2 Die Komponente N1 in Abhängigkeit von verschiedenen exogenen und endogenen Einflussfaktoren	14
4. Habituation	15
5. Fragestellung	18
6. Material und Methoden	19
6.1 Probanden	19
6.2 Versuchsbedingungen	19
6.3 Versuchsanordnung	20
6.4 Versuchsdurchführung	21
6.5 Statistische Methoden	25
6.6 Exogene und endogene Einflussfaktoren.....	25
7. Ergebnisse.....	27
7.1 Verhalten der Amplituden der Komponente N1 in Abhängigkeit von Reizqualität und Reizfrequenz	27
7.2 Verhalten der Latenzen der Komponente N1 in Abhängigkeit von Reizart und Reizwiederholungsrate	32
8. Diskussion	35
8.1 Ergebnisdiskussion.....	35



## Abkürzungsverzeichnis

<b>AEHP</b>	akustisch evozierte Hirnstammpotentiale	<b>Hz</b>	Hertz
<b>AEP</b>	akustisch evoziertes Potential	<b>ISI</b>	Interstimulusintervall
<b>BAEP</b>	brainstem auditory evoked potential	<b>ITC</b>	Intertrain coherence
<b>BERA</b>	brainstem electric response audiometry	<b>ITI</b>	Intertrainintervall
<b>CAR</b>	crossed acoustic response	<b>kHz</b>	Kilohertz
<b>CERA</b>	cortical electric response audiometry	<b>L</b>	Schalldruckpegel
<b>CM</b>	cochleäres Mikrophonpotential	<b>MAEP</b>	mittleres akustisch evoziertes Potential
<b>dB</b>	Dezibel	<b>µPa</b>	Mikropascal
<b>dB<sub>SPL</sub></b>	Soundpressure Level	<b>Pa</b>	Pascal
<b>EcochG</b>	Elektrocochleographie	<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm	<b>Phon</b>	Lautstärkepegel
<b>EPSP</b>	exzitatorisches postsynaptisches Potential	<b>R</b>	Korrelationskoeffizient
<b>ERP</b>	event related potential	<b>r<sup>2</sup></b>	Bestimmtheitsmaß
<b>FAEP</b>	frühes akustisch evoziertes Potential	<b>SAEP</b>	spätes akustisch evoziertes Potential
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie	<b>SP</b>	Summenaktionspotential des VIII. Hirnnerven
		<b>SN</b>	Signifikanzniveau
		<b>T.</b>	Tonburst
		<b>TB</b>	Tonburst

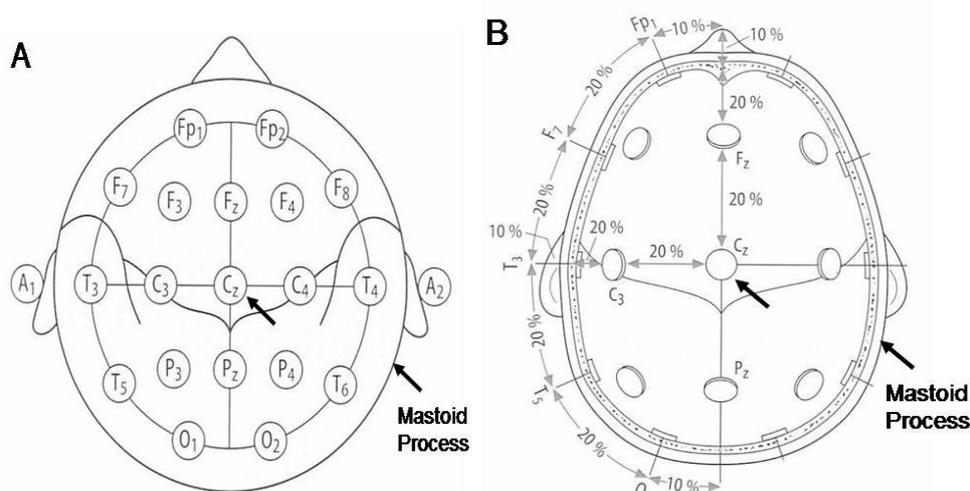
## **1. Einführung**

Nachdem Berger 1929 erstmals über das Enzephalogramm berichtet hatte, beschrieben Kornmüller (1933) und Davis et al. (1939) die ersten vom Skalp ableitbaren akustisch evozierten Potentiale. Aber erst nach Einführung von Mittelungstechniken durch Dawson (1951,1954) wurde eine intensivere Erforschung reizabhängiger ZNS-Potentiale am intakten Organismus möglich und damit auch ihre diagnostische Anwendung im klinischen Alltag, z.B. in der Darstellung früher Komponenten der im Hirnstamm generierten akustisch evozierten Potentiale, so genannte frühe akustisch evozierte Potenziale (FAEPs). 1958 entwickelte Jasper das 10-20-System, das erstmals eine EEG-Ableitung auf internationalem Standard erlaubte (s.Abb.1). Dieser Standard wird in seiner erweiterten Form (Chatrian, Lettich und Nelson, 1988) heute noch verwendet. Alle Positionen sind über die beiden Hauptachsen definiert. Die Bezeichnungen der Elektroden orientieren sich an der abgeleiteten Hirnregion (F-frontal; T-temporal usw.) und an der abgeleiteten Körperseite (links-ungerade Zahlen, rechts-gerade Zahlen). Die technische Weiterentwicklung, bis hin zum ersten digitalen Enzephalographen der Firma Schwarzer, eröffnete weitere Möglichkeiten die Auswertung von Hirnstrompotentialen zu erleichtern. Abb.12 auf S. 13 stellt schematisch die ableitbaren akustisch evozierten Potenziale dar.

Ende der sechziger Jahre wurden die Möglichkeiten des EEGs durch die der Magnetenzephalographie erweitert (Cohen, 1968). Bis heute erlangen die neuen bildgebenden Verfahren, wie die Positronenemissionstomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) immer mehr an Bedeutung. Das EEG konnten sie allerdings nicht verdrängen, was einerseits am teuren Anschaffungspreis liegt, andererseits aber auch an einigen funktionellen und methodischen Nachteilen, wie der geringeren zeitlichen Auflösung und der aufwendigeren Datenaufbereitung. Auch sind noch nicht alle Möglichkeiten des EEGs ausgeschöpft (Malmivuo, 1999).

Im Gegensatz zu den FAEPs konnten sich mittlere akustisch evozierte Potenziale (MAEPs) in der klinischen Diagnostik nicht durchsetzen (Stöhr, 2005). Die Ableitung später akustisch evozierter Potentiale und ihre Morphologie in Abhängigkeit von bestimmten Einflussfaktoren, wie Lautstärke und Höhe der Reizwiederholungsrate des dargebotenen Stimulus (Anzahl der gegebenen Stimuli pro Sekunde), so wie die Adaption der beteiligten Nervenzellen und kortikalen Neuronenverbände und ihrer Habituation hingegen sind immer noch Gegenstand aktueller Forschung (Budd et al., 1998; Barry et al., 1992; Boksem et al., 2005; Bourbon et al., 1987; Carrillo-de-la-Pena et al., 2006; Linka et al., 2005; Rosburg et al., 2006; Neukirch et al., 2002). Ob die regressiven morphologischen Veränderungen (Abnahme

der Amplitude und der Latenzzeit) der späten akustisch evozierten Potentiale Resultat einer neuronalen Adaption, im Sinne der Refraktärzeit sind oder das Korrelat einer Habituation (Abnahme der Reizantwort bei repetitiver Stimulusgabe, s. Kap. 4) der beteiligten kortikalen Neuronenverbände darstellen, wird in der internationalen Literatur kontrovers diskutiert (Budd et al., 1998; Barry et al., 1992; Rosburg et al., 2006). Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse liefern eindeutige Hinweise, dass die gefundenen regressiven morphologischen Änderungen der SAEPs bei steigender Reizwiederholungsrate und gleicher Lautheit aufgrund von Habituation erfolgen. Des Weiteren wird gezeigt, dass dies, bei gleicher Lautheit, von der Reizart abhängig ist.



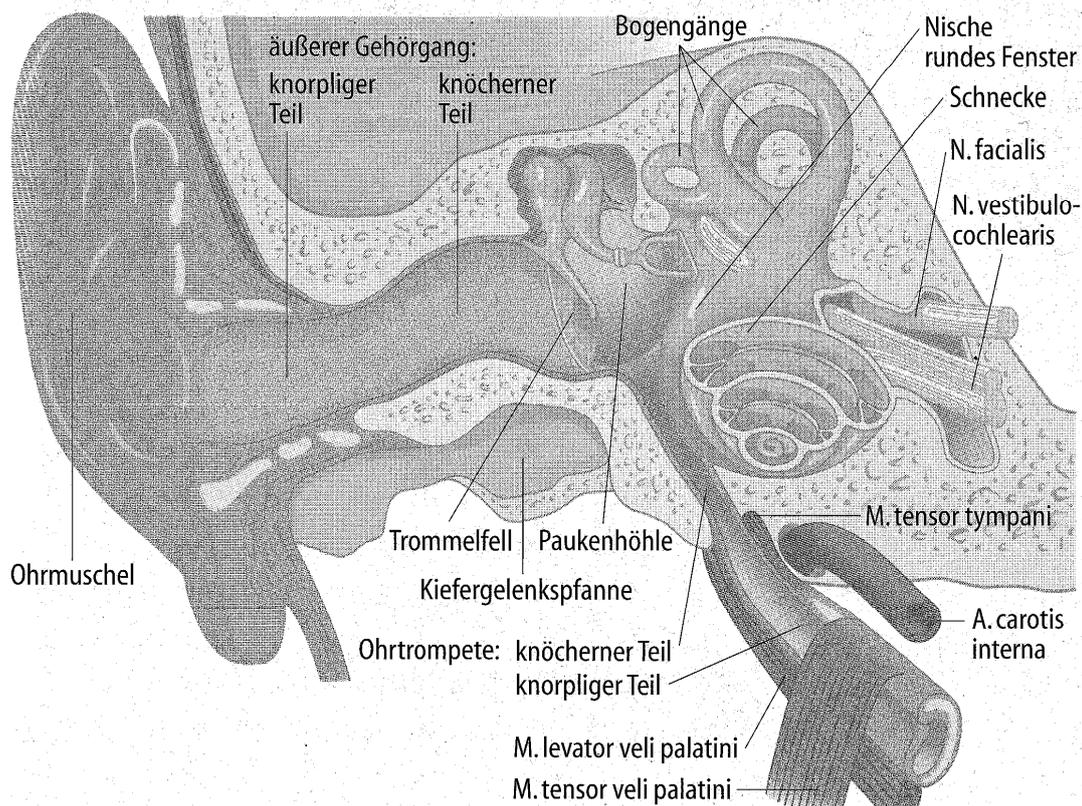
**Abb.1:** **A** das 10-20-System; **B** Elektrodenplatzierung bei Ableitung akustisch evozierter Potentiale (nach Stöhr und Kraus, 2002, in Stöhr, 2005)

## **2. Anatomische und physiologische Grundlagen des Hörens**

Im Folgenden wird auf die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten des Hörens soweit eingegangen, wie es für das Verständnis der vorliegenden Arbeit erforderlich ist.

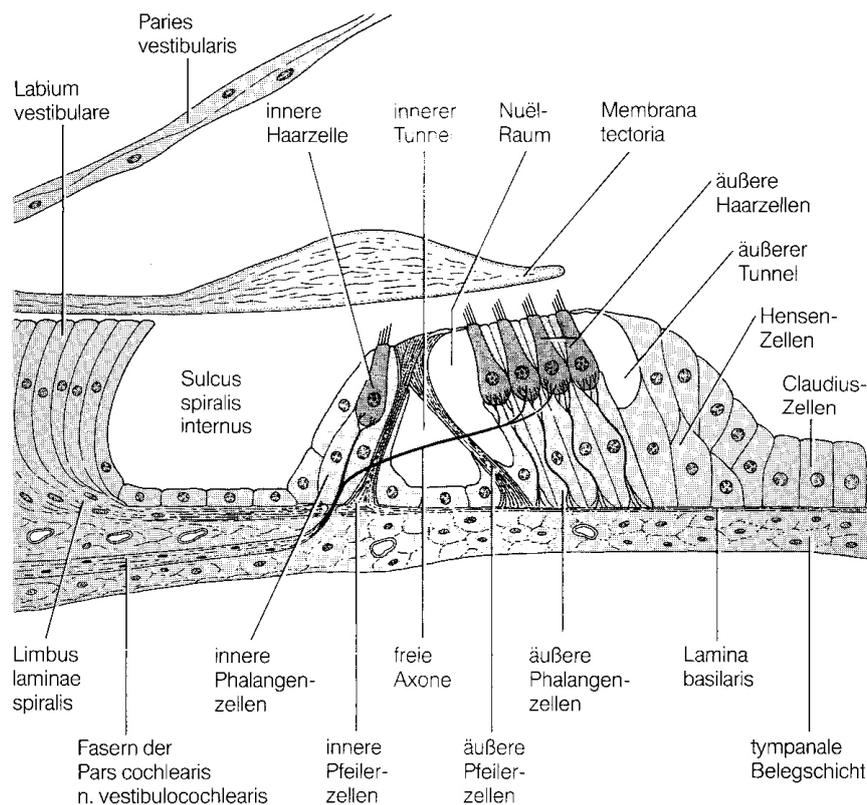
### **2.1 Anatomie des peripheren Hörorgans**

Abb. 2 gibt eine Übersicht über den Aufbau des menschlichen Ohres. Das periphere Hörorgan lässt sich in drei Abschnitte einteilen: das *äußere Ohr*, bestehend aus Ohrmuschel und Gehörgang; das *Mittelohr* mit Trommelfell, Paukenhöhle, Gehörknöchelchen, Mittelohrmuskeln und dem pneumatisierten Mastoid. Neben dem Mastoid können auch die Pars squamosa, der Jochbogen und die Felsenbeinpyramide pneumatisiert sein (Boenninghaus et al., 2001). Das im Felsenbein eingebettete *Innenohr* lässt sich in ein Vorhof-Bogengang-System als vestibuläres und in die Cochlea als auditorisches Endorgan gliedern. Beide Strukturen werden auch zusammen als Labyrinth bezeichnet.



**Abb. 2:** Übersicht über den Aufbau des menschlichen Ohres (nach Boenninghaus et al., 2001, S. 9)

Die Cochlea beinhaltet das Hörsinnesorgan und besteht aus einer knöchernen und einer häutigen Schnecke. Die knöcherne Schnecke (*Canalis spiralis cochleae*) verläuft in zweieinhalb Windungen über insgesamt 32-35 mm (Probst et al., 2000; Berghaus et al., 1996) um den kegelförmigen *Modiolus*, der Gefäße und Nerven enthält. Die *Lamina spiralis ossea* und der *Ductus cochlearis* teilen die Windungen der Schnecke in zwei mit Perilymphe gefüllte Etagen, die *Scala vestibuli* und *Scala tympani*. Diese Scalen stehen über das *Helicotrema* an der Schneckenspitze in Verbindung. Die *Scala vestibuli* öffnet sich in den Vorhof, die *Scala tympani* grenzt an die mediale Paukenhöhle, wo sie durch die Membran des runden Fensters vom Mittelohr getrennt ist. Der *Ductus cochlearis* enthält Endolymphe und hat im Querschnitt eine dreieckige Form. Er endet blind in der Schneckenspitze. Den Boden des *Ductus cochlearis* bildet die *Lamina basilaris*, der das CORTI-Organ aufsitzt (s. Abb. 5).



**Abb. 3:** Übersicht des CORTI ó Organs (nach Schiebler u. Schneider, 1991aus Schiebler et al., 1999, S. 715)

Der VIII. Hirnnerv (N. vestibulocochlearis) kann ebenfalls dem peripheren Hörorgan als Verbindung der Endorgane mit dem zentralen Nervensystem (ZNS) zugerechnet werden (Berghaus et al., 1996; Probst et al., 2000; Boeninghaus et al., 2001). Er tritt zusammen mit dem N. facialis (VII. Hirnnerv) in den inneren Gehörgang (*Porus et Meatus acusticus internus*) ein und teilt sich in den *N.vestibularis* und den *N.cochlearis*.

## 2.2 Anatomie des zentralen Hörorgans

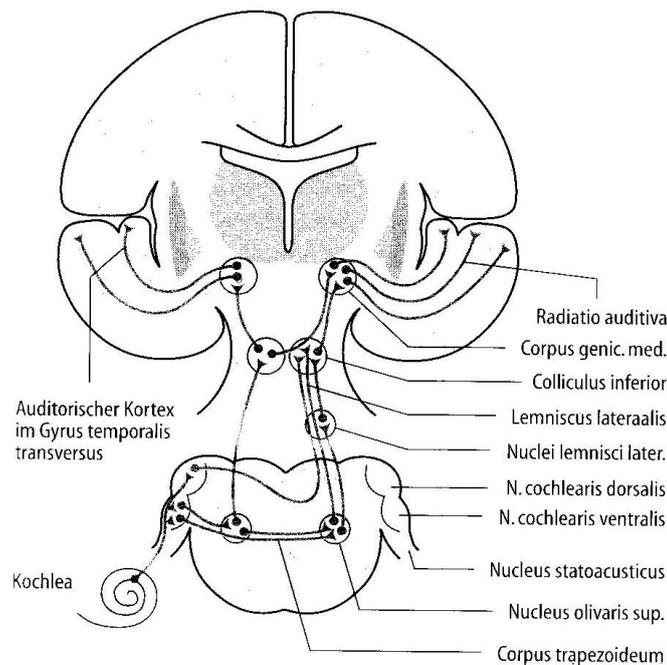
Die anatomisch-morphologische Grenze zwischen peripherer und zentraler Hörbahn ist durch den Eintritt des N.cochlearis in den Hirnstamm am Kleinhirnbrückenwinkel gekennzeichnet (Berghaus et al., 1996). Sie umfasst alle Strukturen des ZNS, die an der Reizverarbeitung undóWahrnehmung beteiligt sind. Es bestehen auch Verbindungen zu den Sprachzentren. Wie im vorherigen Abschnitt schon angedeutet, gibt es ein afferentes und ein efferentes System.

Das erste Neuron des afferenten Systems liegt im *Ganglion spirale cochleae*. Wie oben erwähnt, besteht es aus bipolaren Ganglienzellen, deren periphere Fortsätze bis zu den Haarzellen ziehen. Die zentralen Ausläufer ziehen als *N.cochlearis* zum Kleinhirnbrückenwinkel und treten dort in den Hirnstamm ein. Sie enden im *Nucl. cochlearis ventralis et dorsalis*, wo die zweiten Neurone der Hörbahn liegen.

Vom *Nucl. cochlearis dorsalis* ziehen die Fasern gekreuzt zum *Colliculus inferior* der kontralateralen Seite, dagegen verläuft ein Teil der Fasern aus dem *Nucl. cochlearis ventralis* gekreuzt zur kontralateralen *Oliva superior*, der andere Teil zieht ungekreuzt zur gleichen Seite. Die Fasern des dritten Neurons in der oberen Olive laufen als *Lemniscus lateralis* über den *Colliculus inferior* zum *Corpus geniculatum mediale*. Der *Lemniscus lateralis* enthält Fasern aus den ipsilateralen ventralen Cochleariskernen, die sich mit denen der kontralateralen Cochleariskernen vereinigen.

Das vierte Neuron liegt im *Corpus geniculatum mediale*. Von hier zieht die Hörstrahlung zum *primären auditorischen Kortex* in die *HESCHL-Windung* des *Schläfenlappens* und in die entsprechenden Projektionsfelder der *sekundären Hörrinde*. Da der größte Teil der Hörbahn im zweiten Neuron zur Gegenseite kreuzt, aber auch ein Teil der Fasern ipsilateral verläuft, ist jedes *CORTI-Organ* mit dem auditorischen Kortex beider Seiten verbunden. Außerdem stehen beide Hörsphären über Fasern des *Corpus callosum* untereinander in Verbindung.

Das efferente System besteht aus Bahnen, die für den sensorischen Input verantwortlich sind. Von der Olive der Gegenseite ziehen sie gekreuzt zu den äußeren Haarzellen. Von der ipsilateralen Olive ausgehend zieht ein kleinerer Teil ungekreuzt zu den afferenten Hörnervenfasern der inneren Haarzellen. Dieser Regelkreis ist für die Anpassung des peripheren Hörsystems an bestimmte Hörsituationen verantwortlich (s. Abb. 6) (Boenninghaus et al., 2001; Schmidt et al., 1997).



**Abb. 4:** Übersicht der zentralen Hörbahn (nach Schmidt et al. 1997, S. 273).

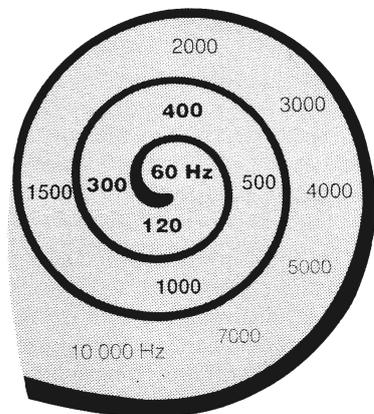
## 2.3 Physiologie des Hörens

### 2.3.1 Reizverteilung im Innenohr

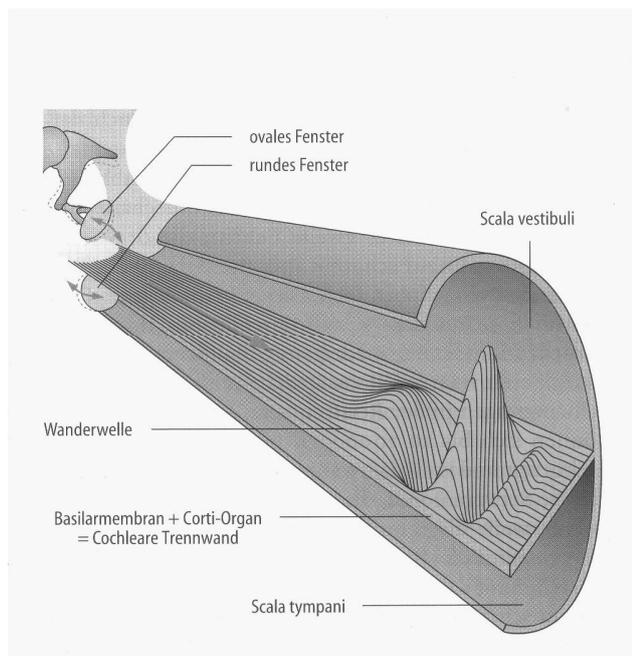
Über die Reizverarbeitung im Innenohr gibt es verschiedene Theorien, wovon sich die hydrodynamische Theorie nach BÉKÉSY durchgesetzt hat, der dafür 1961 den Nobelpreis erhielt. Der Resonanztheorie nach Helmholtz gilt nur noch historisches Interesse (Boenninghaus et al., 2001).

Die hydrodynamische Theorie nach BÉKÉSY (1960) begründet sich auf direkte Beobachtungen an Schneckenmodellen und anatomischen Präparaten. Danach führt die Auslenkung des Stapes zur Volumenverschiebung der angrenzenden Perilymphe. Die zugrunde liegende Voraussetzung ist der elastische Verschluss des runden Fensters, der dieses Ausweichen ermöglicht (s. a. Abb. 2.). Dabei wird die Lamina basilaris mit dem Ductus cochlearis aus der Ruhelage verdrängt. Von der Stelle dieser Auslenkung pflanzt sich nun eine Wanderwelle mit unterschiedlicher Reichweite und Geschwindigkeit in Richtung des Helicotremas fort.

Aufgrund der zunehmenden Breite der Basilarmembran, ihrer Elastizität und der abnehmenden Durchmesser des Ductus cochlearis verleihen der Wanderwellenamplitude entsprechende Eigenschaften. Schwingungen hoher Frequenz haben ihr Maximum nahe dem Steigbügel, solche mit niedriger Frequenz nahe dem Helicotrema, somit bleiben von der Basilarmembran bis zum Zentrum benachbarte Strukturen benachbart (tonotope Organisation). Es besteht eine räumliche Trennung der Frequenzen in der Schnecke, der so genannten Dispersion, auch als Ort-Frequenz-Transformation bezeichnet (s. Abb. 5 u. 6) (Boenninghaus et al., 2001; Berghaus et al., 1996; Schmidt et al., 1997).



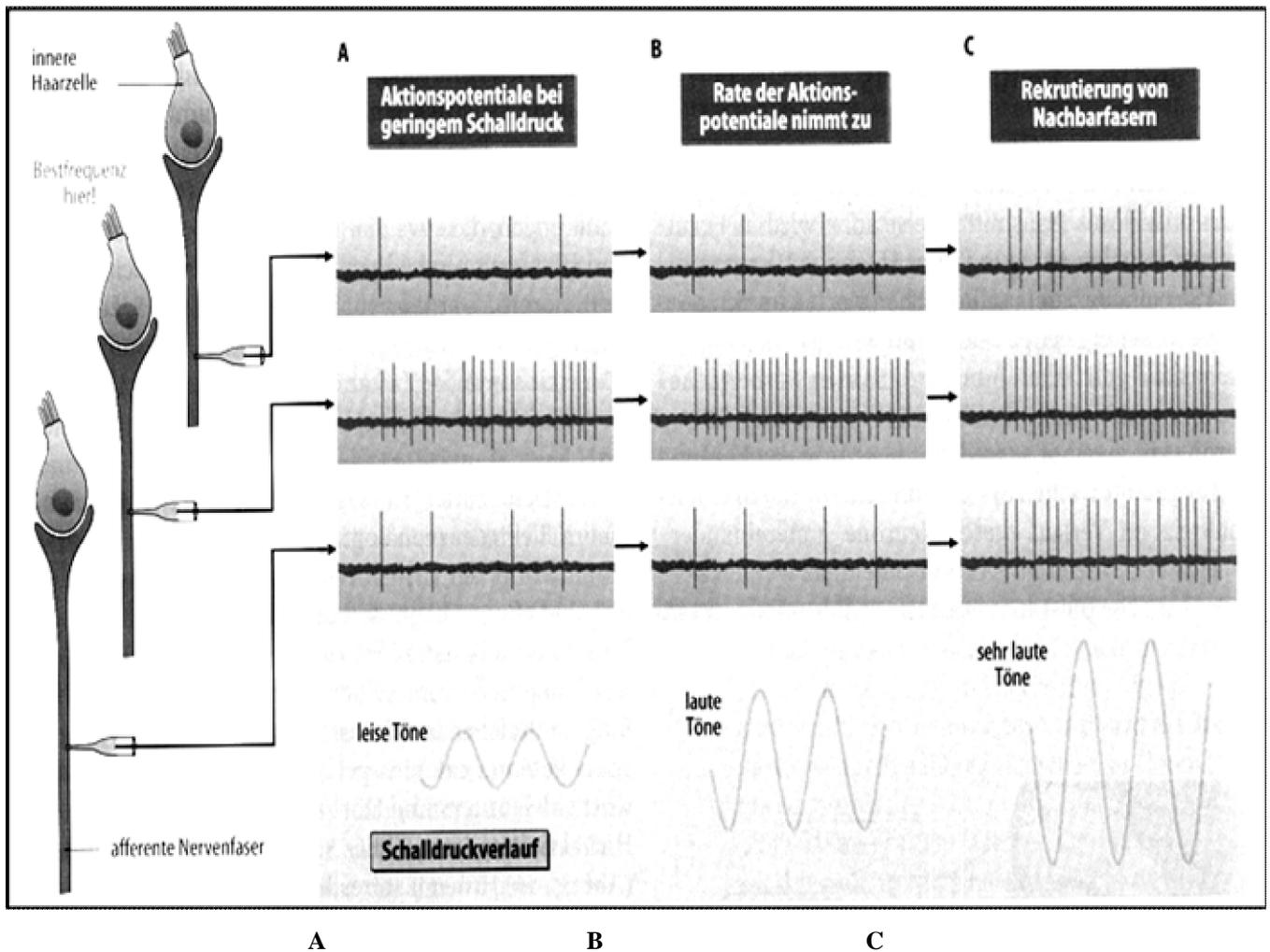
**Abb. 5:** Räumliche Trennung der Frequenzen Basilarmembran (nach Boenninghaus et al., 2001, S. 36)



**Abb. 6:** Wanderwelle in der Cochlea ( nach Zenner HP 1986 aus Schmidt et al., 1997, S.269)

### 2.3.2 Erregungsfortleitung

Nach der Schalltransformation und -Transduktion im Innenohr werden über den N. cochlearis die cochleären Signale an das ZNS weitergeleitet. Der überwiegende Teil der Fasern des Hörnervens sind afferenter Natur, nur etwa 10% besitzen efferente Eigenschaften. Experimentelle Ableitungen von Aktionspotentialen einzelner Nervenfasern zeigen, dass die Zahl der Impulse im Verhältnis zur Lautstärke und Frequenz des Reizes stehen (Schmidt et al., 1997; Boenninghaus et al., 2001). Jede Faser hat eine so genannte Bestfrequenz, durch welche sie am leichtesten erregt wird und die nach dem Tonotopie-Prinzip der Frequenz auf der Basilarmembran zugeordnet ist. Können bei zunehmendem Schalldruck die Zahl der Aktionspotentiale nicht mehr gesteigert werden, so werden zusätzliche Fasern rekrutiert. So gibt die Summe der Aktionspotentiale vieler Nervenfasern auch die Periodizität des auslösenden Reizes wider (Periodizitäts-Prinzip) (Schmidt et al., 1997; Boenninghaus et al., 2001) (s. Abb. 7).



**Abb. 7:** Die Codierung des Schalldrucks im N. cochlearis. **A** leise Töne: es werden nur Fasern mit entsprechender Bestfrequenz gereizt. **B** zunehmende Lautstärke: Anzahl der Aktionspotentiale in den Fasern nimmt zu **C** sehr laute Töne: Sättigung der Aktionspotentialanzahl, es werden zusätzliche Fasern rekrutiert (nach Schmidt et al., 1997, S.272).

### 2.3.3 Reizverarbeitung

Die Codierung der akustischen Information ändert sich ab dem Ncl. cochlearis dorsalis in der zentralen Hörbahn und wird mit jedem höheren Neuron komplexer.

Das Ortsprinzip bleibt dabei bis zum auditorischen Kortex erhalten, aber es bestehen beispielsweise schon im dorsalen Cochleariskern OnóOffó Neurone, die exzitatorische und inhibitorische Potentiale bilden. Auch in der weiteren Hörbahn finden sich Neurone, die auf bestimmte Schalleigenschaften spezifisch mit Exzitation und Inhibition reagieren. Diese Spezialisierung nimmt auf dem Weg zur Hörrinde weiter zu und ermöglicht Muster innerhalb eines Reizes zu erkennen und die kortikale Bewertung vorzubereiten. Somit wird es möglich, trotz eines Störschalls ein gesprochenes Wort oder Musik zu erkennen (Schmidt et al., 1997).

Dass die Richtung einer Schallquelle geortet werden kann, wird unter anderem durch hoch spezialisierte Neurone der oberen Olive oder im Colliculus inferior erreicht. Sie vergleichen die Latenzen der Aktionspotentiale von beiden Hörorganen. Dabei sind sie in der Lage, Laufzeitunterschiede bis  $3 \times 10^{-5}$  s und Intensitätsunterschiede von 1 dB zu unterscheiden (Schmidt et al., 1997). Diese Mechanismen ermöglichen den Winkel einer Schallquelle zu orten, nicht aber deren Position im Raum. Hierbei ist die Form der Ohrmuschel wichtig. Trifft eine Schallwelle auf das äußere Ohr wird sie minimal verformt. Die so modulierten Reizmuster werden zentral erkannt und zur Bildung eines Raumeindrucks benutzt. Die auditive zentrale Verarbeitung ist somit vom binauralen Hören, der Schalldruck- und Frequenzdifferenz, so wie der zeitlichen Latenz eines akustischen Reizes abhängig (Schmidt et al., 1997; Boenninghaus et al., 2001).

### 2.3.4 Schall, Schallmessung und Schalleitung

Um die Zusammenhänge zwischen Schallereignis und Wahrnehmung zu verstehen, wird im Folgenden auf die physikalische Messung des Schalls eingegangen.

Der Schall stellt den adäquaten Reiz für das Gehör dar. Feste schwingende Körper übertragen ihre Energie in Form von Longitudinalwellen und Transversalwellen auf benachbarte Moleküle und versetzen sie ebenfalls in Schwingung. Somit ist die Schallübertragung in flüssigen, festen und gasförmigen Medien möglich.

Physikalisch charakterisiert wird der Schall durch den Schalldruck und dessen zeitlichen Verlauf. Der menschliche Hörbereich umfasst ca. 6 Zehnerpotenzen Schalldruckänderung. Da dies aber zu sehr unhandlichen Zahlen führt, verwendet man eine logarithmische Skalierung in der Einheit Dezibel (dB).

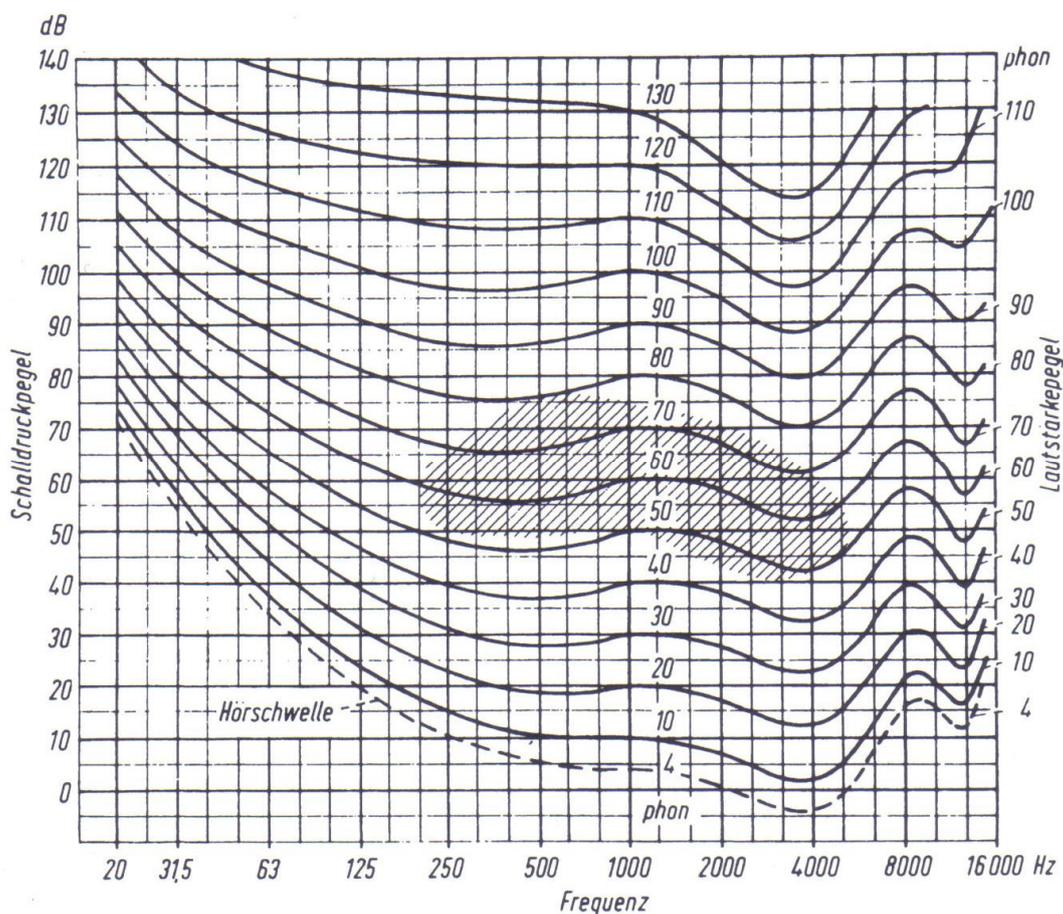
$$(1) \quad L = 20 \times \log_{10} \frac{P_x}{P_0} \text{ dB}$$

$L$  = Schalldruckpegel ((sound pressure level, SPL),  $P_x$  = Messwert,  $P_0$  = Bezugswert (s. z. B. Berghaus et al., 1996, S. 57)

Besteht ein Schall aus nur einer Sinusschwingung einer einzigen Frequenz, bezeichnet man ihn als Ton. Innerhalb des Hörbereichs (10Hz -16kHz) hängt die Wahrnehmung davon ab, ob das Ohr überschwellig erregt wird. Der Schalldruckpegel der Hörschwelle ist frequenzabhängig, somit hängt auch der Verlauf der Hörschwelle von der Frequenz des Testtons ab. Das Minimum der Hörschwellenkurve findet man zwischen 1 und 5 kHz. Will

man die subjektiv empfundene Lautstärke beschreiben, verwendet man als Maß den Lautstärkepegel (Phon). Er ist auf der Hörschwellenkurve durch den Schalldruckpegel bei 1kHz definiert. D.h. das 20 $\mu$ Pa Schalldruckpegel bei 1000Hz einem Lautstärkepegel von 10dB entsprechen.

Bei einem Normalhörenden ist die Hörschwelle in dB HL vom Stimulus abhängig. Die in dieser Arbeit verwendeten Dezibelzahlen beziehen sich auf den Sound Pressure Level. In der Abb. 8 sind die Zusammenhänge zwischen Hörschwelle, Schalldruck- und Lautstärkepegel noch einmal dargestellt.



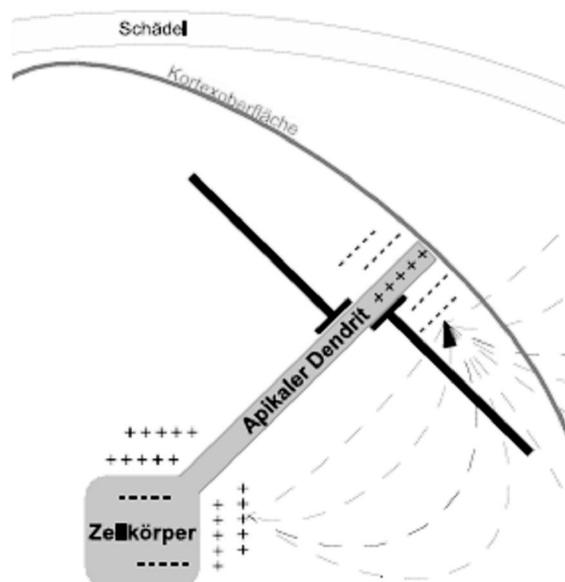
**Abb. 8:** Hörschwellenkurve und Kurven gleicher Lautstärkepegel. Hörschwellenkurve (gestrichelt), Kurven gleicher Lautstärke (Lautstärkepegel) und der Hauptsprachbereich sind in einer doppeltlogarithmischen Darstellung aufgetragen (nach Klinke, 1972, in Stöhr, 2005, S. 375).

### **3. Akustisch Evozierte Potentiale (AEPs)**

Im Folgenden werden die Definition, Entstehung der akustisch evozierten Potentiale und die verschiedenen Theorien zu ihrer Entstehung erläutert.

### 3.1 Entstehung akustisch evozierter Potentiale

Die Erfassung akustisch evozierter Potentiale erfolgt mittels EEG. Es werden Spannungsänderungen an der Kopfhaut mit Hilfe von Elektroden aufgezeichnet. Diese Spannungsänderungen sind das Resultat von inhibitorischen und exhibitorischen postsynaptischen Potentialen, die als Antwort auf einen adäquaten akustischen Reiz zu verstehen sind. Voraussetzung für ein ableitbares Potential ist das synchrone Feuern mehrerer Neuronenverbände mit konsekutivem Entstehen eines elektrischen Feldes, das stark genug ist, um über den Skalp abgeleitet zu werden. Das eine Summation der elektrischen Felder möglich wird, setzt eine senkrechte geometrische Anordnung der Neuronen zur Oberfläche voraus, die im Neocortex gegeben ist (s. Abb. 9)



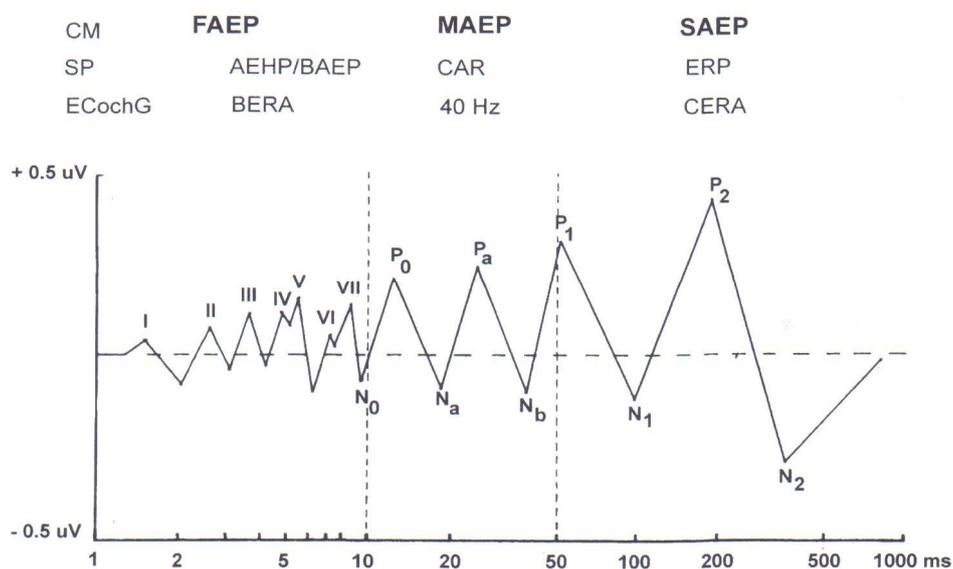
**Abb. 9:** senkrechte Ausrichtung der Pyramidenzellen des Neocortex mit Exzitatorischen (EPSPs) und Inhibitorischen (IPSPs) Potentialen. (aus Ereigniskorrelierte Potentiale - eine kurze Einführung psychophysiolgisches Labor der Universität Trier 2003, S.9)

Werden ereigniskorrelierte Potentiale abgeleitet, können bei günstiger Geometrie der Hirnstruktur auch Potentiale subkortikaler Strukturen dargestellt werden. Diese Potentiale werden far-field-Potentiale (Feldpotentiale) genannt (Coles und Rugg, 1995). Im EEG und AEP sieht man Informationen, die vom Cortex an andere Hirnregionen weiter gegeben werden. Allerdings weisen sie große Abhängigkeit von der Stimuluseigenschaft auf. Intra- und interindividuelle Unterschiede in Amplitude, Latenz und Form erschweren die Interpretation.

### 3.2 Einteilung akustisch evozierter Potentiale

Es gibt verschiedene Einteilungen der akustisch evozierten Potentiale. Die bekannteste ist die von Donchin et al., 1978. Die Autoren unterscheiden zwischen exogenen und endogenen Potentialen. Exogene Potentiale sind von kognitiven Einflüssen, wie der Vigilanz oder des Schlafes nicht beeinflusst, zeigen aber ausgeprägte Abhängigkeiten von den physikalischen Reizeigenschaften. Diese Einteilung wird heute als sehr vereinfacht angesehen. Als absolute exogene Potentiale werden Potentiale bis zu einer Latenz von 50 ms angesehen. Ab einer Latenz von 50 ms finden sich dann endogene Eigenschaften wieder. Endogene Potentiale spiegeln psychologische Prozesse der weiteren neuronalen Reizverarbeitung wieder. Sie gelten als unbeeinflusst von den physikalischen Stimuluseigenschaften, in dieser Arbeit wird allerdings gezeigt, dass dies nicht ausnahmslos zutrifft.

Eine weitere Einteilung orientiert sich am zeitlichen Verlauf. So werden Komponenten mit einer Dauer von mehreren hundert Millisekunden bis Sekunden als langsame Potentiale (slow - waves) bezeichnet (Rockstroh et al., 1989). Sie spiegeln komplexe Vorgänge in der Informationsverarbeitung und Verhaltenssteuerung wider. In Abbildung 10 sind die verschiedenen akustisch evozierten Potentiale in einer idealisierten Darstellung zusammengefasst.



**Abb. 10:** Idealisiertes Schema der verschiedenen ableitbaren akustisch evozierten Potentiale. Die Zeitachse ist halblogarithmisch dargestellt. Es sind die einzelnen AEP und die entsprechenden Ableitmethoden aufgezeigt. **CM** - cochleäres Mikrophonpotential; **SP** ó Summenaktionspotential des VIII. Hirnnerven, **ECochG** ó Elektrocochleographie; **FAEP** ó frühe akustisch evozierte Potentiale; **AEHP** ó akustisch evozierte Hirnstammpotentiale, **BAEP** ó brainstem auditory evoked potential; **BERA** ó brainstem electric response audiometry; **MAEP** ó medium latency auditory evoked potentials; **40Hz** ó 40Hz-Antwort; **CAR** ó crossed acoustic response; **CERA** ó cortical electric response audiometry; **SAEP** ó späte akustisch evozierte Potentiale; **ERP** ó event related potential (nach Stöhr, 2005, S. 380)

### 3.2.1 Späte akustisch evozierte Potentiale (SAEP)

Bei der Interpretation ereigniskorrelierter Potentiale, insbesondere der späten, hat der Begriff der Komponente eine tragende Rolle.

Sie ist das elektrophysiologische Korrelat eines kortikalen Verarbeitungsprozesses. Das Verständnis der Komponente basiert auf zwei, zum Teil überholten traditionellen Definitionen. Man geht von einer seriellen Informationsverarbeitung aus, und kann so jedem Potential auf der Zeitachse einen bestimmten Verarbeitungsschritt zuordnen. Da man heute aber weiß, dass die cerebrale Informationsverarbeitung keinesfalls seriell abläuft, sondern verschiedene Prozesse gleichzeitig ablaufen und sich teils auch überlagern, erscheint es derzeit noch nicht möglich, einzelnen Potentialen bestimmte zerebrale Vorgänge definitiv zuzuordnen. Näätänen definiert die Komponente als  $\check{S}$ den Beitrag eines speziellen Generators zu der aufgezeichneten Welle (Näätänen, 1987). Somit ist jeder Potentialverlauf mit Vorbehalt zu analysieren. Wo welche Komponenten liegen, wird im Allgemeinen über experimentelle Veränderungen eingegrenzt. Somit ist ein ereigniskorreliertes Potential das Resultat in zeitlicher Reihenfolge auftretender EPSP und IPSP, die positive oder negative Amplituden erzeugen. Dieses Prinzip wird Amplitudenmodulation genannt und hat das Verständnis der ereigniskorrelierten Potentiale die letzten Jahrzehnte geprägt.

In den letzten Jahren richtete sich die Aufmerksamkeit auf einen neuen Ansatz. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass ein ereigniskorreliertes Potential durch eine Phasensynchronisation verschiedener Rhythmen zustande kommt, die durch einen Reiz ausgelöst werden (Makeig et al., 2002). Durch den Reiz kommt es in einer Phase zu Schwingungen, die sich durch Mittel nicht eliminieren lassen (event-related-intertrial-coherence, ITC). Überlappen sich diese synchronen Oszillationen, kann jede Erscheinungsform eines Potentials theoretisch erklärt werden. Es lässt sich aber nicht mit Sicherheit sagen, ob der Potentialverlauf durch Amplituden- oder Phasenmodulation zustande kam. Somit müssen bei der Interpretation empirischer Ergebnisse beide Aspekte berücksichtigt werden (Penny et al., 2002).

Ein ereigniskorreliertes Potential ist durch mehrere Eigenschaften charakterisiert. Die wichtigsten sind die Polarität, d.h., ob es eine positive oder negative Amplitude besitzt und die Latenz, d. h. die Zeitdauer nach Stimulusgabe bis zu seinem Auftreten. Die Amplitude kann keine absoluten Werte annehmen, da sie immer relativ bestimmt wird. Einerseits kann man sie relativ zur Baseline des Potentials bestimmen (Baseline-to-peak), ein anderes Verfahren ist die Bestimmung der Peak-to-Peak Differenz zwischen einer positiven und der

benachbarten negativen Amplitude. Wir uns in der vorliegenden Arbeit für die Peak - to - Peak - Differenz entschieden.

Zwei endogene Komponenten, die auch Objekt der Untersuchungen dieser Arbeit sind, werden im Folgenden gesondert beschrieben:

Einmal der positive Peak bei einer Latenzzeit von etwa 100ms (P1), gefolgt vom negativen Peak bei etwa 100ms (N1). In der vorliegenden Arbeit lag die mittlere Latenz Komponente N1 bei 109,4 ms. Im Rahmen der Lichtkegel-Metapher in der Aufmerksamkeitsforschung repräsentieren sie Prozesse räumlicher Aufmerksamkeit. P1 steht für das so genannte *gating* (Luck et al., 2000), N1 reflektiert die genauere Erfassung eines bestimmten Reizes mit eventueller nachfolgender Reaktion des Organismus (Luck et al., 1990). In den gebräuchlichen Experimenten wird ein räumlicher erster Reiz angeboten, gefolgt von einem weiteren Reiz, der mit einer einfachen Reaktionsaufgabe zu beantworten ist. Dabei wurde festgestellt, dass bei identischer Position von erstem und zweitem Reiz eine deutlich schnellere Reaktion statt fand und darüber hinaus über den okzipitalen Elektroden ein Anstieg der Amplitude für P1 und N1 gefunden wurde. P1 und N1 unterliegen noch einer Reihe anderer Faktoren, die im folgenden Kapitel besprochen werden.

### **3.2.2 Die Komponente N1 in Abhängigkeit von verschiedenen exogenen und endogenen Einflussfaktoren**

Ein wichtiger endogener Faktor bezüglich des Ausgangsniveaus und der Amplitudendämpfung ist die Vigilanz. Z. B. fanden schon Fruhstorfer und Bergströhm Abnahmen der Amplitude der ereigniskorrelierten Potentiale bei geschlossenen Augen, die eng mit den verschiedenen über das EEG definierten sinkenden Wachheitszuständen korreliert (Fruhstorfer u. Bergströhm, 1969). Auch Klinger und Strasser beschreiben einen konstanten Ermüdungsfaktor (Klinger u. Strasser, 1972). Weiterhin werden Überlagerungen von Aufmerksamkeit und Informationsgehalt eines Reizes diskutiert, die unter bestimmten Bedingungen zu einer Amplitudendämpfung bei korrelierter und unkorrelierter Reizdarbietung führen (Klinger et al., 1973), obwohl man bei einer nicht-korrelierten Reizgebung eher einen Amplitudenanstieg vermuten würde, wie es in der Literatur auch beschrieben wird (Haider et al., 1964; Donchin u. Cohen, 1967). Dies wird durch allgemeine Aktivierungsvorgänge begründet, die durch die abwechselnde Folge von relevanten und nichtrelevanten Stimuli entstehen (Näätänen, 1967). Also spielt die Vorhersagbarkeit eines nicht-korrelierten Reizes eine bestimmte Rolle, da mit steigender Vorhersehbarkeit der

Informationsgehalt des dargebotenen Stimulus sinkt (Spreng u. Keidel, 1963; Sutton et al., 1965).

Ebenfalls weisen späte akustisch evozierte Potentiale eine Abhängigkeit von der Reizintensität auf. So kommt es bei ansteigender Lautstärke der Stimuli zu einer Zunahme der Amplitude der Komponente N1. Die Latenz wird stetig geringer, je lauter der Reiz wird. (Pantew et al., 1986; Adler et al., 1989; Neukirch et al., 2002).

Ein weiterer, wichtiger endogener Faktor ist die Habituation.

#### **4. Habituation**

Habituation ist die einfachste Form des impliziten Lernens. Ein Tier reagiert auf einen neuen Reiz mit einer Reihe von Orientierungsreaktionen. Stellt sich der Stimulus als harmlos heraus, lernt das Tier ihn bei wiederholter Darbietung zu ignorieren (Kandel, 2000).

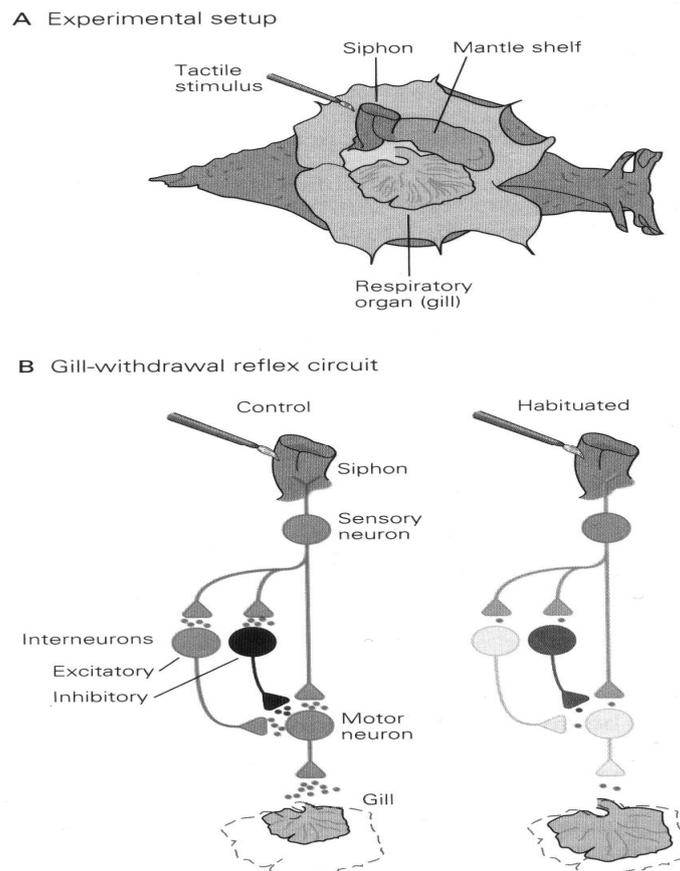
Habituation wurde von Ivan Pavlov und Charles Sherrington zuerst untersucht (Sherrington, 1906; Pavlov, 1927).

Sherrington fand in seinen Untersuchungen zur Körperhaltung und seiner Fortbewegung eine Abnahme der Intensität bei wiederholtem Auslösen bestimmter Reflexe. Diese Abnahme der Reflexstärke bezeichnet er als Habituation und begründet dies mit einer verminderten synaptischen Leistungsfähigkeit innerhalb der Leitungsbahnen der Motorneuronen.

Später wurde dies auf zellulärer Ebene von Alden Spencer und Richard Thompson untersucht. Sie fanden Parallelen zwischen der Habituation von spinalen Reflexen bei der Katze und der von mehreren komplexen Verhaltensreaktionen beim Menschen (Spencer und Thompson, 1966). Durch intrazelluläre Ableitungen von spinalen Motorneuronen bei der Katze zeigten Spencer und Thompson, dass Habituation zu einer Abnahme der synaptischen Verbindungen zwischen erregenden Interneuronen und den Motorneuronen führt. Auf die Verbindungen der sensorischen Neuronen der Haut und Interneuronen hat sie keinen Einfluss. Da die Interneuronen des Rückenmarks sehr komplex organisiert sind, gestalten sich Untersuchungen auf zellulärer Basis zur Habituation schwierig. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema erforderten ein einfacheres System, das sich in dem aus nur 20.000 Zellen bestehenden Nervensystem der *Aplysia californica* (kalifornischer Seeohr) fand.

*Aplysia* besitzt einige Reflexe, die zu einem Einziehen ihres Atemorgans und des Siphons führen. Diese Reflexe sind mit denen, die Thompson am Menschen untersuchte, vergleichbar. Gut untersucht ist der Kiemenrückzugsreflex (gill-withdrawal-reflex). Stimuliert man mit einem taktilen Reiz den Siphon der *Aplysia*, fangen sensible Neuronen an zu feuern. Diese Potentiale generieren exzitatorische synaptische Potentiale in Inter- und Motorneuronen.

Durch eine zeitliche und räumliche Summation der synaptischen Potentiale der Interneuronen und der sensiblen Neurone kommt es zur Entladung von Motorneuronen und zu einem schnellen Rückzug des Atemorgans. Wiederholt man den Reiz, werden die direkten monosynaptischen Potentiale der sensorischen Neuronen an den Synapsen der Motor- und Interneuronen zunehmend kleiner. Daher erzeugen auch einige exzitatorische Interneuronen immer schwächer werdende Potentiale in den angrenzenden Motorneuronen, was zu einer verminderten Reflexantwort führt (s. Abb. 13) (Kandel, 2000).



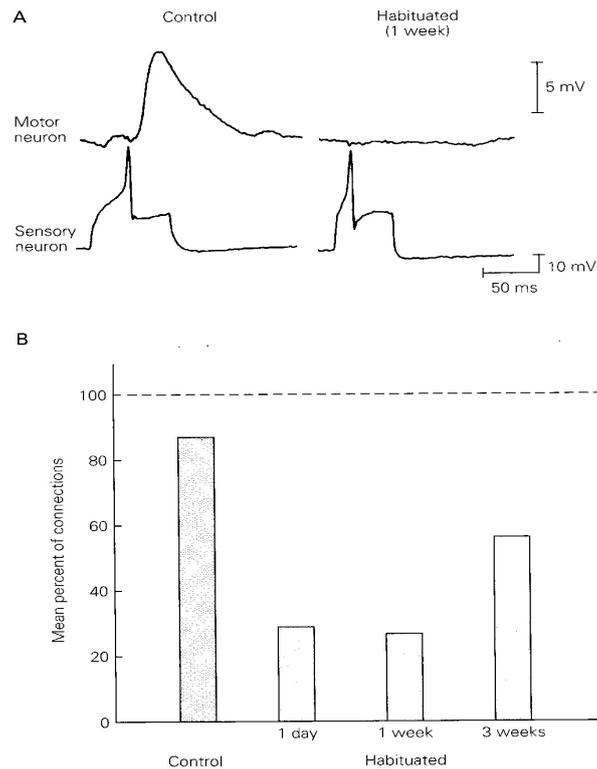
**Abb. 11:** Versuchsaufbau zu Untersuchung der Habituation anhand des Kiemenrückzugs-Reflexes an Neuronen der *Aplysia californica* (nach Kandel et al., 2000)

Untersuchungen zeigen, dass sich die Verminderung der synaptischen Übertragung sensorischer Neuronen durch eine Abnahme der Transmittervesikel am präsynaptischen Teil dieser Neuronen erklären lässt. Der Transmitter in sensorischen Neuronen ist Glutamat, bei Wirbeltieren bindet er an zwei Arten von Glutamatrezeptoren der Motorneuronen, den NMDA- (N-methyl-D-aspartat-) und den non-NMDA-Rezeptor, die aber ihre Sensibilität für Glutamat während der Habituation nicht ändern. Wie es zu der verminderten Transmitterfreisetzung kommt, ist bis heute noch nicht geklärt. Es wird angenommen, dass ein verminderter Transport von Transmittervesikeln in die aktive Zone des präsynaptischen

Teils dafür verantwortlich ist. Die durch die sensorischen und Interneuronen verursachte Verminderung der synaptischen Verbindungen ist ein allgemeiner Mechanismus der Habituation.

Die der Habituation unterliegenden synaptischen Mechanismen können auf zwei Arten variieren. Die inhibitorischen Vorgänge können an jedem Ort der einzelnen Synapsen stattfinden. Z. B. sind beim spinalen Beugereflex statt der Inter- und sensorischen Neuronen bestimmte Interneuronen beteiligt, die direkt über Synapsen mit den am Reflexbogen beteiligten Motorneuronen verbunden sind. Andererseits können auch andere Vorgänge außer der homosynaptischen Dämpfung zur Habituation beitragen, z. B. die Verstärkung der synaptischen Hemmung (Kandel et al., 2000).

Weiterhin zeigten Untersuchungen anhand der Aplysia, dass eine Wiederholung des taktilen Reizes innerhalb eines Experiments á 10 Stimuli zu einer Kurzzeit - Habituation führt, die einige Minuten anhält. Darüber hinaus zeigten Versuche mit mehren Blöcken á 10 Reizen, die nacheinander in zeitlichen Abständen von wenigen Stunden bis zu einem Tag appliziert wurden, eine bis zu drei Wochen andauernde Langzeit - Habituation (Kandel et al., 2000). Physiologisch weisen bis zu 90% der sensorischen Neuronen der Aplysia synaptische Verbindungen mit dem am Kiemenrückzugs-Reflex beteiligten Motorneuronen auf. In den Versuchsreihen zur Langzeit - Habituation fand sich eine Verminderung dieser Verbindungen bis zu 30%, die sich nach drei Wochen, nach Ende der Experimente, immer noch nachweisen ließ (s. Abb.12) (Castellucci et al., 1978). Dies bestätigt das allgemeine Prinzip, dass bei einer kontinuierlichen Wiederholung eines Reizes innerhalb eines Zeitraums der durch längere Pausen zwischen den Reizblöcken unterbrochen ist, das Langzeit-Gedächtnis stärker prägt, als wenn man denselben Reiz innerhalb eines kurzen Zeitfensters ständig wiederholt (Kandel et al., 2000)



**Abb. 12:** Langzeit - Habituation anhand des Kiemenrückzugs-Reflexes der *Aplysia*. **A** Vergleich der synaptischen Potentiale eines sensorischen und eines Motoneurons in einem trainierten und einem untrainierten Tier (Control) **B** Physiologischer Anteil der bestehenden synaptischen Verbindungen zwischen sensorischen Neuronen und Motoneuronen der *Aplysia* an drei Zeitpunkten nach Langzeit-Habituations-Versuch (Erklärung s. Text) (nach Castellucci et al., 1978; in Kandel, 2000).

## 5. Fragestellung

Die vorliegende Studie befasst sich mit dem Einfluss der Reizdauer und Reizart (Reizqualität), sowie der Reizwiederholungsrate (Reiz/Sekunde) auf Morphologie und Amplitude der Komponente N1 später akustisch evozierter Potenziale.

Es ist zu prüfen, ob Veränderungen in der Reizqualität und Reizwiederholungsrate spezifische Veränderungen der Komponente N1 bei etwa gleicher Lautheit bewirken. Das gleiche gilt für die Spanne von dem Zeitpunkt der Stimulusgabe bis zum Generieren der Komponente N1 (Latenz) (s. Abb. 18). Dass eine ansteigende Lautheit zu einer Erhöhung der Amplitude der Komponente N1 führt, so wie die Erhöhung der Reizwiederholungsrate zu einer Erniedrigung derselben, ist in der Literatur beschrieben (Johannsen et al.; 1972; Klinger, 1973, Pantew 1974; Pantew, 1986; Neukirch et al., 2002; Fruhstorfer und Bergström, 1969; Klinger und Strasser, 1972, Budd et al., 1998).

Es stellt sich die Frage, ob die beobachtete Amplitudenabnahme innerhalb eines Reizblocks (s. Abb. 16), sowie über den gesamten ersten Versuchsteil, durch Kurzzeit- bzw. Langzeithabituation oder durch andere Faktoren (Refraktärzeit, Rezeptorenmüdung) bedingt ist. Der Einfluss der Reizqualität wird detailliert untersucht.

Es wird davon ausgegangen, dass zwei in ihrer Form unterschiedliche Reize (Click-Reiz und Tonburst) bei etwa gleicher Lautheit auch unterschiedliche Charakteristika der Komponente N1 bedingen. Ebenso wäre dies auch für den Vorgang der Habituation zu erwarten.

Fände man eine negativ exponentielle Abnahme der Amplitude der Komponente N1, so wie es in der aktuellen Literatur als Gesetzmäßigkeit der Habituation gefordert ist (Thompson et al., 1973; Siddle et al., 1983; Barry et al., 1993; Budd et al., 1998), so ließe sich empirisch vice versa eine Erholungsfunktion erstellen. Dies hätte zur Folge, dass zu jedem Zeitpunkt das jeweilige Habituationsniveau empirisch berechnet werden könnte.

## **6. Material und Methoden**

### **6.1 Probanden**

Wir untersuchten 6 freiwillige gesunde Probanden in der Altersgruppe von 26 ó 32 Jahre (2 weibliche, 4 männliche Probanden). Der Altersmittelwert lag bei 28,6 Jahren. Bei jedem Probanden wurde eine Anamnese bezüglich vorliegender oder vergangener otologischer Erkrankungen erhoben. Die Befragung der Probanden nach aktuellem Alkohol- und Drogenkonsum war negativ. Keine der Testpersonen nahm zu der Zeit des Versuches regelmäßig Medikamente ein. Es wurden die Richtlinien der Society for Psychophysiological Research berücksichtigt (Picton et al., 2000)

### **6.2 Versuchsbedingungen**

Um endogene Einflüsse, wie Schwankungen der Vigilanz oder Überlagerung des EEG durch Muskelpotentiale zu minimieren, wurden die Untersuchungen zur gleichen Tageszeit durchgeführt und die Probanden aufgefordert, sich maximal zu entspannen. Auf eine Sedierung wurde verzichtet. Damit sich die Versuchspersonen auf die akustischen Reize optimal konzentrieren konnten, wurden sie angewiesen, jeden einzelnen Reiz mit zu zählen. Durch Abdunkeln des Raumes und Abschirmung von äußeren akustischen Reizen wurden exogene Störfaktoren weitestgehend eliminiert.

### 6.3 Versuchsanordnung

Die Probanden wurden aufgefordert, auf einer Untersuchungs- und Liege Platz zu nehmen. Um die erforderliche Entspannung der Gesichts-, Kau-, Nacken- und Halsmuskulatur zu erreichen, wurden sie mit einer Nacken- und Knie-rolle versorgt (Abb. 13).



**Abb. 13:** Proband auf der Liege.

Die Messung wurde mit dem Viasys Multiliner Economy der Firma Jaeger-Toennis (Höchberg, Deutschland) durchgeführt. Das Gerät besteht aus einem modifizierten Pentium Rechnersystem mit einem 12 bit A/D Wandler mit einer Abtastfrequenz von maximal 60 kHz. Der 2, 4, 8 Kanal -Verstärker ist patientenisolierend nach IEC 601-1 und misst die Impedanz pro Kanal. Er besitzt eine Bandbreite von 0,05Hz bis 20 kHz und einen Eingangswiderstand von 200 MOhm. Das Tiefpassfilter ist von 10Hz bis 20kHz einstellbar, das Hochpassfilter von 0,05 bis 1,5 kHz, sein Eigenrauschen beträgt weniger als 1µV. Der 2 Kanal Averager besitzt eine automatische, zweidimensionale Artefakterkennung - und Unterdrückung (s. Abb. 13). Es wurde ein magnetisch abgeschirmter Kopfhörer verwendet (TDH 39 P) (s. Abb. 13).



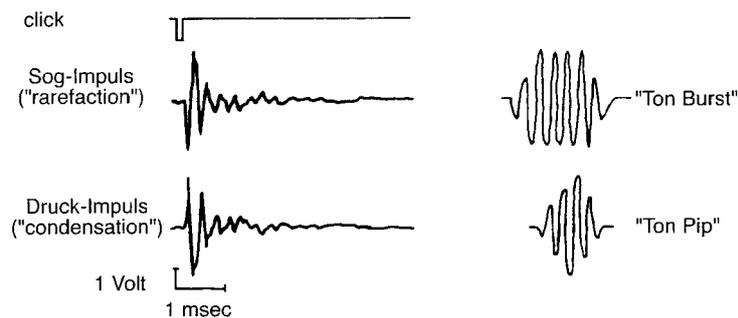
**Abb. 14:** Multiliner Economy der Firma Jaeger ó Toennis (Höchberg, Deutschland)  
(links im Bild) mit Verstärker und Averager (rechts im Bild)

#### 6.4 Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden in der oben geschilderten Anordnung durchgeführt. Das EEG wurde mittels Gold ó Elektroden abgeleitet, die über Cz als šaktiverő und rechtem Mastoid als Referenzelektrode platziert wurden (s. Abb. 1). Als Erdung wurde eine dritte Elektrode über dem linken Mastoid angebracht. Vor Anbringen der Elektroden wurde die Haut mit einer entsprechenden Paste gereinigt. Um einen möglichst geringen Hautwiderstand zu erreichen, wurde eine entsprechende Elektrodenpaste (Ten20 conductive; Weaver and Co. Aurora, USA) verwendet. Die Reize wurden dem rechten Ohr über einen magnetisch und akustisch abgeschirmten Kopfhörer dargeboten (TDH 39 P), das linke Ohr wurde mit einem Rauschen von 50dB vertäubt. Es wurden vier unterschiedliche Reize dargeboten:

1. ein langer Tonburst mit einem Anstieg und Abfall von 10ms, einem Plateau von 50 ms und einer Lautstärke von 70dB SPL.
2. ein mittellanger Tonburst mit einem Anstieg und Abfall von 5 ms, einem Plateau von 30 ms und einer Lautstärke von 80dB SPL.
3. ein kurzer Tonburst mit einem Anstieg und Abfall von 1ms, einem Plateau von 3ms und einer Lautstärke von 85dB SPL.
4. ein ClickóReiz von 3 ms Dauer und einer Lautstärke von 85dB SPL.

Abbildung 15 zeigt eine schematische Darstellung der elektromechanischen Wandlung eines elektrischen Reizes in mechanische Schwingungen.



**Abb. 15:** Darstellung der Wandlung eines elektrischen Impulses in mechanische Schwingungen (nach Stöhr 2005, S. 377)

Der in dieser Studie verwendete Click-Reiz ist als Druck-Impuls konfiguriert. In Abb. 17 ist der verwendete Click-Reiz als Druck-Impuls schematisch dargestellt, so wie er von einem Oszillografen aufgezeichnet werden würde. Die Lautstärke der Reize wurde so gewählt, dass sie von zwei unabhängigen Personen als gleich laut empfunden wurde, um Auswirkungen der Lautheitsunterschiede auf die abgeleiteten Potentiale entgegen zu wirken.

Die Reize 162 wurden mit unterschiedlicher Reizwiederholungsrate dargeboten, um die Kurzzeithabituation optimal darstellen zu können. Dafür wurden sie mit den Reizwiederholungsraten 0,5 Hz, 0,7 Hz und 2,0 Hz mit jeweils 20 Blöcken á 4 Reizen dargeboten. In Abb. 17 ist der Tonburst ebenfalls schematisch dargestellt. Man beachte das Plateau, welches beim ebenfalls abgebildeten Ton Pip fehlt. Zwischen den einzelnen Blöcken wurde eine Pause von 7s gewählt. Dieses Zeitintervall stellt einen Kompromiss dar. Einerseits ist gezeigt worden, dass nach spätestens 10 s Reizintervall keine weitere Amplitudenreduktion zu erwarten ist (vgl. Davis et al, 1966; Callaway, 1973). Andererseits ist die zu erwartende Amplitudenreduktion zwischen 7 und 10 s Inter-train-Intervallen (ITI) aufgrund des annähernd negativ exponentiellen Verhaltens als vernachlässigbar einzuschätzen. Um die Dauer des Versuchsablaufes kurz zu halten, um der Ermüdung des Probanden keinen Vorschub zu leisten, wurde das ITI auf 7s festgesetzt (s. Abb. 16).

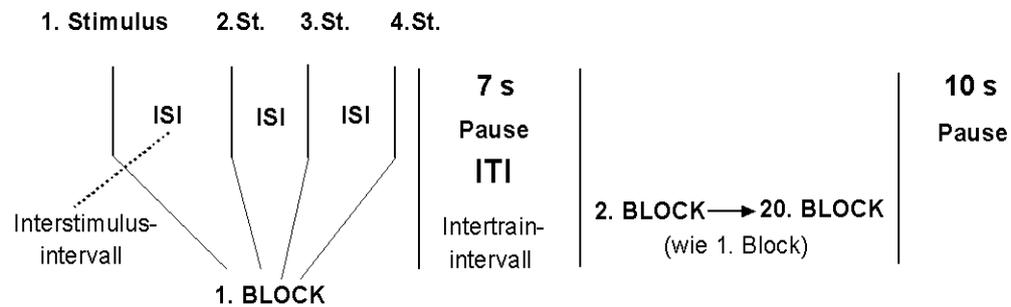
Die Messung erfolgte ab 50 ms vor Reizgabe und endete 450 ms danach. Bei der Filtereinstellung wurde eine Bandbreite von 0,05 Hz und 70Hz gewählt, um auch die hoch und tieffrequenten Anteile des SAEP darstellen zu können, die Abtastrate betrug 625Hz. Die Artefakteliminierung wurde mit 10% Über- bzw. Unterschreitung gewählt, so wurden Muskelpotentiale der Kau-, Schluck- und Nackenmuskulatur und Potentiale die bei

Augenbewegung auftreten, weitgehend eliminiert. Weiter wurden die Kurven visuell auf Artefakte und unzureichende Registrierungen überprüft und gegebenenfalls gelöscht. Maximal wurden 10 Kurven pro Versuch eliminiert. Die Auswertung der Potentiale wurde wie folgt durchgeführt: Die gemittelten Kaskaden der einzelnen Reize wurden aufgelöst und die Potentiale nach der Stimulusfolge geordnet. Es wurden alle ersten Reize jeden Blocks, alle zweiten Reize jeden Blocks usw. untereinander geordnet und durch Mausklick der Mittelung zugeführt (s. Abb. 17).

## Versuchsanordnung

### 1. Teil

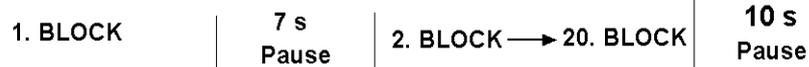
#### A) Langer Tonburst, Reizwiederholungsrate 0.5 Hz



#### B) Langer Tonburst, Reizwiederholungsrate 0.7 Hz



#### C) Langer Tonburst, Reizwiederholungsrate 2.0 Hz



#### D) Mittellanger Tonburst, Reizwiederholung 0.5 Hz



#### E) Mittellanger Tonburst, Reizwiederholung 0.7 Hz



#### F) Mittellanger Tonburst, Reizwiederholung 2.0 Hz



- Erholungspause für den Probanden -

### 2. Teil

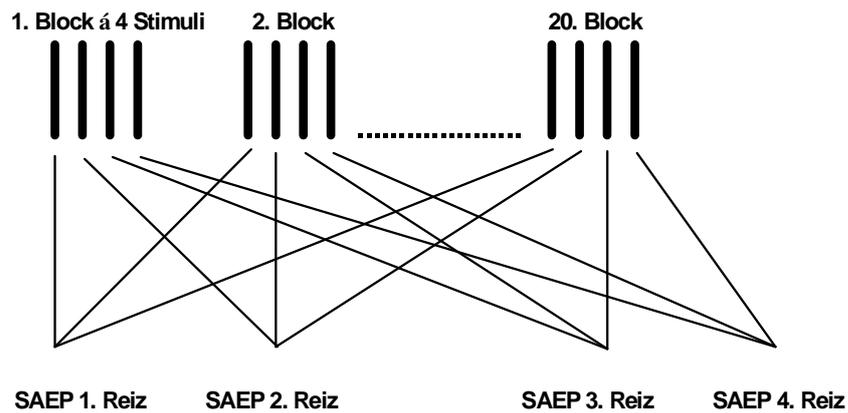
#### A) Kurzer Tonburst, Reizwiederholung 0.5 Hz



#### B) Click - Reiz, Reizwiederholung 0.5 Hz



Abb. 16: Schema zum Versuchsablauf



**Abb. 17:** Schema zur Mittelung der einzelnen Reize **SAEP**: spätes akustisch evoziertes Potential

## 6.5 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe der Vollversionen von Statistica und Origin bearbeitet. Zur Analyse der Ergebnisse wurde die nicht-parametrische Varianzanalyse nach Friedman eingesetzt (Sachs, 1999) Für die post hoc Analyse wurde der ebenfalls nicht-parametrische Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben herangezogen. Nicht-parametrische Tests wurden verwendet, weil bei einem Stichprobenumfang von  $n < 30$  prinzipiell nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann (Sachs, 1999). Die gemittelten Amplitudenwerte des 1. ó 4. Stimulus jeder Reizentität wurden zeitlich aufgetragen. Mit Hilfe der erwähnten Software wurde eine gefittete negativ exponentielle Kurve 1. Ordnung erstellt, die entsprechenden Zeitkonstanten berechnet und mittels Produktmoment-Korrelationskoeffizienten die Signifikanz der Kurvenanpassung bestimmt. Der Produktmoment-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) beschreibt, wie gut die gefundenen Werte durch die empirische Funktion nachgezeichnet werden. Das Signifikanzniveau (SN) des Korrelationskoeffizienten zeigt die Güte der Kurvenanpassung an.

Bevor die Ergebnisse im Einzelnen diskutiert werden, erfolgt eine Betrachtung der möglichen Fehlerquellen bzw. Faktoren, die evtl. Einfluss auf die Messergebnisse haben können.

## 6.6 Exogene und endogene Einflussfaktoren

Um eine Standardisierung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse zu erreichen, wurden der Studie die *Guidelines for using human event-related potentials to study cognition* der *Society for Psychophysiological Research* zugrunde gelegt (Picton et al., 2000). Das Alter der Probanden reicht von 26 ó 32 Jahre, (2 weibliche, 4 männliche Probanden). Somit wurde der geforderten Altersgrenze von 18 ó 40 Jahren entsprochen, in der keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Ausprägung der Potentiale zu erwarten sind (Picton et al., 2000).

Durch Erheben einer Medikamenten- und einer otologischen Anamnese bezüglich des Hörvermögens in bestimmten Situationen wurden Einflüsse bestimmter Medikamente (Antidepressiva, Hypnotika, Sedativa und Glukocorticoide) und einer eventuellen bestehenden Hypakusis ausgeschlossen und allen Untersuchungen eine Hörschwelle von 20 dB HL zugrunde gelegt (Coren u. Hakstian, 1992; Picton et al., 2000). Die Stimulusbedingungen wurden nicht eigens analysiert. Da ein für diesen Zweck zugelassener Tongeber eingesetzt wurde, gehen wir davon aus, dass die Qualität der akustischen Stimuli den im Rechner gesetzten Vorgaben entspricht. Tatsächlich wurde stets derselbe Tonstimulator verwendet, so dass ein ggf. vorhandener Fehler als konstant angenommen werden kann. Die Registrierung der bioelektrischen Signale von der Kopfoberfläche erfolgte nur, wenn ein entsprechend niedriger Übergangswiderstand gegeben war. Tatsächlich wurden alle Reizbedingungen während derselben Sitzung unter gleichen Einstellungen des Vorverstärkers sowie der Filter am jeweiligen Probanden durchgeführt, so dass auch hier ein evtl. vorhandener systematischer Fehler als gleich bleibend gelten kann.

Eine wichtige Rolle bei der Auswertung bioelektrischer Signale kommt dem Signal-Rausch-Verhältnis zu. Tatsächlich ist das Signal-Rausch-Verhältnis abhängig von der Zahl der Mittelungen beim Average-Verfahren. In der vorliegenden Arbeit musste die N1 in der Regel eine Mindest-Amplitude von mindestens 1  $\mu\text{V}$  besitzen, um sich erkennbar vom Umgebungsrauschen abzuheben und somit gemessen werden zu können.

Um den Einfluss von Habituation zwischen den verschiedenen Reizblöcken gering zu halten, wurde eine Pause von 7 s zwischen jedem Reizblock programmiert (s. Abb. 16). Die Pause zwischen den verschiedenen Reizentitäten betrug 10 s, da ab dieser Zeitspanne zwischen zwei Reizen keine Amplitudenabnahme mehr beobachtet wurde (Davis et al., 1966). Durch vorheriges Säubern des entsprechenden Kopfhautareals, sowie durch das Verwenden von Gold-Elektroden und einer entsprechenden Elektrodenpaste wurden der Widerstand und auftretende Elektrodenströme gering gehalten. Gemessen wurde bei einem Hautwiderstand von  $< 10 \text{ k}\Omega$ . Das Verwenden von abgeschirmten Kabeln und Kopfhörer minimierten Einflüsse elektromagnetischer Störfelder. Die Probanden wurden darüber aufgeklärt, nur in den Pausen zwischen zwei Böcken zu schlucken oder sich zu bewegen, um störende Muskelpotentiale innerhalb der Messung zu vermeiden. Während der Messung wurde ein Punkt im Raum visuell fixiert, um Augenbewegungen und damit verbundene Störpotentiale zu unterdrücken (Picton et al., 2000). Bei offenen Augen wird ferner die relativ hochamplitudige hirneigene alpha-Aktivität blockiert (Berger-Effekt), so dass sich diese

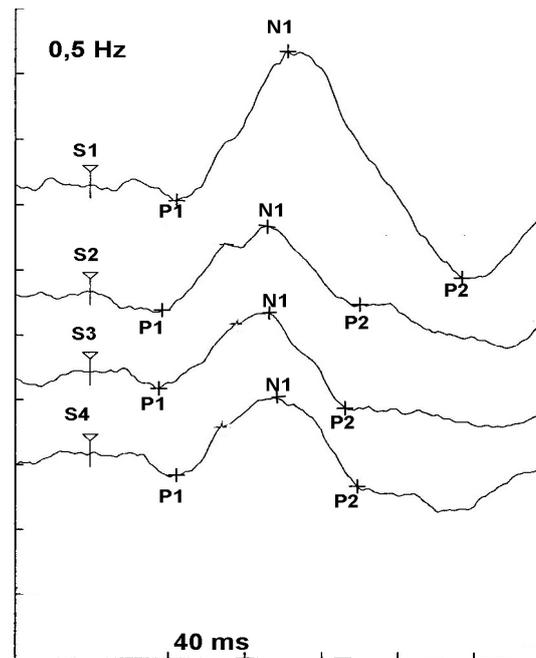
allenfalls schwach beim Mittelungsprozess auswirkt. Um Auswirkungen von Vigilanzschwankungen zu minimieren, wurden die Messungen morgens durchgeführt.

Ein Einflussfaktor, der in der vorliegenden Studie nicht vernachlässigt werden kann, ist die Langzeithabituation. Tatsächlich zeigt sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter negativ-exponentieller Abfall der N1-Amplitude nach dem 1. Stimulus im 1. Teil des Versuchsaufbaus für den langen und mittellangen Tonburst (s. Abb. 23). Im 2. Versuchsteil, in dem der kurze Tonburst und der Click-Reiz untersucht wurden, zeigt sich dieses Phänomen nicht. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Reize nur bei einer Reizwiederholungsrate (0,5 Hz) untersucht wurden, so lässt sich für diesen Teil nur die Kurzzeithabituation untersuchen (vgl. Abb. 21, Tab. 3). Um bei der statistischen Analyse der Kurzzeithabituation der verschiedenen Reizbedingungen diesen Langzeiteinfluss zu minimieren wurden statt der Absolutwerte der N1-Amplituden Relativwerte herangezogen, und zwar das Verhältnis der Reizantwort nach dem 2. Stimulus zu der nach dem 1. Stimulus.

## **7. Ergebnisse**

### **7.1 Verhalten der Amplituden der Komponente N1 in Abhängigkeit von Reizqualität und Reizfrequenz**

Abb. 18 zeigt die Veränderungen des späten akustischen Potentials N1 einer Reizwiederholungsrate von 0,5 Hz anhand der Kurven eines Probanden. Jede Stimulusgabe innerhalb eines Reizblockes bewirkt eine Abnahme der Amplitude der Komponente N1. Die größte Differenz besteht zwischen dem ersten und zweiten Stimulus (s. a. Tab. 1). Diese Eigenschaft findet sich in allen Versuchsreihen und ist abhängig von der Reizqualität unterschiedlich ausgeprägt.

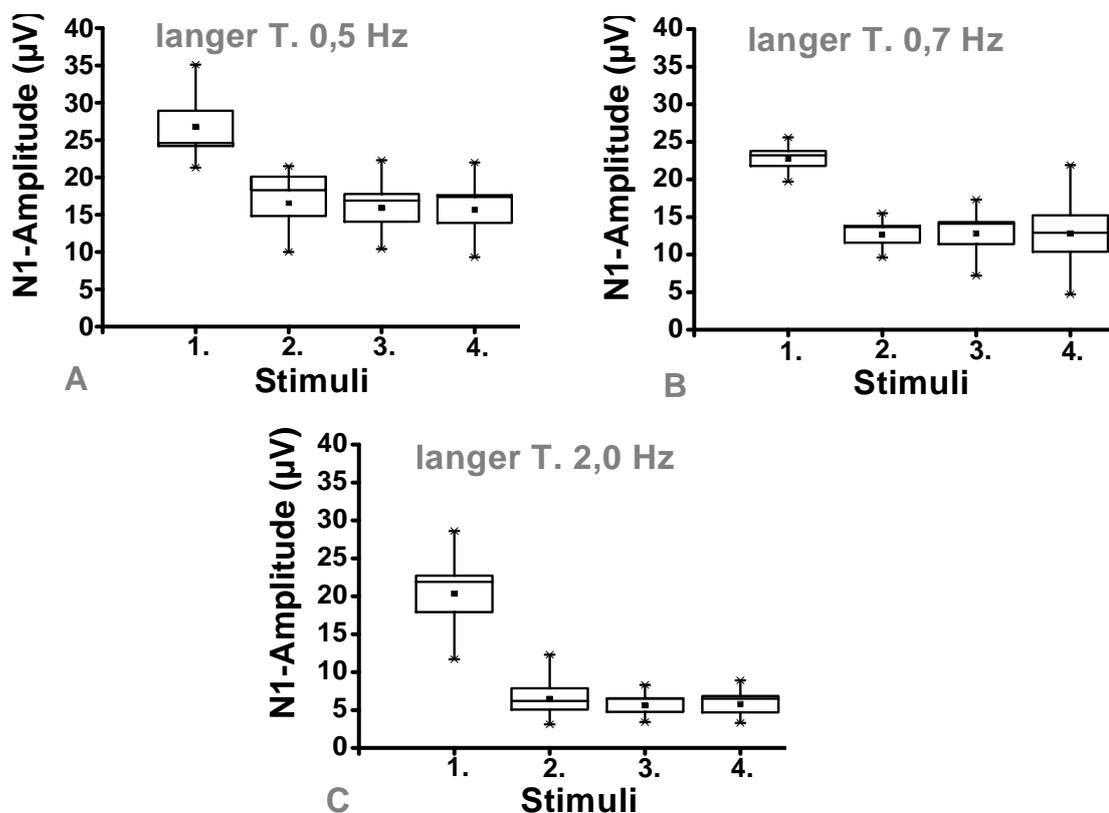


**Abb. 18:** Gemittelte SAEP langer Tonburst 70dB Reizwiederholungsrate 0,5 Hz; Amplitude in 10  $\mu$ V-Schritten  
**S1-4:** Reihenfolge der Stimuli

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte und Standardabweichung der Amplitude der Komponente N1 in Abhängigkeit von der Reizart  $\sigma$  und Wiederholungsrate aufgeführt und in Abbildung 19 grafisch dargestellt. In der nicht-parametrischen Varianzanalyse nach Friedman zeigte sich mit  $p=0,014$  ( $p<0,05$ ) als signifikant. Auffällig ist hier der nahezu exponentielle Verlauf der Amplitudenabnahme. Die post hoc Analyse nach Wilcoxon ergab für die Wiederholungsrate 0,5 Hz und 0,7 Hz signifikante Unterschiede für den 1. und 2. Stimulus ( $p = 0,027$ ). Zwischen Wiederholungsrate 0,7 Hz und 2,0 Hz lassen sich ebenfalls signifikante Differenzen für den 2., 3. und 4. Stimulus nachweisen ( $p = 0,027$ ).

**Tab. 1:** Mittelwerte und Standardabweichung (in Klammern) der Amplitude der Komponente N1 in Abhängigkeit von der Reizart und Reizwiederholungsrate.

Reizbedingung	1. Stimulus ( $\mu\text{V}$ )	2. Stimulus ( $\mu\text{V}$ )	3. Stimulus ( $\mu\text{V}$ )	4. Stimulus ( $\mu\text{V}$ )
Tonburst lang 70dB SPL 0,5 Hz	26,8 (6,1)	16,5 (4,9)	15,9 (5,2)	15,6 (4,9)
Tonburst lang 70dB SPL 0,7 Hz	22,8 (2,4)	12,6 (2,6)	12,8 (3,6)	12,8 (6,0)
Tonburst lang 70dB SPL 2,0 Hz	20,3 (5,9)	6,5 (3,4)	5,6 (2,2)	5,8 (2,6)
Tonburst mittellang 80dB SPL 0,5 Hz	19,4 (5,7)	11,3 (4,6)	10,4 (4,5)	10,4 (2,5)
Tonburst mittellang 80dB SPL 0,7 Hz	18,0 (4,6)	7,2 (3,8)	7,4 (3,8)	6,6 (2,9)
Tonburst mittellang 80dB SPL 2,0 Hz	16,2 (3,6)	3,4 (2,5)	3,3 (1,8)	2,9 (1,9)
Tonburst kurz 85dB SPL 0,5 Hz	19,8 (5,6)	11,6 (3,7)	10,8 (5,6)	7,8 (3,9)
Click 85dB SPL 0,5 Hz	20,5 (7,2)	13,2 (2,5)	14,2 (5,3)	11,7 (4,8)



**Abb. 19 A-C:** N1-Amplitude langer Tonburst (T.) mit 70dB in Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate bei gleicher Lautheit.

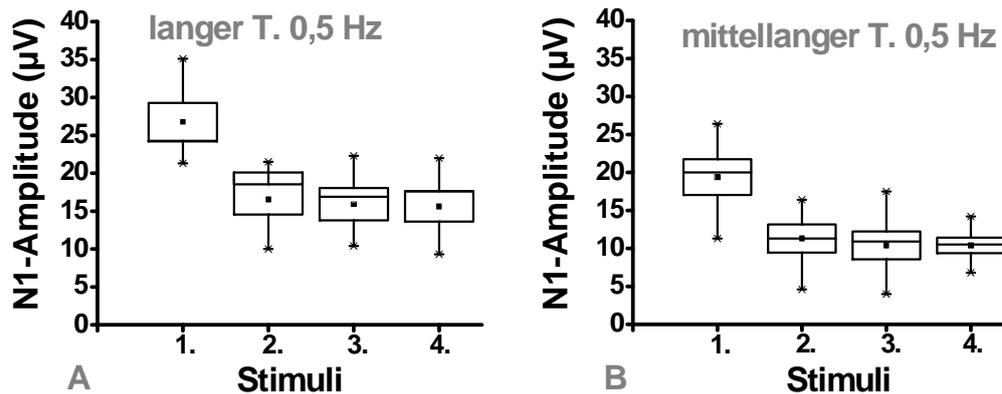


Abb. 20 A u. B: Amplitudenverlauf bei langem und mittellangen Tonburst (T.) bei gleicher Lautheit und Reizwiederholungsrate.

Betrachtet man die Grafik in Abbildung 20, so fällt der Unterschied insbesondere in der Amplitude der beiden ersten Potentiale der unterschiedlich langen Tonbursts auf, der sich unter Annahme der Nullhypothese  $H_0$ , dass sich die Amplituden der beiden Reize nicht unterscheiden, bei einem  $p = 0,05$  signifikant erweist.

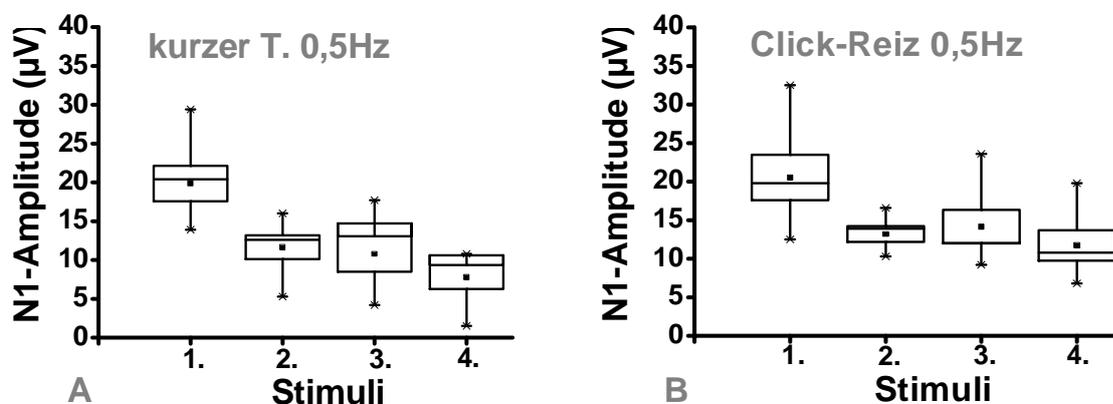


Abb. 21 A u. B: Amplitudenverlauf bei kurzem Tonburst (T.) und Click-Reiz bei gleicher Lautheit und gleicher Reizwiederholungsrate.

Vergleicht man die Werte der beiden kurzen Reize, die sich nur in ihrer Reizform unterscheiden (s. Abb. 15, Abb. 21), fällt der Unterschied in der Amplitude nicht so stark ins Gewicht und zeigt keinen signifikanten Unterschied. Die Amplitudenabnahme ist vom zweiten bis vierten Stimulus beim Click-Reiz geringer ausgeprägt als beim kurzen Tonburst.

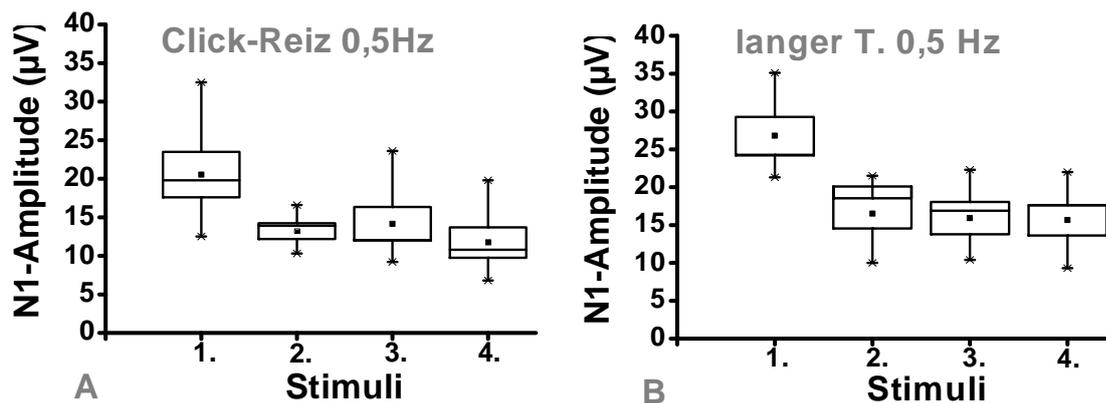


Abb. 22 A u. B: Amplitudenverlauf bei langem Tonburst (T.) und Click-Reiz bei gleicher Lautheit und Reizwiederholungsrate.

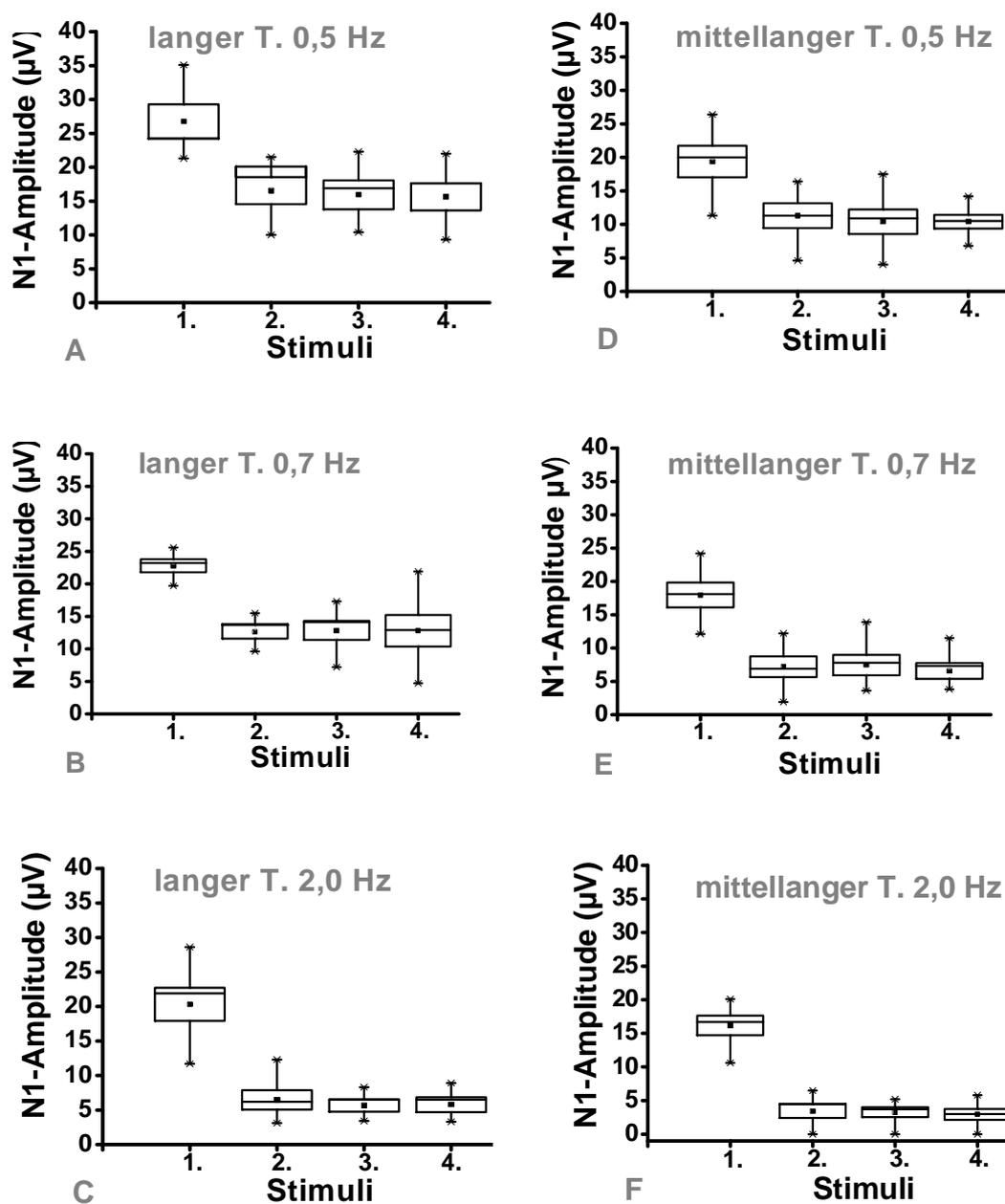


Abb. 23 A - E: Vergleich der Amplitude N1 bei gleicher Lautheit in Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate: langer und mittellanger Tonburst (T.).

Betrachtet man dagegen Abb. 22, sieht man im Gegensatz zu Abb. 21 ein höheres Amplitudenniveau beim langen Tonburst. Allerdings ergibt sich bei einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  kein signifikanter Unterschied.

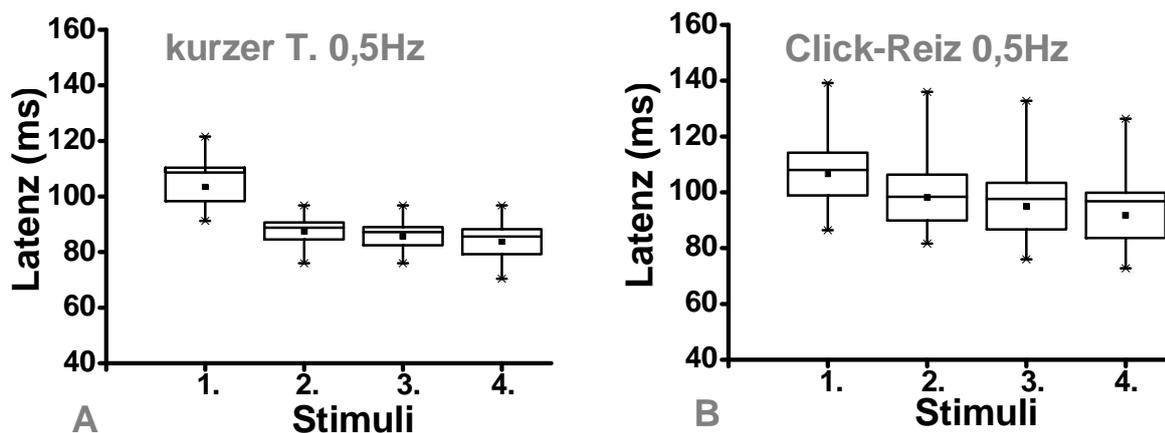
In Abb. 23 wurde der Unterschied der Amplitudenreaktion beim langen und mittellangen Tonburst dargestellt. Hier stellt sich ein signifikanter Unterschied für alle gemessenen Reizwiederholungsraten besonders deutlich dar. Der Wilcoxon-Test ergibt bei einer Reizwiederholungsrate von 0,5 Hz signifikante Unterschiede für die Amplituden A1 ( $p = 0,027$ ) A3 und A4 ( $p = 0,046$ ). Bei der Reizwiederholungsrate 0,7 Hz für die Amplituden A1, A2 ( $p = 0,046$ ) und A3, A4 ( $p = 0,027$ ). Bei einer Reizwiederholungsrate von 2,0 Hz ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Amplitude A4 ( $p = 0,027$ ).

## 7.2 Verhalten der Latenzen der Komponente N1 in Abhängigkeit von Reizart und Reizwiederholungsrate

**Tab. 2:** Mittelwerte und Standardabweichung (in Klammern) der Latenzen der Komponente N1 in Abhängigkeit von der Reizqualität und Reizwiederholungsrate.

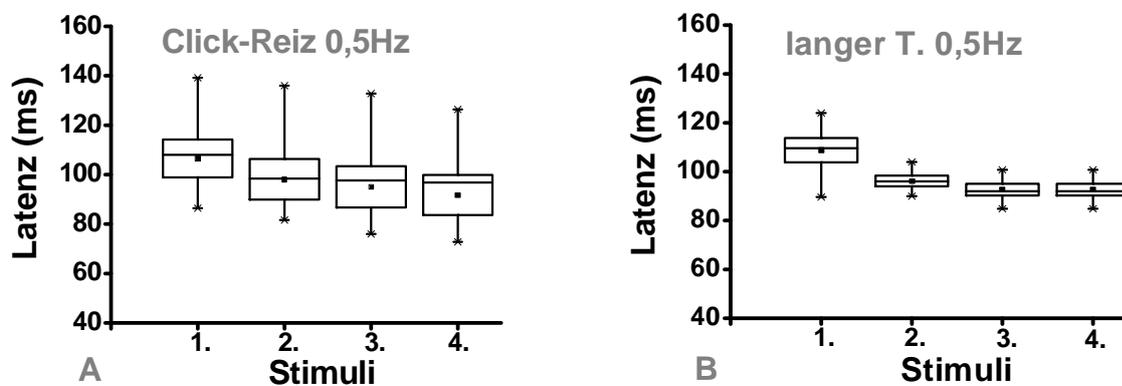
Reizbedingung	1. Stimulus (ms)	2. Stimulus (ms)	3. Stimulus (ms)	4. Stimulus (ms)
<b>Tonburst lang 70dB SPL 0,5 Hz</b>	108,8 (12,1)	96,2 (5,3)	92,7 (5,9)	92,7 (5,9)
<b>Tonburst lang 70dB SPL 0,7Hz</b>	111,7 (8,9)	93,4 (7,0)	87,6 (6,4)	85,1 (8,3)
<b>Tonburst lang 70dB SPL 2,0 Hz</b>	109,6 (14,3)	95,2 (13,5)	90,7 (13,0)	18,4 (12,4)
<b>Tonburst mittellang 80dB SPL 0,5 Hz</b>	110,4 (15,4)	106,8 (11,8)	105,7 (13,1)	105,2 (14,8)
<b>Tonburst mittellang 80dB SPL 0,7 Hz</b>	113,1 (14,8)	98,5 (17,1)	100,1 (17,4)	98,0 (19,3)
<b>Tonburst mittellang 80dB SPL 2,0 Hz</b>	111,2 (14,1)	87,5 (43,6)	82,9 (41,5)	79,6 (39,9)
<b>Tonburst kurz 85dB SPL 0,5 Hz</b>	103,5 (12,6)	87,6 (7,5)	85,7 (8,0)	83,7 (11,0)
<b>Click 85dB SPL 0,5 Hz</b>	106,5 (18,7)	98,1 (20,1)	95,1 (20,4)	91,7 (19,9)

In Tab. 2 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der Latenzen für N1 in Abhängigkeit von der Reizart und Reizwiederholungsrate aufgelistet. Die nicht-parametrische Varianzanalyse nach Friedman ergab auch hier einen signifikanten Unterschied ( $p=0,0046$ ;  $p<0,05$ ).



**Abb. 24:** Latenzen im Vergleich von Click-Reiz vs kurzen Tonburst (T.) bei gleicher Lautheit und gleicher Reizwiederholungsrate.

Auf den ersten Blick unterscheiden sich die Latenzen des Click-Reizes in Abb. 24 von denen des kurzen Tonbursts kaum. Die post hoc Analyse mittels Wilcoxon-Test ergibt demgegenüber einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,046$ ) zwischen den Latenzdifferenzen L1 und L2 bei den verschiedenen Reizarten.



**Abb. 25 A u. B:** Latenzen von Click-Reiz vs langen Tonburst (T.) bei gleicher Lautheit und gleicher Reizwiederholungsrate.

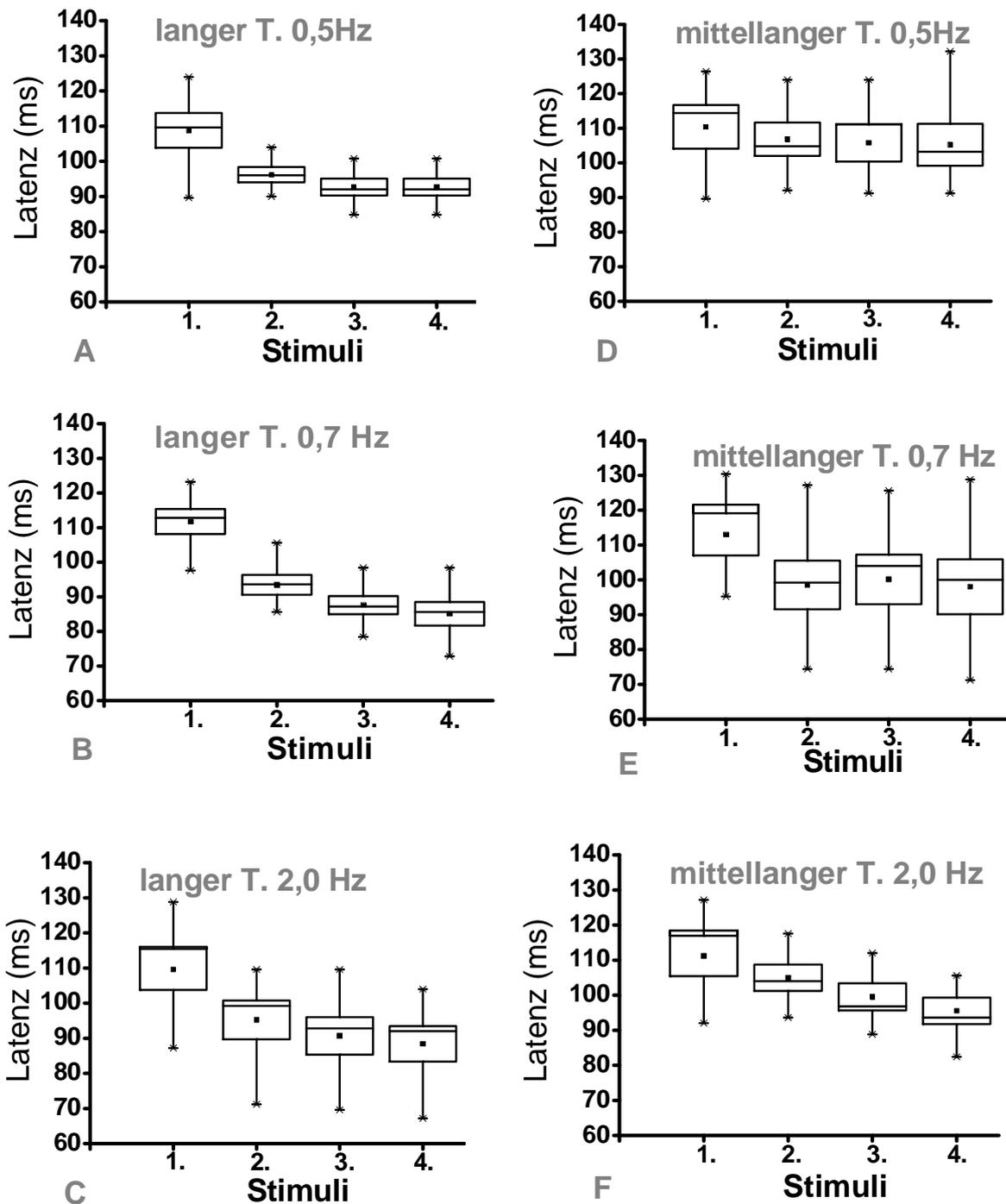


Abb. 26 A - F: Latenzverteilung in Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate, langer Tonburst (T.) vs mittellanger Tonburst (T.) bei gleicher Lautheit und jeweils gleicher Reizwiederholungsrate.

Vergleicht man die Latenzen des Click-Reizes mit denen des langen Tonbursts (s. Abb. 25), erkennt man keinen großen Unterschied zwischen den beiden Reizentitäten. Tatsächlich ist der Zusammenhang statistisch nicht signifikant ( $p = 0,05$ ).

Betrachtet man die Latenzen von N1 bei der Reizwiederholungsrate 0,5 Hz, fallen sie beim mittellangen Tonburst geringer ab als beim langen. Diese Unterschiede lassen sich

statistisch signifikant für die Latenzen L3 ó 4 nachweisen (L3:  $p = 0,046$ , L4:  $p = 0,027$ ) (Abb. 26). Bei einer Reizwiederholungsrate von 0,7 Hz und 2,0 Hz sind die Unterschiede nicht signifikant. Bemerkenswert ist, dass die Latenzen des mittellangen Tonbursts bei 0,5 Hz und 0,7 Hz flach abfallen, um sich dann bei 2,0 Hz, ähnlich denen des langen Tonbursts, zu verkürzen. Der lange Tonburst zeichnet sich dadurch aus, dass es schon bei niedrigen Reizwiederholungsraten zu einer raschen Reduktion der Latenzzeiten kommt (s. Abb. 26).

## **8. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde das Habitationsverhalten der besonders prominenten N1-Komponente der späten akustisch evozierten Potentiale unter verschiedenen Reizbedingungen untersucht.

### **8.1 Ergebnisdiskussion**

Die N1-Komponente der späten akustisch evozierten Potentiale war bei jedem der sechs untersuchten Probanden und bei jeder der acht Reizbedingungen reproduzierbar vorhanden. Die Spannweite der Mittelwerte der Amplitudenhöhe der Komponente N1 beträgt 2,9 (1,9) ó 26,8 (6,9)  $\mu\text{V}$ , Standardabweichung in Klammern (s. Tab. 1). Dies ist von der Tendenz her mit den Werten in der gefundenen Literatur vergleichbar (u. a. Öhman et al., 1977)

Tatsächlich wurde die Amplitudenzunahme der Komponente N1 bei steigender Reizintensität in der Literatur mehrfach beschrieben (Johannsen et al.; 1972; Klinger, 1973; Pantew, 1974; Pantew, 1986; Neukirch et al., 2002). Deshalb haben in der vorliegenden Studie zwei unabhängige Untersucher die verschiedenen dargebotenen Reizarten auf in etwa gleiche Lautheit überprüft.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die gemessenen N1-Amplituden stellt die verwendete Reizfrequenz dar. Akustische Reize werden entsprechend ihrer Frequenz im Sinne der Codierung und Tonotopie in der Cochlea und im N. cochlearis codiert und nachfolgend über den Thalamus zum Cortex fortgeleitet. Da unterschiedliche Neuronenpopulationen beteiligt sind, könnte die N1-Amplitude auch von der Reizfrequenz abhängig sein.

#### **8.1.1 Abhängigkeit der Amplitude der Komponente N1 von der Reizwiederholungsrate und Reizqualität**

Die zunehmende N1-Amplitudenabnahme in Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate wurde bereits beschrieben (Fruhstorfer und Bergström, 1969; Klinger und Strasser, 1972;

Budd et al, 1998). Über Ursache und Verhalten dieser Amplitudenreduktion gibt es unterschiedliche Annahmen. In der Literatur werden insbesondere Vigilanz, Informationsgehalt des dargebotenen Reizes und die Habituation diskutiert (Klinger und Strasser, 1972). Fruhstorfer und Bergström fanden eine enge Korrelation zwischen Amplitude und der über das EEG registrierten Wachheit (Fruhstorfer und Bergström, 1969). Auch Klinger und Strasser beschrieben einen relativ konstanten Ermüdungsfaktor über die Zeitdauer eines Versuches (Klinger und Strasser, 1972). Ein solcher Ermüdungsfaktor wurde in der vorliegenden Arbeit ebenso gefunden und i. S. von Langzeithabituation interpretiert. Dies schließt keineswegs aus, dass auch Ermüdung im vorliegenden Versuch einen Einfluss auf die Versuchsergebnisse hatte. Eine parallele EEG-Registrierung ist zumindest bei den hier vorgestellten Versuchen nicht durchgeführt worden.

Bezüglich der Einflussnahme des Aufmerksamkeitsniveaus der Versuchsperson und des Informationsgehalts eines dargebotenen Reizes gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Unter dem Gesichtspunkt, dass bei wiederholter akustischer Stimulation der Neuigkeitsaspekt des dargebotenen Reizes für das zentrale Nervensystem sinkt, wird eine konsekutive Amplitudenreduktion wahrscheinlich (z. B. Spreng und Keidel, 1963). In einer anderen Studie, in der die Probanden die Eigenschaft des folgenden Stimulus vorhersagen sollten, wurde bei Übereinstimmung zwischen erwartetem und tatsächlichem Reiz eine geringere Amplitude von N1 gemessen (Sutton et al, 1965). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Theorie der Orientierungsreaktion (Sokolov, 1966). Und auch die Ergebnisse zur Habituation an niederen Tieren (z.B. *Aplysia californica*) untermauern diese Theorie (Kandel et al., 2000).

Bezüglich der Definition und der Verwendung des Begriffs der Habituation bei akustisch evozierten Potentialen, insbesondere der Komponente N1, gibt es unterschiedliche Auffassungen. Legt man die Theorie der Orientierungsreaktion Sokolovs zugrunde (vgl. Einleitung Kapitel 4. Habituation; Sokolov, 1966), kann man bei den eben erwähnten Studien von Habituation sprechen. Andere Autoren neigen der Ansicht zu, dass nicht unbedingt Habituation für die Amplitudenreduktion verantwortlich ist sondern andere Faktoren, nämlich z.B. Refraktärzeit, verminderte Erregbarkeit, sensorische Adaptation oder Rezeptorer müdung (Thompson et al., 1973; Siddle et al., 1983; Barry et al., 1993; Budd et al., 1998). Tatsächlich konnte in den Studien der genannten Autoren kein exponentieller Abfall der N1 bei Reizwiederholung beobachtet werden, ein Zusammenhang, der bei Habituation als Ursache des Phänomens zu fordern ist (Thompson et al., 1973; Siddle et al., 1983; Barry et al., 1993; Budd et al., 1998). Es wurde vorgeschlagen, in einen Block periodischer Stimuli ein von den

vorherigen abweichenden Reiz einzubauen, der zu einer Amplitudenzunahme führen sollte (Thompson et al., 1973; Budd et al., 1998). Außerdem sollte der dem abweichenden Stimulus nachfolgende Reiz eine dishabituerte Komponente N1 (mit einer höheren Amplitude als erwartet) hervorrufen (Response recovery). Aus neurophysiologischer Sicht ist zu diesen Überlegungen folgendes anzumerken: Wenn zum Zwecke der Ableitung ereignis-korrelierter Potentiale Reize mit unterschiedlicher Tonlage eingesetzt werden, so werden verschiedene Neuronenpopulationen erst in der Cochlea und nachfolgend vermutlich auch im auditorischen Cortex erregt. Wenn die 2 verschiedenen Reize mit unterschiedlicher Häufigkeit dargeboten werden, befinden sich die verschiedenen Neuronenpopulationen in unterschiedlichen Adaptations- bzw. Habituationzuständen. Wird durch den selten dargebotenen Reiz die Abfolge der häufig präsentierten Stimuli unterbrochen, so geht der Habituationseffekt allein schon durch das längere Zeitintervall zurück. Die Amplitudenzunahme auf den nachfolgenden, häufig dargebotenen Stimulus kann prinzipiell einfach durch Abnahme der Habituation erklärt werden.

Außerdem orientiert sich die Auffassung der oben genannten Autoren stark an der Theorie der Amplitudenmodulation, die heute weitestgehend verlassen ist (vgl. Kapitel 3.2.3 u. Näätänen, 1987). Somit können die an einzelnen Neuronen untersuchten Vorgänge und in der Elektrophysiologie etablierten Erkenntnisse nicht ausnahmslos auf die komplexe Verarbeitung akustischer Reize im Cortex übertragen werden, da dies eine serielle Informationsverarbeitung voraussetzen würde (vgl. Kapitel 3.2.3; Näätänen (1987) und Ereigniskorrelierte Potentiale - eine kurze Einführung, psycho-physiologisches Labor der Universität Trier, 2003). Von einer seriellen Informationsverarbeitung wird allerdings immer mehr abgesehen, da durch Untersuchungen mit Hilfe der fMRT und PET die Komplexität der neuronalen Generatorkomplexe i. S. einer parallelen Informationsverarbeitung immer offensichtlicher wird (Deacon et al., 2000). Deacon et al. fanden z. B. in ihren Studien keinen Einfluss der Refraktärzeit bei der Generierung der Mismatch Negativity (MMN) (Deacon et al., 2000).

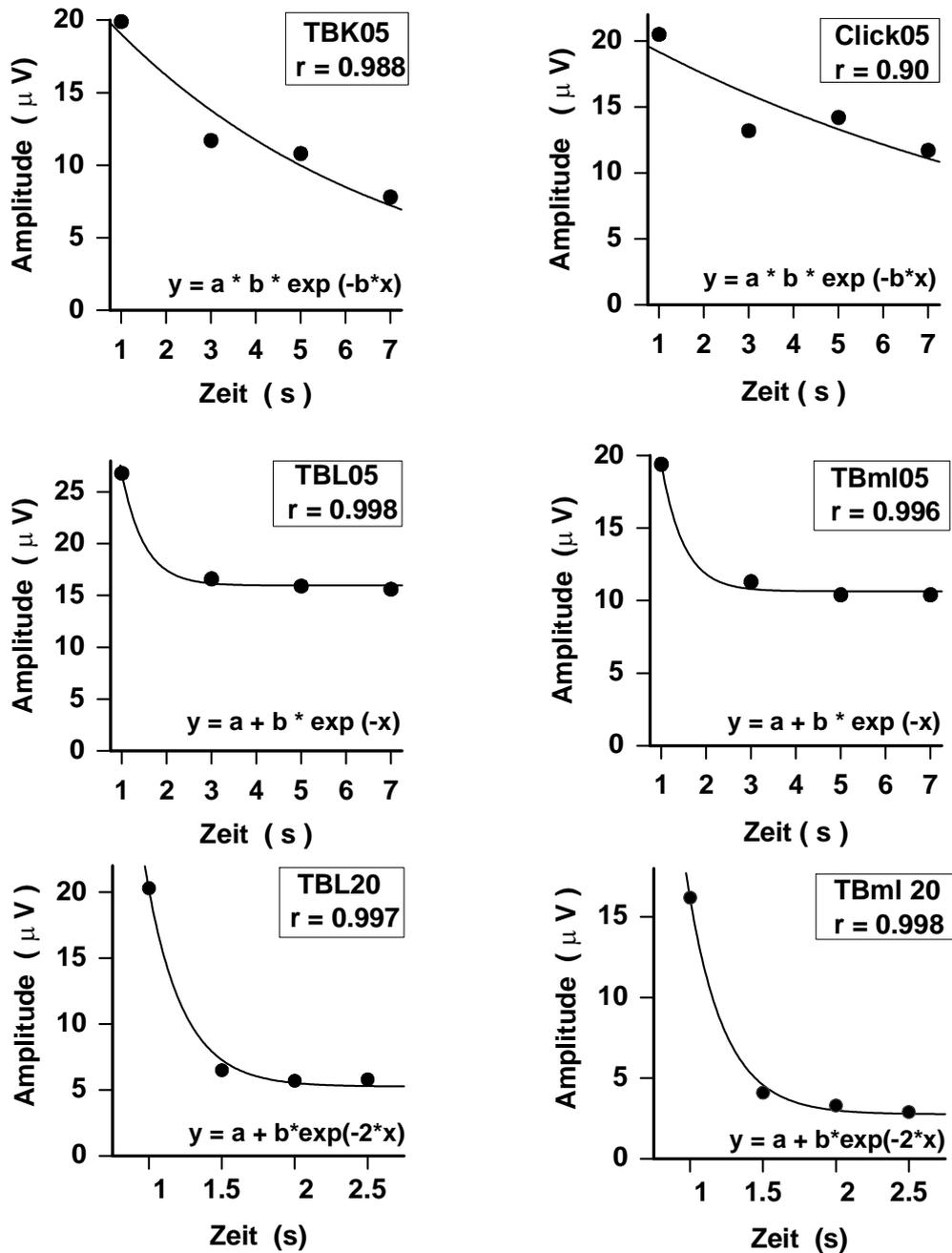
Gründe für die - auf den ersten Blick - ausbleibende negativ-exponentielle Amplitudenreduktion in diesen Studien sind evtl. in den unterschiedlichen Interstimulusintervallen (ISI) bzw. die damit verbundenen unterschiedlichen Verläufe für den Amplitudenabfall zu suchen. Barry et al. verwenden ein ISI von 1,1 s, allerdings wurde mit Tönen gearbeitet, eine Stimulusdauer wurde nicht angegeben. Budd et al. untersuchten die Habituation mit Interstimulusintervallen von 1; 3 und 10 s (Trapezburstreize mit

Stimulusdauer von insgesamt 70 ms). In der vorliegenden Untersuchung fand sich eine negativ exponentielle Abnahme der Amplitude bei allen Reizentitäten und bei allen untersuchten Interstimulusintervallen (ISI) von 0,5, 1,3 und 2 s (entsprechend Reizwiederholungsraten von 0,5; 0,7 und 2,0 Hz).

Der Vergleich der N1-Reizantworten der ersten Stimuli der verschiedenen Reizbedingungen bei gleicher Lautheit, drückt sich ebenfalls in einer negativ-exponentiellen Funktion 1. Ordnung aus. Die Varianzanalyse nach Friedman zeigte sich auch hier mit  $p=0,007$  bei  $p<0,05$  als signifikant (s. Abb. 31). Im Gegensatz zu den genannten Studien (Barry et al., 1992 et Budd et al., 1998) führten wir, wie oben beschrieben, einen Lautheitsausgleich durch, d. h. der Lautstärkepegel (dB SPL) wurde so verändert, dass alle Reize von 2 Untersuchern als gleich laut empfunden wurden.

Die von Thompson und Spencer (1966) geforderte negativ exponentielle Korrelation zwischen Reizwiederholungsrate und Amplitudenreduktion hinsichtlich der Komponente N1 können wir in unseren Versuchen mit einem langen Tonburst bei einer Reizwiederholungsrate von 2,0 Hz für den 1. bis 4. Stimulus nachweisen (s. Abb. 24). Vergleicht man den langen Tonburst mit dem mittellangen bei einer Frequenz von 0,5 Hz, so stellt man eine vollständige negativ exponentielle asymptotisch verlaufende Kurve beim mittellangen Tonburst fest, die für beide unterschiedliche Reizarten einen signifikanten Unterschied aufweist. Somit kann vermutet werden, dass die Annahme, dass die Stimulusdauer keinen Einfluss auf die Habituation hat (vgl. Rosburg et al., 2002), nicht ausnahmslos zutrifft. In vorherigen Studien wurde ebenfalls für gleiche Reizarten ein exponentieller Abfall nachgewiesen (Spreng und Keidel, 1963; Ritter et al. 1968; Fruhstorfer et al., 1970; Rosburg 2002). Auch Versuche, welche dieser Studie im neurophysiologischen Labor der Universität Halle vorangegangen sind, zeigten einen negativ exponentiellen Kurvenverlauf für den 1. bis zum 3. Stimulus (Zakharova, 2006; Abdlgalil, 2007). Andererseits wird von einigen Autoren eine weitere Abnahme der Amplitude N1 nach dem 2. Stimulus bestritten (Barry et al., 1992; Budd et al., 1998), so dass diese Autoren nicht von einem exponentiellen Amplitudenabfall ausgehen. Tatsächlich zeigt die vorliegende Arbeit eine durchgehende negativ exponentielle Abnahme 1. Ordnung. Außerdem lässt sich für den Click-Reiz, den kurzen und langen Tonburst bei Reizwiederholungsraten von 0,5 und 2,0 Hz eine empirische Formel erstellen, die auf hohem Signifikanzniveau (SN) eine exponentielle Verteilung der Amplitudenabnahme vom 1. bis zum 4. Stimulus bestätigt, was bisher in der Literatur so nicht beschrieben ist (s. Abb. 27, 38; Tab. 3). Des Weiteren werden in dieser Arbeit für die o. g. Reizentitäten mit Hilfe der

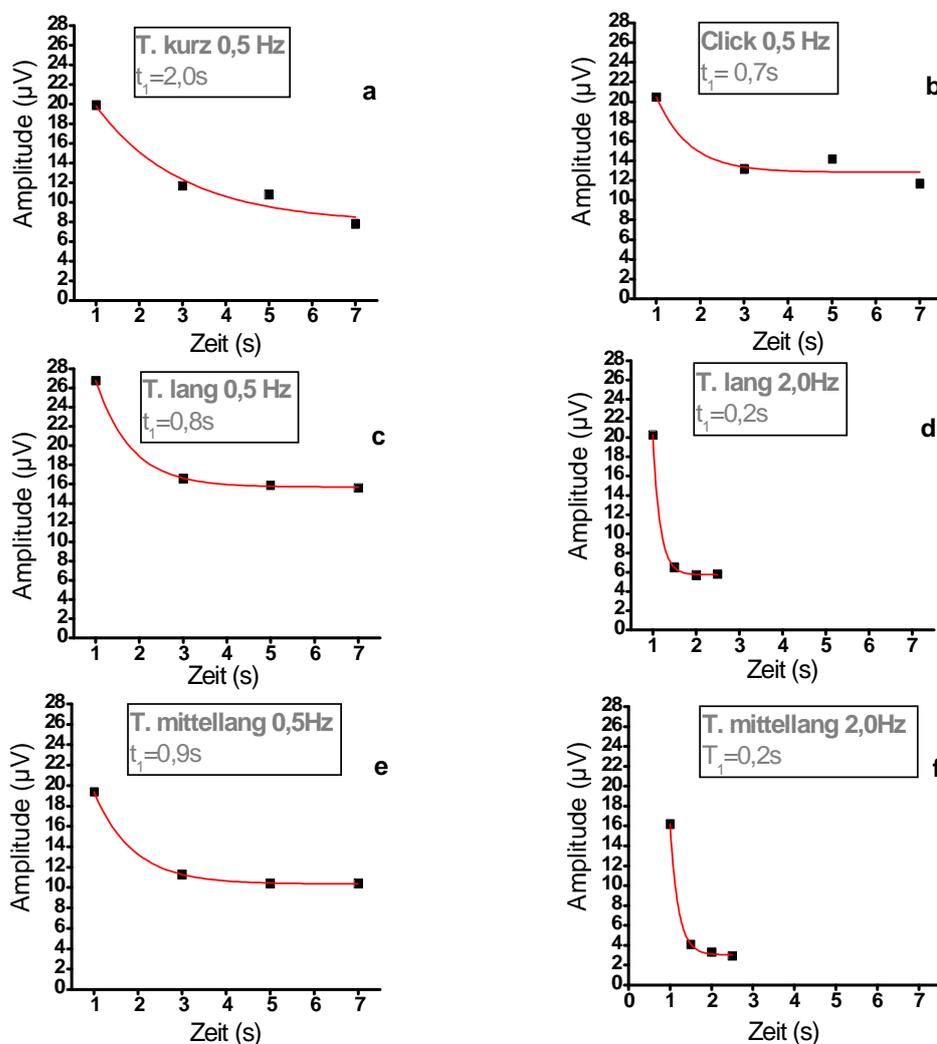
angegeben Software die entsprechenden Zeitkonstanten der einzelnen Funktionen ermittelt (s. Abb. 29).



**Abb. 27:** gefittete N1-Amplituden aller Reizbedingungen bei 0,5 bzw. 2,0Hz Reizwiederholungsrate (TBL = langer Tonburst; TBml = mittellanger Tonburst) bei gleicher Lautheit.

**Tab. 3:** Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ) und Signifikanzniveau (SN) der in Abb. 32 empirisch ermittelten neg. exponentiellen Funktionen 1. Ordnung

	n	y = f (x)	a	b	df	r	r <sup>2</sup>	SN (%)	SN verbal
TBK05	4	a*b+exp(-bx)	255.72	0.08	2	-0.988	0.97	99	sehr signifikant
Click05	4	a*b+exp(-bx)	439.65	0.04	2	-0.900	0.81	90	signifikant
TBL05	4	a+b*exp(-x)	15.96	29.48	2	-0.998	0.99	99	hoch signifikant
TBm105	4	a+b*exp(-x)	10.64	23.83	2	-0.996	0.99	99	hoch signifikant
TBL20	4	a+b*exp(-2x)	5.25	110.41	2	-0.997	0.99	99	hoch signifikant
TBm120	4	a+b*exp(-2x)	2.75	98.91	2	-0.998	0.99	99	hoch signifikant



**Abb. 28 a - f:** gefittete N1-Amplituden aller Reizbedingungen bei 0,5 bzw. 2,0Hz Reizwiederholungsrate (T = Tonburst) bei gleicher Lautheit mit ermittelten Zeitkonstanten ( $t_1$ ).

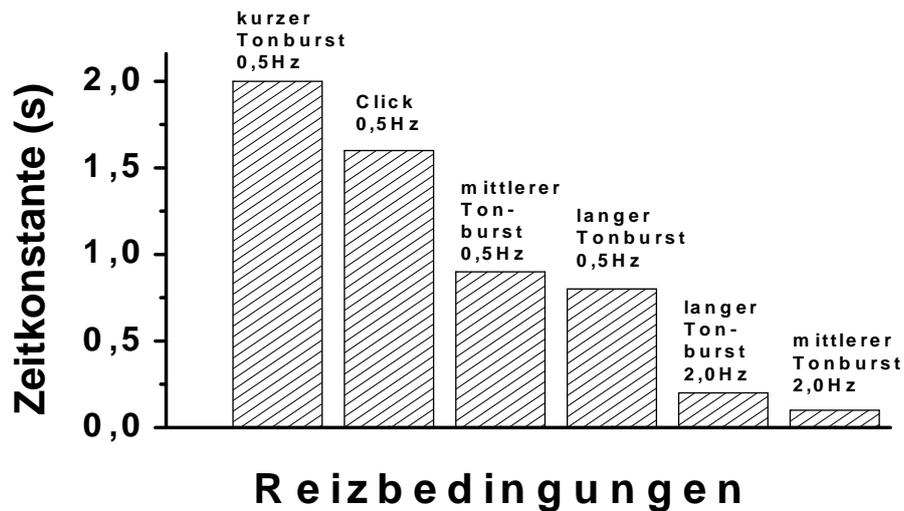


Abb. 29: Zeitkonstanten der N1-Amplitude bei 0,5 u. 2,0 Hz Reizwiederholungsrate und gleicher Lautheit.

Haider et al. fanden eine Amplitudenzunahme unter besonderer Konzentration der Versuchsperson auf einen bestimmten Reiz (Haider et al., 1964). Donchin und Cohen kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Donchin und Cohen, 1967). Dagegen beschrieb Klinger in seinen Studien eine Amplitudenabnahme bei reizkorreliertem Versuchsaufbau (Klinger, 1972). Näätänen begründet die Amplitudenzunahme bei reizkorrelierter Messung mit allgemeinen Aktivierungsvorgängen, die durch die Abfolge von relevanten und nichtrelevanten Stimuli verursacht werden (Näätänen, 1967).

### 8.1.2 Abhängigkeit der Latenz der Komponente N1 von der Reizwiederholungsrate und Reizart

Allgemein gilt: Je größer die Stimulusintensität ist, desto höher fällt die Amplitude der Komponente N1 aus und um so kürzer deren Latenz (Pantew, 1974; Pantew, 1986; Eddins et al., 1999; Neukirch, 2002).

Bisher sind keine Unterschiede bezüglich der Latenz unterschiedlicher Reize bei in etwa gleicher Lautheit beschrieben. Vergleicht man die Latenzen eines kurzen Tonbursts mit einem Click-Reiz gleicher Lautheit, so ergeben sich in der vorliegenden Studie die in Abb. 24 gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede in der Latenz des 1. und 2. Stimulus. Unterstellt man, dass der Click-Reiz durch seine fehlende Anstiegs- und Abfallzeit nach dem Prinzip der Tonotopie eine unspezifischere Reizung als ein frequenzspezifischer Tonburst in der Cochlea bewirkt, ist dies im Sinne der Orientierungsreaktion nach Sokolov nachvollziehbar. Dies würde auch die schnellere Reduktion der Latenzzeiten beim kurzen und langen Tonburst erklären, da im Gegensatz zum Click-Reiz eine präzisere neuronale

Verarbeitung durch das engere Frequenzspektrum gewährleistet wird (vgl. Abb. 24, Abb. 25 (Kandel, 2000)). Analog zum Verhalten der Amplitude der Komponente N1 mit steigender Reizwiederholungsrate, fallen auch die Latenzzeiten exponentiell ab, wobei dies beim langen Tonburst im Vergleich zum mittellangen schon bei relativ niedrigen Reizwiederholungsraten der Fall ist. Dies lässt vermuten, dass Amplituden  $\sigma$  und zur Latenzzeitabnahme in einem bestimmten Verhältnis zur Reizbreite, Reizwiederholungsrate und Lautheit stehen (vgl. Abb. 24-29). Für die Reizwiederholungsrate und Lautstärkeabhängigkeit im Bezug auf Amplitudenabfall und Reizwiederholungsrate ist dies in der Literatur belegt (Johannsen et al.; 1972; Klinger, 1973; Pantew 1974; Pantew, 1986; Neukirch 2002). Allerdings ist nicht untersucht worden, ob die Stimulusdauer bei in etwa gleicher Lautheit Effekte auf den Charakter des akustisch evozierten Potentials hat. Im Gegensatz zu den genannten Autoren (Johannsen et al.; 1972; Klinger, 1973; Pantew 1974; Pantew, 1986; Neukirch 2002) hatten Rosburg et al. dies in ihrer Studie untersucht und keine Effekte bei unterschiedlicher Stimulusdauer gefunden (Rosburg et al., 2002).

In Studien zur Refraktärperiode des VIII. Hirnnervs, die beim Menschen mit Serien von Click  $\sigma$  Reizen untersucht wurden, sind Werte von ca. 410 ms nach intracochleärer Reizgabe beschrieben, bis wieder ein vollständig erholtes Nervenaktionspotential generiert wird (Miller et al., 2001; Ohashi et al., 2005). Da in der vorliegenden Studie das kürzeste Interstimulusintervall 500 ms beträgt, sind Einflüsse der Refraktärzeit als unwahrscheinlich anzusehen. Somit kann mit hinreichender Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die N1-Amplitudenreduktion bei auf den 1. Stimulus folgenden Reizen nicht auf Refraktärzeit oder Adaptation zurückgeht sondern eher einer Kurzzeithabituation entspricht.

Es wurden schon früher Untersuchungen mit verschiedenen langen Stimuli durchgeführt (Furutsuka et al., 1983; Näätänen, 1989; Mc Evoy, 1991; Alain et al. 1997; Eddins et al., 1999; Pfeleiderer, 2002; Ross et al., 2002; Ostroff et al., 2003; Rinne et al., 2005; Sysoeva et al., 2006). Mit Ausnahme einer Studie (Sysoeva et al., 2006) ist allen Untersuchungen gemeinsam, dass die verschieden langen Stimuli nicht in ihrer Lautheit angeglichen wurden. Da aber bei einer Stimulusdauer bis ca. 200 ms eine „Lautheitssummation“ nachweisbar ist (Sysoeva et al., 2006), sind die stattfindenden Amplitudenanstiege und Latenzminderungen der Komponente N1 eigentlich nicht den Änderungen in der Reizdauer, sondern der Zunahme der Reizintensität zuzuordnen. Da unsere Vergleiche zu den unterschiedlichen Reizarten und zu der unterschiedlichen Dauer der Stimuli bei angeglichener Lautheit durchgeführt wurden, können die Unterschiede zwischen den Reizen eindeutig der Reizart und der Reizdauer zugeordnet werden. Auch Sysoeva et al. führten keine Angleichung der Lautheit durch,

sondern untersuchten den Effekt der unterschiedlichen Stimuluslänge mit Reizen innerhalb und außerhalb dieses Zeitfensters, um mit Hilfe der Mismatch Negativity (MMNm) und dem  $\check{S}$ equivalent current dipole (ECD) die Orte der Verarbeitung der Reizdauer und Frequenz zu lokalisieren (Syssoeva et al., 2006).

Abschließend kann man zusammenfassen, dass die Amplitude der Komponente N1 negativ mit der Reizwiederholungsrate korreliert und stimuluspezifische Unterschiede aufweist: Beim langen Tonburst ist bei Wiederholungsraten von 0,5  $\check{O}$  0,7 Hz die Habituation stärker ausgeprägt als beim mittellangen Tonburst, bei einem allgemein höheren Amplitudenniveau des langen Tonburst. Beide zeigen bei einer Wiederholungsrate von 2,0 Hz vergleichbare Eigenschaften. Dies gilt auch für die  $\check{S}$ ntertrainintervallhabituation nach den auf den 1. Stimulus folgenden Reizen. Bei sehr kurzen Reizen (Tonburst und Click  $\check{O}$  Reiz) fällt die Reizart nicht signifikant ins Gewicht, dies wird im Hinblick auf die entsprechenden Kurvenverläufe und Zeitkonstanten deutlich. Außerdem kann man mit einem mittellangen oder einem kurzen Stimulus eine größere Habituation erreichen, als mit einem langen. Dies würde für die Theorie der Orientierungsreaktion nach Sokolov sprechen, da ein längerer Reiz auch mehr Information enthält, als ein kurzer Stimulus.

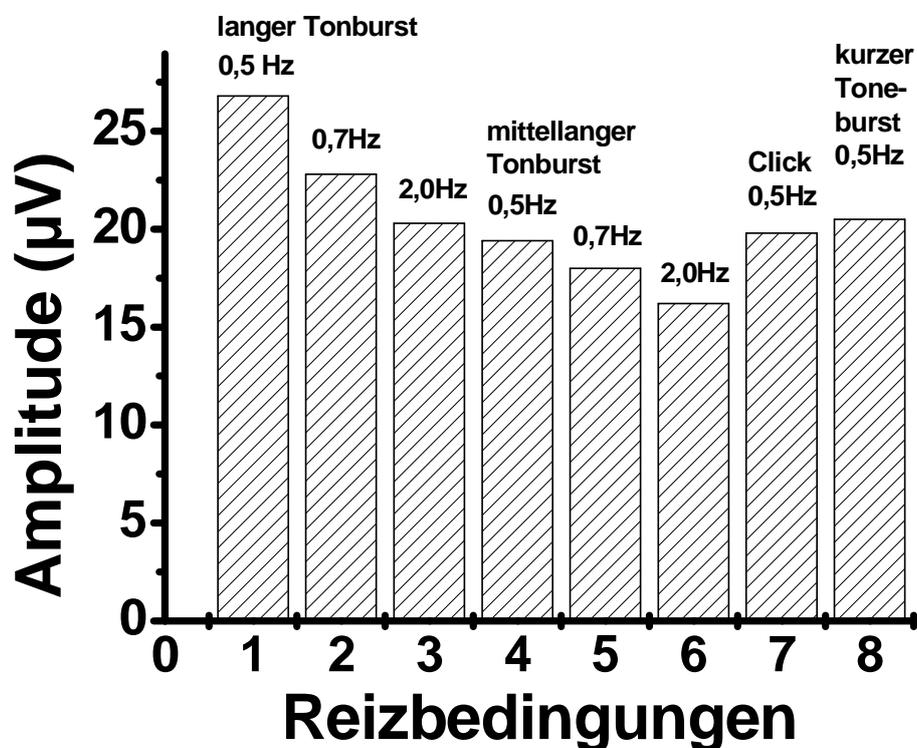
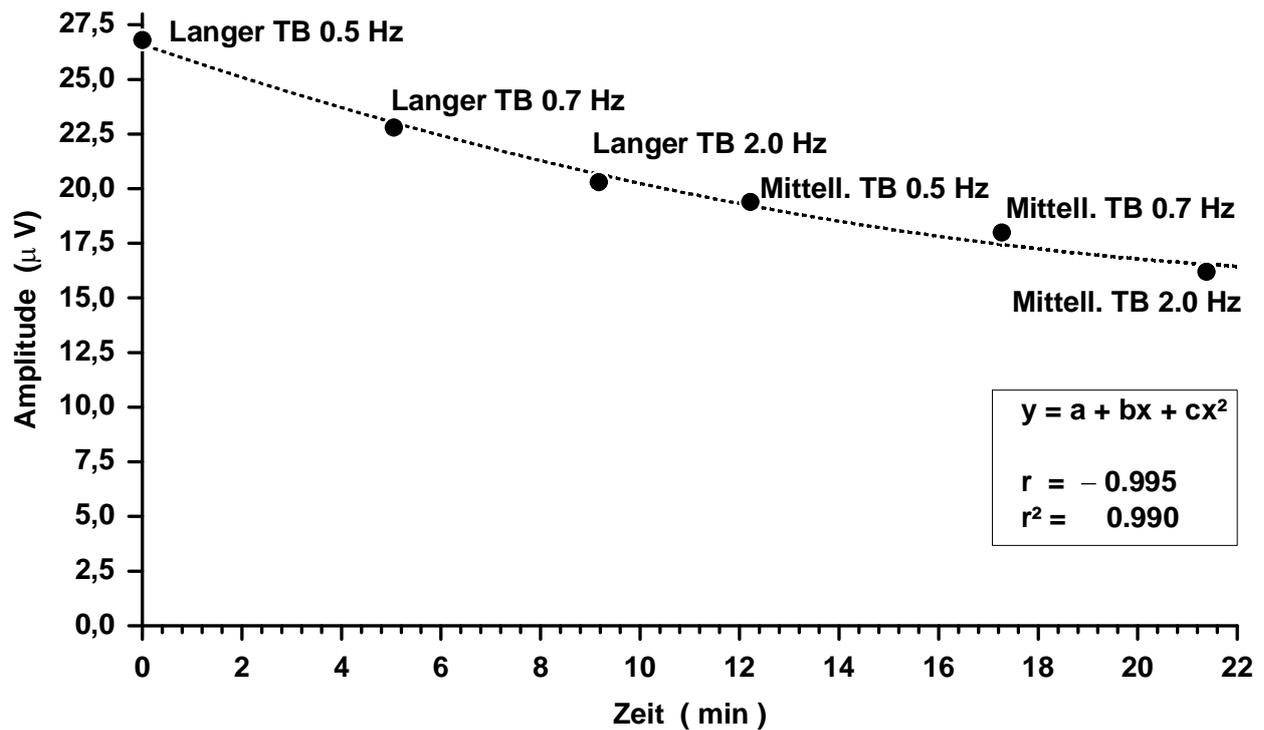


Abb. 30: N1-Amplitude des 1. Stimulus bei allen Reizbedingungen bei in etwa gleicher Lautheit.



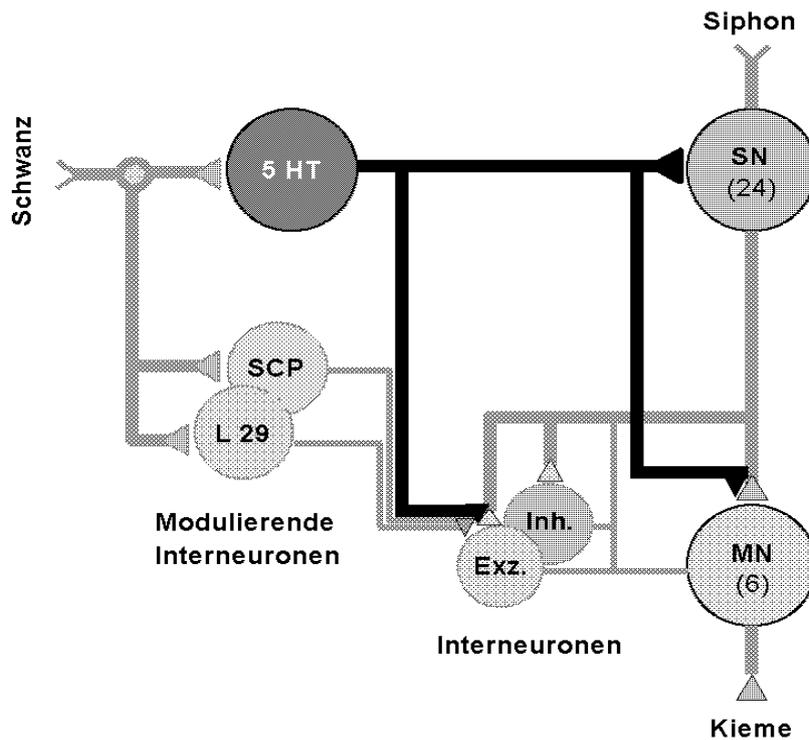
**Abb. 31:** Amplitudenabnahme im zeitlichen Verlauf eines Versuchsdurchganges mit Korrelationskoeffizient ( $r$ ) und Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ). TB= Tonburst, Hz=Hertz, mittell.=mittellanger

**Tab. 4:** Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ) und Signifikanzniveau (SN) der in Abb. 33 empirisch ermittelten neg. exponentiellen Funktion 1. Ordnung

	n	$y = f(x)$	a	b	c	df	r	$r^2$	SN (%)	SN verbal
Langer und mittell. TB	6	$a+bx+cx^2$	25.60	-0.78	0.01	3	-0.995	0.990	96	sehr signifikant

## 8.2 Habituation als Korrelat zerebraler Hemmung

Die durch den ersten Stimulus angestoßene Hemmung der Antwort auf den nachfolgenden Stimulus (Habituationsphänomen) zeigt, dass mit dem ersten Reiz nicht nur zerebrale Erregung induziert wird, sondern das hemmende Interneuronnetzwerk aktiviert wird. Bei niederen Tieren sind die Mechanismen dieser Hemmung auf Einzelzellebene untersucht worden und können als hinreichend geklärt gelten (Kandel, 2006; Castellucci et al., 1978).



**Abb. 32:** Diagramm des Schaltkreises des Kiemenrückzugsreflexes der *Aplysia californica* mit exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen. SN: sensorische Neuronen; MN: Motoneuronen; SCP: Neuronen die das Neuropeptid SCP ausschütten (aus Glanzmann, Mackey, Hawkins et al., 1989 in E. R. Kandel Psychiatrie, Psychoanalyse und die neue Psychologie des Geistes, Suhrkamp-Verlag, Frankfurt a. M., 2006; S. 266 ff.)

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Habituation von der Reizwiederholungsrate abhängt (Abb. 19, 23, 27, 28, 29, 30 u. 31). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit zurückliegenden Beobachtungen (Johannsen et al.; 1972; Klinger, 1973, Pantew 1974; Pantew, 1986; Neukirch 2002). Als Maß für das unterschiedliche Habitationsverhalten wurden in der vorliegenden Arbeit unterschiedliche Habitationszeitkonstanten für die verschiedenen Reizbedingungen ermittelt (s. Abb.28 u. 29). Es stellt sich die Frage, welche zerebralen Mechanismen für die Unterschiede im Habitationsverhalten verantwortlich sind. Evtl. lassen sich aus den hier vorgelegten Messergebnissen Rückschlüsse zu dieser Frage gewinnen. Hierfür soll die Amplitudenreduktion der SAEP-Komponente N1 nach dem 2. im Vergleich zum 1. Reiz in Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate des langen bzw. mittellangen Stimulus betrachtet werden (Abb. 33 und 34). Mit zunehmendem Intervall zwischen den sonst gleichen Stimuli kommt es zur partiellen Erholung der ursprünglich (also nach dem 1. Reiz) beobachteten N1-Amplitude. D.h., die durch den 1. Stimulus angestoßene Hemmung lässt allmählich nach. Geht man von einer vollständigen Suppression der N1-Amplitude unmittelbar nach dem 1. Stimulus aus, so lassen sich die Messwerte zwanglos durch eine Exponentialfunktion anpassen, wenn man die Messwerte zuvor an der X-Achse

spiegelt. Tatsächlich erreichen die Werte nicht annähernd den Ausgangswert, was vermutlich auf den Einfluss von Langzeithabituatation zurückgeht.

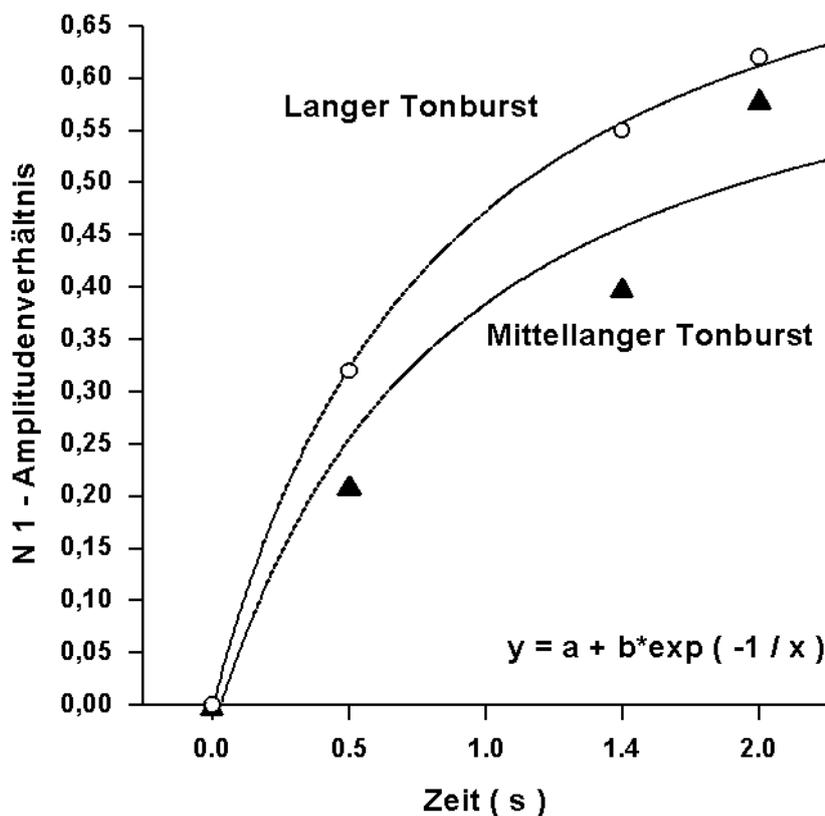


Abb. 33 : Recovery-Funktion des langen und mittellangen Tonbursts bei etwa gleicher Lautheit

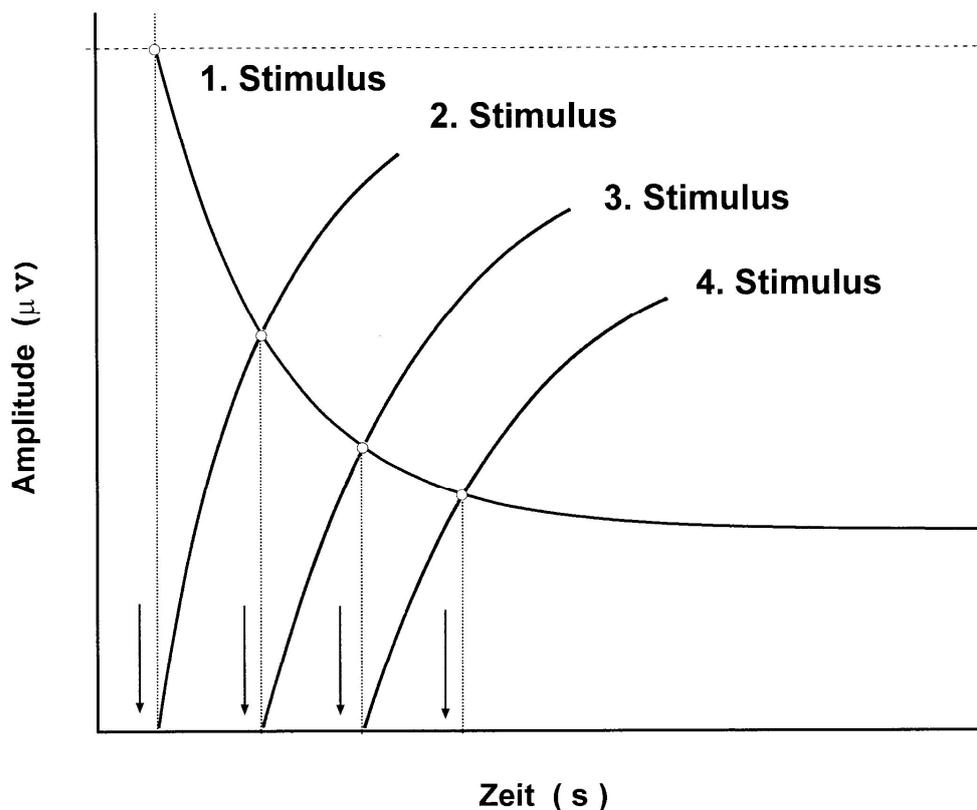
Tab. 5 : Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ) und Signifikanzniveau (SN) der in Abb. 37 empirisch ermittelten exponentiellen Funktionen 1. Ordnung

	$y = f(x)$	n	df	a	b	r	$r^2$	SN (%)	SN verbal
Langer TB	$a+b*\exp(-1/x)$	4	2	-0.503	1.36	0.999	0.999	99	hoch signifikant
Mittellanger TB	$a+b*\exp(-1/x)$	4	2	-0.459	1.18	0.968	0.937	95	sehr signifikant

Wenn man die in der Abb. 33 gefundenen Erholungskurven zur Interpretation der Habituation heranzieht, so zeigt sich, dass Habituation aus der durch den Stimulus angestoßenen Hemmung und deren Nachlassen im zeitlichen Verlauf resultiert. Abb. 34 soll diesen Vorgang in einer generalisierten Darstellung verdeutlichen. Die horizontalen Linien stehen für die angestoßene Hemmung, die im Interstimulusintervall im Sinne der positiven Erholungskurven

nachlässt. Dabei gilt für jede Erholungskurve eine eigene Erholungskonstante, da der nachfolgende Reiz auf ein bestehendes Hemmungsniveau trifft, woraus die erniedrigte nachfolgende Amplitude resultiert. Es kommt zu einer Addition der nacheinander ausgelösten Hemmungsvorgänge und zu einer asymptotischen Erniedrigung der durch den Stimulus erzeugten Amplitude.

Aus dieser Interpretation ergibt sich zwanglos, dass für unterschiedliche Reizbedingungen unterschiedliche Habituationszeitkonstanten zu erwarten sind, wie sie ja auch tatsächlich beobachtet werden (s. o. Abb. 28 u. 29).



**Abb. 34:** Generalisiertes Schema der additiven cerebralen Hemmung bei repetitiver Stimulusgabe

Es ist schwer vorherzusagen, in welcher Weise die Erholung von Hemmung verläuft, wenn längere oder kürzere Stimuli mit annähernd gleicher Lautheit eingesetzt werden, wie in der vorliegenden Studie in Form langer bzw. mittellanger Tonbursts. Tatsächlich zeigen die hier vorgelegten Messergebnisse, dass die Form des Stimulus Einfluss auf die zeitliche Erholung der N1-Amplitude nimmt (Abb. 33). Tatsächlich erfolgt diese Erholung beim längeren Stimulus deutlich rascher. Offensichtlich vermag die längere Einwirkdauer des Stimulus bei gleicher Lautheit die zerebrale Hemmung effektiver zu überwinden. Als Ursache kommt in

Betracht, dass mit dem längeren Stimulus mehr EPSPs an den entsprechenden die N1 generierenden Neuronen summiert werden.

## 9. Schlußfolgerungen

Die vorliegende Arbeit ist nach eingehender Literaturrecherche die erste, welche den Einfluss der Reizart, bzw. der Reizbreite und den Einfluss der Reizwiederholungsrate bei etwa gleicher Lautheit untersucht. Weiterhin wird gezeigt, dass man im Bezug auf Kurzzeithabituation, sowie für die Langzeithabituation in dieser Studie von einer negativ-exponentiellen Gesetzmäßigkeit ausgehen kann, dies gilt für die Dishabituation vice versa. Es wird gezeigt, dass akustische Reize bei gleicher Lautheit, in Abhängigkeit von der Reizbreite und Reizwiederholungsrate unterschiedliche N1-Amplituden evozieren, die ein unterschiedliches Habituationsverhalten aufweisen. So zeigen lange Tonbursts bei niedrigen Reizwiederholungsraten eine geringere Kurzzeithabituation und erlauben eine bessere Darstellung der Komponente N1. Mittellange, sowie kurze Tonbursts und kurze Click - Reize eignen sich sehr gut zur Darstellung von mittleren und späten akustisch evozierten Potentialen, zeigen aber eine stärker ausgeprägte Habituation. Deshalb würden sie sich auch besser, z. B. zur Therapiekontrolle bei verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen und eignen, wie Depression, Schizophrenie, Alkoholabusus, Multipler Sklerose oder Amyotrophischer Lateralsklerose (ALS) und einer Reihe anderer Erkrankungen aus dem rheumatischen und internistischen Formenkreis, die mit einer Enzephalopathie einhergehen und einen Habitationsverlust aufweisen (Ambrosini et al., 2003; Carrillioódeóla-Pena et al., 2006, Stigsby et al., 1994, Fischer et al., 2000, Ilvoonen et al, 2001; Jacobson et al, 2003; Jiang et al, 2000; Kotchoubey et al, 2003; Linka et al, 2005; Wioland et al, 2001).

Mittlere und kurze Reize weisen eine stärkere (Kurzzeit-) Habituation auf, da sie die zerebrale Hemmung weniger gut überwinden als lange. Aus diesem Grund können sie ein sensibles Instrument sein, auch geringere Habitationsvorgänge nachzuweisen, insbesondere bei oben genannten Erkrankungen. Legt man das oben beschriebene Modell zugrunde, führen mittlere und kurze Reize zu einer langsameren Erholung (s. Abb. 33). Bei Erkrankungen mit verminderter zerebraler Hemmung würde sich mit diesen Reizen die Habituation als Kontrollmarker des Therapieerfolges (z. B. mittels SSRI) besser darstellen lassen, da sie eine stärkere Suppression induzieren und weniger ausgeprägte Habitationsvorgänge aufdecken könnten.

Die Kenntnis grundlegender neurophysiologischer Prinzipien wird weiterhin Basis der zukünftigen Forschung sein. Untersuchungen mittels fMRT und PET zeigen uns, dass das Zusammenspiel exzitatorischer und inhibitorischer Mechanismen eine wichtige Rolle in der Informationsverarbeitung spielen, insbesondere der Neurotransmitter Serotonin, der im auditorischen Cortex in hoher Konzentration zu finden ist (Lewis et al, 1986; Campbell et al, 1987; Hegerl und Juckel, 1993)

## 10. Literaturverzeichnis

1. Abdlgalil KA: Short-term habituation of late auditory evoked potentials (LAEP) in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in comparison with control patients. Master thesis. Martin ó Luther ó Universität Halle ó Wittenberg, 2007.
2. Abduljawad KA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E: Effects of clonidine and diazepam on prepulse inhibition of the acoustic startle response and the N1/P2 auditory evoked potential in man. *J Psychopharmacol* 2001; 15:237-42
3. Adler G, Adler J: Auditory stimulus processing at different stimulus intensities as reflected by auditory evoked potentials. *Biol Psychiatry* 1991;15; 29:347-56
4. Adler G, Adler J, Schneck M, Armbruster B: Influence of stimulation parameters on auditory stimulus processing in schizophrenia and major depression: an auditory evoked potential study. *Acta Psychiatr Scand.* 1990; 81:453-8
5. Adler G, Adler J: Influence of stimulus intensity on AEP components in the 80- to 200-millisecond latency range. *Audiology.* 1989; 28:316-24
6. Alain C, Woods DL, Covarrubias D: Activation of duration-sensitive auditory cortical fields in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*1997; 104:531-9
7. Alain C, Hargrave R, Woods DL: Processing of Auditory Stimuli during Visual Attention in Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1151ó1159
8. Alcaini M, Giard MH, Thevenet M, Pernier J: Two separate frontal components in the N1 wave of the human auditory evoked response. *Psychophysiology.* 1994; 31:611-5
9. Alho K, Escera C, Näätänen, Winkler I: Neural Mechanisms of Involuntary Attention to Acoustic Novelty and Change. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1998; Vol.10, No. 5, 590-604

10. Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J: Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain* 2003; 126(Pt 9):2009-15
11. Amenedo E, Escara C: The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioural perception. *Eur J Neurosci.* 2000; 12:2570-4
12. Androulidakis AG, Jones SJ: Detection of signals in modulated and unmodulated noise observed using auditory evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1783-93
13. Anft D, Bartsch E, Scholz G, Mrowinski D: Untersuchungen zur Frequenzspezifität akustisch evozierter Potentiale früher und mittlerer Latenz mit Hochpaßmaskierung. *HNO.* 1998; 46:13-8
14. Barry RJ, Cocker KI, Anderson JW, Gordon E, Rennie C: Does the N100 evoked potential really habituate? Evidence from a paradigm appropriate to a clinical setting. *Int J Psychophysiol.* 1992; 13:9-16
15. Berger, H. (1929). Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie*, 87, 527-6570.
16. Berghaus A; Rettinger G, Böhme G: Hals- u. Nasen- u. Ohren- u. Heilkunde. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1996
17. Bertoli S, Smurzynski J, Probst R: Effects of age, age-related hearing loss, and contralateral cafeteria noise on the discrimination of small frequency changes: psychoacoustic and electrophysiological measures. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2005; 6:207-22
18. Bertoli S, Probst R: Lack of standard N2 in elderly participants indicates inhibitory processing deficit. *Neuroreport.* 2005; 28; 16:1933-7
19. Biermann S, Heil P: Parallels between timing of onset responses of single in cat and of evoked magnetic fields in human auditory cortex. *J Neurophysiol* 2000 84:2426-2439
20. Boksem MA, Meijman TF, Lorist MM: Effects of mental fatigue on attention: an ERP study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005;25:107-16

21. Boenninghaus HG, Lenarz T: Hals ó Nasen ó Ohren ó Heilkunde, 10. Auflage, Springer ó Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001
22. Borgmann C, Draganova R, Pantev C, Ross B: Auditory Cortical Response Patterns to Multiple Rhythms of AM Sound. *Ear & Hearing*. 2002; 23:254-265
23. Born J, Hitzler V, Pietrowsky R, Pauschinger P, Fehm HL: Influences of cortisol on auditory evoked potentials (AEPs) and mood in humans. *Neuropsychobiology*. 1989;20:145-51
24. Bourbon WT, Will KW, Gary HE Jr, Papanicolaou AC: Habituation of auditory event-related potentials: a comparison of self-initiated and automated stimulus trains. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987; 66:160-6
25. Brattico E, Tervaniemi M, Picton TW: Effects of brief discrimination-training on the auditory N1 wave. *Neuroreport*. 2003; 14:2489-92
26. Buchwald JS, Huang C: Far-field acoustic response: origins in the cat. *Science*. 1975;189:382-4
27. Budd TW, Barry RJ, Gordon E, Rennie C, Michie PT: Decrement of the N1 auditory event-related potential with stimulus repetition: habituation vs. refractoriness. *Int J Psychophysiol*. 1998; 31:51-68
28. Bunke D, von Specht H, Muhler R, Pethe J, Kevanishvili Z: Effect of stimulus rise time and high-pass masking on early auditory evoked potentials. *Laryngorhinootologie*. 1998; 77:185-90
29. Cacace AT, Satya-Murti S, Wolpaw JR: Human middle-latency auditory evoked potentials: vertex and temporal components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;77:6-18
30. Caird DM, Klinke R: The effect of inferior colliculus lesions on auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;68:237-40
31. Campbell T, Winkler I, Kujala T: Disruption of immediate memory and brain processes: an auditory ERP protocol. *Brain Res Brain Res Protoc*. 2005; 14:77-86

32. Campbell T, Winkler I, Kujala T, Näätänen R: The N1 hypothesis and irrelevant sound: evidence from token set size effects. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003;18:39-47
33. Carrillo-de-la-Pena MT, Vallet M, Perez MI, Gomez-Perretta C: Intensity dependence of auditory-evoked cortical potentials in fibromyalgia patients: a test of the generalized hypervigilance hypothesis. *J Pain*. 2006; 7:480-7
34. Castellucci VF, Carew TJ, Kandel ER: Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science*. 1978; 202:1306-8
35. Celesia GG, Broughton RJ, Rasmussen T, Branch C: Auditory evoked responses from the exposed human cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968;24:458-66
36. Ceponiene R, Rinne T, Naatanen R: Maturation of cortical sound processing as indexed by event-related potentials. *Clin Neurophysiol*. 2002; 113:870-82
37. Chatrian GE, Lettich E, Nelson PL: Modified nomenclature for the "10%" electrode system. *J Clin Neurophysiol*. 1988;5:183-6
38. Clifford-Jones RE, Clarke GP, Mayles P: Crossed acoustic response combined with visual and somatosensory evoked responses in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:749-52
39. Coch D, Skendzel W, Neville HJ: Auditory and visual refractory period effects in children and adults: an ERP study. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116:2184-203
40. Cody DT, Jacobson JL, Walker JC, Bickford RG: Avaraged evoked myogenic and cortical potentials to sound in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1964;73:763-77
41. Cohen D: Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science*. 1968;161:784-6
42. Conley EM, Michalewski HJ, Starr A: The N100 auditory cortical evoked potential indexes scanning of auditory short-term memory. *Clin Neurophysiol*. 1999; 110:2086-93
43. Cranford JL, Rothermel AK, Walker L, Stuart A, Elangovan S: Effects of discrimination task difficulty on N1 and P2 components of late auditory evoked potential. *J Am Acad Audiol*. 2004; 15:456-61

44. Curio G, Oppel F, Scherg M: Peripheral origin of BAEP wave II in a case with unilateral pontine pathology: a comparison of intracranial and scalp records. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;66:29-33
45. Dauderer M, Schwender D: Depth of anesthesia, awareness and EEG. *Anaesthesist*. 2001; 50:231-41
46. Davis H: Brain stem and other responses in electric response audiometry. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976;85:3-14
47. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J Neurophysiol* 1939; 2: 500-514
48. Davis PA: Effects of acoustic stimuli on the walking human brain. *J Neurophysiol* 1939; 2:494 ó 499
49. Dawson GD: A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. *J Physiol*. 1951;115:2p-3p
50. Dawson GD: A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1954;6:65-84
51. Deacon D, Gomes H, Noursak JM, Ritter W, Javitt D: Effect of frequency separation and stimulus rate on the mismatch negativity: an examination of the issue of refractoriness in humans. *Neurosci Lett*. 2000; 287:167-70
52. Donchin E, Ritter W, Mc Callum W: Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the ERP. In Callaway E, Tueting P, Koslow S (Eds): *event ó related brain potentials in man*. New York: Academic press. 1978, S. 349 ó 412
53. Dorokhov VB, Verbitskaia IuS: Changes in components of the auditory long-latency evoked potentials at different stages of the slow-wave sleep. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2005; 55:21-30
54. Douek E, Gibson W, Humphries K: The crossed acoustic response. *J Laryngol Otol*. 1973;87:711-26

55. Draganova R, Ross B, Borgmann C, Pantev C: Auditory cortical response patterns to multiple rhythms of AM sound. *Ear Hear.* 2002;23:254-65
56. Dus V, Wilson SJ: The click-evoked post-auricular myogenic response in normal subjects *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1975;39:523-5
57. Eddins AC, Peterson JR: Time-intensity trading in the late auditory evoked potential. *J Speech Lang Hear Res.* 1999;42:516-25
58. Elangovan S, Cranford JL, Walker L, Stuart A: A Comparison of the mismatch negativity and a differential waveform response. *Int J Audiol.* 2005;44:637-46
59. Escera C, Alho K, Schroger E, Winkler I: Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol.* 2000; 5:151-66
60. Firsching R, Luther J, Eidelberg E, Brown WE Jr, Story JL, Boop FA: 40 Hz-middle latency auditory evoked response in comatose patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987;67:213-6
61. Fischer C, Morlet D, Giard M: Mismatch negativity and N100 in comatose patients. *Audiol Neurootol.* 2000; 5:192-7
62. Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F : Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol.* 1999; 110:1601-10
63. Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D: Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology.* 2004; 63:669-73
64. Fischer C, Luaute J: Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15:372-80
65. Frost WN, Castellucci VF, Hawkins RD, Kandel ER: Monosynaptic connections made by the sensory neurons of the gill- and siphon-withdrawal reflex in *Aplysia* participate in the storage of long-term memory for sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:8266-8269
66. Fuentemilla L, Marco-Pallares J, Grau C: Modulation of spectral power and of phase resetting of EEG contributes differentially to the generation of auditory event-related potentials. *Neuroimage.* 2006; 30:909-16

67. Furutsuka T: Effects of time estimation precision on Auditory Evoked Potentials in a tone-duration discrimination task. *Shinrigaku Kenkyu*. 1983;53:344-50
68. Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ: A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:2643-7
69. Ganglberger JA, Gestring GF, Groll-Knapp E, Haider M: Auditory evoked potentials from cortex and various subcortical centers: *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*. 1971; 198:41-9
70. Geisler CD, Frishkopf LS, Rosenblith WA: Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science*. 1958;128:1210-1
71. Gilley PM, Sharma A, Dorman M, Martin K: Developmental changes in refractoriness of the cortical auditory evoked potential. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116:648-57
72. Goldstein R, Rodman LB: Early components of averaged evoked responses to rapidly repeated auditory stimuli. *J Speech Hear Res*. 1967;10:697-705
73. Haider M, Spong P, Lindsley DB: Attention, vigilance and cortical evoked potentials in humans. *Science*. 1964; 145:180-2
74. Hartmann A, Krumrey K, Dietl T, Vogl L, Zhou Y, Dirlich G, Heuser-Link M: Long term habituation of brain evoked potential responses and pituitary adrenal secretion with repeated (placebo) testing. *Psychoneuroendocrinology*. 1995; 20(8):865-77
75. Hashimoto I: Auditory evoked potentials from the human midbrain: slow brain stem responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982;53:652-7
76. Hashimoto I, Ishiyama Y, Yoshimoto T, Nemoto S: Brain-stem auditory-evoked potentials recorded directly from human brain-stem and thalamus. *Brain*. 1981;104:841-59
77. Hegerl U, Karnauchow I, Herrmann WM, Muller-Oerlinghausen B: Intensity dependence of auditory evoked N1/P2 component and personality. *Neuropsychobiology*. 1992; 26:166-72
78. Hillyard SA, Vogel EK, Luck SJ: Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998; 353:1257-70

79. Ilvonen TM, Kujala T, Tervaniemi M, Salonen O, Näätänen R, Pekkonen E: The processing of sound duration after left hemisphere stroke: event-related potential and behavioral evidence. *Psychophysiology*. 2001;38:622-8
80. Inouchi M, Kubota M, Ferrari P, Roberts TP: Neuromagnetic auditory cortex responses to duration and pitch changes in tones: cross-linguistic comparisons of human subjects in directions of acoustic changes. *Neurosci Lett*. 2002; 331:138-42
81. Jacobson GP, McCaslin DL: A reexamination of the long latency N1 response in patients with tinnitus. *J Am Acad Audiol*. 2003; 14:393-400
82. Jewett DL, Williston JS: Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*. 1971;94:681-96
83. Jewett DL, Martin WM, Sininger YS, Gardi JN, Morris JH 3rd, Williston JS, Randolph MG, Chimento TC, Shah D: The 3-channel Lissajous' trajectory of the auditory brain-stem response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;68:323-414
84. Jiang C, Kaseda Y, Kumagai R, Nakano Y, Nakamura S: Habituation of event-related potentials in patients with Parkinson's disease. *Physiol Behav*. 2000;68:741-7
85. Johannsen HS, Keidel WD, Spreng M: der Einfluß von Intensität und Dauer der Beschallung auf den Off - Effekt des akustisch evozierten Potentials. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*. 1972; 201:208-21
86. Johannsen HS: Zur Frequenzbreite des EEG - Vorverstärkers in der klinischen EEG ó Audiometrie. *Arch. klin. exp. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.Heilk*. 1973; 204, 62-70
87. Jongsma ML, van Rijn CM, van Schaijk WJ, Coenen AM: Effects of diazepam on auditory evoked potentials of rats elicited in a ten-tone paradigm. *Neuropsychobiology*. 2000; 42:158-62
88. Kadner A, Kulesza RJ Jr, Berrebi AS: Neurons in the medial nucleus of the trapezoid body and superior paraolivary nucleus of the rat may play a role in sound duration coding. *J Neurophysiol*. 2006; 95:1499-508

89. Kaga K, Hink RF, Shinoda Y, Suzuki J: Evidence for a primary cortical origin of a middle latency auditory evoked potential in cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980;50:254-66
90. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: principles of neural science. 4. Auflage Mc Graw Hill, New York, St. Louis, San Francisco, usw. S. 590 ó 624; S. 1247 ó 1277
91. Kandel ER: Psychiatrie, Psychoanalyse und die neue Psychologie des Geistes, Suhrkamp-Verlag, Frankfurt a. M.; S. 266 ff.
92. Katayama Y, Reuther S, Dixon CE, Becker DP, Hayes RL: Dissociation of endogenous components of auditory evoked potentials following carbachol microinjection into the cholinceptive pontine inhibitory area. *Brain Res.* 1985; 334:366-71
93. Klein AJ: Properties of the brain-stem response slow-wave component. *Arch Otolaryngol.* 1983;109:6-12
94. Klinger KP: Amplitudenvariationen akustisch evozierter Potentiale in Abhängigkeit von der Signalinformation und belastungsbedingter Ermüdung. *Int Z Angew Physiol.* 1973; 31:269-78
95. Klug N: Brainstem auditory evoked potentials in syndromes of decerebration, the bulbar syndrome and in central death. *J Neurol.* 1982; 227:219-28
96. Knight RT, Hillyard SA, Woods DL, Neville HJ: The effects of frontal and temporal-parietal lesions on the auditory evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 50:112-24
97. A. E. Kornmüller: Bioelektrische Erscheinungen architektonischer Felder. Eine Methode der Lokalisation auf der Großhirnrinde. *Journal of Neurology* 1933; 130: 44-60
98. Kotchoubey B, Schneck M, Lang S, Birbaumer N: Event-related brain potentials in a patient with akinetic mutism. *Neurophysiol Clin.* 2003; 33:23-30

99. Lange K, Rosler F, Roder B: Early processing stages are modulated when auditory stimuli are presented at an attended moment in time: an event-related potential study. *Psychophysiology*. 2003; 40:806-17
100. Lee YS, Lueders H, Dinner DS, Lesser RP, Hahn J, Klem G: Recording of auditory evoked potentials in man using chronic subdural electrodes. *Brain*. 1984; 107:115-31
101. Lev A, Sohmer H: Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (electro-cochleogram). *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*. 1972; 201:79-90
102. Linka T, Muller BW, Bender S, Sartory G, Gastpar M: The intensity dependence of auditory evoked ERP components predicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2005; 38:139-43
103. Loginov VV, Leshchinskaia IP, Latash LP: EEG of the interstimulus intervals during habituation of auditory evoked potentials in depressive moods. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 1987; 37:866-74
104. Loginov VV, Leshchinskaia IP, Latash LP: Habituation of auditory evoked potentials and emotional state: *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 1987; 37:414-21
105. Lorenz J: Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*. 1998; 57 Suppl 2:19-22
106. Lorenz J, Beck H, Bromm B: Differential changes of laser evoked potentials, late auditory evoked potentials and P300 under morphine in chronic pain patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997; 104:514-21
107. Luaute J, Adeleine P, Morlet D, Tell L, Boisson D: Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86:917-23
108. Lucchesi LM, Braga NI, Manzano GM, Pompeia S, Tufik S: Acute neurophysiological effects of the hypnotic zolpidem in healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29:557-64

109. Makeig S: Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993;86:283-93
110. Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ: Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science.* 2002;295:690-4
111. Makeig S, Delorme A, Westerfield M, Jung TP, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ: Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLoS Biol.* 2004;2:e176
112. Malmivuo J, Suihko V, Eskola H: Sensitivity distributions of EEG and MEG measurements. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1997;44:196-208
113. Malmivuo J: theoretical limits of the eeg method are not yet reached. *International Journal of bioelectromagnetism*,1999; 1, 2-3
114. Manjarrez G, Hernandez E, Robles A, Hernandez J: N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutr Neurosci.* 2005;8:213-8
115. Martin BA, Boothroyd A: Cortical, auditory, event-related potentials in response to periodic and aperiodic stimuli with the same spectral envelope. *Ear Hear.* 1999; 20:33-44
116. Massioui FE, Lille F, Lesevre N, Hazemann P, Garnier R, Dally S: Sensory and cognitive event related potentials in workers chronically exposed to solvents. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1990; 28:203-19
117. Mast TE: Short-latency human evoked response to clicks. *J Appl Physiol.* 1965;20:725-30
118. McEvoy LK, Picton TW, Champagne SC: The timing of the processes underlying lateralization: psychophysical and evoked potential measures. *Ear Hear.* 1991; 12:389-98
119. Megela AL, Teyler TJ: Habituation and the human evoked potential. *J Comp Physiol Psychol.* 1979;93:1154-70
120. Miller CA, Abbas PJ, Robinson BK: Response properties of the refractory auditory nerve fiber. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2001; 2:216-32

121. Mittenberg W, Skerchock JA, Ryan JJ: Short-term memory and averaged evoked cortical potentials. *Int J Neurosci.* 1985; 28:35-9
122. Miyazato Y, Ogura C: Abnormalities in event-related potentials: N100, N200 and P300 topography in alcoholics. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1993;47:853-62
123. Moller AR, Burgess J: Neural generators of the brain-stem auditory evoked potentials (BAEPs) in the rhesus monkey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;65:361-72
124. Moller AR: On the origin of the compound action potentials (N1, N2) of the cochlea of the rat. *Exp Neurol.* 1983;80:633-44
125. Morlet D, Bouchet P, Fischer C: Mismatch negativity and N100 monitoring: potential clinical value and methodological advances. *Audiol Neurootol.* 2000; 5:198-206
126. Müller G, Stange G: The input-output function of the slow auditory evoked potential in contralateral, ipsilateral, and vertex recordings. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd.* 1971;198:116-27
127. Näätänen R, Escera C: Mismatch negativity: clinical and other applications. *Audiol Neurootol.* 2000; 5:105-10
128. Näätänen R, Paavilainen P, Reinikainen K: Do event-related potentials to infrequent decrements in duration of auditory stimuli demonstrate a memory trace in man? *Neurosci Lett.* 1989; 107:347-52
129. Näätänen R, Michie PT: Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biol Psychol.* 1979;8:81-136
130. Näätänen R, Jacobsen T, Winkler I: Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology.* 2005;42:25-32
131. Näätänen R, Alho K: Generators of electrical and magnetic mismatch responses in humans. *Brain Topogr.* 1995; 7:315-20
132. Näätänen R, Picton T: The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology.* 1987;24:375-425

133. Neelon MF, Williams J, Garell PC: The effects of auditory attention measured from human electrocorticograms. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:504-21
134. Neukirch M, Hegerl U, Kotitz R, Dorn H, Gallinat J, Herrmann WM: Comparison of the amplitude/intensity function of the auditory evoked N1m and N1 components. *Neuropsychobiology.* 2002;45:41-8
135. Nizami L: Intensity-difference limens predicted from the click-evoked peripheral N1: the mid-level hump and its implications for intensity encoding. *Math Biosci.* 2005;197:15-34
136. Ogura C, Nageishi Y, Omura F, Fukao K, Ohta H, Kishimoto A, Matsubayashi M: N200 component of event-related potentials in depression. *Biol Psychiatry.* 1993; 33:720-6
137. Ohashi T, Ochi K, Nishino H, Kenmochi M, Yoshida K: Recovery of human compound action potential using a paired-click stimulation paradigm. *Hear Res.* 2005; 203:192-200
138. Öhman A, Lader M: Short-Term Changes of the Human Auditory Potentials during Repetitive Stimulation, in *Auditory Evoked Potentials in Man. Psychopharmacology of EPs. Progg. Clin. Neurophysiol. Vol. 2, ED. J. E. Desmedt, pp 93-118 (Karger, Basel 1977)*
139. Okusa M, Shiraishi T, Kubo T, Nageishi Y: Effects of discrimination difficulty on cognitive event-related brain potentials in patients with cochlear implants. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121:610-5
140. Ostroff JM, McDonald KL, Schneider BA, Alain C: Aging and the processing of sound duration in human auditory cortex. *Hear Res.* 2003;181:1-7
141. Ozesmi C, Dolu N, Suer C, Golgeli A, Ascioğlu M: Habituation of the auditory evoked potential in a short interstimulus interval paradigm. *Int J Neurosci.* 2000; 105:87-95
142. Ozisik HI, Karlidag R, Hazneci E, Kizkin S, Ozcan C: Cognitive event-related potential and neuropsychological findings in Behcet's disease without neurological manifestations. *Tohoku J Exp Med.* 2005; 206:15-22

143. Paavilainen P, Simola J, Jaramillo M, Näätänen R, Winkler I: Preattentive extraction of abstract feature conjunctions from auditory stimulation as reflected by the mismatch negativity (MMN). *Psychophysiology*. 2001; 38:359-65
144. Pantew M, Sasama R, Pantew C: Acoustically evoked potentials (aep) in children (author's transl). *Arch Otorhinolaryngol*. 1976; 212:15-21
145. Pantew C, Khachidze O, Galle E, Gobsch H, Sasama R: Acoustically evoked potentials (AEP) in man due to either periodic signals or due to broad-band signals (author's transl). *Arch Otorhinolaryngol*. 1974; 208:193-202
146. Pavlov IP: Conditional reflexes: An investigation of the psychological activity of the cerebral cortex. GV Anrep, Oxford University Press, London, 1927
147. Penny WD, Kiebel SJ, Kilner JM, Rugg MD: Event-related brain dynamics. *Trends Neurosci*. 2002;25:387-9
148. Pfliegerer B, Ostermann J, Michael N, Heindel W: Visualization of auditory habituation by fMRI. *Neuroimage*. 2002; 17:1705-10
149. Phillips MA, Oxtoby EK, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E: Effects of acute tryptophan depletion on prepulse inhibition of the acoustic startle(eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol*. 2000; 14:258-65
150. Phillips MA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E: The effects of some antidepressant drugs on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol*. 2000; 14:40-5
151. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R Jr, Miller GA, Ritter W, Ruchkin DS, Rugg MD, Taylor MJ : Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*. 2000; 37:127-52
152. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R: Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974;36:179-90

153. Picton TW, Hillyard SA: Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1974;36:191-9
154. Picton TW, Alain C, Woods DL, John MS, Scherg M, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Trujillo NJ. Intracerebral sources of human auditory-evoked potentials. *Audiol Neurootol.* 1999; 4:64-79
155. Picton TW, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A: Mismatch negativity: different water in the same river. *Audiol Neurootol.* 2000; 5:111-39
156. Pilz PK, Schnitzler HU: Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiol Learn Mem.* 1996;66:67-79
157. Pineda JA, Holmes TC, Foote SL: Intensity-amplitude relationships in monkey event-related potentials: parallels to human augmenting-reducing responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;78:456-65
158. Polich J, Aung M, Dalessio DJ: Long latency auditory evoked potentials: intensity, inter-stimulus interval, and habituation. *Pavlov J Biol Sci.* 1988;23:35-40
159. Poulsen C, Picton TW, Paus T: Age-Related Changes in Transient and Oscillatory Brain Responses to Auditory Stimulation in Healthy Adults 19-45 Years Old. *Cereb Cortex.* 2006; [Epub ahead of print]
160. Pratt H, Bleich N, Mittelman N: The composite N1 component to gaps in noise. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:2648-63
161. Probst R, Grevers G, Iro H: Hals ó Nasen ó Ohren ó Heilkunde. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000
162. Prosser S, Arslan E, Michelini S: Habituation and rate effect in the auditory cortical potentials evoked by trains of stimuli. *Arch Otorhinolaryngol.* 1981;233:179-87
163. Rinne T, Pekkola J, Degerman A, Autti T, Jaaskelainen IP, Sams M, Alho K: Modulation of auditory cortex activation by sound presentation rate and attention. *Hum Brain Mapp.* 2005;26:94-9

164. Rinne T, Degerman A, Alho K: Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *Neuroimage*. 2005 15;26:66-72
165. Rinne T, Sarkka A, Degerman A, Schroger E, Alho K: Two separate mechanisms underlie auditory change detection and involuntary control of attention. *Brain Res*. 2006 10;1077:135-43
166. Roberts TP, Ferrari P, Stufflebeam SM, Poeppel D: Latency of the auditory evoked neuromagnetic field components: stimulus dependence and insights toward perception. *J Clin Neurophysiol*. 2000;17:114-29
167. Robinson K, Rudge P: Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1977;100 Pt 1:19-40
168. Rockstroh B, Elbert T, Canavan A, Lutzenberger W, Birbaumer N: Slow cortical potentials and behaviour. 2. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München, 1978
169. Rockstroh B, Johnen M, Elbert T, Lutzenberger W, Birbaumer N, Rudolph K, Ostwald J, Schnitzler HU: The pattern and habituation of the orienting response in man and rats. *Int J Neurosci*. 1987;37:169-82
170. Rosburg T, Trautner P, Boutros NN, Korzyukov OA, Schaller C, Elger CE, Kurthen M: Habituation of auditory evoked potentials in intracranial and extracranial recordings. *Psychophysiology*. 2006;43:137-44
171. Rosburg T, Haueisen J, Sauer H: Habituation of the auditory evoked field component N100m and its dependence on stimulus duration. *Clin Neurophysiol*. 2002;113:421-8
172. Rosburg T, Trautner P, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M: Short-term habituation of the intracranially recorded auditory evoked potentials P50 and N100. *Neurosci Lett*. 2004;372:245-9
173. Ross B, Picton TW, Pantev C: Temporal integration in the human auditory cortex as represented by the development of the steady-state magnetic field. *Hear Res*. 2002;165:68-84
174. Ruhm H, Walker E Jr, Flanigin H: Acoustically-evoked potentials in man: mediation of early components. *Laryngoscope*. 1967;77:806-22

175. Rupp A, Gutschalk A, Uppenkamp S, Scherg M: Middle latency auditory-evoked fields reflect psychoacoustic gap detection thresholds in human listeners. *J Neurophysiol.* 2004;92:2239-47
176. Rushby JA, Barry RJ, Doherty RJ: Separation of the components of the late positive complex in an ERP dishabituation paradigm. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:2363-80
177. Ryyanen OR, Hyttinen JA, Malmivuo JA: Effect of measurement noise and electrode density on the spatial resolution of cortical potential distribution with different resistivity values for the skull. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006;53:1851-8
178. Sable JJ, Low KA, Maclin EL, Fabiani M, Gratton G: Latent inhibition mediates N1 attenuation to repeating sounds. *Psychophysiology.* 2004;41:636-42
179. Sabri M, Liebenthal E, Waldron EJ, Medler DA, Binder JR: Attentional modulation in the detection of irrelevant deviance: a simultaneous ERP/fMRI study. *J Cogn Neurosci.* 2006;18:689-700
180. Sachs, Lothar: *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden* 9. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
181. Sambeth A, Maes JH, Quian Quiroga R, Coenen AM: Effects of stimulus repetitions on the event-related potential of humans and rats. *Int J Psychophysiol.* 2004;53:197-205
182. Sarno S, Erasmus LP, Frey M, Lippert G, Lipp B: Electrophysiological correlates of active and passive attentional states after severe traumatic brain injury. *Funct Neurol.* 2006;21:21-9
183. Scherg M, von Cramon D: A new interpretation of the generators of BAEP waves I-V: results of a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;62:290-9
184. Scherg M, Von Cramon D: Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;65:344-60
185. Scherg M, Picton TW: Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991;42:24-37

186. Scaife JC, Groves J, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E: Sensitivity of late-latency auditory and somatosensory evoked potentials to threat of electric shock and the sedative drugs diazepam and diphenhydramine in human volunteers. *J Psychopharmacol.* 2006;20:485-95
187. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: *Anatomie.* 8. Auflage 1999, Springer ó Verlag, Berlin ó Heidelberg, New York, S. 703 - 718
188. Schmidt R, Kaftan H, Hosemann W, Grabel S: Changes of the late acoustically evoked potentials in postlingually deaf patients with cochlear implants. *Laryngorhinootologie.* 2005;84:182-6
189. Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen.* 27. Auflage, Springer ó Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 259 - 274
190. Schönweiler R, Neumann A, Ptok M: Frequency specific auditory evoked responses. Experiments on stimulus polarity, sweep frequency, stimulus duration, notched-noise masking level, and threshold estimation in volunteers with normal hearing. *HNO.* 2005;53:983-94
191. Shelley AM, Ward PB, Michie PT, Andrews S, Mitchell PF, Catts SV, McConaghy N: The effect of repeated testing on ERP components during auditory selective attention. *Psychophysiology.* 1991;28:496-510
192. Sherrington CS: *The integrative action of the nervous system.* Yale Univ. Press, New Haven, CT; 1906
193. Shostak VI, Lytaev SA, Golubeva LV: Topography of afferent and efferent flows in the mechanisms of auditory selective attention. *Neurosci Behav Physiol.* 1995;25:378-85
194. Shtyrov Y, Kujala T, Palva S, Ilmoniemi RJ, Näätänen R: Discrimination of speech and of complex nonspeech sounds of different temporal structure in the left and right cerebral hemispheres. *Neuroimage.* 2000;12:657-63
195. Shucard DW, Specht CM: Fast habituation of the long-latency auditory evoked potential in the awake albino rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;100:78-84
196. Singh S, Liasis A, Rajput K, Towell A, Luxon L: Event-related potentials in pediatric cochlear implant patients. *Ear Hear.* 2004;25:598-610

197. Snyder JS, Alain C, Picton TW: Effects of attention on neuroelectric correlates of auditory stream segregation. *J Cogn Neurosci*. 2006;18:1-13
198. Sohmer H, Feinmesser M: Cochlear action potentials recorded from the external ear in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76:427-35
199. Spencer WA, Thompson RF, Neilson DR Jr.: Response decrement of the flexion reflex in the acute spinal cat and transient restoration by strong stimuli. *J Neurophysiol*. 1966;29:221-39
200. Spydell JD, Pattee G, Goldie WD: The 40 Hertz auditory event-related potential: normal values and effects of lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;62:193-202
201. Squires KC, Wickens C, Squires NK, Donchin E: The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science*. 1976;193:1142-6
202. Stanny RR, Elfner LF: A short-term memory influence on the N1 response of cerebral cortex. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1980;6:321-9
203. Stigsby B, Bohlega S, al-Kawi MZ, al-Dalaan A, el-Ramahi K: Evoked potential findings in Behcet's disease. Brain-stem auditory, visual, and somatosensory evoked potentials in 44 patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;92:273-81
204. Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW: Evozierte Potentiale. SEP - VEP - AEP - EKP ó MEP. 4. Auflage, Springer ó Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2005, S. 370 ó 431
205. Stöhr M, Trost E, Ullrich A, Riffel B, Wengert P: Significance of early acoustic evoked potentials in the diagnosis of brain death. *Dtsch Med Wochenschr*. 1986; 111:1515-9
206. Streletz LJ, Katz L, Hohenberger M, Cracco RQ: Scalp recorded auditory evoked potentials and somomotor responses: an evaluation of components and recording techniques. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977;43:192-206
207. Sussman E, Ritter W, Vaughan HG Jr: An investigation of the auditory streaming effect using event-related brain potentials. *Psychophysiology*. 1999;36:22-34
208. Sysoeva O, Takegata R, Näätänen R: Pre-attentive representation of sound duration in the human brain. *Psychophysiology*. 2006;43:272-6

209. Talsma D, Woldorff MG: Selective attention and multisensory integration: multiple phases of effects on the evoked brain activity. *J Cogn Neurosci*. 2005;17:1098-114
210. Teder W, Alho K, Reinikainen K, Näätänen R: Interstimulus interval and the selective-attention effect on auditory ERPs: "N1 enhancement" versus processing negativity. *Psychophysiology*. 1993;30:71-81
211. Thompson RF, Spencer WA: Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behaviour. *Psychol Rev*. 1966;73:16-43
212. Tian S, Hu B, Li P, Zhao Z, Ouyang X, Zhou S, Ma Y: Assessing functioning of the prefrontal cortical subregions with auditory evoked potentials in sleep-wake cycle. *Neurosci Lett*. 2006;393:7-11
213. Uhlen IT, Borg E, Persson HE, Spens KE: Topography of auditory evoked cortical potentials in children with severe language impairment: the N1 component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;100:250-60
214. Vaughan HG Jr, Ritter W: The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970;28:360-7
215. Velasco M, Velasco F, Pacheco MT, Martinez A, Olvera A: Subcortical correlates of the auditory brainstem potentials in the monkey: referential responses. *Int J Neurosci*. 1982;17:199-208
216. Versino M, Bergamaschi R, Romani A, Banfi P, Callieco R, Citterio A, Gerosa E, Cosi V: Middle latency auditory evoked potentials improve the detection of abnormalities along auditory pathways in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;84:296-9
217. Vidal J, Bonnet-Brilhault F, Roux S, Bruneau N: Auditory evoked potentials to tones and syllables in adults: evidence of specific influence on N250 wave. *Neurosci Lett*. 2005;378:145-9

218. Wada SI, Starr A: Generation of auditory brain stem responses (ABRs). I. Effects of injection of a local anesthetic (procaine HCl) into the trapezoid body of guinea pigs and cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983;56:326-39
219. Wada SI, Starr A: Generation of auditory brain stem responses (ABRs). II. Effects of surgical section of the trapezoid body on the ABR in guinea pigs and cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983;56:340-51
220. Wada SI, Starr A: Generation of auditory brain stem responses (ABRs). III. Effects of lesions of the superior olive, lateral lemniscus and inferior colliculus on the ABR in guinea pig. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983;56:352-66
221. Walpurger V, Pietrowsky R, Kirschbaum C, Wolf OT: Effects of the menstrual cycle on auditory event-related potentials. *Horm Behav.* 2004;46:600-6
222. Wang J, Friedman D, Ritter W, Bersick M, Latif L: Aging effects on the ERP correlates of involuntary attentional capture in speech sound analysis. *Neurobiol Aging.* 2006;27:1164-79
223. Weber M, Schnitzler HU, Schmid S: Synaptic plasticity in the acoustic startle pathway: the neuronal basis for short-term habituation? *Eur J Neurosci.* 2002;16:1325-32
224. Wioland N, Rudolf G, Metz-Lutz MN: Electrophysiological evidence of persisting unilateral auditory cortex dysfunction in the late outcome of Landau and Kleffner syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:319-23
225. Woldorff MG, Hillyard SA: Modulation of early auditory processing during selective listening to rapidly presented tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;79:170-91
226. Woods DL, Elmasian R: The habituation of event-related potentials to speech sounds and tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;65:447-59
227. Woods DL, Courchesne E: The recovery functions of auditory event-related potentials during split-second discriminations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;65:304-15
228. Wunderlich JL, Cone-Wesson BK, Shepherd R: Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children. *Hear Res.* 2006;212:185-202. Epub 2006

229. Zakharova I: Habituation später akustisch evozierter Potenziale (SAEP) beim Menschen. Master Thesis. Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2006

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> A das 10-20-System; B Elektrodenplatzierung bei Ableitung akustisch evozierter Potentiale (nach Stöhr und Kraus 2002 )	S. 2
<b>Abb. 2.</b> Übersicht über den Aufbau des menschlichen Ohres (nach Boenninghaus et al. 2001, S. 9)	S. 3
<b>Abb. 3.</b> Übersicht des CORTI ó Organs (nach Schiebler u. Schneider 1991 aus Schiebler et al. 1999, S. 715)	S. 4
<b>Abb. 4.</b> Übersicht der zentralen Hörbahn (nach Schmidt et al.1997, S. 273)	S. 5
<b>Abb. 5.</b> Räumliche Trennung der Frequenzen auf der Basilarmembran (nach Boenninghaus et al. 2001, S.36)	S. 7
<b>Abb. 6.</b> Wanderwelle in der Cochlea (nach Zenner HP 1986 aus Schmidt et al. 1997, S. 269)	S. 7
<b>Abb.7.</b> Die Codierung des Schalldruckes im N. cochlearis. (nach Schmidt et al.1997, S.272)	S. 8
<b>Abb. 8.</b> Hörschwellenkurve und Kurven gleicher Lautstärkepegel. (nach Klinke 1972, in Stöhr 2005, S. 375)	S. 10
<b>Abb. 9.</b> Senkrechte Ausrichtung der Pyramidenzellen des Neocortex mit Exhibitorischen (EPSPs) und Inhibitorischen (IPSPs) Potentialen. (ausŠ Ereigniskorrelierte Potentiale - eine kurze Einführungø psycho- physiologisches Labor der Universität Trier 2003, S.9).	S. 11
<b>Abb. 10:</b> Idealisiertes Schema der verschiedenen ableitbaren akustisch evozierten Potentiale. (nach Stöhr 2005, S. 380)	S. 12
<b>Abb. 11:</b> Versuchsaufbau zu Untersuchung der Habituation anhand des Kiemenrückzugs-Reflexes an Neuronen der Aplysia californica (nach Kandel et al., 2000, S.1248)	S. 16
<b>Abb. 12:</b> Langzeit - Habituation anhand des Kiemenrückzugs-Reflexes der Aplysia. (nachCastellucci et al.,1978; in Kandel, 2000, S. 1249)	S. 18
<b>Abb. 13:</b> Proband auf der Liege.	S. 20
<b>Abb. 14:</b> Multiliner Economy der Firma Jaeger ó Toennis (Höchberg, Deutschland, links im Bild) mit Verstärker und Averager (rechts im Bild)	S. 21
<b>Abb. 15:</b> Darstellung der Wandlung eines elektrischen Impulses in Mechanische Schwingungen (nach Stöhr, 2005, S. 377)	S. 22
<b>Abb. 16:</b> Schema zum Versuchsablauf	S. 24
<b>Abb. 17:</b> Schema zur Mittelung der einzelnen Reize.	S. 25

- Abb. 18:** Gemittelte SAEP langer Tonburst 70dB Reizwiederholungsrate  
0,5 Hz; Amplitude in 10  $\mu$ V-Schritten S.28
- Abb. 19 A-C:** N1-Amplitude langer Toneburst mit 70dB in  
Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate bei gleicher Lautheit. S. 29
- Abb. 20 A u. B:** Amplitudenverlauf bei langem und mittellangen  
Toneburst bei gleicher Lautheit und Reizwiederholungsrate S. 30
- Abb. 21 A u. B:** Amplitudenverlauf bei kurzem Toneburst (T.) und  
Click ó Reiz bei gleicher Lautheit und gleicher Reizwiederholungsrate S. 30
- Abb. 22 A u. B:** Amplitudenverlauf bei langem Toneburst (T.) und ClickóReiz.  
bei gleicher Lautheit und Frequenz. S. 31
- Abb. 23 A - E:** Vergleich der Amplitude N1 bei gleicher Lautheit in  
Abhängigkeit von der Frequenz: langer und mittellanger Toneburst. S. 31
- Abb. 24:** Latenzen im Vergleich von Click-Reiz vs kurzen Toneburst  
bei gleicher Lautheit und gleicher Reizwiederholungsrate. S. 33
- Abb. 25 A u. B:** Latenzen von Click ó Reiz vs langen Toneburst (T.) bei gleicher  
Lautheit und gleicher Reizwiederholungsrate. S. 33
- Abb. 26 A - F:** Latenzverteilung in Abhängigkeit von der  
Reizwiederholungsrate, langer Tonburst (T.) vs mittellangen  
Tonburst (T.) bei gleicher Lautheit und jeweils gleicher  
Reizwiederholungsrate.  
S. 34
- Abb. 27:** gefittete N1-Amplituden aller Reizbedingungen bei 0,5 bzw. 2,0Hz  
Reizwiederholungsrate (TBL = langer Tonburst; TBml = mittellanger Tonburst)  
bei gleicher Lautheit. S. 39
- Abb. 28 A -F:** gefittete N1-Amplituden aller Reizbedingungen bei 0,5 bzw. 2,0Hz  
Reizwiederholungsrate (T = Toneburst) bei gleicher Lautheit mit ermittelten  
Zeitkonstanten ( $t_1$ ) S. 40
- Abb. 29:** Zeitkonstanten der N1-Amplitude bei 0,5 u. 2,0 Hz Reizwieder-  
holungsrate und gleicher Lautheit. S. 41
- Abb. 30:** N1-Amplitude des 1. Stimulus bei allen Reizbedingungen bei gleicher  
Lautheit. S. 43
- Abb. 31:** Amplitudenabnahme im zeitlichen Verlauf des eines Versuchsdurch-  
ganges mit Korrelationskoeffizient ( $r$ ) und Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ). S. 44
- Abb. 32:** Diagramm des Schaltkreises des Kiemenrückzugsreflexes der

*Aplysia californica* mit exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen.

S. 45

**Abb. 33:** Recovery-Funktion des langen und mittellangen Tonebursts bei gleicher Lautheit.

S. 46

**Abb. 34:** Generalisiertes Schema der additiven cerebralen Hemmung bei repetitiver Stimulusgabe.

S. 47

**Tabellenverzeichnis**

- Tab. 1:** Mittelwerte und Standardabweichung (in Klammern) der Amplitude der Komponente N1 in Abhängigkeit von der Reizart und Reizwiederholungsrate. S. 29
- Tab. 2:** Mittelwerte und Standardabweichung der Latenzen der Komponente N1 in Abhängigkeit von der Reizqualität und Reizwiederholungsrate. S. 32
- Tab. 3:** Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ) und Signifikanzniveau (SN) der in Abb.32 empirisch ermittelten neg. exponentiellen Funktionen 1. Ordnung. S. 40
- Tab. 4:** Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ) und Signifikanzniveau (SN) der in Abb. 33 empirisch ermittelten neg. exponentiellen Funktionen 1. Ordnung. S. 44
- Tab. 5:** Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ) und Signifikanzniveau (SN) der in Abb. 37 empirisch ermittelten exponentiellen Funktionen 1. Ordnung. S. 46

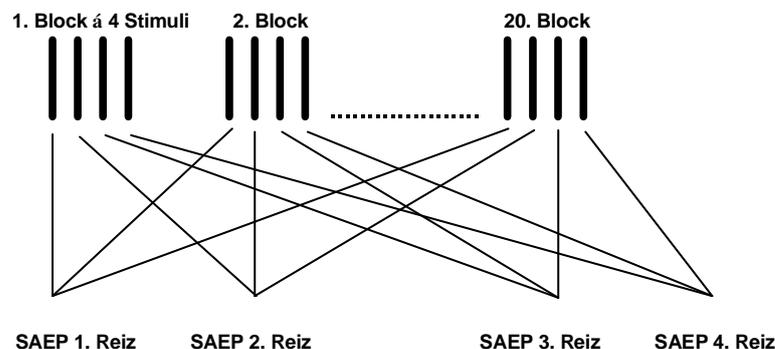
### **11. Thesen:**

1. Nach akustischen Reizen lassen sich akustisch evozierte Potenziale (AEP) über der Kopfoberfläche registrieren. Während die sog. frühen AEP (bis 10 ms nach dem Stimulus) gegenüber Einflüssen wie Müdigkeit, Reizwiederholung etc. sehr resistent sind, zeigen die sog. späten evozierten Potenziale (ab etwa 50 ms nach dem Stimulus) ein ausgeprägtes Habituationsverhalten.

2. Während Adaptation auf Rezeptorebene (im Sinnesorgan) angesiedelt ist, wird Habituation als Leistung des zentralen Nervensystems aufgefasst. Es wird zwischen einer Kurz- und Langzeit-Habituation unterschieden.

3. Es ist gut belegt, dass die Lautheit des Stimulus positiv mit der Amplitude der späten AEP korreliert ist. Demgegenüber ist nicht bekannt, welchen Einfluss die Reizbreite bei gleicher Lautheit auf die späten AEP ausübt. Dieser Frage wurde daher in der vorliegenden Dissertation nachgegangen.

4. Bei 6 freiwilligen gesunden Probanden in der Altersgruppe von 26 ó 32 Jahre (2 weibliche, 4 männliche Probanden) wurde das Elektroenzephalogramm über Cz gegen eine Referenz über dem Mastoid aufgezeichnet, und zwar nach 8 Gruppen verschieden langer und etwa gleich lauter akustischer Reize, die über dem rechten Ohr (Kopfhörer TDH 39 P) dargeboten wurden. Neben trapezförmigen sog. Tonburst-Reizen wurden dabei auch Click-Stimuli eingesetzt. ó Um die Habituation der späten AEP zu untersuchen, wurde ein selektives Mittelungsverfahren eingesetzt. Es wurden 20 Blöcke á 4 Reizen (Wiederholungsrate 0,5 Hz, 0,7 Hz und 2,0 Hz) mit Intervallen von je 7s dargeboten. Die Reizantworten auf den jeweils ersten der 4 Stimuli im Block wurden selektiv gemittelt, danach die Reizantworten auf den zweiten Stimulus usw. (vgl. Abb. 1).



**Abb. 1:** entspricht Abb. 17, S. 25 in der vorliegenden Arbeit

5. Die Amplitudenhöhe der N1-Komponente der in dieser Arbeit abgeleiteten späten akustisch evozierten Potenziale ist bei jedem untersuchten Probanden und bei allen acht Reizbedingungen reproduzierbar vorhanden. Die Mittelwerte der Amplituden der Komponente N1 betragen nach dem 1. von 4 Reizen je nach Reizbedingung zwischen 16,2 und 26,8  $\mu\text{V}$ . Die entsprechenden Mittelwerte nach dem 4. von 4 Reizen betragen zwischen 2,9 und 15,6  $\mu\text{V}$ .

6. Betrachtet man die Amplituden nach dem jeweils ersten Reiz, der nach jeweils 7 s Pause gesetzt wurde, so nimmt die Amplitude der N1-Komponente der späten AEP im zeitlichen Verlauf des Experimentes nahezu kontinuierlich ab (Langzeithabituatation).

7. Die Analyse der N1-Amplituden, die nach den 4 aufeinander folgenden Reizen im Block ermittelt wurden, zeigte jeweils einen sukzessiven Abfall, der jeweils in erster Näherung negativ exponentiell verlief. Dieses Habituationsverhalten war  $\acute{o}$  bei etwa gleich lauten Stimuli  $\acute{o}$  bei kurzen Reizen stärker ausgeprägt (und umgekehrt). Das heißt, dass lange Reize die neuronale Hemmung, die auf einen vorausgehenden Reiz induziert wird, stärker durchbrechen als kurze Reize (siehe Punkte 12 und 13). Die Latenzzeiten der N1-Komponente später AEP zeigen ein Kurzzeithabituationsverhalten (Latenzverkürzung bei nachfolgenden Stimuli), das sich sehr an das der Amplituden anlehnt.

8. Ferner fiel die N1-Amplitude der späten AEP bei hoher Reizwiederholungsrate deutlich steiler ab (2,0/s) als bei relativ langsamerer Reizwiederholungsrate (0,5/s, 0,7/s) passend zu einem Habitationsvorgang.

9. Click-Reize, die die ganze Cochlea stimulieren, zeigten eine geringere Habituation der N1-Komponente als gleich lange und gleich laute trapezförmige Tonburstreize, die spezifisch lediglich einen Teil der Cochlea stimulieren. Somit zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit der späten AEP von der Reizart.

10. In der Literatur sind Refraktärperioden bis zur Generierung eines vollständig erhaltenen Nervenaktionspotenzials des VIII. Hirnnerven bei intracochleärer Reizgabe von bis zu 410 ms beschrieben. In der vorliegenden Studie beträgt das kürzeste Interstimulusintervall 500 ms. Somit wird mit hinreichender Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen, dass die N1-

Amplitudenreduktion (des auf den 1. Stimulus folgenden Reizes) nicht auf Refraktärzeit oder Adaptation zurück zu führen ist, sondern einer Kurzzeithabituation entspricht.

12. Habituation kann als Korrelat der zerebralen Hemmung angesehen werden. Durch den 1. Stimulus wird nicht nur eine neuronale Erregung hervorgerufen, sondern es wird auch das hemmende Interneuronennetzwerk aktiviert. Bei niederen Tieren ist dies auf Einzelzellebene hinreichend untersucht. Es wird die N1-Komponente der späten akustisch evozierten Potenziale nach dem 2. Reiz im Vergleich zum 1. Reiz in Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate betrachtet. Dabei zeigt sich, dass Habituation aus der durch den Stimulus angestoßenen Hemmung und deren Abklingen resultiert.

13. Spiegelt man die exponentiell abfallende Habituationskurve der N1-Amplituden bei aufeinander folgenden Reizen an der X-Achse für den langen und mittellangen Tonburst, so erhält man Erholungskurven. Daraus lässt sich empirisch eine Rechenvorschrift ableiten, die eine Bestimmung der Habituationszeitkonstanten ermöglicht, ebenso die Habituationsniveaus zu jedem Punkt auf dieser Kurve. Mögliche Habituationsmechanismen werden am Modell diskutiert. Lange Tonbursts dishabituierten schneller, da die zerebrale Hemmung effektiver überwunden wird, vermutlich weil vermehrt EPSPs generiert werden.

14. Kurze akustische Stimuli, also z.B. Tonbursts oder Click-Reize zeigen eine stärker ausgeprägte Habituation als längere Stimuli. Aus diesem Grunde sollten Studien zur Ausprägung von Habituation später AEP bei Erkrankungen des Nervensystems möglichst mit kurzen Reizen erfolgen. In bisher durchgeführten Untersuchungen dieser Art wurden demgegenüber regelmäßig relativ lange akustische Reize eingesetzt.

## Lebenslauf

### Gerhard Volker Hasenfratz

geboren am 30.07.1978 in Worms am Rhein

---

#### Studium:

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| 01.04.1999-12.6.2006: | Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin und an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg<br>Abschluss im Juni 2006   |
| Seit 01.12.2010       | Assistenzarzt in der Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Unfall- und Handchirurgie, MIC, Gefäßchirurgie im Ev. Krankenhaus Hochstift in Worms am Rhein, Chefarzt Dr. med. Franz Ulrich Zittel                                 |
| seit 11.2009          | Qualifikation Prüfarzt für klinische Prüfung nach DGPharMed   |
| seit 07.2008          | Assistenzarzt in Weiterbildung für Innere Medizin und Allgemeinmedizin im MVZ Westhofen, geschäftlicher Leiter Dr. med. Klaus Pfitzner, ärztlicher Leiter Dr. med. Markus Wallraven   |
| 03.2008-06.2008       | Assistenzarzt in Weiterbildung in der Abteilung für Innere Medizin Kreiskrankenhaus Grünstadt; Chefarzt Dr. med. Münke  |
| 04.2007-02.2008       | Assistenzarzt in Weiterbildung in der Abteilung Innere Medizin des Ev. Krankenhaus Hochstift in Worms am Rhein  |
| 13.06.2006            | Erhalt der ärztlichen Approbation   |
| 21.11.2005-12.3.2006: | PJ-Tertial Innere Medizin<br>St. Elisabeth und St. Barbara-Krankenhaus Halle/Saale<br>Klinik für Innere Medizin I Abteilung für Hämato-Onkologie<br>Direktor: Prof. Dr. med. Willenbrock                                      |
| 01.08.2005-20.11.2005 | PJ-Tertial Chirurgie<br>Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- u. Thoraxchirurgie<br>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg<br>Direktor: Prof. Dr. med. R.-E. Silber   |
| 11.04.2005-31.07.2005 | PJ-Tertial Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie (Wahlfach)<br>Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, - Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie<br>Kommissarischer Leiter: PD Dr. med. M. Bloching |
| Sept. 2005            | Aufnahme der Doktorarbeit unter Betreuung von PD Dr. med. Malte Kornhuber; Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie MLU Halle-Wittenberg  |
| 22.03.2005            | Bestehen des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung MLU Halle-Wittenberg  |
| 25.03.2003            | Bestehen des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung MLU Halle-Wittenberg   |

13.03.2002 Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung an der Freien Universität Berlin

Famulaturen:

10.2004 Allgemeinchirurgie, Stadtkrankenhaus Worms, Chefarzt Prof. Dr. med. Bindewald

07.2004 Intensivmedizin, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Kardiologie, Angiologie und Kardiologische Intensivmedizin  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan

10.2003 Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Kopf-, Halschirurgie, MLU  
Halle-Wittenberg, Komm. Leiter: PD Dr. med. M. Bloching

08.2003 Praxis für Allgemeinmedizin Dr. med. Klaus Keller, Nottuln

---

**Krankenpflegepraktikum:**

01.08.1998-30.09.1998 Allgemeinchirurgie, Ev. Krankenhaus Hochstift des Hessischen Diakonievereins e.V.  
in Worms am Rhein

**Tätigkeit als vollamtlicher Pflegehelfer:**

01.11.1998-31.03.1999 im Sophienstift des Hessischen Diakonievereins e.V. und private Vollzeit-Betreuung  
einer Bewohnerin im selbigen Haus in Worms am Rhein

---

**Schule:**

23.06.98 Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife am Eleonoren-Gymnasium Worms

---

**Promotion:**

Habituationscharakteristika der N1- Komponente später akustisch evozierter  
Potenziale beim Menschen

Worms, den 29.01.2011

Gerhard Hasenfratz

**Eidesstattliche Erklärung****Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Gerhard Volker Hasenfratz  
Worms am Rhein im Januar 2010

**Erklärung über Promotionsversuche**

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keine anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Gerhard Volker Hasenfratz  
Worms am Rhein im Januar 2010

### **Danksagung**

Für die Möglichkeit meine Dissertation an der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Halle (Saale) anfertigen zu können, bedanke ich mich bei Herrn Direktor Prof. Dr. med. Stephan Zierz.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Malte Kornhuber (leitender Oberarzt der Klinik) für die Zuteilung des Themas und die optimale Betreuung der Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Dr. rer. nat. Dirk Anft und PD Dr. rer. nat. habil. Ernst Haberland für wertvolle Ratschläge.

Nicht zuletzt geht mein Dank an die Mitarbeiter/-innen des elektrophysiologischen Labors und an die Probanden/-innen für ihre Unterstützung und ihre Bereitschaft an dieser Studie mitzuwirken.

Worms, den 20.01.2010