

**Neuronale Kodierung von Tonhöhen und harmonischen Relationen  
im auditorischen Mittelhirn der Rennmaus (*Meriones unguiculatus*)**

Von dem Fachbereich Biologie der Technischen Universität Darmstadt  
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doctor rerum naturalium  
genehmigte Dissertation von

**Michael Ochse**

aus Bad Emstal

Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. G. Langner  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. W. Himstedt

Tag der Einreichung: 27.09.2004  
Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2004

Darmstadt, 2004

D 17

Diese Arbeit wurde am Zoologischen Institut der Technischen Universität Darmstadt in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. G. Langner in der Zeit von August 1999 bis September 2004 erstellt.

Die Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm „Zeitgebundene Informationsverarbeitung im zentralen auditorischen System“ und Sonderforschungsbereich 269), ein Auslandsstipendium des DAAD sowie durch die VW-Stiftung (Forschungsprogramm „Dynamics and Adaptivity of Neuronal Systems - Integrative Approaches to Analyse Cognitive Functions“) gefördert.

Teile dieser Arbeit fanden Eingang in folgende Veröffentlichung:

Voutsas K., Langner G., Adamy J., and Ochse M. (2004) A brain-like neural network for periodicity analysis. IEEE T. SYST. MAN. CYB. (in press)

Danke

Zuerst danke ich Herrn Prof. G. Langner. Er hat mir diese Arbeit nicht nur materiell ermöglicht, sondern auch mit intensiven Diskussionen bei der Planung der Versuche, der Analyse und Bewertung der Messdaten zur Seite gestanden. Ohne seine Unterstützung bei der Entwicklung neuer Modellansätze und seine Erfahrung in der Interpretation neuronaler Reaktionen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank, dass es immer Zeit für Diskussionen und Visionen gab.

Herrn Prof. W. Himstedt danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Dank an Herrn A. Kramer, der dafür sorgte, dass ich mich um die Versuchstiere nie sorgen musste.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Prof. G. Langner möchte ich für die angenehme Atmosphäre in der ich meine Arbeit erstellen konnte danken. In Sachen angenehme Atmosphäre gilt ein ganz besonderer Dank Dr. Susanne Braun. Sie sorgte immer für gute Laune, vielen Dank für die Unterstützung bei der Aufnahme der Vokalisationen. Dr. Claudia Mahlke sei gedankt, dass sie unser Arbeitszimmer mit Pflanzen und ihrem sonnigen Gemüt verschönerte. Dank auch für die Unterstützung in der Histologie.

Ich möchte mich auch bei den vier Diplomanten bedanken, die ich im Laufe meiner Zeit in der Neuroakustik begleiten durfte. Vielen Dank für die Unterstützung bei den Simulationen. Besonderen Dank an Peter Baumhoff, mit dem es im letzten Jahr der Promotion möglich war Untersuchungen unter Blockade inhibitorischer Rezeptoren durchzuführen.

Dr. Stefan Bleeck danke ich dafür, dass er mir insbesondere zu Beginn dieser Arbeit durch fruchtbare Diskussionen über die Analyse der Periodizität half und für die gute Zusammenarbeit bei den Verhaltensversuchen. In der Geheimnisse der Elektrophysiologie hat mich Dr. Ulrich Biebel eingewiesen, hierfür und für die Gitarrenmusik vielen Dank.

Herrn Prof. J. Adamy und Kyriakos Voutsas möchte ich für die sehr förderliche Zusammenarbeit bei der Realisation der Computersimulationen danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mitbewohner Dr. Peter Hartel, der während meiner gesamten Promotionszeit immer ein offenes Ohr und gute Ideen hatte, wenn mal wieder unlösbare Probleme auftauchten. Insbesondere mit der Korrektur des Manuskriptes hat er mir sehr geholfen. Für die Korrekturen am Manuskript danke ich auch meiner Mutter, meinem Bruder und Dr. Susanne Braun.

Zum Schluss möchte ich noch einen ganz besonderen Dank an meine Freundin Katrin Meuer aussprechen. Du hast mir gerade im letzten Jahr öfters den Blick auf die Realität vermittelt und viele meiner Launen aufgefangen. Vielen Dank, für die Unterstützung.

1	Einleitung.....	1
1.1	Akustische Kommunikation .....	1
1.2	Das auditorische System der Säugetiere.....	3
1.2.1	Das Ohr .....	3
1.2.2	Die Hörbahn.....	5
1.2.3	Das auditorische Mittelhirn .....	7
1.3	Neuronale Periodizitätskodierung.....	10
1.4	Fragestellung.....	14
2	Material & Methode.....	15
2.1	Tiermodell.....	15
2.2	Präparation .....	16
2.3	Versuchsdurchführung.....	18
2.4	Akustische Stimulation .....	20
2.4.1	Die verwendeten Signale .....	22
2.5	Extrazelluläre Ableitungen .....	23
2.6	Iontophorese.....	24
2.7	Datenaufnahme .....	26
2.8	Datenanalyse .....	28
2.8.1	Qualität der Ableitungen.....	28
2.8.2	Darstellung neuronaler Reaktionen .....	30
2.8.3	Beschreibung neuronaler Reaktionen .....	32
2.8.4	Reaktionsraten und Phasenkopplung .....	33
3	Voruntersuchungen zum Tiermodell .....	35
3.1	Lage des auditorischen Mittelhirns.....	35
3.2	Akustische Wahrnehmung.....	37
3.3	Arteigene Laute.....	43
4	Ergebnisse.....	45
4.1	Ableitungen im auditorischen Mittelhirn.....	45
4.1.1	Übersicht über die durchgeführten Ableitungen.....	45
4.1.2	Spontane Reaktionen .....	46
4.2	Abstimmverhalten auf reine Töne .....	48
4.2.1	Klassifizierung der zeitlichen Antworteigenschaften .....	48
4.2.2	Klassifizierung der Antwortbereiche .....	54
4.2.3	Wahrnehmungsschwelle und charakteristische Frequenz .....	59
4.2.4	Zeitliche Kenngrößen .....	61
4.2.5	Inhibitorische Einflüsse .....	63
4.3	Abstimmverhalten auf amplitudenmodulierte Töne .....	66
4.3.1	Typische Reaktionen auf periodische Signale .....	66
4.3.2	Klassifizierung der Modulationsübertragungsfunktionen .....	73
4.3.3	Vergleich der Reinton- und Periodizitätsabstimmung.....	78

4.3.4	Periodizitätsabstimmung und Signaleinhüllende.....	79
4.4	Reaktionen auf harmonische Periodizitäten.....	82
4.4.1	Zeitverlauf der Periodizitätsabstimmung.....	82
4.4.2	Häufigkeit harmonischer Reaktionen .....	90
4.4.3	Hemmung harmonischer Reaktionen.....	93
4.4.4	Harmonische Reaktionen durch Blockade der Inhibition.....	97
5	Simulationen .....	104
5.1	Künstliche Neurone .....	104
5.2	Das Langnersche Periodizitätsmodell.....	106
5.3	Modellierung harmonischer Reaktionen.....	110
6	Diskussion.....	114
6.1	Abstimmung neuronaler Reaktionen .....	114
6.1.1	Neuronale Reaktionen bei Reintonstimulation.....	114
6.1.2	Modulationsabstimmung .....	117
6.1.3	Periodizitätskodierung .....	120
6.2	Kammartige Modulationsübertragungsfunktionen .....	123
6.2.1	Reaktionen auf Harmonische der BMF .....	123
6.2.2	Periodizitätsabstimmung und harmonische Reaktionen .....	124
6.3	Unterdrückung von Oktavreaktionen.....	128
6.3.1	Zeitverlauf der Periodizitätsabstimmung.....	128
6.3.2	Hemmung der Reaktion auf Harmonische der BMF .....	129
6.3.3	Inhibition im ICC.....	132
6.3.4	Der Lemniscus lateralis als Quelle zeitgenauer Inhibition .....	135
7	Zusammenfassung .....	140
8	Literaturverzeichnis .....	142

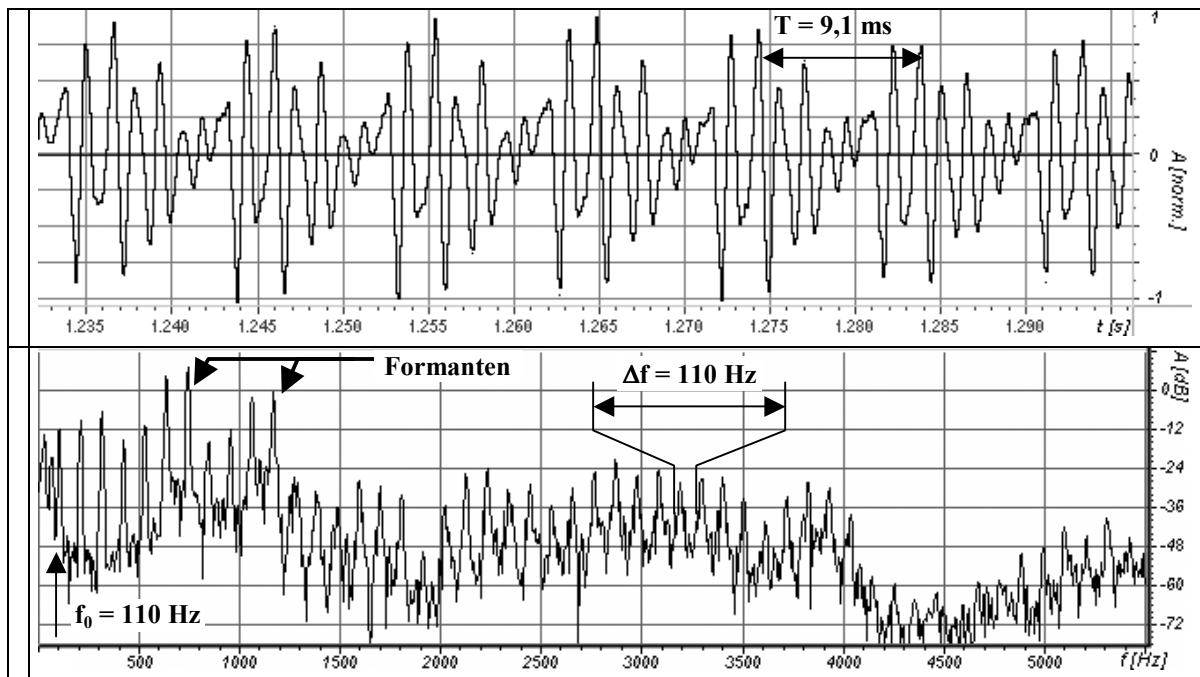
# 1 Einleitung

## 1.1 Akustische Kommunikation

Akustische Signale werden von vielen hochentwickelten Lebewesen zur Kommunikation eingesetzt. Beim Menschen hat sich diese Form der Kommunikation bis zum Sprachgebrauch entwickelt, aber auch viele andere Spezies kommunizieren akustisch (z. B. Grillen, Frösche, Singvögel und viele Säugetiere). Sehr häufig werden periodische Signale genutzt. Zur Erzeugung dieser Signale stehen spezielle Organe zur Verfügung, so besitzen Menschen Stimmbänder, die den ausströmenden Luftstrom periodisch unterbrechen. Hierdurch entstehen stimmhafte Laute, die durch periodische Schalldruckschwankungen charakterisiert sind. Sie bilden zusammen mit den stimmlosen Lauten (z. B. s, ch, t) die Grundlage der menschlichen Sprache. Periodische Signale bestehen aus vielen diskreten Frequenzanteilen (Harmonischen), die alle ganzzahlige Vielfache einer Grundfrequenz sind, die der Periodizität des Signals entspricht. Somit sind Kommunikationslaute meist breitbandige Signale (vergleiche Abbildung 1). Menschen nutzen ungefähr den Frequenzbereich von 50 bis 8000 Hz.

Das Spektrum des periodischen Signals der Stimmbänder wird im Mund- und Rachenraum verändert, wodurch unterschiedliche stimmhafte Lautäußerungen möglich sind. Vokale zeigen z. B. bei spezifischen Frequenzen Amplitudenerhöhungen (Formanten), die durch Resonanzen erzeugt werden (siehe Abbildung 1). Auch Musikinstrumente haben charakteristische Frequenzgänge. Analog zur visuellen Wahrnehmung des Frequenzgangs des Lichtes wird für die Wahrnehmung des Frequenzspektrum eines Klanges häufig der Begriff Klangfarbe genutzt. Ein Vokal kann in unterschiedlichen Tonhöhen gesungen werden, indem bei unverändertem Mund- und Rachenraum die Periode der Stimmbandbewegung verändert wird. Um die Tonhöhe eines Signals zu ermitteln, gibt es prinzipiell zwei äquivalente Möglichkeiten: Die Messung der Periodendauer oder die Erkennung des regelmäßigen Musters im Spektrum des Signals, das aus einer Grundfrequenz und ganzzahligen Vielfachen besteht. Die wahrgenommene Tonhöhe entspricht der Grundfrequenz beziehungsweise dem Kehrwert der Periode. Klangfarbe und Tonhöhe sind nahezu unabhängige Empfindungen unserer Wahrnehmung (Plomp und Steeneken 1971).

Periodizität ist keine notwendige Signaleigenschaft für die Kommunikation. Wird ein stochastischer Träger verwendet (z. B. beim Flüstern), so sind die Sprachinformationen weiterhin verständlich. Der Nutzen der Periodizität liegt in einer besonderen Robustheit periodischer Signale gegen Störgeräusche. Das mag der Grund sein, warum – außer etwa im Chinesischen – die Periodizität eines Kommunikationslautes nur zur Übertragung sekundärer Informationen genutzt wird, wie der Identität eines Sprechers (Mann/Frau) oder dem emotionalen Kontext. In Gegensatz zur Sprache hat die Periodizität (Tonhöhe) in der Musik eine herausragende Bedeutung.



**Abbildung 1: Der Vokal [ɑ:].**

In der oberen Abbildung (a) ist ein Ausschnitt aus einer menschlichen Lautäußerung (Vokal [ɑ:]) dargestellt. Die x-Achse gibt die Zeit an, auf der y-Achse ist die auf ihr Maximum normierte Amplitude des Schalldrucks aufgetragen. Deutlich ist die periodische Struktur erkennbar. Die von den Stimmbändern erzeugte Periode ( $T$ ) beträgt 9,1 ms, was einer für Männerstimmen typischen Tonhöhe von 110 Hz ( $1/T$ ) entspricht.

Das untere Diagramm zeigt das Spektrum des gleichen Lautes. Die Amplituden der einzelnen Frequenzanteile sind über der Frequenz dargestellt. Da das Signal periodisch ist, existieren diskrete Frequenzkomponenten, deren Frequenzen ganzzahlige Vielfache der reziproken Periodendauer darstellen. Die erste Frequenzkomponente  $f_0$  (oder auch Grundton) liegt bei 110 Hz, die weiteren Obertöne folgen im Abstand von jeweils 110 Hz ( $\Delta f$ ).

Die Identität des Vokales [ɑ:] wird durch den im unteren Diagramm sichtbaren Frequenzgang definiert, der sich aus der Verbindung der Maximalwerte ergibt. Deutlich treten zwei Frequenzbereiche unter und über 1000 Hz hervor. Dies sind die beiden wichtigsten Formanten des Lautes [ɑ:]. Andere Laute oder andere Quellen (z. B. Musikinstrumente) besitzen ein anderes Obertonspektrum. Die darunter liegende periodische Struktur bestimmt die Tonhöhe, somit lassen sich unterschiedliche Laute mit verschiedenen Tonhöhen erzeugen.

Periodische Signale werden nicht nur von Lebewesen erzeugt, sondern treten teilweise auch in der unbelebten Natur auf. Speziell Musikinstrumente sind zur Erzeugung solcher Signale optimiert. Aus der Musik ist bekannt, dass die absolute Höhe eines Tones nur bedingt wahrgenommen wird (Ausnahme: Absolut Hörer), die Änderung der Tonhöhe jedoch zu recht deutlichen Wahrnehmungen (z. B. Melodie) führt. Ganzzahlige Tonhöhenverhältnisse werden in besonderer Weise wahrgenommen, so besitzen Quinten (2 zu 3) einen sehr „harmonischen“ Klang und Oktaven (2 zu 1) werden sogar häufig verwechselt. Der Zusammenhang dieser Intervallwahrnehmungen mit ganzzahligen Verhältnissen der Ausmaße der Körper (z. B. Saitenlängen), welche die Töne erzeugen, wurde bereits von Pythagoras beobachtet. Die vorliegende Arbeit konnte intrinsische neuronale Mechanismen aufzeigen, die die Ähnlichkeit von Tönen, deren Frequenzen in ganzzahligem Verhältnis stehen, erklären können (siehe Kapitel 6.2.1).

Für die Wahrnehmung der Tonhöhe ist es nicht erforderlich, dass die Grundfrequenz im Signal enthalten ist. Wird nur ein begrenzter Frequenzbereich eines Klanges übertragen, so wird die Tonhöhe meist kaum beeinflusst. Derart bandbegrenzte Signale weisen nur noch

wenige Frequenzkomponenten auf, die Periodizität des Signals bleibt unverändert. Solche Signale können auch erzeugt werden, indem die Amplitude eines reinen Tones periodisch moduliert wird. Das resultierende Signal ist periodisch, die Signaleinhüllende wiederholt sich mit der Modulationsfrequenz.

Tonhöhen können nur in einem begrenzten Periodizitätsbereich wahrgenommen werden. Sehr große Perioden (größer als 50 ms bzw. unter 20 Hz) führen zur Wahrnehmung eines gepulsten Signals (Lautstärkeschwankung). Bei Grundfrequenzen ab 20 Hz nimmt man einen rauhen Ton wahr, ab ca. 100 Hz ist ein glatter Klang wahrnehmbar. Sehr hohen Modulationen über 5 kHz kann keine Tonhöhe mehr zugeordnet werden.

## **1.2 Das auditorische System der Säugetiere**

### **1.2.1 Das Ohr**

Schall wird durch die Ohrmuschel (Pinna) gebündelt und über den Gehörgang dem Trommelfell zugeführt. Einige Frequenzbereiche werden dabei durch Resonanzen beeinflusst. Teilweise ist dies von der Richtung der Quelle abhängig. Das Resonanzverhalten des Gehörganges führt beim Menschen zu niedrigsten Wahrnehmungsschwellen für reine Töne bei einer Frequenz von ungefähr 3,5 kHz (vergleiche Abbildung 20).

Die Kette der Gehörknöchelchen des Mittelohrs überträgt die Schallenergie vom Trommelfell auf das ovale Fenster des Innenohrs. Das Mittelohr dient der Impedanzanpassung um Reflexionsverluste zu vermindern und übernimmt Schutzfunktionen. Da das Innenohr flüssigkeitsgefüllt und von knöchernen Strukturen umgeben ist, müssen alle Bewegungen des ovalen Fensters am runden Fenster ausgeglichen werden. Das ovale Fenster begrenzt die Scala vestibuli, das runde führt zur Scala tympani. Beide Räume sind mit Perilymphe gefüllt und werden durch die Basilarmembran voneinander getrennt. Parallel zur Basilarmembran ist die sehr weiche Reissnermembran angeordnet. Der Raum zwischen beiden (Scala Media) ist ebenfalls flüssigkeitsgefüllt (mit Endolymphe), so dass für eine funktionelle Betrachtung diese Membran zunächst vernachlässigt werden kann.

Die zwischen beiden Fenstern befindliche Basilarmembran folgt, da die Zwischenräume flüssigkeitgefüllt sind, den Schwingungen des Eingangssignals. Die Basilarmembran ist länglich ausgedehnt und zu einer Schnecke (Hörschnecke, Cochlea) aufgerollt. Auslenkungen der Basilarmembran breiten sich von der Basis am ovalen Fenster wellenförmig in die Hörschnecke aus. Die Wellengeschwindigkeit ist räumlich nicht konstant. Die Amplitude dieser „Wanderwelle“ (Bekesy 1960) wächst zunächst an und sinkt dann nach einer von der Frequenz des Eingangssignals abhängigen Strecke schnell ab. Hohe Frequenzen erregen die Basilarmembran an der Basis beim ovalen Fenster maximal, tiefe Frequenzen wandern weiter in die Hörschnecke hinein. Am entfernten Ende der Hörschnecke sind die Scala tympani und vestibuli über das Helicotrema verbunden, so dass Gleichdruck nicht zu einer stationären Auslenkung der Basilarmembran führt. Die Auftrennung der Eingangssignale nach



Frequenzanteilen entspricht weniger einer Fourieranalyse als der Analyse durch eine Filterbank. Dementsprechend ist an jedem Ort der Basilarmembran weiterhin Zeitinformation aus dem Eingangssignal vorhanden. Basilarmembranauslenkungen werden von den inneren Haarzellen, die sich an unterschiedlichen Orten auf der Basilarmembran befinden, in synchrone elektrische Pulse gewandelt, so dass auch im zentralen Nervensystem (ZNS) Zeitinformation aus dem Eingangssignal vorhanden ist. Die Position einer Haarzelle entlang der Basilarmembran bestimmt ihre charakteristische Frequenz (CF), mit der sie bereits bei kleinsten Lautstärken erregt werden kann.

Neben den Haarzellen besteht das Cortische Organ auch aus der Tektorialmembran, die aufgrund eines anderen Drehpunktes als die Basilarmembran bei Auslenkung gegen diese schert. Auf den Haarzellen sitzen Stereozilien, die in den Raum zwischen beiden Membranen ragen. Durch Scherung zur Tektorialmembran werden in den Stereozilien Kaliumkanäle geöffnet und die Haarzelle depolarisiert. Auslenkungen in die andere Raumrichtung führen lediglich zu einer schwachen Hyperpolarisation, so dass das Eingangssignal gleichgerichtet wird (Pickles 1982). Der Raum zwischen der Reissner- und der Basilarmembran (Scala media) ist mit Endolymphe gefüllt, einer Flüssigkeit, in der die Zellen der Stria vascularis (Bereich an der Außenseite der Scala media) eine hohe Kaliumkonzentration erzeugen. Daher fließt Kalium entlang des Konzentrationsgradienten in die Stereozilien ein und depolarisiert die Haarzelle. Der Zellkörper der Haarzelle befindet sich in der Perilymphe der Scala tympani, wodurch Kalium ohne zusätzlichen Energieaufwand (negatives Ruhepotenzial) wieder abgegeben werden kann. Membranpotenziale propagieren von den Stereozilien zum Zellkörper, wo sich Synapsen mit den Dendriten mehrerer Ganglienneurone befinden. Die Axone der Ganglienneurone führen im achten Hirnnerv zum ipsilateralen Nucleus Cochlearis (CN), der ersten Station des zentralen auditorischen Systems.

Die Fasern des Hörnervs sind nicht nur auf eine durch die vorgeschaltete Haarzelle definierte charakteristische Frequenz abgestimmt. Je nach Position der Synapse auf der Haarzelle weisen die nachfolgenden Fasern des Hörnervs unterschiedliche Dynamikbereiche und Spontanraten auf. Fasern mit hohen Spontanraten kontaktieren die Haarzellen seitlich, solche mit niedrigen Spontanraten am unteren Ende (Smith und Spirou 2001). Fasern mit hohen Schwellpegeln zeigen seltener spontane Entladungen als Fasern mit geringen Schwellpegeln (Rouiller 1997). Überschwellige Stimulationspegel führen zu einer gesteigerten Aktivität, bis ca. 30 dB über der Schwelllautstärke des Axons Sättigung eintritt (Horst et al. 1990). Steigerungen der Lautstärke verändern die Entladungsrate nicht mehr. Durch viele Nervenfasern wird so der Dynamikbereich der Schallwahrnehmung abgedeckt. Die Entladung der Nervenfasern ist zeitlich nicht homogen, sondern wird durch die Zeitstruktur des Eingangssignals moduliert. Diese Phasenkopplung der neuronalen Aktivität an das Eingangssignal wurde bis zu Frequenzen von ca. 4 kHz gefunden (Yin 2001). Daher überträgt der Hörnerv für jeden Frequenzkanal zeitliche Information. Die Aktivität einer Faser bei konstanter Stimulation zeigt Adaptation (Pickles 1982). Die Entladungsrate steigt bei Stimulationsbeginn stark an und fällt nach

einigen Millisekunden auf einen tonischen, für die restliche Stimulationszeit konstanten, Wert ab.

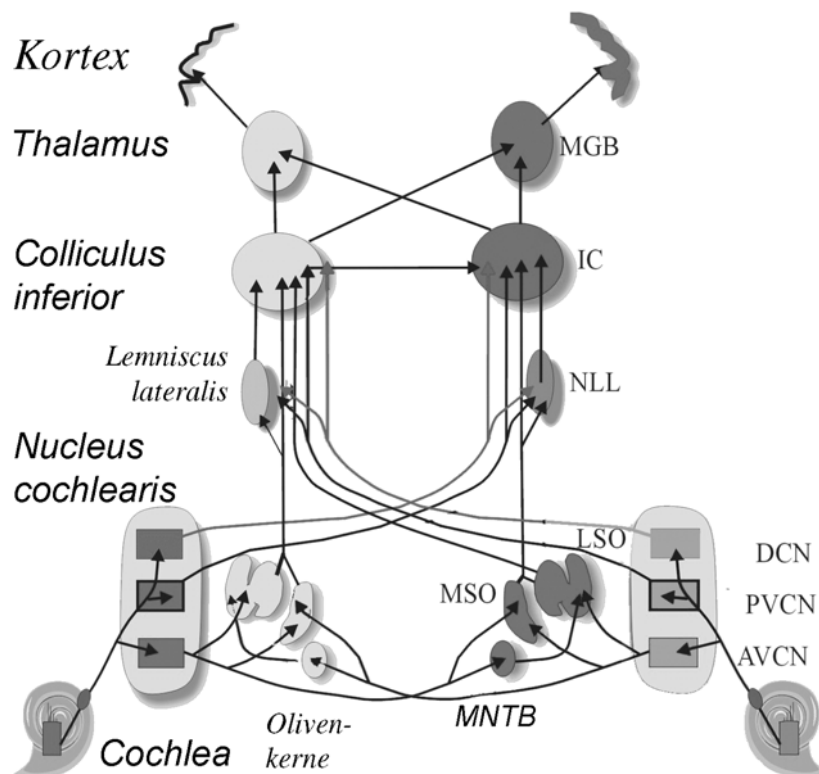
Neben den inneren Haarzellen gibt es im Cortischen Organ noch drei Reihen äußerer Haarzellen, die nicht primär der Signalübertragung zum ZNS dienen. Diese Zellen sind elektromotil, bei Depolarisation verkürzen sie sich. Da die Zellmembran einen Tiefpass im Sperrbetrieb darstellt (Preyer et al. 1996), ergibt sich eine Phasenschiebung von  $90^\circ$ , wodurch die Bewegung der äußeren Haarzellen die Auslenkung der Basilarmembran verstärkt. Diese Verstärkung erweitert den menschlichen Hörbereich um ca. 30 dB (Pickles 1982). Die äußeren Haarzellen werden von Rückprojektionen aus dem ZNS innerviert. So kann die Verstärkung in einzelnen Bereichen der Basilarmembran verändert und die Frequenzauflösung oder die Detektionsschwelle beeinflusst werden.

### **1.2.2 Die Hörbahn**

Im Gegensatz zur visuellen Modalität, in der die Information bereits orts aufgelöst auf der Netzhaut vorliegt, müssen viele Merkmale aus den Signalen des Innenohrs zunächst errechnet werden, bevor sie der Großhirnrinde zugeführt werden können. Derartige Merkmale sind beispielsweise die Raumrichtung oder die Periodizität einer Schallquelle. Zur Bestimmung dieser Parameter ist eine hohe Zeitauflösung erforderlich. Die Periodizität liegt meist zwischen 0,5 ms und 40 ms. Zeitunterschiede zwischen beiden Ohren sind noch deutlich kürzer (10  $\mu$ s bis 800  $\mu$ s). Derart schnelle Änderungen sind für die kortikale Verarbeitung zu schnell. Beispielsweise werden die Einzelbilder eines Kinofilms nicht wahrgenommen, obwohl sie jeweils für ca. 50 ms vorliegen. Das auditorische Mittelhirn (Colliculus inferior: IC, siehe Abbildung 2) steht in der Hierarchie der akustischen Modalität an einer der Netzhaut in der visuellen Modalität vergleichbaren Position. Von hier fließt die Information an den Thalamus, der sie zu den primären Feldern der Großhirnrinde weiterleitet. Im IC konvergiert die akustische Information, die zunächst in diverse Areale des Stammhirns divergiert. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über den Informationsfluss von der Hörschnecke zur Großhirnrinde mit den beteiligten Hirnarealen.

Die Fasern des Hörnervs enden im ipsilateralen Nucleus cochlearis (CN). Der CN kann anatomisch in einen anteroventralen (AVCN), posteroventralen (PVCN) und dorsalen (DCN) Bereich unterteilt werden (Romand und Avan 1997). Die Fasern enden dabei derart geordnet, dass die in der Hörschnecke existierenden Nachbarschaftsbeziehungen erhalten bleiben. Entsprechend zeigen Neurone eine räumlich geordnete Präsentation ihrer charakteristischen Frequenz. Diese Tonotopie ist in unterschiedlicher Ausprägung in allen akustischen Hirnarealen bis zur Großhirnrinde vorhanden. Die Verarbeitung akustischer Information im Stammhirn zeichnet sich neben räumlichen Kodierungen besonders durch hohe zeitliche Auflösung aus. So existieren besonders große Synapsen (Heldsche Riesensynapsen) im AVCN (Ryugo 1992), im medialen Nucleus des Trapezoidkörpers (MNTB, Held 1891) und im ventralen

Kerngebiet des Lemniscus lateralis (VNLL), die zu der hohen Zeitgenauigkeit bei der Übertragung von Information beitragen.



**Abbildung 2: Übersicht des zentralen auditorischen Systems.**

In dieser Darstellung soll der prinzipielle Aufbau der Hörbahn illustriert werden. Dargestellt sind die für die Verarbeitung akustischer Informationen wichtigsten Hirnareale und ihre aufsteigenden Verbindungen von der Hörschnecke (Cochlea) bis zur Großhirnrinde (Kortex). Das auditorische Mittelhirn (Colliculus inferior, IC) befindet sich an einer zentralen Position in der aufsteigenden Signalverarbeitung. Zu den meisten Hirngebieten ist die rechts angegebene Abkürzung links erläutert. Die Untereinheiten des Nucleus cochlearis und des Olivenkomplexes sind im Text erläutert.

Das Stammhirn weist eine Vielzahl von besonders spezialisierten Neuronen auf, deren Morphologie meist mit speziellen Reaktionsmustern korreliert ist. Im AVCN befinden sich die sogenannten Buschzellen, welche die zeitliche Genauigkeit durch Konvergenz einiger Haarzellen erhöhen. Da ihr Entladungsmuster dem von Hörnervfasern entspricht (Adams 1976), werden sie auch „Primarylike“ genannt. Ihre Axone leiten die Information zum Lemniscus lateralis und insbesondere zu den Olivenkernen (Smith et al. 1993). Diese Kerne sind essentiell an der Verarbeitung binauraler Information beteiligt. Der mediale Olivenkern (MSO) ist selektiv für interaurale Zeitunterschiede (Yin 2001), der laterale (LSO) für interaurale Lautstärkedifferenzen (Yin 2001). Hierzu wird die Information eines Ohres zunächst im MNTB „invertiert“. Der LSO stellt seine Information beidseitig, der MSO ipsilateral dem auditorischen Mittelhirn und dem dorsalen Nucleus des Lemniscus lateralis (DNLL, Helfert und Aschoff 1997) zu. Der DNLL wird binaural innerviert. Er projiziert inhibitorisch in beide ICs sowie in den kontralateralen DNLL.

Neben diesen interaurale Information verarbeitenden Instanzen werden monoaurale Informationen vom CN hauptsächlich an die kontralateralen Areale weitergeleitet.

Im PVCN finden sich die sogenannten Oktopuszellen. Diese Neurone reagieren ausgesprochen schnell und nur zu Beginn einer Stimulation (ON-Zellen, Godfrey et al. 1975, Oertel et al. 2000). An der Grenze des AVCN zum PVCN befinden sich „Chopper“-Neurone (meist Sternzellen, Rhode et al. 1983), die auf Aktivierung mit intrinsischen Oszillationen reagieren und direkt in den IC projizieren. Der DCN enthält unter anderem „Pauser/Buildup“-Zellen, die erst nach einer konstanten Pause auf einen reinen Ton reagieren. Diese Reaktionen werden den Spindelzellen zugeschrieben (Rhode et al. 1983), die ebenfalls Neurone im IC innervieren. Einige Fasern vom CN innervieren auch den VNLL und DNLL, die ihrerseits wieder ins auditorische Mittelhirn projizieren (Bajo et al. 1993, Merchan und Berbel 1996). Der Lemniscus lateralis (NLL) wird meist in einen dorsalen (DNLL) und einen ventralen Kern (VNLL) unterteilt. Der längliche VNLL wird wiederum anatomisch in mehrere Untereinheiten eingeteilt. Die Einteilung ist allerdings zwischen einzelnen Spezies und Studien nicht einheitlich.

Neben diesem aufsteigenden Informationsfluss existieren auch Rückkopplungen zwischen den Hirnarealen. Der Informationsfluss erfolgt allerdings hauptsächlich vom kontralateralen Ohr in den (ipsilateralen) IC. Es existieren aber auch binaurale Verarbeitungsschritte und horizontale Verbindungen zwischen Kerngebieten.

### **1.2.3 Das auditorische Mittelhirn**

Der Colliculus inferior (IC) ist der hintere Kern der Vierhügelplatte im Mittelhirn. Wie bereits erläutert konvergiert im IC die Information aus dem Stammhirn und wird von hier zum Thalamus weitergeleitet. Der IC kann anatomisch in mehrere Unterkerne unterteilt werden. In vielen Spezies wurde ein recht großer zentraler Bereich (ICC) beschrieben, der mindestens zwei Drittel des Gesamtvolumens belegt. Je nach Spezies werden diverse weitere periphere Teilkerne beschrieben (z. B. Malmierca et al. 1995, Winer et al. 1998, Budinger et al. 2000). Allen gemeinsam ist ein lateral gelegenes Gebiet, das sich sehr weit nach rostral zieht. Dieser externe Kortex des IC (ECIC) wird sehr stark von Fasern durchzogen (Malmierca et al. 1996). Vom rostralen Pol des IC aus führt die aufsteigende Projektion zum Thalamus (Winer et al. 1996). Weiterhin wird der ICC dorsal von einem Kortex (DCIC, Oliver und Huerta 1992) umschlossen, der sich nach caudal zieht. Die Abgrenzung dieses Gebietes zum ICC ist nicht einheitlich. Teilweise werden die dorsalen Bereiche des ICC diesem Gebiet zugerechnet.

Im ventralen Bereich des ICCs reagieren Neurone besonders auf hohe Reintöne, im dorsalen werden tiefe charakteristische Frequenzen (Roth et al. 1978) repräsentiert. Eine genaue Betrachtung zeigt, dass der tonotope Gradient nicht vertikal verläuft, sondern nach lateral gekippt ist (höchste Frequenzen: ventromedial). Diese Richtung variiert zwischen rostralem und caudalem Ende des ICC. Die Flächen gleicher CF sind in der medial-lateralen Ebene gebogen (Semple und Aitkin 1979, Ryan et al. 1988). Der tonotopen Schichtung entspricht eine

entsprechende anatomische Organisation (Rockel und Jones 1973). Der ICC ist aus ca. 40 Zellschichten aufgebaut. Die Schichten bestehen aus Zelllagen der sogenannten „Disc“-Zellen (Malmierca et al. 1993), die ihre Dendriten hauptsächlich entlang der Schichtung ausbreiten. Diese Zellen stellen 70 bis 80 % der Neurone des ICC dar. Neben diesem Zelltyp liegen noch Sternzellen (Herrera et al. 1988) vor, die ihren Dendritenbaum auch orthogonal zu den Isofrequenzschichten ausbreiten.

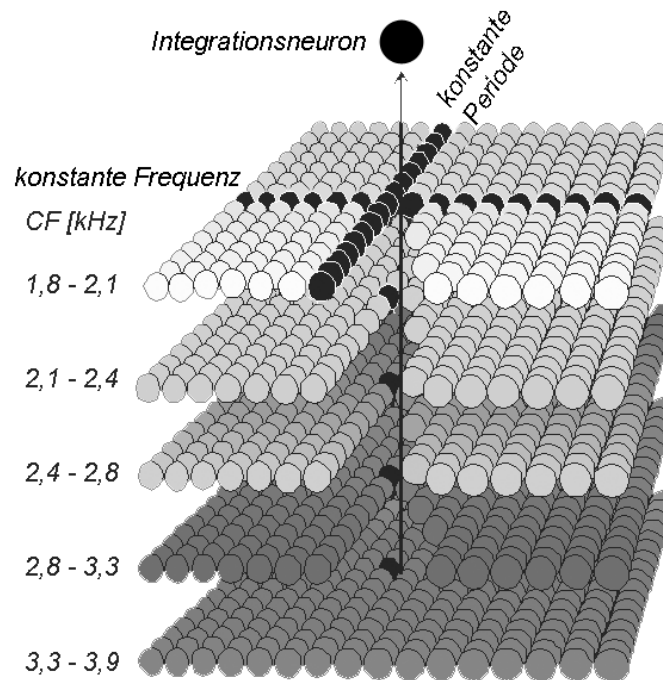
Neben der deutlichen zwischen den Schichten von dorsal nach ventral ansteigenden charakteristischen Frequenz konnte auch eine Feinstruktur der Tonotopie gefunden werden (Schreiner und Langner 1997). Demnach werden Frequenzen, die ungefähr innerhalb eines Sechstels einer Oktave liegen, in einer ICC-Schicht repräsentiert. Höhere Frequenzen erregen weiter caudal in einer Schicht gelegene Neurone. Neben diesem die neuronalen Reaktionen besonders stark beeinflussenden Parameter werden im ICC viele weitere Eigenschaften des akustischen Eingangs durch räumlich strukturierte Aktivierung lokal getrennter Neurone kodiert.

Viele ICC Neurone reagieren selektiv auf die Signalperiodizität. Höhere Verarbeitungsebenen können auf dieses Aktivitätsmuster zugreifen, ohne selbst die zeitgenaue Repräsentation des Eingangssignals zu benötigen. Die Repräsentation der Periodizität scheint hierbei ebenfalls über den gesamten ICC geordnet zu sein. Kürzeste Perioden aktivieren Neurone ventrolateral, tiefe dorsomedial (Langner 1992, Heil et al. 1995, siehe auch Abbildung 3). Im Gegensatz zur Tonotopie, die bereits in der Hörschnecke vorliegt, und durch eine geordnete Projektion im ICC erklärt werden kann, tritt die Periodotopie (geordnete Abstimmung des Reaktionsrate auf die Modulationsfrequenz) erstmals im IC auf. Allerdings liegen über den LL und über die Olivenkerne nur wenige Untersuchungen vor. Die Periodotopie muss daher durch zentrale Verarbeitungsmechanismen generiert werden (siehe nächstes Kapitel).

Dem ICC folgt in der aufsteigenden Hörbahn der MGB (medialer Kniekörper, Teil des Thalamus). Beide Zelltypen des ICC projizieren primär in den ipsilateralen MGB. Die Fasern verlaufen innerhalb einer Isofrequenzschicht lateral und verlassen dann den IC am rostralen Pol (Oliver 1984). Neben dieser Projektion finden sich viele Projektionen innerhalb der Frequenzschichten und Projektionen zu den Frequenzschichten des kontralateralen IC.

Eine weitere Projektion verläuft senkrecht zur Isofrequenzkontur nach dorsolateral, also entlang von Neuronen, die auf die gleiche Periodizität abgestimmt sind. Am dorsalen Rand biegen die Fasern nach lateral zum ECIC ab und verlassen den IC zum Lemniscus lateralis hin. Im dorsalen Bereich des ICC existieren Terminalien dieser Fasern (Meuer 2003), so dass Neurone dort Informationen aus unterschiedlichen Frequenzbereichen mit gleicher Periode integrieren (Biebel und Langner 2002). Meistens zeigen die Neurone eine charakteristische Frequenz (CF), die der Grundfrequenz der periodischen Signale entspricht. Somit können diese Zellen als Tonhöhenneurone angesehen werden. Sie reagieren immer, wenn eine entsprechende Signalperiodizität in zumindest einem Frequenzkanal vorliegt (siehe Abbildung 3). Die Projektionen (und vermutlich Flächen gleicher Periodizität) verlaufen leicht geneigt zu den lateralen Bereichen des IC. Dies könnte aus der Tatsache folgen, dass

Periodizitätskodierung nur oberhalb der Grundfrequenz möglich ist. Sehr hohe Periodizitäten werden daher nur in einem kleinen ventrolateralen Bereich des ICC repräsentiert.



**Abbildung 3: Modell der räumlichen Organisation des ICC (nach Langner et al. 1992, modifiziert nach Biebel und Langner 2002).**

Die Neurone des zentralen Bereichs des auditorischen Mittelhirns (ICC) ordnen sich in ca. 40 horizontalen Schichten (fünf sind schematisch dargestellt). Neurone in dorsalen Schichten (oben) weisen tiefere charakteristische Frequenzen (CF) auf als ventral gelegene. Innerhalb jeder Schicht wird ungefähr eine Sechsteloktave von rostral nach caudal (in der Skizze vorne und hinten) repräsentiert. Die dritte Raumrichtung (medial/lateral, in der Skizze rechts/links) repräsentiert die Signalperiodizität. In der Skizze sind in der obersten Schicht Neurone schwarz dargestellt, die auf die gleiche Periodizität bzw. Frequenz abgestimmt sind. Die Anordnung erlaubt eine relativ einfache Integration von Informationen, die mit gleicher Periodizität (von gleicher Quelle stammend) vorliegen. In den unteren Ebenen sind einige auf gleiche Periodizität abgestimmte Neurone schwarz markiert, ihre Axone leiten die Information einem dorsal gelegenen Integrationsneuron zu (Pfeil). Diese Integrationsneurone weisen selbst charakteristische Frequenzen auf, die der Periodendauer der konvergierenden Information entspricht.

Der zentrale IC erhält Eingänge aus vielen Hirngebieten. Die Neurone des ICC werden intrinsisch vor allem innerhalb einer Isofrequenzkontur innerviert. Die „Disc“-Zellen sind teilweise exzitatorisch, teilweise inhibitorisch (Oliver und Huerta 1992). Als inhibitorischer Transmitter wird ausschließlich  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) genutzt (Winer et al. 1995). Projektionen erfolgen ebenfalls aus den Schichten ähnlicher charakteristischer Frequenz des kontralateralen ICC (Malmierca et al. 1995). Weiterhin erfolgt ein starker exzitatorischer Eingang vom kontralateralen VCN. Die Fasern ziehen über den ECIC von lateral parallel zur Schichtung in den IC ein. Die Projektionen vom kontralateralen DCN treten über einen dorsal verlaufenden Faserstrang (Wallhäusser-Franke et al. 2001, vorläufiger Befund) weiter ventral in den IC ein. Die Olivenkerne projizieren ebenfalls in den IC, wobei der MSO nur den ipsilateralen IC innerviert, der LSO beide Seiten (Reetz und Ehret 1999). Die Projektionen des LSO sind ipsilateral meist inhibitorisch (Helfert und Aschoff 1997) und nutzen den Neurotransmitter Glyzin. Die Projektionen vom ipsilateralen VNLL (Riquelme et al. 2001) sind

sowohl exzitatorisch als auch inhibitorisch. Dieses Kerngebiet nutzt sowohl GABA als auch Glyzin als inhibitorischen Neurotransmitter. Der VNLL wird in der Diskussion (siehe Abschnitt 6.3.4) besonders behandelt. Der dorsal gelegene DNLL innerviert beidseitig den IC. Er benutzt ausschließlich den inhibitorischen Transmitter GABA (Shneiderman et al. 1993). Weiterhin erfolgt eine Innervation der Neurone vom kontralateralen IC. Rückprojektionen aus höheren auditorischen Hirnarealen in den ICC scheinen sehr schwach oder nicht vorhanden zu sein (Winer et al. 1998).

Neben intracolliculären Verbindungen stellen der kontralaterale VCN und DCN und der ipsilaterale MSO die primären Quellen von Exzitation dar. Der ipsilaterale VNLL, beide DNLL und der ipsilaterale LSO sind die primären externen Quellen von Inhibition.

### **1.3 Neuronale Periodizitätskodierung**

Allgemein werden die periodizitätsabgestimmten Neurone des auditorischen Mittelhirns als neuronales Korrelat der Tonhöhenerkennung angesehen.

Es wurden von unterschiedlichen Autoren verschiedene Modelle vorgeschlagen, wie das zentrale auditorische System aus den Informationen, die die Hörschnecke bereitstellt, die Tonhöhe eines Klanges extrahiert. Zunächst können spektrale und temporale Modelle unterschieden werden. Spektrale Modelle (z. B. Goldstein 1973, Terhardt et al. 1982) nutzen das periodische Erregungsmuster in den einzelnen Frequenzkanälen der Hörschnecke. Ein sehr starkes Argument gegen eine rein spektral erzeugte Tonhöhenwahrnehmung stellen klinische Befunde an ertaubten Patienten dar, denen durch eine Innenohrprothese akustische Wahrnehmung wieder ermöglicht wurde. In die Hörschnecke wird ein Implantat eingesetzt, mit dem nur wenige Frequenzkanäle (anfangs nur einer) zur Verfügung gestellt werden können. Trotz der drastisch eingeschränkten spektralen Auflösung können Patienten Tonhöhen wahrnehmen (Loeb 1985).

Der zweite Erklärungsansatz nutzt die Zeitinformation des Signals, um die Tonhöhenerkennung zu beschreiben. Daher ist für diese Modelle im Prinzip lediglich ein Kanal der cochlearen Filterbank erforderlich. Ein Zeitnormal wird benötigt, mit dem das Eingangssignal verglichen werden kann.

Einer der frühesten Ansätze nutzt neuronale Verzögerungen (Licklider 1951), um eine Autokorrelation des Eingangssignals zu realisieren. Autokorrelationen können viele Effekte der Tonhöhenwahrnehmung (siehe z. B. Cariani und Delgutte 1996) erklären. Alle Autokorrelationsmodelle führen zu ähnlichen Reaktionen, wenn die Tonhöhen zweier Stimuli zueinander eine Oktave bilden. Jede in einem Signal vorhandene Periode führt zu hohen Korrelationswerten. Signale, in denen jede Periode aus zwei unterschiedlichen kleineren Intervallen zusammengesetzt ist, zeigen hohe Autokorrelationswerte bei der Periodendauer, welche allerdings nur schwach wahrgenommen wird (Kaernbach und Demany 1998). Als mögliche Ursache konnte in der vorliegenden Arbeit ein zusätzlicher Filtermechanismus gezeigt werden (siehe Kapitel 4.4).

Andere Modelle korrelieren neuronale Oszillationen mit dem Eingangssignal. Derartige Reaktionen werden den „Chopper“-Zellen (Smith und Rhode 1989, Hewitt et al. 1992) des Nucleus cochlearis (CN) zugeschrieben. Periodische Signale synchronisieren viele neuronale Oszillatoren, deren Oszillationsdauer der Signalperiode entspricht. Durch Koinzidenz vieler solcher Oszillatoren im auditorischen Mittelhirn entstehen Reaktionen, deren Raten periodizitätsabgestimmt sind (Hewitt und Meddis 1994). Teilweise wird die Wirkdauer von inhibitorischen Neurotransmittern genutzt. Hierdurch ist es auch möglich, neuronale Reaktionen zu erklären, die auf bestimmte Tondauern abgestimmt sind (Ehrlich et al. 1997). Ohne zeitliche Koinzidenzen auszunutzen, können modulationsgekoppelte Reaktionen genutzt werden, um Tiefpass und Hochpassverhalten für Modulationsfrequenzen zu simulieren (Dicke 2003). Diese Reaktionen werden den Oktopus- oder ON-Zellen des CN zugeordnet. Derart extrahierte Phasenlagen können auch genutzt werden, um das Eingangssignal zu unterteilen. Viele auditorische Phänomene sind durch die Überlagerung des Eingangssignals nach derart definierten Intervallen erklärbar (Patterson et al. 1995).

Im Folgenden soll ein Modell detaillierter beschrieben werden, das viele der genannten Komponenten nutzt und Ausgangspunkt dieser Arbeit war. Das Modell wurde von Langner entwickelt (Langner 1983, Langner 1992, Langner 1997). Es wird im Folgenden als Langnersches Periodizitätsmodell bezeichnet.

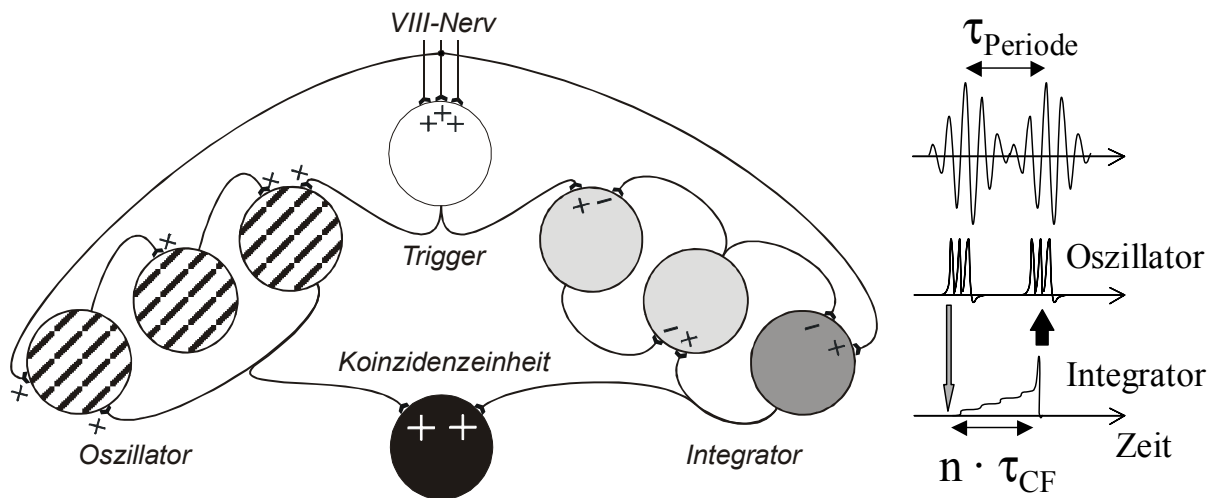
Das Zeitnormal zur Bestimmung der Periodizität des Eingangssignals wird aus dem Eingangssignal selbst gewonnen (siehe Abbildung 4). Hierzu wird die Aktivität einer Hörnervenfaser in einem Neuron integriert. Wenn in dem entsprechenden Frequenzbereich eine (aufgelöste) Frequenzkomponente des periodischen Eingangssignals liegt, so erhält das Integratorneuron mit jeder Periode dieses Signals einen definierten exzitatorischen Eingang. Dies hat zu Folge, dass das Membranpotenzial des Neurons steigt und nach einer definierten Anzahl von Perioden dieser Frequenzkomponente ( $n \cdot \tau_{CF}$ ) der Schwellwert erreicht wird.

Eine weitere Komponente des Langnerschen Periodizitätsmodells stellen oszillatorische Neurone dar. Diese Neurone werden ebenfalls von dem schmalbandig gefilterten Eingangssignal mittels einzelner Hörnervenfaseren erregt. Sie reagieren mit oszillatorischer Aktivität. Die Oszillationsintervalle sind unabhängig vom Eingangssignal. Dieses Verhalten ist von den „Chopper“-Neuronen des VCN bekannt. Mit jeder Signalperiode wird erneut eine kurze Pulsfolge ausgelöst.

Schließlich wird die Aktivität beider Komplexe synchronisiert. Hierzu dient ein Trigger (ON-Neuron), der phasengekoppelt an die Periode des Eingangssignals aktiviert wird. Dieses Verhalten ist z. B. von den Oktopuszellen des PVCN bekannt. Die Aktivität des Triggers führt zu einer Aktivierung des Oszillatorkomplexes an die Modulationsperiode. Gleichzeitig wird der Integrationsprozess gestartet. Hierzu dienen zwei spontanaktive Interneurone. Diese beiden Neuron hemmen sich gegenseitig, so dass, je nach dem welches Neuron aktiv ist, zwei stabile Zustände existieren. In einem der beiden Zustände bleibt das Integrationsneuron durch ständige Inhibition inaktiv. Aktivität des Triggers wechselt den Zustand, so dass eine Integration



synchron mit der Signaleinhüllenden beginnen kann. Wird das Integrationsneuron aktiv, so wechselt der Zustand der beiden spontanaktiven Neurone und eine erneute Integration kann erst mit dem nächsten Impuls des Triggers beginnen (vergleiche Abbildung 4).



**Abbildung 4: Skizze des Langnerschen Periodizitätsmodells (variiert nach Langner 1997).**

Die dargestellten Einheiten (Kreise) der Funktionsskizze links symbolisieren Neurone oder Neuronengruppen, die über Synapsen Informationen austauschen (inhibitorische und exzitatorische Wirkungen sind durch „-“ und „+“ gekennzeichnet). Eingangsinformation wird von der Hörschnecke über den achten Gehirnnerv zugeführt (oben). Die Verbindungen sollen verdeutlichen, dass teilweise viele Fasern, teilweise auch nur einzelne auf einen schmalen Frequenzbereich abgestimmte Fasern die Neurone innervieren. Die unten schwarz dargestellte Koinzidenzeinheit symbolisiert ein periodizitätsabgestimmtes ICC-Neuron. Sie wird nur aktiv, wenn sie gleichzeitig Eingangsaktivität von dem links dargestellten Oszillatorkomplex (schwarz schraffiert, „Chopper“-Neurone des VCN) und dem rechts dargestellten Integratorkomplex (dunkelgrau, „Pauser“-Neurone des DCN) erhält. Beide Funktionsgruppen werden vom Hörnerv innerviert. Während der Oszillatorkomplex auf jede Signalperiode mit einer kurzen Folge von Impulsen reagiert, integriert der Integrator über eine Frequenzkomponente des Eingangssignals, wodurch er zeitverzögert reagiert.

Die Aktivität beider Komplexe wird durch die Triggereinheit (weiß, ON-Neurone des PVCN) mit der Signalperiode synchronisiert. Die Synchronisationspulse der Triggereinheit erfolgen mit jeder Signalperiode und werden dem Integrator mittels zweier spontanaktiver Neurone (hellgrau unterlegt) übertragen. Dies stellt sicher, dass die Integration nur mit einem Impuls vom Trigger startet. Das Koinzidenzneuron wird immer dann aktiviert, wenn die aufgeführten Verzögerungen von der Signalperiode kompensiert werden.

Rechts sind die Zeitverläufe der beiden Eingänge des Koinzidenzneurons über zwei Perioden eines SAM-Stimulus (oberer Verlauf) dargestellt. Der mittlere Graph stellt die Aktivierungen vom Oszillatorkomplex dar, die mit kurzen Impulsfolgen (im obigen Beispiel je drei Impulse) unverzüglich der Signaleinhüllenden folgen. Unten ist die Aktivierung des Integrators dargestellt. Die Integration beginnt mit der ersten Periode und führt nach einer festen Anzahl ( $n$ ) von Trägerfrequenzperioden ( $\tau_{CF}$ ) zu einer Aktivierung. In dem dargestellten Beispiel wurde die Signalperiode ( $\tau_{\text{Periode}}$ ) so gewählt, das die Aktivität der beiden Komplexe zu einer Koinzidenz (schwarzer Pfeil) der Aktivierungen beider Eingänge führt.

Die Folge der Synchronisation beider Komplexe ist, dass die Aktivierung beider Komplexe nur für bestimmte Signalperiodizitäten gleichzeitig erfolgt. Die Integrationsdauer ( $n \cdot \tau_{CF}$ ) muss hierzu von den oszillatorischen Intervallen ( $\tau_{oszi}$ ) plus einer ganzzahligen Anzahl von Signalperioden ( $\tau_{BMF}$ ) kompensiert werden. Diese Signalperiodizitäten beschreibt die Koinzidenzgleichung  $k \cdot \tau_{oszi} + m \cdot \tau_{BMF} = n \cdot \tau_{CF}$  ( $k$ ,  $m$  und  $n$  sind ganze Zahlen, nach Langner und Schreiner 1988 und Langner 1998). Die längste Modulationsperiode des Eingangssignals, welche die Koinzidenzgleichung erfüllen kann, definiert die beste Modulationsfrequenz (BMF).

Die Koinzidenz der beiden Signale wird von einem weiteren Neuron erkannt, das nur aktiv wird, wenn es gleichzeitig Eingänge beider Komplexe erhält. Derartige Neurone finden sich im auditorischen Mittelhirn (ICC). Die Integrationsdauer ( $n \cdot \tau_{CF}$ ) stellt eine Verzögerung dar, die unter Vernachlässigung der Oszillationen ( $k = 0$ ) der Periodizität des Eingangssignals entsprechen muss, um das Koinzidenzneuron stark zu aktivieren. Da diese Verzögerung durch die Trägerfrequenz eines periodischen Signals generiert wird, ist das Modell prinzipiell in der Lage, Verhältnisse zwischen Träger und Modulatorperiode zu kodieren. Da in natürlichen harmonischen Signalen lediglich ganzzahlige Verhältnisse auftreten, kann dies besonders effektiv zur Erkennung einer Periodizität genutzt werden. Die Abhängigkeit der Integrationsdauer von der Trägerfrequenz kann bestimmte Befunden aus Tonhöhenverschiebungsexperimenten erklären. Wird die Trägerfrequenz eines modulierten Tones verändert, die Modulationsfrequenz jedoch gleich belassen, so steigt und fällt die wahrgenommene Tonhöhe mit der Trägerfrequenz (Schouten et al. 1962). Diesem entspricht eine Veränderung der Integrationsdauer ( $n \cdot \tau_{CF}$ ) in der Koinzidenzgleichung. Hierdurch wird die Periodendauer  $\tau_{BMF}$ , mit der die Koinzidenzgleichung erfüllt werden kann, gleichsinnig mit der Trägerfrequenz verändert.

Die Integratorneurone sollten auf akustische Stimulation erst nach einer konstanten Pause reagieren, ein Verhalten, das von den „Pauser“-Neuronen (spindelförmige Zellen) des DCN bekannt ist. Die möglichen Integrationsdauern müssen den gesamten Bereich der Periodizitätswahrnehmung abdecken, also lang genug sein, um auch tiefste Tonhöhen kodieren zu können. Die Membranzeitkonstanten der spindelförmigen Neurone des DCN erreichen zumindest 40 ms (Ochse 1999) und haben lineare Strom-Spannungs-Kennlinien. Daher sind sie in der Lage, den benötigten verzögerten Eingang des ICC bereitzustellen.

Der Eingang des Integrationsneurons muss an die Trägerfrequenz gekoppelt sein und mit jeder Signalperiode eine konstante Anzahl Pulse aufweisen, unabhängig von der Lautstärke oder Modulationsfrequenz, so dass die erreichte Verzögerung ( $n \cdot \tau_{CF}$ ) ein ganzzahliges Vielfaches der Trägerperiode ist. Daher sollte die Reaktion der entsprechende Hörnervfaser gesättigt sein, also unabhängig von der Amplitude des Eingangssignals. Ist die Trägerfrequenz so hoch, dass keine Phasenkopplung im Hörnerv vorliegt, so wird das Integrationsneuron kontinuierlich erregt. In diesem Fall ist die Verzögerung nicht mehr genau ein ganzzahliges Vielfaches der Trägerperiode.

Die Oszillationsintervalle ( $\tau_{oszi}$ ) sollen kürzer, als die Periode der BMF sein, so dass sie mit jeder Periode erneut angestoßen werden können. Die Oszillationen könnten auch dauerhaft angestoßen werden, wenn die Signalperiode ein Vielfaches der Oszillationsintervalle beträgt. Es wird angenommen, dass die Oszillationsperiode meist ca. ein Sechstel der besten Modulationsperiode beträgt.

Ein weiterer Freiheitsgrad des Modells betrifft die Anzahl der Projektionen, die von den „Chopper“- und „Pauser“-Neuronen des CN auf einem Koinzidenzneuron des ICC konvergieren. Die Integrationszeit des Integrationsneurons ist im Modell etwas größer als die beste

Modulationsperiode. Dies entsteht durch die Oszilationsperioden ( $k \cdot \tau_{\text{oszi}}$ ), die in die Koinzidenzgleichung eingehen. Ein Integrationsneuron kann höchstens in jeder zweiten Signalperiode zu einer Koinzidenz im ICC beitragen. Wenn mit jeder Signalperiode ein verzögerter Impuls generiert werden soll, so müssen zumindest zwei Integratorneurone, die abwechselnd die Trägerfrequenz integrieren, auf ein Koinzidenzneuron projizieren. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Simulation realisiert, die durch eine verzögerte Synchronisation nur ein Integratorneuron benötigt (siehe Abschnitt 5.3). Dennoch könnten zur zeitlichen Verschärfung der Eingangsinformationen im ICC mehrere Neurone des Oszillator- und mehrere des Integratorkomplexes auf ein ICC-Koinzidenzneuron einwirken.

## 1.4 Fragestellung

Viele Aspekte der Periodizitätskodierung und Tonhöhenwahrnehmung können durch Korrelationsmodelle erklärt werden. Wie bereits erläutert (siehe Abschnitt 1.3) erreicht die Korrelation verzögerter Signalrepräsentationen hohe Werte, wenn die genutzte Verzögerung ein Vielfaches der Modulationsperiode des Signals ist. Daher werden große Korrelationswerte nicht nur bei einer Modulationsfrequenz erreicht, sondern auch bei ganzzahligen Vielfachen dieser Frequenz.

Dieser Tatsache trägt beispielsweise der Parameter  $m$  in der Koinzidenzgleichung des Langnerschen Periodizitätsmodells (siehe Abschnitt 1.3) Rechnung. Es wird nicht unterschieden, wie viele Signalperioden ( $m \cdot \tau_{\text{BMF}}$ ) die interne Verzögerung ( $n \cdot \tau_{\text{CF}} - k \cdot \tau_{\text{oszi}}$ ) kompensieren. Oktaven sollten daher beispielsweise ähnliche Reaktionen des Koinzidenzneurons hervorrufen (mit  $m = 1$  bzw.  $m = 2$ ). Aus einer derartigen neuronalen Reaktion allein kann nicht direkt auf die Periodizität des stimulierenden Signals geschlossen werden.

Die Neurone des auditorischen Mittelhirns zeigen bei Stimulation mit periodisch amplitudenmodulierten Tönen meist Bandpassabstimmung auf genau eine Modulationsfrequenz. Starke Reaktionen auf Vielfache dieser Frequenz, die von Korrelationsmodellen vorhergesagt werden, scheinen nicht üblich zu sein.

Dieser scheinbare Widerspruch führte zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit:

Können Hinweise auf starke neuronale Reaktionen bei Vielfachen einer Modulationsfrequenz im auditorischen Mittelhirn gefunden werden?

Und wenn dies möglich ist, wie werden Reaktionen von ICC-Neuronen generiert, die auf eine ausgezeichnete Modulationsfrequenz bandpassabgestimmt sind?

## 2 Material & Methode

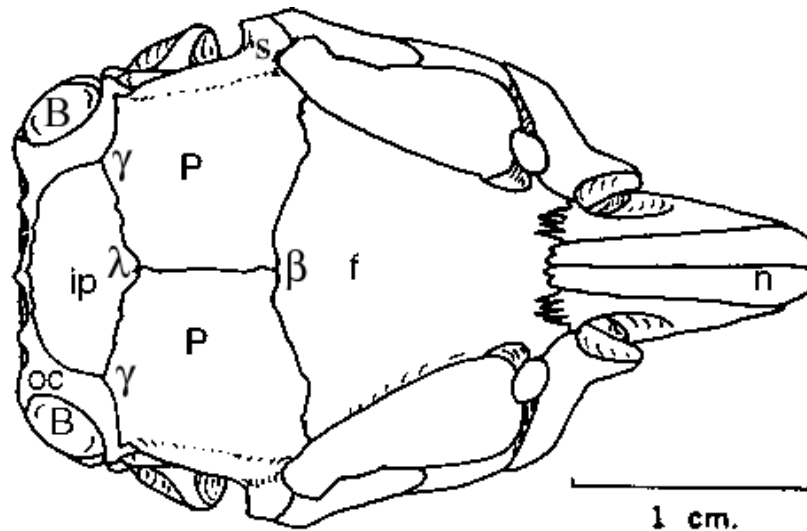
### 2.1 Tiermodell

Die mongolische Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*) diente in der vorliegenden Arbeit als Versuchstier. Sie ist als Wüstenbewohner recht widerstandsfähig und genügsam sowie leicht züchtbar. Es wurden ausschließlich ausgewachsene Rennmäuse beiderlei Geschlechts im Alter von 3 bis 8 Monaten aus der institutseigenen Zucht genutzt. Das Gewicht der Tiere lag durchschnittlich bei 75 g. Die Haltung der Tiere erfolgte unter einem konstanten 12-h-Tag/Nachtrhythmus bei konstanten klimatischen Bedingungen. Die Tiere wurden ad libitum mit Wasser, Heu und Pellets versorgt. Zur Durchführung der Experimente wurden sie zunächst einer Operation (siehe Kapitel 2.2) unterzogen und anschließend in Einzelkäfigen gehalten, die den speziellen Bedürfnissen angepasst waren. Die Tiere hatten weiterhin visuellen, akustischen und olfaktorischen Kontakt zu Artgenossen. Sie wurden zunächst langsam an den Versuchsbetrieb gewöhnt und nach ca. zwei Wochen meist einmal wöchentlich in Untersuchungen eingesetzt. Nach maximal vier Monaten wurden sie mit einer Überdosis Halothan (Eurim-Pharm, siehe auch Tierschutzverordnung 1/95 Eurospezial/Schweiz) getötet. Die Versuche wurden in Übereinstimmung mit der Genehmigung DA8/32 durchgeführt.

Wüstenrennmäuse sind sowohl tag- wie auch verstärkt nachtaktive (Isenbügel und Frank 2000). Sie leben sozial in Kolonien und Elterntiere sind streng monogam. Zur individuellen Erkennung untereinander dienen primär olfaktorische Reize sowie akustische Kommunikation. In freier Wildbahn werden Wächter eingesetzt, die Koloniebewohner mit Vokalisationen und Fußtrommeln (Piechocki 1979) vor Gefahren warnen.

Die Tiere sind äußerst stressempfindlich und ihre Lebenserwartung beträgt zwei Jahre. Die Rumpflänge beträgt 10 bis 12 cm und die Körpertemperatur 37,4 bis 39 °C, die Atemfrequenz liegt bei 70 bis 120 /min (Zwart und Treiber 1987).

Der Schädel der Rennmaus weist außergewöhnlich große Bullae auf, in welchen das Innen- und Mittelohr liegen. Diese Strukturen begünstigen die Wahrnehmung tiefer Töne (siehe Kapitel 3.2). Der Knochennahtpunkt Lambda ( $\lambda$ ) ist als Verbindung der beiden Parietale mit der Interparietale definiert (vergleiche Abbildung 5). Er wurde in den Experimenten hauptsächlich als äußerer Bezugspunkt genutzt. Zur vollständigen Definition der Medialebene diente Bregma ( $\beta$ ). Dieser Knochennahtpunkt ist als Verbindung der beiden Parietale mit der Frontale definiert. Die laterale Ausrichtung konnte über die Lage der Gehörgänge definiert werden. Zusätzlich wurden hierzu die seitlichen Knochennahtpunkte (im Folgenden als Gamma ( $\gamma$ ) bezeichnet) zwischen Parietale, Interparietale und Occipitale genutzt (Abbildung 5), da die Lage der Gehörgänge intraspezifisch variierte. Die Naht zwischen Frontale und Nasale markiert ungefähr die rostralste Ausdehnung des Gehirns (Ende des Bulbus olfactorius, siehe Abbildung 17). Die Verbindungslinie der beiden  $\gamma$ -Punkte entspricht ungefähr der Trennlinie zwischen Großhirnrinde und Kleinhirn.



**Abbildung 5: Schematische Aufsicht auf den Schädel einer Wüstenrennmaus (modifiziert nach Fryatt Gulotta 1971).**

Die Knochennähte Lambda ( $\lambda$ ) und Bregma ( $\beta$ ) begrenzen die Parietalplatten. (p: Parietale, ip: Interparietale, f: Frontale, n: Nasale, oc: Occipitale, s: Squamosum, B: Bulla tympanica). Beschreibung siehe Text.

## 2.2 Präparation

Die Experimente wurden an wachen, chronisch präparierten Tieren durchgeführt, die zuvor in einer Operation vorbereitet wurden. Die Tiere wurden in einem großen Becherglas mit 4 % Halothan (Eurim Pharm, Zerstäuber: Iso Flo Eickemeyer, Drägerwerk AG) in der Atemluft betäubt. Nach Überwindung des Exzitationsstadiums wurde die Halothankonzentration sofort auf ca. 2,5 % reduziert. Die Konzentration des Narkosemittels wurde so reguliert, dass sich während der Operation eine konstante Narkosetiefe mit einer Atemfrequenz von 40 bis 60 Atemzügen pro Minute einstellte. Im Laufe der Operation (ca. vier Stunden) wurde die Dosis durchschnittlich auf 1,5 % reduziert.

Das Tier wurde auf einen weitgehend sterilisierten Operationstisch überführt. Alle Instrumente waren autoklaviert, die immobilen Geräte mit Ethanol (96 %) desinfiziert und der Arbeitsplatz mit einem sterilen Tuch (Folioplast, Hartmann) abgedeckt. Es wurden sterile Handschuhe (Peha-taft, Hartmann) und Mundschutz (BEEM, Braun) getragen. Narkosegas wurde oral zugeführt und abgeatmetes Gas seitlich abgesaugt. Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen und durch ein Heizkissen (Harvard) auf 37,5 °C geregelt.

Um den Kopf zu fixieren, wurde der Oberkiefer des Tieres auf einen waagrechten Draht aufgelegt. Dieser Draht und der Körper des Tieres lagen auf zwei Hebebühnen, die in der Höhe getrennt verstellbar waren, um eine „natürliche“ Lage des Tieres gewährleisten zu können. Zwei Führungen wurden in die beiden Gehörgänge des Tieres eingeführt. Der Kopf konnte im Operationsgestell (Narishige) um die Gehörgangachse rotieren. Er wurde waagrecht ausgerichtet ( $\lambda$  und  $\beta$  auf gleicher Höhe).

Es wurde sichergestellt, dass das Tier vollständig in Narkose ist. Hierzu wurde überprüft, ob der Fußsehnenreflex und Reaktionen auf Berührungen der Barthaare ausblieben. Die Augen wurden geschützt (Vaselin weiß, Engelhard), die Kopfhaut großflächig rasiert (Oster A5, Ei-

senhut) und anschließend mit Gingicain (Hoechst) lokal anästhesiert, um späteren Phantomempfindungen vorzubeugen.

Der Eingriff fand unter visueller Kontrolle mit einem binocularen Mikroskop (OpMi-1, Zeiss) statt. Die Kopfhaut wurde mit einem medialen Schnitt geöffnet und durch laterale Schnitte in vier Partien geteilt. Rostral wurde so die Nasalnaht sichtbar, caudal wurde die Nackenmuskulatur freigelegt. Die medial-lateral-Schnitte erreichten die Kaumuskulatur, links wurde der Schnitt etwas weiter nach ventral fortgeführt. Bindegewebe und Knochenhaut wurden über dem freigelegten Schädel komplett entfernt.

Die Nackenmuskulatur wurde bis zur Occipitale zurückgeschoben, auf der linken Seite wurde die Kaumuskulatur nach ventral geschoben. Um Blutungen zu vermeiden bzw. zu stillen, wurde ein Thermokauter (Erbotom T71D, Erbe) oder Fibrin (Sigma) eingesetzt. Die so freigelegten Knochenpartien dienten später zur Befestigung der Ableitkammer. Der gesäuberte Schädel wurde nun mit einem Fräser (Bravo 6-7, Takamiya mit Meisinger Fräsköpfen) geöffnet, ohne die Gehirnhaut (Dura mater) zu verletzen. Blutungen wurden mit Knochenwachs (Ethicon) gestoppt. Die Position und Größe der Öffnung richtete sich nach histologischen Voruntersuchungen (siehe Kapitel 3.1 und Abbildung 19). Der caudale Bereich war mit Vorsicht zu öffnen, da der zwischen Großhirn und Cerebellum liegende Blutsinus teilweise freigelegt wurde. Die Hirnoberfläche wurde mit einer antibakteriellen Salbe (Nebacetin, Yamanouchi) vor Austrocknung und Infektionen geschützt.

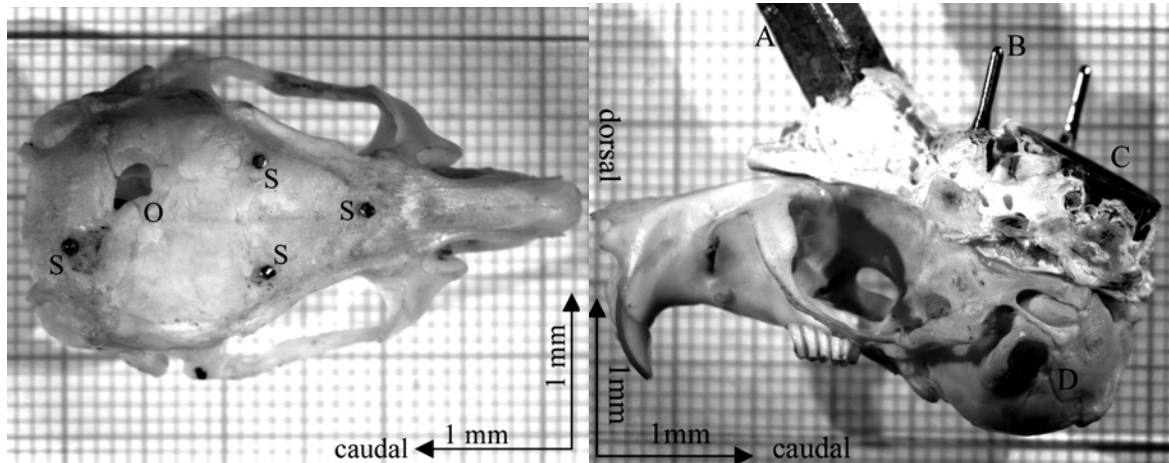
Um bei späteren Messungen die Lage der Ableitpunkte in Relation zu den Schädelabmessungen bestimmen zu können, wurden zwei Nadelspitzen mit dem Schädel verklebt (Histoacryl, Braun). Die Koordinaten dieser beiden Referenzpunkte und der Knochennahtpunkte ( $\lambda$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) wurden vermessen. Um den Kopf später in einer definierten Lage fixieren zu können, wurde ein einseitig abgeschrägter Vierkantstab (20x4x4 mm) aus Aluminium auf den Schädel zementiert (Paladur, Heraeus Kulzer).

Die Schädelöffnung wurde mit einer kleinen Nylonkammer ( $\varnothing$  5 mm, Eigenbau) umgeben. Des Weiteren wurde eine Elektrode (Wolfram, teflonisoliert) vom Rand der Öffnung direkt unter die Schädeloberfläche gelegt, eine andere unter die Nackenmuskulatur geschoben. Vier in den Schädel eingesetzte Schrauben ( $\varnothing$  0,7 mm, FST, siehe Abbildung 6), Vierkant, Elektroden und Nylonkammer wurden durch Zahnzement (Paladur, Heraeus Kulzer) mit dem Schädel verbunden.

Die überschüssige Kopfhaut wurde am Rand des Implantates abgetrennt, mit Histoacryl daran verklebt und mit Betaisodonna (Mundipharma) versorgt. Die Nylonkammer wurde mittels einer Mischung einer antibakteriellen und einer kortisonhaltigen Salbe (Nebacetin und Volon A, Squibb von Heyden) befüllt und verschlossen, um Infektionen und übermäßigem Gewebewachstum vorzubeugen.

Das Tier wurde nach Beendigung der Operation in einen Haltungskäfig überführt und bis zum Wiedereinsetzen des Muskeltonus (ca. 30 min) manuell oder durch eine Heizlampe gewärmt. Das Implantat war so klein, dass die Tiere nach der Operation relativ störungsfrei in ihrem

Käfig (Makrolon, Eigenbau) agierten, keine Verhaltensauffälligkeiten sondern ihr arttypisches Explorationsverhalten zeigten. Die postoperativ angedachte Schmerztherapie mit Novalgin (alle 6 h: 150 mg/kg, Aventis) wurde nur einmalig vor dem Erwachen angewandt. Da die Tiere keine Schmerzsymptome, jedoch starkes Abwehrverhalten gegen die Anwendung zeigten, war die Fortsetzung der Therapie nicht gerechtfertigt.



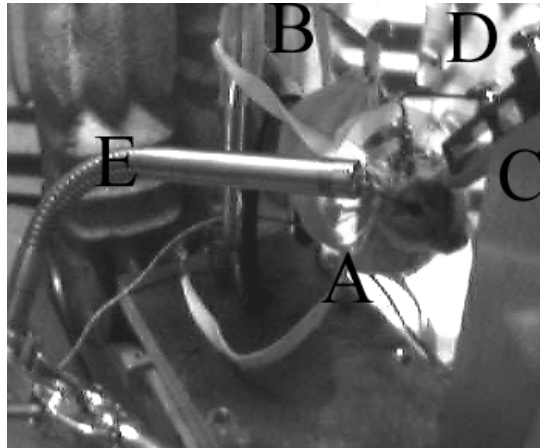
**Abbildung 6: Präparation zweier Rennmausschädel.**

Zu erkennen ist links die Schädelöffnung (O) und die Position der vier Befestigungsschrauben (S). Die mittleren Schrauben befinden sich an den Seiten des Befestigungsvierkantes (A, siehe rechte Darstellung), die vordere im caudalen Bereich der Nasale, die hintere neben der Ableitkammer im caudalen Bereich der Interparietale. Rechts ist die Präparation eines Schädels mit Implantat dargestellt. Erkennbar ist der im 45° Winkel stehende Befestigungsstab (A), die Kunststoffableitkammer (C) und die Goldkontakte (B) der Referenzelektroden. Das Implantat ist mit Zement mit dem Schädel und den Schrauben verbunden. Rechts ist die Größe der Bulla deutlich als die den Gehörgang umgebende Struktur (D) zu erkennen.

## 2.3 Versuchsdurchführung

Der mechanische Versuchsaufbau wurde zunächst ähnlich konstruiert wie der zu Beginn der Arbeit für Messungen an Chinchillas etablierte. Anscheinend sind Rennmäuse wesentlich mobiler als Chinchillas, was im Verlauf der Arbeit einige Veränderungen am Messaufbau erforderte. Der verminderten Tagaktivität wurde durch eine schwache Beleuchtung der abgeschirmten und schallisolierten Versuchskammer (Eigenbau AG Langner) Rechnung getragen.

Das unbetäubte Versuchstier kroch in einen Stoffbeutel, der vorne mit einem Kunststoffkragen um den Hals verschlossen wurde (vergleiche Abbildung 7). Der Stoffbeutel wurde mit elastischen Bändern aufgehängt und der Kopf mittels des Implantats fixiert. So führten geringfügige Muskelbewegungen (z.B. kratzen, kauen) lediglich zu Störungen der elektrischen Ableitung, veränderten jedoch nicht mehr die Ableitsituation. Das Tier konnte sich relativ frei bewegen, jedoch mit den Pfoten den Kopf nicht erreichen.



**Abbildung 7: Versuchstier während einer Messung.**

Das Tier befand sich in einem Stoffbeutel (A), der mit elastischen Bändern an einer Aufhängevorrichtung (B) befestigt war. Um den Hals des Tieres schloss ein Kunststoffkragen (A), der Kopf war mittels des Aluminiumvierkants (C) starr mit der Stereotaxie verbunden. Bewegungen des Tieres konnten so nur geringe Kräfte auf den Schädel ausüben. In dem Bild ist weiterhin das neben der Pinna postierte Eichmikrofon (E) und die von oben eingeführte Messelektrode (D) zu sehen. Mit diesem Kamerabild wurde das Versuchstier während einer Messung überwacht.

Die Experimente dauerten meist drei bis vier Stunden. Wenn das Tier Anzeichen von Unbehagen oder Bewegungsdrang zeigte, wurde das Experiment abgebrochen.

Zur Beruhigung wurde häufig eine Injektion von 0,4 ml/kg Rompun 2 % (Bayer) subcutan verabreicht. Hierdurch waren die Tiere leicht sediert und die Muskeln relaxierten ein wenig. Die Wirkung ließ allerdings nach ca. zwei Stunden nach.

Durch diese Maßnahmen wurde die durchschnittliche Ableitdauer eines Neurons wesentlich verlängert und der Anteil verwertbarer Messungen gesteigert. Für die Versuche war es auch günstig, dass sich Phasen großer Mobilität des Versuchstieres meist mit Ruhephasen (z. B. Schlaf) abwechselten, und daher teilweise recht lange Ableitzeiten möglich waren.

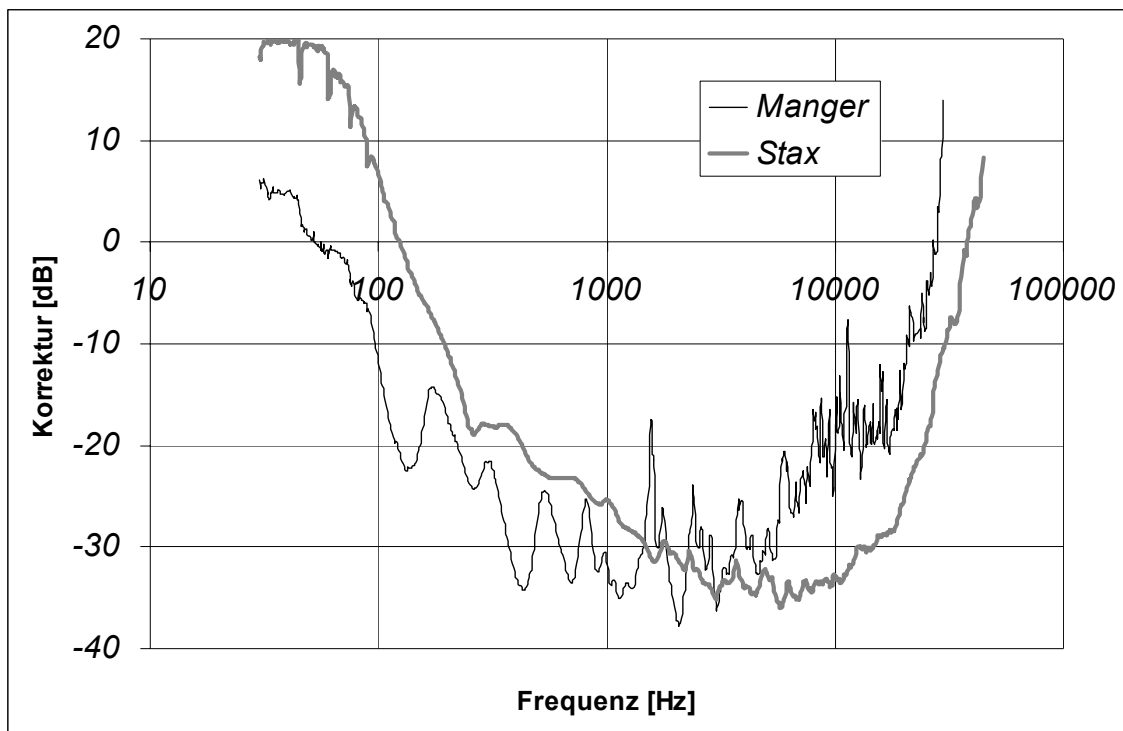
Sobald das Tier in der Messkammer fixiert war, wurde die Nylonkammer geöffnet und die Hirnoberfläche gesäubert (Sugi, Kettenbach und Papierspitzen, Roeko). Während der Versuchssitzung wurde die Hirnoberfläche mit isotonischer Kochsalzlösung (Delta Pharma) benetzt, um Austrocknung zu verhindern. Nach den Sitzungen wurde die Hirnoberfläche mit Nebacetin und Volon A antiseptisch behandelt und die Kammer wieder verschlossen.

Versuche an narkotisierten Tieren erfolgten direkt im Anschluss an die Präparation. Das Versuchstier wurde in eine Injektionsnarkose überführt, aus der es nicht wieder erwachte. Als Narkotika diente eine Lösung aus 21 % Ketavet (100 mg/l Ketamin, Pharmica GmbH) und 5 % Rompun (20 mg/l Xylazin, Bayer). Das restliche Volumen wurde mit isotonischer Kochsalzlösung (Delta Pharma) aufgefüllt. Die Narkoselösung wurde über eine intraperitoneal gelegte Injektionskanüle ständig zugeführt (50 µl je 30 min). Die folgenden Versuche dauerten bis zu 36 Stunden, ansonsten ergab sich der selbe Ablauf wie mit wachen Versuchstieren.



## 2.4 Akustische Stimulation

Zur Stimulation der Versuchstiere dienten wahlweise zwei elektroakustische Wandlertypen. Für Messungen bei hohen Frequenzen wurden hauptsächlich elektrostatische Wandler genutzt (Stax SRM1/MK2). Diese Wandler können bis zu hohen Frequenzen (50 kHz) einen relativ konstanten Pegel abstrahlen. Durch die geringe schwingende Masse zeigen sie auch relativ wenig Einschwingverzerrungen. Problematisch beim Einsatz dieser Wandler war die kurze Entfernung, in der sie zum Versuchstier postiert werden mussten. Bei hohen Lautstärken (über 70 dB<sub>spl</sub>) wurde häufig elektrisches Übersprechen in den Messkanal beobachtet.

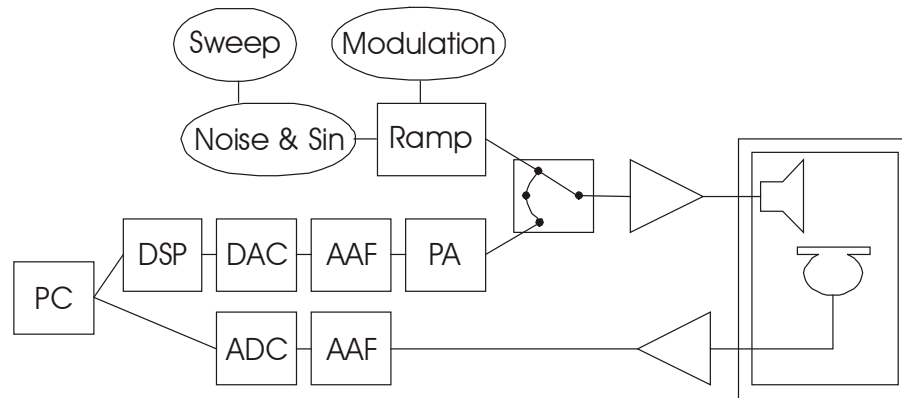


**Abbildung 8: Frequenzgänge der beiden verwendeten Schallwandler.**

Der Frequenzgang des elektrostatischen Wandlers (Stax MK1) erlaubte bei höheren Frequenzen größere Lautstärken und zeigte geringere Welligkeit. Die Stärken des Biegewandlers (Manger WA04/1,2.2.16) zeigten sich in sehr geringen Einschwingverzerrungen. Diese Kurven wurden für jedes Experiment gemessen und zur digitalen Kalibrierung der Stimuli genutzt, so dass alle Frequenzkomponenten eines Signals an der Pinna des Versuchstieres ohne diese Einflüsse der akustischen Übertragung präsentiert werden konnten. Hierdurch wurde der Signal/Rauschabstand im kritischsten Bereich um fast 30 dB reduziert, so dass ein minimaler Signal/Rauschabstand von 66 dB (nach der Spezifikation des verwendeten DA-Wandlers) erhalten blieb. Des Weiteren konnten alle Signale mit einem definierten absoluten Pegel (dB<sub>spl, rms</sub>) erzeugt werden.

Es kamen auch Biegewandler (WA04/1,2.2.16, Manger) zum Einsatz, deren Membran analog zur Hörschnecke eine Orts- und Frequenzabhängigkeit ihrer Auslenkung vorweist. Hierdurch werden recht gute Impulsantworten erreicht und Einschwingeffekte minimiert (Manger MSW Datenblätter). Leider wiesen die Wandler einen wesentlich welligeren Frequenzgang auf als die elektrostatischen Wandler (Abbildung 8 zeigt die Frequenzgänge). Für hohe Frequenzen nimmt die abgestrahlte Energie stark ab, so dass die Biegewandler bis maximal ca. 25 kHz genutzt werden konnten. Diese Grenzfrequenz ermöglicht dennoch, die meisten Neurone einer Wüstenrennmaus zu stimulieren. Der Biegewandler ist im Bereich tiefer Frequenzen

(bis ca. 80 Hz) besser nutzbar als die elektrostatischen Wandler, mit denen minimal 150 Hz mit akzeptabler Lautstärke generierbar waren (siehe Abbildung 8). Die Wandler befanden sich zentral vor dem Versuchstier und wurden von entsprechenden Verstärkern angesteuert (SRM-1, Stax, Kenwood KA 80, Manger).



**Abbildung 9: Blockschnittbild der akustischen Stimulation.**

Rechts ist schematisch die Messkammer dargestellt. Der Schallwandler wurde von einem Verstärker (Dreieck) angesteuert, dessen Eingang wahlweise manuell oder durch den Messrechner (PC) kontrolliert wurde. Manuelle Stimulation diente insbesondere zum Auffinden von Neuronen und zum Eingrenzen der Antwortbereiche. Hierzu diente ein Rausch- und Sinusgenerator (Noise & Sin), dessen Frequenz in periodischen „Sweeps“ variieren konnte. Das Signal wurde mit einem Rampengenerator (Ramp) gepulst und konnte amplitudenmoduliert (Modulation) werden. Zur Messung selbst wurden die Stimuli auf einem digitalen Signalprozessor (DSP) berechnet und über DA-Wandler (DAC), Anti Aliasing Filter (AAF) und programmierbarer Abschwächer (PA) präsentiert. In der Messkammer (rechts) befindet sich ein Mikrophon, dessen Messsignal über einen Eichverstärker dem Messrechner zugeführt wurde. Der Messrechner konnte somit kalibrierte akustische Reize generieren.

Zur manuellen Suche und Charakterisierung von Neuronen wurde ein Funktionsgenerator (Brüel&Kjær 1027) als Signalquelle genutzt, der weißes, rosa und bandbegrenzt Rauschen sowie reine Töne erzeugen konnte. Das Signal wurde über einen Rampengenerator (Eigenbau, AG Langner), dem Verstärker zugeführt (siehe Abbildung 9). Dies dient dem Auffinden von Neuronen, da evozierte Reaktionen an die Schaltfrequenz des Rampengenerators ankoppeln.

Zur eigentlichen Messung wurden die akustischen Signale in einem digitalen Signalprozessor (AP2, TDT) des Messcomputers generiert. Sie wurden dann über einen DA-Wandler und programmierbaren Abschwächer ausgegeben (alle Einheiten von TDT System II, siehe Abbildung 9). Die Steuerung der digitalen Signalgenerierung erfolgte mittels eigener C-Routinen. Vor der Stimulation wurde der aktuelle Frequenzgang der Messapparatur vermessen. Hierzu wurde ein geeichtes Kondensatormikrofon (Brüel&Kjær 4133 mit Messverstärker 2609) neben der Pinna des Versuchstieres platziert. Reine Töne wurden in 5%-Frequenzabständen im Bereich von 100 Hz bis 25 kHz (Manger) oder 45 kHz (Stax) präsentiert und über das Mikrophon aufgezeichnet, so dass bei späteren Stimulationen alle Frequenzkomponenten mit definierten Lautstärkepegeln präsentiert werden konnten.

## 2.4.1 Die verwendeten Signale

Zur Stimulation dienten hauptsächlich folgende Signale (s):

- SIN: Reine sinusförmige Töne:  $s(t) = A \sin(2\pi f_c t)$   
A: Schalldruckamplitude,  $f_c$ : Frequenz.
- SAM: Sinusförmige Amplitudenmodulationen:  $s(t) = A(1 - m \cos(2\pi f_m t)) \sin(2\pi f_c t)$   
 $f_c$ : Trägerfrequenz,  $f_m$ : Modulatorfrequenz, m: Modulationsgrad.
- Klickfolgen:  $s(t) = A \sum_n k(t - n\tau)$  mit  $k(t) = \begin{cases} \sin(2\pi t/T_k) & \text{für } 0 \leq t \leq T_k \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$   
 $T_k$ : Einzelklickdauer (= 0,5 ms),  $\tau$ : Repetitionsfrequenz.

Neben diesen Stimuli wurden auch andere Rauscharten (unterschiedliche Frequenzgänge) und unterschiedliche Hüllkurven von Amplitudenmodulationen implementiert. Es wurden auch Frequenzmodulationen zur Lokalisation von Neuronen eingesetzt.

Zur Bestimmung der Lautstärke wurde nicht die Schalldruckamplitude (A), sondern der Lautstärkepegel in  $\text{dB}_{\text{spl}}$  angegeben. Der SPL-Pegel („Sound Pressure Level“) bestimmt sich zu

$$P_{\text{spl}} = 20 \log \frac{p}{p_0} \quad (p_0 = 20 \mu\text{Pa} \text{ nach DIN ISO 389, menschliche Hörschwelle bei 1 kHz:}$$

0  $\text{dB}_{\text{spl, peak}}$ ). Je nachdem, ob der Parameter p der maximale Schalldruck eines Signals ( $p = A$ , Amplitude, meist für reine Töne genutzt) oder die Wurzel des mittleren Quadrats des Schalldrucks (meist für breitbandige Signale genutzt) ist, wird die Einheit um die Kürzel „peak“ (Spitze) oder „rms“ („Root Mean Square“) erweitert.

Reine Töne (SIN) bestehen aus nur einer Frequenzkomponente. Daher erregen sie die Basilarmembran nur sehr lokal. Mit reinen Tönen kann ermittelt werden, aus welchem Bereich der Hörschnecke ein Neuron Eingangsinformation erhält und wie sich dies bei Frequenz und Lautstärkevariation verändert. Die Tonhöhe reiner Töne ist definitionsgemäß ihre Frequenz, die identisch mit der reziproken Periodendauer ist. Zu Beginn einer Ableitung wurde, nachdem ein Neuron lokalisiert war, die charakteristische Frequenz (CF) und die zugehörige Schwelllautstärke manuell bestimmt. Anschließend wurden reine Töne angeboten, die meistens in 49 Schritten einen vier Oktaven breiten Bereich um die manuell bestimmte CF abdeckten. Der Lautstärkepegel wurde in der Regel in sechs Schritten von je 10 dB variiert, wobei 10 dB unter dem Schwellpegel begonnen wurde.

Zur Untersuchung neuronaler Reaktionen auf periodische Signale wurde die Amplitude eines reinen Tones (Träger) sinusförmig moduliert (SAM-Stimulus). Die Amplitude des Trägersignals schwankt periodisch mit der Modulationsfrequenz. Somit ist die Einhüllende dieser Signale periodisch. Das Spektrum von SAM Signalen besteht aus drei Frequenzkomponenten. Zu beiden Seiten der Trägerfrequenz existiert ein Seitenband, wobei der Abstand jeweils die Modulationsfrequenz ist. Diese Signale rufen in psychoakustischen Experimenten einen schwachen Tonhöhereindruck hervor (Kay 1982), welcher der Modulationsfrequenz

der SAM entspricht, wenn die Trägerfrequenz ein Vielfaches der Modulationsfrequenz ist. Da für Rennmäuse bisher nicht bekannt ist, welcher Periodizitätsumfang wahrgenommen wird, muss diesbezüglich auf Analogien zu Menschen zurückgegriffen werden. Die Wahrnehmung von Periodizitäten konnte in Voruntersuchungen sichergestellt werden (siehe Kapitel 3.2). Die niedrigsten wahrnehmbaren Tonhöhen bei Menschen liegen bei ca. 20 Hz, die höchsten unter 5 kHz. Die sichere Unterscheidung von musikalischen Halbtonschritten ist auf einen Periodizitätsbereich von 30 Hz bis 1000 Hz beschränkt (Pressnitzer et al. 2001). Daher wurden in den meisten Versuchen Stimuli genutzt, deren Modulationsfrequenzen sich zwischen 30 Hz und 1000 Hz in ca. 50 logarithmisch äquidistanten Schritten verteilten. Die Modulationsfrequenz war immer kleiner als die halbe Trägerfrequenz. Die Phasenlage des Modulators wurde bewusst so gewählt, dass die Signalperiode auch am Anfang konstant ist. Es wurde verhindert, dass Dauer die ersten Signalperiode (bis zum ersten Nulldurchgang der Modulation) von den folgenden abwich. Die Lautstärke der SAM-Signale wurde meist zu 30 dB über der Schwelllautstärke des abgeleiteten Neurons gewählt.

Einzelne Neurone wurden auch mit Signalen mit anderen Einhüllenden stimuliert, hauptsächlich kamen Klickfolgen zum Einsatz. Diese weisen in zeitlich konstanten Abständen wiederholte einzelne Pulse auf. Jeder Puls wurde aus einer Periode einer Sinusfunktion aufgebaut und dauerte 0,5 ms. Meist wurde für die Wiederholungsfrequenz der einzelnen Pulse der gleiche Parameterbereich genutzt, wie für die Modulationsfrequenz von SAM-Signalen. Die Lautstärke breitbandiger und SAM Signale wurde in  $\text{dB}_{\text{rms}}$  (Schallenergie) bestimmt.

Um Schaltgeräusche zu minimieren wurden alle Signale langsam ein und auch wieder ausgeblendet. Die Signalamplitude wurde hierzu mit einer Rampe ( $1-\cos^2(t/T_r)$ ) moduliert. Die Dauer der Rampe ( $T_r$ ) wurde so gewählt, dass die Signalamplitude in 2 ms von 10 % ihres Endwertes auf 90% Anstieg.

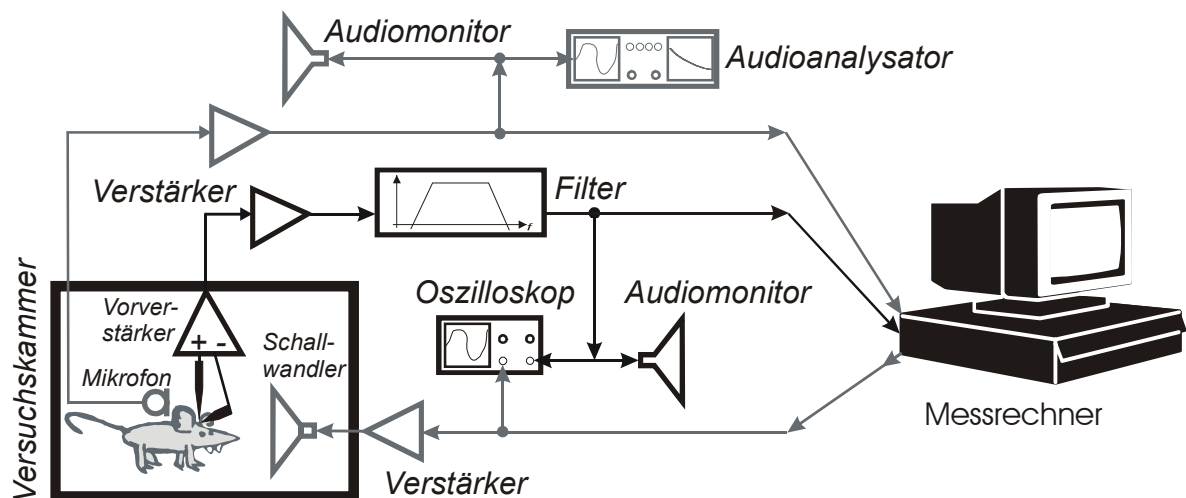
## 2.5 Extrazelluläre Ableitungen

Nachdem das Versuchstier in der Messkammer fixiert war, wurde die Nylonkammer über der Gehirnoberfläche geöffnet (siehe Kapitel 2.3) und ein geeigneter Einstichpunkt gewählt. Hierzu dienten die Positionen vorangegangener Ableitungen und histologische Kenntnisse (siehe Kapitel 3.1). Zunächst wurde die Dura am Einstichpunkt lokal mit einer stabilen Elektrode durchstoßen. An der gleiche Stelle wurde anschließend eine Ableitelektrode in das Gehirngewebe eingeführt. Zur Dokumentation und exakten Reproduzierung des Einstichpunktes wurden dessen Koordinaten relativ zu einem implantierten Referenzpunkt (vergleiche Kapitel 2.2) bestimmt (mittels eines XY-Tisch, Spindel&Hoyer).

Die Versuchskammer wurde verschlossen (akustische und elektrische Schirmung) und die Elektrode mit dem Mikrostepper (B092, WPI) im Gehirn vorbewegt. Als Elektroden dienten hochohmige Wolframdrähte (Widerstand meist 5 M $\Omega$ ) mit einer Teflon-Isolierung (Micro Probe). Die Drähte wurden mit einer Glaskapillare (SPT) verklebt, um sie an den Mikrostep-

per zu montieren. Neben der Ableitelektrode war eine weitere gleichartige Elektrode direkt unter dem Schädelknochen im Liquor implantiert. Die Potenziale beider Elektroden wurden bei der Messung subtrahiert, um Störungen zu minimieren. Ein Massekontakt war ebenfalls implantiert. Die Messsignale wurden 20000- bis 50000-fach verstärkt. Dabei wurden unterschiedliche Ableitverstärker genutzt (L/M1 - List, AM 502 - Tectronix, PC1 – TDT, Eigenbau, SEC-05LX - npj, HS4&DB4 - TDT). Das Messsignal wurde auf 500 Hz bis 10 kHz bandbegrenzt.

Statische Störungen, die durch die Frequenz der Versorgungsspannung verursacht werden, wurden vom Messsignal subtrahiert (Humbug, Quest Scientific). Hierdurch konnten Störeinflüsse der Netzfrequenz sehr effektiv unterdrückt werden. Das Messsignal wurde digital weiterverarbeitet (siehe Kapitel 2.7). Während der Messung wurde das Elektrodenpotenzial mittels eines Oszilloskops und eines Audiomonitors überwacht. In Abbildung 10 ist der Signalweg schematisch dargestellt. Die akustische Stimulation und das Versuchstier selbst wurden mit Hilfe des in der Kammer montierten Mikrofons und eines Audioanalysators (Mosip3000, Medav) überwacht. Zur Beobachtung diente auch eine Videokamera (Phillips Web-Cam).



**Abbildung 10: Schematische Darstellung des gesamten Messaufbaus.**

Akustische Stimulation und Kontrolle sind bereits in Abbildung 9 erläutert (grau dargestellter unterer und oberer Signalweg). Im mittleren Bereich der Skizze ist die Messung der Aktionspotenziale dargestellt. Eine Elektrode wurde mit einer Stereotaxie in der Nähe eines Mittelhirnneurons postiert. Das Messsignal wurde differenziell gemessen, verstärkt und gefiltert dem Messrechner zugeführt. Alle drei Signalwege wurden mittels der skizzierten Audiomonitore, dem Oszilloskop und Audioanalysator (Sonagramm) überwacht.

## 2.6 Iontophorese

Um die Wirkung inhibitorischer Eingänge auf Neurone des zentralen Colliculus inferior (ICC) zu studieren, wurden Reaktionen unter Blockade der hemmenden Rezeptoren untersucht.

$\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) und Glyzin sind die vorherrschenden inhibitorischen Neurotransmitter im ICC. Die Wirkung glyzinerger Projektionen wurde durch den Glyzin-Rezeptorantagonisten Strychnin (STR) unterbunden. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wurden durch Bicucullin

(BIC) blockiert. Die Transmitterantagonisten wurden iontophoretisch appliziert. Ein weiterer GABA-Rezeptor ( $GABA_B$ ) wurde nicht blockiert, da er wegen seiner langsamen Schaltgeschwindigkeiten vermutlich wenig Bedeutung für die schnelle Informationsverarbeitung besitzt und plastische Veränderungen steuert.

Als Elektroden dienten vier vergossene Glaskapillaren (SPT, 4GB120F15). Diese wurden mit einem Elektrodenpuller (Mod. 753 TSE/Rhema) ausgezogen, so dass sich eine dünne Spitze mit einem ca. 5 bis 10 mm langen Schaft bildete. Die Elektrode wurde so gekürzt, dass der Spitzendurchmesser ca. 10  $\mu\text{m}$  betrug und alle vier Kapillaren geöffnet waren. Hierzu wurde die fein ausgezogene Elektrodenspitze mittels eines Mikromanipulators unter mikroskopischer Kontrolle gegen einen Glasstab geschoben, bis die gewünschte Öffnungsgröße erreicht war.

Je eine Kapillare wurde mit Bicucullinmethiodit (BIC, 10 mM, Sigma) und Strychninsulfat (STR, 10 mM, Sigma) befüllt. Der pH-Wert der beiden Lösungen wurde zuvor mit Salzsäure und Natronlauge auf pH 3,0 eingestellt. Die beiden weiteren Kapillaren wurden mit dreimolarer Kochsalzlösung befüllt. Eine diente als Ableitelektrode, die andere zur Kompensation der applizierten Ströme (Balance). Die Kapillaren wurden mit Silberchloriddrähten kontaktiert. Sie hatten einen Übergangswiderstand von durchschnittlich 20  $\text{M}\Omega$  (5 bis 100  $\text{M}\Omega$ ).

Die Applikation der Transmitterblocker wurde iontophoretisch kontrolliert (Neuro Phore BH-2 Medical Systems/Digitimer). Diese Technik nutzt die elektrische Ladung der gelösten Wirkstoffmoleküle, um diese durch elektrischen Strom aus der Kapillare zu treiben. Die Wirkstoffmoleküle verlassen jedoch die Kapillare auch auf Grund von Diffusion, was durch einen Rückhaltestrom kompensiert wurde. Zum Austreiben der Wirkstoffe wurde die Polarität des Stromes umgekehrt. Die Stromstärken wurden nach Literaturwerten (siehe z. B. Faingold et al. 1989, Yang und Pollak 1994) gewählt. Der Rückhaltestrom betrug für beide Transmitterantagonisten 15 nA. Der Applikationsstrom lag bei 20 nA für BIC und 60 nA für STR. In einigen Messungen wurden die Stromstärken variiert, um ihre Wirksamkeit zu testen. Mit der Balance-Kapillare wurde immer die negative Summe der Ströme beider Injektions-Kapillaren appliziert, so dass kein Strom über die unter der Nackenhaut platzierte Masselektrode floss. Transmitterantagonisten wurden immer nur im Anschluss an ungestörte Messungen injiziert. Die Applikation begann immer zwei Minuten vor der Aufzeichnung neuronaler Aktivität, so dass die entsprechenden Rezeptorkanäle bereits blockiert waren. Meist wurde die Applikation nach fünf Minuten beendet, da die Wirkung der Antagonisten noch relativ lange anhielt. Nach einer solchen Messung erfolgten solange weitere Messungen, bis die gleiche Reaktion wie vor der Anwendung der Antagonisten festgestellt werden konnte (Auswaschen der Rezeptorantagonisten). Diese „Waschmessungen“ konnten nicht immer durchgeführt werden, da die Zellen in der Auswaschzeit teilweise verloren gingen.

Es wurde versucht nach der gemeinsamen Applikation von BIC und STR auch die Wirkung jeder Substanz einzeln zu ermitteln. Durch die erforderliche lange Messdauer, war dies an

wachen Tieren nicht möglich. Daher wurden für diese Messungen narkotisierte Tiere genutzt, bei denen die durchschnittliche Ableitdauer je Neuron wesentlich länger ist.

## 2.7 Datenaufnahme

Zur Steuerung der Versuche diente ein kommerzielles Softwarepaket der Firma TDT (Brainware 32, Autor Jan Schnupp). In Brainware wurden alle gewünschten Stimulationen mit Parameterwerten definiert. Wurde eine Messung gestartet, so rief Brainware die bereits erläuterte Stimulations-DLL sukzessive mit allen Parameterkombinationen auf und startete synchronisiert mit jeder Stimulation die Aufnahme der neuronalen Aktivität. Die Reihenfolge der Stimuli war zufällig. Nachdem alle voreingestellten Stimuli präsentiert waren, wiederholte sich die Messung in einer neuen Stimulationsreihenfolge, bis sie vom Experimentator beendet wurde. Die häufige Wiederholung der Stimulationen waren notwendig, da neuronale Reaktionen starken stochastischen Einflüssen unterliegen und nur die Mittelung aus vielen gleichartigen Stimulationen aussagekräftig ist. Da das Berechnen der Stimuli und die Darstellung der Resultate Zeit beanspruchte, liefen meist drei Prozesse parallel:

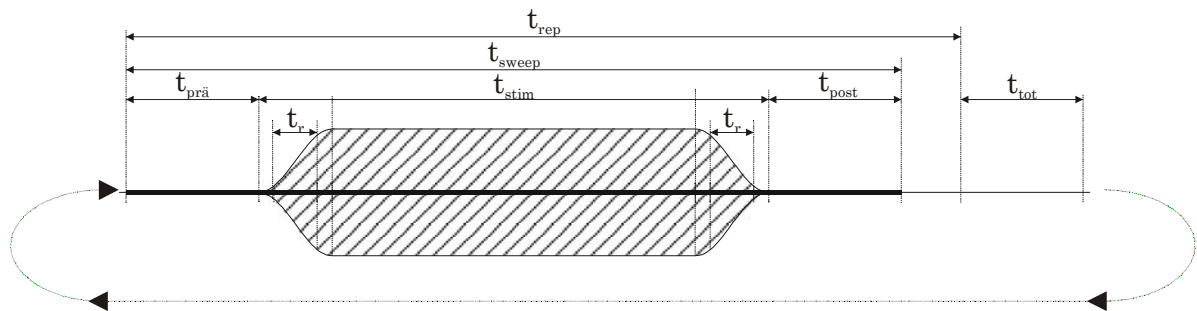
1. Die Darbietung des aktuellen Stimulus und die zugehörige Aufnahme auf den DA/AD-Wandlern (siehe Abbildung 11).
2. Die Berechnung des nächsten Stimulus auf der Signalprozessorkarte.
3. Die Darstellung der bisherigen Messergebnisse auf dem Messrechner.

Nach dem Stimulationsende wurden die Wandler ausgelesen bzw. mit neuen Signalen geladen, Bildschirmansichten erneuert und die drei Prozesse starteten erneut. So ergab sich eine nicht genau determinierte Pause von ca. 40 ms zwischen den Aufnahmen, die nicht konstant war, da nach je fünf Stimulationen eine Sicherung der Daten erfolgte. Die Stimulationen wurden daher nicht in einem festen Takt gestartet, so dass sich das Versuchstier nicht hieran anpassen konnte. Die Pause wurde noch um eine Mindestdauer so verlängert, dass die Gesamtzeit einer Messung mindestens das Dreifache der Stimulationszeit betrug. Hierdurch sollte erreicht werden, dass alle Reaktionen auf eine Stimulation vor Beginn der nächsten Stimulation abgeklungen waren.

Eine Aufnahme selbst bestand aus drei Phasen: Einer Vorstimulations-Zeit, in der keine akustische Stimulation stattfand und spontane Aktivität gemessen wurde. Die Spontanaktivität kann auch (wie von der Messsoftware vorgesehen) nach der Stimulation bestimmt werden. Dies würde jedoch den zeitliche Abstand zur vorhergehenden Stimulation verringern. Hiernach begann die eigentliche Stimulationszeit, an die sich wieder eine Ruhezeit anschloss, in der Ausschalteffekte registriert werden konnten (siehe Abbildung 11).

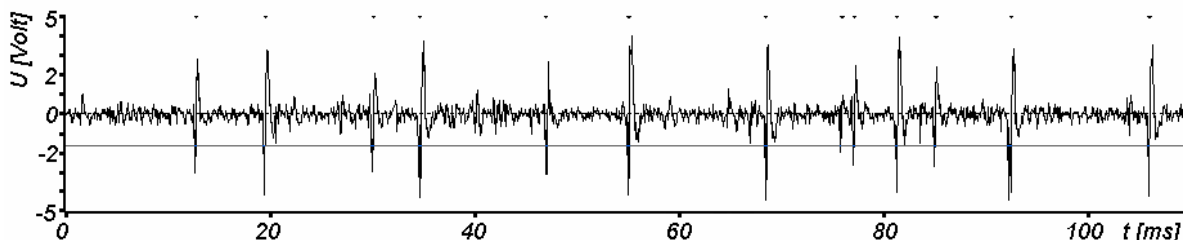
Das Elektrodensignal (siehe Abbildung 12) wurde digitalisiert aufgezeichnet. Es wurden Spannungsschwellen festgelegt, deren Über- bzw. Unterschreitung als Aktionspotenzial bewertet wurde. Die Wahl der Schwellenspannung richtete sich nach der Stärke des Rauschens im Messsignal. Sie wurde so eingestellt, dass möglichst nur neuronale Aktivität überschwellig war.

Neben dem eigentlichen Detektionszeitpunkt wurde das Messsignal, beginnend 0,1 ms vor der Schwellüberschreitung bis 1,5 ms danach, mit einer Abtastrate von 25 kHz abgespeichert. Die Signalformen konnten zur Isolation der Reaktion eines einzelnen Neurons genutzt werden (siehe Abschnitt 2.8.1). Die Aktionspotenziale wurden bereits während der Messung als Ratendarstellung, Punktdarstellung oder Häufigkeitsverteilung visualisiert (siehe Kapitel 2.8).



**Abbildung 11: Zeitlicher Ablauf einer Stimulation.**

Der zeitliche Ablauf einer Stimulation und Aufzeichnung neuronaler Reaktion ist dargestellt. Kurz nach Beginn der Aufnahme ( $t_{\text{prä}}$  meist 50 ms) beginnt die akustische Stimulation, wobei zunächst die Amplitude mit einer Rampe ( $\cos^2$ -Form, 10 % bis 90 % Änderung der Stimulusamplitude über  $t_r$  bestimmbar, häufig zu 2 ms gewählt) moduliert ist. Nach der Stimulationsdauer  $t_{\text{stim}}$  (meist 100 ms) endet der Stimulus wieder mit einer Rampe. Die Aufnahme dauert noch  $t_{\text{post}}$  (meist 50 ms) an. Vor dem Stimulus ( $t_{\text{prä}}$ ) kann spontane Aktivität gemessen werden, nach ihm ( $t_{\text{post}}$ ) eine Off-Reaktion. Nach Ende der Aufnahme ( $t_{\text{sweep}}$ ) wartet das System für eine über  $t_{\text{rep}}$  bestimmbare Dauer. Bevor sich dieser Zyklus mit dem nächsten Stimulus wiederholt entsteht systembedingt eine weitere nicht beeinflussbare Ruhezeit ( $t_{\text{tot}}$ ). Diese Pause dauert in der Regel ca. 40 ms, allerdings ist der Wert nicht konstant. Die Pause zwischen zwei Stimulationen wird so gewählt ( $t_{\text{rep}}$ ), dass die Stimulationszeit maximal ein Drittel der Gesamtzeit eines Zyklusses ausmacht.



**Abbildung 12: Elektrophysiologische Ableitung.**

Dargestellt ist das 20000-fach verstärkte Messsignal einer Wolfram-Elektrode. Es zeigt neuronale Aktivität, einzelne Aktionspotenziale sind erkennbar. Eine Unterschreitung der an das Rauschen des Messsignals angepassten Triggerschwelle ( $-1,8$  V, graue Linie), führt zur Erkennung eines Aktionspotenzials (markiert durch schwarze Punkte über dem Graph). Es treten zwei unterschiedliche Aktionspotenzial-Formen auf, die vermutlich von zwei benachbarten Zellen stammen.

Das modulare Konzept der Messsoftware erlaubte es, neben diversen Stimulationsprogrammen auch selbstentwickelte Steuerprogramme einzubinden. So wurde beispielsweise die Kalibration des Messaufbaues vor Beginn einer Messsitzung durch eine selbstentwickelte Routine realisiert. Eine weitere im Laufe dieser Arbeit entwickelte Systemerweiterung versuchte gestörte Ableitungen zu verhindern. Insbesondere Muskelpotenziale (z. B. Bei Bewegung der Barthaare) aber auch elektronische Geräte störten die Ableitung eines Neurons. Nach dem Ende der Störung konnte die Messung ohne Einschränkung fortgesetzt werden.



Daher wurde vor Beginn jeder Ableitung das durchschnittliche Rauschen bestimmt. Eine Aufnahme wurde nur begonnen, wenn das Rauschen unter dem Rauschmittelwert plus dreimal der Standardabweichung lag. Ansonsten wurde die Messung angehalten, bis das Versuchstier wieder ruhig war. Das entwickelte Modul arbeitete für Neurone mit geringer Spontanaktivität sehr zuverlässig, bei hohen Spontanraten konnte der Grenzwert manuell angepasst werden.

Gestörte Messdurchgänge beeinflussten die Beurteilung der gesamten Ableitung stark. Die Ableitungen wurden nach Abschluss der Messungen nochmals untersucht, da einige Störungen erst nach Aufnahmebeginn einsetzten. Hierzu wurde ein Programm entwickelt, dass starke Abweichungen (über der dreifachen Standardabweichung) der spontanen oder evozierten Reaktionsrate vom Scharmittel detektierte. Solche Messdurchgänge konnten interaktiv gelöscht werden.

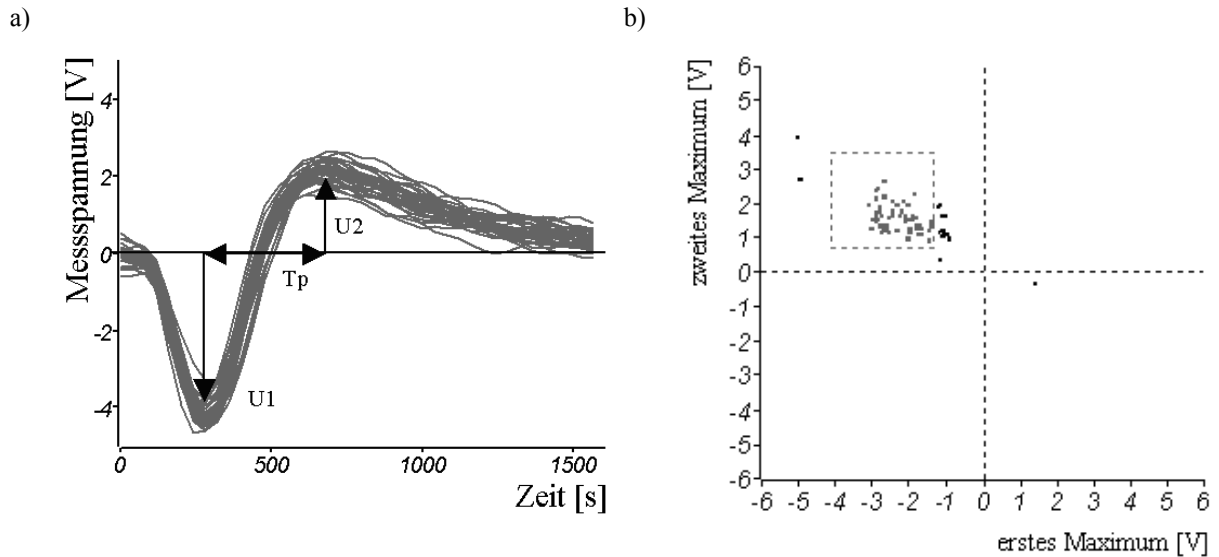
## **2.8 Datenanalyse**

### **2.8.1 Qualität der Ableitungen**

Die Quelle elektrophysiologischer Ableitungen sind Aktionspotenziale von Neuronen. Es können die Aktionspotenziale eines einzelnen oder mehrerer Neurone registriert werden. Ebenso ist es möglich, Einflüsse von passierenden Nervenfasern zu detektieren.

Das Messsignal war wegen der großen Verstärkung und dem hohen Eingangswiderstand stark verrauscht und störanfällig. Es wurde stets versucht durch Einsatz hochohmiger, kleiner Elektroden (Widerstand = 5 M $\Omega$ ) und bestmögliche Platzierung der Ableitelektrode unter akustischer und optischer Kontrolle eine einzelne Nervenzelle mit hoher Signalamplitude im Vergleich zum Rauschen (meist drei bis sechs mal größer) abzuleiten. Die Triggerschwelle für die Detektion wurde so gewählt, dass sehr schwache Signale von weit entfernten Neuronen (Hintergrundaktivität) und das im Signal vorhandene Rauschen keine Detektion verursachten. Teilweise war es dennoch nicht möglich, ein einzelnes Neuron zu selektieren. Die detektierte Aktivität stammte dann von mehreren Neuronen.

Der zeitliche Verlauf der Spannung eines detektierten Aktionspotenzials wurde genutzt, um aus simultanen Ableitungen mehrere Neurone die Reaktionen einzelner Neurone zu isolieren. Die detektierten neuronalen Reaktionen waren eine Überlagerung tatsächlicher Reaktionen eines Neurons mit Hintergrundaktivitäten und Rauscheinflüssen. Daher variierte der Spannungsverlauf zwischen den Aktionspotenzialen. Aus den Spannungsverläufen wurden standardisierte Merkmale gewonnen. Es wurden Wertebereiche definiert, innerhalb derer eine Aktivität einem Neuron zugeordnet wurde (vergleiche Abbildung 13). Die wichtigsten von der Messsoftware extrahierten Merkmale waren: Spannungswert am ersten und zweiten Maximum, maximale Gesamtamplitude, Dauer des Signals und Fläche unter dem Spannungsverlauf.



**Abbildung 13: Zuordnung von Messdaten zu Neuronen.**

Jedes überschwellige Messsignal (vergleiche Abbildung 12) wird für eine Dauer von 1,6 ms aufgezeichnet. Diagramm a) stellt mehrere derartige Spannungsverläufe dar, die in diesem Fall typische Aktionspotenzialverläufe eines Neurons darstellen. Für jedes Messsignal werden charakteristische Spannungs- und Zeitparameter bestimmt, die wichtigsten sind im Diagramm gezeigt (1. Maximalspannung, 2. Maximalspannung und Abstand der Maxima). Jeweils zwei Signalparameter werden in einem Streudiagramm dargestellt. Diagramm b) zeigt ein solches Streudiagramm für die positive und negative Signalamplitude ( $U_1$  und  $U_2$  in Diagramm a), jeder Punkt stellt ein Messsignal dar. Da die Aktivität eines Neurons immer ähnliche Signalformen erzeugt, liegen die zugehörigen Aktionspotenziale gehäuft um einen Mittelwert in diesem Diagramm. In dem Beispiel wird nur die Reaktionen in dem grau umrandeten Bereich einem Neuron zugeordnet. Die sehr großen Reaktionen sind vermutlich Muskelpotenziale, die sehr kleinen stellen Hintergrundaktivität dar, die von Neurone stammt, die sich weiter entfernt von der Elektrodenspitze befinden.

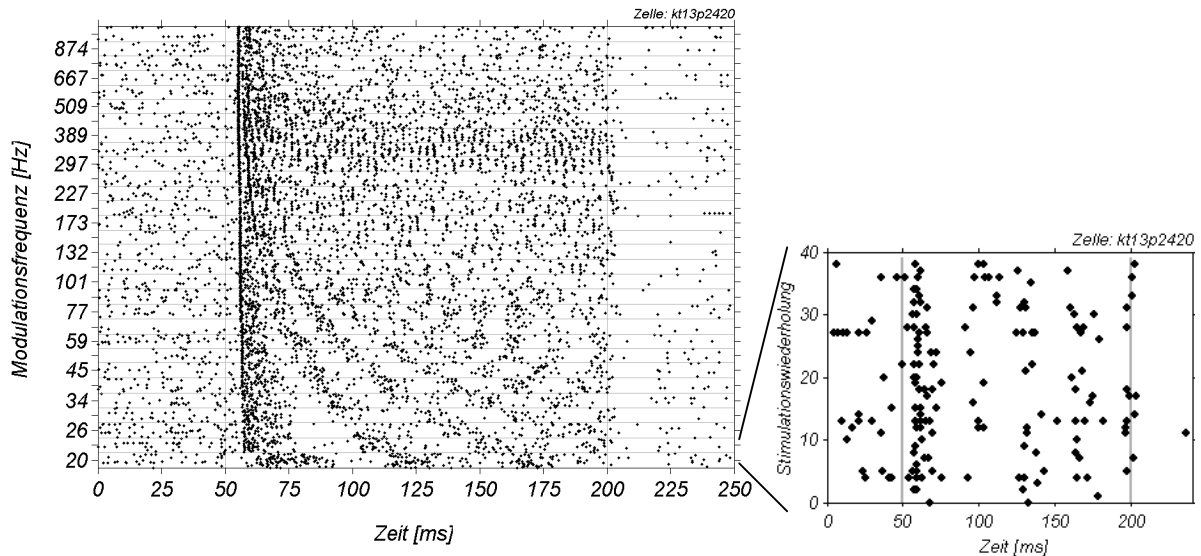
Häufig konnten die Reaktionen eines einzelnen Neurons von einem Hintergrund von vielen entfernteren Neuronen separiert werden (wie in Abbildung 13b). Es war auch möglich, die Hintergrundaktivität auszuwerten oder mehrere Merkmalsbereiche unterschiedlichen Neuronen zuzuordnen. Da es jedoch meist nicht möglich war, über längere Zeiträume mehrere simultane Einzelzelleableitungen stabil zu halten (häufig war dies schon für eines einzelnen Neurons nicht möglich, siehe Abschnitt 4.1.1), war eine falsche Zuordnung der Reaktionen zu den Neuronen, insbesondere im Verlauf einer langen Messsitzung, nicht auszuschließen. Daher wurde immer versucht, ein Neuron mit großem Signal-Rausch-Abstand abzuleiten und Hintergrundaktivität zu ignorieren. In elf Ausnahmefällen konnten zwei Neurone gleichzeitig stabil über die Messdauer abgeleitet werden (siehe Abschnitt 4.1.1).

Es gibt neben der Bewertung von Signalmerkmalen weitere Verfahren, die die Separation von Neuronen ermöglichen. Die bekanntesten Methoden „principal components“ Bildung mit „barresian clustering“ (Lewicki 1998) und „template-matching“ wurden unter Verwendung eines frei zugänglichen Matlab-Programms („Spiker“, A. Yu und G. Kreiman, Caltech) implementiert. Der Nutzen dieser Verfahren für die Experimente der vorliegenden Arbeit war jedoch äußerst gering. Nur in Ableitungen mit sehr wenig Rauschen war die Separation zuverlässig. Da die beschriebene Separation nach Merkmalen meist gute Resultate lieferte, wurde in der vorliegenden Arbeit ausschließlich dieses Verfahren eingesetzt.

Zur Beurteilung der Güte der Separation wurde die Verteilung der Intervalle zwischen den Aktionspotenzialen (siehe Abbildung 16) genutzt. Der zeitliche Abstand zweier Aktionspotenziale sollte nicht kürzer als 1 ms sein, da dies ungefähr der durchschnittlichen Refraktärzeit eines Neurons entspricht. Da jedoch Rauscheinflüsse die Zeitgenauigkeit beeinträchtigen und absolute Refraktärzeiten teilweise geringer sind, können auch in der Ableitungen einzelner Neurone solch kurze „Interspikeintervalle“ vorkommen. Daher wurde neuronale Aktivität, wenn maximal ein kurzes Intervall zwischen den neuronalen Aktivitäten innerhalb einer Sekunde erkannt wurde, einem einzelnen Neuron zugeordnet. Zusätzlich wurde verlangt, dass derart kurze „Interspikeintervalle“ einen maximalen Anteil von 2,5 % haben dürfen, was für Ableitungen mit geringer Reaktionsrate sinnvoll war. Diese empirisch ermittelten Grenzwerte wurden so gewählt, dass Ableitungen, die nach Signalform und Rauschanteil von einzelnen Neuronen zu stammen schienen, teilweise die Kriterien nicht erfüllten, jedoch der umgekehrte Fall nicht auftrat. Der Einfluss von Zellen, die weiter entfernt von der Ableitposition liegen, sollte im Verlauf einer Messung zunehmen, da sich die optimierte Position der Elektrode verändert. Um ihren Anteil nicht zu unterschätzen, wurden Ableitungen immer in der SAM-Stimulation bewertet, die ca. 20 min nach Lokalisation eines Neurons erfolgte. Aus gleichem Grund wurden evozierte und nicht spontane Reaktionen analysiert. Bei starker Aktivierung ist es wesentlich wahrscheinlicher, dass zwei Neurone gleichzeitig aktiv sind. Da insbesondere der Beginn der neuronalen Reaktion ausgewertet wurde, sollte das genutzte Kriterium nur Messungen ermitteln, die sicher einem einzelnen Neuron zuzuordnen sind. Somit sollte der tatsächliche Anteil der Ableitungen eines einzelnen Neurons an den Messungen unterschätzt werden.

### **2.8.2 Darstellung neuronaler Reaktionen**

Zur Analyse der Daten dienten zunächst die Visualisierungsmöglichkeiten des Programms Brainware. Für weitergehende Analysen wurden die Ableitungsdaten in eine Matlab Umgebung exportiert. Die in Matlab in erweiterter Form implementierten Visualisierungen neuronaler Aktivität erlaubten Reaktionen nicht nur für einen Stimulus zu erstellen, sondern für viele Stimuli. Im Rahmen der Dissertation wurden einige Analysefunktionen Matlab erstellt. Die wichtigsten sind nachfolgend erläutert.



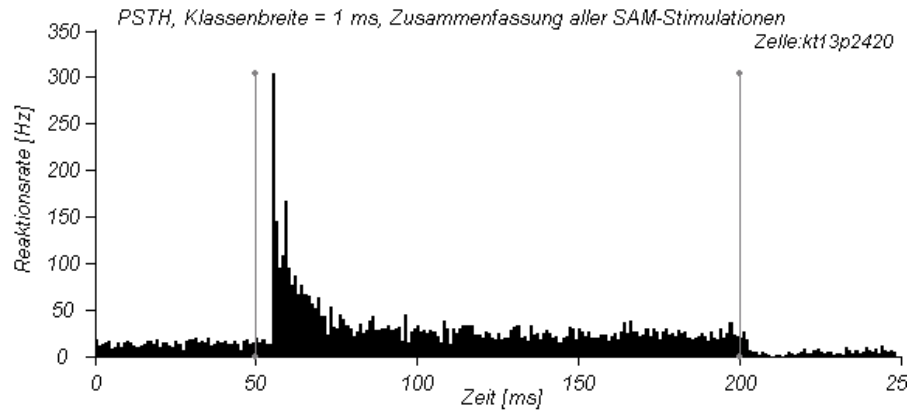
**Abbildung 14: Raster- oder Punktdarstellung.**

Links ist ein Punktdiagramm für viele Stimulationen eines Neurons dargestellt. Der Stimulus ist ein amplitudenmodulierter reiner Ton (SAM), dessen Trägerfrequenz (1,3 kHz) der charakteristischen Frequenz des abgeleiteten Neuron entspricht. Die Lautstärke beträgt  $50 \text{ dB}_{\text{spl,peak}}$ , es werden unterschiedliche Modulationsfrequenzen genutzt, die an der y-Achse angegeben sind.

Rechts ist ein derartiges Punktdiagramm in Reaktion auf einen einzigen Stimulus (Modulationsfrequenz: 23 Hz) separiert dargestellt. Die x-Achse zeigt die Aufnahmezeit. Stimulationsbeginn und -ende sind durch vertikale graue Linien markiert (in diesem Beispiel 50 und 200 ms nach Beginn der Aufnahme). Jede Detektion eines Aktionspotenzials wird durch einen Punkt markiert. Die Reaktion während der ersten Stimmulationswiederholung wird in der untersten Zeile des Diagramms markiert, die aus späteren sukzessive weiter oben. Die zeitliche Struktur der Reaktion und die Veränderung über die Messdauer können betrachtet werden.

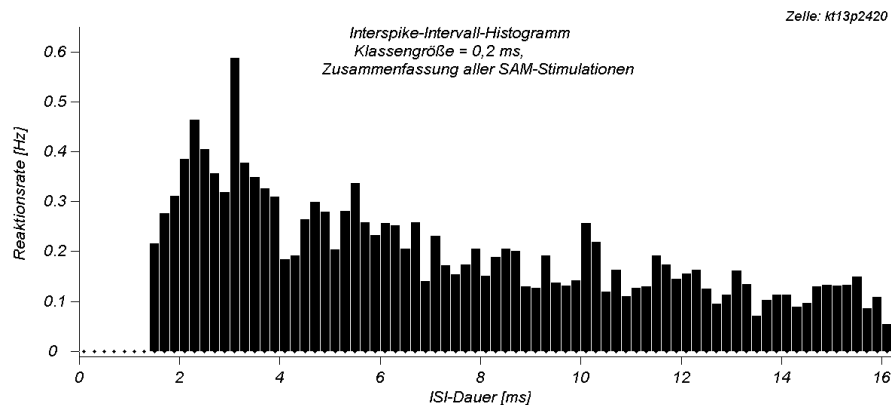
Links wird nicht nur die Reaktion auf eine Stimulation dargestellt, sondern ein bestimmter Stimulationsparameterbereich (y-Achse). In dieser Darstellung können Strukturveränderungen zwischen den einzelnen Stimmulationen beurteilt werden. Im dargestellten Beispiel ist eine erhöhte Reaktion bei einer Modulationsfrequenz von 389 Hz sichtbar.

Die Raster- oder Punktdarstellung (siehe Abbildung 14) zeigt die neuronalen Reaktionen in der Reihenfolge ihrer Detektion. Diese Darstellung erlaubt eine sehr direkte Beurteilung der neuronalen Reaktion, insbesondere können Streuungen zwischen den Stimmulationswiederholungen bewertet werden. Im Vergleich hierzu stellt das PSTH („Peri Stimulus Time Histogram“) lediglich die mittlere Reaktionsrate aus allen Stimmulationswiederholungen dar (siehe Abbildung 15). Es zeigt die Häufigkeit von Aktionspotenzialen in Klassen. Wird als Abszisse nicht die Stimmulationszeit, sondern die Phase des Stimulus genutzt, zu der ein Aktionspotenzial detektiert wird, so ergibt sich ein Periodenhistogramm (vergleiche Abbildung 74). In der gleichen Weise kann auch die Häufigkeit der Abstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Aktionspotenzialen („Interspikeintervall-Histogramm“, Abbildung 16) dargestellt werden. Unter Einbeziehung aller möglichen zeitlichen Abstände zwischen den Aktionspotenzialen entsteht die Autokorrelation. Diese Histogramme können sowohl für einzelne Stimmulationen als auch für zusammengefasste Reaktionen bei verschiedenen Stimuli erstellt werden.



**Abbildung 15: „Peri Stimulus Time Histogram“ (PSTH).**

Das PSTH stellt die durchschnittliche Reaktionsrate eines Neurons in Abhängigkeit von der Aufnahmezeit dar. Hierzu wird die Aufnahmezeit in einheitliche Klassen eingeteilt (Klassenbreite im obigen Beispiel: 1 ms) und die durchschnittliche Anzahl von Aktionspotentialen pro Sekunde angegeben, die in jeder Klasse detektiert werden. Es können hierbei viele Stimulationen in einem zusammengefassten Histogramm (obiges Beispiel), oder je eines je Stimulation in unterschiedlichen Zeilen dargestellt werden (analog zur Punktdarstellung, siehe auch Abbildung 30). Der Darstellung liegt die selbe Ableitung zu Grunde wie Abbildung 14.



**Abbildung 16: „Interspikeintervall Histogram“.**

Die Zeitspanne, die zwischen zwei Aktionspotentialen liegt, wird für alle direkt aufeinanderfolgenden Aktionspotenziale ermittelt und als Häufigkeitsverteilung dargestellt. Obiges Beispiel zeigt ein derart ermitteltes „Interspikeintervall-Histogramm“, in dem Messungen mit unterschiedlichen Stimuli zusammengefasst wurden. Das Beispiel zeigt keine Abstände, die kürzer als 1 ms sind. Daher wird die Ableitung einem einzelnen Neuron zugeordnet. Der Darstellung liegt die selbe Ableitung zu Grunde wie Abbildung 14.

### 2.8.3 Beschreibung neuronaler Reaktionen

Neuronale Reaktionen können durch einige charakteristische Zeitintervalle und Reaktionsraten beschrieben werden.

Die Spontanaktivität wurde für jeden Stimulus durch die Häufigkeit neuronaler Reaktionen vor Stimulationsbeginn ermittelt. Die Latenz der Reaktion beschreibt die Zeit, nach der ein Neuron erste Reaktionen auf den Stimulationsbeginn zeigt. Zur Bestimmung wurde ein 2 ms breites Fenster vom Stimulationsbeginn in die Reaktion geschoben, bis die Reaktionsrate innerhalb des Fensters die mittlere Spontanrate um das vierfache ihrer Standardabweichung überschritt. Sodann wurde die Operation mit einem 0,25 ms breiten Fenster wiederholt, um so eine genauere Abschätzung der Latenz zu erhalten. Die Fenstermitte der ersten überschwelligen Reaktion definiert die Latenz.

Zur Bestimmung des Zeitpunktes der maximalen Reaktion wurde die Reaktionsrate in einem 2 ms breiten Fenster bestimmt, das mit einer Schrittgröße von 40  $\mu$ s vom Stimulationsbeginn über die neuronale Reaktion geschoben wurde. Die Mitte des Fensters, in dem die maximale Reaktionsrate bestimmt wurde, definierte das Maximum der Reaktion. Meistens wiesen neuronale Reaktionen eine starke Ratenerhöhung zu Beginn der Stimulation auf, nach der die Reaktionsrate auf einen bleibenden (tonischen) Wert abfiel. Die maximale Reaktion war häufig das einzige oder zumindest erste Reaktionsmaximum, dieses wird auch ON-Reaktion genannt. Die Dauer der ON-Reaktion bestimmte die Zeitspanne, während der die Reaktion mehr als 20 % über dem Nullniveau lag. Als Nullniveau diente vor der maximalen Reaktion die spontane Reaktionsrate. Danach wurde die tonische Reaktionsrate durch die Reaktionsrate in der hinteren Hälfte der hinter dem Maximum verbleibenden Stimulationsdauer abgeschätzt. Mit dem gleichen Verfahren konnte nach Stimulationsende eine OFF-Reaktion definiert werden.

#### **2.8.4 Reaktionsraten und Phasenkopplung**

Zur Beschreibung einer neuronalen Reaktion dienten meist Darstellungen der Reaktionsraten in Abhängigkeit von Stimulationsparametern (z. B. Abbildung 36 oder Abbildung 48). Reaktionsraten wurden als Differenz der neuronalen Reaktionsrate auf einen Stimulus zur spontanen Reaktionsrate vor Beginn dieser Stimulation definiert. Durch die Differenzbildung entsprach dieser Wert der evozierten Reaktionsveränderung und berücksichtigt Schwankungen der Spontanrate.

Zur Ermittlung der vom Stimulus hervorgerufenen Reaktionsrate musste ein Auswertungsintervall definiert werden. Dieses Intervall konnte konstant oder stimulusabhängig sein. Häufig wurde die jeweilige Latenz zur Definition des Beginns genutzt, während die Breite einer definierten Anzahl von Stimulusperioden entsprach. Hierdurch wurden Auswirkungen von Phasenkopplung in neuronalen Reaktionen minimiert. Phasenkopplung beschreibt die Tatsache, dass Aktionspotenziale vermehrt in einer konstanten Phasenbeziehung zur Periodizität des Stimulus auftreten.

Zur Beschreibung der Phasenkopplung wurde für jedes Aktionspotenzial die Phasenlage zur Stimulationsperiode bestimmt. Diese bestimmte sich zu  $\alpha_n = 2\pi f t_n$  mit der Stimulationsfrequenz  $f$  und dem Detektionszeitpunkt  $t_n$  des Aktionspotenzials.

Die Mittelung über alle einzelnen Phasenwinkel (auf 0 bis  $2\pi$  eingeschränkt) aller Aktionspotenziale bestimmte den Vektorwinkel (vergleiche Abbildung 74). Dieser Wert gibt an, zu welcher Phase des Stimulus die neuronale Reaktion schwerpunktmäßig erfolgte. Er ist allerdings abhängig von der Wahl des Zeitnullpunkts der Phase. Meistens wurde der Stimulationsbeginn genutzt, da dieser Wert wohl definiert ist und nur Veränderungen der Phasenlage untersucht wurden. Der absolute Wert sollte mit dem Einsetzen der Reaktion (Latenz) als Nullpunkt ermittelt werden. Allerdings war die Latenz häufig stimulationsabhängig und nur ungenau bestimmbar.

Zur Bestimmung der Stärke der Phasenkopplung diente die Vektorstärke. Zur Berechnung wurde jedem Aktionspotenzial ein Einheitsvektor mit entsprechendem Winkel zugeordnet. Das Verhältnis des Betrags der Summe dieser Vektoren zur Anzahl der Aktionspotenziale

ergab die Vektorstärke  $VS = \frac{\sqrt{(\sum_{n=1}^N \cos(\alpha_n))^2 + (\sum_{n=1}^N \sin(\alpha_n))^2}}{N}$  mit N Aktionspotenzialen der

Phasenlage  $\alpha_n$ . Die Vektorstärke gibt an, wie stark die neuronale Reaktion an eine Stimulationsfrequenz ankoppelt. Der Maximalwert (Eins) wird nur erreicht, wenn alle Aktionspotenziale zur gleichen Phasenlage auftreten. Der Minimalwert von Null wird erreicht, wenn alle Phasenlagen gleich wahrscheinlich sind oder Phasenkopplung an ein Vielfaches der Stimulationsfrequenz vorliegt. Die Vektorstärke ist nur aussagekräftig, wenn sie auf Grundlage einer ausreichenden Datenbasis ermittelt wurde. Es wurden nur Vektorstärken genutzt, die auf einem 1 %-Niveau signifikant waren (Rayleigh-Test).

Alle beschriebenen Messgrößen wurden als Mittelwerte über alle Messungen berechnet, die mit dem gleichen Stimulus erfolgten. Um statistisch die Ungenauigkeit der Messgrößen zu beschreiben, wurde der Standardfehler aus den einzelnen Wiederholungen einer Stimulation ermittelt. Dieser Wert definiert die Größe der Fehlerbalken.

Die Abhängigkeit der Reaktionsrate (oder auch der Vektorstärke) von der Modulationsfrequenz eines SAM-Stimulus wird häufig als Modulationsübertragungsfunktion (MTF) bezeichnet. Häufig mussten in diesen Funktionen Maxima gefunden werden, um die Reaktion eines Neurons zu beschreiben. Jeder Messpunkt, dessen Nachbarn kleinere Reaktionsraten aufweisen, stellt im Prinzip ein Maximum dar. Da die Messwerte jedoch meistens stark streuten, wurden „sichere Maxima“ definiert. Diese Messwerte zeigten zu beiden Seiten bis zu den folgenden Minima eine so deutliche monotone Absenkung, dass sich die Fehlerbalken nicht mehr überlappten. Die lokalen Minimalwerte neben einem sicheren Maximum waren somit inklusive ihrer Standardfehler kleiner als der um seinen Standardfehler verringerte Maximalwert. Wenn eine MTF einer tonischen neuronalen Reaktion ein sicheres globales Maximum erreichte, so definierte dieses Maximum die beste Modulationsfrequenz (BMF). In dieser Arbeit beziehen sich die Abkürzungen MTF und BMF ohne weitere Angaben immer auf die Ratenreaktion eines Neurons. Nur wenn Synchronisationseffekte untersucht werden, erfolgt eine entsprechende Konkretisierung. Um die exakte Position und Höhe dieser Maxima genauer abzuschätzen, wurde die MTF zwischen den einzelnen Stimulationswerten durch einen kubischen „Spline“ genähert.

### **3 Voruntersuchungen zum Tiermodell**

#### **3.1 Lage des auditorischen Mittelhirns**

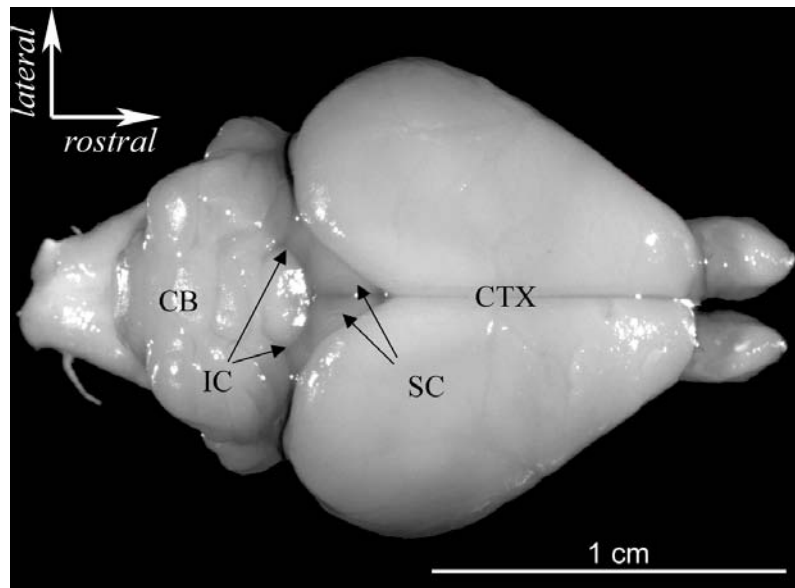
In vorbereitenden Untersuchungen wurde zunächst das auditorische Mittelhirn histologisch untersucht, da es das Zielgebiet der vorliegenden Arbeit darstellte. Die histologische Aufarbeitung des Gewebes erfolgte in Zusammenarbeit mit C. Mahlke. Die Lage des Mittelhirns relativ zu den beschriebenen Knochennahtpunkten sollte ermittelt werden, um bei Operationen die richtigen Schädelbereiche zu entfernen und das Mittelhirn mit Elektroden erreichen zu können. Das auditorische Mittelhirn bzw. der Colliculus inferioris (IC) ist das caudale Kerngebiet der Vierhügelplatte. Er befindet sich ventral unter dem caudalen Ende der Großhirnrinde und grenzt caudal an das Kleinhirn. Rostral und auch dorsal grenzt er an den Colliculus superioris (siehe Abbildung 17).

Zunächst wurden die vier charakteristischen Knochennahtpunkte (siehe Abbildung 5) vermessen und Läsionen relativ zu diesen Punkten gesetzt. Hierzu wurde unter Narkose eine Wolfram-Elektrode mit einem Übergangswiderstand von  $2\text{ M}\Omega$  in das Gehirn eingeführt. Durch diese wurde ein Strom von  $10\text{ }\mu\text{A}$  für eine Dauer von  $10\text{ s}$  appliziert. Dies resultierte in einer Markierung mit einem Durchmesser von durchschnittlich  $0,11\text{ mm}$ . Das Versuchstier wurde nun perfundiert (vergleiche Mahlke 2004) und das Gehirn entnommen. Dann werden mit einem Vibratom (Oxford Instruments) Schnitte mit einer Dicke von  $40\text{ }\mu\text{m}$  erstellt. Die Schnittrichtung war in zwei Fällen horizontal, einmal frontal. Die Schnittpräparate wurden auf gelatinierte Objektträger überführt und nach Nissl gefärbt (Romeis 1989). Diese Behandlung färbt insbesondere die Zellkerne an. In Abbildung 18 sind zwei Schnittpräparate beispielhaft dargestellt, die jeweils den IC zeigen.

In den Schnittpräparaten kann der IC leicht abgegrenzt werden. Er kann so histologisch in mindestens drei Untereinheiten unterteilt werden (siehe Abschnitt 1.2.3). Neben einem zentralen Bereich (ICC), der den größten Teil des IC ausmacht, gibt es einen dorsalen Randbereich (DCIC). Lateral kann der sogenannte externe Kortex (ECIC) abgegrenzt werden, der sehr stark von Fasern durchzogen wird.

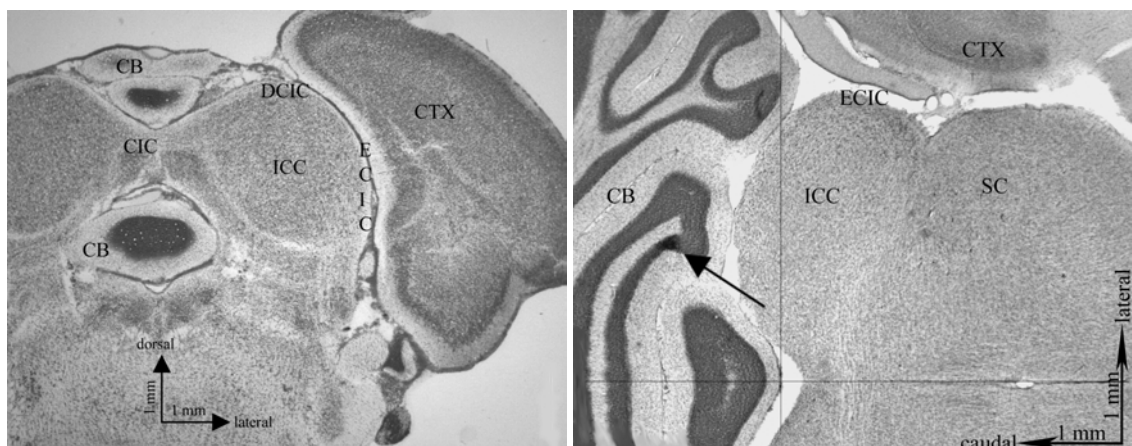
In den Schnittpräparaten wurden die zuvor gesetzten Läsionen optisch detektiert und ihre räumliche Lage vermessen. Als Referenz dienten hier neben der Schnittfolge die mediale Symmetrielinie und die Grenze zwischen Mittel- und Kleinhirn. Aus diesen Koordinaten wurde eine lineare Abbildung berechnet, die die Läsionskoordinaten mit den Koordinaten der Läsionssetzung zu optimaler Übereinstimmung brachte (minimale Summe der Abstandsquadrate). Dieses aufwendige Verfahren war notwendig, da die Schnittrichtung nur subjektiv festgelegt werden konnte. Es ergaben sich Abweichungen von über  $10^\circ$  zur gewünschten Schnittrichtung. Schrumpfungen des Präparates wurden nur korrigiert, soweit sie in alle Raumrichtungen einheitlich waren.





**Abbildung 17: Aufsicht auf das Gehirn einer Wüstenrennmaus.**

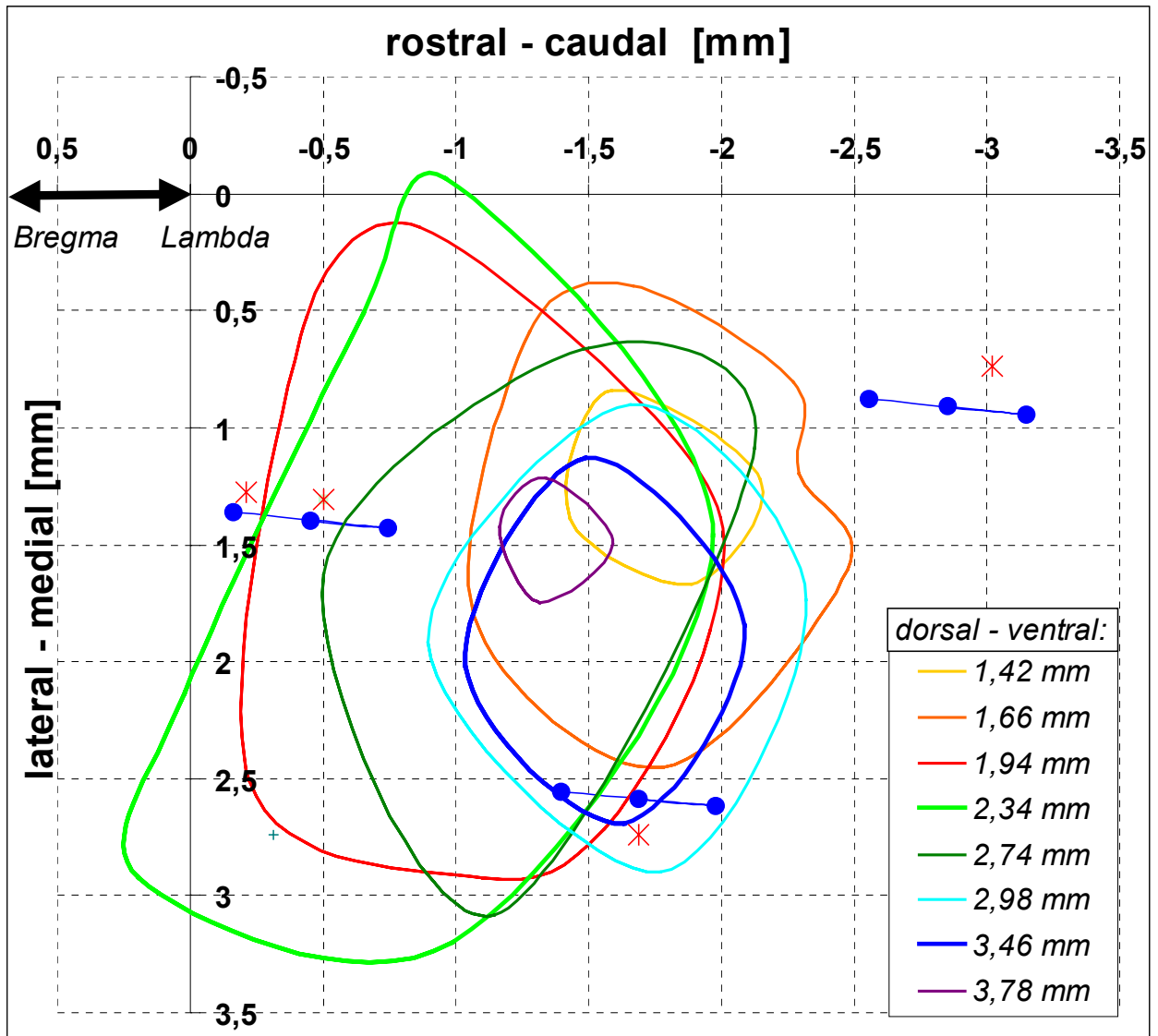
Rechts befindet der Bulbus olfactorius rostral zur Großhirnrinde (CTX). Links (caudal) ist das Stammhirn und das Kleinhirn (CB) sichtbar. Zwischen Groß- und Kleinhirn kann man die beiden Colliculi superiores (SCs) erkennen, caudal zu diesen sind die caudalen Pole der beiden Colliculi inferiores (ICs) sichtbar.



**Abbildung 18: Nisselfärbungen von Mittelhirn Schnittpräparaten.**

Beide Schnittrichtungen verlaufen zentral durch den Colliculus inferior, dieser setzt sich aus drei erkennbaren Untereinheiten zusammen: dem Colliculus inferior centralis (ICC), dem dorsalen Kortex (DCIC) und dem lateralen externen Kortex (ECIC). Links ist ein Transversalschnitt dargestellt (Normalenrichtung: rostral-caudal). Man kann hier die Kommissur (CIC) zwischen beiden Colliculi inferiores erkennen. Auf dem Horizontalschnitt rechts ist eine Läsionsmarkierung (Pfeil) erkennbar. Des Weiteren ist das Kleinhirn (CB) und das Großhirn (CTX) markiert.

Aus den Positionen der Läsionen in den Schnittpräparaten konnte die Position der Knochen-nahtpunkte berechnet werden. Durch entsprechende Rotationen war es möglich, die Projektion der IC-Konturen in den Schnittpräparaten auf die Horizontalebene darzustellen (siehe Abbildung 19). Mit diesen Daten war es in den folgenden elektrophysiologischen Untersuchungen recht zuverlässig möglich, die Lage des IC aus den charakteristischen Knochen-nahtpunkten zu bestimmen. Sie legten die Lage und Größe der Schädelöffnung in den folgenden Präparationen (siehe Kapitel 2.2) fest.



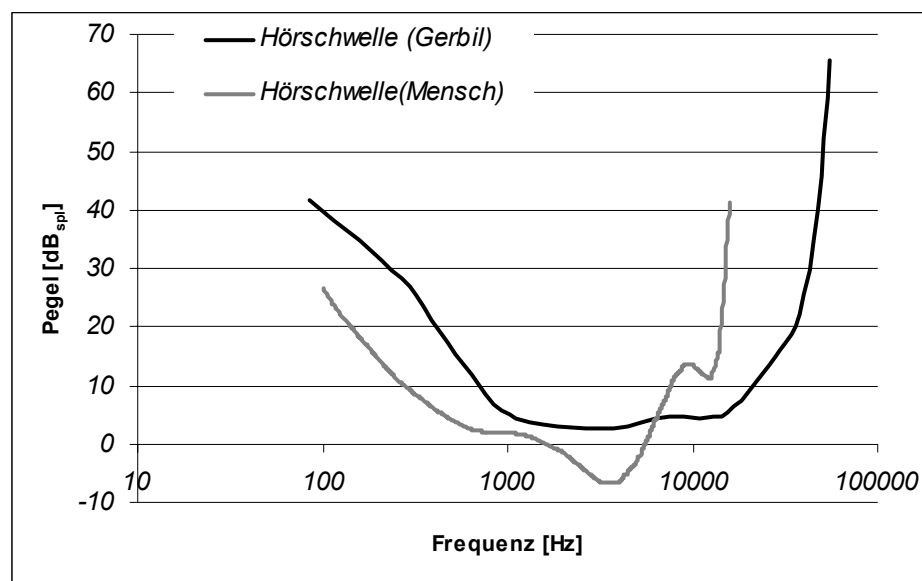
**Abbildung 19: Dorsale Aufsicht auf die Rekonstruktion der IC-Abmessungen.**

Um die Lage des IC relativ zu den Knochennähten zu bestimmen, wurden in einem Gehirn Läsionen (blaue, verbundene Punkte markieren je zwei Läsionen und den Einstichpunkt in die Gehirnoberfläche) 2 mm und 4 mm unter der Gehirnoberfläche gesetzt. Die räumliche Lage der Läsionen wurde relativ zu Lambda, Bregma und den seitlichen Kochennahnpunkten ( $\gamma$ , siehe Abbildung 5) bestimmt. Die Läsionspunkte wurden in den Schnittpräparaten lokalisiert (rote Kreuze, vergleiche Abbildung 18). Die Läsionspunkte beider Messungen wurden zur Deckung gebracht (die Summe der Abstandskquadrate wurde minimiert), so dass der im Präparat vermessene Umriss des IC als Projektion auf die Horizontalebene dargestellt werden konnte. Die Abbildung beschränkt sich auf die IC-Umrandungen in ausgesuchten Schnittpräparaten. Die Schnittdicke betrug 40  $\mu\text{m}$ . In der Legende ist der mittlere vertikale Abstand der farbkodierten IC-Umriss von der durch Lambda führenden -Horizontalebene angegeben. Es ergibt sich eine maximale dorso-ventrale Ausdehnung des IC von 2,5 mm. Die Darstellung wurde so gewählt, dass sich Lambda am Punkt (0 / 0 / 0) und Bregma an (5,82 mm / 0 / 0) befindet. Die IC-Konturen waren 12,5° aus der Horizontallage gedreht.

## 3.2 Akustische Wahrnehmung

Die mongolische Wüstenrennmaus wurde als Versuchstier gewählt, da sie einige Besonderheiten in der Schallwahrnehmung aufweist. Wüstenrennmäuse erreichen eine hohe Empfindlichkeit für tiefe Frequenzen durch luftgefüllte Hohlräume (die sogenannten Bullae), die an

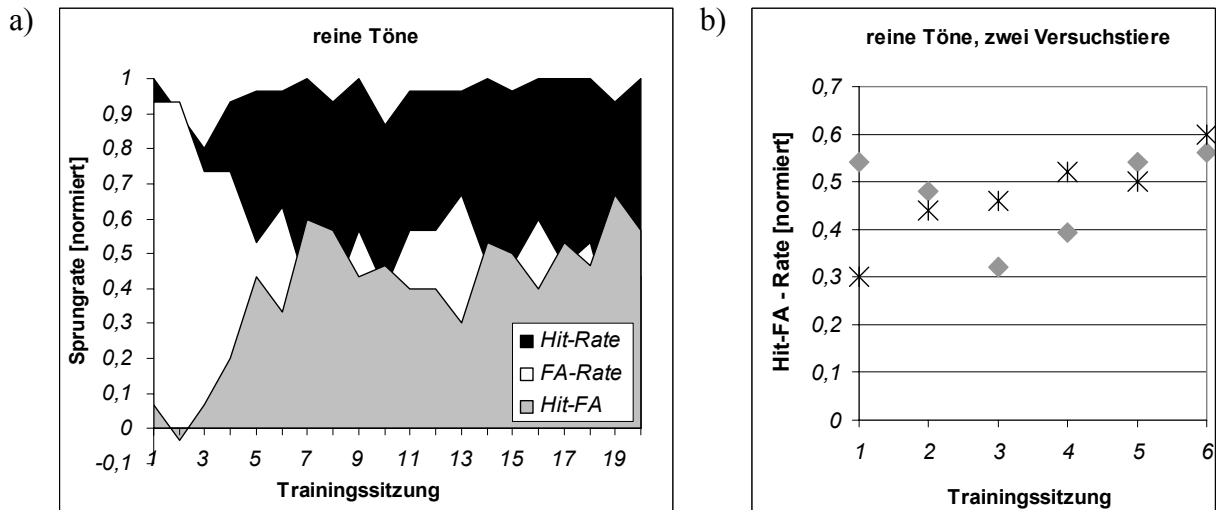
beide Mittelohren angekoppelt sind. Dies sind knöchernen Strukturen, die sich dorsolateral am caudalen Ende des Schädels befinden (siehe Abbildung 5 und 6). Das größere Luftvolumen verringert die Impedanz am Trommelfell. Hierdurch kann die Wüstenrennmaus trotz ihrer geringen Größe tieffrequente Schallenergie in das Innenohr übertragen, statt sie zu reflektieren. Die Hörschwelle der Wüstenrennmaus ist insbesondere im tieffrequenten Bereich mit der des Menschen vergleichbar (siehe Abbildung 20). Der Nutzen dieser Besonderheit liegt nicht in einer besseren Ortungsfähigkeit, da die geringe Schädelgröße für tiefe Töne nur geringe interaurale Zeit- und Lautstärkeunterschiede ermöglicht. Daher ist davon auszugehen, dass die Wüstenrennmaus, wie auch der Mensch, diesen Frequenzbereich zur Kommunikation und Beurteilung von Lauten anderer Spezies nutzt.



**Abbildung 20: Hörschwellkurven von Mensch und Wüstenrennmaus.**

Insbesondere im tieffrequenten Bereich sind die beiden Kurven relativ ähnlich. Die für kleine Lebewesen ungewöhnlich hohe Empfindlichkeit für tiefe Frequenzen erreicht die Rennmaus durch Resonanzkörper am Mittelohr (Rennmaus: Ryan 1976, Menschen: DIN ISO 389).

Die Untersuchung der Kodierung von Tonhöhen im zentralen auditorischen System erfordert ein Tiermodell, das periodische Signale bewerten kann. Die beschriebene Empfindlichkeit von Rennmäusen für tieffrequente Töne lässt vermuten, dass Rennmäuse diese Fähigkeit insbesondere zur Bewertung von periodischen Kommunikationssignalen nutzen. Periodische Signale enthalten viele Frequenzkomponenten in gleichen Abständen. Die Frequenz der niedrigsten Komponente, der Grundton, entspricht der reziproken Periodendauer. Lebewesen, die Periodizitäten wahrnehmen, sollten auch den Grundton wahrnehmen können. Daher wurde zunächst untersucht, ob Rennmäuse vergleichbar mit dem Menschen Tonhöhenunterschiede erkennen. Die Verhaltensexperimente wurden gemeinsam mit S. Bleck durchgeführt.



**Abbildung 21: Lernkurven für reine Töne.**

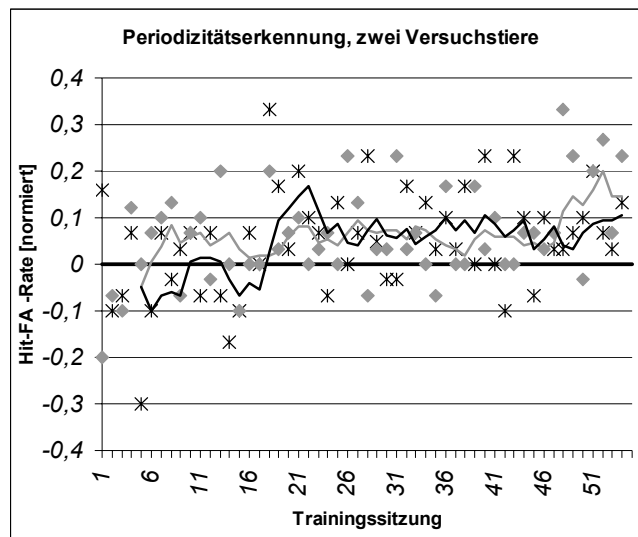
a) Bereits nach sechs Trainingssitzungen erreicht die Differenz der Reaktionsraten dieses Versuchstieres 50 % des Maximalwertes. Der CS+ Stimulus war ein reiner 207 Hz Ton, der CS- Stimulus hatte eine Frequenz von 500 Hz. Die HIT-Rate gibt den Anteil der CS+ Präsentationen an, die zu einem Seitenwechsel führte, die FA-Rate („False Alarm“) beschreibt diesen Anteil der CS- Präsentationen. Die Differenz der beiden Sprungraten wird mit Hit-FA bezeichnet. Alle Sprungraten sind auf ein Maximum von Eins normiert. Das Tier erreichte trotz einer hohen Sprungrate bei CS+ Präsentation nur eine Differenzrate von 0,5, da das Tier bei der Hälfte der CS- Präsentation die Seite wechselte.

b) Training zweier weiterer Tiere (schwarze Sterne bzw. graue Rauten) auf Unterscheidung von reinen Tönen (CS+: 200 Hz, CS-: 300 Hz), die Tiere leisteten die Diskrimination sehr schnell. Auf die Darstellung der einzelnen Sprungraten wird verzichtet, nur die Differenzrate ist dargestellt. Die mit grauen Rauten dargestellte Lernkurve beginnt bereits mit einer sehr guten Diskriminationsleistung, bricht dann aber kurzzeitig ein. Eine Differenzrate von 0,5 stellt den Fall dar, in dem der CS+ optimal, CS- zufällig beantwortet wird.

Um die Diskriminationsleistung von Rennmäusen zu beurteilen, wurden verschiedene Konditionierungsexperimente durchgeführt. Hierbei wurde jeweils getestet, ob ein positiv konditionierter Stimulus (CS+) von einem negativ konditionierten Stimulus (CS-) unterschieden werden konnte. Für die Verhaltensexperimente wurde ein Versuchskäfig (Eigenbau, AG Langner) eingesetzt, der durch eine Barriere in zwei Hälften unterteilt war. Das Versuchstier konnte diese Barriere durch Springen leicht überwinden. Der Boden des Käfigs bestand aus einem Gitter aus Metallstäben, so dass dem Tier über eine entsprechende Steuereinheit (Eigenbau in Zusammenarbeit mit J. Wiedmeyer) ein schwacher elektrischer Fußschock verabreicht werden konnte. Mit der gleichen Einheit wurde über Widerstandsänderungen der Aufenthaltsort des Versuchstieres detektiert. Die Steuereinheit wurde über die parallele Schnittstelle von einem Steuerrechner kontrolliert. Die verwendete Software (Eigenbau in Zusammenarbeit mit S. Bleck) steuerte auch die Präsentation von akustischen Signalen über einen Signalprozessor (Tucker Davis Technologies, System II). Es wurden in zufälliger Reihenfolge die gleiche Anzahl CS+ und CS- Stimuli zwischen 60- und 100-mal je täglicher Trainingssitzung angeboten. Aufgezeichnet wurde, ob das Tier die Seite des Käfigs während der Stimulusanbietung wechselte oder nicht. Wenn das Tier während des CS+ Stimulus die Seite nicht wechselte, wurde ihm elektrisch ein Fußschock verabreicht. Der CS- Stimulus löste in keinem Fall einen Fußschock aus. Zur Beurteilung des Lernerfolges wurde die Sprungrate, die auf den CS- Stimulus erfolgte (FA-Rate), von der subtrahiert, die auf CS+

erfolgte (Hit-Rate). Der Wert wurde auf ein Maximum von Eins normiert, so dass ein Tier, das bei CS- rein zufällig die Seite wechselte, bei CS+ aber zu 100 % dem Schock auswich, die Differenzrate 0,5 erreichte. Wurde zwischen beiden Stimuli nicht unterschieden, ergab sich der Wert Null. Signifikante Unterscheidung wurde postuliert, wenn die Hypothese eines binominalverteilten Zufallsprozess mit gleichen Sprungwahrscheinlichkeiten auf einem 99 %-Niveau verworfen werden konnte.

Abbildung 21 zeigt Lernkurven für die Unterscheidung von zwei reinen Tönen. Die drei getesteten Tiere erlernten sehr schnell eine deutliche Unterscheidung der beiden Stimuli. Die Unterscheidung reiner Töne war die einfachste Trainingssituation, die in der vorliegenden Studie verwendet wurde.



**Abbildung 22: Konditionierung zweier Tiere auf Tohnhöhenerkennung.**

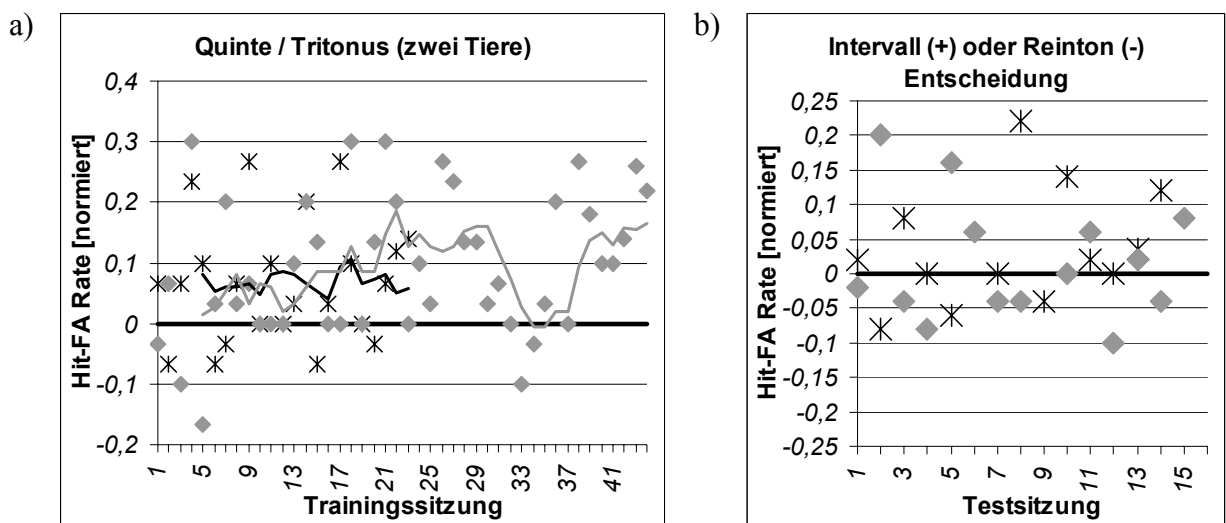
Die beiden Versuchstiere (graue Rauten/schwarze Sterne) wurden auf periodische Klänge mit 200 Hz (CS+) und 300 Hz (CS-) Periodizität trainiert. Dargestellt ist die Differenz der Sprungraten (Sterne/Rauten) in den einzelnen Trainingssitzungen und die mittlere Sprungrate von je fünf Trainingssitzungen (durchgezogene Linien). Die Signale waren bandbegrenzt zwischen 0,6 und 4 kHz, so dass die Signale die Grundfrequenz nicht enthielten. Die Amplituden aller Obertöne wurden für jede Präsentation zufällig gewählt, so dass nur die Periodizität der Signale zur Unterscheidung genutzt werden konnte. Die Versuchstiere konnten diese Signale erst nach längerem Training unterscheiden. Die Hypothese eines binominalverteilten Zufallsprozesses konnte zu über 99,9 % verworfen werden.

Zunächst wurde untersucht, ob die Tiere die zeitliche Periodizität eines Signals wahrnehmen können. Es wurde sichergestellt, dass die Unterscheidung von periodischen Tönen nicht auf das Vorhandensein einer speziellen Frequenzkomponente im Signal oder auf ein spezielles Spektrum gestützt wurde. Die Tiere lernten, Töne mit einer Periodizität von 200 Hz (CS+) und 300 Hz (CS-) zu unterscheiden. Der Frequenzbereich war dabei auf 600 Hz bis 4 kHz beschränkt, so dass die Grundfrequenz selbst nicht in den Stimuli vorhanden war. Die einzelnen spektralen Komponenten der Klänge wurden mit einer gleichverteilten Zufallsamplitude (0 bis 1, wechselnd zwischen den einzelnen Präsentationen) in gleicher Phasenlage angeboten. Der Lautstärkepegel (in  $\text{dB}_{\text{spl, rms}}$ ) des gesamten Klanges war bei allen Präsentationen gleich.

So sollte sichergestellt werden, dass die Tiere keine spektralen Eigenschaften zur Diskrimination nutzten, da diese zwischen den Präsentationen variierten.

Die Tiere zeigten eine signifikante Unterscheidung der beiden Stimuli (siehe Abbildung 22). Periodische Klänge ohne Grundfrequenz wurden schlechter diskriminiert als reine Töne, jedoch waren Rennmäuse in der Lage, die Periodizität eines Signals zu nutzen und somit auch wahrzunehmen. Die Unterscheidung war deutlich besser, wenn die spektralen Komponenten der Stimuli mit konstanter Amplitude angeboten wurden.

Weiterhin wurde überprüft, ob Rennmäuse auch Tonhöhenintervalle detektieren oder ob ihre Leistungen auf der absoluten Detektion der Periodizität beruhen. Es war schwierig, Stimulationskonfigurationen so zu gestalten, dass die Aufgabe von den Tieren verstanden wurde. Die Präsentation von zwei Stimuli führte anscheinend häufig dazu, dass die Tiere weder das Intervall noch einen der beiden Töne als Entscheidungskriterium akzeptierten. So war die Unterscheidungsfähigkeit der Tiere sehr gering, wenn ein Tonsprung von 200 Hz auf 500 Hz (CS+, beide Reintöne wurden direkt nacheinander angeboten) gegen einen von 500 Hz auf 200 Hz (CS-) getestet wurde. Dies war um so verwunderlicher, da die Tiere die reinen Töne sehr gut erkennen konnten (siehe Abbildung 21) und auch bei einem kontinuierlichen Übergang („Sweep“) zwischen beiden Tönen diese unterscheiden konnten.



**Abbildung 23: Intervalldiskrimination.**

Graue Rauten und schwarze Sterne markieren die Sprungratendifferenzen zweier Tiere, durchgezogene Linien geben die mittlere Differenz für je fünf Trainingssitzungen an.

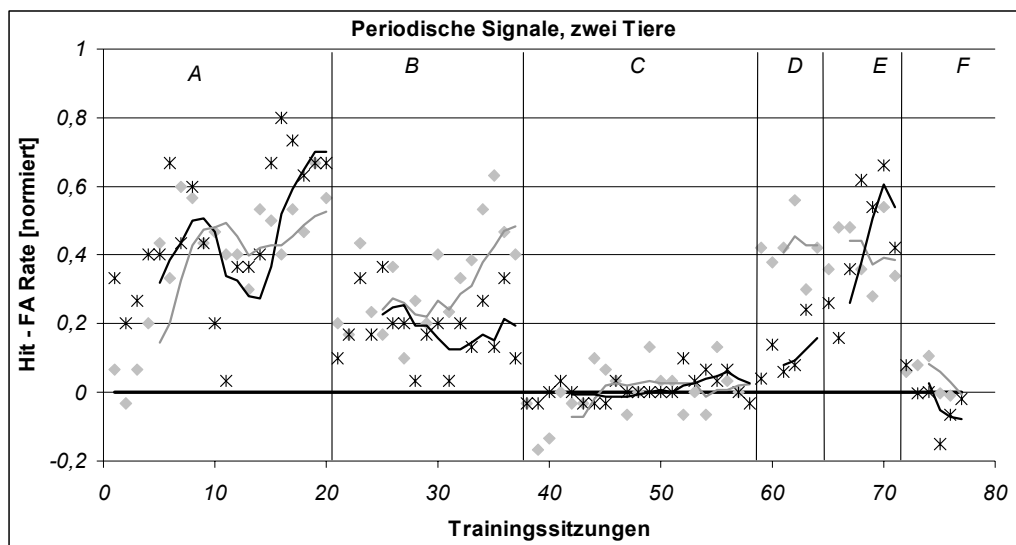
a) Die Tiere wurden auf die Trennung von zwei Intervallen trainiert (Quinte und Tritonus), wobei der erste Referenzton bei beiden Stimuli gleich war (707 Hz und 1060 Hz (CS-) bzw. 1000 Hz (CS+)).

b) Die selben Tiere wurden anschließend mit den gleichen, aber frequenzverschobenen Intervallen ohne Strafschock getestet. Die absoluten Frequenzwerte wurden so gewählt, dass der Ton, der zunächst am Ende des CS+ Stimulus auftrat, nun als Endton des CS- Stimulus diente (666 Hz und 1000 Hz (CS-) bzw. 942 Hz (CS+)). In der Tendenz blieb die Differenzrate größer als Null, d. h. die Tiere nutzten eher die Intervalle als die absoluten Frequenzen der Töne.

Der Tritonus entspricht einem Tonhöhenabstand von drei musikalischen Ganztönen (Tonhöhenverhältnis  $1/\sqrt{2}$  in temperierter Stimmung). Er wird von Menschen im Gegensatz

zur Quinte, die ein Tonhöhenverhältnis von zwei zu drei beschreibt, als sehr unharmonisch wahrgenommen. Daher wurde die Unterscheidung dieser Intervalle bei Rennmäusen untersucht.

Um die Aufgabe zu vereinfachen, wurde der erste Ton bei beiden Stimuli gleich gewählt und vom zweiten zu einer Quinte (CS-) oder einem Tritonus (CS+) ergänzt (707 Hz auf 1060 Hz bzw. 1000 Hz). Die Tiere konnten ihre Entscheidung allein auf den zweiten Ton stützen und den ersten weitgehend unbeachtet lassen. Die Versuche zeigten eine signifikante Unterscheidung (siehe Abbildung 23a) der Stimuli. Im weiteren Versuchsverlauf wurden nun die Frequenzen so verschoben, dass die Relationen zwischen den Tönen (Quinte/Tritonus) gleich blieben, aber der bisher „bestrafte“ zweite Ton (1000 Hz) zu dem „unbestraften“ wurde. Als Tritonus (CS+) wurden 666 Hz und 942 Hz und als Quinte (CS-) 666 Hz und 1000 Hz genutzt. Um ein weiteres Lernen zu unterbinden, blieb der Strafschock aus. Es war daher zu erwarten, dass die Leistungskurve im positiven Wertebereich verblieb, falls die Tiere das gleich gebliebene Intervall nutzten, aber auf einen negativen Wert sprang, falls die Tiere nur den zweiten (veränderten) Ton nutzten. Wie in Abbildung 23b ersichtlich, konnte dieser Versuch eine Tendenz zur Nutzung der Intervalle aufzeigen. Die Sprungreaktion erfolgte häufiger auf das zuvor gelernte Intervall (Quinte) als auf die absolut gelernte Frequenz (1000 Hz).



**Abbildung 24: Training zweier Tiere auf periodische Signale.**

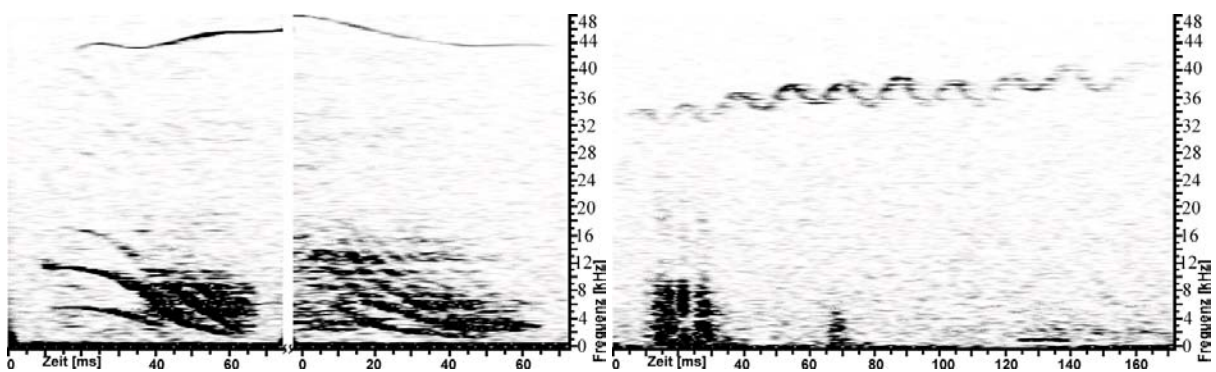
Dargestellt sind die Sprungratendifferenzen zweier Tiere (schwarze Sterne bzw. graue Rauten) im Verlauf der Trainingssitzungen, durchgezogene Linien geben die mittlere Differenz für je fünf Sitzungen an.

Das Training dieser Tiere teilte sich in fünf Abschnitte. Zunächst (A) diskriminierten die Tiere reine Töne (CS+: 207 Hz, CS-: 500 Hz). Nachdem die Unterscheidung sicher erfolgte (nach der 21. Trainingssitzung), wurden die reinen Töne je um zehn Obertöne gleicher Amplitude erweitert (B). Die Tiere konnten das Erlernte schnell auf Klänge übertragen und diese Aufgabe erfüllen. Danach (C) wurde als Periodizität des CS- Stimulus 150 Hz genutzt. Die Tiere konnten diese Aufgabe nicht erfüllen, obwohl Fehler weiterhin bestraft wurden und der CS+ Stimulus nicht verändert war. Nachdem die zuvor in (B) erlernte Situation wieder hergestellt wurde (D), meisterten die Tiere diese Aufgabe sofort wieder. Eine Verschiebung der CS- Periodizität auf 585 Hz (E) änderte daran nichts. Wurde jedoch die Tonhöhe des CS+ Stimulus auf 690 Hz über die des CS- Stimulus angehoben (F), so konnten die Tiere die Aufgabe wiederum nicht erfüllen. Dieses Experiment deutet darauf hin, dass die Tiere immer versuchten, das Signal mit niedrigerer Tonhöhe als CS+ Stimulus zu interpretieren, wie sie es im ersten Versuchsteil (A und B) erlernt hatten.

Um diese tendenzielle Nutzung von Tonhöhenunterschieden weiter zu erforschen, wurden zwei weitere Tiere auf die Unterscheidung periodischer Signale trainiert (siehe Abbildung 24). Der positiv konditionierte Stimulus (CS+) hatte eine kleinere Tonhöhe als der unkonditionierte Stimulus. Nachdem die Unterscheidung dieser Signale erlernt war, wurde als unkonditionierter Stimulus ein Klang genutzt, dessen Tonhöhe unter der des unveränderten CS+ Stimulus lag. Somit kehrte sich die Tonhöhenveränderung zwischen den beiden Stimuli um. Obwohl der CS+ Stimulus nicht verändert wurde, konnten die Tiere keine Diskriminationsleistung mehr erbringen. Somit scheint die Tonhöhenveränderung zwischen den Stimuli für die Entscheidung der Rennmäuse bedeutender zu sein als die absoluten Periodizitäten. Unterstützt wird diese Vermutung dadurch, dass die Tiere mit dem vorhergehenden Paradigma sofort wieder ihre alte Leistung erbringen konnten. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Rennmäuse zeitliche Periodizitäten wahrnehmen. Des Weiteren scheinen Rennmäuse Tonhöhenunterschiede stärker zu bewerten als die absoluten Werte.

### 3.3 Arteigene Laute

In Voruntersuchungen wurden die Lautäußerungen von Rennmäusen studiert. Nachdem festgestellt wurde, dass Rennmäuse Periodizitäten in akustischen Signalen detektieren können, sollte überprüft werden, ob Wüstenrennmäuse solche Signale auch selbst zur Kommunikation nutzen oder diese Fähigkeit lediglich zur Verarbeitung artfremder Laute benötigen. Intraspezifische Kommunikation lässt eine ausgeprägtere Entwicklung der entsprechenden zentralen Systeme vermuten.



**Abbildung 25: Vokalisationen eines Jungtieres und der Mutter.**

Dargestellt sind Sonagramme der Vokalisationen von Wüstenrennmäusen.

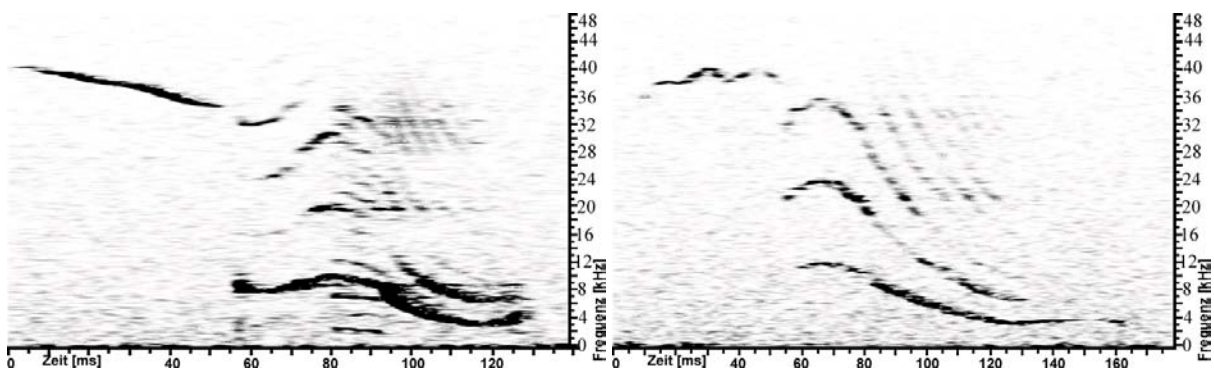
Der Ruf eines einzelnen Jungtieres (nach der Mutter) ist links erkennbar, es handelt sich um einen reinen Ton im Frequenzbereich von 40 kHz bis 47 kHz. Die Abbildung zeigt im tiefen Frequenzbereich zwei abwärtsmodulierte periodische Laute, deren Grundfrequenz von 4,5 kHz auf 0,8 kHz sank. Diese Laute stammen von einem Muttertier, das andere Nachkommen säugte. Im linken Sonogramm wurde nach 75 ms ein kurzes Zeitintervall entfernt, um lediglich die interessanten Passagen darzustellen, in denen das Muttertier vokalisierte.

Rechts ist ein frequenzmodulierter Laut eines isolierten Jungtieres dargestellt. Es werden Frequenzen zwischen 35 kHz und 40 kHz genutzt. Die Frequenz des reinen Tones ist mit 59,3 Hz moduliert.

Hierzu wurden Tiere in unterschiedlichen Verhaltenskontexten (Suche nach Eltern/Jungtieren, Brutpflege, Explorationsverhalten) in eine schallgedämpfte Kammer gebracht. Die Lautäuße-



rungen wurden mit einem elektrostatischen Mikrofon (B&K 4133) detektiert und mittels einer AD-Wandlerkarte (Tucker Davis Technology System II) fortlaufend als Sonagramm visualisiert und benutzerinitiiert abgespeichert. Gleichzeitig wurde der Verhaltenskontext mit einer Videokamera festgehalten und mit der akustischen Aufnahme synchronisiert. Das Aufnahmesystem und die Software wurden im Rahmen der Promotion erstellt, die Vokalisationen wurden zusammen mit S. Braun aufgenommen. Die maximale Aufnahmefrequenz betrug 100 kHz. Es war möglich, typische Lautäußerungen zu analysieren. Die Untersuchung beschränkte sich allerdings auf die normale soziale Kommunikation von Wüstenrennmausfamilien in ihrer gewohnten Umgebung. Angst-, Warn- und Aggressionsäußerungen wurden nicht provoziert.



**Abbildung 26: Periodische Laute erwachsener Wüstenrennmäuse.**

Es wurden Periodizitäten zwischen 500 Hz und 9 kHz nachgewiesen. Diese Laute werden im normalen sozialen Umfeld nur selten geäußert. Es konnte nicht bestimmt werden, ob diese Laute vom Vater oder der Mutter erzeugt wurden, es handelte sich aber vermutlich um Unmutsäußerungen. Das linke Sonagramm enthält die simultane Vokalisationen zweier Tiere, mit unterschiedlichen Periodizitäten (9 bis 3 kHz nach vorangegangener 35 kHz Reintonvokalisation und 1,8 kHz). Im rechten Sonagramm ist eine einzelne abwärtsmodulierte Vokalisation dargestellt.

Wüstenrennmäuse verwendeten vorwiegend reine Töne. Dies galt insbesondere für Jungtiere (vergleiche Abbildung 25). Der genutzte Frequenzbereich lag zwischen 500 Hz und 45 kHz.

Jungtiere vokalisiert hauptsächlich mit reinen Tönen zwischen 30 kHz und 45 kHz, die meist langsam frequenzmoduliert (60 Hz) waren. Bei schmalbandiger Frequenzfilterung führen frequenzmodulierte Signale zu periodischen Amplitudenschwankungen mit gleicher Frequenz. Daher können diese Signale periodische Reaktionen in einzelnen Frequenzkanälen des Innenohres bewirken.

Neben diesen häufigsten Lauten wurden bei den Elterntieren auch periodische Lautäußerungen aufgezeichnet (siehe Abbildung 26). Es hatte den Anschein, dass diese Laute vermehrt in aggressivem Kontext verwendet wurden.

Erwachsene Wüstenrennmäuse setzten periodische Kommunikationslaute im normalen sozialen Umfeld ein. Allerdings nutzten sie diese Laute nur selten und dann meist mit kleinen Periodizitäten. Die stärksten Signalanteile lagen zwischen 1 kHz und 15 kHz, was dem empfindlichsten Hörbereich (siehe Abbildung 20) entsprach.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ableitungen im auditorischen Mittelhirn**

#### **4.1.1 Übersicht über die durchgeführten Ableitungen**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden an 19 Versuchstieren insgesamt 333 Einheiten im auditorischen Mittelhirn abgeleitet. In elf Fällen konnte eine sehr stabile Doppelableitung erreicht werden, die es rechtfertigte, neuronale Reaktionen zwei Neuronen zuzuordnen (keine summierte Hintergrundaktivität, siehe Abschnitt 2.8.1). Somit wurden 344 Einheiten abgeleitet. Hiervon erfolgten 308 an 15 wachen Versuchstieren, 36 an vier narkotisierten. An drei Versuchstieren konnten nur wenige, unbefriedigende Resultate erzielt werden, so dass die Ableitungen an wachen Tieren hauptsächlich von zwölf Versuchstieren stammen. Die meisten Ableitungen unter Narkose stammten von zwei Versuchstieren.

Zunächst wurde die Reaktion jedes Neurons auf reine Töne unterschiedlicher Frequenz und Lautstärke untersucht (Kapitel 4.2). Bei 246 Ableitungen konnte anschließend auch die Reaktion auf SAM-Stimulation untersucht werden (Kapitel 4.3 und 4.4), hiervon 28 Ableitungen in narkotisierten Versuchstieren. Durch den Einsatz von Narkotika wurde versucht, längere Messzeiten als mit wachen Tieren zu erreichen, was erst nach Optimierung der Steuerung der Narkosetiefe gelang. Durch Bewegungen des Versuchstieres wurden Neurone meist verloren. Insbesondere zu Beginn der Arbeit war dies häufig bereits in der Reintonstimulation der Fall (siehe Kapitel 2.3).

Neurone, die nach der Charakterisierung ihres Verhaltens unter unterschiedlichen SAM-Stimuli weiterhin abgeleitet werden konnten, wurden häufig zu Maskierungsexperimenten herangezogen, die sehr zeitintensiv waren. Bei 22 Ableitungen konnten Maskierungsexperimente erfolgreich durchgeführt werden (siehe Kapitel 5). In 46 Ableitungen konnte die Wirkung iontophoretisch applizierter Rezeptorantagonisten untersucht werden, hiervon zwölf in narkotisierten Tieren (siehe Abschnitte 4.2.5 und 4.4.4). Weiterhin gingen in diese Arbeit 30 Messungen mit nicht sinusförmigen Einhüllenden ein (siehe Abschnitt 4.3.4).

Ob eine Ableitung die Reaktionen eines einzelnen Neurons oder die mehrerer darstellte, wurde wie in Abschnitt 2.8.1 beschrieben auf Grundlage der Zeitdauern zwischen den Aktionspotenzialen in der SAM-Stimulation beurteilt.

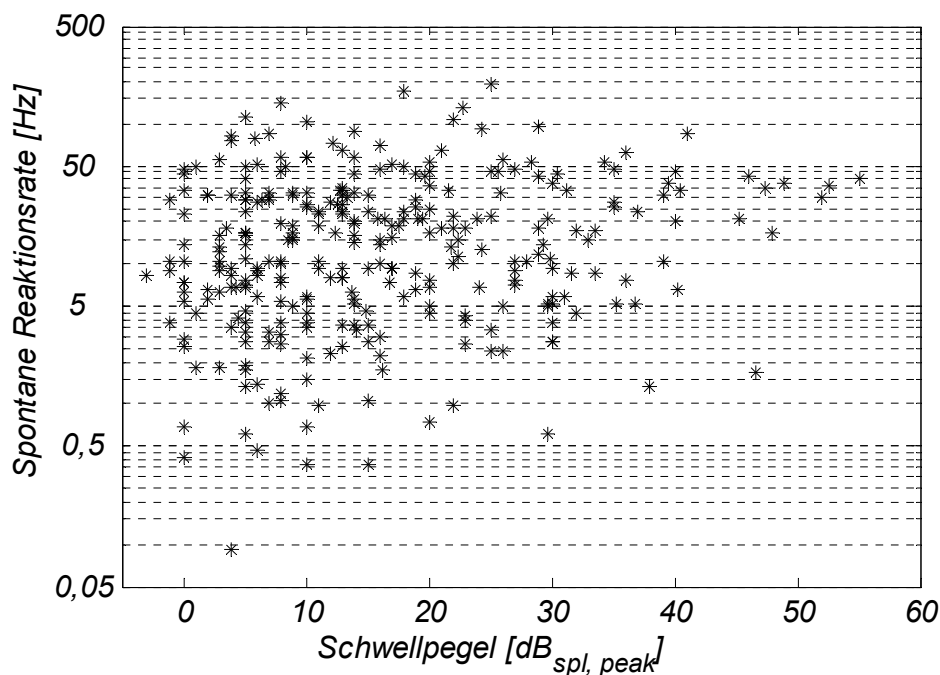
Insgesamt erfüllten 69 Ableitungen (28,1 %) das Einzelzellkriterium und wurden sicher als einzelne Neurone charakterisiert. Weitere 24 Ableitungen (24,5 %), in denen keine SAM-Stimulation durchgeführt werden konnte, erfüllten das Kriterium ebenfalls. Der tatsächliche Anteil von Einzelzellableitungen wird, wie in Abschnitt 2.8.1 erläutert unterschätzt. Dies geschah mit Absicht, um eine Minimalabschätzung zu erhalten.

Lediglich 11,9 % der Ableitungen zeigten in jeder Stimulation mindestens ein Intervall zwischen zwei Aktionspotenzialen, das kleiner als 1 ms war. Simultane Ableitungen mehrerer Neurone sollten solche Intervalle zumindest in jeder ON-Reaktion aufweisen. Der tatsächliche Anteil der Einzelzelleableitungen dürfte zwischen 28 % und 88 % gelegen haben. Im Folgenden wird zwischen beiden Klassen nur unterschieden, wenn dies notwendig erscheint. Ansonsten wird der Begriff Neuron für beide Ableitungssituationen genutzt, obwohl er im strengen Sinn nur eine Einzelzelleableitungen beschreibt.

Bei den elf Ableitungen, in denen eine stabile Doppelableitung mit deutlich unterschiedlichen Signalformen beobachtet wurde, handelte es sich in neun Fällen sicher um Einzelzelleableitungen.

#### 4.1.2 Spontane Reaktionen

Nahezu alle Ableitungen zeigten spontane neuronale Aktivität, die nicht durch eine akustische Stimulation hervorgerufen wurde. Durchschnittlich wurde in wachen Tieren eine Spontanrate von 22,4 Hz mit einer Standardabweichung von 26,5 Hz beobachtet. Entsprechend variierten die Einzelmessungen sehr deutlich (siehe Abbildung 27).



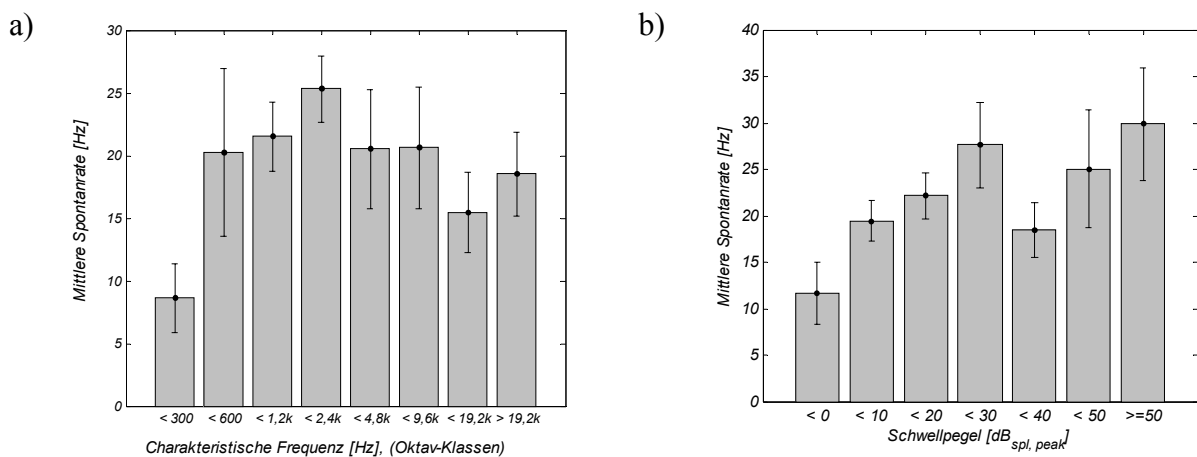
**Abbildung 27: Spontanraten und Schwelllautstärken.**

Dargestellt ist die spontane Reaktionsrate von 308 in wachen Tieren abgeleiteten Neuronen über der zugehörigen Schwelllautstärke. Die Einzelwerte streuen deutlich, insbesondere für kleine Schwellpegel. Der im auditorischen Nerv bekannte Anstieg der Spontanrate bei kleinen Schwellpegeln kann nicht gezeigt werden. Es scheint sogar ein Anstieg der minimalen Spontanrate mit dem Schwellpegel vorzuliegen.

Es ist unklar, ob es sich um eine Reaktion auf unkontrollierte Umgebungsgeräusche, körpereigene Schallquellen (Bewegungen, Blutfluss), Einflüsse anderer Neurone (durch andere Modalitäten oder stochastisch erregt) oder Eigenrauschen des Neurons handelte. Ersteres erschien sehr unwahrscheinlich, da die Messkammer akustisch gedämpft war und

Zusammenhänge mit der akustischen Umgebung nicht beobachtet wurden. Tiefe Frequenzen wurden von der Messkammer weniger abgeschwächt, daher sollten durch Umgebungsgeräusche Neurone mit tiefer charakteristischer Frequenz höhere Spontanraten aufweisen. Abbildung 28 zeigt jedoch, dass dies nicht der Fall war. Es war eine Tendenz zu höheren spontanen Entladungsraten für Neurone im empfindlichsten Hörbereich zwischen 1 kHz und 5 kHz sichtbar. Dies lässt vermuten, dass stochastische Signale von den an besonders empfindlichen Bereichen der Hörschnecke befindlichen Haarzellen abgegeben wurden. Andererseits zeigen Neurone, deren Schwellpegel niedrig sind, keine erhöhte durchschnittliche spontane Aktivität (vergleiche Abbildung 27 und 28), während dieses für Hörnervfasern zutrifft (vergleiche Abschnitt 1.2.1).

Durch Applikation von Antagonisten der inhibitorisch wirkenden GABA<sub>A</sub>- und Glyzin-Rezeptoren konnten Spontanraten meist gesteigert werden (siehe 4.2.5). Somit existierten zumindest spontane inhibitorische Einflüsse, die Auswirkungen von exzitatorischen Eingängen oder intrinsischem Rauschen abschwächten.



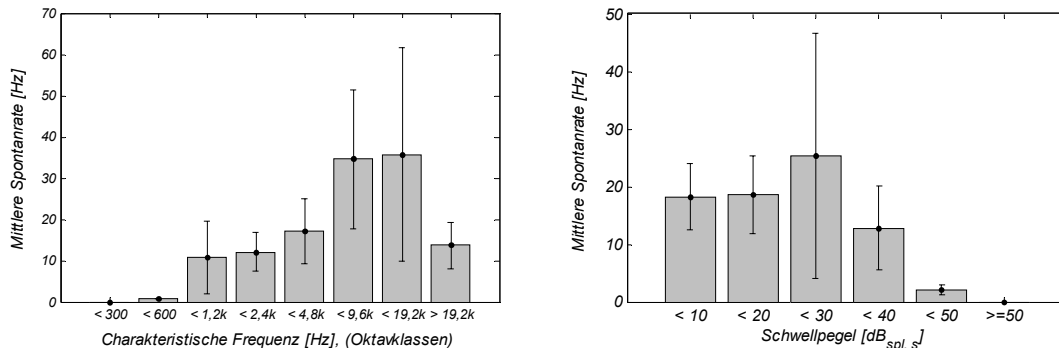
**Abbildung 28: Spontane Reaktionsraten in wachen Tieren.**

a) Dargestellt ist die mittlere spontane Reaktionsrate von 308 Neuronen mit Standardfehler. Die Ableitungen sind nach ihrer charakteristischen Frequenz in eine Oktavklassen eingeteilt. Für tiefe Frequenzen ist kein Anstieg der Spontanrate erkennbar, sondern sogar ein Absinken. Der Bereich zwischen 1 kHz und 5 kHz ist erhöht. Die Spontanrate betrug durchschnittlich 22,4 Hz (Standardabweichung: 26,5 Hz).

b) Die mittlere Spontanrate (über 10 dB-Klassen des Schwellpegels) zeigt keine gesteigerten Spontanraten bei kleinen Schwellpegeln, obwohl die größten Spontanraten in Einzelmessungen bei Zellen mit kleinen Pegeln beobachtet wurden. Es existiert sogar eine Tendenz zu einem gleichsinnigen Anstieg. Bei 30 dB scheint eine Unstetigkeit vorzuliegen, die vermutlich durch lediglich drei Ableitungen mit geringer Spontanaktivität verursacht wurde (vergleiche Abbildung 27).

Narkotisierte Tiere hatten eine mittlere Spontanrate von 17,0 Hz und eine Standardabweichung von 22,4 Hz (alle Messungen: 21,8 Hz, Standardabweichung: 29,1 Hz). Es lag zwar eine Absenkung der Spontanrate vor, jedoch waren die Auswirkungen der Narkose relativ gering im Vergleich zur Streuung der Einzelmessungen. Maximale spontane Reaktionen wurden in narkotisierten Tieren allerdings in Ableitungen gefunden, deren charakteristische Frequenzen über 5 kHz lagen. Auch sank in narkotisierten Tieren die Spontanrate für niedrige Schwellpegel nicht, wohl aber für hohe (siehe Abbildung 29). Dies entspricht tendenziell den

Verhältnissen im achten Hirnnerv. Der Vergleich der Spontanraten wacher und narkotisierter Tiere lässt vermuten, dass in wachen Tieren zusätzliche Rauscheinflüsse zu einer Steigerung der spontanen Entladungsrates in Neuronen mit hohen Schwelllautstärken und solchen mit mittleren charakteristischen Frequenzen führten.



**Abbildung 29: Spontanraten in narkotisierten Tieren.**

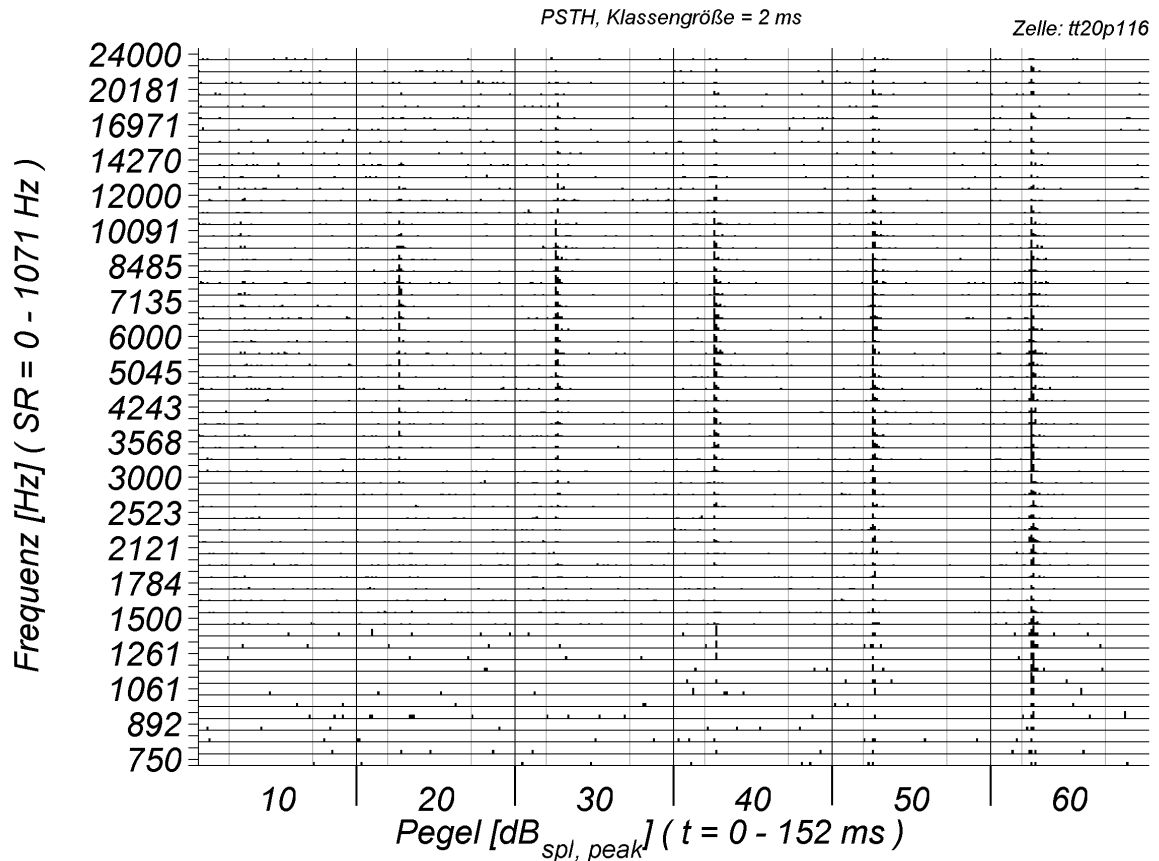
Die beiden Darstellungen zeigen die Verteilungen der mittleren Spontanraten von 36 in narkotisierten Tieren abgeleiteten Neuronen. Die durchschnittliche Spontanrate beträgt 17 Hz (Standardabweichung: 22,4 Hz). Höchste Spontanraten traten bei hohen charakteristischen Frequenzen auf. Die Abhängigkeit der Spontanraten vom Schwellpegel war der im auditorischen Hirnnerven vergleichbarer als in wachen Tieren. Die Spontanraten fallen in narkotisierten Tieren zu hohen Schwellpegeln ab.

## 4.2 Abstimmverhalten auf reine Töne

### 4.2.1 Klassifizierung der zeitlichen Antwortigenschaften

In den meisten Versuchen wurden reine Töne in 48 logarithmisch äquidistant unterteilten Schritten über vier Oktaven angeboten. Als Mittenfrequenz wurde die Frequenz genutzt, auf welche das Neuron bei moderaten Lautstärken die stärkste Reaktion zeigte (manuell bestimmt bei ca. 55 dB<sub>spl, rms</sub>). Meist wurde jede Frequenz in sechs Lautstärken in Abständen von 10 dB angeboten. So konnte der Antwortbereich eines Neurons bestimmt werden. Dieser beschrieb den Parameterbereich von Frequenzen und Lautstärken, in dem eine Reaktion des Neurons evoziert wurde.

Reaktionen unter Reintonstimulation wiesen meist eine deutliche Reaktion zu Beginn der Stimulation auf (ON-Reaktion). Nach dieser ON-Reaktion fiel die Reaktionsrate auf einen geringeren Wert ab (auf die tonische oder anhaltende Reaktion), der häufig nur geringfügig über der spontanen Entladungsrates lag. Ein typisches Beispiel zeigt Abbildung 30. Das Neuron reagierte nahezu ausschließlich auf den Beginn des Stimulus, tonische Komponenten traten nicht auf. Die hier deutliche Absenkung der tonischen Reaktion und auch der Reaktion nach Stimulationsende (OFF-Reaktion) unter das spontane Niveau war allerdings selten zu finden. Fast alle Reaktionen zeigten ein Reaktionsmuster, das in drei Reaktionsintervalle eingeteilt werden konnte: ON-Reaktion, tonische Reaktion und OFF-Reaktion. Die erreichten Raten, Übergangzeitpunkte und ihr Verhältnis zur jeweiligen spontanen Entladungsrates konnten genutzt werden, um die Neurone zu klassifizieren.



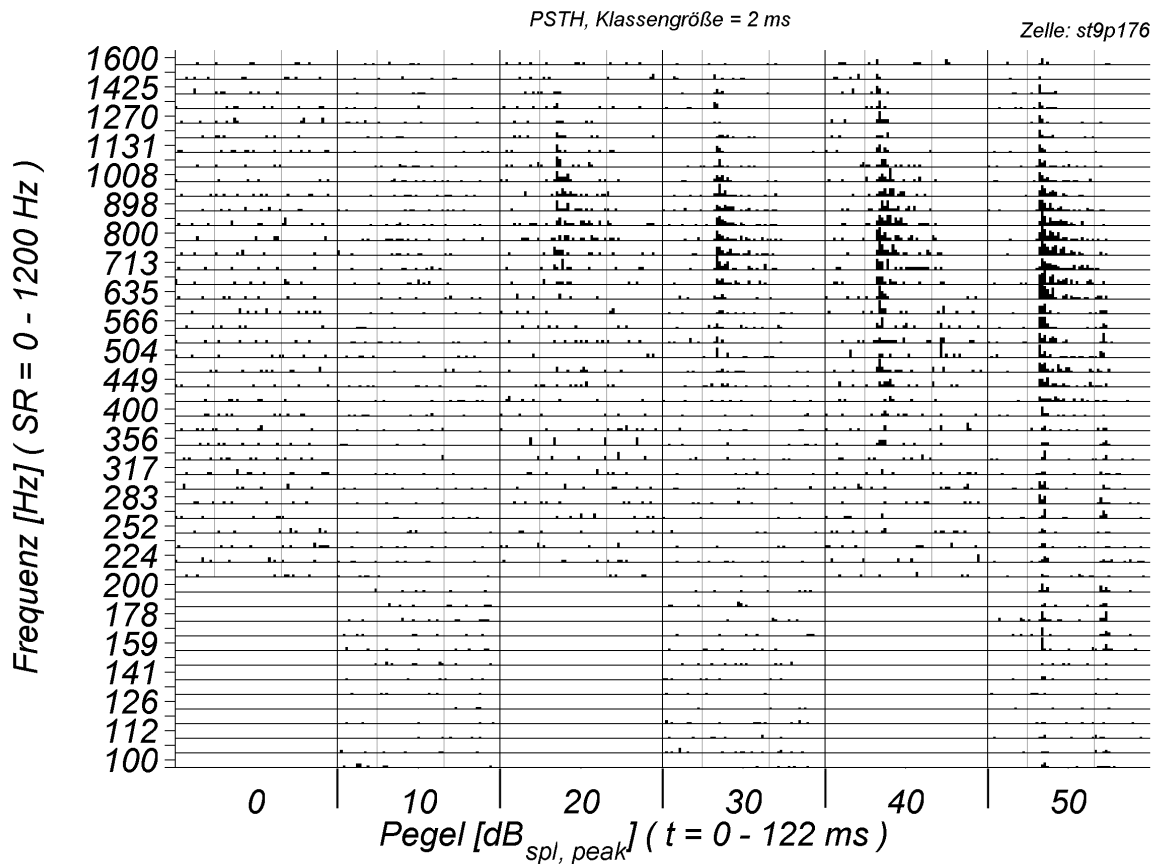
**Abbildung 30: Reaktion eines ICC-Neurons unter Reintonstimulation („ON-inhibierte“ Reaktion).**

Die PSTHs („Peri Stimulus Time Histogram“ mit Intervallgröße 2 ms) für Reintonstimulationen unterschiedlicher Frequenz und Lautstärke sind dargestellt. Die Ordinate stellt die unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen, die Abszisse die genutzten Lautstärken dar. An der entsprechenden Position ist für jede Parameterkombination, mit der eine Messung erfolgte, die Reaktion des Neurons als PSTH dargestellt (vergleiche Abbildung 15). Von links nach rechts steigt innerhalb jeder Spalte die Zeit (für jeden Stimulus sind 152 ms dargestellt), in jeder Zeile werden Reaktionsraten (SR) zwischen 0 und 667 Hz dargestellt (Skalierung der einzelnen PSTHs siehe Achsenbeschriftungen). Schwarze vertikale und horizontale Linien trennen die Stimulationen. In jedem PSTH ist der Beginn und das Ende der Stimulation (jeweils 20 und 120 ms) mit einer grauen vertikalen Linie markiert.

Dieses in einem narkotisierten Tier abgeleitete Neuron zeigt erste Reaktionen bei 7500 Hz Reintonstimulation (charakteristische Frequenz, CF) mit einer Lautstärke von 10 - 20  $\text{dB}_{\text{spl, peak}}$ . Es zeigt sich zunächst eine deutliche ON-Reaktion, nach der die Aktivität der Zelle unter das spontane Niveau abgesenkt ist und auch nach Stimulationsende für mindestens weitere 30 ms abgesenkt bleibt (Klassifizierung: ON-inhibiert). Für größere Stimulationspegel (rechts) wird der beantwortete Frequenzbereich breiter, insbesondere für tiefe Frequenzen (unten). Die zeitliche Reaktion ändert sich nur unwesentlich innerhalb des beantworteten Stimulationsparameterbereiches.

Innerhalb dieses Musters traten teilweise Strukturierungen der tonischen Reaktion auf. Hierbei waren meistens mehrere Zeitpunkte hoher Entladungswahrscheinlichkeit erkennbar. Teilweise traten Pausen zwischen ON- und tonischer Reaktion (sogenannte „Pauser“-Reaktionen) oder Maxima in konstanten Zeitabständen auf, die unabhängig vom Stimulus waren („Chopper“-Reaktionen). Des Weiteren wurden an die Stimulationsfrequenz phasengekoppelte Reaktionen beobachtet, was allerdings nur in tieffrequent abgestimmten Neuronen auftrat. Die sichere Klassifikation solcher Effekte verlangte eine große Anzahl von Messwiederholungen,

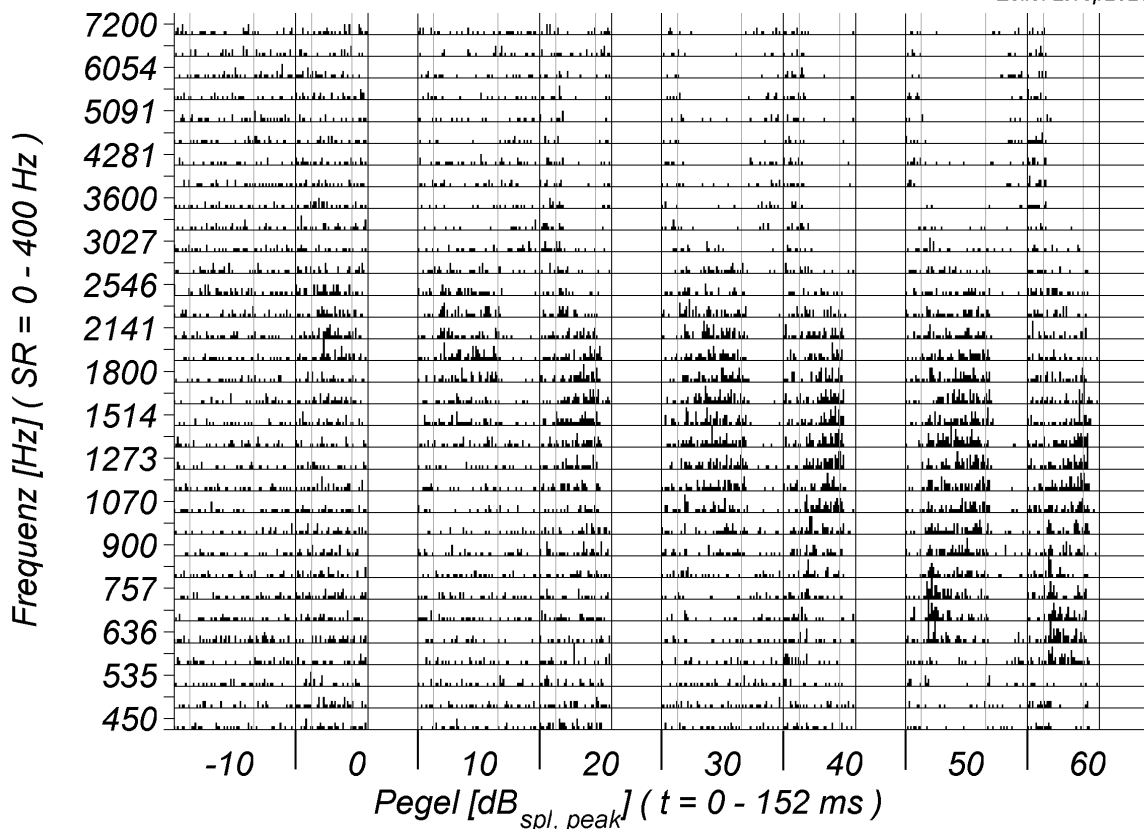
um Rauscheinflüsse zu minimieren, was im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt wurde (Meistens wurden Reintonstimulationen 5- bis 10-mal wiederholt).



**Abbildung 31: Reaktion eines ICC-Neurons unter Reintonstimulation („ON-sustained“ Reaktion).**

Diese Ableitung weist eine charakteristische Frequenz von 1 kHz und einen Schwellpegel von 9 dB auf. Die Zelle zeigt im zentralen beantworteten Parameterbereich eine als „ON-sustained“ klassifizierte Reaktion. Lateral zu diesem Bereich treten vermehrt ON- und OFF-Reaktionen auf. Hier ist die tonische Reaktion (insbesondere für hohe Frequenzen) unterdrückt und liegt unter dem spontanen Niveau. Der Aufbau des Diagramms ist in Abbildung 30 erläutert.

Das zeitliche Antwortmuster eines Neurons stellte keine unveränderliche Eigenschaft der Zelle dar. Es war häufig abhängig von der Frequenz und Lautstärke des stimulierenden reinen Tones. Unter Umständen würden andere Stimulationen, wie Rauschen oder Klick-Stimulationen, andere Reaktionsmuster hervorrufen. Daher konnte eine Charakterisierung nur für einen bestimmten Stimulus definiert werden. Die Reaktion auf reine Töne, die hier ausschließlich zur Charakterisierung genutzt wurde, zeigte keine plötzlichen Änderungen bei Variation der Stimulationsparameter, sondern kontinuierliche Veränderungen. Außerhalb eines für jedes Neuron charakteristischen Antwortbereiches zeigte sich keine Reaktion auf eine Stimulation. Die Reaktionsrate blieb unverändert auf dem spontanen Niveau. Innerhalb des Antwortbereiches zeigten die meisten Zellen ein einheitliches Reaktionsmuster, dessen Reaktionsraten zur Mitte des Antwortbereiches zunahm. Höchste Raten wurden so bei mittleren Frequenzen (im Bereich der charakteristischen Frequenz) und hohen Lautstärken erreicht.



**Abbildung 32: Reaktion eines ICC-Neurons unter Reintonstimulation („schwache/inhibierte“ Reaktion).**

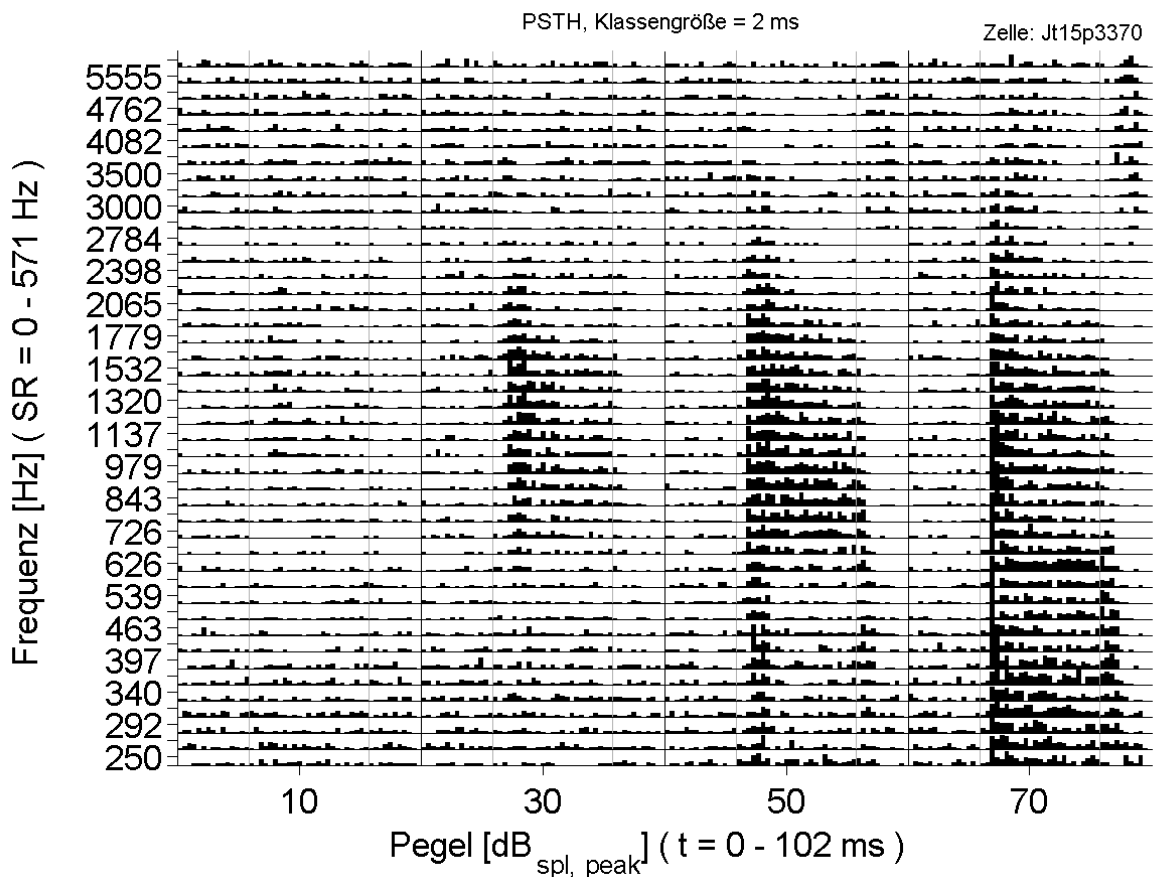
Diese Ableitung erfüllt weder die Kriterien zur Definition einer ON-Reaktion, noch die einer tonischen. Die Ratensteigerung im beantworteten Parameterbereich sind im Vergleich zur spontanen Entladungsrates sehr gering. Dennoch wird eine Abstimmung auf 2,15 kHz sichtbar. Nach einer Stimulation im Hauptreaktionsbereich ist ein Absinken der Reaktionsrate unter das spontane Niveau erkennbar. An den Grenzen des Reaktionsbereiches wird die Zelle (lateral) inhibiert. Die evozierte Reaktion ist geringer als die spontane, allerdings ist bei diesen Frequenzen nach Beendigung der Stimulation keine Unterdrückung sichtbar. Der Aufbau des Diagramms ist in Abbildung 30 erläutert.

Das Reaktionsmuster selbst änderte sich nur in einigen Fällen innerhalb des Antwortbereiches. Meistens verstärkten sich tonische Komponenten mit steigender Stimulationslautstärke. Am Rand des Antwortbereiches war die tonische Reaktion häufig unter das spontane Niveau abgesenkt (vergleiche Abbildung 31 und Abbildung 32). Übergänge von nicht beantworteten Frequenzen zu beantworteten waren so verstärkt. Häufig waren in den Randbereichen des Antwortbereiches auch die ON- und OFF-Reaktionen stärker betont (vergleiche Abbildung 33 und Abbildung 31), was ebenfalls häufig bei inhibierten tonischen Reaktionen beobachtet wurde.

Zur objektiven Klassifizierung der zeitlichen Reaktion auf reine Töne wurden nur Stimulationen genutzt, deren Pegel 25 dB bis 45 dB über der Reaktionsschwelle des jeweiligen Neurons lag und deren Frequenz, maximal eine Oktave unter oder eine halbe Oktave über der CF lag. Dieser Bereich trug der meist unsymmetrischen Form der Antwortbereiche Rechnung. Die Eingänge von der Hörschnecke sollten hierbei gesättigt sein. Die Stimuli trieben daher die abgeleiteten Neurone optimal. Veränderungen der Reaktionsmuster zum Rand des Antwortbe-



reichs hin blieben so bei der Klassifizierung weitgehend unberücksichtigt. Bei 13 Ableitungen lagen in diesem Bereich nur wenige Stimuli vor (hohe Schwelllautstärke), so dass die Auswertung auf 331 Neuronen basierte. Die einzelnen Raten und Reaktionszeiten wurden für die zusammengefassten Reaktionen auf diese Stimuli in der in Kapitel 2.8 beschriebenen Weise ermittelt.



**Abbildung 33: Reaktion eines ICC-Neurons unter Reintonstimulation („tonische“ Reaktion).**

Die Ableitung zeigt erste Reaktionen bei 1250 Hz Reintonstimulation (CF) mit einer Schwelllautstärke von 20 dB<sub>spl, peak</sub>. Dieses Neuron eines wachen Tieres zeigt nach dem Beginn der Reaktion eine tonische Aktivierung. Die tonische Rate ist relativ groß, so dass die Reaktion dieses Neurons als tonisch klassifiziert werden kann. Die zeitliche Reaktion dieses Neurons verändert sich innerhalb des Antwortbereiches. Im zentralen Bereich zeigt sich eine tonische Reaktion. Für Frequenzen, die an den Antwortbereich angrenzen, zeigt sich eine schwache ON-Reaktion und teilweise auch eine OFF-Reaktion, was auf eine Hemmung hindeutet. Im Bereich tiefer Frequenzen und hoher Pegel ist der Antwortbereich stark verbreitert und das Reaktionsverhalten bleibt tonisch. Die Beste Frequenz wird für hohe Stimulationspegel kleiner. Der Aufbau des Diagramms ist in Abbildung 30 erläutert.

Eine ON-Reaktion wurde angenommen, wenn die maximale Reaktionsrate spätestens 25 ms nach Stimulationsbeginn erreicht wurde. Weiterhin musste die maximale Reaktionsrate mindestens das fünffache der Spontanrate erreichen und die nachfolgende tonische Entladungsrates unter 25 % der Maximalrate abfallen. Je nach tonischer Reaktionsrate wurden Neurone mit ON-Reaktion in drei Klassen unterteilt. Lag die tonische Rate über dem doppelten der Spontanrate, so wurde Reaktion als „sustained“ klassifiziert (siehe Abbildung 31), unter der Hälfte der Spontanrate als „inhibiert“ (vergleiche Abbildung 30). Entsprach die tonische Rate

in diesen Grenzen der Spontanrate, so wurde die Reaktion als „phasisch“ definiert. Die Klasse „tonisch“ beinhaltete Neurone, bei denen nach einer maximalen Reaktion keine Absenkung unter 25 % (keine ON-Reaktion) auftrat und die tonische Reaktion über dem doppelten der Spontanrate lag (siehe Abbildung 33).

Nahezu alle abgeleiteten Neurone (96,4 %) konnten einer dieser vier Klassen zugeordnet werden (siehe Tabelle 1). Fast die Hälfte der Neurone wurde als „ON-sustained“ klassifiziert. Zehn Messungen wurden, obwohl sie die angegebenen Kriterien knapp unterschritten, nach subjektiver Beurteilung diesen Klassen zugeordnet. Bei neun Neuronen erfolgte die maximale Reaktion erst nach einer über 25 ms andauernden Stimulation. Diese Zellen wurden, falls die Reaktion nach einem Maximum wieder abfiel als „spät-ON-sustained“ klassifiziert, ansonsten als „Buildup“. Drei Neurone zeigten eine unterdrückte Entladungsrate ohne ON-Reaktion (siehe Abbildung 32). Sie wurden als „inhibiert/schwach“ klassifiziert. Es wurde immer bestimmt, ob es nach Beendigung der Stimulation zu einer Ratenerhöhung oder Absenkung unter das spontane Niveau kam (OFF-Reaktion). Die Ergebnisse wurden für jede Reaktionsklasse mit ihrem Anteil an der Klasse in Tabelle 1 angegeben. OFF-Reaktionen traten häufig bei Zellen auf, die ausgeprägte ON-Reaktionen und tonische Unterdrückung zeigten, was auch bereits für den Rand des Antwortbereiches vermerkt wurde. OFF-Unterdrückung war wesentlich häufiger vorhanden, allerdings war dieses bei Antworten mit starken tonischen Reaktionen seltener. OFF-Reaktionen und ON-Reaktion traten häufig gemeinsam auf und kodierten somit Stimulationsänderungen.

Typ	Anzahl	Anteil	mit OFF-Erhöhung		mit OFF-Unterdrückung	
ON-inhibiert	7	2,1 %	2	29 %	4	57 %
ON-phasisch	92	27,8 %	9	10 %	33	36 %
ON-sustained	140	42,3 %	10	7 %	37	26 %
tonisch	80	24,2 %	2	3 %	14	18 %
Build-Up	6	1,8 %	0		1	
Spät-ON-sust.	3	0,9 %	1		0	
inhibiert/schwach	3	0,9 %	1		1	

**Tabelle 1: Klassifizierung der zeitlichen Reaktionsmuster.**

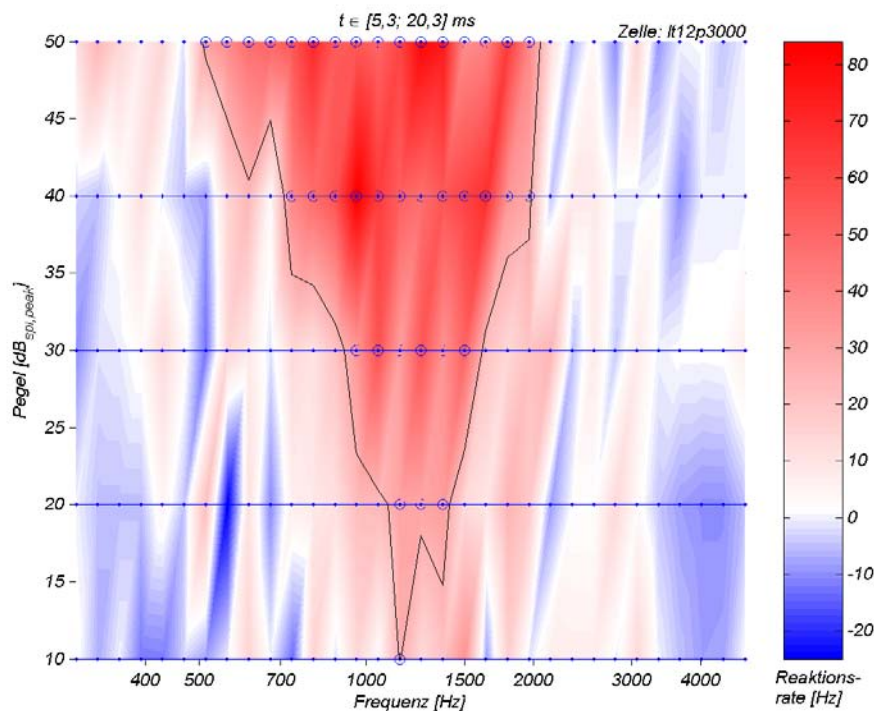
331 Neurone des zentralen auditorischen Mittelhirns (ICC) wurden mit reinen Tönen untersucht. Zur Klassifizierung des zeitlichen Antwortmusters dienten zusammengefasste Reaktionen von Stimulationen, deren Frequenzen und Pegel im Antwortbereich der Neurone lagen. Frequenzen differierten um 1,5 Oktaven um die charakteristische Frequenz, Lautstärken lagen zwischen 25 dB und 45 dB über dem Schwellpegel (Definition der Klassen siehe Text). Vorherrschendes Reaktionsmuster war eine ON-Reaktion, der eine deutliche tonische Aktivierung folgte. OFF-Reaktionen waren in dieser Klasse selten und traten hauptsächlich bei Reaktionstypen mit stärkerer Betonung der ON-Reaktion auf.

Der häufigste Reaktionstyp („ON-sustained“) entspricht den Reaktionsmustern im auditorischen Nerv. Allerdings erhält der ICC keine direkten Eingänge vom Hörnerv und auch die

Buschzellen des AVCN, deren Reaktionen denen von Hörnervfasern ähneln, innervieren den ICC nicht direkt. Daher ist davon auszugehen, dass dieser Effekt nicht einen einzelnen Eingang widerspiegelt, sondern die Superposition vieler Eingänge.

#### 4.2.2 Klassifizierung der Antwortbereiche

Um die Abstimmung von ICC-Neuronen auf reine Töne zu klassifizieren, wurde die Reaktion auf unterschiedliche Frequenzen und Lautstärken untersucht. Zu jeder Stimulation wurde die Dauer der ON-Reaktion (siehe Abschnitt 2.8.3) und die Latenz ermittelt. Diese Werte definierten das Auswertungsintervall, in dem die Reaktionsrate (siehe Abschnitt 2.8.4) bestimmt wurde. Die farbkodierte Darstellung der Reaktion über den beiden Stimulationsparametern in Abbildung 34 zeigt verstärkt beantwortete Parameterkombinationen, die im Folgenden Antwortbereich genannt werden. Spätere Reaktionen wurden ignoriert. Sie spiegelten verstärkt komplexe (u. U. von Efferenzen verursachte) Eigenschaften wieder.



**Abbildung 34: V-förmiger Antwortbereich.**

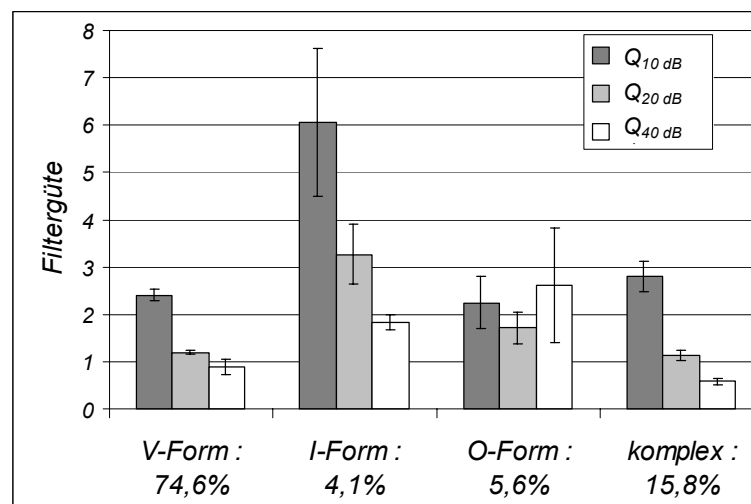
Dargestellt ist eine Farbkodierung der Reaktionsrate zu Beginn von unterschiedlichen Reintonstimulationen. Die Achsen geben die Frequenz und Lautstärke der Stimulationen an, blaue Punkte markieren die Messpunkte. Der Bereich zwischen den Messpunkten stellt farbkodiert eine lineare Interpolation der Reaktionsrate dar (rechts: Skalierung der Reaktionsrate). Hierzu werden unten rechts beginnend Dreiecke aus „benachbarten“ Stimulationspunkten gebildet und eingefärbt. Die Grenze zwischen über- und unter-schwelliger Reaktion ist schwarz eingezeichnet (Umrandung des Antwortbereiches, zur Definition der Schwelle siehe Text). Überschwellige Messpunkte sind blau umkreist. Die Reaktion wurde in einem Zeitfenster von 5,3 ms bis 20,3 ms nach Stimulationsbeginn ermittelt (siehe Kopfzeile). Dies stellt die Dauer der ON-Reaktion dieses Neurons dar (Definitionen der Zeitpunkte siehe Text). Das Fenster wurde für jede Messung auf das nächst gelegene Vielfache der Stimulationsperiode verkürzt.

Die Ableitung zeigt einen typischen Antwortbereich mit einer charakteristischen Frequenz von 1,15 kHz. Für hohe Lautstärken wird der Antwortbereich breiter. Dabei sinkt die am stärksten beantwortete Frequenz (BF, Raten siehe Farbskalierung). Dieses Neuron zeigte wenig bzw. keine (nach dem im Text angegebenen Kriterium) laterale Inhibition.

Zur Begrenzung des Antwortbereiches diente die mittlere Spontanrate plus dem dreifachen ihrer Standardabweichung als Schwellkriterium. So wurden zufällige Fluktuationen des spontanen Entladungsmusters als meist unterschwellig klassifiziert. Um speziell bei Neuronen mit geringer, konstanter Spontanaktivität eine deutliche Ratenänderung als Kriterium zu verlangen, wurde die Schwelle um die mittlere Spontanrate der Zelle angehoben<sup>1</sup>. Dies erwies sich als ein stabiles und universales Kriterium.

Das Ende des Antwortbereiches bei kleinstem Signalpegel definierte die charakteristische Frequenz (CF) und den Schwellpegel des Neurons. Zusätzlich wurden die Grenzfrequenzen des Antwortbereiches 10, 20 und 40 dB über dem Schwellpegel gemessen und so die Breite ( $\Delta f$ ) des Antwortbereichs bestimmt. Hieraus ergaben sich in Relation zur charakteristischen Frequenz des jeweiligen Neurons die Filtergüten  $Q_{10\text{ dB}}$ ,  $Q_{20\text{ dB}}$  und  $Q_{40\text{ dB}}$  des Neurons ( $Q_x = CF / \Delta f(A = x\text{ dB})$ , vergleiche Abbildung 35).

Die meisten Neurone (74,6 %,  $n = 343$ ) zeigten einen zusammenhängenden Antwortbereich, der für hohe Lautstärken breit war und für geringe spitz zulief (V-förmig, siehe Abbildung 34 und Abbildung 36).



**Abbildung 35: Filtergüten und Antwortbereiche.**

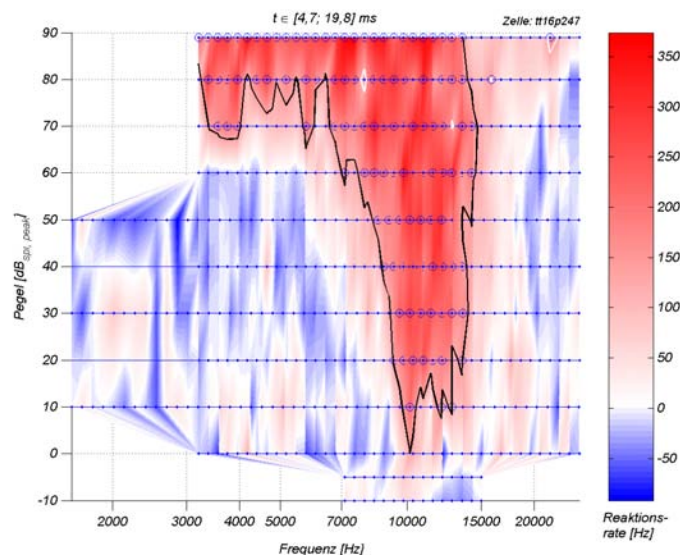
Die meisten Antwortbereiche im ICC (Klassifizierung siehe Text) waren V-förmig (74,6 %,  $n = 342$ ). Die Filtergüten wurden durch die Breite des Antwortbereiches bestimmt. Diese wurde 10, 20 bzw. 40 dB über der Reaktionsschwelle gemessen. Das Produkt aus CF-Wert und dem Kehrwert der Breite ergab die entsprechenden Güten ( $Q_{10\text{ dB}}$ : dunkelgraue,  $Q_{20\text{ dB}}$ : hellgraue und  $Q_{40\text{ dB}}$ : weiße Balken). Sie nahmen mit der Lautstärke durchschnittlich von 2,4 auf 0,9 ab. Besonders scharf abgestimmte Neurone wurden als I-förmig bzw., wenn die Filtergüten für hohe Pegel anstieg, als O-förmig klassifiziert. Einige O-förmige Antwortbereiche zeigten für hohe Stimulationspegel keine Reaktion mehr (1,4 %) und wurden für den  $Q_{40\text{ dB}}$ -Wert nicht berücksichtigt, wodurch dieser Wert unterschätzt wurde. Komplexe Antwortbereiche waren breiter als der Messbereich (vier Oktaven) oder zeigten mehrere Antwortbereiche. Diese Neurone könnten Eingänge aus mehreren Frequenzkanälen erhalten haben. Dies erklärte die geringen  $Q_{40\text{ dB}}$  Güten, während bei kleineren Pegeln meist der empfindlichste Bereich vermessen wurde.

<sup>1</sup> Die Reaktionsrate berechnet sich aus der Differenz spontaner und evozierter Reaktionsraten. Somit entspricht dieses Schwellkriterium einem Überschreiten der doppelten Spontanrate.

Nur selten war der Antwortbereich sehr breit (breiter als vier Oktaven bei einem um 40 dB überschwelligen Pegel) oder in mehrere Bereiche unterteilt bzw. auf mehrere Frequenzen abgestimmt (6 %). Diese komplexen Antwortbereiche hatten insgesamt einen Anteil von 15,8 %.

5,6 % der Ableitungen zeigten bei hohen Lautstärken eine Verschärfung der Abstimmung (O-förmiger Antwortbereich, die Q-Werte stiegen hier für hohe Stimulationspegel). Lediglich 1,4 % der Neurone zeigten bei hohen Lautstärken keine Reaktion mehr (vergleiche Abbildung 37 und Tabelle 2).

Neurone, die bei hohen Lautstärken ihren Antwortbereich nur unwesentlich verbreiterten, wurden als I-Neurone (vergleiche Abbildung 38) klassifiziert. Zur Klassifikation wurde für alle genutzten Lautstärken verlangt, dass sich die Breite des Antwortbereiches maximal um 10 % vergrößerte, wenn die Stimulationslautstärke um 10 dB erhöht wurde. 4,1 % der Neurone erfüllten dieses Kriterium.

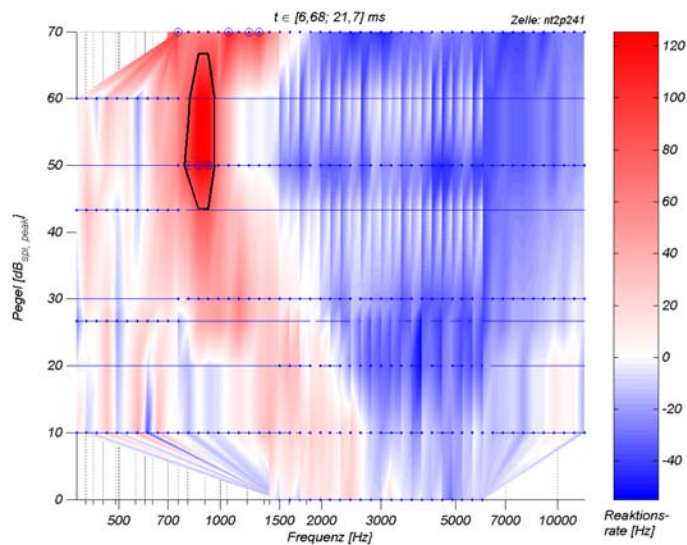


**Abbildung 36: Antwortbereich eines ICC-Neurons für reine Töne.**

Die Art der Darstellung entspricht Abbildung 34. Für große Lautstärken verbreitert sich der beantwortete Frequenzbereich, bei sehr hohen Lautstärken werden insbesondere auch tiefe Frequenzen beantwortet. Eine Verschiebung der Besten Frequenz bei hohen Pegeln wird in dieser Zelle nicht deutlich, allerdings sinkt die obere Grenzfrequenz bei hohen Stimulationspegeln. Lateral zum Antwortbereich zeigt sich eine Reaktionsabsenkung unter die spontane Reaktionsrate (blaue Bereiche).

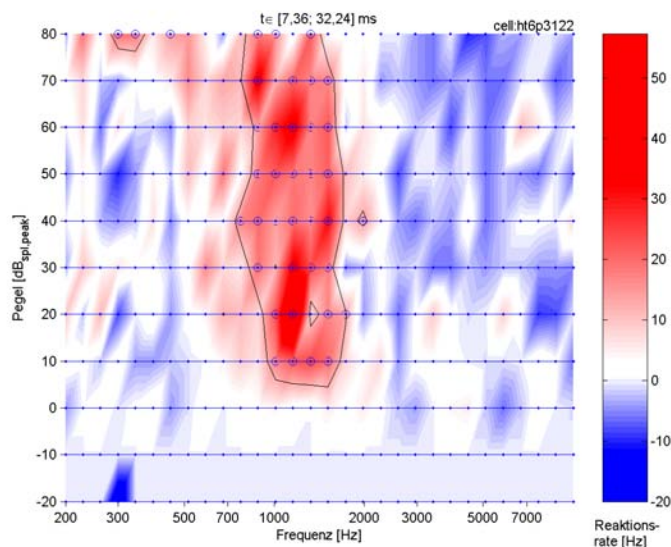
Die Filtergüten nahmen für alle Klassen (außer O-förmig) mit steigender Lautstärke ab (siehe Abbildung 35). Schärfste Abstimmungen wurden von Neuronen mit I-förmigem Antwortbereich erreicht. Die Verbreiterung der Antwortbereiche bei hohen Lautstärken war meist unsymmetrisch zu tiefen Frequenzen ausgedehnt. Eine solche Verschiebung kann durch die Wanderwelle in der Hörschnecke verursacht sein. In 19 % der Ableitungen wurde der Antwortbereich für hohe Pegel nicht kontinuierlich breiter, was fast ausschließlich die Berandung des Antwortbereiches zu hohen Frequenzen betraf. Die Grenze verschob sich hier teilweise bei Lautstärkesteigerung zu kleineren Frequenzen (vergleiche Abbildung 36). In 5,3 % der

Messungen verschob sich die Hochfrequenzgrenze so weit zu niedrigen Frequenzen, dass die CF bei hohen Lautstärken nicht mehr beantwortet wurde (vergleiche Tabelle 2).



**Abbildung 37: Nicht monotoner Antwortbereich.**

Der Aufbau der Darstellung ist in Abbildung 34 erläutert. Dies ist ein Beispiel für die seltenen O-förmigen Antwortbereiche, die für hohe Signalpegel nur unterschwellige Reaktionen zeigen. Die Ableitung weist ausgeprägte inhibitorische Bereiche auf. Es entsteht der Eindruck eines invertierten V-förmigen Antwortbereichs (um 5 kHz). Nur im niederfrequenten Randbereich verbleibt eine positive Reaktion. Alle O-förmigen Antwortbereiche zeigten Hemmung lateral zu ihrem Antwortbereich.



**Abbildung 38: I-förmiger Antwortbereich.**

Das Diagramm zeigt eine Unterdrückung der Reaktion bei hohen Frequenzen. Der Antwortbereich selbst bleibt auch für große Lautstärken relativ schmal ( $Q_{20\text{ dB}} = 1,55$  und  $Q_{40\text{ dB}} = 1,45$ ). Der Antwortbereich wurde als I-förmig klassifiziert. Der Aufbau der Darstellung ist in Abbildung 34 erläutert.

Neben der Berandung des Antwortbereichs wurde zu jedem Messpegel die Reaktionsrate auf die CF-Stimulation und die maximale Reaktionsrate mit der zugehörigen BF bestimmt. In

Tabelle 2 ist die Veränderung dieser Reaktionsraten bei Lautstärkesteigerung dargestellt. In den meisten Neuronen stieg die CF-Reaktion monoton mit der Lautstärke, nur in 27,7 % der Messungen wurde ein (lokales) Maximum erreicht (innerhalb der Fehlergrenzen, vergleiche Abschnitt 2.8.4). Die Reaktionsrate sank nur selten (16,4 %) bei hohen Lautstärken. Meist war dies auf eine Verschiebung des Antwortbereiches zu niedrigen Frequenzen zurückzuführen. So reagierten 5 % der Neurone die hohen Lautstärken nicht mehr auf ihre CF, jedoch wurden nur 1,4 % gänzlich unreaktiv. Diese Verschiebung zeigte sich ebenfalls in der häufigen Abnahme der BF's der Neurone (Abbildung 39). Die Reaktionsraten auf die BF stiegen noch häufiger mit der Lautstärke an (86,5 %). Meist korrespondierten BF-Ratenänderungen mit entsprechenden Änderungen der CF-Reaktion.

		CF st. monoton	CF monoton	CF steigt	CF max	CF begrenzt	davon Inhibiert
	<b>gesamt</b>	<b>24,8 %</b>	<b>46,8 %</b>	<b>11,0 %</b>	<b>12,1 %</b>	<b>5,3 %</b>	<b>56,4 %</b>
<b>BF st. monoton</b>	<b>35,1 %</b>	<b>15,6 %</b>	<b>14,9 %</b>	<b>1,8 %</b>	<b>2,1 %</b>	<b>0,7 %</b>	<b>0,444</b>
<b>BF monoton</b>	<b>44,7 %</b>	<b>7,4 %</b>	<b>24,1 %</b>	<b>6,0 %</b>	<b>5,3 %</b>	<b>1,8 %</b>	<b>0,587</b>
<b>BF steigt</b>	<b>6,7 %</b>	<b>1,4 %</b>	<b>1,8 %</b>	<b>2,5 %</b>	<b>0,7 %</b>	<b>0,4 %</b>	<b>0,579</b>
<b>BF max</b>	<b>12,1 %</b>	<b>0,4 %</b>	<b>6,0 %</b>	<b>0,7 %</b>	<b>3,9 %</b>	<b>1,1 %</b>	<b>0,765</b>
<b>BF begrenzt</b>	<b>1,4 %</b>	<b>0,0 %</b>	<b>0,0 %</b>	<b>0,0 %</b>	<b>0,0 %</b>	<b>1,4 %</b>	<b>1,000</b>
<b>davon inhibiert</b>	<b>56,4 %</b>	<b>0,457</b>	<b>0,568</b>	<b>0,581</b>	<b>0,618</b>	<b>0,867</b>	

**Tabelle 2: Monotonie und Inhibition im ICC.**

Für jeden Stimulationspegel wurde die Reaktion der Neurone (n = 282) auf ihre charakteristische Frequenz (CF, erste Zeile) und die jeweilige Beste Frequenz (BF, erste Spalte) bestimmt. Die Änderung der Reaktion mit der Lautstärke diente bei Stimulation mit diesen Frequenzen zu einer Einteilung in fünf Klassen: streng monotoner Ratenanstieg, monotoner Anstieg der Raten innerhalb der Fehlerbalken, nicht monotoner Anstieg, Absinken der Rate für hohe Stimulationspegel (oberhalb eines Maximums) und Begrenzung der Reaktion auf kleine Pegel. Neurone, die nicht eindeutig einer dieser Klassen zuzuordnen waren, wurden nicht berücksichtigt. In der Mitte der Tabelle wurde angegeben, wie häufig zwei Klassifizierungen in einer Zelle auftraten (grau unterlegt). Rechts und unten ist der Anteil der Neurone angegeben, die außerhalb des Antwortbereichs inhibiert waren (Definition siehe Text) und wie häufig in den einzelnen Reaktionsklassen derartige inhibitorische Bereiche auftraten. Laterale Inhibition trat nur selten (14,5 %) zu beiden Seiten des Antwortbereiches auf, am häufigsten (22,7 %) waren nur tiefe Frequenzen betroffen (19,1 % hohe Frequenzen).

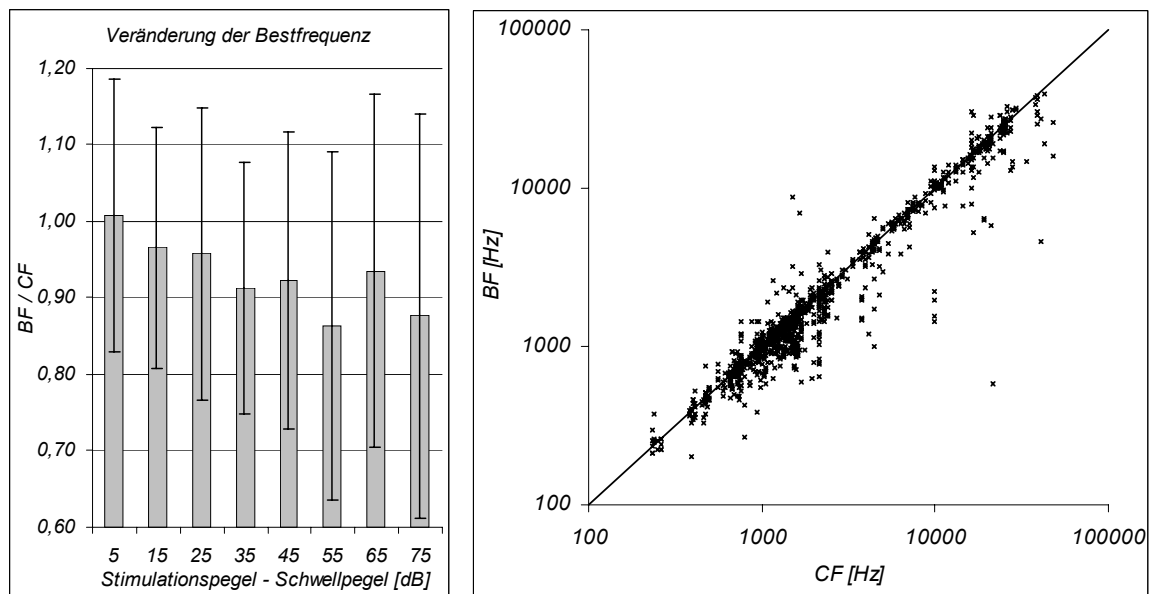
Die überwiegende Mehrheit der Neurone zeigte eine Ratensteigerung bei Lautstärkenerhöhung. Dies galt gleichermaßen für die BF-Raten wie für die CF-Raten. CF-Raten tendierten eher zu nicht monotonem Verhalten, was in der häufig beobachteten Verschiebung des gesamten Antwortbereiches zu tiefen Frequenzen begründet lag. Nicht monotone CF-Ratenänderungen traten mit monotonen BF-Ratenänderungen häufiger auf als umgekehrt.

Nichtmonotone Antwortbereiche waren vermehrt von lateraler Inhibition begleitet (letzte Zeile bzw. Spalte).

Neben dem Antwortbereich traten lateral (für größere und kleinere Frequenzen) häufig Bereiche auf, in denen die Reaktion unterdrückt war, während bei sehr weit vom Antwortbereich entfernten Stimuli gar keine Reaktion auftrat. Dieser Effekt stellte ein Analogon zur lateralen Inhibition im visuellen System dar, der Antwortbereich wurde so schärfer abgegrenzt. Abschneidefrequenzen breitbandiger Stimuli werden somit verstärkt beantwortet (Kantenverstärkung). Inhibition wurde als Absenkung der Reaktionsrate unter die Hälfte der spon-

tanen Reaktionsrate bei mindestens zwei Stimulationspegeln und je mindestens drei Frequenzen definiert. 50,2 % der Neurone zeigten nach diesem Kriterium Inhibition, bei 14,5 % der Neurone trat sie zu beiden Seiten des Antwortbereichs auf.

Inhibition wurde umso häufiger beobachtet, je schwächer die Monotonie des Antwortbereiches ausgeprägt war (Tabelle 2, rechts). Alle Neurone deren Reaktion auf einen niedrigen Pegelbereich beschränkt blieb (O-Form) zeigten laterale Inhibition. Diese Aussage traf auch für CF-Reaktion zu (Tabelle 2, unten).



**Abbildung 39: Veränderung der Besten Frequenz.**

Das Balkendiagramm links gibt das durchschnittliche Verhältnis der Besten Frequenz (BF) zur charakteristischen Frequenz (CF) an (von 342 Ableitungen). Die Ordinate ist der Unterschied zwischen der Schwelllautstärke und der Stimulationslautstärke (Pegel), zu der die jeweilige Beste Frequenz bestimmt wurde (Klassenmitte, die Klassenbreite beträgt jeweils 10 dB). Definitionsgemäß entspricht die BF bei Schwelllautstärke der CF, somit beträgt das Verhältnis Eins bei einem Differenzpegel von Null (im Diagramm nicht dargestellt). Bei diesem Startwert beginnend nimmt die durchschnittliche BF bei Steigerung der Stimulationslautstärke ab. Wenn der Stimulationspegel 50 dB über dem Schwellpegel liegt, fällt die BF durchschnittlich 10 % unter die CF ab. Die Streuung der Einzelwerte verdeutlicht die senkrecht eingezeichnete Standardabweichung. Die Streuung wird für große Pegelabstände ebenfalls größer. Das Diagramm rechts stellt die BF-Werte in Abhängigkeit von der jeweiligen CF dar. Die BF-Werte liegen meist geringfügig unter den CF-Werten. Dies verdeutlicht die eingezeichnete Gerade, die einem Verhältnis von eins ( $BF = CF$ ) entspricht.

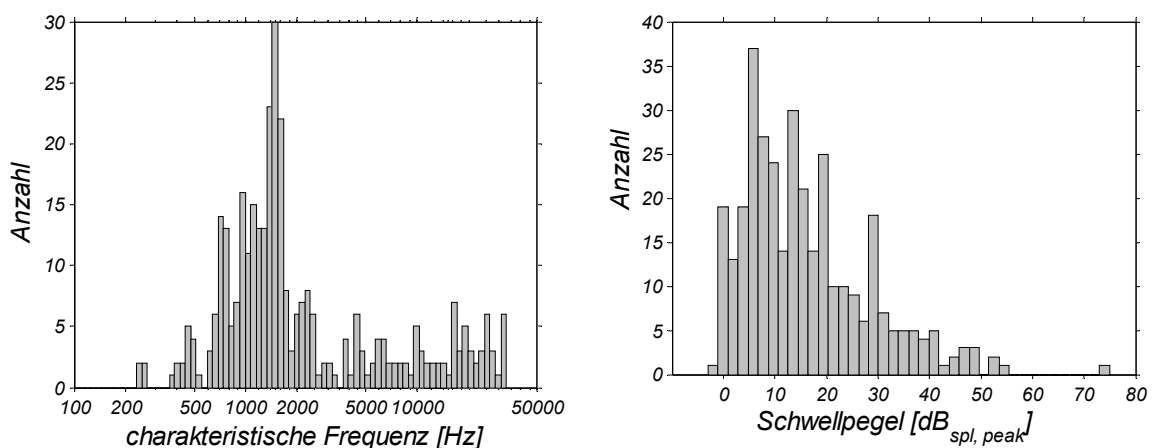
Die überwiegende Mehrheit der abgeleiteten ICC-Neurone der Rennmaus zeigte einen V-förmigen monotonen Antwortbereich, dessen Zentrum sich für große Stimulationspegel zu geringen Frequenzen verschob. Abweichungen von der Standard-V-Form des Antwortbereiches waren meist von lateraler Inhibition begleitet. Verschiebungen des Antwortbereiches zu geringeren Frequenzen war in 70 % der Neurone von lateraler Inhibition begleitet. Dies galt auch für 12 der 14 I-förmigen Antwortbereiche.

### 4.2.3 Wahrnehmungsschwelle und charakteristische Frequenz

Es wurden charakteristische Frequenzen zwischen 236 Hz und 48,6 kHz gefunden (siehe Abbildung 40), was ungefähr dem Hörbereich der Rennmaus entsprach. Im tieffrequenten



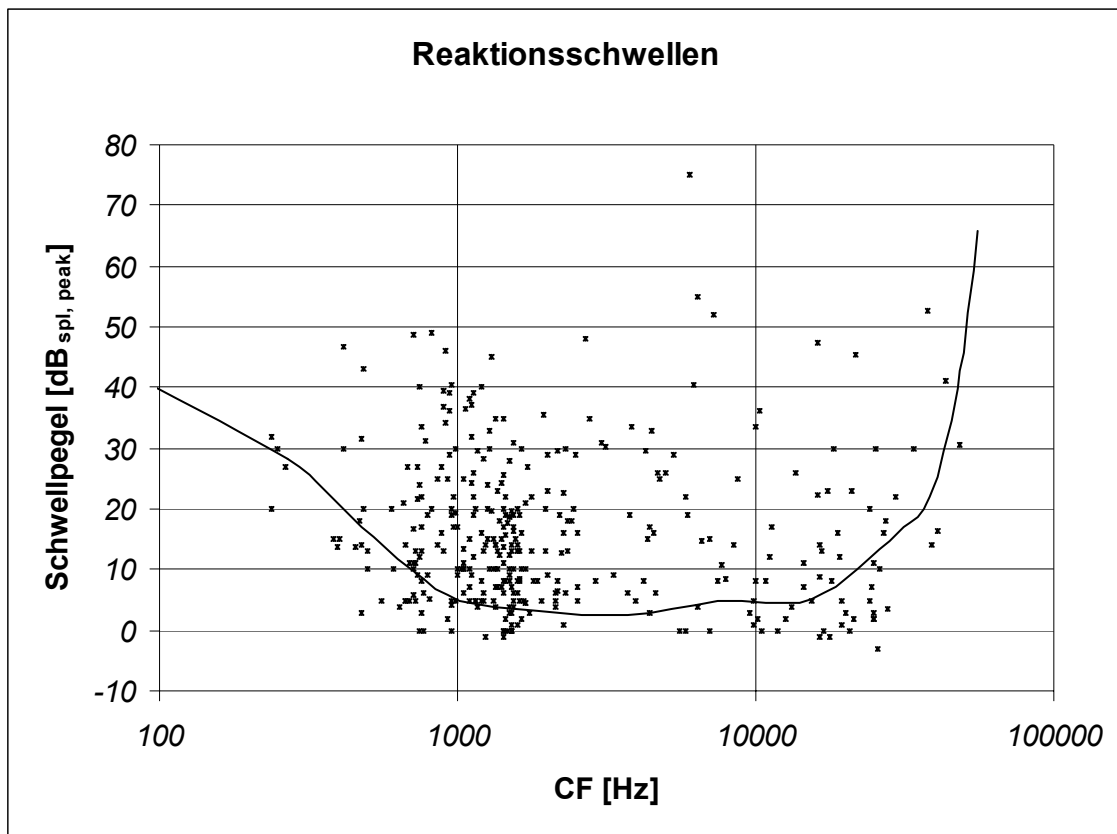
Bereich sollten auch etwas kleinere Frequenzen (bis ca. 100 Hz) wahrgenommen werden. Bei solch niedrigen Frequenzen sollten Schwelllautstärken über 30 dB<sub>spl</sub> vorliegen. Da jedoch die verwendeten Schallwandler für tiefe Frequenzen nur geringere Lautstärken abgeben konnten, war die Wahrscheinlichkeit gering, ein solches Neuron mit unkalibrierten Suchstimuli zu finden. Viele Neurone zeigten bei hohen Lautstärken eine Ausdehnung ihres Antwortbereiches zu niedrigen Frequenzen (siehe Abschnitt 4.2.2). Entsprechend waren die Besten Frequenzen (BF) meist niedriger als die hier bestimmte charakteristische Frequenz (vergleiche Abbildung 39). Da neuronale Reaktionen auf niedrige Frequenzen meist phasengekoppelt waren, kann die Frequenz solcher Signale zeitlich und nicht nur räumlich kodiert werden. Der Bereich um 1,4 kHz war am häufigsten repräsentiert. In diesem Bereich lagen teilweise die Grundfrequenzen der Kommunikationslaute der Rennmäuse (vergleiche Kapitel 3.3).



**Abbildung 40: Häufigkeitsverteilung der charakteristischen Frequenzen und Schwelllautstärken.**

Dargestellt ist die charakteristische Frequenz und die Schwelllautstärke der 344 Ableitungen mit ihrer Häufigkeit. Auffällig ist die Häufung bei charakteristische Frequenz von ca. 1,5 kHz. 6 dB<sub>spl, peak</sub> ist die häufigste Schwelllautstärke.

Schwelllautstärken lagen zwischen  $-3$  und  $55$  dB<sub>spl, peak</sub> (siehe Abbildung 40), einmalig wurden  $75$  dB<sub>spl, peak</sub> beobachtet. Die meisten Neurone hatten Schwellen zwischen  $5$  und  $10$  dB<sub>spl, peak</sub>. Höhere Schwellen traten mit stark abnehmender Häufigkeit auf. Abbildung 41 zeigt alle 344 gefundenen charakteristischen Frequenzen und Schwelllautstärken. Zum Vergleich ist die physiologische Hörschwellenmessung an Rennmäusen von Ryan 1976 eingetragen. Auffällig war, dass einige Neurone geringere Schwelllautstärken zeigten, als nach den Hörschwellmessungen zu erwarten war. Insbesondere bei  $20$  kHz und  $1$  kHz traten vermehrt geringe Schwellwerte auf.



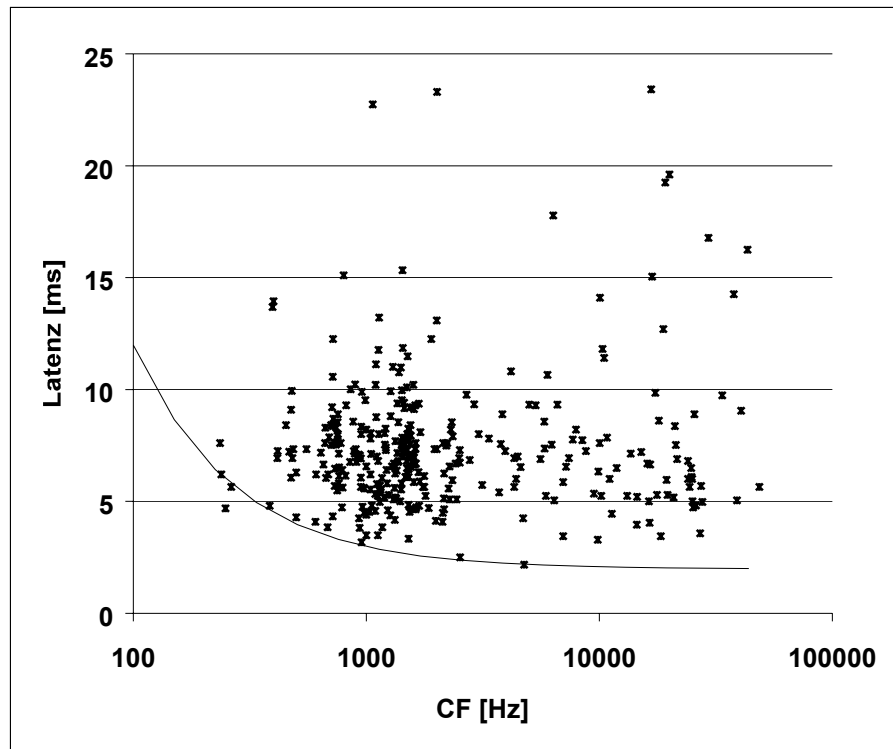
**Abbildung 41: Hörbereich der Rennmaus.**

In der Darstellung sind die charakteristischen Frequenzen (CF) und Schwelllautstärken (Schwellpegel) von 343 Ableitungen aus dem ICC dargestellt. Zusätzlich ist die psychophysikalisch ermittelte Hörschwelle der Rennmaus angegeben (Ryan 1976). Es wird nahezu der gesamte Hörbereich der Rennmaus abgedeckt (bis auf den tieffrequenten Bereich unter 200 Hz). Einige Neurone haben geringere Schwellwerte als die Hörschwelle erwarten lässt, insbesondere der Frequenzbereich um 20 kHz und 1 kHz weist eine höhere Empfindlichkeit auf.

#### 4.2.4 Zeitliche Kenngrößen

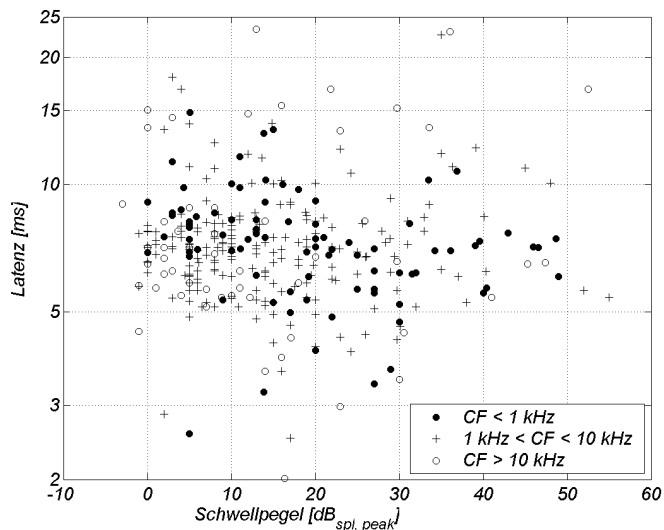
Durch Zusammenfassung aller Reaktionen auf Reintonstimulationen (wie in Abschnitt 4.2.1) wurde für jedes Neuron ein mittleres PSTH erstellt, in dem die Latenz ermittelt wurde (siehe Kapitel 2.8).

Die Latenzen lagen zwischen 2,2 ms und 46 ms. Ein eindeutiger Zusammenhang der Latenz mit der CF des Neurons war nicht erkennbar (siehe Abbildung 42). Die theoretisch kürzeste mögliche Latenz eines Neurons ergibt sich aus der Laufzeit der Wanderwelle auf der Basilarmembran und einer minimalen Übertragungszeit von den Haarzellen zum ICC. Die Laufzeit zwischen zwei Orten der Basilarmembran konnte aus der Differenz der zugehörigen charakteristischen Periodenlängen abgeschätzt werden (Moller 1977). Mit einer maximal wahrnehmbaren Frequenz von 50 kHz konnte die minimale neuronale Verzögerung asymptotisch zu 2 ms abgeschätzt werden. Die theoretisch resultierende minimale Latenz ( $2 \text{ ms} + 1/CF - 1/50 \text{ kHz}$ ) wurde in Abbildung 42 eingetragen. Lediglich im tieffrequenten Bereich ergaben die Messungen etwas kürzere Latenzen, was darauf hindeutete, dass die Laufzeit auf der Basilarmembran zum Helicotrema hin kleiner als angenommen war.



**Abbildung 42: Latenz und charakteristische Frequenz.**

Dargestellt ist die Latenz der zusammengefassten Antwort auf alle Reintonstimulationen in Abhängigkeit von der charakteristischen Frequenz (CF) jedes Neurons. Die minimale Latenz ist durch die Laufzeit des Stimulus auf der Basalmembran und der Zeit begrenzt, die der schnellsten Übertragung neuronaler Information zum ICC entspricht. Infolgedessen steigt dieser Wert für kleine charakteristische Frequenzen an. Die schnellste Übertragung von den Haarzellen zum ICC kann zu ca. 2 ms abgeschätzt werden (schwarze Linie:  $t = 2 \text{ ms} + 1/\text{CF}$ ). Im Mittel zeigt sich kein Anstieg für niedrige CF-Werte.



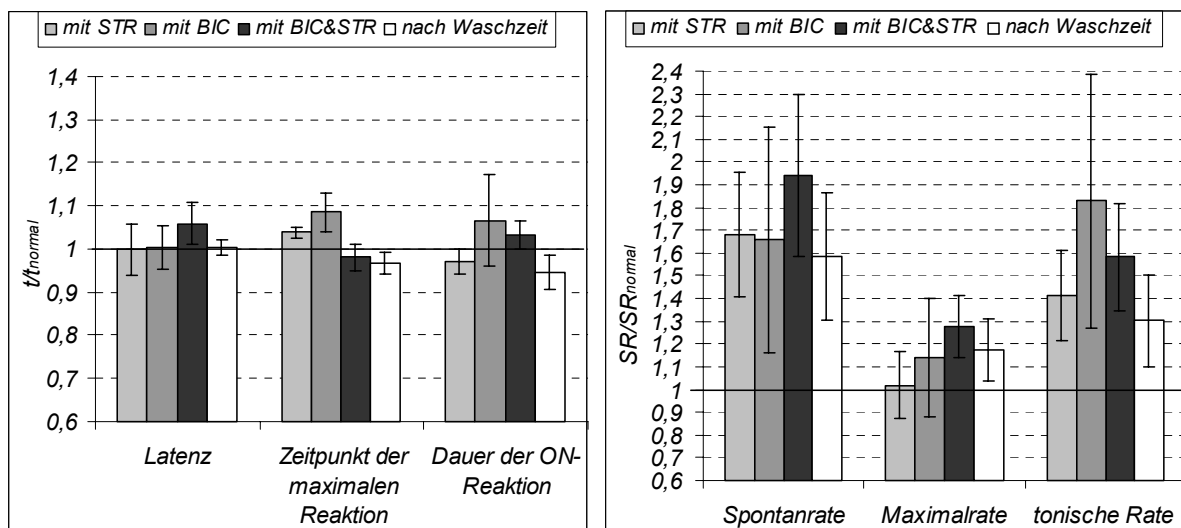
**Abbildung 43: Abhängigkeit der Latenz von der Schwelllautstärke.**

Die Latenz zeigt keine deutliche Abhängigkeit von der Schwelllautstärke, lediglich tendenziell ist ein leichter Anstieg für Neurone mit großen Schwellpegeln erkennbar. Zur Latenzbestimmung wurden nur Messungen genutzt, bei denen der Stimulationspegel zwischen 25 dB und 45 dB über dem Schwellpegel der abgeleiteten Neurone lag. Die kürzesten Latenzen treten bei kleinen Schwellpegeln auf. Dies ist nicht auf hohe oder niedrige charakteristische Frequenzen beschränkt (CF-Bereiche sind mit Symbolen gekennzeichnet, siehe Legende).

Die Latenz schien relativ unabhängig von der Schwelllautstärke zu sein (siehe Abbildung 43). Zellen, deren Schwellpegel über 30 dB lag, zeigten jedoch stets Latenzen über 5 ms, wie in Abbildung 43 dargestellt. Die dieser Auswertung zugrundeliegenden Ableitungen stammten nicht von gleichmäßig über den IC verteilten Positionen.

#### 4.2.5 Inhibitorische Einflüsse

Die neuronalen Reaktionen im auditorischen Mittelhirn werden bekanntermaßen von erregenden und hemmenden Einflüssen gesteuert. Die Beschreibung der Wirkung hemmender Einflüsse ist in extrazellulären Ableitungen nicht direkt möglich, da nur Erregungen detektiert werden, die zur Bildung eines Aktionspotenzials führen. Um die Wirkung hemmender Einflüsse zu untersuchen, wurden inhibitorische Eingänge im ICC durch iontophoretische Applikation von Rezeptorantagonisten blockiert. So war es möglich, die Reaktion eines Neuron unter Ausschluss hemmender Einflüsse zu messen.



**Abbildung 44: Inhibitorische Beeinflussung der Reintonreaktion.**

Dargestellt ist der Änderung von Reaktionszeiten (links) und Reaktionsraten (rechts) durch Blockade von inhibitorischen Eingängen. Die charakteristischen Kenngrößen sind in Abschnitt 2.8.3 definiert. Sie sind normiert auf die Größen vor Gabe der Rezeptorantagonisten dargestellt (Reaktionszeiten:  $t/t_{normal}$  bzw. Reaktionsraten:  $SR/SR_{normal}$ ). Schwarze Balken korrespondieren mit 39 Ableitungen, in denen die Rezeptorantagonisten STR und BIC gleichzeitig appliziert wurden. Die Blockade der glyzineren Inhibition (STR, 7 Messungen) ist hellgrau, die der GABAergen (BIC, 7 Messungen) dunkelgrau dargestellt. Weiße Balken stellen die nach einer Wartezeit von ca. 15 Minuten nach Abschluss der iontophoretischen Messungen verbliebenen Änderungen dar (20 Messungen). Diese Messungen erreichen nur teilweise den Ausgangswert, der durch das markierte Verhältnis von Eins definiert ist. Ein Rückgang der durch Aufhebung der Inhibition verursachten Veränderungen ist immer zu erkennen. Die Messungen mit separater Applikation nur eines Rezeptorantagonisten stammen von sieben Ableitungen. Somit können unterschiedliche Wirkungen der einzelnen Neurotransmitter nicht festgestellt werden.

Das Diagramm links zeigt keine signifikanten Veränderungen zeitlicher Eigenschaften. Deutliche Unterschiede zeigen sich bei den Reaktionsraten. In allen drei Zeitbereichen kommt es zu Ratenerhöhungen. Diese Änderungen betreffen hauptsächlich die spontane und die tonische Reaktion. Die maximale Reaktionsrate zu Beginn der Stimulation wird schwächer beeinflusst.

Die beiden häufigsten inhibitorischen Rezeptoren reagieren spezifisch auf die Neurotransmitter GABA und Glyzin. Der  $GABA_A$ -Rezeptor wurde durch Bicuculin (BIC), und der Glyzin-

Rezeptor durch Strychnin (STR) reversibel blockiert (siehe Kapitel 2.6). Die meisten Messungen mit diesen Rezeptorantagonisten erfolgten in Zusammenarbeit mit P. Baumhoff. Hier soll lediglich ein kurzer Überblick über die Resultate gegeben werden, detailliertere Ausführungen finden sich in der entsprechenden Diplomarbeit (Baumhoff 2004).

50 Neurone wurden in Anwesenheit der Rezeptorantagonisten abgeleitet. 39 Neurone konnten erfolgreich auf ihre Reintonreaktion ohne inhibitorische Einflüsse unter Einwirkung von BIC und STR untersucht werden. An 20 Neuronen war es möglich, nach der Applikation der Antagonisten eine Waschmessung durchzuführen und die Reversibilität der Reaktionsänderung zu belegen. Zwischen den unterschiedlichen Messungen waren 10 bis 15 minütige Pausen. Diese Zeit war knapp bemessen, so dass Waschmessungen häufig nur verminderte Antagonistenwirkung und nicht vollständige Aufhebung zeigten. In sieben Ableitungen konnte die Wirkung der beiden Rezeptorantagonisten auch getrennt ermittelt werden. Wie bei den anschließenden Waschmessungen konnte auch bei nacheinander erfolgten getrennten Applikation der beiden Rezeptorblocker eine Restwirkung des jeweils anderen nicht ausgeschlossen werden.

Stets wurden viele Reintonstimulationen durchgeführt, deren Frequenz und Pegel jeweils im Antwortbereich des abgeleiteten Neurons lagen. Die Veränderung der zusammengefassten Reaktionen auf alle Stimulationen (vergleiche Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2) durch Blockade hemmender Einflüsse wurde ermittelt.

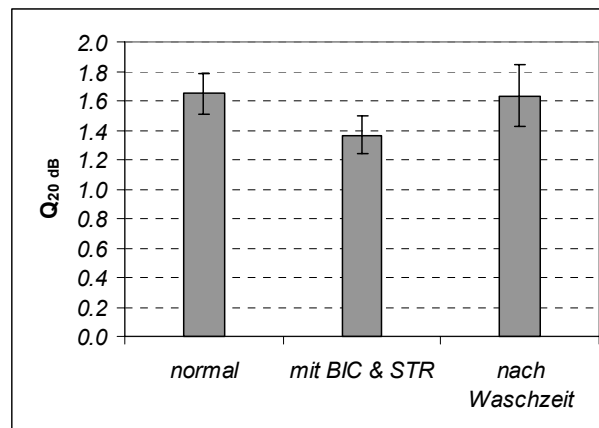
Das Zeitverhalten von Neuronen änderte sich bei Unterdrückung der inhibitorischen Eingänge durch die Rezeptorantagonisten kaum (siehe Abbildung 44). Die Latenz bleibt nahezu völlig unverändert. Im Vergleich zu den Waschmessungen war die ON-Reaktion etwas verlängert und erfolgte tendenziell später.

Es waren jedoch deutliche Ratensteigerungen zu beobachten. Die spontane Reaktionsrate verdoppelte sich fast. Diese Messungen zeigten, dass ICC-Neurone häufig spontan hemmende Eingangspulse erhielten. Auch die Reaktion auf die Reintonstimulation vergrößerte sich deutlich, die tonische Reaktionsrate stieg um 60 % an. Die Steigerung der ON-Reaktion (25 %) war deutlich geringer. Dieser Effekt war nicht auf eine Begrenzung der maximalen Reaktionsrate zurückzuführen, wie durch Messungen mit niedrigen Stimulationspegeln belegt werden konnte.

Tendenziell zeigte die Blockade der durch GABA vermittelten Hemmung (mit BIC) die stärksten Effekte. Wegen der geringen Stichprobengröße wurden unterschiedliche Wirkungen der beiden Neurotransmitter (GABA und Glyzin) einzeln nicht weiter analysiert.

Unter Einwirkung der Rezeptorantagonisten wurden auch die Antwortbereiche der Neurone bestimmt und die Filtergüten gemessen. Schwellpegel und charakteristische Frequenzen änderten sich im Vergleich zur Ableitung unter normalen Bedingungen nur unwesentlich, allerdings verbreiterten sich die Antwortbereiche deutlich. Die Frequenzabstimmung der Neurone wurde durch Inhibition verschärft (siehe Abbildung 45). Im Gegensatz zu den zuvor behandelten Veränderungen, die primär von Eingängen aus einem Frequenzkanal hervorgerufen wurden, wurde diese Inhibition von benachbarten Frequenzkanälen gesteuert. 15 von 19

Neuronen, deren Antwortbereich sich unter Einwirkung von STR und BIC deutlich verbreiterte, zeigten laterale Inhibition. Die Applikation von STR und BIC verbreiterte den Antwortbereich und hob die laterale Inhibition auf.



**Abbildung 45: Inhibitorische Beeinflussung der Antwortbereiche.**

Das Diagramm (aus Baumhoff 2004) zeigt die Güte der Frequenzabstimmung bei Lautstärken, die 20 dB über dem Schwellpegel ( $Q_{20\text{ dB}}$ ) liegen. Die Güte wird von dem Quotienten aus der charakteristischen Frequenz und der Breite des Antwortbereiches bestimmt. Jeder Balken stellt eine Mittelung über die Antwortbereiche von 28 Neuronen dar, wobei die Messungen jeweils vor (normal), während (mit BIC & STR) und nach einer 15 minütigen Waschzeit nach der Einwirkung der Rezeptorantagonisten erfolgte. Es zeigt sich, dass die Breite des Antwortbereiches durch Inhibition verringert wird ( $Q_{20\text{ dB}}$  sinkt mit BIC und STR). Die Auswertung beschränkt sich auf Neurone, die eine Ratenerhöhung in allen Zeitbereichen der Reaktion zeigten. In 14 Ableitungen war es möglich eine Waschmessung anzuschließen, die recht gut die Reversibilität der Verbreiterung des Antwortbereiches belegt.

Es scheint drei primäre Wirkungen von Inhibition innerhalb des ICC bei Stimulation mit reinen Tönen zu geben:

- Hemmende Einflüsse von Neuronen, die auf benachbarte Frequenzen abgestimmt sind (laterale Inhibition).
- Stimulierte Inhibition, die nach der evozierten Exzitation im ICC wirkt. Diese Hemmung wird vermutlich von Neuronen vermittelt, die eine ähnliche CF aufweisen.
- Spontane Eingänge inhibieren ICC Neurone.

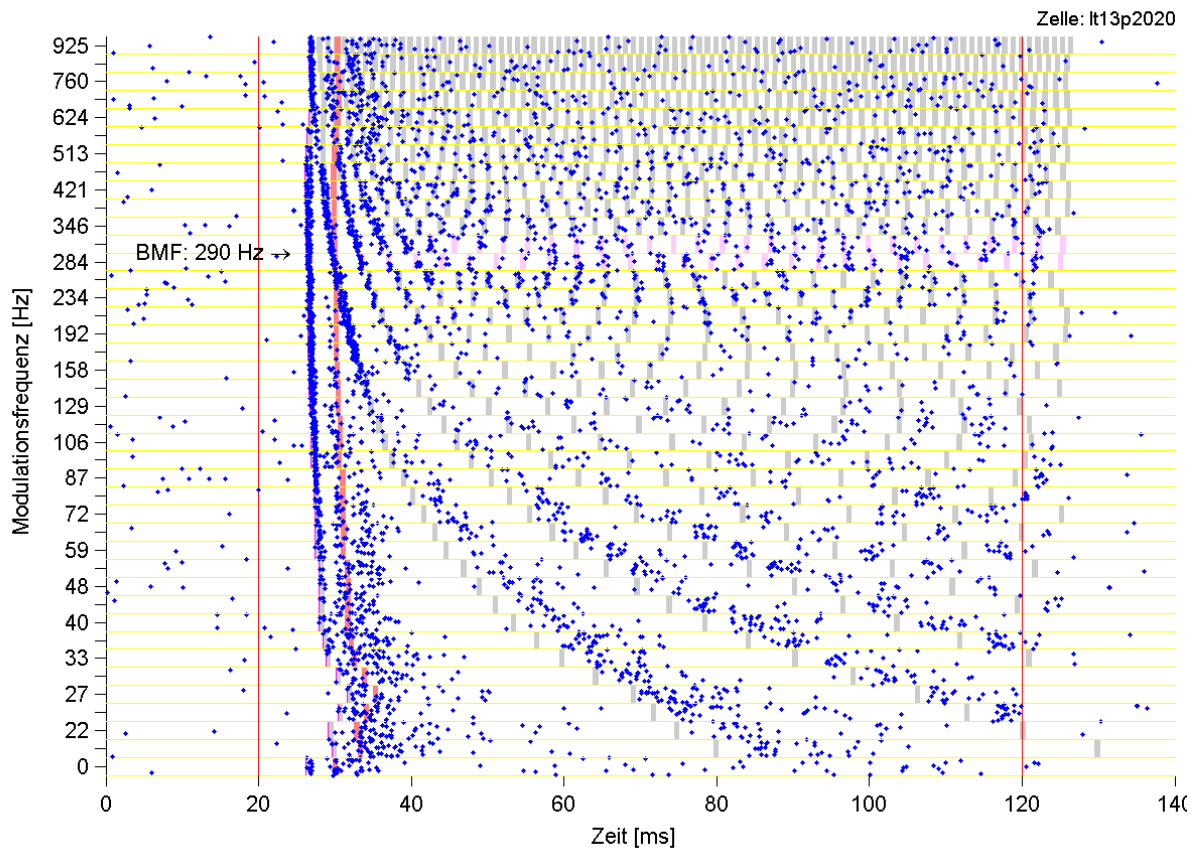
## 4.3 Abstimmverhalten auf amplitudenmodulierte Töne

### 4.3.1 Typische Reaktionen auf periodische Signale

Neuronale Reaktionen auf periodische Signale wurden mit SAM-Stimuli untersucht. Hierbei war die Amplitude eines reinen Tones (Träger) sinusförmig moduliert. Die Stimulationslautstärke war meist ca. 30 dB lauter als die Reaktionsschwelle des abgeleiteten Neurons. Als Trägerfrequenz diente die charakteristische Frequenz (CF) der Zelle bzw. die Beste Frequenz (BF) bei der genutzten Lautstärke. Meist wurde Pegel und Frequenz des Trägers in Voruntersuchungen variiert, um das Neuron stark zu stimulieren und Reaktionen auf eine einzelnen Frequenzkomponente des Stimulus auszuschließen.

Insgesamt konnten 246 Neurone unter SAM-Stimulation abgeleitet werden. Bei 14 Messungen wurde die Trägerfrequenz oder Lautstärke des SAM-Signals während des Experimentes zu ungenau abgeschätzt (mehr als eine Oktave bzw. weniger als 6 dB Abstand zu den Schwellparametern des Neurons), so dass in 232 Ableitungen die Reaktionsrate auf viele SAM-Stimuli mit unterschiedlichen Modulationsfrequenzen bestimmt werden konnte. Die Abhängigkeit der Reaktionsrate von der stimulierenden Modulationsfrequenz ergab die Modulationsübertragungsfunktion (MTF) jedes Neurons. 61 dieser Ableitungen wurden zweifelsfrei als Einzelzelleitungen klassifiziert, da sie einen sehr niedrigen Anteil kurzer „Interspikeintervalle“ zeigten. Der tatsächliche Anteil an Einzelableitungen dürfte jedoch, wie in Abschnitt 4.1.1 erläutert, über diesen 26,3 % gelegen haben.

Primär ließen sich zwei Kategorien von zeitlichen Antwortmustern unterscheiden: Solche mit Phasenkopplung an die stimulierende Modulationsfrequenz und solche, deren Reaktion unstrukturiert tonisch oder phasisch war. In Abbildung 46 ist ein typisches Antwortmuster mit Phasenkopplung dargestellt. Die tonische Reaktion des Neurons war zeitlich strukturiert, Aktivität trat bevorzugt zu bestimmten Phasenlagen der Stimulation auf. Das Neuron wies bei kleinen Modulationsfrequenzen nach der ON-Reaktion ein weiteres verzögertes Reaktionsmaximum auf. In Stimulationen, deren Modulationsperiode der Dauer dieser Pause entsprach, fiel die phasengekoppelte Reaktion und diese verzögerte Aktivität zusammen. Bei dieser Modulationsperiode erreichte die Zelle ihre maximale Reaktionsrate (BMF), höhere und tiefere Modulationsfrequenzen wurden schwächer beantwortet. Dieses Verhalten trat häufig in Neuronen auf, die auf eine BMF abgestimmt waren. In einigen Messungen konnte diese Pause auch in nachfolgenden Modulationsperioden gefunden werden. Die Pausendauer entsprach meist der BMF-Periode, teilweise auch der halben.



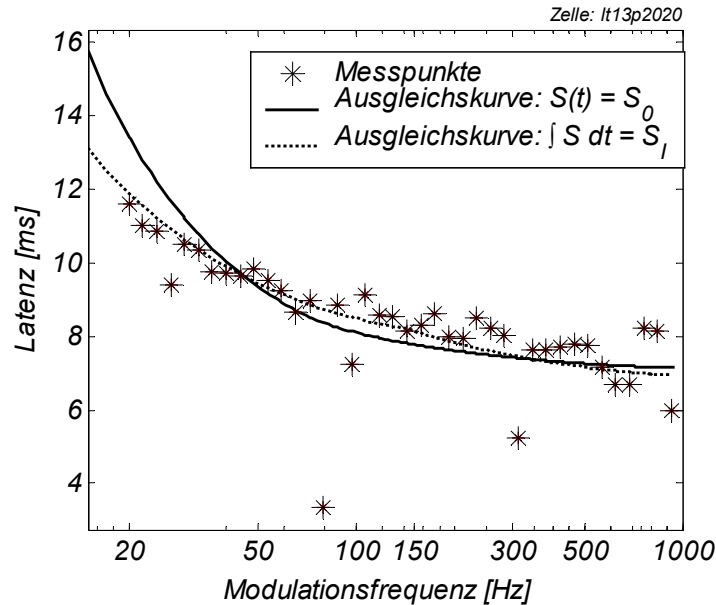
**Abbildung 46: Punktdarstellung einer SAM-Stimulation.**

Die Darstellung beschreibt die Reaktion eines ICC-Neurons auf SAM-Signale. Als Trägerfrequenz diente die charakteristische Frequenz des Neurons (1850 Hz), die Stimulationslautstärke war  $20 \text{ dB}_{\text{spl, rms}}$ . Dargestellt sind jeweils 10 Wiederholungen jeder Stimulation. Das Neuron zeigte bei Stimulation mit reinen Tönen erste Reaktionen bei einer Lautstärke von  $8 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$  und einer Frequenz (CF) von 2150 Hz.

Die x-Achse stellt die Ableitungsdauer dar, bei 20 ms beginnt die Stimulation und endet bei 120 ms (rot markiert). Jedes detektierte Aktionspotenzial wird durch einen blauen Punkt dargestellt, die horizontale Lage gibt den Detektionszeitpunkt, die vertikale Position die stimulierende Modulationsfrequenz an. Eine genauere Beschreibung der Punktdarstellungen findet sich in Abbildung 14.

Zunächst wird eine ON-Reaktion deutlich, die Latenz der ON-Reaktion ist stimulationsabhängig (siehe Abbildung 47), im Diagramm ist sie durch magentafarbene Linien markiert. In Stimulationen mit Modulationsfrequenzen unter 40 Hz ist der Anstieg des Schallpegels sehr flach, weshalb hier große Latenzen mit hoher Streuung auftreten. Für höhere Modulationsfrequenzen (zwischen 40 und 230 Hz) und die Reintonstimulation (Modulationsfrequenz = 0) ist die erste Reaktion in allen Stimulationswiederholungen deutlich sichtbar und zeitlich eng begrenzt. Nach einer kurzen Pause von ca. 3 ms Dauer (ein 3,4 ms Intervall ist durch eine hellrote Linie markiert), folgt in diesem Modulationsbereich eine weitere Aktivierung, die bis zum Beginn der Reaktion auf die nächste Stimulationsperiode langsam abnimmt. Mit jeder Stimulationsperiode wird das Neuron erneut aktiviert, und es zeigt sich teilweise auch in späteren Perioden eine kurze 3,4 ms lange Pause nach phasengekoppelten Reaktionen. Die Kopplung der Reaktionen an die Modulationsfrequenz ist auch bei hohen Frequenzen bis ca. 500 Hz sichtbar. Zur Verdeutlichung ist der Beginn der Stimulationsperioden relativ zur Latenz grau bzw. bei der BMF magentafarbig unterlegt. Modulationsfrequenzen zwischen 120 und 190 Hz zeigen eine geringe tonische Reaktion. Für höhere Frequenzen steigt sie und wird bei einer Modulationsperiode von 3,4 ms (BMF: 290 Hz) maximal. Hier entspricht die Modulationsperiode (magenta unterlegt) der bei niederfrequenten Stimulation sichtbaren verzögerten Reaktion (hellrot unterlegt).





**Abbildung 47: Latenz einer SAM-Reaktion.**

Dargestellt ist die Latenz eines ICC-Neurons in Abhängigkeit von der stimulierenden Modulationsfrequenz. Die gesamte Reaktion auf SAM Stimulation ist in Abbildung 46 dargestellt. Die Latenz der SAM-Reaktion sinkt mit steigender Modulationsfrequenz. Dies ist eine Konsequenz aus dem sinusförmigen Anstieg der Einhüllenden der ersten Stimulationsperiode.

Die schwarz durchgezogene Ausgleichsgerade nähert die Datenpunkte durch den Zeitpunkt an, zu dem die Signaleinhüllende  $S(t)$  (des SAM-Stimulus) einen angepassten Schwellwert ( $S_0$ ) überschreitet. Die punktierte Linie gibt die Ausgleichsgerade bei Verwendung des Integrals der Signaleinhüllenden wieder (genauere Erläuterungen siehe Text). Die stark abweichenden Latenzen der Messungen mit den Modulationsfrequenzen 79, 760 und 839 Hz sind nicht berücksichtigt.

Das in Abbildung 46 dargestellte Neuron zeigte noch einen weiteren Effekt, der in nahezu allen Ableitungen beobachtet werden konnte: Die Latenz stieg bei großen Modulationsperioden an. Dieser Effekt war durch den Anstieg der Signaleinhüllenden der ersten Signalperiode erklärbar, der bei niedrigen Modulationsfrequenzen sehr langsam erfolgte. Die Signaleinhüllende ( $S(t)$ ) wurde zu Beginn durch die verwendete Rampendauer ( $T_{ramp}$ ) und die Modulationsfrequenz ( $f_m$ ) bestimmt:  $S(t) = (1 - \cos^2(2\pi t/T_{ramp})) * (1 - \cos(2\pi f_m t))$ , wobei  $t$  die Stimulationsdauer angibt. In Abbildung 47 ist die Latenz in Abhängigkeit von der Modulationsfrequenz dargestellt. Die Latenz ( $t_{latenz}$ ) konnte durch die Summe eines konstanten Anteils ( $t_0$ ) und eines stimulationsabhängigen ( $t_{THD}$ ) beschrieben werden. Wurde  $t_{THD}$  durch das Erreichen eines Schwellwertes ( $S_0$ ) des Schalldrucks beschrieben ( $S(t_{THD}) = S_0$ ), so konnten die Messwerte nur bedingt erklärt werden. Bei Minimierung der Abstandsquadrate ergab sich eine minimale Latenz von 6,66 s mit einem Regressionskoeffizienten von 0,75 ( $S_0$  bestimmte sich zu 0,12). Die Abschätzung wurde deutlich besser, wenn anstelle der Signaleinhüllenden das Integral der Signaleinhüllenden genutzt wurde. Der stimulationsabhängige Anteil der Latenz ( $t_{THD}$ ) ergab sich somit aus der Gleichung:  $\int_0^{t_{THD}} S(t)dt = S_I$ , mit dem anzupassenden Schwellwert  $S_I$ . Die Minimierung der Abstandsquadrate zwischen Messung und Ausgleichsfunktion führte in diesem Fall zu einer minimalen Latenz  $t_0$  von 6,4 ms mit einem

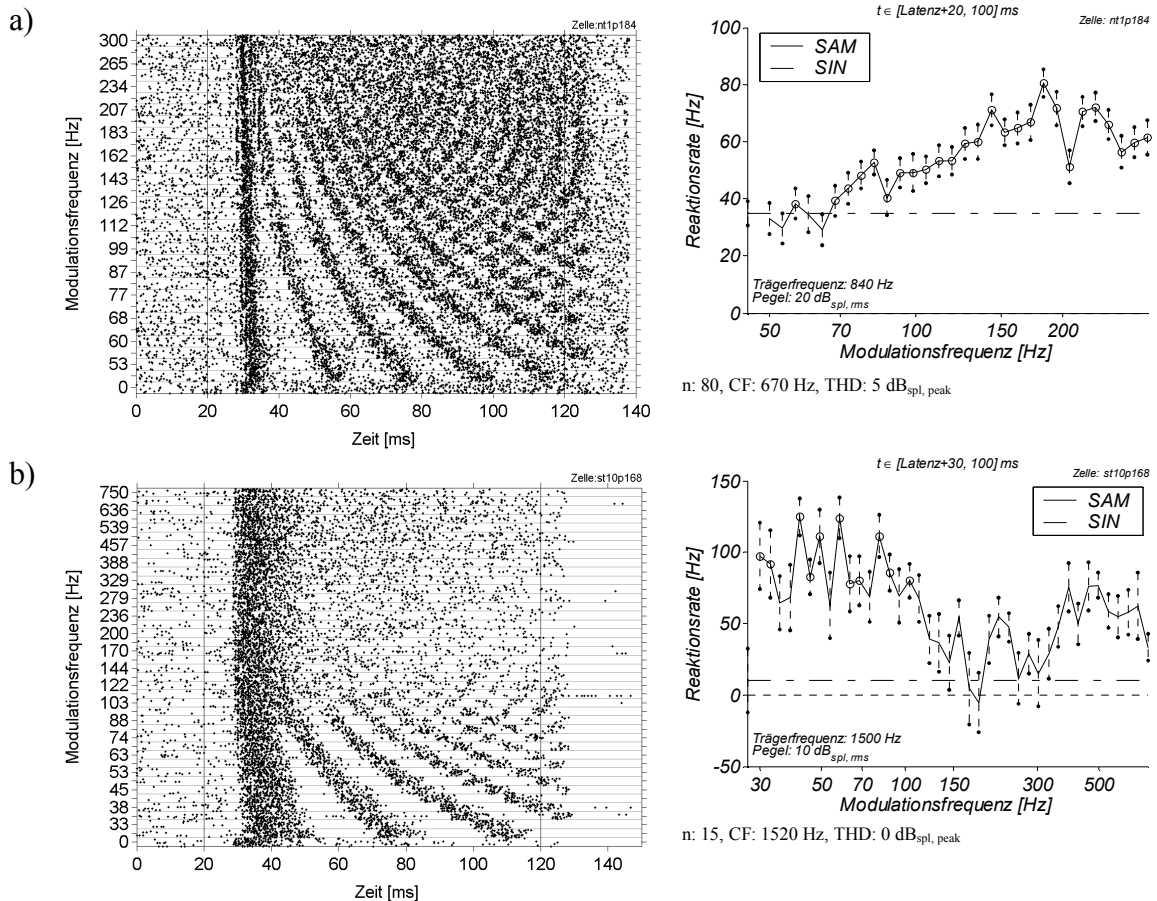
Regressionskoeffizienten von 0,83 (der Schwellwert  $S_1$  bestimmte sich zu 0,72). Die beiden resultierenden Ausgleichsfunktionen sind in Abbildung 47 eingetragen. Die Latenz wurde durch das Integral der Signaleinhüllenden besser beschrieben.

Die Mehrheit der ICC Neurone reagierten auf SAM-Stimulationen mit an die Modulationsfrequenz gekoppelter Aktivität und zeigten eine Abhängigkeit ihrer Entladungsrate von der Modulationsfrequenz (siehe Abbildung 48 und 49). Phasenkopplung war meist nur unterhalb einer Grenzfrequenz feststellbar, oberhalb derer die Aktivierung gleichmäßig und geringer wurde. Häufig schien für hohe Modulationsfrequenzen eine regelrechte Unterdrückung von tonischen Reaktionen stattzufinden, was sich teilweise in einer unter das spontane Niveau gesenkten Entladungsrate<sup>2</sup> äußerte (vergleiche Abbildung 49c). Für sehr lange Modulationsperioden blieb im Allgemeinen die Phasenkopplung erhalten. Die Entladungsrate senkte sich, da phasengekoppelte Reaktionen in geringerer Frequenz auftraten und die Impulszahl je Periode sank. Viele Neurone zeigten somit auf eine beste Modulationsfrequenz (BMF) ihre maximale Entladungsrate (vergleiche Abbildung 49). Teilweise fielen die Reaktionsraten für kleine Frequenzen nur unwesentlich ab, so dass ein Tiefpass-Verhalten entstand (siehe Abbildung 48b).

In einigen Fällen konnte auch Phasenkopplung an die Trägerfrequenz gefunden werden (z. B. Abbildung 49a und 50c). Die ON-Reaktion und phasengekoppelte Reaktionen waren mit der Trägerfrequenz strukturiert, meistens war die Strukturierung der ON-Reaktion deutlicher. Dieses Verhalten war auf Zellen mit niedriger CF (unter 2 kHz) beschränkt, da Phasenkopplung an hohe Frequenzen wegen der begrenzten Zeitgenauigkeit neuronaler Verarbeitung selten ist. Es konnte kein Zusammenhang mit der Abstimmung auf Modulationsfrequenzen festgestellt werden. Häufig wurden oszillierende Reaktionsmaxima im ON-Bereich und auch in den phasengekoppelten späteren Reaktionen gefunden, die nicht durch die Trägerfrequenz getrieben waren. Die Oszillationsperioden waren stimulusunabhängig und meist deutlich kürzer als die BMF-Periode des Neurons.

---

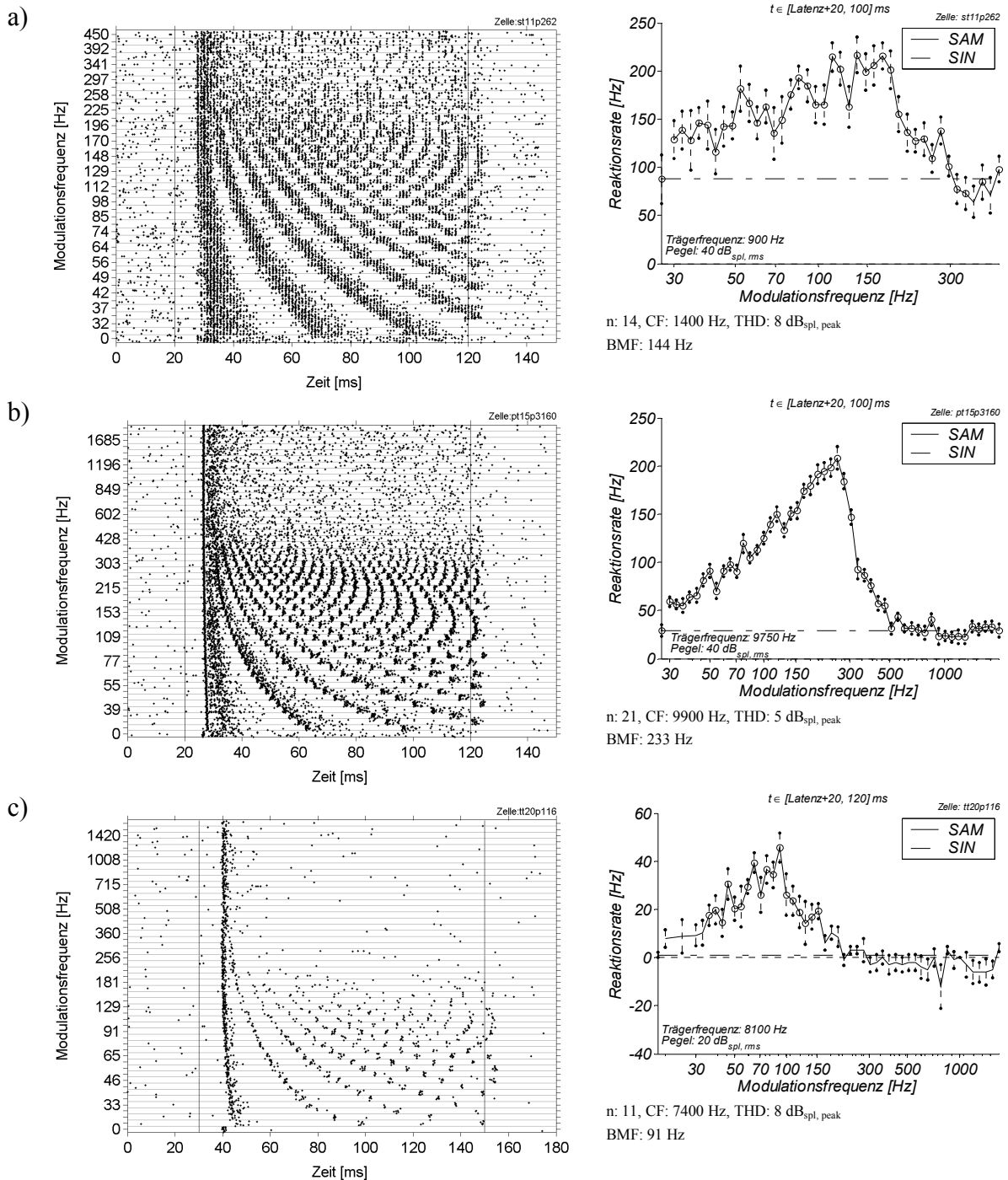
<sup>2</sup> Da sich die Reaktionsrate aus der Differenz von spontaner und evozierter Reaktionsrate ermittelt, ergibt sich eine negative Entladungsrate



**Abbildung 48: Hochpass- und Tiefpass-Verhalten.**

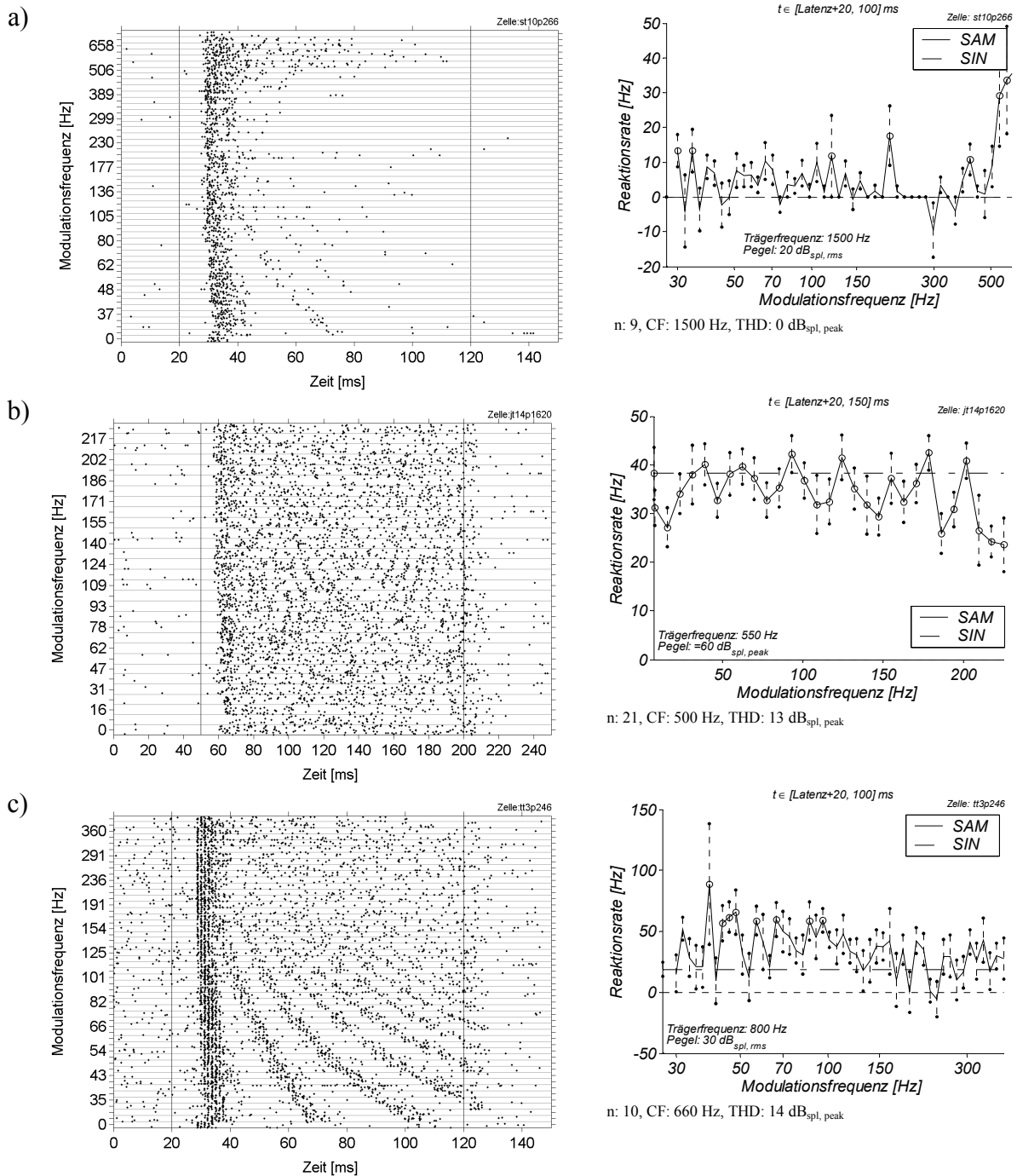
Die Diagramme auf der linken Seite sind Punktdarstellungen der Reaktionen von zwei Neuronen auf SAM-Stimulation. Jeder Punkt stellt ein detektiertes Aktionspotenzial dar. Die Ordinate gibt den Detektionszeitpunkt, die Abszisse die stimulierende Modulationsfrequenz an. Vertikale Linien markieren die Stimulationsdauer (20 bis 120 ms). Weitere Erläuterungen finden sich in Abbildung 46. Die Diagramme auf der rechten Seite stellen die korrespondierenden Modulationsübertragungsfunktionen (MTF) dar, die für alle angebotenen Modulationsfrequenzen (x-Achse) die gemessenen neuronalen Reaktionsraten (y-Achse) angeben. Die Aktionspotenzialraten wurden unter Ausschluss des Reaktionsbeginns (meist 20 ms nach der Latenz beginnend) bis zum Ende der Stimulation (100 ms, Grenzen des Auswertungsfensters siehe Kopfzeile) berechnet. Die Dauer dieses Auswertungsfensters wurde auf ein Vielfaches der jeweiligen Modulationsperiode verkürzt, um Einflüsse der Phasenkopplung zu minimieren. Die dargestellte Reaktionsrate ergibt sich aus der Differenz zur spontanen Reaktionsrate, die direkt vor der jeweiligen Stimulation gemessen wurde. Waagerechte Linien (gestrichelt) zeigen die Reaktion auf den unmodulierten Träger (Modulationsfrequenz = 0). Alle Messpunkte sind mit ihrem Standardfehler markiert. Kreise heben Messungen hervor, deren Reaktionsrate über der doppelten durchschnittlichen spontanen Reaktionsrate plus drei mal ihrer Standardabweichung (vergleiche Abschnitt 4.2.2) liegt. In den rechts dargestellten MTFs ist auch die verwendete Trägerfrequenz und Lautstärke aller SAM-Stimuli angegeben. Unter den Diagrammen ist die Anzahl der Wiederholungen der Messung jedes Stimulus ( $n$ ), die durchschnittliche Pausendauer zwischen den Stimulationen ( $t_0$ ) und weiterhin die CF und der Schwellpegel (THD) des Neurons bei Reintonstimulation angegeben.

Diese auf kurze bzw. lange Periodizitäten abgestimmten Reaktionsmuster zeigen meistens deutliche Phasenkopplung an die Modulationsfrequenz. Bei Neuronen mit Hochpasseigenschaften (a) scheint die ON-Reaktion mit jeder Modulationsperiode wiederholt aufzutreten, vergleichbar mit dem in Abbildung 50c dargestellten Beispiel. Hierdurch wird bei hoher Modulationsfrequenz eine erhöhte Reaktion erreicht. Tiefpass-Reaktionen (b) zeigen bei niedrigen Modulationsfrequenzen eine modulationsgekoppelte ON-Reaktion mit konstanter Reaktionsrate. Oberhalb einer Grenzfrequenz (ca. 120 Hz in b) hingegen wird die ON-Reaktion nicht mehr phasengekoppelt wiederholt und die Reaktionsrate fällt ab. Dies wird auch bei bandpassabgestimmten Neuronen (vergleiche Abbildung 49) beobachtet. Allerdings zeigen tiefpassabgestimmte Neurone nur unwesentliche Ratenreduktionen bei kleinen Modulationsfrequenzen. Der in der MTF (b) sichtbare leichte Anstieg für hohe Modulationsfrequenzen (bei 500 Hz) ist vermutlich durch ein Seitenband der SAM verursacht. Die Reaktion zeigt keine Phasenkopplung an die Modulationsfrequenz, und der Modulator ist in Relation zum Träger recht groß, so dass die einzelnen Reintöne auf der Basalmembran aufgelöst werden können.



**Abbildung 49: Abstimmung der Reaktionsrate und Phasenkopplung.**

Dargestellt ist links die Punktdarstellung und rechts die Modulationsübertragungsfunktion (MTF) von drei Neuronen unter SAM-Stimulation, die Art der Darstellung entspricht Abbildung 46. Diese Ableitungen zeigen den häufigsten Reaktionstyp im ICC. Die tonische Reaktion ist unterhalb einer Grenzfrequenz an die Modulationsfrequenz gekoppelt. Für eine beste Modulationsfrequenz (BMF) ergibt sich eine maximale Reaktionsrate. Die BMF beträgt in (a) 144 Hz, (b) 233 Hz und (c) 91 Hz. Darstellung (a) zeigt zusätzlich zur Ankopplung an die Modulationsfrequenz eine an die Trägerfrequenz gekoppelte Strukturierung des Reaktionsbeginns und auch der folgenden Maxima. Da die Reaktionen in allen Stimulationen zur gleichen Phasenlage erfolgen, ergibt sich der Eindruck vertikaler punktierter Linien im Abstand von 1,1 ms ( $\approx 1/900$  Hz). Neuron (b) zeigt bei niedrigen Modulationsfrequenzen nach dem Reaktionsbeginn und auch den phasengekoppelten Reaktionen die bereits in Abbildung 46 beschriebene Pause, deren Dauer der BMF-Periode entspricht. Oberhalb der BMF erscheint die Reaktion meist vermindert und fällt in Neuron (c) sogar unter das spontane Niveau.



**Abbildung 50: Beispiele für unspezifische Reaktionen.**

Die dargestellten Ableitungen (Punktdarstellung und Modulationsübertragungsfunktion, Erläuterungen siehe Abbildung 46) zeigen keine Abhängigkeit der Reaktionsraten von der stimulierenden Modulationsfrequenz. Neuron (a) zeigt primär eine ON-Reaktion, die mit der Reintonreaktion (Modulationsfrequenz = 0, linkes Diagramm) vergleichbar ist. Die Reaktionsrate fällt im tonischen Bereich teilweise unter das spontane Niveau. Die verstärkte Reaktion bei hohen Modulationsfrequenzen ist vermutlich auf eine spektrale Aktivierung (Seitenband) zurückzuführen. Neuron (b) reagiert auf alle Modulationsfrequenzen. Die Reaktion entspricht wie im Fall (a) der Reintonreaktion, die bei diesem Neuron eine tonische Komponente besitzt. Neuron (c) zeigt wie (a) eine phasische Reintonreaktion, diese wird jedoch mit jeder Modulationsperiode erneut ausgelöst, so dass alle Modulationsfrequenzen beantwortet werden. Alle Zellen erreichen nur geringe Phasenkopplung an die Modulationsfrequenz (mittlere Vektorstärke immer kleiner 0,5). Neben den angeführten häufigen Eigenschaften nicht abgestimmter Neuronen zeigt Diagramm (c) auch Phasenkopplung an die Trägerfrequenz. Dies verdeutlichen häufig auftretende Abstände von 1,25 ms (1/800 Hz) zwischen den Aktionspotenzialen, die in allen Stimulationen mit gleicher Phasenlage (vertikal über alle Stimulationen untereinander angeordnete Punkte) auftreten.

Alle Neurone zeigten eine Reaktion auf den Beginn des Stimulus. Diese sogenannte ON-Reaktion ähnelte meist der ON-Reaktion auf eine Reintonstimulation, und ist aus Kausalitätsgründen unabhängig von der Modulationsfrequenz. Teilweise zeigten Neurone, die auf reine Töne phasisch reagierten, schwache Phasenkopplung an den Modulator, beantworteten jedoch alle Modulationsfrequenzen gleich stark (siehe Abbildung 50c). Diese Neurone schienen eine wiederholte ON-Reaktion mit jeder Modulationsperiode zu zeigen. Ein solches Verhalten mit stärkerer Ankopplung an die Modulationsperioden zeigt auch Abbildung 48a. Die starke Phasenkopplung führte hier zu einer fast konstanten Impulszahl je Periode und somit zu einer Steigerung der Reaktion auf hohe Frequenzen.

Neurone, die keine Phasenkopplung an die Modulation zeigten, veränderten meistens ihre Reaktionsrate nicht in Abhängigkeit von der stimulierenden Modulationsperiode. Häufig entsprach die SAM-Reaktion der Reintonreaktion, so dass Zellen mit tonischer Reintonreaktion alle Modulationsfrequenzen beantworteten (siehe Abbildung 50b), während solche mit rein phasischer Reintonreaktion meist keine oder sogar unterdrückte Reaktionen auf SAM-Signale aufwiesen (vergleiche Abbildung 50a,b).

### 4.3.2 Klassifizierung der Modulationsübertragungsfunktionen

Um die Reaktionen auf SAM-Signale zu klassifizieren, wurde zunächst die Modulationsübertragungsfunktion (MTF) der tonischen Reaktion jeder Ableitung ermittelt. Beispiele sind in Abschnitt 4.3.1 angegeben. Die MTFs wurden nach den in Abschnitt 2.8.4 aufgeführten Kriterien zur Bestimmung eines „sicheren“ Maximums analysiert. Es wurden nur Maxima beachtet, deren Reaktionsrate zusätzlich die mittlere spontane Reaktionsrate<sup>3</sup> überschritt und die zumindest an einer Flanke unter die Hälfte der maximalen Reaktionsrate abfiel. Die MTFs wurden zwischen den Messwerten durch einen kubischen Spline interpoliert. Daraus folgte eine Abschätzung des Wertes der MTF zwischen den experimentell genutzten Modulationsfrequenzen. Die MTF wurde in Zeitfenstern berechnet, die jeweils 30, 40 und 50 ms nach Reaktionsbeginn (Latenz) begannen. Die Frequenz der beachteten Maxima musste in allen drei Zeitfenstern gleich sein ( $\pm 10\%$ ), um Unabhängigkeit von einem speziellen Auswertungsintervall zu demonstrieren.

Zellen ohne Maximum in der MTF wurden, falls die durchschnittliche Reaktionsrate größer als die spontane<sup>3</sup> war, als „Allpass“ (AP) klassifiziert. Wenn die mittlere spontane Rate unterschritten wurde, wurden die Zellen als inhibiert (AS, „All-Sperre“) klassifiziert, ansonsten als „Nullpass“ (NP). Zellen, die genau ein Maximum zeigten, wurden als Tiefpass (TP), Hochpass (HP) oder Bandpass (BP) charakterisiert, je nachdem, ob die Flanke des Maximums einseitig (für hohe oder tiefe Modulationsfrequenzen) oder beidseitig die halbe maximale Reaktionsrate erreichte. Mehrere Maxima wurden nur beachtet, wenn die Reaktionsrate zumindest 70 % der maximalen Rate betrug. Falls mehrere Maxima auftraten, wurden die

---

<sup>3</sup> Die Reaktionsrate berechnet sich aus der Differenz der jeweiligen Reaktion vor Stimulationsbeginn und der vom Stimulus evozierten, somit entspricht dieses Kriterium der doppelten spontanen Reaktionsrate.

Ableitungen den Klassen „Bandsperr“ (BS) und „Multipass“ (MP) zugeordnet, je nachdem ob zwei Maxima an den Rändern des Messbereiches oder mehrere BP-Abstimmungen vorlagen.

In dieser Studie erfüllten 124 Neurone (53 %) das BP-Kriterium. 20 dieser Neurone zeigten ein weiteres Maximum, dessen Modulationsfrequenz jedoch weniger als 20 % neben einer Oktave der BMF lag (elf Fälle bei halber und neun bei doppelter BMF). Diese Zellen (Abbildung 58 zeigt ein Beispiel) wurden dennoch als Bandpass gewertet, da die Lage des weiteren kleineren Maximums ein harmonisches Verhältnis zur BMF hatte. Solche Nebenmaxima werden in Kapitel 4.4 gesondert behandelt. 14 Neurone (6 %) zeigten zwei Maxima, von denen eines aufgrund zu geringer Reaktionsrate, Nähe zur BMF und der Größe der Standardfehler vernachlässigbar erschien. Sie wurden als Bandpass mit Nebenmaximum (BP/MP) klassifiziert. Die Häufigkeit der einzelnen Reaktionstypen ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

	Anzahl	Anteil	verstärkt	ähnlich	Abgeschwächt
Zellen gesamt	<b>232</b>	<b>100 %</b>	<b>65,3 %</b>	<b>17,3 %</b>	<b>17,3 %</b>
Inhibiert (AS)	<b>7</b>	<b>3 %</b>	<b>57 %</b>	<b>14 %</b>	<b>29 %</b>
Nullpass (NP)	<b>17</b>	<b>7 %</b>	<b>41 %</b>	<b>12 %</b>	<b>47 %</b>
Allpass (AP)	<b>44</b>	<b>19 %</b>	<b>11 %</b>	<b>48 %</b>	<b>41 %</b>
Bandpass (BP)	<b>124</b>	<b>53 %</b>	<b>88 %</b>	<b>11 %</b>	<b>1 %</b>
BP/MP	<b>14</b>	<b>6 %</b>	<b>88 %</b>	<b>12 %</b>	
Tiefpass (TP)	<b>14</b>	<b>6 %</b>	<b>86 %</b>		<b>14 %</b>
Multipass (MP)	<b>2</b>	<b>1 %</b>	<b>100 %</b>		
Bandsperr (BS)	<b>4</b>	<b>2 %</b>	<b>75 %</b>		<b>25 %</b>
Hochpass (HP)	<b>6</b>	<b>3 %</b>	<b>67 %</b>		<b>33 %</b>

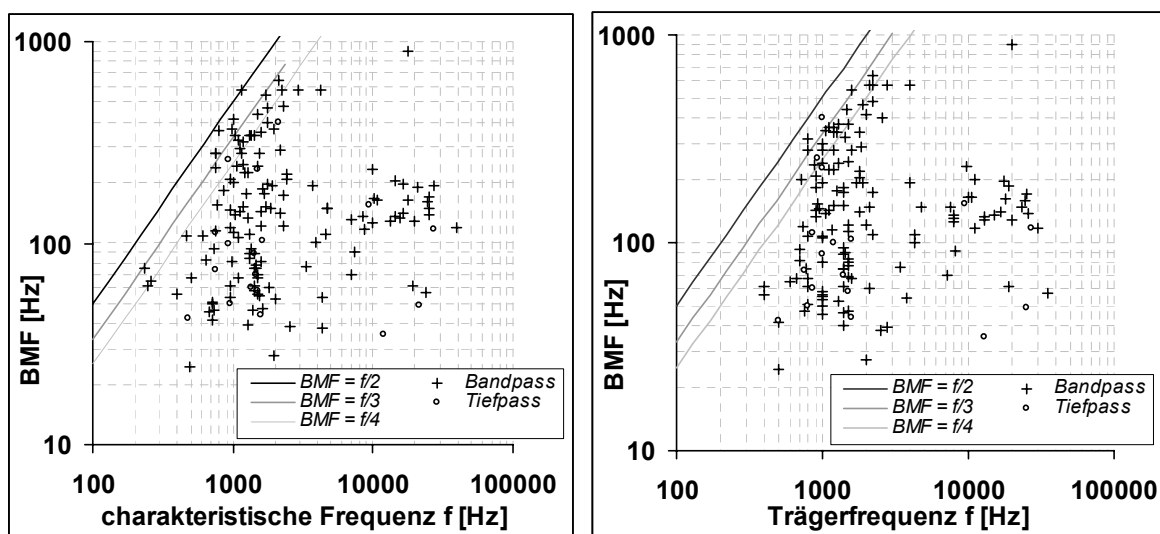
**Tabelle 3: Klassifizierung der SAM-Reaktionstypen mittels der Modulationsübertragungsfunktion.**

Die Modulationsübertragungsfunktion (MTF) der tonischen Reaktion wurde für 232 ICC-Neurone klassifiziert. Über die Hälfte der Neurone (53,4 % + 6,0 %) reagierten auf eine ausgezeichnete Modulationsfrequenz (BMF) maximal (BP bzw. BP/MP). Nur wenige Neurone zeigten andere Modulationsabstimmungen (TP: Tiefpass, HP: Hochpass, BS: Bandsperr, MP: mehrere Maxima). Neben diesen modulationspezifischen Reaktionen traten zu 29 % unselektive Reaktionen auf (AP: Reaktion auf alle Modulationsfrequenzen, NP: Keine tonische Reaktion, AS: Unterdrückte tonische Reaktion).

Der rechte Tabellenteil stellt die erreichten SAM-Reaktionsraten in Relation zu der Reaktion auf gleich laute, reine Töne mit Trägerfrequenz (gewählt als Beste Frequenz (BF) des Neurons) dar (verstärkt: größer als die doppelte Reintonreaktion, abgeschwächt: kleiner als Reintonreaktion, ähnlich: sonst). Selektive SAM-Reaktionen sind meist stärker als die Reintonreaktion, unselektive Neurone reagieren häufig auf den Träger stärker oder mit ähnlichen Reaktionsraten. Unselektive Neurone scheinen keine Reaktionsänderung durch periodische Stimuli zu erfahren, während selektive Neurone erhöhte Eingangsaktivität erhalten. Die zur Klassifizierung definierten Grenzwerte sind im Text angegeben.

Der häufigste Antworttyp im ICC zeigte Bandpassabstimmung auf eine Signalperiodizität (BP). Neben Ableitungen, die keine Selektivität für SAM-Signale zeigten (AP, NP & AS), waren vor allem Tiefpassabstimmungen (TP) zu beobachten. Es erschien allerdings fraglich, ob eine Unterscheidung von Tief- und Bandpassverhalten immer sinnvoll war. Die als TP klassifizierten Neurone wiesen eine maximale Reaktion bei relativ niedrigen Modulationsfrequenzen auf (Mittelwert: 95 Hz). Unterhalb dieser Modulationsfrequenz (innerhalb des Messbereiches bis ca. 30 Hz) war das Absinken der Reaktionsrate nicht ausreichend (50 %), um eine Klassifizierung als Bandpass vorzunehmen. Für die Ähnlichkeit der TP und BP Klasse sprach auch, dass zwölf der tiefpassabgestimmten Neurone ( $n = 14$ ) eine schwache Reaktion auf reine Töne der Trägerfrequenz zeigten. Dies entsprach der theoretisch tiefstmöglichen Modulation (0 Hz).

Die SAM-Reaktion war in nahezu allen abgestimmten Neuronen wesentlich stärker als die Reaktion auf einen reinen Ton mit der Trägerfrequenz (siehe Tabelle 3). Im Gegensatz hierzu lag die Reaktion von unselektiven Neuronen (AP, NP) häufig unter der Reintonreaktionsrate. Dies legte den Schluss nahe, dass den abgestimmten Reaktionen ein Verarbeitungsprozess zu Grunde lag, der selektiv die Reaktion auf die BMF verstärkte und nicht nur andere Frequenzen unterdrückte. Die unselektiven Neurone schienen hiervon unbeeinflusst zu sein.



**Abbildung 51: Beste Modulationsfrequenz und charakteristische Frequenz.**

Die beiden Streudiagramme zeigen für 152 abgestimmte Neurone (TP: Punkte, BP: Kreuze) die beste Modulationsfrequenz (BMF) in Abhängigkeit von der charakteristischen Frequenz (CF) der jeweiligen Zelle bzw. der stimulierenden Trägerfrequenz. Nahezu alle zeigen BMFs, die geringer als ein Drittel der Trägerfrequenz sind (rechts, vier Ausnahmen). Maximal erreicht die BMF die Hälfte der charakteristische Frequenz (CF, links). Die Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass die im Experiment gewählte Trägerfrequenz nicht genau identisch mit der CF ist. Da die BMF nicht unabhängig von der Trägerfrequenz ist, ergeben sich links größere Verhältnisse der BMF zur CF, als sich bei Stimulation mit der CF als Trägerfrequenz ergeben würden (weitere Erläuterungen siehe Text).

Die gefundenen BMF-Werte liegen zwischen 24,5 Hz und 914 Hz. Am häufigsten wurden Frequenzen von ca. 150 Hz repräsentiert, was in logarithmischer Einteilung geringfügig unter der Mitte der repräsentierten Periodizitäten lag (siehe Abbildung 64, die Verteilung der BMFs



ist durch die gesamte Balkenhöhe angegeben). In dieser Studie wurde der ICC der einzelnen Versuchstiere allerdings nicht komplett und systematisch vermessen, so dass die Messergebnisse nicht repräsentativ für alle Neurone des ICCs sein müssen.

Bei Modulationen von ca. 60 Hz gab es ebenfalls eine Häufung, diese könnte mit der bevorzugten Modulationsfrequenz der Jungtiere (siehe Kapitel 3.3) zusammenfallen. Der Bereich sehr hoher Tonhöhen (über 700 Hz) war in den durchgeführten Messungen selten vorhanden.

Die drei Frequenzkomponenten der SAM-Signale werden bei geringer Trägerfrequenz in der Hörschnecke an so unterschiedlichen Orten abgebildet, dass die drei erregten Bereiche sich nicht mehr überlappen. Zeitliche Verarbeitung der Signaleinhüllenden ist auf Trägerfrequenzen beschränkt, bei denen auf der Basilarmembran die Frequenzanteile interagieren und die Reaktion mit der Signaleinhüllenden zeitlich strukturiert werden kann. Abbildung 51 zeigt, dass die BMF nahezu immer kleiner als ein Drittel der Trägerfrequenz war. Im Verhältnis zur charakteristischen Frequenz wurden auch geringere Verhältnisse erreicht, was vermutlich ursächlich auf Überschätzung der charakteristischen Frequenz während des Versuches zurückzuführen war. Nach dem Langnerschen Periodizitätsmodell sollte dies zu einer leichten Verschiebung der BMF zu kürzeren Modulationen führen, wodurch sich das Verhältnis der BMF zur CF vergrößert (vergleiche Abschnitt 1.3).

Bandpassabgestimmte Neurone überschritten nur selten und nur für hohe Frequenzen (über 1 kHz) ein Verhältnis der BMF zur CF von 1/4. Tiefpassabstimmungen wiesen ebenfalls meist niedrige BMF/CF-Verhältnisse auf, daher könnten diese Neurone die Signaleinhüllende zeitlich kodiert haben (siehe Erläuterungen auf Seite 75, erster Absatz).

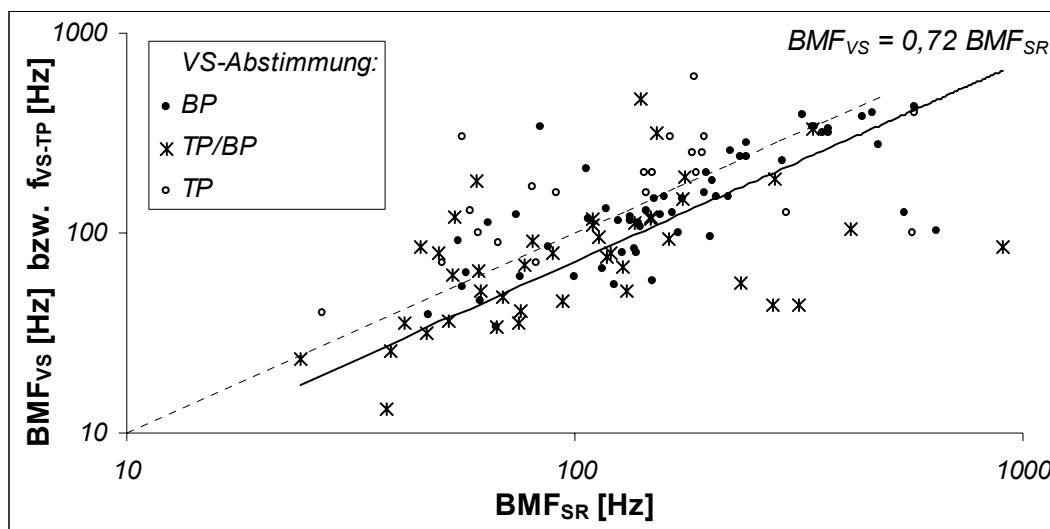
Nahezu alle Ableitungen, in denen die Reaktionsrate auf eine BMF abgestimmt war, zeigten frequenzabhängige Phasenkopplung an die Modulationsfrequenz. Zur Quantifizierung der Phasenkopplung wurde die Vektorstärke ermittelt (siehe Abschnitt 2.8.4). Die Abhängigkeit der Vektorstärke von der Modulationsfrequenz wurde analog zur Reaktionsrate klassifiziert. Die Häufigkeit der einzelnen Klassifizierungen ist in Tabelle 4 angegeben. Die Tabelle zeigt auch, wie häufig entsprechende Klassifizierungen der Ratenreaktion vorgenommen werden konnten. Die Abstimmungen der Reaktionsrate waren meist ähnlich mit den Abstimmungen, die in der Vektorstärke auftraten. Neurone, deren Reaktionsrate von der Modulationsfrequenz unabhängig war (Klassen AP und NP), zeigten meist auch keine selektive Vergrößerung der Vektorstärke bei ausgezeichneten Modulationsfrequenzen. Das gleiche galt für Neurone, deren Reaktionsratenveränderung als Tiefpass (TP) klassifiziert wurde. Zellen, deren Reaktionsrate bei einer ausgezeichneten Modulationsfrequenz maximal wurde (Klasse BP), zeigten nur teilweise auch eine maximale Vektorstärke bei einer ausgezeichneten Modulationsfrequenz. Etwas häufiger zeigten diese Neuron nur ein schwaches Absinken der Vektorstärke bei kleinen Modulationsfrequenzen, weshalb die Abstimmung der Vektorstärke der Klasse „TP“ zugeordnet wurde.

Abstimmung Vektorstärke	Anzahl	Anteil	Anteil an Abstimmung in Reaktionsrate:			
			BP	LP	AP	NP
BP	70	30 %	41 %	7 %	18 %	0 %
LP	97	42 %	47 %	72 %	24 %	24 %
AP	16	7 %	6 %	0 %	16 %	6 %
NP	49	21 %	6 %	21%	42%	76%

**Tabelle 4: Klassifizierung der Phasenkopplung.**

Die Tabelle gibt links des Doppelstrichs an, wie häufig die einzelnen Klassifizierungen (BP: Bandpass, LP: Tiefpass, AP: Allpass, NP: Nullpass) der Vektorstärke erfolgten. Rechts des Doppelstrichs ist für die am häufigsten vertretenen Klassen der Ratenabstimmung (vergleiche Tabelle 3) angegeben, zu welchen Anteilen entsprechende Klassifizierungen der Vektorstärke vorgenommen werden konnten.

Meistens wird eine ähnliche Klassifizierung festgestellt, lediglich AP-klassifizierte Ratenabstimmungen zeigen häufig immer niedrige Vektorstärken (NP). Während die Ratenabstimmung meist eine BMF zeigt (BP), treten in der Vektorstärke hauptsächlich Tiefpassabstimmungen (TP) auf, Hochpassabstimmung wurde nie gefunden. Tiefpassabgestimmte Vektorstärken weisen häufig ein deutliches Maximum auf, an dessen niederfrequenter Flanke die Hälfte des Maximalwertes im Gegensatz zur Ratenabstimmung nicht unterschritten wird. Entsprechend zeigen einige Neurone, die in der Reaktionsrate Bandpassabstimmung aufweisen, Tiefpassabstimmung in der Vektorstärke. Neurone, die keine Abstimmung der Reaktionsrate aufweisen (AP und NP), zeigen meist keine Phasenkopplung und keine Abstimmung der Vektorstärke.



**Abbildung 52: Beste Modulationsfrequenzen von ICC-Neuronen in Reaktionsrate und Phasenkopplung.**

Die x-Achse zeigt die beste Modulationsfrequenz der Ratenreaktion ( $BMF_{SR}$ ) von 120 bandpassabgestimmten ICC-Neuronen (88 % aller BP-abgestimmten. 12 % zeigten keine Abstimmung in der Vektorstärke). Auf der Ordinate ist die Modulationsfrequenz, welche die größte Vektorstärke (VS) hervorrief ( $BMF_{VS}$ , als Maß für Modulationsfrequenz mit bester Phasenkopplung) dargestellt. Schwarze Kreise (BP) korrespondieren mit Neuronen, die auch für die Vektorstärke Bandpassverhalten zeigen. Kreuze stellen die Kenngrößen von Neuronen dar, deren Vektorstärke ein Maximum zeigt, neben dem für tiefe Modulationsfrequenzen jedoch die Phasenkopplung nicht halbiert ist (TP/BP). Weiße Kreise (TP) markieren Neurone, deren Vektorstärke Tiefpassabstimmung zeigt. Die y-Achse stellt hier die Tiefpassgrenzfrequenz  $f_{VS-TP}$  dar, bei der die VS auf 71% des Maximalwertes abgefallen ist.

In 41 % der Neurone sind beide Messgrößen bandpassabgestimmt, in den restlichen sinkt die VS im Gegensatz zur Reaktionsrate bei niedrigen Modulationsfrequenzen nicht. Meist liegt die  $BMF_{VS}$  der Vektorstärke geringfügig unter der  $BMF_{SR}$  der Reaktionsrate (Die punktiert eingezeichnete Winkelhalbierende gibt Punkte an, an denen  $BMF_{VS}$  und  $BMF_{SR}$  gleich sind). Die  $BMF_{VS}$  verhält sich gleichsinnig mit der  $BMF_{SR}$ , was die schwarze Regressionsgerade verdeutlicht. Sie beträgt im Mittel 72 % der  $BMF_{SR}$  (siehe Formel im Diagramm), der Regressionskoeffizient beträgt 0,45.

Tendenziell waren in bandpassabgestimmten Zellen die Reaktionsrate und die Kopplungsstärke bei ähnlichen Modulationsfrequenzen maximal (siehe Abbildung 52). Die Zellen schienen sich nicht in mehrere Gruppen aufzutrennen, wie bei anderen Autoren (Albert 1994) beschrieben. Die Werte streuten jedoch stark, so dass die lineare Ausgleichsgerade lediglich einen Regressionskoeffizient von 0,45 erreichte. Die Steigung betrug 0,7. Die Modulationsfrequenzen maximaler Phasenkopplung waren also meist kleiner als die Modulationsfrequenzen maximaler Reaktionsrate. Hohe Modulationsfrequenzen erlaubten wegen der beschränkten Zeitauflösung neuronaler Reaktionen meist nur geringe Vektorstärken. Die Bevorzugung kleinerer Modulationsfrequenzen in der Vektorstärke zeigte sich auch in der Häufung von Tiefpassabstimmungen. Meistens erreichte die Vektorstärke in Reaktionen, die als Tiefpass klassifiziert wurden, ein „sicheres“ Maximum. Die niederfrequente Absenkung war jedoch schwach ausgeprägt, so dass die Hälfte des Maximalwertes nicht unterschritten wurde.

### **4.3.3 Vergleich der Reinton- und Periodizitätsabstimmung**

Der Vergleich der Reaktionen auf reine Töne und SAM-Stimuli zeigte keine deutliche Korrelationen (siehe Tabelle 5). Die Form des Antwortbereiches, Monotonie der Reaktionsraten und laterale Hemmungen schienen keine klare Aussage über die Abstimmung auf periodische Signale zu ermöglichen, es konnten lediglich Tendenzen festgestellt werden.

In Tabelle 5 ist für verschiedene Reintonklassifizierungen angegeben, wie häufig die Neurone aus einer Klasse auf SAM-Stimuli unselektiv bzw. bandpassabgestimmt reagierten. Zum Vergleich ist ebenfalls angegeben, wie groß der Anteil der beiden SAM-Klassen an allen Ableitungen war. Lateral inhibierte und V-förmige Antwortbereiche repräsentierten jeweils mehr als die Hälfte der Ableitungen und zeigten ähnliche häufig Periodizitätsabstimmung und nicht modulationsselektive Reaktionen wie die Gesamtheit aller Ableitungen.

Neurone, deren Antwortbereiche I-förmig oder komplex waren, zeigten vermehrt Bandpassabstimmungen und reagierten seltener nicht selektiv auf unterschiedliche Modulationsfrequenzen. Neurone mit O-förmigen Antwortbereichen oder Reaktionen, die bei hohen Lautstärken abnahmen, zeigten eine umgekehrte Tendenz.

Bei der Betrachtung des Zeitverlaufs der Reintonreaktion zeigte sich, dass Bandpassabstimmung besonders häufig in phasischen Ableitungen auftrat. Je stärker die tonische Reintonreaktion war, desto seltener zeigten Neurone Bandpassabstimmung auf eine Modulationsfrequenz und desto häufiger zeigte sich eine für Modulationsfrequenzen nicht selektive Reaktion. Bandpassabstimmung wurde tendenziell vermehrt in Neuronen gefunden, die monotone Antwortbereiche und eine phasische Reaktion auf reine Töne zeigten.

Periodizitätsabstimmung	Ableitungen	Anteil an allen	Anteil an den Reintonklassen												
			Antwortbereich					Pegelabhängigkeit			Zeitverhalten				
			inhibiert	lateral	V-Form	I-Form	O-Form	komplex	steigend	CF-Rate	fallend	CF-Rate	ON-inhibiert	ON-phasisch	ON-sustained
NS	29 %	32 %	31 %	18 %	64 %	23 %	28 %	38 %	25 %	25 %	31 %	34 %	43 %		
BP	59 %	55 %	55 %	64 %	36 %	67 %	59 %	49 %	75 %	63 %	56 %	49 %	43 %		

**Tabelle 5: Reinton- und Periodizitätsabstimmung.**

Die Tabelle zeigt wie häufig innerhalb von verschiedenen Gruppen von Neuronen Bandpassabstimmung (BP) und unselektive Reaktionen (NS) auf SAM-Stimuli auftreten. Die Klasse BP fasst die Klassen BP und BP/MP, die Klasse NS fasst die Klassen AS, NP und AP aus Tabelle 3 zusammen. Die erste Spalte gibt die Anteile dieser Klassen von SAM-Reaktionen an allen durchgeführten Ableitungen (246) an. Die nachfolgenden Spalten geben an, wie häufig Neurone eines entsprechenden Typs von Reintonreaktionen (Spaltentitel) den beiden Klassen zuzuordnen waren. Die Klassifizierung der Reintonreaktionen ist in Kapitel 4.2 erläutert.

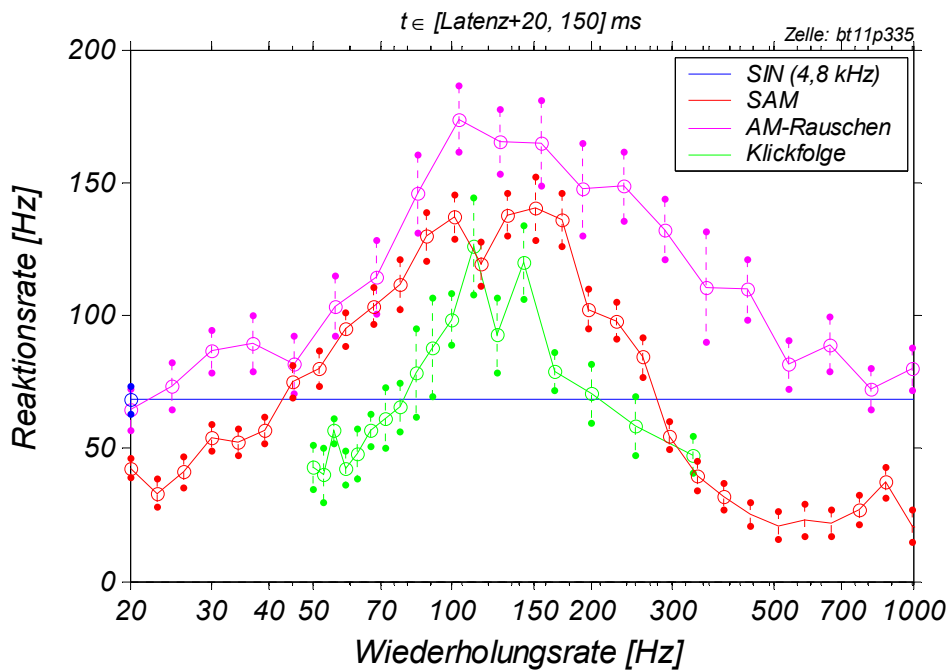
Erwartungsgemäß zeigen Neurone mit der häufigsten Form des Reintonantwortbereiches (V) eine der für alle Ableitungen vergleichbare Häufigkeit der Periodizitätsklassen. Das gleiche trifft für Zellen zu, die lateral zu ihrem Antwortbereich inhibiert waren. O-förmige Antwortbereiche scheinen seltener mit Periodizitätsabstimmung aufzutreten als I-förmige oder komplexe.

Im mittleren Tabellenteil (durch Doppellinien abgeteilt) ist die Veränderung der Reaktionsraten bei CF-Stimulation unter Lautstärkevariation angegeben (vergleiche Tabelle 2, „fallend“ fasst die Klassen „max“ und „begrenzt“ zusammen, steigend die anderen drei Klassifizierungen der CF-Reaktion). Deutliche Unterschiede existieren nicht, lediglich tendenziell ist der Effekt aus dem oberen Tabellenteil sichtbar. Neurone, die ihre Reaktionsrate nicht mit der Lautstärke steigern, sind seltener selektiv für Signalperiodizitäten.

Der rechte Tabellenteil stellt die Häufigkeit der beiden SAM-Reaktionsklassen für Neurone dar, die eine bestimmte zeitliche Reintonreaktion aufweisen (siehe Tabelle 1, Spät beinhaltet alle Neurone, die nicht einer der vorderen Klassen zugefügt werden). Periodizitätsabstimmung tritt am häufigsten in Neuronen auf, die ein sehr phasisches Antwortmuster zeigen, je stärker tonische Anteile betont sind, desto seltener kann Periodizitätsabstimmung festgestellt werden.

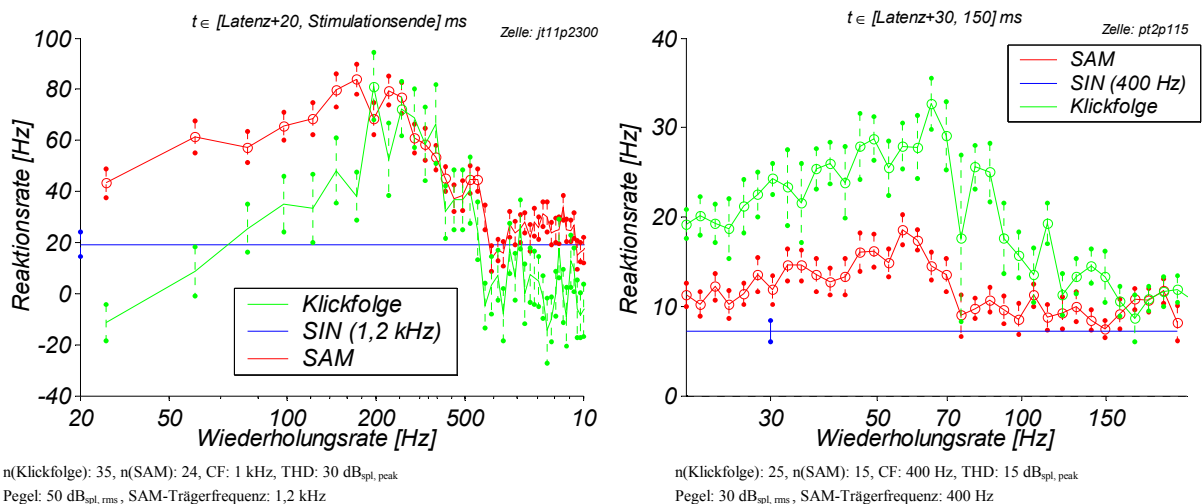
#### 4.3.4 Periodizitätsabstimmung und Signaleinhüllende

Sinusförmige amplitudenmodulierte reine Töne stellen lediglich ein Beispiel eines periodischen Signals dar. Man kann sich fragen, ob die beschriebenen neuronalen Reaktionen unter SAM-Stimulation tatsächlich eine allgemeine Verarbeitungsstrategie für periodische Signale widerspiegeln, oder nur den speziellen Fall der Verarbeitung einer sinusförmigen Signaleinhüllenden beschreiben. Daher wurde in dieser Studie die Reaktion von Neuronen, deren Verhalten unter SAM-Stimulation klassifiziert war, auf andere periodische Signale untersucht.



**Abbildung 53: Modulationsübertragungsfunktionen eines Neurons für unterschiedliche Signale.**

Dieses Neuron wurde mit SAM-Tönen (rot), sinusförmig amplitudenmoduliertem weißem Rauschen (magenta,) und Klickfolgen (grün) unterschiedlicher Periodendauern stimuliert. Die Ordinate stellt den Kehrwert der Periodendauer (Modulationsfrequenz) dar. Die y-Achse gibt die Reaktionsrate des Neuron an (Auswertungsfenster siehe Kopfzeile). Alle Stimuli hatten die gleiche Lautstärke ( $40 \text{ dB}_{\text{spl, rms}}$ , Schwelle des Neuron:  $15 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$ ). Die blaue Linie verdeutlicht die Reaktion auf die BF des Neurons (4,8 kHz), die in der SAM-Stimulation (rot) als Trägerfrequenz diente. (Stimulationswiederholungen (n): SAM und SIN: 24, AM-Rauschen: 12, Klickfolgen: 18). Klickfolgen (grün) bestanden aus Pulsen, die je eine Dauer von 0,5 ms hatten und mit der variabler Rate wiederholt wurden. Mit allen Stimuli ergibt sich BP-Abstimmung auf Periodizitäten von ca.  $1/150 \text{ s}$ . Die maximalen Reaktionsraten liegen bei allen Stimuli über der BF-Stimulation (blau).



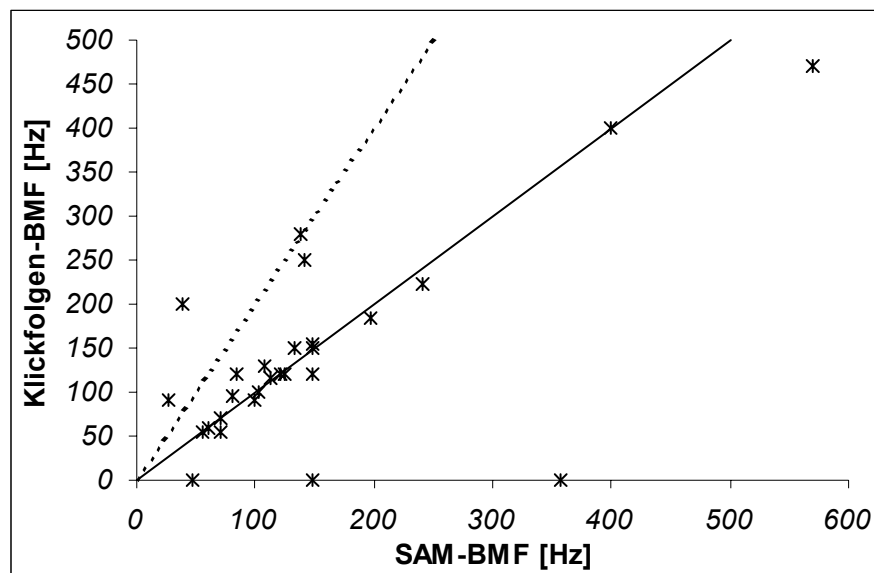
n(Klickfolge): 35, n(SAM): 24, CF: 1 kHz, THD:  $30 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$   
 Pegel:  $50 \text{ dB}_{\text{spl, rms}}$ , SAM-Trägerfrequenz: 1,2 kHz

n(Klickfolge): 25, n(SAM): 15, CF: 400 Hz, THD:  $15 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$   
 Pegel:  $30 \text{ dB}_{\text{spl, rms}}$ , SAM-Trägerfrequenz: 400 Hz

**Abbildung 54: Klick- und SAM-Stimulation.**

Diese Neurone zeigen unter SAM-Stimulation eine MTF mit Bandpasscharakter (rot). In der links dargestellten Messung wurden mit SAM-Stimuli 150 ms lang, mit Klickfolgen lediglich 50 ms lang beschallt, rechts sind die Grenzen für beide Stimulationen identisch (die Kopfzeile gibt das Auswertungsfenster an). Die Stimulationsparameter sind unter den Diagrammen angegeben. Für hohe Modulationsfrequenzen (tendenziell auch für niedrige) fällt die Entladungsrates auf die Reaktionsrate ab, die der BF-Ton (blau) des Neurons bei gleicher Lautstärke hervorruft. Die BF diente auch als Trägerfrequenz der SAM-Stimuli. Bei Stimulation mit periodischen Klickfolgen (grün) zeigt sich ebenfalls Bandpassabstimmung, mit ähnlicher BMF. Das Abfallen für hohe und niedrige Periodizitäten ist bei Klickfolgen deutlicher.

In dieser Arbeit wurden meist sogenannte Klickfolgen genutzt (siehe Abschnitt 2.4.1). Diese Stimuli sind breitbandiger als SAM-Stimuli und beinhalten, wenn auch nur schwach, die Grundfrequenz. Wie SAM-Stimuli sind Klickfolgen periodisch in der Zeit, weisen aber unterschiedliche Signaleinhüllende auf. Die Reaktionsrate war häufig von der Wiederholungsrate abhängig, mit der die einzelnen Klicks aufeinander folgten. Daher konnten für die Wiederholungsrate der Klickfolgen Übertragungskurven gemessen werden und analog zu den Modulationsübertragungskurven unter SAM-Stimulation klassifiziert werden. Neben der Reaktion auf Klickfolgen wurde in Einzelfällen auch die neuronale Abstimmung auf amplitudenmoduliertes weißes Rauschen untersucht. Allerdings ist der subjektive Tonhöhereindruck dieser Signale gering, weshalb sie in dieser Studie nur selten eingesetzt wurden. Abbildung 53 zeigt ein Beispiel für eine neuronale Reaktion, die mit allen drei Stimuli bei einer ähnlichen Signalperiodizität maximal wurde.



**Abbildung 55: Beste Modulationsfrequenz unter Klickfolgenstimulation.**

Das Streudiagramm beinhaltet 28 Neurone, deren (SAM-)BMF auf der x-Achse aufgetragen ist. Die Abszisse gibt die Repetitionsrate einer Klickfolge an, die ebenfalls zu einer maximalen Reaktion führte. Jedes Neuron ist durch eine Markierung an der Position seiner beiden BMFs dargestellt. Bis auf sieben Neurone verteilen sich alle anderen um die Winkelhalbierende (durchgezogene Linie), und zeigen somit vergleichbare Abstimmungen unter beiden Stimulationen. Zwei Neurone haben bei Klickfolgen die doppelte beste Modulationsfrequenz (gestrichelte Linie). Diese Neurone weisen auch unter SAM-Stimulation Nebenmaxima an der Oktave der BMF auf. Lediglich zwei Neurone zeigen deutlich abweichende Abstimmungen, bei drei Neuronen konnte mit Klickfolgen keine Bandpassabstimmung ermittelt werden (Klickfolgen-BMF = 0 im Diagramm).

Insgesamt wurden 30 Stimulationen mit Klickfolgen durchgeführt. Es wurde versucht, hierzu bandpassabgestimmte Neurone auszuwählen. In zwei Fällen wurden unabgestimmte Neurone genutzt, die nicht genauer analysiert werden konnten. Somit wurden 18 % ( $n = 28$ ) der unter SAM-Stimulation abgestimmten Neurone (BP, TP oder BP/MP, vergleiche Tabelle 3) untersucht. Mit SAM-Stimuli zeigten 23 Bandpass-, drei Tiefpass- und zwei Bandpassverhalten mit Nebenmaxima. In 21 Fällen wurde die MTF bei Stimulation mit Klickfolgen gleich klassifiziert und wies eine ähnliche beste Modulationsfrequenz (BMF) auf (vergleiche

Abbildung 53 und 54). Zwei Neurone reagierten bei Stimulation mit Klickfolgen am stärksten auf das Doppelte der BMF (bei SAM-Stimulation). Die MTF dieser Neurone wies unter SAM-Stimulation ebenfalls Reaktionen auf die Oktave der BMF auf (siehe Kapitel 4.4), so dass 23 Messungen mit den SAM-Resultaten in Einklang standen (siehe Abbildung 55).

Lediglich in fünf Fällen waren deutliche Abweichungen in der Form der MTF erkennbar. In drei Fällen zeigte sich keine Selektivität, was u. U. durch Verlust der Zelle bei der Klickfolgenstimulation bedingt war. Zwei zeigten abweichende BMFs.

Diese Befunde gaben Anlass zu der Vermutung, dass Reaktionen der ICC-Neurone im Allgemeinen primär durch die Periodizität und nicht den genauen Zeitverlauf der Signaleinhüllenden bestimmt wurden.

## **4.4 Reaktionen auf harmonische Periodizitäten**

### **4.4.1 Zeitverlauf der Periodizitätsabstimmung**

Die im zentralen auditorischen Mittelhirn (ICC) abgeleiteten periodizitätsabgestimmten Neurone zeigten meist bei nur einer Modulationsfrequenz eine hohe Reaktionsrate. Die häufigste MTF-Klasse war Bandpassabstimmung (53 %, Tabelle 3).

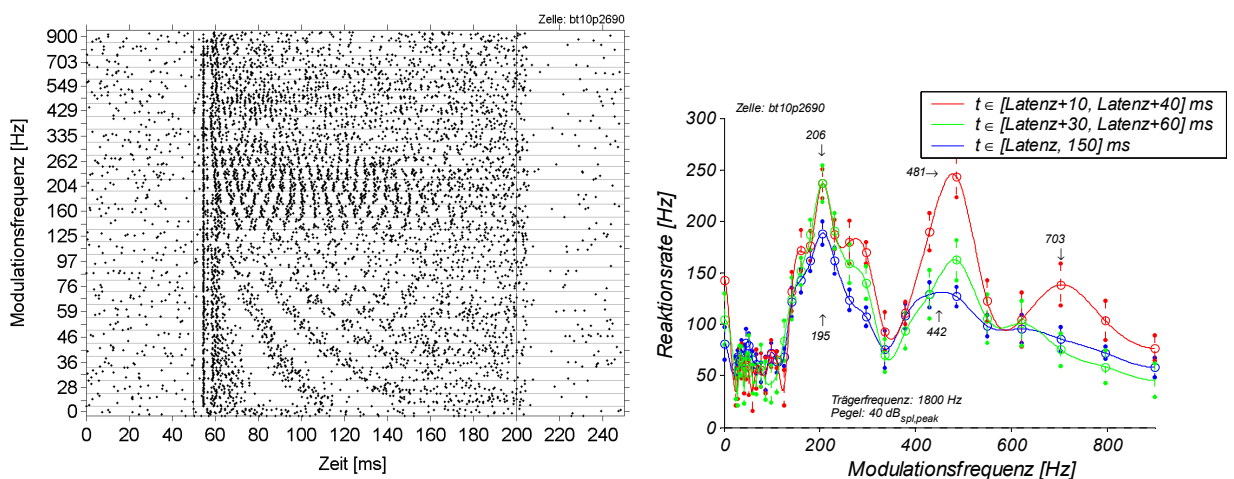
Da die Periodizität eines Signals nicht im Innenohr abgebildet wird, ist die Abbildung im ICC Resultat einer zentral nervösen Verarbeitung. Wie in Kapitel 1 ausgeführt, können Modelle die Korrelationen zwischen verzögerten Signalrepräsentationen nutzen wie beispielsweise das Langnersche Periodizitätsmodell einige Eigenschaften der Periodizitätsverarbeitung beschreiben. Diese Modelle beinhalten jedoch nicht nur bei einer besten Modulationsfrequenz (BMF) eine starke Reaktionen sondern auch bei Vielfachen dieser Modulationsfrequenz. Entsprechend sollten die MTFs eine kammartige Form aufweisen mit hohen Reaktionsraten bei einer minimalen BMF und ganzzahligen Vielfachen.

Einige der in der vorliegenden Studie abgeleiteten periodizitätsabgestimmten Neurone zeigten zwar Nebenmaxima eine Oktave über der BMF (neun Fälle, vergleiche Abbildung 58), die vorherrschende Form der MTF war aber Bandpassabstimmung (vergleiche Abbildung 49) auf die BMF. Wenn die bandpassabgestimmten Neurone im ICC aus einer Korrelationsverarbeitung resultierten, so müssen die Reaktionen auf Vielfache der BMF zusätzlich unterdrückt worden sein.

Um die Diskrepanz zwischen der häufigsten Form der MTF und der theoretisch zu erwartenden zu untersuchen, wurde die zeitliche Entwicklung der MTFs untersucht. Motiviert waren diese Untersuchungen durch die Vermutung, dass die Wirkung inhibitorischer Einflüsse meist später erfolgt (Bauer et al. 2000) als die exzitatorischer Einflüsse.

Daher wurde die neuronale Reaktionsrate in kleinen Auswertungsintervallen bestimmt. Diese Intervalle wurden in kleinen Zeitschritten vom Reaktionsbeginn zum Ende verschoben, wodurch MTFs zu verschiedenen Reaktionszeitpunkten bestimmt werden konnten.

Der Beginn dieser Auswertungsfenster wurde relativ zur Latenz der jeweiligen neuronalen Reaktion festgelegt und in 0,5 ms Schritten fortlaufend erhöht. Die Auswertungsintervalle sollten möglichst für alle Stimulationen gleich lang dauern. Da jedoch meistens eine stark an den Modulator phasengekoppelte neuronale Aktivierung erfolgte, traten bei konstanten, kurzen Intervallen Artefakte auf. Die Dauer des verwendeten Auswertungsintervalls wurde daher vom Vorgabewert (meist 30 ms) ausgehend stimulationsabhängig auf eine ganzzahlige Anzahl von Stimulationsperioden abgerundet. In dem so definierten Fenster wurde mit unterschiedlichen Verzögerungen vom Reaktionsbeginn aus die Veränderung MTF in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer bestimmt. Die Anzahl der Wiederholungen einer Messung musste groß genug sein, um ausreichend kleine Standardfehler zu erreichen. Dennoch war die Bestimmung der BMF nicht genau möglich, da neuronale Reaktionen zwischen einzelnen Messwiederholungen variierten und spontane Entladungen beinhalteten. Daher erlauben die ermittelten mittleren Reaktionsraten nur eine Abschätzung der Modulationsfrequenzen, die starke Reaktionen hervorriefen. Der tatsächliche Wert der Modulationsfrequenzen war durch die Fehlerabschätzung benachbarter Messwerte eingrenzbar.



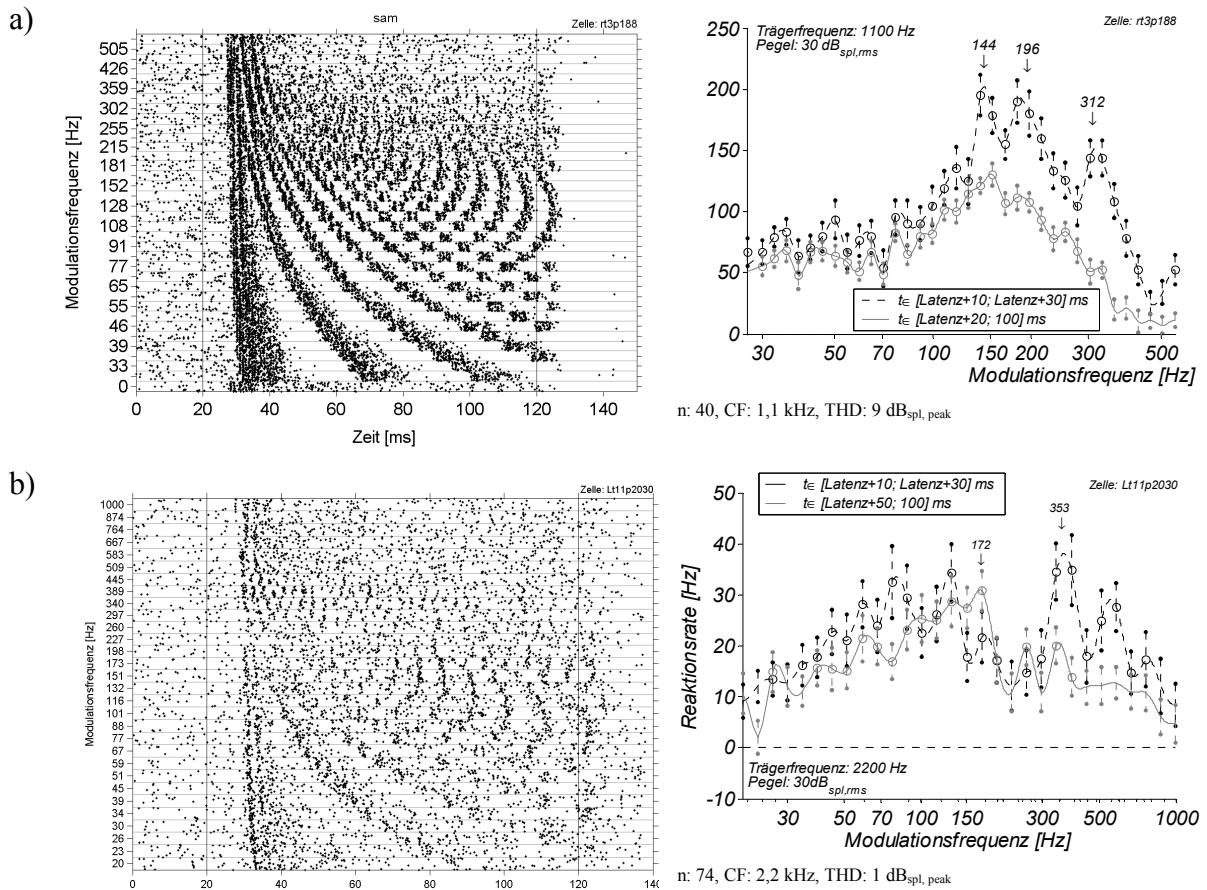
**Abbildung 56: Bandpassabstimmung mit vorübergehendem Nebenmaxima.**

Die beiden Darstellungen zeigen die Reaktion eines ICC-Neurons bei SAM-Stimulation. Links ist die Punktdarstellung einer neuronalen Reaktion dargestellt (Erläuterungen siehe Abbildung 46). Die CF des Neurons betrug 2,5 kHz bei einem Schwellpegel von 20dB<sub>spl, peak</sub>. Nach der ON-Reaktion ist eine verzögerte Aktivierung sichtbar, deren Dauer der Modulationsperiode entspricht, auf die diese Zelle am stärksten reagiert (5 ms). Auch bei hohen Modulationsperioden ist diese Pause sichtbar. Die Zelle reagiert nicht nur auf ihre BMF (ca. 200 Hz), sondern auch auf eine Modulationsfrequenz von ca. 450 Hz mit deutlich an die Modulationsperiode gekoppelter Aktivität. Die Vektorstärke beträgt in der tonischen Reaktion (von 10 ms nach der Latenz bis 150 ms) bei BMF-Stimulation 0,78, bei 450 Hz 0,53. Rechts sind drei MTFs dargestellt, die in unterschiedlichen Auswertungsintervallen (siehe Legende) aus der selben neuronalen Reaktion ermittelt wurden (Erläuterungen siehe Abbildung 48). Der blauen Kurve liegt die gesamte Reaktion zu Grunde, der roten ein 30 ms Sekunden breites Intervall, das 10 ms nach der Latenz beginnt, die grüne Kurve wurde 20 ms später bestimmt. Zwischen den Messpunkten (mit Standardfehlern markiert) sind die jeweiligen Splinefunktionen eingezeichnet, mit denen die Frequenzwerte zwischen den Messwerten abgeschätzt werden.

Zu Beginn der Stimulation (rot) reagiert dieses Neuron nicht nur auf seine BMF (206 Hz) sondern ebenfalls auf die Modulationsfrequenzen 480 Hz und 700 Hz. Die drei Maximafrequenzen sind zueinander ungefähr harmonisch (ideal wäre z. B.: 225, 450 und 675 Hz). Die Reaktionsrate auf die erste Harmonische (480 Hz) übersteigt zu Stimulationsbeginn (rot) die BMF-Reaktion (206 Hz). Mit zunehmender Stimulationsdauer (grün) nimmt die Reaktionsstärke auf die Harmonischen ab. Zuerst verschwindet die zweite Harmonische. In der tonischen Reaktion (blau) tritt lediglich die BMF deutlich hervor, ihre Oktave ist leicht erhöht.



Die Reaktionen der auditorischen Nervenfasern zeigen bereits Adaptation (siehe Abschnitt 1.2.1), entsprechend sinkt die Reaktionsrate im Laufe einer Stimulation ab. Daher folgt aus der Verwendung der Trägerfrequenz als Zeitnormal im Langnerschen Modell (siehe Kapitel 1.3) ein verringertes Integratorintervall zu Stimulationsbeginn und somit eine Verschiebung der BMF während der Stimulation zu größeren Periodendauern. Die BMF war in den ersten Stimulationsperioden häufig etwas größer als in der tonischen Reaktion. Diese Verschiebung konnte in den Ableitungen (siehe Abbildung 58, 61 und 62) beobachtet werden.



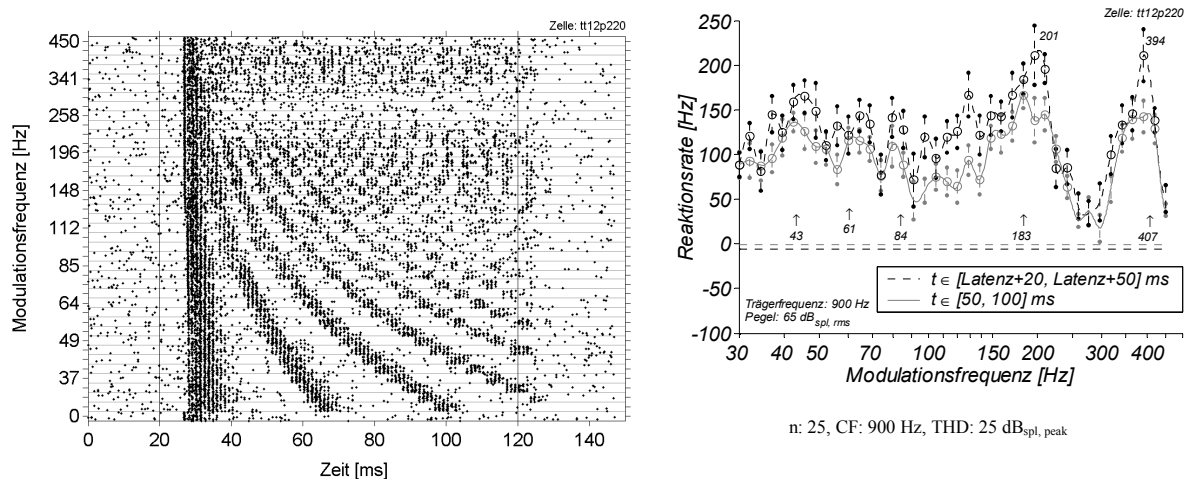
**Abbildung 57: Bandpassabstimmung mit vorübergehendem Nebenmaximum.**

Die Diagramme zeigen die Reaktion zweier ICC-Neurone auf SAM-Stimulation, der Aufbau der Diagramme erfolgt analog zu Abbildung 56.

Das Neuron (a) zeigt (links) nach der an die Modulation gekoppelten Reaktion eine weitere verzögerte. Die Dauer der Verzögerung (3,5 ms) entspricht ungefähr der Hälfte der Modulationsperiode, auf die das Neuron am stärksten reagiert. Die MTF dieses Neurons (rechts) weist eine tonische BMF von 151 Hz auf (grau). Kurze Intervalle direkt nach dem Stimulationsbeginn zeigen eine verstärkte Reaktion, die ungefähr auf die Oktave der BMF erfolgt (312 Hz, schwarz punktiert). Weiterhin ist ein Maximum bei 196 Hz sichtbar, etwas abweichend von der Frequenz der Quinte der BMF ( $1,5 \cdot 144$  Hz). Die tonische Reaktion zeigte keine Nebenmaxima (grau), die Oktavreaktion scheint vollständig unterdrückt zu sein.

Das Neuron (a) zeigt in der Punktdarstellung zwei Modulationsfrequenzbereiche, in denen eine starke Aktivierung erfolgt. Während die Aktivierung bei einer Modulationsfrequenz von 170 Hz über die gesamte Stimulationsdauer sichtbar ist, wird die Reaktion auf eine Modulationsfrequenz von 350 Hz mit der Stimulationsdauer schwächer. Dies zeigen die MTF rechts ebenfalls deutlich, nach 50 ms (schwarz punktiert) ist die Reaktion bei 350 Hz nicht mehr sichtbar.

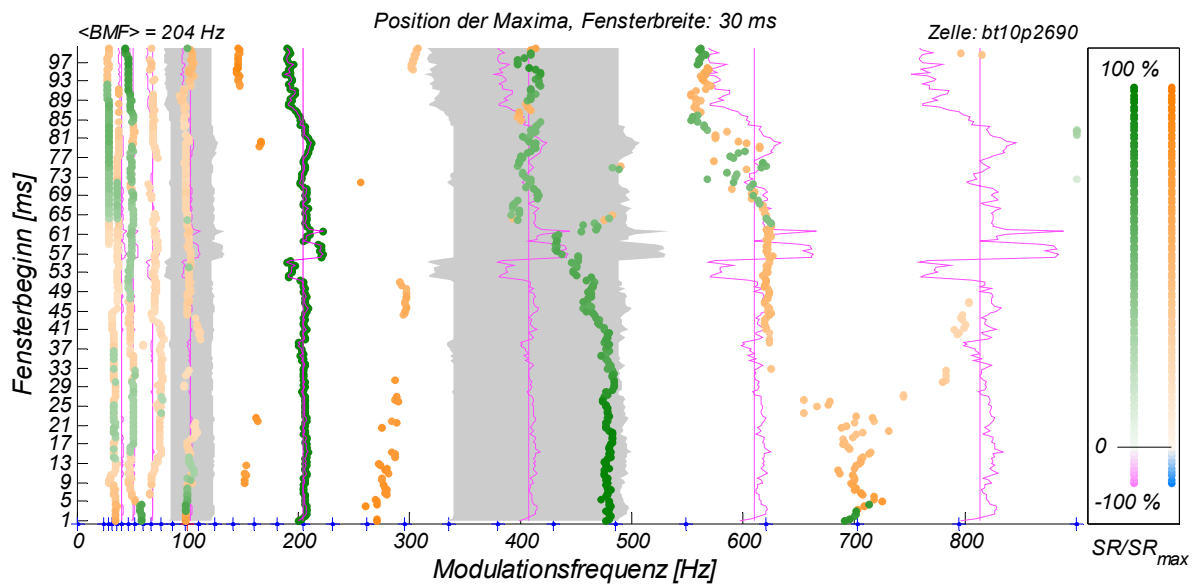
Neben einigen Neuronen, die in vielen Auswertungsintervallen Reaktionen auf die Oktave ihrer BMF zeigten (vergleiche Abbildung 58), wurden häufig Reaktionen gemessen, die nur kurz nach dem Reaktionsbeginn neben der BMF auch deren Harmonische verstärkt beantworteten (vergleiche Abbildung 56 und 57). Mit längerer Stimulationszeit nahm die Reaktionsstärke bei diesen Modulationsfrequenzen ab. Im tonischen Reaktionsbereich waren meist nur noch schwache Anhebungen zu erkennen, die nicht über das Niveau der Standardfehler hinausragten. In einigen Ableitungen fiel die harmonische Reaktion derart stark ab, dass sie im tonischen Bereich vollständig verschwand (Abbildung 57). Teilweise war auch eine Abschwächung der Hochfrequenzflanke des BMF-Maximums (vergleiche Abbildung 56a) erkennbar. Diese Veränderungen könnten durch einen Mechanismus verursacht worden sein, der mit kurzer Zeitverzögerung einen Modulationstiefpass realisierte (vergleiche Abschnitt 5.3).



**Abbildung 58: Dauerhafte Bandpassabstimmung mit Nebenmaxima.**

Dieses Beispiel zeigt eine der seltenen Ableitungen, deren tonische Reaktion zwei Maxima in Oktavabstand aufwies. Links ist die Punktdarstellung einer neuronalen Reaktion auf SAM-Stimulation dargestellt (Erläuterungen siehe Abbildung 56). Dieses Neuron zeigt Phasenkopplung an Träger- und Modulationsfrequenz. Bei einer besten Modulationsfrequenz von ca. 180 Hz reagiert das Neuron maximal, bei höheren Modulationsfrequenzen ist zunächst weniger Reaktion vorhanden, bei ca. 390 Hz reagiert das Neuron wiederum stark. Die Vektorstärke der tonischen Reaktion ist von 0,49 (bei BMF-Stimulation) auf 0,39 (bei 390 Hz) vermindert. Auf reine Töne reagiert die Zelle nur zu Beginn der Stimulation (unterste Zeile).

Rechts sind zwei MTFs dieser Reaktion dargestellt, die in unterschiedlichen Auswertungsintervallen (siehe Legende) ermittelt wurden. Die beiden Kurven verdeutlichen, dass dieses Neuron ungefähr auf seine BMF und die Oktave der BMF (ca. 190 Hz und 380 Hz) reagiert. Diese Maxima sind sowohl in der tonischen Antwort als auch direkt nach dem Reaktionsbeginn bestimmbar. Unterhalb der BMF werden mehrere schwache Maxima sichtbar, ihre Frequenzen entsprechen drei Subharmonischen der BMF. Sowohl die Reaktion auf die BMF als auch auf deren Oktave sind signifikant an die Modulationsfrequenz phasengekoppelt.



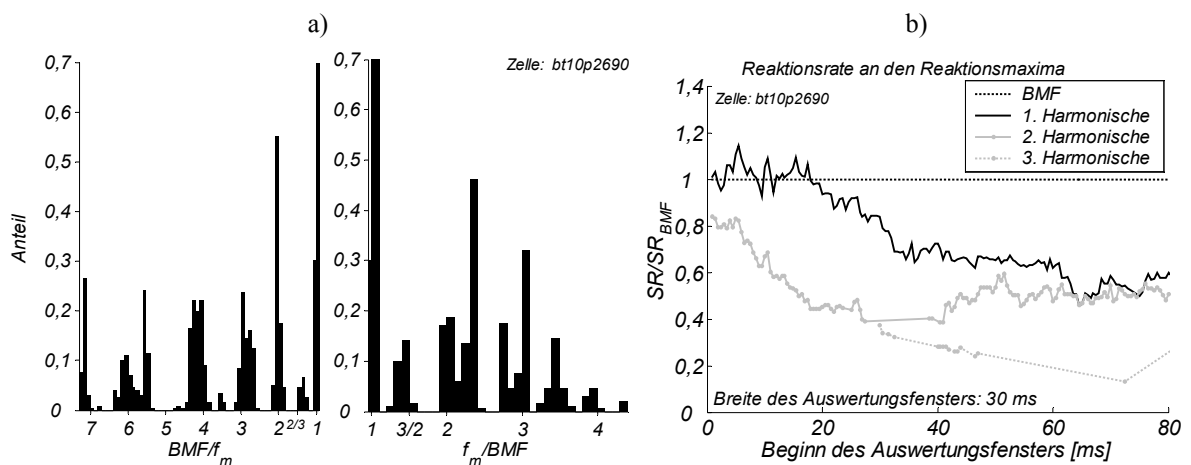
**Abbildung 59: Zeitverlauf der Periodizitätsabstimmung.**

Dargestellt ist die zeitliche Entwicklung der Periodizitätsabstimmung des Neurons aus Abbildung 56. Die x-Achse zeigt die stimulierende Modulationsfrequenz, die y-Achse den Beginn eines Auswertungsintervalls mit einer Dauer von knapp 30 ms (siehe Kopfzeile). Die Intervallbreite wurde auf ein Vielfaches der Modulationsperiode abgerundet, um Phasenkopplungseinflüsse zu minimieren. Zu jedem Intervall wurden die Maxima in der zugehörigen MTF der Reaktionsrate bestimmt und an ihrer Modulationsfrequenz (x-Achse) durch einen Punkt markiert. Der Intervallbeginn wurde in 0,5-ms-Schritten über die Stimulationsdauer variiert (y-Achse). Die Reaktionsrate (SR) jedes lokalen Maximums ist auf das globale Maximum der Reaktionsrate ( $SR_{max}$ ) normiert und farbkodiert (Skalierung siehe rechts). Grüne Punkte stellen Maxima dar, die nach dem in Abschnitt 2.8.4 angegebenen Kriterium „sicher“ sind, orangefarbene Punkte markieren unsichere Maxima, an denen die Reaktionsrate nicht deutlich aus dem Rauschniveau herausragte. Die BMF-Reaktionen wurden identifiziert und durch eine magentafarbene Linie markiert, der Mittelwert aller BMF-Bestimmungen ( $\langle BMF \rangle$ ) ergibt sich zu 204 Hz (oben links), was der BMF in der tonischen Reaktion etwa entspricht. Ebenfalls sind Vielfache und Teiler der BMF magentafarbig markiert (sowohl der mittlere Wert als senkrechte Linie, als auch die Einzelwerte zum jeweiligen Intervallbeginn). Um die erste Harmonische und um die erste Subharmonische ist ein 20%-Intervall (von  $f/1,2$  bis  $1,2 \cdot f$ ) grau unterlegt.

Knapp über dem Doppelten der BMF (400 Hz) befinden sich mehrere Maxima, die mit zunehmender Stimulationsdauer in Frequenz und Rate absinken (Abbildung 60 gibt eine genauere Darstellung der Reaktionsraten). Da diese Maxima konsistent innerhalb des grauen 20%-Bereichs liegen, wurde diese Reaktion als kammtartig klassifiziert. Schwächere Reaktionen sind auch auf die zweite und dritte Harmonische nach 25 ms erkennbar, vorher scheinen sich beide Linien zu überlagern. Ebenfalls sind maximale Reaktionen auf die erste bis dritte Subharmonische der BMF erkennbar, allerdings liegen die Reaktionsraten dieser Maxima deutlich unter denen der Harmonischen (vergleiche Abbildung 60).

Um die zeitlichen Veränderungen der MTF detaillierter zu untersuchen, wurde die MTF durch einen kubischen Spline genähert und Frequenzen und Reaktionsraten aller lokalen Maxima in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (siehe Abbildungen 59, 61 und 62) bestimmt. Es zeigten sich deutlich zusammenhängende Punktlinien, die die zeitliche Entwicklung eines Reaktionsmaximums wiedergaben. Durch Identifizierung der BMF-Maxima konnten die Positionen der Harmonischen ermittelt werden. Zu Stimulationsbeginn traten häufig Reaktionsmaxima an Harmonischen und Subharmonischen der BMF auf. Meistens sanken die Raten der anderen Maxima-Linien im Verlauf der Reaktion deutlich, so dass die BMF-Linie nach ca. 50 ms meist ein globales Maximum war. Beispielfhaft ist dies in Abbildung 59 erkennbar. Die Abbildung zeigt drei harmonische Reaktionen, die mit der Stimulationszeit verschwinden. Höhere Harmonische erzeugten generell niedrigere Reaktionsraten. In

Abbildung 59 sind auch drei Reaktionsmaxima an den ersten drei subharmonischen Frequenzen erkennbar. Diese Maxima zeigen allerdings deutlich niedrigere Reaktionsraten (farbkodiert, graphische Darstellung in Abbildung 56) und sind meist kleiner als die Standardfehler. Die harmonische (kammartige) Struktur dieser Reaktion wurde besonders deutlich, wenn die Häufigkeit von Maxima bei einem bestimmten Verhältnis ihrer Frequenz zur BMF ermittelt wurde (siehe Abbildung 60 links). Es zeigten sich nur geringe Abweichungen von den Harmonischen der BMF. Beachtenswert war, dass sich auch Häufung an den Quinten der BMF ( $f_{\max}/\text{BMF} = 2/3$  oder  $3/2$ ) ergaben.

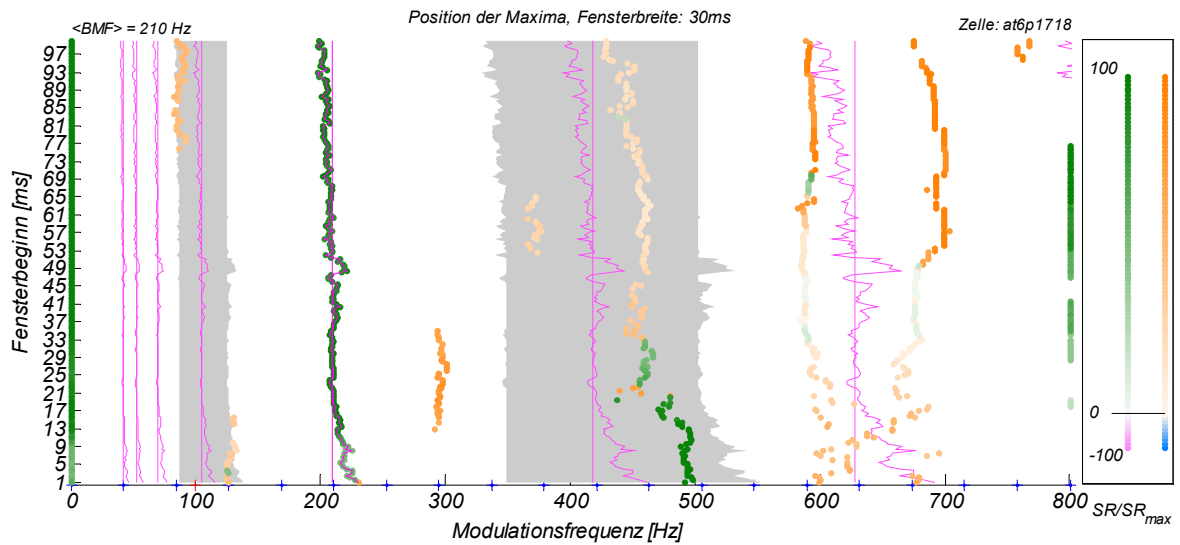


**Abbildung 60: Reaktionen auf Harmonische der BMF.**

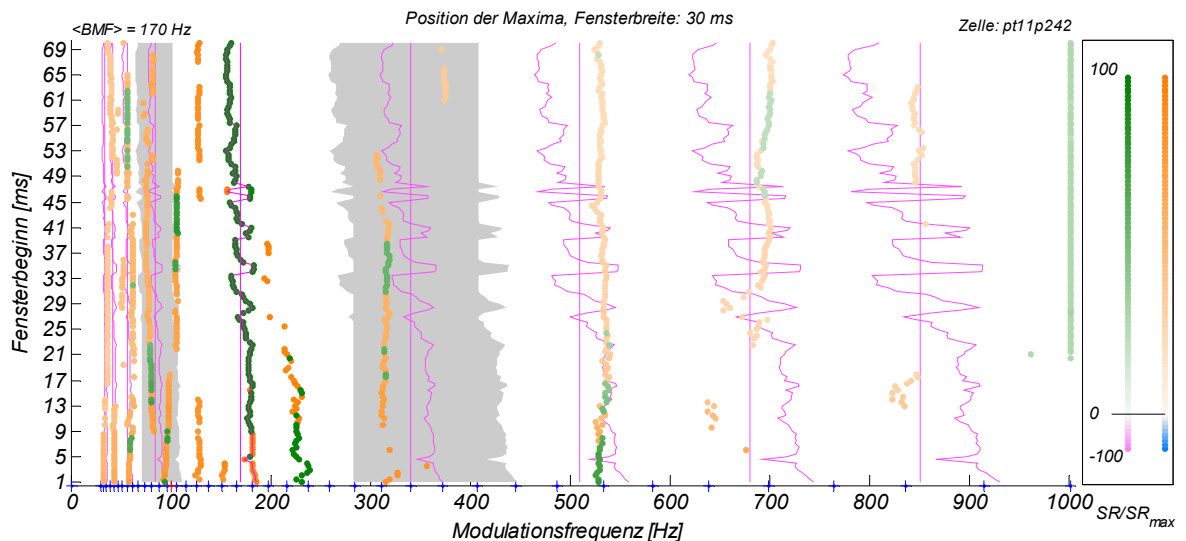
Die Graphen verdeutlichen Teilaspekte der SAM-Reaktion aus Abbildung 59. Die Diagramme links (a) stellen in zwei Histogrammen die Häufigkeitsverteilung aller Modulationsfrequenzen mit maximaler Reaktion (Punkte in Abbildung 59) im Verhältnis zur mittleren BMF dar. Das linke Teildiagramm zeigt die Maxima, deren Modulationsfrequenz ( $f_m$ ) kleiner als die BMF ist, das rechte mit größerer Frequenz. Zu beiden Seiten ist die harmonische (kammartige) Struktur erkennbar. Die Frequenzen der Maxima treten gehäuft in ganzzahligen Verhältnissen zur BMF auf. Das rechte Histogramm zeigt Häufungen bei  $\text{BMF}/f_m \in \{2, 3, 4\}$  (Subharmonische), im rechten Teildiagramm finden sich Häufungen an den harmonischen Positionen ( $f_m/\text{BMF} \in \{2, 3, 4\}$ ). Zwischen der dritten und vierten Harmonischen gibt es Überlagerungen (wie bei Abbildung 59 angemerkt). Interessanterweise treten in beiden Histogrammen schwache Häufungen in einem Verhältnis von 3 zu 2 auf, was den beiden Quinten der BMF entspricht.

Der rechte Graph (b) stellt die Reaktionsraten (SR) der harmonischen maximalen Reaktionen als Funktion des Beginns des Auswertungsfensters dar. Die den Vielfachen der BMF am nächsten liegenden Maxima (vergleiche Abbildung 59) definieren hierbei die harmonischen Reaktionen. Die x-Achse stellt den Beginn des Auswertungsintervalls relativ zum Stimulationsbeginn dar, die Dauer des Intervalls beträgt 30 ms. Die y-Achse gibt die auf die BMF-Reaktion ( $\text{SR}_{\text{BMF}}$ ) normierte Reaktionsrate an. Wie in Abbildung 56 beschrieben übersteigt die Reaktion auf die erste Harmonische (schwarz durchgezogen) zunächst die BMF-Reaktion (schwarz punktiert), fällt jedoch zwischen 20 ms und 40 ms stark ab. Die höheren Harmonischen (grau) sind noch stärker und bereits früher unterdrückt, in diesen Kurven liegt nicht alle 0,5 ms eine Stützstelle vor, daher wurden die Messpunkte hier durch Punkte markiert.

a) n: 15, Trägerfrequenz: 1,6 kHz, Pegel: 30 dB<sub>spl, peak</sub>, CF: 1,6 kHz, THD: 5 dB<sub>spl, peak</sub>



b) n: 58, Trägerfrequenz: 18 kHz, Pegel: 35 dB<sub>spl, peak</sub>, CF: 17,7 kHz, THD: -1 dB<sub>spl, peak</sub>

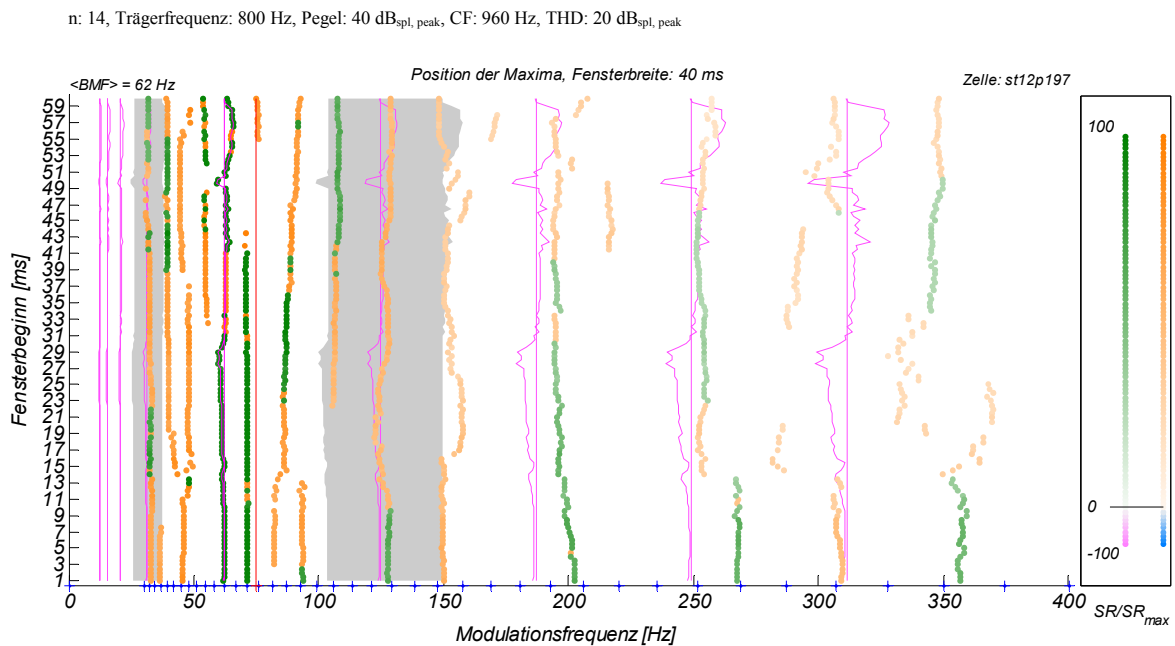


**Abbildung 61: Zeitliche Veränderung der Periodizitätsabstimmung bei Neuronen mit mittelgroßer BMF.**

Dargestellt ist die zeitliche Veränderung der Periodizitätsabstimmung über der Stimulationsdauer (siehe Abszisse) von zwei Neuronen (weitere Erläuterungen siehe Abbildung 59). Beide (a und b) haben BMFs, die im mittleren Modulationsbereich (210 Hz bzw. 170 Hz) liegen. In Darstellung (a) ist die häufig zu beobachtende Verschiebung der BMF zu kleineren Modulationsfrequenzen mit zunehmender Stimulationszeit auch für die erste Harmonische sichtbar. Die Reaktionen auf die Oktave der BMF nehmen rasch ab, und liegen bereits 30 ms nach Stimulationsbeginn innerhalb der Fehlergrenzen (orange). Reaktionen auf höhere Harmonische oder Subharmonische werden in dieser Ableitung nicht gefunden. In Abbildung (b) zeigen sich ausgesprochen viele Reaktionen auf Harmonische (vier) und auch subharmonische Linien. Auch diese Reaktionen werden während der Stimulation unterdrückt.

Kammartige Reaktionen zu Stimulationsbeginn waren ein recht häufiges Reaktionsmuster im ICC (siehe Abschnitt 4.4.2). Abbildung 61 zeigt zwei weitere beispielhafte Neurone. Beide wiesen eine Verschiebung der BMF zu kleineren Frequenzen über die Stimulationsdauer auf, was teilweise auch die Harmonischen der BMF zeigten. Die Stärke der harmonischen Reaktionen dieser Neurone sank mit anhaltender Stimulation sehr deutlich und zum Ende der Stimulation war teilweise keine Reaktion mehr vorhanden. Dieses Absinken war bei Neuro-

nen mit niedriger BMF meist noch ausgeprägter. Reaktionsraten, die von Harmonischen der BMF hervorgerufen wurden, waren nur selten so groß, dass die höhere Reaktionsrate im Vergleich zu benachbarten Messpunkten nicht auch durch Messungenauigkeiten erklärbar gewesen wäre. Sichere Maxima sind grün dargestellt (siehe Abbildung 62). Die Periodizität eines Signals kann frühestens nach der ersten Signalperiode ermittelt werden. Diese Zeitspanne dauert bei tiefen Modulationsfrequenzen entsprechend lange. Die Reaktion von Neuronen, die auf eine niedrige BMF abgestimmt waren, schien bei hohen Modulationsfrequenzen häufig bereits zu Reaktionsbeginn gehemmt zu sein. Neurone die auf eine lange Periodendauer (kleine BMF) abgestimmt reagierten, zeigten häufig nur sehr schwache Reaktionen auf Vielfache der BMF.



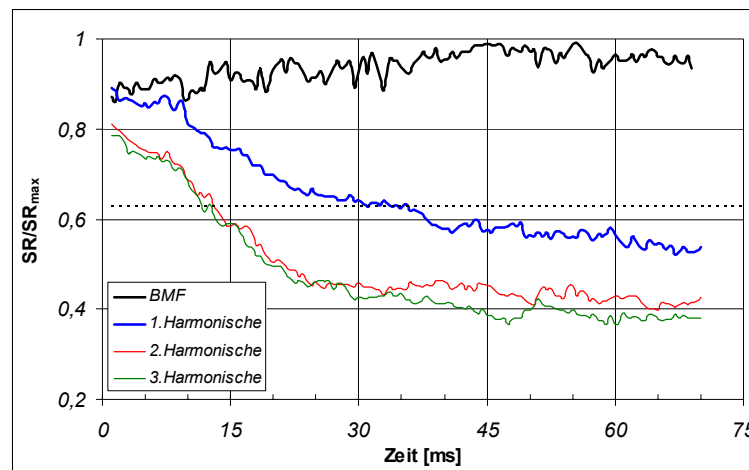
**Abbildung 62: Zeitlicher Verlauf der Periodizitätsabstimmung für ein Neuron mit einer BMF von 60 Hz.**

Dargestellt ist der Zeitverlauf der Periodizitätsabstimmung eines Neurons mit niedriger BMF (Erläuterungen siehe Abbildung 59). Neurone, die eine niedrige BMF zeigen, müssen mit größeren Auswertungsintervallen untersucht werden, da zumindest mehr als eine BMF-Periode innerhalb dieses Intervalls liegen sollte (unterhalb der roten Linie bei 75 Hz wurden weniger als drei Perioden bewertet). Hieraus resultiert eine geringere Zeitauflösung (in obigem Diagramm wurde ein Auswertungsintervall von 40 ms Breite verwendet). Maxima mit kleinen Modulationsfrequenzen sind daher nur ungenau bestimmbar.

In dem oben dargestellten Diagramm konnten dennoch sicher Reaktionsmaxima bei den harmonischen Frequenzen (2-fach, 3-fach und 4-fach) der BMF gefunden werden. Die Reaktionsraten sind allerdings deutlich niedriger als die der BMF-Reaktion. Die Oktavreaktion erreicht bereits nach 10 ms (bei einer Länge des Auswertungsintervalls von 40 ms) das Rauschniveau (orange). Die Reaktion auf Harmonische der BMF ist in Neuronen, die eine niedrige BMF aufweisen, häufig nur sehr kurzzeitig vorhanden und schwach.

Die durchschnittliche Verzögerung der Hemmung von Reaktionen auf die Harmonischen der BMF wurde bei allen Neuronen (78 Neurone, vergleiche Abschnitt 4.4.2) ermittelt, die nach dem Stimulationsbeginn ein lokales Maximum auf die Oktave der BMF ( $2 \cdot \text{BMF}$ ) zeigten. In diesen Neuronen wurde der zeitliche Verlauf der Periodizitätsabstimmung über die Stimulationsdauer ermittelt. Die Modulationsfrequenzen der maximalen Reaktionsraten wurden soweit möglich harmonischen Frequenzen der BMF zugeordnet (wie in Abbildung 60). Abbildung 63 zeigt die mittlere Reaktionsrate auf Harmonische der BMF in Abhängigkeit von

der Stimulationsdauer. In den ersten 10 ms schienen die BMF und ihre Oktave eine vergleichbare Reaktion hervorzurufen. Danach fiel die Oktavreaktion ab. Nach durchschnittlich 30 ms war die Oktavreaktion unter 70 % ihrer anfänglichen Reaktion abgefallen. Die Verzögerung wurde hier systematisch unterschätzt, da sich ein Auswertungsintervall mit einer Dauer von meist 30 ms anschloss. Die höheren Harmonischen wurden bereits früher effektiv gehemmt. In Abbildung 63 werden die Reaktionsraten aller Zellen gemittelt, die eine maximale Reaktion bei einer harmonischen Frequenz ihrer BMF zeigten. Die Anzahl der Zellen, deren Reaktion in die Darstellung eingeht, ist für jeden Messpunkt unterschiedlich, da nicht alle Zellen ständig Reaktionsmaxima auf alle Harmonischen aufweisen. Somit wird der Mittelwert nach langer Stimulationszeit von Zellen dominiert, die eine anhaltende Reaktion auf Harmonische der BMF zeigen. Zellen, die keine harmonische Reaktion mehr zeigen, können nicht berücksichtigt werden. Daher liegt der Endwert der Reaktion auf Harmonische der BMF bei den meisten Neuronen unter dem so bestimmten 40%- bzw. 50%-Niveau.



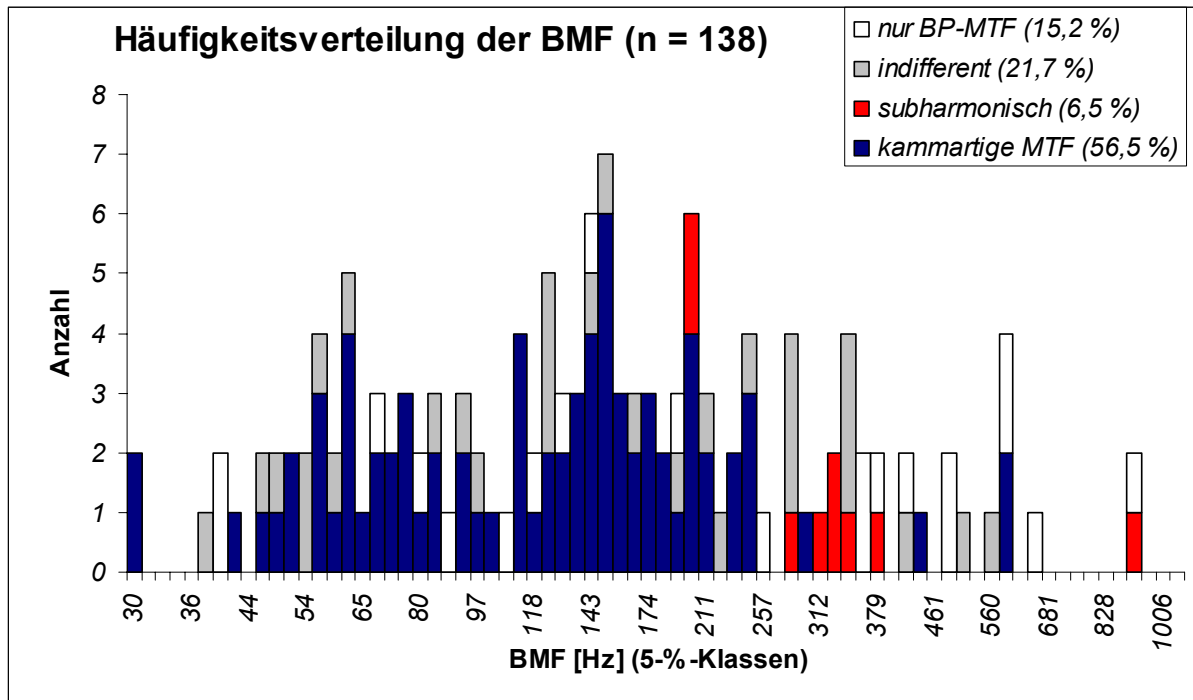
**Abbildung 63: Mittlere maximale Reaktionsraten.**

Der Graph stellt die Reaktionsraten auf die BMF und ihre ersten drei Harmonischen bei Verschiebung des Auswertungsfensters über die Stimulationszeit dar. Die Reaktionsraten wurden in einem Intervall mit einer Dauer von 30 ms bestimmt. Die x-Achse gibt den Beginn des Intervalls relativ zum Beginn der SAM-Stimulation an. Die Reaktionsraten (SR) sind auf die maximale Reaktionsrate ( $SR_{max}$ ) zu jedem Zeitpunkt normiert. Jeder Messpunkt stellt eine Mittelung über die maximalen harmonischen Reaktionen von 78 kammartig abgestimmten Neuronen dar (sowohl kurzzeitige als auch anhaltende). Die horizontale gestrichelte Linie gibt ein Absinken der ersten Harmonischen um 3 dB an. Nach ca. 30 ms unterschreitet die maximale Reaktionsrate der ersten Harmonischen diesen Grenzwert. Die höheren Harmonischen werden bereits zu früheren Stimulationszeiten gehemmt und zeigen generell niedrigere Reaktionsraten. Nach langer Stimulationsdauer fällt die Reaktionsrate für die erste Harmonische auf 53 % der BMF-Reaktion ab, für die höheren Harmonischen werden ca. 40 % der BMF-Reaktion erreicht (genauere Erläuterungen siehe Text).

#### 4.4.2 Häufigkeit harmonischer Reaktionen

Von den 232 Neuronen, deren Verhalten unter SAM-Stimulation getestet wurde, zeigen 138 Neurone (59 %) stärkste Reaktionen auf eine beste Modulationsfrequenz (BMF). Teilweise wurden neben einer deutlichen Ratenerhöhung bei der BMF noch Nebenmaxima detektiert (siehe Tabelle 3). Bei neun Neuronen (4 %) traten in der tonischen Reaktion lokale Maxima

nahe der ersten Harmonischen und bei elf (5 %) nahe der ersten Subharmonischen der BMF auf (siehe Abschnitt 4.3.2).



**Abbildung 64: Verteilung der BMF mit Klassifizierung harmonischer Reaktionen.**

Dargestellt ist die Häufigkeit der BMF von 138 ICC-Zellen in Klassen zwischen 30 Hz und 1000 Hz, deren Breite jeweils 5 % ihres Mittelwertes (ca. Halbtonschritte) entspricht. Blaue Balken symbolisieren Neurone, bei denen zu Beginn der Reaktion Nebenmaxima an Vielfachen der BMF (kammartig) auftreten. Rot gekennzeichnete Balken repräsentieren Neurone, die nur bei Subharmonischen der BMF Nebenmaxima zeigen. Weiße Balken symbolisieren Neurone, die auch unter Variation der Position eines keinen Auswertungsintervalls nur bei ihrer BMF ein Maximum zeigen. Neurone, die bei Variation der Position des Auswertungsintervalls Nebenmaxima zeigen, deren Position jedoch nur teilweise Vielfachen der BMF entspricht, führen zu grauen Markierungen.

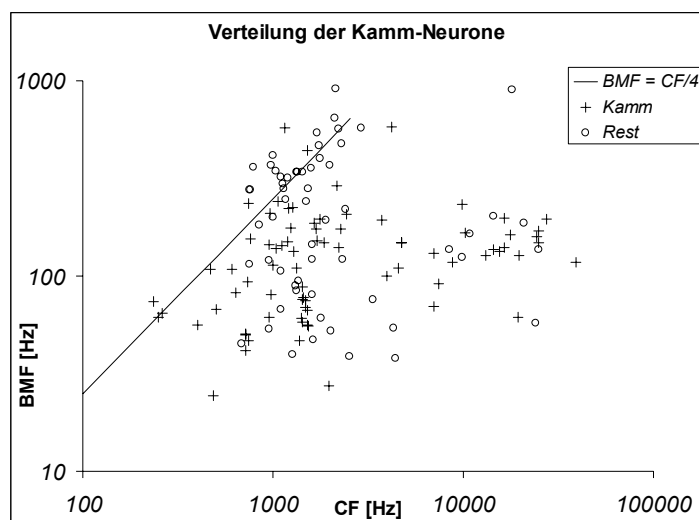
Periodizitäten von 1/100 s bis 1/250 s sind am häufigsten repräsentiert. Neurone dieses Periodizitätsbereichs zeigen auch die meisten kammartigen MTFs. Eine weitere schwächere Häufung existiert bei 60 Hz. An den Rändern des Diagramms (besonders im Bereich kurzer Periodizitäten) nimmt der Anteil kammartiger Neurone ab. Über 250 Hz treten vermehrt Maxima an Subharmonischen der BMF auf.

Reaktionsmaxima bei Stimulationen mit Vielfachen der BMF traten häufig zu Beginn der neuronalen Reaktion auf. Dies war deutlich zu erkennen, wenn zur Berechnung der Modulationübertragungsfunktion (MTF) kurze Zeitintervalle direkt nach dem Beginn des Stimulus genutzt wurden (siehe Abschnitt 4.4.1). Wenn die Modulationsfrequenz eines lokalen Maximums in mehreren kurzen, über die Dauer des Stimulus verschobenen Auswertungsintervallen konsistent um maximal 20 % von dem Doppelten der BMF (erste Harmonische) abwich, wurde die MTF als kammartig klassifiziert (vergleiche Abbildungen 59 bis 62). Häufig wurden weitere lokale Maxima bei höheren Harmonischen oder auch Subharmonischen mit niedrigerer Rate gefunden. Es war zu vermuten, dass allen derartigen Reaktionen ein gleichartiger Verarbeitungsprozess zu Grunde lag. Da jedoch hohe harmonische Frequenzen teilweise zu schwache Reaktionen hervorriefen, um sicher erkannt zu werden, wurde zur



Klassifikation einer kammartigen MTF lediglich die Existenz der ersten Harmonischen der BMF verlangt.

Von den 138 bandpassabgestimmten ICC-Neuronen (vergleiche Abbildung 64) zeigten 78 (56,5 %) zumindest kurzzeitig kammartige MTFs. Neun Ableitungen zeigten keine Reaktion auf die erste Harmonische der BMF, wohl aber auf die erste Subharmonische. Für diese Neurone wurde eine eigene Klasse geschaffen. 21 Neurone zeigten auch in kurzen Zeitintervallen keine zusätzlichen deutlichen Maxima. Bei 30 Neuronen traten Maxima auf, die nicht konsistent bei harmonischen Frequenzen der BMF lagen, diese wurden der Klasse „indifferent“ zugeordnet. In Abbildung 64 ist die Häufigkeitsverteilung der Neurone dieser vier Klassen und auch die Verteilung der BMFs aller abgestimmten Neurone dargestellt. Kammartige MTFs bei Stimulationsbeginn schienen typisch für periodizitätsabgestimmte Neurone zu sein. Die kammartig abgestimmten Neurone wurden zu 24,5 % sicher als Einzelzelleableitungen klassifiziert, was dem Durchschnitt aller Ableitungen entspricht. Daher war die vorübergehende kammartige Abstimmung nicht durch ein Artefakt aus der gleichzeitigen Ableitung mehrerer Neurone erklärbar.



**Abbildung 65: Verhältnis von BMF zu CF und kammartige MTFs.**

Die Abbildung zeigt die beste Modulationsfrequenz (BMF) in Relation zur charakteristischen Frequenz (CF). Kreuze entsprechen den 78 zu Stimulationsbeginn kammartig abgestimmten Neuronen, Kreise den 60 anderen bandpassabgestimmten Zellen. Das Verhältnis  $CF/BMF = 4$  ist durch eine Gerade markiert. Die Abszisse stellt die CF und nicht die Trägerfrequenz dar, daher befinden sich mehrere Messungen deutlich oberhalb dieser Geraden (vergleiche Abbildung 51).

Fast alle kammartigen Reaktionen weisen eine BMF auf, die kleiner als ein Viertel der CF ist. Neurone, die keine Reaktion auf die Oktave ihrer BMF zeigen (Kreise), erreichen vermehrt sehr große BMFs im Verhältnis zur CF (am oberen Ende der eingezeichneten Gerade).

Neurone, die (vorübergehend) Reaktionsmaxima bei Stimulation mit der Oktave ihrer BMF zeigten, wiesen prinzipiell die gleiche Verteilung der BMF auf wie die Gesamtheit der abgestimmten Neurone. Im Bereich hoher bester Modulationsfrequenzen waren kammartige Abstimmungen etwas seltener, in diesem Bereich traten vermehrt Reaktionen auf die halbe BMF auf. Bei der Betrachtung der Einzelfälle entstand der Eindruck, dass die deutlichsten kammartigen MTFs bei BMFs um 150 Hz auftraten. Im niederfrequenten Bereich (unter ca. 60 Hz)

waren Reaktionen auf die Oktave der BMF nur punktuell und schwach ausgeprägt (vergleiche Abbildung 62).

Kammartig abgestimmte Neurone wiesen fast immer (95 %) eine BMF auf, die kleiner als ein Viertel der CF war (siehe Abbildung 65). Im Vergleich hierzu zeigten nicht kammartig abgestimmte Neurone häufiger größere Verhältnisse der BMF zur CF. Die Seitenbanden eines SAM-Signals mit dem Doppelten der BMF waren unter diesen Bedingungen so weit von der Trägerfrequenz entfernt, dass sie in der Hörschnecke vermutlich nicht mehr gleiche Rezeptoren erregten. Daher konnte in den entsprechenden Stimulationen die Periodizität der ersten Harmonischen der BMF nicht mehr zeitlich kodiert werden.

In narkotisierten Tieren wurden 14 Neurone (50 %) mit Periodizitätsabstimmung abgeleitet (gesamt: 59 %). Hiervon zeigten sieben (50 %) eine kammartige MTF (gesamt: 56,5 %). Die höchste in einem narkotisierten Tier gefundene BMF betrug lediglich 187 Hz, so dass alle 14 abgestimmten Neurone in dem Modulationsbereich lagen, der besonders häufig kammartige Abstimmungen enthielt. Dass der Anteil kammartig abgestimmter Neurone dennoch etwas kleiner war, könnte darauf hindeuten, dass kammartige Abstimmungen in narkotisierten Tieren seltener auftreten. Die Verifizierung dieser Vermutung würde allerdings mehr Experimente an narkotisierten Versuchstieren erfordern.

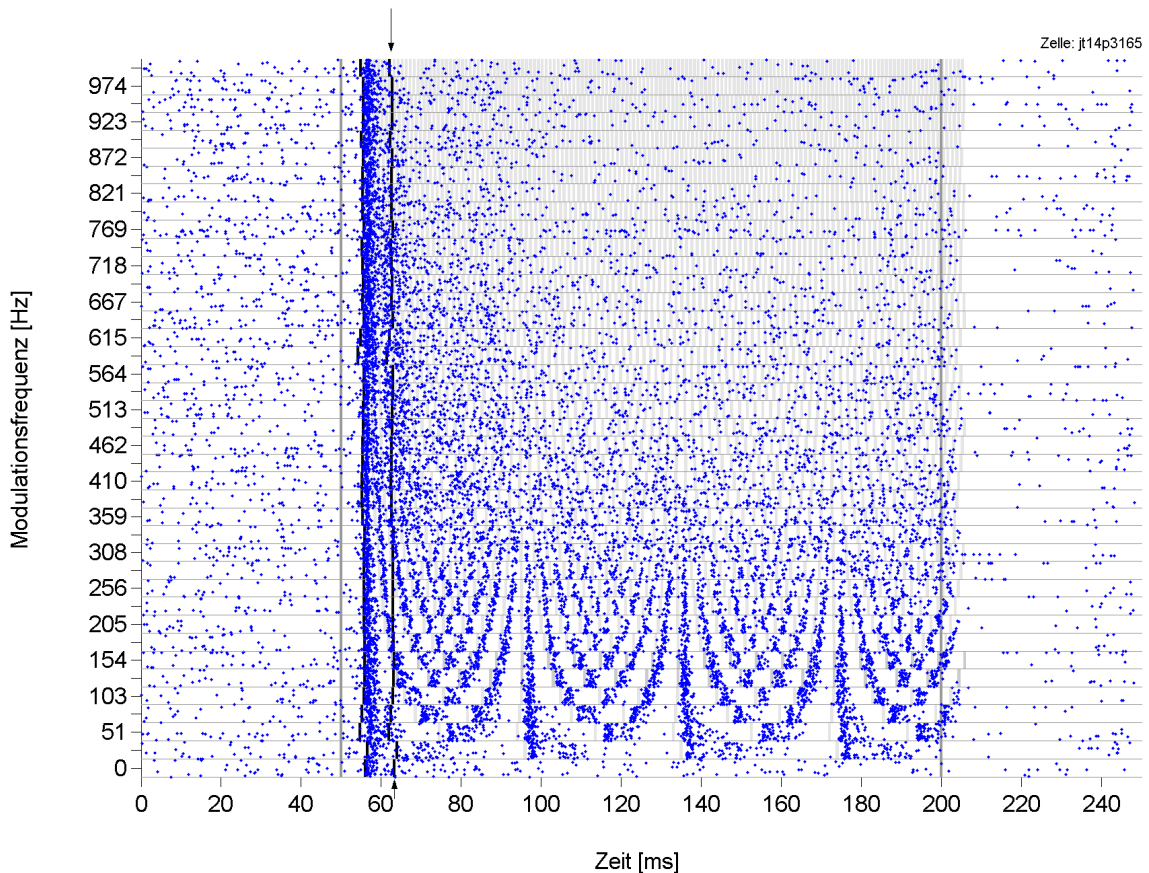
#### **4.4.3 Hemmung harmonischer Reaktionen**

Die Untersuchungen des vorangegangenen Abschnitts waren von der Vermutung geleitet, dass hemmende Einflüsse die Reaktion auf Harmonische der BMF unterdrücken.

Hemmende Einflüsse auf die Reaktion einer Zelle zeigen sich in einer verminderten Aktivität. Dies war für Modulationsfrequenzen oberhalb der BMF in den tonischen Reaktionen einiger Neurone erkennbar (Abbildung 49, 56 und 57). Ob diese Aktivitätsverminderung von inhibitorischer Eingangsaktivität verursacht wurde, ist jedoch unklar.

Da spontane Aktivität per Definition stimulationsunabhängig ist, wird eine schwächere stimulierte Aktivität als Unterdrückung bezeichnet. Diese wird entweder durch inhibitorische Eingänge hervorgerufen oder durch inhibitorische Ereignisse in vorgeschalteten Neuronen, die spontan und exzitatorisch in das abgeleitete Neuron projizieren. Neurone erhalten zusätzlich zu evozierten inhibitorischen auch weitere exzitatorische Eingänge, so dass inhibitorische Einflüsse die Reaktionsrate nicht unbedingt unter das spontane Niveau vermindern. In den durchgeführten Experimenten mit SAM-Stimuli wurde eine Hemmung unter das spontane Niveau selten gefunden. Dies galt speziell für Ableitungen abgestimmter Neurone, da diese meist hohe evozierte und vergleichsweise niedrige spontane Reaktionsraten aufwiesen. In einigen Fällen war es möglich, derartige Unterdrückungen zu erkennen. In Abschnitt 4.4.1 wurde gezeigt, dass Neurone direkt nach Stimulationsbeginn häufig kammartig abgestimmt waren, Reaktionen auf Harmonische der BMF jedoch nach kurzer Stimulationszeit unterdrückt wurden. Das in Abbildung 66 dargestellte Neuron zeigte eine kurz nach Reaktionsbeginn wirkende Hemmung, welche insbesondere bei Modulationsfrequenzen oberhalb der

BMF deutlich wurde. Die tonische Reaktionsrate sank unter die Spontanrate. Bei Harmonischen der BMF ist dieses Neuron somit unter seine spontane Reaktionsrate gehemmt.

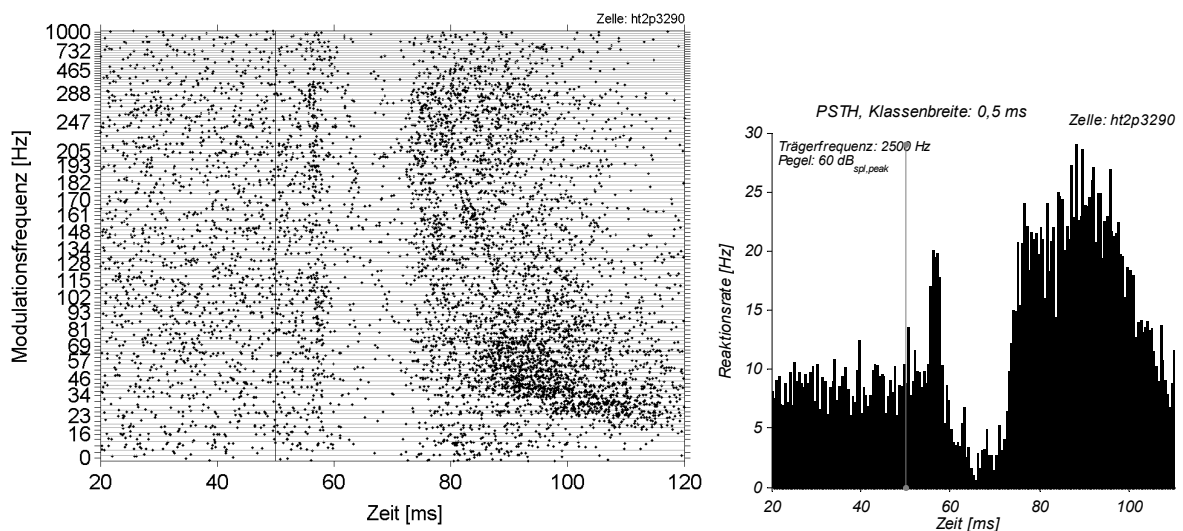


**Abbildung 66: Hemmung der tonischen Reaktion bei hoher BMF.**

Dargestellt ist das Punktdiagramm einer Ableitung unter SAM-Stimulation. Die Art der Darstellung ist in Abbildung 50 erläutert. Die Trägerfrequenz beträgt 15 kHz (CF: 18 kHz), die Lautstärke  $40 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$  (THD:  $30 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$ ), dargestellt sind 34 Wiederholungen jeder Stimulation. Die mittlere Spontanrate dieses Neurons liegt bei 22 Hz. Nach Stimulationsbeginn zeigt sich eine erhöhte Aktivierung des Neurons, die sich bei Frequenzen unterhalb von etwa dem Doppelten der BMF (276 Hz) phasengekoppelt über die Stimulationsdauer fortsetzt. Zur Verdeutlichung ist der Beginn jeder neuen Modulationsperiode grau unterlegt. Sowohl die Reintonstimulation als auch die Stimulationen mit sehr niedrigen Modulationsfrequenzen zeigen eine der ON-Reaktion (Latenz ist schwarz markiert) folgende Aktivierung, deren Abstand der BMF-Periode entspricht (für jede Stimulation mit vertikal schwarz unterlegt und mit Pfeilen markiert). Für hohe Modulationsfrequenzen fällt die Reaktion ca. 40 ms nach Stimulationsbeginn deutlich ab. Die tonische Reaktionsrate beträgt 19 Hz für Modulationsfrequenzen über 500 Hz. Die Zelle ist hier also unter das spontane Niveau inhibiert.

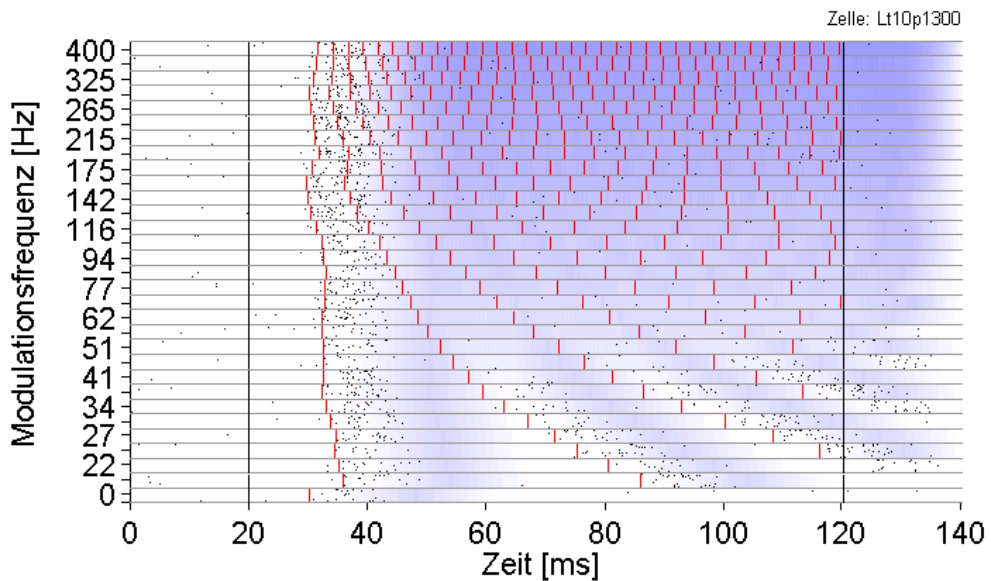
Besonders interessant waren in diesem Zusammenhang Ableitungen, die auf niedrige Modulationsfrequenzen abgestimmt waren. Die Periodendauer der stimulierenden Signale war in diesen Messungen sehr lang, so dass die Auswirkungen einzelner Eingänge zeitlich besser unterschieden werden konnten und nicht nur eine Überlagerung sichtbar wurde. Des Weiteren wurde bereits angemerkt, dass tieffrequent abgestimmte Neurone nur sehr schwache Reaktionen auf Harmonische der BMF zeigten, also hemmende Mechanismen häufig schon in den ersten Stimulationsperioden wirkten. Abbildung 67 zeigt ein Neuron dessen Reaktion nach der ON-Reaktion für 16 ms unter das spontane Niveau unterdrückt wird. Die Periode der

BMF des Neurons betrug 26,3 ms. Somit wird die Reaktion dieses Neuron nach Stimulationsbeginn für eine Zeitspanne unterdrückt, die etwas kürzer, als die Periode der BMF ist. Diese Hemmung kann die Unterdrückung der Reaktion auf Harmonische der BMF erklären. Wenn die Dauer der Hemmung des Neurons konstant ist und diese Inhibition nicht nur nach Stimulationsbeginn sondern auch nach jeder weiteren Modulationsperiode erregt wird, so wird die Reaktion des Neurons ständig gehemmt, wenn die Stimulationsperiode kürzer als die Dauer der Hemmung ist. Um eine Hemmung der ersten Harmonischen der BMF zu erreichen, aber die Reaktion auf die BMF nicht zu beeinflussen müsste die Dauer der Hemmung kürzer als die Periode der BMF sein und länger als die Hälfte der Periode der BMF. Dies ist für die in Abbildung 67 sichtbare Dauer der Hemmung erfüllt ( $26,3/2 \text{ ms} < 16 \text{ ms} < 26,3 \text{ ms}$ ).



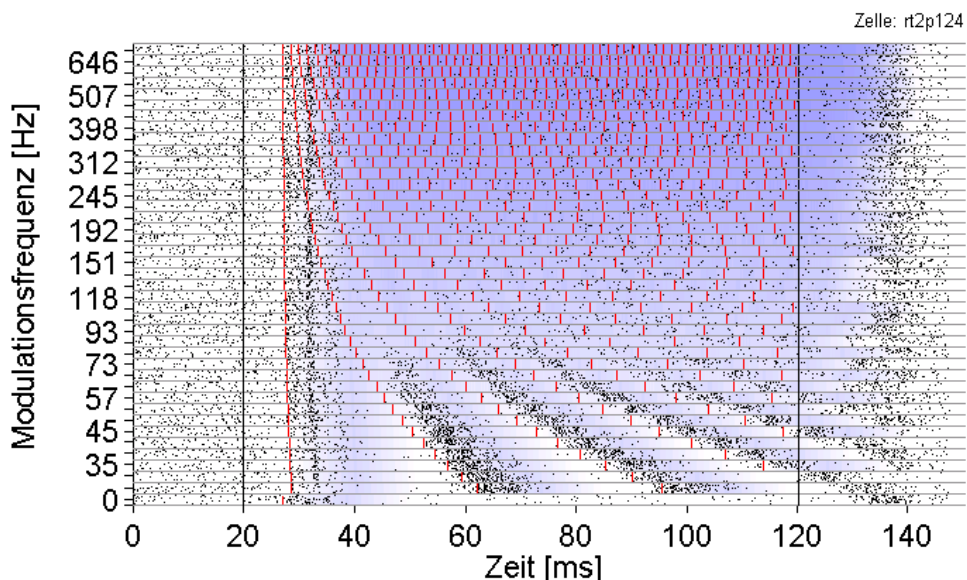
**Abbildung 67: Inhibition nach Reaktionsbeginn.**

Dargestellt ist die Reaktion eines Neurons auf SAM-Stimulation (50 Wiederholungen je Stimulation). Links ist eine Punktdarstellung abgebildet (Erläuterung siehe Abbildung 50). Die Trägerfrequenz beträgt 2,5 kHz (CF: 4,4 kHz), die Lautstärke  $60 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$  (THD:  $3 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$ ). Rechts ist das über alle Stimulationen zusammengefasste PSTH zu sehen. Dieses Neuron hat eine spontane Reaktionsrate von ca. 9 Hz. Kurz nach Reaktionsbeginn ist die Reaktionsrate auf fast 2 Hz abgesenkt. Die Dauer des inhibierten Intervalls (16 ms) übersteigt geringfügig die Hälfte der Periode der BMF (26,3 ms). In dem inhibierten Intervall ist auch für hohe Modulationsfrequenzen, in denen weitere phasengekoppelte Reaktionen erfolgen sollten, kaum Aktivität festzustellen. Nach dem inhibierten Intervall ist eine deutliche Reaktion sichtbar, die mit einer Pause der ON-Reaktion folgt. Bei einer Modulationsfrequenz von 38 Hz (BMF) entspricht die Modulationsperiode der Pausendauer. Es ergibt sich eine starke Aktivierung des Neurons.



**Abbildung 68: Hemmung der Reaktion auf hohe Modulationsfrequenzen.**

Der Aufbau der Punktdarstellung ist in Abbildung 50 erläutert. Die Trägerfrequenz beträgt 2 kHz, die Lautstärke  $40 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$  ( $n: 58$ ,  $\text{CF}: 2 \text{ kHz}$ ,  $\text{THD}: 20 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$ ). Die ersten roten Linien markieren die Latenz, die hierauf folgenden die hypothetischen Zeitpunkte des Beginns phasengekoppelter Reaktionen. Das Neuron hat eine BMF von  $27 \text{ Hz}$  ( $T_{\text{BMF}} = 37 \text{ ms}$ ) und zeigt an die Modulationsfrequenz gekoppelte Reaktionen bis zu Modulationsfrequenzen von  $45 \text{ Hz}$ . Blaue Bereiche haben eine Breite von  $\frac{3}{4} \cdot T_{\text{BMF}}$  und folgen kurz nach dem Beginn jeder Modulationsperiode. Innerhalb dieser Bereiche treten nur selten Aktionspotenziale auf. Überlappen diese Bereiche, so sind phasengekoppelte Reaktionen deutlich reduziert. Bei einer Modulationsfrequenz von  $60 \text{ Hz}$  sind einzelne Reaktionen auf die zweite Periode innerhalb des blauen Intervalls sichtbar (weiter Erläuterungen siehe Text)



**Abbildung 69: Hochfrequente Hemmung einer Tiefpassabstimmung.**

Diese Punktdarstellung (Art der Darstellung siehe Abbildung 68) einer SAM-Stimulation mit einer Trägerfrequenz von  $1,4 \text{ kHz}$ , und einer die Lautstärke  $45 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$  ist dargestellt ( $n: 44$ ,  $\text{CF}: 1,45 \text{ kHz}$ ,  $\text{THD}: 2 \text{ dB}_{\text{spl, peak}}$ ). Die BMF von  $33 \text{ Hz}$  ( $T_{\text{BMF}} = 30 \text{ ms}$ ) liegt am Rand des Messbereiches (bis  $30 \text{ Hz}$ ), so dass das Neuron als tiefpassabgestimmt klassifiziert wurde. Die Zelle zeigt eine sehr hohe spontane Aktivität ( $60 \text{ Hz}$ ), so dass inhibitorische Einflüsse sehr deutlich werden. Nach Reaktionsbeginn ist die Reaktion sehr stark auf ca.  $10 \text{ Hz}$  abgesenkt. Die phasengekoppelten Reaktionen auf kurze Modulationsperioden treten nicht mehr auf, sobald sie in Intervalle der Breite  $\frac{3}{4} \cdot T_{\text{BMF}}$  (blau) fallen. Die Zelle reagiert bei Modulationsfrequenzen über  $60 \text{ Hz}$  ständig mit kleinerer Rate als spontan. Nach Stimulationsende ist eine OFF-Reaktion sichtbar, die durch die Aufhebung der Inhibition hervorgerufen sein könnte.

Die hypothetische modulationsgekoppelte Hemmung konstanter Wirkdauer konnte in einigen weiteren Ableitungen verdeutlicht werden, die eine kleine BMF aufwiesen (siehe Abbildungen 68 und 69). Der Beginn jeder Modulationsperiode wurde markiert, so dass phasengekoppelte Reaktionen für kleine Modulationsfrequenzen deutlich wurden. Zwischen diesen Reaktionen war die Reaktionsrate teilweise unter das spontane Niveau abgesenkt. Eine hypothetische Inhibitionsdauer von drei Vierteln der BMF-Periode, die phasengekoppelt mit jeder Modulation ausgelöst wird, deckte sich mit diesen Intervallen reduzierter Aktivität. Diese Intervalle wurden in den Diagrammen blau unterlegt (siehe Abbildungen 68 und 69). Die Wirkung inhibitorischer Einflüsse hängt von Transmitterkonzentrationen ab, die sich langsam auf- und abbauen. Daher wurde die Stärke der Blaufärbung so gewählt, dass sie einer Inhibitionsstärke entsprach, die jeweils über die Halbe Inhibitionsdauer graduell zu und wieder abnahm. Mit steigenden Modulationsfrequenzen wurden die nicht inhibierten Intervalle kleiner, bis schließlich oberhalb der BMF eine dauerhafte Hemmung der tonischen Reaktion vorlag. Die Überlagerung der inhibierten Intervalle wird durch eine starke Blaufärbung bei hohen Modulationsfrequenzen verdeutlicht. Die dargestellten Neurone zeigten für hohe Modulationsfrequenzen tonische Reaktionen, die stets unter der Spontanrate lagen und kaum an die Stimulationsfrequenz ankoppelten. Für hohe Modulationsfrequenzen (über 200 Hz) sind in Abbildung 68 innerhalb der ON-Reaktion phasengekoppelte Reaktionsverstärkungen erkennbar. Diese Reaktionen traten so kurz nach Reaktionsbeginn auf, dass sie nicht in die ersten in blau markierten gehemmten Intervalle fallen.

In den Abbildungen 68 und 69 ist die Kammstruktur der MTF bereits nach der ersten Signalperiode nicht mehr beobachtbar: Die Reaktion auf Harmonische der BMF war nur sehr schwach feststellbar. Dieses Verhalten war typisch für Neurone, die eine kleine BMF (unter 60 Hz) hatten (vergleiche Abbildung 62).

#### **4.4.4 Harmonische Reaktionen durch Blockade der Inhibition**

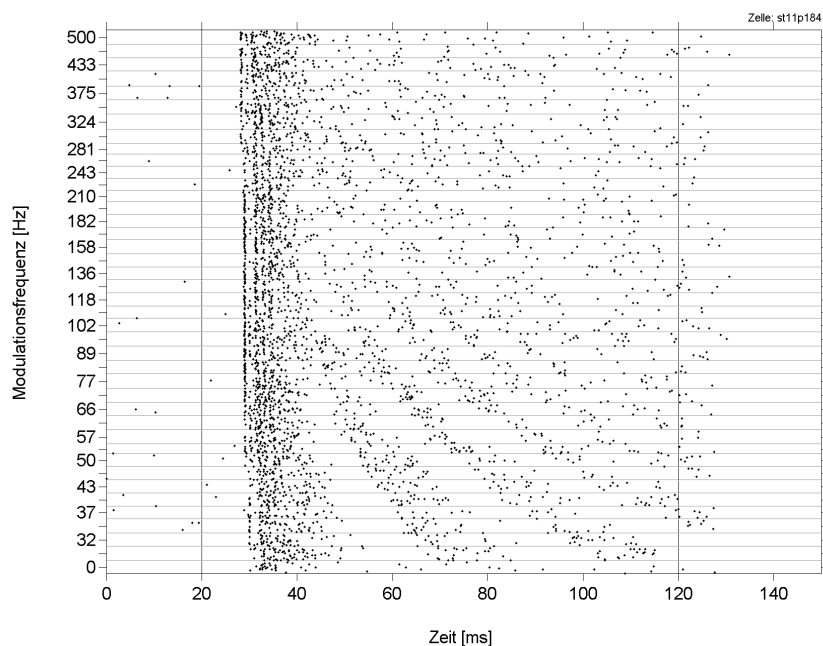
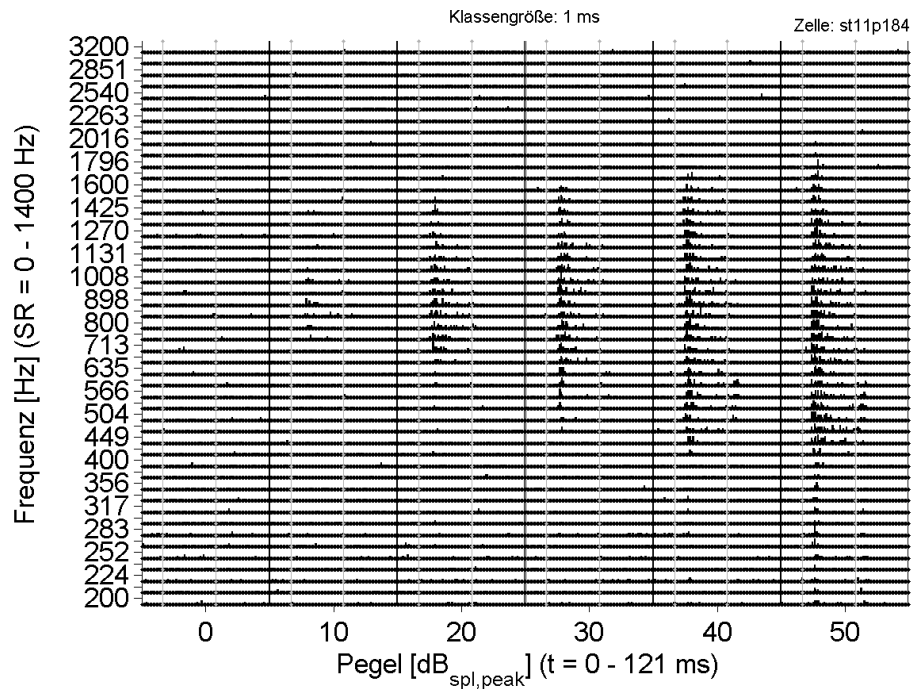
Im vorangegangenen Kapitel wurden Hinweise auf eine phasengekoppelte Hemmung gefunden, durch die eine eindeutige Periodizitätsabstimmung ermöglicht wurde. In diesem Kapitel wird indirekt gezeigt, dass diese Hemmung durch inhibitorische Eingänge in ICC-Neuronen vermittelt wird.

Hierzu wurden die inhibitorisch wirkenden Rezeptoren (GABA und Glyzin) durch Gabe geeigneter Antagonisten blockiert und die veränderte Periodizitätsabstimmung der Neurone untersucht. Als Rezeptorantagonisten wurden wie bei den Messungen reiner Tönen (siehe Kapitel 2.6 und 4.2.5) Bicuculin (BIC) und Strychnin (STR) iontophoretisch injiziert. Insgesamt wurden bei 34 Ableitungen, in denen das Neuron über die Messdauer gehalten wurde, Rezeptorantagonisten appliziert. Hiervon waren 21 Neurone bandpassabgestimmt (BP), drei tiefpassabgestimmt und zehn unselektiv. Waschmessungen erfolgten an zwölf der 34 Neurone (hiervon waren sieben BP-abgestimmt). BIC und STR wurde in neun Fällen getrennt appliziert (hiervon waren fünf BP-abgestimmt). Die Messungen wurden in Zusammenarbeit

mit P. Baumhoff durchgeführt und in dessen Diplomarbeit ausführlich behandelt. Hier sollen nur Resultate erläutert werden, die Reaktionen auf Vielfache der BMF betreffen.

Wie bei reinen Tönen (siehe Abschnitt 4.2.5) wurde durch Gabe der beiden Antagonisten primär die tonische und die spontane Reaktionsrate angehoben, die Änderung der ON-Reaktion ist gering. Das Zeitverhalten der neuronalen Reaktionen auf SAM-Stimulation änderte sich bei Unterdrückung der inhibitorischen Eingänge kaum, dies entsprach den Befunden bei Reintonstimulation. Bei Injektion von BIC und STR blieb die generelle Form der Modulationsübertragungsfunktion (MTF) oft qualitativ unverändert. Die Abstimmung auf eine BMF wurde durch Blockade inhibitorischer Rezeptoren nicht beseitigt. Bei neun Neuronen wurden nach Gabe der Rezeptorantagonisten eine abweichende Klassifizierung der MTF vorgenommen. In allen Fällen war die Reaktion auf hohe Modulationsfrequenzen deutlich verstärkt (Baumhoff 2004). Ohne Rezeptorantagonisten war die tonische Reaktion auf hohe Modulationsfrequenzen häufig unterdrückt (vergleiche Abschnitt 4.4.3). Es war zu vermuten, dass Reaktionen auf Harmonische der BMF durch inhibitorische Eingänge unterdrückt wurden. Daher wurde versucht durch Applikation von BIC und STR nicht nur eine allgemein verstärkte Reaktion auf hohe Modulationsfrequenzen nachzuweisen, sondern insbesondere eine selektive Verstärkung der Oktave der BMF.

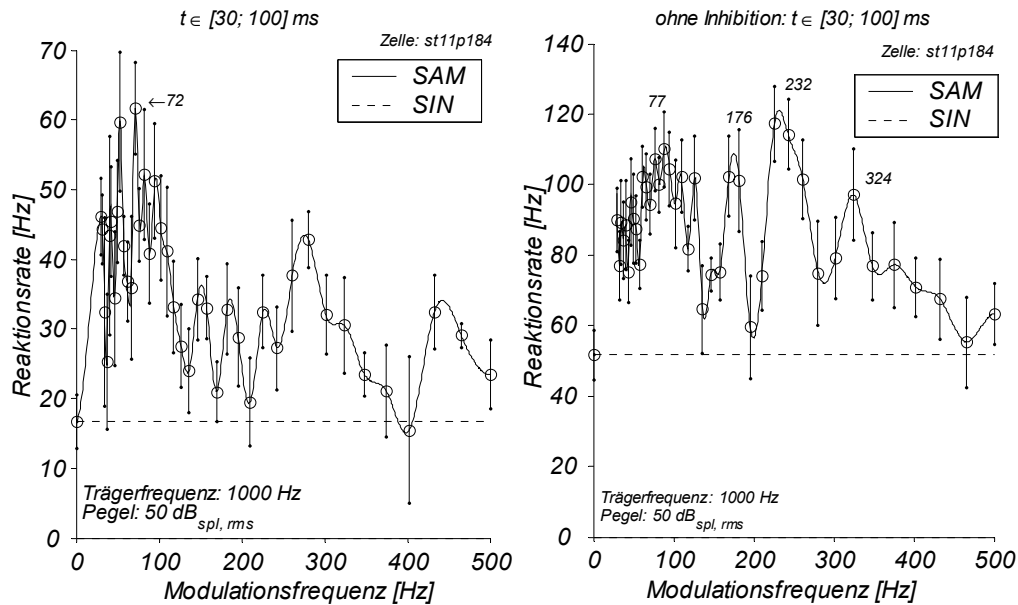
Abbildung 70 zeigt Reaktionen eines gewöhnlichen bandpassabgestimmten ICC-Neurons. Die Reintonreaktion war phasisch mit einer schwachen tonischen Komponente und einem V-förmigen Antwortbereich. Dieser Reaktionstyp zeigte durchschnittlich häufig Bandpassabstimmung bei SAM-Stimulation. Die Filtergüte der SAM-Abstimmung war allerdings gering. Die MTF der tonischen Reaktion (siehe Abbildung 71) wurde in einem Auswertungsintervall bestimmt, das von 30 ms nach Stimulationsbeginn bis 100 ms dauert. Sie zeigte neben der BMF-Reaktion mehrere schwache Nebenmaxima, die teilweise Vielfachen der BMF entsprechen könnten. Da die zu den lokalen Maxima gehörenden Frequenzen nicht konsistent Harmonischen der BMF entsprachen, wurde die Reaktion nicht als kammartig klassifiziert. In der gleichen Abbildung ist auch die Reaktion dieses Neurons unter Applikation von STR und BIC dargestellt. Deutlich sind erhöhte Reaktionsraten auf die Oktave und zwei weitere Harmonische der BMF erkennbar. Die Reaktion auf die Vielfachen der BMF wurde durch inhibitorische Eingänge unterdrückt und trat unter Blockade der hemmenden Rezeptoren wieder hervor.



**Abbildung 70: Eigenschaften eines ICC-Neurons.**

Die hier dargestellten Reaktionen stammen von einem Neuron, das in einem wachen Tier abgeleitet wurde. Auf reine Töne (oberes PSTH-Diagramm, die Art der Darstellung entspricht Abbildung 30) reagierte das Neuron in einer für ICC Neuronen typischen Weise. Das Diagramm ist entlang der y-Achse in Bereiche unterteilt, die unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen entsprechen. Die y-Achse gibt unterschiedliche Stimulationspegel an. In jedem Feld ist ein PSTH für die entsprechende Stimulation angegeben. Die Skalierung der einzelnen PSTHs (Aufnahmezeit t und Reaktionsrate SR) ist an den Achsen angegeben. Die Reaktion kann als ON-sustained klassifiziert werden, der Antwortbereich ist V-förmig, laterale Inhibition ist nicht sichtbar. Die charakteristische Frequenz beträgt 950 Hz mit einem Schwellpegel von  $4,5 \text{ dB}_{\text{spl,peak}}$ . SAM-Stimuli (n: 15, Pegel:  $50 \text{ dB}_{\text{spl,peak}}$ , untere Punktdarstellung) rufen eine im ICC ebenfalls häufige, phasenkoppelte Reaktion hervor. In der ON-Reaktion ist Phasenkopplung an die Trägerfrequenz (1 kHz) sichtbar. Oberhalb einer Modulationsfrequenz von 100 Hz fällt die Phasenkopplung und die Reaktionsrate deutlich ab.





**Abbildung 71: Inhibitorische Beeinflussung der Modulationsübertragungsfunktion (MTF).**

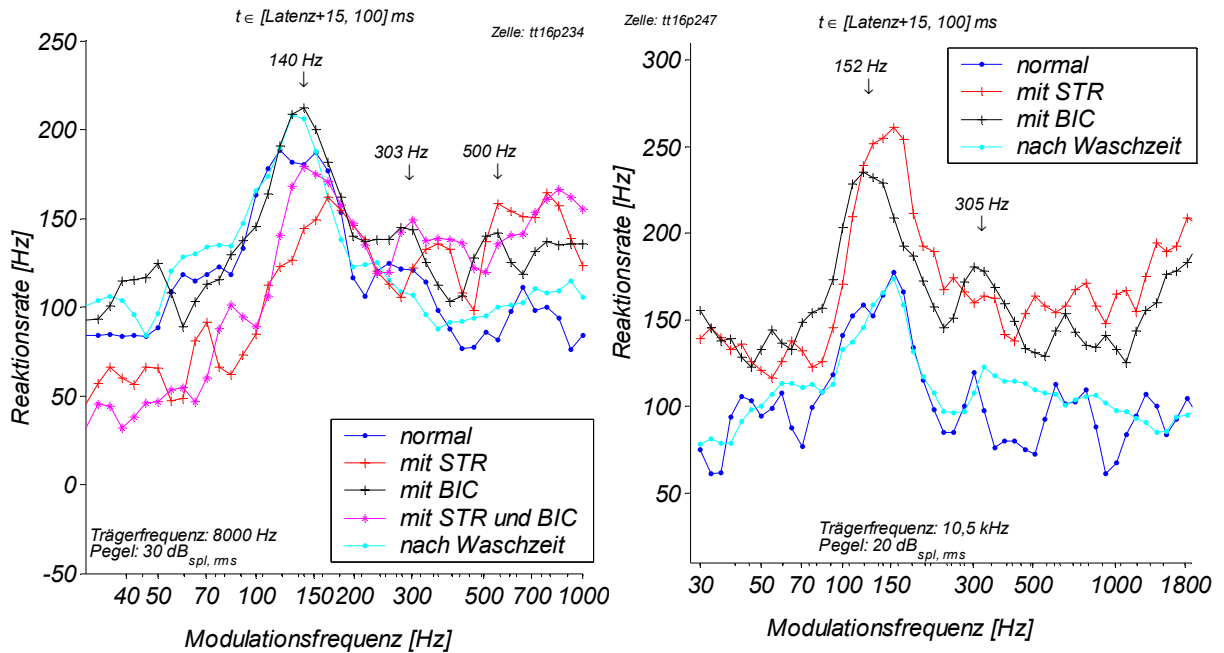
MTFs der in Abbildung 70 eingeführten Ableitung sind dargestellt. Links ist die MTF des Neurons ohne, rechts mit Einwirkung von Strychnin (STR) und Bicuculin (BIC) gezeigt. Die Skalierung der y-Achse ist in den beiden Darstellungen unterschiedlich. Für beide Diagramme wurde die tonische Reaktionsrate des Neurons (30 ms bis 100 ms nach Stimulationsbeginn) bestimmt und in Abhängigkeit von der stimulierenden Modulationsfrequenz dargestellt. Der Zeitverlauf der Reaktion wird in Abbildung 73 verdeutlicht. Zwischen den mit Standardfehlern markierten Messpunkten wurde die Reaktionsrate durch eine kubische Splinefunktion abgeschätzt. Die Art der Darstellung ist in Abbildung 48 genauer erläutert.

Das Neuron ist in normaler Umgebung (links) auf eine Modulationsfrequenz von 72 Hz (BMF) abgestimmt, die MTF zeigt weitere erhöhte Reaktionen auf 152, 186, 226, 276 und 442 Hz. Diese Reaktionen sind allerdings wesentlich schwächer als die Reaktion auf die BMF, so dass die Reaktion dennoch als bandpassabgestimmt klassifiziert wurde. Bis auf eine Ausnahme entsprechen die Frequenzen ungefähr den Harmonischen der BMF.

Rechts ist die MTF des Neurons ohne inhibitorische Eingänge dargestellt. Deutlich ist die kammartige Struktur erkennbar, die mit Inhibition (vergleiche MTF links) nicht hervortrat. Die Reintonreaktion (punktiert) und die SAM-Reaktionen sind deutlich erhöht, die Frequenz der maximalen Reaktion (BMF) bleibt nahezu unverändert (77 Hz), die maximale Reaktionsrate ist fast verdoppelt. Reaktionen bei höhere Modulationsfrequenzen zeigen deutlich drei Harmonische. Die Frequenz der Maxima wurde durch Interpolation mit einem kubischen Spline zu 176, 232 und 324 Hz bestimmt, dies entspricht ungefähr Vielfachen von 80 Hz.

Es wurden 21 bandpassabgestimmte Neurone unter Applikation von Rezeptorantagonisten untersucht. In sechs Fällen konnte eine erhöhte tonische Reaktion auf die Oktave der BMF festgestellt werden, die meist schwächer ausgeprägt war, als in Abbildung 71 gezeigt. In einem Fall, der bereits vor Applikation eine tonische Reaktion auf die Oktave der BMF zeigte, führte die Blockade der Inhibition zu einem Anstieg der Reaktion auf beide harmonische Modulationsfrequenzen. Der Vergleich der Wirkungen von GABAerger und glyzinerger Inhibition war nicht systematisch möglich, da die erzielbare Messdauer meist nur kurze Auswaschphasen (10 bis 15 min) zuließ. In fünf Fällen wurden bandpassabgestimmte Neurone separat mit STR und anschließend BIC untersucht. Zwei solcher Messungen, die nur in narkotisierten Tieren möglich waren, sind in Abbildung 72 dargestellt. In Vorversuchen an wachen Tieren war die Wirkung von BIC meist stärker als die von STR. STR wurde daher in narkotisierten Tieren immer zuerst appliziert, wodurch einerseits dessen Wirkung sicherer bestimmt werden konnte, andererseits eine Restwirkung von STR in der anschließenden Messung mit BIC nicht ausgeschlossen werden konnte. Beide Antagonisten führten zu einem

Anstieg der tonischen Reaktionsrate bei hohen Modulationsfrequenzen. BIC hob tendenziell Reaktionen auf Modulationsfrequenzen unterhalb der BMF stärker an als STR (Abbildung 72). Reaktionen auf Oktaven der BMF schienen unter Applikation von BIC (bzw. BIC und STR) deutlicher hervorzutreten. Die beobachteten Wirkungsunterschiede der beiden Antagonisten waren jedoch derart gering, dass sie auch auf die Applikationsreihenfolge zurückzuführen sein könnten.

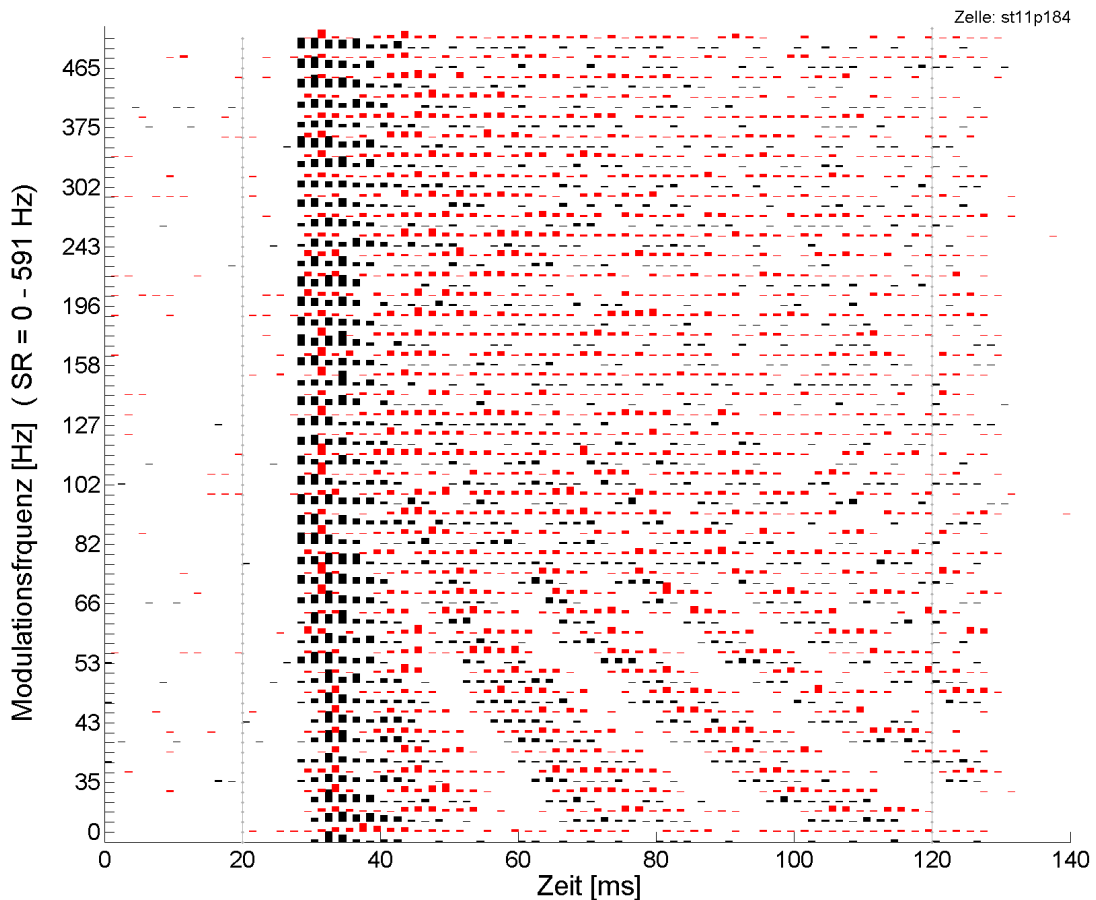


**Abbildung 72: GABAerge und glyzinerge Inhibition.**

Dargestellt sind Modulationsübertragungsfunktionen von zwei Neuronen, die separat mit Strychnin und Bicuculin beeinflusst wurden. Bei beiden Neuronen wurde jeder Stimulus 15 mal wiederholt, die Trägerfrequenz entsprach der charakteristischen Frequenz und die Lautstärke lag 20 dB über der Schwelle. Beide Neurone wurden in einem narkotisierten Tier abgeleitet. Die blaue Kurve stellt jeweils die Reaktion der ungestörten Neurone dar, in Cyan ist die Reaktion nach einer Auswaschzeit dargestellt. Um die Darstellung übersichtlicher zu gestalten, wurde jeweils die mittlere Reaktionsrate von drei benachbarten Messpunkten ohne Fehlerbalken dargestellt. Beide Neurone zeigen reversible Veränderungen bei Applikation von Rezeptorantagonisten. Strychnin (rot mit Pluszeichen) führt vorwiegend zu einem Anstieg der Reaktion auf hohe Modulationsfrequenzen. Die Wirkung von Bicuculin (schwarz mit Pluszeichen) ist vergleichbar, häufig ergibt sich zusätzlich ein Anstieg bei niedrigen Modulationsfrequenzen. Links ist in Magenta (mit Stern) auch die MTF unter Applikation beider Substanzen dargestellt. In beiden Neuronen wird die Oktave der BMF unter Einfluss von BIC (und STR) stärker beantwortet (siehe Pfeile, links auch 2. Harmonische). Die Verstärkung der Oktavreaktion ist mit BIC am deutlichsten.

Die zeitliche Struktur der Reaktionen blieb bei Gabe der Rezeptorantagonisten meistens erhalten. Phasenkopplung trat unter Gabe von BIC und STR nicht bei höheren Modulationsfrequenzen auf als ohne Gabe der Antagonisten (siehe Abbildung 73). Häufig wurden phasengekoppelte Reaktionen stärker und dauerten über einen längeren Anteil jeder Modulationsperiode an als in der ungestörten Situation (vergleiche Abbildung 73), was die Vektorstärke verkleinerte. Diese Ausdehnung der Reaktion führte zu einer Verschiebung (Vergrößerung) des Phasenwinkels der Reaktionen (siehe Abbildung 74). Diese Verschiebung wurde auch in Ableitungen beobachtet, die nicht auf eine BMF abgestimmt waren. Insgesamt erreichten 26 von 34 Neuronen signifikante (siehe Abschnitt 2.8.4) Vektorstärken. Nur fünf

Neurone zeigten eine Verringerung des mittleren Phasenwinkels bei Modulationsfrequenzen, die zu signifikanten Vektorstärken führten. Der Durchschnitt aller Phasenverschiebungen, die auf signifikanten Phasenwinkeln basierten, betrug  $10^\circ$ .

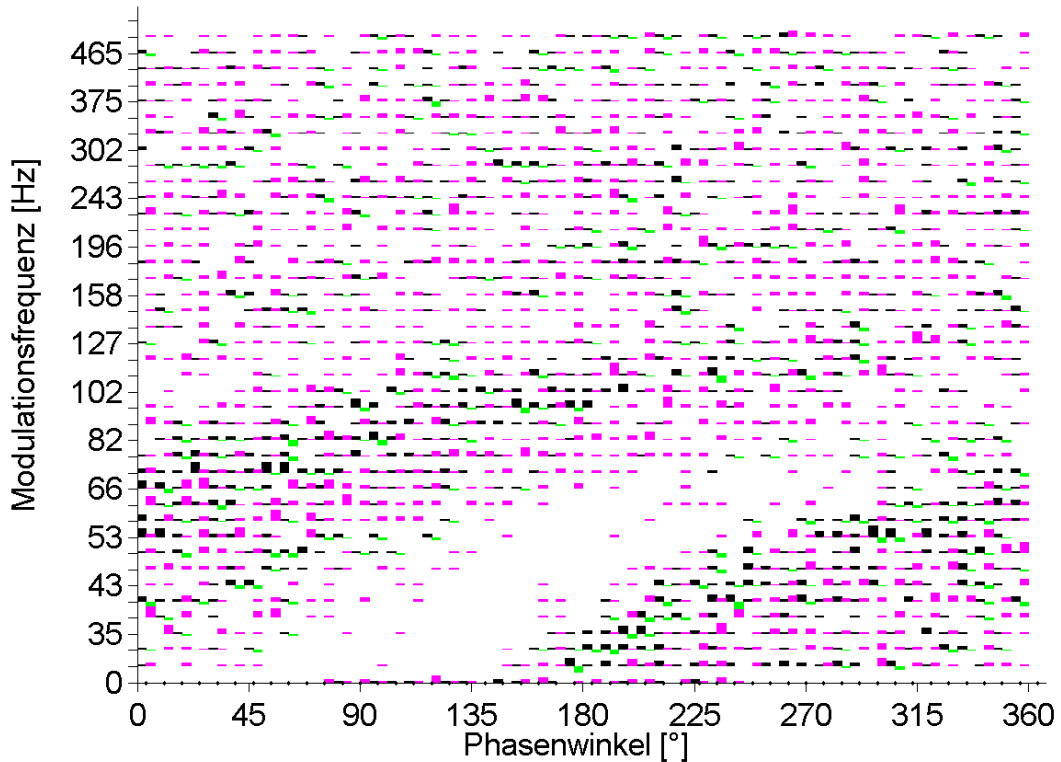


**Abbildung 73: Veränderung des Reaktionsverlaufs durch inhibitorische Rezeptorantagonisten.**

Die PSTHs zeigen SAM-Reaktionen der Zelle aus Abbildung 70. Die PSTHs stellen jeweils die Häufigkeit neuronaler Reaktionen in 1 ms breiten Klassen dar (maximale Reaktionsrate 591 Hz). Die x-Achse gibt die Messdauer an, die Simulation beginnt bei 20 ms und endet bei 120 ms. Die y-Achse gibt die stimulierende Modulationsfrequenz an, zu der jeweils zwei PSTH-Diagramme (rot und blau) angegeben sind. Rote Balken stellen die Reaktion mit Applikation von BIC und STR (ohne Inhibition) blaue ohne Gabe der Rezeptorantagonisten (wie in Abbildung 70) dar.

Deutlich ist eine Ratensteigerung durch Applikation von BIC und STR im tonischen Reaktionsbereich erkennbar (rote Balken), die Phasenkopplung bleibt erhalten. Im tonischen Bereich scheint die phasengekoppelte Aktivität in jeder Modulationsperiode etwas länger anzuhalten als ohne Gabe von STR und BIC (vergleiche Abbildung 74). Latenzen und spontane Reaktionen sind kaum verändert, die ON-Reaktion ist nicht verstärkt.

Inhibitorische Eingänge verkürzten somit phasengekoppelte Reaktionen. Sie wirkten kurz nach phasengekoppelten exzitatorischen Eingängen. Die Reaktion auf Modulationsfrequenzen, die oberhalb der BMF lagen, war wie bereits erläutert häufig insgesamt inhibiert. Dieses Verhalten stand in Einklang mit den Beobachtungen aus Abschnitt 4.4.3. Phasengekoppelte inhibitorische Eingänge unterdrückten Vielfache der BMF. Sie stellten einen Modulationstiefpass bereit, dessen Eckfrequenz durch die Wirkdauer der Inhibition bestimmt wurde, die zwischen der BMF und deren Oktave lag.



**Abbildung 74: Phasenverschiebung durch Inhibition.**

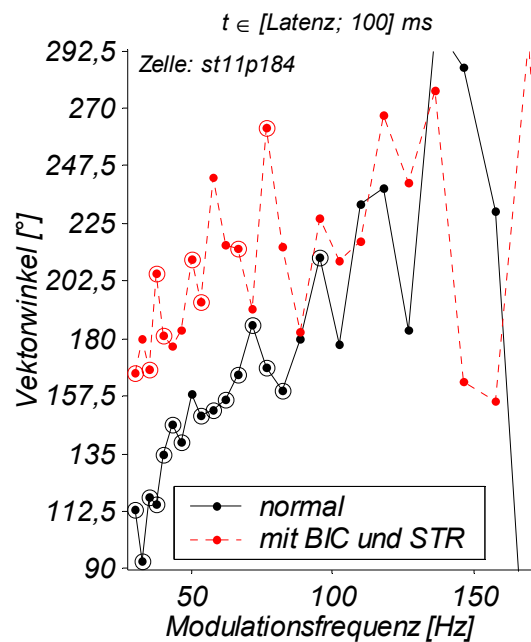
Mit schwarzen Balken ist oben das Periodenhistogramm der SAM-Reaktion des in Abbildung 70 eingeführten Neurons dargestellt. Zu jeder Modulationsfrequenz (y-Achse) ist die Häufigkeit neuronaler Reaktionen zu bestimmten Phasen der Modulation (x-Achse) angegeben. Neben der Reaktion unter normalen Bedingungen ist auch die Reaktionsänderung an den einzelnen Phasenlagen bei Blockierung inhibitorischer Eingänge dargestellt. Reaktionsverstärkungen sind violett dargestellt, Verminderungen grün. Die Histogramme wurde für Klassen einer Breite von 7,2° erstellt, und die maximale Häufigkeit von 9 / s skaliert.

Bei Modulationsfrequenzen über 120 Hz existiert keine deutliche Phasenkopplung, unterhalb ist das Periodenhistogramm deutlich strukturiert. Für große Modulationsfrequenzen ist die Reaktion nahezu bei allen Phasenlagen verstärkt. Bei kleinen tritt die Reaktionsverstärkung (violett) vermehrt bei größeren Phasenwinkeln im Vergleich zur ungestörten Reaktion auf.

Die Verschiebung der Phasenlage wird in dem Diagramm unten verdeutlicht.

Der Vektorwinkel gibt den Schwerpunkt des Periodenhistogramms (Winkel der Vektorstärke) an. Die Berechnung des Vektorwinkels lässt die Latenz außer Acht (siehe Kopfzeile). Messungen, die eine signifikante Vektorstärke zeigen sind mit einem Kreis markiert. Die Verschiebung zwischen der normalen Reaktion (schwarz) und der unter Blockade von Inhibition (rot) wird hier sehr deutlich. Im Durchschnitt aller Stimulationen mit Modulationsfrequenzen unter 100 Hz ergibt sich in der schwarzen Kurve ein Vektorwinkel von 177°, bei Applikation von BIC und STR (rot) 202°. Somit beträgt die mittlere Phasenverschiebung 25°.

Der Absolutwert ist von der Wahl des Nullpunkts des Phasenwinkels beeinflusst. Zur Ermittlung des Vektorwinkels wurde der Latenzwert jeder Messung als Nullpunkt genutzt. In dem Periodenhistogramm (oben) wurde der Nullpunkt des Phasenwinkels zum Stimulationsbeginn gewählt.



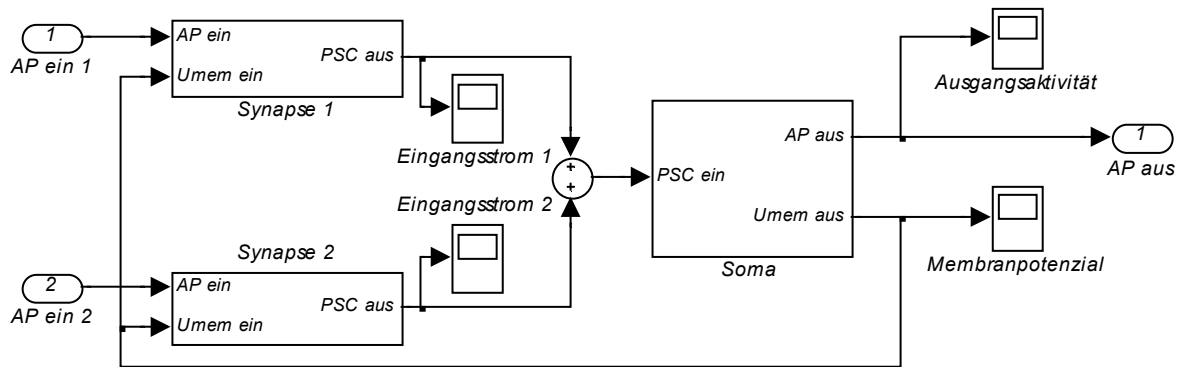
## **5 Simulationen**

Im Laufe dieser Arbeit entstanden mehrere Computerprogramme zur Simulation neuronaler Netze mit dem Ziel, das Langnersche Periodizitätsmodell (siehe Kapitel 1.3) zu modellieren. Aufbauend auf den Arbeiten von Bleeck (Bleck 2000) wurden die Grundlagen für den Aufbau des Netzes aus zeitdiskreten Neuronen erarbeitet. In der vorliegenden Arbeit wurden Modelle für Neurone entwickelt und die Eigenschaften von zeitdiskreten Netzen „spikender“ Neurone untersucht. In zwei Diplomarbeiten (Häring 2001 und Limberger 2001) wurden zeitdiskrete Neurone implementiert und die Parameterbereiche zur Simulation des Langnerschen Periodizitätsmodells ermittelt. Zunächst wurden neuronale Netze in C++ implementiert. In einer weiteren Diplomarbeit (Nestle 2002) und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Regelungstheorie und Robotik, TU Darmstadt (Prof. J. Adamy und K. Voutsas) wurde das Langnersche Periodizitätsmodell Modell in Matlab bzw. Simulink implementiert und weitgehend getestet.

### **5.1 Künstliche Neurone**

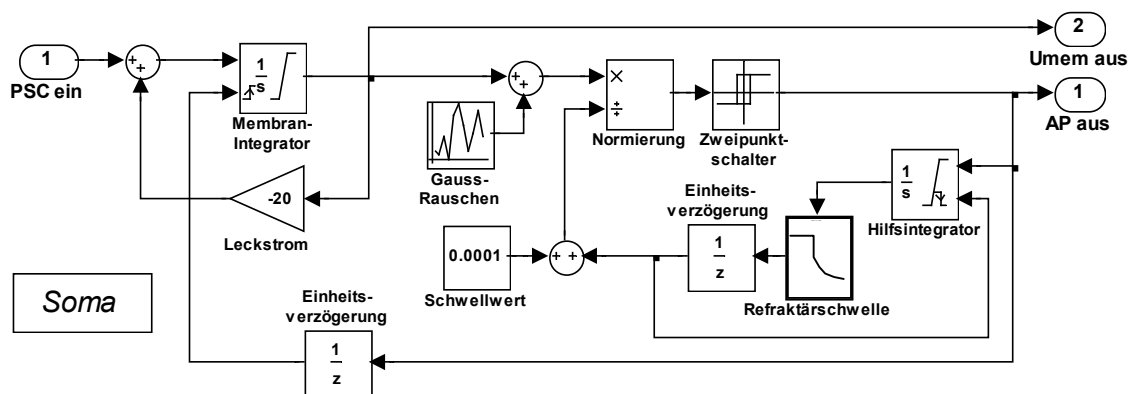
Für die Modellierung neuronaler Netzwerke wurden in dieser Arbeit zusammen mit S. Bleeck zeitdiskrete („spikende“) Neurone realisiert. Die Membranspannung der Neurone ermittelt sich aus einer Integration über die Eingangsströme (PSC: „post synaptic current“, siehe Abbildung 75) und über Leckströme. Bei Überschreitung eines Schwellwertes wird ein Aktionspotenzial gebildet („Leaky Integrate & Fire“). Neurone werden durch zwei Untereinheiten modelliert: eine oder mehrere Synapsen und ein Soma. Das Soma simuliert hierbei auch den Axonhügel. Es realisiert die lokalen passiven Membraneigenschaften und berechnet das von den synaptischen Eingangsströmen erzeugte Membranpotenzial (siehe Abbildung 76). Räumliche Effekte werden bereits durch den zeitlichen Verlauf des synaptischen Eingangsstromes berücksichtigt. Zur Auslösung eines Aktionspotenzials wird ein fester Schwellwert definiert. Die absolute und relative Refraktärzeit wird über einen festen Zeitverlauf generiert. Dieses Verfahren wurde wegen des geringeren Rechenaufwandes einer Simulation von Kanaleigenschaften vorgezogen.

Das Modell einer Synapse zeigt Abbildung 77. Die Eingänge führen zu einem stereotypen Zeitverlauf der Ausschüttung des Neurotransmitters. Diese Transmittermenge wird einem Vorrat im synaptischen Spalt zugeführt und wieder abgebaut. Aus der Transmitterkonzentration wird die Leitfähigkeit der Rezeptorkanäle ermittelt. Die Leitfähigkeit und die Differenz zwischen Membranpotenzial und Umkehrpotenzial der betrachteten Ionenart bestimmen den synaptischen Strom. Je nach Polarität des Umkehrpotenzials wirkt die Synapse exzitatorisch oder inhibitorisch auf das nachgeschaltete Soma. Zur Simulation der Laufzeiten auf der Membran ist ein Verzögerungsglied nachgeschaltet. Die Stärke der Synapse ist mittels ihres Gewichts modulierbar. Durch diesen Aufbau ist es relativ leicht möglich, verschiedene Konstellationen von Neuronen zu untersuchen.



**Abbildung 75: Realisierung eines Neurons in Simulink.**

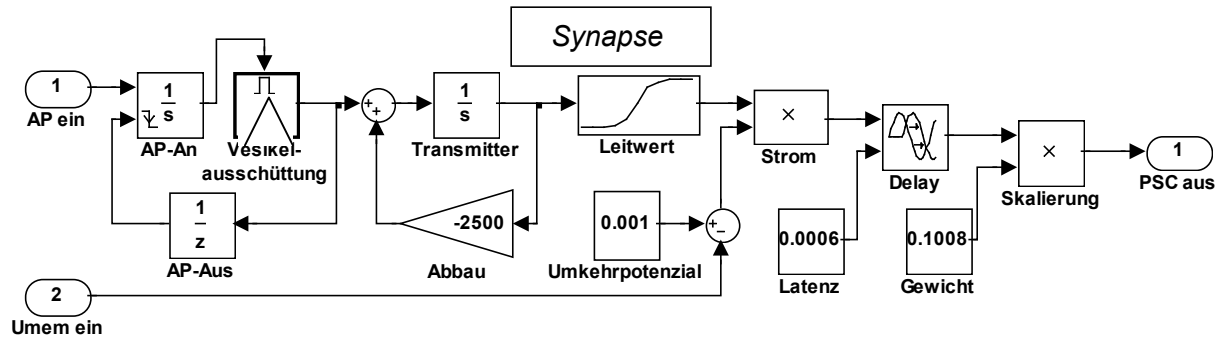
Jedes Neuron unterteilt sich in verschiedene Synapsen (hier zwei) und ein Soma. Synapsen generieren aus eingehenden Aktionspotentialen Eingangsströme in das Soma (PSC). Im Soma wird die Membranspannung ( $U_{\text{mem}}$ ) berechnet und Aktionspotenziale (AP) ausgegeben. Zur Funktionsweise der beiden Untereinheiten siehe Abbildung 76 und Abbildung 77. Die eingezeichneten Oszillographen dienen der Überwachung der Simulationen.



**Abbildung 76: Aufbau eines Somas in Simulink.**

Der Eingangsstrom (PSC) wird integriert, woraus sich die Membranspannung ergibt. Hierzu proportional entsteht ein Leckstrom, der die „Membran“ wieder entlädt. Das Membranpotenzial wird nun mit einem Schwellwert multipliziert und einem Zweipunktschalter zugeführt, der bei Überschreitung des Schwellwertes ein Aktionspotential (AP) ausgibt. Zur Generierung eines realistischeren Membranpotenzials wird zuvor Rauschen addiert. Ein Aktionspotential setzt den Membranspannungs-Integrator wieder auf Null, so dass die Dauer eines APs auf zwei Simulationszeitschritte beschränkt ist und die Membran wieder von ihrem Ruhepunkt aus polarisiert werden kann. Des Weiteren wird die Schwelle des Neurons heraufgesetzt und fällt mit einem definierten Zeitverlauf wieder auf den Ruhewert ab, wodurch die absolute und relative Refraktärzeit simuliert wird.

Bisher wurde davon abgesehen, Parameter (wie z. B. das Gewicht einer Synapse) dynamisch zu variieren. Die Parameter der Neurone werden jedoch manuell oder aus einem Matlab-Steuerprogramm heraus so angepasst, dass die gesuchten Antwortigenschaften des neuronalen Netzes erreicht werden.



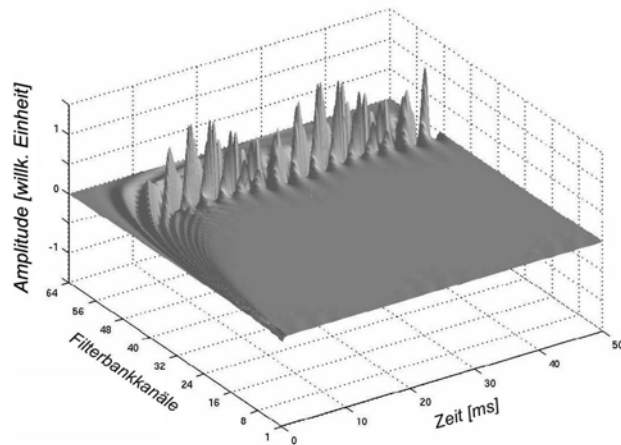
**Abbildung 77: Realisierung einer Synapse in Simulink.**

Die Synapse teilt sich in drei Teilbereiche: Die Präsynapse, den synaptischen Spalt und die Postsynapse. Aus eingehenden Aktionspotentialen vorgeschalteter Neurone wird mittels einer statisch definierten Funktion (dreiecksförmig) die Vesikelausschüttung der Präsynapse simuliert. Die verwendeten Verzögerungsglieder stellen sicher, dass ein Aktionspotential immer genau eine Ausschüttung initiiert. Durch einen Integrator wird die Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt ermittelt, der Abbau des Transmitters erfolgt proportional zur vorhandenen Menge mittels einer negativen Rückkopplung. Der Leitwert der Rezeptorkanäle in der Postsynapse wird durch eine feste Abhängigkeit von der Transmitterkonzentration abgeschätzt. Hieraus ergibt sich mit der Differenz aus dem aktuellen Membranpotential im nachfolgenden Soma ( $U_{\text{mem ein}}$ ) und dem Umkehrpotenzial des stromtragenden Ions der Eingangsstrom in das Neuron. Die Latenz und das Gewicht der Synapse werden anschließend realisiert. Weitere Effekte, die auf der räumlichen Weiterleitung des postsynaptischen Potentials beruhen (Dispersion, nichtlineare Verlustwiderstände) bleiben unberücksichtigt.

## 5.2 Das Langnersche Periodizitätsmodell

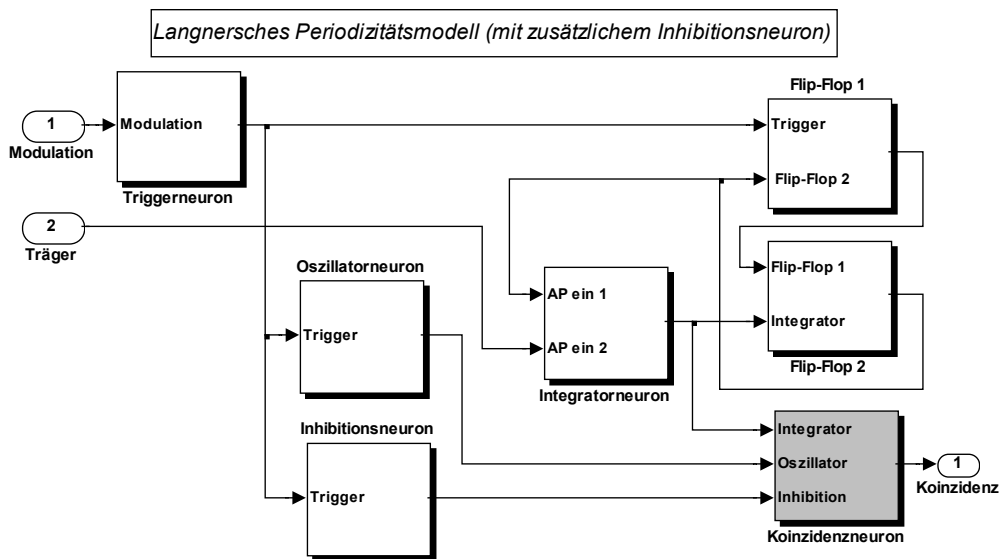
Aus den in Simulink realisierten Neuronen wurde das Langnersche Periodizitätsmodell (vergleiche Abbildung 4, Abbildung 79 zeigt eine technische Realisation) aufgebaut und simuliert. Zunächst wurde das Periodizitätsmodell genau wie in Abbildung 4 dargestellt realisiert. Im Oszillatorkomplex wurde anstelle von drei Neuronen lediglich eines genutzt, dessen Transmitterabbauzeiten und Membranzeitkonstanten (siehe Abbildung 77) so angepasst wurden, dass sich ein oszillierendes Verhalten ergab.

Zur Generierung der Eingangsinformation wurde das Programm DSAM (CNBH, Cambridge) durch K. Voutzas modifiziert. Es stellt eine Simulation der akustischen Eigenschaften des Ohres zur Verfügung. Die Frequenzfilterung der Hörschnecke wird durch eine sogenannte Gammaton-Filterbank (Iriño und Patterson 1997) simuliert (siehe Abbildung 78). Durch eine einfache Simulation der Haar- und Ganglienzellen werden anschließend Aktionspotenziale des Hörnervs generiert. Bisher wurde das akustische Signal in 64 Kanäle aufgeteilt, die jeweils Information aus benachbarten Frequenzbereichen enthalten. Die Mittenfrequenzen der Kanäle überdecken den Frequenzbereich von 50 bis 13500 Hz. Die so erzeugten Aktionspotenziale werden in Simulink an das Periodizitätsmodell übergeben. Nach einem Simulationslauf übergibt Simulink die Membranspannungsverläufe an die Matlab-Umgebung zurück, wo sie analog zu realen Messdaten analysiert werden. Es wurden Programme erstellt, die das Simulink-Modell mit unterschiedlichen Parametern testeten. Die Resultate dieser Simulationen werden im Abschnitt 5.3 vorgestellt.



**Abbildung 78: Antwort der Gammaton-Filterbank.**

Das Diagramm zeigt die Reaktion der von K. Voutsas (2004) implementierten Filterbank auf ein SAM-Signal. Die Amplitude stellt die Stärke der Reaktion dar. Sie ist ein Maß für die Auslenkung der Basilmembran. Es werden 64 Filterkanäle genutzt und eine Zeitdauer von 50 ms dargestellt. Die Trägerfrequenz beträgt 300 Hz, die Modulationsfrequenz 50 Hz. Deutlich ist die entlang der Basilmembran (Frequenz-Achse, 1. Filterkanal: 13,5 kHz, 64. Filterkanal: 50 Hz) abfallende Fortleitungsgeschwindigkeit sichtbar. Des Weiteren sieht man die Phasenkopplung der Amplitude an die Träger- und Modulationsfrequenz. Dieses Modul wurde von K. Voutsas entwickelt und in das Langnersche Periodizitätsmodell integriert.



**Abbildung 79: Realisierung des Periodizitätsmodells in Simulink.**

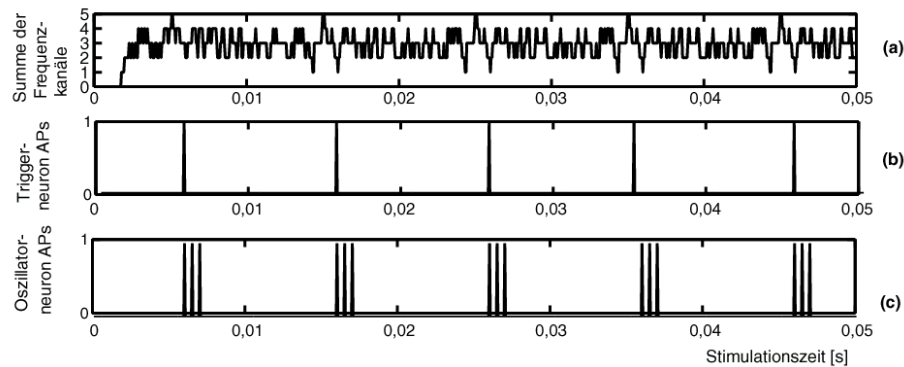
Diese graphische Darstellung zeigt eine Realisierung des in Kapitel 1.3 beschriebenen Periodizitätsmodells in Simulink. Ovale Symbole stellen Eingänge und Ausgänge zur Matlab-Umgebung dar. Rechtecke sind Neurone, deren Funktionsweise Abbildung 75 erläutert. In der Darstellung wurde der Oszillatorkomplex durch ein einziges Neuron realisiert und ein zusätzlicher inhibitorischer Eingang in das Koinzidenzneuron (unten rechts, grau) geschaltet. Ansonsten entspricht dieses Modell einer direkten Implementierung des Langnerschen Periodizitätsmodells. Die Funktion dieser Erweiterung wird in Abschnitt 5.3 erläutert.

Das Periodizitätsmodell besitzt zwei Eingänge. Ein Eingang kodiert die Signaleinhüllende (Modulation), der andere die Trägerfrequenz.

Die Einhüllende des Signals wird aus einer Summation über die Aktivität in vielen benachbarten Filterkanälen gewonnen. Mittels Schwellwertüberschreitung im Triggerneuron entsteht eine an die Einhüllende phasengekoppelte Aktionspotenzialfolge (Abbildung 80). Diese wan-



delt das Oszillatorneuron in kurze Aktionspotenzialschübe. Dieses Verfahren erzeugt eine Abhängigkeit der Simulation von der Amplitude des Eingangssignals. Lautstärkeeffekte sollten zunächst nicht untersucht werden. Zur Lösung dieses Problems ist es erforderlich, das Triggerneuron durch ein „ON-Neuron“ zu ersetzen, das nur aktiviert wird, wenn es im Ruhezustand stimuliert wird. Bisher wurde ein verlustbehaftetes „Integrate&Fire“ Neuron genutzt, das auf anhaltende Stimulation mit einer zur Stimulationsstärke proportionalen Reaktionsrate reagiert.

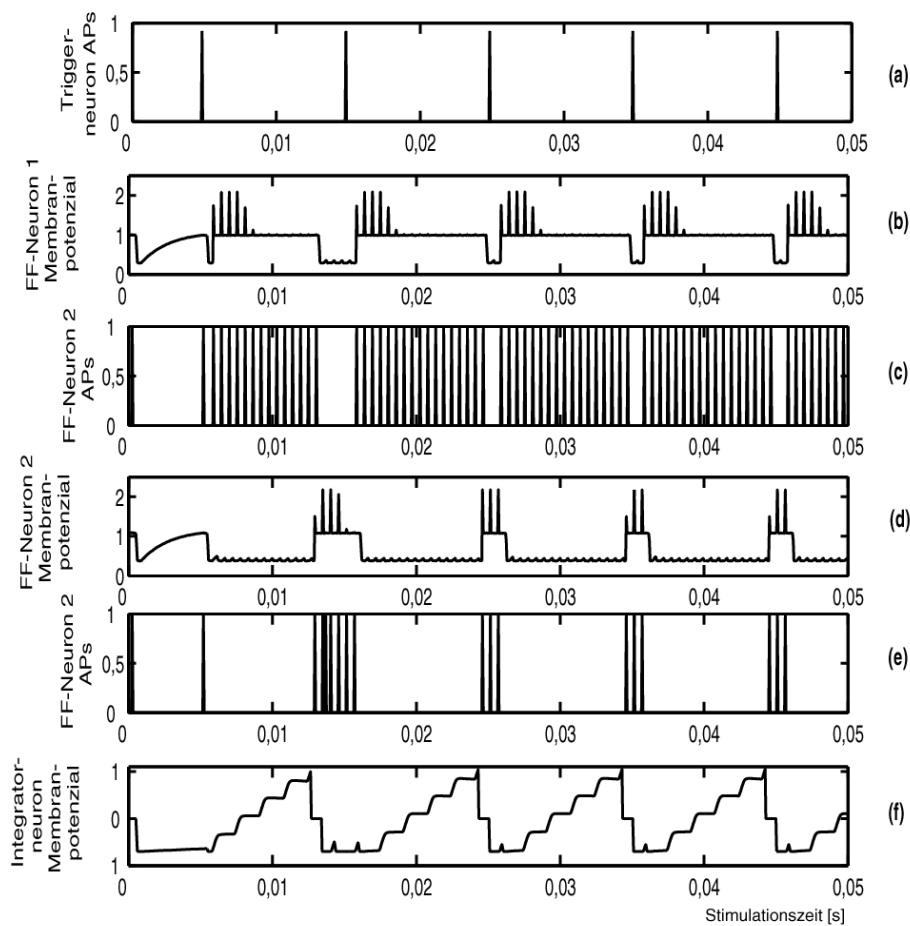


**Abbildung 80: Simulation des Oszillatorzweiges.**

Dargestellt ist jeweils der Zeitverlauf verschiedener Messgrößen innerhalb der ersten 50 ms einer Stimulation mit einem SAM-Signal ( $f_m = 100$  Hz, modifiziert nach Voutsas et al. 2004). Das Periodizitätsmodell ist für eine beste Modulationsfrequenz (BMF) von 100 Hz optimiert, die Trägerfrequenz entspricht der charakteristischen Frequenz.

Der Graph (a) stellt die summierte Aktivität über alle Kanäle der Innenohrsimulation dar (Filterbank, siehe Abbildung 78). Dieses Signal treibt das Triggerneuron, der Eingangstrom ist periodisch mit der Modulationsfrequenz. Dieses führt zu einer an die Signaleinhüllende gekoppelten Aktivierung des Triggerneurons (b), die wiederum kurze Oszillationen des Oszillatorneurons auslöst (c).

Der zweite Eingang des Periodizitätsmodells wird direkt aus einem Kanal der Filterbank gewonnen, dessen Mittenfrequenz die charakteristische Frequenz des gesamten Netzwerkes bestimmt. Das Integratorneuron integriert die Aktivität in diesem Kanal, bis es selbst aktiv wird (siehe Abbildung 81). Die Synchronisation dieser Integration mit der Signaleinhüllenden ist mittels zweier spontanaktiver Neurone möglich. Diese Neurone hemmen sich gegenseitig, so dass immer nur eines aktiv sein kann. Die beiden Neurone stellen ein Speicherelement dar. In einem Zustand kann das Integratorneuron depolarisiert werden, im anderen wird es ständig inhibiert. Die Aktivität des Integratorneurons bewirkt, dass das Speicherelement eine weitere Aktivierung verhindert. Erst ein an die Signaleinhüllende gekoppelter Impuls vom Triggerneuron bringt das Speicherelement wieder in einen Zustand, in dem das Integratorneuron nicht weiter inhibiert wird. Daher können Integrationen nur nach einem Impuls des Triggerneurons erfolgen. In Abbildung 81 sind Simulationen von Membranspannungen und Aktivitäten der beteiligten Neurone dargestellt.



**Abbildung 81: Simulation des Integratorzweiges.**

Die Darstellung und die zugrundeliegende Stimulation ist in Abbildung 80 erläutert. Das Triggerneuron zwingt das Flip-Flop-Neuron 1 (FF-Neuron 1) aktiv zu werden (a), wonach es weiterhin spontan aktiv bleibt (b, c), da Schwellwertüberschreitungen durch internes Rauschen (nicht in (b) dargestellt) verursacht werden. Flip-Flop-Neuron 2 (FF-Neuron 2) wird durch gegenseitige Inhibition vom FF-Neuron 1 hyperpolarisiert (d) und kann den Schwellwert nicht mehr erreichen, wodurch die Membranspannung des Integratorneurons (f) Eingänge vom auditorischen Nerv summieren kann und schließlich aktiviert wird (Schwellwert = 1, (f)). Diese Aktivierung zwingt FF-Neuron 2 spontanaktiv zu werden (d, e), wodurch das Integratorneuron und das FF-Neuron 1 inhibiert werden (b, c, f). Mit einer erneuten Aktivierung des Triggerneurons (a) wird der Vorgang wieder gestartet.

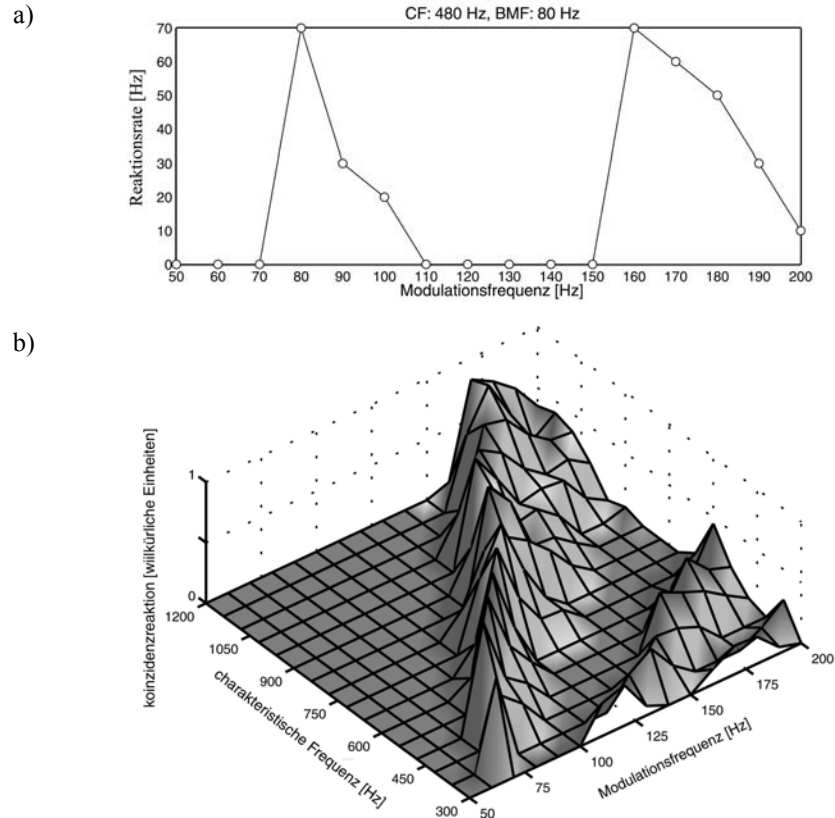
Verschiedene Realisierungen und Abwandlungen des Periodizitätsmodells wurden getestet. Insbesondere die Oszillatoreinheit und das Speicherelement zeigten Probleme im Zeitverhalten und der Stabilität. Der Oszillatorkomplex wurde daher mit einem einzigen Neuron realisiert, das nur kurzzeitig Schübe von Impulsen generierte. Weiterhin wurde die Zeitkonstante der nachgeschalteten Synapse zum Koinzidenzneuron so gewählt, dass sich die postsynaptischen Ströme (PSC) der einzelnen Aktionspotenziale eines Oszillationsschubs überlappten, wodurch die Oszillationsdauer primär ein Zeitintervall für die Koinzidenzdetektion darstellte. Es wurden verschiedene weitere Konzepte zur Synchronisation des Oszillator- und des Integratorzweiges getestet. Die Steuerung der Integration mittels zweier Neurone führte zu Zeitungenauigkeiten. Dieses Problem konnte durch direktes Absenken des Integrator-Membranpotenzials durch das Triggerneuron vermindert werden. Dennoch wurde in der Simulation letztendlich dieses Speicherelement eingesetzt, da die Simulationen gute Resultate

lieferten. Die Synchronisation des Integrationszweiges wurde abweichend vom Originalmodell mit einer Latenz versehen, so dass der Integrator mit jeder Signalperiode eines BMF-Signals aktiviert werden konnte. Im ursprünglichen Modell erfolgt dies lediglich in jeder zweiten Periode. Diese Änderung führte dazu, dass das Integratorneuron, obwohl es um die Zeitdauer  $k \cdot \tau_{oszi}$  nach Beginn der nächsten Signalperiode (bei BMF-Stimulation) aktiv wird, dennoch von dieser Signalperiode (verzögert) erneut gestartet werden kann, falls die optimale Signalperiodizität vorliegt. Die Koinzidenzgleichung wird hierdurch auf der rechten Seite um ein konstantes Intervall erweitert ( $k \cdot \tau_{oszi} + m \cdot \tau_{BMF} = n \cdot \tau_{CF} + \tau_0$ ). Die notwendige Latenz entsteht durch den aus zwei Neuronen realisierten Synchronisationsmechanismus und Signallaufzeiten auf den Dendriten.

### 5.3 Modellierung harmonischer Reaktionen

Zunächst wurden die Parameter des Periodizitätsmodells so angepasst, dass das Koinzidenzneuron abgestimmt auf ein Verhältnis von Träger- und Modulationsfrequenz reagiert. Hierzu wurde in allen Synapsen der Anstieg und die Reduktion der Transmitterausschüttung und dessen Abbauezeitkonstante im synaptischen Spalt, die Latenz und das Gewicht passend justiert. Für jedes Soma wurde die Membranzeitkonstante (Leckstrom), die absolute und relative Refraktärzeit und die Größe des intrinsischen Rauschens optimiert. Es wurde zunächst nur ein Periodizitätsmodul mit einem Koinzidenzneuron implementiert. Infolgedessen wurden keine frequenzkanalübergreifenden Effekte oder Interaktionen zwischen unterschiedlichen Koinzidenzneuronen des Hörsystems untersucht. Die Optimierung der Neuronenparameter zu einer scharf abgestimmten Reaktion des Koinzidenzneurons und die dargestellten Simulationsläufe erfolgten durch das Institut für Regelungstheorie und Robotik (Voutsas und Adamy).

Die Simulationen bestätigten prinzipiell das Periodizitätsmodell. Das Koinzidenzneuron reagierte maximal, wenn die Koinzidenzgleichung (siehe Kapitel 1.3) erfüllt war, also Träger und Modulator in einem durch den Integrator festgelegten Verhältnis standen (bei Vernachlässigung der Oszillationsperiode). Abbildung 82 stellt die simulierte Reaktion eines Koinzidenzneurons dar. Es ergaben sich auch starke Reaktionen auf Vielfache des kodierten Verhältnisses der Träger- zur Modulatorfrequenz, was in der Koinzidenzgleichung durch Vielfache der Modulatorperiode ( $m \cdot \tau_{period}$ ) beschrieben wird. Bei hohen Verhältnissen ( $m \cdot \tau_{BMF}$  zu  $n \cdot \tau_{CF}$ ) wurde die Reaktion schwächer, da die Verarbeitungsgeschwindigkeit der Neurone begrenzt ist (Abbildung 82).



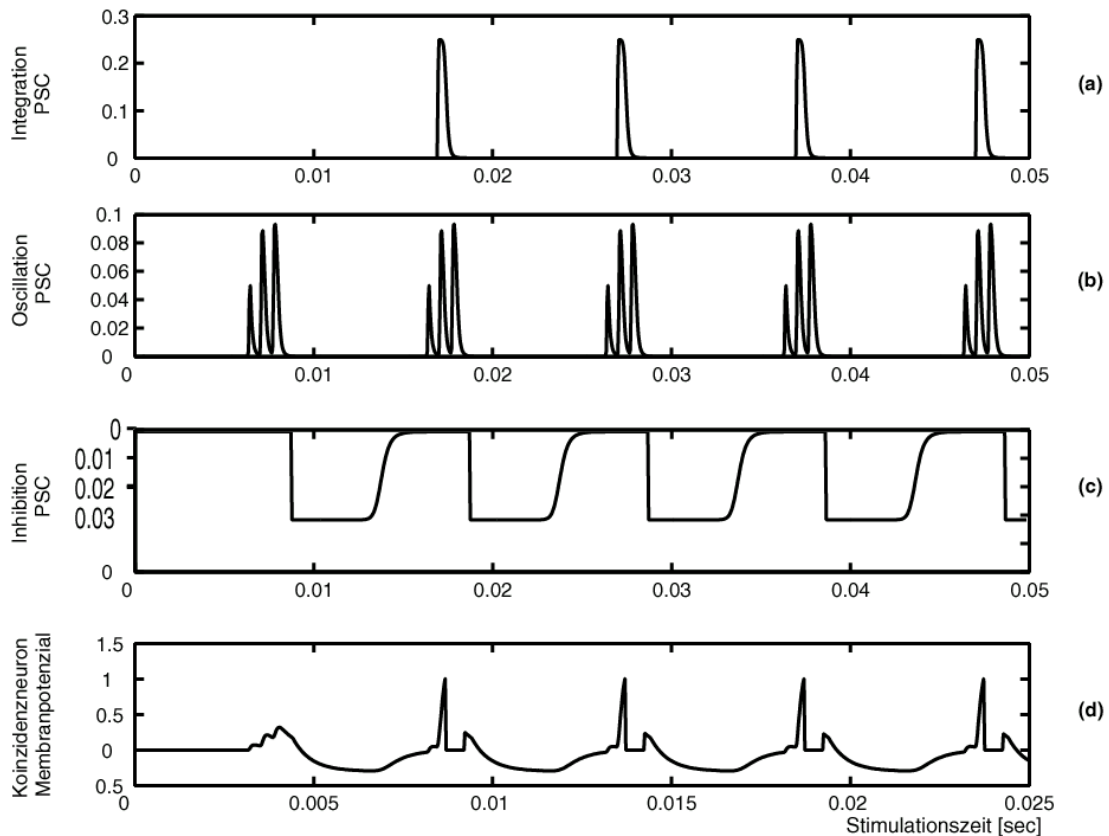
**Abbildung 82: Reaktion des Koinzidenzneurons im Langnerschen Periodizitätsmodell.**

Das Diagramm (a) stellt die Modulationsübertragungsfunktion (MTF) eines simulierten Koinzidenzneurons auf SAM-Stimuli der Trägerfrequenz 480 Hz dar. Sie ist mit den MTFs realer Neurone vergleichbar (siehe beispielsweise Abbildung 58). Das neuronale Netz ist in dieser Simulation auf eine BMF von 80 Hz optimiert. Die Reaktionsrate wird in einem Intervall von 100 ms ab Stimulationsbeginn ermittelt, im Gegensatz zu realen Messungen, in denen der Reaktionsbeginn meistens nicht berücksichtigt wurde. Neben der maximalen Reaktion auf die BMF ergibt sich ein weiteres Reaktionsmaximum bei dem Doppelten der BMF (160 Hz).

Das 3D-Diagramm (b) stellt die Reaktion von Koinzidenzneuronen mit unterschiedlichen Trägerfrequenzen der SAM-Stimuli dar. Die charakteristische Frequenz des Periodizitätsmoduls wurde jeweils so angepasst, dass sie der stimulierenden Trägerfrequenz entspricht und das Koinzidenzneuron besonders stark durch den Stimulus innerviert wird. Daher ist der Einfluss der Frequenzfilterung der Hörschnecke auf die Reaktionsstärke des Neurons nicht sichtbar. Zur Berechnung der Koinzidenzreaktion wurde die Reaktionsrate jedes Koinzidenzneurons in einem 100-ms-Intervall ab Stimulationsbeginn ermittelt und ins Verhältnis zur maximalen Reaktion gesetzt. Es wird deutlich, dass das Periodizitätsmodell primär ein Verhältnis zwischen Träger- und Modulationsfrequenz kodiert. In diesem Beispiel waren die Periodizitätsmodelle auf ein Frequenzverhältnis von 6:1 optimiert. Während kleinere Modulationsfrequenzen kaum Reaktionen hervorrufen, ist die Abstimmung im hochfrequenten Bereich weniger selektiv. Insbesondere treten Reaktionen auf die Oktaven der BMF an den Frequenzverhältnissen 6:2 und 6:3 auf (Darstellung aus Voutsas et al. 2004).

Die Modulationsübertragungsfunktion (MTF) des Koinzidenzneurons zeigte somit eine kammartige Struktur. Maxima traten an der BMF und ihren Harmonischen auf. Derartige MTFs waren in realen ICC-Neuronen nur zu Beginn der Reaktion häufig feststellbar (vergleiche Abschnitt 4.4.2). Nach längerer Stimulation konnten nur in Einzelfällen starke Reaktionen auf das Doppelte der BMF beobachtet werden (vergleiche Abschnitt 4.3.2).

In dieser Arbeit konnte eine Hemmung von ICC-Neuronen festgestellt werden, durch die die Reaktion auf Harmonische der BMF unterdrückt wird (siehe Abschnitte 4.4.3 und 4.4.4). Es wurde daher versucht, die Unterdrückung der Reaktion auf harmonische der BMF auch in den Simulationen zu erreichen.

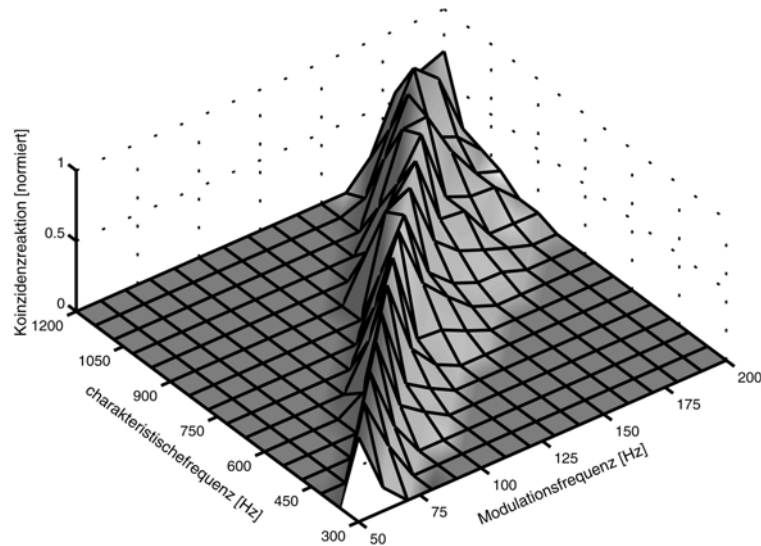


**Abbildung 83: Verhalten des Koinzidenzneurons.**

Der Aufbau der Darstellungen ist in Abbildung 80 erläutert. Das Langnersche Periodizitätsmodell wird mit einer SAM beschallt, deren Modulationsperiode der BMF-Periode (10 ms) des Modells entspricht. Die Graphen (a) bis (c) geben die Eingangsströme (PSC) von den drei Synapsen des Koinzidenzneurons wieder. Die inhibitorische Synapse (c) ist im ursprünglichen Periodizitätsmodell nicht vorhanden. Die erste Periode des SAM-Stimulus aktiviert nach einer kurzen Latenzzeit den Oszillatorkreis (b), wodurch eine unterschwellige Depolarisation des Koinzidenzneurons (d) ausgelöst wird. Hierauf folgt eine Hyperpolarisation, die durch die zusätzliche inhibitorische Synapse vermittelt wird (c). Die Dauer des inhibitorischen Eingangsstromes ist kürzer als die BMF-Periode des Periodizitätsmodells. Daher ist die Hyperpolarisation bereits abgeklungen, wenn der Oszillatorkreis von der nächsten Signalperiode wieder aktiviert wird. Die hieraus folgenden Eingangsströme ((b), ca. 17 ms nach Stimulationsbeginn) depolarisieren die Membran des Koinzidenzneurons, so dass die wirkende verzögerte Integratorreaktion auf die erste Signalperiode (a) das Koinzidenzneuron aktiviert (Membranpotenzial erreicht in (d) den Wert Eins). Nach der Aktivierung folgt die absolute Refraktärzeit des Koinzidenzneurons. In diesem Intervall liegt die Membranspannung auf dem Ruhepotenzial (d). Die inhibitorische Synapse vermindert Reaktionen des Koinzidenzneurons auf höhere Modulationsfrequenzen, da die Oszillatorreaktion dann entsprechend früher erfolgt und in die inhibierten Zeitintervalle des Koinzidenzneurons fällt.

Die Simulationen zeigen, dass der postulierte zusätzliche inhibitorische Eingang (vergleiche Abbildung 79) des Koinzidenzneurons zu einer sehr effektiven Unterdrückung der Reaktion auf Harmonische der BMF führt. Dieser Eingang wird durch das Triggerneuron gesteuert, wodurch phasengekoppelt an die Signaleinhüllende hyperpolarisierende Ströme in das Koinzidenzneuron fließen (vergleiche Abbildung 83). Kurze Signalperiodizitäten führen zu einer Überlagerung der depolarisierenden und hyperpolarisierenden Eingangsströme. Es kommt somit zu einer Tiefpassfilterung der Modulationsfrequenzen. Die Dauer des hyperpolarisierenden Eingangsstroms bestimmt die Grenzfrequenz dieses Tiefpasses. Sie wurde in der Simulation zu  $\frac{3}{4}$  der BMF-Periode gewählt. Die Reaktion auf das BMF-Signal bleibt nahezu

unbeeinflusst, während die Reaktion auf die Oktave stark gehemmt wird. Die Dauer der Inhibition muss kürzer als eine BMF-Periode sein, um die Reaktion auf die BMF nicht zu hemmen, und mindestens die Hälfte dieser Periode betragen, um die Reaktion auf die Oktave der BMF zu unterdrücken. So liegt die Grenzfrequenz des entstehenden Tiefpasses für Modulationen zwischen der BMF und ihrer Oktave. Dies entspricht einer Einschränkung der Koinzidenzbedingung aus Kapitel 1.3 auf den Fall  $m = 1$  ( $k \cdot \tau_{oszi} + 1 \cdot \tau_{BMF} = n \cdot \tau_{CF}$ ).



**Abbildung 84: Reaktion des Koinzidenzneurons mit inhibitorischem Eingang.**

Erläuterungen zum Aufbau der Darstellung siehe Abbildung 82. Ein zusätzlicher Eingang hyperpolarisiert das Koinzidenzneuron phasengekoppelt an die Einhüllende des akustischen Stimulus (modifiziertes Modell, siehe Abbildung 79). Dieser inhibitorische Eingang unterdrückt die Aktivierung des Koinzidenzneurons kurzzeitig nach jedem Koinzidenzzeitpunkt. Hierdurch werden Reaktionen auf hohe Modulationsfrequenzen unterdrückt, wodurch die Reaktion auf die Oktaven der BMF vollständig verschwindet (vergleiche Abbildung 82). Die Dauer der Hemmung wurde so kurz gewählt, dass das Neuron nach einer BMF-Periode nur noch geringfügig beeinflusst ist und die BMF-Reaktion unverändert bleibt (Darstellung nach Voutsas et al. 2004). Diese Modelländerung kann die im ICC vorherrschende Bandpassabstimmung erklären.

Abbildung 83 zeigt die Simulation der Eingangsströme und der Membranspannung des Koinzidenzneurons im Falle einer Beschallung mit dem BMF-Stimulus. Die erste Periode des Signals löst lediglich oszillatorische Eingangsströme aus, wodurch das Membranpotenzial des Koinzidenzneurons nur unterschwellig depolarisiert wird. In der nächsten Signalperiode überlappen sich die Eingangsströme der beiden erregenden Synapsen und das Membranpotenzial übersteigt den Schwellwert. Der gleichzeitig mit dem Oszillator angestoßene inhibitorische Eingangsstrom hyperpolarisiert das Neuron lediglich zwischen den Koinzidenzzeitpunkten. Er hemmt die Reaktion des Koinzidenzneurons daher bei BMF-Stimulation nicht. Bei Stimulation mit dem Doppelten der BMF oder noch höheren Modulationsfrequenzen erhält das Koinzidenzneuron entsprechend häufig inhibitorische Eingangspulse und ist ständig hyperpolarisiert und inaktiv.

Die resultierende MTF (siehe Abbildung 84) ist eindeutig abgestimmt, es gibt keine Reaktionen auf Vielfache der BMF mehr. Gleichzeitig wird auch die Hochfrequenzflanke des BMF-Maximums steiler.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Abstimmung neuronaler Reaktionen**

#### **6.1.1 Neuronale Reaktionen bei Reintonstimulation**

Die in dieser Studie untersuchten ICC-Neurone zeigten eine Präferenz für eine bestimmte Stimulationsfrequenz, wie die Frequenzfilterung in der Hörschnecke und tonotope Ordnung der Verbindungen erwarten lässt. Die Antwortbereiche der meisten Neurone und zeitlichen Reaktionsverläufe auf reine Töne ähnelten dem Verhalten der Hörnervenfaser.

Von den durchgeführten Ableitungen zeigten 80 % mit der Stimulationslautstärke monoton steigende Reaktionsraten (siehe Tabelle 2). 75 % der durchgeführten Ableitungen zeigten V-förmige Antwortbereiche (siehe Abbildung 35). Dieser Befund steht in Einklang mit Untersuchungen an vielen anderen Tierarten. So zeigten in der Ratte 58 % der Neurone V-förmige Antwortbereiche (Malmierca et al. 2003), bei der Maus zeigten 50 % (Egorova et al. 2001), im Meerschweinchen 77 % (Le Beau et al. 2001) und in der Fledermaus 81 % (Lu und Jen 2001) der ICC-Neurone V-förmige Antwortbereiche.

Abweichungen von der Standard-V-Form des Antwortbereiches scheinen meist durch Inhibition innerhalb des ICC verursacht zu werden. So konnten im Meerschweinchen (Le Beau et al. 2001) die meisten komplexeren Antwortbereiche durch Applikation von Strychnin (STR) und Bicuculin (BIC) in V-förmige überführt werden. I-förmige Antwortbereiche werden verbreitert und O-förmige zeigen keinen Ratenabfall für hohe Stimulationspegel mehr. Dies steht in Einklang mit dem Befund dieser Arbeit, dass inhibierte Frequenzbereiche vermehrt in Ableitungen auftreten, die nicht monoton steigende Reaktionsraten bei Lautstärkeänderung zeigen (siehe Tabelle 2). Alle Neurone, deren Antwortbereich auf kleine Stimulationspegel begrenzt war, zeigten in dieser Studie gehemmte Frequenzbereiche.

Die V-förmigen Antwortbereiche selbst wurden im Meerschweinchen durch Inhibition kaum beeinflusst. Der Übergang von I-förmigen zu V-förmigen Antwortbereichen ist allerdings fließend, so dass nicht sichergestellt ist, dass die Klassifizierung mit der dieser Studie identisch ist. In Fledermäusen konnten Neurone gefunden werden, die ihren Antwortbereich bei Blockade inhibitorischer Rezeptoren verbreiterten (Yang et al. 1992, Jen und Zhang 2000). Diese Befunde stehen im Gegensatz zum Verhalten von Neuronen in Chinchillas. Es werden zwar ebenfalls hauptsächlich V-förmige Antwortbereiche beschrieben, allerdings beeinflusst Inhibition nur Reaktionen innerhalb des Antwortbereiches (Palombi und Caspary 1996). Beeinflussung von Reaktionen auf Stimuli, deren Frequenz außerhalb des beantworteten Frequenzbereichs liegt, scheint beim Chinchilla selten zu sein.

In der vorliegenden Studie im auditorischen Mittelhirn der Rennmaus konnten in 56 % der Neurone (n = 282, siehe Tabelle 2) gehemmte Reaktionsraten bei Stimulation außerhalb des Antwortbereichs festgestellt werden. Bei 19 von 39 Neuronen (49 %), die unter Einwirkung

der Rezeptorantagonisten BIC und STR untersucht wurden, verbreiterte sich der Antwortbereich bei Blockade der inhibitorischen Einflüsse. Hiervon zeigten 15 Ableitungen (38 %) vor der Verwendung der Rezeptorantagonisten lateral zum Antwortbereich gehemmte Bereiche. Diese Befunde zeigen, dass in der Wüstenrennmaus ICC-Neurone teilweise gehemmt werden, wenn der Stimulus sich außerhalb ihres Antwortbereichs befindet. Diese Inhibition kann in unterschiedlichen Hirngebieten auftreten, das auditorische Mittelhirn ist hieran beteiligt. Die hier erstellten Messungen lassen vermuten, dass zumindest die Rennmaus laterale Inhibition im ICC nutzt, um schärfere Frequenzabstimmungen zu erreichen.

Diese Inhibition könnte auf Grund der tonotopen Ordnung des ICs direkt von benachbarten Neuronen im ICC bereitgestellt werden. Es könnten allerdings auch inhibitorische Eingänge aus anderen Verarbeitungsstationen erfolgen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass die Antwortbereiche einiger ICC-Neurone von den Neuronen des kontralateralen IC beeinflusst werden (Malmierca et al. 2003). Die Beeinflussung führte meistens zu einem schmaleren Antwortbereich und war teilweise abhängig der Wahl des stimulierten Ohres. Wenn Inhibition aus anderen Kerngebieten erfolgt, so steht zu vermuten, dass diese Projektionen nicht ausschließlich eine Verschärfung der Frequenzabstimmung bewirken, die vermutlich besser mit kurzen Verbindungen innerhalb des ICC erreicht werden könnte.

Die hier gefundene Hemmung von ICC-Neuronen durch Stimuli, deren Frequenzen neben dem Antwortbereich eines Neuron liegen, wurden auch in anderen Tieren gefunden. In der Maus war es möglich durch Stimulation mit zwei Tönen laterale Inhibition in 106 von 130 ICC-Neuronen nachzuweisen (Egorova et al. 2001). Auch in der Fledermaus konnte die Unterdrückung der Aktivität von ICC-Neuronen durch die Aktivität von Neuronen nachgewiesen werden, die auf benachbarte Frequenzbereiche abgestimmt waren (Lu und Jen 2002).

Der zeitliche Verlauf der Reaktion von ICC-Neuronen der Rennmaus auf Reintonstimulation ähnelte ebenfalls häufig den Reaktionsmustern im auditorischen Nerv. Der häufigste Reaktionstyp ist „ON-Sustained“ (siehe Tabelle 1), worauf mit jeweils halber Häufigkeit tonische und phasische Reaktionen folgten. Diese Verteilung entspricht den Befunden vom Chinchilla (Biebel 1997) mit einer etwas stärkeren Betonung der „ON-Sustained“-Klasse. Je schwächer die Reaktion auf die anhaltende Stimulation war, desto häufiger zeigte sich nach Stimulationsende eine kurzzeitige Absenkung der Reaktionsrate unter das spontane Niveau oder eine kurze Erhöhung der Reaktionsrate über das tonische Reaktionsniveau. Beide Effekte deuten auf die Anwesenheit von Inhibition in der tonischen Reaktion hin, die zu niedrigen Reaktionsraten führt. Bei Beendigung einer Hyperpolarisation reagieren Neurone häufig mit einer Aktivierung. Dieses Verhalten konnte in ICC-Neuronen nachgewiesen werden („Rebound“-Aktivität, siehe z. B. Sivaramakrishnan und Oliver 2001, Bal et al. 2002). Diese Aktivierung kann sich im Falle einer Reintonstimulation als Reaktionsverstärkung nach Stimulationsende zeigen.

Die häufiger beobachtete Absenkung der Reaktionsrate könnte durch einen inhibitorischen Eingang vermittelt werden, der nach Stimulationsende länger weiterwirkt, als die exzitatorischen Eingänge. Ein solches Verhalten wurde in mehreren Studien beschrieben (Covey et al.



1996, Bauer et al. 2000). Bei Blockade der inhibitorischen Eingänge im ICC durch BIC und STR veränderte sich das zeitliche Reaktionsmuster von ICC-Neuronen. Meistens wurde eine starke Anhebung der tonischen Reaktion beobachtet. Reaktionen, die auf das Ende der Stimulation erfolgten, konnten bei Einwirkung der Rezeptorantagonisten nicht analysiert werden.

Die tonische Reintonreaktion schien im Durchschnitt aller Messungen inhibiert zu sein. Der Reaktionsbeginn hingegen zeigte lediglich geringe inhibitorische Beeinflussung (siehe Abbildung 44). So veränderte sich die maximale Reaktionsrate direkt nach Stimulationsbeginn wenig und die Latenz blieb konstant, wenn inhibitorische Einflüsse blockiert wurden. Die Resultate deuten darauf hin, dass inhibitorische und exzitatorische Eingänge in den ICC von Neuronen erfolgen, die ähnliche charakteristische Frequenzen aufweisen und daher von den gleichen Reintönen aktiviert werden. Die hemmenden Eingänge erreichen die ICC-Neurone jedoch erst nach den erregenden Eingängen, so dass der Reaktionsbeginn von Inhibition kaum beeinflusst wird.

Die neuronalen Latenzen sind auch in anderen Studien (Fuzessery et al. 2003) nahezu unbeeinflusst von der Blockade inhibitorischer Eingänge. Dieser Befund steht im Gegensatz zu einigen Befunden bei Fledermäusen (Park und Pollak 1993). Insbesondere Neurone, die auf Tondauern abgestimmt sind, scheinen während der gesamten Stimulation inhibiert zu werden und erst nach Stimulationsende zu reagieren. Entsprechend verändert sich die Latenz, wenn inhibitorische Eingänge geblockt werden (Casseday et al. 2000). Hier könnte eine Besonderheit des hochspezialisierten auditorischen Systems der Fledermäuse vorliegen, die vermutlich der Echolokalisation (Olsen und Suga 1991) oder Echoerkennung dient.

Der ON-Reaktion scheint auch in anderen Studien geringer beeinflusst zu sein als die anhaltende Reaktion (Vater et al. 1992, Le Beau et al. 1996). Blockierung der inhibitorischen Transmitter führt demnach zu einer Verschiebung phasischer Reaktionstypen zu mehr tonischen (Le Beau et al. 1996, Jen und Feng 1999). Die Befunde können dahingehend interpretiert werden, dass viele Neurone nach einem exzitatorischen Eingang, der die Latenz und Anfangsreaktion hervorruft, im tonischen Reaktionsbereich inhibiert werden.

Die in dieser Arbeit gefundene kürzeste Latenz liegt mit 2,2 ms (siehe Abschnitt 4.2.4) etwas unter den Resultaten anderer Studien. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass hier immer sehr kurze Rampen am Signalbeginn genutzt wurden. Der Stimulus erreichte bereits nach 2,6 ms seine maximale Amplitude. Eine Studie am Chinchilla (Albert 1994) nutzte hingegen lineare Rampen einer Dauer von 5 ms und ermittelte eine minimale Latenz von 4 ms. Die Rampendauer hat entscheidenden Einfluss auf die gemessene Latenz. Die Latenz steigt hierbei nicht linear mit der Rampendauer, wie bei der Detektion einer Schwellwertüberschreitung zu erwarten. Die erste Reaktion scheint durch eine Schwellwertüberschreitung des Integrals des Schalldrucks ausgelöst zu werden (Heil und Neubauer 2001). Für diesen Zusammenhang konnten auch in der vorliegenden Studie Evidenzen gefunden werden (siehe Abbildung 47). Dass die Latenz durch Schwellwertüberschreitung des Integrals der Signaleinhüllenden zu beschreiben ist, könnte die integrierenden Eigenschaften der beteiligten Zell-

membranen und den langsamen Anstieg der Transmitterkonzentration in den beteiligten Synapsen widerspiegeln.

Eine genaue Bestimmung der Latenz ist in Ableitungen mit hoher Spontanaktivität schwierig. In den meisten Studien scheint die Bestimmung der Latenz nach subjektiven Kriterien unproblematisch zu sein. In der Wüstenrennmaus wurden häufig spontane Entladungen vorgefunden, die über das in Abschnitt 2.8.3 angegebene Kriterium von evozierten abgegrenzt wurden. Durch Fluktuationen der Spontanrate könnten die in dieser Arbeit gefundenen Latenzen etwas geringer sein, als die in weniger spontanaktiven Ableitungen anderer Versuchstiere bestimmten. Interessanterweise waren die im IC gefundenen Latenzen zwar größer, als die Laufzeit des Signals auf der Basilarmembran, zeigten im Mittel aber keine Steigerung bei niedrigen Frequenzen. Insbesondere der Zeitpunkt der maximalen Reaktion schien von der charakteristischen Frequenz unabhängig zu sein. Dies ist ein Indiz, dass die Laufzeit auf der Basilarmembran in vorgeschalteten akustischen Hirngebieten kompensiert wird.

Bei Betrachtung der Schwelllautstärken, die eine Reaktion hervorrufen, fallen Diskrepanzen zwischen den neuronalen Messungen (siehe Abbildung 41) und der in Verhaltensversuchen ermittelten Hörschwelle (Ryan 1976) auf. In dieser Arbeit wurden insbesondere bei Stimulationsfrequenzen von ca. 1 kHz und 20 kHz sehr niedrige Schwellpegel festgestellt, die unter den in Verhaltensexperimenten ermittelten lagen.

Die besondere Empfindlichkeit der Rennmäuse für Frequenzen um 20 kHz könnte auf die Länge des Gehörgangs der Rennmäuse zurückzuführen sein. Die Frequenz, deren Wellenlänge  $\frac{1}{4}$  der Länge des Gehörganges beträgt, ruft in ihm Resonanz hervor. Eine besondere Empfindlichkeit für 20 kHz korreliert mit einer Gehörgangslänge von 4 mm. Diese Länge ist für die Rennmaus realistisch. Der gleiche Effekt führt zu der höchsten Empfindlichkeit des Menschen bei ca. 3,5 kHz.

Auch bei Frequenzen unter 1 kHz werden Schwellpegel unter der physiologisch bestimmten Hörschwelle gefunden. Die Ursache für die Abweichungen von bis zu 10 dB zu den Hörschwellenmessungen von Ryan (1976) sind unklar. Andere Autoren fanden allerdings auch neuronale Schwellpegel, die bis zu 20 dB unter den in Verhaltensversuchen ermittelten liegen (Katze: May und Sachs 1992, Maus: Egorova et al. 2001). Dieses könnte darauf hindeuten, dass eine Reaktionsänderung auf neuronaler Ebene nicht unbedingt zu einer Signaldetektion führt. Es ist auch möglich, dass in Verhaltensversuchen nicht die tatsächliche Schwelllautstärke bestimmt wurde.

### **6.1.2 Modulationsabstimmung**

Die in dieser Studie abgeleiteten periodizitätsabgestimmten Neurone des auditorischen Mittelhirns (ICC) wurden auch bereits häufig von anderen Autoren beschrieben. In der vorliegenden Studie zeigten 59 % aller abgeleiteten ICC-Neurone ( $n = 232$ ) höchste Reaktionsraten auf eine beste Modulationsfrequenz (Bandpassabstimmung). In einer anderen Studie an der Wüstenrennmaus wird von einem geringfügig niedrigeren Anteil von periodizitätsabge-

stimmten Neuronen (45 %) berichtet (Krishna und Semple 2000). Periodizitätsabgestimmte Neurone wurden mit ähnlicher Häufigkeit im auditorischen Mittelhirn verschiedenster Spezies gefunden. So finden sich vergleichbar häufig abgestimmte Reaktionen im Meerschweinchen (43 %, Rees und Palmer 1989), der Maus (30 bis 40 %, Walton et al. 2002) und im Chinchilla (41 %, Biebel 1997). In anderen Spezies wird sogar noch häufiger Bandpassabstimmung gefunden, z. B. waren 70 % der untersuchten Einzelzelleitungen im ICC der Katze auf eine BMF abgestimmt (Langner und Schreiner 1988).

Es ist daher davon auszugehen, dass Periodizitätsabstimmung ein vielen Spezies gemeinsames Kodierungsprinzip darstellt. Auch bei Menschen wurden Hinweise gefunden, dass Periodizität in der Großhirnrinde räumlich geordnet repräsentiert ist (Langner et al. 1997). Der hohe Anteil von Neuronen, die periodizitätsabgestimmt reagieren und die häufig beschriebene räumliche Ordnung der Neurone nach BMFs (Schreiner und Langner 1988, Heil et al. 1995, Langner et al. 2002a) lässt vermuten, dass Periodizität für viele Lebewesen eine sehr wichtige Eigenschaft der akustischen Signale ist. Periodizität wird von Menschen meist als Tonhöhe wahrgenommen.

Wenn die periodizitätsabgestimmten Neurone im ICC Grundlage der Tonhöhenwahrnehmung sind, so sollte der gesamte relevante Tonhöhenbereich abgedeckt werden. Dieser erstreckt sich für Menschen von 20 Hz bis 5 kHz. Da die zentralnervösen Verarbeitungsgeschwindigkeiten für die meisten Spezies vergleichbar sind, sollten auch die Grenzen der Periodizitätswahrnehmung vergleichbar sein.

Am häufigsten wurden in dieser Studie im ICC der Rennmaus Modulationsfrequenzen von ca. 150 Hz gemessen, eine zweite Häufung bei 60 Hz war etwas schwächer (siehe Abbildung 64). Jungtiere nutzten häufig reine Töne, deren Frequenz mit ca. 60 Hz moduliert war (siehe Abbildung 25), dies könnte die verstärkte Repräsentation dieser Modulationsfrequenzen erklären. Die niedrigste in dieser Studie gefundene BMF beträgt 24,5 Hz, die höchste 914 Hz. Die BMFs sind somit über nahezu den gesamten relevanten Tonhöhenbereich verteilt. Die hier bestimmten BMF-Kennwerte stimmen recht gut mit denen des Chinchillas überein (Albert 1994, Biebel 1997).

Wie in anderen Studien (Langner et al. 2002a) ist der Bereich hoher Tonhöhen allerdings unterrepräsentiert. Neurone wurden in dieser Studie zunächst mit Periodizitäten zwischen 30 Hz und 1000 Hz stimuliert. Dieser Messbereich wurde nur erweitert, wenn die Modulationsübertragungsfunktion (MTF) Anzeichen für eine außerhalb dieses Messbereichs befindliche BMF zeigte. Daher könnten höhere BMF-Werte in dieser Studie unterrepräsentiert sein. Die Häufigkeit der auf eine BMF abgestimmten Neurone scheint aber für hohe BMFs kontinuierlich abzusinken (siehe Abbildung 64).

Der Anteil der Neurone, die auf eine hohe BMF abgestimmt reagieren, sollte allerdings gering sein. Diese Neurone müssen eine hohe CF aufweisen, so dass ein SAM-Signal, das die CF als Trägerfrequenz und die BMF als Modulationsfrequenz nutzt, im Hörnerv modulationsgekoppelte Aktivierungen hervorrufen kann. Nach den Vorstellungen zu räumlicher Ordnung der Repräsentation von Signalperiodizität und Frequenz sollten diese Neurone daher am ventro-

lateralen Rand des ICC zu finden sein. Dieser Randbereich des ICC wurde nicht gezielt untersucht.

Bei Neuronen mit einer sehr hohen BMF kann zudem häufig nicht ausgeschlossen werden, dass eine neuronale Reaktion durch eine der beiden neben der Trägerfrequenz liegenden Frequenzkomponenten (Seitenbanden) des SAM-Stimulus hervorgerufen wird. Bei Variation der Modulationsfrequenz verschieben sich auch diese Frequenzkomponenten, ihr Abstand von der Trägerfrequenz entspricht der Modulationsfrequenz. Entspricht die Trägerfrequenz nicht genau der Besten Frequenz (BF) des abgeleiteten Neurons, so ergibt sich eine starke neuronale Reaktion, wenn die Modulationsfrequenz diese Fehlanpassung kompensiert. Um dieses Messartefakt auszuschließen sind zeitaufwendige Messungen mit veränderter Trägerfrequenz erforderlich. Da Phasenkopplung an hohe Modulationsfrequenzen nicht mehr auftritt, kann sie auch nicht als Ausschlusskriterium für eine spektrale Reaktion genutzt werden. In dieser Arbeit wurden zwei Neurone, die bei Modulationsfrequenzen oberhalb von 1 kHz höchste Reaktionsraten zeigten, nicht als bandpassabgestimmt klassifiziert, da nicht auszuschließen war, dass die Reaktion durch eine Frequenzkomponente des Stimulus verursacht wurde. Daher schließen die Resultate dieser Arbeit nicht aus, dass einige ICC-Neurone auf BMFs abgestimmt sind, die größer als 1 kHz sind.

Bei vielen Spezies liegen die Mittelwerte über alle gefundenen BMFs anscheinend im gleichen Frequenzbereich. In der Katze (Langner und Schreiner 1988) werden ca. 100 Hz erreicht, vergleichbare Werte wurden auch in den die oben angeführten Studien gefunden. In Primaten wurden 128 Hz bestimmt (Müller-Preuss et al. 1994). In der vorliegenden Studie an der Rennmaus wurden etwas höhere mittlerer BMF-Werte gemessen. Der Mittelwert betrug 190 Hz. Diese Abweichungen sind nicht durch das verwendete Tiermodell bedingt, da auch eine Studie an Rennmäusen (Krishna und Semple 2000) geringere Werte der BMFs ergab. In der zitierten Studie werden wesentlich längere Periodendauern als in dieser genutzt, die deutlich unterhalb der Grenze der Tonhöhenwahrnehmung des Menschen (33 ms, Krumbholz et al. 2000) lagen. Häufig werden Neurone mit einer MTF beschrieben, die oberhalb ihrer BMF deutlich absinkt und bei kurzen Periodizitäten ein zweites Maximum aufweist. Derartige MTFs konnten in der vorliegenden Studie nur sehr selten gefunden werden. Es erscheint auch fraglich, ob ein Zusammenhang mit den in dieser Studie ermittelten Reaktionen auf Harmonische der BMF vorliegt. Das zweite Maximum in der MTF könnte auch den in dieser Studie bestimmten BMFs entsprechen. In der zitierten Studie (Krishna und Semple 2000) wurden narkotisierte Rennmäuse genutzt, in der vorliegenden Arbeit wurde hauptsächlich von wachen Tieren abgeleitet. Dies könnte auch zu den unterschiedlichen Befunden führen. Höchste BMF wurden in der vorliegenden Studie ausschliesslich in wachen Tieren ermittelt.

Auch bei den Grenzfrequenzen für Phasenkopplung liegen die Werte von Krishna und Semple (2000) etwas unterhalb von denen dieser Arbeit. In der vorliegenden Arbeit liegt die höchste gemessene beste Modulationsfrequenz für die Vektorstärke ( $BMF_{VS}$ ) bei 428 Hz mit einer Vektorstärke (VS) von 0,6 (vergleiche Abbildung 52). Die höchste Grenzfrequenz einer tiefpassabgestimmten Ableitung betrug 599 Hz (VS: 0,6). Die höchste  $BMF_{VS}$  im Kaninchen

lag über 900 Hz (Batra et al. 1989), allerdings stellt dies einen Einzelfall dar, im Mittel wurden 87 Hz bestimmt. Auch in Fledermäusen wurde Phasenkopplung bis 500 Hz festgestellt (Burger und Pollak 1998).

In dieser Studie wiesen Neurone, die in Rate und Phasenkopplung Maxima erreichten, für beide Größen tendenziell ähnliche Werte auf. Die BMF der Vektorstärke ist etwas geringer als die der Reaktionsrate. Aus einer linearen Regression ergibt ein Verhältnis von 0,72 (siehe Abbildung 52). Eine Aufspaltung der Neurone in zwei Gruppen – einer, in der die beiden BMF-Werte ähnlich sind und einer, in der nur sehr kleine  $BMF_{VS}$ -Werte erreicht werden – kann im Gegensatz zu Albert (1994) nicht gefunden werden. Allerdings treten in der Vektorstärke vermehrt Tiefpassabstimmungen auf, was auch andere Autoren beschreiben (Langner und Schreiner 1988, Albert 1994). Die Resultate dieser Studie decken sich mit der generellen Vorstellung, dass in der aufsteigenden Hörbahn zeitliche Kodierung immer mehr auf geringere Frequenzen begrenzt ist (Joris et al. 2004).

Die überwiegende Mehrzahl der Studien nutzen sinusförmige Amplitudenmodulationen reiner Töne (SAM), um die periodizitätsabgestimmten Reaktionen im auditorischen Mittelhirn zu untersuchen. Es könnte vermutet werden, dass die gefundenen Reaktionen als Nebeneffekt anderer kodierter Signalparameter auftreten. Die in dieser Arbeit gefundene weitgehende Übereinstimmung von MTFs, die mit SAM-Stimuli und Klickfolgen ermittelt wurden, sprechen sehr deutlich gegen diese Überlegung. Die in Abbildung 53 dargestellten MTFs eines Neurons zeigen eine ähnliche Form unabhängig von dem genauen Zeitverlauf des periodischen Stimulus.

### 6.1.3 Periodizitätskodierung

Die gefundenen neuronalen Reaktionen von ICC-Neuronen zeigten Übereinstimmungen mit den Voraussagen des Langnerschen Periodizitätsmodells.

Die meisten Ableitungen, die stärkste Reaktionsraten bei einer BMF erreichten, zeigten auch starke Ankopplung ihrer Aktivität an die Modulationsfrequenz. Diese Reaktionen waren teilweise durch Intervalle von intrinsischen Oszillationen strukturiert, die kürzer als die Periode der BMF waren. Oszillatorische Mechanismen scheinen daher nicht die gesamte neuronale Reaktion zu erklären, sondern die phasengekoppelte Aktivität zu strukturieren.

In einigen Ableitungen stieg die Reaktionsstärke nach einer Pause, die sich an die modulationsgekoppelten Reaktionen anschloss, wieder an. Die Pausendauer entsprach meist unabhängig von der stimulierenden Modulationsfrequenz der Periode der BMF. Diese Pause entspricht den Voraussagen eines Korrelationsmodells wie dem Langnerschen Periodizitätsmodell.

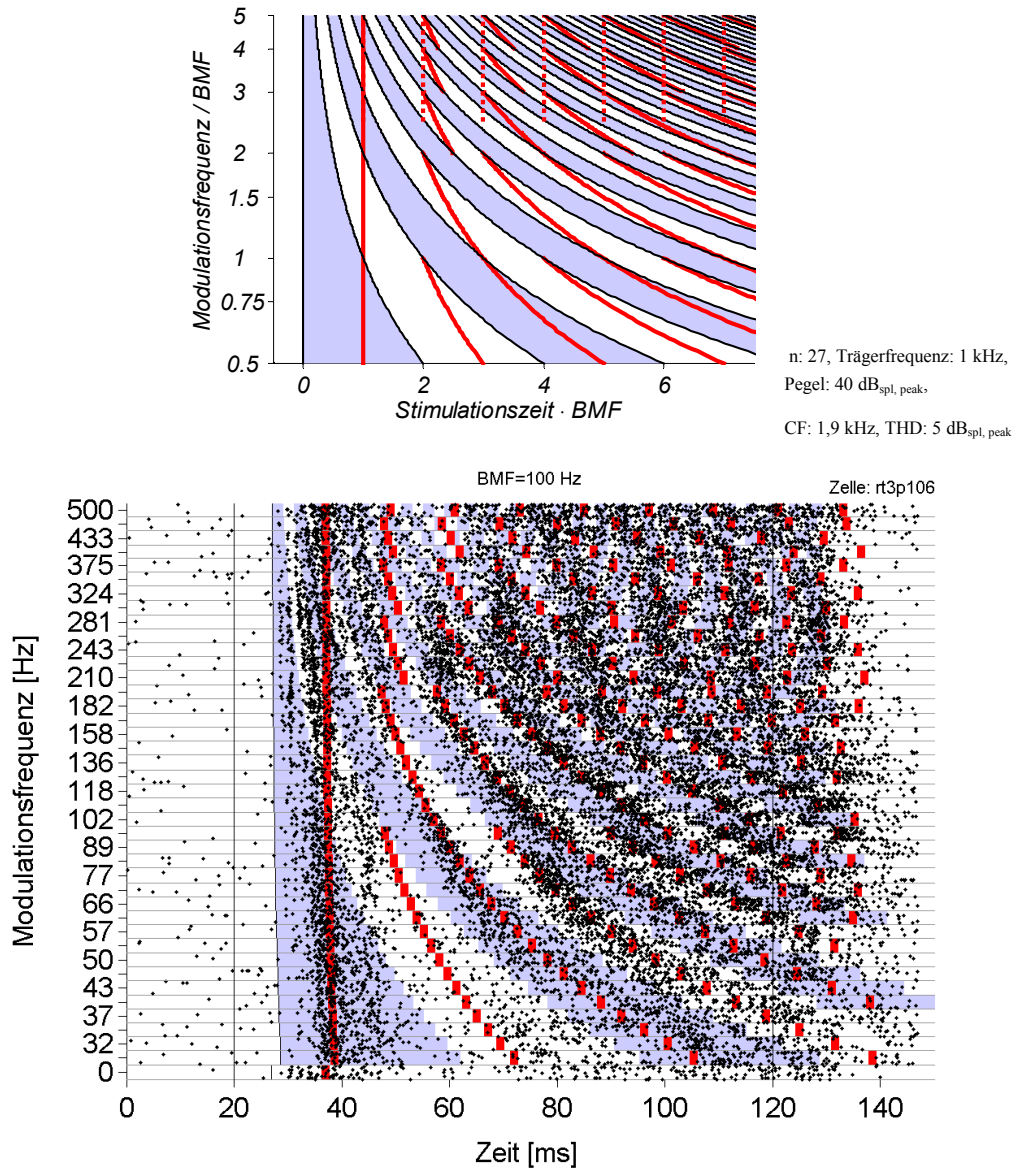
Das Modell postuliert zwei Eingänge für die Koinzidenzneurone des ICCs (siehe Abbildung 4). Der Eingang vom Oszillatorkomplex bewirkt Reaktionen, die ohne Zeitverzögerung an die Modulation gekoppelt sind. Die um eine Pause verzögerten Reaktionen

werden durch einen Eingang vom Integrator-Komplex bewirkt. Starke Reaktionen erfolgen, wenn die Pausendauer ungefähr der Periodendauer des Signals entspricht.

Da die gemessenen verzögerten Reaktionen meist weniger ausgeprägt sind als die phasengekoppelten, scheint die Wirkung beider Eingänge entsprechend unterschiedlich stark zu sein. Der verzögerte Eingang moduliert die Stärke der phasengekoppelten Reaktion. Meistens sind verzögerte Reaktionen bei Stimulation mit Modulationsfrequenzen unterhalb der BMF erkennbar.

Ist die Modulationsfrequenz größer als die BMF, so treten unverzögerte Reaktionen in kürzeren Zeitabständen auf als die postulierte Verzögerung. Daher waren verzögerte Reaktionen bei hohen Modulationsfrequenzen meist nicht sichtbar. Da im Langnerschen Periodizitätsmodell die Verzögerung durch ein Integrationsneuron realisiert ist, kann der verzögerte Eingang nicht schneller als mit den Intervallen dieser Integrationsdauer erfolgen. Bei hohen Modulationsfrequenzen sollte dies dazu führen, dass für nicht alle Modulationsperioden eine verzögerte Reaktion erfolgen kann. Daher sollten verzögerte Reaktionen bei hohen Modulationsfrequenzen teilweise ausbleiben, wie in Abbildung 85 (oben) dargestellt. Eine Repräsentation aller Verzögerungen wäre nur möglich, wenn mehrere Integrationsneurone mit verschiedenen Perioden des Eingangssignals synchronisiert werden. Um derartige neuronale Reaktionen im ICC zu beobachten, muss ein Neuron abgeleitet werden, dessen Reaktion primär von dem verzögerten Eingang bestimmt wird. Abbildung 85 (unten) zeigt die Reaktion eines Neurons, die von dem häufigen modulationsgekoppelten Reaktionsmuster abweicht, jedoch die hypothetische Reaktion des Einganges vom Integrationsneuron widerspiegelt.

Zu Beginn der Stimulation war die BMF häufig etwas höher als in der tonischen Reaktion (siehe z. B. Abbildung 61). Dies kann durch eine verkürzte Dauer der in der Korrelation genutzten Verzögerung erklärt werden. Das Langnersche Periodizitätsmodell nutzt die Aktivität des Hörnervs, um im Integratorneuron eine Zeitverzögerung zu generieren. Hörnervenfasern adaptieren über die Stimulationsdauer (Pickles 1982). Ihre Reaktionsrate ist bei Stimulationsbeginn höher, als bei langanhaltender Stimulation. Daher ist auch die Integrationsdauer zu Beginn einer Stimulation verkürzt, was zu der beobachteten Verschiebung der BMF führen kann.



**Abbildung 85: Kopplung der neuronalen Reaktion an den verzögerten Eingang.**

Die obere Darstellung zeigt die nach dem Langnerschen Periodizitätsmodell zu erwartenden Zeitpunkte erregender Eingänge eines ICC-Koinzidenzneurons bei SAM-Stimulation. Die untere eine Punktdarstellung zeigt die Reaktion eines ICC-Neurons bei SAM-Stimulation. Der Aufbau beider Diagramme entspricht dem der im Ergebniskapitel dargestellten Punktdiagramme.

Im oberen Diagramm markieren schwarze Linien Zeitpunkte, zu denen an die Modulation gekoppelte Erregungen beginnen. Jede zweite Periode ist hellblau unterlegt. Rote Linien stellen die Reaktionszeitpunkte eines Integrationsneurons dar, dessen Integrationsdauer eine Periode der BMF beträgt. Punktierete rote Linien verdeutlichen, dass aufgrund begrenzter Zeitgenauigkeit die Integrationen bei sehr hohen Modulationsfrequenzen kontinuierlich angestoßen werden.

In der neuronalen Reaktion eines ICC-Neurons (unten) wurde ebenfalls jede zweite Modulationsperiode hellblau und die hypothetischen Integratoreingänge rot unterlegt. Die Ableitung hat eine geringfügig erhöhte Aktivierung bei einer BMF von 100 Hz. Dieses Neuron zeigt nicht die häufig beobachtete Ankopplung an die Modulationsfrequenz, sondern folgt tendenziell den postulierten Integrationseingang (rot markiert).

## 6.2 Kammartige Modulationsübertragungsfunktionen

### 6.2.1 Reaktionen auf Harmonische der BMF

Ein wesentlicher Befund dieser Arbeit ist, dass ca. ein Drittel aller untersuchten ICC-Neurone bzw. über die Hälfte (56,5 %, siehe Abbildung 64) der Neurone, die eine maximale Reaktion bei einer ausgezeichneten Signalperiode (BMF) erreichen, zu Beginn der Stimulation kurzzeitig auch auf Vielfache ihrer BMF verstärkt reagieren.

Die auf eine Signalperiodizität bandpassabgestimmten Neurone des auditorischen Mittelhirns könnten die Grundlage für die beim Menschen bekannte Tonhöhenwahrnehmung sein. Nach den Untersuchungen aus Kapitel 3.2 sind Rennmäuse zumindest in der Lage, Periodizitätsunterschiede zu erkennen. Dies bedeutet allerdings noch nicht, dass sie auch eine dem Menschen vergleichbare Wahrnehmung von Tonhöhe besitzen. Neurone, die kurzzeitig auf ihre BMF und deren Oktave reagieren, könnten ein neuronales Korrelat der aus der Musik bekannten Oktavähnlichkeit sein. Es ist wahrscheinlich, dass ähnliche Aktivierungen des auditorischen Mittelhirns auch ähnliche Wahrnehmungen zur Folge haben. Oktaven erzeugen nach den vorliegenden Messdaten zunächst ähnliche neuronale Aktivierungsmuster im ICC. Ähnlich können auch die wichtigsten Tonhöhenintervalle erklärt werden. Neurone reagieren kurzzeitig sowohl auf die erste Harmonische ihrer BMF als auch auf die zweite Harmonische. Der Abstand der Tonhöhen dieser beiden Harmonischen ist eine Quinte. Daher führen auch solche Klänge kurzzeitig zu ähnlichen neuronalen Reaktionen. Durch Kombination weiterer Harmonischer lassen sich viele ganzzahlige Intervalle bilden. Weiterhin konnten in einzelnen Neuronen kurzzeitig auch Reaktionen auf die Quinten der BMF gefunden werden (Abbildung 60). Diese Neurone behandeln Quinten vergleichbar zu Oktaven. Aus den gefundenen kammartigen Modulationsübertragungsfunktionen (MTF) folgen kurzzeitig ähnliche Aktivierungsmuster bei Stimulation mit Klängen, deren Tonhöhen zueinander in einem ganzzahligen Verhältnis stehen.

Kammartige Reaktionsmuster wurden in Neuronen gefunden, deren beste Modulationsfrequenz im Frequenzbereich zwischen 30 Hz und 600 Hz lag (Abbildung 64). Im Bereich hoher Modulationsfrequenzen nahm der Anteil kammartig abgestimmter Neurone ab. Wenn man annimmt, dass die kammartigen MTFs durch zeitliche Koinzidenzen (wie im Langnerschen Periodizitätsmodell postuliert) im auditorischen Mittelhirn entstehen, ist dies nicht verwunderlich. Spätestens wenn die Oktave der BMF 1 kHz übersteigt, sinkt die zeitliche Genauigkeit der Eingangsinformation. Die Mittelhirnneurone erhalten daher durch zeitliche Ungenauigkeiten seltener koinzidente Eingänge, wodurch sich die Reaktion vermindert. Bei Neuronen mit BMFs in diesem Frequenzbereich treten vermehrt Reaktionen auf die halbe BMF auf. Hier könnte ein Mechanismus zur Dekodierung hoher Modulationsfrequenzen deutlich werden. Die Abstimmung auf sehr kurze Signalperioden stellt hohe Anforderungen an die beteiligten Neurone. Es wäre denkbar, dass eine Abstimmung auf die Dauer von zwei Signalperioden erfolgt. In diesem Fall müsste die Reaktion auf die eigentliche BMF durch Inhibition



unterdrückt werden. Reaktionen auf Subharmonische der BMF wurden allerdings auch in Neuronen gefunden, die auf geringere Modulationsfrequenzen abgestimmt waren.

Bei hohen Modulationsfrequenzen könnte Reaktion auf die Oktave der BMF auch durch die Filterung in der Hörschnecke vermindert werden. Wenn die Reaktion auf Vielfache der BMF auf einer zeitlichen Verarbeitung der Signaleinhüllenden basiert, so muss zumindest ein Frequenzkanal der Hörschnecke (eine Haarzelle) von mindestens zwei Frequenzkomponenten erregt werden, so dass eine zeitliche Modulation der Reaktion entstehen kann. Da der Abstand der Frequenzkomponenten eines SAM-Signals mit der Modulationsfrequenz steigt, können kammartige Reaktionen nur in Neuronen entstehen, deren BMF im Vergleich zur CF klein ist. Besonders im hochfrequenten Modulationsbereich wurden in der vorliegenden Studie Neurone gefunden, deren CF geringer als das Vierfache ihrer BMF war (siehe Abbildung 65). Für diese Neurone ist eine zeitliche Kodierung der Oktave der BMF nicht mehr möglich. Daher war bei diesen Messungen eine vorübergehend kammartige Abstimmung selten bestimmbar. Die Breite der Filterkurven in der Hörschnecke der Rennmaus kann durch die kritische Bandbreite abgeschätzt werden. Diese gibt an, in welchem Frequenzbereich ein Störsignal die Detektion eines reinen Tones beeinflusst. In der Rennmaus wurden kritische Bandbreiten bestimmt, die bis zu 15% der Signalfrequenz betragen (Kittel et al. 2002). Die Grenze, ab der keine Beeinflussung der Frequenzkomponenten mehr erfolgt, dürfte etwas größer sein, so dass zeitliche Kodierung nur bis zu einem Verhältnis von eins zu vier oder eins zu drei zwischen den Frequenzkomponenten möglich sein sollte. In Katzen (Langner und Schreiner 1988) wurde die maximal mögliche BMF zu einem Viertel der charakteristischen Frequenz bestimmt. In der vorliegenden Studie an der Wüstenrennmaus wurden etwas größere maximale BMFs in Vergleich zur CF der Neurone bestimmt. Die BMF scheint maximal ein Drittel der Trägerfrequenz zu betragen (vergleiche Abbildung 51). Dies könnte durch eine geringere Frequenzauflösung in der Hörschnecke der Rennmaus begründet sein. Wegen der vermutlich geringeren Länge der Hörschnecke der Rennmaus in Relation zur Katze bei vergleichbarem wahrgenommenen Frequenzbereich (Ryan 1976, May und Sachs 1992) erscheint dies plausibel. Messartefakte durch Seitenbandeffekte sind in diesen Ableitungen, wegen der durchgeführten Kontrollmessungen mit veränderter Trägerfrequenz und der teilweise vorhandenen Phasenkopplung an die Modulationsfrequenz, unwahrscheinlich.

### **6.2.2 Periodizitätsabstimmung und harmonische Reaktionen**

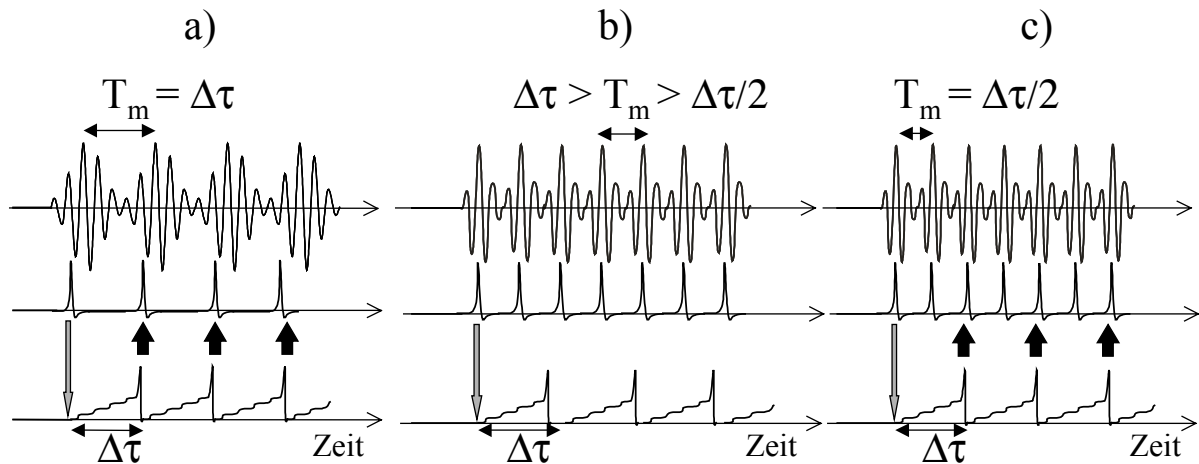
Kammartige Reaktionen auf Vielfache der BMF sind durch viele Modellvorstellungen zur Tonhöhenwahrnehmung erklärbar. Modelle, die auf einer Mustererkennung im Spektrum der Eingangssignale basieren (Goldstein 1973, Terhardt et al. 1982), könnten die teilweise identischen Obertöne nutzen, um Oktavähnlichkeit zu erklären. Spektrale Modellansätze können jedoch die im ICC gefundenen zeitlichen Reaktionsmuster nicht erklären und werden in dieser Arbeit nicht weiter behandelt. Die auf einer zeitlichen Analyse des Eingangssignals basierenden Ansätze zur Extraktion der Signalperiodizität lassen sich, ohne Anspruch auf Vollstän-

digkeit zu erheben, in drei Gruppen einteilen: Modelle, die Resonanzen in Oszillatoren ausnutzen, solche, die Korrelationen zwischen verzögerten Signalrepräsentationen beinhalten, und Modelle, die Hoch- und Tiefpassreaktionen auf Modulationsfrequenzen nutzen (vergleiche Kapitel 1.3).

Die Autokorrelation des Eingangssignals zeigt Maxima an Vielfachen der Signalperiodizität. Entsprechend enthalten Modelle, die eine Korrelation verzögerter Repräsentationen des Eingangssignals nutzen, kammartige neuronale Reaktion (vergleiche Abbildung 86). Auch Modelle, die Resonanzen ausnutzen, können kammartige Reaktionen erklären. Von den in Kapitel 1.3 aufgeführten Modellansätzen können lediglich Ansätze, die einen Modulationshochpass mit einem Tiefpass kombinieren, Oktavreaktionen nicht erklären. Modulationshochpässe sind beispielsweise durch starke Phasenkopplung erklärbar (vergleiche Abbildung 48). Eine konstante Reaktion auf jede Signalperiode wird bei kurzer Periodendauer entsprechend häufiger wiederholt. Hierdurch steigt die gesamte Reaktionsrate. Tiefpassverhalten kann durch Invertierung einer Hochpassreaktion (Dicke 2003) oder durch angepasste Wirkdauer hemmender Transmitter erreicht werden, die mit jeder Periode ausgeschüttet werden (Yang und Pollak 1997). Bei hohen Modulationsfrequenzen werden erregende Einflüsse von zuvor ausgelösten hemmenden kompensiert. Durch Überlagerung der beiden Filterkurven ergibt sich ein Bandpass. Die Abstimmung kann durch eine sich den gehemmten Intervallen anschließende kurze Erregung („Rebound“) verbessert werden (Casseday et al. 1994). Derartige Erklärungen führen zu einer Hemmung der Reaktion auf alle kurzen Stimulationsperioden. Eine bevorzugte Reaktion auf Harmonische der BMF liegt nicht vor.

Wenn den kammartigen MTFs im ICC Resonanzen von Oszillatoren zugrunde liegen (Hewitt und Meddis 1994, Wiegrebe und Meddis 2004), so müssen die beteiligten Oszillatoren so realisiert sein, dass sie auch von der doppelten Eigenfrequenz stark angeregt werden können. Kammartige Abstimmung der Phasenkopplung existieren in den Reaktionen von „Chopper“-Neuronen (Hewitt und Meddis 1994) im VCN. Daher sind auch kammartige MTFs durch Koinzidenz vieler solcher Reaktionen im ICC erklärbar. Es ist davon auszugehen, dass die beteiligten Neurone bei Stimulation mit der Oktave der Eigenfrequenz lediglich jeder zweiten Periode folgen und somit mit ihrer Resonanzfrequenz aktiviert werden. Eine Aktivierung mit der stimulierenden Modulationsfrequenz könnte die geringere Reaktion bei Stimulation mit Frequenzen zwischen der BMF und ihrer Oktave nicht beschreiben. Die beteiligten Neurone müssten allerdings Subpopulationen bilden, die gegenphasig aktiviert sind, um die höhere Reaktionsrate der ICC-Neurone zu erklären. Da die Synchronisation bei der Anregung der Oszillatoren mit der ersten Harmonischen geringer als bei Stimulation mit der BMF ist (Hewitt und Meddis 1994), sollte auch die Wahrscheinlichkeit koinzidierender Eingänge sinken. Die Reaktionen der Koinzidenzneurone auf Harmonische der BMF sollten deutlich schwächer sein als die Reaktionen auf die BMF. Subharmonische der BMF sollten hingegen die Oszillationen sehr effektiv erregen. Die Eingangsimpulse treten weiterhin zu geeigneten Zeitpunkten auf, allerdings seltener als Stimulation mit der BMF. Das Absinken der Reak-

tionsraten auf Subharmonische sollte daher geringer sein als auf Harmonische der BMF, was in dieser Studie nicht beobachtet wurde.



**Abbildung 86: Reaktionen auf Vielfache der BMF durch Koinzidenz verzögerter Signalrepräsentationen.**

Die Darstellung erläutert, wie kammartige Modulationsübertragungsfunktionen durch Überlagerung von unterschiedlichen Repräsentationen des Eingangssignals erklärt werden können. Unter dem Eingangssignal (oben) mit der Modulationsperiode  $T_m$  sind zwei hiervon ausgelöste neuronale Impulsfolgen dargestellt. Die Darstellungen in der zweiten Zeile beschreiben eine Reaktion, die unverzögert mit jeder Signalperiode erfolgt. Der unterste Zeitverlauf stellt eine zeitliche Verzögerung der mittleren Reaktion dar, wie sie im Langnerschen Periodizitätsmodell postuliert ist. Die Verzögerungsdauer ( $\Delta\tau$ ) ist konstant und vom Stimulus (oben) unbeeinflusst. Die drei Zeitverläufe links (a) stellen den Fall einer Stimulation mit der BMF dar. Die Modulationsperiode ( $T_m$ ) entspricht der neuronalen Verzögerung ( $\Delta\tau$ ). Hierdurch erfolgen ab der zweiten Signalperiode koinzidierende Aktivierungen (schwarze Pfeile), die nachgeschaltete Neurone (z. B. im ICC) erregen können. Wird die Modulationsfrequenz geringfügig gesteigert (b), so erfolgt die unverzögerte Aktivierung (mittlere Zeile) vor der verzögerten (unten). Daher koinzidieren die Aktivierungen der beiden Signalrepräsentationen nicht mehr. Wenn die Modulationsfrequenz der Oktave der BMF entspricht (c), so erfolgt die verzögerte Reaktion (unten) gleichzeitig mit jeder zweiten unverzögerten. Die Zeitpunkte koinzidierender Aktivität (schwarze Pfeile) können hier ebenfalls nachgeschaltete Neurone aktivieren.

Wenn die Reaktion der ICC-Neurone durch die Korrelation von verzögerten Signalrepräsentationen definiert ist, so folgen Reaktionen auf Oktaven der BMF direkt aus der Periodizität der Autokorrelationsfunktion periodischer Signale. Es sollten immer zwei Eingangspulse in konstantem Abstand das ICC-Neuron innervieren. Der erste erreicht das ICC-Neuron zu einer für alle Modulationsfrequenzen konstanten Phase. Die über weite Periodizitätsbereiche vorliegende Phasenkopplung der ICC-Reaktion an die Modulation ist verständlich, wenn der unverzögerte Eingang dominant ist und der verzögerte die Reaktionswahrscheinlichkeit lediglich moduliert. Wenn keine Beschränkungen bezüglich der zeitlichen Verarbeitungsgenauigkeit existieren, so sollte die Reaktion auf die erste Harmonische der BMF mit erhöhter Reaktionsrate erfolgen. Reaktionen auf Subharmonische der BMF oder gar auf Quinten können mit einer einfachen Autokorrelation nicht erklärt werden. Die beobachteten subharmonischen Reaktionen sind meist schwach, treten jedoch häufig auf (siehe z. B. Abbildung 60). Ein Korrelationsmodell, das feste Laufzeiten zur Erzeugung verzögerter Signalrepräsentationen nutzt, wie zur Analyse interauraler Zeitdifferenzen vorgeschlagen (Jeffress 1948), kann diese Reaktionen nicht direkt erklären. Das gleiche Argument steht der von Licklider (1951) postulierten Kette von „Verzögerungsneuronen“ entgegen. Alle Ansätze, die sich ausschließ-

lich auf eine Autokorrelation stützen, sollten keine Reaktionen auf Subharmonische der BMF zeigen, da die Autokorrelation  $\int f(t) \cdot f(t-\tau) dt$  nur für Vielfache der Periodendauer einer periodischen Funktion  $f$  große Werte annimmt. Wenn die beobachteten vorübergehenden Reaktionen nicht Ziel der neuronalen Signalverarbeitung sind, sollten sie durch einen Nebeneffekt dieser neuronalen Informationsverarbeitung erklärbar sein.

Das „stabilized auditory image“ Modell (Patterson et al. 1995) beschreibt nicht direkt neuronale Reaktionen auf periodische Signale. Es wird keine feste Verzögerung genutzt, sondern eine mit der Signaleinhüllenden synchronisierte Überlagerung von Eingangsinformation. Die Periodizität kann anhand des so ermittelten mittleren Zeitverlaufs vor Beginn einer Periode beurteilt werden. In diesem mittleren Zeitverlauf treten für Harmonische und Subharmonische der BMF zumindest teilweise ähnliche Maxima auf. Die zeitliche Struktur neuronalen Reaktionen wird jedoch nicht erklärt.

Das Langnersche Periodizitätsmodell (siehe Kapitel 1.3 und Langner 1997) nutzt ein Neuron, dass an die Trägerfrequenz gekoppelte Aktivität aufintegriert, um die zur Kodierung der Periodizität nötigen Zeitintervalle zu generieren. Das Modell nutzt zwei weitere Komponenten, die auch in einigen der zuvor genannten Modelle Eingang fanden. Oszillatorische Eingänge stellen unverzögerte Reaktionen auf jede Modulationsperiode bereit und beide Signalwege werden mit der Signaleinhüllenden synchronisiert. Reaktionen auf Vielfache der BMF eines ICC-Neurons entstehen, da die verzögerte Reaktion des Integrationsneurons gleichzeitig mit der unverzögerten Reaktion auf die übernächste oder eine noch spätere Periode eintrifft (vergleiche Abbildung 86).

Erst durch die Synchronisation der Integration mit der Signaleinhüllenden kann die Integratorreaktion als verzögerte Reaktion auf die Signaleinhüllende angesehen werden. Daher stellt das Modell nur in erster Näherung eine Autokorrelation des Eingangssignals her. Besser wird das Periodizitätsmodell durch eine Korrelation des Modulators mit dem in einen tieferen Frequenzbereich transformierten Träger beschrieben. Ein aus zwei spontanaktiven Neuronen bestehendes „Speicherglied“ synchronisiert im Langnerschen Periodizitätsmodell die Integration mit der Modulation. Wenn das Speicherglied nach Aktivierung des Integrators nicht sicher umgeschaltet wird, kann das Integrationsneuron sofort wieder seinen Eingang integrieren. Hieraus folgt eine Verdopplung der Verzögerungsdauer, die zu einer Reaktion auf die erste Subharmonische der BMF führt. Die Synchronisation des Integrators mittels zweier spontanaktiver Neurone zeigte bereits in den Simulationen (siehe Abschnitt 5.3) keine große Stabilität. Dies führte dazu, alternative Synchronisationsmechanismen in den Simulationen zu testen. In der Modellvorstellung wird ein zunächst spontanaktives Neuron durch einen spontanen hemmenden Eingang so stark inhibiert, dass es nicht selbst aktiv werden kann. Ein erregender Impuls des Integratorneurons aktiviert dieses Neuron trotz fortgesetzter spontaner Hemmung so lange, bis die Hemmung durch Rückkopplung aussetzt. Dieser Prozess stellt keine sichere Synchronisation des Integrators mit der Signaleinhüllenden her.

Das von Langner vorgeschlagene Periodizitätsmodell ist daher in der Lage, neben Reaktionen auf Harmonische der BMF auch solche auf Subharmonische zu erklären, wie sie in der vorliegenden Untersuchung gefunden wurden.

## **6.3 Unterdrückung von Oktavreaktionen**

### **6.3.1 Zeitverlauf der Periodizitätsabstimmung**

In dieser Studie konnten neuronale Reaktionen im auditorischen Mittelhirn der Rennmaus beschrieben werden, die kurzzeitig nach Stimulationsbeginn kammartige Modulationsübertragungsfunktionen (MTF) zeigten. Stimulation mit der besten Modulationsfrequenz (BMF) und Vielfachen der BMF führten zu besonders hohen Entladungsraten. Im Verlauf der Stimulation nahm die Reaktionsstärke auf die Harmonischen der BMF ab. Die Reaktionen auf Vielfache der BMF waren in der tonischen Reaktion meist unterdrückt. Die Unterdrückung der Reaktionen auf Harmonische der BMF kann durch eine Veränderung der erregenden Eingangsinformation oder Hemmung im ICC erreicht werden.

Die Hemmung der Reaktion auf Harmonische der BMF erfolgte mit einiger Verzögerung nach der vermutlich durch Korrelationsprozesse hervorgerufenen anfänglichen Reaktion. Das Zeitintervall, in dem kammartige MTFs beobachtet werden konnten, hat nach den vorliegenden Daten eine Dauer von 30 ms bis 50 ms. Die Stärke der Reaktion auf Vielfache der BMF nahm kontinuierlich ab, daher schien hier eine graduelle Verstärkung von hemmenden Einflüssen vorzuliegen. Die Reaktion auf die Oktave der BMF war meist stärker, als die auf höhere Harmonische. Auch wurden Reaktionen auf höhere Harmonische früher effektiv unterdrückt. Dies könnte darauf hindeuten, dass sich die Unterdrückung der Harmonischen langsam aufbaut und zuerst die schwächeren Reaktionen betrifft.

Am unteren Rand der BMF-Verteilung (siehe Abbildung 64) treten kammartige MTFs etwas seltener auf. In diesen Neuronen führen die großen Periodendauern der Stimuli zu einer begrenzten Zeitauflösung der Auswertung, da Auswertungsintervalle mehrere Signalperioden andauern sollten. Wenn die Reaktionen auf Vielfache der BMF in allen Neuronen gleich lang anhalten, so ist diese Zeitdauer in Neuronen mit einer langen besten Modulationsperiode u. U. bereits in den ersten auswertbaren Stimulationsintervallen überschritten. Periodizitätsabgestimmte Reaktionen können frühestens nach Ende der ersten Signalperiode erfolgen. Dies kann auch erklären, warum in Neuronen mit kleiner BMF meist nur sehr schwache Maxima in Reaktion auf Vielfache der BMF gefunden wurden.

Über die Ursachen für dieses Verhalten von ICC-Neuronen kann nur spekuliert werden. Vermutlich ist die Dauer der kammartigen Reaktion so gering, dass keine relevanten Einschränkungen für das Verhalten des Gesamtorganismus folgen. Es ist vorstellbar, dass Rückkopplungen von ICC-Neuronen zu der Hemmung führen. So könnten nur die Neurone gehemmt werden, die auch auf Subharmonische des Stimulus abgestimmt sind und somit auf die Oktave ihrer BMF reagieren. Neurone, die auf lange Signalperiodizitäten abgestimmt sind,

sollten direkt in den ersten Signalperioden abgestimmt reagieren, um die Zeitspanne der mehrdeutigen Reaktion nicht in einen verhaltensrelevanten Bereich steigen zu lassen. Daher könnte die geringere Stärke der Reaktionen auf Harmonische der BMF im Bereich tiefer Modulationen einen strukturellen Unterschied widerspiegeln.

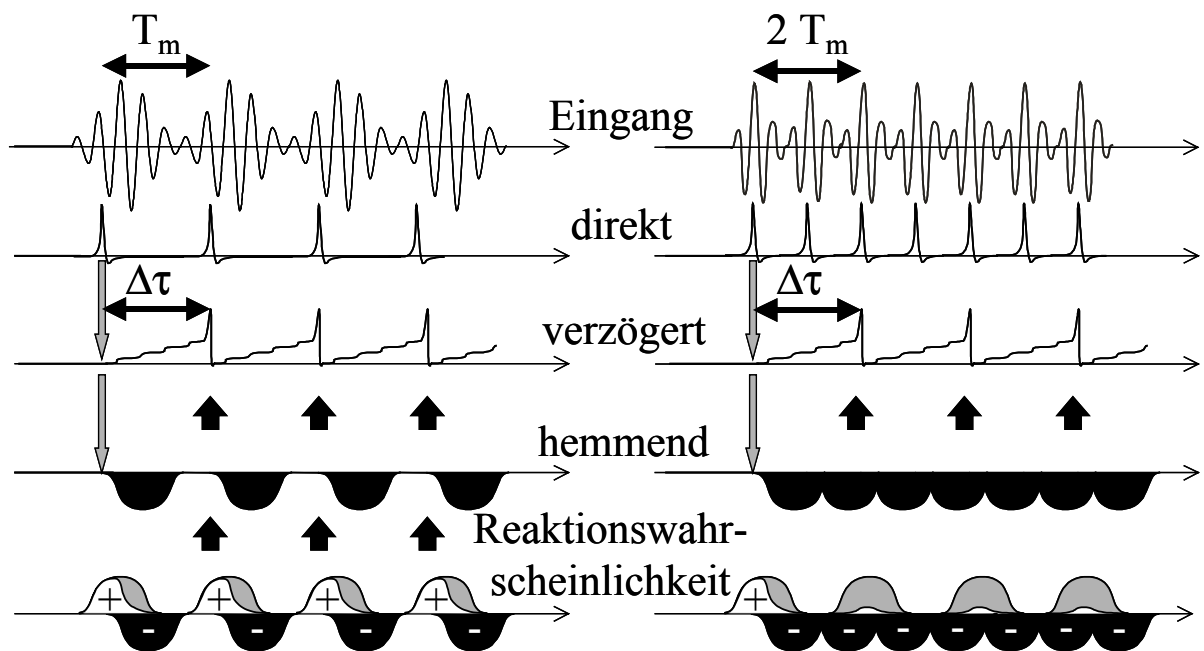
### **6.3.2 Hemmung der Reaktion auf Harmonische der BMF**

Um die Unterdrückung der Harmonischen der BMF in das Langnersche Periodizitätsmodell zu integrieren, waren Erweiterungen der Modellstruktur erforderlich. In Abschnitt 5.3 wurde ein Mechanismus eingeführt, der in der Lage ist, Reaktionen auf Harmonische der BMF zu unterdrücken. Hierzu ist eine Hemmung des Koinzidenzneurons nach dem Beginn jeder Modulationsperiode notwendig, die mindestens eine halbe Periode der BMF andauert, und spätestens nach einer kompletten Periode abgeklungen ist. Ein solcher Eingang in ein ICC-Koinzidenzneuron würde Reaktionen auf Signale unterdrücken, deren Periodendauer kürzer als die Dauer der Hemmung ist. Bei diesen Signalen mit hoher Modulationsfrequenz fällt die von einer Signalperiode ausgelöste Exzitation in die von der vorhergehenden Signalperiode ausgelöste Inhibition. Daher stellt der vorgeschlagene Mechanismus einen Tiefpass für Modulationsfrequenzen dar. Seine Funktionalität wurde durch Simulationen belegt.

Neben dieser Variation des Periodizitätsmodells wurden auch andere Modifikationen modelliert. Die Reaktion auf Vielfache der BMF konnte ebenfalls durch modulationsgekoppelte Inhibition des Integratorneurons erreicht werden (Nestle 2002). Vermutlich können angepasste Membranzeitkonstanten im Oszillatorzweig dessen maximale Reaktionsgeschwindigkeit passend reduzieren, so dass bei Stimulation mit dem Doppelten der BMF dieser Eingang geringere Aktivität aufweist. Dieses würde allerdings die phasengekoppelten Reaktionen im ICC beeinflussen, was nicht beobachtet wurde. Sehr wahrscheinlich ist „laterale Inhibition“ zwischen Neuronen, die auf benachbarte Modulationsfrequenzen abgestimmt sind. Daher könnten auch inhibitorische Projektionen von Neuronen existieren, die auf Vielfache der BMF abgestimmt sind. Um kammartige MTFs auf diese Weise zu unterdrücken, ist ein kompliziertes Projektionsmuster zwischen den ICC-Neuronen erforderlich. Es existieren zwar starke Verbindungen zwischen Neuronen innerhalb einer Isoschicht, aber keine Hinweise, dass die Projektionen über eine Distanz erfolgen, die dem Abstand der Oktavrepräsentationen entspricht.

Die hier vorgestellten Änderungen und Simulationen betreffen direkt die Verschaltung des ICC-Koinzidenzneurons. Für die Annahme, dass ICC-Neurone an die Signalperiode gekoppelte hemmende Eingänge besitzen, existierten anatomische und physiologische Evidenzen. So projizieren die Oktopuszellen des PVCN in den VNLL und geben ihre Information mittels Riesensynapsen weiter (Adams 1997). Der VNLL projiziert inhibitorisch in den ICC (Oertel und Wickesberg 2001). Riesensynapsen bieten neben einer sicheren Informationsübertragung auch eine hohe Zeitgenauigkeit. Die Oktopuszellen sind in der Lage sehr präzise Zeitinforma-

tion aus vielen Hörnervenfasern zu gewinnen (Golding et al. 1995) und somit Modulationsperioden zu dekodieren.



**Abbildung 87: Unterdrückung der Reaktion auf die Oktave der BMF.**

Dargestellt sind die postulierten Reaktionen im Langnerschen Periodizitätsmodell bei Stimulation mit SAM-Signalen. Die Modulationsfrequenz entspricht links der BMF des nachgeschalteten Koinzidenzneurons, rechts der Oktave der BMF. Alle Signalverläufe sind über der Simulationszeit dargestellt. Die oberste Zeile stellte den Schalldruck der beiden akustischen Eingangssignale dar. Darunter ist der unverzögerte Eingang des Koinzidenzneurons dargestellt, der phasengekoppelt an die Signaleinhüllende erfolgt. Zur besseren Übersicht wurde der Einfluss des Oszillatorkomplexes vernachlässigt. Ebenfalls phasengekoppelt an die Signaleinhüllende startet die Integration der Trägerfrequenz, hieraus resultieren um  $\Delta\tau$  verzögerte Eingangspulse (mittlerer Signalverlauf). Der Anstieg der Membranspannung des Integrationsneurons ist für beide Stimulationsbedingungen identisch, da bei Stimulation mit doppelter Modulationsfrequenz (rechts) bei jeder zweiten Signaleinhüllenden die Integration bereits begonnen hat. Die Pulse des verzögerten und des direkten Eingangs koinzidieren bei beiden Stimulationen (schwarze Pfeile). In der vierten Zeile ist ein postulierter dritter Eingang des ICC-Koinzidenzneurons dargestellt. Mit jeder Signaleinhüllenden wird eine Inhibition ausgelöst, die für ca. drei Viertel der Verzögerung  $\Delta\tau$  anhält und sich langsamer als die erregenden Eingänge aufbaut. Da die Wirkdauer jedes hemmenden Eingangs kürzer als die BMF-Periode ist, werden die Koinzidenzzeitpunkte (schwarze Pfeile) bei BMF-Stimulation (links) nicht beeinflusst. Da die Wirkdauer jedes hemmenden Eingangs jedoch länger als die Hälfte der BMF-Periode ist, entsteht bei Stimulation mit der Oktave der BMF eine anhaltende Hemmung auch an den Koinzidenzzeitpunkten.

Die unterste Zeile skizziert die Reaktionswahrscheinlichkeit des nachgeschalteten Koinzidenzneurons. Nach oben gerichtete Bereiche (weiß und grau) zeigen die erhöhte Reaktionswahrscheinlichkeit an den Koinzidenzzeitpunkten unter Ausschluss des schwarz eingezeichneten hemmenden Eingangs. Die Überlagerung der erregenden und hemmenden Eingänge ergibt die weiß dargestellte Reaktionswahrscheinlichkeit. In den grau dargestellten Bereichen wird die Reaktionswahrscheinlichkeit durch die Hemmung herabgesetzt. Bei BMF-Stimulation und auch bei Stimulation mit niedrigeren Modulationsfrequenzen führt der hemmende Eingang zu einer Verschiebung der Phasenlage der Reaktionsmaxima. Bei höheren Modulationsfrequenzen wird die Reaktion unterdrückt.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass zwischen den modulationsgekoppelten starken Reaktionen der ICC-Neurone häufig gehemmte Bereiche existieren. Wie in Abschnitt 4.4.3 dargelegt, sind diese Hemmungen mit der postulierten Inhibition erklärbar. Im tieffrequenten Modulationsbereich treten kurzzeitige Ratenabsenkungen zwischen den modu-

lationsgekoppelten Aktivierungen auf. Bei Modulationsfrequenzen, die oberhalb der BMF liegen führen die mit jeder Modulationsperiode schnell wiederholt angestoßenen Hemmungen zur einer ständigen Unterdrückung der Reaktion des ICC-Neurons. Diese Modellvorstellung ist in Abbildung 87 erläutert.

Die Dauer der hemmenden Einflüsse im ICC muss an die BMF der Neurone angepasst sein. Allerdings ist keine hohe Genauigkeit erforderlich. Die Inhibitionswirkung muss lediglich länger als eine halbe Periode der BMF anhalten und kürzer als die Periode selbst sein. Somit entsteht im ICC ein Modulationstiefpass, dessen Grenzfrequenz zwischen der BMF und dem Doppelten der BMF liegt. Eine Hemmung passender Dauer konnte in einigen Neuronen nach Reaktionsbeginn festgestellt werden (vergleiche Abbildung 67). Das Ausbleiben phasengekoppelter Reaktionen oberhalb einer Grenzfrequenz kann demnach durch einen phasengekoppelten inhibitorischen Eingang konstanter Wirkdauer verursacht sein. In Abbildung 68 und 69 wurden die postulierten gehemmten Zeitbereiche in die Reaktion von ICC Neuronen eingezeichnet. Wie in Abbildung 87 wurde angenommen, dass die hemmende Wirkung sich langsam auf- und abbaut und über drei Viertel der Periode der BMF wirkt. Diese Beispiele zeigen, dass die Zeitbereiche abgesenkter Aktivität und die Hemmung bei hohen Modulationsfrequenzen durch modulationsgekoppelte Inhibition erklärt werden können.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde die Veränderung der MTFs unter Einfluss der inhibitorischen Rezeptorantagonisten BIC und STR untersucht. In einigen Fällen (siehe Abbildung 71 und 72) konnte eine tonische Reaktion auf die Oktave der BMF durch lokale Applikation von Glyzin- und GABA-Rezeptorantagonisten hervorgerufen werden. Daher sind inhibitorische Eingänge der ICC-Koinzidenzneurone zumindest essentiell an der Unterdrückung der Reaktion auf Harmonische der BMF beteiligt. Die Rezeptorantagonisten hatten meist nur geringe Auswirkungen auf die prinzipielle Form der MTF. Es konnte gezeigt werden, dass die Rezeptorantagonisten tendenziell die Reaktion auf hohe Modulationsfrequenzen stärker erhöhen als Reaktionen auf Modulationsfrequenzen unterhalb der BMF. Inhibitorische Projektionen zwischen den periodizitätsabgestimmten Neuronen des ICC scheinen nicht essentiell für den Verlauf der MTF zu sein. Allerdings wurden keine Neurone untersucht, die auf zwei Frequenzen abgestimmt waren oder deren MTF eine Bandsperre darstellte.

Die zeitlich synchrone Struktur der hemmenden Eingänge zeigte sich in Verschiebungen der Phasenlage (siehe Abbildung 74), wie sie nach der in Abbildung 87 erläuterten Modellvorstellung zu erwarten ist. Phasengekoppelte Aktivierungen werden bei kleinen Modulationsfrequenzen zum Ende jeder Periode unterdrückt. Hierdurch verschiebt sich der Schwerpunkt der Reaktion zu kleineren Phasenwinkeln. Es zeigte sich allerdings keine erhöhte Phasenkopplung in der Reaktion auf hohe Modulationsfrequenzen. Die maximale Synchronisationsfrequenz ist bereits ohne zusätzliche inhibitorische Eingänge begrenzt. Der hier beobachtete geringe Einfluss inhibitorischer Eingänge auf die zeitliche Synchronisation von ICC Neuronen wurde auch in anderen Studien beschrieben (Burger und Pollak 1998). Dieses steht im Gegensatz zur Wirkung inhibitorischer Eingänge im DNLL (Yang und Pollak 1997). In diesem Kerngebiet scheint ein ähnlich geartetes Muster synchroner inhibitorischer Eingangsinformation vorzu-



liegen, das phasengekoppelte Reaktionen auf hohe Modulationsfrequenzen vermindert. Im DNLL wird die maximale Stimulationsfrequenz, an die neuronale Reaktionen ankoppeln durch Inhibition begrenzt. Über die Beeinflussung der zeitlichen Reaktionseigenschaften durch inhibitorische Einflüsse existieren sehr unterschiedliche Aussagen. Teilweise werden die zeitlichen Entladungsmuster durch Blockade von GABA- oder Glyzin-Rezeptoren nicht beeinflusst (Burger und Pollak 1998, Caspary et al. 2002), teilweise zeigen sich deutliche Einflüsse (Le Beau et al. 1996, Zhang und Kelly 2003). Genauso uneinheitlich wird die Beeinflussung der Modulationsübertragungsfunktionen (MTF) beschrieben. Caspary (2002) beschreibt, dass GABA in Chinchillas hauptsächlich bei niedrigen Modulationsfrequenzen die Reaktionsraten erhöht. Dem entgegen stehen Beobachtungen in anderen Spezies, in denen die MTFs durch Inhibition nur unwesentlich verändert werden. Zhang und Kelly 2003 beschreiben sogar in einem Beispiel, dass Bicuculin zu einer selektiven Erhöhung der Reaktionsrate auf eine Modulationsfrequenz oberhalb der BMF führt, u. U. handelt es sich hier um die Oktave der BMF. Burger (1998) bestimmt die MTFs der Neurone nicht, doch zeigen sich in einigen der abgebildeten Ableitungen die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Effekte, dass Inhibition die tonische Reaktion bei hohen Modulationsfrequenzen unterdrückt. Dieses durch Inhibition vermittelte Tiefpassverhalten konnte auch mit kurzen Tonfolgen gezeigt werden (Jen et al. 2002). Die Untersuchungen der Auswirkungen inhibitorischer Einflüsse auf die MTFs zeigen derzeit noch recht uneinheitliche Befunde. In der vorliegenden Studie konnte zumindest für sechs Neurone eine Hemmung der Reaktion auf das Doppelte der BMF gezeigt werden.

### **6.3.3 Inhibition im ICC**

Das auditorische Mittelhirn wird sehr stark von inhibitorischen Eingängen innerviert. Die wichtigsten Quellen von Inhibition sind der NLL, der LSO und das auditorische Mittelhirn selbst. Einflüsse aus dem LSO, dem DNLL und dem kontralateralen IC sind vermutlich mit der Verarbeitung binauraler Information verknüpft. Die meisten ICC-Neurone werden durch Stimulation des ipsilateralen Ohres gehemmt. Inhibitorische Eingänge, die von Stimulation des ipsilateralen Ohres ausgelöst werden, treten meist gleichzeitig mit exzitatorischen Eingängen (bei kontralateraler Stimulation) auf (Klug et al. 1999). Diese Form der Hemmung scheint für die Verarbeitung räumlicher Information Bedeutung zu haben. Im Gegensatz hierzu scheint die durch Stimulation im kontralateralen Ohr hervorgerufene Hemmung im IC meist zeitverzögert nach der Exzitation im IC einzutreffen (Bauer et al. 2000). In der vorliegenden Arbeit wurden die Versuchstiere immer von vorn beschallt, daher sind inhibitorische Einflüsse, die zur Verarbeitung binauraler Information dienen, nicht auszuschließen. Die Verarbeitung periodischer Signale sollte unabhängig von der Raumrichtung der Quelle sein. Daher ist es unwahrscheinlich, dass binaurale Effekte zur Unterdrückung der Reaktion bei hohen Modulationsfrequenzen nützlich sind. Weiterhin konnten Beeinflus-

sungen des Reaktionsbeginns nur selten beobachtet werden. Dennoch könnten Eingänge aus dem DNLL, dem LSO oder dem kontralateralen IC hier Bedeutung haben.

In der zitierten Studie (Bauer et al. 2000) zeigten 85% der Neurone kontralateral hervorgerufene Inhibition. Die Inhibition dauerte auch nach Stimulationsende an, es werden Inhibitionsdauern von 5 ms bis 50 ms beschrieben. Diese Inhibitionsdauern werden auch von anderen Spezies berichtet (Lu et al. 1997) und sind ausreichend lang, um die Unterdrückung harmonischer Reaktionen zu ermöglichen. Weiterhin scheint ihre Dauer relativ konstant zu sein. Zumindest bricht eine begonnene Hemmung nicht mit dem Stimulationsende ab. Somit ist eine weitere Forderung der Hypothese einer abgestimmten Inhibitionsdauer erfüllbar. Die Inhibitionsdauer war nicht immer invariant gegen Lautstärkeveränderungen, erreicht jedoch meist einen konstanten Wert für hohe Lautstärken.

Einige Untersuchungen (Bauer et al. 2000) weisen darauf hin, dass Glyzin kurz nach exzitatorischen Eingängen aktiv ist, die vermittelte Inhibition jedoch nur kurz anhält. Lang anhaltende Inhibition wird durch GABA aufrechterhalten. Dies deutet darauf hin, dass die Dauer inhibitorischer Einwirkungen durch die Kombination der beiden Transmitter beeinflusst sein könnte. Diese Vermutung wird durch sehr unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten der Rezeptoren beider Neurotransmitter (Kraushaar und Backus 2002) unterstützt. Allerdings reagiert der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor meist schneller. Dies könnte durch die Tatsache erklärbar sein, dass es zwei Unterklassen des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors gibt (Banks et al. 1998), die deutlich unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten aufweisen. Der IC erhält inhibitorische Rezeptoren für die Neurotransmitter GABA und Glyzin. Diese Rezeptoren sind im IC auf einzelnen Neuronen kolokalisiert und sie werden zumindest von den vom LL kommenden Fasern gleichzeitig innerviert (Rennmaus, Moore et al. 1998). Die Rezeptoren sind nicht homogen im IC verteilt (Casseday et al. 2001). Im dorsomedialen Bereich einer Isofrequenzschicht findet sich eine höhere Dichte von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren als im ventrolateralen Bereich. Die Dichte der Glyzinrezeptoren ist entlang der Isofrequenzschicht ungefähr reziprok zu der der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren (Casseday et al. 2001). Die gleichen reziproken Verteilungen werden für die synaptischen Verbindungen beschrieben (Winer et al. 1995). Nach den Vorstellungen zur periodotopen Ordnung des IC (Langner und Schreiner 1996) sollten somit Neurone mit hoher BMF verstärkt glyzinerger inhibiert werden, solche mit niedriger BMF GABAerg. Die geforderte Abhängigkeit der Inhibitionsdauern wäre somit durch die Verteilung der Rezeptoren für die beiden Transmitter erklärbar.

Die Echolokalisation in Fledermäusen benötigt ebenfalls Korrelationen verzögerter Signalrepräsentationen. Die notwendigen Verzögerungen scheinen durch angepasste Inhibitionsdauern im IC realisiert zu werden. Glyzin scheint bevorzugt kurze Inhibitionsdauern zu generieren, während GABA länger einwirkt (Saitoh und Suga 1995). Im hochspezialisierten auditorischen System von Fledermäusen werden Neurone beschrieben, die sensitiv für zwei Reintöne sind, wenn der spektrale und zeitliche Abstand innerhalb eines begrenzten Bereichs liegt. Es ist möglich, solche Reaktionen im ICC durch Applikation von STR zu unterbinden (Wenstrup und Leroy 2001). Die Autoren vermuten, dass die Reaktion der ICC-Neurone

durch Überlagerung einer vom ersten Stimulus ausgelösten „Reboundaktivität“ mit der vom zweiten angestoßenen Exzitation erfolgt. Dieses würde bedeuten, dass an die möglichen Dauern von Echoverzögerung angepasste Inhibitionsdauern im ICC existieren.

Eine andere Fähigkeit von Fledermäusen, die vermutlich mit der Echolokalisation verbunden ist, stellt die Abstimmung von ICC-Neuronen auf Signaldauern dar (Fuzessery und Hall 1999). Diese Abstimmung der ICC-Neurone wird vermutlich primär durch angepasste Inhibitionsdauern (Covey et al. 1996) erreicht. Es wurde ein Modell vorgeschlagen (Casseday et al. 1994), in dem zunächst eine Inhibition während der Stimulationsdauer vorliegt, auf die eine Erregung („Rebound“) des Zielneurons folgt. Die Abstimmung der Reaktion auf die Signaldauer ist durch Koinzidenz dieser Erregung mit einem verzögerten exzitatorischen Eingang möglich, der vom Signalbeginn gesteuert wird (Covey 2000). Es werden ebenfalls die beiden inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glyzin gleichzeitig genutzt. GABA beeinflusst auch hier verstärkt langanhaltende Inhibition (Casseday et al. 2000). Wenn im IC der Rennmaus ähnliche Mechanismen auftreten, so könnte auch hier die Dauer der Inhibition durch das Zusammenspiel von GABA und Glyzin moduliert werden. Um die Modellvorstellung auf die Periodizitätsabstimmung zu übertragen, kann jede Periode eines modulierten Signals als eigener Stimulus aufgefasst werden. Somit stellt ein BMF-Signal eine Folge von Signalen passender Dauer dar. Während der Stimulation ist das ICC-Neuron inhibiert, nach Beendigung einer Periode treten koinzidierend erregende Eingänge auf, die das ICC-Neuron aktivieren. Es ist somit vorstellbar, dass beiden Befunden ein vergleichbarer Verarbeitungsprozess zu Grunde liegt. In beiden Fällen wird die Reaktion nach dem Beginn einer Signalperiode inhibiert.

GABA wird von einigen ICC-Neuronen als Neurotransmitter genutzt (Oliver et al. 1994, Winer et al. 1995), Glyzin hingegen konnte bisher nicht im ICC nachgewiesen werden (Glendenning und Baker 1988, Winer et al. 1995). Daher wird diese Hemmung nicht innerhalb des ICC bzw. des kontralateralen ICC erzeugt. Inhibitorische Eingänge in den IC können auch von anderen Hörbahnstationen erfolgen, wobei absteigende Projektionen in den zentralen ICC kaum vorliegen (Winer et al. 1998).

Der Transmitter GABA wird primär in Projektionen aus beiden DNLL, dem ipsilateralen LSO und dem VNLL genutzt. Glyzin wird hauptsächlich in Projektionen aus dem ipsilateralen LSO und dem VNLL verwendet. Die vorliegende Arbeit kann die Quelle der Inhibition, durch die Reaktionen auf Harmonische der BMF unterdrückt werden, nicht bestimmen. Allerdings kann vermutet werden, dass der VNLL mit hoher Wahrscheinlichkeit beteiligt ist. Er stellt das einzige monoaural innervierte Hirnareal dar, das glyzinerger und GABAerger in den IC projiziert. Im folgenden Abschnitt wird ein Modell für die inhibitorische Innervation des ICC durch den VNLL vorgeschlagen, das die gefundene Hemmung der Reaktion auf Oktaven der BMF beinhaltet.

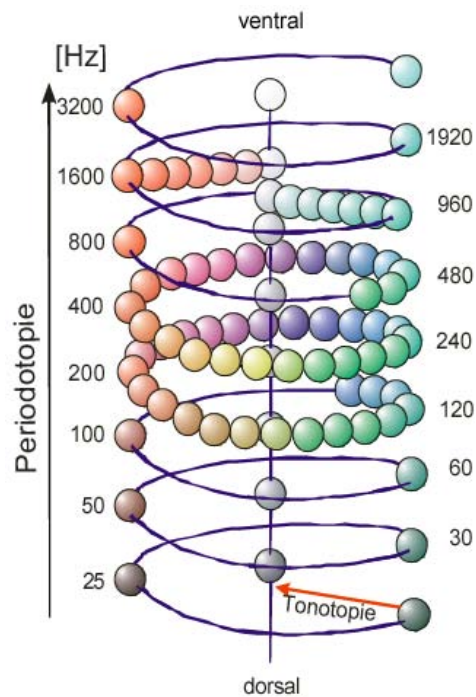
#### 6.3.4 Der Lemniscus lateralis als Quelle zeitgenauer Inhibition

Die Neurone des ICC werden durch die Neurotransmitter GABA und Glyzin inhibiert. Die Hemmung führt zu einer Transformation der kurzzeitig beobachtbaren kammartigen Modulationstranferfunktionen (MTF) zu Bandpassabstimmung von ICC-Neuronen. Glyzinerge Inhibition kann nicht von Neuronen des ICC selbst stammen, da innerhalb des IC lediglich GABA genutzt wird (Winer et al. 1995). Die wichtigsten Quellen glyzinerger Inhibition sind der ipsilaterale VNLL und die Olivenkerne. Während der LSO und der MSO an der Verarbeitung räumlicher Information beteiligt sind, wird im VNLL primär Information vom kontralateralen Ohr verarbeitet und nur an den ipsilateralen IC weiterleitet (Kelly et al. 1998). Da Periodizitätsinformation zunächst nicht von interauralen Unterschieden abhängig ist, sondern nur die Stimulierung eines Ohres erfordert, könnte der VNLL die im ICC benötigte Inhibition bereitstellen. Es existieren allerdings auch Studien, die dem VNLL eine Funktion in der Verarbeitung interauraler Unterschiede zuweisen (Batra und Fitzpatrick 2002).

Eine reziproke Verteilung der Häufigkeit von GABA- und Glyzin-Anfärbungen liegt neben der in den Frequenzschichten des ICs vor (Abschnitt 6.3.3) als auch in der Lokalisation von entsprechenden Neuronen entlang der dorsoventralen Achse im VNLL. GABA und Glyzin sind hier in den Neuronen kolokalisiert. Neurone im dorsalen Bereich nutzen vermehrt GABA, solche im ventralen Bereich vermehrt Glyzin (Riquelme et al. 2001). Die Neurone projizieren in den ICC. Die Tonotopie des VNLL ist konzentrisch, hohe Frequenzen erregen die Neurone in der Mitte der zylindrischen Struktur, tiefe außen (Metzner und Radtke-Schuller 1987, Malmierca et al. 1998). Neben diesem Gradienten kann noch ein weiterer gefunden werden: Tiefe Frequenzen sind primär im dorsalen Bereich repräsentiert, während im ventralen Bereich vermehrt hohe Frequenzen vorkommen (Covey und Casseday 1991, Merchan und Berbel 1996). Die Projektion vom VNLL zum ICC ist ebenfalls tonotop geordnet. Eine genaue Betrachtung der räumlichen Anordnung der Neurone, die auf einen kleinen Bereich des ICC projizieren, zeigt regelmäßige streifenförmige Häufungen von Neuronen und nicht lediglich eine gleichförmige Verteilung auf einem Zylindermantel. Es konnte gezeigt werden, dass die Neurone in einer helikalen Struktur angeordnet sind (Merchan und Berbel 1996). Die helikale Struktur des VNLL konnte auch durch Markierung aktiver Synapsen und Neurone mit radioaktiver Glucose gezeigt werden (Langner et al. 2002b). Merchan (1996) konnte durch 3D-Rekonstruktion 6,5 Windungen der Helix anatomisch nachweisen, wobei die mittleren drei Windungen regelmäßig übereinander angeordnet sind. Die äußeren Windungen liegen weiter auseinander und weniger geordnet aufeinander. Diese helikale Struktur kann auch in den Studien anderer Autoren (z. B. Roth et al. 1978, Malmierca et al. 1998, Kelly et al. 1998) gefunden werden. Meist ist ein Streifenmuster sichtbar, das als ebenes Schnittbild einer Helix interpretiert werden kann.

Die Ähnlichkeit dieser anatomischen Struktur mit der aus der Musiktheorie bekannten Tonhöhenspirale ist auffällig. Wird die Tohnhöhe eines Klanges gesteigert, so kann die Wahrnehmung durch eine Bewegung auf einer Helix beschrieben werden. Die Tonhöhe steigt stän-

dig, jedoch ist der Klang nach einer Erhöhung um eine Oktave wieder ähnlich. Die Tonhöhenwahrnehmung umfasst maximal acht Oktaven. Der Tonhöhenbereich, in dem musikalische Noten sicher unterschieden werden können ist auf gut fünf Oktaven begrenzt. Daher könnten die Windungen der Neuronenlagen im VNLL mit den Oktaven der Tonhöhenspirale korrelieren. Hinweise auf diese Korrelation geben Aktivitätsfärbungen mit radioaktiv markierter Glukose bei Stimulation mit periodischen Stimuli (Langner et al. 2002b, Langner et al. 2003).



**Abbildung 88: Modell der tonotopen und periodotopen Organisation des VNLL (Langner et al. 2002b).**

Das ventrale Kerngebiet des Lemniscus lateralis (VNLL) ist eine ventral zum IC gelegene zylindrische Hirnstruktur. In der Mitte des Zylinders sind hohe Reintöne repräsentiert, am Rand niedrige (Tonotopie). Diese Repräsentation ist an ausgewählten Stellen durch Kreise (Neurone) gleicher Farbe, aber unterschiedlicher Helligkeit dargestellt. Die Farbe der Kreise korrespondiert mit der Tonhöhe der repräsentierten Stimuli. Kleine Modulationsfrequenzen werden dorsal repräsentiert, hohe ventral. Die Repräsentation ist nicht linear, sondern führt spiralförmig von tiefsten zu höchsten Tonhöhen. Jede Windung repräsentiert eine Oktave, so dass Neurone benachbart sind, die benachbarte Oktaven kodieren. Eine spiralförmige Bahn (für einen Frequenzbereich) ist exemplarisch hervorgehoben. Die Farben der Kreise symbolisieren die wahrgenommene Tonhöhe, die bei Steigerung um eine Oktave (eine Windung) wieder ähnlich klingt. Das dorsale Ende des VNLL wurde in der Darstellung nach unten gelegt, um die Ähnlichkeit dieser Struktur mit der musikalischen Tonhöhenspirale zu verdeutlichen.

Die Reaktionsraten im VNLL selbst sind vermutlich nicht auf eine spezifische Signalperiodizität abgestimmt. Allerdings existieren Rückprojektionen vom IC in den VNLL (Meuer et al. 2003), die tonotop und periodotop geordnet sind. Die Position der stärksten Markierung mit radioaktiver Glukose liegt bei hohen Modulationsfrequenzen am ventralen Ende des VNLL, bei niedrigen nah an der Grenze zum DNLL. Die Abstände der Markierungen lassen vermuten, dass sieben bis acht Oktaven im VNLL abgebildet werden (Langner, persönliche Mitteilung), also der gesamte relevante Periodizitätsbereich auf den Windungen des VNLL repräsentiert wird (vergleiche Abbildung 88). Diese periodotope Organisation kann auch den

im VNLL beobachteten linearen tonotopen Gradienten erklären (Covey und Casseday 1991). Die Periodizität kann nur in Frequenzbereichen oberhalb der reziproken Periodendauer vorliegen. Entsprechend laufen die tonotopen Rückprojektionen von ICC in den VNLL zunächst medial ein. Wenn die Fasern nach ventral vordringen, knicken sie zum Rand des VNLL ab (Meuer et al. 2003). Die Periodizität, die in einer bestimmten Ebene des VNLL repräsentiert ist, definiert auch die niedrigsten Frequenzkomponente eines Klages. Zeitliche Verarbeitung von Periodizitätsinformation ist nur möglich, wenn sich die Frequenzkomponenten des periodischen Signals im Innenohr überlagern. Daher wird am Rand des VNLL eine Frequenz repräsentiert, die drei bis vier mal so groß wie dieser Grundton ist. Da hohe Periodizitäten ventral abgebildet werden (siehe Abbildung 88), nehmen die niedrigsten repräsentierten Frequenzen nach ventral ab.

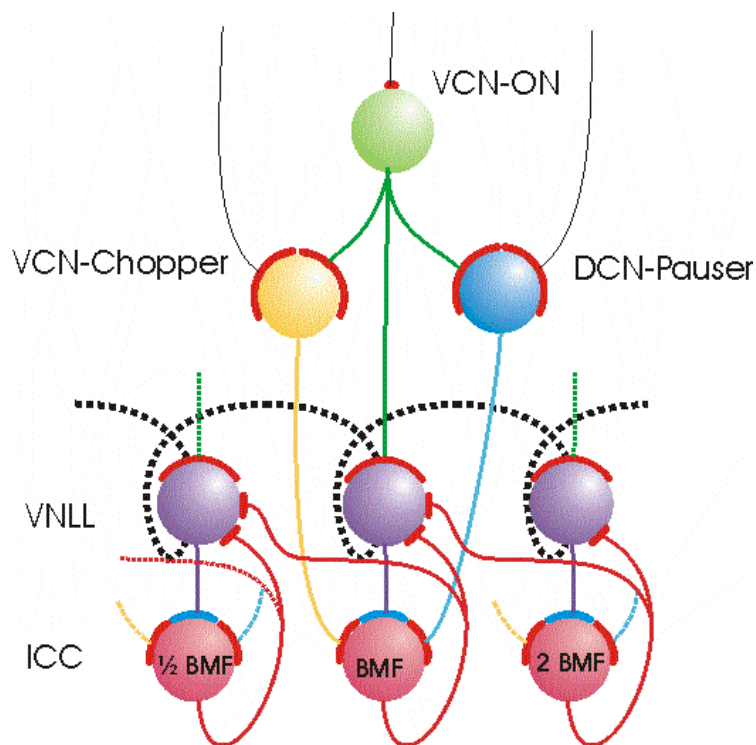
Der VNLL projiziert inhibitorisch und tonotop geordnet in den ICC. Da der VNLL eine der wichtigsten Quellen von glyzinerger Inhibition im ICC ist, kann vermutet werden, dass die Verteilung der Glyzin-Rezeptoren (und auch GABA) im ICC (Casseday et al. 2001) und der Anteil des Transmitters im Projektionsneuron miteinander korrespondieren. Dies würde bedeuten, dass die Projektion vom VNLL in den IC periodotop geordnet ist. Neurone die auf Oktaven abgestimmt sind sollten im VNLL benachbart sein. Diese Anordnung erlaubt es sehr effizient, Beziehungen zwischen Oktaven zu verstärken oder zu unterbinden. Des Weiteren wurden Evidenzen gefunden, dass die Rückprojektion vom IC in den VNLL ebenfalls Neurone mit ähnlicher Periodizitäts- und Frequenzabstimmung verbindet.

Diese führt zu einem Modell für die Funktion des VNLLs in der Kodierung neuronaler Reaktionen auf periodische Signale im auditorischen Mittelhirn (vergleiche Abbildung 89):

Die Neurone des VNLL werden vermutlich von Neuronen des CN so innerviert, dass sie ihre Zielneurone im ICC phasengekoppelt an die Signalperiode hemmen. Hierfür spricht die Projektion von den Oktopuszellen des PVCN (Adams 1997), die speziell im ventralen Bereich des VNLL vermehrt mittels Riesensynapsen erfolgt. Die zeitliche Variabilität der Reaktionen im VNLL ist sehr klein (30  $\mu$ s, Covey und Casseday 1991), wodurch der VNLL zeitlich sehr präzise Inhibition bereitstellen kann. Meist zeigen Neurone des VNLL eine geringere Selektivität für Frequenzen im Vergleich zu den Neuronen im CN. Die Zeitgenauigkeit der Reaktionen ist allerdings gesteigert, so dass der Beginn eines Signals sehr präzise erkannt wird (Covey 1993). Diese zeitliche Präzision sollte auch zur Kodierung der Perioden eines amplitudenmodulierten Signals genutzt werden können. In der Fledermaus konnten solche Reaktionen auf SAM-Stimulationen festgestellt werden. Allerdings existiert bei der Fledermaus in der Mitte des VNLL ein hochgeordneter Bereich, in dem auch periodische Stimuli nur eine Reaktion am Beginn des Signals hervorrufen (Huffman et al. 1998). Es ist unklar, ob es sich hier um eine Besonderheit der Fledermaus handelt.

Die vom VNLL vermittelte Hemmung erfolgt zumindest um eine synaptische Übertragung verzögert zur direkt von CN im ICC einwirkenden Exzitation. Der reziproke Gradient der beiden inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glyzin ermöglicht den ventral angeordneten VNLL-Neuronen im lateralen Bereich des ICC kurze glyzinerge Hemmungen in

schneller Folge bereitzustellen. Die weiter dorsal gelegenen VNLL-Neurone stellen längere GABAerge Hemmungen im medialen Bereich des ICC bereit. Diese Inhibition erlaubt den Neuronen im medialen Bereich des ICC, lediglich auf langsame Signalperiodizitäten mit großen Impulsraten zu reagieren. Bei Neuronen im lateralen Bereich des ICC ist diese Grenzfrequenz zu hohen Modulationsfrequenzen verschoben. Die Grenzfrequenz dieses Modulationstiefpasses steigt somit gleichsinnig mit der BMF der ICC-Neurone (siehe Abbildung 88). Die Grenzfrequenz ist derart an die BMF angepasst, dass sie zwischen der BMF und deren Oktave liegt, so dass die Reaktion auf die BMF unbeeinflusst bleibt.



**Abbildung 89: Erweiterung des Langnerschen Periodizitätsmodells.**

Dargestellt ist eine Prinzipskizze der wichtigsten Komponenten des Langnerschen Periodizitätsmodells. Das Modell wurde um eine hemmende Komponente erweitert (violett). Die Eingangsinformation wird weiterhin dem Oszillatorkomplex (gelb, „VCN-Chopper“), dem Integrator (blau, „DCN-Pausen“) und der Triggereinheit (grün, „VCN-ON“) zugeführt, die die Aktivität der beiden Komplexe synchronisiert. Beide Komplexe projizieren auf eine Koinzidenzeinheit im ICC (mittlerer roter Kreis). Die Interaktion dieser Komponenten des Langnerschen Periodizitätsmodells führt, wie in Kapitel 1.3 erläutert, zu einer kammartigen Modulationsübertragungsfunktion (MTF) der ICC-Koinzidenzeinheit. Das Modell wurde um einen dritten Eingang der ICC-Koinzidenzeinheit erweitert, der mittels eines VNLL-Neurons (violett) synchrone Hemmung vermittelt. Hierdurch wird die kammartige MTF in eine Bandpassabstimmung auf die BMF überführt (vergleiche Abbildung 87). Der inhibitorische Eingang wird durch Rückprojektionen von ICC-Koinzidenzeinheiten in den VNLL verstärkt. Die helikale Struktur des VNLL (schwarz gestrichelt) gibt eine effektive Möglichkeit, Einheiten in Oktavabständen zu innervieren.

Die Abstimmung der ICC-Neurone auf eine BMF wird durch eine parallel zur Inhibition erfolgende Korrelationsanalyse erreicht (wie beispielsweise im Langnerschen Periodizitätsmodell beschrieben). Diese Verarbeitung allein erzeugt allerdings kammartige MTFs und nicht die meist beobachteten Bandpassabstimmungen auf die BMF. Die Inhibition vom VNLL ist in der Lage, die kammartigen MTFs in Bandpassabstimmungen zu transformieren,

indem alle Reaktionen auf Modulationsfrequenzen unterdrückt werden, die größer oder gleich der ersten Harmonischen der BMF sind. Die helikale Struktur des VNLL (Merchan und Berbel 1996, Abbildung 88) führt weitergehend zu einer Hypothese über die Funktion Rückprojektion vom ICC zum VNLL (Meuer 2003). ICC-Neurone innervieren die VNLL-Neurone, von denen sie selbst (oder Neurone mit ähnlicher CF und BMF) inhibiert werden. Hierdurch kann die hemmende Wirkung des VNLL verstärkt und somit sichergestellt werden, dass keine fehlerhafte Dekodierung der Signalperiodizität erfolgt ist. Weiterhin können Neurone auf benachbarten Windungen leicht innerviert werden. Dies hat zur Folge, dass ICC-Neurone, die auf Oktaven der BMF des Ausgangsneurons abgestimmt sind, verstärkt aus dem VNLL inhibiert werden. Diese Neurone neigen wegen der kammartigen MTF dazu, auf den Stimulus „fälschlich“ zu reagieren. Diese „Fehlreaktion“ auf die Oktave der BMF wird hierdurch unterdrückt (vergleiche Abbildung 89).

Der Sinn dieser Rückprojektion könnte in energetischen Vorteilen liegen, da so nur die Neurone effektiv vom VNLL inhibiert werden, die diese Inhibition auch benötigen. Wahrscheinlicher ist allerdings, dass dieses Verfahren die Detektion eines Schallereignisses sicherstellen soll. Zunächst ist die inhibitorische Wirkung des VNLL schwach, so dass ein leises Schallsignal nicht völlig unterdrückt wird. Viele Neurone zeigen mit ihrer beginnenden Reaktion das Schallereignis an. Nach einer kurzen Verzögerung, die durch die Rückprojektion der aktiven IC-Neurone in den VNLL bedingt ist, stellen Neurone, die auf Harmonische der stimulierenden Signalperiodizität abgestimmt sind, ihre Reaktion ein. Hierdurch verbleiben lediglich die Neurone aktiv, deren BMF der stimulierenden Modulation entspricht. Es ergibt sich eine hierarchische Reihenfolge, in der Signaleigenschaften nach ihrer Wichtigkeit dekodiert werden. Diese Hypothese kann die verzögerte Unterdrückung der in der vorliegenden Studie gefundenen kammartigen MTFs erklären.



## 7 Zusammenfassung

Tiere und Menschen kommunizieren häufig mit periodischen Lauten. Das Spektrum akustischer Signale wird in der Hörschnecke analysiert. Zusätzlich wird die Periodizität der Signale durch zeitlich periodische Entladungsmuster im Hörnerv kodiert. Diese zeitliche Information wird im Hirnstamm verarbeitet und ermöglicht Mittelhirnneuronen selektiv auf eine ausgezeichnete Periodizität des Stimulus mit hoher Aktivität zu reagieren. Hierdurch wird die zeitliche Information im Hörnerv in eine räumliche Repräsentation im auditorischen Mittelhirn überführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Neurone im auditorischen Mittelhirn der Rennmaus (*Meriones unguiculatus*) extrazellulär abgeleitet. Zusätzlich zu der typischen Abstimmung auf eine charakteristische Frequenz reagierten bei Stimulation mit periodisch amplitudenmodulierten Reintönen 59 % der Neurone ( $n = 232$ ) bandpassabgestimmt auf eine beste Modulationsfrequenz (BMF). Die BMF änderte sich in 23 von 28 Ableitungen nicht, wenn Klickfolgen oder periodisch amplitudenmoduliertes weißes Rauschen als Stimulus genutzt wurde. Daher scheint die Periodizitätsabstimmung nicht von der konkreten Wahl des periodischen Stimulus abhängig zu sein.

Koinzidenz zwischen verzögerten Signalrepräsentationen ist ein sinnvoller Ansatz, um die Periodizitätsabstimmung vieler Neurone des auditorischen Mittelhirns zu erklären. Die Korrelation verzögerter Repräsentationen eines periodischen Signals erreicht hohe Werte, wenn die Verzögerung ein ganzzahliges Vielfaches der Signalperiode ist. Neuronale Reaktionen sollten daher bei Stimulation mit periodisch modulierten Signalen nicht nur bei der Modulationsfrequenz, die der reziproken Verzögerungsdauer entspricht, sondern auch bei Vielfachen dieser Modulationsfrequenz besonders stark sein.

Experimentell wurden meist neuronale Reaktionen gemessen, die auf genau eine Modulationsfrequenz abgestimmt waren. Zur Aufklärung der Diskrepanz zwischen den theoretisch zu erwartenden experimentell gefundenen neuronalen Reaktionen, wurde die Zeitentwicklung der neuronalen Periodizitätsabstimmung ausgewertet.

Von 138 Neuronen, deren Reaktion bei langer Stimulation auf eine BMF bandpassabgestimmt war, zeigten 78 Neurone zu Stimulationsbeginn ebenfalls starke Reaktionen auf das Doppelte der BMF. Teilweise konnten auch Reaktionsmaxima auf höhere Harmonische und auch auf Subharmonische der BMF gefunden werden. Nach einer Reaktionsdauer von 30 ms bis 50 ms waren die Reaktionen auf Harmonische der BMF meist so stark unterdrückt, dass sie nicht mehr sichtbar waren. Die von einer Korrelationsanalyse zu erwartende Reaktion auf Harmonische der BMF war in kurzen Zeitintervallen nach Stimulationsbeginn nachweisbar.

Nach Blockade inhibitorischer Rezeptoren reagierten Neurone dauerhaft auf Harmonische ihrer BMF. Somit konnte gezeigt werden, dass neuronale Reaktionen auf Harmonische der BMF durch Inhibition innerhalb des auditorischen Mittelhirns unterdrückt wurden. Die

Hemmung scheint bei Modulationsfrequenzen unterhalb der BMF kurz nach modulationsgekoppelten Reaktionen besonders stark zu wirken. Dies deutet darauf hin, dass ICC-Neurone modulationsgekoppelt inhibiert wurden und die Wirkdauer der Inhibition etwas kürzer als die Periode der BMF war. Bei Stimulation mit Modulationsfrequenzen oberhalb der BMF wurde eine verminderte Reaktion festgestellt, was durch Überlappung der inhibierten Zeitintervalle erklärbar ist. Die hieraus folgende Unterdrückung von Reaktionen auf Harmonische der BMF konnte auch in Simulationen bestätigt werden.

Die periodizitätsabgestimmten neuronalen Reaktionen im auditorischen Mittelhirn sind durch eine Überlagerung eines Korrelationsprozesses mit einem Modulationstiefpass erklärbar. Der durch modulationsgekoppelte Inhibition realisierte Modulationstiefpass scheint erst nach einer kurzen Zeitverzögerung zu wirken.

## 8 Literaturverzeichnis

- Adams JC (1976) Single unit studies on the dorsal and intermediate acoustic striae. *J Comp Neurol* 170: 97-106.
- Adams JC (1997) Projections from octopus cells of the posteroventral cochlear nucleus to the ventral nucleus of the lateral lemniscus in cat and human. *Aud Neurosc* 3: 335-350.
- Albert, M. (1994) Verarbeitung komplexer akustischer Signale im Colliculus inferior des Chinchillas: Funktionelle Eigenschaften und topografische Repräsentation. Dissertation, Technische Universität Darmstadt
- Bajo VM, Merchán MA, López DE, Rouiller EM (1993) Neuronal morphology and efferent projections of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus in the rat. *J Comp Neurol* 334: 241-262.
- Bal R, Green GG, Rees A, Sanders DJ (2002) Firing patterns of inferior colliculus neurons-histology and mechanism to change firing patterns in rat brain slices. *Neurosci Lett* 317: 42-46.
- Banks MI, Li TB, Pearce RA (1998) The synaptic basis of GABA<sub>A</sub>,slow. *J Neurosci* 18: 1305-1317.
- Batra R, Fitzpatrick DC (2002) Monaural and binaural processing in the ventral nucleus of the lateral lemniscus: a major source of inhibition to the inferior colliculus. *Hear Res* 168: 90-97.
- Batra R, Kuwada S, Stanford TR (1989) Temporal coding of envelopes and their interaural delays in the inferior colliculus of the unanesthetized rabbit. *J Neurophysiol* 61: 257-268.
- Bauer EE, Klug A, Pollak GD (2000) Features of contralaterally evoked inhibition in the inferior colliculus. *Hear Res* 141: 80-96.
- Baumhoff, P. (2004) Nachweis GABAerger und glycinerger Inhibition bei der Verarbeitung akustischer Signale im auditorischen Mittelhirn der Mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*). Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt
- Bekesy Gv (1960) Experiments in hearing: cochlear mechanics. In: *Experiments in Hearing: Cochlear Mechanics* pp 568-589. New York: Mc Grow-Hill.
- Biebel, U. W. (1997) Der Einfluß lokaler Netzwerkeigenschaften auf die Verarbeitung komplexer periodischer Signale: Elektrophysiologische Untersuchungen im auditorischen Mittelhirn von Nagetieren (*Chinchilla laniger*). Dissertation, Technische Universität Darmstadt
- Biebel UW, Langner G (2002) Evidence for interactions across frequency channels in the inferior colliculus of awake chinchilla. *Hear Res* 169: 151-168.
- Bleack, S. (2000) Holistische Signalverarbeitung in einem neuronalen Modell mit latenzbehafteten Verbindungen. Dissertation, Technische Universität Darmstadt
- Budinger E, Heil P, Scheich H (2000) Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). IV. Connections with anatomically characterized subcortical structures. *Eur J Neurosci* 12: 2452-2474.
- Burger RM, Pollak GD (1998) Analysis of the role of inhibition in shaping responses to sinusoidally amplitude-modulated signals in the inferior colliculus. *J Neurophysiol* 80: 1686-1701.
- Cariani PA, Delgutte B (1996) Neural correlates of the pitch of complex tones 2. Pitch shift, pitch ambiguity, phase invariance, pitch circularity, rate pitch, and the dominance region for pitch. *J Neurophysiol* 76: 1717-1734.
- Caspary DM, Palombi PS, Hughes LF (2002) GABAergic inputs shape responses to amplitude modulated stimuli in the inferior colliculus. *Hear Res* 168: 163-173.
- Casseday JH, Ehrlich D, Covey E (1994) Neural tuning for sound duration: role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus. *Science* 264: 847-850.
- Casseday JH, Ehrlich D, Covey E (2000) Neural measurement of sound duration: control by excitatory-inhibitory interactions in the inferior colliculus. *J Neurophysiol* 84: 1475-1487.
- Casseday JH, Fremouw T, Covey E (2001) The Inferior Colliculus: A Hub for the Central Auditory System. In: *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway* (Oertel D, Fay RR, Popper AN, eds), pp 238-318. Springer-Verlag.
- Covey E (1993) The monaural nuclei of the laterale lemniscus: parallel pathways from cochlear nucleus to midbrain. In: *The Mammalia Cochlear Nuclei: Organization and Function* (Merchan MA, ed), Plenum Press.
- Covey E (2000) Neural population coding and auditory temporal pattern analysis. *Physiol Behav* 69: 211-220.
- Covey E, Casseday JH (1991) The monaural nuclei of the lateral lemniscus in an echolocating bat-parallel pathways for analyzing temporal features of sound. *J Neurosci* 11: 3456-3470.
- Covey E, Kauer JA, Casseday JH (1996) Whole-cell patch-clamp recording reveals subthreshold sound-evoked postsynaptic currents in the inferior colliculus of awake bats. *J Neurosci* 16: 3009-3018.
- Dicke, U. (2003) Neural models of modulation frequency analysis in the auditory system. Dissertation, Universität Oldenburg

- Egorova M, Ehret G, Vartanian I, Esser KH (2001) Frequency response areas of neurons in the mouse inferior colliculus. I. Threshold and tuning characteristics. *Exp Brain Res* 140: 145-161.
- Ehrlich D, Casseday JH, Covey E (1997) Neural tuning to sound duration in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *J Neurophysiol* 77: 2360-2372.
- Faingold CL, Gehlbach G, Caspary DM (1989) On the role of GABA as an inhibitory neurotransmitter in inferior colliculus neurons: iontophoretic studies. *Brain Res* 500: 302-312.
- Fryatt Gulotta E (1971) *Meriones unguiculatus*. *Mammalian Species* 3: 1-5.
- Fuzessery ZM, Hall JC (1999) Sound duration selectivity in the pallid bat inferior colliculus. *Hear Res* 137: 137-154.
- Fuzessery ZM, Wenstrup JJ, Hall JC, Leroy S (2003) Inhibition has little effect on response latencies in the inferior colliculus. *J Assoc Res Otolaryngol* 4: 60-73.
- Glendenning KK, Baker BN (1988) Neuroanatomical distribution of receptors for three potential inhibitory neurotransmitters in the brainstem auditory nuclei of the cat. *J Comp Neurol* 275: 288-308.
- Godfrey DA, Kiang NYS, Norris BE (1975) Single unit activity in the posteroventral cochlear nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 162: 247-268.
- Golding NL, Robertson D, Oertel D (1995) Recordings from slices indicate that octopus cells of the cochlear nucleus detect coincident firing of auditory nerve fibers with temporal precision. *J Neurosci* 15: 3138-3153.
- Goldstein JL (1973) Optimum Processor Theory for Central Formation of Pitch of Complex Tones. *J Acoust Soc Am* 54: 1496-1516.
- Häring, H. (2001) Eine Computerrealisierung des Modells zur Periodizitätsanalyse nach Langner. Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt
- Heil P, Neubauer H (2001) Temporal integration of sound pressure determines thresholds of auditory-nerve fibers. *J Neurosci* 21: 7404-7415.
- Heil P, Schulze H, Langner G (1995) Ontogenetic development of periodicity coding in the inferior colliculus of the mongolian gerbil. *Aud Neurosc* 1: 363-383.
- Held H (1891) Die zentralen Bahnen des Nervus acusticus bei der Katze. *Archive für Anatomie und Physiologie* 15: 271-290.
- Helfert RH, Aschoff A (1997) Superior Olivary Complex and Nuclei of the Lateral Lemniscus. In: *The Central Auditory System* (Ehret G, Romand R, eds), pp 193-258. New York Oxford: Oxford University Press.
- Herrera M, Correa J, Sanchez del Campo F, Ruiz A (1988) Stellate cells and their axonal patterns in the central nucleus of the inferior colliculus of the cat (*Felis domesticus*). *J Hirnforsch* 29: 393-402.
- Hewitt MJ, Meddis R (1994) A computer model of amplitude-modulation sensitivity of single units in the inferior colliculus. *J Acoust Soc Am* 95: 2145-2159.
- Hewitt MJ, Meddis R, Shackleton TM (1992) A computer model of a cochlear-nucleus stellate cell: responses to amplitude-modulated and pure-tone stimuli. *J Acoust Soc Am* 91: 2096-2109.
- Horst JW, Javel E, Farley GR (1990) Coding of spectral fine structure in the auditory nerve. II: Level-dependent nonlinear responses. *J Acoust Soc Am* 88: 2656-2681.
- Huffman RF, Argeles PC, Covey E (1998) Processing of sinusoidally amplitude modulated signals in the nuclei of the lateral lemniscus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Hear Res* 126: 181-200.
- Irino T, Patterson RD (1997) A time-domain, level-dependent auditory filter: The gammachirp. *Journal of the Acoustical Society of America* 101: 412-419.
- Isenbügel E, Frank W (2000) *Heimtierkrankheiten*. Stuttgart: UTB.
- Jeffress LA (1948) A Place Theory of Sound Localization. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 41: 35-39.
- Jen PH, Feng RB (1999) Biccuculline application affects discharge pattern and pulse-duration tuning characteristics of bat inferior collicular neurons. *J Comp Physiol [A]* 184: 185-194.
- Jen PH, Wu CH, Luan RH, Zhou X (2002) GABAergic inhibition contributes to pulse repetition rate-dependent frequency selectivity in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Brain Res* 948: 159-164.
- Jen PHS, Zhang JP (2000) The role of GABAergic inhibition on direction-dependent sharpening of frequency tuning in bat inferior collicular neurons. *Brain Res* 862: 127-137.
- Joris PX, Schreiner CE, Rees A (2004) Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiological Reviews* 84: 541-577.
- Kaernbach C, Demany L (1998) Psychophysical evidence against the autocorrelation theory of auditory temporal processing. *J Acoust Soc Am* 104: 2298-2306.
- Kay RH (1982) Hearing modulations in sound. *Physiol Rev* 62: 894-969.
- Kelly JB, Liscum A, van Adel B, Ito M (1998) Projections from the superior olive and lateral lemniscus to tonotopic regions of the rat's inferior colliculus. *Hear Res* 116: 43-54.
- Kittel M, Wagner E, Klump GM (2002) An estimate of the auditory-filter bandwidth in the Mongolian gerbil. *Hear Res* 164: 69-76.

- Klug A, Bauer EE, Pollak GD (1999) Multiple components of ipsilaterally evoked inhibition in the inferior colliculus. *J Neurophysiol* 82: 593-610.
- Kraushaar U, Backus KH (2002) Characterization of GABA(A) and glycine receptors in neurons of the developing rat inferior colliculus. *Pflügers Arch* 445: 279-288.
- Krishna BS, Semple MN (2000) Auditory temporal processing: responses to sinusoidally amplitude-modulated tones in the inferior colliculus. *J Neurophysiol* 84: 255-273.
- Krumbholz K, Patterson RD, Pressnitzer D (2000) The lower limit of pitch as determined by rate discrimination. *J Acoust Soc Am* 108: 1170-1180.
- Langner G (1983) Evidence for neuronal periodicity detection in the auditory system of the Guinea fowl: implications for pitch analysis in the time domain. *Exp Brain Res* 52: 333-355.
- Langner G (1992) Periodicity coding in the auditory system. *Hear Res* 60: 115-142.
- Langner G (1997) Neural processing and representation of periodicity pitch. *Acta Otolaryngol Suppl* 532: 68-76.
- Langner G (1998) Neuronal periodicity coding and pitch effects. In: *Central Auditory Processing and Neural Modeling* (Poon PWF, Brugge JF, eds), pp 31-42. New York, London: Plenum Press.
- Langner G, Albert M, Briede T (2002a) Temporal and spatial coding of periodicity information in the inferior colliculus of awake chinchilla (*Chinchilla laniger*). *Hear Res* 168: 110-130.
- Langner G, Sams M, Heil P, Schulze H (1997) Frequency and periodicity are represented in orthogonal maps in the human auditory cortex: evidence from magnetoencephalography. *J Comp Physiol [A]* 181: 665-676.
- Langner G, Schreiner CE (1988) Periodicity coding in the inferior colliculus of the cat. I. Neuronal mechanisms. *J Neurophysiol* 60: 1799-1822.
- Langner G, Schreiner CE (1996) Contributions of the auditory brainstem to periodicity pitch coding. *Adv in Speech, Hearing and Language Proc* 3: 447-461.
- Langner G, Schreiner CE, Albert M (1992) Tonotopy and periodotopy in the auditory midbrain of cat and guinea fowl. In: *Auditory Physiology and Perception* (Cazals Y, Horner K, Demany L, eds), pp 241-248. Oxford, New York: Pergamon Press.
- Langner G, Simonis C, Braun S (2002b) Nachweis einer periodotopen Organisation im Lemniscus lateralis mit der 2-Deoxyglucose-Methode. *Fortschritte der Akustik, DAGA 2002*.
- Langner, G., Simonis, C., Braun, S., and Ochse, M. (2003) Evidence for a Pitch Helix in the Ventral Nucleus of the Lateral Lemniscus in the Gerbil. *Assoc.Res.Otolaryngol.* 26: Abs. 683.
- Le Beau FEN, Malmierca MS, Rees A (2001) Iontophoresis in vivo demonstrates a key role for GABA(A) and glycinergic inhibition in shaping frequency response areas in the inferior colliculus of guinea pig. *J Neurosci* 21: 7303-7312.
- Le Beau FEN, Rees A, Malmierca MS (1996) Contribution of GABA- and glycine-mediated inhibition to the monaural temporal response properties of neurons in the inferior colliculus. *J Neurophysiol* 75: 902-919.
- Lewicki MS (1998) A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials. *Network* 9: R53-R78.
- Licklider JCR (1951) A Duplex Theory of Pitch Perception. *Experientia* 7: 128-134.
- Limberger, T. (2001) Ein latenbasiertes neuronales Netzwerk zur akustischen Periodizitätsanalyse. Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt
- Loeb GE (1985) Single and multichannel cochlear protheses: rationale, strategies, and potential. In: *Cochlear Implants* (Schindler RA, Merzenich MM, eds), pp 17-24. New York: Raven Press.
- Lu Y, Jen PH (2001) GABAergic and glycinergic neural inhibition in excitatory frequency tuning of bat inferior collicular neurons. *Exp Brain Res* 141: 331-339.
- Lu Y, Jen PH (2002) Interaction of excitation and inhibition in inferior collicular neurons of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Hear Res* 169: 140-150.
- Lu Y, Jen PH, Zheng QY (1997) GABAergic disinhibition changes the recovery cycle of bat inferior collicular neurons. *J Comp Physiol [A]* 181: 331-341.
- Mahlke, C. (2004) Neuronale Plastizität im auditorischen und limbischen System der Mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*) nach experimenteller Tinnitusauslösung. Dissertation, Technische Universität Darmstadt
- Malmierca MS, Blackstad TW, Osen KK, Karagülle T, Molowny RL (1993) The central nucleus of the inferior colliculus in rat: A Golgi and computer reconstruction study of neuronal and laminar structure. *J Comp Neurol* 333: 1-27.
- Malmierca MS, Hernandez O, Falconi A, Lopez-Poveda EA, Merchan M, Rees A (2003) The commissure of the inferior colliculus shapes frequency response areas in rat: an in vivo study using reversible blockade with microinjection of kynurenic acid. *Exp Brain Res* 153: 522-529.
- Malmierca MS, Le Beau FEN, Rees A (1996) The topographical organization of descending projections from the central nucleus of the inferior colliculus in guinea pig. *Hear Res* 93: 167-180.
- Malmierca MS, Leergaard TB, Bajo VM, Bjaalie JG, Merchan MA (1998) Anatomic evidence of a three-dimensional mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. *J Neurosci* 18: 10603-10618.

- Malmierca MS, Rees A, Le Beau FE, Bjaalie JG (1995) Laminar organization of frequency-defined local axons within and between the inferior colliculi of the guinea pig. *J Comp Neurol* 357: 124-144.
- May BJ, Sachs MB (1992) Dynamic range of neural rate responses in the ventral cochlear nucleus of awake cats. *J Neurophysiol* 68: 1589-1602.
- Merchan MA, Berbel P (1996) Anatomy of the ventral nucleus of the lateral lemniscus in rats: a nucleus with a concentric laminar organization. *J Comp Neurol* 372: 245-263.
- Metzner W, Radtke-Schuller S (1987) The nuclei of the lateral lemniscus in the rufous horseshoe bat, *Rhinolophus rouxi*. A neurophysiological approach. *J Comp Physiol [A]* 160: 395-411.
- Meuer, K. (2003) Nachweis und Analyse efferenter Verbindungen vom Colliculus inferior zum Lemniscus lateralis am Hirnschnittpräparat der Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*). Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt
- Meuer K, Wallhäusser-Franke E, Langner G (2003) Projection from inferior colliculus to the lateral lemniscus studied in a slice preparation with anterograde tracers. In: *The Neurosciences from Basic Research to Therapy* (Elsner E, Zimmermann H, eds), pp 435-436. Stuttgart: Thieme V.
- Moller AR (1977) Frequency selectivity of single auditory-nerve fibers in response to broadband noise stimuli. *J Acoust Soc Am* 62: 135-142.
- Moore DR, Kotak VC, Sanes DH (1998) Commissural and lemniscal synaptic input to the gerbil inferior colliculus. *J Neurophysiol* 80: 2229-2236.
- Müller-Preuss P, Flachskamm C, Bieser A (1994) Neural encoding of amplitude modulation within the auditory midbrain of squirrel monkeys. *Hear Res* 80: 197-208.
- Nestle, D. (2002) Entwicklung eines bionisch basierten Modells der Periodizitätsanalyse des menschlichen auditorischen Systems. Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt
- Ochse, M. (1999) Intrazelluläre Ableitungen am Gehirnschnittpräparat: Untersuchungen im dorsalen Nucleus cochlearis des Gerbils (*Meriones unguiculatus*). Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt
- Oertel D, Bal R, Gardner SM, Smith PH, Joris PX (2000) Detection of synchrony in the activity of auditory nerve fibers by octopus cells of the mammalian cochlear nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 11773-11779.
- Oertel D, Wickesberg RE (2001) Ascending Pathways Through Ventral Nuclei of the Lateral Lemniscus and Their Possible Role in Pattern Recognition in Natural Sounds. In: *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway* (Oertel D, Fay RR, Popper AN, eds), pp 207-237. Springer-Verlag.
- Oliver DL (1984) Neuron types in the central nucleus of the inferior colliculus that project to the medial geniculate body. *Neuroscience* 11: 409-424.
- Oliver DL, Huerta MF (1992) Inferior and Superior Colliculi. In: *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy* (Webster DB, Popper AN, Fay RR, eds), pp 1-467. Springer-Verlag.
- Oliver DL, Winer JA, Beckius GE, Saint Marie RL (1994) Morphology of GABAergic neurons in the inferior colliculus of the cat. *J Comp Neurol* 340: 27-42.
- Olsen JF, Suga N (1991) Combination-sensitive neurons in the medial geniculate body of the mustached bat: encoding of target range information. *J Neurophysiol* 65: 1275-1296.
- Palombi PS, Caspary DM (1996) GABA inputs control discharge rate primarily within frequency receptive fields of inferior colliculus neurons. *J Neurophysiol* 75: 2211-2219.
- Park TJ, Pollak GD (1993) GABA shapes a topographic organization of response latency in the mustache bat's inferior colliculus. *J Neurosci* 13: 5172-5187.
- Patterson RD, Allerhand MH, Giguere C (1995) Time-domain modeling of peripheral auditory processing: a modular architecture and a software platform. *J Acoust Soc Am* 98: 1890-1894.
- Pickles JO (1982) *An introduction to the Physiology of Hearing*. London: Academic Press.
- Piechocki R (1979) Die Mäuseverwandten. In: *Grzimecks Tierleben* (Grzimeck B, ed), pp 310-397. dtv.
- Plomp, R. and Steeneken, H. J. M. (1971) Pitch versus timbre. 7th Int. Congr. on Acoust. 1602.
- Pressnitzer D, Patterson RD, Krumbholz K (2001) The lower limit of melodic pitch. *J Acoust Soc Am* 109: 2074-2084.
- Preyer S, Renz S, Hemmert W, Zenner HP, Gummer AW (1996) Receptor potential of outer hair cells isolated from base to apex of the adult guinea-pig cochlea: Implications for cochlear tuning mechanisms. *Aud Neurosc* 2: 145-157.
- Rees A, Palmer AR (1989) Neuronal responses to amplitude-modulated and pure-tone stimuli in the guinea pig inferior colliculus, and their modification by broadband noise. *J Acoust Soc Am* 85: 1978-1994.
- Reetz G, Ehret G (1999) Inputs from three brainstem sources to identified neurons of the mouse inferior colliculus slice. *Brain Res* 816: 527-543.
- Rhode WS, Smith PH, Oertel D (1983) Physiological response properties of cells labeled intracellularly with horseradish peroxidase in cat dorsal cochlear nucleus. *J Comp Neurol* 213: 426-427.
- Riquelme R, Saldana E, Osen KK, Ottersen OP, Merchan MA (2001) Colocalization of GABA and glycine in the ventral nucleus of the lateral lemniscus in rat: An in situ hybridization and semiquantitative immunocytochemical study. *J Comp Neurol* 432: 409-424.

- Rockel AJ, Jones EG (1973) The neuronal organization of the inferior colliculus of the adult cat: I. The central nucleus. *J Comp Neurol* 147: 11-60.
- Romand R, Avan P (1997) Anatomical and Functional Aspekts of the Cochlea Nucleus. In: *The Central Auditory System* (Ehret G, Romand R, eds), pp 97-192. New York Oxford: Oxford University Press.
- Romeis (1989) *Mikroskopische Technik*. (Böck P, ed), Urban und Schwarzenberger.
- Roth GL, Aitkin LM, Andersen RA, Merzenich MM (1978) Some features of the spatial organization of the central nucleus of the inferior colliculus of the cat. *J Comp Neurol* 182: 661-680.
- Rouiller EM (1997) Functional Organization of the Auditory Pathways. In: *The Central Auditory System* (Ehret G, Romand R, eds), pp 3-96. New York Oxford: Oxford University Press.
- Ryan A (1976) Hearing sensitivity of the mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J Acoust Soc Am* 59: 1222-1226.
- Ryan AF, Furlow Z, Woolf NK, Keithley EM (1988) The spatial representation of frequency in the rat dorsal cochlear nucleus and inferior colliculus. *Hearing Res* 36: 181-189.
- Ryugo DK (1992) The auditory Nerve. In: *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy* (Webstrer DB, Popper AN, Fay RR, eds), pp 23-65. Springer-Verlag.
- Saitoh I, Suga N (1995) Long delay lines for ranging are created by inhibition in the inferior colliculus of the mustached bat. *J Neurophysiol* 74: 1-11.
- Schouten JF, Ritsma RJ, Cardozo BL (1962) Pitch of the residue. *J Acoust Soc Am* 34: 1418-1424.
- Schreiner CE, Langner G (1988) Periodicity coding in the inferior colliculus of the cat. II. Topographical organization. *J Neurophysiol* 60: 1823-1840.
- Schreiner CE, Langner G (1997) Laminar fine structure of frequency organization in auditory midbrain. *Nature* 388: 383-386.
- Semple MN, Aitkin LM (1979) Representation of Sound Frequency and Laterality by Units in Central Nucleus of Cat Inferior Colliculus. *J Neurophysiol* 42: 1626-1639.
- Shneiderman A, Chase MB, Rockwood JM, Benson CG, Potashner SJ (1993) Evidence for a GABAergic projection from the dorsal nucleus of the lateral lemniscus to the inferior colliculus. *J Neurochem* 60: 72-82.
- Sivaramakrishnan S, Oliver DL (2001) Distinct K currents result in physiologically distinct cell types in the inferior colliculus of the rat. *J Neurosci* 21: 2861-2877.
- Smith PH, Joris PX, Yin TCT (1993) Projections of physiologically characterized spherical bushy cell axons from the cochlear nucleus of the cat: Evidence for delay lines to the medial superior olive. *J Comp Neurol* 331: 245-260.
- Smith PH, Rhode WS (1989) Structural and functional properties distinguish two types of multipolar cells in the ventral cochlear nucleus. *J Comp Neurol* 282: 595-616.
- Smith PH, Spirou GA (2001) From the Cochlea to the Cortex and Back. In: *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway* (Oertel D, Fay RR, Popper AN, eds), pp 6-71. Springer-Verlag.
- Terhardt E, Stoll G, Seewann M (1982) Algorithm for extraction of pitch and pitch salience from complex tonal signals. *J Acoust Soc Am* 71: 679-688.
- Vater M, Habbicht H, Kossel M, Grothe B (1992) The functional role of GABA and glycine in monaural and binaural processing in the inferior colliculus of horseshoe bats. *J Comp Physiol [A]* 171: 541-553.
- Voutsas K, Langner G, Adamy J, Ochse M (2004) A brain-like neural network for periodicity analysis. *IEEE T. SYST. MAN. CYB.* (in press).
- Wallhäusser-Franke E, Ochse M, Langner G (2001) In-Vitro-Tracing In Slice Preparations Of The Gerbil Auditory Mibrain. *Proc 4th Meet of the German Neurosc Soc 2001 II*: 408.
- Walton JP, Simon H, Frisina RD (2002) Age-related alterations in the neural coding of envelope periodicities. *J Neurophysiol* 88: 565-578.
- Wenstrup J, Leroy SA (2001) Spectral integration in the inferior colliculus: role of glycinergic inhibition in response facilitation. *J Neurosci* 21: RC124.
- Wiegrebe L, Meddis R (2004) The representation of periodic sounds in simulated sustained chopper units of the ventral cochlear nucleus. *J Acoust Soc Am* 115: 1207-1218.
- Winer JA, Larue DT, Diehl JJ, Hefti BJ (1998) Auditory cortical projections to the cat inferior colliculus. *J Comp Neurol* 400: 147-174.
- Winer JA, Larue DT, Pollak GD (1995) GABA and glycine in the central auditory system of the mustache bat: structural substrates for inhibitory neuronal organization. *J Comp Neurol* 355: 317-353.
- Winer JA, Saint Marie RL, Larue DT, Oliver DL (1996) GABAergic feedforward projections from the inferior colliculus to the medial geniculate body. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 8005-8010.
- Yang L, Pollak GD (1994) GABA and glycine have different effects on monaural response properties in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of the mustache bat. *J Neurophysiol* 71: 2014-2024.
- Yang L, Pollak GD (1997) Differential response properties to amplitude modulated signals in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of the mustache bat and the roles of GABAergic inhibition. *J Neurophysiol* 77: 324-340.

- Yang L, Pollak GD, Resler C (1992) GABAergic circuits sharpen tuning curves and modify response properties in the mustache bat inferior colliculus. *J Neurophysiol* 68: 1760-1774.
- Yin TCT (2001) Neuronal Mechanisms of Encoding Binaural Localization Cues in the Auditory Brainstem. In: *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway* (Oertel D, Fay RR, Popper AN, eds), pp 99-159. Springer-Verlag.
- Zhang H, Kelly JB (2003) Glutamatergic and GABAergic regulation of neural responses in inferior colliculus to amplitude-modulated sounds. *J Neurophysiol* 90: 477-490.
- Zwart P, Treiber A (1987) Gerbil. In: *Krankheiten der Heimtiere* (Gabrisch K, Zwart P, eds), pp 151-171. Schlüter, Hann.



## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Fachbegriffe

[ɑ:]	phonetische Schreibweise für ein langes a (etwa wie in Bahn)
AVCN	Anteroventraler Unterkern des CN (vorn und bauchwärts liegend)
BF	Beste Frequenz: Die Frequenz eines Reintones, die bei einer vorgegebenen Lautstärke die höchste neuronale Reaktionsrate hervorruft
BIC	Biccucullin oder Biccucullinmethiodit, Rezeptorantagonist für GABA <sub>A</sub> -Rezeptoren
binaural	Mit beiden Ohren
BMF	Beste Modulationsfrequenz: Die Modulationsfrequenz, die die höchste neuronale Reaktionsrate hervorruft. Anstelle der Reaktionsrate kann auch ein Maximum einer anderen angegebenen neuronalen Messgröße genutzt werden
caudal	Nach Hinten liegend (schwanzwärts)
CF	charakteristische Frequenz: Die Frequenz, mit der ein reiner Ton bei niedrigster Lautstärke eine neuronale Reaktion hervorruft
CN	Nucleus cochlearis (englisch: „Cochlea Nucleus“)
DCIC	Dorsale Rinde des IC
DCN	Dorsaler Unterkern des CN
Divergenz	Vervielfältigung und Verteilung von Information
DNLL	Dorsaler Unterkern des NLL
dorsal	Rückenwärts liegend
ECIC	Externer Unterkern des IC
GABA	γ-Aminobuttersäure, hemmender Botenstoff
GABAerg	Durch GABA vermittelt
Glyzin	hemmender Botenstoff
glyzinerg	Durch Glyzin vermittelt
Histogramm	Häufigkeitsverteilung
IC	Auditorisches Mittelhirn (englisch: “inferior colliculus“)
ICC	Zentraler Teil des IC
interaural	zwischen beiden Ohren (meistens Wahrnehmungsunterschiede betreffend)
ipsilateral	Auf der gleichen Seite (des spiegelsymmetrischen Gehirns) liegend
kontralateral	Auf der anderen Seite (des spiegelsymmetrischen Gehirns) liegend
Konvergenz	Zusammenführung von Information
lateral	Seitlich liegend
LSO	Lateraler Kern der oberen Olivenkerne (englisch: „Lateral Superior Olive“)
medial	Zur Mitte hin liegend

MGB	Mittlerer Kniehöcker, Thalamuskerngebiet in der auditorischen Hörbahn (englisch: "Medial Geniculate Body")
MNTB	Medialer Kern des Trapezoidkörpers (englisch "Medial Nucleus of the Trapezoid Body")
monoaural	Mit einem Ohr
MSO	Medialer Kern der oberen Olivenkerne (englisch: „Medial Superior Olive“)
MTF	Modulationsübertragungsfunktion: Beschreibt die Veränderung der neuronalen Reaktion (ohne weitere Angaben: Reaktionsrate) in Abhängigkeit von der stimulierenden Modulationsfrequenz.
NLL	Lemniscus lateralis (englisch: "Nucleus of the lateral Lemniscus")
Periodotopie	Anatomische Anordnung von Neuronen nach ihrer BMF
PVCN	Posterioventraler Unterkern des CN (hinten und bauchwärts liegend)
Rezeptor	Eiweissmolekül in der Membran von Nervenzellen, dass durch Bindung an eine Botensubstanz Änderungen im Neuron verursachen kann (meist Potenzialänderungen)
Rezeptorantagonist	Substanz, welche die Wirkung eines Botenstoffs auf einen Rezeptor unterbindet
rostral	Vorne liegend (schnabelwärts)
SAM	Reiner Ton, dessen Amplitude sinusförmig moduliert ist
SR	neuronale Reaktionsrate (englisch „Spike Rate“)
STR	Strychnin oder Strychninsulfat, Rezeptorantagonist für Glyzin-Rezeptoren
THD	Schwelllautstärke, oberhalb der ein reiner Ton (bei CF) neuronale Reaktion hervorruft
Tonotopie	Anatomische Anordnung von Neuronen nach ihrer CF
ventral	Bauchwärts liegend
VNLL	Ventraler Bereich des NLL
VS	Vektorstärke, siehe Abschnitt 2.8.4
WN	Weißes Rauschen
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Lebenslauf**

Name	Michael Ochse
Geburtsdatum	08.04.1969
Geburtsort	Wolfhagen
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Eltern	Erika Ochse, geb. Metz Konrad Ochse
Familienstand	ledig, keine Kinder

### **Bildungsweg**

1975-1979	Besuch der Grundstufe der Erzebergschule in Emstal
1979-1985	Besuch der Ursulinenschule Fritzlar 1979-1981: Staatlich anerkannte Förderstufe 1981-1985: Staatlich anerkannter Gymnasialzweig
1985-1988	Besuch des König-Heinrich-Gymnasiums in Fritzlar, Abschluss: Abitur
1988-1991	Studium der Elektrotechnik (Fachrichtung Nachrichtentechnik) an der Berufsakademie Stuttgart, Ausbildungsfirma: TELENORMA GmbH Frankfurt (BOSCH TELECOM). Abschluss: Diplom-Ingenieur (BA) ET
1991-1999	Studium der Physik an der Technischen Hochschule Darmstadt. Abschluss: Diplomphysiker
1999-2001	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Technischen Universität Darmstadt. Im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms „Zeitgebundene Informationsverarbeitung im zentralen auditorischen System“
1999-2003	Kollegiat im Graduierten Kolleg 340 „Kommunikation in biologischen Systemen“
06/2001–09/2001	Forschungsaufenthalt an der University of Washington im Labor von Prof. E. Covey, gefördert durch den DAAD
2001-2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Technischen Universität Darmstadt. Im Rahmen des Forschungsprogramms „Dynamics and Adaptivity of Neuronal Systems - Integrative Approaches to Analyse Cognitive Functions“ der Volkswagenstiftung

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe und dass ich bisher keinen Promotionsversuch unternommen habe.

Darmstadt, den 27. September 2004

(Michael Ochse)