

# **Repräsentation akustischer Abweichungen durch Neurone und lokale Feldpotenziale im auditorischen Kortex der wachen Ratte**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biowissenschaften  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
in Frankfurt am Main

von  
Wolfger von der Behrens  
aus Göttingen

Frankfurt am Main 2009  
(D 30)

Vom Fachbereich Biowissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität als  
Dissertation angenommen

Dekanin: Prof. Dr. Anna Starzinski-Powitz

1. Gutachter: PD Dr. Bernhard H. Gaese

2. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Kössl

Datum der Disputation: 31. Mai 2010

Für Hanna

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>ix</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Die neuronale Repräsentation von akustischen Veränderungen im EEG . . .	5
1.1.1 Die Messung neuronaler Aktivität bei akustischer Stimulation am Menschen . . . . .	6
1.1.2 Die Mismatch Negativity . . . . .	7
1.1.3 MMN ist Teil des sensorischen Gedächtnisses . . . . .	8
1.2 Wo im zentralen Nervensystem werden akustische Veränderungen detektiert?	9
1.3 Stimulus-spezifische Adaptation und MMN . . . . .	10
1.4 Zielsetzung der Arbeit . . . . .	15
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1 Versuchstiere und Tierhaltung . . . . .	17
2.2 Elektrodenvortrieb . . . . .	17
2.3 Chronische Implantation . . . . .	19
2.3.1 Anästhesie . . . . .	19
2.3.2 Stereotaxie und Implantation . . . . .	19
2.4 Experimenteller Aufbau . . . . .	20
2.5 Akustische Stimulation . . . . .	21
2.6 Extrazelluläre Messung der neuronalen Aktivität . . . . .	23
2.7 Messung der lokalen Feldpotenziale . . . . .	23
2.8 Versuchsparadigma . . . . .	25
2.8.1 Bestimmung der neuronalen Abstimmkurve . . . . .	25
2.8.2 Adaptationsparadigma . . . . .	26
2.9 Histologischer Nachweis der Messpunkte . . . . .	28
2.10 Datenauswertung und Statistik . . . . .	28

2.10.1	Bearbeitung und Analyse der extrazellulären elektrophysiologischen Messungen . . . . .	28
2.10.2	Bearbeitung und Analyse der lokalen Feldpotenziale . . . . .	30
2.10.3	Statistische Tests . . . . .	31
2.10.4	Neuronale Signalentdeckungstheorie . . . . .	31
2.11	Hersteller . . . . .	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1	Stimulus-spezifische Adaptation kortikaler Neurone . . . . .	35
3.1.1	Einfluss der Auftrittswahrscheinlichkeit und des Frequenzabstandes	35
3.1.2	Es gab keinen Unterschied in der Adaptation an die beiden Adaptationsstimuli . . . . .	39
3.1.3	Zeitverlauf der Adaptation kortikaler Neurone . . . . .	40
3.1.4	Adaptation erhöhte die neuronale Unterscheidbarkeit akustisch abweichender Stimuli . . . . .	42
3.2	Stimulus-spezifische Adaptation der evozierten lokalen Feldpotenziale . . .	46
3.3	Die Aktivität verändert sich nicht bei Stimulus-Auslassungen . . . . .	53
3.4	Korrelation zwischen der Spike-Adaptation und der LFP-Adaptation . . . .	55
3.5	Latenzen der Spike- und LFP-Antwort . . . . .	56
3.6	Laminare Position der Ableitorte . . . . .	58
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse . . . . .	61
4.2	Vergleich der SSA von Neuronen und LFPs bei verschiedenen Stimulations-Paradigmen . . . . .	62
4.2.1	Oddball-Paradigma . . . . .	62
4.2.2	Lange Adaptationssequenz . . . . .	64
4.2.3	2-Ton-Paradigma . . . . .	64
4.3	Einfluss der Anästhesie . . . . .	65
4.3.1	Anästhesie verändert die Aktivität von Neuronen im Hörkortex . . .	65
4.3.2	Beeinflussung der evozierten Potenziale durch Anästhesie . . . . .	66
4.4	Muster und Ursprung der Stimulus-spezifischen Adaptation . . . . .	67
4.4.1	Die Neurone in A1 der wachen Ratten zeigen phasische Antworten und phasische SSA . . . . .	67
4.4.2	Die negative LFP-Welle entsteht in den kortikalen Schichten III bis V und korrelieren eng mit der Aktivität der Pyramidenneurone . . .	68
4.4.3	Zwei Systeme tragen zur SSA im primären Hörkortex bei . . . . .	69
4.5	Stimulus-spezifische Adaptation und Mismatch Negativity . . . . .	70

4.5.1	Keine MMN-Charakteristik der neuronalen Antwort im A1 der wachen Ratte . . . . .	70
4.5.2	MMN und die Adaptationshypothese . . . . .	71
4.6	SSA und MMN in unterschiedlichen Hirnarealen . . . . .	72
4.6.1	SSA wird in primären und MMN in sekundären auditorischen Kortexarealen generiert . . . . .	72
4.6.2	SSA und MMN in subkortikalen Strukturen . . . . .	73
4.7	Stimulus-spezifische Adaptation: Codierung, Mechanismus und Funktion . . . . .	74
4.7.1	Optimale neuronale Codierung . . . . .	74
4.7.2	Mechanismus der Stimulus-spezifischen Adaptation . . . . .	75
4.7.3	SSA ist Teil von zwei Systemen: sensorischem Gedächtnis und afferenter Bahn . . . . .	76
4.8	Schlussfolgerungen . . . . .	77
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>78</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>91</b>

# Abkürzungsverzeichnis

$\bar{x}$ .....	arithmetisches Mittel
$\chi^2$ .....	Chi-Quadrat
$\Delta f$ .....	Frequenzabstand zwischen beiden Stimulustönen
$l_{50}$ .....	Interquartilabstand
$f_1$ .....	Stimuluston unterhalb der charakteristischen Frequenz
$f_2$ .....	Stimuluston oberhalb der charakteristischen Frequenz
A1 .....	primärer auditorischer Kortex
AC .....	<i>auditory cortex</i> (engl.), auditorischer Kortex
ANOVA .....	<i>analysis of variance</i> (engl.), Varianzanalyse
AUC .....	<i>area under curve</i> (engl.), Fläche unter der ROC-Kurve
BF .....	beste Frequenz
CF .....	charakteristische Frequenz
CGM .....	<i>Corpus geniculatum mediale</i> (lat.), medialer Kniehöcker
dB SPL .....	dB <i>sound pressure level</i> (engl.), Schalldruckpegel in Dezibel bezogen auf 20 $\mu$ Pa Referenzschallpegel
Dev .....	Deviant-Stimulus
DS .....	Differenz-Signal
EEG .....	Elektroenzephalogramm
<i>e</i> LFP .....	evoziertes lokales Feldpotenzial
FG .....	Freiheitsgrad
FIR .....	<i>finite impulse response</i> (engl.), endliche Impulsantwort
fMRI .....	<i>functional magnetic resonance imaging</i> (engl.), funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA .....	$\gamma$ -Aminobuttersäure
IC .....	<i>Colliculus inferior</i> (lat.), hintere Hügel
ISI .....	Inter-Stimulus-Intervall
LFP .....	lokales Feldpotenzial
Nd .....	<i>negative deflection</i> (engl.), negative Auslenkung der <i>e</i> LFPs
MEG .....	Magnetoenzephalografie
MMN .....	<i>mismatch negativity</i> (engl.)
MU .....	<i>multiunit</i> (engl.), Mehrfachzelle

<i>p</i> AI .....	Adaptationsindex der <i>e</i> LFPs
<i>p</i> AI-Pd .....	Adaptationsindex der positiven Komponente der <i>e</i> LFPs
<i>p</i> AI-Nd .....	Adaptationsindex der negativen Komponente der <i>e</i> LFPs
PC .....	Personalcomputer
Pd .....	<i>positive deflection</i> (engl.), positive Auslenkung der <i>e</i> LFPs
<i>p</i> Dev .....	Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviant-Stimulus
PET .....	Positronen-Emissions-Tomografie
PSTH .....	<i>peristimulus time histogram</i> (engl.), Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm
Q <sub>10</sub> dB .....	Maß für die Schärfe einer Abstimmkurve 10 dB oberhalb der Schwelle
ROC .....	<i>receiver operator characteristic</i> (engl.), Operationscharakteristik
<i>r</i> <sub>s</sub> .....	Spearman'sche Korrelationskoeffizient
<i>s</i> AI .....	Spike-Adaptationsindex
SSA .....	Stimulus-spezifische Adaptation
St .....	Standard-Stimulus
SU .....	<i>single unit</i> (engl.), Einzelzelle
TTL .....	Transistor-Transistor Logik
Z .....	Zentralwert (Median)



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Beispiel für Mismatch Negativity . . . . .	8
1.2	Die aufsteigende Hörbahn der Ratte . . . . .	13
2.1	Elektrodenvortrieb . . . . .	18
2.2	Kraniotomie . . . . .	21
2.3	Schema der Elektroden-Implantation . . . . .	22
2.4	Der Versuchsaufbau . . . . .	24
2.5	Frequenzgang der Lautsprecher . . . . .	26
2.6	Versuchsparadigma . . . . .	29
3.1	Beispiel für die Position der Stimuli innerhalb der Tuningkurve . . . . .	35
3.2	Neuronale Hörschwelle . . . . .	36
3.3	Beispiel für die Stimulus-spezifische Adaptation einer Einzelzelle . . . . .	38
3.4	Verteilung der Spike-Adaptationsindizes . . . . .	39
3.5	Adaptationindizes von $f_1$ und $f_2$ . . . . .	40
3.6	Zeitverlauf der Stimulus-spezifischen Adaptation . . . . .	42
3.7	Einfluss der Stimulus-Historie auf die Deviant-Antwort . . . . .	43
3.8	Beispiel der neuronalen Signalentdeckungstheorie . . . . .	44
3.9	Verteilung der AUC . . . . .	45
3.10	Korrelation zwischen AUC und $sAI$ . . . . .	47
3.11	Bestimmung des optimalen Fensters für die Signalentdeckungstheorie . . . . .	48
3.12	Beispiel für die Stimulus-spezifische Adaptation der $eLFPs$ . . . . .	49
3.13	Gesamtmittelwerte der $eLFPs$ . . . . .	51
3.14	Verteilung der LFP-Adaptationsindizes $pAI$ . . . . .	52
3.15	$eLFP$ -Differenzsignal der Gesamtmittelwerte . . . . .	53
3.16	Stimulus Auslassung bewirken keine Aktivitätsveränderung . . . . .	54
3.17	Korrelation zwischen $sAI$ und $pAI$ . . . . .	56
3.18	Latenzen der neuronalen Antworten . . . . .	57
3.19	Histologische Rekonstruktion der Ableitorte . . . . .	59

# Zusammenfassung

Veränderungen in der akustischen Umwelt sind häufig mit Ereignissen verbunden. Diese wiederum können für ein Tier eine besondere Verhaltensrelevanz haben, im Gegensatz zu einem gleichbleibenden akustischen Hintergrund, der mit keinem positiven oder negativen Ereignis verbunden ist. Es ist also naheliegend zu spekulieren, dass Veränderungen oder neue akustische Reize im zentralen Nervensystem anders repräsentiert werden als der kontinuierliche Hintergrund und dass diese Repräsentation sowohl von der Häufigkeit der Stimuli als auch vom Unterschied zum akustischen Hintergrund abhängt. In Elektroenzephalografie-Messungen (EEG) am Menschen wurde eine besondere Aktivitätsänderung bei auditorischen Abweichungen erstmals 1978 (Näätänen et al., 1978) nachgewiesen. Dabei wurde ein akustischer Reiz über einen längeren Zeitraum regelmäßig wiederholt (*Standard*) und in einigen, seltenen Fällen durch einen anderen Reiz (*Deviant*) ersetzt. Dieser Deviant löste eine zusätzliche negative Komponente im EEG aus, die bei den Standard-Stimuli nicht vorhanden war. Daraus wurde die Bezeichnung *Mismatch Negativity* (MMN) für dieses Phänomen abgeleitet. Eine Voraussetzung, um MMN auszulösen, ist die Präsentation von einigen Standard-Stimuli, sodass eine neuronale Repräsentation des Stimulus aufgebaut werden kann, gegen die jeder weitere Reiz abgeglichen wird. MMN ist damit als Teil des sensorischen Gedächtnisses zu betrachten (Näätänen und Winkler, 1999).

Die zelluläre Basis von MMN und des zugrunde liegenden Mechanismus zur Detektion von auditorischen Veränderungen ist nur wenig erforscht. Gleichwohl ist die Detektion von Veränderungen ein wichtiges Prinzip zur Strukturierung der auditorischen Umwelt, wie es in einer Vielzahl von Veröffentlichungen an dem Beispiel der MMN demonstriert wurde. Als möglicher zellulärer Detektionsmechanismus akustischer Veränderungen wurde die Stimulus-spezifische Adaptation (SSA) vorgeschlagen, die zugleich der Ursprung von MMN im primären auditorischen Kortex sein könnte (Nelken und Ulanovsky, 2007). SSA beschreibt die Eigenschaft von Neuronen der Hörbahn, auf die Wiederholung von identischen Reizen mit abnehmender Aktivität zu antworten und zugleich die Fähigkeit beizubehalten, andere Stimuli weiterhin mit hoher Aktivität zu repräsentieren (Jääskeläinen et al., 2007). Die veränderte neuronale Repräsentation von Tönen mit niedriger Auftrittswahrscheinlichkeit, im Vergleich zu Tönen mit hoher Auftrittswahrscheinlichkeit, wurde

bereits sehr eindrücklich im auditorischen Kortex der anästhesierten Katzen demonstriert (Ulanovsky et al., 2003, 2004).

Die vorliegende Arbeit hat es sich zum Ziel gesetzt, bei der Repräsentation von auditorischen Abweichungen die Lücke zwischen der Ebene aufsummierter Potenziale (EEG beim Menschen) und der Ebene einzelner kortikaler Neurone zu schließen. Gleichzeitig sollte dabei erstmalig SSA im auditorischen Kortex des wachen Tieres nachgewiesen und so eine pharmakologische Interaktion der normalerweise eingesetzten Anästhetika mit SSA ausgeschlossen werden. Als Tiermodell für diese Untersuchung wurde die Ratte (*Rattus norvegicus*) gewählt, deren auditorische Physiologie gut charakterisiert und die als Tiermodell für auditorische Studien etabliert ist (Paxinos, 2004).

Der experimentelle Ansatz basierte auf elektrophysiologischen Messungen mit chronisch implantierten Mikroelektroden im wachen Tier. Die Elektroden waren im auditorischen Kortex positioniert und ermöglichten eine gleichzeitige Messung der lokalen aufsummierten Potenziale (*lokale Feldpotenziale*, LFP) und der Aktionspotenziale einzelner Neurone als extrazelluläre Potenzialveränderungen (kurz *Spikes*). Das Stimulationsparadigma bestand aus Folgen zweier Reintöne, die mit unterschiedlicher Auftrittswahrscheinlichkeit präsentiert wurden. Der Ton mit hoher Auftrittswahrscheinlichkeit (Standard,  $p = 0,7-0,9$ ) bildete den akustischen Hintergrund, der Ton mit niedriger Auftrittswahrscheinlichkeit (Deviant,  $p = 0,1-0,3$ ) die akustische Abweichung.

In dieser Arbeit konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass Neurone im auditorischen Kortex der wachen Ratte akustische Abweichungen mit einer höheren Aktivität repräsentieren als den auditorischen Hintergrund (bis zu 19,5% Aktivitätsunterschied). Stimulus-spezifische Adaptation ist somit auch im wachen Tier Teil der neuronalen Codierung der akustischen Umwelt. Mithilfe der Signalentdeckungstheorie konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die unterschiedliche neuronale Repräsentation von häufigen und seltenen Stimuli auch zu einer erhöhten neuronalen Unterscheidbarkeit zwischen beiden Stimuli führte. Möglicherweise erleichtert SSA also dem Tier die Unterscheidung zwischen seltenen und damit wichtigen Ereignissen von häufigen und damit unwichtigen Ereignissen. Auf der Ebene der ereigniskorrelierten LFPs konnte SSA in zwei Komponenten nachgewiesen werden: der ersten, negativen Auslenkung (bis zu 22,2% Aktivitätsunterschied) und der folgenden, positiven Auslenkung (bis zu 22,7% Aktivitätsunterschied). Besonders in der ersten, negativen Komponente war SSA systematisch nachzuweisen und sie war zusätzlich stark mit der Aktivität der einzelnen Neuronen korreliert, während die positive Komponente der LFPs keine Korrelation mit den Messungen der einzelnen Nervenzellen zeigte. Der Grad der SSA hing von der Auftrittswahrscheinlichkeit und dem Frequenzabstand der beiden Töne ab. Bei niedriger Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviants ( $p = 0,1$ ) und einem großen Frequenzabstand (0,5 Oktaven) war die Stimulus-spezifische Adaptation größer als bei einer

hohen Auftretswahrscheinlichkeit ( $p = 0,3$ ) und geringem Frequenzabstand (0,5 Oktaven). Allerdings hatte keine der Messungen die besondere Charakteristik von MMN.

Zusammenfassend lässt sich die Aussage treffen, dass SSA auch im wachen Tier nachgewiesen wurde, sowohl auf der Ebene einzelner Neurone als auch in der aufsummierten Aktivität, wenn auch in einer schwächeren Ausprägung als in den bisher veröffentlichten Ergebnissen in anästhesierten Tieren. Ein direkter Beitrag der kortikalen Neurone zu MMN konnte nicht gezeigt werden, es gab aber einen starken Zusammenhang zwischen den einzelnen Neuronen und den LFPs. Dies legt den Schluss nahe, dass MMN womöglich in sekundären auditorischen Kortizes generiert wird und die hier gezeigte Adaptation die Grundlage für einen nachgeschalteten Detektionsmechanismus ist, der letztendlich die MMN-typische Aktivität generiert.

# 1 Einleitung

Die Sprache ist die Mutter, nicht die Magd des Gedankens.

---

*(Karl Kraus, 1874–1936)*

Von den fünf menschlichen Sinnen ist das Gehör der Sinn, der den Menschen zu dem befähigt, was ihn als Menschen ausmacht: Sprache, abstraktes Denken und Kultur<sup>1</sup>. Es ist also eines der faszinierendsten Unterfangen, das Gehör zu studieren und dessen Grundlage zu untersuchen, weil es immer auch an das Wesen des Menschen rührt. Das zentrale Problem des Gehörs hat Bregman (1990) mit folgendem, klassischen Bild verdeutlicht: Man stelle sich vor, am Rand eines Sees zu stehen, von dem zwei kleine Kanäle abzweigen und in denen jeweils ein Taschentuch befestigt ist, das sich bei jeder Wellenbewegung im Kanal auf- und abwärts bewegen. Aus den Bewegungen der Taschentücher nun soll man schließen, wie viele Boote auf dem See fahren und wo sich diese befinden, ob der Wind Wellen erzeugt, oder ob ein Objekt in den See geworfen wurde. Mit einer vergleichbaren, fast unmöglichen Aufgabe ist unser Gehör konfrontiert, wenn es mit seinen zwei Eingängen, den Ohrkanälen, und den zwei Membranen, den Trommelfellen, aus den Schallwellen die akustische Umwelt rekonstruiert und eine Wahrnehmung (Perzeption) erzeugt. Schon sehr früh wurde von der Gestaltpsychologie ein Konzept für die visuelle Wahrnehmung entwickelt, um dieses Problem zu beschreiben und zu lösen (Gordon, 2004). Die Gestaltpsychologen formulierten eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten (Gestaltgesetze), nach denen ein visuelles Objekt gebildet und die optische Umwelt strukturiert wird. Diese Gestaltgesetze lassen sich allerdings nicht direkt in die auditorische Modalität übersetzen. Statt dessen hat sich in der Hörforschung die auditorische Szenenanalyse als Grundstruktur der Wahrnehmung durchgesetzt (Bregman, 1990). Die Ursache für diese divergente Entwicklung liegt vermutlich in den unterschiedlichen Gesetzmäßigkeiten, die dem Sehen und Hören zugrunde liegen und die dazu führen, dass z. B. die visuellen Gestaltgesetze nicht direkt in auditorische Gestaltgesetze übersetzt werden können. Die folgenden zwei Aspekte des Hörens, die zugleich Unterschiede zum Sehen darstellen, werfen ein Schlaglicht auf das Wesen des Gehörs und auf wichtige Aspekte der vorliegenden Arbeit (Scott, 2005):

---

<sup>1</sup>Engl.: „The study of the deaf shows us that much of what is distinctively human in us – our capacities for language, for thought, for communication, and culture – [...]“ (Sacks, 1990).

1. Töne haben eine Struktur, die sich über die Zeit entwickelt, und erst über die Zeit können auditorische Objekte gebildet werden. Visuelle Objekte dagegen sind quasi instantan mit dem Bildeindruck vorhanden. Man könnte also sagen, dass der visuelle Raum äquivalent zur akustischen Zeit ist (Handel, 1988). Dies setzt ein spezifisches auditorisches Gedächtnis voraus, um eine Szene und Objekte bilden zu können.
2. Töne werden von physischen Ereignissen generiert, wobei diese belebter oder unbelebter Natur sein können. Im Prinzip ist fast jedes Ereignis mit Tönen verbunden, während ein Bild auch völlig statisch sein kann (McAdams et al., 2004).

Es muss also einen Mechanismus im zentralen auditorischen System des Menschen und vermutlich aller Säuger geben, der nicht nur den einzelnen Stimulus repräsentiert, sondern der sowohl die Stimulus-Historie speichert, als auch jeden neuen Stimulus in ein Verhältnis zu dieser sensorischen Vergangenheit setzt. Und zugleich muss es einen Mechanismus geben, der, angepasst an die auditorische Umwelt eines Tieres, zwischen wichtigen und weniger wichtigen Ereignissen differenziert. Die vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zur Aufklärung beider Mechanismen.

## 1.1 Die neuronale Repräsentation von akustischen Veränderungen im EEG

Für jedes Tier ist die Fähigkeit, zwischen überlebenswichtigen und unwichtigen Ereignissen zu unterscheiden von zentraler Bedeutung. Da Ereignisse häufig mit akustischen Veränderungen oder neuen Geräuschen einhergehen, ist der auditorische Sinn prädestiniert für eine solche Aufgabe. Eines der einfachsten Prinzipien, um schnell zwischen wichtigen und unwichtigen Ereignissen zu differenzieren, ist die Unterscheidung anhand ihrer Auftrittswahrscheinlichkeit oder Neuheit (engl. *novelty*, Ranganath und Rainer, 2003). Im Blätterrauschen des Waldes hat das leise Knacken eines Astes eine sehr viel größere Bedeutung als das Blätterrauschen, da es möglicherweise die Annäherung eines Prädatoren anzeigt, während das Rauschen schon die ganze Zeit vorhanden war und keine Auswirkung auf das Tier hatte. In der Tat werden neue Ereignisse in dem Sinne perzeptuell bevorzugt behandelt, dass sie z. B. eine verstärkte autonome Antwort hervorrufen (Bala und Takahashi, 2000) und die Aufmerksamkeit lenken (Posner et al., 1982; Spence und Driver, 1994; Styles, 2006). Dies führt u. a. zu einer reduzierten Reaktionszeit und besseren Detektions- und Lokalisationsleistung (Diliberto et al., 2000). Es handelt sich hierbei um exogene Aufmerksamkeit (nach James (1890) auch *passive Aufmerksamkeit* genannt), bei der ein peripherer Hinweisreiz die Aufmerksamkeit zwangsläufig und automatisch auf sich zieht und die nicht unter willkürlicher Kontrolle steht (Styles, 2006).

### 1.1.1 Die Messung neuronaler Aktivität bei akustischer Stimulation am Menschen

Mithilfe der Elektroenzephalografie (EEG) kann beim Menschen ein neuronales Korrelat gemessen werden, das direkt mit der Wahrnehmung von akustischen Veränderungen im Zusammenhang steht. Die Elektroenzephalografie, 1928 von dem Psychiater Hans Berger (1873–1941) entwickelt, erfasst ein Signal, das aus synchroner synaptischer Aktivität kortikaler Neurone mit gleicher Orientierung entsteht und das an der Schädeloberfläche als Potenzialveränderung gemessen wird (Nunez und Srinivasan, 2006). Aktionspotenziale tragen vermutlich nur einen geringen Teil zu den Potenzialveränderungen bei, die mit dem EEG gemessen werden, hauptsächlich wird ein elektrisches Feld am Schädel gemessen, dass von den synaptischen Strömen an den Dendriten generiert wird (Sanei und Chambers, 2007).

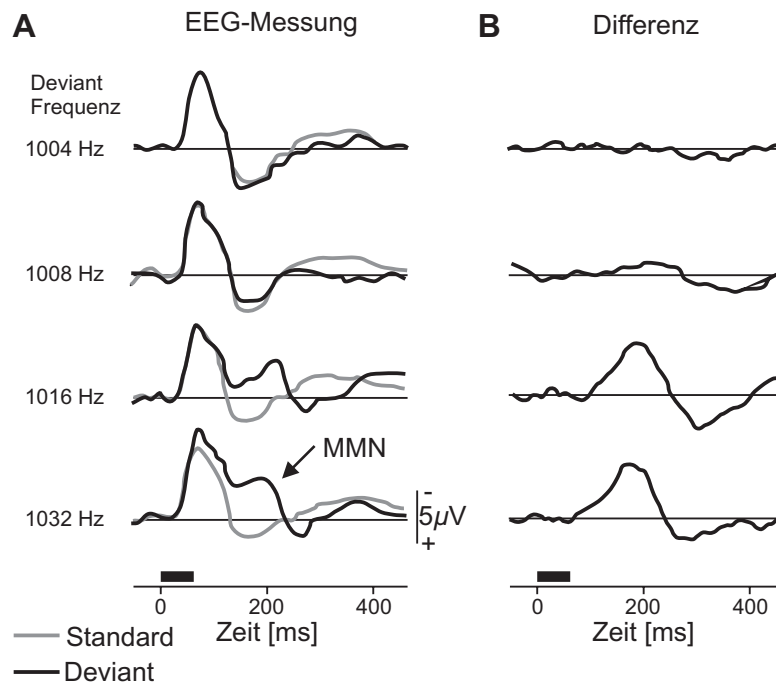
Die stärkste Quelle des EEG-Signals ist die Großhirnrinde, allerdings werden auch Signale von tiefer liegenden, subkortikalen Strukturen gemessen, u. a. der aufsteigenden Hörbahn. Allerdings ist eine Lokalisation der einzelnen Signalquellen im EEG ausgesprochen schwierig, durch die Ambiguität des zugrunde liegenden inversen Problems (Michel et al., 2004). Dieses Problem kann bis zu einem gewissen Grad durch eine Erhöhung der Elektrodendichte reduziert werden. Bei dem Elektroenzephalogramm (der Messspur der Elektroenzephalografie, ebenfalls EEG) wird zwischen spontanen und evozierten Potenzialen unterschieden. Während die spontanen Potenziale eher einer Zustandsbeschreibung gleichkommen (z. B. Schlaf bei einer Aktivität im Frequenzbereich von 0,5–4 Hz, Delta-Wellen), werden die evozierten Potenziale durch sensorische Stimuli hervorgerufen und mithilfe vieler Mittelungen extrahiert (Hanser, 2001). Die evozierten Potenziale setzen sich aus charakteristischen Potenzialschwankungen zusammen, die u. a. von den Reizqualitäten (Intensität, Frequenz etc.) bestimmt werden. Bei jeder Stimuluspräsentation wird das entsprechende Wellenmuster ausgelöst. Wird also beim Menschen ein EEG gemessen und wird gleichzeitig eine Sequenz von Tönen präsentiert, so löst jeder dieser Reize ein charakteristisches evoziertes Potenzial aus, das beim Menschen typischerweise aus folgenden Auslenkungen (Gipfeln) besteht (in korrekter zeitlicher Abfolge): P1, N1, P2, N2 und P3. Die Buchstaben „P“ und „N“ stehen im EEG für Wellen mit positivem bzw. negativem Vorzeichen, die Ziffern entsprechen der Reihenfolge, in der sie auftreten und in etwa der Latenz in 100 ms (Luck, 2005).

### 1.1.2 Die Mismatch Negativity

Wird nun bei der Wiederholung identischer Töne ein Ton präsentiert, der von den vorherigen abweicht (z. B. eine andere Frequenz oder einen anderen Pegel hat, auch engl. *oddball* genannt), dann verändert sich das Muster des auditorisch evozierten Potenzials (siehe Abbildung 1.1A). Die ersten Komponenten der Antwort bleiben noch gleich, direkt nach Stimulusbeginn tritt eine kleine positive und eine große negative Auslenkung auf (P1 und N1). Nach etwa 100 ms werden die evozierten Potenziale in Antwort auf häufige Töne (*Standard-Ton*, graue Linie) und den seltenen Abweichungen (*Deviant-Ton*, schwarze Linie) unterschiedlich. Dieser Unterschied ist dadurch gekennzeichnet, dass die Deviant-Antwort noch negativ bleibt, während die Standard-Antwort bereits positiv ist. Das Differenzsignal, bei dem die Antwort auf häufige Standard-Stimuli von der Antwort auf seltene Deviant-Stimuli abgezogen wird (siehe Abbildung 1.1B), zeigt diese Differenz noch deutlicher, mit einem negativen Gipfel bei etwa 200 ms nach Stimulusbeginn. Die Amplitude des negativen Gipfels hängt von dem Frequenzabstand zwischen dem Deviant- und Standard-Stimulus ab. Je größer dieser Abstand ist, desto größer ist die negative Welle im Differenzsignal (vergleiche Abbildung 1.1B: oberste und unterste Grafik). Diese negative Welle prägte den Begriff für dieses Phänomen: Mismatch Negativity (MMN), der sich frei mit *Diskrepanz Negativität* übersetzen lässt. MMN wird seit der erstmaligen Beschreibung (1978) intensiv ausgenutzt, um die neurophysiologischen Grundlagen kognitiver Prozesse zu studieren. Mittlerweile hat es sogar Eingang in die klinische Diagnostik gefunden, vor allem bei Patienten mit Schizophrenie liegen hier Veränderungen vor (Näätänen, 2003).

MMN ist das neuronale Korrelat eines Systems das Veränderungen detektiert. Per Definition ist MMN die oben beschriebene Differenz im EEG-Signal bei der Präsentation von Stimuli mit unterschiedlicher Auftretswahrscheinlichkeit. Als solches ist es auch das Korrelat eines sensorischen Gedächtnisses, da eine neuronale Repräsentation der vorherigen Stimuli gebildet werden muss, um die Veränderungen zu detektieren. Diese Repräsentation umfasst verschiedenste Stimulusqualitäten wie z. B. Frequenz (Grimm und Schröger, 2007), Pegel (Schäirer et al., 2001), Wiederholrate (Schröger, 1996a) und Stimulusdauer (Colin et al., 2009), sowie Position im Raum (Winkler et al., 1998). Dies konnte durch die Wahl entsprechender Deviant-Reize, die die zuvor etablierte Repräsentation verletzen, gezeigt werden. Auch komplexere Stimuli wie Phoneme (Näätänen et al., 1997) und Vokale (Jacobsen et al., 2004) werden in dieser Gedächtnisspur repräsentiert. MMN ist unabhängig von der willkürlichen Kontrolle, es lässt sich auch im Schlaf (Atienza und Cantero, 2001) und in komatösen Patienten messen (Kane et al., 1993). Dies bedeutet zugleich, dass ein automatischer Vorgang zugrunde liegt, der noch vor der willkürlichen, endogenen Aufmerksamkeit einsetzt. Trotzdem unterliegt MMN bis zu einem gewissen Grade der Aufmerksamkeitskontrolle (Sussman, 2007) und ist Teil des automatischen, exogenen





**Abbildung 1.1:** Beispiel für eine EEG-Messung am Menschen (frontale Elektrode Fz), bei der MMN durch eine akustische Veränderung ausgelöst wurde. **A:** Dem Probanden wurde eine Sequenz von zwei Tönen präsentiert, ein Ton hatte eine hohe Auftrittswahrscheinlichkeit (graue Linie in der linken Grafik, Standard,  $p = 80\%$ , Frequenz = 1000 Hz), der andere Ton eine geringe Auftrittswahrscheinlichkeit (schwarze Linie, Deviant,  $p = 20\%$ , die Frequenz ist in jeder Zeile angegeben). Der Bereich, der sich in Antwort auf die beiden Stimuli unterscheidet, ist mit einem Pfeil und der Beschriftung *MMN* gekennzeichnet. Der Stimulus ist als Balken auf der Zeitachse eingezeichnet. **B:** Die Differenz [Deviant – Standard]. Nach EEG-Konvention ist die Polarität der Potenziale auf der Y-Achse invertiert. Verändert nach Näätänen et al. (2001).

Aufmerksamkeitssystemen. MMN könnte der Auslöser für eine Kette von neuronalen Verarbeitungsschritten sein, die in der automatischen Verschiebung der Aufmerksamkeit hin zu der Quelle der akustischen Veränderung mündet (Sokolov, 1963; Escera et al., 1998; Atienza et al., 2002).

### 1.1.3 MMN ist Teil des sensorischen Gedächtnisses

Das sensorische Gedächtnis (auch *Ultra-Kurzzeitgedächtnis* genannt) wurde früh im visuellen System beschrieben, häufig unter dem Begriff *ikonisches Gedächtnis*. Dabei wurde letztendlich das Phänomen beschrieben, dass z. B. aus einer Reihe statischer Bilder, die in schneller Folge präsentiert werden, der Eindruck einer Bewegung rekonstruiert werden

kann (Baddeley, 1999). Es müssen also noch Spuren der vorherigen Bilder in einem Puffer neuronal vorhanden sein, bis der nächste Stimulus eintrifft, um ein zusammenhängendes Perzept zu generieren. Im visuellen System wurde die zeitliche Kapazität dieses Puffers mit etwa 250 ms gemessen (Sperling, 1960).

Im auditorischen System wird das sensorische Gedächtnis auch als *echoisches Gedächtnis* bezeichnet, in dem Sinneseindrücke in Stimulus-spezifischer Weise bis zu 4 s gespeichert werden (Efron, 1970; Bjork und Bjork, 1996; Hanser, 2001), einigen Veröffentlichungen zufolge sogar bis zu 20 s (siehe z. B. M. Watkins und Todres, 1980). Innerhalb dieser Dauer ist die Gedächtnisspur nicht statisch, sondern nimmt mit der Zeit ab (Winkler et al., 1993). Stimulus-Spezifität (auch *Reizspezifität* genannt) bedeutet in diesem Zusammenhang, dass unterschiedliche Stimuli in unterschiedlichen Kanälen verarbeitet werden (Hanser, 2001). Daraus ergeben sich zwei Kriterien für das echoische Gedächtnis: erstens eine Puffergröße von einigen Sekunden und zweitens die Stimulus-Spezifität. Beide Kriterien werden von der Mismatch Negativity erfüllt. Mit zunehmendem Inter-Stimulus-Intervall nimmt die MMN-Amplitude ab (Jääskeläinen et al., 1999), wie es von einem echoischen Gedächtnis zu erwarten ist. Außerdem ist MMN Stimulus-spezifisch, d. h., die EEG-Antwort unterscheidet sich bei seltenen Deviant- und häufigen Standard-Stimuli. MMN kann also als eine Manifestation des echoischen Gedächtnis im EEG betrachtet werden, welches die Standard-Stimuli repräsentiert. Wiederholungen des Standard-Stimulus bauen diese Gedächtnisspur auf, und jeder neue Stimulus wird dagegen abgeglichen. Im Fall von Abweichungen (Deviant-Stimulus) werden vermutlich zusätzliche neuronale Elemente aktiviert, die zu einer Veränderung im EEG führen.

## 1.2 Wo im zentralen Nervensystem werden akustische Veränderungen detektiert?

Wie oben dargestellt, wird das EEG-Signal aus der Aktivität einer großen Anzahl von Nervenzellen generiert. Allerdings ist die Lokalisation der einzelnen Quellen ausgesprochen schwierig, da sich im EEG alle Signale unterschiedlichster Quellen überlagern und aufsummieren. Trotzdem ist es von großem Interesse, den möglichen Ursprung des MMN-Signals im Gehirn zu orten, um von einer rein phänomenologischen Beschreibung hin zu den zugrunde liegenden Mechanismen zu gelangen und damit das Verständnis der auditorischen Perception zu verbessern.

Schon früh wurde festgestellt, dass es im Gehirn von Säugern unterschiedliche Areale gibt, die unterschiedliche Funktionen übernehmen und unterschiedlichen Sinnessystemen

zugeordnet werden können (James, 1890). Dies geschah sowohl auf der Basis neurologischer Ausfälle bei einer Schädigung des Gehirns und einer *post mortem* Rekonstruktion der Läsion, als auch auf Basis der Zytoarchitektur der Großhirnrinde, wie es Korbinian Brodmann (1868–1918) in seinem fundamentalen Werk „Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde“ von 1909 getan hat (Garey, 2006). Als Erster beschrieb der Neurologe Carl Wernicke (1848–1905) ein Areal in der Großhirnrinde, dem eine auditorisch-sensorische Funktion zukommt: Das Wernicke-Areal im linken posterioren Schläfenlappen (entspricht Brodmann Areal 22). Zusammen mit den Ergebnissen des Neurologen Paul Broca (1824–1880), der bei einem Patienten mit neurologischer Schädigung (Brodmann Areal 44 und 45) Ausfälle bei der Spracherzeugung nachweisen konnte (Grodzinsky und Amunts, 2006), entwickelte Wernicke ein Modell der neuronalen Repräsentation der Sprachfähigkeit, das die verschiedenen Formen der Aphasie (Störungen der Spracherzeugung und des Sprachverständnisses durch kortikale Schädigung) vereint (Benton, 2000). Durch methodische Fortschritte (u. a. Magnetenzephalografie [MEG], Kernspintomografie [fMRI] und Positronen-Emissions-Tomografie [PET]) gibt es mittlerweile eine sehr fein differenzierte Kartierung der verschiedenen Areale der Großhirnrinde und subkortikaler Strukturen, sowohl beim Menschen als auch bei den verschiedensten Säugetieren.

Der Fortschritt in der Lokalisation von Gehirnfunktionen hat auch dazu geführt, dass der Ursprung der Mismatch Negativity mittlerweile genauer eingegrenzt werden konnte. Hauptsächlich zwei Hirnareale wurden beim Menschen mithilfe des EEGs und MEGs als Quelle des MMN-Signals identifiziert: erstens Bereiche, die bilateral in dem Schläfenlappen (Temporallappen) liegen, und zweitens Bereiche im rechten Vorderhirn (Frontallappen, Rinne et al., 2000). Es gibt also zwei MMN-Komponenten, denen vermutlich auch unterschiedliche Funktionen zugrunde liegen. So wird davon ausgegangen, dass die temporale Subkomponente mit der prä-perzeptuellen Detektion von Änderungen assoziiert ist, während die frontale Subkomponente mit der Verschiebung von Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht wird (Schröger, 1996b). Allerdings gibt es auch hemisphärische Unterschiede bei der MMN-Erzeugung, abhängig von der Art des Stimulus und in welcher Hemisphäre er hauptsächlich repräsentiert wird (z. B. Sprachstimuli v. a. in der linken Hemisphäre, Pulvermüller und Shtyrov, 2003). Somit konnte im auditorischen Kortex (der im Temporallappen liegt, Heschl-Windungen) des Menschen eine MMN-Quelle identifiziert werden.

### 1.3 Stimulus-spezifische Adaptation und MMN

Die neuronalen Korrelate des oben beschriebenen Mechanismus zur Detektion akustischer Veränderungen sind auf der Ebene aufsummierter Aktivität (im EEG, im MEG und als

Stoffwechselfsignal mit fMRI und PET gemessen) als MMN sehr umfangreich beschrieben (siehe Abschnitt 1.1.2). Die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen dagegen sind bisher kaum untersucht worden. Dies liegt zum einem daran, dass die räumliche Auflösung (EEG: 1–3 cm, MEG: 0,5–2 cm, fMRI: < 1 cm, PET: ~ 0,15 cm, Babiloni et al., 2009 und Surti et al., 2009) und z. T. die zeitliche Auflösung der oben genannten Methoden (fMRI: > 1 s, Babiloni et al., 2009) nicht ausreicht, um die Aktivität einzelner Nervenzellen zu erfassen (die großen Pyramidenzellen können Zellkörper mit einem Durchmesser von etwa 30  $\mu\text{m}$  aufweisen, ein Aktionspotenzial dauert in der Regel 1–2 ms, Hanser, 2001). Die elektrische Aktivität einzelner Nervenzellen kann bisher fast ausschließlich mithilfe invasiver Techniken gemessen werden, die beim Menschen nur in wenigen Ausnahmefällen, z. B. intraoperativ möglich sind.

Grundsätzlich kann die Aktivität einzelner Neurone intrazellulär (z. B. mit scharfen Elektroden, Hodgkin und Huxley, 1939, durch Patch-Clamp-Messung, Neher und Sakmann, 1976) oder extrazellulär (Hubel und Wiesel, 1959) abgeleitet werden. Dies setzt aber in jedem Fall die präzise Positionierung einer Elektrode im Gewebe voraus. Während bei den intrazellulären Messungen sowohl das Ruhemembranpotenzial als auch das Aktionspotenzial gemessen werden kann, werden bei extrazellulären Messungen nur die Potenzialänderungen gemessen, welche die Ausgleichströme eines Aktionspotenzials erzeugen (sog. *Spikes*, Zani und Proverbio, 2002). Abhängig von den gewählten Filtereinstellungen bei der Aufnahme können mit solchen extrazellulären Elektroden neben Spikes (Bandpassfilter etwa 500 bis 2000 Hz) auch noch die aufsummierten postsynaptischen Potenziale in Form sogenannter lokaler Feldpotenziale (LFP, Tiefpassfilter bis etwa 100 Hz) gemessen werden.

Als zelluläre Entsprechung zur Mismatch Negativity wird zunehmend die Stimulus-spezifische Adaptation (SSA) diskutiert. Während MMN per Definition als EEG-Signal gemessen wird, ist die SSA ein Phänomen, das auf der Ebene einzelner Nervenzellen gemessen wird. Die allgemeine Definition von SSA ist die Abnahme der neuronalen Antwort auf einen wiederholten Stimulus, ohne diese Veränderung der Antwort auf andere Stimuli zu generalisieren (Nelken und Ulanovsky, 2007). Obwohl sich der Begriff SSA für das oben beschriebene Phänomen fest etabliert hat, ist Adaptation in diesem Zusammenhang eigentlich kein treffender Begriff. In der Sinnesphysiologie wird darunter in der Regel eine vorübergehende, allgemeine Anpassung der Empfindlichkeit eines Sinnessystems verstanden, z. B. die Hell-Dunkel-Adaptation des Auges, um Intensitätsänderungen von etwa  $10^{10}$  auszugleichen (durch Pupillenänderung und Empfindlichkeitsänderung der Rezeptoren, Shapley, 1997). Zutreffender wäre statt SSA eigentlich der Begriff Habituation, einer Form des nicht-assoziativen Lernens. Dudai (2002) definiert Habituation als „die graduelle Abnahme der Antwort auf einen Stimulus, dem die wiederholte Präsentation des gleichen

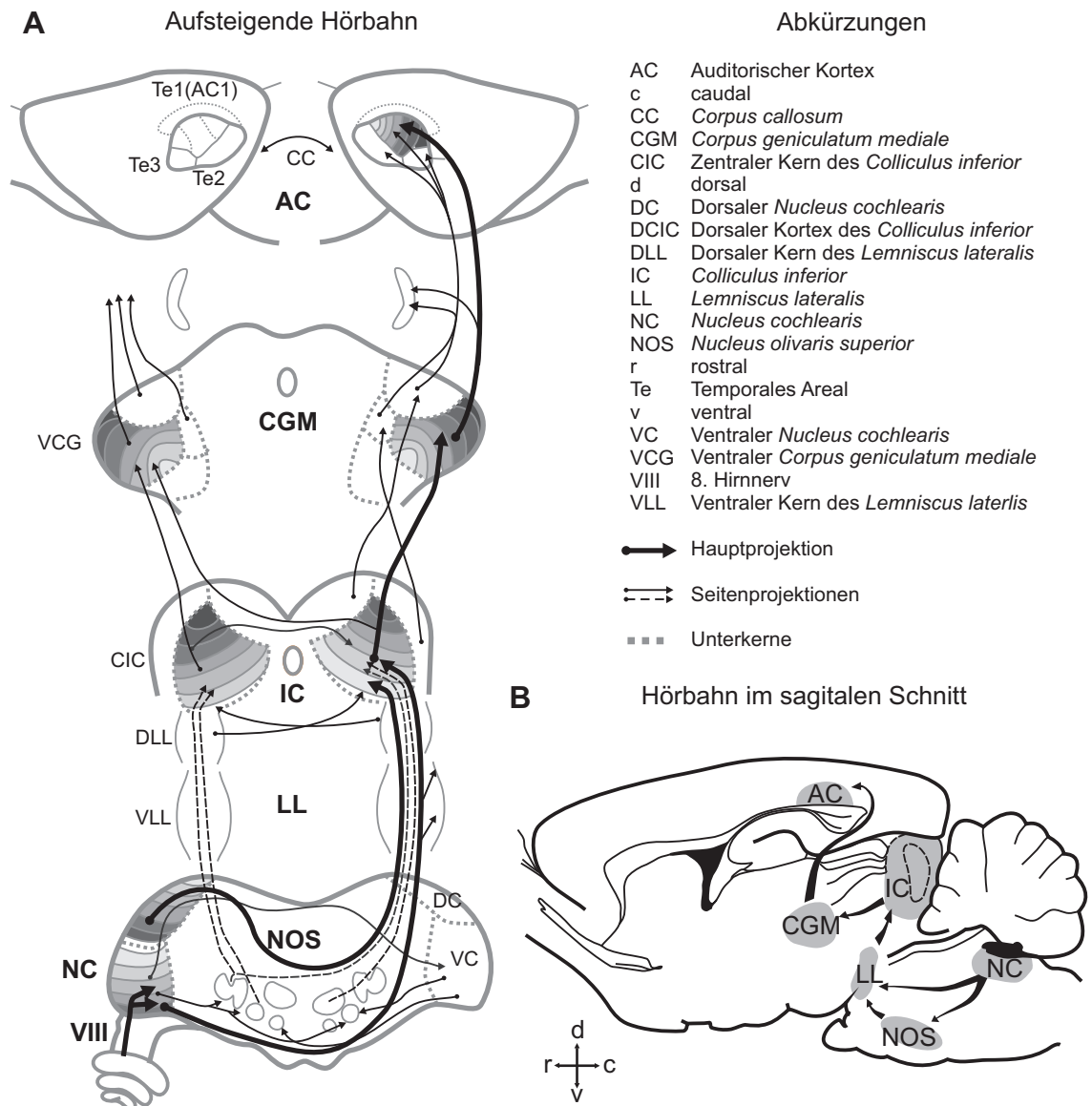
oder ähnlichen Stimulus vorausgegangen ist“<sup>2</sup>. Daraus ergibt sich u. a. die Eigenschaft der Stimulus-Spezifität. Es findet also keine Generalisierung der Habituation oder Ermüdung (engl. *fatigue*) statt. Somit gibt es zwei grundlegende Eigenschaften, die MMN und SSA teilen: Gedächtnis-Funktion und Stimulus-Spezifität. Im Folgenden wird SSA immer als eine Form der Habituation betrachtet, da der Begriff SSA mittlerweile etabliert und genau definiert ist. Typischerweise werden die Stimuli auch bei der Untersuchung von SSA in einer Oddball-Sequenz präsentiert, mit der auch MMN evoziert werden kann.

Habituation wurde im auditorischen Kortex schon mehrfach untersucht. Als erste und sehr wichtige Veröffentlichung ist die von Condon und Weinberger (1991) zu nennen. Sie konnten durch langen Stimulationssequenzen mit einem gleichbleibenden Stimulus (etwa 15 min) Veränderungen der rezeptiven Felder von Neuronen im primären auditorischen Kortex nachweisen. Es wurde mit diesem Paradigma aber nicht die Repräsentation von Veränderungen gezeigt, wie es bei MMN mit einer Oddball-Sequenz gemessen wird, sondern eine längerfristige Habituation der rezeptiven Feldeigenschaften im auditorischen System. Auf dem anderen Ende der Zeitskala zur Erfassung der auditorischen Habituation steht die sogenannte 2-Ton-Reizung (z. T. wird die Habituation in diesem Zusammenhang auch engl. *forward-masking* genannt), bei der kurz hintereinander zwei Töne präsentiert werden und der Einfluss des ersten Tons auf die neuronale Antwort beim zweiten Ton gemessen wird. Es konnte mehrfach ein starker, Stimulus-spezifischer Einfluss des ersten Tons auf die neuronale Repräsentation des zweiten Tons nachgewiesen werden (Brosch und Schreiner, 1997; Brosch et al., 1999; Brosch und Schreiner, 2000; Bartlett und Wang, 2005; Brosch und Scheich, 2008). Bei diesen Versuchen waren die Zeitskalen sehr kurz (nur zwei Reize), damit eignete sich der Ansatz ebenfalls nicht, um die neuronale Repräsentation von akustischen Veränderungen zu untersuchen.

Erst Ulanovsky et al. (2003, 2004) konnten nachweisen, dass Neurone im primären auditorischen Kortex in Reiz-spezifischer Weise habituierten (SSA) und sich an die Stimulus-Statistik (Auftrittswahrscheinlichkeit) anpassen. Sie postulierten, dass dies ein möglicher neuronaler Mechanismus zur Detektion akustischer Veränderungen ist und damit die zelluläre Grundlage der Mismatch Negativity. Das angewandte Paradigma war eine lange Sequenz von Stimuli, bei denen ein Ton einen hohe und ein zweiter Ton eine niedrige Auftrittswahrscheinlichkeit hatte (Standard und Deviant). So konnte der Einfluss der Stimulus-Statistik erfasst werden und ein direkter Vergleich zu den MMN-Versuchen gezogen werden, bei denen ebenfalls solche Paradigmen angewandt wurden. Es wurden eine Reihe von

---

<sup>2</sup>Engl.: „The gradual diminution of the response to a stimulus following the repeated presentation of the same, or a similar stimulus.“



**Abbildung 1.2:** Die aufsteigende Hörbahn der Ratte. **A:** Schematische Darstellung der aufsteigenden Hörbahn der Ratte mit den Stationen in den unterschiedlichen Hirnarealen. Die dicken Pfeile symbolisieren die Hauptprojektionen der aufsteigenden Hörbahn, die dünnen und gestrichelten Pfeile Nebenprojektionen. Kerne mit einer tonotopen Anordnung der Projektionen sind durch Grauschattierungen gekennzeichnet (dunkel = tieffrequent, hell = hochfrequent) (verändert nach Rouiller, 1997). **B:** Positionen der wichtigsten Zentren der aufsteigenden Hörbahn im Gehirn der Ratte (sagittaler Schnitt). Die Positionen der einzelnen Kerne sind grau schattiert, die schwarzen Pfeile deuten die Hauptprojektionen an (verändert nach Paxinos, 2004).

Eigenschaften der SSA nachgewiesen, die sie mit MMN teilten (Nelken und Ulanovsky, 2007):

- SSA ist im auditorischen Kortex im anästhesierten Tier nachweisbar,
- SSA nimmt mit dem Frequenzabstand zwischen Deviant- und Standard-Stimulus zu,
- mit zunehmender Deviant-Auftrittswahrscheinlichkeit nimmt SSA ab,
- längere Inter-Stimulus-Intervalle verringern den Effekt.

Mittlerweile wurde SSA bei einzelnen Neuronen in verschiedenen Hirnstrukturen, Tiermodellen und Modalitäten nachgewiesen. Im auditorischen System des Säugers (siehe Abbildung 1.2 für die aufsteigende Hörbahn der Ratte) sind dies der *Colliculus inferior* (Pérez-González et al., 2005; Malmierca et al., 2009) und der auditorische Thalamus (Anderson et al., 2009), im visuellen System u. a. im inferioren Temporallappen (Sobotka und Ringo, 1994) und im somatosensorischen System im Schnurrhaarkortex (Katz et al., 2006). In der Eule wurde SSA im Kontrollzentrum für Orientierungsreaktion zu einer Quelle hin nachgewiesen, dem optischen Tectum (homolog zum *Colliculus superior* beim Säuger) und im Arcopallium (homolog zum frontalen Augenfeld beim Säuger, Reches und Gutfreund, 2008).

Zugleich wurde Mismatch Negativity in einer Reihe von Tiermodellen nachgewiesen, dabei ist jedoch zu beachten, dass MMN im engeren Sinne der Definition nur im EEG beim Menschen messbar ist und es starke Unterschiede in der Durchführung von EEG-Messungen bei unterschiedlichen Tiermodellen geben kann. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass bei vielen dieser Versuche nicht das EEG gemessen wurde, sondern lokaler mit epiduralen Elektroden direkt über bestimmten Hirnarealen oder sogar intrakortikal, um die Lokalisation der Quellen zu verbessern. MMN wurde im auditorischen Kortex bei der wachen Katze (Csépe et al., 1987; Pincze et al., 2001, 2002) ebenso wie bei wachen Makaken (Javitt et al., 1992, 1994, 1996) nachgewiesen. Bei Nagern konnte MMN bis heute nicht eindeutig nachgewiesen werden. Es liegen zwar eine Reihe von Studien vor, die bei Nagern Unterschiede auf der Ebene ereignisbezogener Potenziale (engl. *event related potentials*) in der Repräsentation von häufigen und seltenen Stimuli finden (Ruusuvirta et al., 1998; Lazar und Metherate, 2003; Sambeth et al., 2003; Eriksson und Villa, 2005; Umbricht et al., 2005; Astikainen et al., 2006; Tikhonravov et al., 2008; Szymanski et al., 2009). Allerdings entspricht keines der gefundenen Muster, mit Ausnahme von Ruusuvirta et al. (1998), dem MMN-Muster beim Menschen, das durch unterschiedliche Vorzeichen der EEG-Wellen bei Deviant- und Standard-Stimuli nach etwa 200 ms gekennzeichnet ist (siehe Abbildung 1.1).

## 1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die neuronalen Grundlagen der Detektion auditorischer Veränderungen zu untersuchen und somit zu dem Verständnis eines wesentlichen Prinzips der auditorischen Szenenanalyse beizutragen. Diese Problemstellung sollte auf der Ebene einzelner Neurone und auf der Ebene intrakortikaler lokaler Feldpotenziale im primären auditorischen Kortex (siehe Abbildung 1.2) der wachen Ratte bearbeitet werden. Der primäre auditorische Kortex ist eine sehr geeignete Struktur, um SSA zu studieren, da SSA hier unter Narkose schon häufig nachgewiesen wurde. Die Messungen wurden mit Elektroden durchgeführt, die in den primären auditorischen Kortex der Ratten chronisch implantiert waren. Diese Präparation ermöglichte die Ableitung im wachen Tier. Die Aktivität der einzelnen Neurone wurde extrazellulär gemessen und parallel dazu die LFPs aufgezeichnet. Das dabei angewandte Stimulationsparadigma war eine Sequenz von zwei unterschiedlichen Reintönen mit unterschiedlicher Auftrittswahrscheinlichkeit (engl. *oddball-paradigm*). Sowohl der Frequenzabstand zwischen den Tönen als auch die Auftrittswahrscheinlichkeit der Töne wurde systematisch variiert, um den Einfluss dieser Parameter auf die neuronale Abbildung der Veränderungen zu untersuchen.

Mit diesen Versuchen sollten mehrere Fragen beantwortet werden:

- Wie repräsentieren einzelne kortikale Neurone unter nicht-anästhesierten Bedingungen akustische Abweichungen, also ohne pharmakologische Beeinflussung durch Anästhetika und unterschiedliche Narkosestadien? Gibt es Stimulus-spezifische Adaptation?
- Welche Parameter bestimmen den Grad der SSA (Auftrittswahrscheinlichkeit, Frequenzunterschied zwischen den Tönen)?
- Wie trägt SSA zu einer veränderten neuronalen Repräsentation der akustischen Abweichungen bei?
- Gibt es einen Unterschied zwischen der SSA einzelner Neurone (sog. Einzelzellen oder engl. *single units*) und SSA bei kleinen Gruppen von Neuronen (sog. Mehrfachzellen oder engl. *multi units*)?

Der zweite Fragenkomplex beschäftigte sich mit der nächsten Organisationsstufe der neuronalen Aktivität, den aufsummierten Potenzialen kleiner Zellverbände, gemessen als LFPs:

- Wie werden akustische Abweichungen auf der Ebene der LFPs repräsentiert? Ist diese Aktivität unterschiedlich vom akustischen Hintergrund?



- Da die LFPs die Grundlage für das EEG darstellen, sollte zugleich untersucht werden, ob Mismatch Negativity im primären auditorischen Kortex der Ratte nachweisbar ist.

Schließlich sollten die Antworten der einzelnen Neuronen mit denen der LFPs verglichen werden:

- Ist SSA einzelner kortikaler Neurone tatsächlich die Grundlage von Mismatch Negativity?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen SSA einzelner Nervenzellen und den Veränderungen in den LFPs bei auditorischen Abweichungen?
- Welche Komponenten der LFPs korrelieren mit den Antworten der Neurone und der SSA?

Dies ist die erste Untersuchung, in der gleichzeitig SSA in einzelnen Nervenzellen und LFPs untersucht wurde und so einen direkten Vergleich ermöglicht.

## 2 Material und Methoden

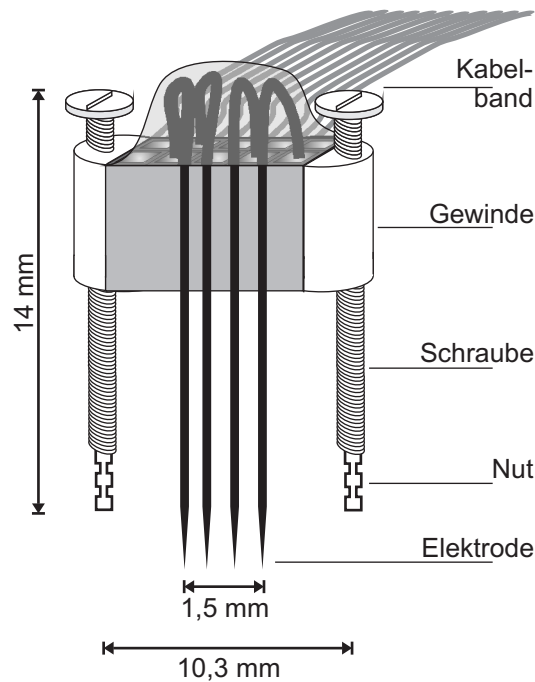
### 2.1 Versuchstiere und Tierhaltung

Bei den Versuchstieren handelte es sich um weibliche Auszucht-Ratten (*Rattus norvegicus*) aus dem Stamm Spraque-Dawley (CrI:CD(SD), Charles River Laboratories). Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf Messungen an acht Tieren, mit einem Alter von 2 bis 18 Monaten. Der Hell-Dunkel-Zyklus war um 12 Stunden verschoben, die Dunkelphase dauerte von 8 bis 20 Uhr. Die Experimente wurden zwischen 9 und 19 Uhr durchgeführt. Die Ratten wurden einzeln in erhöhten Käfigen (Makrolon 3108, Polycarbonat-Käfig Typ III, erhöhte Ausführung, Ehret GmbH & Co. KG) auf Tierstreu (Tiereinstreu-Faser, Altromin GmbH & Co. KG) gehalten. Gefüttert wurde mit Haltungsfutter (Altromin Haltungsfutter-Ratten/Mäuse, Altromin GmbH & Co. KG). Streu und Käfige wurden einmal pro Woche gewechselt.

### 2.2 Elektrodenvortrieb

Der Elektrodenvortrieb (siehe Abbildung 2.1) wurde auf der Basis eines Kabelverbinder-Steckers (Typ FFSD-05-01-N, Samtec Germany) konstruiert. Die Schrauben des Vortriebs befanden sich in zwei Gewinden aus Zahnzement (Paladur, Heraeus Kulzer GmbH), die seitlich an den Steckern befestigt waren. Die 14 mm langen Schrauben ermöglichten es, den Vortrieb maximal 5 mm nach unten zu bewegen. Am Ende der Schrauben befand sich eine 2 mm breite Nut. Diese Nut ermöglichte die freie Drehung der Schraube in einem Zahnzement-Lager auf dem Schädel.

Ein Vortrieb wurde mit drei bis vier einzelnen, lackisolierten Wolfram-Elektroden (Tungsten Microelectrode 9-12 MEG Typ UEWMCESELPNE, Frederick Haer & Co) und teilweise mit einer selbstgebauten vierkanaligen Elektrode (Tetrode) bestückt. Die Spitzen der Wolfram-Elektroden waren mit Platin beschichtet und hatten vor der Beschichtung einen Widerstand von 9–12 M $\Omega$ . Ihr Schaftdurchmesser betrug 75  $\mu$ m. Die Tetrode bestand aus vier Drähten (Rediohm-800, H. P. Reid, Inc.) einer Nickel-Chrom Legierung,



**Abbildung 2.1:** Der Elektrodenvortrieb. Die Basis des Vortriebes ist ein Stecker, über den die Verbindung zwischen Elektrode und Vorverstärker mit einem Kabelband hergestellt wurde. Eine Schraubenumdrehung bewirkte einen Vortrieb von  $350 \mu\text{m}$ . Der Gesamtvortrieb betrug mindestens  $3500 \mu\text{m}$ . In diesem Beispiel ist ein Vortrieb mit vier einzelnen Wolfram-Elektroden gezeigt.

die jeweils einen Durchmesser von  $12 \mu\text{m}$  aufwiesen und mit Polyamid beschichtet waren. Die vier Drähte wurden umeinander verdreht, mit Sekundenkleber (Uhu GmbH & Co. KG) fixiert und an der Spitze in einem Winkel von  $20^\circ$  angeschliffen. Die vier Spitzen der Tetrode wurden elektrogalvanisch mit Gold beschichtet, indem sie in eine Gold-Chlorid-Lösung (Dr. Ropertz GmbH) getaucht wurden und für 20 s ein Strom von  $300 \mu\text{A}$  durch einen Kanal floss. Dies reduzierte die Impedanz eines Tetrodenkanals auf etwa  $700 \text{K}\Omega$  (siehe auch Gray et al., 1995). Die Enden der Elektroden wurden in die Buchsen des Kabelverbinder-Steckers gebogen, die Verbindungen zwischen den entisolierten Enden der Wolfram-Elektroden und dem Kabelverbinderstecker mit leitendem Epoxydharz (EPO-TEK H20E von Epoxy Technology, Inc.) hergestellt. Der Kabelverbinder-Stecker war mit einem zehnrigen Flachkabel verbunden, über das die Verbindung zum Vorverstärker hergestellt wurde. Der Aufbau war außerhalb der Ableitsitzungen mit Klebeband umwickelt, um ihn vor mechanischen Einflüssen zu schützen.

## 2.3 Chronische Implantation

Alle Operationen wurden entsprechend den Vorgaben der vorliegenden Tierversuchsgenehmigung (B. Gaese) durchgeführt.

### 2.3.1 Anästhesie

Initial wurden die Tiere mit 5%iger Chloralhydratlösung (Sigma-Aldrich Co., gelöst in Sterofundin, B. Braun Melsungen AG) narkotisiert (Mercer und Remley, 1978; Flecknell, 2009). Die Initialdosis betrug 0,5 ml Chloralhydratlösung pro 100 g Körpergewicht, intraperitoneal injiziert. Direkt anschließend wurden 0,1 ml einer 0,002%igen Atropinlösung (Sigma-Aldrich Co., gelöst in Aqua bidest.) subkutan gespritzt, um eine Verschleimung der Atemwege zu verhindern. Für eine vollständige Analgesie wurden jeweils abhängig vom Eingriff noch 0,01 ml Ketavet (100 mg/ml Ketamin von Pfizer) intraperitoneal injiziert. Anschließend wurde etwa stündlich  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Initialdosis Chloralhydrat nachgespritzt und so die Narkose aufrecht erhalten. Zusätzlich erhielt das Tier alle zwei Stunden 0,1 ml Atropin (0,002%). Die Narkosetiefe wurde über die Atmung und den Zehenrückziehreflex kontrolliert (Rigalli und Loreto, 2009). Sämtliche Eingriffe wurden innerhalb des Anästhesiestadiums III durchgeführt (Hypnose bis zum Stadium der chirurgischen Toleranz, Erhardt et al., 2004). Zur lokalen Anästhesie wurde unter die Kopfhaut 2%iges Xylocain mit Adrenalin (1:100 000) gespritzt (Dentsply De Trey GmbH). In der Aufwachphase erhielt das Tier oral zur postoperativen Analgesie 20 mg Tramadol (Tramal, Grünenthal GmbH, siehe Sacerdote et al., 1997) in 2 ml 10%iger Zuckerlösung (handelsübliche Zuckerraffinade).

### 2.3.2 Stereotaxie und Implantation

Nach dem Einleiten der Narkose wurden die Trommelfelle des Tieres auf Entzündungen überprüft. Anschließend wurde das Tier mit Ohrstiften in einem stereotaktischen Apparat (Basiseinheit für Kleintiere und Präzisions-Mikromanipulator, 430005-Series; TSE Systems GmbH) fixiert, die Kopfhaut rasiert und zwischen Bregma und Lambda entfernt. Ein auf den Schädel aufgetragenes Glaskomposit (Charisma von Heraeus Kulzer GmbH) gewährleistete eine solide Verbindung zwischen Schädel und Implantat. Vier laterale Schrauben im *Os temporale, Pars squamosa* (Schläfenbein, Chiasson, 1994), unter dem z. T. entfernten Kaumuskel (*M. temporalis*), vermittelten dem Implantat zusätzlichen Halt. Eine dieser Schrauben stellte die Masseverbindung des Tieres (Tiererde) über einen Stahldraht her. Als Referenzelektrode diente ein entisolierter Silberdraht (250  $\mu$ m Durchmesser, Typ AG15T von Science Products), der etwa 1 mm tief im *Corpus callosum* saß. Als Zugang

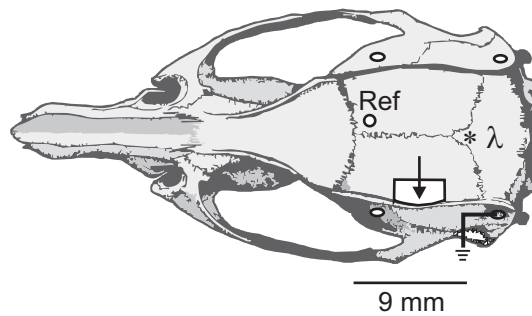
für die Elektroden in den auditorischen Kortex wurde eine 4 x 2 mm große Kraniotomie im linken *Os parietale* eröffnet (siehe Abbildung 2.2). Die stereotaktischen Koordinaten der Kraniotomie wurden auf der Grundlage des *Rat Brain Atlas* ermittelt (Paxinos und Watson, 1998). Die Koordinaten auf dem Schädel wurden von dem Punkt Lambda aus gemessen. Die Mitte des primären auditorischen Kortex, auf das Scheitelbein projiziert, lag 4,2 mm rostral von Lambda und 6 mm lateral der Mittellaht. Die Kraniotomie hatte die Abmessung von 4 mm in rostro-caudaler Richtung und 2 mm in medio-lateraler Richtung. Sämtliche Trepanationen wurden mit einem Rosenkopfböhrer (Hager und Meisinger, Neuss, 0,5 oder 0,9 mm Durchmesser) durchgeführt.

Die Elektroden (siehe Abbildung 2.1) wurden bei der Implantation 1 mm tief durch die Hirnhaut in den Kortex eingeführt (siehe Abbildung 2.3) und die Kraniotomie anschließend mit Zwei-Komponenten Silikon (Kwik Cast, World Precision Instruments) verschlossen. Der Elektrodenvortrieb wurde mit einem Kaltpolymerisat (Paladur von Heraeus Kulzer) auf dem Schädel fixiert. Anschließend wurde die Kopfhaut mit einer rostralen und einer caudalen Wundnaht verschlossen und das Gewebe mit einem antibiotischen Puder (Nebacetin-Puder, Yamanouchi Pharma GmbH) behandelt.

### 2.4 Experimenteller Aufbau

Nach der Implantation und vor Beginn der Messungen fand ein Verhaltenstraining der Ratten statt. Über den Zeitraum von mindestens drei Tagen saßen die Tiere für jeweils etwa 30 bis 60 min auf dem Podest. Dies wurde so lange wiederholt, bis die Tiere für Abschnitte von mindestens 15 min ruhig und mit einer geraden Kopfposition auf dem Podest in der Kammer saßen. In den Pausen zwischen einzelnen Versuchsblöcken konnten sich die Tiere bewegen und putzen.

Sämtliche Messungen fanden in einer schallisolierten Messkammer (Medical Research & Examination Chamber, Industrial Acoustic Company Ltd.) statt, deren Rauschabschwächungsleistung mindestens 30 dB SPL betrug. Diese Kammer diente zugleich der elektrostatischen Abschirmung der Messungen und war über eine digitale Eingangs-Ausgangskarte im Stimulus-PC geerdet. Die Tiere saßen auf einem Podest in der Mitte der Kammer (85 cm hoch), auf dem sie nur zwei Positionen einnehmen konnte. Abhängig von der Kopfposition konnte immer der Lautsprecher kontralateral zur abgeleiteten Hemisphäre angesteuert werden. Mit zwei separaten Systemen wurden die Stimuli erzeugt und die Messungen durchgeführt (siehe Abbildung 2.4). Da bei dem Programm zur Stimuluserzeugung (*Sequence*) und dem Programm zur elektrophysiologischen Aufzeichnung (*Cheetah*) unterschiedliche Uhren liefen, mussten deren Uhren aufeinander abgestimmt werden. Über

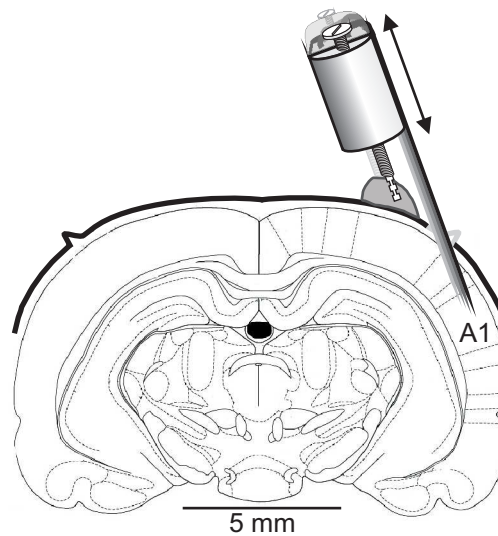


**Abbildung 2.2:** Kraniotomien des Rattenschädels. Aufsicht auf den Rattenschädel mit eingezeichneter Kraniotomie. Die Löcher für die Referenzelektrode im Scheitelbein und für die Schrauben im Schläfenbein sind als weiße Kreise dargestellt. Die Kraniotomie für die Elektroden ist als weißes Rechteck im linken Scheitelbein dargestellt, der Pfeil zeigt die Position der Mitte des primären auditorischen Kortex an. Das Bild wurde nach Paxinos und Watson (1998) verändert.

die beiden digitalen I/O-Karten DT3010 und DT340 wurde die elektrophysiologische Aufzeichnung mit dem Stimulusprogramm synchronisiert. Jedes Mal, wenn die DT3010-Karte des Elektrophysiologie-PCs ein TTL-Signal empfing, das auch den Stimulus auslöste, wurde dieser Zeitpunkt als 64-Bit-Wert registriert und über das lokale Netzwerk an den Verhaltens-PC zurückgegeben und zusammen mit den Zeiten des Programms Sequence in eine Protokolldatei geschrieben. Es wurden jeweils der Durchlaufanfang der Stimulusanfang, das Stimulusende und das Durchlaufende in dieser Weise dokumentiert.

## 2.5 Akustische Stimulation

Zur Stimuluserzeugung wurde ein PC-gesteuertes, integriertes System 3 von Tucker Davis Technologies (TDT) verwendet (Abbildung 2.4). Der Stimulus wurde mit der Software *RPvds* (Version 6.0 von TDT) programmiert und anschließend in das von PD Dr. Gae-se entwickelte Programm Sequence (geschrieben in C) zur Experimentsteuerung geladen. Die analogen Stimuli wurden vor jeder Präsentation auf einem digitalen Signalprozessor (RX6 von TDT) gerechnet, von einem programmierbaren Abschwächer (PA5 von TDT) auf den gewünschten Pegel (auf dB SPL kalibriert) abgeschwächt und schließlich mit einer Stereo-Leistungsendstufe (WPA-600 Pro, Conrad Electronic) verstärkt. Die Kommunikation zwischen PC und dem System 3 fand über ein Gigabit-Interface (PO5 und FO5 von TDT) statt und über eine PCI-Karte mit digitalem Eingang/Ausgang (DT340 von Data Translation), die mit TTL-Auslösern die Stimulus-Wiedergabe und Aufzeichnung der physiologischen Daten steuerte.



**Abbildung 2.3:** Coronale Ansicht der implantierten Elektroden im linken primären auditorischen Kortex der Ratte. Der Winkel zwischen den Elektroden und der Sagittalebene betrug 20–25°. Die Kraniotomie ist als graue Unterbrechung der schwarzen Linie markiert, die den Knochen darstellt. Die Drehung der Schrauben am Mikrovortrieb bewirkte eine Bewegung der Elektroden in Richtung des Pfeils. Die Nut der Schrauben befand sich in einem Zahnzement-Lager, in dem sie frei drehen konnte. Das Schema des Gehirns wurde nach Paxinos und Watson (1998) verändert.

Bei den verwendeten Lautsprechern handelte es sich um das Modell ScanSpeak R2904-7000 von Tympany mit einer Impedanz von 4  $\Omega$ . Die Transferfunktion des gesamten Stimulus-Setups wurde mit einem  $\frac{1}{4}$ -Zoll-Mikrofon (Typ Nr. 4939) und einem Mikrofonverstärker (Type Nr. 2610) von Brüel & Kjær gemessen. Die Kalibration erfolgte mit einem Brüel & Kjær Kalibrator (Typ Nr. 4230) bei 1 kHz und 94 dB SPL. Die Kalibrationskurve (Abbildung 2.5) des Setups wurde mit einer Abtastrate von 200 kHz in dem Frequenzbereich von 122,1 bis 48 828,1 Hz gemessen. Die Filterkoeffizienten wurde mit dem Programm *Matlab*, Version 7.5 (The Mathworks, Inc.) mit der FIR-Filterfunktion (Matlab Funktion: FIR2, Filter mit endlicher Impulsantwort) berechnet. Implementiert wurde der FIR-Filter mithilfe des Programms RPvds auf dem digitalen Signalprozessor RX6, so dass das analoge Ausgangssignal bereits das geglättete Signal war. Der jeweilige Pegel in dB SPL konnte über die programmierbaren Abschwächer PA5 gesteuert werden.

Alle verwendeten Stimuli waren Reintöne in dem Frequenzbereich von 500 bis 45 000 Hz. Das rezeptive Feld der Neurone wurde mit Reintönen (100 ms Dauer, Anstiegs- und Abfallflanke 10 ms) in diesem Frequenzbereich erstellt und Pegeln zwischen –10 und 60 dB SPL. Die Frequenzschritte variierten zwischen 0,5 und 0,2 Oktaven. In den Adaptationsversuchen wurden Reintöne (200 ms Dauer, Flanke 10 ms) mit 50 dB SPL präsentiert.

## 2.6 Extrazelluläre Messung der neuronalen Aktivität

Die Aktionspotenziale wurden extrazellulär als Umkehrpotenzial gemessen (*Spikes*), in einer differentiellen Ableitung gegen die Referenzelektrode im *Corpus callosum*. Diese Messungen können sowohl die Signale einzelner Neurone beinhalten (Einzelzelleableitung, SU), als auch die Signale mehrerer Neurone (Mehrzellenableitung, MU). Zusammengefasst werden beide im Folgenden als *Units* bezeichnet. Bei dem Vorverstärker zur Impedanzanpassung handelte es sich um eine 25-Kanal-Sonderanfertigung, bestückt mit JFET-Transistoren (Frank et al., 2001). Als Spannungsquelle diente eine 9-Volt-Batterie. Der Vorverstärker selbst war mit Aluminiumfolie abgeschirmt, die mit der Masse des Tieres verbunden war. Er war mit einer handelsüblichen Telefonbuchse (Western-Stecker, 4-polig) auf dem Kopf des Tieres fixiert, sodass die Leitung von dem Mikromanipulator bis in den Vorverstärker nur geringen Bewegungen ausgesetzt war.

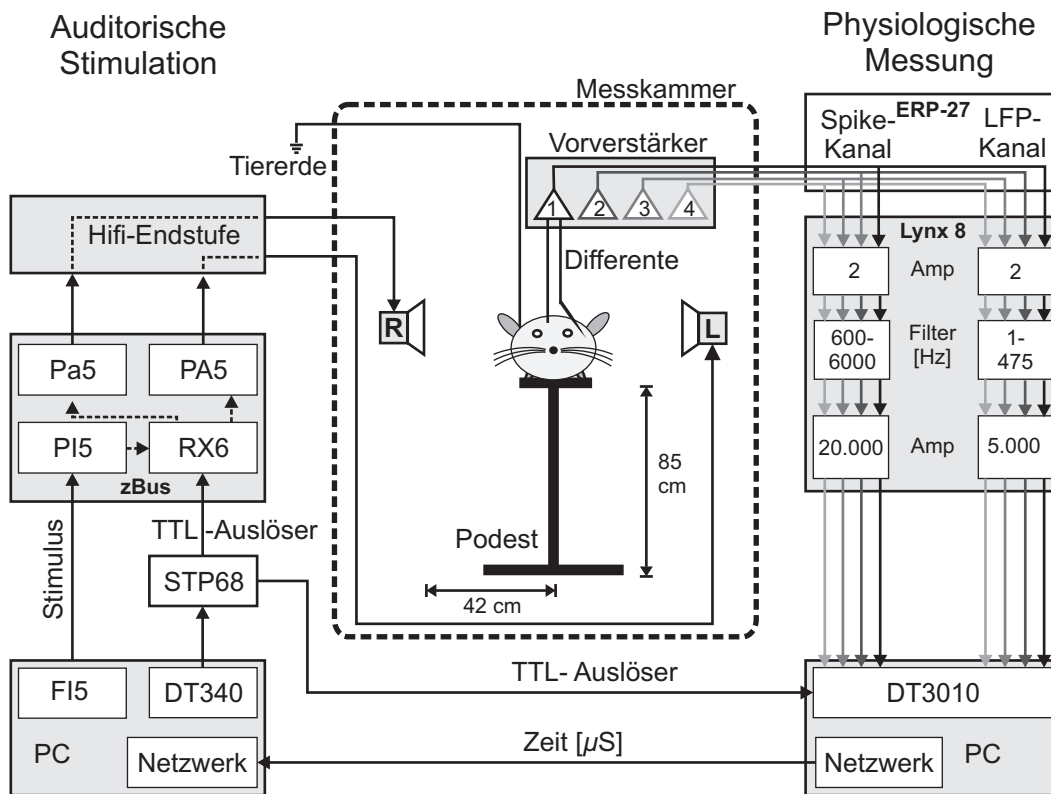
Für die elektrophysiologische Aufzeichnung wurde das Aufnahmesystem Cheetah/DAS-32 (Neuralynx, Inc.) benutzt. Die benutzten 4 differentiellen Kanäle wurden aus der Kammer in ein Schaltbrett (ERP27, Neuralynx, Inc.) geführt. Hier konnten neben der indifferenten Referenzelektrode im *Corpus callosum* des Tieres auch noch andere Elektroden als Referenzelektrode geschaltet werden. Anschließend wurden die Signale in drei programmierbare 8-Kanal-Verstärker (Lynx-8, Neuralynx, Inc.) geleitet. Sowohl der Verstärkungsfaktor als auch der Filter für jeden einzelnen Kanal konnte über den Elektrophysiologie-PC gesteuert werden. Vor dem Bandpassfilter (600–3000 Hz, Filter 2. Ordnung) wurde das Signal um den Faktor zwei verstärkt, nach dem Filter um einen Faktor 20 000 bis 40 000 (abhängig vom Signal-Rausch-Verhältnis der gemessenen Potenziale, das mindestens 3:1 betragen musste).

Die Schnittstelle mit dem PC bildete ein A/D-Wandler (DT3010, Data Translation, Inc.) mit einer maximalen Abtastfrequenz von 1,25 MHz. Eine Steuerungssoftware (Cheetah, Neuralynx, Inc.) ermöglichte es, Verstärkung, Filter und Schwelle für jeden Kanal einzustellen. Die Schwelle lag zwischen 15  $\mu\text{V}$  und 40  $\mu\text{V}$  des Originalsignals. Überschwellige Signale (mögliche *Spikes*) wurden mit einer Abtastrate von 32 kHz über einen Zeitraum von 1 ms aufgezeichnet (32 Messpunkte).

## 2.7 Messung der lokalen Feldpotenziale

Die lokalen Feldpotenziale wurden mit denselben Elektroden gemessen wie die extrazellulären Potenziale einzelner Neurone. Auch hier diente als Referenz die Elektrode im *Corpus callosum*. Allerdings wurde das Signal nach der Impedanzanpassung und vor dem





**Abbildung 2.4:** Der Versuchsaufbau. Auf der linken Seite ist das System zur Stimuluserzeugung abgebildet, in der Mitte die Messkammer mit der Ratte und den angeschlossenen Elektroden, und auf der rechten Seite die Apparatur zur Messung der neuronalen Aktivität. Die beiden Systeme zur Erzeugung des Stimulus und zur physiologische Messung sind über einen TTL-Auslöser und zwei Netzwerkadapter zur Übermittlung von Zeitmarken in Mikrosekundengenauigkeit miteinander verbunden. Symbolisch ist nur eine Elektrode dargestellt, insgesamt waren bis zu vier Elektroden gleichzeitig implantiert, in einer rostro-caudalen Orientierung. Während der Versuche wurde das Tier ständig mit einer Infrarot-Videokamera überwacht.

Verstärker mit dem Schaltbrett (ERP-27) aufgetrennt, sodass die LFPs separat von den Einzelzellmessungen gefiltert und verstärkt werden konnten (Abbildung 2.4). Auf eine erste Verstärkungsstufe (Verstärkungsfaktor: 2) folgte ein Bandpassfilter (1–475 Hz, Filter 2. Ordnung) und eine zweite Verstärkerstufe (Verstärkungsfaktor: 5000) im Lynx-8 Verstärker. Über den A/D-Wandler (DT3010) erfolgte die Aufzeichnung des LFP-Signals mit einer Abtastrate von 2000 Hz. Diese Filter- und Verstärkereinstellungen waren für das LFP-Signal in allen Versuchen identisch. Die Signale wurden kontinuierlich über die gesamte Versuchsdauer aufgezeichnet.

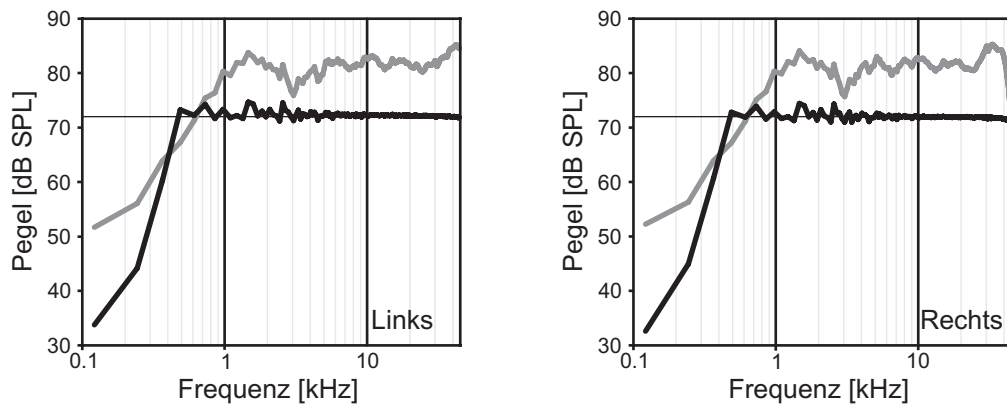
## 2.8 Versuchsparadigma

Vor jedem Versuch wurden die Schraube des Elektrodenvortriebes um mindestens 0,5 Umdrehungen (entspricht 175  $\mu\text{m}$  Vortrieb) vorwärts gedreht. Anschließend wurde die Ratte für mindestens 15 min in die Messkammer gesetzt, damit sich das Gewebe und die Elektroden stabilisieren konnten. Am Ende eines Versuchs wurde der Elektrodenvortrieb um 0,25 Umdrehungen zurückgedreht, sodass der Nettovortrieb pro Versuchstag in der Regel 87  $\mu\text{m}$  betrug. Voraussetzung für eine Ableitung war, dass auf mindestens einem Elektrodenkanal einzelne Aktionspotenziale mit einem Signal-Rausch-Verhältnis von 3:1 gemessen werden konnten. Wenn dies der Fall war, wurde zuerst das rezeptive Feld der abgeleiteten Neurone bestimmt.

### 2.8.1 Bestimmung der neuronalen Abstimmkurve

Das rezeptive Feld der Neurone wurde mit Reintönen ausgemessen. Der Frequenzbereich der präsentierten Töne reichte von 500 bis 45.000 Hz, die Frequenz wurde in 0,5-, 0,25- oder 0,2-Oktave-Schritten variiert. Der Bereich des Schalldruckpegels lag zwischen -10 bis 60 dB SPL und wurde in 10 dB Schritten verändert. Alle möglichen Frequenz-Pegel-Kombinationen wurden 10- bis 15-fach wiederholt. Die Töne wurden mit einer Rate von 1 Hz in einer pseudorandomisierten Reihenfolge präsentiert. Insgesamt dauerte die Aufnahme einer Abstimmkurve zwischen 30 und 50 min.

Die Grenzen der Abstimmkurven der einzelnen Neuronen wurden folgendermaßen bestimmt. Zuerst wurde für jede Frequenz-Pegel-Kombination ein Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm (engl. *peristimulus time histogram*, kurz PSTH) erstellt, das die mittlere Aktivität über alle Stimuluswiederholungen darstellte. Die Zeiteinteilung (*Bin-Breite*) des Histogramms betrug dabei 5 ms. Anschließend wurde das PSTH mit der höchsten Aktivität in einem einzelnen Zeit-Bin bestimmt und diese höchste Aktivität als Referenzwert gesetzt.



**Abbildung 2.5:** Frequenzgänge der Lautsprecher. Es ist der ungefilterte Frequenzgang (graue Linie) und der mit einem FIR-Filter geglättete Frequenzgang (schwarze Linie) des linken und rechten Lautsprechers dargestellt. Das System wurde auf 72 dB SPL kalibriert (gemessen in 42 cm Abstand des Mikrofons zum Lautsprecher).

Relativ dazu wurde bei einem bestimmten Prozentsatz dieses Referenzwertes die Schwelle der neuronalen Abstimmkurve für alle PSTHs gezogen. Damit wurde für alle Stimuli die überschwellige neuronale Antwort bestimmt. Die sich daraus ergebende Isolinie (Matlab Funktion: CONTOURC), entsprach der neuronalen Abstimmkurve. Die Grenze lag bei 20% bis 40% der höchsten Aktivität und richtete sich nach der Hintergrundaktivität der Zelle. Folgende Werte der Abstimmkurve wurden bestimmt: 1. Die charakteristische Frequenz (CF). Dies ist die Frequenz eines Sinustones, bei der der Schwellenpegel für eine Antwort der Nervenzelle am niedrigsten ist. 2. Der Minimalschwelle (in dB SPL) bei dem die CF bestimmt wurde. 3. Die beste Frequenz (BF) ist die Frequenz eines Sinustones, bei der die Nervenzelle mit der höchsten Aktivität antwortet. 4. Der Pegel (in dB SPL) bei dem die BF gemessen wurden. 5. Die Bandbreite  $Q_{10}$  dB. Dieser Werte charakterisiert die Abstimm-schärfe eines Neurons und wird anhand der Abstimmkurve folgendermaßen berechnet: Die CF wird dividiert durch die Breite der Abstimmkurve 10 dB oberhalb des Schwellenpegels bei der CF.

## 2.8.2 Adaptionsparadigma

Nach der Bestimmung der Abstimmeigenschaften der gemessenen Neurone wurde eine Unit ausgewählt, bei der die Messung ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis und eine für den auditorischen Kortex charakteristische Abstimmung aufwies (Rutkowski et al., 2003). Die präsentierten Stimuli hatten eine Dauer von 200 ms und einen Pegel von 50 dB SPL. Die An- und Abstiegsflanken betragen jeweils 10 ms. Die Stimuli wurden mit

einer Wiederholrate von 1 Hz präsentiert. Ausgehend von der CF einer Unit wurden oberhalb und unterhalb der CF symmetrisch die Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  in (logarithmisch) gleichem Abstand für das Adaptationsparadigma gewählt. Der Ton  $f_1$  hatte immer eine niedrigere Frequenz als die CF,  $f_2$  eine höhere Frequenz. Ein Block des Adaptationsparadigmas bestand aus 800 Tönen, bei dem eine Frequenz der häufig auftretende Standard-Ton war (im Folgenden kurz *Standard*) und die andere Frequenz der selten auftretende Deviant-Ton (im Folgenden kurz *Deviant*). Nach der Präsentation eines solchen Blockes, der etwa 14 min dauerte, wurde nach zwei Minuten Pause der zweite Block präsentiert, bei dem lediglich die Frequenz von Standard und Deviant-Ton vertauscht wurden. Insgesamt also dauerte die Messung eines vollständigen Adaptationsparadigmas 30 min, innerhalb derer jede der beiden Frequenzen einmal als Standard und einmal als Deviant präsentiert wurden. Für jede Messung wurde eine neue pseudorandomisierte Permutation der Standard-Deviant-Sequenz berechnet, sodass die Deviant-Positionen in jedem Block unterschiedlich waren, die mittlere Auftrittswahrscheinlichkeit über die 800 Präsentationen aber gleich (Abbildung 2.6A). Die folgenden Parameter des Adaptationsparadigmas wurden bei den Untersuchungen variiert:

1. Der Frequenzabstand zwischen  $f_1$  und  $f_2$ :  $\Delta f = 0,5$ - oder  $0,25$ -Oktaven.
2. Die Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviants:  $p_{Dev} = 0,1$  oder  $p_{Dev} = 0,3$ .

Insgesamt ergaben sich so vier verschiedene Versuchsbedingungen, die sich entlang der Achsen Frequenzabstand und Auftrittswahrscheinlichkeit unterschieden ( $p_{Dev}/\Delta f$ ). Nicht in jeder Sitzung konnten alle Versuchsbedingungen gemessen werden, da die Tiere in der Regel nur über einen Zeitraum von maximal drei Stunden kooperierten. Dies führte zu unterschiedlich großen Stichproben bei den einzelnen Versuchsbedingungen, die in Abbildung 2.6B dargestellt sind.

Zwei weitere Kontrollbedingungen ergänzten das Set an Versuchsbedingungen. In einer Kontrolle wurde der Deviant mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit präsentiert. Beide Töne waren also gleich wahrscheinlich und unterschieden sich nur in der Dimension *Frequenz* ( $\Delta f = 0,5$  Oktaven). In der zweiten Kontrollbedingung wurde der Deviant-Ton durch eine Pause ersetzt. Hier betrug die Präsentationsrate weiterhin 1 Hz, allerdings trat anstelle des Deviants eine Auslassung auf, sodass das Interstimulusintervall in diesen Fällen 1800 ms betrug. Die Auftrittswahrscheinlichkeit dieser Pause betrug 10%, die Töne  $f_1$  und  $f_2$  lagen 0,5 Oktave auseinander und hatten einen Pegel von 50 dB SPL. Es wurden, wie bei den anderen Versuchsbedingungen, zwei Blöcke präsentiert. Mit dieser Versuchsbedingung wurden 9 Units gemessen und 7 LFP-Messungen durchgeführt.

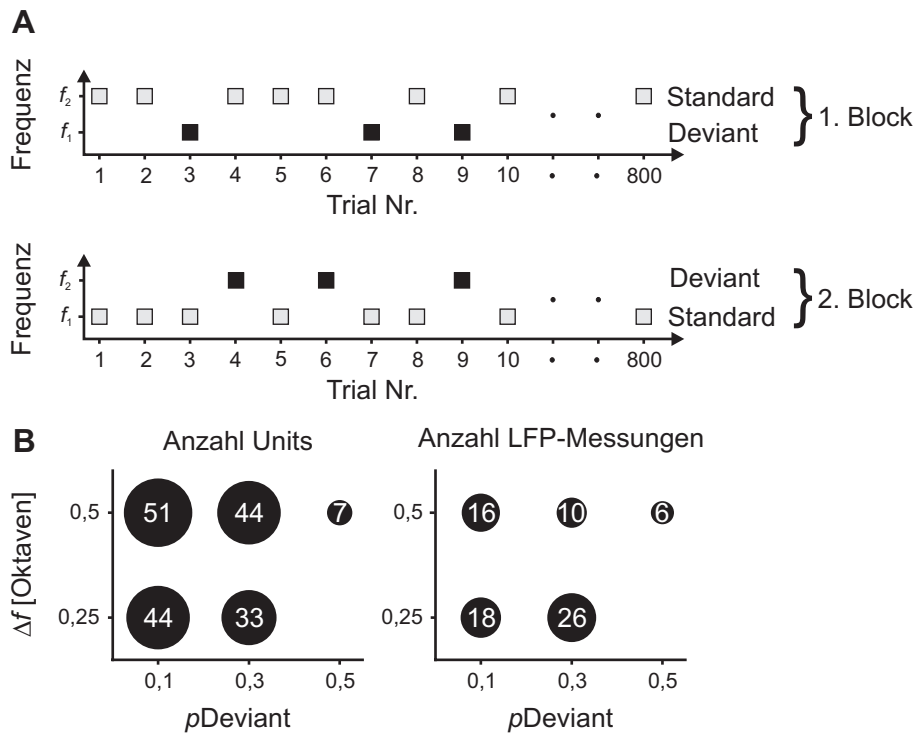
## 2.9 Histologischer Nachweis der Messpunkte

Nach Beendigung der Messungen wurden die Tiere mit Pentobarbital (Narcoren, Meri-al GmbH) tief narkotisiert. Anschließend wurden mit allen Elektroden Läsionen gesetzt, indem für 10 s ein Strom von  $10\ \mu\text{A}$  durch die Elektroden geleitet wurde. Dies geschah an den Positionen der ersten und letzten Ableitung. Anschließend wurde das Tier mit einer Überdosis Pentobarbital euthanasiert (*AVMA guidelines on euthanasia*, 2007). Das Tier wurde dann mit Kochsalzlösung und anschließend mit glutaraldehydhaltiger Perfusionslösung transcardial perfundiert und das Gehirn herauspräpariert. Das Gehirn wurde für 48 Stunden in Perfusionslösung gelagert und später in Fixierlösung überführt (Lösungen: siehe Bäuerle, 2003). In drei Schritten wurde das fixierte Gehirn durch aufsteigend konzentrierte Saccharoselösung geführt, zuerst in 10%iger, dann in 20%iger und schließlich in 30%iger Saccharoselösung. Das Gehirn wurde in jeder Lösung solange gelagert, bis es auf den Boden des Gefäßes sank. Um Gefrierschnitte anzufertigen, wurde das Gehirn in Eigelb eingebettet und mit Trockeneis schnell auf die Schnitttemperatur von  $-25\ ^\circ\text{C}$  heruntergekühlt. Mit einem Gefriermikrotom (Leica, CM 3050S) wurde das Gehirn von caudal nach rostral in  $50\ \mu\text{m}$  dicke, coronale Schnitte geschnitten und mit Cresylviolett (*Nisslfärbung*, Protokoll: siehe Bäuerle, 2003) gefärbt. Anhand dieser Präparate wurden die kortikalen Messpunkte rekonstruiert.

## 2.10 Datenauswertung und Statistik

### 2.10.1 Bearbeitung und Analyse der extrazellulären elektrophysiologischen Messungen

Zu Beginn einer jeden Messung wurde für alle extrazellulären Kanäle das Signal-Rausch-Verhältnis von gemessenen Spikes und Hintergrundaktivität bestimmt. Nur Messungen mit einem Signal-Rausch-Verhältnis von mindestens 3:1 wurden für die weiteren Analysen berücksichtigt. Nach der Aufnahme der Abstimmkurve wurde für alle Kanäle jeweils die charakteristische Frequenz bestimmt und die Unit mit dem besten Signal-Rausch-Verhältnis und einer deutlichen Abstimmkurve für das Adaptationsparadigma ausgewählt. Zusätzlich wurde die extrazellulär gemessene Aktivität aufgrund der Wellenformen vom Hintergrundrauschen getrennt. Dieses *Spikesorting* wurde mit dem Programm *Spike Sorter* von Neuralynx (Version 1.1, Neuralynx, Inc.) durchgeführt. Jede Cluster-Grenze wurde manuell gezogen, auf der Grundlage verschiedener Wellenformparameter. Diese Parameter waren die Amplitudenhöhe, Tiefe des Tals und Dauer der Welle. Auf diese Weise wurden die Signale



**Abbildung 2.6:** Versuchsparadigma und Versuchsbedingungen. **A:** Schema der Stimulusabfolge. Es wurden zwei Töne  $f_1$  und  $f_2$  präsentiert, einmal als Standard mit hoher Auftrittswahrscheinlichkeit (graue Kästchen, 1. Block:  $f_2$  = Standard; 2. Block:  $f_1$  = Standard) und einmal als Deviant mit geringer Auftrittswahrscheinlichkeit (schwarze Kästchen, 1. Block:  $f_1$  = Deviant; 2. Block:  $f_2$  = Deviant). Jeder dieser Blöcke bestand aus 800 Tönen, so dass eine Versuchsbedingung, die sich aus zwei Blöcken zusammensetzte, insgesamt 1600 Stimuli beinhaltete. Die Reihenfolge der Blöcke war randomisiert. **B:** Übersicht über die Versuchsbedingungen und die Anzahl der Messungen für jede Bedingung, getrennt nach extrazellulär gemessenen Units und LFP-Messungen. Die jeweilige Anzahl ist auch in der Punktgröße repräsentiert, die Werte sind mit angegeben.

aller Kanäle in eine oder mehrere Units sortiert und für jeden dieser Spikes der Zeitpunkt des Auftretts bestimmt (Genauigkeit:  $100 \mu\text{s}$ ). Die Unterscheidung der Units in Einzelmessung und Mehrzellenmessung wurde aufgrund des Inter-Spike-Intervalls getroffen. War dieses in weniger als 5% der Fälle kleiner als die absolute neuronale Refraktärzeit (1 ms) wurde die Unit als Einzelzelle klassifiziert, ansonsten wurde sie als Mehrzellenmessung eingeordnet.

Die weiteren Analysen wurden vollständig mit Routinen durchgeführt, die in dem Programm Matlab (The Mathworks, Inc.) programmiert wurden. Die neuronale Aktivität der einzelnen Units wurde grundsätzlich in Form von Peri-Stimulus-Zeit-Histogrammen (PSTHs) dargestellt und quantifiziert. Soweit nicht anders angegeben, betrug die Binbreite

der PSTHs immer 5 ms und Zeitangaben wurden immer relativ zum Anfang der Stimuluspräsentation gemacht. Es wurde immer ein Zeitfenster von 100 ms vor dem Stimulusbeginn und 300 ms nach dem Stimulusbeginn ausgewertet. Die Anzahl an Spikes pro Bin wurde immer in eine Aktivitätsrate (Spikes/s) umgerechnet.

Die Stimulus-spezifische Adaptation der neuronalen Aktivität wurde in Form eines normalisierten Index quantifiziert. Dieser Spike-Adaptationsindex (sAI) wurde für jede gemessene Unit folgendermaßen berechnet (Ulanovsky et al., 2003):

$$sAI = \frac{(Dev(f_1) + Dev(f_2)) - (St(f_1) + St(f_2))}{Dev(f_1) + Dev(f_2) - St(f_1) + St(f_2)} \quad (2.1)$$

Hier entspricht  $Dev(f_x)$  der Aktivität, die von einem Deviant-Ton ( $f_1$  oder  $f_2$ ) hervorgerufen wurde und  $St(f_x)$  der Aktivität, die von einem Standard-Ton ( $f_1$  oder  $f_2$ ) hervorgerufen wurde. Der berechnete sAI liegt dabei zwischen  $-1$  und  $+1$ . Ein Wert von  $0$  bedeutet, dass die Unit keinerlei Adaptation zeigte und ein Wert von  $+1$  bzw.  $-1$ , dass die Unit nur auf den Deviant-Ton nicht aber auf den Standard-Ton (gleich  $+1$ ) antwortete, oder umgekehrt nur auf den Standard, nicht aber auf den Deviant (gleich  $-1$ ). Dieser Index wurde für beide Töne  $f_1$  und  $f_2$  berechnet und ist somit ein Maß für die vollständige Stimulus-spezifische Adaptation einer Unit, auch wenn die Adaptation für beide Töne nicht gleich war. Zugleich wurde der Index für  $f_1$  und  $f_2$  separat berechnet und gegeneinander aufgetragen, um mögliche Asymmetrien aufzuzeigen. Die Aktivität, die der sAI-Berechnung zugrunde lag, wurde über unterschiedliche Zeitfenster integriert:  $0-250$  ms,  $0-50$  ms und dem Bin mit der nächsten Aktivität.

### 2.10.2 Bearbeitung und Analyse der lokalen Feldpotenziale

Bevor die lokalen Feldpotenziale weitergehend analysiert wurden, wurde das kontinuierliche Signal (etwa 13 min Dauer) durch Filtern in seinem Frequenzbereich eingeschränkt. Dazu wurde mit einer schnellen Fourier-Transformation (Matlab Funktion: FFT) die spektrale Leistungsdichte (*Power-Spektrum*) des Signals ermittelt und alle Frequenzen kleiner  $1$  Hz und größer  $50$  Hz entfernt. Anschließend wurde das Zeitsignal mit einer inversen schnellen Fourier Transformation (Matlab Funktion: IFFT) wieder rekonstruiert. Des Weiteren wurden Messpunkte mit Artefakten, die z. B. durch starke Bewegungen des Tieres entstanden, verworfen. Als Artefakte wurden Signale gewertet, wenn sie die negative Gipfel-Amplitude des gemittelten Signals um den Faktor  $4$  unterschritten. Für die weitere Analyse wurde für jeden der Stimulus-Typen (Deviant- oder Standard-Ton) die Wellenform gemittelt und das jeweilige ereigniskorrelierte lokale Feldpotenzial (eLFP) berechnet, das von einem Ton ausgelöst wurde. Dieses Potenzial war durch eine bestimmte Wellenform

charakterisiert, von der zwei Komponenten weiter analysiert wurden: der erste negative Gipfel (Nd) und der erste positive Gipfel (Pd). Die Amplitude und Latenz der *e*LFPs wurde anhand dieser beiden Gipfel berechnet. Die Berechnung der Latenz erfolgte mit einer Präzision von 0,5 ms, die sich aus der Abtastrate von 2 kHz ergab. Ein Gesamtmittelwert der *e*LFPs (engl. *grand mean*) mit Standardfehler wurde aus den Mittelwerten aller Messungen unter einer Versuchsbedingung berechnet. Die Adaptation der *e*LFPs wurde auf Basis der beiden Gipfelamplitude Nd und Pd gemessen. Dazu wurde jeweils ein Adaptationsindex der *e*LFPs (*p*AI) berechnet, der dem *s*AI vergleichbar ist:

$$pAI = \frac{(Dev(f_1) + Dev(f_2)) - (St(f_1) + St(f_2))}{Dev(f_1) + Dev(f_2) - St(f_1) + St(f_2)} \quad (2.2)$$

In diesem Fall entspricht  $Dev(f_x)$  der Aktivität, die von einem Deviant-Ton ( $f_1$  oder  $f_2$ ) hervorgerufen wurde und  $St(f_x)$  der Aktivität, die von einem Standard-Ton ( $f_1$  oder  $f_2$ ) hervorgerufen wurde. Der Index wurde des Weiteren getrennt für die schnelle, negative Welle (*p*AI-Nd) und die langsamere, positive Welle (*p*AI-Pd) berechnet.

### 2.10.3 Statistische Tests

Es wurde, soweit nicht anders angegeben, nicht-parametrische Statistik angewandt, da eine Grundvoraussetzung für parametrische Verfahren, die Normalverteilung, in den meisten Fällen nicht erfüllt war (Quinn und Keough, 2002). Bei Populationsanalysen wurde in der Regel der Median ( $Z$ ) und der Interquartilabstand ( $l_{50}$ ) berechnet. Zum Testen der Hypothesen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Test der Population gegen eine Verteilung mit einem Median von 0, Matlab Funktion: SIGNRANK) oder der Wilcoxon-Rangsummentest (Test von zwei Populationen gegeneinander, Matlab Funktion: RANKSUM) angewandt. Korrelationen wurden ebenfalls mit einem verteilungsfreien Verfahren berechnet, in diesem Fall Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (Matlab Funktion: CORR).

### 2.10.4 Neuronale Signalentdeckungstheorie

Vergleichbar zu der psychophysischen Signalentdeckungstheorie (Green und Swets, 1988) wurde für einzelne Neurone eine neuronale Signalentdeckungstheorie angewandt. Die grundlegende Idee der Signalentdeckungstheorie ist, dass die Detektionsleistung eines Beobachters oder Systems unabhängig von seiner Antworttendenz erfasst werden muss, um die tatsächliche Detektierbarkeit eines Signals zu quantifizieren. Um dies zu ermöglichen,



wird für alle Beobachter die Anzahl der korrekt detektierten Signale (*Treffer*) gegen die fälschlicherweise detektierten Signale (*Falsch-Positive*, FP) aufgetragen. Die sich daraus ergebende Operationskurve (engl. *receiver operator characteristic*, ROC) ist ein direktes Maß dafür, wie gut sich zwei Verteilungen (Signal + Rauschen und nur Rauschen) voneinander unterscheiden lassen. Eine bessere Unterscheidbarkeit kann erreicht werden, indem der Abstand der Mittelwerte beider Verteilungen vergrößert wird (wie sie der Adaptationsindex erfasst), oder indem die Mittelwerte gleich bleiben, aber die Streuung beider Verteilungen abnimmt.

Auf die vorliegenden Experimente wurde die Signalentdeckungstheorie angewandt, um zu testen, ob Adaptation neben einer veränderten mittleren neuronalen Aktivität auch die neuronale Unterscheidbarkeit zwischen Deviant-Ton und Standard-Ton erhöht. Für jede Unit wurde eine neurometrische Detektionsfunktion (Barlow et al., 1971; Stüttgen und Schwarz, 2008) berechnet, indem für die beiden Stimulustypen Deviant und Standard jeweils eine Verteilung der gezählten Spikes erstellt wurde. Als Nächstes wurde ein Kriterium schrittweise (Schrittgröße: 1 Spike) durch die Verteilungen geführt. Bei jedem Schritt wurde die Anzahl an Spikes ober- und unterhalb des Kriteriums berechnet. Alle Spikes in Antwort auf Deviant-Töne, die oberhalb des Kriteriums lagen, wurden als Treffer gewertet und alle Spikes in Antwort auf Standard-Töne als Falsch-Positive. Für jedes Kriterium wurden dann die Treffer gegen die Falsch-Positiven aufgetragen und so eine neurometrische Detektionsfunktion erstellt. Von der Fläche unter dieser Funktion (engl. *area under curve*, AUC) wurde 0,5 abgezogen, da bei diesem Wert die beiden Verteilungen nicht zu unterscheiden sind. Die für jede Unit berechnete AUC deckte somit den Wertebereich von  $-0,5$  bis  $+0,5$  ab, wobei die beiden Extremwerte eine perfekte Unterscheidbarkeit beider Verteilungen bedeutete und ein Wert von 0 der Nicht-Unterscheidbarkeit entsprach. Die AUC wurde auf Basis der Spikeaktivität in dem Zeitfenster 10–50 ms nach Stimulusanfang für die Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  zusammen berechnet. Des Weiteren wurde das optimale Zeitfenster zur Unterscheidung der neuronalen Antworten auf Deviant- und Standard-Ton ermittelt, indem die Analysefenster systematisch variiert wurden. Die Dauer des Fensters wurde in 5 ms-Schritten von 5 bis 50 ms Dauer erhöht und die Position in 5 ms-Schritten von 0 bis 250 ms nach Stimulusanfang verschoben.

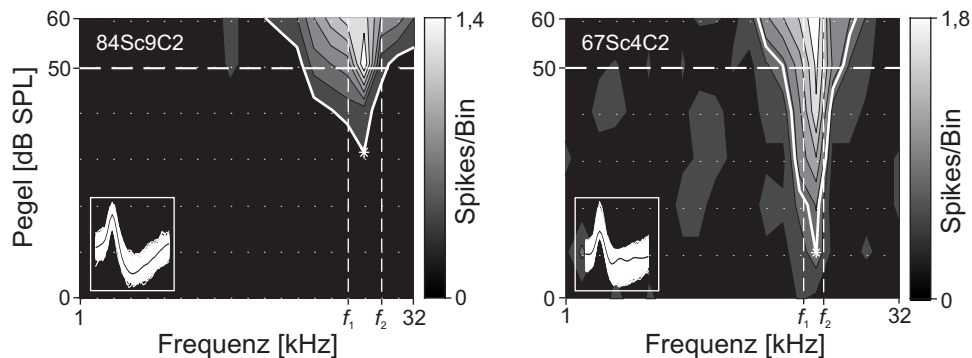
## 2.11 Hersteller

Altromin	Lage–Lippe, Deutschland
B. Braun Melsungen AG	Melsungen, Deutschland
Brüel & KjærSound & Vibration Measurement A/S	Nærum, Dänemark
Charles River Laboratories	Sulzfeld, Deutschland
Conrad Electronic GmbH	Hirschau, Deutschland
Data Translation, Inc.	Marlboro, USA
Dentsply De Trey GmbH	Konstanz, Deutschland
Dr. Ropertz GmbH	München, Deutschland
Ehret GmbH & Co. KG	Emmendingen, Deutschland
Epoxy Technology, Inc.	Billerica, USA
Frederick Haer & Co	Bowdoin, USA
Grünenthal GmbH	Aachen, Deutschland
Hager und Meisinger GmbH	Neuss, Deutschland
Heraeus Kulzer GmbH	Hanau, Deutschland
Industrial Acoustic Company, Ltd.	Winchester, Großbritannien
ITW Chemtronics	Kennesaw, USA
Leica Camera AG	Solms, Deutschland
Merial GmbH	Hallbergmoos, Deutschland
Neuralynx, Inc.	Bozeman, USA
Pfizer	New York, USA
Reid, Inc.	Glasgow, Großbritannien
Samtec Germany	Germering, Deutschland
Science Products GmbH	Hofheim, Deutschland
Sigma-Aldrich Co	St. Louis, USA
The Mathworks, Inc.	Natick, USA
TSE Systems GmbH	Bad Homburg, Deutschland
Tucker Davis Technologies	Alachua, USA
Tymphany	San Rafael, USA
Uhu, GmbH & Co. KG	Bühl/Baden, Deutschland
World Precision Instruments	Sarasota, USA
Yamanouchi Pharma GmbH	München, Deutschland

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurde in dieser Arbeit die neuronale Aktivität bei 76 extrazellulären Einzelzell- und Mehrzellenableitungen gemessen (SU,  $n = 27$  bzw. MU,  $n = 49$ ). Bei einem Teil dieser Messungen wurden von denselben Elektroden parallel die lokalen Feldpotenziale aufgezeichnet, indem das Messsignal anders gefiltert wurde (Bandpassfilter: 1–475 Hz). Für jede extrazelluläre Messung wurde zuerst die Abstimmkurve der gemessenen Unit bestimmt (Abbildung 3.1). Anhand der Abstimmkurve wurden die charakteristische Frequenz (CF) und der dazugehörige Schwellenpegel für jede Unit berechnet. Mithilfe der Werte aller extrazellulären Messungen wurde eine neuronale Hörschwellenkurve des auditorischen Kortex der wachen Ratte erstellt (Abbildung 3.2). Die Unit mit der niedrigsten Schwelle ( $-8,6$  dB SPL) war auf eine Frequenz von 13,4 kHz abgestimmt. Insgesamt lässt sich diese im auditorischen Kortex neuronal gemessene Hörschwelle der wachen Ratte gut mit der Verhaltenshörschwelle der Albino-Ratte vergleichen (Kelly und Masterton, 1977), deren empfindlichster Bereich bei 8 kHz liegt (siehe schwarze Kurve in Abbildung 3.2). Ein Vergleich mit der neuronalen Hörschwelle, gemessen im auditorischen Kortex der anästhesierten Albino-Ratte (Stamm Wistar) ergibt, dass im wachen Tier die Schwellen um etwa 10 dB niedriger lagen (Sally und Kelly, 1988).

Die Schärfe der Abstimmkurven wurde als  $Q_{10}$  dB-Wert quantifiziert. Der Median der  $Q_{10}$  dB-Werte lag bei  $Z = 2,059$  ( $l_{50} = 1,8$ ), der höchste  $Q_{10}$  dB-Wert bei 13,25. Diese vergleichsweise geringe Abstimmstärke ist vermutlich auf die wache Präparation zurückzuführen. Wie schon in der Literatur gezeigt wurde, ist die Abstimmstärke kortikaler Neurone der Ratte unter Narkose schärfer als im wachen Tier (Gaese und Ostwald, 2001). Die typische Form der gemessenen Abstimmkurven war V-förmig (Abbildung 3.1), in einem Fall war die Form geschlossen. Die V-Form der Abstimmkurven ist charakteristisch für die rezeptiven Felder von Neuronen des auditorischen Kortex der Ratte (Sally und Kelly, 1988). Zusätzlich wurden die BF und der entsprechende Pegel für alle Units bestimmt. Die mediane BF lag bei diesem Datensatz bei genau 8 kHz und der korrespondierende mediane Pegel bei genau 50 dB SPL ( $l_{50} = 20$ ), also dem Pegel, bei dem auch sämtliche Versuche durchgeführt wurden.



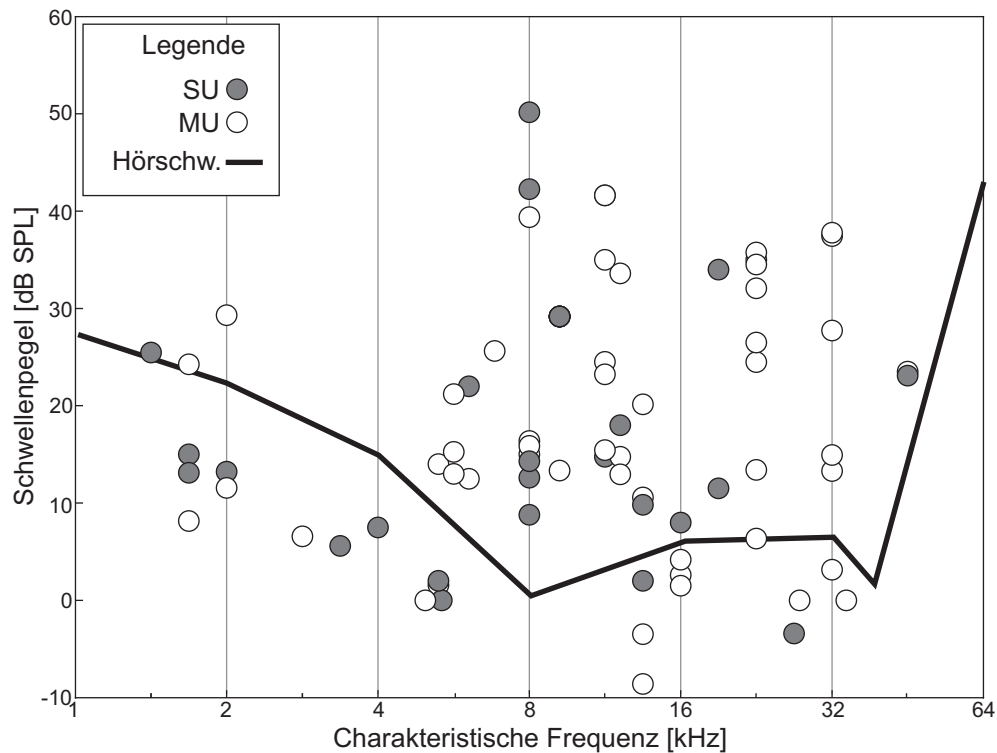
**Abbildung 3.1:** Beispiel zweier Abstimmkurven von Neuronen im auditorischen Kortex der wachen Ratte. Das linke Beispiel zeigt die neuronale Abstimmkurve einer einzelnen Zelle (SU), das rechte Beispiel wurde an einer Mehrzellenableitung (MU) aufgenommen. Die jeweiligen Wellenformen sind mit ihrem Mittelwert gezeigt. Die Schwelle der Abstimmkurve (weiße, durchgezogene Linie) lag in beiden Fällen bei 33% der maximalen Aktivität. Die charakteristische Frequenz der Abstimmkurve ist durch ein Sternchen gekennzeichnet und liegt bei 19 kHz (linke Abbildung) und 13,4 kHz (rechte Abbildung). Die Lage der Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  des Adaptionsparadigmas sind als senkrechte, gestrichelte Linien eingezeichnet, für den Frequenzabstand von 0,5 Oktaven (links) und 0,25 Oktaven (rechts). Die waagrechte, gestrichelte Linie markiert den Schalldruckpegel der Testfrequenzen  $f_1$  und  $f_2$ .

### 3.1 Stimulus-spezifische Adaptation kortikaler Neurone

Die Frequenzen der beiden Töne für das Adaptionsparadigma wurden so gewählt, dass sie im Oktavenabstand symmetrisch unterhalb  $f_1$  und oberhalb  $f_2$  der CF der gerade gemessenen Unit lagen (Abbildung 3.1), in dem Frequenzabstand  $\Delta f$ , der von der jeweiligen Versuchsbedingung abhing. Es wurde je eine Sequenz von 800 Tönen mit einer Rate von 1 Hz präsentiert, bei der ein Ton Deviant und der andere Ton Standard war. In der anschließenden Sequenz wurden die Frequenzen von Deviant und Standard getauscht. Es wurden damit vier verschiedene Versuchsbedingungen getestet (siehe Abbildung 2.6A) und eine Kontrollbedingung (Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviants = 0,5). Zusätzlich wurde getestet, ob eine Stimulus-Auslassung Einfluss auf die neuronale Aktivität hat.

#### 3.1.1 Einfluss der Auftrittswahrscheinlichkeit und des Frequenzabstandes

Ein typisches Neuron im primären auditorischen Kortex der wachen Ratte antwortete auf Reintöne mit einem sehr phasischen Aktivitätsgipfel, gefolgt von einer Inhibition der Aktivität unter das Niveau der Spontanaktivität und am Ende des Stimulus (200 ms Dauer) mit



**Abbildung 3.2:** Verteilung der Schwellenwerte der im AC abgeleiteten Neurone in Abhängigkeit ihrer charakteristischen Frequenz (CF). Die Werte sind für Einzelzellableitungen (SU, grau) und Mehrzellenableitungen (MU, weiß) getrennt dargestellt. Die X-Achse ist logarithmisch skaliert. Zusätzlich ist die Hörschwelle der Ratte (Sprague Dawley) als schwarze Linie eingezeichnet, die in Verhaltensversuchen gemessen wurde (Kelly und Masterton, 1977).

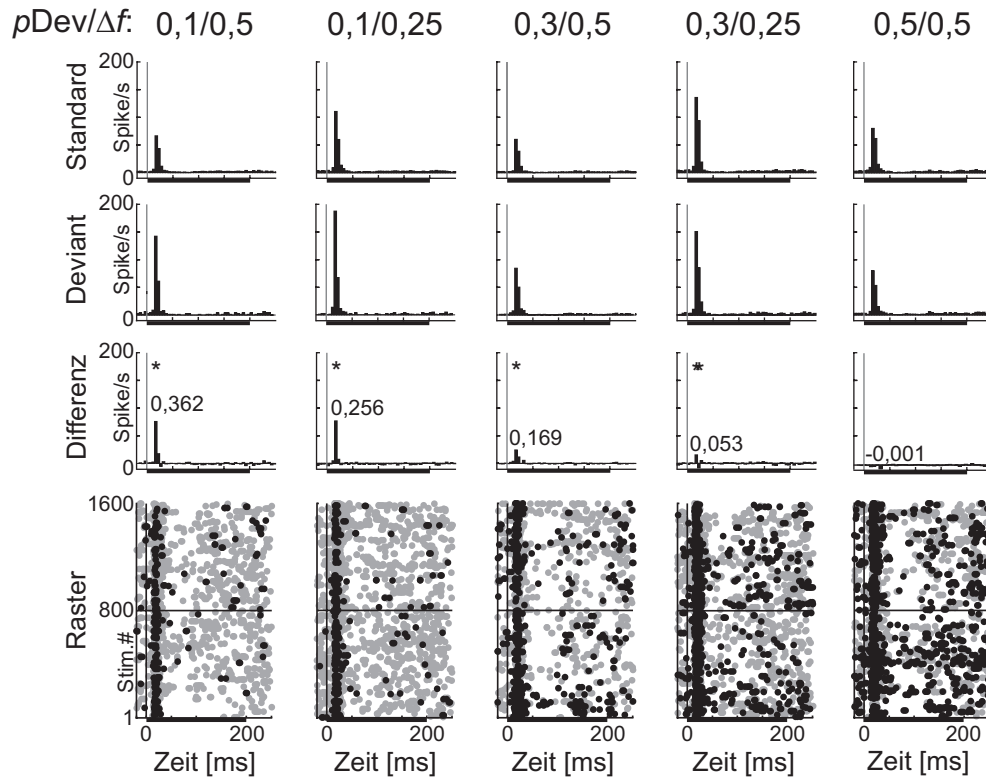
einer leichten Erhöhung der Aktivität (engl. *rebound of activity*). 3 Units hatten nach der ersten evozierten Antwort noch einen zweiten Aktivitätsgipfel, alle anderen Units waren sehr phasisch.

Ein charakteristisches Beispiel für die Adaptation eines einzelnen Neurons ist in Abbildung 3.3 gezeigt. Bei diesem isolierten Neuron wurden alle vier Versuchsbedingungen (Bedingung 0,1/0,5, 0,1/0,25, 0,3/0,5 und 0,3/0,25 in den Spalten 1–4) und die Kontrollbedingung (0,5/0,5, Spalte 5) gemessen. Die dritte Zeile zeigt die Differenz der neuronalen Antwort auf den Standard-Ton (erste Zeile) und dem Deviant-Ton (zweite Zeile). Dafür wurde bei jedem Bin die Aktivität der Standards von der Aktivität der Deviants abgezogen. Eine Differenz zwischen beiden lag nur in wenigen Bins kurz nach Stimulusanfang vor, während der phasischen Antwort des Neurons. Zu späteren Zeitpunkten war in der Regel kein Unterschied mehr festzustellen. Um zu testen, ob diese Differenz signifikant war, wurde bei jedem Bin die Verteilung der Spikes für alle Standard-Stimuli gegen die Spike-Verteilung der

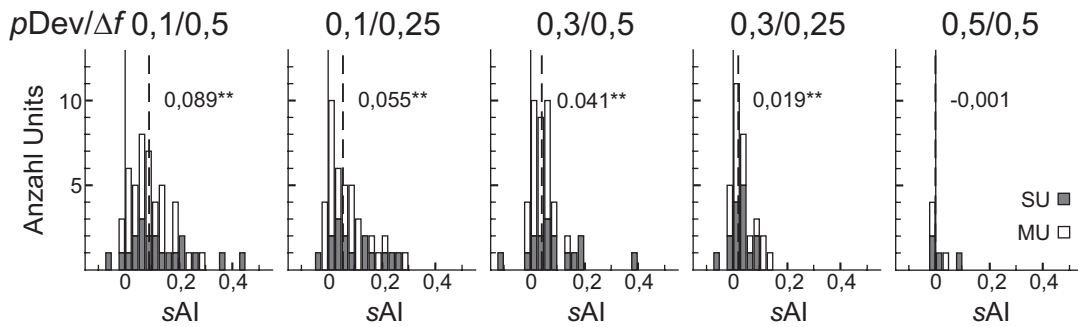
Deviant-Stimuli getestet (Rangsummentest,  $p < 0.05$ , mit Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau). Die Bins, bei denen es einen signifikanten Unterschied zwischen Deviant- und Standard-Aktivität gab, sind in Abbildung 3.3 mit einem Sternchen gekennzeichnet und beschränkten sich bei den vier Versuchsbedingungen auf das Bin, das den Zeitraum 20 bis 25 ms nach Stimulusanfang abdeckte. Für dieses Bin wurde der Adaptationsindex ( $sAI$ ) für jede Versuchsbedingung berechnet und als Wert in das Differenz-PSTH eingetragen. Der Index veränderte sich systematisch mit den Versuchsbedingungen. Bei einer geringen Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviants ( $pDev = 0,1$ ) und einem großen Frequenzunterschied zwischen Deviant und Standard ( $\Delta f = 0,5$  Oktaven) adaptierte dieses Neuron am stärksten ( $sAI = 0,362$ ). Bei einer höheren Auftrittswahrscheinlichkeit ( $pDev = 0,3$ ) und einem geringen Frequenzabstand ( $\Delta f = 0,25$  Oktaven) adaptierte das Neuron nur noch in einem geringen Umfang ( $sAI = 0,053$ ). Bei der Kontrollbedingung (0,5/0,5) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der neuronalen Antwort auf den Deviant- und den Standard-Ton, und der Adaptationsindex ist fast 0 ( $sAI = -0,001$ ). Aus diesem Beispiel ergibt sich folgende Reihung der Stärke der Adaptation bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen:  $sAI_{0,1/0,5} > sAI_{0,1/0,25} > sAI_{0,3/0,5} > sAI_{0,3/0,25}$ .

Dieses Muster der Adaptation wurde auch auf der Ebene der Populationsdaten deutlich. Die Adaptation wurde für unterschiedliche Zeitfenster analysiert (0–250 ms, 0–50 ms und das 5 ms Bin mit der höchsten Aktivität). Soweit nicht anders angegeben beziehen sich die Ergebnisse im Folgenden auf Analysen, die für das Bin mit der höchsten Aktivität durchgeführt wurden. Der stärkste Adaptationseffekt wurde bei der Versuchsbedingung 0,1/0,5 gemessen, mit einem mittleren  $sAI$  von  $Z = 0,089$  (Abbildung 3.4, linkes Histogramm). Dies entsprach einem Unterschied von 19,5% in der neuronalen Aktivität zwischen der Antwort auf einen seltenen Deviant-Ton und der auf einen häufigen Standard-Ton. Mit höherer Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviant-Tons und geringem Frequenzabstand zwischen Deviant und Standard nahm die Adaptation deutlich ab (Abbildung 3.4, von links nach rechts), trotzdem waren die Verteilungen aller Versuchsbedingungen bis auf die Kontrollbedingung signifikant von Null verschieden (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Bedingung 0,1/0,5:  $p < 0,001$ , Bedingung 0,1/0,25:  $p < 0,001$ , Bedingung 0,3/0,5:  $p < 0,001$ , Bedingung 0,3/0,25:  $p < 0,001$ , Bedingung 0,5/0,5:  $p = 0,578$ ).

Die Adaptationsindizes waren auch signifikant, wenn die Einzelzelleableitungen und Mehrzelleableitungen getrennt voneinander getestet wurden. Zwischen diesen beiden Verteilungen gab es keinen signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Rangsummentest,  $p > 0,05$ ). Für die beiden anderen Zeitfenster (0–250 ms nach Stimulusanfang und 0–50 ms nach Stimulusanfang) ergab sich dasselbe Muster der Adaptation bei den unterschiedlichen Versuchsbedingungen, wenn auch mit niedrigeren Werten. Bei dem Analyse-Zeitfenster 0–250 ms ergaben sich folgende Mediane der  $sAI$ -Verteilungen: Bedingung 0,1/0,5:  $Z = 0,038$ ,



**Abbildung 3.3:** Beispiel für ein Neuron, das bei verschiedenen Versuchsbedingungen unterschiedlich stark adaptiert. Die Aktivität der Unit ist in Form eines PSTHs dargestellt, der Zeitpunkt 0 entspricht dem Stimulusanfang, der Stimulus ist als schwarzer Balken unter den Graphen eingezeichnet. In der obersten Reihe ist die jeweilige Versuchsbedingung angegeben, bei der die Adaptation der Unit gemessen wurde ( $pDev/\Delta f$ ). Die erste Reihe von PSTHs stellt die Antwort der Unit auf Standard-Töne bei den verschiedenen Bedingungen dar, die Aktivität ist in Spikes/s angegeben. Die zweite Reihe stellt die Antwort auf Deviant-Töne dar und die PSTHs der dritten Reihe wurden aus der Differenz der ersten beiden PSTH-Reihen [Deviant – Standard] gebildet. Zusätzlich ist der Adaptationsindex  $sAI$  für die jeweilige Versuchsbedingung in das Differenz-PSTH eingetragen. Die vierte Reihe ist eine Rasterdarstellung der einzelnen Spikes als Punkte für jeden einzelnen Durchlauf (Stim #, 1–1600) gegen die Zeit. Die schwarzen Punkte repräsentieren Spikes, die während Durchläufen mit Deviant-Tönen gemessen wurden, die grauen Punkte Spikes von Durchläufen mit Standard-Tönen. Nach 800 Stimuluspräsentationen wurden die Frequenzen von Deviant- und Standard-Ton vertauscht. Der schwarze Balken stellt die Dauer des Stimulus (200 ms) dar.



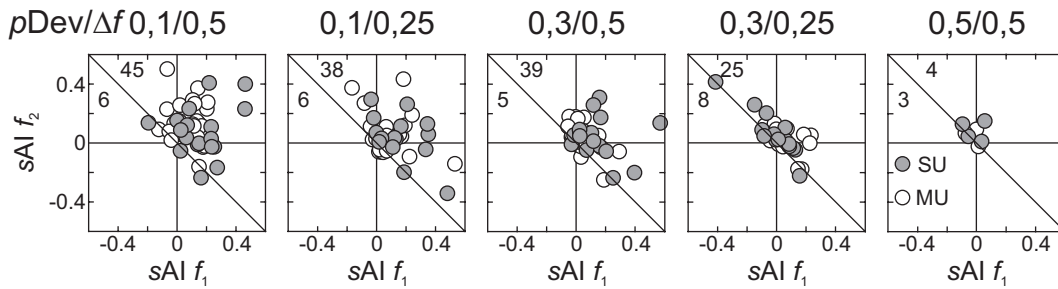
**Abbildung 3.4:** Verteilung der Spike-Adaptationsindizes  $sAI$  bei den verschiedenen Versuchsbedingungen. Die Versuchsbedingung ( $pDev/\Delta f$ ) ist in der ersten Zeile angegeben. Die Verteilungen der Indizes sind getrennt für Einzelzellmessungen (SU, grau) und Mehrzellenmessungen (MU, weiß) angegeben. Der Median  $Z$  der Gesamtverteilung ist als gestrichelte Linie eingezeichnet. Daneben wird der entsprechende Wert angegeben und das Ergebnis des Tests gegen Null gekennzeichnet (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, \*\*  $p < 0.01$ ). Die Interquartilabstände der Verteilungen betragen (von links nach rechts): 0,107, 0,092, 0,052, 0,044 und 0,041.

$l_{50} = 0,052$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $Z = 0,023$ ,  $l_{50} = 0,036$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $Z = 0,019$ ;  $l_{50} = 0,031$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $Z = 0,006$ ,  $l_{50} = 0,027$ ,  $p = 0,82$ ; Kontrollbedingung 0,5/0,5:  $Z = -0,01$ ,  $l_{50} = 0,032$ ,  $p = 0,15$ . Bei dem Analysezeitfenster 0–50 ms betrug die Mediane der  $sAI$ -Verteilungen: Bedingung 0,1/0,5:  $Z = 0,084$ ,  $l_{50} = 0,1$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $Z = 0,045$ ,  $l_{50} = 0,061$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $Z = 0,031$ ,  $l_{50} = 0,033$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $Z = 0,017$ ,  $l_{50} = 0,037$ ,  $p < 0,001$ ; Kontrollbedingung 0,5/0,5:  $Z = 0$ ,  $l_{50} = 0,042$ ,  $p = 1$ . Um zu prüfen, ob die Versuchsbedingung einen signifikanten Einfluss auf die Stärke der Adaptation hatte, wurde eine nicht-parametrische Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Diese ergab einen signifikanten Effekt der Versuchsbedingung auf den  $sAI$  (Kruskal-Wallis-Test,  $FG = 4$ ,  $\chi^2 = 22,54$ ,  $p < 0,001$ ).

### 3.1.2 Es gab keinen Unterschied in der Adaptation an die beiden Adaptationsstimuli

Ein entscheidendes Merkmal der Stimulus-spezifischen Adaptation ist, dass sie unabhängig von den Frequenzen der Stimuli ist und dass bei einem Neuron sowohl der Stimulus  $f_1$  als auch  $f_2$  als Standard-Ton mit hoher Auftrittswahrscheinlichkeit eine Adaptation hervorrufen kann. Um dies zu testen, wurde jeweils ein weiterer Adaptationsindex berechnet, getrennt für die beiden Stimulationsfrequenzen  $f_1$  und  $f_2$  ( $sAI_{f_1}$  und  $sAI_{f_2}$ , siehe Abschnitt 2.10.1). Eine Asymmetrie zwischen diesen beiden Indizes sollte bei einer Auftragung





**Abbildung 3.5:** Vergleich der Adaptation jeder Unit an  $f_1$  und  $f_2$ . Für jede Versuchsbedingung ( $pDev/\Delta f$ , oberste Reihe) wurde der Adaptationsindex  $sAI$  separat für die beiden Frequenzen  $f_1$  (X-Achse) und  $f_2$  (Y-Achse) berechnet. Einzelzellableitungen (graue Punkte) und Mehrzellenableitungen (weiße Punkte) sind getrennt dargestellt. Die Anzahl an Werten ober- und unterhalb der Diagonale ist jeweils links oben angegeben.

gegeneinander sichtbar werden (Abbildung 3.5). Units, bei denen beide Adaptationsindizes ( $sAI f_1$  und  $sAI f_2$ ) positiv waren, liegen im rechten oberen Quadranten, Units mit einem positiven Gesamtindex ( $sAI$ ) liegen auf der rechten Seite der Diagonalen. In jedem einzelnen Graphen ist die Anzahl an Units ober- und unterhalb der Diagonalen angegeben (Abbildung 3.5, jeweils links oben). Bei allen Versuchsbedingungen hatte die Mehrheit der Units einen positiven Gesamtindex, wie es sich auch aus den vorherigen Resultaten ergibt. Nur bei der Kontrollbedingung (0,5/0,5) waren annähernd gleich viele Units ober- und unterhalb der Diagonalen (3 bzw. 4). Mit höherer Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviants und einem geringeren Frequenzabstand zwischen Deviant und Standard näherten sich die frequenzspezifischen Adaptationsindizes der Diagonalen an. Statistisch ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Verteilungen von  $sAI f_1$  und  $sAI f_2$ , die Neurone zeigten also keine frequenzspezifische Adaptation, sondern adaptierten in gleichem Maße an die beiden Frequenzen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test der Differenz [ $sAI f_1 - sAI f_2$ ], Bedingung 0,1/0,5:  $p = 0,875$ , Bedingung 0,1/0,25:  $p = 0,074$ , Bedingung 0,3/0,5:  $p = 0,488$ , Bedingung 0,3/0,25:  $p = 0,688$ , Bedingung 0,5/0,5:  $p = 0,078$ ).

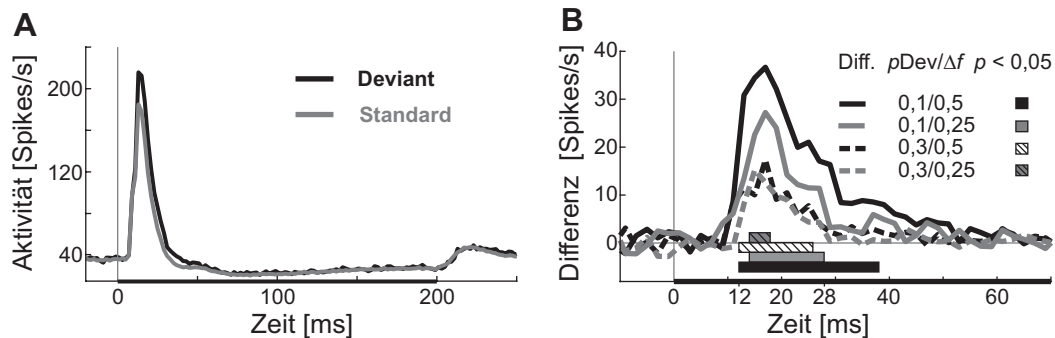
### 3.1.3 Zeitverlauf der Adaptation kortikaler Neurone

Für jede Versuchsbedingung wurde die Aktivität aller gemessener Neurone gemittelt und ein Summen-PSTH erstellt (Abbildung 3.6A). Hier ist die typische Antwortcharakteristik der Units gut abzulesen, die sich zeitlich in drei Abschnitte einteilen ließ: Anfangs, direkt nach Beginn des Stimulus, gab es eine starke, phasische Aktivitätserhöhung, gefolgt von einer Inhibition der Aktivität unter das spontane Aktivitätsniveau für die restliche Dauer des Stimulus und nach der Beendigung des Stimulus eine leichte Erhöhung der Aktivität

(engl. *rebound of activity*). Der Unterschied zwischen der Aktivität in Antwort auf seltene Deviant-Töne und häufige Standard-Töne war nur in der ersten, phasischen Komponente deutlich, bei der folgenden Inhibition und der Aktivitätserhöhung am Ende des Stimulus war kein Unterschied zwischen der Deviant-Aktivität (schwarze Kurve) und Standard-Aktivität (graue Kurve) zu erkennen.

Um diesen Zeitraum genauer zu bestimmen, wurde für jede Versuchsbedingung das Differenzsignal (DS) berechnet, indem die Standard-Antwort von der Deviant-Antwort subtrahiert wurde (Abbildung 3.6B). Anhand des Differenzsignals ließ sich auch gut der Umfang der Adaptation bei den unterschiedlichen Versuchsbedingungen beobachten. Für die Versuchsbedingung mit den höchsten Spike-Adaptationsindizes (Versuchsbedingung 0,1/0,5 schwarze Kurve,  $sAI Z = 0,089$ ) war die Differenz am größten. Am geringsten war sie bei der Versuchsbedingung mit den niedrigsten Adaptationsindizes (Versuchsbedingung 0,3/0,25 graue gestrichelte Kurve,  $sAI Z = 0,019$ ). Für jede Versuchsbedingung wurde der genaue Zeitraum ermittelt, in dem es eine signifikante Differenz gab. Dafür wurden bei jedem Bin die Differenzsignale einer Bedingung gegen 0 getestet (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test der Differenz [Deviant – Standard],  $p < 0,05$ , mit Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau für multiple Vergleiche). Die entsprechenden Zeiträume sind in Abbildung 3.6B als Balken unter den Kurven dargestellt und reichten von 12 ms bis maximal 38 ms nach Stimulusanfang (Bedingung 0,1/0,5). Es gab einen Zeitraum, in dem mindestens 2 Bedingungen ein signifikantes Differenzsignal aufwiesen, der von 12 bis 28 ms nach Stimulusanfang reichte. Für diesen Zeitraum wurde mit einer Varianzanalyse getestet, ob die Stimulusparameter  $pDev$  und  $\Delta f$  einen Einfluss auf das Differenzsignal hatten. Die mittlere Aktivitätsdifferenz (Spikes/s) über dieses Zeitfenster betrug  $\bar{x} = 27,3$  (Bedingung 0,1/0,5),  $\bar{x} = 17,1$  (Bedingung 0,1/0,25),  $\bar{x} = 9,5$  (Bedingung 0,3/0,5) und  $\bar{x} = 8,6$  (Bedingung 0,3/0,25). Die ANOVA (zweifaktorielle ANOVA,  $F(3,168) = 9,1$ ) ergab einen signifikanten Einfluss der Faktoren  $pDev$  ( $p < 0,001$ ) und  $\Delta f$  ( $p = 0,044$ ) auf das Differenzsignal. Die Latenz, gemessen als Latenz des Gipfels des mittleren Differenzsignals, betrug bei drei Versuchsbedingungen 16 ms (0,1/0,5, 0,1/0,3 und 0,3/0,5) und in einem Fall 14 ms (0,3/0,25). Bei dieser Analyse wurde immer die Aktivität über alle 800 Stimuluspräsentationen berücksichtigt.

In einer weiteren Analyse wurde die Aktivität in Abhängigkeit der direkt zuvor präsentierten Stimuli betrachtet (Abbildung 3.7). Um eine Vergleichbarkeit zwischen allen Versuchen herzustellen, wurde die neuronale Aktivität zuerst für jeden Versuch auf die mittlere Aktivität normiert (*Norm. Aktivit.*). Dann wurden die Antworten auf Deviant-Stimuli gemittelt, bei denen zuvor eine gleiche Anzahl an Standard-Stimuli präsentiert wurde, sprich die Deviant-Antworten wurden gegen die Anzahl zuvor gegebener Standard-Stimuli aufgetragen. Bei allen Versuchsbedingungen nahm die Aktivität bei einem Deviant-Stimulus

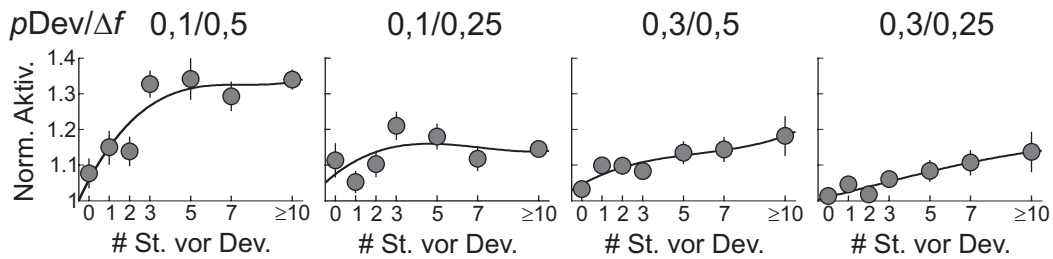


**Abbildung 3.6:** Zeitverlauf der Adaptation kortikaler Neurone. **A:** Summen-PSTH aller Units, bei denen die Versuchsbedingung 0,1/0,5 gemessen wurde. Es wurde der Mittelwert der PSTHs aller Units ( $n = 51$ ) gebildet, die bei dieser Versuchsbedingung gemessen wurde. Die Binbreite beträgt 2 ms. Die Aktivität ist getrennt für Antworten auf Deviant-Töne (schwarze Linie) und Standard-Töne (graue Linie) in Spikes/Sekunde aufgetragen. Der Stimulus (200 ms) ist als schwarzer Balken entlang der X-Achse markiert. **B:** Mittleres Differenzsignal (DS, [Deviant – Standard]) in Spikes/Sekunde für alle vier Versuchsbedingungen (siehe Legende) in den ersten 70 ms nach Stimulusanfang. Die Binbreite beträgt 2 ms. Das Differenzsignal jeder Versuchsbedingung wurde für jedes Bin statistisch gegen 0 getestet (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Die vier Balken unter den Kurven decken für jede Versuchsbedingung den Zeitraum ab, bei dem das jeweilige Differenzsignal signifikant unterschiedlich von 0 war ( $p < 0,05$ , Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau).

systematisch zu, je mehr Standards zuvor präsentiert wurden. Am stärksten war dies bei der Versuchsbedingung 0,1/0,5 der Fall, bei der auch die Adaptationsindizes am höchsten waren. Hier erreichte die Deviant-evozierte Aktivität nach 5 Präsentationen des Standards ihr Maximum mit einem Anstieg von 34,3% gegenüber der mittleren Aktivität. Für die drei anderen Versuchsbedingungen war der Effekt geringer (18%, 13,5% und 8,4%). Insgesamt war schon nach 3 Standardstimuli ein Großteil der maximalen Deviant-evozierten Aktivität erreicht (Bedingung 0,1/0,5: 59,7% des Maximums, Bedingung 0,1/0,25: 57,9% des Maximums, Bedingung 0,3/0,5: 51,4% des Maximums und Bedingung 0,3/0,25: 30,2% des Maximums). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine geringe Anzahl an Standard-Stimuli ausreicht, um den Großteil des Adaptationseffektes zu erzielen.

### 3.1.4 Adaptation erhöhte die neuronale Unterscheidbarkeit akustisch abweichender Stimuli

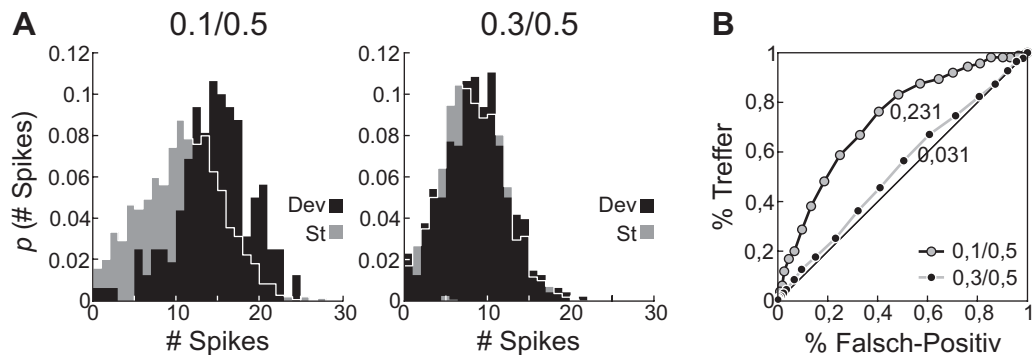
Die bisherigen Ergebnisse zeigen deutlich, dass Neurone im primären auditorischen Kortex der wachen Ratte an die Stimulusstatistik adaptieren. Je geringer die Wahrscheinlichkeit eines Tons ( $p_{Dev}$ ) und je größer sein Frequenzabstand zu häufigen Tönen ( $\Delta f$ ) ist,



**Abbildung 3.7:** Abhängigkeit der neuronalen Antwortstärke von der Stimulus-Historie bei den vier verschiedenen Versuchsbedingungen (oberhalb angegeben). Die neuronale Aktivität bei Präsentation des Deviant-Stimulus wurde auf die mittlere Aktivität über alle Stimuli normiert (Norm. Aktiv., +/- Standardfehler) und in Abhängigkeit von der Anzahl der direkt zuvor präsentierten Standards aufgetragen (# St. vor Dev.). Der Wert 0 bedeutet, dass vor dem Deviant nicht ein Standard, sondern ein zweiter Deviant präsentiert wurde.

desto höher ist die Spike-Aktivität, die er im Vergleich zu häufigen Stimuli hervorruft. Dies kann durch die Verschiebung der mittleren Feuerrate erreicht werden, was in positiven Spike-Adaptationsindizes ausgedrückt wird. Allerdings erfasst dieser Index nicht, ob sich die Verteilungen der neuronalen Antworten auf Deviant- und Standard-Stimuli verändern. Aber erst wenn eine solche Veränderung der Verteilungen erfasst wird, sind Aussagen über die neuronale Unterscheidbarkeit der unterschiedlichen Stimuli möglich. In der Signalentdeckungstheorie wird diese Unterscheidbarkeit als Fläche unter der Receiver-Operator-Characteristic definiert (engl. *area under curve*, AUC).

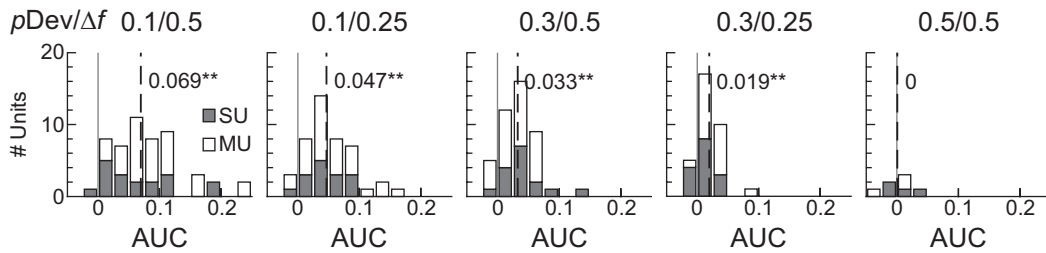
In Abbildung 3.8A ist das Beispiel einer Unit gezeigt, bei der die beiden Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Antwortraten auf Deviant- und Standardstimuli in Abhängigkeit der Auftretswahrscheinlichkeit des Deviants gegeneinander verschoben waren. War die Auftretswahrscheinlichkeit des Deviants niedrig ( $pDev = 0,1$ , Abbildung 3.8A, linke Verteilung), so überlappten die Wahrscheinlichkeitsverteilungen für Deviant (schwarz) und Standard (grau) nur wenig. Für einen hypothetischen *idealen Beobachter* waren diese beiden Verteilungen gut voneinander zu unterscheiden, insgesamt war also die neuronale Unterscheidbarkeit von Deviant und Standard hoch. Wurde dagegen, bei unveränderten Stimulusfrequenzen, die Auftretswahrscheinlichkeit des Deviants erhöht ( $pDev = 0,3$ , Abbildung 3.8A, rechte Verteilung), so waren die beiden Verteilungen für Deviant und Standard nahezu identisch und nicht mehr voneinander zu unterscheiden. Wird durch diese Verteilungen schrittweise (Schrittgröße = 1 Spike) ein Entscheidungskriterium geführt und alle Werte oberhalb dieses Kriteriums als Treffer (Deviant) bzw. Falsch-Positive (Standard) betrachtet, so ergibt sich die *receiver operator characteristic* (ROC) dieser Verteilung. Die Fläche unter dieser Funktion (AUC) ist ein Maß für die Unterscheidbarkeit der beiden Verteilungen. Die AUCs der beiden Beispiele aus Abbildung 3.8A sind mit den dazugehörigen ROCs



**Abbildung 3.8:** Beispiel einer Unit, bei der Adaptation die Unterscheidbarkeit zwischen Deviant- und Standard-Stimuli erhöhte. **A:** Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Anzahl an Spikes pro Durchlauf bei zwei unterschiedlichen Versuchsbedingungen (links: 0,1/0,5 und rechts: 0,3/0,5), die sich nur in der Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviants unterschieden, nicht aber in den Frequenzen der Stimuli. Die Spikeanzahl wurde jeweils über den Zeitraum von 10 bis 50 ms nach Stimulusanfang aufsummiert. **B:** Receiver-Operator-Characteristic der beiden Beispiele in A. Um die jeweilige ROC zu erstellen, wurde ein Schwellenkriterium durch die Verteilungen in A geführt, mit einer Schrittgröße von Spikeanzahl = 1. Die Fläche der Deviantverteilung (schwarz in A) oberhalb dieses Kriteriums wurde als Treffer betrachtet, die Fläche der Standardverteilung (grau in A) oberhalb des Kriteriums als Falsch-Positive. Diese beiden Werte wurden bei Verschieben des Kriteriums (Spikeanzahl 1–30) in einer Kurve gegeneinander aufgetragen. Gezeigt werden die Kurven für beide Versuchsbedingungen in A. Die Fläche unter der ROC ist in der Grafik bei den beiden Kurven angegeben.

in Abbildung 3.8B angegeben. Abhängig von der Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviants veränderte sich auch die Fläche unter der ROC, bei niedrigem  $p_{Dev}$  war die AUC groß.

Dieses Muster bestätigte sich auch in den Populationsdaten. Für jede Unit und Versuchsbedingung wurde die AUC berechnet (Abbildung 3.9). Die Verteilungen unterschieden sich bei allen vier Versuchsbedingungen signifikant von einer Verteilung um Null (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Bedingung 0,1/0,5:  $Z = 0,069$ ,  $l_{50} = 0,072$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $Z = 0,047$ ,  $l_{50} = 0,051$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $Z = 0,033$ ,  $l_{50} = 0,033$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $Z = 0,019$ ,  $l_{50} = 0,018$ ,  $p < 0,001$ ; Kontrollbedingung 0,5/0,5:  $Z = 0$ ,  $l_{50} = 0,028$ ,  $p > 0,05$ ). Dieser Unterschied war auch signifikant, wenn die Verteilungen der Einzelzellmessungen und Mehrzellenmessungen getrennt getestet wurden (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test,  $p < 0,05$ ). Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Verteilungen der Einzelzell- und Mehrzellenmessungen (Wilcoxon-Rangsummen-Test,  $p > 0,05$ ). Die Versuchsbedingungen hatten einen hochsignifikanten Einfluss auf die neuronale Unterscheidbarkeit zwischen Deviant- und Standard-Stimuli, wie eine nicht-parametrische Varianzanalyse der Verteilungen zeigt (Einzelzell-



**Abbildung 3.9:** Die neuronale Unterscheidbarkeit von Deviant- und Standard-Stimuli hängt von der Versuchsbedingung ab. Es sind die Verteilungen der Flächen unter der ROC (AUC) für die fünf Versuchsbedingungen (erste Zeile) aufgetragen. Die AUC wurde anhand der ROC jeder Unit berechnet und 0,5 abgezogen (= Diagonale, keine Unterscheidbarkeit). Die AUC-Werte reichen somit von  $-0,5$  bis  $+0,5$ , was jeweils einer perfekten Unterscheidbarkeit beider Stimuli entspricht. Für jede Verteilung ist der Median  $Z$  eingezeichnet (gestrichelte Linie) und dessen Wert zusammen mit der statistischen Signifikanz notiert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test,  $** p < 0,01$ ). Die Verteilungen für Einzelzellmessungen (SU) und Mehrzellenmessung (MU) sind separat aufgetragen (grau bzw. weiße Balken).

und Mehrzellenableitungen zusammen, Kruskal-Wallis-Test,  $FG = 4$ ,  $\chi^2 = 49,37$ ,  $p < 0,001$ ). Wurden die Flächen unter der ROC bei Einzel- und Mehrzellenableitungen separat getestet, so hatten die Versuchsbedingungen auch auf diese Verteilungen jeweils einen signifikanten Einfluss (Kruskal-Wallis-Test, Einzelzellmessungen:  $FG = 4$ ,  $\chi^2 = 17,54$ ,  $p = 0,001$ ; Mehrzellenmessungen:  $FG = 4$ ,  $\chi^2 = 36,56$ ,  $p < 0,001$ ).

Aus diesem Resultat ergab sich die Frage, ob der Spike-Adaptationsindex  $sAI$  ein gutes Maß ist, um die neuronale Unterscheidbarkeit zwischen Stimulustypen mit unterschiedlicher Auftretswahrscheinlichkeit zu erfassen. Um dies zu beantworten, wurde der Spike-Adaptationsindex gegen die Fläche unter der ROC aufgetragen (Abbildung 3.10). Die Korrelationsanalyse ergab einen starken Zusammenhang zwischen diesen beiden Werten (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient  $r_s = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ). Der Spike-Adaptationsindex erlaubt also eine gute Vorhersage der neuronalen Unterscheidbarkeit der beiden Stimulustypen. Wurden Einzelzell- und Mehrzellenableitungen getrennt analysiert, so ergaben sich dabei kaum Unterschiede. In beiden Fällen gab es einen starken und signifikanten Zusammenhang zwischen  $sAI$  und AUC (Einzelzellmessungen:  $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ; Mehrzellenmessungen:  $r_s = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ).

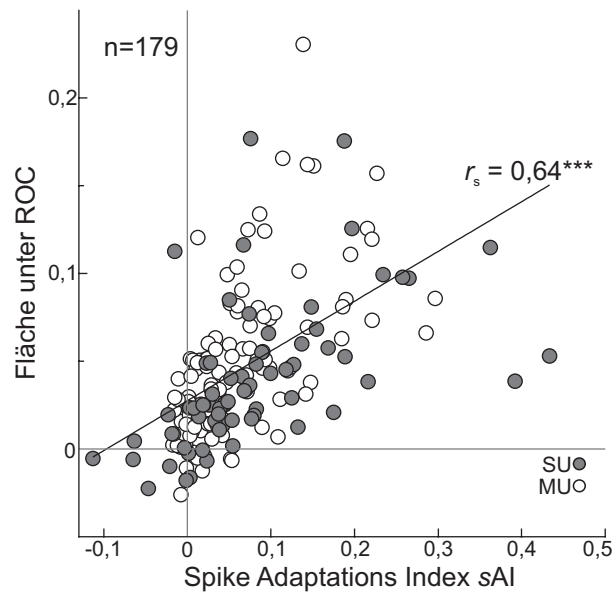
Wie die Analyse des Zeitverlaufs der Spike-Aktivität gezeigt hat (Abbildung 3.6B), war die Adaptation bei den hier gemessenen phasischen Neuronen auf ein kurzes Zeitfenster nach Stimulusanfang beschränkt (12 ms bis maximal 38 ms nach Stimulusanfang mit dem Gipfel bei 14 bzw. 16 ms). Um zu prüfen, ob es auch für die neuronale Unterscheidbarkeit ein optimales Zeitfenster gab, wurde die Spikerate über unterschiedliche lange Zeitfenster

und Fensterpositionen relativ zum Stimulusanfang integriert und daraus dann die ROC und die darunter liegende Fläche berechnet (Abbildung 3.11). Das Beispiel in Abbildung 3.11A (selbe Unit wie in Abbildung 3.8A) zeigt, wie sich die Fläche unter der ROC mit unterschiedlichen Analysefenstern ändert. Bei der Versuchsbedingung 0,1/0,5 (Abbildung 3.11A, linke Grafik) war die AUC am größten (0,339), wenn das Fenster 10 ms nach Stimulusbeginn anfang und eine Dauer von 30 ms hatte. Wurde das Fenster größer oder kleiner als diese Werte, nahm auch die AUC ab und somit die Unterscheidbarkeit von Deviant und Standard. Bei der Versuchsbedingung 0,3/0,5 (Abbildung 3.11A, rechte Grafik) war der maximale AUC-Wert sehr viel niedriger (0,04) und das optimale Analysefenster war etwas verschoben (15 nach Stimulusbeginn und 10 ms Dauer).

Für jede Unit und alle Versuchsbedingungen wurde die optimale Dauer und Position des Analysefensters bestimmt. Der Median der optimalen Position betrug für alle Bedingungen 15 ms ( $l_{50} = 37,5$  ms), was ziemlich genauer der Latenz des Differenzsignals entsprach (14 ms bzw. 16 ms, Abbildung 3.6B). Die Verteilung der optimalen Dauer der Analysefenster bei den einzelnen Versuchsbedingungen ist in Abbildung 3.11B dargestellt. Hier ließ sich ein leichter Trend von längeren Analysefenstern hin zu kürzeren Analysefenstern mit abnehmendem Adaptationseffekt beobachten (von  $Z = 30$  ms,  $l_{50} = 28,7$  bei der Bedingung 0,1/0,5 hin zu  $Z = 20$  ms,  $l_{50} = 17,5$  bei der Bedingung 0,3/0,25). Allerdings war dieser Effekt statistisch knapp nicht signifikant (Kruskal-Wallis Test,  $FG = 3$ ,  $\chi^2 = 6,6$ ,  $p = 0,086$ ).

## 3.2 Stimulus-spezifische Adaptation der evozierten lokalen Feldpotenziale

Um die Frage zu beantworten, ob SSA nicht nur auf der Ebene einzelner kortikaler Neurone nachweisbar ist, sondern auch auf einem höheren Organisationsniveau, wurden parallel zu der Einzelzellaktivität auch die evozierten lokalen Feldpotenziale (*eLFP*) gemessen. Diese werden von den summierten postsynaptischen Potenzialen kleinerer neuronaler Ensembles generiert und tragen zu dem Signal bei, das mit der Methode der Elektroenzephalografie (EEG) erfasst wird. *eLFPs* wurden intrakortikal gemessen und beinhalten Signalanteile sowohl der afferenten Bahn als auch der intrakortikalen Verschaltungen. Die Messungen wurden parallel zu den Einzel- und Mehrzellenableitungen durchgeführt, mit dem Unterschied, dass das Messsignal in einem anderen Frequenzbereich gefiltert wurde (1–475 Hz). Dies erlaubte den direkten Vergleich zwischen der Adaptation, wie sie in einzelnen Neuronen stattfindet und der Adaptation der evozierten lokalen Feldpotenziale. Die Adaptation der lokalen Feldpotenziale wurde anhand der Stimulus-evozierten Komponenten analysiert

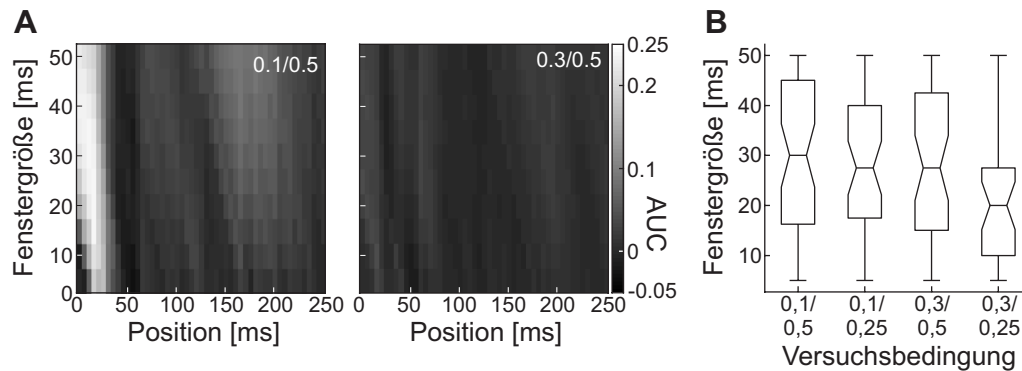


**Abbildung 3.10:** Korrelation zwischen der neuronalen Unterscheidbarkeit (gemessen als Fläche unter ROC) und dem Spike-Adaptationsindex (sAI) für alle Units und Versuchsbedingungen. Der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient ergab einen starken ( $r_s = 0,64$ ) und hochsignifikanten ( $p < 0,001$ ) Zusammenhang zwischen sAI und der Fläche unter der ROC.

und quantifiziert. Diese evozierten Komponenten manifestierten sich als eine charakteristische Wellenform, deren Amplituden u. a. durch die Stimulusqualität bestimmt wurden.

Die typische gemittelte Wellenform in Antwort auf einen Stimulus setzte sich aus drei Komponenten zusammen (Abbildung 3.12). Zuerst trat eine schnelle, negative Auslenkung (Nd) auf, dann eine langsamere, positive Auslenkung (Pd) und schließlich, nach Beendigung des Stimulus, eine weitere negative Auslenkung. Die Adaptation der eLFPs wurde anhand der ersten zwei Komponenten analysiert, indem für beide jeweils ein Adaptationsindex ( $pAI-Nd$  und  $pAI-Pd$ ) auf Grundlage der Wellenamplitude berechnet wurde. Dieser Adaptationsindex erlaubt einen direkten Vergleich der eLFPs mit der Adaptation der Spike-Aktivität. An dem Beispiel in Abbildung 3.12 wird das typische Muster der Adaptation der eLFPs deutlich. Die schnelle, negative Auslenkung zeigte eine sehr systematische Adaptation ( $pAI-Nd$ ) entlang der verschiedenen Versuchsbedingung. Sie war hoch, wenn der Deviant eine geringe Auftrittswahrscheinlichkeit hatte ( $pDev = 0,1$ ) und der Frequenzabstand zwischen Deviant und Standard hoch war ( $\Delta f = 0,5$  Oktaven). Die Adaptationsindizes  $pAI-Nd$  lagen in einem ähnlichen Bereich wie die Indizes der parallel durchgeführten Einzelzellmessung sAI (vergleiche Abbildung 3.12 und Abbildung 3.3; Bedingung 0,1/0,5: 0,276 und 0,362; Bedingung 0,1/0,25: 0,262 und 0,256; Bedingung 0,3/0,5: 0,181

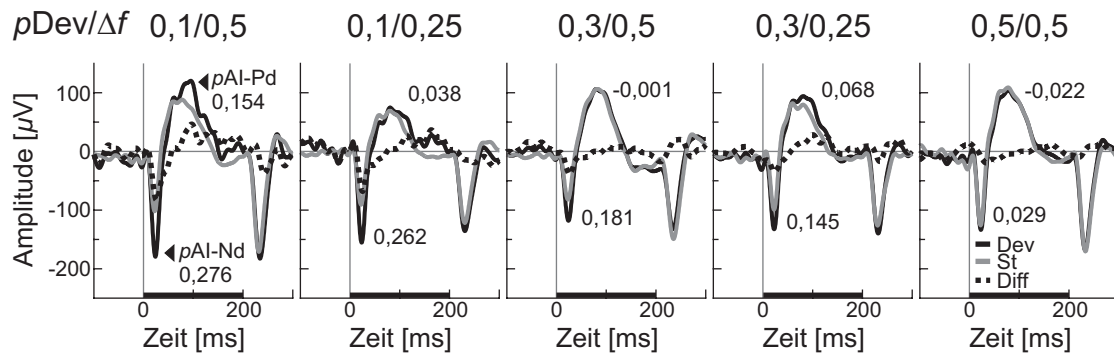




**Abbildung 3.11:** Analyse des optimalen Zeitfensters um Deviant- und Standard-Stimuli neuronal voneinander zu unterscheiden. **A:** Beispiel für die Veränderung der AUC einer Unit bei Veränderung des Analysefensters. Aufgetragen ist die Fenstergröße (Y-Achse) und die Fensterposition nach Reizbeginn (X-Achse). Zur Berechnung der ROC und der darunter liegenden Fläche (AUC) wurde die Spike-Aktivität nach Stimulusanfang über verschiedene Zeitfenster und verschiedene Fensterpositionen integriert. Die Fläche unter der ROC ist als Grauwert angegeben. Es wurden zwei Bedingungen untersucht: 0,1/0,5 (links) und 0,3/0,5 (rechts). **B:** Die Mediane  $Z$  (mit 95% Konfidenzintervallen und Quartilen) der optimalen Fenstergrößen aller Units bei den vier verschiedenen Versuchsbedingungen.

und 0,169; Bedingung 0,3/0,25: 0,145 und 0,053; Kontrollbedingung 0,5/0,5: 0,029 und 0,001). Die positive Auslenkung zeigte die Adaptation ( $pAI-Pd$ ) nicht so systematisch wie die negative und es gab auch kein direktes Korrelat in der Spikeantwort, wie es die negative Auslenkung in der phasischen Antwort des einzelnen Neurons hatte. Insgesamt waren die Adaptationsindizes der positiven Auslenkung auch niedriger als die der negativen Auslenkung  $Nd$ .

Grundsätzlich passte die Antwort, die im  $eLFP$ -Gesamtmittel gefunden wurde (Abbildung 3.13) in ihrem zeitlichen Ablauf gut zu dem Summen-PSTH der extrazellulär gemessenen Aktivität (Abbildung 3.6A). In beiden Fällen gab es kurz nach Stimulusbeginn eine schnelle Antwort gefolgt von einer langsameren Komponente über die Stimulusdauer und nach dem Ende des Stimulus eine weitere Antwort. Das Muster der  $eLFP$ -Adaptation, wie es in dem Beispiel gezeigt wurde (Abbildung 3.12), war typisch für die Gesamtheit der gemessenen  $eLFPs$ . Aus den gemittelten Wellenformen wurde für jede Versuchsbedingung ein Gesamtmittelwert (engl. *grand mean*) aller dazugehörigen Messungen berechnet (Abbildung 3.13). Für jeden Messpunkt wurde in diesen Daten der Unterschied zwischen Deviant- und Standard-Antwort statistisch geprüft (Post-hoc  $t$ -Test,  $p < 0,01$ ), um so die Komponenten identifizieren zu können, bei denen Adaptation stattfindet. Die Unterschiede ( $p$ -Werte sind als weiße Kurven in Abbildung 3.13 eingezeichnet) lagen zeitlich vor allem in zwei Bereichen der  $eLFPs$  vor: der schnellen, negativen Auslenkung und



**Abbildung 3.12:** Stimulus-spezifische Adaptation der evozierten lokalen Feldpotenziale. Dieses Beispiel wurde mit derselben Elektrode und parallel zu der Einzelzellmessung in Abbildung 3.3 gemessen. In der obersten Spalte sind die Versuchsbedingungen angegeben. Es sind die gemittelten Wellenformen der *eLFPs* in Antwort auf Deviant-Töne (schwarze Kurve) und Standard-Töne (graue Kurve) gezeigt, zusammen mit der Differenz (gestrichelte Kurve, [Deviant–Standard]). Zusätzlich sind die jeweiligen Adaptationsindizes für die verschiedenen Komponenten der Wellenformen angegeben: schnelle negative Auslenkung ( $pAI-Nd$ ) und langsamere positive Auslenkung ( $pAI-Pd$ ). Die Stimulusdauer ist auf der Zeitachse als schwarzer Balken repräsentiert.

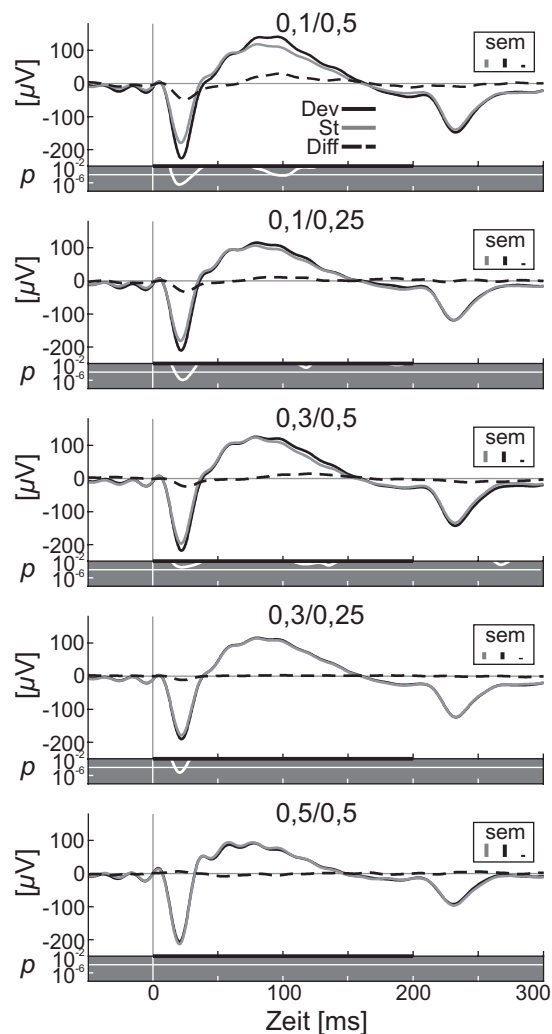
der langsameren, positiven Auslenkung. Nur in diesen Bereichen gab es signifikante Unterschiede zwischen beiden Stimulus-Typen und nur in der negativen Auslenkung gab es einen signifikanten Unterschied bei allen vier Versuchsbedingungen. In der positiven Auslenkung gab es signifikante Unterschiede nur bei den ersten beiden Versuchsbedingungen (0,1/0,5 und 0,1/0,25). Bei diesen beiden Versuchsbedingungen zeigten auch die einzelnen Neurone starke SSA. Bei der Kontrollbedingung (0,5/0,5) lag kein statistischer Unterschied zwischen der Deviant- und Standard-Antwort vor.

Im Gesamtmodell blieb die negative Auslenkung *Nd* der *eLFP*-Antwort auf den Standard-Stimulus über die Versuchsbedingungen statistisch unverändert, das Gesamtmodell der ANOVA war nicht signifikant (Bedingung 0,1/0,5:  $-187 \mu V$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $-191 \mu V$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $-205 \mu V$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $-187 \mu V$ ; zweifaktorielle ANOVA,  $F(3,66) = 0,57$ , mit  $pDev$  ( $p = 0,42$ ) und  $\Delta f$  ( $p = 0,7$ ) als Faktoren und ihrer Interaktion ( $p = 0,74$ )). Die Amplitude der negativen Auslenkung schien sich bei Deviant-Stimuli systematisch zu verändern (Bedingung 0,1/0,5:  $-235 \mu V$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $-222 \mu V$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $-227 \mu V$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $-199 \mu V$ ), aber dieser Effekt war nicht signifikant (zweifaktorielle ANOVA,  $F(3,66) = 0,1$ , mit  $pDev$  ( $p = 0,9$ ) und  $\Delta f$  ( $p = 0,9$ ) als Faktoren und ihrer Interaktion ( $p = 0,64$ )). Erst wenn für jede Messung die Differenz zwischen Deviant- und Standard-Antwort berechnet wurde, konnte ein signifikanter Effekt von Auftrittswahrscheinlichkeit und Frequenzabstand ermittelt werden (zweifaktorielle ANOVA,

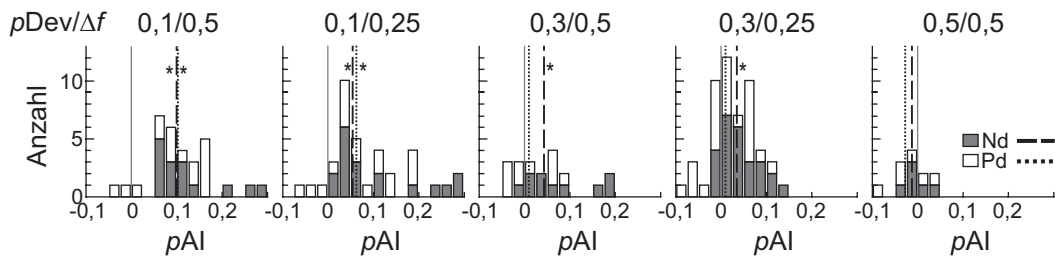
$F(3,66) = 15,5$  mit  $pDev$  ( $p < 0,001$ ) und  $\Delta f$  ( $p = 0,006$ ) als Faktoren und ihrer Interaktion ( $p = 0,46$ )).

Bei der Adaptation der *eLFP*-Antwort gab es einen wichtigen Unterschied zu der Adaptation einzelner Neurone. Bei den einzelnen Neuronen trat die Adaptation vor allem in der ersten, phasischen Komponente auf, nicht in der folgenden Inhibition oder der erhöhten Aktivität nach Ende des Stimulus. Die *eLFP*-Antwort dagegen adaptierte sowohl stark während der ersten, schnellen Antwort auf einen Stimulus, als auch, etwas weniger stark, in der langsameren positiven Auslenkung. Die Verteilung der Adaptationsindizes macht deutlich, dass besonders die negative *eLFP*-Komponente Stimulus-spezifische Adaptation zeigte und, im Vergleich zu der positiven Komponente, unter einer stärkeren Kontrolle der Versuchsparameter  $pDev$  und  $\Delta f$  stand (Abbildung 3.14). Nur die Verteilung von  $pAI-Nd$  war bei allen vier Versuchsbedingungen signifikant von null verschieden ( $Z$ ,  $l_{50}$  und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Bedingung 0,1/0,5:  $Z = 0,1$ ,  $l_{50} = 0,112$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $Z = 0,055$ ,  $l_{50} = 0,132$ ,  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $Z = 0,043$ ,  $l_{50} = 0,15$ ,  $p = 0,004$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $Z = 0,035$ ,  $l_{50} = 0,062$ ,  $p < 0,001$ ; Kontrollbedingung 0,5/0,5:  $Z = -0,013$ ,  $l_{50} = 0,041$ ,  $p = 0,844$ ). Des Weiteren war  $pAI-Nd$  signifikant abhängig von der Versuchsbedingung (Kruskal-Wallis Test,  $FG = 4$ ,  $\chi^2 = 26,43$ ,  $p < 0,001$ ). Es gab zwar auch einen signifikanten Einfluss der Versuchsbedingung auf  $pAI-Pd$ , aber weniger systematisch als auf  $pAI-Nd$  ( $Z$ ,  $l_{50}$  und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Bedingung 0,1/0,5:  $Z = 0,102$ ,  $l_{50} = 0,088$ ,  $p = 0,001$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $Z = 0,063$ ,  $l_{50} = 0,098$ ,  $p = 0,002$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $Z = 0,01$ ,  $l_{50} = 0,087$ ,  $p = 0,375$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $Z = 0,01$ ,  $l_{50} = 0,087$ ,  $p = 0,174$ ; Kontrollbedingung 0,5/0,5:  $Z = -0,027$ ,  $l_{50} = 0,052$ ,  $p = 0,219$ ).

Noch deutlicher wird der Unterschied zwischen der Adaptation der schnellen negativen und der langsameren positiven Auslenkung, wenn das Gesamtmittel des Differenzsignals ([Deviant – Standard]) betrachtet wird (Abbildung 3.15). Bei allen vier Versuchsbedingungen gab es in der negativen Auslenkung eine signifikante Differenz, deren Zeitpunkt in Abbildung 3.15 als schwarzer Balken über *Nd* eingezeichnet ist (Post hoc *t*-Test, zweiseitig,  $p < 0,01$ ). Die Amplitude dieser Differenz veränderte sich bei den verschiedenen Versuchsbedingungen mit derselben Systematik, wie es bei der Spike-Adaptation der Fall war:  $pAI-Nd_{0,1/0,5} > pAI-Nd_{0,1/0,25} > pAI-Nd_{0,3/0,5} > pAI-Nd_{0,3/0,25}$  (vergleiche mit Abbildung 3.6B). Der signifikante Unterschied erstreckte sich über einen kurzen Zeitraum von 14 ms (15 bis 29 ms nach Stimulusanfang). Dieser Zeitraum war fast deckungsgleich mit dem des signifikanten Differenzsignals der Spike-Adaptation (Abbildung 3.6B), der von 12 bis 28 ms nach Stimulusbeginn reichte. Die Latenzen des *eLFP*-Differenzsignals, gemessen als Latenz des negativen Gipfels *Nd* im Gesamtmittelwert, betrugen 25 ms (Bedingung 0,1/0,5), 26 ms (Bedingung 0,1/0,25), 25 ms (Bedingung 0,3/0,5) and 23 ms (Bedingung 0,3/0,25). Im Gegensatz dazu hatte das Differenzsignal der positiven Auslenkung



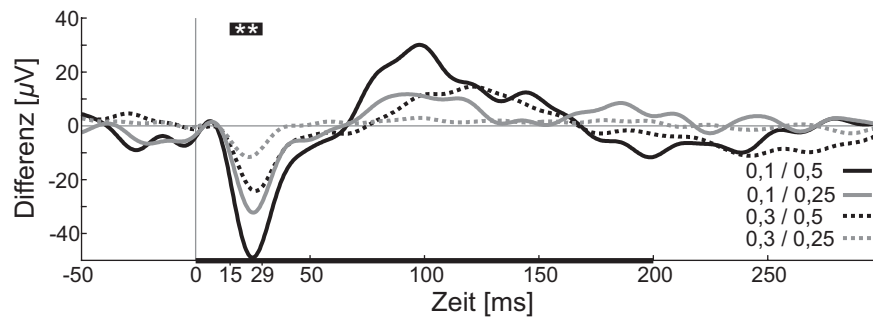
**Abbildung 3.13:** Gesamtmitelwerte der evozierten lokalen Feldpotenziale, getrennt dargestellt für die fünf verschiedenen Versuchsbedingungen. Die Versuchsbedingungen sind über jeder Grafik angegeben ( $pDev/\Delta f$ ). Jede Welle ist der Gesamtmitelwert über alle mittleren Wellenformen aller Messungen bei einer Bedingung für Deviant-Stimuli (schwarze Kurve) und Standard-Stimuli (graue Kurve). Die Differenz ([Deviant–Standard]) ist als gestrichelte Linie dargestellt. In dem eingesetzten Kasten ist der maximale Standardfehler des Gesamtmitelwertes als Balkenhöhe für jede Kurve angegeben (jeweils von links nach rechts für Standard, Deviant und die Differenz). Die Stimulusdauer (200 ms) ist als schwarzer Balken auf der Zeitachse eingezeichnet. Der Unterschied zwischen Deviant- und Standard-Antwort wurde für jeden Messpunkt statistisch getestet (Post-hoc  $t$ -Test) und der resultierende  $p$ -Wert des Tests als weiße Kurve auf grauen Hintergrund unter den eLFP-Kurven aufgetragen (logarithmische Skala). Als Korrektur für multiple Tests ist das Bonferroni-Niveau für  $p = 0,05$  als weiße, horizontale Linie mit eingezeichnet.



**Abbildung 3.14:** Verteilung der Adaptations-Indizes der evozierten lokalen Feldpotenziale ( $pAI$ ). Die Verteilungen sind getrennt für die Adaptations-Indizes der negativen Auslenkung (Nd, grau) und der positiven Auslenkung (Pd, weiß) gezeigt. Die Versuchsbedingungen stehen in der obersten Zeile. Zusätzlich ist für die jeweilige Verteilung der Median eingezeichnet (Nd: gestrichelte Linie, Pd: gepunktete Linie). Die Mediane wurden statistisch gegen Null getestet (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) und entsprechend markiert (\*  $p < 0,05$ ).

eine geringere Amplitude und war auch nicht so systematisch entlang den Versuchsbedingungen angeordnet, wie es für das Spike-Differenzsignal und Nd der Fall war.

Es muss hier betont werden, dass das Differenzsignal der negativen Auslenkung nicht auf einen Vorzeichenwechsel bei einer der beiden Ausgangswellen (Deviant-Antwort und Standard-Antwort) zurückführen war, sondern dass es sich um einen reinen Amplitudeneffekt handelte. Die Amplitude der  $eLFP$ -Antwort auf die Deviant-Stimuli war größer als die Amplitude in Antwort auf die Standard-Stimuli, aber beide blieben im negativen Bereich. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass bei der LFP-Antwort eine prominente negative Welle am Ende des Stimulus auftrat (Abbildung 3.13), die nur in geringem Umfang bei den extrazellulären Einzel- und Mehrzellenmessungen zu beobachten war (Abbildung 3.6A). Bei dieser Welle war keine Adaptation zu beobachten, es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Deviant- und Standard-Antwort (Abbildung 3.13) und auch im Differenzsignal gab es keine signifikanten Komponenten, die dieser Welle entsprochen hätten (Abbildung 3.15). Zur Kontrolle wurden auch für diese späte  $eLFP$ -Komponente die Adaptationsindizes berechnet (200 bis 300 ms nach Stimulusanfang). Für keine Versuchsbedingung war die Verteilung der Adaptationsindizes signifikant von Null verschieden (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Bedingung 0,1/0,5:  $p = 0,078$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $p = 0,31$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $p = 0,13$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $p = 0,57$ ; Kontrollbedingung 0,5/0,5:  $p = 0,15$ ). Ebenso konnte kein signifikanter Einfluss der Versuchsbedingung auf die Adaptation dieser späten Welle gezeigt werden (Kruskal-Wallis test,  $FG = 4$ ,  $\chi^2 = 5,68$ ,  $p = 0,22$ ). Diese nicht-adaptierende  $eLFP$ -Komponente könnte ein Hinweis darauf sein, dass zusätzliche Faktoren die  $eLFP$ s beeinflussen, die sich aber nicht direkt auf die extrazellulär gemessenen Neurone auswirken.

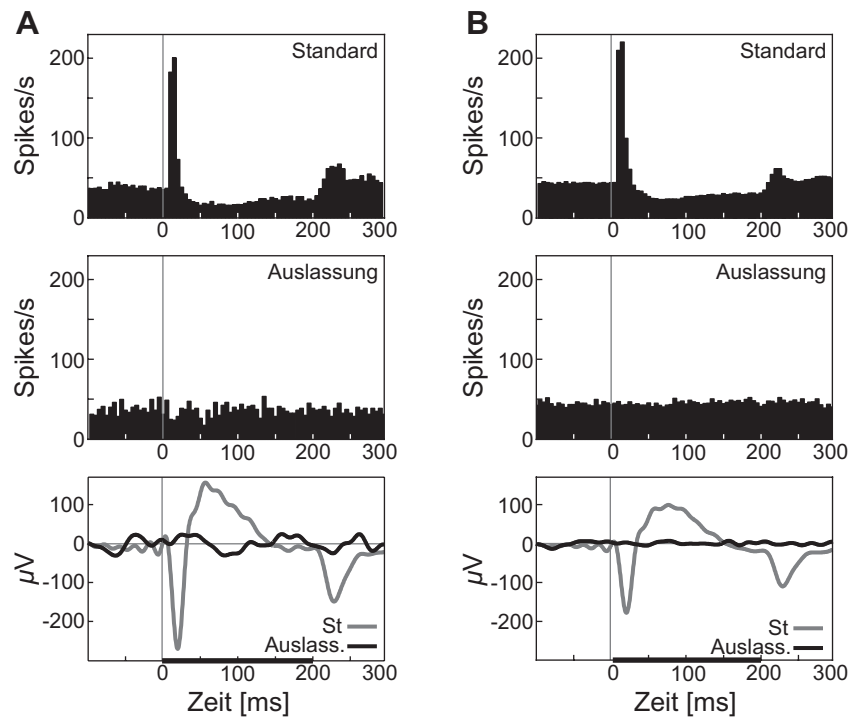


**Abbildung 3.15:** eLFP-Differenzsignal der Gesamtmittelwerte ([Deviant – Standard]). Für alle vier Versuchsbedingungen wurde das Differenzsignal auf Grundlage des Gesamtmittelwertes berechnet. Das Zeitfenster, in dem bei allen vier Versuchsbedingungen das Differenzsignal signifikant von Null verschieden ist, ist oberhalb mit einem dicken Balken und zwei Sternchen markiert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test,  $p < 0,01$ ). Dieser Bereich reicht von 15 bis 29 ms nach Stimulusanfang. Die Stimulusdauer ist als schwarzer Balken auf der Zeitachse markiert.

### 3.3 Die Aktivität verändert sich nicht bei Stimulus-Auslassungen

Das in den vorliegenden Versuchen angewandte Oddball-Paradigma wirft die Frage auf, ob die gemessenen Veränderungen in der neuronalen Aktivität bei der Präsentation eines Deviant-Stimulus auf den Stimulus selbst zurückzuführen waren, oder ob dies auch einfach mit jeder anderen Veränderung der Sequenz an Standard-Tönen zu erreichen war, im einfachsten Fall durch die Auslassung eines Deviant-Stimulus. Eine solche Deviant-Auslassung ergibt eine Sequenz von Standard-Stimuli, die mit einer gewissen Auftrittswahrscheinlichkeit von Pausen anstelle von Deviant-Stimuli unterbrochen wird. Jegliche Veränderung der neuronalen Aktivität, die auf eine reine Veränderung der Sequenz zurückzuführen ist, sollte in diesem Fall messbar sein. Man könnte eine solche Veränderung als eine Art *neuronalen Erwartungswert* betrachten. In EEG-Messungen an menschlichen Probanden wurde bereits wiederholt gezeigt, dass solche Stimulus-Auslassungen in einer stark repetitiven Ton-Sequenz zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität führen können, u. a. in Form von MMN (Yabe et al., 1997). Allerdings war die Wiederholrate der Stimuli in diesen EEG-Studien sehr viel höher (6,667 Hz) als bei den hier vorgestellten Versuchen (1 Hz).

Die Versuchsparameter, mit denen diese Frage in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, entsprachen der Versuchsbedingung 0,1/0,5, mit dem Unterschied, dass der Deviant-Stimulus mit  $-28$  dB SPL präsentiert wurde, also weit unter der Hörschwelle des Tieres und so eine Stimulus-Auslassung darstellte. Um erregende und auch hemmende Effekte



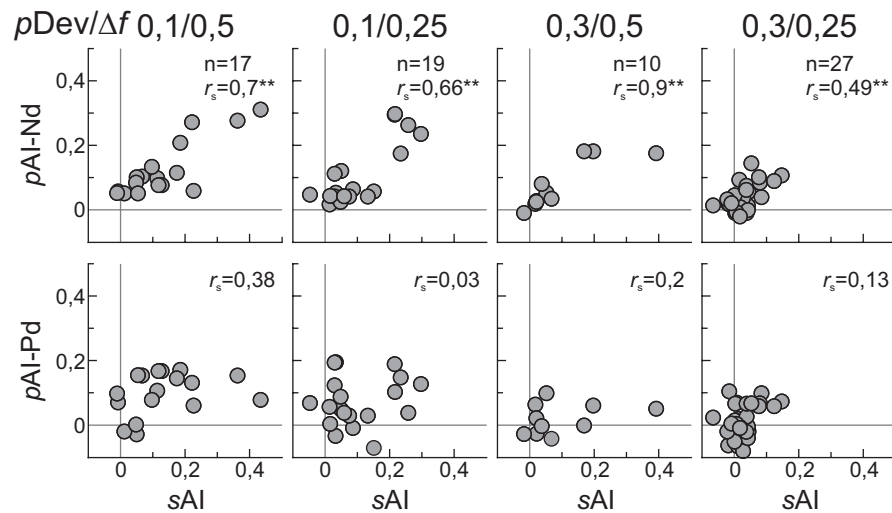
**Abbildung 3.16:** Eine Stimulus-Auslassung in einer repetitiven Sequenz von Standard-Tönen ruft keine Veränderung der neuronalen Aktivität hervor. **A:** Beispiel für eine Messung mit Stimulus-Auslassung. Die Auslassung entsprach dem Deviant-Stimulus mit  $-28$  dB SPL, alle anderen Stimulusparameter waren identisch mit der Versuchsbedingung 0,1/0,5. Das PSTH oben zeigt die Spike-Antwort auf die Standard-Stimuli, das PSTH in der Mitte während der Auslassung. Das Panel ganz unten zeigt die  $e$ LFP-Antwort auf den Standard-Stimulus (grau) und während der Auslassung (schwarz). Die Dauer des Standard-Stimulus (200 ms) ist als schwarzer Balken auf der Zeitachse markiert. **B:** Die Gesamtmittelwerte aller Messungen mit Deviant-Auslassung. Die Panels oben und in der Mitte zeigen die PSTHs bei Standard-Stimuli bzw. bei Deviant-Auslassung ( $n = 9$ ). Das Panel ganz unten zeigt die Gesamtmittelwerte der  $e$ LFP-Kurven ( $n = 7$ ) bei Standard-Stimuli (grau) und Stimulus-Auslassung (schwarz).

auf die Aktivität einzelner kortikaler Neurone erfassen zu können, wurden für diese Versuchsbedingung solche Ableitorte ausgewählt, die ein hohes Niveau an Spontanaktivität aufwiesen. Die Neurone, bei denen diese Versuchsbedingung gemessen wurde, wiesen bei Standard-Stimuli ein stark phasisches Antwortmuster auf, wie es auch schon bei den vorigen Ergebnissen der Fall war (Abbildung 3.16A, oberes PSTH). Wurde eine Stimulus-Auslassung präsentiert (Abbildung 3.16A, mittleres PSTH), so veränderte sich die neuronale Aktivität nicht. Bei den *eLFPs* war das gleiche Ergebnis zu beobachten (Abbildung 3.16A, untere Grafik). Die Standard-Stimuli riefen eine klare und typische Antwort hervor, bei der Stimulusauslassung war keine Veränderung der lokalen Feldpotenziale zu beobachten. Das Ergebnis aus diesem Beispiel bestätigte sich auf dem Populationsniveau (Abbildung 3.16B). Auch hier konnte keine Aktivitätsveränderung gemessen werden, wenn anstelle eines Stimulus eine Auslassung präsentiert wurde. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es keine Effekte gab, die auf eine reine Änderung der Sequenz oder *neuronale Erwartung* zurückzuführen sind. Die Stimulus-spezifische Adaptation, wie sie in den vorherigen Ergebnissen gezeigt wurde, ist also eindeutig an den Deviant-Stimulus gebunden.

### 3.4 Korrelation zwischen der Spike-Adaptation und der LFP-Adaptation

Ein wichtiges Ergebnis der bisherigen Analysen war, dass die Stimulus-spezifische Adaptation sowohl in der Aktivität einzelner Neurone messbar war als auch in bestimmten Komponenten der evozierten lokalen Feldpotenziale. Daraus resultierte die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der Spike-Adaptation und der *eLFP*-Adaptation gab. Um diese zu beantworten, wurde mit den gleichzeitig aufgenommenen Spike- und LFP-Datensätzen eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Für jede Versuchsbedingung wurde der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient ( $r_s$ ) zwischen *sAI* und *pAI*-Nd bzw. *sAI* und *pAI*-Pd berechnet (Abbildung 3.17). Es gab eine enge Korrelation zwischen *sAI* und *pAI*-Nd, die bei allen Versuchsbedingungen statistisch signifikant von Null verschieden war (Bedingung 0,1/0,5:  $p = 0,002$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $p = 0,0023$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $p < 0,001$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $p = 0,009$ ; Kontrollbedingung 0,5/0,5:  $p = 0,62$ ). Dies war bei *sAI* und *pAI*-Nd nicht der Fall, die Korrelationskoeffizienten waren alle niedriger und keine der Korrelationen war signifikant von Null verschieden (Bedingung 0,1/0,5:  $p = 0,13$ ; Bedingung 0,1/0,25:  $p = 0,91$ ; Bedingung 0,3/0,5:  $p < 0,58$ ; Bedingung 0,3/0,25:  $p = 0,11$ ; Kontrollbedingung 0,5/0,5:  $p = 0,79$ ). Dies deutet darauf hin, dass es einen engen Zusammenhang zwischen der Spike-Adaptation und der Adaptation der negativen



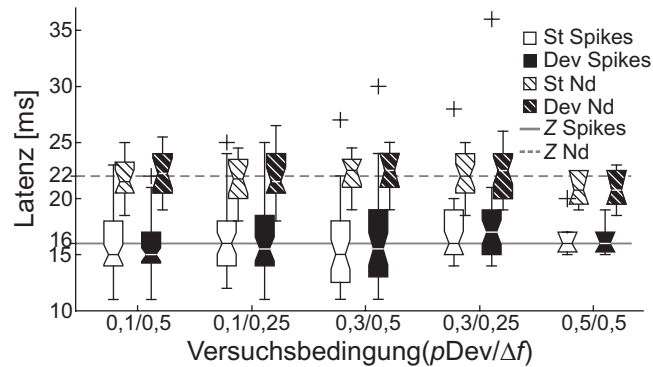


**Abbildung 3.17:** Zusammenhang zwischen der Adaptation der Spike-Antwort ( $sAI$ ) und der  $eLFP$ -Antwort ( $pAI$ ). Bei einigen Messungen wurden die Spikeaktivität und die lokalen Feldpotenziale parallel aufgezeichnet. Für diese Untermenge (Anzahl steht für jede Bedingung im oberen Panel) konnte die Korrelation zwischen dem Spike-Adaptationsindex  $sAI$  und den LFP-Adaptationsindizes  $pAI-Nd$  und  $pAI-Pd$  berechnet werden. Die Stimulusbedingungen sind ganz oben angegeben. In der oberen Abbildungsreihe sind  $sAI$  gegen  $pAI-Nd$  aufgetragen und in der unteren Reihe  $sAI$  gegen  $pAI-Pd$ . In jeder Grafik ist der Korrelationskoeffizient  $r_s$  (Spearman's Rho) und Ergebnis des nicht-parametrischen Tests (\*\*  $p < 0,01$ ) angegeben.

$eLFP$ -Komponente gibt, die späteren  $eLFP$ -Komponenten aber zusätzlichen oder anderen Einflüssen unterliegen.

### 3.5 Latenzen der Spike- und LFP-Antwort

Stimulus-spezifische Adaptation führt im auditorischen Kortex des anästhesierten Tieres zu Latenzunterschieden zwischen den Antworten auf Standard-Töne und Deviant-Töne bzw. hängt die Spike-Latenz des Differenzsignals (Deviant – Standard) u. a. von dem Frequenzabstand zwischen Deviant und Standard ab (Ulanovsky et al., 2003). Für das Spike-Differenzsignal (siehe Abbildung 3.6) konnte in der vorliegenden Untersuchung kein Einfluss der Versuchsbedingung auf die Latenz gezeigt werden (Kruskal-Wallis Test,  $FG = 3$ ,  $\chi^2 = 1,88$ ,  $p = 0,6$ ), ebenso gab es keinen Einfluss der Versuchsbedingung auf die Latenz des Differenzsignals bei der negativen Auslenkung  $Nd$  der  $eLFPs$  (Kruskal-Wallis Test,  $FG = 3$ ,  $\chi^2 = 4,74$ ,  $p = 0,19$ , siehe Abbildung 3.15) oder auf die Latenz der positiven Auslenkung  $Pd$  (Kruskal-Wallis Test,  $FG = 3$ ,  $\chi^2 = 5,73$ ,  $p = 0,12$ , siehe Abbildung 3.15).

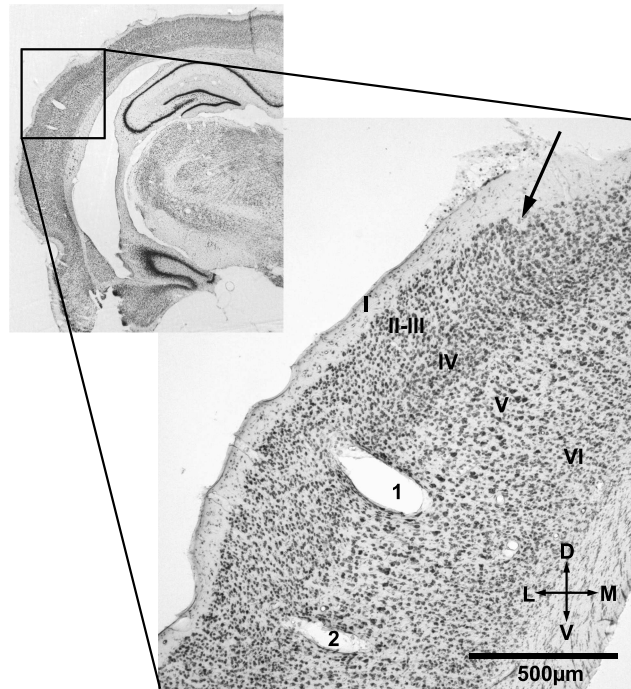


**Abbildung 3.18:** Mittlere Latenzen der Spike-Antwort und der evozierten lokalen Feldpotenziale bei Deviant- und Standard-Stimuli. Für jede Versuchsbedingung sind, in vier Box-Whisker-Plots, jeweils der Median, das 95%ige Konfidenzintervall und die Quartile angegeben, aufgetrennt nach Stimulustyp (Deviant: weiß, Standard: schwarz) und Signal (Spikes: ausgefüllt, *e*LFPs: gestreift). Als Latenz der Spikeantwort wurde jeweils die Latenz der Gipfel im PSTH nach Stimulusbeginn bestimmt. Die *e*LFP-Latenz wurde anhand der Gipfel-Amplitude der negativen Auslenkung (Nd) gemessen. Für die Spike-Latenz und *e*LFP-Latenz ist jeweils der Gesamt-Median angegeben (Z Spikes und Z Nd).

Die Mediane der Spike-Latenzen und der *e*LFP-Nd-Latenzen (Abbildung 3.18, Spikes:  $Z = 16$  ms,  $l_{50} = 4$ ; *e*LFP-Nd:  $Z = 22$  ms,  $l_{50} = 3,25$ ) waren fast deckungsgleich mit den Latenzen der Differenzsignale bei den vier verschiedenen Versuchsbedingungen (Spike Differenzsignal = 16, 16, 16 und 14 ms, *e*LFP-Nd Differenzsignal = 25, 26, 25 und 23 ms). Zwischen den neuronalen Antworten auf Deviant- und Standard-Töne gab es bei keiner Versuchsbedingung einen signifikanten Unterschied, weder für die Spike-Antwort (Wilcoxon-Rangsummentest,  $p > 0,1$ ) noch für *e*LFP-Nd-Antwort (Wilcoxon-Rangsummentest,  $p > 0,1$ ) oder *e*LFP-Pd-Antwort (Wilcoxon-Rangsummentest,  $p > 0,1$ ). Um auch kleine Latenzunterschiede zwischen Deviant- und Standard-Antworten zu erfassen, die möglicherweise in einer Populationsanalyse durch die hohe Variabilität verloren gehen könnten, wurden zusätzlich noch die Latenzdifferenzen zwischen Deviant- und Standard-Antwort für jede einzelne Messung berechnet. Dies wurde sowohl für die Spike-Antworten als auch die *e*LFP-Nd-Antworten gemacht. Die Mediane der Differenzen ([Deviant Latenz – Standard Latenz] war genau 0 für die Spike-Latenz und die *e*LFP-Nd-Latenz. Für alle Versuchsbedingungen bis auf eine waren die Verteilungen statistisch nicht unterschiedlich von einer Verteilung mit  $Z = 0$ . Dies galt für die Spike-Latenzen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, alle Versuchsbedingungen:  $p > 0,05$ , korrigiert für multiple Tests) und für die *e*LFP-Nd-Latenzen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Versuchsbedingung 0,1/0,5:  $p = 0,01$ ; alle anderen Versuchsbedingungen:  $p > 0,05$ , korrigiert für multiple Tests).

### 3.6 Laminare Position der Ableitorte

Nach Beendigung der Ableitungen in einem Tier wurde der erste und letzte Ableitort durch eine elektrolytische Läsion markiert (Abbildung 3.19). Anhand von coronalen Hirnschnitten, die mit Cresylviolett gefärbt waren, wurden die Orte dieser Läsionen rekonstruiert und so bei jedem Tier die Position der Ableitorte den kortikalen Schichten zugeordnet (Zilles, 1985) und überprüft, ob sich diese im primären auditorischen Kortex (A1) befanden (Paxinos und Watson, 1998). Bei allen acht Tieren, die dieser Studie zugrunde liegen, wurden bestätigt, dass sich die Ableitorte im primären auditorischen Kortex befanden. Die laminare Position variierte etwas und lag zwischen Schicht III und Schicht V. Der Großteil der Messungen fand aber in den Schichten IV und V statt (Tier Nr. 31: Schicht IV, Tier Nr. 34: Schicht V, Tier Nr. 41: Schicht V, Tier Nr. 42: Schicht III, Tier Nr. 48: Schicht V, Tier Nr. 51: Schicht IV, Tier Nr. 52: Schicht V, Tier Nr. 57: Schicht III). Für alle Messungen innerhalb einer Schicht wurden die Mediane der Adaptationsindizes *sAI* berechnet (Schicht III:  $Z = 0,033$ ,  $l_{50} = 0,1$ ; Schicht IV:  $Z = 0,033$ ,  $l_{50} = 0,078$ , Schicht V:  $Z = 0,04$ ,  $l_{50} = 0,082$ ) und die Mediane von *pAI-Nd* (Schicht III:  $Z = 0,052$ ,  $l_{50} = 0,082$ ; Schicht IV:  $Z = 0,042$ ,  $l_{50} = 0,039$ , Schicht V:  $Z = 0,044$ ,  $l_{50} = 0,113$ ). Es konnte kein signifikanter Effekt der laminaren Position (Schicht III, IV und V) auf den Grad der Spike-Adaptation (Kruskal-Wallis-Test,  $FG = 2$ ,  $\chi^2 = 1,32$ ,  $p = 0,516$ ) oder der *eLFP-Nd*-Adaptation gezeigt werden (Kruskal-Wallis-Test,  $FG = 2$ ,  $\chi^2 = 4,17$ ,  $p = 0,124$ ). Des Weiteren war das individuelle Tier kein signifikanter Einflussfaktor auf *sAI* (Kruskal-Wallis-Test,  $FG = 7$ ,  $\chi^2 = 12,46$ ,  $p = 0,085$ ) oder *pAI-Nd* (Kruskal-Wallis-Test,  $FG = 3$ ,  $\chi^2 = 4,92$ ,  $p = 0,177$ ). Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die Stimulus-spezifische Adaptation über die drei hier betrachteten Schichten hinweg unverändert war, es also keine schichtspezifische Adaptation gab.



**Abbildung 3.19:** Histologische Rekonstruktion der Ableitorte. Beispiel einer elektrolytischen Läsion am Anfang und Ende der Ableitungen mit der Ableitelektrode. Das Bild links oben zeigt die gesamte linke Hemisphäre in einer coronalen Ansicht. Der schwarze Rahmen markiert den Ausschnitt, der vergrößert dargestellt ist. Die Schnittdicke betrug  $50\ \mu\text{m}$ , der schwarze Balken entspricht  $500\ \mu\text{m}$ . Die Läsionen sind mit 1 (= Anfang der Ableitungen) und 2 (= Ende der Ableitungen) markiert. Die Läsionen sind im primären auditorischen Kortex (A1) lokalisiert (Paxinos und Watson, 1998), etwa 6 mm caudal von Bregma. Der Pfeil rechts markiert die ungefähre Eintrittsstelle der Elektrode in den Kortex. Die kortikalen Schichten sind mit römischen Zahlen (I bis VI) markiert (Zilles, 1985).

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Stimulus-spezifischen Adaptation (SSA) im primären auditorischen Kortex der wachen Ratte auf der Ebene einzelner Neurone und auf der Ebene summierter, synchroner Aktivität eines größeren Neuronenverbandes in Form lokaler Feldpotenziale. SSA beschreibt die Eigenschaft von Neuronen, ihre Aktivität an die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Stimulus und damit an die Stimulus-Historie anzupassen. In der Regel geschieht eine solche Anpassung durch die Reduktion der Aktivität, ohne diese Anpassung auf andere Stimuli zu generalisieren. Damit erfüllt SSA ein wesentliches Kriterium der Habituation, wie es bei Thompson und Spencer (1966) und Dudai (2002) definiert ist. SSA kann somit als eine Form des nicht-assoziativen Lernens betrachtet werden (Hanser, 2001) und unterscheidet sich fundamental von einer allgemeinen Absenkung des Aktivitätsniveaus oder generellen Anpassung der Empfindlichkeit, was auch als Ermüdung (engl. *fatigue*) beziehungsweise Adaptation bezeichnet wird (Moore, 2003). Im menschlichen EEG wird bei plötzlicher Änderung der auditorischen Reizung ein vergleichbares Phänomen beobachtet, die sogenannte Mismatch Negativity. Die Messung der Mismatch Negativity als eine negative Welle im EEG bei der Präsentation auditorischer Abweichungen hat sich seit ihrer Entdeckung durch Risto Näätänen (Näätänen et al., 1978) zu einer Standardmethode entwickelt, um kognitive Prozesse und Entwicklungen neurophysiologisch zu erfassen. Teilweise werden damit auch die pathologischen Störungen solcher Prozesse untersucht (Näätänen, 2003). Trotzdem sind die zellulären Grundlagen des Phänomens MMN bisher ungeklärt. Da MMN viele Eigenschaften mit SSA teilt (Nelken und Ulanovsky, 2007), wird SSA zunehmend als mögliches neuronales Substrat von MMN diskutiert. Allerdings liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor, die einen direkten Vergleich der Adaptation von einzelnen Neuronen und von aufsummierten Potenzialen vornehmen. Vor diesem Hintergrund wurden die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit entwickelt, die als Erste einen direkten Vergleich zwischen der SSA einzelner Neurone und aufsummierter Potenziale zulässt und SSA erstmalig im wachen Tier untersucht. Folgende Fragen sollten dabei beantwortet werden:

1. Gibt es Stimulus-spezifische Adaptation im primären auditorischen Kortex der wachen Ratte? Ist diese SSA vergleichbar mit den bekannten Ergebnissen im anästhesierten Tier und welche Parameter regulierten sie?

2. Wie manifestiert sich SSA in den intrakortikal gemessenen evozierten lokalen Feldpotenzialen? Ist die Stimulus-spezifische Adaptation der *e*LFPs vergleichbar mit dem MMN-Phänomen im EEG-Signal?
3. Korreliert die Adaptation einzelner kortikaler Neurone mit der Adaptation der lokalen Feldpotenziale? Welchen Beitrag leisten einzelne Neurone in A1 bei den Adaptations-Vorgängen der *e*LFPs?

## 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit konnte am Beispiel der Ratte gezeigt werden, dass im wachen Tier Neurone des primären auditorischen Kortex auf Stimulus-spezifische Weise adaptieren. Die zum größten Teil phasischen Neurone zeigten SSA vor allem in der transienten, Stimulus-evozierten Erregung und nicht in der darauf folgenden Inhibition oder der erhöhten Aktivität am Ende des Stimulus (Abbildung 3.6A). Da sowohl einzelne Neurone als auch größere Populationen von Neuronen (Einzelzell- und Mehrzellenableitungen) gemessen wurden, war ein Vergleich zwischen beiden möglich. Es gab keinen Unterschied zwischen den Verteilungen der Adaptationsindizes von Einzelzell- und Mehrzellenableitungen (Abbildung 3.4). Dies erlaubt den Schluss, dass SSA keine Eigenschaft von einigen, wenigen kortikalen Neuronen ist, sondern alle Neuronen, wenn auch in unterschiedlichem Umfang, ihr Aktivitätsniveau an die Stimulusstatistik und die Stimuluseigenschaften anpassen. Die Adaptation war unabhängig von den Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$ , es gab keine Asymmetrie im Grad der Adaptation an eine der beiden Stimuli (Abbildung 3.5). Für zwei Faktoren konnte gezeigt werden, dass sie die SSA kortikaler Neurone beeinflussen: Auftrittswahrscheinlichkeit ( $pDev$ ) und Frequenzabstand zwischen beiden Stimuli ( $\Delta f$ ) (Abbildung 3.4). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Antwort auf eine akustische Abweichung nicht nur von der langfristigen Stimulushistorie abhängt (alle 800 Stimuli), sondern auch von der kurzfristigen Stimulushistorie, die direkt vor der Abweichung präsentiert wurde (Abbildung 3.7). Die Stimulus-spezifische Adaptation einzelner Neurone führte insgesamt zu einer verbesserten neuronalen Detektion der Abweichungen in dem repetitiven Hintergrund (Abbildung 3.9 und 3.10). In den evozierten lokalen Feldpotenzialen konnte ebenfalls SSA nachgewiesen werden. Allerdings gab es keine Veränderung der Wellenform, die der MMN-Wellenform im menschlichen EEG entsprochen hätte. Am stärksten war die SSA in der ersten, negativen Welle (Nd). In der langsameren, positiven Welle (Pd) war SSA weniger ausgeprägt und nicht so stark unter der Kontrolle der Versuchsparameter  $pDev$  und  $\Delta f$  (Abbildung 3.13). Für die Adaptation der negativen Welle konnte gezeigt werden, dass sie stark mit den gleichzeitig gemessenen adaptierenden Neuronen korrelierte, die positive Welle jedoch nicht (Abbildung 3.17). Es wurden keine Latenzunterschiede in den

Antworten auf Deviant-Stimuli und Standard-Stimuli gefunden (Abbildung 3.18). Ebenso war die Stimulus-spezifische Adaptation über die gemessenen kortikalen Schichten hinweg (Schicht III, IV und V) nicht unterschiedlich (Abbildung 3.19).

## 4.2 Vergleich der SSA von Neuronen und LFPs bei verschiedenen Stimulations-Paradigmen

In der Literatur finden sich drei große Gruppen von Veröffentlichungen, die Stimulus-spezifische Adaptation mit unterschiedlichen Stimulationsparadigmen und Zeitskalen gemessen haben und damit vermutlich auch z. T. unterschiedliche Mechanismen untersuchten. Die erste Gruppe untersuchte das sogenannte Oddball-Paradigma, das dem Stimulationsparadigma der vorliegenden Arbeit entspricht. Dabei werden zwei oder mehr Töne über einen längeren Zeitraum alternierend aber mit unterschiedlicher Auftrittswahrscheinlichkeit wiederholt. Darunter fällt auch das klassische Paradigma, um MMN im menschlichen EEG zu untersuchen. Bei dem zweiten Paradigma wird erst eine sehr lange Adaptationssequenz mit einem sich wiederholenden Ton präsentiert und anschließend der Testton, mit dem die Adaptation gemessen wird. Das dritte Paradigma wird auch 2-Ton-Paradigma genannt. Es wird ein Ton zur Adaptation präsentiert und schon mit dem zweiten Ton wird die Adaptation bestimmt. Dieses Paradigma untersucht Effekte auf einer sehr kurzen Zeitskala.

### 4.2.1 Oddball-Paradigma

Die in dieser Arbeit gezeigte Stimulus-spezifische Adaptation lässt sich prinzipiell mit den in der Literatur bei Oddball-Paradigmen gefundenen Effekten vergleichen, allerdings wurden meist zwei oder mehr Versuchsparameter anders gewählt. Die am besten vergleichbare Studie an kortikalen Neuronen wurde von Ulanovsky et al. (2003, 2004) veröffentlicht. Die Adaptation wurde in diesen Studien mit demselben Paradigmen-Typ (*oddball-paradigm*) gemessen und mit derselben Berechnung quantifiziert wie in der vorliegenden Arbeit. Der maximale mittlere Adaptationsindex, der in Ulanovsky et al. (2004) publiziert wurde, beträgt 0,265 (53% Aktivitätsunterschied), während in dieser Doktorarbeit der maximale mediane Adaptationsindex  $sAI$  0,089 betrug (19,5% Aktivitätsunterschied, bei der Bedingung  $pDev/\Delta f = 0,1/0,5$ , 1 Hz Wiederholrate und 50 dB SPL). Diese Diskrepanz könnte auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Zum einen ist der Frequenzabstand  $\Delta f$  bei Ulanovsky et al. (2004) größer (0,526 Oktaven), zum anderen ist die Wiederholrate bei Ulanovsky et al. (2004) höher (1,36 Hz) und die Stimuli haben einen höheren Pegel (40 dB SPL über der Schwelle). All diese Faktoren verstärken vermutlich die Adaptationseffekte, wie es z. B.

für schnellere Wiederholraten von Ulanovsky et al. (2003) selbst gezeigt wurde. Ein weiterer wichtiger Unterschied liegt in den unterschiedlichen Antwortmustern der Neurone. Bei Ulanovsky et al. (2003) hatte ein Großteil der Neurone eine stark tonische Antwortkomponente, die auch am stärksten der Adaptation unterlag, während in der vorliegenden Arbeit die Neurone stark phasisch antworteten und somit die Adaptation auch nur in dieser transienten Antwort messbar war. Ein solcher Unterschied in den neuronalen Antwortmustern könnte auf die unterschiedlichen Tiermodelle (Katze und Ratte) zurückzuführen sein, oder auf einen Einfluss der Anästhesie bei Ulanovsky et al. (2003) (siehe auch Abschnitt 4.3). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Arbeit keine Neurone mit tonischem Antwortmuster gemessen wurden, die einen direkten Vergleich ermöglichen würden.

Zwei neuere Studie an Neuronen im *Colliculus inferior* der anästhesierten Ratte konnten ebenfalls starke Stimulus-spezifische Adaptation mit einem Oddball-Paradigma demonstrieren (Pérez-González et al., 2005; Malmierca et al., 2009). Auch in diesen Studien wurden vergleichsweise hohe Adaptationsindizes gemessen (von  $sAI \bar{x} = 0,015$  bis  $\bar{x} = 0,76$ , Malmierca et al., 2009). Eine Ursache für diesen Unterschied ist vermutlich die sehr viel höhere Wiederholrate, mit der Malmierca et al. (2009) die Stimuli präsentiert haben (2 bis 8 Hz). Diese hohen Raten verstärken den Adaptationseffekt sicherlich massiv, allerdings befinden sie sich damit schon im Bereich des auditorischen Streamings (z. B. Fishman et al., 2001), sodass die Adaptation nicht mehr von anderen auditorischen Phänomenen zu trennen ist. Hinzu kommt, dass bei Malmierca et al. (2009) die Hirnregion eine andere war als in der vorliegenden Arbeit und sich die Auswahl der zu messenden Neurone stark unterschied. Während bei den Messungen, die dieser Doktorarbeit zugrunde liegen, alle Unit mit einer auditorischen Antwort berücksichtigt wurde, fand bei Malmierca et al. (2009) eine gezielte Auswahl von Units statt, die starke Effekte zeigten (persönliche Kommunikation).

Eine dritte, sehr aktuelle Veröffentlichung untersuchte SSA mit einem Oddball-Paradigma an Neuronen des auditorischen Thalamus der anästhesierten Maus (Anderson et al., 2009). Soweit die Werte aus der Publikation erkenntlich sind, sind diese Werte ziemlich direkt zu mit den hier vorgestellten Daten vergleichbar ( $sAI < 0,5$ ). Ein wichtiger Unterschied besteht allerdings zum neuronalen Antwortmuster im Thalamus. Die thalamischen Neurone hatten eine starke tonische Komponente und diese wies auch die stärkste Adaptation auf, im Unterschied also zu Neuronen im primären Hörkortex der wachen Ratte.

In Szymanski et al. (2009) wurde mit einem Oddball-Paradigma im auditorischen Kortex der anästhesierten Ratte das laminare Profil der Stimulus-spezifischen Adaptation in den LFPs untersucht. Der stärkste Adaptationseffekt wurde dabei in der ersten, negativen Auslenkung gemessen und keine Adaptation bei späteren Komponenten, was seine Ursache



in den relativ kurzen Stimuli haben könnte (30 ms). Die etwas höheren Adaptationsindizes ( $pAI = 0,15$  bis  $0,3$ ) sind vermutlich wiederum auf die höhere Wiederholrate (3,33 Hz) zurückzuführen. Die leichten Unterschiede zwischen kortikalen Schichten, die Szymanski et al. (2009) fanden, konnten meine Ergebnisse nicht bestätigen, für einen echten Vergleich war die jedoch die Anzahl an Messungen in den einzelnen Schichten zu gering und der Bereich zu beschränkt (Schicht III–V).

Die ausgesprochen umfangreiche Literatur zur Mismatch Negativity, in der in den meisten Fällen ebenfalls ein Oddball-Paradigma angewendet wurde, wird detailliert in dem Abschnitt 4.6 diskutiert. Grundsätzlich ist zu sagen, dass das in meinen Versuchen angewandte Paradigma ausdrücklich so konzipiert wurde, dass es eine gute Vergleichbarkeit mit den MMN-Paradigmen zulässt, während bei den zitierten Studien z. T. Parameter gewählt wurden (z. B. sehr schnelle Wiederholraten), bei denen noch weitere Mechanismen (z. B. Streaming) eine Rolle spielen.

#### **4.2.2 Lange Adaptationssequenz**

Eine sehr frühe Studie zur Stimulus-spezifischen Adaptation wurde von Condon und Weinberger (1991) veröffentlicht. Allerdings wird SSA dort als Habituation bezeichnet, die Frequenz-spezifische Plastizität generiert (siehe auch Westenberg und Weinberger, 1976). Sie konnten zeigen, dass es im auditorischen Kortex des wachen Meerschweinchens eine starke Habituation der Neurone gibt (Reduktion der neuronalen Antwort um etwa 70%). Dieser Effekt war sehr frequenzspezifisch, bewegt sich aber auf einer anderen Zeitskala als in den Versuchen der hier vorgestellten Arbeit. Während hier gezeigt werden konnte, dass schon einige Stimuli ausreichen, um die Antwort von Neuronen zu verändern (Abbildung 3.7), wurden bei Condon und Weinberger (1991) erst 540 Stimuli (50–80 dB SPL, 1,25 Hz Wiederholrate) über einen Zeitraum von 7 Minuten präsentiert, bis die Adaptation getestet wurde. Kritisch ist auch zu sehen, dass ein solches Stimulationsparadigma nur schlecht die natürliche Situation widerspiegelt, in der unterschiedliche Stimuli mit unterschiedlichen Auftrittswahrscheinlichkeiten gleichzeitig vorhanden sein können. Der Einfluss der Stimulusstatistik (Auftrittswahrscheinlichkeit) konnte mit einer solchen langen Adaptationssequenzen nicht erfasst werden.

#### **4.2.3 2-Ton-Paradigma**

In den meisten Studien, in denen ein 2-Ton-Paradigma angewandt wurde, wurde die Frage der Nachverdeckung untersucht (engl. *forward suppression* in der Neurophysiologie oder auch engl. *forward masking* in der Psychophysik). So wurde in Brosch und Schreiner

(1997) bei Neuronen des auditorischen Kortex der anästhesierten Katze eine starke Maskierung (Nachverdeckung) gefunden, die bis zu 430 ms anhielt (Mittelwert: 143 ms). Des Weiteren war die Unterdrückung der Antwort auf den zweiten Ton durch einen kurz zuvor präsentierten Ton stark abhängig von dessen Lage innerhalb der Tuningkurve. Nakamoto et al. (2006) haben bei Neuronen im primären Hörkortex der Katze ein Inter-Stimulus-Intervall von 187 ms gemessen, nach dem die Antwort auf einen zweiten Ton 70% des Ursprungswertes erreichte. Diese 2-Ton-Paradigmen bewegen sich also auf sehr viel kürzeren Zeitskalen und vermutlich liegen der gefundenen Unterdrückung auch anderen Mechanismen zugrunde als bei den Ergebnissen dieser Doktorarbeit. Auf einen anderen Mechanismus deutet auch hin, dass bei der richtigen Wahl der Parameter mit einem 2-Ton-Paradigma nicht nur Suppression, sondern auch neuronale Fazilitation erzielt werden kann (Brosch et al., 1999; Brosch und Scheich, 2008).

### **4.3 Einfluss der Anästhesie**

Wie im vorherigen Abschnitt gezeigt, spielt das Paradigma und die Wahl der Parameter eine entscheidende Rolle, wenn Stimulus-spezifische Adaptation untersucht wird. Die Studien, die SSA auf der gleichen Zeitskala wie in der vorliegenden Arbeit untersuchen (Oddball-Paradigma) weisen alle eine gemeinsame methodische Schwäche auf: Sie wurden unter der starken pharmakologischen Wirkung einer allgemeinen Anästhesie durchgeführt (Isofluran (Ulanovsky et al., 2003), Urethane (Malmierca et al., 2009), Ketamin/Medetomidin (Anderson et al., 2009; Szymanski et al., 2009)). Es ist naheliegend zu spekulieren, dass die Anästhesie nicht nur allgemein die neuronale Aktivität beeinflusst, sondern auch spezifisch die SSA, was z. T. auch Unterschiede in der Effektstärke erklären könnte. So wurde im auditorischen Kortex der Ratte gezeigt, dass es bei einer Folge von Klicks unter Anästhesie eine starke Abnahme der neuronalen Antwort gab, während im wachen Zustand nur eine sehr geringe Veränderung in Antwort gemessen wurde (Rennaker et al., 2007), was u. a. die durchschnittlich niedrigere Adaptation im Vergleich zu Literatur erklären könnte. Des Weiteren gibt es starke Hinweise, dass SSA durch ein sich änderndes Gleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden synaptischen Eingängen entsteht (siehe Abschnitt 4.7.2), also genau an der Stelle, an der die meisten Anästhetika ihre Wirkung entfalten.

#### **4.3.1 Anästhesie verändert die Aktivität von Neuronen im Hörkortex**

Grundsätzlich ist die Aktivität von Neuronen im auditorischen Kortex sehr empfindlich gegenüber der Wirkung von Anästhetika. Syka et al. (2005) wiesen im AC des

Meerschweinchens nach, dass die Mischung aus Ketamin und Xylazin sowohl die Spontanaktivität der Neurone in AC reduziert ( $-21\%$ ) als auch die Antwort auf natürliche Stimuli. Für die Equithesin-Narkose (Mischung aus Pentobarbital und Chloralhydrat) wurden ähnliche Effekte auf Neurone im AC der Ratte gezeigt (Gaese und Ostwald, 2001). Equithesin-Gabe erhöhte insgesamt die neuronale Inhibition, was die Abstimmkurven verschärfte und die Spontanaktivität reduzierte. Unter Urethan-Anästhesie konnte eine Zunahme von Oszillation bei Neuronen im AC der Ratte beobachtet werden (Cotillon-Williams und Edeline, 2003), die so auch bei Pentobarbital-Anästhesie und Diazepam-Gabe auftraten, nicht aber im wachen, pharmakologisch unbeeinträchtigten Zustand.

Anästhetika verändern nicht nur generell die neuronalen Antworten im auditorischen Kortex im Vergleich zum wachen Zustand, sondern es gibt auch starke Wirkstoff-spezifische Unterschiede, die eigentlich bei allen Studien in narkotisierten Tieren zu berücksichtigen wären. So konnte nachgewiesen werden, dass die Erregungsschwellen kortikaler Neurone unter Isofluran-Narkose höher sind als bei Pentobarbital-Narkose, wodurch das Folgeverhalten bei repetitiver Stimulation reduziert wird (Cheung et al., 2001). Auch die Spontanaktivität von Neuronen im AC wird unterschiedlich von verschiedenen Anästhetika beeinflusst, wie es am Beispiel von Ketamin und Pentobarbital gezeigt wurde (Zurita et al., 1994).

### 4.3.2 Beeinflussung der evozierten Potenziale durch Anästhesie

Der Einfluss der Anästhesie zeigt sich auch in den aufsummierten Potenzialen, die als EEG oder lokale Feldpotenziale gemessen werden. So veränderte die Gabe von Pentobarbital bzw. Chlorpromazine die Amplituden und Latenzen von Klick-evozierten, epidural gemessenen Potenzialen im AC der Ratte (Borbély und Hall, 1970). Auch nimmt, abhängig vom Anästhesiestadium, die Variabilität der aufsummierten Potenziale im AC zu (Kisley und Gerstein, 1999, Ketamin/Xylazin-anästhesierte Ratte). Es gibt auch starke Hinweise, dass Anästhesie unterschiedliche Komponenten der evozierten Potenziale in unterschiedlicher Weise beeinflussen und verändern können (Miyazato et al., 1999), sodass Vergleiche zwischen den bei verschiedenen Narkoseformen erhobenen Ergebnissen schwierig sind. Erst die vorliegende Untersuchung im auditorischen Kortex von wachen und damit pharmakologisch unbeeinflussten Ratten gibt Aufschluss über die tatsächliche Fähigkeit kortikaler Neurone zur Stimulus-spezifischen Adaptation an die Stimulus-Statistik. Die wache Präparation ist gleichzeitig auch eine notwendige Voraussetzung um valide Vergleiche mit EEG-Messungen an Menschen ziehen zu können.

## 4.4 Muster und Ursprung der Stimulus-spezifischen Adaptation

Die SSA, wie sie in dieser Doktorarbeit gezeigt wurde, war sowohl bei den Antworten einzelner Neurone als auch bei den evozierten lokalen Feldpotenzialen auf ein relativ kurzes Zeitfenster direkt nach Stimulusbeginn beschränkt (12–28 ms, siehe Abbildung 3.6 und Abbildung 3.13). In den *eLFPs* war SSA z. T. in abgeschwächter Form auch noch in der langsameren, positiven Auslenkung vorhanden, allerdings nicht so deutlich und systematisch wie bei der schnellen, negativen Auslenkung. Im Folgenden sollen die möglichen SSA-Quellen diskutiert werden und gezeigt werden, dass die SSA der Neurone und die negative *eLFP*-Welle den gleichen Ursprung haben, während die SSA der positiven *eLFP*-Welle einen anderen Ursprung hat.

### 4.4.1 Die Neurone in A1 der wachen Ratten zeigen phasische Antworten und phasische SSA

Das Antwortmuster der Neurone auf die Stimuli war charakteristisch für den auditorischen Kortex der Ratte. Die sehr phasische, exzitatorische Antwort der einzelnen Neurone ist typisch für extra- und intrazelluläre Ableitungen im AC der Ratte (DeWeese et al., 2003), bzw. für Pyramidenneurone in Schicht V des auditorischen Kortex (Hefti und Smith, 2000). Eine solch scharfe Antwort kann im Extremfall zu einer binären Antwort des Neurons führen, wenn jeder Stimulus maximal ein Aktionspotenzial auslöst (DeWeese et al., 2003). Die phasische Antwort der Neurone bestimmte die Beschränkung der SSA auf diese erste Komponente. Während der folgenden Inhibition oder der erhöhten Aktivität am Ende des Stimulus wurden keine SSA beobachtet. SSA zeigte sich also nur während der ersten, erregenden Aktivierung. Würde diese erste Erregung weiter ausgedehnt und tonischer, z. B. durch die Wahl anderer Stimuli, so ist damit zu rechnen, dass zusätzliche Bereiche SSA aufwiesen. Da das Antwortmuster im wachen auditorischen Kortex wesentlich von der Art des Stimulus abhängt, kann dies zu einer weiteren Stimuluspezifität führen. So können *optimalere* Stimuli (z. B. frequenzmodulierte Töne) stark tonische Antworten bei Neuronen evozieren, die auf einfachere Stimuli (z. B. Reintöne) nur phasisch und binär antworten (Wang et al., 2005). Die Neurone im auditorischen Kortex der Ratte sind in der Lage, ein breites Spektrum an unterschiedlichen Stimuli abzubilden, z. B. frequenzmodulierte Töne (Zhang et al., 2003) oder komplexe natürliche Stimuli (Hromádka et al., 2008). So ist anzunehmen, dass andere Stimuli als die hier präsentierten Reinton-Stimuli auch stärker tonische Antworten evozieren würden und SSA damit über einen größeren Teil der

Antwortdauer präsent wäre. Die Wahl des Stimulus bestimmt also vermutlich auch den zeitlichen Verlauf der SSA kortikaler Neurone.

#### **4.4.2 Die negative LFP-Welle entsteht in den kortikalen Schichten III bis V und korrelieren eng mit der Aktivität der Pyramidenneurone**

Gemäß der Literatur entsprachen die *e*LFP-Antworten mit den oben beschriebenen drei Phasen den typischen Antworten in einer kortikalen Tiefe von 400 bis 1400  $\mu\text{m}$  (Borbély, 1970) oder der mittleren kortikalen Schichten (Barth und Di, 1990). Dies wurde durch die histologische Rekonstruktion der Ableitorte bestätigt (siehe Abbildung 3.19). Innerhalb dieser kortikalen Schichten III bis V, bleibt die *e*LFP-Wellenform relativ konstant (Barth und Di, 1990). Die Wellenform ergibt sich aus dem gewichteten Mittel der kohärenten postsynaptischen Potenziale, die hauptsächlich von kortikalen Pyramidenzellen generiert werden (Creutzfeldt et al., 1966; Burkhard et al., 2006). Postsynaptische Depolarisation wird in den LFPs als negative Welle gemessen. Somit geht die negative Auslenkung der *e*LFPs einher mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, ein Aktionspotenzial auszulösen, also bei extrazellulären Messungen mit einer erhöhten Spikerate, wie es z. B. im Kortex der Katze gezeigt werden konnte (Destexhe et al., 1999). Daraus ergibt sich, dass die negativen Wellen der *e*LFPs gute Prädiktoren für das Auftreten von Spikes sind (Eggermont und Smith, 1995; Rasch et al., 2008). Dies passt sehr gut mit den hier vorgestellten Ergebnissen zusammen, bei denen die phasische Spikeantwort einherging mit der ersten, negativen *e*LFP-Auslenkung. Die darauf folgende Inhibition der Spikeantwort ging einher mit einer positiven Auslenkung der *e*LFPs. Die erste negative Auslenkung der *e*LFPs in Schicht IV bis V stammt von einem Stromabfluss (engl. *current sink*), der hauptsächlich von den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen in den supra- und infragranulären Schichten erzeugt wird (Barth und Di, 1990; Sukov und Barth, 1998).

Eine wesentliche Frage bei Betrachtung der lokalen Feldpotenziale ist der räumliche Einzugsbereich, über den die Potenziale summiert werden. Zwar lassen sich kaum allgemeingültige Aussagen darüber treffen, da Faktoren wie Elektrodenimpedanz, Hirnregion etc. dabei eine Rolle spielen, trotzdem gibt es einige Schätzungen, die eine Annäherung erlauben. Für den auditorischen Kortex der Ratte wurde dieser Bereich auf unter 1 mm geschätzt (Kaur et al., 2004). Neuere Untersuchungen im visuellen Kortex schätzen den Einzugsbereich der LFPs auf  $< 250 \mu\text{m}$  (Katzner et al., 2009; Xing et al., 2009). Nach Holmgren et al. (2003) beinhaltet ein zylindrisches Element des Rattencortex mit 200  $\mu\text{m}$  Radius und 200  $\mu\text{m}$  Länge etwa 600 Pyramidenzellen, wobei jede dieser Zellen Eingänge von etwa 30 anderen Pyramidenzellen erhält. Aus diesem kleinen Einzugsbereich ergibt

sich, zusammen mit der Dominanz der Pyramidenzellen im LFP-Signal (siehe oben), dass die LFPs aus der Aktivität eines relativ kleinen Netzwerks entstehen, das aus einigen hundert bis tausend Pyramidenzellen besteht. Vermutlich prägt dieses Netzwerk die Stimulus-spezifische Adaptation, die mit einer Elektrode in den Spikes und *e*LFPs parallel gemessen wurde.

#### 4.4.3 Zwei Systeme tragen zur SSA im primären Hörkortex bei

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen eine deutliche Korrelation zwischen der SSA einzelner Neurone (*s*AI) und der negativen Auslenkung der *e*LFPs (*p*AI-Nd, Abbildung 3.17, obere Reihe), während es diesen Zusammenhang mit der positiven Auslenkung (*p*AI-Pd) nicht gab (Abbildung 3.17, untere Reihe). Es ist naheliegend anzunehmen, dass diese Komponenten (*s*AI und *p*AI-Nd), auch aufgrund ihrer Latenzen (Abbildung 3.18), ihren Ursprung in der afferenten Hörbahn und ihrer lokalen Verschaltung haben, deren lemniscalthalamische Projektionen in den Schichten III/IV enden (Huang und Winer, 2000; Linden und Schreiner, 2003). Allerdings konnte in diese Doktorarbeit keine Schichtspezifität der Adaptation gezeigt werden, wie es z. B. für die Mismatch Negativity bekannt ist (Javitt et al., 1994). Dies könnte sich daraus erklären, dass nach Szymanski et al. (2009) nur geringe Unterschiede in der SSA zwischen den Schichten zu erwarten sind, und der Stichprobenumfang bei den einzelnen Schichten vergleichsweise gering war. Die Adaptation der positiven *e*LFP-Komponente (*p*AI-Pd) dagegen scheint eher einem größeren kortiko-kortikalen Netzwerk zu entspringen und nicht mehr unter dem direkten Einfluss der aufsteigenden Hörbahn zu stehen, da die positive Auslenkung inhibitorischer Aktivität entspricht (siehe oben). Inhibitorische Aktivität im auditorischen Kortex ist stark dominiert von intrakortikalen GABAergen Neuronen (Prieto et al., 1994a, 1994b).

Die intrakortikal gemessene erste, negative *e*LFP-Welle hat ihre Entsprechung in der epidural gemessenen positiven P1-Welle (Barth und Di, 1990). Da aber die intrakortikal gemessenen LFPs mit der Schicht, in der sie gemessen werden, variieren, ist eine so genaue Zuordnung der LFP-Wellen zu epidural gemessenen Wellen schwierig. Anstelle dessen wird hier davon ausgegangen, dass die negative Auslenkung der *e*LFPs (Nd) zu dem P1/N1-Komplex beitragen, der epidural direkt nach Stimulusanfang gemessen wird. Die Latenzen von Nd (Abbildung 3.18) entsprechen denen von P1/N1 (Barth und Di, 1990; Ohl et al., 2000). Der gleichen Argumentation folgend trägt die positive Auslenkung der *e*LFPs (Pd) zu dem epidural gemessenen P2/N2-Komplex bei. Im auditorischen Kortex der Ratte weist der schnelle P1/N1-Komplex eine fokale Topologie auf und hat seinen Ursprung vermutlich in den thalamo-kortikalen Projektionen, während der langsamere P2/N2-Komplex von den kortiko-kortikalen Verbindungen generiert wird (Shaw, 1988; Barth und Di, 1990; Brett

et al., 1996). Diese räumliche Dichotomie zwischen der schnellen und langsamen Welle entspricht den Ergebnissen von Barth et al. (1993) und Ohl et al. (2000). Beide konnten zeigen, dass die schnellen epiduralen P1 und N1 ihr Zentrum in A1 haben (und tonotop angeordnet sind), während P2 und N2 in A1 und in sekundären auditorischen Kortizes entsteht. Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass die SSA, wie sie in der vorliegenden Doktorarbeit gezeigt wurde, vermutlich eine Eigenschaft der Neurone der aufsteigenden Hörbahn im primären auditorischen Kortex ist, die Eingang von thalamo-kortikalen Projektionen erhalten. Die gute Korrelation zwischen der Adaptation der Spikeantwort und der negativen *eLFP*-Antwort ist ein deutliches Indiz dafür. Die schwächere Adaptation in der positiven *eLFP*-Welle dagegen entspringt einem kortiko-kortikalen Netzwerk.

## **4.5 Stimulus-spezifische Adaptation und Mismatch Negativity**

Stimulus-spezifische Adaptation kortikaler Neurone und intrakortikaler LFPs könnten die neuronale Basis der Mismatch Negativity darstellen (Ulanovsky et al., 2003, 2004; Nelken und Ulanovsky, 2007). In einigen Studien an Nagern wurde zwar versucht, MMN im Tiermodell mit ereigniskorrelierten Potenzialen nachzuweisen, die Ergebnisse sind bis jetzt jedoch weder einheitlich noch eindeutig (Nelken und Ulanovsky, 2007). Deswegen war es eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit, zu überprüfen, ob in A1 der wachen Ratte MMN nachweisbar ist, und wie dies in Zusammenhang mit SSA gebracht werden kann.

### **4.5.1 Keine MMN-Charakteristik der neuronalen Antwort im A1 der wachen Ratte**

Mismatch Negativity ist definiert als eine negative Auslenkung der Differenzwelle (Deviant – Standard) bei repetitiver Stimulation mit häufigen Stimuli und seltenen Abweichungen im menschlichen EEG (Näätänen et al., 2007). Da der Einzugsbereich der LFPs sehr viel kleiner ist als der des EEGs, kann hier per Definition keine MMN gemessen werden, sondern nur Komponenten mit MMN-Charakteristik oder Komponenten, die zu MMN beitragen. Zu der genannten Definition kommen weitere MMN-Merkmale hinzu, u. a. die Abhängigkeit vom Frequenzabstand zwischen Deviant und Standard und von der Auftrittswahrscheinlichkeit des Deviants. Die Stimulus-spezifische Adaptation, wie sie in der vorliegenden Arbeit für Neurone und *eLFPs* nachgewiesen wurde, erfüllt diese Kriterien. Allerdings hat die SSA der negativen *eLFP*-Auslenkung keine MMN-Charakteristik, da weder die Wellenform noch die Zeitskala mit dem menschlichen MMN übereinstimmt (vergleiche

mit Abbildung 1 in Näätänen et al., 2007). Charakteristisch für MMN ist, dass die Deviant-Welle negativ bleibt, während die Standard-Welle bereits positiv wird, also ein Vorzeichenwechsel stattfindet. Dies war bei den intrakortikalen *e*LFPs der wachen Ratte nicht der Fall (siehe Abbildung 3.13). Die Latenzen im auditorischen Kortex der Ratte sind grundsätzlich etwas kürzer als beim Menschen, bei den hier vorgestellten Messungen betrug die Latenz der Spike-Antwort 16 ms und der negativen *e*LFP-Auslenkung 22 ms (Abbildung 3.18). Die frühen kortikalen, auditorisch evozierten Potenziale im menschlichen EEG weisen eine Latenz von etwa 20–70 ms auf (Bell et al., 2004; Burkhard et al., 2006). MMN wird beim Menschen in dem Zeitfenster von 90 bis 240 ms gemessen (Näätänen et al., 2004), in dem die intrakortikalen *e*LFPs keine SSA mehr aufwiesen, auch wenn die Latenzunterschiede zwischen Ratte und Mensch berücksichtigt werden. Auch gab es bei den verschiedenen Versuchsbedingungen keine signifikanten Latenzunterschiede im Differenzsignal (Deviant – Standard) der neuronalen Antworten (Abbildung 3.18), wie es bei MMN zu erwarten wäre (Nelken und Ulanovsky, 2007). Die gezeigten SSA der Neurone und *e*LFPs im A1 der Ratte hatten auch keine Entsprechung mit der Mismatch Negativity, wie sie für andere Spezies gezeigt wurden. Sowohl im auditorischen Kortex von Affen (*Macaca fascicularis*) wurde MMN nachgewiesen (Javitt et al., 1992, 1994, 1996), als auch im auditorischen Kortex der Katze (Csépe et al., 1987; Pincze et al., 2001, 2002). Damit ist die vorliegende Arbeit in Übereinstimmung mit bisher veröffentlichten Ergebnissen, nach denen MMN im auditorischen Kortex der Nager nur schwach oder überhaupt nicht nachweisbar war (siehe Abschnitt 1.3), im Gegensatz zu Karnivoren und Primaten.

#### 4.5.2 MMN und die Adaptationshypothese

Ein Modell, das versucht MMN zu erklären, ist die sog. *Adaptationshypothese* (Jääskeläinen et al., 2004). Die Kernaussage dieser Theorie ist, dass MMN kein gesonderter kortikaler, Gedächtnis-basierter Prozess ist, der Abweichungen detektiert (Näätänen et al., 2005), sondern dass sich MMN direkt aus einer Veränderung der N1-Welle durch Adaptation erklärt. Die Stimulus-spezifische Adaptation der kortikalen Neurone trägt vermutlich zu Veränderungen des P1/N1-Komplexes bei, wie es in den *e*LFPs gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.4.3), aber nicht zu dem langsameren P2/N2-Komplex. Die Amplitude der N1-Welle im menschlichen EEG ist empfindlich gegenüber Frequenzabweichungen, möglicherweise indem neue afferente Fasern durch Frequenz-Devianten rekrutiert werden (Näätänen et al., 1988). Die Adaptation der Spike-Antwort und die damit korrelierten Veränderungen der negativen *e*LFP-Komponente, die N1 entspricht, könnten Teil eines größeren neuronalen Netzwerkes zur Tonunterscheidung sein, das letztendlich MMN generiert. Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass SSA der einzelnen Neurone zu



Veränderungen des P1/N1-Komplexes beiträgt, dies aber nicht zwangsläufig MMN erzeugt, wie es im menschlichen EEG manifest ist. Für die spätere positive eLFP-Komponente (Pd) konnte kein direkter Zusammenhang mit der Adaptation der einzelnen Neurone hergestellt werden (Abbildung 3.17). Allerdings weist die positive Komponente eine gewisse Ähnlichkeit mit der *repetition positivity* auf (Haenschel et al., 2005). Diese tritt, ähnlich wie die hier gemessene positive Welle, in einem Zeitfenster von 30–80 ms nach Stimulusbeginn auf und zeichnet sich durch eine Reduktion der Standard-Antwort mit zunehmender Anzahl an Standard-Präsentation aus.

## 4.6 SSA und MMN in unterschiedlichen Hirnarealen

SSA und MMN wurden mittlerweile in einer Reihe von Spezies und Arealen demonstriert, aber nicht oder nur geringfügig bei Nagetieren (siehe Abschnitt 4.5.1). Allerdings muss neben der Spezies auch immer das Hirnareal berücksichtigt werden, in dem die Studien durchgeführt wurden. Die hier vorgestellten Ergebnisse stützen die Hypothese, dass SSA ein Phänomen des primären, aufsteigenden Hörbahn (N1-Komponente) ist, während MMN in sekundären Arealen generiert wird (Pincze et al., 2001).

### 4.6.1 SSA wird in primären und MMN in sekundären auditorischen Kortexarealen generiert

Ein Tiermodell, in dem sowohl SSA kortikaler Neurone (Ulanovsky et al., 2003, 2004) als auch MMN (Csépe et al., 1987; Pincze et al., 2001, 2002) nachgewiesen wurde, ist die Katze. Hier ist bemerkenswert, dass SSA bei Neuronen im primären AC gezeigt wurde, MMN aber in sekundären Arealen nachgewiesen wurde. Eine Ausnahme bildet Csépe et al. (1987), die mit epiduralen Elektroden MMN in A1 und A2 nachweisen. Allerdings ist es bei zwei Elektroden, auch als epidurale Präparation, schwierig, die verschiedenen Signalquellen voneinander zu trennen. Die Unterschiede zwischen primärem Areal (SSA) und sekundären Arealen (MMN) bestätigt die Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass SSA von Neuronen in A1 generiert wird, dies aber unabhängig von MMN geschieht und SSA höchstens zur Entstehung von MMN in sekundären Arealen beiträgt. Mit komplexeren Stimuli konnte bei dem Meerschweinchen nur im sekundären auditorischen Pfad (posteriore Mittellinie, 10 mm caudal von Bregma) MMN ausgelöst werden, jedoch nicht im temporalen Kortex (primärer auditorischer Pfad) (King et al., 1995). Die hier dargestellten Ergebnisse vom primären Hörkortex der wachen Ratte, dass SSA in einzelnen Neuronen und LFPs präsent ist, aber keine MMN-Charakteristik aufweisen, unterstützen die Theorie,

dass SSA im primären auditorischen Kortex zusammen mit der N1-Welle auftritt, MMN aber in anderen Arealen generiert wird.

In Messungen von EEG und Magnetenzephalogramm am Menschen ist eine Trennung zwischen der Quelle der N1-Welle und der MMN-Welle nachgewiesen. Die MMN-Quelle liegt im supratemporalen Kortex anterior zu der N1-Quelle (Scherg et al., 1989; Korzyukov et al., 1999). Zusätzlich zu der Trennung zwischen N1 und MMN im auditorischen Kortex werden noch weitere MMN-Quellen im frontalen Kortex diskutiert (Giard et al., 1990; für einen Übersichtsartikel zu den MMN-Quellen siehe: Näätänen et al., 2007). Zu diesem Muster passt auch, dass in intrakortikalen Messungen der ereigniskorrelierten Potenziale beim Menschen die MMN-Quelle im auditorischen Assoziationskortex lokalisiert wurde (Kropotov et al., 2000).

#### **4.6.2 SSA und MMN in subkortikalen Strukturen**

Zugleich findet sich eine Dichotomie zwischen primären auditorischen und sekundären Arealen bezüglich SSA und MMN im auditorischen Thalamus (CGM) wieder. Kraus et al. (1994) haben MMN beim Meerschweinchen im medialen CGM (sekundäre Hörbahn, siehe Abbildung 1.2) nachgewiesen, nicht aber im ventralen CGM (primäre Hörbahn, siehe Abbildung 1.2). Auf der Ebene einzelner Neurone wurde SSA nur in sekundären auditorischen Thalamus (medialer Bereich) gezeigt (Anderson et al., 2009). Dieser Teil des CGMs ist bei der Katze Ziel von kortiko-fugalen Projektionen aus dem Kortexareal AAF, aber fast überhaupt nicht aus dem primären Kortexareal A1 (Winer et al., 2001). Vermutlich ist also die Stimulus-spezifische Adaptation im medialen CGM aus sekundären auditorischen Kortexarealen „geerbt“, entsteht also nicht *de novo* im CGM, sondern wird von höheren Stufen der Hörbahn wieder zurückprojiziert. Kürzlich wurde SSA in Neuronen des thalamischen Retikulariskerns der Ratte nachgewiesen (Yu et al., 2009), der ebenfalls starke Projektion vom auditorischen Kortex erhält (Liu und Jones, 1999). Im *Colliculus inferior* wurde SSA von Neuronen anfangs nur im dorsalen und externen Kortex des ICs nachgewiesen (Pérez-González et al., 2005). Diese Bereiche erhalten beim IC der Ratte ebenfalls starke Rückprojektionen aus dem auditorischen Kortex (Saldaña et al., 1996), es ist also anzunehmen, dass auch im IC die SSA aus höheren Verarbeitungsstufen zurückprojiziert wird. Allerdings konnte eine neuere Arbeit aus demselben Labor keinen Unterschied in der Verteilung von SSA im IC der Ratte mehr finden (Malmierca et al., 2009), sodass diese Frage nicht eindeutig geklärt ist. Es gibt sogar Hinweise, dass auditorische Deviants eine spezifische Aktivität im Hippocampus hervorrufen, wie es in der Katze mit einem Oddball-Paradigma gemessen wurde (Ruusuvirta et al., 1995). Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass die hier vorgelegte Arbeit ein weiterer Beleg dafür ist, dass SSA im primären

auditorischen Kortex generiert wird, MMN jedoch vermutlich in sekundären auditorischen Arealen.

## **4.7 Stimulus-spezifische Adaptation: Codierung, Mechanismus und Funktion**

Eine wichtige Frage bei den hier vorgestellten Ergebnissen ist die biologische Bedeutung der Stimulus-spezifischen Adaptation und ihr zugrunde liegender Mechanismus. Untersuchungen im zentralen visuellen System können hier einen wichtigen Beitrag leisten, da Adaptation und Habituation in dieser Modalität schon sehr lange untersucht werden (z. B. Movshon und Lennie, 1979; Übersichtsartikel: Clifford et al., 2007). In der auditorischen Modalität beschränkte sich die physiologische Untersuchung der Adaptation lange auf die Peripherie (Eggermont, 1985), erst seit einigen Jahren wird Stimulus-spezifische Adaptation auch im zentralen auditorischen System untersucht.

### **4.7.1 Optimale neuronale Codierung**

Eine wesentliche Eigenschaft von adaptierenden, sich an die Stimulusstatistik anpassenden Systemen ist die Maximierung der Informationsübertragung. So wurde im visuellen System der Fliege (*Calliphora vicina*) ein mehrschichtiges Codierungsregime nachgewiesen, bei dem die Spikeantwort auf die Statistik des Stimulus-Ensembles normalisiert ist und das Stimulus-Ensemble selbst wiederum in der Statistik der Inter-Spike-Intervalle repräsentiert ist (Fairhall et al., 2001). Eine vergleichbare Optimierung der neuronalen Codierung wurde auch schon für Neurone des visuellen Kortex in Form einer lateralen Verschiebung der neuronalen Übertragungsfunktion (Ohzawa et al., 1982) nachgewiesen. Dies entspricht einer dynamischen Verstärkungsregelung (engl. *gain control*, Abbott et al., 1997). Mit einer solchen Verstärkungsregelung ist gewährleistet, dass der Arbeitsbereich einer neuronalen Übertragungsfunktion dem sensorischen Input entspricht und einen großen dynamischen Bereich aufweist. Im *Colliculus inferior* des Meerschweinchens (Dean et al., 2005, 2008) und auditorischen Kortex des Marmoset-Affens (P. Watkins und Barbour, 2008) wurde eine solche Anpassung der Übertragungsfunktion an stark variierende Stimuluspegel bereits demonstriert. Allerdings handelte es sich dabei nicht um Stimulus-spezifische Adaptation, wie sie z. B. mit einem Oddball-Paradigma untersucht wird, sondern um eine allgemeine und sehr schnelle (160 ms Latenz) Anpassung an die Stimulus-Statistik bei kontinuierlicher Stimulation (Dean et al., 2008). Statistische Adaptation kann aber auch als Kontext-Abhängigkeit der neuronalen Aktivität betrachtet werden (Fairhall et al., 2001), wie sie

auch in der vorliegenden Arbeit auf einer langsameren Zeitskala (Sekunden und nicht Millisekunden) für unterschiedliche Stimulus-Auftrittswahrscheinlichkeiten ( $p_{Dev}$ ) und Frequenzabstände ( $\Delta f$ ) gezeigt wurde. Die Signal-Entdeckungs-Theorie (Abbildung 3.8 und Abbildung 3.9) belegt deutlich, dass Stimulus-spezifische Adaptation die neuronale Codierung optimiert. Die Unterscheidbarkeit zwischen seltenen Abweichungen, welche häufig eine höhere Verhaltensrelevanz haben, und häufigen, nicht-relevanten Stimuli wird verbessert, wie es auch schon im visuellen Kortex nachgewiesen wurde (Müller et al., 1999). Dies entspricht einer effizienten neuronalen Codierung bei begrenzter Kapazität zur Informationsübertragung (in diesem Fall Spikerate, Wark et al., 2007).

#### 4.7.2 Mechanismus der Stimulus-spezifischen Adaptation

Eine zentrale Frage der SSA (z. T. auch selektive Adaptation genannt) ist der zugrunde liegenden Mechanismus. Setzt dieser am Eingang (Synapse, postsynaptisches Potenzial) oder am Ausgang (Axon, Aktionspotenzial) der kortikalen Neurone an (Ringo, 1996; Golisch und Herz, 2004)? SSA wurde in verschiedenen Modalitäten, Hirnarealen und Spezies demonstriert, sodass es gerechtfertigt ist, SSA als ein verbreitetes, neuronales Phänomen zu betrachten, das aber jeweils zusätzliche und spezifische Charakteristika in den unterschiedlichen Modalitäten und Hirnarealen aufweist. Die Modulation des neuronalen Ausgangsignals, z. B. durch die Aktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle (gezeigt von Sanchez-Vives et al., 2000b, 2000a) oder eine tonische Hyperpolarisation (gezeigt von Carandini und Ferster, 1997) würde zu neuronaler *Fatigue* führen. Eine solche allgemeinen Absenkung des Aktivitätsniveaus kann der hier demonstrierten SSA nicht zugrunde liegen, da damit auch die Fähigkeit der Differenzierung zwischen häufigen und seltenen Stimuli verloren ginge. Die Eigenschaft der Neurone, Abweichung und Hintergrund anhand ihrer Auftrittswahrscheinlichkeit zu unterscheiden, ist eines der zentralen Ergebnisse dieser Arbeit.

Sehr viel wahrscheinlicher liegt SSA ein Mechanismus zugrunde, der am Eingang eines Neurons operiert. Abbott et al. (1997) konnten im Hirnschnitt der Ratte eine selektive Depression der erregenden Synapsen in Neuronen der Schicht II bis III nachweisen, was nicht mit einer einfachen generellen Inhibition der Neurone zu erklären ist. Ein solches Phänomen findet sich sogar in spontan gebildeten Netzwerken kortikaler Neurone der Ratte (Eytan et al., 2003). In Zellkultur entstandene Netzwerke zeigten Stimulus-spezifische Adaptation, wenn sie elektrisch von zwei verschiedenen Orten stimuliert wurde und die beiden Orte mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit und Frequenz stimulierten. Pharmakologisch konnte hier gezeigt werden, dass die selektive Adaptation auf eine veränderte Balance der erregenden und hemmenden Synapsen zurückzuführen war, also an Eingang

eines Neurons operierte. Die Depression oder zumindest die Modifikation der kortikalen Synapse ist also ein guter Kandidat, um zumindest teilweise SSA zu erklären. Darauf deuten auch Ergebnisse aus dem Schnurrhaarkortex (engl. *barrel cortex*) hin. Es konnte eine Stimulations-abhängige Depression der thalamo-kortikalen Synapse gezeigt werden (Chung et al., 2002). Im auditorischen Kortex der Ratte wurde eine ähnliche Stimulus-abhängige Reduktion der Aktivität (engl. *forward masking*) gefunden, die auf synaptische Depression zurückzuführen war und kein Äquivalent im Thalamus hatte (Wehr und Zador, 2005). Diese Befunde stützten die oben formulierte Hypothese, dass die in dieser Arbeit gezeigte SSA ein kortikales Phänomen der aufsteigenden Hörbahn ist. Der zugrunde liegende Mechanismus ist vermutlich eine synaptische Depression der kortikalen Neurone.

#### **4.7.3 SSA ist Teil von zwei Systemen: sensorischem Gedächtnis und afferenter Bahn**

Die wesentliche Funktion von SSA ist vermutlich die Detektion von Veränderungen in der auditorischen Umwelt und evtl. sogar die Detektion von neuen Ereignissen (engl. *novelty detection*). Eine Voraussetzung für die Erfüllung dieser Funktion ist die Eigenschaft als sensorisches Gedächtnis, also die Fähigkeit, die regelmäßigen Aspekte der direkten auditorischen Vergangenheit zu speichern und mit jedem weiteren Stimulus zu vergleichen (Näätänen et al., 2001). Das elektrophysiologische Korrelat beim Menschen ist die Mismatch Negativity. Neue akustische Ereignisse führen zu einer Verschiebung der Aufmerksamkeit (exogene Aufmerksamkeit) und es konnte gezeigt werden, dass die Latenz dieser Verschiebung direkt mit der MMN-Latenz korreliert (Tiitinen et al., 1994). Die exogene Aufmerksamkeitsverschiebung fußt in einem Prä-Aufmerksamkeitsprozess des sensorischen Gedächtnisses, der Mismatch Negativity. Die Stimulus-spezifische Adaptation, wie sie in der vorgelegten Arbeit gezeigt wurde, ist ein Prozess, der sowohl Teil des afferenten Systems ist als auch des sensorischen Gedächtnisses und damit eine Vorstufe zu MMN. Die nachgewiesene Adaptation im primären auditorischen Kortex der wachen Ratte hatte Eigenschaften des afferenten Systems zugleich konnte mit der Stimulus-Spezifität der Adaptation ein Prozess des sensorischen Gedächtnisses belegt werden. Vermutlich ist SSA wie sie hier gezeigt wurde also eine Vorstufe zu MMN, die in sekundären Kortexen generiert wird.

## 4.8 Schlussfolgerungen

Stimulus-spezifische Adaptation war im primären auditorischen Kortex der wachen Ratte auf verschiedenen Ebenen nachweisbar. Einzelne kortikale Neurone zeigten ein Adaptationsverhalten, das mit den Messungen in anästhesierten Tieren vergleichbar war, allerdings waren die Effekte im wachen Tier geringer. Eine wichtige Schlussfolgerung der vorgelegten Arbeit ist, dass die pharmakologische Wirkung der Anästhetika zu einer Überschätzung der Stimulus-spezifischen Adaptation im auditorischen Kortex führt, auch wenn zusätzliche Aspekte wie Tiermodell und andere Stimationsparameter ebenfalls den Umfang der SSA beeinflussen. Erst ein direkter Vergleich einzelner Neurone im wachen und anästhesierten Tier würde diese Frage endgültig beantworten. Zugleich wurde mithilfe der Signalentdeckungstheorie nachgewiesen, dass SSA die Detektierbarkeit akustischer Abweichungen verbessert und SSA somit zur Strukturierung der akustischen Umwelt beiträgt. Sehr wahrscheinlich hilft SSA also, verhaltensrelevante Reize vom akustischen Hintergrund zu unterscheiden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die SSA kortikaler Neurone von der Auftrittswahrscheinlichkeit und dem Frequenzabstand der Stimuli abhing, ein Merkmal, das SSA mit der Mismatch Negativity teilt. Trotzdem war die Adaptation der Neurone von MMN stark unterschiedlich, sowohl in der Latenz (~ 15 ms) als auch in dem sehr phasischen Aktivitätsmuster. Dieses Ergebnis war ein Einklang mit den Messungen auf einem höheren Organisationsniveau, den *eLFPs*. Auch hier gab es signifikante SSA, aber keine zusätzliche negative Welle bei Deviant-Stimuli, die MMN entsprochen hätte (vergleiche Abbildung 1.1). Vor allem die erste negative Welle der *eLFPs* zeigte SSA, in einem geringen Umfang auch die langsamere positive Welle. Diese negative Komponente korrelierte eng mit der Adaptation einzelner Neurone und variierte auch in einem vergleichbaren Umfang. Da die *eLFPs* aus der gemittelten Aktivität einer größeren Neuronenpopulation entstehen, ist davon auszugehen, dass es kleine intrakortikale Netzwerke gibt, die ein unterschiedlich starkes Adaptationsvermögen aufweisen und die die SSA sowohl der einzeln abgeleiteten Neurone als auch der *eLFPs* bestimmen. Diese Schlussfolgerung wird durch den Befund untermauert, dass es keinen Unterschied in der SSA von Einzelzellen und Mehrfachzellen gab. Es kann also festgestellt werden, dass SSA unabhängig von MMN existiert. Vermutlich ist SSA im primären auditorischen Kortex die Vorstufe zu MMN, bzw. der Mechanismus, der akustische Veränderungen detektiert und erst nachgeschaltete neuronale Elemente generieren die Aktivität, die MMN zugrunde liegt. Da aber bis jetzt kein MMN in der Ratte nachgewiesen wurde, bleibt die Frage offen, ob in anderen Tiermodellen oder beim Menschen nicht doch SSA die Grundlage von MMN ist.

# Literaturverzeichnis

- Abbott, L. F., Varela, J. A., Sen, K. und Nelson, S. B. (1997). Synaptic depression and cortical gain control. *Science*, 275(5297), 220–224.
- Anderson, L. A., Christianson, G. B. und Linden, J. F. (2009). Stimulus-specific adaptation occurs in the auditory thalamus. *J Neurosci*, 29(22), 7359–7363.
- Astikainen, P., Ruusuvirta, T., Wikgren, J. und Penttonen, M. (2006). Memory-based detection of rare sound feature combinations in anesthetized rats. *Neuroreport*, 17(14), 1561–1564.
- Atienza, M. und Cantero, J. L. (2001). Complex sound processing during human REM sleep by recovering information from long-term memory as revealed by the mismatch negativity (MMN). *Brain Res*, 901(1-2), 151–160.
- Atienza, M., Cantero, J. L. und Dominguez-Marin, E. (2002). Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *Int J Psychophysiol*, 46(3), 215–225.
- AVMA guidelines on euthanasia*. (2007). Schaumburg: American Veterinary Medical Association.
- Babiloni, C., Pizzella, V., Gratta, C. D., Ferretti, A. und Romani, G. L. (2009). Fundamentals of electroencefalography, magnetoencefalography, and functional magnetic resonance imaging. *Int Rev Neurobiol*, 86, 67–80.
- Baddeley, A. D. (1999). *Essentials of human memory*. Hove: Psychology Press.
- Bala, A. D. und Takahashi, T. T. (2000). Pupillary dilation response as an indicator of auditory discrimination in the barn owl. *J Comp Physiol A*, 186(5), 425–434.
- Barlow, H. B., Levick, W. R. und Yoon, M. (1971). Responses to single quanta of light in retinal ganglion cells of the cat. *Vision Res, Suppl 3*, 87–101.
- Barth, D. S. und Di, S. (1990). Three-dimensional analysis of auditory-evoked potentials in rat neocortex. *J Neurophysiol*, 64(5), 1527–1536.
- Barth, D. S., Kithas, J. und Di, S. (1993). Anatomic organization of evoked potentials in rat parietotemporal cortex: somatosensory and auditory responses. *J Neurophysiol*, 69(6), 1837–1849.

- Bartlett, E. L. und Wang, X. (2005). Long-lasting modulation by stimulus context in primate auditory cortex. *J Neurophysiol*, 94(1), 83–104.
- Bäuerle, P. (2003). *Elektrophysiologische Charakterisierung des MGB (Corpus geniculatum medial) bei mongolischen Wüstenrennmäusen*. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt.
- Bell, S. L., Smith, D. C., Allen, R. und Lutman, M. E. (2004). Recording the middle latency response of the auditory evoked potential as a measure of depth of anaesthesia. a technical note. *Br J Anaesth*, 92(3), 442–445.
- Benton, A. L. (2000). *Exploring the history of neuropsychology* (1. Aufl.). Oxford: Oxford University Press.
- Bjork, E. L. und Bjork, R. A. (Hg.). (1996). *Memory* (2. Aufl.). London: Academic Press.
- Borbély, A. A. (1970). Changes in click-evoked responses as a function of depth in auditory cortex of the rat. *Brain Res*, 21(2), 217–247.
- Borbély, A. A. und Hall, R. D. (1970). Effects of pentobarbitone and chlorpromazine on acoustically evoked potentials in the rat. *Neuropharmacology*, 9(6), 575–586.
- Bregman, A. S. (1990). *Auditory scene analysis: The perceptual organization of sound* (1. Aufl.). Cambridge: The MIT Press.
- Brett, B., Krishnan, G. und Barth, D. S. (1996). The effects of subcortical lesions on evoked potentials and spontaneous high frequency (gamma-band) oscillating potentials in rat auditory cortex. *Brain Res*, 721(1-2), 155–166.
- Brosch, M. und Scheich, H. (2008). Tone-sequence analysis in the auditory cortex of awake macaque monkeys. *Exp Brain Res*, 184(3), 349–361.
- Brosch, M. und Schreiner, C. E. (1997). Time course of forward masking tuning curves in cat primary auditory cortex. *J Neurophysiol*, 77(2), 923–943.
- Brosch, M. und Schreiner, C. E. (2000). Sequence sensitivity of neurons in cat primary auditory cortex. *Cereb Cortex*, 10(12), 1155–1167.
- Brosch, M., Schulz, A. und Scheich, H. (1999). Processing of sound sequences in macaque auditory cortex: response enhancement. *J Neurophysiol*, 82(3), 1542–1559.
- Burkhard, R. F., Don, M. und Eggermont, J. J. (Hg.). (2006). *Auditory evoked potentials: Basic principles and clinical application* (1. Aufl.). Baltimore: Lippencott Williams & Wilkins.
- Carandini, M. und Ferster, D. (1997). A tonic hyperpolarization underlying contrast adaptation in cat visual cortex. *Science*, 276(5314), 949–952.
- Cheung, S. W., Nagarajan, S. S., Bedenbaugh, P. H., Schreiner, C. E., Wang, X. und Wong, A. (2001). Auditory cortical neuron response differences under isoflurane versus pentobarbital anesthesia. *Hear Res*, 156(1-2), 115–127.



- Chiasson, R. B. (Hg.). (1994). *Laboratory anatomy of the white rat* (5. Aufl.). Boston: McGraw-Hill.
- Chung, S., Li, X. und Nelson, S. B. (2002). Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo. *Neuron*, 34(3), 437–446.
- Clifford, C. W. G., Webster, M. A., B. Stanley, G., Stocker, A. A., Kohn, A., Sharpee, T. O. et al. (2007). Visual adaptation: neural, psychological and computational aspects. *Vision Res*, 47(25), 3125–3131.
- Colin, C., Hoonhorst, I., Markessis, E., Radeau, M., Tourtchaninoff, M. de, Foucher, A. et al. (2009). Mismatch negativity (MMN) evoked by sound duration contrasts: an unexpected major effect of deviance direction on amplitudes. *Clin Neurophysiol*, 120(1), 51–59.
- Condon, C. D. und Weinberger, N. M. (1991). Habituation produces frequency-specific plasticity of receptive fields in the auditory cortex. *Behav Neurosci*, 105(3), 416–430.
- Cotillon-Williams, N. und Edeline, J.-M. (2003). Evoked oscillations in the thalamocortical auditory system are present in anesthetized but not in unanesthetized rats. *J Neurophysiol*, 89(4), 1968–1984.
- Creutzfeldt, O. D., Watanabe, S. und Lux, H. D. (1966). Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 20(1), 1–18.
- Csépe, V., Karmos, G. und Molnár, M. (1987). Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat–animal model of mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 66(6), 571–578.
- Dean, I., Harper, N. S. und McAlpine, D. (2005). Neural population coding of sound level adapts to stimulus statistics. *Nat Neurosci*, 8(12), 1684–1689.
- Dean, I., Robinson, B. L., Harper, N. S. und McAlpine, D. (2008). Rapid neural adaptation to sound level statistics. *J Neurosci*, 28(25), 6430–6438.
- Destexhe, A., Contreras, D. und Steriade, M. (1999). Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states. *J Neurosci*, 19(11), 4595–4608.
- DeWeese, M. R., Wehr, M. und Zador, A. M. (2003). Binary spiking in auditory cortex. *J Neurosci*, 23(21), 7940–7949.
- Diliberto, K. A., Altarriba, J. und Neill, W. T. (2000). Novel popout and familiar popout in a brightness discrimination task. *Percept Psychophys*, 62(7), 1494–1500.

- Dudai, Y. (2002). *Memory from A to Z: Keywords, concepts, and beyond* (1. Aufl.). Oxford: Oxford University Press.
- Efron, R. (1970). The relationship between the duration of a stimulus and the duration of a perception. *Neuropsychologia*, 8(1), 37–55.
- Eggermont, J. J. (1985). Peripheral auditory adaptation and fatigue: a model oriented review. *Hear Res*, 18(1), 57–71.
- Eggermont, J. J. und Smith, G. M. (1995). Synchrony between single-unit activity and local field potentials in relation to periodicity coding in primary auditory cortex. *J Neurophysiol*, 73(1), 227–245.
- Erhardt, W., Henke, J. und Haberstroh, J. (2004). *Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier* (W. Erhardt, Hg.). Stuttgart: Schattauer.
- Eriksson, J. und Villa, A. E. P. (2005). Event-related potentials in an auditory oddball situation in the rat. *Biosystems*, 79(1-3), 207–212.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I. und Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *J Cogn Neurosci*, 10(5), 590–604.
- Eytan, D., Brenner, N. und Marom, S. (2003). Selective adaptation in networks of cortical neurons. *J Neurosci*, 23(28), 9349–9356.
- Fairhall, A. L., Lewen, G. D., Bialek, W. und Ruyter Van Steveninck, R. R. de. (2001). Efficiency and ambiguity in an adaptive neural code. *Nature*, 412(6849), 787–792.
- Fishman, Y. I., Reser, D. H., Arezzo, J. C. und Steinschneider, M. (2001). Neural correlates of auditory stream segregation in primary auditory cortex of the awake monkey. *Hear Res*, 151(1-2), 167–187.
- Flecknell, P. A. (2009). *Laboratory animal anaesthesia* (2. Aufl.). London: Academic Press.
- Frank, L. M., Brown, E. N. und Wilson, M. A. (2001). A comparison of the firing properties of putative excitatory and inhibitory neurons from CA1 and the entorhinal cortex. *J Neurophysiol*, 86(4), 2029–2040.
- Gaese, B. H. und Ostwald, J. (2001). Anesthesia changes frequency tuning of neurons in the rat primary auditory cortex. *J Neurophysiol*, 86(2), 1062–1066.
- Garey, L. J. (Hg.). (2006). *Brodmann's localisation in the cerebral cortex* (3. Aufl.). Berlin: Springer.
- Giard, M.-H., Perrin, F., Pernier, J. und Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, 27(6), 627–640.
- Gollisch, T. und Herz, A. V. M. (2004). Input-driven components of spike-frequency adaptation can be unmasked in vivo. *J Neurosci*, 24(34), 7435–7444.

- Gordon, I. E. (2004). *Theories of visual perception* (3. Aufl.). Hove: Psychology Press.
- Gray, C. M., Maldonado, P. E., Wilson, M. und McNaughton, B. (1995). Tetraodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex. *J Neurosci Methods*, 63(1-2), 43–54.
- Green, D. M. und Swets, J. A. (1988). *Signal detection theory and psychophysics*. Los Altos: Peninsula Publishing.
- Grimm, S. und Schröger, E. (2007). The processing of frequency deviations within sounds: evidence for the predictive nature of the mismatch negativity (MMN) system. *Restor Neurol Neurosci*, 25(3-4), 241–249.
- Grodzinsky, Y. und Amunts, K. (Hg.). (2006). *Broca's region*. Oxford: Oxford University Press.
- Haenschel, C., Vernon, D. J., Dwivedi, P., Gruzelier, J. H. und Baldeweg, T. (2005). Event-related brain potential correlates of human auditory sensory memory-trace formation. *J Neurosci*, 25(45), 10494–10501.
- Handel, S. (1988). Space is to time as vision is to audition: seductive but misleading. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 14(2), 315–317.
- Hanser, H. (Hg.). (2001). *Lexikon der Neurowissenschaft* (1. Aufl., Bde. 1–4). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Hefti, B. J. und Smith, P. H. (2000). Anatomy, physiology, and synaptic responses of rat layer V auditory cortical cells and effects of intracellular GABA<sub>A</sub> blockade. *J Neurophysiol*, 83(5), 2626–2638.
- Hodgkin, A. L. und Huxley, A. F. (1939). Action potentials recorded from inside a nerve fibre. *Nature*, 144(3651), 710–711.
- Holmgren, C., Harkany, T., Svennenfors, B. und Zilberter, Y. (2003). Pyramidal cell communication within local networks in layer 2/3 of rat neocortex. *J Physiol*, 551(Pt 1), 139–153.
- Hromádka, T., Dewese, M. R. und Zador, A. M. (2008). Sparse representation of sounds in the unanesthetized auditory cortex. *PLoS Biol*, 6(1), e16.
- Huang, C. L. und Winer, J. A. (2000). Auditory thalamocortical projections in the cat: laminar and areal patterns of input. *J Comp Neurol*, 427(2), 302–331.
- Hubel, D. H. und Wiesel, T. N. (1959). Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol*, 148, 574–591.
- Jääskeläinen, I. P., Ahveninen, J., Belliveau, J. W., Raij, T. und Sams, M. (2007). Short-term plasticity in auditory cognition. *Trends Neurosci*, 30(12), 653–661.
- Jääskeläinen, I. P., Ahveninen, J., Bonmassar, G., Dale, A. M., Ilmoniemi, R. J., Levänen, S. et al. (2004). Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness.

- Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(17), 6809–6814.
- Jääskeläinen, I. P., Hautamäki, M., Näätänen, R. und Ilmoniemi, R. J. (1999). Temporal span of human echoic memory and mismatch negativity: revisited. *Neuroreport*, 10(6), 1305–1308.
- Jacobsen, T., Schröger, E. und Alter, K. (2004). Pre-attentive perception of vowel phonemes from variable speech stimuli. *Psychophysiology*, 41(4), 654–659.
- James, W. (1890). *Principles of psychology* (Bde. 1–2). New York: Holt and Macmillan.
- Javitt, D. C., Schroeder, C. E., Steinschneider, M., Arezzo, J. C. und Vaughan, H. G. (1992). Demonstration of mismatch negativity in the monkey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 83(1), 87–90.
- Javitt, D. C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E. und Arezzo, J. C. (1996). Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(21), 11962–11967.
- Javitt, D. C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E., Vaughan, H. G. und Arezzo, J. C. (1994). Detection of stimulus deviance within primate primary auditory cortex: intracortical mechanisms of mismatch negativity (MMN) generation. *Brain Res*, 667(2), 192–200.
- Kane, N. M., Curry, S. H., Butler, S. R. und Cummins, B. H. (1993). Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet*, 341(8846), 688.
- Katz, Y., Heiss, J. E. und Lampl, I. (2006). Cross-whisker adaptation of neurons in the rat barrel cortex. *J Neurosci*, 26(51), 13363–13372.
- Katzner, S., Nauhaus, I., Benucci, A., Bonin, V., Ringach, D. L. und Carandini, M. (2009). Local origin of field potentials in visual cortex. *Neuron*, 61(1), 35–41.
- Kaur, S., Lazar, R. und Metherate, R. (2004). Intracortical pathways determine breadth of subthreshold frequency receptive fields in primary auditory cortex. *J Neurophysiol*, 91(6), 2551–2567.
- Kelly, J. B. und Masterton, B. (1977). Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol*, 91(4), 930–936.
- King, C., McGee, T., Rubel, E. W., Nicol, T. und Kraus, N. (1995). Acoustic features and acoustic changes are represented by different central pathways. *Hear Res*, 85(1-2), 45–52.
- Kisley, M. A. und Gerstein, G. L. (1999). Trial-to-trial variability and state-dependent modulation of auditory-evoked responses in cortex. *J Neurosci*, 19(23), 10451–10460.
- Korzyukov, O., Alho, K., Kujala, A., Gumenyuk, V., Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J. et al. (1999). Electromagnetic responses of the human auditory cortex generated by

- sensory-memory based processing of tone-frequency changes. *Neurosci Lett*, 276(3), 169–172.
- Kraus, N., McGee, T., Littman, T., Nicol, T. und King, C. (1994). Nonprimary auditory thalamic representation of acoustic change. *J Neurophysiol*, 72(3), 1270–1277.
- Kropotov, J. D., Alho, K., Näätänen, R., Ponomarev, V. A., Kropotova, O. V., Anichkov, A. D. et al. (2000). Human auditory-cortex mechanisms of preattentive sound discrimination. *Neurosci Lett*, 280(2), 87–90.
- Lazar, R. und Metharate, R. (2003). Spectral interactions, but no mismatch negativity, in auditory cortex of anesthetized rat. *Hear Res*, 181(1-2), 51–56.
- Linden, J. F. und Schreiner, C. E. (2003). Columnar transformations in auditory cortex? A comparison to visual and somatosensory cortices. *Cereb Cortex*, 13(1), 83–89.
- Liu, X. B. und Jones, E. G. (1999). Predominance of corticothalamic synaptic inputs to thalamic reticular nucleus neurons in the rat. *J Comp Neurol*, 414(1), 67–79.
- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the event-related potential technique* (1. Aufl.). Cambridge: The MIT Press.
- Malmierca, M. S., Cristaudo, S., Pérez-González, D. und Covey, E. (2009). Stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the anesthetized rat. *J Neurosci*, 29(17), 5483–5493.
- McAdams, S., Chaigne, A. und Roussarie, V. (2004). The psychomechanics of simulated sound sources: material properties of impacted bars. *J Acoust Soc Am*, 115(3), 1306–1320.
- Mercer, L. F. und Remley, N. R. (1978). Combined solution of ketamine and chloral hydrate as an anesthetic. *Physiol Behav*, 20(4), 495–496.
- Michel, C. M., Murray, M. M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L. und Peralta, R. G. de. (2004). EEG source imaging. *Clin Neurophysiol*, 115(10), 2195–2222.
- Miyazato, H., Skinner, R. D., Cobb, M., Andersen, B. und Garcia-Rill, E. (1999). Mid-latency auditory-evoked potentials in the rat: effects of interventions that modulate arousal. *Brain Res Bull*, 48(5), 545–553.
- Moore, B. C. (2003). *An introduction to the psychology of hearing* (5. Aufl.). London: Academic Press.
- Movshon, J. A. und Lennie, P. (1979). Pattern-selective adaptation in visual cortical neurones. *Nature*, 278(5707), 850–852.
- Müller, J. R., Metha, A. B., Krauskopf, J. und Lennie, P. (1999). Rapid adaptation in visual cortex to the structure of images. *Science*, 285(5432), 1405–1408.
- Näätänen, R. (2003). Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol*, 48(2), 179–188.

- Näätänen, R., Gaillard, A. W. und Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst )*, 42(4), 313–329.
- Näätänen, R., Jacobsen, T. und Winkler, I. (2005). Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology*, 42(1), 25–32.
- Näätänen, R., Lehtokoski, A., Lennes, M., Cheour, M., Huotilainen, M., Iivonen, A. et al. (1997). Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature*, 385(6615), 432–434.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T. und Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol*, 118(12), 2544–2590.
- Näätänen, R., Pakarinen, S., Rinne, T. und Takegata, R. (2004). The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol*, 115(1), 140–144.
- Näätänen, R., Sams, M., Alho, K., Paavilainen, P., Reinikainen, K. und Sokolov, E. N. (1988). Frequency and location specificity of the human vertex N1 wave. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69(6), 523–531.
- Näätänen, R., Tervaniemi, M., Sussman, E., Paavilainen, P. und Winkler, I. (2001). „Primitive intelligence“ in the auditory cortex. *Trends Neurosci*, 24(5), 283–288.
- Näätänen, R. und Winkler, I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull*, 125(6), 826–859.
- Nakamoto, K. T., Zhang, J. und Kitzes, L. M. (2006). Temporal nonlinearity during recovery from sequential inhibition by neurons in the cat primary auditory cortex. *J Neurophysiol*, 95(3), 1897–1907.
- Neher, E. und Sakmann, B. (1976). Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature*, 260(5554), 799–802.
- Nelken, I. und Ulanovsky, N. (2007). Mismatch negativity and stimulus-specific adaptation in animal models. *J Psychophysiol*, 21(3-4), 214–223.
- Nunez, P. L. und Srinivasan, R. (2006). *Electric fields of the brain - the neurophysics of EEG* (2. Aufl.). Oxford: Oxford University Press.
- Ohl, F. W., Scheich, H. und Freeman, W. J. (2000). Topographic analysis of epidural pure-tone-evoked potentials in gerbil auditory cortex. *J Neurophysiol*, 83(5), 3123–3132.
- Ohzawa, I., Sclar, G. und Freeman, R. D. (1982). Contrast gain control in the cat visual cortex. *Nature*, 298(5871), 266–268.
- Paxinos, G. (Hg.). (2004). *The rat nervous system* (3. Aufl.). London: Academic Press.
- Paxinos, G. und Watson, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (4. Aufl.). London: Academic Press.

- Pincze, Z., Lakatos, P., Rajkai, C., Ulbert, I. und Karmos, G. (2001). Separation of mismatch negativity and the N1 wave in the auditory cortex of the cat: a topographic study. *Clin Neurophysiol*, 112(5), 778–784.
- Pincze, Z., Lakatos, P., Rajkai, C., Ulbert, I. und Karmos, G. (2002). Effect of deviant probability and interstimulus/interdeviant interval on the auditory N1 and mismatch negativity in the cat auditory cortex. *Brain Res Cogn Brain Res*, 13(2), 249–253.
- Posner, M. I., Cohen, Y. und Rafal, R. D. (1982). Neural systems control of spatial orienting. *Philos Trans R Soc Lond , B, Biol Sci*, 298(1089), 187–198.
- Pérez-González, D., Malmierca, M. S. und Covey, E. (2005). Novelty detector neurons in the mammalian auditory midbrain. *Eur J Neurosci*, 22(11), 2879–2885.
- Prieto, J. J., Peterson, B. A. und Winer, J. A. (1994a). Laminar distribution and neuronal targets of GABAergic axon terminals in cat primary auditory cortex (AI). *J Comp Neurol*, 344(3), 383–402.
- Prieto, J. J., Peterson, B. A. und Winer, J. A. (1994b). Morphology and spatial distribution of GABAergic neurons in cat primary auditory cortex (AI). *J Comp Neurol*, 344(3), 349–382.
- Pulvermüller, F. und Shtyrov, Y. (2003). Automatic processing of grammar in the human brain as revealed by the mismatch negativity. *Neuroimage*, 20(1), 159–172.
- Quinn, G. P. und Keough, M. J. (2002). *Experimental design and data analysis for biologists* (1. Aufl.). Cambridge: Cambridge University Press.
- Ranganath, C. und Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci*, 4(3), 193–202.
- Rasch, M. J., Gretton, A., Murayama, Y., Maass, W. und Logothetis, N. K. (2008). Inferring spike trains from local field potentials. *J Neurophysiol*, 99(3), 1461–1476.
- Reches, A. und Gutfreund, Y. (2008). Stimulus-specific adaptations in the gaze control system of the barn owl. *J Neurosci*, 28(6), 1523–1533.
- Rennaker, R. L., Carey, H. L., Anderson, S. E., Sloan, A. M. und Kilgard, M. P. (2007). Anesthesia suppresses nonsynchronous responses to repetitive broadband stimuli. *Neuroscience*, 145(1), 357–369.
- Rigalli, A. und Loreto, V. D. (Hg.). (2009). *Experimental surgical models in the laboratory rat* (1. Aufl.). Boca Raton: CRC Press.
- Ringo, J. L. (1996). Stimulus specific adaptation in inferior temporal and medial temporal cortex of the monkey. *Behav Brain Res*, 76(1-2), 191–197.
- Rinne, T., Alho, K., Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J. und Näätänen, R. (2000). Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage*, 12(1), 14–19.

- Rouiller, E. M. (1997). Functional organization of the auditory pathways. In G. Ehret und R. Romand (Hg.), (1. Aufl., S. 3–97). Oxford: Oxford University Press.
- Rutkowski, R. G., Miasnikov, A. A. und Weinberger, N. M. (2003). Characterisation of multiple physiological fields within the anatomical core of rat auditory cortex. *Hear Res*, 181(1-2), 116–130.
- Ruusuvirta, T., Korhonen, T., Penttonen, M., Arikoski, J. und Kivirikko, K. (1995). Hippocampal event-related potentials to pitch deviances in an auditory oddball situation in the cat: experiment I. *Int J Psychophysiol*, 20(1), 33–39.
- Ruusuvirta, T., Penttonen, M. und Korhonen, T. (1998). Auditory cortical event-related potentials to pitch deviances in rats. *Neurosci Lett*, 248(1), 45–48.
- Sacerdote, P., Bianchi, M., Manfredi, B. und Panerai, A. E. (1997). Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. *Pain*, 72(3), 325–330.
- Sacks, O. (1990). *Seeing voices* (1. Aufl.). New York: Harper Perennial.
- Saldaña, E., Feliciano, M. und Mugnaini, E. (1996). Distribution of descending projections from primary auditory neocortex to inferior colliculus mimics the topography of intracollicular projections. *J Comp Neurol*, 371(1), 15–40.
- Sally, S. L. und Kelly, J. B. (1988). Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *J Neurophysiol*, 59(5), 1627–1638.
- Sambeth, A., Maes, J. H. R., Luijtelaar, G. V., Molenkamp, I. B. S., Jongsma, M. L. A. und Rijn, C. M. V. (2003). Auditory event-related potentials in humans and rats: effects of task manipulation. *Psychophysiology*, 40(1), 60–68.
- Sanchez-Vives, M. V., Nowak, L. G. und McCormick, D. A. (2000a). Cellular mechanisms of long-lasting adaptation in visual cortical neurons in vitro. *J Neurosci*, 20(11), 4286–4299.
- Sanchez-Vives, M. V., Nowak, L. G. und McCormick, D. A. (2000b). Membrane mechanisms underlying contrast adaptation in cat area 17 in vivo. *J Neurosci*, 20(11), 4267–4285.
- Sanei, S. und Chambers, J. (2007). *EEG signal processing* (1. Aufl.). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- Schairer, K. S., Gould, H. J. und Pousson, M. A. (2001). Source generators of mismatch negativity to multiple deviant stimulus types. *Brain Topogr*, 14(2), 117–130.
- Scherg, M., Vajsar, J. und Picton, T. W. (1989). A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *J Cogn Neurosci*, 1(4), 336–355.
- Schröger, E. (1996a). The influence of stimulus intensity and inter-stimulus interval on the detection of pitch and loudness changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100(6), 517–526.



- Schröger, E. (1996b). A neural mechanism for involuntary attention shifts to changes in auditory stimulation. *J Cogn Neurosci*, 8(6), 527–539.
- Scott, S. K. (2005). Auditory processing—speech, space and auditory objects. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 197–201.
- Shapley, R. (1997). Retinal physiology: adapting to the changing scene. *Curr Biol*, 7(7), R421–R423.
- Shaw, N. A. (1988). The auditory evoked potential in the rat—a review. *Prog Neurobiol*, 31(1), 19–45.
- Sobotka, S. und Ringo, J. L. (1994). Stimulus specific adaptation in excited but not in inhibited cells in inferotemporal cortex of macaque. *Brain Res*, 646(1), 95–99.
- Sokolov, E. N. (1963). Higher nervous functions: the orienting reflex. *Annu Rev Physiol*, 25, 545–580.
- Spence, C. und Driver, J. (1994). Covert spatial orienting in audition: Exogenous and endogenous mechanisms. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 20(3), 555–574.
- Sperling, G. (1960). The information available in brief visual presentation. *Psychol Monogr*, 74(11), 1–29.
- Stüttgen, M. C. und Schwarz, C. (2008). Psychophysical and neurometric detection performance under stimulus uncertainty. *Nat Neurosci*, 11, 1091–1099.
- Styles, E. A. (2006). *The psychology of attention* (2. Aufl.). Hove: Psychology Press.
- Sukov, W. und Barth, D. S. (1998). Three-dimensional analysis of spontaneous and thalamically evoked gamma oscillations in auditory cortex. *J Neurophysiol*, 79(6), 2875–2884.
- Surti, S., Scheuermann, R., Werner, M. E. und Karp, J. S. (2009). Improved spatial resolution in PET scanners using sampling techniques. *IEEE Trans Nucl Sci*, 56(3), 596–601.
- Sussman, E. S. (2007). A new view on the MMN and attention debate – the role of context in processing auditory events. *J Psychophysiol*, 3-4, 164–175.
- Syka, J., Suta, D. und Popelár, J. (2005). Responses to species-specific vocalizations in the auditory cortex of awake and anesthetized guinea pigs. *Hear Res*, 206(1-2), 177–184.
- Szymanski, F. D., Garcia-Lazaro, J. A. und Schnupp, J. W. H. (2009). Current source density profiles of stimulus-specific adaptation in rat auditory cortex. *J Neurophysiol*, 102(3), 1483–1490.
- Thompson, R. F. und Spencer, W. A. (1966). Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev*, 73(1), 16–43.

- Tiitinen, H., May, P., Reinikainen, K. und Näätänen, R. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, 372(6501), 90–92.
- Tikhonravov, D., Neuvonen, T., Pertovaara, A., Savioja, K., Ruusuvirta, T., Näätänen, R. et al. (2008). Effects of an NMDA-receptor antagonist MK-801 on an MMN-like response recorded in anesthetized rats. *Brain Res*, 1203, 97–102.
- Ulanovsky, N., Las, L., Farkas, D. und Nelken, I. (2004). Multiple time scales of adaptation in auditory cortex neurons. *J Neurosci*, 24(46), 10440–10453.
- Ulanovsky, N., Las, L. und Nelken, I. (2003). Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci*, 6(4), 391–398.
- Umbricht, D., Vyssotki, D., Latanov, A., Nitsch, R. und Lipp, H.-P. (2005). Deviance-related electrophysiological activity in mice: is there mismatch negativity in mice? *Clin Neurophysiol*, 116(2), 353–363.
- Wang, X., Lu, T., Snider, R. K. und Liang, L. (2005). Sustained firing in auditory cortex evoked by preferred stimuli. *Nature*, 435(7040), 341–346.
- Wark, B., Lundstrom, B. N. und Fairhall, A. (2007). Sensory adaptation. *Curr Opin Neurobiol*, 17(4), 423–429.
- Watkins, M. und Todres, A. (1980). Suffix effects manifest and concealed: Further evidence for a 20-second echo. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19(1), 46–53.
- Watkins, P. und Barbour, D. (2008). Specialized neuronal adaptation for preserving input sensitivity. *Nat Neurosci*, 11(11), 1259–1261.
- Wehr, M. und Zador, A. M. (2005). Synaptic mechanisms of forward suppression in rat auditory cortex. *Neuron*, 47(3), 437–445.
- Westenberg, I. S. und Weinberger, N. M. (1976). Evoked potential decrements in auditory cortex. II. critical test for habituation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 40(4), 356–369.
- Winer, J. A., Diehl, J. J. und Larue, D. T. (2001). Projections of auditory cortex to the medial geniculate body of the cat. *J Comp Neurol*, 430(1), 27–55.
- Winkler, I., Reinikainen, K. und Näätänen, R. (1993). Event-related brain potentials reflect traces of echoic memory in humans. *Percept Psychophys*, 53(4), 443–449.
- Winkler, I., Tervaniemi, M., Schröger, E., Wolff, C. und Näätänen, R. (1998). Preattentive processing of auditory spatial information in humans. *Neurosci Lett*, 242(1), 49–52.
- Xing, D., Yeh, C.-I. und Shapley, R. M. (2009). Spatial spread of the local field potential and its laminar variation in visual cortex. *J Neurosci*, 29(37), 11540 – 11549.
- Yabe, H., Tervaniemi, M., Reinikainen, K. und Näätänen, R. (1997). Temporal window of integration revealed by MMN to sound omission. *Neuroreport*, 8(8), 1971–1974.

- Yu, X.-J., Xu, X.-X., He, S. und He, J. (2009). Change detection by thalamic reticular neurons. *Nat Neurosci*, 12(9), 1165–1170.
- Zani, A. und Proverbio, A. (Hg.). (2002). *The cognitive electrophysiology of mind and brain* (1. Aufl.). London: Academic Press.
- Zhang, L. I., Tan, A. Y. Y., Schreiner, C. E. und Merzenich, M. M. (2003). Topography and synaptic shaping of direction selectivity in primary auditory cortex. *Nature*, 424(6945), 201–205.
- Zilles, K. (1985). *The cortex of the rat - a stereotaxic atlas* (1. Aufl.). Berlin: Springer.
- Zurita, P., Villa, A. E., Ribaupierre, Y. de, Ribaupierre, F. de und Rouiller, E. M. (1994). Changes of single unit activity in the cat's auditory thalamus and cortex associated to different anesthetic conditions. *Neurosci Res*, 19(3), 303–316.

# Danksagung

An erster und wichtigster Stelle möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. Bernhard Gaese bedanken, dem Betreuer dieser Arbeit. Mit unendlicher Geduld ist er auf alle Fragen eingegangen, die sich mir so im Laufe der Jahre stellten und nie ist er verzweifelt, wenn Tier oder Doktorand nicht so wollten oder so konnten, wie sie sollten. Und gleichzeitig hat er mir große Freiheit gelassen, eigene Ideen und Vorstellungen zu entwickeln und auszuprobieren. Er hat mir ständig neue Wege aufgezeigt und Anregungen gegeben, sodass ich auch an den Tiefpunkten der Arbeit nie in einer Sackgasse stecken blieb. Merci.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Manfred Kössl. Er hat mich immer nach Kräften unterstützt, sei es bei der Anfangsfinanzierung durch eine Stelle oder später bei den Anträgen für Stipendien, Reise- und Sachmittel, deren Anzahl wohl ins Dutzend ging. Trotz der Größe der Arbeitsgruppe und den vielfältigen anderen Verpflichtungen war er über den Stand und Verlauf meiner Arbeit im Bilde und hatte immer ein offenes Ohr.

Mein Dank gilt auch meinen beiden Schreibtischnachbarn Cornelius und Peter, die ständige Diskussionspartner waren und ohne die ich wohl nie in die Programmierung eingestiegen wäre. Das war schon eine ganz gute Zeit. Genauso bedanke ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe *Neurobiologie und Biosensorik* für die Unterstützung und das gute Klima, was mir die Arbeit sehr erleichtert hat.

Für die finanzielle Unterstützung möchte ich folgenden Stiftungen und Institutionen meinen Dank aussprechen: der Studienstiftung des deutschen Volkes, der FAZIT-Stiftung, dem Graduiertenkolleg *Neuronale Plastizität* der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Herman Willkomm-Stiftung.

Eine Doktorarbeit findet nicht nur im Labor und der Uni statt, sondern auch im restlichen Leben. Und so empfinde ich eine große Dankbarkeit meinen Eltern gegenüber, die den Grundstein für alles gelegt haben und mich immer in jeglicher Form unterstützten. Bedanken möchte ich mich auch bei Anton für die Gespräche, bei Bernd für die Zeit in der Dahlmannstraße und bei Moca, der Naturwissenschaftlerin in der Familie. Mein tiefster Dank gilt Hanna. Es gibt vermutlich einfachere Menschen als Doktoranden während ihrer Promotion und den dazugehörigen Krisen. Sie hat mich immer wieder auf den Boden geholt, zugehört und ermutigt. Dafür und für die Zeit mit Dir: Danke.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Wolfger Joachim Nicolas von der Behrens  
Adresse: Rheinparkstr. 3, 68163 Mannheim  
Geburtsdatum: 28. Juli 1976  
Geburtsort: Göttingen

## Schule & Studium

1982–1996 Freie Waldorfschule Göttingen  
Juni 1996 Abitur  
1998–2000 Diplom-Studiengang Biologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
2001 Studium der Biologie, Lund University, Schweden  
2001–2004 Diplom-Studiengang Biologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
2003–2004 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe *Neurobiologie und Biosensorik* am Zoologischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Thema: „Entwicklung einer Methode zur Untersuchung des Einflusses von Aufmerksamkeit auf den auditorischen Kortex der Ratte“  
Juni 2004 Abschluss: Diplom Biologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
2004–2009 Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe *Neurobiologie und Biosensorik* am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaft der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Thema: „Repräsentation akustischer Abweichungen durch Neurone und lokale Feldpotenziale im auditorischen Kortex der wachen Ratte“

## Stipendien

2005–2006	Kollegiat des Graduiertenkollegs <i>Neuronale Plastizität: Moleküle, Strukturen, Funktionen</i>
2005–2008	Promotionsstipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
2003–2008	Reisestipendien der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Federation of European Neuroscience Societies und der Hermann Willkomm-Stiftung
2008–2009	Promotionsabschlussstipendium der FAZIT-Stiftung

## Mitgliedschaften

seit 2001	Mitglied der deutschen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft
2006–2008	Studentenvertreter im Rat des <i>Interdisziplinären Zentrums für Neurowissenschaften</i> der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

## Praktika

Nov.–Dez. 2000	Forschungspraktikum am Max-Planck-Institut für Kognitive Neuropsychologie, Leipzig, Nachwuchsgruppe Dr. Alter
Aug.–Okt. 2001	Forschungspraktikum an der Columbia-University New York, Department of Molecular Virology, Prof. Dr. Volsky
Feb.–Mär. 2002	Forschungspraktikum am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt am Main, Abteilung Neurochemie, Dr. Kneussel
Jul.–Sep. 2003	Forschungspraktikum am Max-Delbrück-Centrum, Berlin, Arbeitsgruppe <i>Adulte Neurogenese</i> , PD Dr. Kempermann

## Publikationen

- Brandt, M., Jessberger, S., Steiner, B., Reuter, K., Bick-Sander, A., von der Behrens, W., Kempermann, G. (2003). Transient calretinin expression defines early postmitotic step of neuronal differentiation in adult hippocampal neurogenesis of mice. *Mol. Cell. Neurosci.*, 24(3), 603–613.
- von der Behrens, W., Gaese, B. H. (2005). Investigating the influence of spatial attention on the processing of frequency-modulated tones in the rat. *Proceedings of the 30<sup>th</sup> Göttingen Neurobiology Conference*, Abstract 103B.
- Gaese, B. H., Felsheim, C., King, I., von der Behrens, W., Ostwald, J. (2005). Efficiency versus precision of adaptive threshold estimation in animal psychoacoustics: Evidence from auditory discrimination in rats. *Association for Research in Otolaryngology*, Abstract 644.
- Gaese, B. H., King, I., Felsheim, C., Ostwald, J., von der Behrens, W. (2006). Discrimination of direction in fast frequency-modulated tones by rats. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.*, 7(1), 48–58.
- von der Behrens, W., Kössl, M., Gaese, B. H. (2007). Parameters influencing neuronal adaptation to pure tone stimuli in the awake rat auditory cortex. *Association for Research in Otolaryngology*, Abstract 731.
- von der Behrens, W., Kössl, M., Gaese, B. H. (2007). Neuronal adaptation to pure tone stimuli in the awake rat auditory cortex. *Proceedings of the 31<sup>st</sup> Göttingen Neurobiology Conference*, Abstract T19–13A.
- von der Behrens, W., Gaese, B. H. (2008). Intracortical auditory evoked potentials to frequency deviants in an oddball paradigm in the awake rat auditory cortex. *Association for Research in Otolaryngology*, Abstract 972.
- Gaese, B. H., Imam, J. C., von der Behrens, W. (2008). Cue-directed and endogenous orienting of attention modulates sound localization behavior in rats. *Society for Neuroscience*, Abstract 850.11/BB33.
- Bäuerle, P., von der Behrens, W., Gaese, B. H., Kössl, M. (2009). Stimulus specific adaptation in the auditory thalamus of the gerbil. *Association for Research in Otolaryngology*, Abstract 646.
- Imam, J. C., von der Behrens, W., Gaese, B. H. (2009). Effects of endogenous shifting auditory attention in rats. *Proceedings of the 32<sup>nd</sup> Göttingen Neurobiology Conference*, Abstract T18–9B.
- von der Behrens, W., Bäuerle, P., Kössl, M., Gaese, B. H. (2009). Correlating stimulus-specific adaptation of cortical neurons and local field potentials in the awake rat. *J. Neurosci.*, 29(44), 13837–13849.

# **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Frankfurt, den 5. November 2009