

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Entwicklung eines neuen Paradigmas zur Evaluation
des Raumrichtungshörens bei Normalhörenden und
Patientinnen und Patienten mit Cochleaimplantat – eine
hochauflösende EEG-Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Schäfer, Eusebia**

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Koitschev

Tag der Disputation: 04.05.2020

Widmung

Ich widme diese Arbeit meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen des Raumrichtungshörens	1
1.1.1 Mechanismen des binauralen und monauralen Raumrichtungshörens.....	2
1.1.2 Neuronale Verarbeitung auditorischer Reize aus verschiedenen Raumrichtungen	3
1.1.3 Raumrichtungshören bei Höreinschränkung oder Ertaubung.....	6
1.2 Das Cochleaimplantat.....	6
1.2.1 Indikationen	7
1.2.2 Aufbau und Funktion	7
1.2.3 Raumrichtungshören mit CI.....	9
1.2.4 „top-down“ Ansätze für eine bessere Hörleistung mit CI.....	10
1.3 Untersuchung des Raumrichtungshörens mittels hochauflösenden EEGs.....	13
1.3.1 Funktionsweise des hochauflösenden EEGs.....	13
1.3.2 Ereigniskorrelierte Potenziale.....	13
1.4 Wissenschaftliche Fragestellung und Zielsetzung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Probandenkollektiv	15
2.2 Ablauf der Messung.....	18
2.2.1 Reintonaudiometrie	18
2.2.2 Erfassung der Kopfform.....	18
2.2.3 Experiment und EEG-Messung	19

2.3	Datenanalyse.....	26
2.3.1	Personenbezogene Daten.....	26
2.3.2	Daten der Audiometrie.....	26
2.3.3	Verhaltensdaten.....	26
2.3.4	EEG-Daten und Daten zur Kopfform	27
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Verhaltensdaten der Geräuschlokalisierung	35
3.1.1	Normal hörende Probandinnen und Probanden	35
3.1.2	CI-Trägerinnen und CI-Träger	36
3.2	EEG-Daten	37
3.2.1	MMRS-Signal: Messung der durchschnittlichen Quellenaktivität bei normal hörenden Probandinnen und Probanden	37
3.2.2	Kortikale Lokalisation der Aktivität im Vergleich von „same“ und „different“ Bedingung – MNE-Quellenanalyse.....	38
3.2.3	gemittelte Source-Power für Testreize von links bzw. von rechts bei normal hörenden Probandinnen und Probanden	41
3.2.4	MNE-Quellenlokalisierung der Hirnaktivität für Testreize von links beziehungsweise von rechts.....	43
3.2.5	Korrelationsanalyse der Ähnlichkeitskoeffizienten mit dem Abschneiden in der Geräuschlokalisationsaufgabe	43
4	Diskussion	45
4.1	Verhaltensdaten – Abschneiden in der Aufgabe zur Geräuschlokalisierung	45
4.1.1	Verhaltensdaten normal hörender Probandinnen und Probanden	45
4.1.2	Verhaltensdaten der CI-Trägerinnen und CI-Träger	47
4.2	EEG-Daten: neurophysiologische Korrelate des Richtungshörens.....	50

4.2.1	Neurophysiologische Korrelate der audiovisuellen Informationsverarbeitung bei Normalhörenden – MMRS-Signal.....	50
4.2.2	Quellenlokalisierung der am Richtungshören beteiligten Hirnareale bei Normalhörenden	55
4.2.3	Mittlere Quellenaktivität für die Verarbeitung lateralisierter Stimuli von der rechten bzw. linken Seite	61
4.2.4	Quellenlokalisierung für die kortikale Aktivierung für Stimuli von der rechten bzw. linken Seite	62
4.2.5	Korrelation von Performance und MMRS-Signal bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern	63
4.3	Ausblick: Klinische Anwendung des Markers und Nutzen für Rehabilitation und Training des Raumrichtungshörens	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis.....	67
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	77
8	Veröffentlichungen	79
	Danksagung.....	80

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1 Aufbau des CIs	8
Tab. 1 demographische Daten der 13 CI-Trägerinnen und CI-Träger	16
Abb. 2 Spektrum des auditorischen Stimulus.....	21
Tab. 2 Verteilung der Positionen der Stimuli über das Experiment.....	22
Abb. 3 Aufbau des Experiments (a) und zeitlicher Ablauf der Stimuli und der Lokalisationsaufgabe (b).....	24
Abb. 4 Mittlere Quellenaktivität (Quadratwurzel der Power) der 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden	37
Abb. 5 Signifikante Cluster für eine stärkere Aktivierung in der „different“ als in der „same“ Bedingung bei 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden	39
Tab. 3 Clusterstatistik für 17 normal hörende Probandinnen und Probanden ...	40
Abb. 6 Gemittelte Quellenaktivität (Quadratwurzel der Power) für Testreize von links und rechts bei 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden.....	42
Abb. 7 MNE-Quellenlokalisierung der links- und rechtshemisphärischen Hirnaktivität für Testreize von links und rechts bei 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden	43
Abb. 8 Korrelation des Ähnlichkeitskoeffizienten für C2 (TPO) mit den Ergebnissen in der Geräuschlokalisationsaufgabe bei zehn CI-tragenden Probandinnen und Probanden	44

Abkürzungsverzeichnis

CI	Cochleaimplantat
C	Cluster (dt. Gruppe, benachbarte Vertices, die einen Bedingungsunterschied nahelegen, werden zu einem Cluster zusammengefasst)
COI	cluster of interest (Cluster von Interesse, mit COIs werden die Gehirnregionen bezeichnet, die aufgrund der gewonnenen Untersuchungsergebnisse bzw. vorhergehender Studien relevant sind)
DOD	duration of deafness (dt. Ertaubungsdauer)
EKP	ereigniskorreliertes Potenzial
EEG	Elektroenzephalografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
HRTF	head related transfer function (dt. Außenohr-Übertragungsfunktion)
ICA	independent component analysis (dt. unabhängige Komponentenanalyse)
ITD	interaural time differences (dt. interaurale Zeitunterschiede)
ILD	interaural level differences (dt. interaurale Pegelunterschiede)
MEG	Magnetenzephalografie
MMRS-Paradigma	multimodales Repetitions-Suppressions-Paradigma
MNE	minimum norm estimates (dt. Dipolquellenlokalisierung mit der Zusatzbedingung eines minimalen Gesamtdipolbetrags)
MMN	mismatch negativity (dt. Mismatch-Negativität)
PT	Planum temporale
TPO	temporo-parieto-okzipitale Junktionszone

1 Einleitung

1.1 Grundlagen des Raumrichtungshörens

Die korrekte Lokalisation von Geräuschen ist eine entscheidende Fähigkeit des Menschen, um sich in seiner Umwelt zu orientieren und um mit Mitmenschen zu kommunizieren. In unserer Umgebung strömen Sinnesreize verschiedener Sinnesmodalitäten permanent auf uns ein. Unsere Aufmerksamkeit wird jedoch vor allem durch auditorische Reize auf relevante Ziele gerichtet. Die Kapazität des Gehirns zur Verarbeitung von Informationen ist beschränkt, sodass unsere Aufmerksamkeit nur auf die für uns relevanten Ziele gerichtet wird. Die Kontrolle der Aufmerksamkeit erfolgt in vielen Fällen durch die auditorische Modalität. Raumrichtungshören ist so beispielsweise wichtig für das Erkennen etwaiger Gefahren. Eine beispielhafte Situation für die hohe Relevanz des Raumrichtungshörens für das Erkennen von Gefahrenquellen ist das Überqueren einer befahrenen Straße durch einen Fußgänger. Die Lokalisation von Fahrzeuggeräuschen hilft hier bei der Einschätzung der Entfernung der sich nähernden Fahrzeuge. Die exakte Identifikation einer Schallquelle ermöglicht es, in Anwesenheit mehrerer Schallquellen die Aufmerksamkeit gezielt auf die des momentanen Interesses zu lenken. Dies ist in komplexen auditorischen Umgebungen, in denen beispielsweise viele Menschen auf einmal sprechen, von besonderer Bedeutung. Dieses Phänomen wird als „Cocktail-Party-Effekt“ bezeichnet (Cherry, 1953). Der Mensch hat die Fähigkeit irrelevante Information zu unterdrücken, um die Aufmerksamkeit schnell und präzise auf die relevante Schallquelle zu richten (Fritz et al., 2007). Einschränkungen im Raumrichtungshören können also negative Auswirkungen auf Orientierung, Aufmerksamkeit und Kommunikation haben. Raumrichtungshören ist von entscheidender Bedeutung bei der Interaktion mit unserer Umwelt. Folglich ist ein intaktes räumliches Hörvermögen sowohl im sozialen als auch im beruflichen Bereich wichtig.

1.1.1 Mechanismen des binauralen und monauralen Raumrichtungshörens

Geräuschlokalisierung basiert auf verschiedenen Reizeigenschaften (engl. cues), die sich aus der Interaktion von Kopf und äußerem Ohr mit der Schallwelle des Geräusches ergeben (Middlebrooks and Green, 1991, Blauert, 1982, Blauert, 1997). Binaurales Hören, das auf dem Vergleich der Informationen, die durch die beiden Ohren erlangt werden beruht, ist für das Raumrichtungshören essentiell. Aber auch monaurale Höreindrücke eines einzelnen Ohres tragen zur Lokalisation eines Geräusches bei.

Die Duplex-Theorie der Schalllokalisierung, die erstmals von Lord Rayleigh (1909) formuliert wurde, erklärt, wie räumliches Hören in horizontaler Ebene bei fixierter Kopfposition durch den Vergleich der Höreindrücke beider Ohren funktioniert. Die Geräuschlokalisierung beruht auf interauralen Zeitunterschieden (ITD, interaural time difference) für Frequenzen ca. kleiner als ein bis zwei kHz und interauralen Pegelunterschieden (ILD, interaural level difference) für Frequenzen ca. größer als ein bis zwei kHz. Interaurale Zeitunterschiede ergeben sich dadurch, dass die beiden Ohren meist jeweils unterschiedlich weit von der zu lokalisierenden Schallquelle entfernt sind und so von einem Geräusch zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Bereich von Submillisekunden erreicht werden. Eine wichtige Rolle für das Zustandekommen von ITDs spielen vor allem Phasenverschiebungen, die durch Reflektion und Beugung an vor allem anatomischen Strukturen wie Kopf, Schultern und Ohrmuschel hervorgerufen werden. Interaurale Pegelunterschiede entstehen durch den Verlust hoher Frequenzen an dem Ohr, das weiter von der Schallquelle entfernt ist für Wellenlängen, die kürzer oder gleich lang wie der Kopf sind. Diese Abschwächung von Frequenzen durch den Schallschatten des Kopfes auf der kontralateralen Seite der Schallquelle wird auch als „head shadow effect“ (dt. Kopfschatteneffekt) bezeichnet.

Die Lokalisation von Schallquellen in vertikaler Ebene beruht vor allem auf monauraler Geräuschlokalisierung. Hierbei gibt die Spektralanalyse der an den beiden Trommelfellen gemessenen Schalldruckpegel für verschiedene Frequenzen Hinweise auf die Lokalisation der Schallquelle. Die Unterschiede im

Schalldruckpegel entstehen dadurch, dass bestimmte Frequenzen durch die Form des einzelnen Ohres je nach Lokalisation der Schallquelle unterschiedlich abgeschwächt werden (Blauert, 1997). Die Funktion, die diese frequenzspezifischen spektralen Modifikationen beschreibt, wird als „head related transfer function“ (HRTF, dt. Außenohr-Übertragungsfunktion) bezeichnet (Lopez-Poveda and Meddis, 1996). Die HRTF eines Ohres gibt an, wie ein akustisches Signal durch die Form eines Ohres verzerrt wird und welchen Verlauf es daher am Trommelfell des Ohres aufweist. Neben der Geräuschlokalisierung in vertikaler Ebene tragen diese Mechanismen dazu bei, Geräusche im sogenannten „Verwechslungskegel“ (engl. cone of confusion) in horizontaler Ebene zu lokalisieren. Insoweit Kopf und Ohren symmetrisch sind können Geräusche in der Medianebene direkt vor oder hinter mittels der oben beschriebenen binauralen Hinweise, also mit ITDs und ILDs, nicht lokalisiert werden (Woodworth, 1938).

1.1.2 Neuronale Verarbeitung auditorischer Reize aus verschiedenen Raumrichtungen

Das Raumrichtungshören stellt eine Leistung des gesamten auditiven Systems, also des Hörorgans und des Gehirns, dar. Um die am Richtungshören beteiligten Hirnareale in Studien zu identifizieren werden meist Techniken der funktionellen Bildgebung wie zum Beispiel funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) oder Positionsemissionstomografie (PET) oder Messungen der elektrischen bzw. magnetischen Aktivität des Gehirns wie Elektroenzephalografie (EEG) bzw. Magnetenzephalografie (MEG) verwendet.

Das durch ein Geräusch am Hörnerv hervorgerufene Aktionspotenzial wird über den Hörnerv zum zentralen auditorischen System weitergeleitet. Die erste synaptische Umschaltung erfolgt im Nucleus cochlearis des Rhombenzephalons des Hirnstamms (Osen, 1969). Der Nucleus cochlearis besteht aus unterschiedlichen Subregionen, die Teil unterschiedlicher Pfade der Verarbeitung der Höreindrücke sind. Wichtig für die Verarbeitung binauraler räumlich-auditorischer Reize ist vor allem der anteroventrale Teil des Nucleus cochlearis. Dieser trägt entscheidend zur Kodierung und Weiterleitung der temporalen

Informationen bei (Oertel, 1999) und zeichnet sich durch eine hohe zeitliche Präzision bei der Weiterleitung der auditorischen Impulse aus (Street and Manis, 2007). Zellen des anteroventralen Teil des Nucleus cochlearis projizieren zu den Nuclei olivares superiores. Die hier stattfindende Verarbeitung der erhaltenen binauralen Inputs bildet die Grundlage für das Zustandekommen von ITDs und ILDs (Goldberg and Brown, 1969). Die Weiterleitung erfolgt dann über den lateralen Lemniscus zum inferioren Colliculus (Cant and Benson, 2006). Monaurale Inputs werden von ventralen und dorsale Anteilen des Nucleus cochlearis zum Lemniscus lateralis oder direkt zum Colliculus inferior der Gegenseite weitergeleitet (Brunso-Bechtold et al., 1981). Von hier werden die auditorischen Impulse zum Corpus geniculatum mediale des Thalamus weitergeleitet, bevor sie den primär auditorischen Kortex erreichen, der im Temporallappen lokalisiert ist.

Auf Ebene des Kortex sind für das Raumrichtungshören neben dem primär auditorischen Kortex noch weitere Hirnareale zuständig. Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Verarbeitung von Geräuschen über zwei getrennte Wege für jeweils verschiedene Eigenschaften des Geräuschs erfolgt. Es wird angenommen, dass die Verarbeitung der Geräuschlokalisierung in einem dorsolateralen „wo“-Pfad geschieht, wohingegen andere auditorische Informationen über den anteroventralen „was“-Pfad verarbeitet werden (Clarke et al., 2002, Alain et al., 2001, Ahveninen et al., 2006, Rauschecker and Tian, 2000). Der während des räumlichen Hörens aktive „wo“-Pfad entspringt wahrscheinlich dem Gyrus temporalis superior und projiziert zum Parietallappen (Rauschecker and Tian, 2000). Aktivierungen des Temporallappens werden vor allem im Bereich des Planums temporale (Zündorf et al., 2013) und außerdem im Gyrus temporalis superior (Rauschecker and Tian, 2000) und in der Heschl'schen Querwindung (Gyrus transversus temporalis) (Brunetti et al., 2005) sowie in posterior-inferioren Bereichen (Alain et al., 2001) beschrieben. Die Beteiligung assoziativer Regionen des Parietallappens am Raumrichtungshören wurde neben den oben aufgeführten Studien, die sich mit dem „Wo“-Pfad beschäftigen in zahlreichen weiteren Untersuchungen beobachtet (Bushara et al., 1999, Zatorre et al., 2002, Griffiths et al., 1998).

Umstritten ist weiterhin, welche parietalen Regionen hierbei genau aktiv sind. Es wurde eine Aktivierung des inferioren (Arnott et al., 2004, Maeder et al., 2001) beziehungsweise des superioren Parietallappens beschrieben (Griffiths and Green, 1999). Brunetti et al. (2005) beschreiben eine Aktivierung des Gyrus supramarginalis des Parietallappens. Weitere Hirnareale, die als dem „wo“- Pfad zugehörig beschrieben werden, sind der Sulcus frontalis superior (Arnott et al., 2004) und Anteile des mittleren und inferioren Frontallappens (Brunetti et al., 2005, Maeder et al., 2001). Die Beteiligung präfrontaler Areale an der Geräuschlokalisierung wurde bereits von Bushara et al. (1999) und Griffiths et al. (1998) beschrieben. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass für das Raumrichtungshören neuronale Netze zuständig sind, die im Temporallappen, Parietallappen und präfrontalem Kortex lokalisiert sind. Neben dem „peripheren“ Hörvermögen ist für das räumliche Hören also eine intakte neuronale Verarbeitung notwendig.

Vorausgegangene Untersuchungen der kortikalen Aktivität des Raumrichtungshörens beschäftigten sich auch mit der Frage, ob bei der Verarbeitung räumlich-auditorischer Reize eine der beiden Hemisphären dominant ist. Hierzu gibt es Hypothesen, die einerseits eine dominante Beteiligung der kontralateralen Hirnhälfte (Richter et al., 2009, Kaiser and Lutzenberger, 2001) oder andererseits der rechten Hemisphäre (Brunetti et al., 2005, Spierer et al., 2009, Griffiths and Green, 1999) annehmen. Meine Hypothese ist, dass die dem Geräusch jeweils kontralaterale Hemisphäre im Vergleich zur Gegenseite stärker aktiviert sein wird mit einer höheren Gesamtaktivität der rechten Hemisphäre. Für eine Dominanz der kontralateralen Hemisphäre spricht die generell überwiegend kontralaterale Verarbeitung auditorischer Reize, da (wie oben beschrieben) viele Fasern der Hörbahn zur Gegenseite kreuzen. Von einer insgesamt stärkeren rechtsseitigen Aktivierung gehe ich aus, da die rechte Hemisphäre generell stärker an der Verarbeitung räumlicher Informationen beteiligt ist als die linke. Die Unterschiede zwischen den beiden Hemisphären werden besonders deutlich, wenn eine Hemisphäre von einer Läsion betroffen ist. Ein Beispiel, das die Bedeutung der rechten Hemisphäre für räumliche Verarbeitungsprozesse verdeutlicht, sind Patientinnen

und Patienten mit räumlichen Neglect der linken Seite nach einer rechtshemisphärischen Hirnläsion (Karnath and Rorden, 2012).

1.1.3 Raumrichtungshören bei Höreinschränkung oder Ertaubung

Im Fall einer starken unilateralen Höreinschränkung oder unilateraler Ertaubung ist Raumrichtungshören durch das Nutzen monauraler Höreindrücke zumindest eingeschränkt möglich, auch wenn auf die ITDs und ILDs des binauralen Hörens nicht zurückgegriffen werden kann. Dieses Phänomen wurde erstmals im Rahmen eines Fallberichts über einen einseitig Ertaubten und dessen monaurale Geräuschlokalisationsfähigkeiten beschrieben (Angell and Fite, 1901). Im Fall einer unilateralen Höreinschränkung ist eine Geräuschlokalisierung nicht nur in vertikaler, sondern teilweise auch in horizontaler Ebene möglich. Dies geht mit neuronalen Veränderungen einher, die das Nutzen von monauralen Informationen begünstigen (Kumpik et al., 2010, Keating et al., 2013).

Bei ein- oder beidseitiger Hörminderung oder einseitiger Ertaubung sind die bisher beschriebenen Prozesse des Raumrichtungshörens stark beeinträchtigt. Ein Cochleaimplantat kann helfen, das Hören und so auch das Raumrichtungshören (teilweise) (wieder)herzustellen.

1.2 Das Cochleaimplantat

Cochleaimplantate (CIs) sind die bis jetzt erfolgreichste Behandlungsmethode für Patientinnen und Patienten mit schwerem oder vollständigem sensorineuralem Hörverlust. Ein erstes experimentelles CI wurde von Djourno et al. (1957) entwickelt. Die ersten klinisch nutzbaren Cochleaimplantate gibt es seit dem Jahr 1973 (House and Urban). Durch die Verbesserung oder Wiederherstellung des Hörvermögens und insbesondere des Sprachverständnisses ermöglichen CIs verbale Kommunikation bei zahlreichen gehörlosen oder gehörgeschädigten Menschen (Krüger et al., 2008). Dies führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Im Jahr 2017 gab es in Deutschland 50.000 CI-Trägerinnen und CI-Träger (Lenarz, 2017). Diese Zahl ist aber immer noch gering verglichen mit der großen Zahl von Menschen, die von einem CI profitieren würden.

1.2.1 Indikationen

Heutzutage stellt die Implantation eines CIs die Standardtherapie bei hochgradig schwerhörigen und ertaubten Kindern und Erwachsenen dar, bei denen die neuronale Verarbeitung eines auditorischen Stimulus, also Hörnerv und Hörbahn, intakt sind. Ein CI ist dann indiziert, wenn mittels anderer Methoden wie konventioneller Hörgeräteversorgung kein ausreichendes Sprachverständnis erreicht werden kann (Lenarz, 2017). Ein CI kann sowohl bei prä- als auch postlingual Ertaubten und Resthörigen das Hörvermögen wiederherstellen. Eine Versorgung mit CI kann nicht nur bei beidseitigem, sondern auch bei einseitigem Hörverlust, beziehungsweise bei hochgradiger Hörminderung erfolgen (Arndt et al., 2017, Arndt et al., 2011). Bei beidseitiger Indikation sollte eine beidseitige Implantation erfolgen (Arnoldner and Lin, 2013, Hempel et al., 2018). Die beidseitige Implantation führt zu einer verbesserten Lebensqualität im Vergleich zur unilateralen oder im Vergleich zu keiner Implantation (McRackan et al., 2019). Des Weiteren kann ein CI zur Behandlung von Tinnitus eingesetzt werden (Mertens et al., 2016). Das Tragen eines CIs ist auch für ältere Patientinnen und Patienten gut möglich (Mosnier et al., 2014). Auch bei isoliertem Verlust des Hörvermögens für hohe Frequenzen kann ein CI zu Verbesserungen des Hörvermögens führen. Für diese Indikation werden CIs mit einer geringeren Insertionstiefe der Elektroden genutzt (Gantz et al., 2016).

1.2.2 Aufbau und Funktion

Das CI ist eine elektronische Innenohrprothese. Es kann bei Schädigung des Innenohrs die Verbindung des peripheren und zentralen Hörsystems durch direkte Stimulation des Hörnervens wiederherstellen. Die elektrische Stimulation simuliert die akustische Stimulation eines normal hörenden Ohres.

Ein CI besteht aus externen Anteilen an der Kopfoberfläche und internen, in den Schädel implantierten Bestandteilen. Die externen Anteile, die sich hinter dem Ohr befinden, sind Mikrophon, Sprachprozessor und Sendespule. Das Mikrophon nimmt Geräusche auf und wandelt das akustische in ein elektrisches Signal um, das dem Sprachprozessor übermittelt wird. Dieser analysiert und verarbeitet das Signal so, dass es für eine elektrische Stimulation des

Hörnervens geeignet wird. Das so veränderte Signal hat einen geringeren Informationsgehalt als der ursprüngliche natürliche akustische Stimulus. Es wird zu einer Sendespule weitergeleitet und von dort aus als Radiofrequenzsignal transkutan auf die in das Schläfenbein transplantierten Empfängerspule übertragen. Ein Magnet hält die Sendespule in ihrer Position oberhalb der Empfängerspule. Die Empfängerspule dekodiert das Radiofrequenzsignal und übersetzt es in elektrische Stimuli. Diese werden an das Elektrodenbündel weitergeleitet, das sich innerhalb der Scala Tympani der Cochlea befindet und den Hörnerven elektrisch stimuliert, indem am Hörnerv ein Aktionspotenzial erzeugt wird. Die Stimulation des Hörnervens erfolgt frequenzspezifisch in Abhängigkeit von der Insertionstiefe der Elektroden. Die Aktivierung erfolgt auf diese Weise ähnlich der tonotopen Organisation der Cochlea beim Normalhörenden. Eine Abdeckung des kompletten Frequenzspektrums des Normalhörenden ist mittels der Stimulationselektroden jedoch nicht möglich. Die maximale Anzahl der Elektroden ist dadurch begrenzt, dass sich die elektrischen Felder der einzelnen Elektroden überlappen (Wilson and Dorman, 2008).

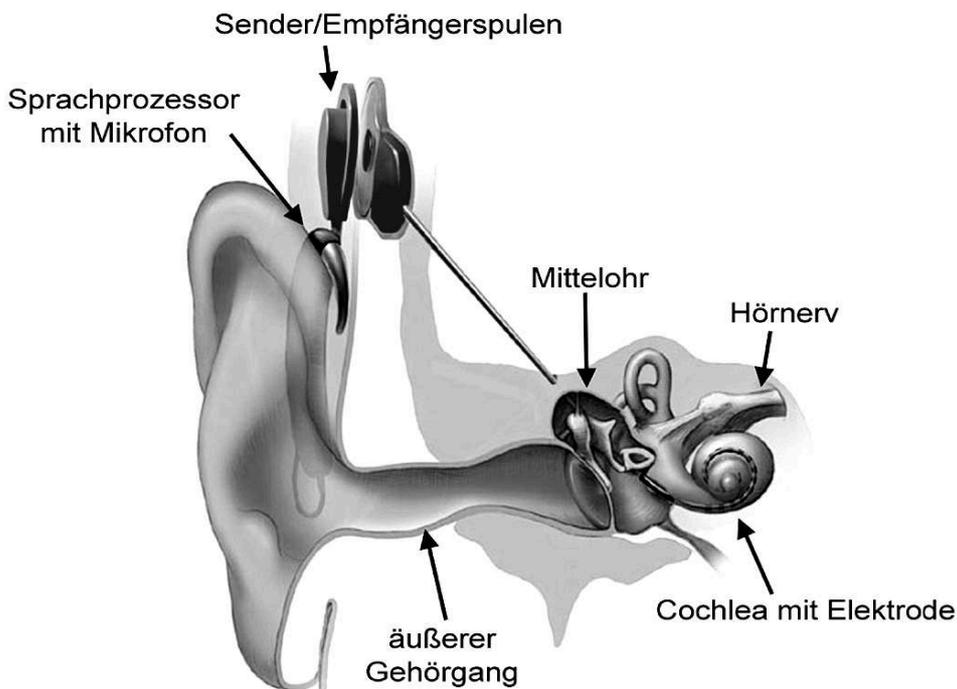


Abb. 1 Aufbau des CIs

Ein Geräusch wird durch das Mikrophon aufgenommen und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Nach Verarbeitung durch den Sprachprozessor wird das Signal mittels eines

Radiofrequenzsignals des Senders transkutan auf die Empfängerspule übertragen, die das Signal wieder in einen elektrischen Stimulus rückübersetzt und an das Elektronenbündel weiterleitet, das den Hörnerven frequenzspezifisch stimuliert.

Adunka and Kiefer (2005), Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlag KG

1.2.3 Raumrichtungshören mit CI

Eine große Herausforderung für die Verbesserung der Versorgung mit einem CI ist die große interindividuelle Variabilität der Ergebnisse bezüglich des Hörvermögens nach Implantation (Pisoni et al., 2017). Die Verbesserung des Sprachverständnisses nach Implantation hatte lange Zeit erste Priorität, sodass in diesem Bereich sehr gute Ergebnisse durch eine Therapie mit CI erzielt werden (Krüger et al., 2008). Bezüglich der Verbesserung der Fähigkeit zum Raumrichtungshören bei CI-Nutzerinnen und CI-Nutzern besteht weiterhin Forschungsbedarf (Faulkner and Pisoni, 2013).

Die sensitiven interauralen Zeit- (ITD) und Intensitätsdifferenzen (ILD), die bei Normalhörenden wesentlich zur Geräuschlokalisierung in horizontaler Ebene beitragen, sind bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern gestört. Die Verarbeitung des Signals durch das CI bewirkt eine zeitliche Verzögerung. ILDs können trotz der Verzerrung durch das CI aufgrund der Technologie der automatischen Verstärkungsregelung bei bilateral Implantierten noch relativ gut genutzt werden (Potts et al., 2019). Die Geräuschlokalisierung bei bilateral implantierten CI-Nutzerinnen und CI-Nutzern beruht also vor allem auf ILDs (Grantham et al., 2007, Ihlefeld and Litovsky, 2012).

Trotz des veränderten Höreindrucks weisen einige CI-Nutzerinnen und CI-Nutzer jedoch beachtliche Fähigkeiten zum Raumrichtungshören auf (Seeber and Fastl, 2008). Die Vorteile für das Raumrichtungshören durch ein CI wurden in vielen Studien sowohl für einseitig Ertaubte mit unilateralem CI (Távora-Vieira et al., 2015, Firszt et al., 2017), sowie für CI-Trägerinnen und CI-Träger mit bilateralen CIs (van Hoesel, 2004, Verschuur et al., 2005, Litovsky et al., 2006) untersucht. Im Fall beidseitiger Ertaubung führt die bilaterale Implantation zu einer Verbesserung der Raumrichtungshörens im Vergleich zur unilateralen Implantation (Grieco-Calub and Litovsky, 2012, Litovsky and Gordon, 2016). Dennoch ist die Fähigkeit zum Raumrichtungshören bei CI-Trägerinnen und CI-

Trägern mit bilateralem CI geringer ausgeprägt als bei Normalhörenden (Verschuur et al., 2005).

1.2.4 „top-down“ Ansätze für eine bessere Hörleistung mit CI

Um die Hörergebnisse von CI-Trägerinnen und CI-Trägern zu verbessern, haben bisherige Forschungsarbeiten meist einen „bottom-up“ Ansatz gewählt. Dieser konzentriert sich auf die Hörvorgänge, die beim Normalhörenden im Innenohr stattfinden und bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern elektronisch durch das CI ersetzt werden. Bei diesem Ansatzpunkt stehen zum Beispiel Verbesserungen von Implantationstechnologien, sowie Verbesserung der Kodierung und Stimulation (Potts et al., 2019, Li et al., 2019, Hochmair et al., 2015) oder das Nutzen regenerativer Biologie (Dabdoub and Nishimura, 2017) im Vordergrund. Bei den meisten bisherigen Studien zum Raumrichtungshören bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern liegt der Fokus vor allem auf der Darstellung der Ergebnisse im räumlichen Hören (Verschuur et al., 2005, Távora-Vieira et al., 2015, Litovsky et al., 2006).

Seit einiger Zeit steigt die Aufmerksamkeit für „top-down“ Effekte, also für die absteigende zentrale Verarbeitung räumlicher Höreindrücke (Moore and Shannon, 2009, Lazard et al., 2012, Kral et al., 2016, Lesicko and Llano, 2017). Im Bereich der absteigenden Verarbeitung müssen zwei Verarbeitungswege unterschieden werden: einerseits können zentral gesteuerte Prozesse, die zu einer höheren Verstärkung bestimmter Frequenzen durch die Haarsinneszellen führen gemeint sein und andererseits Mechanismen, die lediglich auf höherer kortikaler Ebene stattfinden und für die die Nutzung übergeordneter und kontextueller Informationen notwendig ist, wie zum Beispiel im Fall multimodaler Interaktionen. Im Folgenden werde ich mich auf letztgenannte Phänomene konzentrieren.

Die temporäre Denervierung des auditorischen Systems im Falle einer hochgradigen Schwerhörigkeit oder Ertaubung führt zu Veränderungen des zentralen Nervensystems. Diese hängen davon ab, in welchem Lebensalter die Höreinschränkung bzw. der Hörverlust auftritt und wie lange die periphere Denervierung andauert. Konsekutive neuronale Veränderungen nach peripherer

Denervierung im Erwachsenenalter sind zum Beispiel eine Reduzierung des Volumens des auditorischen Kortex oder Veränderungen in der funktionellen Konnektivität von Arealen der auditorischen Verarbeitung (Niparko, 1999). Außerdem verändert sich die Gewichtung von „bottom-up“ und „top-down“ Verarbeitungswegen hin zu einer stärkeren Nutzung von „top-down“ Wegen, da über „bottom-up“ weniger Input verfügbar ist (Lesicko and Llano, 2017). Um die im vorherigen Absatz beschriebene unterschiedliche Performance von CI-Nutzerinnen und CI-Nutzern bezüglich des Raumrichtungshörens besser zu verstehen, ist es wichtig diese neuronalen Prozesse genauer zu erforschen. Langfristig betrachtet birgt das bessere Verständnis neuronaler Prozesse die Chance, die Hörerergebnisse vor Implantation besser voraussagen zu können und individuellere Förderung nach der Implantation zu ermöglichen. Forschungsfelder der neuronalen Verarbeitung auditorischer Reize sind kortikale Plastizität und crossmodale Interaktion (Kral and Sharma, 2012, Sandmann et al., 2012, Syka, 2002, Chen et al., 2017, Fallon et al., 2008, Moore and Shannon, 2009, Sharma et al., 2015, Stevenson et al., 2017). Neuronale Plastizität ist die Veränderbarkeit der Struktur und Funktion des Gehirns. Als crossmodale Plastizität bezeichnet man die kompensatorisch stärkere Leistung einer Sinnesmodalität bei Verlust oder Schädigung einer anderen Sinnesmodalität, was zu Veränderungen in der kortikalen Repräsentation und neuronalen Verschaltung führt. Für taube bzw. hochgradig schwerhörige Patientinnen und Patienten ist die stärkere Nutzung der verbliebenen Sinnesmodalitäten oft von Vorteil. Crossmodale Plastizität kann aber ein schädlicher Faktor sein, wenn wieder auditorische Inputs erhalten werden, zum Beispiel durch ein CI (Sandmann et al., 2012). Als Grund für eine schlechtere Hörleistung aufgrund crossmodaler Interaktion wird die kortikale Reorganisation angenommen. So konnten zum Beispiel nach einer Ertaubung visuelle Repräsentationen in auditorischen Arealen nachgewiesen werden (Finney et al., 2001), was die Verarbeitung auditorischer Informationen behindert. Lee et al. (2001) maßen mittels PET-CT die metabolische Aktivität in unterschiedlichen Hirnarealen von CI-Trägerinnen und CI-Trägern während einer Sprachverständnisaufgabe. Die metabolische Aktivität dient als Marker der generellen Hirnaktivität des jeweiligen

Arealen. Längere Perioden prälingualer Ertaubung gingen mit verstärkter Aktivität in nicht-auditorischen Arealen, wie zum Beispiel visuellen Arealen und mit einem schlechteren Sprachverständnis einher (Lee et al., 2007). Aus dieser Sichtweise heraus ist der Grad der crossmodalen Reorganisation ein negativer Prädiktor für den Erfolg des Hörens mit CI. Jedoch behaupten einige Autorinnen und Autoren im Gegensatz hierzu, dass crossmodale Plastizität zu einer besseren Leistung in der beeinträchtigten Sinnesmodalität führen könnte (Lomber et al., 2011, Giraud et al., 2001, Mitchell and Maslin, 2007). Die Begründung hierfür ist, dass crossmodale Plastizität dazu führt, dass kognitive Funktionen der Verarbeitung sensorischer Funktionen erhalten bleiben, unabhängig davon, von welcher Sinnesmodalität der Input stammt. So soll die Rehabilitation einer zuvor beeinträchtigten oder nicht mehr vorhandenen Sinnesmodalität leichter fallen, wenn in diesen Arealen des Kortex im Fall crossmodaler Plastizität zuvor sensorischer Input einer anderen Modalität verarbeitet wurde. Außerdem spielen bei der neuronalen Verarbeitung auditorischer Reize die Modulation der Hirnaktivität durch Aufmerksamkeit und Lernprozesse eine wichtige Rolle (Pisoni, 2000). Exekutive Funktionen, also die kognitive Kontrolle des eigenen Verhaltens, können durch eine frühe Taubheitsperiode eingeschränkt sein, da die auditorische Deprivation die Hirnentwicklung insgesamt beeinträchtigen soll (Kral et al., 2016). Bei den meisten CI-Trägerinnen und CI-Trägern finden innerhalb der ersten zwölf Monate der Implantat-Nutzung starke Lern- bzw. Anpassungsprozesse statt, die mit einer Verbesserung auditorischer Fähigkeiten (wie z.B. des Sprachverständnisses) einhergehen (Wilson and Dorman, 2008). Diese Akkommodationsperiode weist auf die Bedeutung neuronaler Plastizität hin. Vorgänge kortikaler Umstrukturierung ermöglichen es, den durch das Implantat erhaltenen relativ groben und verzerrten Input zu nutzen. Das Verständnis neuronaler Mechanismen ist also von sehr entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Maßnahmen zur Verbesserung des Outcomes nach Implantation (Schäfer et al., 2021).

1.3 Untersuchung des Raumrichtungshörens mittels hochauflösenden EEGs

Das Elektroenzephalogramm (EEG) gibt Auskunft über die bioelektrische Hirnaktivität (Berger, 1929). Für die Untersuchung kortikaler Prozesse des Raumrichtungshörens bietet sich das EEG als Untersuchungsmethode neuroplastischer Veränderungen aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung, der Erfassung des gesamten Gehirns und der Vereinbarkeit mit CIs sehr gut an.

1.3.1 Funktionsweise des hochauflösenden EEGs

Bei dem an der Kopfoberfläche abgeleiteten EEG werden elektrische Ströme abgeleitet, die durch Aktivität von Pyramidenzellen des Kortex entstehen. Um ein EEG-Signal an der Kopfoberfläche ableiten zu können, muss ein Verband von Pyramidenzellen zeitlich synchron aktiv sein und sich in räumlicher Nähe befinden. Jedoch misst das EEG nicht nur die neuronale Aktivität von Neuronen des Kortex, sondern zeichnet auch Störsignale und „Rauschen“ auf. Hierbei handelt es sich um elektrische Aktivität, die zum Beispiel durch Augenbewegungen, Blinzeln, Bewegung von Gesichtsmuskeln, elektrische Aktivität der Haut oder durch elektrische Geräte in der Umgebung erzeugt wird.

Bisherige Untersuchungen des Raumrichtungshören mittels EEGs verwendeten meist eine Elektrodenzahl von kleiner als 100 Elektroden (Lewald and Getzmann, 2011), die nach dem international standardisierten 10-20 System auf der Kopfhaut angeordnet werden (Jasper, 1958). Wir führten wir unsere Messungen mit einem hochauflösenden EEG mit 256 Elektroden durch. Dieses wird vor allem in Studien verwendet, in denen die Lokalisation der neuronalen Quelle das Ziel ist, so zum Beispiel auch bei Holmes (2008). Song et al. (2015) haben gezeigt, dass eine höhere Dichte der Elektroden zu einer genaueren Lokalisation der kortikalen Quellen der Aktivität beiträgt.

1.3.2 Ereigniskorrelierte Potenziale

Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP, engl.: ERP, event-related potentials) sind mittels EEGs gemessene zeitliche Änderungen des elektrischen Gehirnpotentials, die die Reaktionen des Gehirns auf einen Reiz widerspiegeln. Sie geben sowohl Aufschluss über die neuronale Verarbeitung von

Sinnesinformationen als auch über übergeordnete neuronale Prozesse wie zum Beispiel selektive Aufmerksamkeit oder Gedächtnis (Duncan et al., 2009). EKPs werden durch Mittelung der EEG-Signale von Einzelreizdurchgängen gewonnen, um so die vom spezifischen Stimulus unabhängige neuronale Hintergrundaktivität zu eliminieren. EKPs zeichnen sich wie EEG-Daten generell durch eine hohe zeitliche Auflösung aus. Auditorisch evozierte Potenziale (AEP) sind EKPs, die durch einen auditorischen Reiz hervorgerufen werden.

1.4 Wissenschaftliche Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Pilotstudie war es, mittels hochauflösenden EEGs die neurophysiologischen Prozesse des Raumrichtungshörens zu untersuchen und ein hierfür geeignetes Paradigma zu entwickeln. Dieses soll zuverlässig Aufschluss über die intakte neuronale Verarbeitung räumlicher auditorischer Information geben. Das von uns zu diesem Ziel entwickelte MMRS-Paradigma ist ein multimodales Repetitions-Suppressions-Paradigma (Schäfer et al., 2021). Es soll dazu beitragen, die Fähigkeit zum Raumrichtungshören mittels EEGs quasiobjektiv nachweisen zu können. Um ein besseres Verständnis für die dem Raumrichtungshören zu Grunde liegenden neuronalen Prozesse zu erlangen, versuchten wir Antworten auf folgende Fragen zu finden.

1. Kann durch das neu entwickelte MMRS-Paradigma eine neuronale Antwort hervorgerufen werden, die als Biomarker für ein intaktes Raumrichtungshören gewertet werden kann?
2. Welche Regionen des Kortex sind während des räumlichen Hörens aktiv und auf welchen unterschiedlichen Ebenen findet die neuronale Verarbeitung statt? Eine damit verbundene spezifische Fragestellung ist, ob eine der beiden Hemisphären am Raumrichtungshören dominant beteiligt ist.
3. Ist das Paradigma anwendbar, um auf die Fähigkeit zur Geräuschlokalisierung bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränktem Hörvermögen zu evaluieren, beispielsweise bei Menschen mit CI?

Sollte sich diese Antwort zuverlässig nachweisen lassen, könnte sie als neurophysiologisches Maß zur Evaluation von Störungen des Richtungshörens bei hörgeschädigten Patientinnen und Patienten verwendet werden. Dies könnte sowohl für die klinische Diagnostik als auch für Testungen im Rahmen von Trainingsstudien des Raumrichtungshörens angewandt werden. Besonders für die Evaluation von Patientinnen und Patienten, die ihre Fähigkeit zum Richtungshören nicht selbst subjektiv einschätzen, beziehungsweise die nicht selbst darüber Auskunft geben können, ist das Vorhandensein eines neurophysiologischen Markers von großer Bedeutung. Dies kann zum Beispiel bei sehr jungen Patientinnen und Patienten oder bei Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen der Fall sein. Wir erwarten, dass zumindest Anteile des MMRS-Signals unbewusst generiert werden und dieses so auch bei eingeschränkter Bewusstseinslage von Patientinnen und Patienten eingesetzt werden kann. Darüber hinaus kann das MMRS-Paradigma dazu dienen, am Raumrichtungshören beteiligte Hirnareale zu identifizieren und Rückschlüsse auf ihre funktionelle Integrität zu ziehen.

Wir gehen davon aus, dass die MMRS-Reaktion bei Hörgeschädigten in Abhängigkeit zur Fähigkeit zum räumlichen Hören in unterschiedlichem Ausmaß vermindert ist und ein Zusammenhang zu Ergebnissen im räumlichen Hören gesehen werden kann. Ein langfristiges Ziel, das durch vertieftes Wissen über die neurophysiologischen Grundlagen räumlichen Hörens erreicht werden könnte, wäre die Entwicklung von Rehabilitations- und Trainingsprogrammen für das Raumrichtungshören für CI-Trägerinnen und CI-Träger und Patientinnen und Patienten mit Höreinschränkungen.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Die untersuchte Gruppe normal hörender Probandinnen und Probanden umfasste 17 Personen (neun weiblich, Alter \pm std: 24,59 \pm 3,77 Jahre, Altersspanne zwischen 19 und 32 Jahren, alle Rechtshänder). Als normales Hörvermögen definierten wir Hörschwellen \leq 25 dB für zehn Frequenzen von 0,25

kHz bis 8 kHz in der Reintonaudiometrie.

Außerdem untersuchten wir 13 CI-Trägerinnen und CI-Träger (drei weiblich, elf unilateral implantiert, zwei bilateral implantiert, Alter \pm std: 50,08 \pm 15,56 Jahre, Altersspanne 23 bis 69 Jahren, zwölf Rechtshänder). Eine Übersicht der demographischen Daten bietet Tab. 1. Da die Probandinnen und Probanden über einen progressiven Hörverlust berichten, ist es oft sehr schwierig einen exakten Ertaubungszeitpunkt festzumachen. In unserer Studie definierten wir die Ertaubungsdauer (DOD, duration of deafness) als beginnend mit dem Zeitpunkt, von dem an das Resthörvermögen subjektiv als zu gering empfunden wurde, um mit konventionellen Hörgeräten behandelt zu werden. Dies ist oft bereits früher der Fall als die klinisch objektive Diagnose eines absoluten Hörverlusts. Die Ertaubungsursache spielt für die Studie keine Rolle (siehe auch Schäfer et al. (2021)).

Tab. 1 demographische Daten der 13 CI-Trägerinnen und CI-Träger

Versuchspersonenkodierung, Alter der Versuchsperson, Seite des Implantats (R = rechts, L = links, bi = bilateral), Ertaubungsdauer (engl. DOD = duration of deafness) in Jahren (* = schwere Hörminderung seit der Geburt), Dauer der Implantatnutzung in Jahren, Marke des Implantats (AB = Advanced Bionics Corporation, Valencia, CA, USA; Cochlear = Cochlear Corporation, Lane Cove, Australia; MED-EL = MED-EL GmbH, Innsbruck, Austria;), Hörvermögen des nicht implantierten Ohrs (NH = normales Hörvermögen)

modifiziert nach Schäfer et al. (2021)

Ko- die- rung	Alter	Seite	DOD [Jahre]	Implantat- nutzung [Jahre]	Marke	Hörvermögen des nicht implantierten Ohrs
VP1	23	R	0,2	1,9	Cochlear	NH
VP2	29	R	22,4	1,5	MED-EL	NH
VP3	58	R	2,1	2,3	MED-EL	Schwerhörigkeit für hohe Frequenzen
VP4	52	R	43,1	1,9	MED-EL	leichte Schwerhörigkeit
VP5	57	R	24,8	4,4	Cochlear	leichte Schwerhörigkeit
VP6	28	R	0,3	2,3	Cochlear	NH

VP7	69	L	0,7	4,4	MED-EL	NH
VP8	75	L	4,2	4,4	MED-EL	leichte Schwerhörigkeit
VP9	58	L	0,6	22,0	MED-EL	NH
VP10	50	L	?	0,3	MED-EL	NH
VP11	51	L	1	3,4	MED-EL	Schwerhörigkeit für hohe Frequenzen
VP12	57	bi	*	2,8/1,8	AB/ AB	-
VP13	44	bi	*	1,8/16,8	AB/ AB	-

Grundvoraussetzung für die Teilnahme war die Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit der Versuchspersonen. Alle Probandinnen und Probanden gaben an, keine Vorgeschichte neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen zu haben. Außerdem wurden im Vorfeld der Messungen eine aktuelle Einnahme zentral wirksamer Medikamente und die Einnahme unter das Betäubungsmittelgesetz fallender Substanzen, bestehende Tumoren sowie das Vorliegen anderer maligner Erkrankungen durch Befragung ausgeschlossen. Die Rekrutierung der normal hörenden Probandinnen und Probanden erfolgte über persönliche Kontakte und den E-Mail-Verteiler der Universität Tübingen. Patientinnen und Patienten mit ein- oder beidseitigem CI des Cochlea-Implantat-Zentrums oder CI-Rehabilitations-Zentrums der HNO-Abteilung des Universitätsklinikums Tübingens wurden über die Studie informiert und eine Teilnahme an der Studie wurde angeboten. Des Weiteren wurden bereits entlassene Patientinnen und Patienten zunächst telefonisch, bei Interesse dann bei einer persönlichen Vorstellung über die Studie informiert. Vor Durchführung der Messung wurden die Probandinnen und Probanden über den genauen Ablauf der Messung und die pseudonymisierte Verwendung der Daten aufgeklärt. Die Vergütung für die Teilnahme an der ca. zweistündigen Studie betrug 20 €. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen für normal hörende Probandinnen und Probanden (Projekt-Nummer 247/2018BO2) und für CI-tragende Patientinnen und Patienten (Projekt-Nummer 913/2018BO2)

genehmigt.

2.2 Ablauf der Messung

2.2.1 Reintonaudiometrie

Bei den Probandinnen und Probanden ohne CI führten wir eine Reintonaudiometrie durch, um ein normales Hörvermögen nachzuweisen. Die Messung erfolgte mittels des Audiometers DA 324 der Marke Hortmann Neurootometrie. Normales Hören definierten wir als eine Hörschwelle ≤ 25 dB für alle gemessenen Frequenzen. Wir bestimmten die Hörschwelle in dB für das linke und rechte Ohr für jeweils zehn Frequenzen zwischen 0,25 kHz und 8 kHz. Die Messung fand in einem schallisolierten Raum statt.

2.2.2 Erfassung der Kopfform

Die Erfassung der Kopfform der Probandinnen und Probanden zur Quellenrekonstruktion der AEPs erfolgte mittels eines elektromagnetischen Fast-track-Systems der Firma Polhemus (Isotrack, Polhemus, Colchester, Vermont, USA). Zur Messung wurden die Versuchspersonen in der Nähe eines Magnetfeldgenerators platziert, der ein räumlich definiertes Magnetfeld erzeugte. Am Kopf der Probandinnen und Probanden wurden insgesamt drei Referenzspulen befestigt, eine am Nasion und jeweils eine am linken und rechten präaurikulären Punkt. Zur Erfassung der individuellen Kopfform wurde mit einem stiftförmigen Magnetfeldsensor die Kopfform abgefahren und die dreidimensionalen Koordinaten der Kopfoberfläche aus der Messung der ortsabhängigen Magnetfeldstärke ermittelt. An der Spitze des Stifts wurde eine weiche Schaumstoffkappe angebracht, um Verletzungen der Probandinnen und Probanden zu vermeiden. Ziel war es, möglichst die gesamte Kopfoberfläche der Versuchspersonen mit dem Stift zu erfassen. Hierfür wurde die Kopfhaut mit vierzig einzelnen Linien abgefahren. Minimal wurden mit diesem Verfahren 847 Koordinaten pro Kopfformvermessung bestimmt. Der Mittelwert der Anzahl der auf diese Weise bestimmten Koordinaten pro Messung betrug 1315. Um die Kopfform unabhängig von eventuellen Kopfbewegungen zu erhalten, wurden die Positionen der drei am Kopf befestigten Referenzspulen (Nasion, linke und rechte präaurikuläre Punkte) mit der Stiftposition verrechnet.

2.2.3 Experiment und EEG-Messung

Während der Durchführung des nachfolgend beschriebenen Experiments wurde bei den Probandinnen und Probanden ein 256-Kanal-EEG abgeleitet.

2.2.3.1 Experimentalaufbau

Die EEG-Messung fand in einem schallgeschützten und elektrisch abgeschirmten Raum statt. Die Probandinnen und Probanden saßen während der Messung auf einem Stuhl. Durch Markierungen am Boden wurde eine identische Positionierung des Stuhls an den unterschiedlichen Messterminen sichergestellt. Die auf dem Stuhl sitzende Versuchsperson war von sieben Lautsprechern umgeben, die gleichmäßig über das mittlere Dreiviertel eines halbkreisförmigen Gerüsts verteilt waren und so einen horizontalen Winkel von 135° abdeckten (siehe Abb. 3a). Die Lautsprecher befanden sich etwa auf Höhe der Ohren des Probanden. Der Winkel, den zwei benachbarte Lautsprecher zum Mittelpunkt des Kreissegments einschlossen betrug $22,5^\circ$ (Position 1: $-67,5^\circ$, Pos. 2: $-45,0^\circ$, Pos. 3 $-22,5^\circ$, Pos. 4 0° , Pos. 5 $22,5^\circ$, Pos. 6 $45,0^\circ$, Pos. 7 $67,5^\circ$). Der mittlere Lautsprecher (Pos. 4: $0,0^\circ$) befand sich direkt in der Sagittalebene der Probandinnen und Probanden. Die Entfernung der Lautsprecher vom Kopf der Versuchspersonen auf Höhe der Ohren betrug 1,25 m. An den fünf mittleren Positionen waren oberhalb der Lautsprecher außerdem LEDs (light-emitting diodes) angebracht (Pos. 2, 3, 4, 5 und 6). LEDs und Lautsprecher waren mittels eines schwarzen Gazetuchs verdeckt. Das Gazetuch war sowohl licht- also auch schalldurchlässig und diente dazu, dass die Versuchspersonen die Position der Schallquelle anzeigen, ohne sich an der Position des Lautsprechers zu orientieren. Für weitere Informationen zum genauen Versuchsaufbau siehe auch Zündorf et al. (2011) und Schäfer et al. (2021). Nachdem die Versuchsperson sich hingesezt hatte, wurde ein in horizontaler Ebene drehbarer Zeiger mit einem an der Spitze befindlichen Knopf an den Stuhl des Probanden mittig über den Oberschenkel montiert. Durch Ausrichten des Zeigers und Drücken des Knopfes konnte die Versuchsperson anzeigen, aus welcher Richtung der Reiz gehört wurde. Der Zeiger war ein 38 cm langer und 2 cm breiter Aluminiumstab. Die Position des Zeigers wurde mittels eines Drehpotentiometers und einer Box mit Mikroprozessor erfasst. In Abhängigkeit des mit dem Zeiger eingestellten

Winkels änderte sich die Spannung am Drehpotentiometer linear. Über eine USB-Schnittstelle konnte die Information über die Position des Zeigers an den Steuerrechner des Experiments weitergegeben werden. Die Apparatur zur Erfassung der Zeigerrichtungen ist ein Eigenbau des MEG-Zentrums Tübingen. Rechtshändige Probandinnen und Probanden bedienten den Zeiger mit der rechten Hand, linkshändige Versuchspersonen mit der linken. Während des Experiments war der Raum nur schwach erleuchtet. Die Versuchsleiterin befand sich während des Experiments außerhalb der Schallschutzkammer.

2.2.3.2 Ablauf des Experiments und Lokalisationsaufgabe

Das Experiment bestand aus 750 Reizdurchgängen. Nach 150 Reizdurchgängen erfolgte eine etwa fünfminütige Pause. Ein einzelner Reizdurchgang bestand aus einer Abfolge von fünf Geräuschen. Das Geräusch ähnelte dem Fallen eines Schlüsselbundes auf eine feste Unterlage. Die Intensität der Reize wurde so eingestellt, dass die Geräusche gut hörbar, aber nicht zu laut waren (maximal 50 dB) (siehe auch Schäfer et al. (2021)).

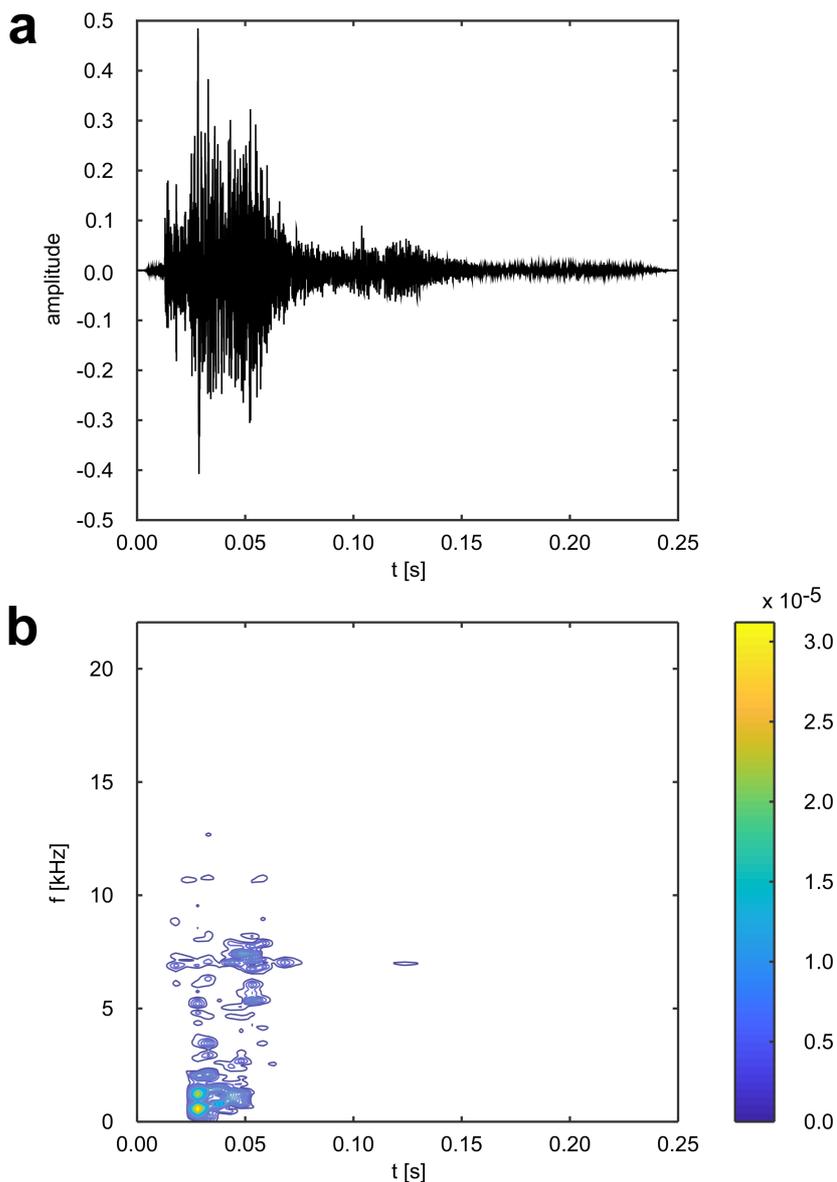


Abb. 2 Spektrum des auditorischen Stimulus

Spektrum des für das Experiment verwendeten breitbandfrequenten auditorischen Stimulus. Abbildung a) zeigt die Amplitude des Stimulus im Zeitverlauf, Abbildung b) die Frequenz in kHz. Der Farbbalken zeigt die Amplitude an.

Insgesamt gab es 750 Reizdurchgänge, die aus jeweils fünf Einzelreizen bestanden. Die fünf akustischen Reize eines Reizdurchgangs erfolgen nach 0 s, 0,5 s, 1 s, 1,5 s und nach 2 s. Die akustischen Stimuli waren 250 ms andauernde breitbandfrequente Geräusche (siehe Abb. 2). Die Stimuli wurden zu einem Zeitpunkt immer über einen der sieben einzelnen Lautsprecher präsentiert. Die ersten vier Geräusche (Adaptationsreize) kamen aus Richtung eines Lautsprechers aus einer der fünf mittleren Positionen (Position 2-6). Jede

einzelne Richtung der Adaptationsreize wurde 150 Mal wiederholt. Die Position der Adaptationsstimuli war für jeden Versuchsdurchgang zufällig. Die Adaptationsstimuli wurden von einem Aufleuchten des zugehörigen LED-Lichts begleitet. Das Licht leuchtete für die Dauer von 10 ms auf und setzte 100 ms nach dem Geräusch ein (siehe Abb. 3b). Im Anschluss an die Adaptationsreize wurde ein weiteres Geräusch, der Teststimulus dargeboten. Dieser kam entweder aus derselben Richtung wie die vorherigen gepaart auditorisch-visuellen Adaptationsreize, oder aber aus Richtung eines der direkt benachbarten Lautsprecher, dessen Ausrichtung um $+22,5^\circ$ Grad links oder rechts von der Richtung der Ton/Licht-Reizpaare abwich (siehe Abb. 3a). Der Teststimulus ging nicht mit einem visuellen Stimulus einher. Das Verhältnis von in der Position gleichbleibenden und links oder rechts abweichenden Reizen betrug $1/3:1/3:1/3$ (siehe Tab. 2). Das Interstimulus-Intervall zwischen Adaptationsreizen und zwischen dem vierten Adaptationsreiz und dem Testreiz betrug 500 ms. Die Länge der Pause zwischen zwei Versuchsdurchgängen wurde zufällig variiert und betrug minimal 3750 ms und maximal 4250 ms.

Tab. 2 Verteilung der Positionen der Stimuli über das Experiment

Modifiziert nach Schäfer et al. (2021)

A					B	
Position Hauptstimulus	Anzahl	Position Teststimulus	Anzahl	Experimentelle Bedingung	Position des auditorischen Stimulus	Gesamtanzahl des Vorkommens
2 ($-45,0^\circ$)	4 x 150	1	50	diff	1 ($-67,5^\circ$)	50
		2	50	same		
		3	50	diff	2 ($-45,0^\circ$)	100
3 ($-22,5^\circ$)	4 x 150	2	50	diff		

		3	50	same		
		4	50	diff		
4 (0,0°)	4 x 150	3	50	diff	3 (-22,5°)	150
		4	50	same		
		5	50	diff		
5 (22,5°)	4 x 150	4	50	diff	4 (0,0°)	150
		5	50	same		
		6	50	diff		
6 (45,0°)	4 x 150	5	50	diff	5 (22,5°)	150
		6	50	same		
		7	50	diff		
		6	50	same	6 (45,0°)	100
		7	50	diff	7 (67,5°)	50

Die korrekte zeitliche Abfolge der Stimuli und die Abstimmung der visuellen auf die akustischen Stimuli wurde über eine 8-Kanal-Audio-USB-Karte sichergestellt (USB-Soundbox 7.1: Renkforce, Weilheim, Deutschland). Sieben Kanäle des auditorischen Signals wurden nach Verstärkung mit dem Lautsprecher verbunden. Der achte Kanal diente als Triggerkanal zur Synchronisierung des EEGs und zur Steuerung des visuellen Stimulus. Die Richtung des Pointers wurde von dem PC aufgezeichnet, über den das Experiment gesteuert wurde und offline mit der EEG-Aufnahme synchronisiert.

Steuerung und Protokoll erfolgen mithilfe des Programms Matlab (MathWorks, Inc., Sherborn, MA) und der Psychtoolbox.

Die Versuchspersonen hatten die Aufgabe mittels des drehbaren Zeigers anzuzeigen, aus welcher Richtung der letzte Reiz, also der Testreiz kam. Hierzu wurde der Zeiger in die entsprechende Richtung ausgerichtet und ein Knopf gedrückt. Es war keine Korrektur des ersten Drückens innerhalb einer Reizsequenz möglich. Die Probandinnen und Probanden erhielten während der Messung kein Feedback über die Lokalisationsleistung.

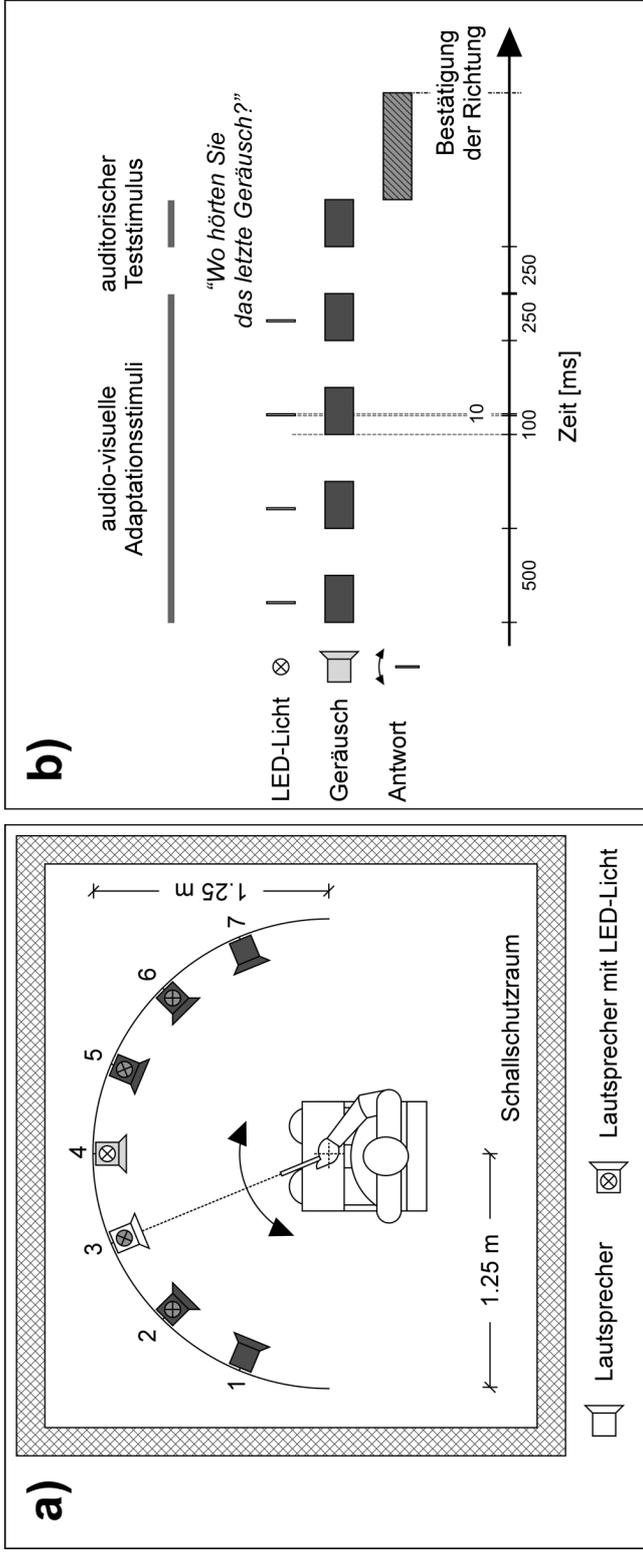


Abb. 3 Aufbau des Experiments (a) und zeitlicher Ablauf der Stimuli und der Lokalisationsaufgabe (b)

Die Messung erfolgte in einem schallgeschützten und elektrisch abgeschirmten Raum. Die Versuchsperson saß auf einem Stuhl im Zentrum eines Kreissegments von 135° mit dem Radius 1,25 m. Sie war von sieben Lautsprechern umgeben (Position eins bis sieben von $-67,5^\circ$ bis $67,5^\circ$ im Abstand von jeweils $22,5^\circ$). Oberhalb der fünf mittleren Lautsprecher waren LED-Leuchten befestigt. (a) In jedem Versuchsdurchgang erfolgten zunächst vier audiovisuelle Adaptationsstimuli. (b) Die audiovisuellen Stimuli bestanden aus einem Geräusch aus Richtung einer der fünf mittleren Lautsprecherpositionen und dem Aufleuchten des jeweiligen LED-Lichts. Die Dauer des Geräuschs betrug 250 ms, das LED-Licht leuchtete 100 ms nach Beginn des Geräuschs für 10 ms auf. Das Intervall zwischen den Geräuschen betrug 250 ms. (b) In diesem Beispiel erfolgte der Adaptationsstimulus an Position vier. (a) Der fünfte Stimulus, der Teststimulus ist ein rein auditorischer Stimulus und erfolgt aus Richtung desselben oder aber aus Richtung eines direkt links oder rechts benachbarten Lautsprechers. In dem hier gewählten Beispiel erfolgte der Teststimulus an Position 3. Inaktive Lautsprecher und LED-Lichter sind dunkelgrau dargestellt. Am Stuhl der Versuchsperson war ein drehbarer Zeiger befestigt. (a) Die Probandinnen und Probanden hatten die Aufgabe mittels des Zeigers anzugeben, aus welcher Richtung sie den Teststimulus gehört haben, indem sie den Zeiger in Richtung der Geräuschquelle bewegten und einen Knopf zur Bestätigung der angezeigten Richtung drückten.

Modifiziert nach Schäfer et al. (2021)

2.2.3.3 EEG-Aufzeichnung

Die EEG-Ableitung erfolgte mit einem 256-Kanal hochauflösendem EEG-System der Firma Philips (Philips, Eugene Oregon, USA). Die verwendeten Verstärker waren die Modelle NA300 (Electrical Geodesics, Inc., Eugene, Oregon) und NA400 (Electrical Geodesics, Inc., Eugene, Oregon). Das EEG wurde kontinuierlich über 256 Elektroden aufgenommen, die in einer elastischen Kappe (Hydrogel Geodesic Sensor Net, Modell „HydroGel 130, routine“, EGI) platziert waren. Vor der EEG-Messung musste zunächst die für die jeweilige Versuchsperson passende EEG-Haube ausgewählt werden. Hierzu wurde der Kopfumfang vom Nasion ausgehend gemessen. Es war darauf zu achten, dass das Maßband okzipital dem Inion auflag. Außerdem wurde der Mittelpunkt der Kopfoberfläche ermittelt, da hier später die Referenzelektrode platziert wurde. Die passende EEG-Haube wurde für ca. 15 Minuten in eine Mischung aus Wasser, Kaliumchlorid und Babyshampoo gelegt. An jeder Elektrode ist ein kleiner Schwamm befestigt, der sich vollsaugt, wenn die Haube in diese Elektrolytlösung eingelegt wird. Die mit Elektrolytlösung vollgesogenen Schwämme ermöglichen die Ableitung elektrischer Signale von der Kopfhaut. Nach Aufsetzen der feuchten Haube wurden einzelne Elektroden nachjustiert, um eine gute Leitfähigkeit mit Impedanzen von möglichst kleiner als 10 k Ω zu gewährleisten. Es standen Kappen in drei verschiedenen Größen zur Verfügung. Alle Kanäle wurden auf eine gemeinsame Referenzelektrode Cz referenziert, die nach Aufsetzen der Kappe am Mittelpunkt des Schädels auflag. Gefiltert wurden die Daten mit einem Hochpass von 0,1 Hz und einem Tiefpass von 120 Hz. Die Abtastrate betrug 1000 Hz. Die Probanden wurden gebeten, geradeaus zu schauen und Augen- und Kopfbewegungen sowie Blinzeln während der Messung möglichst zu vermeiden, um Artefakte während der Aufzeichnung des EEGs möglichst gering zu halten.

Das Trigger-Signal wurde mit der Information über die Stimulationsbedingung an das EEG-System weitergeleitet, um Stimulation und EEG-Aufzeichnung miteinander zu synchronisieren.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Personenbezogene Daten

Ziel unserer Studie war es, die MMRS-Reaktion als einen neuronalen Marker des Richtungshörens bei Normalhörenden und bei CI-tragenden Versuchspersonen nachzuweisen. Die Probandendaten Alter, Geschlecht, Händigkeit, die Seite, auf der sich das Implantat befindet, Ertaubungsdauer, Dauer der Implantatnutzung und Marke des Implantats wurden im Einzelnen erfasst. Da diese Parameter über die Patientinnen und Patienten beträchtlich variierten und die gesamte Fallzahl mit 13 Patienten relativ klein war, wurde von korrelativen Analysen mit der Lokalisationsleistung abgesehen.

2.3.2 Daten der Audiometrie

Der Nachweis eines normalen Hörvermögens in der Reintonaudiometrie (eine Hörschwelle in mindestens acht gemessenen Frequenzen von ≤ 25 dB) war Voraussetzung für die Teilnahme gesunder Probandinnen und Probanden. Aufgrund des begrenzten Stichprobenumfangs wurden jedoch keine Korrelationsanalysen zwischen der Hörleistung und der neuronalen Verarbeitung durchgeführt.

2.3.3 Verhaltensdaten

Die Richtung des drehbaren Zeigers wurde mit der Position des beim jeweiligen Teststimulus aktiven Lautsprechers verglichen, um den Prozentsatz korrekter Antworten für die Bedingungen „same“ und „different“ zu erfassen. Außerdem wurde der Prozentsatz korrekter Antworten für Stimuli von rechts und links unterschieden. Wenn der Zeiger auf eine vordefinierte Region um den jeweiligen aktivierten Lautsprecher gerichtet wurde, galt die Antwort als korrekt. Der Winkel der Abweichung vom Lautsprecher wurde nicht gemessen. Deutete der Zeiger in eine Richtung außerhalb des vordefinierten Bereichs zählte die Antwort als falsch. Diese nichtüberlappenden Bereiche, in denen eine Antwort als korrekt gewertet wurde, wurden für eine Sitzung einer Versuchsperson bzw. einer Patientin oder eines Patienten offline so festgelegt, dass die Gesamtzahl korrekt identifizierter Stimuli maximal war (siehe auch Schäfer et al. (2021)).

2.3.4 EEG-Daten und Daten zur Kopfform

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte mit Hilfe der Toolbox Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011) (Radboud University Nijmegen, Nijmegen, Niederlande) im Implementierungsprogramm Matlab (MathWorks, Inc., Sherborn, Massachusetts). Die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit erfolgte nach den gleichen Methoden wie auch von Schäfer et al. (2021) beschrieben.

2.3.4.1 Vorbereitung der EEG-Daten („Preprocessing“)

Zunächst erfolgte die Vorbereitung der Daten für die weitere Analyse. Die Daten wurden zunächst offline mit einem Hochpassfilter von 1 Hz gefiltert, auf 200 Hz heruntergetaktet (Downsampling) und dann bei 35 Hz tiefpassgefiltert, um irrelevante Frequenzbereiche aus dem Signal zu entfernen. Anschließend wurden die Daten in kürzere Zeitabschnitte segmentiert, die jeweils von 0,55 ms vor dem ersten Stimulus bis 2,95 ms nach diesem dauerten und auf diese Weise auf die einzelnen Durchgänge des Experiments zugeschnitten waren. Danach wurde ein Discrete-Fourier-Transformationsfilter (DFT) auf die Daten angewandt, um das durch die Stromversorgung induzierte Rauschen bei den Frequenzen 50, 100 und 150 Hz zu reduzieren. Kanäle mit extremem Rauschen aufgrund von Bewegungen von Kopfmuskeln wurden nach visueller Inspektion manuell entfernt. Danach erfolgte eine Independent Component Analysis (ICA), um das EEG durch Entfernung einzelner Komponenten von Artefakten zu bereinigen. Artefakte wurden zum Beispiel durch Blinzeln, laterale Augenbewegungen, den Herzschlag oder anderen Quellen nicht-zerebraler Aktivität erzeugt. Für die CI-Trägerinnen und CI-Träger wurde die ICA auch dazu benutzt, um die durch das CI erzeugten Artefakte zu minimieren, sofern diese nicht bereits durch die Filtereinstellungen herausgefiltert worden waren (Debener et al., 2008). Bei der ICA wird das Signal in einzelne statistisch unabhängige Komponenten aufgeteilt. Diese Methode der Artefaktkorrektur hat den Vorteil, dass Komponenten ereigniskorrelierter Potenziale gut erhalten bleiben (Jung et al., 2000, Delorme et al., 2007). Die EEG-Daten wurden mit der Referenzelektrode Cz abgeleitet. Um die Messungen unabhängiger von einer einzelnen Referenzelektrode zu machen, wurden die Daten auf eine gemeinsame mittlere Referenz umgerechnet. Dazu wurde für jeden Messzeitpunkt das mittlere Potential über

alle Elektroden einschließlich der Elektrode Cz berechnet und dieser mittlere Aktivitätswert von dem Potential an allen Elektroden subtrahiert. Durch die Rereferenzierung können sich die Aktivitätsverläufe ändern, aber die Spannungsunterschiede zwischen den Elektroden bleiben zu jedem Zeitpunkt bestehen. Weiterhin wurde für alle Versuchsdurchgänge eine Baseline-Korrektur vorgenommen. Dabei wurde die mittlere Aktivität eines jeden Kanals in einem Zeitfenster von 0,2 bis 0 s vor Einsetzen des ersten auditorischen Stimulus in jedem Versuchsdurchgang bestimmt. Für jeden Reizdurchgang wurde der Baselinewert eines Kanals von der Aktivität dieses Kanals in diesem Durchgang subtrahiert. Nach der Baseline-Korrektur ergab sich für die mittlere Aktivität in dem Baselinefenster der Wert Null. Die Baseline-Korrektur dient der Abschätzung und dem Herausrechnen der Hintergrundaktivität. Da angenommen werden kann, dass vor der Darbietung eines Reizes die Schwankungen der EEG-Aktivität Fluktuationen der Hintergrundaktivität des Gehirns widerspiegeln, wurde die Baselineaktivität auch dazu verwendet, eine prä-Stimulus Baseline-Kovarianz-Matrix zur Normalisierung des Rauschens zu errechnen, die für weitere Quellenanalysen benötigt wurde. Die (Ko)varianz der Baseline-Aktivität beschreibt somit das Rauschen der Gehirnaktivität. Wenn die Aktivitäten an zwei unterschiedlichen Elektroden nicht unabhängig sind, besteht eine Kovarianz zwischen den Elektroden. Sind die Aktivitäten an zwei verschiedenen Elektroden jedoch vollkommen unabhängig voneinander, ist die Kovarianz Null.

2.3.4.2 Mittelung („Averaging“)

Die segmentierten, gefilterten und von Artefakten bereinigten, rereferenzierten und Baseline korrigierten EEG-Daten wurden weiter mit einem Tiefpass von 15 Hz gefiltert und dann für jeden einzelnen Probanden nach den verschiedenen Bedingungen gemittelt („same“ und „different“). Die Anzahl der zu vergleichenden Reizdurchgänge für die beiden unterschiedlichen Bedingungen wurde zufällig auf die Anzahl der Reizdurchgänge der Bedingung mit der geringsten Anzahl an Reizdurchgängen festgelegt. Darüber hinaus wurden die Reizdurchgänge in der „same“ und „different“ Bedingung nicht nur für die Anzahl der Versuchsdurchgänge, sondern auch für die Positionen von Haupt- und Teststimuli ausbalanciert.

2.3.4.3 Anpassung der EEG-Daten an die Daten zur Kopfoberfläche zur Erstellung eines individuellen Kopfmodells und Quellenlokalisierung: Minimum-Norm-Ansatz

Die Bestimmung der Quellen des ereigniskorrelierten Potentials, das sogenannte inverse Problem, ist nicht eindeutig lösbar. Das inverse Problem beschreibt die Schwierigkeit der Berechnung der Aktivität an den Vertexpunkten (2004 Orte mit jeweils drei Richtungsparametern x , y und z) aus der gemessenen Aktivität an den 256 Elektroden. Nur unter der Annahme plausibler Randbedingungen kann eine eindeutige Lösung gefunden werden. Die Aktivität des Gehirns wird dabei durch Stromdipole modelliert, die eine bestimmte Lokalisation, Ausrichtung und Stärke haben. In der vorliegenden Studie wurde auf der Basis der Untersuchungen von Mitzdorf (1985) angenommen, dass die ereigniskorrelierten Potentiale in der Rinde des Großhirns generiert werden und dass die Gesamtaktivität des Gehirns, d.h. die Summe der Dipolbeträge über die Gehirnoberfläche zu jedem Zeitpunkt minimal ist. Diese sogenannte Minimum-Norm Lösung (englisch minimum norm estimates (MNE)) resultiert in einer Abschätzung der Aktivierung ausgedehnter Quellen. Das MNE-Verfahren ist also eine linear inverse Methode, bei dem die Zusatzbedingung eingeführt wird, dass die Summe der Quadrate aller Dipolbeträge minimal wird (Hämäläinen and Ilmoniemi, 1994). Diese Randbedingung entspricht der Annahme, dass das Gehirn mit möglichst minimalem Energieaufwand arbeitet. Die Analyse resultiert für jede Bedingung in einem Zeitverlauf für jeden Vertex. Die Quellenanalysen geben Aufschluss über die an der Geräuschlokalisierung beteiligten Hirnregionen (Hämäläinen and Ilmoniemi, 1994, Lin et al., 2004). Für die Quellenanalyse erstellte ich individuelle Kopfmodelle, die die geometrischen und elektrischen Eigenschaften des Kopfes einer jeden Versuchsperson beschreiben. Hierzu wurde ein Standardkopf durch eine Verzerrungs-Transformation durch Drehung, Stauchung und Streckung so verändert, dass er die individuelle Kopfform abbildete. Als Vorlage für die Standardkopfform diente die „fsaverage“ Kopfform, die von der „FreeSurfer Image Analysis Suite“ bereitgestellt wurde ((Dale et al., 1999), dokumentiert und frei für den Download erhältlich unter <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Die Vertexpunkte der individuellen

Kopfmodelle werden also aus Kernspinaufnahmen eines Standard-Gehirns gewonnen. Um den unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeiten von Gehirn, Schädel und Kopfhaut gerecht zu werden, verwendeten wir für dieses EEG-Modell ein dreischaliges Kopfmodell mit den drei Gewebeschichten Gehirn, Schädel und Kopfhaut. Für das Kopfmodell wurden die Koordinaten der Grenzschichten zwischen Gehirn und Schädel, zwischen Schädel und Kopfhaut und die Kopfform ermittelt. Den einzelnen Gewebsschichten wurden elektrische Leitfähigkeiten von 0,33 S (Gehirn), 0,0041 S (Schädel) und 0,33 S (Kopfhaut) ähnlich dem „boundary element model“ (dt. Randelement-Modell) von Oostendorp and van Oosterom (1989) zugeordnet. Im nächsten Schritt wurde das Modell der Kopfform der individuellen Probandinnen und Probanden manuell durch Drehung, Streckung, Stauchung und Verzerrung an die Form des Standardkopfes angepasst. Als Basis für die Transformation dienten die Daten der dreidimensionalen Kopfform, die mit dem elektromagnetischen Fast-track-System Polhemus gewonnen wurden. Dieselbe Verzerrung, die für die Transformation der Standardkopfform in die individuelle Kopfform verwendet wurde, wurde auch für die Transformation der Koordinaten der Gewebsgrenzschichten des dreischichtigen Standardkopfmodells angewendet, um dreischichtige individuelle Kopfmodelle zu erstellen. Die Dezimierung der Vertexpunkte des Templates zu den in den Analysen verwendeten Punkten (Id Faktor 10, also 1002 Vertices pro Hemisphäre) und die oberflächenbasierte Anpassung wurden mit der open-source Software „SUMA – AFNI Surface Mapper“ (Saad and Reynolds, 2012) durchgeführt. Dieser Standardisierungsprozess erlaubt es, weitere Gruppenanalysen vorzunehmen, da die Indizes der Vertices eines jeden individuellen Netzes ähnlichen anatomischen Lokalisationen entsprechen (Li Hegner et al., 2018). Anschließend wurde die Information über die Lokalisation der EEG-Elektroden des hochauflösenden EEGs ebenfalls manuell an die individuellen Kopfmodelle angepasst, indem durch Streckung und Stauchung die Elektrodenkoordinaten des Standardnetzes so verändert wurden, dass sie bestmöglich auf der Kopfoberfläche zu liegen kamen. Auf diese Weise war es möglich, die Information über die Kopfform und die EEG-Information übereinander zu legen und so

Rückschlüsse auf die Verteilung der Aktivität zu ziehen. Außerdem konnte durch die Anpassung der Kopfform und Verteilung der Elektroden an ein einheitliches Standardmodell die Verteilung der Aktivität bei unterschiedlichen Versuchspersonen miteinander verglichen werden. Abschließend wurden sogenannte individuelle Leadfields berechnet. Das Leadfield beschreibt die Ausbreitung der Aktivität von einem Vertex ausgehend (eine kortikale Quelle in einem Kopfmodell, 2004 Vertices insgesamt) zu jedem EEG-Sensor unter Berücksichtigung der geometrischen und elektrischen Gegebenheiten des Kopfes. Die Aktivitäten an den Vertexpunkten des Gehirnmodells werden letztendlich auf der Basis der Leadfields ermittelt.

Mittels des MNE-Ansatzes konnte die source power (dt. Quellenaktivität) an individuellen Netzvertices für jeden Zeitpunkt berechnet werden. Um eine erste Abschätzung der Gehirnaktivität über den gesamten Kortex zu erhalten wurde die neuronale Leistung als Quadrat der Quellenaktivität bestimmt und über alle Vertices aufsummiert. Dieses Leistungsmaß beinhaltet im Gegensatz zur Quellenaktivität keine Information darüber, in welche Richtung der Strom fließt. Mittels des MNE-Ansatzes lässt sich jedoch wie oben beschrieben eine Quellenbestimmung durchführen, um zu ermitteln, wo im Kortex, zu welchem Zeitpunkt der Reizverarbeitung neuronale Ströme mit welcher Intensität fließen.

2.3.4.4 statistische Auswertung der Quellenaktivität

In einer ersten Analyse wurde die Gesamtquellenaktivität jeweils für die „same“ und „different“ Bedingung berechnet. Zunächst erfolgte eine Bestimmung der Aktivitäten an den einzelnen Vertexpunkten des Kortex indem die Aktivität an den einzelnen Sensoren mit Koeffizienten multipliziert und diese Werte aufsummiert wurden. Dieser Vorgang wird als räumliches Filtern bezeichnet. Für beide Bedingungen wurde ein Satz von Koeffizienten bestimmt und diese auf beide Bedingungen angewandt, um so beide Bedingungen gleich zu behandeln. Die Anzahl der Koeffizienten für jeden Vertexpunkt entspricht der Anzahl der Kanäle. Die Koeffizienten hängen von der Position des Vertexpunktes, von den Leitfähigkeiten des Gehirns und vom Rauschen in den Daten ab.

Um die Hirnaktivität aller normalhörenden Probanden zu erhalten, bildeten wir den Durchschnitt der Quellenaktivität (grand average). Für die gemittelten Zeitverläufe der Quellenaktivität in der „same“ und „different“ Bedingung (grand average aller Probanden und aller Vertices) beobachteten wir einen starken Gipfel im Zeitverlauf der gemittelten Gesamtquellenaktivität von 2100 bis 2350 ms in Bezug auf das Einsetzen des Teststimulus, also 100 bis 350 ms nach Beginn des Teststimulus. Folglich verwendeten wir dieses Zeitfenster für die weitere Analyse. Um herauszufinden, ob und welche kortikalen Areale in der „same“ und „different“ Bedingung in diesem Zeitfenster unterschiedlich aktiviert werden, unterteilten wir dieses noch einmal in sechs kürzere, nicht überlappende Zeitabschnitte von jeweils 50 ms. Die Bestimmung der Zeitfenster für die weitere Analyse erfolgte durch die Berechnung des Mittelwerts für die „same“ und „different“ Bedingung für die unterschiedlichen Zeitfenster. Dann wurden für jeden Vertex die Dipole der beiden Bedingungen voneinander subtrahiert. Entgegengesetzt ausgerichtete Dipole führen dabei zu einem starken Differenzvektor. Dann wurden die Werte quadriert, um die Leistung zu erhalten. Im Folgenden haben wir dann die Leistung (Power) des Differenzvektors analysiert.

Unterschiede zwischen den Bedingungen „same“ und „different“ wurden einer statistischen Analyse unterzogen. Hierbei betrachteten wir alle 2004 Vertexpunkte. Folglich prüften wir in 2004 statistische Tests ob die Differenz zwischen „same“ und „different“ signifikant von Null verschieden war. Das Problem der multiplen Testung, welche unter Umständen zu einer zu großen Zahl falsch positiver Ergebnisse führt, wurde durch die Nutzung der Technik der Clusterbasierten Statistik (engl. cluster-based permutation statistic) umgangen (Maris and Oostenveld, 2007), die innerhalb der Toolbox Fieldtrip zur Verfügung stand. Bei dieser Methode werden benachbarte Vertices, die einen Bedingungsunterschied nahelegen, zu einem Cluster (dt. Gruppe) zusammengefasst. Im statistischen Test wird dann lediglich die Gesamtaktivität des Clusters in den zu untersuchenden Bedingungen verglichen. Diese Methode dient dazu herauszufinden, ob der Unterschied zwischen den Bedingungen zufällig oder statistisch signifikant ist. Anstatt einzelne charakteristische EKP-

Komponenten zu analysieren untersuchten wir so alle gewonnenen Daten (Oostenveld et al., 2011). In einem ersten Schritt der Analyse werden benachbarte Vertices, an denen sich die Aktivität ähnlich zwischen verschiedenen Bedingungen unterscheidet, zu Clustern zusammengefasst. Dazu wurde an jedem Vertex die Aktivität zu einem bestimmten Zeitpunkt zwischen der „same“ und „different“ Bedingung mit individuellen t-Tests für verbundene Stichproben verglichen. Als Signifikanzkriterium wurde ein $\alpha = 0,01$ bei zweiseitiger Testung gewählt. Vertices des Corpus Callosum (Indizes laut dem Desikan-Killiany FreeSurfer Atlas) gingen nicht in die statistische Analyse ein. Auf diese Weise wurden sich statistisch unterscheidende benachbarte Vertices mit $p(\text{Vertex}) < 0,005$ einem Cluster zugeordnet. Benachbarte Vertices, die sich in gleicher Weise zwischen den beiden Bedingungen unterschieden, wurden zu einem Cluster zusammengefasst. Jedes Cluster wurde dann durch die aufsummierten t-Werte seiner Vertices charakterisiert. Dieser Wert stellt ein Maß für die Stärke des Clusters dar. Indem eine Mindestgröße von Clustern eingeführt wird, bleiben kleine Cluster unberücksichtigt. Um auf die statistische Signifikanz der erhaltenen t-Werte schließen zu können, wurden diese mit einer Zufallsverteilung verglichen, die erstellt wurde, indem zufällig die Zuordnungen der Bedingungen „same“ und „different“ für einzelne Versuchspersonen vertauscht wurden. Insgesamt wurden 5000 Monte-Carlo-Permutationen durchgeführt. Für jede Iteration wurden die Mittelwerte der Clusteraktivität jeweils für die eine Bedingung und die andere Bedingung berechnet. Um die Signifikanz der Clusteraktivität zu bestimmen, wurde aufgrund der Iterationen eine Häufigkeitsverteilung der Clusteraktivität erstellt (Häufigkeit in Abhängigkeit der Clusteraktivität). In einem letzten Schritt wurde geprüft, bei welcher Häufigkeit die tatsächlich gemessene Clusteraktivität in dieser Verteilung liegt. Wenn die Wahrscheinlichkeit für die gemessene Clusteraktivität geringer als 5 % ist, geht man davon aus, dass der Bedingungsunterschied der Clusteraktivität nicht zufällig ist. Wir berechneten also eine empirische Null-Distribution der statistischen Tests. Als Kriterium der Signifikanz wählten wir $p(\text{Cluster}) < 0,05$ (d.h. $p < 0,025$ für jede Seite). Da wir fünf Zeitfenster getestet haben nutzen wir einen p-Wert kleiner als 0,008 (d.h.

0,05 wurde durch 6 geteilt), um die Fehlerrate für verbundene Stichproben für die finale Auswahl der clusters of interest (COI) zu kontrollieren. Wir führten also zusätzlich eine Bonferroni-Korrektur der Signifikanzniveaus durch, bei der das Signifikanzkriterium durch die Anzahl der Tests geteilt wird. Die Mittelung der evozierten Quellenaktivität aller Vertices eines Clusters ergab die Quellenaktivität dieses Clusters.

Signifikante Cluster, die durch den Vergleich der „same“ und „different“ Bedingung bei normalhörenden Probanden ermittelt wurden, nutzten wir als clusters of interest (COI) für die Analyse der Quellenaktivität bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern. Die Verwendung von COIs ist eine Technik um EKP-Signale präziser darzustellen, indem Rauschen reduziert wird. Außerdem wird so das Problem der multiplen Testung umgangen. Für einen COI (eine verbreitete Bezeichnung ist auch ROI, region of interest) wird von dem EKP-Signal eines Probanden über mehrere Elektroden ein Durchschnitt gebildet. Dieser stellt dann das COI (bzw. je nach Nomenklatur die ROI) dar (Poldrack, 2007). Als COIs (bzw. ROIs) werden Gehirnregionen bezeichnet, die aufgrund der gewonnenen Untersuchungsergebnisse bzw. vorhergehender Studien relevant sind. Die Größe der Cluster (und so auch die der COIs), die wir für unsere Analyse nutzten, hing also davon ab, wie viele benachbarte Vertices sich in der vorausgegangenen Messung in ihrer Aktivität unterschieden.

Wir nahmen an, dass die unterschiedliche kortikale Aktivierung in der „same“ und „different“ Bedingung ein Korrelat eines guten Ergebnisses in der Aufgabe zur horizontalen Geräuschlokalisierung bei normalhörenden Probandinnen und Probanden darstellt. Deshalb wurde eine Kurve der Differenz der Kurven der durchschnittlichen Aktivität in der „same“ und „different“ Bedingung für die 17 normalhörenden Versuchspersonen für jeden COI berechnet. Die so erhaltene Durchschnittskurve der Differenz der Quellenaktivität bei den Normalhörenden in den beiden unterschiedlichen Bedingungen diente als COI-spezifische Norm-Aktivierungskurve. Hiermit konnten wir in einem darauffolgenden Schritt die Differenz der Quellenaktivität zwischen der „same“ und „different“ Bedingung der individuellen CI-Trägerinnen und CI-Träger vergleichen.

Um zu prüfen, inwiefern sich die Quellenaktivitäten als Biomarker für intaktes räumliches Hören eignet, wurde die Quellenaktivität bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern untersucht. Bei der Analyse der CI-Trägerinnen und CI-Trägern wurden dieselben COIs verwendet, wie sie für die normalhörenden Versuchspersonen gefunden wurden. Um dies zu tun, wurde zunächst die Aktivität für individuelle COIs für jede CI-Trägerin und jeden CI-Träger bestimmt, indem wir die Quellenaktivität der Vertices der zugehörigen COIs mittelten. Für jedes COI wurden Abschnitte der Verlaufskurven aus dem Intervall zwischen 2100 und 2350 ms der Differenzkurve eines jeden CI-Trägers bzw. einer jeden CI-Trägerin und die zugehörige normierte Differenzkurve einer Pearson's Korrelationsanalyse unterzogen. So erhielten wir $n(\text{CI}) = 13$ Korrelationen pro COI, die die Ähnlichkeit der Kurven von CI-Nutzerinnen und CI-Nutzer zu denen Normalhörender anzeigen (Ähnlichkeitskoeffizient). Ziel war es nun zu beurteilen, ob die Lokalisationsleistung der CI-Trägerinnen und CI-Träger, deren Aktivierungsmuster stark von dem Normkurve abweicht, schlechter ist als die der CI-Trägerinnen und CI-Träger, deren Differenzkurven der normierten Differenzkurve ähneln. Hierzu gingen die Ähnlichkeitskoeffizienten der individuellen CI-Trägerinnen und CI-Träger in eine weitere Korrelationsanalyse ein. Diese beinhaltete die Performance der CI-Trägerinnen und C-Träger, also die Rate richtiger Antworten, als weiterer Variable. Ein hoher Korrelationskoeffizient in dieser Analyse würde so darauf hinweisen, dass die Differenzkurve für die ausgewählten COIs ein nützlicher Prädiktor der Geräuschlokalisationsleistung ist.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten der Geräuschlokalisierung

3.1.1 Normal hörende Probandinnen und Probanden

Im Rahmen des MMRS-Paradigmas war es Aufgabe der Probandinnen und Probanden den Ursprung des auditorischen Teststimulus zu lokalisieren. Diesem Teststimulus gingen vier audiovisuelle Adaptationsstimuli entweder ausgehend von derselben oder von einer benachbarten Lautsprecherposition voraus.

Aufgrund technischer Probleme mit dem Zeiger bei zwei Versuchspersonen konnten die Verhaltensdaten der Geräuschlokalisierung nur bei 15 der 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden analysiert werden. Alle normal hörenden Versuchspersonen, bei denen die Verhaltensdaten ausgewertet werden konnten, erzielten in der Aufgabe zur Geräuschlokalisierung sehr gute Ergebnisse mit ≥ 94 % richtiger Antworten mit Ausnahme eines Ausreißers mit einem Ergebnis von 84 % richtiger Antworten. Der Median und das erste und dritte Quartil der Rate richtiger Antworten betragen 96,5% / 98,0 % / 99,0 % (1. Quartil / Median / 3. Quartil) und wichen signifikant von einer Zufallsverteilung mit $p < 0,001$ ab. Dies zeigte ich in einem nicht-parametrischen Vorzeichen-Test (Schäfer et al., 2021). Im Vergleich des Prozentsatzes korrekter Antworten in den beiden Bedingungen "same" und "different" zeigte ein weiterer Vorzeichen-Test einen signifikanten Unterschied einer besseren Lokalisationsleistung ($p < 0,001$) für die "same" Bedingung (1. Quartil / Median / 3. Quartil: 97,5 % / 99,0 % / 99,0 %) im Vergleich zur "different" Bedingung (1. Quartil / Median / 3. Quartil: 96,0 % / 97,0 % / 99,0 %) (Schäfer et al., 2021). In einem zusätzlichen Vorzeichen-Test ($p < 0,001$) untersuchte ich, ob es einen Unterschied in der Lokalisationsleistung für Stimuli von rechts bzw. von links gibt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (1. Quartil / Median / 3. Quartil: links 0,97 %, 0,99 %, 0,99 %; rechts: 0,95 %, 0,98 %, 0,99 %).

3.1.2 CI-Trägerinnen und CI-Träger

Aufgrund technischer Probleme konnten die Verhaltensdaten von nur zehn der 13 CI-Nutzerinnen und CI-Nutzer analysiert werden. Die Performance war zwischen 34 % und 91 %, die mediane Leistung war 53 % (1. Und 3. Quartil: 41,5 % und 71 %) (Schäfer et al., 2021). Im Vergleich der „same“ und „different“ Bedingung zeigte sich in einem Vorzeichen-Test ($p < 0,001$) ein signifikant besseres Abschneiden in der „same“ als in der „different“ Bedingung (1. Quartil / Median / 3. Quartil: „same“ 0,67 %, 0,92 %, 0,93 %; „different“: 0,33 %, 0, 41%, 0,61 %). Für einen Unterschied zwischen Stimuli von rechts und links zeigte sich wie bei den normal hörenden Versuchspersonen kein signifikanter Unterschied (1. Quartil / Median / 3. Quartil: rechts 0, 42 %, 0,53 %, 0, 71 %; links 0,46 %, 0,56 %, 0, 79 %).

3.2 EEG-Daten

3.2.1 MMRS-Signal: Messung der durchschnittlichen Quellenaktivität bei normal hörenden Probandinnen und Probanden

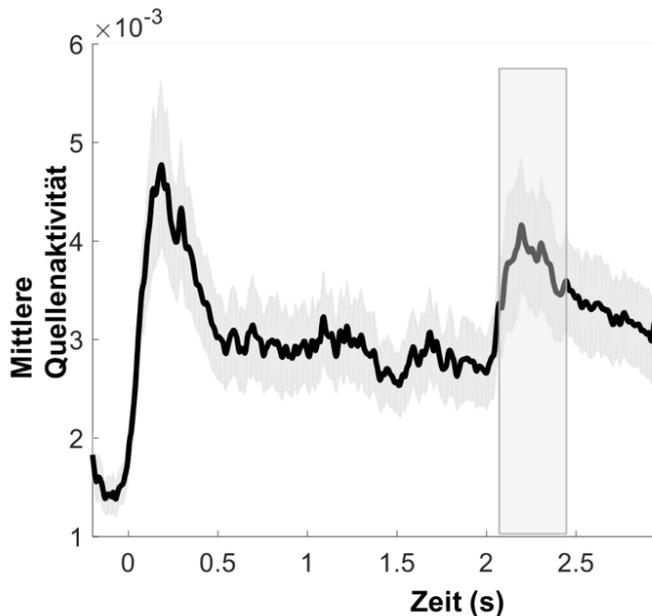


Abb. 4 Mittlere Quellenaktivität (Quadratwurzel der Power) der 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden

Die vier audiovisuellen Habituationsstimuli erfolgten bei 0, 0,5, 1 und 1,5 s. Der rein auditorische Teststimulus erfolgte nach 2 Sekunden. Im Zeitraum zwischen 2,1 und 2,4 s war ein starker Peak der Quellenaktivität sichtbar. Dieses in der Abbildung grau markierte Zeitfenster stellt das für die kortikale Quellenanalyse gewählte Zeitfenster dar. Der grauhinterlegte Bereich um die Quellenaktivität gibt den Bereich von \pm eines Standardfehlers des Mittelwerts an.

Modifiziert nach Schäfer et al. (2021)

Die gemittelte Quellenaktivität aller normal hörenden Probandinnen und Probanden zeigte eine prominente Antwort auf den ersten Stimulus gefolgt von einer Abschwächung der Aktivität für die nächsten drei Stimuli. Folgend auf den Teststimulus, der nach 2000 ms dargeboten wurde, war ein beachtlicher Peak in der Quellenaktivität sichtbar. Dieser erfolgte zwischen 2100 ms und 2400 ms nach Beginn des Reizdurchgangs, also 100 ms bis 400 ms nach Beginn des Teststimulus. Die in diesem Zeitfenster sichtbaren Unterschiede zwischen der „same“ und „different“ Bedingung wurden direkt auf Ebene der kortikalen

Quellenanalyse ermittelt (siehe unten und siehe Schäfer et al. (2021)), um eine zirkuläre Statistik zu vermeiden.

Da der Teststimulus als rein auditorischer Stimulus und nicht in Kombination mit einem visuellen Stimulus präsentiert wurde, testeten wir weiterhin, ob ein Effekt der Dishabituation für den fünften im Vergleich zum vierten Stimulus in der „same“ Bedingung gezeigt werden kann. Außerdem verglichen wir die Quellenaktivitäten der „same“ Bedingung, die durch den ersten Adaptationsreiz ausgelöst wurden mit der Aktivität, die durch den Testreiz ausgelöst wurde. Wir führten t-Tests für verbundene Stichproben im Zeitfenster um den auditorischen N100-Peak durch (90 bis 110 ms nach der zugehörigen Präsentation des auditorischen Stimulus) sowie im Zeitfenster um den N200-Peak (190 bis 210 ms, da der visuelle Stimulus 100 ms nach dem auditorischen Stimulus erfolgte). Hierbei zeigten sich während des 5. Stimulus im Vergleich zum 4. Stimulus signifikante Differenzen in den gemittelten Amplituden im N100-Zeitfenster ($p = 0,006$, $t(16) = -3,15$) und im N200-Zeitfenster. Der Vergleich der Aktivierung nach dem Teststimulus und dem ersten audiovisuellen Stimulus zeigte in beiden Zeitfenstern der Analyse signifikant schwächere Aktivierungen ($p = 0,006$, $t(16) = 3,20$ und $p = 0,003$, $t(16) = 3,52$) (siehe auch Schäfer et al. (2021)).

3.2.2 Kortikale Lokalisation der Aktivität im Vergleich von „same“ und „different“ Bedingung – MNE-Quellenanalyse

Um Erkenntnisse darüber zu erlangen, welche Gehirnregionen für die räumliche Verarbeitung akustischer Informationen relevant sind, wurden Unterschiede zwischen der „same“ und „different“ Bedingung für die Quellenaktivität des Testreizes im Zeitfenster von 2100 bis 2400 ms in nicht überlappenden 50-ms-Schritten untersucht. Abb. 5 zeigt die Zeitfenster, für die Cluster signifikanter Differenz zwischen „same“ und „different“ gefunden wurden. Insgesamt zeigten neun Cluster eine signifikant stärkere kortikale Aktivierung in der „different“ als in der „same“ Bedingung in den getesteten Zeitfenstern. Im letzten Zeitfenster (2350 bis 2400 ms) zeigten sich keine signifikanten Cluster. Die signifikanten Cluster wurden als COIs für die spätere Analyse der kortikalen Aktivität bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern verwendet. In Tab. 3 sind die Bezeichnungen der

Cluster (C1-9) in zeitlicher Reihenfolge zusammengefasst. Die Tabelle stellt also die in der „different“ Bedingung im Vergleich zur „same“ Bedingung verstärkt aktiven Kortextareale dar. Alle p-Werte wurden einer Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche unterzogen, da sechs verschiedene Zeitfenster getestet wurden. Die Korrektur wurde auf Ebene des gesamten Gehirns für alle 50-ms-Zeitfenster durchgeführt (siehe auch Schäfer et al. (2021)).

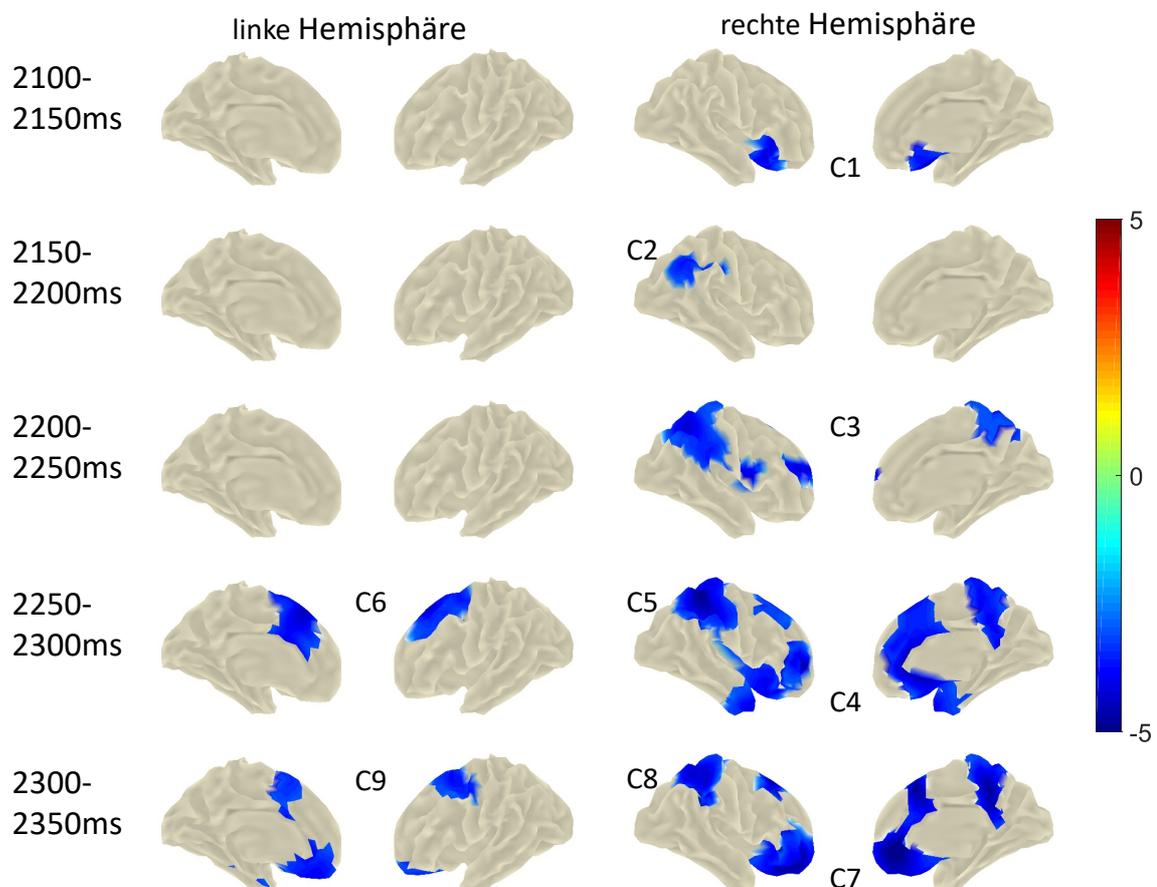


Abb. 5 Signifikante Cluster für eine stärkere Aktivierung in der „different“ als in der „same“ Bedingung bei 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden

In den angegebenen Zeitfenstern fand sich in neun Cluster eine signifikant stärkere kortikale Aktivierung in der „different“ als in der „same“ Bedingung. Diese Cluster wurden als COIs für die spätere Analyse der CI-Trägerinnen und CI-Träger verwendet. Der Farbbalken zeigt die t-Werte an.

Modifiziert nach Schäfer et al. (2021)

Tab. 3 Clusterstatistik für 17 normal hörende Probandinnen und Probanden

Darstellung der in den jeweiligen 50-ms-Zeitfenstern ab Beginn eines Versuchsdurchgangs aktiven Cluster und ihrer Lokalisation

2100-2150 ms	2150-2200 ms	2200-2250 ms	2250-2300 ms	2300-2350 ms
C1 (p = 0,002) Areale des rechten inferioren frontalen Kortex und des rechten anterioren Insellappens	C2 (p = 0,004) rechte parieto-temporo-okzipitale Junktionszone	C3 (p = 0,008) rechter Parietal-lappen (einschließlich posteriorem Parietal-lappen und Precuneus) und rechts-hemisphärische superiore und inferiore frontale Areale	C4 (p = 0,0002) Areale des rechten Frontal-lappens, supplementär motorische Areale C5 (p = 0,0004) Areale des rechten Parietal-lappens C6 (p = 0,008) Areale des linken Frontal-lappens, prämotorische und supplementär motorische Areale	C7 (p = 0,0006) rechter Frontal-lappen C8 (p = 0,0006, rechter Parietal-lappen C9 (p = 0,001, Areale des linken präfrontalen Kortex, motorische und supplementär motorische Areale

In unserer Analyse zeigte sich ein besonders signifikanter Aktivitätsunterschied zwischen „same“ und „different“ Bedingung in Arealen im Bereich von C4 (2250-2300 ms, p = 0,0002), also in Arealen des rechten Frontallappens und in

supplementär motorischen Arealen sowie im Bereich von C5 (2250-2300 ms, $p = 0,0004$), das Areale des rechten Parietallappens umfasst. Weitere Hirnareale, die in der „different“ Bedingung signifikant stärker aktiv waren, lagen im Bereich von C7 und C8 (2300-2350 ms, $p = 0,0006$) im Bereich des rechten Frontal- und Parietallappens. Weitere Areale, die einen signifikanten Aktivitätsunterschied zwischen „same“ und „different“ Bedingung zeigten, lagen im Bereich des linken präfrontalen Kortex (C9, 2300-2350 ms, $p = 0,001$) sowie im Bereich des rechten inferioren frontalen Kortex und des rechten anterioren Inselappens (C1, 2100-2150 ms, $p = 0,002$) und der parieto-temporo-okzipitalen Junktionszone (C2, 2150-2250 ms, $p = 0,004$). Außerdem waren Bereiche des rechten Parietallappens und rechtshemisphärische superiore und inferiore frontale Areale (C3, 2200-2250 ms, $p = 0,008$) sowie Areale des linken Frontallappens (C6, 2250-2300 ms, $p = 0,008$) in der „different“ Bedingung signifikant stärker aktiv als in der „same“ Bedingung.

Die rechte Hemisphäre zeigt generell in allen untersuchten Zeitfenstern eine stärkere Aktivierung als die linke für Stimuli aus allen Richtungen gemittelt.

3.2.3 gemittelte Source-Power für Testreize von links bzw. von rechts bei normal hörenden Probandinnen und Probanden

Bei der Untersuchung der Aktivität für Teststimuli von links (Lautsprecherpositionen 1, 2 und 3) und von rechts (Lautsprecherposition 5, 6 und 7) erfolgte insgesamt eine stärkere Aktivierung für Stimuli von rechts. In dieser Analyse wurden „same“ und „different“ Bedingung nicht einzeln betrachtet, sondern die Aktivität für beide Bedingungen gemittelt.

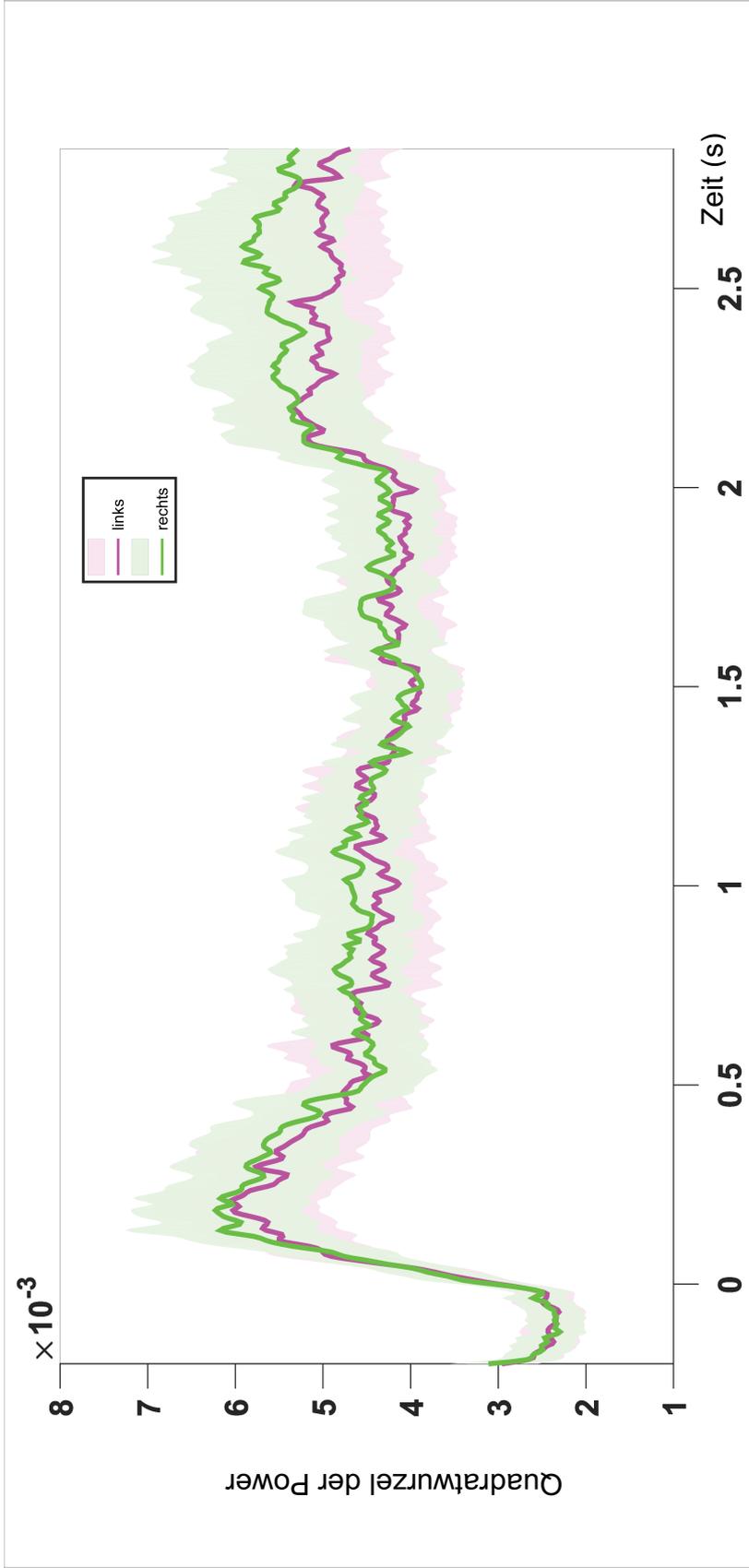


Abb. 6 Gemittelte Quellenaktivität (Quadratwurzel der Power) für Testreize von links und rechts bei 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden

Teststimuli von links erfolgten von den Lautsprecherpositionen 1,2 und 3 und Teststimuli von rechts von den Lautsprecherpositionen 4,5 und 6. Insgesamt erfolgte eine stärkere Aktivierung für Teststimuli von rechts (grüne Linie und Schattierung) als von links (violette Linie und Schattierung).

3.2.4 MNE-Quellenlokalisierung der Hirnaktivität für Testreize von links beziehungsweise von rechts

In der MNE-Quellenlokalisierung für Testreize von links bzw. von rechts zeigt sich, dass für Teststimuli von links die rechte Hemisphäre und für Teststimuli von rechts die linke Hemisphäre stärker aktiv war. Dies entspricht der in der Einleitung geäußerten Hypothese einer Dominanz der kontralateralen Gehirnhälfte bei der Geräuschlokalisierung.

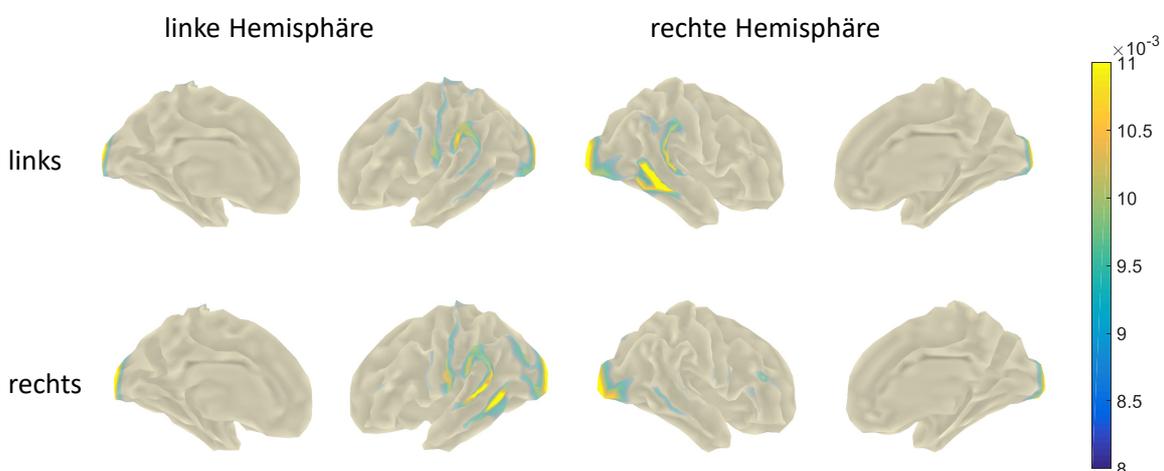


Abb. 7 MNE-Quellenlokalisierung der links- und rechtshemisphärischen Hirnaktivität für Testreize von links und rechts bei 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden

Es wurde das Zeitfenster von 2090 bis 2110 ms betrachtet. Dargestellt ist die Hirnaktivität für Teststimuli von links (Lautsprecherpositionen 1,2 und 3) und Teststimuli von rechts (Lautsprecherpositionen 4, 5 und 6). Der Farbbalken stellt die kortikale Quellenaktivität (Quadratwurzel der Power) dar. Es zeigte sich eine stärkere Aktivierung der zur Richtung des Stimulus kontralateralen Hemisphäre.

3.2.5 Korrelationsanalyse der Ähnlichkeitskoeffizienten mit dem Abschneiden in der Geräuschlokisationsaufgabe

Für die Analyse der Quellenaktivität der CI-Trägerinnen und CI-Träger nutzen wir Cluster, die sich in der „same“ und „different“ Bedingung in der Gruppe Normalhörender voneinander unterschieden, als COI. Die Differenz der Quellenaktivität („different“ minus „same“) jedes COIs wurde im Zeitfenster von

2100 bis 2400 ms extrahiert und über die 13 Versuchspersonen gemittelt. Entsprechend der neun COIs ergaben sich somit neun Normdifferenzkurven. Dann wurden solche Differenzkurven für jedes COI, für das gleiche Zeitfenster für jeden CI-Nutzer bzw. jede CI-Nutzerin extrahiert. Die Differenzkurven der CI-Nutzer bzw. Nutzerinnen wurden für jedes COI mit der Normdifferenzkurve des entsprechenden COIs korreliert (Pearson's-Test). So erhielten wir Ähnlichkeitskoeffizienten, die daraufhin mit der für die individuellen CI-Nutzerinnen und CI-Nutzer jeweiligen Performance in der Geräuschlokalisationsaufgabe korreliert wurden. Wir stellten eine signifikante positive Korrelation in C2 ($r=0,92$, $p=0,0005$) fest. C2 ist im Bereich der rechten temporo-parieto-okzipitalen Junktionszone (TPO) lokalisiert (siehe auch Schäfer et al. (2021)).

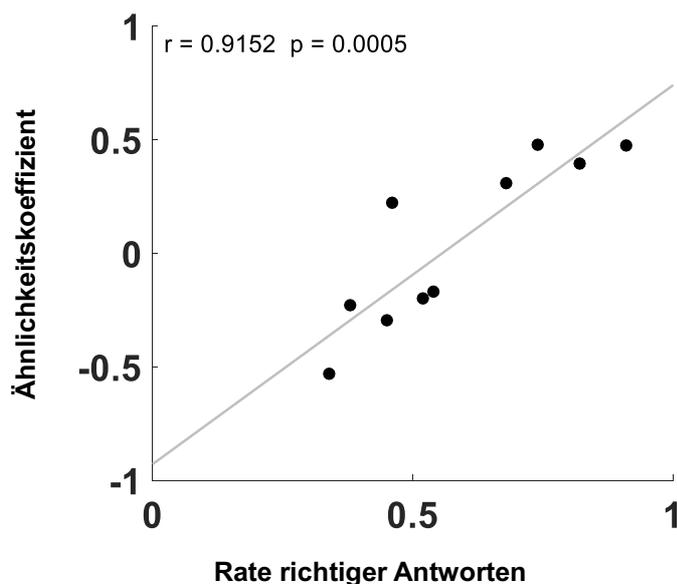


Abb. 8 Korrelation des Ähnlichkeitskoeffizienten für C2 (TPO) mit den Ergebnissen in der Geräuschlokalisationsaufgabe bei zehn CI-tragenden Probandinnen und Probanden

Die Ähnlichkeitskoeffizienten geben die Ähnlichkeit der COI-Aktivierung von einzelnen CI-Trägerinnen und CI-Trägern und der Gruppe normalhörender Probandinnen und Probanden wieder. Die Korrelationsanalyse wurde für die COI-Aktivierung im Zeitfenster von 2100 ms bis 2400 ms durchgeführt. In C2 (TPO) wurde eine hochsignifikante Korrelation gefunden.

Modifiziert nach Schäfer et al. (2021)

4 Diskussion

Die in dieser Studie untersuchten neuronalen Korrelate des Raumrichtungshörens sind bisher wenig erforscht. Die Lokalisation von Geräuschen ist ein komplexer Prozess, an dem viele Gehirnareale beteiligt sind (Alain et al., 2001, Clarke et al., 2002, Salminen et al., 2012). Das von uns entwickelte Paradigma basiert auf einem multimodalen Repetitions-Suppressions-Paradigma (MMRS-Paradigma). Hierbei dienten vier audiovisuelle Stimuli aus der gleichen Raumrichtung als Adaptations-Stimuli. Diese wurden von einem auditorischen Teststimulus gefolgt, der entweder aus der gleichen oder aus einer benachbarten Richtung kam. Ziel war es, einen zuverlässigen Biomarker für intakte räumliche Informationsverarbeitung zu etablieren. Dieser Biomarker könnte in Zukunft genutzt werden, um das Raumrichtungshören bei Hörminderung und CI-Nutzerinnen und CI-Nutzern zu evaluieren. Dies könnte nicht nur als Diagnostikinstrument im klinischen Alltag, sondern auch zur Messung des Erfolgs von Trainings des Raumrichtungshörens hilfreich sein. Ich untersuchte eine Gruppe von 17 normal hörenden Probandinnen und Probanden um Normwerte zu erhalten und eine Analyse der kortikalen Quellen der Aktivität durchzuführen. Außerdem wollte ich Aufschluss darüber erhalten, ob eine der beiden Hemisphären dominant an der Verarbeitung räumlich auditorischer Stimuli beteiligt ist. Um die Sensitivität des vorgeschlagenen Biomarkers zu verifizieren wurden 13 CI-Nutzerinnen und CI-Nutzer mit unterschiedlichen Fähigkeiten zur Geräuschlokalisierung untersucht. Hierbei zeigte sich eine Korrelation des Vermögens zum Richtungshören mit der Ausprägtheit des elektrophysiologischen Markers.

4.1 Verhaltensdaten – Abschneiden in der Aufgabe zur Geräuschlokalisierung

4.1.1 Verhaltensdaten normal hörender Probandinnen und Probanden

Alle normal hörenden Probandinnen und Probanden erreichten sehr gute Ergebnisse in der Aufgabe zum Raumrichtungshören. Der Prozentsatz richtiger Antworten betrug bei allen Normalhörenden $\geq 94\%$ außer bei einer Versuchsperson, die in 84% die Geräusche richtig lokalisierte. Die Probandinnen und Probanden

wurden darüber informiert, dass der Teststimulus entweder aus der gleichen Richtung wie die Adaptationsstimuli oder aus Richtung eines benachbarten Lautsprechers kommen konnte. Die Wahrscheinlichkeit die Ursprungsrichtung zufällig richtig zu raten betrug also 33,3 %, wenn die Adaptationsstimuli richtig lokalisiert wurden. Hätten die Versuchspersonen die Adaptationsreize also nur visuell identifizieren können, ohne zur auditorischen Lokalisation in der Lage zu sein, wäre mittels Raten eine korrekte Lokalisation mit einer Wahrscheinlichkeit von 33,3 % möglich gewesen. Wenn die Versuchspersonen in der Lage gewesen wären, „same“ von „different“ zu unterscheiden, ohne jedoch die Richtung der Stimuli lokalisieren zu können, wären die Stimuli der „same“ Bedingung richtig lokalisiert worden und die der „different“ Bedingung in 50 %. Da die „different“ Bedingung doppelt so oft vorkam wie die „same“ Bedingung ergäbe sich so eine Trefferrate von 66,667 %. Ist die Trefferrate also höher als 66,667 % weist dies stark darauf hin, dass die Ursprungsrichtung des Stimulus korrekt verarbeitet wurde (Schäfer et al., 2021).

In vorausgegangenen Studien wurde bereits gezeigt, wie präzise das menschliche Vermögen zum Raumrichtungshören ist (Middlebrooks and Green, 1991, Blauert, 1997). Für Schallquellen in zentraler Position ist die Lokalisationsfähigkeit am besten und nimmt mit zunehmender Lateralität ab (Bennemann et al., 2013, Savel, 2009). Mills (1958) maß in seinem klassischen psychophysiologischen Experiment Unterscheidungsschwellen von 1° für zentrale Stimuli und von 7° für Schallquellen in lateraler Position von 75° . Die Unterscheidungsschwelle für Schallquellen, die 50° von der Zentralposition entfernt sind beträgt 2° (Litovsky and Macmillan, 1994). Natürlich ist zu beachten, dass diese Ergebnisse von den unterschiedlichen verwendeten Stimuli und der Aufgabenstellung abhängen. Dennoch lässt sich zusammenfassend festhalten, dass Normalhörende über die Fähigkeit zur präzisen Geräuschlokalisierung verfügen, die für Schallquellen in frontaler Position besser ist als für laterale Schallquellen.

In unserem Experiment betrug da der zu unterscheidende Winkel zwischen zwei Geräuschquellen $22,5^\circ$ und liegt somit weit über der Diskriminationsschwelle für

die Lokalisation sowohl zentraler, als auch lateraler Geräuschquellen. Die exzellenten Ergebnisse unserer normal hörenden Probandinnen und Probanden waren also zu erwarten (Schäfer et al., 2021). Da die Diskriminationsschwelle so weit überschritten wurde und die Ergebnisse in der Geräuschlokalisierung so gut waren, trat bei den normal hörenden Probandinnen und Probanden ein Deckeneffekt ein, sodass bei diesen keine weitere Unterscheidung bezüglich unterschiedlich guter Fähigkeiten zum Richtungshören möglich war. Dem wurde in einer Folgestudie damit begegnet, dass die Aufgabenstellung durch die Überlagerung der Zielreize mit Hintergrundgeräuschen erschwert wurde.

In unserem Experiment zeigte sich keine bessere Lokalisationsleistung für Stimuli von links oder von rechts. Ein beobachteter Unterschied hätte mit Gegebenheiten des Versuchsaufbaus oder mit einer lateralisierten Verarbeitung der Stimuli durch verstärkte Aktivierung einer der beiden Hemisphären in Zusammenhang stehen können. Auf die Verarbeitung durch die linke und rechte Hemisphäre werde ich in Kapitel 4.2.4 „Quellenlokalisierung für die kortikale Aktivierung für Stimuli von der rechten bzw. linken Seite“ genauer eingehen.

4.1.2 Verhaltensdaten der CI-Trägerinnen und CI-Träger

Wir wählten den relativ großen Winkel von $22,5^\circ$ zwischen den benachbarten Schallquellen, um Bodeneffekte bei CI-Nutzerinnen und CI-Nutzern zu vermeiden. Aufgrund des gewählten Winkels war es zumindest für vier der zehn CI-Nutzerinnen und CI-Nutzer, für die Verhaltensdaten in unserem Experiment vorlagen, möglich, bessere Ergebnisse zu erzielen, als solche, die der Wahrscheinlichkeit für zufällig richtiges Erraten der Raumrichtung entsprechen (also ein Ergebnis besser 66,67 %). Der Winkel durfte aber auch nicht zu groß sein, um die Lokalisationsaufgabe nicht so weit zu vereinfachen, dass Deckeneffekte auftreten. Bisherige Experimente zur Fähigkeit des Raumrichtungshörens bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern zeigen, dass die Geräuschlokalisierung bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern vor allem dann gut ist, wenn die Fähigkeit zum binauralen Hören (wieder)hergestellt ist. Verschuur et al. (2005) maßen in ihrem Experiment die Winkel der Abweichung der wahrgenommenen Position von der tatsächlichen Position der Schallquelle.

Diese betragen von 24° für bilateral Implantierte und 65° für unilateral Implantierte bei bilateraler Ertaubung. Die Geräuschlokalisierung bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern ist also eingeschränkt im Gegensatz zu Normalhörenden, für die Abweichungen von 2 - 3° im gleichen Versuchsaufbau gemessen wurden. Prinzipiell ist die Fähigkeit zum Raumrichtungshören bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern aber vorhanden, obwohl ILD und ITD nur verzerrt wahrgenommen werden können.

Die Ergebnisse der zehn CI-Trägerinnen und CI-Träger in der Aufgabe zur Geräuschlokalisierung variierten stark von 34 % bis 92 % korrekter Antworten. Dies spiegelt die schon in der Einleitung beschriebene hohe Variabilität des (wieder)hergestellten (räumlichen) Hörvermögens von CI-Nutzerinnen und CI-Nutzer wider (siehe auch Schäfer et al. (2021)). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der 15 normal hörenden Probandinnen und Probanden (alle \geq 84 %) wiesen die Ergebnisse der zehn CI-Nutzerinnen und CI-Nutzer also eine deutlich höhere Bandbreite auf.

Die hier präsentierten Patientinnen und Patienten unterscheiden sich stark in Bezug auf ihr Alter und den Hintergrund ihres Hörverlusts und dienten als unterstützende Einzelfallstudien. Für unsere Pilotstudie wählten wir bewusst eine inhomogene Zusammensetzung der Gruppe der CI-Trägerinnen und CI-Träger, um beispielhaft zu zeigen, dass das MMRS-Paradigma bei unterschiedlichen klinischen Voraussetzungen und individuell unterschiedlicher Vorgeschichte funktioniert (Schäfer et al., 2021). Die inhomogene Zusammensetzung der Gruppe und die kleine Versuchspersonenzahl tragen aber ebenfalls zur hohen Variabilität der Ergebnisse bei. Bei kleinen Versuchspersonenzahlen fallen individuelle Unterschiede stärker ins Gewicht. Um die zu einer guten Lokalisationsleistung beitragenden Faktoren systematisch aufklären zu können sind weitere Studien notwendig, in denen die Gruppen spezifischer ausgewählt werden.

Die Anzahl der hier beschriebenen CI-tragenden Probandinnen und Probanden ist zu klein, um die Ergebnisse in der Geräuschlokalisierung mit biografischen oder ätiologischen Faktoren zu korrelieren. Dennoch gibt es übereinstimmende

Tendenzen zwischen von uns beobachteten Faktoren bei einem guten Abschneiden in unserer Lokisationsaufgabe und von in der Literatur beschriebenen Faktoren für ein gutes Hörvermögen nach Implantation, sodass unsere Ergebnisse die Bedeutung dieser Faktoren stützen. Entscheidende Faktoren, die Auswirkungen auf die Fähigkeit zum räumlichen Hören bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern haben sind die Ertaubungsdauer, also die Dauer der auditorischen Deprivation und die Dauer der Implantatnutzung (Blamey et al., 2013). Die Lokisationsfähigkeit ist umso besser, je länger die Implantatnutzung und je kürzer die Ertaubungsdauer. Laut Blamey et al. (2013) ist die Dauer der Implantatnutzung hierbei der entscheidendste Faktor. Gefolgt wird dies von dem Alter, in dem die schwerwiegende oder vollständige Höreinschränkung einsetzte und ihrer Dauer. Die genannten Faktoren haben Auswirkungen auf neuronale Funktionen. Dies bestätigt die Bedeutung des Ansatzes, die neuronalen Mechanismen des Raumrichtungshörens bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern zu untersuchen. Die Bedeutung der Dauer der Implantatnutzung auf den Outcome weist darauf hin, dass ein Training des räumlichen Hörvermögens ein großes Potenzial birgt. Weitere Faktoren, die Einfluss auf das Hörvermögen nach Implantation haben sind die Marke und Art des CIs sowie soziale Faktoren und begleitende Rehabilitationsmaßnahmen bzw. auditorisches Training (Cosetti and Waltzman, 2012, Lazard, 2012). Bei der Interpretation der von uns erhobenen Verhaltensdaten in der Lokisationsaufgabe ist zu beachten, dass die Messungen einiger Probanden direkt nach einer Neuanpassung des CIs stattfanden. Nach dieser müssen sich die Patientinnen und Patienten neu an die veränderten Höreindrücke gewöhnen. Die Anpassung des CIs, die regelmäßig stattfindet, ist ebenfalls ein wichtiger Faktor, den man bei der Einschätzung der Hörleistung mit CI miteinbeziehen muss.

Die CI-Trägerinnen und CI-Träger zeigten wie die Normalhörenden keine signifikant bessere Lokisationsleistung für Stimuli von links oder rechts. Auf Erklärungsansätze hierfür werde ich in Kapitel 4.2.4 „Quellenlokalisierung für die kortikale Aktivierung für Stimuli von der rechten bzw. linken Seite“ eingehen.

4.2 EEG-Daten: neurophysiologische Korrelate des Richtungshörens

4.2.1 Neurophysiologische Korrelate der audiovisuellen Informationsverarbeitung bei Normalhörenden – MMRS-Signal

In unserer Analyse untersuchten wir das Signal, das durch den Teststimulus in den beiden unterschiedlichen Bedingungen „same“ und „different“ erzeugt wird. Ziel war es, mittels des Paradigmas zu zeigen, dass das Erkennen von Unterschieden in der räumlichen Lokalisation eines Reizes auf neuronaler Ebene durch ein verändertes EEG-Signal sichtbar wird. Auf diese Weise soll ein Biomarker für intaktes räumliches Hörvermögen entwickelt werden.

4.2.1.1 MMRS-Paradigma

Das Versuchsprinzip der Pilotstudie beruht auf dem von uns neu entwickelten MMRS-Paradigma. In diesem folgt auf mehrere gleichbleibende Adaptationsreize ein abweichender Reiz. Solche Versuchsanordnungen sind innerhalb neurophysiologischer Studien in letzter Zeit zum Beispiel von Shrem et al. (2017) zur Untersuchung multisensorischer audio-visueller Verarbeitung oder von Tamè et al. (2012) in einer Studie zur Repräsentation von Körperteilen im somatosensorischen Kortex verwendet worden. Diese Beispiele verdeutlichen, dass Repetitions-Suppressions-Paradigmas sehr vielseitig einsetzbar sind, um die Repräsentation von Informationen und damit ihre Verarbeitung im Gehirn effizient nachzuweisen. In unserer Versuchsanordnung zeigten die evozierten Potenziale in Reaktion auf die ersten vier gleichbleibenden Stimuli eine starke Adaptation in Form eines Abfalls der Aktivität. Die Wahrscheinlichkeit für einen abweichenden Teststimulus betrug insgesamt auf alle Stimuli betrachtet 13 % („lokale“ Wahrscheinlichkeit für einen abweichenden Stimulus 20 % x 66,6 %). In Reaktion auf den fünften Stimulus war ein Peak in der Aktivität sichtbar. Diesen Peak bezeichnen wir als MMRS-Signal (Schäfer et al., 2021). Diese Diskrepanz-Antwort konnte auf Ebene einzelner Probandinnen und Probanden in bei allen normal hörenden Versuchspersonen zuverlässig identifiziert werden. Im Zeitfenster von 2100 bis 2400 ms, in dem der Peak in der Aktivität erfolgte, nahmen wir im Folgenden Analysen der unterschiedlichen Quellenaktivität gemittelt für die „same“ und „different“ Bedingung vor.

Mismatch-Antworten in neurophysiologischen Messungen werden bei Durchbrechung einer regelhaften Abfolge automatisch hervorgerufen (Näätänen and Alho, 1995). Sie sind sehr sensitive und stabile Signale. Es ist noch unklar, ob hinter den vielen Mismatch-Antworten, die in unterschiedlichen Versuchsanordnungen hervorgerufen werden ein gemeinsames Grundprinzip steckt.

Eine Erklärung für das Zustandekommen der Mismatch-Antwort im Rahmen eines solchen Paradigmas ist, dass die wiederholte Stimulation die Erregbarkeit des den Stimulus repräsentierenden neuronalen Pools erschöpft. Die verminderte Erregbarkeit wird also als Adaptierungsvorgang an den gleichbleibenden Reiz gedeutet (Garrido et al., 2009, Jääskeläinen et al., 2004). Die neuronale Antwort erholt sich erst dann, wenn Neurone aktiviert werden, die nicht demselben neuronalen Pool angehören. Die neuronale Antwort fällt also erst wieder stärker aus, wenn Neuronen erregt werden, die vom Adaptierungsstimulus abweichende Eigenschaften repräsentieren. Dieser Mechanismus wird auch als Stimulus-spezifische Adaptation (SSA) beschrieben: bei Wiederholung eines gleichen Reizes nimmt die Aktivität eines einzelnen Neurons ab, im Fall eines in einem bestimmten Merkmal abweichenden Reizes ist die Aktivität dieses Neurons jedoch wieder erhöht (Ulanovsky et al., 2003). Es ist anzunehmen, dass dem von uns als „repetition suppression“ bezeichneten Phänomen ähnliche Adaptierungsvorgänge zu Grunde liegen.

Ein Konzept, das versucht die Arbeitsweise des Gehirns im Umgang mit kontinuierlich auf uns einströmenden Sinneseindrücken zu erklären, ist das „predictive coding“ Modell (Lee and Noppeney, 2014, Garrido et al., 2009). Das Modell ist hilfreich, um die von uns beobachtete erhöhte neuronale Antwort auf abweichende Stimuli zu verstehen. Nach der Theorie des „predictive coding“ verarbeitet das Gehirn nicht einen kontinuierlichen Informationsstrom, sondern generiert interne Modelle. Diese werden mit den sensorischen Wahrnehmungen verglichen und anhand dieser verändert und an die Realität angepasst (Garrido et al., 2009). Diese Art der Verarbeitung ist schneller und verbraucht wahrscheinlich weniger Ressourcen als eine Analyse der Reize ohne diese Vorstrukturierung (Bansal et al., 2018). Eine Diskrepanz zwischen dem internen

Modell und den sensorischen Inputs ruft ein „Prediction Error“ Signal hervor (Garrido et al., 2009). In der auditorischen Modalität wurde das „predictive coding“ Modell beispielsweise von Heilbron and Chait (2017) untersucht. Das von mir durchgeführte Experiment zur Etablierung des MMRS-Signals ist nicht geeignet, um das „predictive coding“ Modell zu überprüfen, da in diesem schon viele Vorannahmen über die generelle Funktionsweise des Gehirns enthalten sind. Es liegt aber nahe, die von uns beobachtete „repetition suppression“ als Mechanismus des „predictive coding“ zu deuten und sie in diesem Zusammenhang zu sehen.

Eine Mismatch-Antwort, die (vor allem auch in der auditorischen Modalität) ausführlich untersucht wurde, ist die Mismatch-Negativität (MMN) (Näätänen and Alho, 1995). Das Signal wird durch eine wahrnehmbare Abweichung in einer Abfolge sonst gleicher Stimuli hervorgerufen und tritt 100 bis 250 ms nach Beginn des Stimulus auf. Die Abweichung kann unterschiedliche Eigenschaften des Stimulus betreffen. Die durch auditorische Stimuli hervorgerufene MMN wird hauptsächlich im auditorischen Kortex repräsentiert (Paavilainen et al., 1989). Die von den Autoren geäußerte Hypothese für das Zustandekommen der MMN ist, dass diese durch den Abgleich des sensorischen Inputs des abweichenden Stimulus mit den im Kurzzeitgedächtnis erinnerten Eigenschaften des Standardreizes entsteht (Näätänen et al., 2007). Für die MMN ist Aufmerksamkeit nicht notwendig, sie spiegelt die unbewusste Verarbeitung eines Reizes wieder (Näätänen et al., 2001). Untersuchungen der MMN in Bezug auf räumliches Hören zeigten ein MMN-Signal bei Änderungen in der Lokalisation eines Geräuschs. Es ist jedoch wichtig zu unterscheiden, dass das bloße Erkennen einer Veränderung nicht automatisch die Erlangung weiterer Informationen über die Lokalisation mit sich bringt, da der Prozess der Geräuschlokalisierung sehr komplex ist. Dies ist auch bei der Interpretation unserer Daten zu beachten.

Das von uns gemessene MMRS-Signal könnte die Repräsentation eines allgemeinen Mismatch, der übergeordnete Verarbeitungsprozesse der Geräuschlokalisierung widerspiegelt, sein (Schäfer et al., 2021). Hierfür spricht, dass das Signal zu einem ähnlichen Zeitpunkt im Verlauf der Reaktion auf den Stimulus erscheint, wie die von u.a. Näätänen and Alho (1995) beschriebene

MMN (Schäfer et al., 2021). Das MMRS-Signal erfolgt 100 bis 300 ms, das MMN-Signal 100 bis 250 ms nach Einsetzen des Stimulus. Ein Hinweis darauf, dass das MMRS-Signal übergeordnete Verarbeitungsprozesse widerspiegelt, ist die Beteiligung vieler Hirnregionen an seiner Generierung (siehe auch Schäfer et al. (2021). Das MMRS-Signal könnte in der Tat eine Mismatch-Antwort enthalten. Allerdings deuten die vielen beteiligten Regionen darauf hin, dass es sich nicht um die von Näätänen beschriebene Komponente handelt.

4.2.1.2 Dishabituation in der „same“ Bedingung

Interessanterweise war die Aktivität in Bezug auf den Teststimulus nicht nur erhöht, wenn der fünfte Stimulus von den übrigen Stimuli abwich, sondern auch, wenn auch in deutlich geringerem Maße, für einen gleichbleibenden Teststimulus. Es zeigte sich in der „same“ Bedingung eine stärkere Aktivierung im N200 Zeitfenster während des fünften im Vergleich zum vierten Stimulus ($p = 0,006$, $t(16) = -3,15$ und $p = 0,0007$, $t(16) = -4,16$). Diese Dishabituation lässt sich dadurch erklären, dass der Teststimulus nicht von einem visuellen Stimulus begleitet wird, auf die adaptierten audiovisuellen Stimuli folgt also ein rein auditorischer Stimulus. Außerdem ist der fünfte Stimulus im Gegensatz zu den vorausgehenden vier Stimuli relevant für die gestellte Aufgabe, da die Lokalisation dieses Stimulus durch die Versuchsperson angezeigt werden soll. Dies könnte bewirken, dass die Aufmerksamkeit für den fünften Stimulus verstärkt ist, was zu einer stärkeren neuronalen Aktivierung nicht nur für die abweichenden Teststimuli, sondern auch für die Stimuli aus der gleichen Richtung führen würde (siehe auch Schäfer et al. (2021).

Wir stellen sicher, dass das gemessene Signal nicht nur durch qualitative Unterschiede der einzelnen Stimuli zustande kam, indem ein Stimulus aus einer bestimmten Richtung sowohl als gleichbleibender als auch als abweichender Stimulus vorkommen konnte (für Details siehe Material und Methoden der vorliegenden Arbeit und Schäfer et al. (2021). Es ist aber zu beachten, dass die Prävalenz der präsentierten Stimuli nicht gleich verteilt war, das heißt die „globale“ Wahrscheinlichkeit für einen bestimmten Stimulus unterschied sich für die unterschiedlichen Lautsprecherpositionen. Die mittleren Lautsprecher

wurden insgesamt in Bezug auf alle Reize gesehen öfter benutzt als die seitlichen, da der abweichende Stimulus immer aus Richtung eines links oder rechts direkt benachbarten Lautsprechers kam (siehe Tab. 2 „Verteilung der Positionen der Stimuli über das Experiment“). Die seitlichsten Lautsprecher (Position 1 und 7) wurden insgesamt nur jeweils 50 Mal aktiviert, wohingegen die Lautsprecher der Positionen 2 und 6 je 700 Mal und die der Positionen 3, 4 und 5 je 750 Mal aktiviert wurden. Folglich kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die unterschiedliche Anzahl präsentierter Stimuli für unterschiedliche Positionen die Stärke des Diskrepanz-Signals und das Abschneiden in der Lokalisationsaufgabe beeinflussen. Es besteht also der Bedarf für Kontrollstudien mit ausgeglichener Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Stimuli.

4.2.1.3 Nutzen crossmodaler, audiovisueller Stimuli

Bei den Adaptierungsstimuli handelte es sich um kombiniert audiovisuelle Stimuli. Der Grund dafür, für die Adaptationsstimuli zwei Sinnesmodalitäten gleichzeitig anzusprechen war, die Geräuschlokalisierung in der Adaptationsphase zu erleichtern. Im alltäglichen Leben führen wir die Informationen, die wir durch die unterschiedlichen Sinnesmodalitäten erhalten zusammen, um Aufschluss über die Lokalisation eines Geräuschs zu erhalten. Ein Beispiel zur Verdeutlichung dieser Interaktion ist der Ventriloquismus-Effekt. Werden ein visueller und ein auditorischer Stimulus gleichzeitig dargeboten und weichen die beiden Stimuli voneinander ab, wird das Geräusch eher in Richtung des visuellen Stimulus lokalisiert wahrgenommen (Warren et al., 1981, Alais and Burr, 2004). Ein Beispiel für dieses Phänomen sind Bauchredner, bei denen die vom Bauchredner ohne Lippenbewegung erzeugten Geräusche als aus dem sich bewegenden Mund einer Puppe entstammend wahrgenommen werden. Diese schon bestehenden starken crossmodalen Interaktionen sind ein Hinweis darauf, dass ein multimodales Paradigma, wie zum Beispiel das MMRS-Paradigma, geeignet sein könnte, crossmodale Interaktionen für das Training zu nutzen.

4.2.2 Quellenlokalisierung der am Richtungshören beteiligten Hirnareale bei Normalhörenden

4.2.2.1 Quellenlokalisierung des MMRS-Signals für die „same“ und „different“ Bedingung

In unserer Analyse bildeten wir die Differenz zwischen der Aktivität für gleichbleibende und der für abweichende Stimuli, um zu sehen, welche kortikalen Areale im Falle räumlich abweichender Stimuli signifikant stärker aktiv sind. Das MMRS-Signal für abweichende Teststimuli ist ein Signal, das von einer Vielzahl von Hirnarealen generiert wird. Neuroelektrische Quellenanalysen der EEG-Aktivität zeigten, dass die MMRS-Signale auf verschiedensten Ebenen der auditorischen und räumlichen Verarbeitung generiert wurden.

Zusammengefasst zeigte sich eine in der „different“ im Vergleich zur „same“ Bedingung verstärkte Aktivität in Arealen des rechten Frontallappens (C1, C3, C4, C7) und rechten Parietallappens (C3, C5, C8) und im Bereich der rechten parieto-temporo-okzipitalen Junktionszone (C2) sowie in Arealen des linken Frontallappens und präfrontalen Kortex einschließlich (prä)motorischer und supplementär motorischer Areale (C6, C9). In diesen Bereichen unterschieden sich die neuronalen Antworten auf abweichende signifikant von den Antworten auf gleichbleibende Stimuli in einem Zeitfenster von 100 bis 350 ms nach Einsetzen des Teststimulus (also im Zeitfenster von 2100 bis 2350 ms).

Ein für abweichende Stimuli aktives Areal war das Planum temporale (PT) (C3, Zeitfenster 2200-2250 ms). Das PT befindet sich im superioren Temporallappen posterior zur Heschl'schen Windung und ist Teil des assoziativen auditorischen Kortex. Unsere Interpretation, dass das PT entscheidend an der Verarbeitung von Hinweisen zur Geräuschlokalisierung beteiligt ist, stimmt mit Erkenntnissen aus vorausgegangenen Studien überein. Griffiths and Warren (2002) haben beschrieben, dass das PT eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung spektrottemporaler Muster spielt. Die räumliche akustische Repräsentation im PT ist nicht an die aktive Ausführung einer Lokisationsaufgabe gebunden (Deouell et al., 2007). In einer Untersuchung von Schlaganfall-Patientinnen und Schlaganfall-Patienten, die aktiv Geräusche lokalisieren sollten, zeigten Zündorf

et al. (2014), dass Läsionen im PT mit Schwierigkeiten bei der Lokalisation mehrerer Schallquellen einhergehen. Die Neurone des Planums temporale sind jedoch nicht nur sensitiv für binaurale räumliche auditive Reize, sondern auch für die Spektraleigenschaften eines Geräuschs (Shrem and Deouell, 2014).

Der Precuneus befindet sich im posteromedialen Parietallappen (Cavanna and Trimble, 2006) und zeigte sich ebenfalls in der „different“ Bedingung aktiver als in der „same“ Bedingung (C3, 2200-2250 ms). Diese Region ist maßgeblich daran beteiligt, in Lokisationsaufgaben die räumliche Aufmerksamkeit auf das Zielgeräusch zu richten (Zündorf et al., 2013).

Im Folgenden werde ich auf einige Funktionen des Parietallappens genauer eingehen, die mit der Verarbeitung der räumlichen Stimuli beziehungsweise der von uns gestellten Aufgabe zusammenhängen könnten. Der posteriore parietale Kortex stellt eine funktionelle Verbindungsstelle für sensorische und motorische Areale dar und ist wichtig für sensomotorische Integrationsvorgänge (Andersen, 1995). So spielen der posteriore parietale Kortex und v.a. das laterale intraparietale Areal (LIP, lateral intraparietal area) eine wichtige Rolle bei der Ausrichtung visueller und auditorischer Aufmerksamkeit, indem sensomotorische Informationen eingeordnet und zusammengefasst (Gottlieb, 2007) und zielgerichtete Bewegungen geplant werden (Lindner et al., 2010). In der von uns gestellten Aufgabe sollten die Probandinnen und Probanden ihre Aufmerksamkeit auf die Stimuli lenken und eine gezielte aktive motorische Antwort auszuführen. Außerdem wurde von Olson and Berryhill (2009) beschrieben, dass der posteriore Parietallappen am räumlichen Arbeitsgedächtnis beteiligt ist. In unserem Experiment war es notwendig, dass sich die Probandinnen und Probanden die Richtungen der Habitationsstimuli merken, um beim Teststimulus entscheiden zu können, ob das Geräusch aus derselben oder aus Richtung eines benachbarten Lautsprechers stammt. Der Intraparietalsulcus (IPS) ist wichtig für die sensorische Aufmerksamkeit in unterschiedlichen sensorischen Modalitäten (Anderson et al., 2010) und für Gedächtnisfunktionen (Constantinidis and Steinmetz, 1996). In in dieser Arbeit beschriebenen MMRS-Design ließ sich eine verstärkte Aktivität von Arealen des

posterioren parietalen Kortex in Reaktion auf den abweichenden Stimulus in der „different“ Bedingung vor allem in Cluster 3 (2200-2250 ms) beobachten.

Der orbitale Frontallappen ist Teil des präfrontalen Kortex (C9, 2300-2350 ms) und spielt bei dem Prozess eine Entscheidung zu treffen eine wichtige Rolle und wird besonders mit der Erwartung eine Belohnung zu erhalten in Verbindung gebracht (Rushworth et al., 2011). Die von uns beobachtete Aktivität könnte ein Korrelat des Entscheidungsprozesses bei der Aufgabe in unserem Experiment sein. Der superiore Gyrus frontalis (superior frontal gyrus, SFG, Zeitfenster 2250-2350 ms, C6 und C9) ist im oberen Teil des präfrontalen Kortex lokalisiert und an vielen kognitiven und motorischen Funktionen beteiligt. Subregionen des SFGs stehen mit kognitiver Kontrolle, kognitiver Exekution und motorischer Kontrollnetzwerken in Zusammenhang und stehen mit sensomotorischen Gehirnregionen in Verbindung (Li et al., 2013). Die Aktivierung des SFGs kann als Korrelat der motorischen Antwort des Ausrichtens des Pointers in die vermutete Richtung des Geräuschs und dem Drücken des Knopfs gesehen werden. Das supplementär-motorische Areal (SMA, C4, C6, C9, Zeitfenster 2250-2350 ms) im medialen Frontallappen besteht aus mindestens zwei Subregionen: prä-SMA und SMA-proper. Die prä-SMA Region ist eine Hirnregion, die für neuronale Prozesse vor Ausführung einer Bewegung wie zum Beispiel das Treffen einer Entscheidung wichtig ist. Die SMA-Propere hingegen spielt eine wichtige Rolle in der Ausführung von Bewegungen (Humberstone et al., 1997). So kann die Aktivierung dieser Region im Zusammenhang mit dem MMRS-Design als ein Korrelat für die motorische Antwort und ihre Vorbereitungen gesehen werden. Die Latenz dieser Komponente stimmt mit der Latenz der Reaktion der motorischen Verarbeitung überein.

Gehirnregionen, die zum MMRS-Signal beitragen, sind also sowohl an der sensorischen als auch an der kognitiven Verarbeitung beteiligt. Außerdem haben sie Anteil an der Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen.

Ein Ziel der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Pilotstudie war es, perzeptuelle Kortexregionen zu finden, die während der Wahrnehmung des Richtungsunterschieds der Schallquelle aktiv sind. Aufgrund des Designs des

Experiments ist es schwierig zu differenzieren, welche Aktivierung aufgrund von perzeptuellen oder motorischen Prozessen erfolgen. Außerdem können diese Prozesse nicht voneinander getrennt betrachtet werden, sondern stellen ein Kontinuum dar (Schäfer et al., 2021). In dieser ersten Pilotstudie war es wichtig ein Design zu finden, in dem die Verhaltensdaten ebenfalls erhoben und evaluiert werden können. Außerdem ist dies wichtig für die Anwendung als ein mögliches Evaluations-Instrument bei CI-Nutzerinnen und CI-Nutzern bzw. Hörgeschädigten (Schäfer et al., 2021).

Für die Interpretation der vorliegenden Daten sind die Ergebnisse von Dürschmid et al. (2016) interessant. In der Studie wurde untersucht, welche Hirnareale beim Erkennen eines unerwarteten Ereignisses in der auditorischen Modalität aktiv sind. Dies sind vor allem Areale des frontalen Kortex. Es liegt also nahe, dass die von uns beobachtete Aktivität im frontalen Kortex Korrelat des generellen Erkennens einer Veränderung ist.

Die in der hier beschriebenen Pilotstudie beobachtete Aktivität des Planums temporale, des Parietallappens und präfrontaler Regionen wurde schon in anderen Studien gefunden, die sich mit dem dorsolateralen Pfad für die Geräuschlokalisierung und neuronalen Schaltkreisen für Verarbeitung räumlicher auditorischer Informationen beschäftigen (Alain et al., 2001, Rauschecker and Tian, 2000, Brunetti et al., 2005, Bushara et al., 1999). Auf die bisherigen Erkenntnisse zur neuronalen Verarbeitung des Raumrichtungshörens bin ich in der Einleitung genauer eingegangen. Der dorsolaterale „wo“-Pfad, der für das Raumrichtungshören essentiell ist, nimmt seinen Ursprung im Gyrus temporalis superior und projiziert zum Parietallappen.

4.2.2.2 Hemisphärische Dominanz in Zusammenschau mit der Lokalisationsaufgabe

Die in meiner Arbeit beschriebene Studie diente ebenfalls dazu, einen Beitrag zu der Frage zu leisten, ob die rechte Hemisphäre stärker an der Verarbeitung räumlich auditorischer Reize beteiligt ist als die linke. Vertreter der Hypothese einer Dominanz der kontralateralen Hemisphäre sind u.a. Richter et al. (2009) und Kaiser and Lutzenberger (2001). Richter et al. (2009) beobachteten kontralateral

höhere MMN-Amplituden. Die Stimulation erfolgte im freien Feld aus insgesamt neun Lautsprechern. Kaiser and Lutzenberger (2001) analysierten ebenfalls MMN-Latenzen und Amplituden. Der Eindruck räumlich unterschiedlicher selten von links oder rechts lateral erfolgende räumlicher Stimuli wurde digital erzeugt. Für eine Dominanz der rechten Hemisphäre sprechen sich u.a. Spierer et al. (2009) aus, die eine Läsionsstudie mit Patientinnen und Patienten mit fokalen rechts- bzw. linkshemisphärischen Läsionen durchführten und im Fall einer rechtshemisphärischen Verletzung eine stärkere Beeinträchtigung des Richtungshörens feststellten. Weitere Vertreter einer rechtshemisphärischen Dominanz sind Brunetti et al. (2005). Brunetti et al. (2005) nutzten eine Stimulation im freien Feld über Lautsprecher in fünf verschiedenen Positionen und verglichen die kortikale Aktivität für Stimuli von rechts und links. Es ist nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Ergebnisse zumindest teilweise auch auf Unterschiede in der unterschiedlichen Methodik der beschriebenen Studien zurückzuführen sind. Auditorische Lokalisation ist ein hochkomplexer Prozess, bei dem sowohl Zeit als auch Frequenzunterschiede ausgewertet werden, die spezifisch in den beiden Hemisphären verarbeitet werden. Man muss daher davon ausgehen, dass in Abhängigkeit der Stimuli sehr unterschiedliche Ergebnisse gefunden werden können. Weeks et al. (1999) beobachteten in ihrer Studie eine rechtshemisphärische Dominanz im Fall einer aktiven Geräuschlokalisationsaufgabe. Für ein passives Hören von Geräuschen aus unterschiedlichen Richtungen ohne die Aufgabe, die Ursprungsrichtung anzugeben, beobachteten sie jedoch eine bilaterale Aktivierung. Die oben beschriebenen Studien beinhalten außer der Studie von Spierer et al. (2009) keine Aufgabe zur Geräuschlokalisierung. Eine Unterscheidung von aktiver und passiver Geräuschlokalisierung würde die Unterschiede in den Ergebnissen der Studien also nicht ausreichend erklären.

In meiner Studie führte ich zunächst eine Betrachtung der Hirnaktivität für alle Richtungen durch, aus denen der Teststimulus erfolgen konnte. Hierbei zeigte sich eine stärkere Aktivierung der rechten Hemisphäre, vor allem in C1-5, C7 und C8 in allen Zeitfenstern, in denen in der MNE-Quellenanalyse signifikante Cluster für eine stärkere Aktivierung in der „different“ Bedingung gefunden wurden

(Zeitfenster 2100 bis 2350 ms). Diese Ergebnisse weisen auf eine rechtshemisphärische Dominanz hin. Hierbei ist aber zu beachten, ob die kortikale Gesamtaktivität gemittelt über alle Raumrichtungen der dargebotenen Stimuli oder ob die kortikale Lokalisation der Hirnaktivität für die einzelnen Richtungen, aus denen die Geräusche stammen, betrachtet wurde. Um unsere Ergebnisse in den Kontext anderer Studien zur rechtshemisphärischen beziehungsweise kontralateralen Dominanz einzuordnen zu können, nahmen wir außerdem eine Analyse der hemisphärischen Aktivität für Stimuli von rechten und linken Lautsprecherpositionen vor (siehe Abb. 7).

Die vorliegenden Ergebnisse einer stärkeren rechtshemisphärischen Aktivierung während des Raumrichtungshören stützen die Annahme einer rechtshemisphärischen Spezialisierung für räumliche Reize, wie sie zum Beispiel auch in Studien mit Neglect-Patientinnen und Neglect-Patienten nach Schlaganfall beschrieben wurde. Patientinnen und Patienten mit Neglect haben meist eine parietale rechtshemisphärische Läsion, die mit einem Neglect, also einem Nichtwahrnehmen, der linken Seite einhergeht (Karnath and Rorden, 2012). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass neuronale Netze für die räumliche Wahrnehmung rechtshemisphärisch lokalisiert sind.

In der Lokalisationsaufgabe war kein signifikanter Unterschied für eine bessere Lokalisationsleistung des rechten oder linken Ohres zu beobachten. Dies kann unter anderem auf den Deckeneffekt der insgesamt sehr guten Ergebnisse der normalhörenden Versuchspersonen zurückgeführt werden. Zu der Hypothese der rechtshemisphärisch stärkeren Gesamtaktivierung beim Richtungshören wäre eher ein Vorteil für Stimuli von links zu erwarten gewesen. Hierauf deuten die Ergebnisse einer Studie von Guilbert et al. (2016) hin. In dieser wurden bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Neglect, also einer rechtshemisphärischen Läsion, Schwierigkeiten bei der Lokalisierung linksseitiger Geräusche beobachtet.

Für gesunde Probandinnen und Probanden wird in der Literatur eine linksseitige Tendenz (engl. left-side bias) bei Aufgaben, die eine perzeptuelle oder visuell-räumliche Einschätzung eines Stimulus erfordern, beschrieben (Nicholls and

Roberts, 2002). Dieses Phänomen wird auch als „Pseudoneglect“ bezeichnet (Bowers and Heilman, 1980). Ein Beispiel hierfür ist das Markieren des Mittelpunkts einer Linie. Rechtshändige gesunde Probandinnen und Probanden empfinden den Mittelpunkt dieser oft als etwas weiter links als den eigentlichen Mittelpunkt (Jewell and McCourt, 2000). Für diesen Effekt gibt es unterschiedliche Erklärungen. Es wird angenommen, dass für die linksseitige Tendenz die Dominanz der rechten Hemisphäre bei der visuell-räumlichen Verarbeitung eine große Rolle spielt (Thiebaut de Schotten et al., 2011). Als ein weiterer Faktor werden u.a. kulturelle Einflüsse wie beispielsweise die Leserichtung von links nach rechts bzw. von rechts nach links diskutiert. Ob und wie die Leserichtung den Effekt der linksseitigen Tendenz beeinflusst, ist noch nicht abschließend geklärt (Chung et al., 2017).

4.2.3 Mittlere Quellenaktivität für die Verarbeitung lateralisierter Stimuli von der rechten bzw. linken Seite

Bei den normal hörenden Probandinnen und Probanden untersuchten wir die Stärke des MMRS-Signals für Stimuli von der rechten und linken Seite des Raums. Das MMRS-Signal war stärker für Stimuli von rechts (siehe Abb. 6).

Eine Überlegung wäre, dass die unterschiedliche Stärke des MMRS-Signals für Stimuli von rechts bzw. von links auf Unregelmäßigkeiten des Raums und der Anordnung der Lautsprecher in diesem zurückzuführen ist. Hiergegen spricht, dass ein stärkeres Signal für rechtsseitige Stimuli erst in Reaktion auf den Teststimulus auftritt. Für die Adaptationsstimuli ist die Aktivität für Stimuli von rechts und links noch in etwa gleich. Wären die beobachteten Unterschiede durch die Versuchsanordnung bedingt, müsste der Unterschied für alle Stimuli zu finden sein.

Die Beobachtung passt auch nicht zu den Erkenntnissen zum unter 4.2.2.2 „Hemisphärische Dominanz in Zusammenschau mit der Lokalisationsaufgabe“ beschriebenen Effekt des „Pseudoneglect“ der eine Tendenz einer Wahrnehmung zur linken Seite hin beschreibt. In Zusammenhang mit diesem Phänomen wäre eher eine stärkere Aktivierung für Stimuli von links zu erwarten. Um die Beobachtung der stärkeren Aktivierung für Stimuli von rechts, die ich in

meiner Pilotstudie gemacht habe, zu validieren und besser zu verstehen sind weitere Studien erforderlich.

4.2.4 Quellenlokalisierung für die kortikale Aktivierung für Stimuli von der rechten bzw. linken Seite

Bei der Untersuchung, ob es einen hemisphärischen Unterschied für die Verarbeitung von Stimuli, die von links bzw. rechts erfolgen gibt, stellten wir eine Aktivierung der zum Stimulus kontralateralen Hemisphäre fest (siehe Abb. 7).

Bei der Fragestellung, welche Hemisphäre dominant an der Verarbeitung der Geräuschlokalisierung beteiligt ist, ist zu beachten, ob die kortikale Gesamtaktivität gemittelt über alle Raumrichtungen der dargebotenen Stimuli oder für die einzelnen Richtungen, aus denen die Geräusche stammten, betrachtet wurde. Bei Untersuchungen, die sich mit der Verarbeitung lateralisierten Stimuli beschäftigen, die also die Aktivität für die einzelnen Raumrichtungen untersuchen, findet sich häufig eine Dominanz der jeweils zur Ursprungsrichtung des Stimulus kontralateralen Hemisphäre. Palomäki et al. (2002) untersuchten in ihrer Studie die kortikale Aktivität für Sprachstimuli, die von der rechten bzw. linken Seite dargeboten wurden. Sie fanden eine linkshemisphärisch stärkere Aktivierung für Stimuli von rechts und umgekehrt eine rechtshemisphärisch stärkere Aktivierung für Stimuli von links. Insgesamt war die rechtshemisphärische Aktivierung stärker. Richter et al. (2009) analysierten die kortikale Aktivität ebenfalls für die einzelnen Richtungen des Stimulus und fanden eine kontralaterale Aktivierung.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die rechte Hemisphäre zwar insgesamt gesehen stärker aktiv war (siehe Abb. 5 und Tab. 3), sich bei der Untersuchung der aktiven Hirnareale bezogen auf die Ursprungsrichtung des auditorischen Stimulus aber eine Aktivierung der kontralateralen Hemisphäre zeigte (siehe Abb. 7). Dies entspricht meiner in der Einleitung geäußerten Hypothese einer kontralateralen Dominanz bei einer insgesamt stärkeren rechtsseitigen Aktivierung. Die Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen aus anderen Studien ist eine Validierung der von uns vorgenommenen Quellenlokalisierung und weist auf die gute Verwertbarkeit unserer Ergebnisse hin.

4.2.5 Korrelation von Performance und MMRS-Signal bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern

Die Untersuchung der CI-Nutzerinnen und CI-Nutzern weist darauf hin, dass die von uns gemessenen MMRS-Antworten tatsächlich als Biomarker für intaktes oder beeinträchtigt-räumliches Hörvermögen bzw. audiovisuelle Verarbeitung dienen können. Wir berechneten einen MMRS-Ähnlichkeitskoeffizienten, der die Ähnlichkeit zwischen den MMRS-Differenzkurven für C2 (TPO) der CI-Trägerinnen und CI-Träger und der Normalhörenden darstellt. Dann korrelierten wir die Ergebnisse der Lokalisationsaufgabe der CI-Trägerinnen und CI-Träger mit dem MMRS-Ähnlichkeitskoeffizienten (siehe auch Schäfer et al. (2021)). Bessere Ergebnisse in der Lokalisationsaufgabe bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern gingen mit einer den Normalhörenden ähnlicheren MMRS-Differenzkurve für die temporo-parieto-okzipitale Junctionszone einher (Schäfer et al., 2021). Je besser also die Performance war, desto stärker war auch die Diskrepanz-Antwort für dieses Areal ausgeprägt. Dies deutet darauf hin, dass je ähnlicher die Quellaktivität der TPO-Region einer individuellen CI-tragenden Versuchsperson der eines Normalhörenden ist, desto besser ist das Abschneiden der CI-Trägerinnen bzw. des CI-Trägers in der Lokalisationsaufgabe. Wir erwarteten dieses Ergebnis, da wir davon ausgehen, dass das MMRS-Signal die diskriminatorischen Fähigkeiten der Probandinnen und Probanden widerspiegelt.

4.3 Ausblick: Klinische Anwendung des Markers und Nutzen für Rehabilitation und Training des Raumrichtungshörens

Die MMRS-Signale, die im vorliegend beschriebenen Paradigma hervorgerufen wurden, sind prominent genug, um sie für einzelne Probandinnen und Probanden auszuwerten. Deshalb kann das MMRS-Signal als Biomarker genutzt werden, um das Raumrichtungshören innerhalb einzelner Versuchspersonen oder Patientinnen und Patienten zu testen. Aufgrund der Sensitivität und großen Amplitude des Signals bin ich überzeugt, dass es von großem Wert für die Diagnose von Beeinträchtigungen des Raumrichtungshörens sein wird (siehe auch Schäfer et al. (2021)). MMRS-Antworten können möglicherweise auch als diagnostisches Mittel bei jungen Kindern (im Alter von ein bis zwei Jahren) mit

Höreinschränkungen genutzt werden, um die Eignung für ein CI zu einzuschätzen. Theoretisch ist für die Messung des Signals keine aktive Kooperation wie beispielsweise das Bedienen eines Zeigers notwendig. Einzige Voraussetzung ist, dass die Teilnehmerin bzw. der Teilnehmer auf die Stimuli achtet.

Durch die Analyse des MMRS-Signals und seiner neuronalen Quellen kann ein besseres Verständnis erreicht werden, auf welchen Stufen der kortikalen Verarbeitung das Raumrichtungshören beeinträchtigt ist. Dies gibt nicht nur Einblick in die Verarbeitung räumlicher auditorischer Informationen, sondern wird auch helfen, individuelle Defizite beim Raumrichtungshören genauer zu diagnostizieren (Schäfer et al., 2021). Das MMRS-Signal wird nicht von einer einzigen Quelle generiert, sondern stammt aus unterschiedlichen Gehirnarealen. Deshalb ist das MMRS-Signal hilfreich, um Beeinträchtigungen auf verschiedenen Ebenen der Verarbeitung der räumlich auditorischen Information zu erhalten. Erkenntnisse über die neuronale Verarbeitung räumlich-auditorischer Informationen könnten ein Schlüssel zum Verständnis für die hohe Variabilität des Outcomes bei CI-Nutzerinnen und CI-Nutzern sein (Schäfer et al., 2021). Entwicklungen in diesem Bereich bergen die Chance, in Zukunft Therapien und Rehabilitationsprogramme besser an einzelne Patientinnen und Patienten anpassen zu können (Schäfer et al., 2021).

In unserem Versuchsaufbau wurden auditorische Stimuli durch visuelle Stimuli ergänzt, um die Soundlokalisierung zu vereinfachen (Stevenson et al., 2017). Dies ist die Begründung für ein multisensorisches Training. Unsere Versuchsanordnung eignet sich sehr gut, um sie als eine solche multisensorische Trainingsanordnung zu verwenden, da die Geräusche in 80% der Stimuli mit einem visuellen Stimulus kombiniert dargeboten werden. Der audiovisuelle Stimulus dient hierbei als „Trainingsreiz“ für die rein auditorischen Teststimuli. Diese Herangehensweise wird durch Trainingsstudien mit einem multimodalen Ansatz unterstützt. Strelnikov et al. (2011) haben gezeigt, dass ein audiovisuelles Training für die Verbesserung des Raumrichtungshörens effizienter ist als ein rein auditorisches Training. Gleichzeitig können Verbesserung bezüglich des Raumrichtungshörens mittels des Ausmaßes der MMRS-Antwort überwacht

werden und Informationen gewonnen werden, auf welcher Ebene der kortikalen Verarbeitung die Geräuschlokalisierung beeinträchtigt ist.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den neuronalen Mechanismen des Raumrichtungshörens. Um diese zu untersuchen wurde im Rahmen einer Pilotstudie ein neues Paradigma entwickelt. Mittels dieses Paradigmas soll ein neuronaler Marker für ein intaktes Vermögen zum Raumrichtungshören etabliert werden. Außerdem soll das Paradigma Aufschluss auf die am Raumrichtungshören beteiligten Hirnareale ermöglichen. Zusätzlich zu den Untersuchungen der normal hörenden Probandinnen und Probanden führte ich Messungen an CI-Trägerinnen und CI-Trägern durch, um Informationen über die klinische Anwendbarkeit des Markers bei Höreinschränkung zu erhalten. Die Erforschung des Raumrichtungshören bei CI-Trägerinnen und CI-Trägern ist von hoher Relevanz, da in diesem Bereich ein noch großes Verbesserungspotenzial des Hörvermögens besteht und die zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen bisher wenig verstanden sind.

Das im Rahmen der Studie entwickelte Paradigma ist ein multimodales Repetitions-Suppressions-Design (MMRS-Paradigma), in welchem auf vier audiovisuelle Habituationsstimuli aus derselben Raumrichtung ein rein auditorischer Teststimulus folgte. Dieser kam entweder aus derselben Richtung wie die vorausgegangenen Stimuli („same“ Bedingung) oder aus einer benachbarten Richtung („different“ Bedingung). Die kortikale Aktivität maßen wir mittels eines hochauflösenden EEGs.

In der „different“ Bedingung wurde in einem Zeitfenster von 100 bis 350 ms nach Einsetzen des Teststimulus ein Signal hervorgerufen, das MMRS-Signal, das die Wahrnehmung der veränderten Raumrichtung des Teststimulus in dieser Bedingung widerspiegelt. Ich schlage vor, MMRS-Signal als neurophysiologischen Marker für das Vermögen zum Raumrichtungshören einzuführen.

Regionen, die signifikante Aktivitätsunterschiede zwischen „same“ und „different“ Bedingung zeigten, lagen im Bereich des rechten Frontallappens (C1, C3, C4, C7) und rechten Parietallappens (C3, C5, C8), im Bereich der rechten parieto-temporo-okzipitalen Junktionszone (C2), sowie in Arealen des linken Frontallappens und präfrontalen Kortex einschließlich (prä)motorischer und supplementär motorischer Areale (C6, C9). Die Beteiligung vieler verschiedener Hirnareale weist darauf hin, dass das MMRS-Signal die globale Verarbeitung widerspiegelt.

Während des Raumrichtungshörens war die rechte Hemisphäre insgesamt stärker aktiv als die linke. Die Analyse der Aktivität für die einzelnen Raumrichtungen des Teststimulus zeigte eine Dominanz der zum Stimulus kontralateralen Hemisphäre. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen aus vorangegangenen Studien anderer Autoren überein und bestätigten die Stabilität und Reliabilität der Befunde.

Außerdem untersuchten wir in Korrelationsanalysen den Zusammenhang zwischen der Lokalisationsleistung der CI-Trägerinnen und CI-Trägern in der Aufgabe zum Raumrichtungshören und der Ähnlichkeit der MMRS-Differenzkurve von Normalhörenden zu der von CI-Trägerinnen und CI-Trägern. CI-Trägerinnen und CI-Träger mit besserer Lokalisationsleistung zeigten eine den Normalhörenden ähnelnde MMRS-Differenzkurve in Regionen der temporo-parieto-okzipitalen Junktionszone (C2, 2150-2200 ms). Dies weist einerseits darauf hin, dass sich das MMRS-Signal als Marker für die Evaluation des Raumrichtungshörens bei Patientinnen und Patienten mit Hörschädigung einsetzen lässt. Andererseits deutet dies auf die wichtige Rolle der temporo-parieto-okzipitalen Junktionszone für das Raumrichtungshören hin.

Das in der Pilotstudie entwickelte Paradigma lässt sich also zur Evaluation des Raumrichtungshörens und zur Erforschung neuronaler Prozesse des Raumrichtungshörens anwenden. Mögliche zukünftige Anwendungen des MMRS-Designs liegen unter anderem im Bereich der rehabilitativen Medizin und der Diagnostik. Das MMRS-Paradigma ermöglicht nicht nur ein Training des Raumrichtungshörens, sondern auch das Monitoring des Trainingserfolgs oder

die Evaluation des Raumrichtungshörens bei Kindern und Patientinnen und Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen.

6 Literaturverzeichnis

- ADUNKA, O. & KIEFER, J. 2005. How does a cochlear implant speech processor work? *Laryngorhinootologie*, 84, 841-50.
- AHVENINEN, J., JÄÄSKELÄINEN, I., RAIJ, T., BONMASSAR, G., DEVORE, S., HÄMÄLÄINEN, M., LEVÄNEN, S., LIN, F., SAMS, M., SHINN-CUNNINGHAM, B., WITZEL, T. & BELLIVEAU, J. 2006. Task-modulated "what" and "where" pathways in human auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 14608-13.
- ALAIN, C., ARNOTT, S., HEVENOR, S., GRAHAM, S. & GRADY, C. 2001. "What" and "where" in the human auditory system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 12301-6.
- ALAIS, D. & BURR, D. 2004. The ventriloquist effect results from near-optimal bimodal integration. *Curr Biol*, 14, 257-62.
- ANDERSEN, R. 1995. Encoding of intention and spatial location in the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex*, 5, 457-69.
- ANDERSON, J., FERGUSON, M., LOPEZ-LARSON, M. & YURGELUN-TODD, D. 2010. Topographic maps of multisensory attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 20110-4.
- ANGELL, J. & FITE, W. 1901. From the Psychological Laboratory of the University of Chicago: The monaural localization of sound. *Psychological Review*, 8, 225.
- ARNDT, S., LASZIG, R., ASCHENDORFF, A., BECK, R., SCHILD, C., HASSEPASS, F., IHORST, G., KROEGER, S., KIRCHEM, P. & WESARG, T. 2011. Unilateral deafness and cochlear implantation: audiological diagnostic evaluation and outcomes. *HNO*, 59, 437-46.
- ARNDT, S., LASZIG, R., ASCHENDORFF, A., HASSEPASS, F., BECK, R. & WESARG, T. 2017. Cochleaimplantatversorgung bei einseitiger Taubheit oder asymmetrischem Hörverlust. *HNO*, 65, 586-598.
- ARNOLDNER, C. & LIN, V. 2013. Expanded selection criteria in adult cochlear implantation. *Cochlear Implants Int*, 14 Suppl 4, S10-3.
- ARNOTT, S., BINNS, M., GRADY, C. & ALAIN, C. 2004. Assessing the auditory dual-pathway model in humans. *Neuroimage*, 22, 401-8.
- BANSAL, S., FORD, J. & SPERING, M. 2018. The function and failure of sensory predictions. *Ann N Y Acad Sci*.
- BENNEMANN, J., FREIGANG, C., SCHRÖGER, E., RÜBSAMEN, R. & RICHTER, N. 2013. Resolution of lateral acoustic space assessed by electroencephalography and psychoacoustics. *Front Psychol*, 4, 338.
- BERGER, H. 1929. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.

- BLAMEY, P., ARTIERES, F., BASKENT, D., BERGERON, F., BEYNON, A., BURKE, E., DILLIER, N., DOWELL, R., FRAYSSE, B., GALLEGO, S., GOVAERTS, P., GREEN, K., HUBER, A., KLEINE-PUNTE, A., MAAT, B., MARX, M., MAWMAN, D., MOSNIER, I., O'CONNOR, A., O'LEARY, S., ROUSSET, A., SCHAUWERS, K., SKARZYNSKI, H., SKARZYNSKI, P., STERKERS, O., TERRANTI, A., TRUY, E., VAN DE HEYNING, P., VENAIL, F., VINCENT, C. & LAZARD, D. 2013. Factors affecting auditory performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants: an update with 2251 patients. *Audiol Neurootol*, 18, 36-47.
- BLAUERT, J. 1982. Binaural localization. *Scand Audiol Suppl*, 15, 7-26.
- BLAUERT, J. 1997. *Spatial hearing: the psychophysics of human sound localization*, Harvard MA, MIT press.
- BOWERS, D. & HEILMAN, K. 1980. Pseudoneglect: effects of hemispace on a tactile line bisection task. *Neuropsychologia*, 18, 491-8.
- BRUNETTI, M., BELARDINELLI, P., CAULO, M., DEL GRATTA, C., DELLA PENNA, S., FERRETTI, A., LUCCI, G., MORETTI, A., PIZZELLA, V. & TARTARO, A. 2005. Human brain activation during passive listening to sounds from different locations: an fMRI and MEG study. *Human brain mapping*, 26, 251-261.
- BRUNSO-BECHTOLD, J., THOMPSON, G. & MASTERTON, R. 1981. HRP study of the organization of auditory afferents ascending to central nucleus of inferior colliculus in cat. *J Comp Neurol*, 197, 705-22.
- BUSHARA, K., WEEKS, R., ISHII, K., CATALAN, M., TIAN, B., RAUSCHECKER, J. & HALLETT, M. 1999. Modality-specific frontal and parietal areas for auditory and visual spatial localization in humans. *Nat Neurosci*, 2, 759-66.
- CANT, N. & BENSON, C. 2006. Organization of the inferior colliculus of the gerbil (*Meriones unguiculatus*): differences in distribution of projections from the cochlear nuclei and the superior olivary complex. *J Comp Neurol*, 495, 511-28.
- CAVANNA, A. & TRIMBLE, M. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129, 564-83.
- CHEN, L.-C., STROPAHL, M., SCHÖNWIESNER, M. & DEBENER, S. 2017. Enhanced visual adaptation in cochlear implant users revealed by concurrent EEG-fNIRS. *Neuroimage*, 146, 600-608.
- CHERRY, E. 1953. Some experiments on the recognition of speech, with one and with two ears. *The Journal of the acoustical society of America*, 25, 975-979.
- CHUNG, H., LIU, J. & HSIAO, J. 2017. How does reading direction modulate perceptual asymmetry effects? *Q J Exp Psychol (Hove)*, 70, 1559-1574.
- CLARKE, S., BELLMANN THIRAN, A., MAEDER, P., ADRIANI, M., VERNET, O., REGLI, L., CUISENAIRE, O. & THIRAN, J. 2002. What and where in human audition: selective deficits following focal hemispheric lesions. *Exp Brain Res*, 147, 8-15.
- CONSTANTINIDIS, C. & STEINMETZ, M. 1996. Neuronal activity in posterior parietal area 7a during the delay periods of a spatial memory task. *J Neurophysiol*, 76, 1352-5.

- COSETTI, M. & WALTZMAN, S. 2012. Outcomes in cochlear implantation: variables affecting performance in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*, 45, 155-71.
- DABDOUB, A. & NISHIMURA, K. 2017. Cochlear implants meet regenerative biology: State of the science and future research directions. *Otol Neurotol*, 38, e232-e236.
- DALE, A., FISCHL, B. & SERENO, M. 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9, 179-94.
- DEBENER, S., HINE, J., BLEECK, S. & EYLES, J. 2008. Source localization of auditory evoked potentials after cochlear implantation. *Psychophysiology*, 45, 20-4.
- DELORME, A., SEJNOWSKI, T. & MAKEIG, S. 2007. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimage*, 34, 1443-9.
- DEOUELL, L., HELLER, A., MALACH, R., D'ESPOSITO, M. & KNIGHT, R. 2007. Cerebral responses to change in spatial location of unattended sounds. *Neuron*, 55, 985-96.
- DJOURNO, A., EYRIES, C. & VALLANCIEN, B. 1957. Electric excitation of the cochlear nerve in man by induction at a distance with the aid of micro-coil included in the fixture. *C R Seances Soc Biol Fil*, 151, 423-5.
- DUNCAN, C., BARRY, R., CONNOLLY, J., FISCHER, C., MICHIE, P., NÄÄTÄNEN, R., POLICH, J., REINVANG, I. & VAN PETTEN, C. 2009. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, 120, 1883-1908.
- DÜRSCHMID, S., EDWARDS, E., REICHERT, C., DEWAR, C., HINRICHS, H., HEINZE, H., KIRSCH, H., DALAL, S., DEOUELL, L. & KNIGHT, R. 2016. Hierarchy of prediction errors for auditory events in human temporal and frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, 6755-60.
- FALLON, J., IRVINE, D. & SHEPHERD, R. 2008. Cochlear Implants and Brain Plasticity. *Hearing research*, 238, 110-117.
- FAULKNER, K. & PISONI, D. 2013. Some observations about cochlear implants: challenges and future directions. *Neuroscience Discovery*, 1, 9.
- FINNEY, E., FINE, I. & DOBKINS, K. 2001. Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf. *Nat Neurosci*, 4, 1171-3.
- FIRSZT, J., REEDER, R. & HOLDEN, L. 2017. Unilateral hearing loss: Understanding speech recognition and localization variability-implications for cochlear implant candidacy. *Ear and hearing*, 38, 159.
- FRITZ, J., ELHILALI, M., DAVID, S. & SHAMMA, S. 2007. Auditory attention - focusing the searchlight on sound. *Curr Opin Neurobiol*, 17, 437-55.
- GANTZ, B., DUNN, C., WALKER, E., VAN VOORST, T., GOGEL, S. & HANSEN, M. 2016. Outcomes of Adolescents With a Short Electrode Cochlear Implant With Preserved Residual Hearing. *Otol Neurotol*, 37, e118-25.
- GARRIDO, M., KILNER, J., STEPHAN, K. & FRISTON, K. 2009. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol*, 120, 453-63.

- GIRAUD, A., PRICE, C., GRAHAM, J., TRUY, E. & FRACKOWIAK, R. 2001. Cross-modal plasticity underpins language recovery after cochlear implantation. *Neuron*, 30, 657-63.
- GOLDBERG, J. & BROWN, P. 1969. Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: some physiological mechanisms of sound localization. *J Neurophysiol*, 32, 613-36.
- GOTTLIEB, J. 2007. From thought to action: the parietal cortex as a bridge between perception, action, and cognition. *Neuron*, 53, 9-16.
- GRANTHAM, D., ASHMEAD, D., RICKETTS, T., LABADIE, R. & HAYNES, D. 2007. Horizontal-plane localization of noise and speech signals by postlingually deafened adults fitted with bilateral cochlear implants. *Ear and hearing*, 28, 524-541.
- GRIECO-CALUB, T. & LITOVSKY, R. 2012. Spatial acuity in 2-to-3-year-old children with normal acoustic hearing, unilateral cochlear implants, and bilateral cochlear implants. *Ear Hear*, 33, 561-72.
- GRIFFITHS, T. & GREEN, G. 1999. Cortical activation during perception of a rotating wide-field acoustic stimulus. *Neuroimage*, 10, 84-90.
- GRIFFITHS, T., REES, G., REES, A., GREEN, G., WITTON, C., ROWE, D., BÜCHEL, C., TURNER, R. & FRACKOWIAK, R. 1998. Right parietal cortex is involved in the perception of sound movement in humans. *Nat Neurosci*, 1, 74-9.
- GRIFFITHS, T. & WARREN, J. 2002. The planum temporale as a computational hub. *Trends Neurosci*, 25, 348-53.
- GUILBERT, A., CLEMENT, S., SENOUCI, L., PONTZEELE, S., MARTIN, Y. & MORONI, C. 2016. Auditory lateralisation deficits in neglect patients. *Neuropsychologia*, 85, 177-83.
- HÄMÄLÄINEN, M. & ILMONIEMI, R. 1994. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical & biological engineering & computing*, 32, 35-42.
- HEILBRON, M. & CHAIT, M. 2017. Great expectations: Is there evidence for predictive coding in auditory cortex? *Neuroscience*.
- HEMPEL, J., SIMON, F. & MÜLLER, J. 2018. Extended Applications for Cochlear Implantation. *Adv Otorhinolaryngol*, 81, 74-80.
- HOCHMAIR, I., HOCHMAIR, E., NOPP, P., WALLER, M. & JOLLY, C. 2015. Deep electrode insertion and sound coding in cochlear implants. *Hearing research*, 322, 14-23.
- HOLMES, M. 2008. Dense array EEG: methodology and new hypothesis on epilepsy syndromes. *Epilepsia*, 49 Suppl 3, 3-14.
- HOUSE, W. & URBAN, J. 1973. Long term results of electrode implantation and electronic stimulation of the cochlea in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 82, 504-17.
- HUMBERSTONE, M., SAWLE, G., CLARE, S., HYKIN, J., COXON, R., BOWTELL, R., MACDONALD, I. & MORRIS, P. 1997. Functional magnetic resonance imaging of single motor events reveals human presupplementary motor area. *Ann Neurol*, 42, 632-7.
- IHLEFELD, A. & LITOVSKY, R. 2012. Interaural level differences do not suffice for restoring spatial release from masking in simulated cochlear implant listening. *PLoS One*, 7, e45296.

- JÄÄSKELÄINEN, I., AHVENINEN, J., BONMASSAR, G., DALE, A., ILMONIEMI, R. J., LEVÄNEN, S., LIN, F., MAY, P., MELCHER, J., STUFFLEBEAM, S., TIITINEN, H. & BELLIVEAU, J. 2004. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 6809-14.
- JASPER, H. 1958. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 10, 370-375.
- JEWELL, G. & MCCOURT, M. 2000. Pseudoneglect: a review and meta-analysis of performance factors in line bisection tasks. *Neuropsychologia*, 38, 93-110.
- JUNG, T.-P., MAKEIG, S., HUMPHRIES, C., LEE, T.-W., MCKEOWN, M., IRAGUI, V. & SEJNOWSKI, T. 2000. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, 37, 163-178.
- KAISER, J. & LUTZENBERGER, W. 2001. Location changes enhance hemispheric asymmetry of magnetic fields evoked by lateralized sounds in humans. *Neurosci Lett*, 314, 17-20.
- KARNATH, H. & RORDEN, C. 2012. The anatomy of spatial neglect. *Neuropsychologia*, 50, 1010-7.
- KEATING, P., DAHMEN, J. & KING, A. 2013. Context-specific reweighting of auditory spatial cues following altered experience during development. *Curr Biol*, 23, 1291-9.
- KRAL, A., KRONENBERGER, W., PISONI, D. & O'DONOGHUE, G. 2016. Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. *Lancet Neurol*, 15, 610-21.
- KRAL, A. & SHARMA, A. 2012. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci*, 35, 111-22.
- KRÜGER, B., JOSEPH, G., ROST, U., STRAUSS-SCHIER, A., LENARZ, T. & BÜCHNER, A. 2008. Performance groups in adult cochlear implant users: speech perception results from 1984 until today. *Otol Neurotol*, 29, 509-12.
- KUMPIK, D., KACELNIK, O. & KING, A. 2010. Adaptive reweighting of auditory localization cues in response to chronic unilateral earplugging in humans. *J Neurosci*, 30, 4883-94.
- LAZARD, D. 2012. Pre-, Per- and Postoperative Factors Affecting Performance of Postlinguistically Deaf Adults Using Cochlear Implants: A New Conceptual Model over Time. *PLoS One*, 7.
- LAZARD, D., GIRAUD, A., GNANSIA, D., MEYER, B. & STERKERS, O. 2012. Understanding the deafened brain: implications for cochlear implant rehabilitation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 129, 98-103.
- LEE, D., LEE, J., OH, S., KIM, S., KIM, J., CHUNG, J., LEE, M. & KIM, C. 2001. Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature*, 409, 149-50.
- LEE, H., GIRAUD, A., KANG, E., OH, S., KANG, H., KIM, C. & LEE, D. 2007. Cortical activity at rest predicts cochlear implantation outcome. *Cereb Cortex*, 17, 909-17.
- LEE, H. & NOPPENY, U. 2014. Temporal prediction errors in visual and auditory cortices. *Curr Biol*, 24, R309-10.

- LENARZ, T. 2017. Cochlear implant – state of the art. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 16, Doc04.
- LESICKO, A. & LLANO, D. 2017. Impact of peripheral hearing loss on top-down auditory processing. *Hear Res*, 343, 4-13.
- LEWALD, J. & GETZMANN, S. 2011. When and where of auditory spatial processing in cortex: a novel approach using electrotopography. *PLoS One*, 6, e25146.
- LI, H., SCHAT-MORÉN, N., ROHANI, S., LADAK, H., RASK-ANDERSEN, H. & AGRAWAL, S. 2019. Synchrotron radiation-based reconstruction of the human spiral ganglion: Implications for cochlear implantation. *Ear and hearing*.
- LI HEGNER, Y., MARQUETAND, J., ELSHAHABI, A., KLAMER, S., LERCHE, H., BRAUN, C. & FOCKE, N. 2018. Increased Functional MEG Connectivity as a Hallmark of MRI-Negative Focal and Generalized Epilepsy. *Brain Topogr*.
- LI, W., QIN, W., LIU, H., FAN, L., WANG, J., JIANG, T. & YU, C. 2013. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *Neuroimage*, 78, 46-58.
- LIN, F., WITZEL, T., HÄMÄLÄINEN, M., DALE, A., BELLIVEAU, J. & STUFFLEBEAM, S. 2004. Spectral spatiotemporal imaging of cortical oscillations and interactions in the human brain. *Neuroimage*, 23, 582-95.
- LINDNER, A., IYER, A., KAGAN, I. & ANDERSEN, R. 2010. Human posterior parietal cortex plans where to reach and what to avoid. *J Neurosci*, 30, 11715-25.
- LITOVSKY, R. & GORDON, K. 2016. Bilateral cochlear implants in children: Effects of auditory experience and deprivation on auditory perception. *Hear Res*, 338, 76-87.
- LITOVSKY, R., JOHNSTONE, P. M., GODAR, S., AGRAWAL, S., PARKINSON, A., PETERS, R. & LAKE, J. 2006. Bilateral cochlear implants in children: localization acuity measured with minimum audible angle. *Ear Hear*, 27, 43-59.
- LITOVSKY, R. & MACMILLAN, N. 1994. Sound localization precision under conditions of the precedence effect: effects of azimuth and standard stimuli. *J Acoust Soc Am*, 96, 752-8.
- LOMBER, S., MEREDITH, M. & KRAL, A. 2011. Adaptive crossmodal plasticity in deaf auditory cortex: areal and laminar contributions to supranormal vision in the deaf. *Prog Brain Res*, 191, 251-70.
- LOPEZ-POVEDA, E. & MEDDIS, R. 1996. A physical model of sound diffraction and reflections in the human concha. *J Acoust Soc Am*, 100, 3248-59.
- LORD RAYLEIGH 1909. *On the perception of the direction of sound*.
- MAEDER, P., MEULI, R., ADRIANI, M., BELLMANN, A., FORNARI, E., THIRAN, J., PITTET, A. & CLARKE, S. 2001. Distinct pathways involved in sound recognition and localization: a human fMRI study. *Neuroimage*, 14, 802-16.
- MARIS, E. & OOSTENVELD, R. 2007. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods*, 164, 177-90.

- MCRACKAN, T., FABIE, J., BHENSWALA, P., NGUYEN, S. & DUBNO, J. 2019. General Health Quality of Life Instruments Underestimate the Impact of Bilateral Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*, 40, 745-753.
- MERTENS, G., DE BODT, M. & VAN DE HEYNING, P. 2016. Cochlear implantation as a long-term treatment for ipsilateral incapacitating tinnitus in subjects with unilateral hearing loss up to 10 years. *Hear Res*, 331, 1-6.
- MIDDLEBROOKS, J. & GREEN, D. 1991. Sound localization by human listeners. *Annu Rev Psychol*, 42, 135-59.
- MILLS, A. 1958. On the minimum audible angle. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 30, 237-246.
- MITCHELL, T. & MASLIN, M. 2007. How vision matters for individuals with hearing loss. *Int J Audiol*, 46, 500-11.
- MITZDORF, U. 1985. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev*, 65, 37-100.
- MOORE, D. & SHANNON, R. 2009. Beyond cochlear implants: awakening the deafened brain. *Nature neuroscience*, 12, 686.
- MOSNIER, I., BEBEAR, J., MARX, M., FRAYSSE, B., TRUY, E., LINA-GRANADE, G., MONDAIN, M., STERKERS-ARTIÈRES, F., BORDURE, P., ROBIER, A., GODEY, B., MEYER, B., FRACHET, B., PONCET, C., BOUCCARA, D. & STERKERS, O. 2014. Predictive factors of cochlear implant outcomes in the elderly. *Audiol Neurootol*, 19 Suppl 1, 15-20.
- NÄÄTÄNEN, R. & ALHO, K. 1995. Mismatch negativity-a unique measure of sensory processing in audition. *Int J Neurosci*, 80, 317-37.
- NÄÄTÄNEN, R., PAAVILAINEN, P., RINNE, T. & ALHO, K. 2007. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical neurophysiology*, 118, 2544-2590.
- NÄÄTÄNEN, R., TERVANIEMI, M., SUSSMAN, E., PAAVILAINEN, P. & WINKLER, I. 2001. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci*, 24, 283-8.
- NICHOLLS, M. & ROBERTS, G. 2002. Can free-viewing perceptual asymmetries be explained by scanning, pre-motor or attentional biases? *Cortex*, 38, 113-36.
- NIPARKO, J. 1999. Activity influences on neuronal connectivity within the auditory pathway. *Laryngoscope*, 109, 1721-30.
- OERTEL, D. 1999. The role of timing in the brain stem auditory nuclei of vertebrates. *Annu Rev Physiol*, 61, 497-519.
- OLSON, I. & BERRYHILL, M. 2009. Some surprising findings on the involvement of the parietal lobe in human memory. *Neurobiol Learn Mem*, 91, 155-65.
- OOSTENDORP, T. & VAN OOSTEROM, A. 1989. Source parameter estimation in inhomogeneous volume conductors of arbitrary shape. *IEEE Trans Biomed Eng*, 36, 382-91.
- OOSTENVELD, R., FRIES, P., MARIS, E. & SCHOFFELEN, J.-M. 2011. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 1.

- OSEN, K. 1969. Cytoarchitecture of the cochlear nuclei in the cat. *J Comp Neurol*, 136, 453-84.
- PAAVILAINEN, P., KARLSSON, M.-L., REINIKAINEN, K. & NÄÄTÄNEN, R. 1989. Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 73, 129-141.
- PALOMÄKI, K., TIITINEN, H., MÄKINEN, V., MAY, P. & ALKU, P. 2002. Cortical processing of speech sounds and their analogues in a spatial auditory environment. *Brain Res Cogn Brain Res*, 14, 294-9.
- PISONI, D., KRONENBERGER, W., HARRIS, M. & MOBERLY, A. 2017. Three challenges for future research on cochlear implants. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 3, 240-254.
- PISONI, D. B. 2000. Cognitive factors and cochlear implants: Some thoughts on perception, learning, and memory in speech perception. *Ear and hearing*, 21, 70.
- POLDRACK, R. 2007. Region of interest analysis for fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2, 67-70.
- POTTS, W., RAMANNA, L., PERRY, T. & LONG, C. 2019. Improving Localization and Speech Reception in Noise for Bilateral Cochlear Implant Recipients. *Trends in hearing*, 23, 2331216519831492.
- RAUSCHECKER, J. & TIAN, B. 2000. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 11800-6.
- RICHTER, N., SCHRÖGER, E. & RÜBSAMEN, R. 2009. Hemispheric specialization during discrimination of sound sources reflected by MMN. *Neuropsychologia*, 47, 2652-9.
- RUSHWORTH, M., NOONAN, M., BOORMAN, E., WALTON, M. & BEHRENS, T. 2011. Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*, 70, 1054-69.
- SAAD, Z. & REYNOLDS, R. 2012. SUMA. *Neuroimage*, 62, 768-73.
- SALMINEN, N., TIITINEN, H. & MAY, P. 2012. Auditory spatial processing in the human cortex. *Neuroscientist*, 18, 602-12.
- SANDMANN, P., DILLIER, N., EICHELE, T., MEYER, M., KEGEL, A., PASCUAL-MARQUI, R., MARCAR, V., JÄNCKE, L. & DEBENER, S. 2012. Visual activation of auditory cortex reflects maladaptive plasticity in cochlear implant users. *Brain*, 555-568.
- SAVEL, S. 2009. Individual differences and left/right asymmetries in auditory space perception. I. Localization of low-frequency sounds in free field. *Hear Res*, 255, 142-54.
- SCHÄFER, E., VEDOVOLI, A.-E., RIGHETTI, G., GAMERDINGER, P., KNIPPER, M., TROPITZSCH, A., KARNATH, H.-O., BRAUN, C. & LI HEGNER, Y. 2021. Activities of the right temporo-parieto-occipital junction reflect spatial hearing ability in cochlear implant users. *Frontiers in Neuroscience*, 15.
- SEEBER, B. & FASTL, H. 2008. Localization cues with bilateral cochlear implants. *J Acoust Soc Am*, 123, 1030-42.
- SHARMA, A., CAMPBELL, J. & CARDON, G. 2015. Developmental and cross-modal plasticity in deafness: evidence from the P1 and N1 event related

- potentials in cochlear implanted children. *Int J Psychophysiol*, 95, 135-44.
- SHREM, T. & DEOUELL, L. 2014. Frequency-dependent auditory space representation in the human planum temporale. *Front Hum Neurosci*, 8, 524.
- SHREM, T., MURRAY, M. & DEOUELL, L. 2017. Auditory-visual integration modulates location-specific repetition suppression of auditory responses. *Psychophysiology*, 54, 1663-1675.
- SONG, J., DAVEY, C., POULSEN, C., LUU, P., TUROVETS, S., ANDERSON, E., LI, K. & TUCKER, D. 2015. EEG source localization: sensor density and head surface coverage. *Journal of neuroscience methods*, 256, 9-21.
- SPIERER, L., BELLMANN-THIRAN, A., MAEDER, P., MURRAY, M. & CLARKE, S. 2009. Hemispheric competence for auditory spatial representation. *Brain*, 132, 1953-66.
- STEVENSON, R., SHEFFIELD, S., BUTERA, I., GIFFORD, R. & WALLACE, M. 2017. Multisensory integration in cochlear implant recipients. *Ear and hearing*, 38, 521-538.
- STREET, S. & MANIS, P. 2007. Action potential timing precision in dorsal cochlear nucleus pyramidal cells. *J Neurophysiol*, 97, 4162-72.
- STRELNIKOV, K., ROSITO, M. & BARONE, P. 2011. Effect of audiovisual training on monaural spatial hearing in horizontal plane. *PLoS One*, 6, e18344.
- SYKA, J. 2002. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiological Reviews*, 82, 601-636.
- TAMÈ, L., BRAUN, C., LINGNAU, A., SCHWARZBACH, J., DEMARCHI, G., LI HEGNER, Y., FARNE, A. & PAVANI, F. 2012. The contribution of primary and secondary somatosensory cortices to the representation of body parts and body sides: an fMRI adaptation study. *J Cogn Neurosci*, 24, 2306-20.
- TÁVORA-VIEIRA, D., DE CEULAER, G., GOVAERTS, P. & RAJAN, G. 2015. Cochlear implantation improves localization ability in patients with unilateral deafness. *Ear and hearing*, 36, e93-e98.
- THIEBAUT DE SCHOTTEN, M., DELL'ACQUA, F., FORKEL, S., SIMMONS, A., VERGANI, F., MURPHY, D. & CATANI, M. 2011. A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci*, 14, 1245-6.
- ULANOVSKY, N., LAS, L. & NELKEN, I. 2003. Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci*, 6, 391-8.
- VAN HOESEL, R. 2004. Exploring the benefits of bilateral cochlear implants. *Audiol Neurootol*, 9, 234-46.
- VERSCHUUR, C., LUTMAN, M., RAMSDEN, R., GREENHAM, P. & O'DRISCOLL, M. 2005. Auditory localization abilities in bilateral cochlear implant recipients. *Otol Neurotol*, 26, 965-71.
- WARREN, D., WELCH, R. & MCCARTHY, T. 1981. The role of visual-auditory "compellingness" in the ventriloquism effect: implications for transitivity among the spatial senses. *Percept Psychophys*, 30, 557-64.

- WEEKS, R., AZIZ-SULTAN, A., BUSHARA, K., TIAN, B., WESSINGER, C., DANG, N., RAUSCHECKER, J. & HALLETT, M. 1999. A PET study of human auditory spatial processing. *Neurosci Lett*, 262, 155-8.
- WILSON, B. & DORMAN, M. 2008. Cochlear implants: current designs and future possibilities. *Journal of rehabilitation research and development*, 45, 695.
- WOODWORTH, R. 1938. *Experimental psychology*, New York, Holt, Rinehart & Winston.
- ZATORRE, R., BOUFFARD, M., AHAD, P. & BELIN, P. 2002. Where is 'where' in the human auditory cortex? *Nat Neurosci*, 5, 905-9.
- ZÜNDORF, I., KARNATH, H. & LEWALD, J. 2011. Male advantage in sound localization at cocktail parties. *Cortex*, 47, 741-9.
- ZÜNDORF, I., LEWALD, J. & KARNATH, H. 2013. Neural correlates of sound localization in complex acoustic environments. *PLoS One*, 8, e64259.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Magnetenzephalografie-Zentrum (MEG-Zentrum) der Medizinischen Fakultät Tübingen unter Betreuung von Prof. Christoph Braun durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Christoph Braun unter Mitwirkung durch Prof. Hans-Otto Karnath (Leiter der Sektion Neuropsychologie der Abteilung Kognitive Neurologie am Universitätsklinikum Tübingen).

Die Programmierung des Experiments mittels der Software Matlab erfolgte durch Prof. Christoph Braun.

Wir nutzten den Versuchsaufbau der Arbeitsgruppe von Prof. Hans-Otto Karnath. Die Installation des drehbaren Zeigers und des Drehpotentiometers erfolgten durch Jürgen Dax (technischer Angestellter des MEG-Zentrums).

Die Messungen mit dem hochauflösendem EEG sowie mit dem elektromagnetischen Polhemus-System und die Audiometrie wurden nach Einarbeitung durch Giulia Righetti (wissenschaftliche Mitarbeiterin am MEG-Zentrum) und Dr. Justus Marquetand (Assistenzarzt der Neurologie) von mir eigenständig durchgeführt. Die Rekrutierung und Betreuung der normal hörenden Probandinnen und Probanden erfolgte durch mich, die der CI-tragenden Probandinnen und Probanden durch mich nach Einarbeitung von Philipp Gamerding. Die Erfassung der demografischen Daten der CI-Trägerinnen und CI-Träger habe ich ebenfalls nach Einarbeitung durch Philipp Gamerding durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten führte ich aus. Die statistische Auswertung der EEG-Daten erfolgte durch mich und durch Dr. Yiwen Li Hegner. Prof. Christoph Braun und Dr. Yiwen Li Hegner trugen zur Interpretation und Veröffentlichung der Daten bei.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Abbildung 3a (Aufbau des Experiments) wurde durch Karola Schiele in Rücksprache mit mir erstellt. Das Manuskript wurde durch Prof. Christoph Braun korrigiert.

Daten der vorliegenden Doktorarbeit sollen ebenfalls in Form eines Artikels publiziert werden. Es ist geplant, den Artikel beim Verlag „Human Brain Mapping“ einzureichen. Das Manuskript wurde von mir unter Anleitung von Christoph Braun und Yiwen Li Hegner verfasst. Yiwen Li Hegner war außerdem an der Auswertung der EEG-Daten beteiligt. Die Datenerhebung führte ich unter Anleitung von Giulia Righetti durch. Ana-Elena Vedoveli war beratend bei der Auswertung der Daten beteiligt. Philip Gamerding half bei der Einarbeitung zur von mir durchgeführten Rekrutierung der CI-tragenden Probandinnen und Probanden und bei der Erhebung von deren demographischen Daten. Marlies Knipper war an der Überarbeitung des Manuskripts beteiligt. Anke Tropitzsch trug zur Organisation der Rekrutierung der CI-tragenden Patientinnen und Patienten

sowie zur Überarbeitung des Manuskripts bei Prof. Hans-Otto Karnath unterstütze uns in der Konzeption der Studie und des Versuchsaufbaus und war an der Überarbeitung des Manuskripts beteiligt.

Tübingen, den 19.08.2019

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in der folgenden Publikation veröffentlicht: Schäfer A, Vedoveli A-E, Righetti G, Gamerding P, Knipper M, Tropitzsch A, Karnath H-O, Braun C, Li Hegner Y. 2021. Activities of the right temporo-parieto-occipital junction reflect spatial hearing ability in cochlear implant users. *Frontiers in Neuroscience*, 15.

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Christoph Braun für die Überlassung des interessanten Themas und die gute Betreuung herzlich danken. Besonders hervorheben möchte ich seine gute Erreichbarkeit und Flexibilität sowie die Möglichkeit zu offenen Diskussionen über inhaltliche Fragen, aus denen sich viele wertvolle Impulse ergaben.

Mein Dank gilt auch Dr. Yiwen Li Hegner für die durch sie erfolgte gute Betreuung und Erklärungen zur Datenanalyse. Danke auch an Giulia Righetti für die Einarbeitung in die EEG-Messungen mittels des Versuchsaufbaus und die Ansprechbarkeit bei Fragen. Ebenfalls danken möchte ich Dr. Justus Marquetand, der mich auf die Arbeitsgruppe aufmerksam machte und während der EEG-Messungen für Fragen zur Verfügung stand. Dankbar bin ich außerdem für die Unterstützung in technischen Fragen des Versuchsaufbaus durch Jürgen Dax und für die immer freundliche und zügige Hilfe bei organisatorischen Fragen durch Gabi Walker-Dietrich. Meinen Mitdotorandinnen Karola Schiele und Bianca Layer danke ich für inhaltlichen Austausch und gegenseitige Motivation. Der ganzen Arbeitsgruppe möchte ich für die nette und offene Atmosphäre danken.

Mein Dank gilt in gleicher Weise dem Team des Cochlea-Implantat Zentrum der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Tübingen für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Rekrutierung von CI-tragenden Probandinnen und Probanden. An dieser Stelle möchte ich besonders Dr. Tropitzsch sowie den Sekretärinnen Frau Daub und Frau Hammon und dem Doktoranden Philipp Gamerdingen danken.

Herzliche danken möchte ich meinen Eltern und Großeltern für ihre finanzielle und vielseitige ideelle Unterstützung und ihre ständige Verlässlichkeit.

