

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohren-
krankheiten, plastische und ästhetische Operationen
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Rudolf Hagen

**Kortikale Korrelate der Wahrnehmung
interaauraler Zeitdifferenzen
gemessen mit
Nahinfrarotspektroskopie**

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Elisabeth Hartwig

aus Chemnitz

Würzburg, 2016

Referent: Prof. Dr. med. Rudolf Hagen
Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Erhard Wischmeyer
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2016

Die Promoventin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis	v
Glossar	vii
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Begriffserklärung interaurale Zeitdifferenz und interaurale Pegel- differenz	1
1.2.1 Lokalisation - Lateralisation	2
1.3 Verarbeitung der ITD/ILD im Hirnstamm	2
1.4 Verarbeitung der ITD im Kortex	4
1.4.1 Beteiligte Strukturen	4
1.4.2 Erklärungsmodelle zur Verarbeitung von Lokalisationsmerk- malen	6
1.4.3 Asymmetrie der Aktivierung	8
1.5 Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	9
1.5.1 Grundlagen	9
1.5.2 Neurovaskuläre Kopplung und NIRS Antwort	11
1.5.3 Bisherige Studien	12
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	13
2 Material und Methodik	15
2.1 Versuchspersonen	15
2.1.1 Audiogramme	16
2.1.2 Neuropsychologische Tests	16
2.2 Stimuli	19
2.3 ITD-Schwellenbestimmung	20
2.3.1 Geräte	20
2.3.2 Versuchsaufbau und Durchführung	20

Inhaltsverzeichnis

2.4	Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	22
2.4.1	NIRS-Gerät	22
2.4.2	Versuchsaufbau	22
2.4.3	Durchführung	24
2.4.4	NIRS-Daten Auswertung	25
2.5	Lokalisation	27
2.5.1	Geräte	27
2.5.2	Versuchsaufbau	27
2.5.3	Durchführung	28
2.5.4	Auswertung	28
3	Ergebnisse	31
3.1	ITD-Schwellenbestimmung	31
3.2	NIRS-Lateralisation	32
3.2.1	Verhaltensdaten	32
3.2.2	NIRS Daten - Analyse der gesamten Gruppe	38
3.2.3	Altersunterschiede bei der hämodynamischen Antwort	43
3.2.4	Korrelation Verhaltensdaten - NIRS Aktivierung	47
3.3	Lokalisation	49
3.3.1	Einfluß der Lautsprecherposition	50
3.3.2	Einfluß der ITD-Schwelle	52
4	Diskussion	57
4.1	ITD-Schwellenbestimmung	58
4.2	NIRS-Lateralisation	59
4.2.1	Verteilungsmuster parietaler Kortex	60
4.2.2	Aktivierungsmuster frontaler Kortex	61
4.2.3	Stimulusabhängigkeit	61
4.2.4	Altersabhängigkeit	62
4.3	Lokalisation	63
4.3.1	Stimulusabhängigkeit	63
4.3.2	Altersabhängigkeit	64
4.4	Fehler/Kritik der Studie	65
4.4.1	Probanden	65
4.4.2	NIRS-Lateralisation	65
4.4.3	Lokalisation	66

5 Zusammenfassung	67
Literaturverzeichnis	69
Danksagung	79
Lebenslauf	81

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung des Jeffress-Modelles	3
1.2	Hörbahn	4
1.3	Phasenstarre Kopplung und zyklische Entladungsraten	5
1.4	Was und Wo im auditorischen Kortex	7
1.5	Populationsmodell	8
1.6	Versuchsaufbau mit Sender und Detektor sowie schematische Darstellung der Absorptionsspektren	10
1.7	Zeitliche hämodynamische Antwort bei Kortexaktivierung	12
2.1	Audiogramme: Mittelwert und Standardabweichung in dB HL für rechtes und linkes Ohr nach Altersgruppe	16
2.2	Dauer in Sekunden, die für den ZVT benötigt wurden in Abhängigkeit vom Alter der Probanden.	18
2.3	Darstellung der korrekten Antworten aus dem Leistungsprüfssystem (LPS) 3 in Abhängigkeit vom Alter der Probanden.	19
2.4	ITD-Schwellenbestimmung	21
2.5	Versuchsablauf der NIRS-Lateralisation	23
2.6	Platzierung der Probesets. Rot markierte Areale entsprechen der Region of interest (ROI)	24
2.7	Lautsprecherpositionen	28
3.1	Eben merklicher Unterschied (JND) in Abhängigkeit vom Lebensalter, Einzelergebnisse	32
3.2	Eben merklicher Unterschied nach Altersgruppen	33
3.3	Fehler bei der NIRS-Lateralisation	34
3.4	Fehler bei der NIRS-Lateralisation nach Altersgruppen	35
3.5	Reaktionszeiten bei der NIRS-Lateralisation	36
3.6	Reaktionszeiten bei der NIRS-Lateralisation nach Altersgruppen	37
3.7	Platzierung der Probesets	38

Abbildungsverzeichnis

3.8 Hämodynamische Differenz bei Click-Stimulus zwischen ITD 750 und ITD 100	40
3.9 Hämodynamische Differenz bei Train-Stimulus zwischen ITD 750 und ITD 100	42
3.10 Differenz der hämodynamischen Antwort unter Click-Stimulus zwischen ITD 750 und ITD 100 nach Altersgruppen	43
3.11 Darstellung der signifikanten Unterschiede im Abfall des deoxygenierten Hämoglobins.	44
3.12 Differenz der hämodynamischen Antwort unter Train-Stimulus zwischen ITD 750 und ITD 100	45
3.13 Darstellung der signifikanten Unterschiede im Abfall des deoxygenierten Hämoglobins.	46
3.14 Zusammenhang der Stärke der Veränderung von [HHb] während der Click-750-Bedingung in mMol x mm und der Reaktionszeit in ms der Gruppe < 50J	47
3.15 Zusammenhang der Stärke der Veränderung von [HHb] während der Click 750 Bedingung in mMol x mm und der Reaktionszeit in ms der Gruppe > 50J	48
3.16 Zusammenhang der Stärke der Veränderung von [HHb] während der Click 750 Bedingung in mMol x mm un der Fehlerzahl im Vergleich der Altergruppen <50J.	48
3.17 Zusammenhang der Stärke der Veränderung von [HHb] während der Click 750 Bedingung in mMol x mm und der Fehlerzahl im Vergleich der Altergruppen >50J.	49
3.18 Mittlerer absoluter Fehler bei der Lokalisation nach Lautsprecherposition	51
3.19 Mittlerer absoluter Fehler bei der Lokalisation in Abhängigkeit von der ITD-Schwelle	52

Bildrechte

Für die folgenden Abbildungen liegen die Bildrechte vor:
Abb. 1.1 ; Abb. 1.2 ; Abb. 1.3 ; Abb. 1.5 ; Abb. 1.6

Alle hier nicht genannten Abbildungen sind vom Autor selbst erstellt worden.

Glossar

ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
CI	Cochlea-Implantat
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin
ILD	interaurale Pegeldifferenz (interaural level difference)
IPL	inferiorer Parietallappen
ITD	interaurale Zeitdifferenz (interaural time difference)
JND	eben merklicher Unterschied (just noticeable difference)
LPS	Leistungsprüfsystem
MAE	mittlerer absoluter Fehler (mean absolute error)
MEG	Magnetenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O ₂ Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PC	korrekter Prozentsatz (percent correct)
PET	Positronenemissionstomographie
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluß (regional cerebral blood flow)
RMS	mittlerer Quadratwurzelfehler (root mean square)
ROI	Bereich von Interesse (region of interest)
SPL	Schalldruckpegel (sound pressure level) in Dezibel (dB)
TCD	transkranielle Dopplersonographie
SD	Standardabweichung (standard deviation)
ZVT	Zahlenverbindungstest

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Lokalisationfähigkeit von Schallquellen ist eine enorme Leistung unseres auditiven Systems. Dabei werden unter anderem Schallmerkmale auf Verzögerungen im Mikrosekundenbereich analysiert. Eine Störung des Richtungshörens kann im Alltag zu erheblichen Schwierigkeiten beim Sprachverständnis führen. Bisher können Fehler in diesem sensiblen System nur durch Tests, welche die aktive Mitarbeit der Patienten erfordern, diagnostiziert werden. Diese Untersuchungsmethoden sind daher insbesondere für Kleinkinder ungeeignet. Wünschenswert wäre ein objektives Verfahren, das eine Einschätzung bestimmter Teilaspekte des räumlichen Hörens in jedem Lebensalter ermöglicht. Im Rahmen dieser Arbeit soll die Eignung der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) zur Darstellung und Differenzierung der zentralnervösen Verarbeitung von akustischen Signalen evaluiert werden.

1.2 Begriffserklärung interaurale Zeitdifferenz und interaurale Pegeldifferenz

Lord Rayleigh erkannte schon 1907, dass der Mensch hauptsächlich die Zeit- und Lautstärkepegelunterschiede zwischen den Ohren ausnutzt, um Schallquellen in der Horizontalebene zu orten (Paulus, 2003; Strutt, 1907). Bei einer seitlich positionierten Schallquelle erreicht das Schallsignal das der Schallquelle zugewandte Ohr um einige μs früher, als das andere. Dieser Unterschied wird als „interaurale Zeitdifferenz“ (interaural time difference, ITD) bezeichnet. Zusätzlich kommt es durch den akustischen Kopfschatten zu einer Reduktion des Schallpegels auf dem der Schallquelle abgewandten Ohr, der sogenannten interauralen Pegeldifferenz (interaural level difference, ILD). Weiterhin vermutete Lord Ray-

1 Einleitung

leigh verschiedene Verarbeitungswege des räumlichen Hörens und begründete die sogenannte Duplextheorie. Darin beschrieb er, dass zur Analyse tieffrequenter Signale wie alltagsrelevante Geräusche und Musik hauptsächlich die ITD herangezogen wird, während die ILD vor allem bei hohen Frequenzen zum tragen kommen (Byrne et al., 1994). Stevens und Newman (1936) bestätigten diese Theorie und berichteten, dass von ihren Versuchspersonen am besten Töne unter 1,5 kHz und über 5 kHz räumlich zugeordnet werden konnten. In der Natur variiert die ITD von $0\mu\text{s}$ (Schallquelle frontal) bis $690\mu\text{s}$ (Schallquelle 90° seitlich) (Moore, 2004). Normalhörende Personen können im tieffrequenten Bereich interaurale Zeitdifferenzen von bis zu $10\mu\text{s}$ (1°) wahrnehmen.

1.2.1 Lokalisation - Lateralisation

Die Lokalisation ist die Fähigkeit, Töne und Geräusche in einem realen Raum ihrer Quelle zuzuordnen. In der Horizontalebene werden dabei ITD, ILD sowie Veränderungen der Frequenzen, die durch die äußere Ohrmuschel entstehen genutzt, um den genauen Ursprungsort im Raum festzustellen (Paulus, 2003). Bei der Darbietung von Schallsignalen über Kopfhörer werden diese von Normalhörenden als im Kopf befindliche Hörereignisse wahrgenommen. Die seitliche Auslenkung eines solchen Hörereignisses, hervorgerufen durch gezielte Veränderungen von z.B. ITD und ILD des Schallsignals, bezeichnet man als Lateralisation (Blauert, 1974).

1.3 Verarbeitung der ITD/ILD im Hirnstamm

An der Verarbeitung von ITD und ILD sind der Hirnstamm mit Nucleus olivaris superior (ITD: medialer superiorer Olivenkern; ILD: lateraler superiorer Olivenkern), Lemniscus lateralis, inferiorem Colliculus und Corpus geniculatum mediale beteiligt (McAlpine, 2005; Moore, 1991) (s. Abbildung 1.2). Inzwischen weiß man, dass im Hirnstamm eine topographische Repräsentation des Raumes vorliegt (Ahissar et al., 1992; Middlebrooks et al., 1998; Zimmer et al., 2004). Verschiedene Studien mit Probanden, die Läsionen in diesen Strukturen aufwiesen, fanden Einschränkungen der Lokalisationsfähigkeit und bestätigten damit diese Theorie (Griffiths et al., 1997; Heilman und Valenstein, 1972; Jenkins und Merzenich, 1984). Ugan (2001) vermutete, dass ITD und ILD im Hirnstamm lokal getrennt

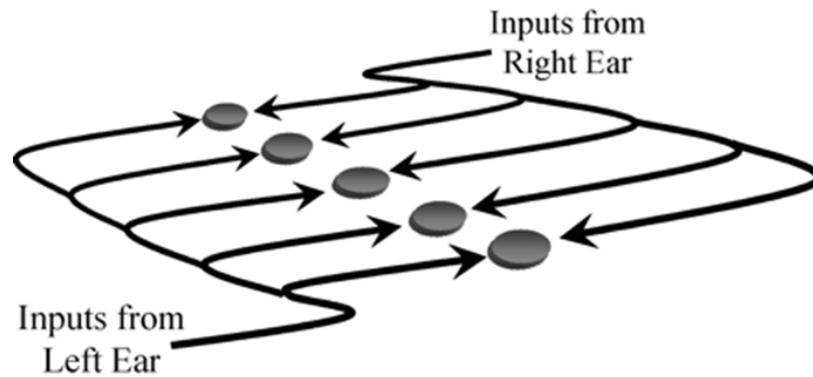


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung des Jeffress-Modelles mit Zufalls-Detektoren und Verzögerungsneuronen (McAlpine, 2005)

und unabhängig voneinander verarbeitet werden. Andere Studien zeigen jedoch schon auf Hirnstammebene binaurale Interaktionen (Kollmeier, 2001; McAlpine et al., 2001), wobei die Informationen über die ITD und ILD im Kortex trotzdem topographisch separat verarbeitet wurden (Kollmeier, 2001; Soeta et al., 2005; Ungan, 2001). Erste Theorien zur Verarbeitung der ITD auf neuronaler Ebene entwickelte Jeffress bereits 1948 (Jeffress, 1948). Er beschrieb ein Modell, in dem die ITD über Verzögerungsneurone und Zufallsdetektoren verarbeitet wird. Dabei erreichen die Aktionspotentiale der beiden Hörschnecken über Verzögerungsneurone ein ITD-sensibles Neuron im Hirnstamm und es kommt zu einer maximalen Aktivierung bei dem Neuron, bei dem beide Potentiale gleichzeitig eintreffen (siehe Abbildung 1.1). In diesen Neuronen werden maximale Aktionspotentiale nur an einer bestimmten Phase der Schallwelle oder deren ganzzahligen Vielfachen ausgelöst. Diese phasenstarre Kopplung (s. Abbildung 1.3) ist die Grundlage um interaurale Phasendifferenzen auswerten zu können, die wiederum Basis der ITD-Auswertung ist.

Die Neurone weisen außerdem eine zyklische Entladungsrate auf, die abhängig von der ITD ist (s. Abbildung 1.3). Bei Säugetieren kommt es frequenzunabhängig bei einer ITD von 200 bis $300\mu\text{s}$ (entsprechend einer eher seitlich positionierten Schallquelle) zu maximalen Entladungsintensitäten. Der steilste Anstieg der Kurve und damit der Bereich der größten Sensitivität liegt bei einer ITD von $0\mu\text{s}$. Das bedeutet, dass kleinste interaurale Zeitdifferenzen starke Unterschiede der Entladungsrate bewirken, und dadurch die Position einer frontalen Schallquelle sehr genau wahrgenommen werden kann (McAlpine, 2005; Salminen et al., 2009). Außerdem sind die Neurone auf bestimmte Frequenzen

1 Einleitung

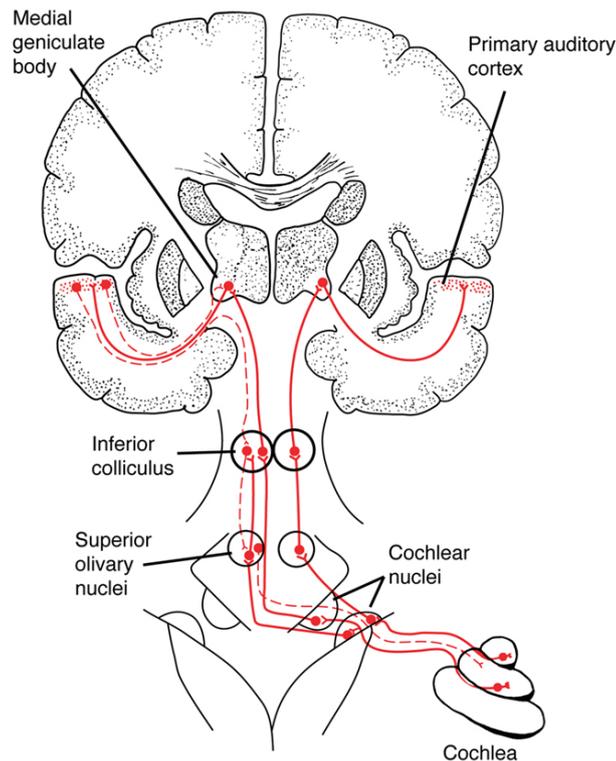


Abbildung 1.2: Hörbahn (Patel und Iversen, 2007)

sensibel und feuern nur bei diesen maximal (sog. „best frequency“). Das Aktivierungsmuster wird also beeinflusst durch die ITD und die Frequenz, wobei für jede Frequenz die ITD-Verarbeitung unabhängig geschieht. Die genaue Verarbeitung der ITD ist allerdings auch heute noch Grundlage vieler Diskussionen.

1.4 Verarbeitung der ITD im Kortex

1.4.1 Beteiligte Strukturen

Im Gegensatz zu der durch viele Studien untersuchten zentralen Hörbahn ist die Repräsentation des räumlichen Hörens im Kortex nicht vollständig geklärt. Man unterteilt den auditiven Kortex in primäre Hörrinde und sekundäre Hörrinde. Zum primären auditiven Kortex (Brodmannareal 41) gehören die Heschl'schen Querwindungen. Dort findet die Bewusstwerdung der auditorischen Informationen statt. Der sekundäre auditive Kortex (Brodmannareale 42,22) grenzt lateral an die primäre Hörrinde. Hier kommt es zu einer Verarbeitung und Interpretation der Impulse. Der sekundäre auditive Kortex ist beidseits vorhanden, weist

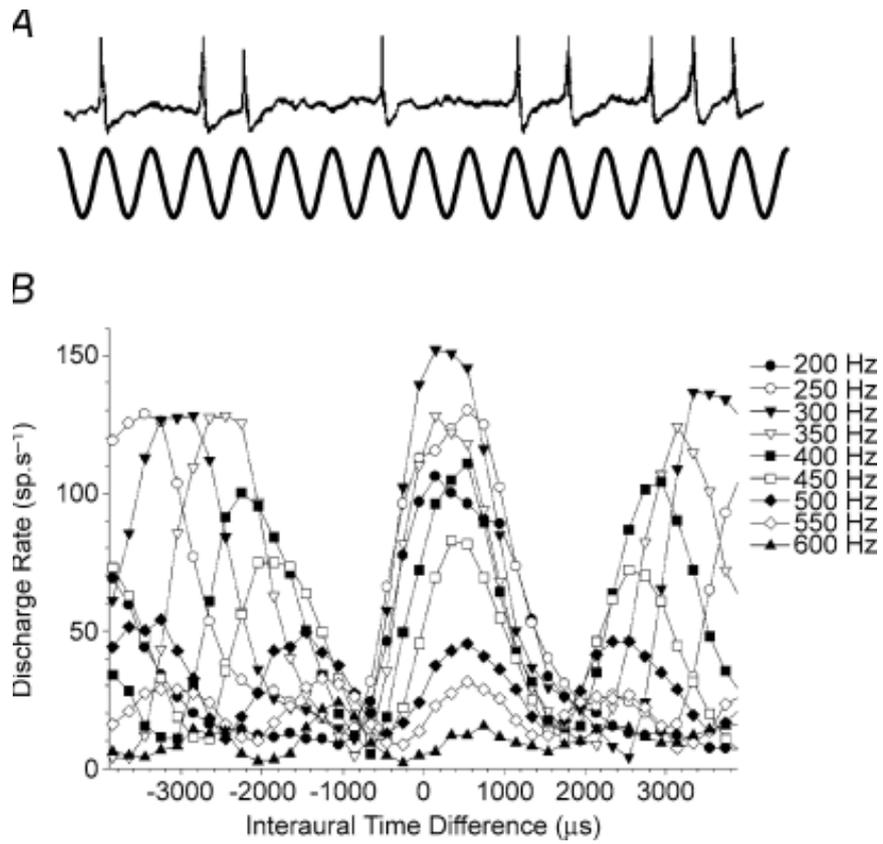


Abbildung 1.3: A) Phasenstarre Kopplung der ITD sensiblen Neurone. B) Zyklische Entladungsraten der Neurone in Abhängigkeit von der ITD (McAlpine, 2005)

1 Einleitung

jedoch in der dominanten Hemisphäre eine stärkere Aktivität auf. Man nennt dieses Areal auch das Wernicke-Zentrum, welches u.a. für das Verständnis der Sprache (sensorisches Sprachzentrum) verantwortlich ist. Durch Untersuchungen der Aktivität der Hirnrinde bei der Verarbeitung von akustischen Signalen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) stellte man fest, dass auditive Informationen nach funktionellen Merkmalen selektiert und unterschiedlich verarbeitet werden. Dabei unterschied man einen dorsalen „Wo-Strom“ zur Signallokalisation und einen ventralen „Was-Strom“ zur Signalidentifikation (Ahveninen et al., 2006; Alain et al., 2001; Arnott et al., 2004; Harms und Melcher, 2003; Zatorre et al., 2002). Der „Wo-Strom“ bezieht dabei die Heschl-Gyri, posterior superior temporale Regionen, parietal inferiore Areale und superior frontale Regionen mit ein. Laut Rauschecker und Tian (2000) werden die Informationen von den posterior superioren temporalen Gyri zur posterior parietalen Region und weiter zum dorsolateralen präfrontalen Gyrus weitergeleitet (siehe Abbildung 1.4).

Aktivierungen im Parietallappen und Frontallappen konnte man vor allem bei Tests nachweisen, die eine aktive Mitarbeit und eine erhöhte Aufmerksamkeit des Probanden forderten (Ahveninen et al., 2006; Tiitinen et al., 2006). Daher ging man davon aus, dass diese Regionen eine wichtige Rolle bei der sensomotorischen Transformation und Integration der Lokalisierungsinformationen spielen (Alain et al., 2001; Arnott et al., 2004; Tiitinen et al., 2006; Zatorre et al., 2002). Alain et al. (2008) konnten in einer vergleichenden Studie zeigen, dass der inferiore Parietallappen jedoch nicht streng auf sensomotorische oder zielgerichtete Aufgaben reagiert, sondern auch unabhängig von gekoppelten Aufgaben bei der Lokalisation aktiv ist. Die Aufgaben des hauptsächlich rechten inferioren Parietallappens (IPL) sind nach Alain et al. (2008) also zum einen die Lokalisation, sowie, unabhängig davon, die Integration auditorischer Signale und die Kopplung von sensomotorischen Aufgaben an die Lokalisation.

1.4.2 Erklärungsmodelle zur Verarbeitung von Lokalisationsmerkmalen

Bis Mitte des letzten Jahrhunderts glaubte man, dass die Neuronen im auditorischen Kortex, welche die Lokalisationsmerkmale verarbeiten, topographisch angeordnet sind (Jeffress, 1948). Da der visuelle Kortex retinotopisch, der sen-

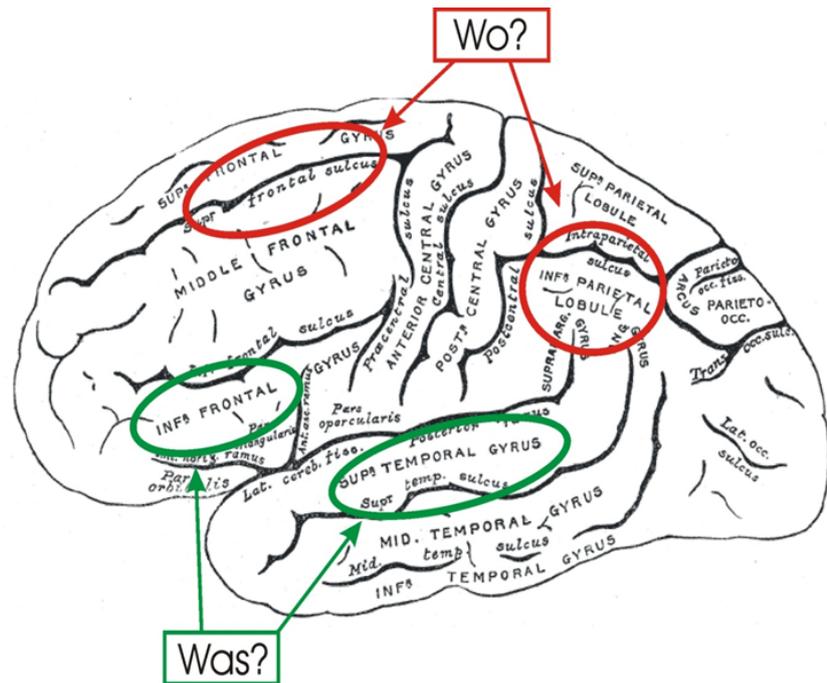


Abbildung 1.4: Was und Wo im auditorischen Kortex

auditorische Kortex somatotopisch und der primäre auditorische Kortex cochleotopische/tonotopisch angeordnet sind, war es naheliegend zu vermuten, dass eine topographische Repräsentation des Raumes im Kortex vorhanden ist. In aktuellen Studien konnte jedoch eine topographische Anordnung widerlegt werden (Magezi und Krumbholz, 2010; McAlpine et al., 2001; Salminen et al., 2009). Trotz vieler Untersuchungen konnte noch nicht eindeutig nachgewiesen werden, wie im Kortex die Kodierung der Signallokalisation abläuft. Es wurden mit Hilfe von Tierstudien verschiedene Modelle der Verarbeitung der ITD im Kortex erarbeitet. Das weithin akzeptierte Populationsmodell beruht auf einer Aktivierung von ITD sensiblen Neuronengruppen. Diese liegen verstreut im auditorischen Kortex und werden durch steigende ITDs zunehmend aktiviert, d.h. lateral einfallende akustische Signale aktivieren die Neurone stärker als zentrale einfallende Signale. Jede Hemisphäre enthält Neuronenpopulationen, die auf Reize aus der kontralateralen beziehungsweise ipsilateralen Raumseite reagieren. Die Neurone, die bei kontralateralen Reize aktiviert werden, sind dabei wahrscheinlich in der Überzahl (Brand et al., 2002; Magezi und Krumbholz, 2010; McAlpine et al., 2001; Salminen et al., 2009; Stecker et al., 2005). Durch den Vergleich der Gesamtaktivität der beiden gegensätzlichen Populationen in einer Hemisphäre

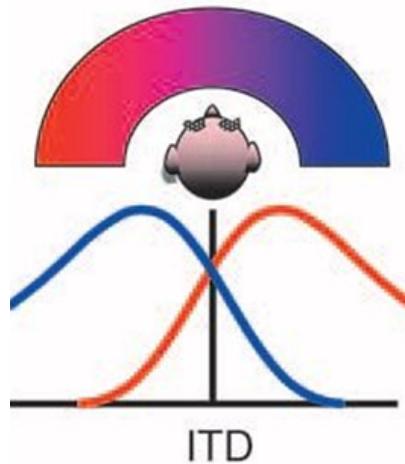


Abbildung 1.5: Populationsmodell mit Neuronenpopulationen die auf kontralaterale Stimuli reagieren. (McAlpine, 2005)

wird die Lokalisation eines Signals im Raum bestimmt (Phillips, 2008; Salminen et al., 2009; Stecker et al., 2005; Zatorre et al., 2002). Dabei zeigen verschiedenste Studien mit bildgebenden Verfahren, dass die rechte Hemisphäre auf kontralaterale und ipsilaterale Stimuli ähnlich reagiert, die linke Hemisphäre aber hauptsächlich auf kontralaterale Reize (Krumbholz et al., 2005; McAlpine, 2005) (siehe Abbildung 1.5).

Noch ist nicht sicher, ob die Neuronenpopulationen gleichmäßig über den auditorischen Kortex verstreut oder gehäuft vorliegen (Harper und McAlpine, 2004; Salminen et al., 2009; Stecker et al., 2005). Es wird auch vermutet, dass der für kleine ITD zuständige Anteil an Neuronen überwiegt (Stern et al., 1988; Trahiotis und Stern, 1994).

1.4.3 Asymmetrie der Aktivierung

In beiden Hemisphären werden die ITD-sensitiven Neurone also durch kontralaterale und ipsilaterale Stimuli aktiviert, wobei die kontralateralen Reize eine stärkere Aktivität hervorrufen (Clarke et al., 2000; Krumbholz et al., 2005; Salminen et al., 2009; Tiitinen et al., 2006; Zimmer und Macaluso, 2005). Weiterhin geht aus verschiedenen Studien eine Asymmetrie der Verarbeitung der ITD mit einer dominierenden Aktivität in der rechten Hemisphäre hervor (Brunetti et al., 2005; Weeks et al., 1999; Zimmer und Macaluso, 2005). Es existieren jedoch auch

Studien, bei denen bilateral gleichverteilte ITD-Aktivität gemessen wurde (Arnott et al., 2004; Bushara et al., 1999; Maeder et al., 2001), oder auch eine linksseitige Dominanz festgestellt wurde (Devlin et al., 2003). In einer fMRT Studie von Hall et al. (2005) waren interindividuelle Unterschiede der Dominanz der Hemisphären in der Kortexaktivität zu erkennen, die nach Hall auf die Hörerfahrung der Probanden und die akustischen Attribute des Stimulus zurückzuführen sind. So zeigte sich beispielsweise bei monauralen (Devlin et al., 2003) Stimuli, bei sich bewegenden Stimuli (Ungan, 2001) und beim aktiven Hören von Sinustönen (Remijn und Kojima, 2010) teilweise eine linkseitige Dominanz, wobei der Stimulusbeginn (schnell/langsam) ebenso zu Unterschieden in der Lateralisation führte (Tervaniemi und Hugdahl, 2003). Die Asymmetrie der Verarbeitung in den Hemispären ist also in den meisten Studien über das räumliche Hören vorhanden, ist aber abhängig von der Stimuluspräsentation (sich bewegende Stimuli, monaurale Stimuli, Beginn des Stimulus), der Art des Stimulus (Sinustöne, Vokale, Geräusche) und von der Hörerfahrung des Probanden selbst. Da aber die Mehrzahl der Studien eine rechtsseitige Dominanz zeigt, geht man derzeit von einer rechtsseitigen Dominanz der Lokalisationsfähigkeit aus. (Milner, 1998). Bei der Verarbeitung der ITD im auditiven Kortex besteht weiterhin eine zeitliche Asymmetrie. Nach der Darbietung eines akustischen Stimulus ändern sich die kortikalen Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von der Zeit (Tardif et al., 2006; Tiitinen et al., 2006). In aktuellen Studien an Ratten zeigten sich diese ITD abhängigen Areale als zeitabhängige, dynamische, unregelmäßig begrenzte Gebiete, die bei jedem Tier verschieden, aber bei wiederholten Test bei demselben Tier identisch ausfielen (Tsytarev, 2009).

1.5 Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

1.5.1 Grundlagen

Die Nahinfrarotspektroskopie ist eine nicht invasive, optische Untersuchungsmethode, um in vivo Aktivierungen des Kortex zu messen. Es handelt sich um eine Untersuchungstechnik im Nahinfrarotlichtbereich (700-1000nm). Biologisches Gewebe wie Knochen-, Haut- und Muskelgewebe ist für diese Wellenlängen leicht durchdringbar. Außerhalb dieses "optischen Fensters" wird Licht fast vollständig absorbiert. Innerhalb dieser Grenzen gibt es für verschiedene Stoffe charakte-

1 Einleitung

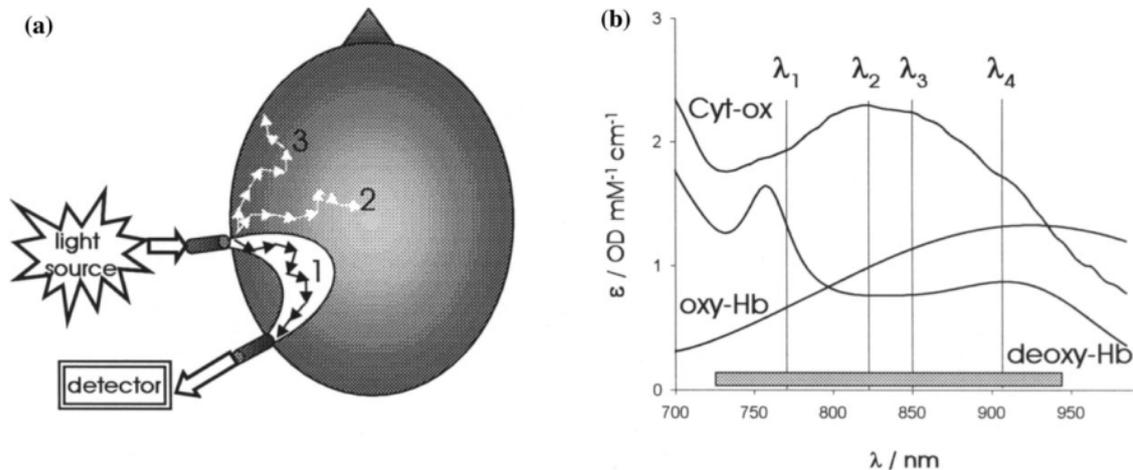


Abbildung 1.6: A) Sender und Detektor des Nahinfrarotlichtes mit den möglichen Wegen der Photonen (1. Teil der von Hb reflektiert und von Detektor gemessen wird. 2. Wird absorbiert. 3. Verlässt Schädel ohne detektiert zu werden.) B) Spektren von oxygeniertem Hämoglobin, deoxygeniertem Hämoglobin und Cytochromoxydase im Bereich des Nahinfrarotlichtes (Obrig et al., 2000)

istische Absorptionsmaxima. Hauptsächlich wird das Licht von deoxygeniertem Hämoglobin (HHb) und oxygeniertem Hämoglobin (O_2Hb) im Kortex absorbiert. Es besteht eine Abhängigkeit des Extinktionskoeffizienten für Hämoglobin vom Oxygenierungszustand (Cope und Delpy, 1988). Bei bestimmten Wellenlängen ist der Unterschied größer als bei anderen (siehe Abbildung 1.6). So hat oxygeniertes Hämoglobin ein Absorptionsmaximum bei 850nm und deoxygeniertes Hämoglobin bei 750nm. Dadurch ist es möglich, O_2Hb und HHb anhand des Absorptionsspektrums zu unterscheiden und mit Hilfe eines modifizierten Lambert-Beer Gesetzes deren Konzentration bzw. Konzentrationsänderungen zu bestimmen (Cope und Delpy, 1988; Obrig et al., 2000; Villringer et al., 1997). Das eigentliche Lambert-Beer Gesetz gilt nur für nicht streuende Medien. In stark streuenden Medien muss deshalb die Lichtintensität und die optische Pfadlänge berücksichtigt werden (Delpy et al., 1988). Da Hämoglobin nur in Erythrozyten vorkommt, gilt eine Änderung des Oxygenierungszustandes als sicherer Indikator für die Blutoxygenierung und damit des intravasalen Sauerstoffgehaltes. (siehe Abbildung 1.6)

Der Weg der Photonen beschreibt in etwa eine Bananen - Form (siehe Abbildung 1.6). Dabei dringt Licht 2-3mm tief in den Kortex ein, wird absorbiert, reflektiert, gestreut und in ca. 30mm Entfernung von einem Detektor wieder aufge-

nommen. Die durchschnittliche Eindringtiefe ist abhängig vom Abstand zwischen den Optoden. Je größer der Abstand der Optoden, desto länger ist der Lichtweg und die Eindringtiefe ins Gewebe nimmt zu (Wyatta et al., 1990). Durchschnittlich beträgt die Eindringtiefe ungefähr die Hälfte des Interoptodenabstandes (Chance et al., 1988). Da das Nahinfrarotlicht durch mehrere Gewebeschichten dringt, setzt sich das Absorptionssignal aus verschiedenen, auch extrazerebralen Anteilen zusammen. Dabei ist das Ausmaß abhängig von der Durchblutung der jeweiligen Schichten und besteht extrazerebral hauptsächlich durch die Haut- und die Spongiosadurchblutung. Insgesamt jedoch stellen diese extrazerebralen Anteile einen geringen Prozentsatz dar.

1.5.2 Neurovaskuläre Kopplung und NIRS Antwort

Durch die Aktivierung von Arealen des Kortex kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Es existieren verschiedene Theorien über die genaue Kopplung des Sauerstoffumsatzes und der vaskulären Reaktion. Sorg (Sorg und Magistretti, 1991) geht davon aus, dass es zu einem erhöhten Umsatz von Glukose, Laktat und Glutamat in den Neuronen kommt. Auch andere Faktoren wie pH-Milieu, NO oder Adenosin könnten eine Rolle spielen (Lou et al., 1987). Die umliegenden Gefäße reagieren mit Vasodilatation und somit einer Steigerung der Durchblutung, um mehr Sauerstoff heranzuschaffen (Friedland und Ladecola, 1991). Messungen zeigten, dass die vaskuläre Durchblutung unter Stimulation im somatosensorischen Kortex um etwa 5% zunimmt, der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) aber um etwa 30% ansteigt (Fox und Raichle, 1986). Es kommt also zu einer überschießenden Perfusion. Durch die gesteigerte Durchblutung wird auch das HHb schneller abtransportiert und fällt in seiner lokalen Konzentration ab. Die typische NIRS Antwort bei Aktivierung eines Areals besteht also aus einem Anstieg des gesamt Hb, einem Anstieg des O₂Hb und einem simultanen Abfall des HHb (siehe Abbildung 1.7).

Innerhalb von 10 -15 Sekunden nach dem Stimulus kehren die Parameter wieder auf den Ausgangswert zurück. Das HHb wird dabei als stabilster Indikator für die vaskuläre Reaktion gesehen (Obrig et al., 2000). Veränderungen der deoxy-Hb Konzentration sind besser lokalisiert und weisen einen engeren topographischen Bezug zu den aktivierten Hirnstrukturen auf als die Veränderungen der oxy-Hb Konzentration (Hirth et al., 1996).

1 Einleitung

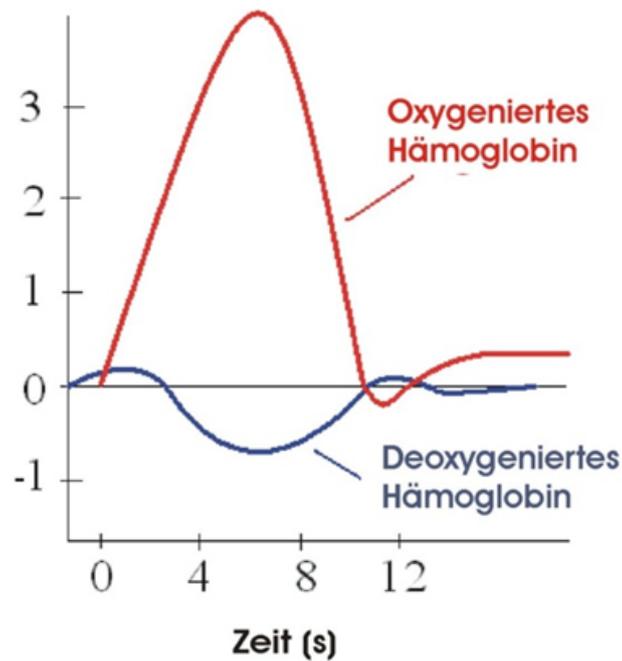


Abbildung 1.7: Zeitliche hämodynamische Antwort bei Kortexaktivierung. Rot: O₂Hb-Anstieg im aktivierten Areal. Blau: HHb-Abfall im aktivierten Areal.

Obwohl die NIRS eine nebenwirkungsfreie Untersuchung ist und mobil eingesetzt werden kann, gibt es einige Faktoren, die den Gebrauch der Methode einschränken. Als optische Untersuchungsmethode ist die Qualität der Messung abhängig von der Kalottendicke, Haarfarbe und Hautfarbe. Weiterhin können nur oberflächliche kortikale Reaktionen gemessen werden, die eher diffuse räumliche Auflösung läßt lediglich eine grobe Zuordnung zu kortikalen Strukturen zu.

1.5.3 Bisherige Studien

Wiederholte NIRS Versuche (Plichta et al., 2006) bzw. parallele Versuche mit fMRT (Kleinschmidt et al., 1996; Strangman et al., 2002), Positronenemissionstomographie (PET) (Villringer und Chance, 1997; Weeks et al., 1999; Zatorre et al., 2002), Elektroenzephalographie (EEG) (Roche-Labarbe et al., 2007) und transkraniellem Doppler (Terborg et al., 2000) zeigten, dass es sich um eine reliable Methode handelt (Fallgatter et al., 2004). Besonders wegen ihrer guten zeitlichen Auflösung (Samplingrate 10 Hz) (Villringer und Chance, 1997) wird sie oft in Kombination mit anderen Verfahren verwendet.

Da die NIRS ein fast geräuschloses Verfahren ist, bietet sie sich besonders für auditorische Studien an. Ebenso ist sie eine gute Alternative zum MRT für Patienten mit Hörhilfen, da im NIRS keine elektrischen Messartefakte durch Metalle verursacht werden. Die NIRS ist außerdem relativ unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten und damit auch speziell für Kinder oder psychiatrische Patienten besser geeignet und angenehmer durchführbar. Wie bei kaum einem anderen Verfahren ist es möglich während motorischer Aufgaben zu messen (Hirth et al., 1996; Holper et al., 2009; Maki et al., 1995). Da das NIRS Gerät an sich klein und transportabel ist, sind Untersuchungen am Krankenbett an bewegungsunfähigen, transportinstabilen oder komatösen Patienten möglich. Auch die Kosten pro Patient sind wesentlich geringer als bei MRT oder PET. Da der Patient keiner schädlichen Strahlung ausgesetzt wird, ist die NIRS auch eine gute Methode um Neugeborene (Sakatani et al., 1999; Zaramella et al., 2001) zu untersuchen. Das Verfahren wurde in den letzten Jahren immer öfter genutzt, um motorische (Holper et al., 2009), visuelle (Kojima und Suzuki, 2009; Plichta et al., 2006), auditorische (Abla und Okanoya, 2008) und kognitive (Fallgatter und Strik, 1998; Herrmann et al., 2003) Studien bei gesunden Probanden durchzuführen. Es wurden Alzheimer- (Fallgatter et al., 1997; Hock et al., 1997), Schizophrenie- (Ehlis et al., 2007), Epilepsie- (Watanabe et al., 2000), Depressions- (Okada et al., 1996) und Migränepatienten (Vernieri et al., 2008) sowie Alkoholabhängige (Schecklmann et al., 2007) untersucht. In der Klinik wurde die NIRS teilweise schon zur zerebralen Überwachung bei Herzoperationen (Nollert et al., 2000) eingesetzt. Ziele der bisherigen auditorischen NIRS Studien waren beispielsweise die Untersuchung der Sprache, Musik (Kotilahti et al., 2010) oder Unterschiede bei aktivem und passivem Hören (Remijn und Kojima, 2010). Lateralisationsstudien wurden mit NIRS bisher noch nicht unternommen. Deshalb soll in der vorliegenden Studie die Möglichkeit der Nutzung der NIRS für die Untersuchung von kortikalen Veränderungen beim räumlichen Hören geprüft werden.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

In dieser Studie sollten die Lokalisations- und Lateralisationsfähigkeit von gesunden Probanden unterschiedlichen Alters mit Hilfe bildgebender und psychoakustischer Verfahren untersucht werden. Subjektive und objektive Verfahren wurden

1 Einleitung

anschließend verglichen und die Altersabhängigkeit beurteilt. Es sollte untersucht werden, ob sich die NIRS als objektive Methode zur Darstellung und Differenzierung der zentralen Verarbeitungsprozesse bei der Lateralisation eignet und Höreinschränkungen erfaßt werden können.

Im Einzelnen sollten folgende Hypothesen geprüft werden:

- Es besteht ein von der Stimulusdauer abhängiger Lokalisationsfehler
- Es besteht eine Abhängigkeit des Lokalisationsfehlers von der ITD-Wahrnehmungsschwelle
- Es besteht eine Altersabhängigkeit des Lokalisationsfehlers
- Es besteht ein ITD-abhängiges Oxygenierungsmuster im Kortex bei der Lateralisation einfacher akustischer Signale
- Es besteht ein signalabhängiges Oxygenierungsmuster im Kortex bei der Lateralisation einfacher akustischer Signale
- Es besteht ein altersabhängiges Oxygenierungsmuster im Kortex bei der Lateralisation einfacher akustischer Signale

2 Material und Methodik

Die Untersuchung erfolgte als Teil eines größeren Forschungsprojektes an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen der Universität Würzburg. Vor Studienbeginn wurde die Durchführung durch die Ethik-Kommission der Universität genehmigt (Bearbeitungsnummer 151/07). Jede mögliche Versuchsperson wurde schriftlich und mündlich über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Alle Teilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro.

2.1 Versuchspersonen

Insgesamt wurden 51 Versuchspersonen im Alter von 21-72 Jahren untersucht. Zu Studienbeginn wurden zunächst 24 normal hörende Studenten (Alter $24,0 \pm 1,99$ Jahre, 19 weiblich, 5 männlich) eingeschlossen. Im weiteren Verlauf wurde gezielt nach normal hörenden Probanden gesucht, die nach Alter, Geschlecht und Händigkeit zu einer Gruppe von Patienten passen sollten, deren Untersuchung im Rahmen einer anderen Studie geplant war. Der Altersdurchschnitt dieser Versuchspersonen (8 weiblich, 18 männlich) lag bei $51,7 \pm 12,3$ Jahren. Alle Studienteilnehmer wurden zu Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Nikotinkonsum befragt und vor Studieneinschluss HNO-ärztlich untersucht. Akute oder chronische Erkrankungen des Ohres oder Zentralnervensystems sowie stattgehabte Mittelohroperationen gehörten zu den Ausschlusskriterien. Eine Versuchsperson musste von der Studie ausgeschlossen werden, da auf Grund des sehr dunklen und dichten Haares kein stabiles NIRS-Signal abzuleiten war. Diese wurde durch eine weitere Versuchsperson ersetzt. Für die Beurteilung der Altersabhängigkeit der einzelnen Experimente wurde das Probandenkollektiv in eine jüngere Altersgruppe (21-49 Jahre) sowie eine ältere Gruppe (50-72 Jahre) eingeteilt.

2 Material und Methodik

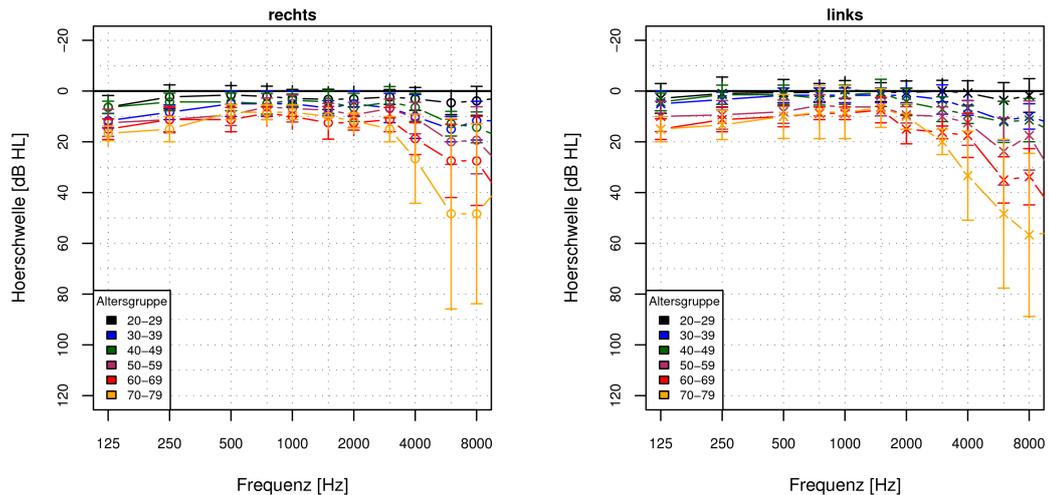


Abbildung 2.1: Audiogramme: Mittelwert und Standardabweichung in dB HL für rechtes und linkes Ohr nach Altersgruppe

2.1.1 Audiogramme

Vor Beginn der Studie wurde ein Reintonaudiogramm von jedem Versuchsteilnehmer erstellt, um sicherzustellen, dass das Hörvermögen innerhalb des Normbereiches der jeweiligen Altersgruppe lag (ISO7029, 2000b). Abweichungen von max. 5 dB in 2 Frequenzen wurden zugelassen. Abbildung 2.1 illustriert den Mittelwert und die Standardabweichung der Hörschwellen in Abhängigkeit von der Altersgruppe für das rechte und linke Ohr. Mit zunehmendem Lebensalter fanden sich wie erwartet steigende Hörschwellen insbesondere im Hochtonbereich (Presbyakusis).

2.1.2 Neuropsychologische Tests

Um Leistungsstörungen und Verarbeitungsstörungen der Probanden auszuschließen, wurde ein Untertest des Leistungsprüfsystems (LPS, Figurenunterscheidung) und ein Zahlenverbindungstest (ZVT) Test durchgeführt.

Zahlenverbindungstest (ZVT)

Der ZVT ist ein einfacher und schnell durchführbarer Test zur Einschätzung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit. Er ist für Jugendliche und Erwachsene von

8- 60 Jahren geeicht. Die Durchführung erfolgte nach standardisierten Anweisungen (Oswald und Roth, 1987). Der Proband soll so schnell wie möglich die Zahlen von 1-90, die auf einem A4-Blatt zufällig verteilt aufgedruckt sind, in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Dabei ist die nächst höhere Zahl in direkter Nachbarschaft der vorherigen Zahl zu finden. Der Stift soll beim Verbinden der Zahlen nicht abgesetzt werden. Der Test besteht aus 4 Testblättern (A, B, C, D) mit unterschiedlicher Anordnung der Zahlen 1-90 auf jedem Blatt. Nachdem dem Probanden die Aufgabe erklärt wurde, muss dieser ein Übungsblatt mit den Zahlen 1-20 ausfüllen. Anschließend werden die Einzeltests nacheinander bearbeitet, bei jedem Test wird durch den Versuchsleiter die Zeit gestoppt. Als Messgröße erhält man die Bearbeitungszeiten der 4 Bögen, deren Mittelwert einem IQ-Wert zugeordnet werden kann.

Der ZVT wurde vor Beginn der psychoakustischen Experimente durchgeführt. Im Mittel benötigten die Probanden $70,9 \pm 21,8$ s zur Bearbeitung des Tests. Bearbeitungsdauer des ZVT und Alter waren positiv miteinander korreliert: $r = 0,76$, $p < .001$ ((s. Abbildung 2.2)). Auch der Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < .001$): Die jüngeren Versuchspersonen (<50 Jahre) benötigten im Durchschnitt $62,2 \pm 12,3$ s zur Bearbeitung, während die Probanden > 50 Jahre im Mittel $96,2 \pm 20,8$ s zur Komplettierung des ZVT in Anspruch nahmen.

Leistungsprüfsystem (LPS) Untertest 3

Der LPS-Untertest 3 ist einer der 13 Tests des Leistungsprüfsystems, das von Horn (1983) entwickelt wurde, um die einzelnen Primärfähigkeiten wie z.B. Allgemeinbildung, kristalline Intelligenz, Wortflüssigkeit, räumliches Vorstellen usw. in unterschiedlichem Ausmaß zu testen. Im LPS 3 werden die logische Denkfähigkeit, das Erkennen von Unregelmäßigkeiten und das schlussfolgernde Denken erfasst. Damit können Rückschlüsse auf die fluide Intelligenz unabhängig der schulischen Vorbildung gezogen werden. Der Test ist für 9- bis 85-Jährige geeicht und besteht aus 40 Zeilen zu je acht Symbolen. Die acht Symbole in einer Reihe ergeben eine bestimmte Gesetzmäßigkeit, in die genau ein Symbol nicht hineinpasst. Die Aufgabe des Probanden ist es, aus den logisch aufgebauten Reihen den enthaltenen Fehler zu erkennen und wegzustreichen. Für das Lösen der Aufgabe bekommt die Versuchsperson sechs Minuten Zeit. Dabei darf

2 Material und Methodik

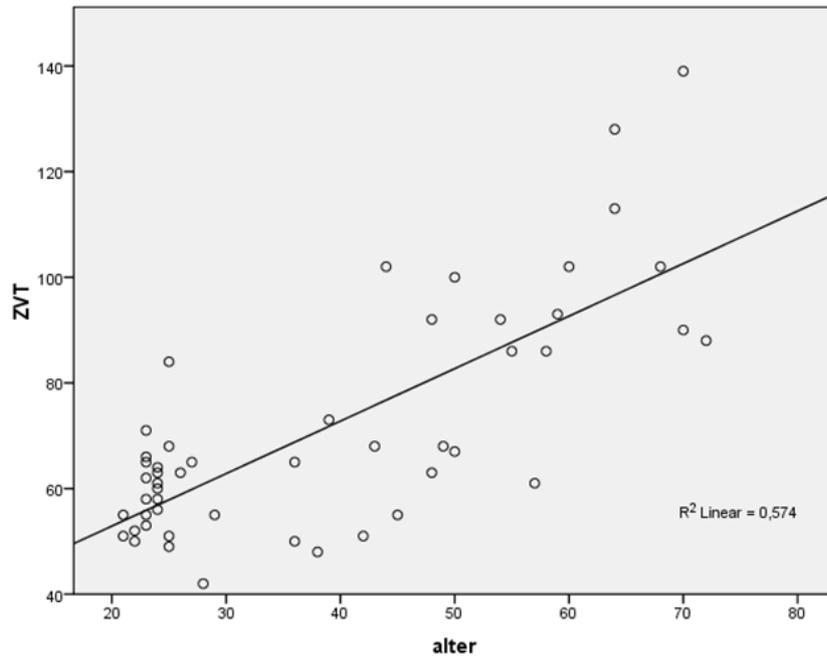


Abbildung 2.2: Dauer in Sekunden, die für den ZVT benötigt wurden in Abhängigkeit vom Alter der Probanden.

keine Zeile übersprungen werden. Der Schwierigkeitsgrad nimmt kontinuierlich zu. Es wird die Anzahl der korrekt ausgestrichenen Symbole bewertet. Für diese Messgröße existieren altersabhängige Normentabellen. Auch dieser Test eignet sich zur Diagnostik kognitiver Beeinträchtigungen.

Der Mittelwert aller Probanden lag bei $30,5 \pm 5,7$ richtigen Antworten von 40 möglichen. Die Anzahl der korrekten Antworten und das Alter waren negativ miteinander korreliert ($r = -0,73$, $p < .001$, (s. Abbildung 2.3)). In der Gruppe < 50 Jahre wurden durchschnittlich $33,1 \pm 4$ Symbole korrekt identifiziert, während die älteren Probanden im Mittel nur $24,4 \pm 4,2$ richtige Antworten erreichten und damit signifikant schlechter abschnitten ($p < .001$). Darüber hinaus fand sich eine signifikante, negative Korrelation von ZVT und LPS 3 ($r = -0,74$, $p < .001$). Je jünger ein Proband war und je schneller er den ZVT bewältigt hatte, desto mehr richtige Punkte hatte er auch im LPS.

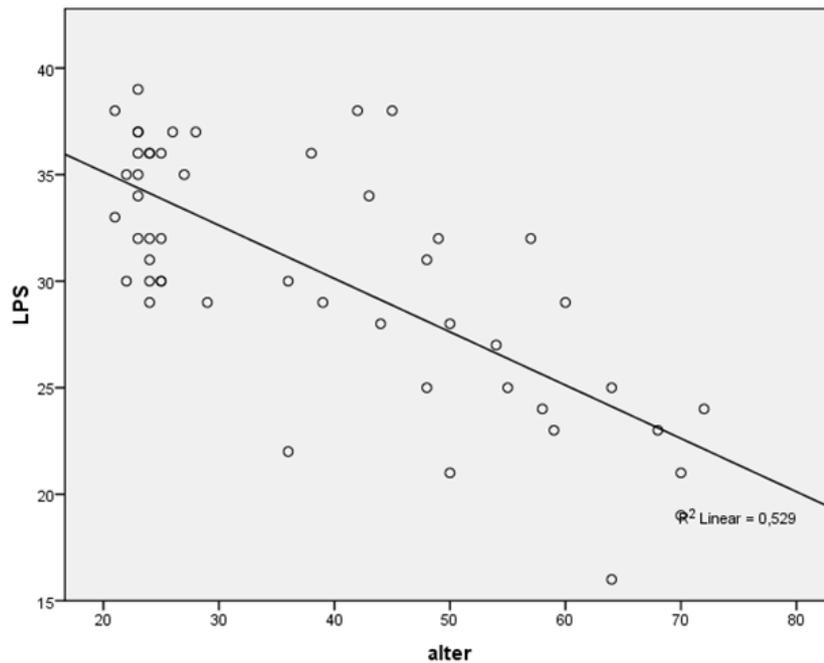


Abbildung 2.3: Darstellung der korrekten Antworten aus dem Leistungsprüfsystem (LPS) 3 in Abhängigkeit vom Alter der Probanden.

2.2 Stimuli

Bei den verwendeten Stimuli handelte es sich um in der Audiologie übliche IEC-Clickreize, deren Eigenschaften in der IEC Norm 60 645-3 definiert sind (ISO7029, 2000a). Dies sind $100\mu\text{s}$ dauernde, breitbandige Kurzzeitsignale, die zu einer synchronen Erregung von Neuronen der Hörbahn führen. Angeboten wurden entweder Einzel-Clicks oder Train-Stimuli. Der Train-Stimulus bestand aus 10 dieser einzelnen Rechteckreize, die mit einer Frequenz von 12,4 Hz und einer Gesamtdauer von 830ms abgespielt wurden. Eine Schwellenwertbestimmung wurde für beide Stimuli bei jedem Probanden durchgeführt. Die Hörschwelle für Click bzw. Train Stimuli lag bei allen Probanden zwischen 20-35 dB SPL. Für das Experiment wurde der SPL um 50 dB erhöht um sicherzugehen, dass die Reize individuell gut hörbar waren und eine einheitliche Aktivierung des Kortex auslösen. Dementsprechend wurde der Versuch bei 70-85 dB SPL durchgeführt.

2.3 ITD-Schwellenbestimmung

Die ITD-Schwelle wurde als die Laufzeitdifferenz definiert, die beim Probanden gerade noch zu einer sicheren Seitenwahrnehmung führt. Im englischen Sprachraum wird dieser Wert als „just noticeable difference“ (eben merklicher Unterschied) kurz JND verzeichnet.

2.3.1 Geräte

Für das Experiment wurden standardisierte Einsteckkopfhörer (E-A-R-TONE 3A, Aero Company) genutzt. Diese bestehen aus 2 flexiblen, dünnen Gummischläuchen, welche auf dem letzten Zentimeter mit Schaumgummi ummantelt sind und im äußeren Gehörgang platziert werden. Sie wurden an die Soundkarte (DMX 6 Firewire) angeschlossen. Die korrekte Lage der Kopfhörer wurde mittels Train Reiz bei $0\mu\text{s}$ ITD geprüft und gegebenenfalls justiert, indem man die Kopfhörer tiefer beziehungsweise oberflächlicher im Gehörgang platzierte, bis der Proband den Stimulus genau mittig wahrnahm.

2.3.2 Versuchsaufbau und Durchführung

Der Proband saß mit den standardisierten Einsteckkopfhörern und offenen Augen auf einem Stuhl. Die Stimuli wurden mit rechts und links führenden ITDs randomisiert angeboten. Dabei wurde das Programm Matlab Version 2008a mit der Messkarte National Instruments USB 6229, Data Acquisition Device mit 4 analogen Ausgängen genutzt. Der Proband sollte entscheiden, von welcher Seite er den Stimulus wahrgenommen hatte. Erlaubt waren lediglich die Angaben „rechts“ oder „links“, das heißt, auch bei einer subjektiven Wahrnehmung von vorn bzw. aus der Mitte wurde eine Antwort rechts/links erzwungen („two-alternative forced choice“-Experiment). Im Laufe des Versuchs wurde die ITD nach einer festgelegten Treppenstufenprozedur variiert. Begonnen wurde bei einer ITD von $2000\mu\text{s}$. Es folgten ITDs von $1500\mu\text{s}$, $1000\mu\text{s}$, $750\mu\text{s}$, $500\mu\text{s}$, $400\mu\text{s}$, $300\mu\text{s}$, $200\mu\text{s}$, $100\mu\text{s}$, $50\mu\text{s}$, $40\mu\text{s}$, $30\mu\text{s}$, $20\mu\text{s}$, $10\mu\text{s}$, $5\mu\text{s}$, $0\mu\text{s}$. Dabei wurde bei drei richtigen Zuordnungen die ITD um eine Stufe erniedrigt, bei einmaliger falscher Zuordnung die ITD um eine Stufe erhöht. So ermittelte man 12 Wendepunkte. Der ITD Schwellenwert wurde aus dem Mittelwert der letzten sechs Wendepunkte errechnet (s. Abbildung 2.4).

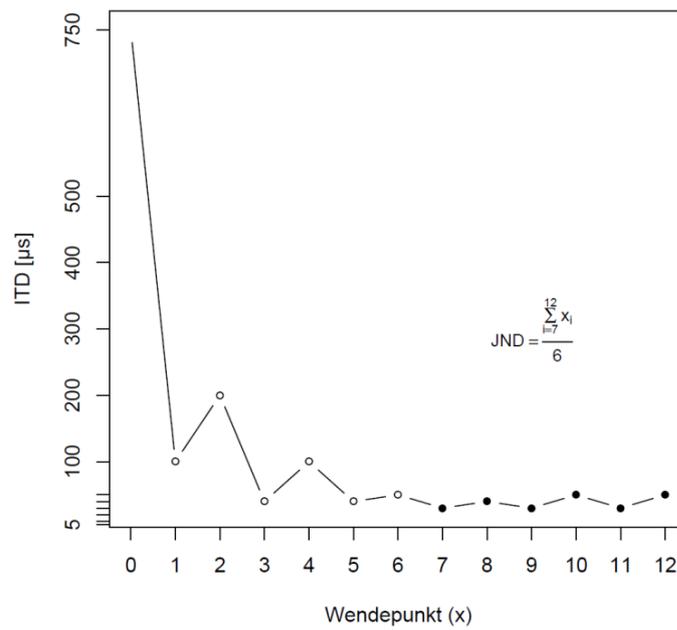


Abbildung 2.4: Treppenstufenprozedur zur Bestimmung des „eben merklichen Unterschiedes“ (just noticeable difference, JND), d.h. der ITD-Wahrnehmungsschwelle. Der JND berechnet sich als Mittelwert der letzten 6 Wendepunkte (schwarz).

2.4 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

2.4.1 NIRS-Gerät

Die Messungen wurden mit dem ETG-4000 Optical Topography System (Hitachi Medical Co., Japan) durchgeführt. Die zwei identischen Probesets (12x6cm) mit je 22 Kanälen bestanden aus jeweils 15 empfindlichen Optoden, 8 Sendern und 7 Empfängern. Damit die Probesets während der Messung direkt auf der Kopfhaut auflagen und trotzdem für jeden Probanden justierbar waren, wurden sie mit einem Gummiband frontal und occipital verbunden und jedem Teilnehmer angepasst. Die Sendeoptoden senden zwei verschiedene Wellenlängen, 695nm \pm 20 und 830nm \pm 20. Die Frequenz wird über der Wellenlänge und den verschiedenen Kanälen moduliert, um Überschneidungen zwischen den einzelnen Optoden zu minimieren. Die Empfänger fangen das von oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) reflektierte Licht auf. Nach Filterung und Analyse können so Konzentrationsänderungen von O_2Hb und HHb gemessen werden.

2.4.2 Versuchsaufbau

Für das NIRS Experiment wurde die Anzahl der ITDs deutlich reduziert und damit 3 verschiedene Testsituationen geschaffen: a) von vorn wahrgenommener Stimulus = ITD $0\mu s$, b) halb rechts/links wahrgenommener Stimulus = ITD $100\mu s$, c) maximal rechts/links wahrgenommener Stimulus ITD $750\mu s$. Der Versuch bestand aus 15 Blöcken zu je 32 s. Zwischen den Blöcken lag eine jeweils 32 s lange Pause. Jeder Block enthielt 16 Reize, auf die mit Tastaturdruck reagiert werden musste. Die Blöcke unterschieden sich untereinander in der ITD der dargebotenen Reize (siehe Abbildung 2.5). Um eine Adaptation zu vermeiden, wurden die Stimuli randomisiert dargeboten (Vigneault-MacLean et al., 2007).

Nach jedem Reiz musste die Versuchsperson auf der Computertastatur angeben, aus welcher Richtung sie den Ton wahrgenommen hatte. Die Tasten waren wie folgt zugeordnet: Zeigefinger der rechten Hand auf den Linkspfeil für "links gehört", Mittelfinger auf den Pfeil nach unten für „mittig gehört“ und Ringfinger auf den Rechtspfeil für "rechts gehört". Dieser Versuch wurde einmal mit dem Click-Reiz und einmal mit dem Train-Reiz durchgeführt. Durch den Tastendruck konnte nach dem Experiment die Reaktionszeit und die Korrektheit der Zuord-

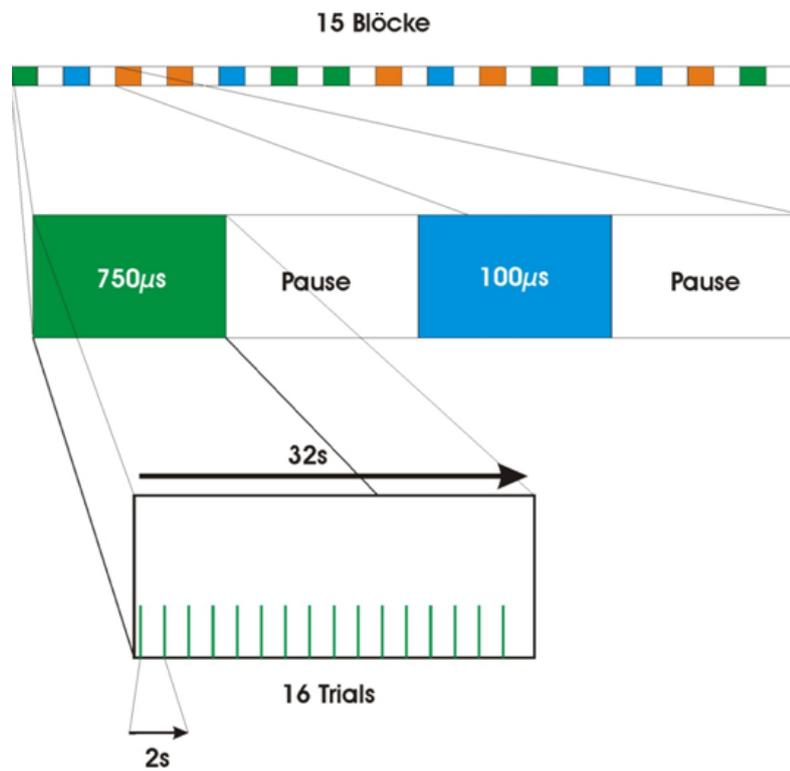


Abbildung 2.5: Versuchsablauf der NIRS-Lateralisation. Der Versuch bestand aus 15 Blöcken (farbig unterlegt) zu je 32 Sekunden. Dazwischen liegende weiße Abschnitte entsprechen den Pausen. Ein Block entspricht 16 Stimuli mit derselben ITD (jeweils rot, grün, blau), die sich nur in der Führung rechts/links unterscheiden. Die verschiedenen Blöcke wurden randomisiert angeboten.

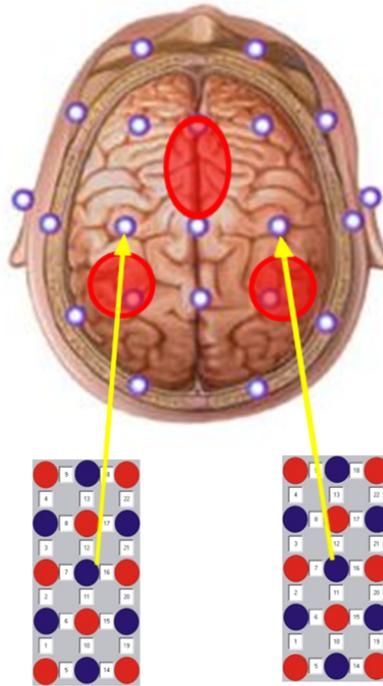


Abbildung 2.6: Platzierung der Probesets. Rot markierte Areale entsprechen der Region of interest (ROI)

nung bestimmt werden. Die Pausen nach jedem Abschnitt dienten zur Normalisierung der hämodynamischen Antwort auf die Ausgangslinie (baseline).

2.4.3 Durchführung

Der Versuch fand in einem abgedunkelten Raum statt. Da wir durch vorherige auditive fMRT, PET, MEG und EEG Studien (Alain et al., 2001; Arnott et al., 2004; Brunetti et al., 2005; Weeks et al., 1999; Zimmer et al., 2006) bei Lateralisierungsversuchen Aktivierungen im Bereich des inferioren Parietallappens und entlang der suprafrontalen Furche erwarteten, wurden die Probesets so platziert, dass die mittlere Optode jedes Sets über den EEG-Elektrodenpositionen C4 bzw. C3 (nach dem internationalen 10-20 System, (Jasper, 1958)) zu liegen kam (s. Abbildung 2.6).

Diese wurden durch Vermessen des Kopfes von Nasion bis Inion ermittelt. Dieser Wert entspricht 100%. Man vermisst 10% in Richtung Inion, danach 4 malig 20% und letztlich noch einmal 10% in Richtung Inion. Genauso werden die Punkte in der Linie zwischen den beiden Ohren vermessen. Somit befand sich die "Region of Interest"(ROI) mit der suprafrontalen Furche ca. bei den Kanälen 22 und 18 links und 4 und 9 rechts. Der inferiore Parietallappen lag dagegen ca. bei Kanal 1, 5, 6, 8, 14 links und 5, 10, 14, 15, 19 rechts. Der Proband wurde angehalten die Augen zu schließen, um visuelle Reize zu minimieren und möglichst nicht zu kauen, da auch die vermehrte Durchblutung der Kiefermuskulatur die sensible Messung beeinflussen kann. Die Durchführung des Tests dauerte 2 x 18 min. Die Datenaufnahme wurde mit einer ca. 10 Sekunden dauernden Ruhephase (baseline) begonnen.

2.4.4 NIRS-Daten Auswertung

Mit dem NIRS Gerät wurden die Konzentrationsveränderungen der Konzentrationen von oxygeniertem Hämoglobin und deoxygeniertem Hämoglobin aufgezeichnet. Spontane zerebrale Durchblutungsänderungen und Änderungen des Blutdruckes können jedoch durchaus langsame Veränderungen des NIRS Signals hervorrufen. Diese Änderungen stehen nicht in direktem Zusammenhang mit Konzentrationsänderungen des Hämoglobins aufgrund funktioneller Kortextaktivitäten. Deshalb wurden diese Signaländerungen mit Hilfe einer Nulllinienkorrektur herausgefiltert, um physiologische Effekte, die unabhängig von der Kortextaktivität die Daten beeinflussen, zu eliminieren (Ehli et al 2009). Weiterhin wurden die Daten aller Probanden einzeln gesichtet, um Artefakte, die beispielsweise durch Husten, Niesen oder Sprechen auftraten, zu prüfen und herauszuschneiden. Danach wurden die einzelnen Maxima und Minima der O₂Hb und HHb Konzentration detektiert und die Differenzen zur Nulllinie berechnet. Zur Datenerfassung, Bearbeitung und Auswertung wurde eine in SPSS (Version 17.0) erstellte Datenmaske verwendet. Für die statistischen Analyse wurden weiterhin folgende Verfahren angewendet:

- mehrfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (Gruppe x Bedingung)
- Chi-quadrat-Test für den Gruppenvergleich kategorialer Variablen

2 Material und Methodik

- T-Test für den Gruppenvergleich stetiger Variablen

Die Auswertung dieser Daten erfolgte zunächst über eine Berechnung der Mittelwerte der Oxygenierungsantwort während der gesamten Stimulationsdauer, abhängig von den Parametern Optodenkanal (1-22), Seite (rechts/links), ITD (750, 100, 0), Fehler (Anzahl) und Stimulus (Click/Train) für jeden einzelnen Probanden. In einer zweiten ANOVA wurde das Alter in die Auswertung mit einbezogen. Die Mittelwerte der Oxygenierungsantwort aller Probanden wurden für jeden Parameter erneut gemittelt. Zur Erfassung quantitativer Veränderungen wurden mit Hilfe der t-Tests für gepaarte Stichproben diese Mittelwerte für jeden Kanal, getrennt nach Seite, Stimulus und ITD auf statistische Signifikanz (im Vergleich zur Ruhephase/Nulllinie) untersucht. Die Veränderungen galten als signifikant bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nach Bonferroni-Korrektur. Die signifikanten Werte für die Kanäle wurden als funktionelle Antwort gewertet und auf ihre topographische Lokalisation auf der Kortexoberfläche hin geprüft. Die Ergebnisse wurden als Vergleich der einzelnen Bedingungen - also beispielsweise ITD 100 vs. ITD 750 präsentiert. Während beider Einzeluntersuchungen kommt es zu (gleichartiger) motorischer Aktivität durch Drücken der jeweiligen Antworttaste. Durch die Darstellung als Differenz wird dieser Signalanteil eliminiert, so dass im Idealfall lediglich die bei der jeweiligen Untersuchungsbedingung aktiven Cortexareale deutlich hervortreten. Die signifikanten Differenzen der hämodynamischen Antwort (in Form der t-Werte) bei ITD 750 und ITD 100 wurden sowohl für den Click-Stimulus als auch den Train-Stimulus in Colour-Maps farbig abgestuft dargestellt. Die Analyse zeigt die Kanäle mit signifikanter Aktivität in dunklen Rot- beziehungsweise Blautönen. Damit ist die Signifikanz der Oxygenierungsdifferenz über der gesamten Stimulationsdauer sichtbar und deren topographische Verteilung erkennbar. Dies erlaubt Vergleiche mit fMRT Studien und Untersuchungen von topographischen Zusammenhängen. Untersucht wurde der Einfluss des Alters, die Fehlerquote und die Reaktionszeit der Probanden.

2.5 Lokalisation

2.5.1 Geräte

Für das Lokalisationsexperiment wurden neun Aktiv Control Monitore M52 der Firma Klein & Hummel (Georg Neumann GmbH, Berlin) verwendet. Diese aktiven Lautsprecher zeichnen sich insbesondere durch ein verzerrungsarmes und neutrales Klangbild über dem gesamten Frequenzbereich aus. Die Ansteuerung erfolgte über eine Soundkarte der Firma PreSonus (FireStudio) in Kombination mit zwei 8-Kanal-Vorverstärkern (DigiMax D8, PreSonus Audio Electronic Inc., Baton rouge USA).

2.5.2 Versuchsaufbau

Das Lokalisationsexperiment fand in der sogenannten "Camera silentia" der HNO-Klinik Würzburg statt. Es handelt sich dabei um einen akustisch reflexionsarmen Raum, der sich durch einen besonders niedrigen Nebengeräuschpegel auszeichnet. Vor Versuchsbeginn wurde ein Schalldruckpegel von 25 dB SPL von nicht zu vermeidenden Nebengeräuschen gemessen. Der Raum entspricht damit den Anforderungen an eine audiologische Messkabine. Der Proband saß mittig in einem komfortablen Sessel mit einem Abstand von 1,5m zu den 9 im Halbkreis aufgestellten Lautsprechern. Die Lautsprecher waren in einem Winkel von $+90^\circ$, $+67,5^\circ$, $+45^\circ$, $+22,5^\circ$, 0° , $-22,5^\circ$, -45° , $-67,5^\circ$, -90° zum Probanden und 22,5 cm Abstand zueinander aufgestellt und von 1 bis 9 nummeriert (s. Abbildung 2.7).

Als Stimuli wurden die oben beschriebenen Click und Train Reize genutzt. Der Stimuluspegel wurde während der Untersuchung zufällig um ± 2 dB variiert, um eine Zuordnung auf Basis interauraler Pegeldifferenzen zu erschweren. Während des Experiments wurde jeder Stimulus 15mal angeboten. Daraus ergab sich eine Gesamtreizzahl von 135/Stimulus. Die Reihenfolge des Stimulustyps wurde ebenfalls über die Gesamtgruppe variiert, das heißt, je die Hälfte der Probanden lokalisierte zuerst den Click-, die andere den Train-Stimulus. Die Abfolge war dabei zufällig verteilt.

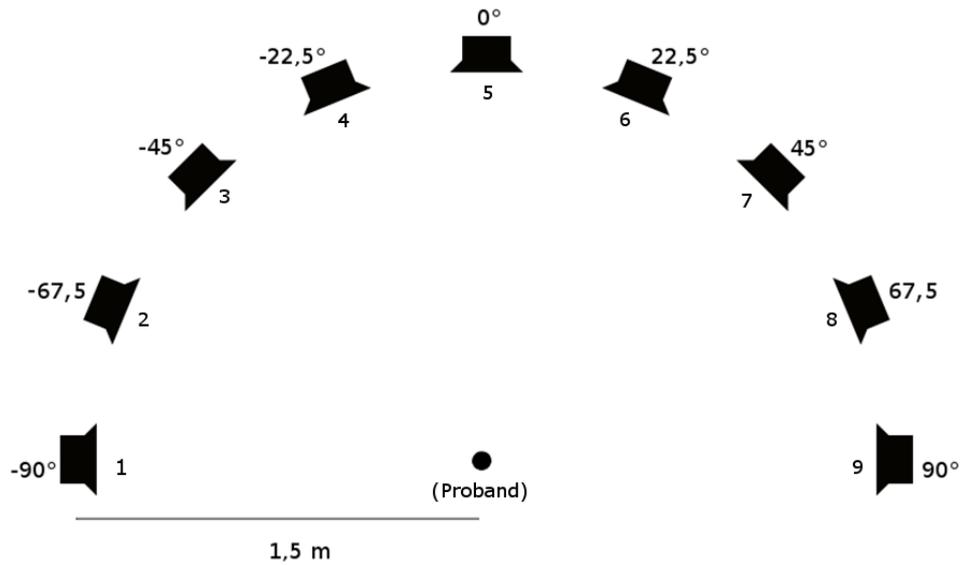


Abbildung 2.7: Lautsprecherpositionen

2.5.3 Durchführung

Der Proband wurde angehalten, den Kopf während der Darbietung des Reizes möglichst wenig zu bewegen und den mittigen Lautsprecher Nr. 5 zu fixieren. Nach Ablauf des Reizes musste der Proband die Nummer des Lautsprechers, den er als Quelle des Reizes vermutete, ansagen. Dabei durfte er Kopfbewegungen durchführen. Erst wenn der Proband den Stimulus zugeordnet hatte, wurde der nächste präsentiert. Das Ergebnis wurde vom Versuchsleiter in das Testprogramm Matlab 2008a eingegeben. Wiederholungen des Teststimulus oder Rückmeldungen bezüglich der Korrektheit der Antworten waren nicht zulässig. Im Anschluss an das Experiment wurden für jeden Teststimulus verschiedene Fehlermaße - sowohl für den gesamten Test als auch für die individuellen Lautsprecher - berechnet.

2.5.4 Auswertung

Bei der Fehlerauswertung wurden verschiedene Fehlermaße errechnet. Die geäußtesten sind dabei der mittlere absolute Fehler (mean absolute error, MAE) und der Prozentsatz der korrekten Zuordnungen (percent correct, PC). MAE quantifiziert die Genauigkeit der Antworten in °. Dabei wird die absolute Differenz des einzelnen (k-ten) geantworteten Winkels a_k vom angebotenen Winkel

bk für die Berechnung verwendet. Im Einzelnen wurden die Fehlermaße nach folgenden Formeln berechnet:

$$MAE = \frac{1}{N \cdot M} \sum_{i=1}^M \sum_{k=1}^N |\varphi_k - \psi_k| \quad (2.1)$$

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N \cdot M} \sum_{i=1}^M \sum_{k=1}^N (\varphi_k - \psi_k)^2} \quad (2.2)$$

N repräsentiert dabei die Anzahl der Lautsprecher (hier: 9), während M für die Anzahl der Wiederholungen pro Lautsprecher (hier 5 Wiederholungen x 3 Pegel = 15) steht.

3 Ergebnisse

In einer vorausgegangenen Dissertation aus der Univ.-HNO-Klinik Würzburg wurde eine signifikante Verschlechterung des Sprachverständnisses und des räumlichen Hörvermögens ab dem 50. Lebensjahr nachgewiesen (Papke, 2013). Zur Analyse der Altersabhängigkeit der Ergebnisse erfolgte daher zusätzlich zur Korrelation die Einteilung in eine Probandengruppe <50 Jahre ($n = 35$, Alter: $29,9 \pm 9$ Jahre) und >50 Jahre ($n = 15$, Alter: $60,8 \pm 7$).

3.1 ITD-Schwellenbestimmung

Schon während des Versuchs zeigten sich verschiedene Näherungsweisen der Probanden an den Schwellenwert. Einige Probanden konnten durch richtige Zuordnung schnell in den Bereich des Schwellenwertes vordringen, und die 12 Wendepunkte wurden nahe des Schwellenwertes gemessen. Andere Probanden näherten sich langsam der Schwelle, da auch bei den großen ITDs Fehler auftraten. Die ITD-Schwelle (eben merklicher Unterschied, JND) für die Gesamtgruppe lag im Mittel bei $80,1 \pm 99,7 \mu s$. Die Einzelergebnisse in Abhängigkeit vom Lebensalter wurde in Abbildung 3.1 nach Stimulustyp getrennt dargestellt. Sowohl für Click-Stimulus als auch Train-Stimulus waren JND und Alter signifikant positiv korreliert (Click: $r = 0,44$, $p < .01$; Train: $r = 0,46$, $p < 0.01$). Bei der Betrachtung nach Altersgruppen (siehe Abbildung 3.2) ergaben sich ebenfalls signifikante Altersunterschiede: Für die unter 50-Jährigen lag der Mittelwert für die ITD-Schwelle bei $51,6 \pm 41,8 \mu s$ (Click) bzw. $32,0 \pm 25,5 \mu s$ (Train) während bei den über 50-Jährigen signifikant größere ITD-Schwellen mit einer stärkeren Streuung um den Mittelwert gemessen wurden (Click: $139 \pm 150,7 \mu s$, $p < .05$; Train: $76,9 \pm 63,6 \mu s$, $p < .01$). Beide Altersgruppen erreichten für den Train-Stimulus signifikant geringere Schwellwerte, als für den Click (<50 Jahre: $p < .001$; >50 Jahre: $p < .05$).

3 Ergebnisse

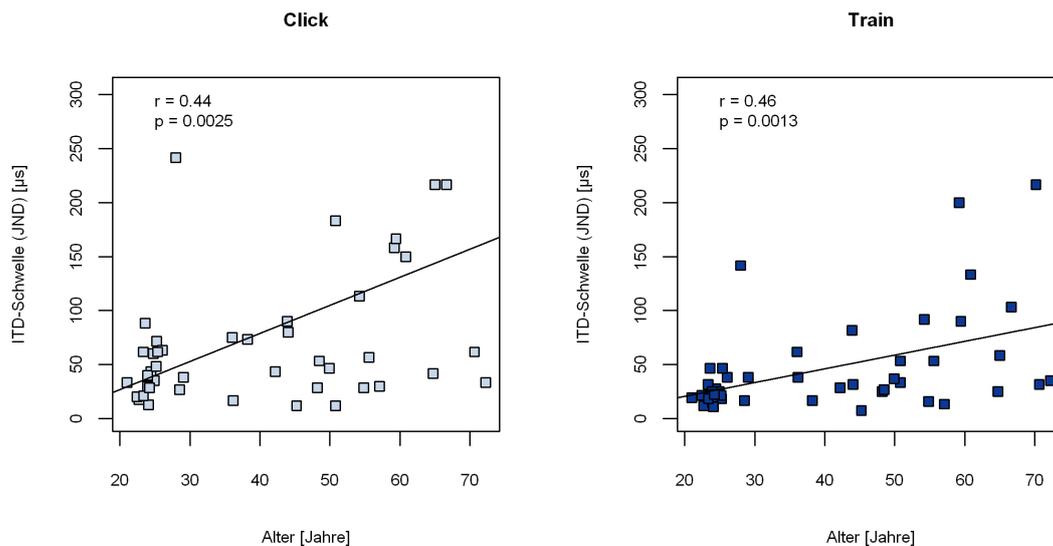


Abbildung 3.1: Darstellung des eben merklichen Unterschiedes (JND) in μs in Abhängigkeit vom Alter bei Click- und Train-Stimuli im Vergleich

3.2 NIRS-Lateralisation

3.2.1 Verhaltensdaten

Fehler

Pro ITD wurden 80 Click-Stimuli und 80 Train-Stimuli präsentiert. Es sollte der Einfluß von Stimulustyp, ITD und Alter auf die Fehleranzahl untersucht werden. Eine Übersicht über Mittelwert und Standardabweichung der Fehlerquoten für die untersuchten Stimuli sowie die 3 verwendeten ITDs gibt Tabelle 3.1. Für die Gesamtgruppe ergab die ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjekt-faktoren Reiz (Click und Train) und ITD (0, 100 und 750 μs) den signifikanten Haupteffekt Reiz ($F[1,46] = 317,97, p < .001$) und den Haupteffekt ITD ($F[2,92] = 29,21, p < .001$). Der Haupteffekt Reiz zeigte, dass weniger Fehler beim Train-Stimulus als beim Click-Stimulus gemacht wurden. Bei einer ITD von 750 μs fanden sich die geringste Anzahl von Fehlern, bei einer ITD von 100 μs die höchste Anzahl. Dieser zweite Haupteffekt konnte in einem Post hoc t-Test unabhängig von der Reizart bestätigt werden ($p < .001$). Für die Gesamtgruppe wurde die Anzahl der Fehler für jede ITD und beide Stimuli (Click, Train) einzeln erfasst, anschließend die Mittelwerte errechnet und in Abbildung 3.3 dargestellt.

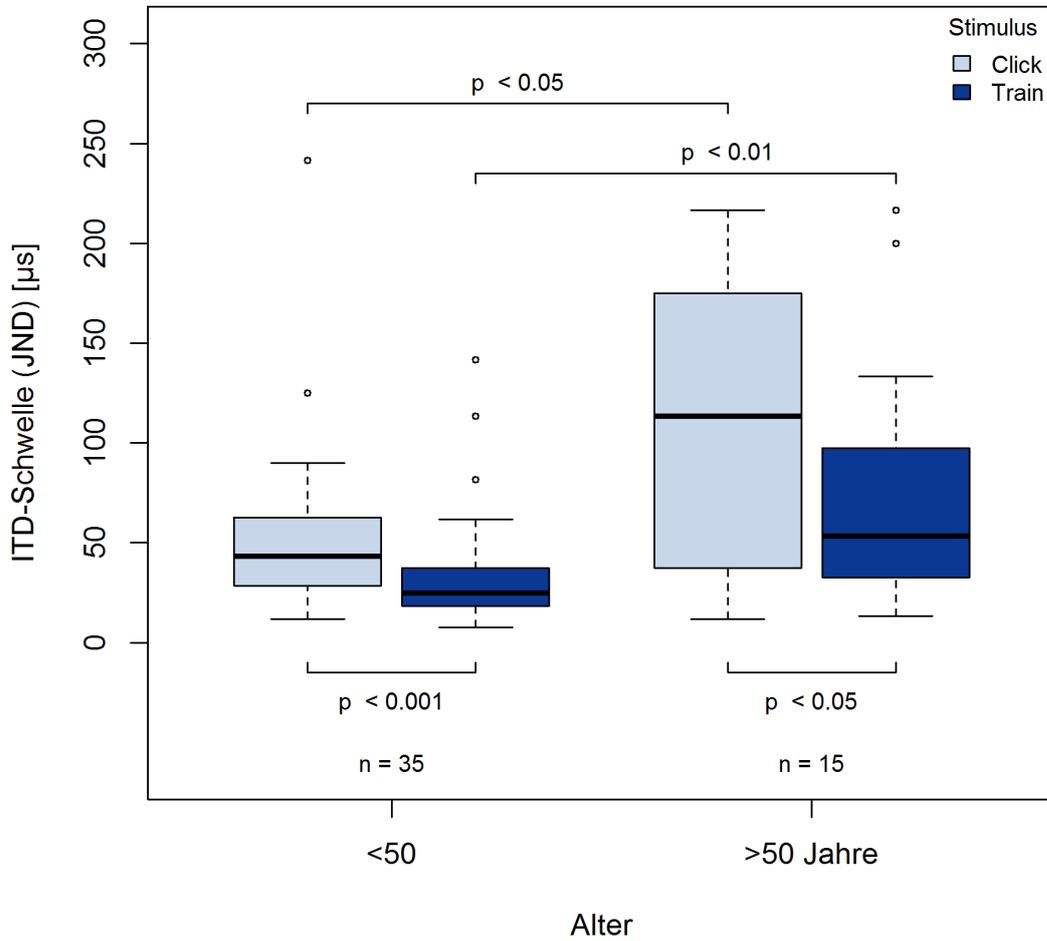


Abbildung 3.2: Darstellung des eben merklichen Unterschiedes (JND) in μs nach Altersgruppen bei Click- und Train-Stimuli im Vergleich

Tabelle 3.1: Fehlerquote bei der Lateralisation während der Nahinfrarotspektroskopie, jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung (ITD = interaural time difference, Interauraler Zeitunterschied)

ITD [μs]	Click	Train
0	23,64 \pm 19,66	19,02 \pm 21,58
100	29,91 \pm 19,98	24,92 \pm 19,28
750	4,02 \pm 7,73	2,06 \pm 6,93

3 Ergebnisse

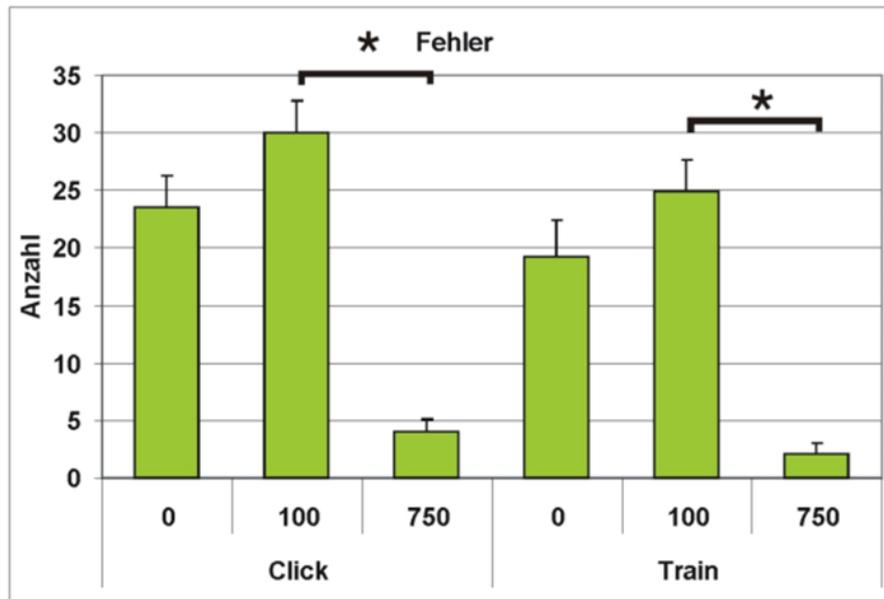


Abbildung 3.3: Anzahl der Fehler während der Click-Stimuli und Train-Stimuli. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts. * signifikanter Unterschied ($p < .05$)

Die Fehlerquote lag für den Train-Stimulus bei allen ITDs unterhalb der des Click-Reizes. Für die ITD 750 trat die geringste Anzahl an Fehlern auf. Die höchsten Fehlerzahlen wurden für die ITD von 100 erreicht. Es kam bei der ITD 0 zu einer erstaunlich hohen Fehleranzahl. Die ITD 0 sollte als Kontrollbedingung mit den wenigsten Fehlern präsentiert werden, da die Töne vorhersehbar alle von vorn bzw. mittig wahrgenommen werden sollten. Offensichtlich war dies nicht der Fall. Die ITD 0 konnte deswegen nicht als Kontrollaufgabe für die Auswertung verwendet werden und wurde bei der NIRS-Analyse nicht berücksichtigt. Die NIRS-Analyse beschränkte sich daher auf die ITD 750 und ITD 100 und vergleicht die Ergebnisse im Bezug auf Reiz, Alter, Seite, Kanäle, Fehler und Reaktionszeit.

Es wurde weiterhin die Abhängigkeit der Fehlerquote vom Alter untersucht. Die ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Reiz (Click und Train) und ITD (ITD 0, 100, 750 μs) und dem Zwischensubjektfaktor Alter (<50 Jahre, >50Jahre) zeigte die signifikanten Haupteffekte Reiz ($F[1,45] = 19,98$, $p < .001$) und ITD ($F[2,90] = 30,96$, $p < .001$) mit der signifikanten Interaktion Bedingung x Alter. Der Haupteffekt ITD zeigte eine größere Differenz der Mittelwerte der beiden Gruppen bei ITD 100 als bei ITD 750. Insgesamt war der Mittelwert

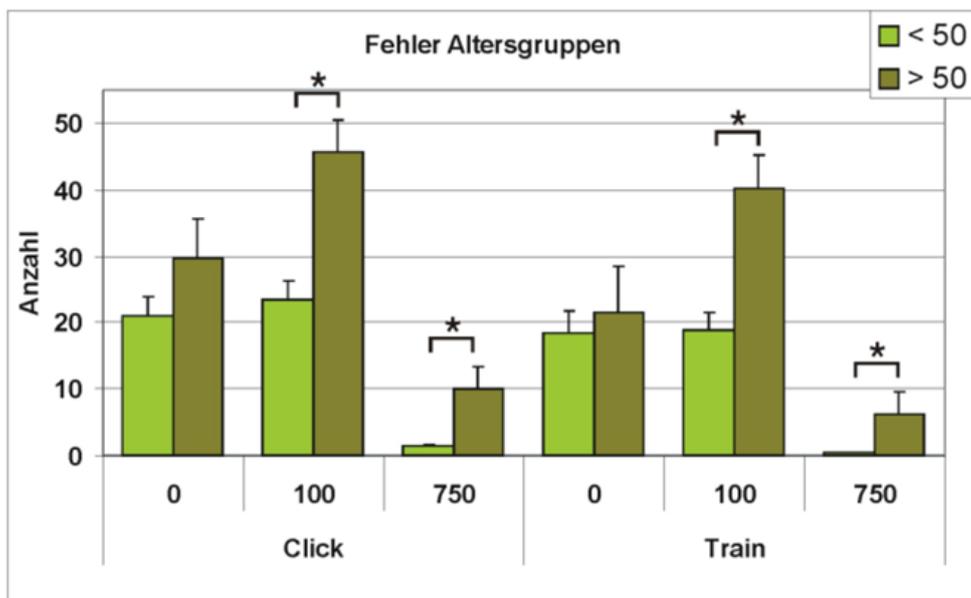


Abbildung 3.4: Mittlere Anzahl der Fehler während der Click- und Train-Stimuli in Abhängigkeit von der ITD für Versuchspersonen über und unter 50J. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes. * signifikanter Unterschied bei $p < .05$.

der Fehler bei ITD 100 größer als bei ITD 750. Der Haupteffekt Reiz zeigte, dass beim Train-Stimulus in beiden Gruppen signifikant weniger Fehler gemacht wurden. Die Differenz der Mittelwerte der beiden Gruppen war für den Train-Stimulus geringer. Der Post-hoc t-Test bestätigte in Unabhängigkeit von der Reizart die signifikant höhere Fehlerzahl der Altersgruppe >50 Jahre ($p < 0.001$). In allen Bedingungen war die Fehlerquote der Gruppe > 50 Jahre höher als die Fehlerquote der Gruppe < 50 Jahre. Die größten Unterschiede in der Anzahl der Fehler wurden bei einer ITD von 100 festgestellt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Altersgruppen und ITDs wurden in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Reaktionszeit

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Reaktionszeit von Stimulstyp und ITD wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Reiz (Click und Train) und ITD (ITD 0, 100, 750 μ s) durchgeführt. Dabei zeigte sich der signifikante Haupteffekt Reiz ($F[1,45] = 20,93$, $p < .001$) und ITD ($F[2,90] = 24,42$, $p < .001$).

3 Ergebnisse

Tabelle 3.2: Fehlerquote bei der Lateralisation während der Nahinfrarotspektroskopie, jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung für die beiden Altersgruppen < 50 Jahre und > 50 Jahre (ITD = interaural time difference, Interauraler Zeitunterschied)

ITD [μ s]	Click		Train	
	<50 J.	>50 J.	<50 J.	>50 J.
0	20,09 \pm 17,99	28,67 \pm 22,21	18,29 \pm 19,92	21,53 \pm 25,15
100	23,94 \pm 16,69	43,2 \pm 20,04	18,07 \pm 15,65	38,21 \pm 19,74
750	1,33 \pm 1,06	9,73 \pm 11,67	0,41 \pm 0,78	5,9 \pm 11,73

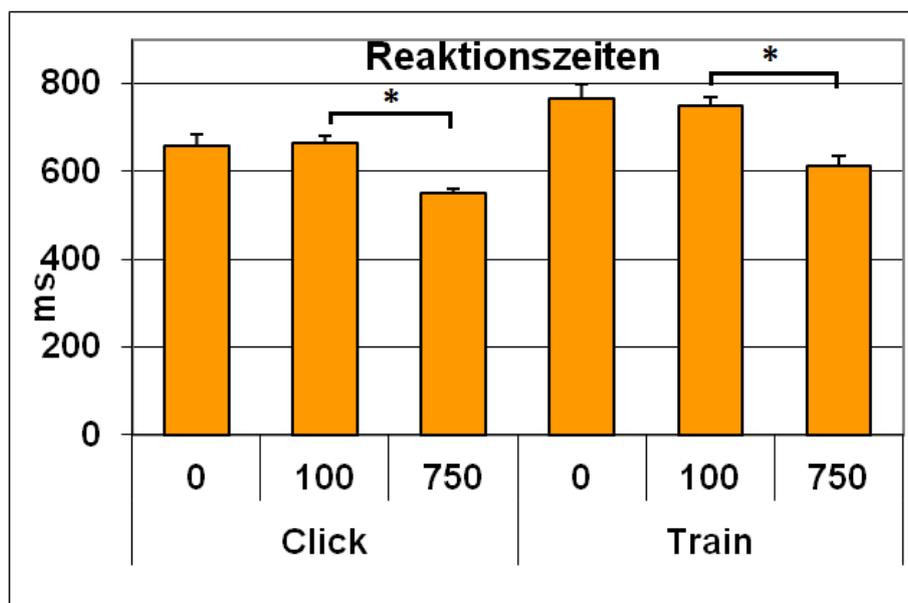


Abbildung 3.5: Mittlere Reaktionszeiten während der Click- und Train-Stimuli in Abhängigkeit von der ITD. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts.*signifikante Unterschiede.

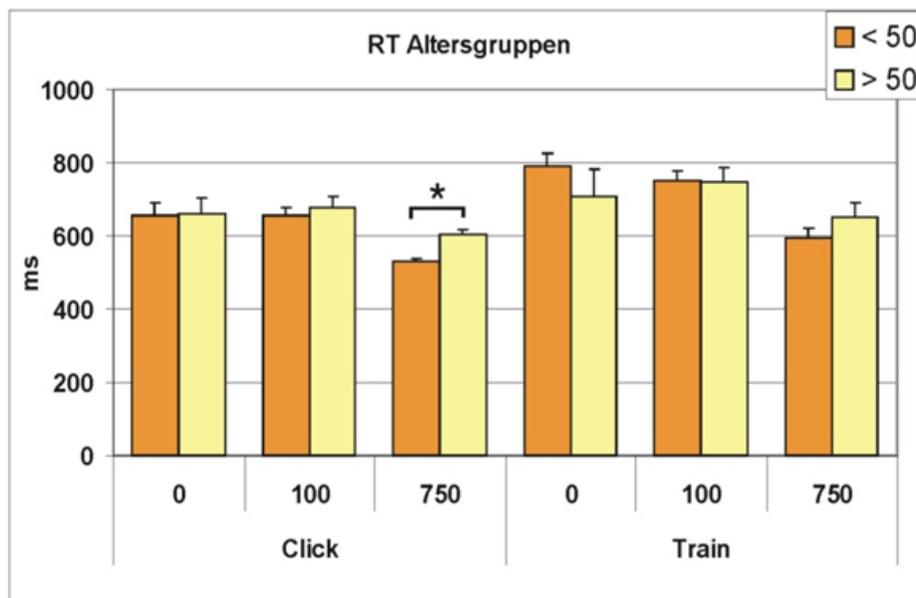


Abbildung 3.6: Mittlere Reaktionszeiten während der Click-Stimuli und Train-Stimuli in Abhängigkeit von der ITD für Versuchspersonen über und unter 50.J. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts. * signifikanter Unterschied bei $p < .05$.

Beim Haupteffekt ITD war eine verlängerte Reaktionszeit bei ITD 100 im Vergleich zu ITD 750 zu verzeichnen. Der Haupteffekt Reiz war zwar signifikant, konnte aber nicht verwertet werden: Bei der Auswertung der Ergebnisse der Reaktionszeiten musste festgestellt werden, dass einige Probanden noch während des laufenden Train-Stimulus die Taste für die Zuordnung drückten. Damit konnte die Stimuluszeit nicht komplett von der Reaktionszeit getrennt werden. Ein Vergleich zwischen den beiden Stimuli (Click/Train) war daher nicht möglich, jedoch konnten innerhalb eines Stimulustyps die verschiedenen ITD-Bedingungen miteinander verglichen werden. So zeigte sich für den Click eine verlängerte Reaktionszeit bei der ITD 100 ($662,9 \pm 111,7$ ms) im Vergleich zur ITD 750 ($551,3 \pm 68,6$ ms, $p < .001$). Auch bei den Train-Stimuli kam es während der ITD 100 ($748,3 \pm 154,3$ ms) zu einer längeren Reaktionszeit als während der ITD 750 ($613,1 \pm 146,7$ ms, $p < .001$). Sowohl für den Click als auch für den Train wurden während der Bedingung ITD 0 ähnlich lange Reaktionszeiten gemessen, wie bei der ITD 100 (Click: $656,9 \pm 187,7$ ms; Train: $764,0 \pm 238,7$ ms), deshalb konnte diese nicht wie ursprünglich geplant als Kontrollbedingung verwendet werden.

Um festzustellen ob das Alter die Reaktionszeiten beeinflusst, wurden die Zeiten der Probandengruppe <50 mit denen, der >50 jährigen verglichen. Die ANO-

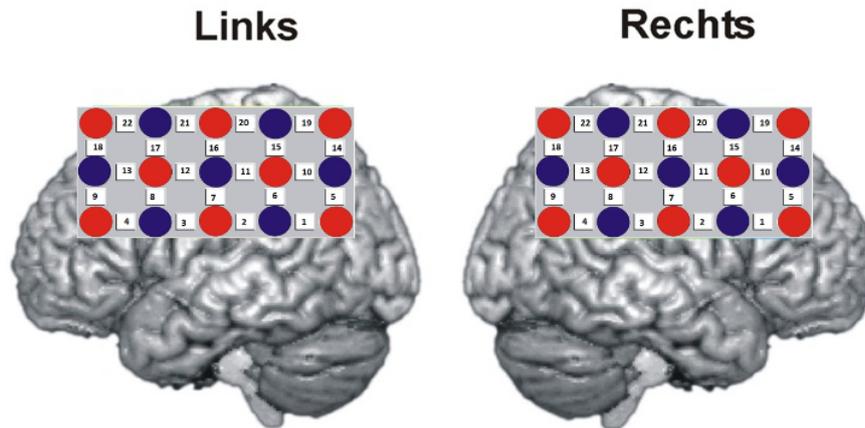


Abbildung 3.7: Platzierung der Probesets am aufgeklappten Cerebrum auf der jeweils rechten und linken Hemisphäre

VA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Reiz (Click und Train) und ITD (ITD 0, 100, 750 μ s) sowie dem Zwischensubjektfaktor Alter (<50 Jahre, >50 Jahre) zeigte sich der signifikante Haupteffekt Reiz ($F[1,44] = 13,35$, $p < .001$) und ITD ($F[2,88] = 15,42$, $p < .001$). Im post-hoc t-Test zeigte sich, dass die Gruppe der über 50-Jährigen langsamer bei Click-Stimulus bei ITD 750 reagierte ($p < .001$).

3.2.2 NIRS Daten - Analyse der gesamten Gruppe

Im Folgenden werden die Ergebnisse der hämodynamischen Reaktionen beider Hemisphären erläutert. Zum besseren Verständnis der Lokalisation der Optoden der Probesets wurden diese in den Ergebnisgrafiken auf die jeweils rechte und linke Hemisphäre projiziert. (Abbildung 3.7)

Click: O₂Hb

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der kortikalen hämodynamischen Antwort (Messung O₂Hb) von ITD, Seite und Kanal wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Die ANOVA für [O₂Hb] mit den Innersubjektfaktoren ITD (ITD 0, 100 und 750 μ s), Seite (linkes und rechts Probeset) und Kanal (1-22) zeigte den signifikanten Haupteffekt ITD ($F[2,98] = 3,22$, $p = .04$) und Kanal ($F[21,1029] = 5,14$, $p < .001$), sowie die signifikanten Interaktionen Seite x Kanal ($F[21,1029] = 6,85$, $p < .001$) und ITD x Seite x Kanal ($F[42,2058] = 4,19$, $p < .001$). Um die Dreifach-

interaktion ITD x Seite x Kanal aufzulösen, wurden post-hoc T-Tests für jeden Kanal zwischen den ITD-Bedingungen gerechnet.

Bei dem Haupteffekt ITD ergab sich eine stärkere hämodynamische Antwort über alle Kanäle gemittelt bei ITD 750 als bei ITD 100. Bei dem Haupteffekt Kanal zeigten sich deutlich größere Werte in inferior parietalen Kanälen als bei den übrigen Kanälen. Bei den Interaktionen errechneten wir für die Interaktion Seite x Kanäle signifikante Werte für Kanäle auf der linken Seite, die inferior parietalen lokalisiert waren. Für die Interaktion Zeit x Seite x Kanäle zeigte sich, dass die hämodynamische Antwort für ITD 750 für die linke Hemisphäre für inferior parietalen Kanäle am stärksten ausgeprägt war (s. Abbildung 3.8).

Click: HHb

Die ANOVA für HHb mit den Innersubjektfaktoren ITD (0, 100 und 750), Seite (linkes und rechts Probeset) und Kanal (1-22) zeigte den signifikanten Haupteffekt Kanal ($F[21,1029] = 6,49, p < .001$), sowie die signifikante Interaktion Seite x Kanal ($F[21,1029] = 9,515, p < .001$).

Bei dem Haupteffekt Kanal konnten auch hier für die inferior parietalen Kanäle im Vergleich zu den umliegenden Kanälen signifikante Werte errechnet werden. Bei den Interaktionen ergaben sich für die Interaktion Seite-Kanäle in der linken Hemisphäre im inferior parietalen Bereich signifikante Unterschiede in der Aktivierung.

Click: Hämodynamische Unterschiede ITD 100 vs. ITD 750

Abbildung 3.8 stellt die hämodynamischen Unterschiede zwischen der Stimulation mit dem Click-Stimulus bei einer ITD von 750 und einer Stimulation mit einer ITD 100 dar. Signifikante Differenzen zwischen den beiden ITD wurden dabei für einen Anstieg von O_2Hb in dunklen Rottönen und einem Abfall des HHb in dunklen Blautönen präsentiert. Es zeigte sich dabei in der O_2Hb -Abbildung eine beidseitig parietal signifikante Differenz der O_2Hb -Antwort mit Schwerpunkt im inferioren Parietallappen. Dieses Gebiet wurde durch ITD 750 signifikant stärker aktiviert als durch ITD 100. In der linken Hemisphäre deuteten sich leichte präfrontale Differenzen an, für die jedoch keine signifikanten Werte errechnet werden konnten. Insgesamt kam es zu einer stärkeren hämodynamischen Differenz zwischen den ITDs in der linken Hemisphäre. Die betreffenden Optoden

3 Ergebnisse

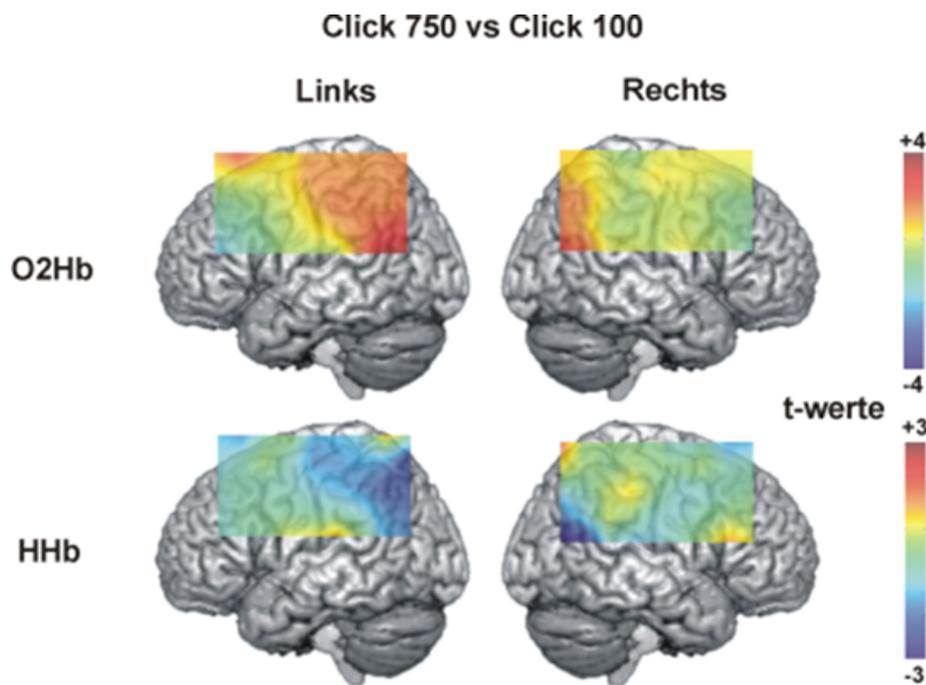


Abbildung 3.8: Hämodynamische Differenz bei Click-Stimulus zwischen ITD 750 und ITD 100. Alle Werte mit $df=49$. Obere Hälfte: oxygeniertes Hämoglobin, unter Hälfte deoxygeniertes Hämoglobin

mit in der ANOVA errechneten signifikanten p-Werten lagen links inferior parietal: Optode 1 mit $t_{(49)} = 2,672$, $p < .05$; 5 mit $t_{(49)} = 2,886$, $p < .01$; 11 mit $t_{(49)} = 2,078$, $p < .05$ und 14 mit $t_{(49)} = 2,092$, $p < .05$. Rechtsseitig signifikante Optoden waren 4 mit $t_{(49)} = 2.454$, $p < .05$ und 9 mit $t_{(49)} = 2.092$, $p < .05$. In der HHb Darstellung war simultan eine deutliche Differenz des Abfalls der HHb Konzentration zu erkennen. Wie bei O_2Hb fand er im inferioren Parietallappen statt. Hier kam es durch die ITD 750 zu einem stärkeren Abfall als bei ITD 100. Es zeigte sich ein bilateral auftretender Unterschied in den Aktivierungen, der jedoch in der linken Hemisphäre stärker ausfiel. Es wurden signifikante Werte für die Optoden 10 mit $t_{(49)} = -2.190$, $p < .05$ und 14 mit $t_{(49)} = -2.419$, $p < .05$ in der linken Hemisphäre und für die rechten Hemisphäre die Optode 4 mit $t_{(49)} = -2.942$, $p < .01$ errechnet. Somit zeigte sich also sowohl in der O_2Hb -Abbildung, wie auch in der HHb-Abbildung eine simultane, lokal übereinstimmende, hämodynamische Reaktion, die bei der ITD 750 stärker ausgeprägt war als bei ITD 100. Beides zusammengenommen - ein Anstieg von oxygeniertem und ein Abfall von deoxygeniertem Hämoglobin - deutet auf eine funktionelle Aktivierung hin.

Train: O₂Hb

Die ANOVA für O₂Hb mit den Innersubjektfaktoren ITD (ITD 0, 100 und 750 μ s), Seite (linkes und rechts Probeset) und Kanal (1-22) ergab den signifikanten Haupteffekt Kanal ($F[21,1029] = 5,61, p < .001$), sowie die signifikanten Interaktionen Seite x Kanal ($F[21,1029] = 7,34, p < .001$) und ITD x Seite x Kanal ($F[42,2058] = 1,91, p < .001$). Um die Dreifachinteraktion ITD x Seite x Kanal aufzulösen, wurden post-hoc T-Tests für jeden Kanal zwischen den ITD-Bedingungen durchgeführt.

Bei dem Haupteffekt ITD wurde eine stärkere hämodynamische Antwort bei ITD 750 als bei ITD 100 errechnet. Bei dem Haupteffekt Seite zeigte die linke Hemisphäre signifikante Unterschiede, während für die rechte Hemisphere keine signifikanten Werte errechnet werden konnten. Bei dem Haupteffekt Kanäle ergaben sich deutlich signifikantere Werte in inferior parietalen Kanälen als bei den übrigen Kanälen. Bei den Interaktionen zeigten sich für die Interaktion Seite x Kanal signifikante Werte für Kanäle auf der linken Seite die inferior parietalen lokalisiert waren. Für die Interaktion Zeit x Seite x Kanal wurde die am stärksten ausgeprägte hämodynamische Antwort für ITD 750 in der linken Hemisphäre für inferior parietalen Kanäle beobachtet.

Train: HHb

Die ANOVA für HHb mit den Innersubjektfaktoren ITD (ITD 0, 100 und 750 μ s), Seite (linkes und rechts Probeset) und Kanal (1-22) zeigte den signifikanten Haupteffekte Kanal ($F[21,1029] = 6,04, p < .001$), sowie die signifikante Interaktionen Seite x Kanal ($F[21,1029] = 7,69, p < .001$). Bei dem Haupteffekt Kanal zeigten sich deutlich signifikante Werte in inferior parietalen Kanälen als bei den übrigen Kanälen. Diese lagen auf der linken Seite des Probesets (Seite x Kanal).

Train: Hämodynamische Unterschiede ITD 100 vs. ITD 750

Ähnlich wie beim Click-Stimulus war in der O₂Hb-Abbildung ein signifikanter Unterschied im O₂Hb-Anstieg der linken Hemisphäre inferior parietal bei Optode 1 mit $t_{(49)} = 2.229, p < .05$ und 5 mit $t_{(49)} = 2.479, p < .05$ zu erkennen (Abbildung 3.9). Hierbei kam es für die ITD 750 zu einem stärkeren Anstieg von O₂Hb als während der ITD 100. In der rechten Hemisphäre fanden sich keine signifikanten

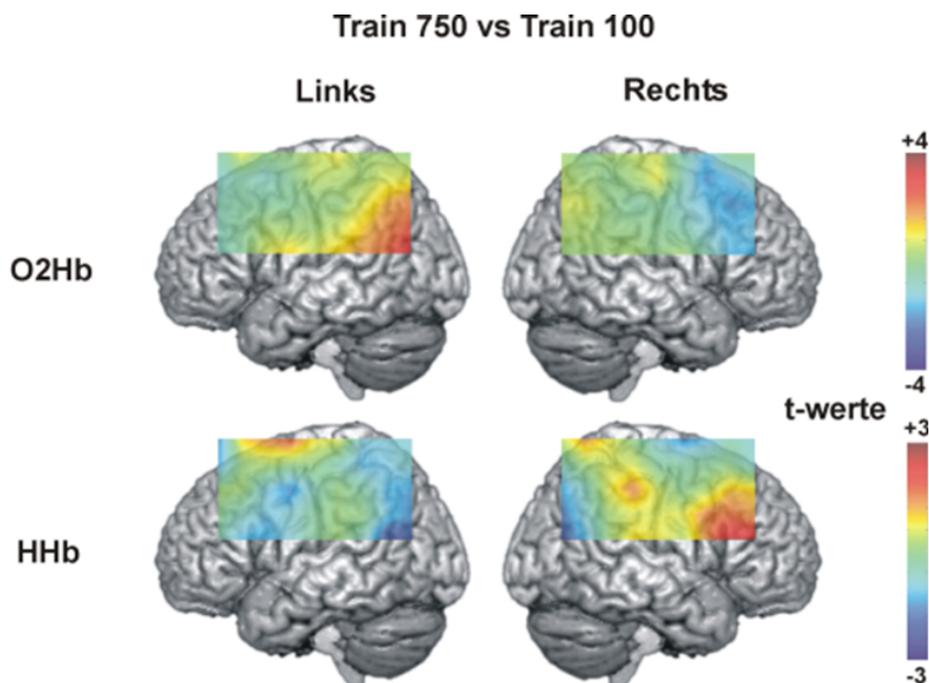


Abbildung 3.9: Hämodynamische Differenz bei Train-Stimulus zwischen ITD 750 und ITD 100. Alle t-Werte mit $df=49$. Obere Hälfte: oxygeniertes Hämoglobin, untere Hälfte: deoxygeniertes Hämoglobin

Differenzen im Aktivierungsmuster. In der HHb-Abbildung war eine Differenz im Abfall des HHb inferior parietal bei Optode 1 mit $t_{(49)} = -2.222$, $p < .05$ zu erkennen. Damit verhielt sich der Abfall kongruent zur Differenz im O_2Hb -Anstieg der linken Hemisphäre. Auch wenn rechtsseitig keine signifikanten Werte errechnet wurden, lag die größte Differenz der Aktivierung tendenziell inferior parietal. Damit zeigte sich beim Train-Stimulus in der O_2Hb -Abbildung, wie auch in der HHb-Abbildung eine simultane, lokal übereinstimmende, hämodynamische Reaktion, die bei der ITD 750 stärker ausgeprägt war als bei ITD 100.

Insgesamt war die Differenz der hämodynamischen Antwort bei dem Vergleich des Click-Stimulus bei einer ITD von 750 und 100 am stärksten im inferior parietalen Bereich. Das heißt, es kam dort zu einer höheren Aktivität während der ITD 750 als bei der ITD 100. Für den Train-Stimulus waren die Differenzen der Oxygenierung/Deoxygenierung weniger stark ausgeprägt. Trotzdem konnte in beiden Versuchen eine signifikante Mehraktivierung im Bereich des inferioren Parietallappens gemessen werden. Eine unterschiedliche Aktivität im superioren Frontallappens konnte zwar nicht mit signifikanten Werten belegt werden, jedoch zeigte sich ein statischer Trend in diesem Bereich für ITD 750. In der O_2Hb und

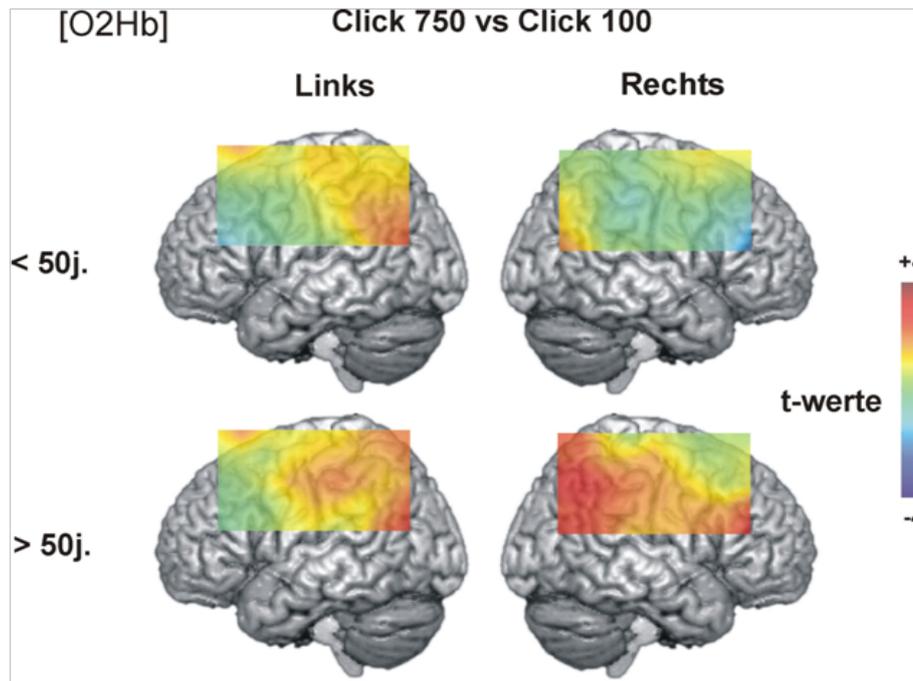


Abbildung 3.10: Differenz der hämodynamischen Antwort unter Click-Stimulus zwischen ITD 750 und ITD 100 bei den Gruppen < 50J. (n = 36) und > 50J. (n = 14). Links: Darstellung signifikanter Unterschiede im Anstieg des oxygenierten Hämoglobins. Rechts: Darstellung der signifikanten Unterschiede im Abfall des deoxygenierten Hämoglobins.

HHb-Antwort fiel in beiden Tests eine größere linksseitige Differenz der hämodynamischen Antwort auf.

3.2.3 Altersunterschiede bei der hämodynamischen Antwort

Click

Der Vergleich der Oxygenierungsantwort zwischen den beiden Altersgruppen < 50 Jahre und > 50 Jahre ist in Abbildung 3.10 dargestellt. Hier sind die Differenzen der hämodynamischen Antwort bei einer ITD von 750 und 100 abgebildet. Bei der Gruppe < 50 Jahre zeigten sich signifikante Unterschiede im O₂Hb-Anstieg links inferior parietal bei Optode 1 mit $t_{(35)} = 2.063$, $p < .05$. Es lag eine geringere Differenz der hämodynamischen Antwort in der rechten Hemisphäre vor. Dort konnten keine signifikanten Werte errechnet werden. Auch in der Gruppe über 50 Jahren konnte eine Differenz für die linke Hemisphäre inferior

3 Ergebnisse

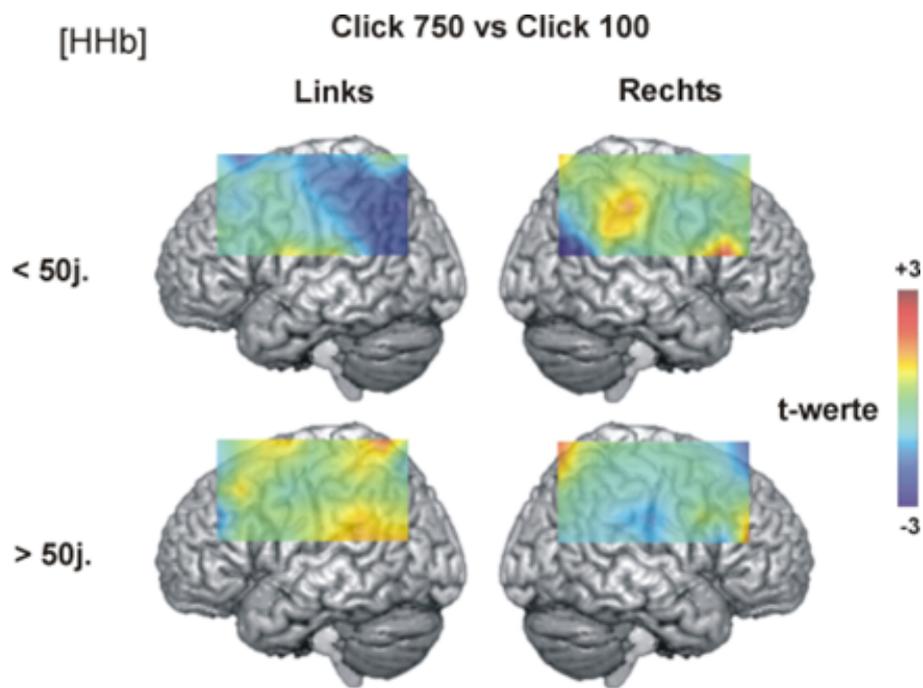


Abbildung 3.11: Darstellung der signifikanten Unterschiede im Abfall des deoxygenierten Hämoglobins.

parietal bei Optode 1 mit $t_{(13)} = 2.267$, $p < .05$ und 5 mit $t_{(13)} = 2.449$, $p < .05$ beobachtet werden. Entgegen vorheriger Beobachtungen, kam es hier jedoch zu einem stärkeren Unterschied in der rechten Hemisphäre mit den signifikanten inferior frontalen Optoden 5 mit $t_{(35)} = 2.390$, $p < .05$; inferior parietalen Optoden 8 mit $t_{(13)} = 2.248$, $p < .05$; 9 mit $t_{(13)} = 2.329$, $p < .05$; und superior parietalen Optoden 13 mit $t_{(13)} = 3.260$, $p < .01$; 18 mit $t_{(13)} = 2.333$, $p < .05$; 22 mit $t_{(13)} = 2.278$, $p < .05$. Es konnte also im Vergleich der beiden Gruppen insgesamt ein stärkerer Unterschied in der Aktivierung in der älteren Gruppe > 50 Jahren mit wiederum größerer Differenz der hämodynamischen Antwort in der rechten Hemisphäre, festgestellt werden. Die Werte der HHb-Auswertung ergaben in der jüngeren Gruppe eine Differenz des HHb-Abfalls, die kongruent zur Differenz des O_2Hb -Anstieg war. Es kam für die ITD 750 zu einer stärkeren hämodynamischen Antwort als bei ITD 100. Auch hier konnten links signifikante Werte inferior parietal für die Optoden 1 mit $t_{(35)} = -2.395$, $p < .05$ und 5 mit $t_{(35)} = -2.145$, $p < .05$; parietal für Optoden 14 mit $t_{(35)} = -2.198$, $p < .05$ und die superior frontale Optode 22 mit $t_{(35)} = -2.262$, $p < .05$ gemessen werden. Dabei kam es linksseitig zu einem stärkeren Unterschied der HHb-Antwort als rechts. Rechtsseitig konnten für die inferior parietale Optoden 4 mit $t_{(35)} = -2.852$, $p < .01$ und 9 mit $t_{(35)} = -2.046$, $p < .05$

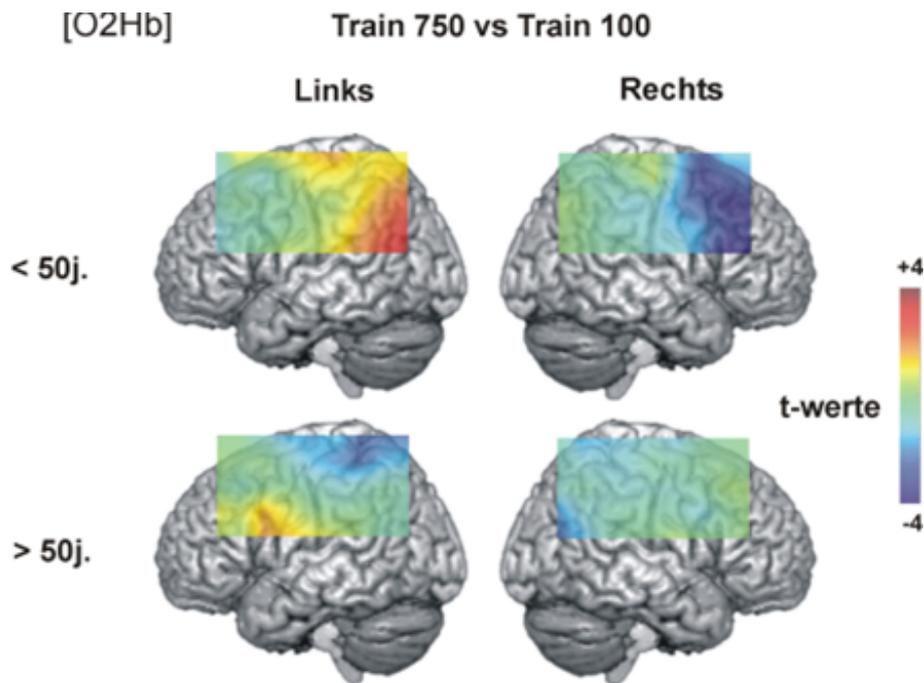


Abbildung 3.12: Differenz der hämodynamischen Antwort unter Train-Stimulus zwischen ITD 750 und ITD 100 bei den Gruppen < 50.J. und > 50J. Alle t-Werte mit $df=49$. Darstellung signifikanter Unterschiede im Anstieg des oxygenierten Hämoglobins.

signifikante Werte beobachtet werden. In der Gruppe über 50 Jahre konnten keine signifikanten Differenzen für das HHb errechnet werden. Es waren auch keine Tendenzen sichtbar. Insgesamt kam es also im Vergleich beider Gruppen zu einem übereinstimmenden inferior parietalen größeren O₂Hb-Anstieg und HHb-Abfall während ITD 750 in der jüngeren Gruppe, wobei eine stärkere Differenz der Aktivierung in der linken Hemisphäre erkennbar war. In der Gruppe > 50J. kam es rechtsseitig zu einem stärkeren O₂Hb-Anstieg während ITD 750, als in der jüngeren Gruppe, aber zu keinem vergleichbaren HHb-Abfall.

Train

Bei der Untersuchung mit dem Train-Stimulus bei einer ITD von 750 vs. 100 zeigte sich in der O₂Hb-Abbildung der jüngeren Gruppe linksseitig ein signifikanter inferior parietaler Aktivierungsunterschied bei Optode 1 mit $t_{(35)} = 2.647$, $p < .05$ und 5 mit $t_{(35)} = 2.956$, $p < .01$, welcher auch schon vorher bei der Click-Stimulus Untersuchung beobachtet werden konnte und der sich in der HHb-Abbildung

3 Ergebnisse

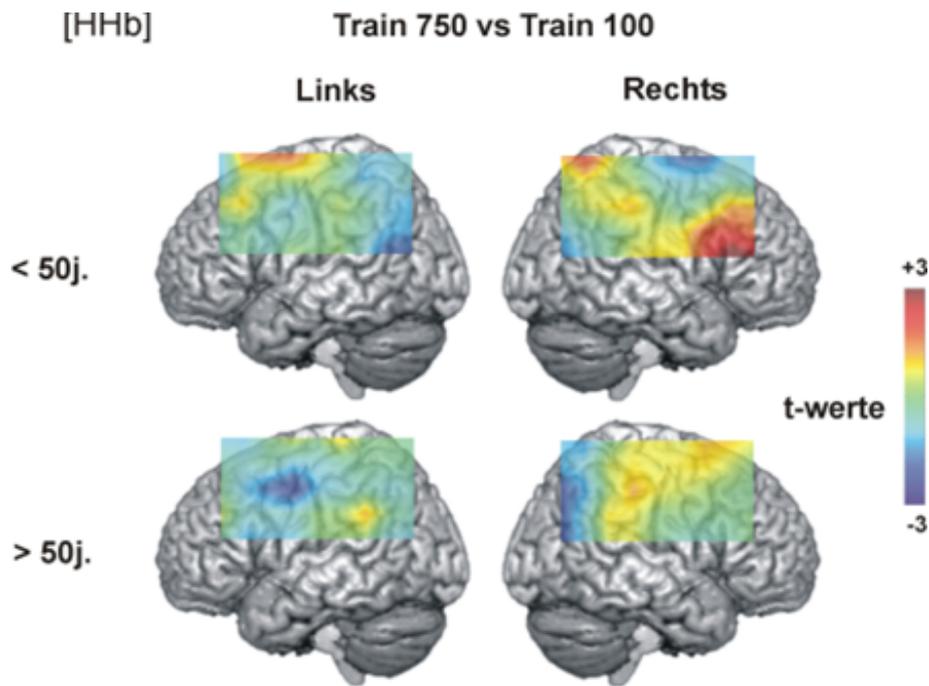


Abbildung 3.13: Darstellung der signifikanten Unterschiede im Abfall des deoxygenierten Hämoglobins.

mit einem signifikanten Unterschied bei Optode 1 mit $t_{(35)} = -2.049$, $p < .05$ widerspiegelte. Es kam dabei unter ITD 750 zu einer signifikant stärkeren hämodynamischen Antwort. In der Gruppe > 50 Jahren zeigten sich nur in der HHb-Abbildung eine signifikante Mehraktivierung während der ITD 750 für die präfrontal linke Seite mit Optode 12 mit $t_{(13)} = -2.465$, $p < .05$ und rechts inferior parietal bei Optode 9 mit $t_{(13)} = -2.164$, $p < .05$. Diese wurden jedoch nicht mit einer stärkeren O_2Hb -Antwort bei ITD 750 belegt.

Im Vergleich der beiden Gruppen war insgesamt erkennbar, dass in der Gruppe < 50 Jahren die Aktivierungsmuster bei allen Tests ähnlich blieben und die Unterschiede in O_2Hb - und HHb-Veränderungen lokal übereinstimmten. Es konnte bei beiden Reizen eine signifikante Differenz der Aktivierung inferior parietal festgestellt werden. Dabei lag sowohl bei den Click-Stimuli als auch bei den Train-Stimuli links eine größere Differenz vor. In der Gruppe > 50 Jahren waren die Differenzen der Aktivierungsmuster zwischen den Reizarten unterschiedlich. Die HHb-Antwort schien zeitlich und räumlich weniger mit der O_2Hb -Antwort übereinzustimmen.

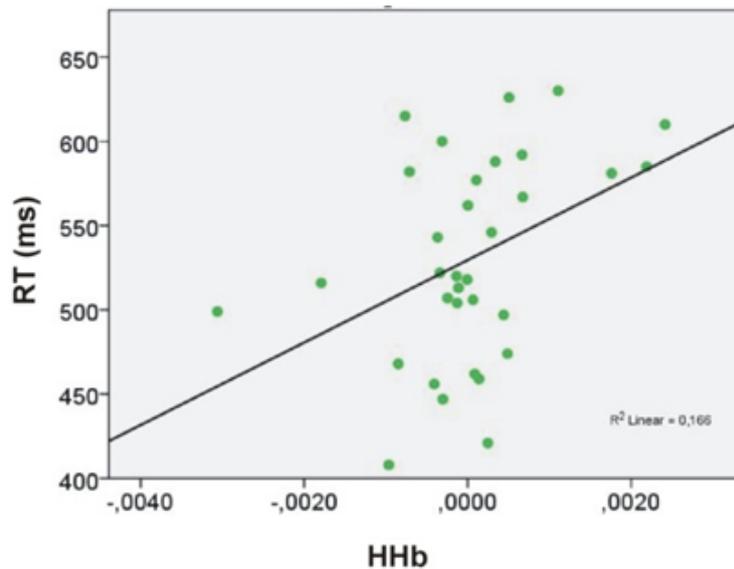


Abbildung 3.14: Zusammenhang der Stärke der Veränderung von [HHb] während der Click-750-Bedingung in mMol x mm und der Reaktionszeit in ms der Gruppe < 50J

3.2.4 Korrelation Verhaltensdaten - NIRS Aktivierung

Die NIRS zeigte eine deutliche hämodynamische Aktivierung des inferioren Parietallappens während des Lateralisationsexperimentes. Um die Abhängigkeit dieser Reaktion von den Verhaltensdaten (Reaktionszeit und Fehler) zu untersuchen, wurden zunächst die Reaktionszeiten und die Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins im inferioren Parietallappen (Kanal 1 und 5 gemittelt) miteinander korreliert. Der Vergleich der einzelnen Parameter Reaktionszeit, Altersunterschied und Deoxygenierung ergab eine verlängerte Reaktionszeit und eine geringer ausgeprägte HHb-Antwort bei der Altersgruppe > 50 Jahre (Abbildung 3.14 , Abbildung 3.15). Bei der jüngeren Gruppe wurde eine positive Korrelation von ($R^2(32) = .407$, $p < .05$) errechnet. Damit bestand also ein signifikanter Zusammenhang zwischen Reaktionszeit und HHb-Antwort. Längere Reaktionszeiten gingen dabei mit einem geringeren Abfall von HHb, also einer geringeren funktionellen Aktivierung einher. Bei der älteren Altersgruppe (> 50 Jahre) bestand dieser Zusammenhang nicht ($R^2(32) = .001$, $p = .998$).

Ebenfalls für die Click ITD 750 Bedingung wurde bei den jüngeren Versuchspersonen eine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung von HHb und der Anzahl der Fehler erkennbar (Abbildung 3.16 und Abbildung 3.17). Weniger

3 Ergebnisse

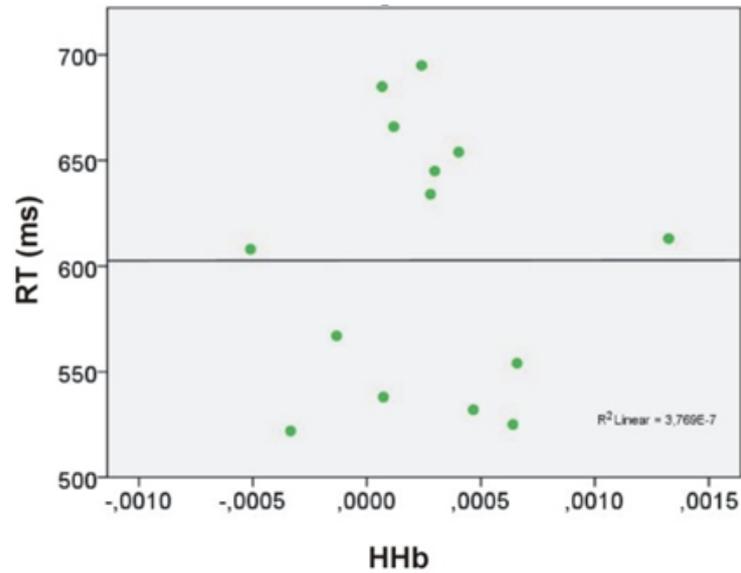


Abbildung 3.15: Zusammenhang der Stärke der Veränderung von [HHb] während der Click 750 Bedingung in mMol x mm und der Reaktionszeit in ms der Gruppe > 50J

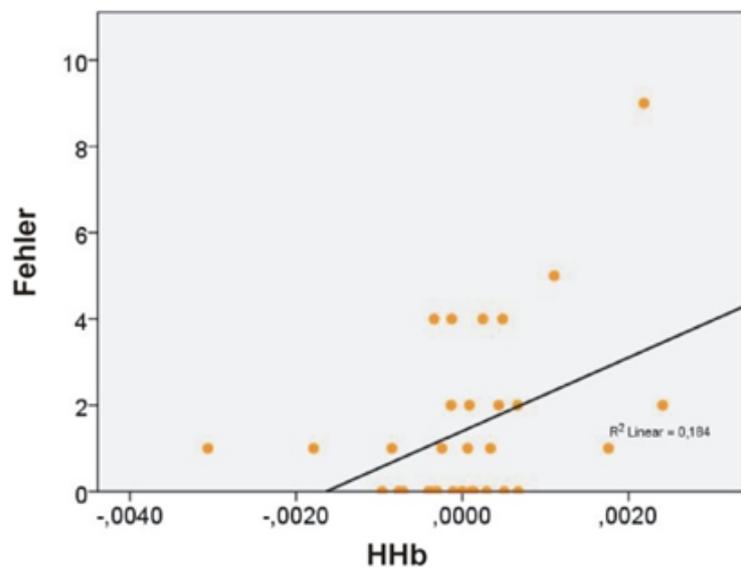


Abbildung 3.16: Zusammenhang der Stärke der Veränderung von [HHb] während der Click 750 Bedingung in mMol x mm und der Fehlerzahl im Vergleich der Altergruppen <50J.

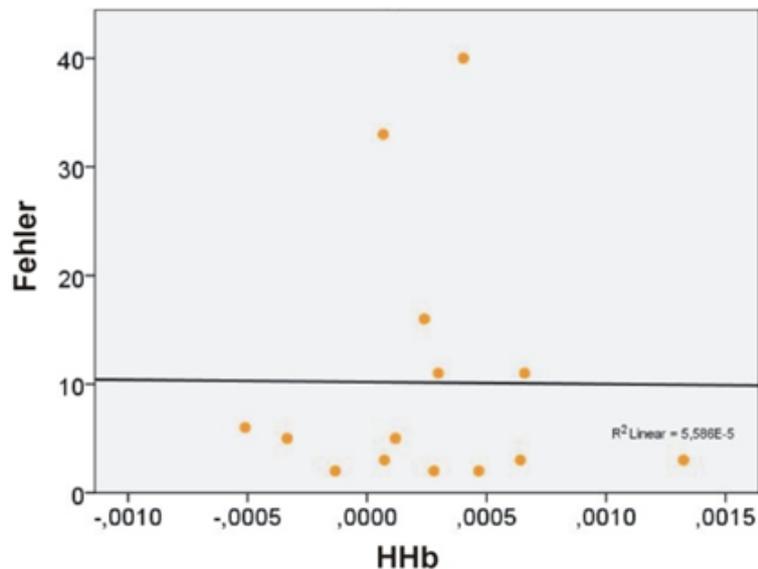


Abbildung 3.17: Zusammenhang der Stärke der Veränderung von [HHb] während der Click 750 Bedingung in mMol x mm und der Fehlerzahl im Vergleich der Altersgruppen >50J.

ger Fehler konnten dabei zusammen mit einem stärkeren HHb-Abfall beobachtet werden ($R^2 = .429$, $p < .05$). In der Gruppe > 50 Jahre verhielten sich die Anzahl der Fehler und die kortikale HHb-Antwort im inferioren Parietalkortex unabhängig voneinander ($R^2 = .007$, $p = .980$).

Die Untersuchung der Abhängigkeit zwischen Alter, Reaktionszeiten und Stärke der Kortexaktivität ergab, dass sich bei erniedrigter Kortexaktivität eine hohe Fehleranzahl und lange Reaktionszeiten vorfanden. Dieser Zusammenhang ließ vermuten, dass bei schwierig zu lateralisierenden Stimuli (entsprechend erhöhter Fehler) eine verringerte Kortexaktivität und eine verlängerte Reaktionszeit vorliegt. Dies war hauptsächlich bei dem Click-Reiz der Fall.

3.3 Lokalisation

Die Mittelwerte der Fehlermaße für die Gesamtgruppe sowie die Altersgruppen <50 Jahre und >50 Jahre wurden für beide Stimuli (Click und Train) in Tabelle 3.3 zusammengestellt. In der Tabelle wurden die drei in der Literatur am häufigsten verwendeten Fehlermaße mittlerer absoluter Fehler (MAE), mittlerer Quadratwurzelfehler (RMS) und Prozentsatz der korrekten Antworten (PC) aufgeführt,

3 Ergebnisse

Tabelle 3.3: Ergebnisse der Lokalisation, jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung (MAE = Mean absolute error, RMS = Root mean square error, PC = Percent correct)

	MAE [°]	RMS [°]	PC [%]
Click			
Gesamtgruppe	6,8 \pm 7,9	12,8 \pm 9,1	75,6 \pm 18
<50 Jahre	5 \pm 6,5	10,7 \pm 7,5	81,1 \pm 13
>50 Jahre	11,1 \pm 9,5	17,6 \pm 10,9	62,8 \pm 21,7
Train			
Gesamtgruppe	4 \pm 5,8	8,8 \pm 7,4	85,1 \pm 16,2
<50 Jahre	2,6 \pm 2,3	7,2 \pm 3,6	88,8 \pm 8,8
>50 Jahre	7,2 \pm 9,6	12,6 \pm 11,9	76,4 \pm 24,7

im Weiteren wird zur Darstellung der Ergebnisse lediglich der MAE verwendet. Die übrigen Fehlermaße beschreiben dieselbe Beobachtung, um eine Redundanz zu vermeiden wurde daher im Textteil der Arbeit auf die Erläuterung dieser Maße (RMS und PC) verzichtet.

Zur Beurteilung des Einflusses von Stimulustyp und Altersgruppe erfolgte eine ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor Reiz (Click, Train) sowie dem Zwischensubjektfaktor Alter (<50 Jahre, >50 Jahre). Beide Haupteffekte waren signifikant (Reiz: $F[1,48]=14,871$, $p<.001$; Alter: $F[1,48]=8,175$, $p<.01$). Die Lokalisation des Train-Stimulus gelang den Probanden aller Altersgruppen signifikant besser, als die des Click-Stimulus ($t = 3,8604$, $p<.001$). Im Altersvergleich war der MAE der jüngeren Versuchspersonen bei der Zuordnung beider Testreize geringer, der Effekt war jedoch nur für den Click-Stimulus signifikant ($p<.05$).

3.3.1 Einfluß der Lautsprecherposition

Abbildung 3.18 illustriert den MAE in Abhängigkeit von der Lautsprecherposition für beide Altersgruppen und beide Testreize. Die ANOVA mit Messwiederholung und den Innersubjektfaktoren Reiz (Click, Train) und Lautsprecherposition (-90° bis $+90^\circ$) sowie dem Zwischensubjektfaktor Alter (<50 Jahre, >50 Jahre) ergab die signifikanten Haupteffekte Reiz ($F[1,48] = 14,871$, $p<.001$), Lautsprecherpo-

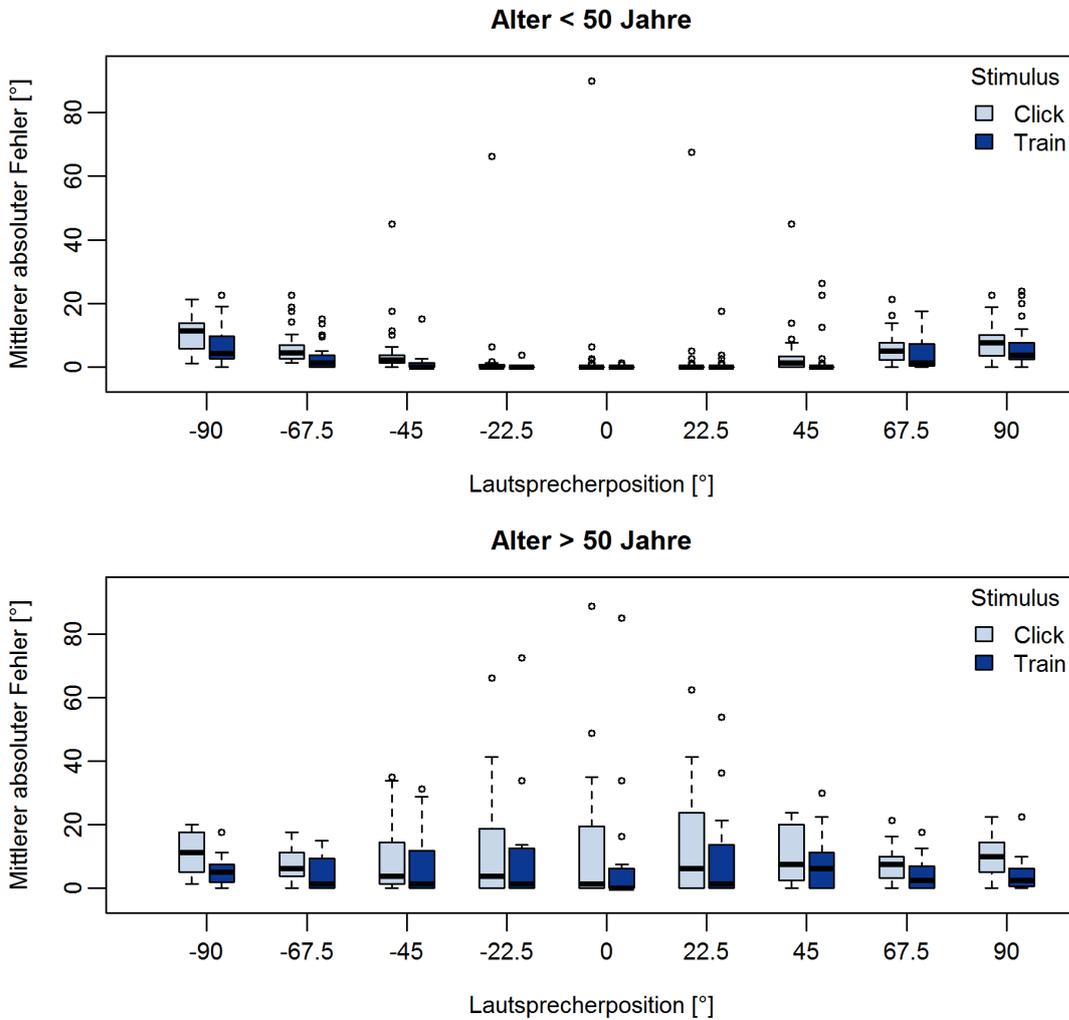


Abbildung 3.18: Mittlerer absoluter Fehler bei der Lokalisation der Click- und Train-Stimulus unterteilt in Altersgruppen < 50 Jahre und > 50 Jahre, sowie nach Lautsprecherposition

3 Ergebnisse

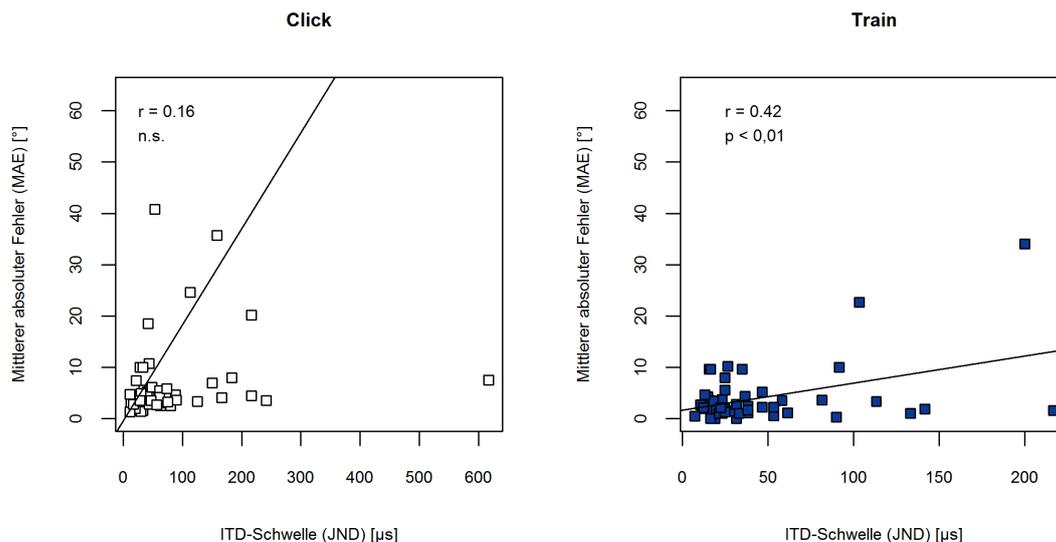


Abbildung 3.19: Mittlerer absoluter Fehler bei der Lokalisation von Click- und Train-Stimulus in Abhängigkeit von der Wahrnehmungsschwelle der interauralen Zeitdifferenz (JND)

sition ($F[8,385] = 2,358$, $p < .05$), Alter ($F[1,48] = 8,175$, $p < .01$) sowie die signifikante Interaktion Lautsprecher x Alter ($F[8,384] = 5,723$, $p < .001$). Mittelwerte und Standardabweichung für die 3 Fehlermaße MAE, RMS und PC wurden für den Click in Tabelle 3.4 sowie für den Train-Stimulus in Tabelle 3.5 zusammengestellt. Insgesamt war die Streubreite der Antworten bei den älteren Probanden über alle Lautsprecher größer, als für die jüngeren Probanden. Während die Versuchspersonen unter 50 Jahre Testreize, die aus den zentralen Lautsprechern ($-22,5^\circ$, 0° und $22,5^\circ$) angeboten wurden, nahezu perfekt zuordnen konnten und sich in dieser Gruppe die Anzahl der Fehler zu den seitlichen Lautsprechern hin erhöhte, kam es in der Gruppe der über 50-jährigen vermehrt zu Schwierigkeiten, insbesondere direkt von vorn angebotene Testreize korrekt ihrer Quelle zuzuordnen. Für die beiden seitlichsten Lautsprecher ($\pm 90^\circ$ sowie $\pm 67,5^\circ$) konnte keine Altersabhängigkeit der korrekten Lokalisation beobachtet werden.

3.3.2 Einfluß der ITD-Schwelle

Abbildung 3.19 illustriert den MAE in Abhängigkeit von der ITD-Schwelle. Bei der Korrelationsanalyse ergab sich für den Train-Stimulus ein signifikanter posi-

Tabelle 3.4: Ergebnisse der Lokalisation des Click-Stimulus in Abhängigkeit vom Lautsprecher sowie der Altersgruppe, jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung (MAE = Mean absolute error, RMS = Root mean square error, PC = Percent correct)

Lautsprecher	Altersgruppe	MAE [°]	RMS [°]	PC [%]
-90°	<50 Jahre	10,2 \pm 5,2	15,9 \pm 7	56,6 \pm 24
	>50 Jahre	11,4 \pm 6,4	15,5 \pm 5,2	50 \pm 28,1
-67,5°	<50 Jahre	5,7 \pm 5,2	10,4 \pm 4,6	74,5 \pm 23,2
	>50 Jahre	7,5 \pm 5,1	12,1 \pm 5,2	67 \pm 22
-45°	<50 Jahre	4,4 \pm 8	8,4 \pm 8,1	83,9 \pm 22,3
	>50 Jahre	10,2 \pm 11,7	14,5 \pm 11,3	64,8 \pm 34,7
-22,5°	<50 Jahre	2,3 \pm 11,2	3,4 \pm 11,4	95,4 \pm 17,1
	>50 Jahre	12,9 \pm 20	16,5 \pm 21,3	69,6 \pm 37,5
0°	<50 Jahre	3 \pm 15,2	4,1 \pm 15,3	95,5 \pm 17,3
	>50 Jahre	14,6 \pm 25,9	17,1 \pm 26,6	70,7 \pm 41,8
22,5°	<50 Jahre	2,3 \pm 11,4	3,2 \pm 11,5	95,5 \pm 17,2
	>50 Jahre	14,2 \pm 18,4	17,4 \pm 18,8	61,9 \pm 38,9
45°	<50 Jahre	3,6 \pm 7,9	6,8 \pm 9,2	87,5 \pm 20,6
	>50 Jahre	10,9 \pm 9,3	14,7 \pm 9,7	57,4 \pm 35,7
67,5°	<50 Jahre	5,6 \pm 4,9	9,8 \pm 5,6	75,3 \pm 21,7
	>50 Jahre	7,7 \pm 6	11,9 \pm 5,9	65,9 \pm 26,5
90°	<50 Jahre	7,7 \pm 5,5	12,1 \pm 5,3	65,8 \pm 24,6
	>50 Jahre	10,3 \pm 7,1	14,8 \pm 7,1	57,4 \pm 28

3 Ergebnisse

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Lokalisation des Train-Stimulus in Abhängigkeit vom Lautsprecher sowie der Altersgruppe, jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung (MAE = Mean absolute error, RMS = Root mean square error, PC = Percent correct)

Lautsprecher	Altersgruppe	MAE [°]	RMS [°]	PC [%]
-90°	<50 Jahre	6,4 \pm 5,6	10,6 \pm 5,5	71,7 \pm 24,8
	>50 Jahre	5,6 \pm 4,6	10,1 \pm 5	75,2 \pm 20,6
-67,5°	<50 Jahre	3,1 \pm 4	6,2 \pm 5,7	86,1 \pm 17,8
	>50 Jahre	4,4 \pm 5,5	7,1 \pm 7,2	80,4 \pm 24,4
-45°	<50 Jahre	1 \pm 2,6	3 \pm 5,2	96,9 \pm 6,9
	>50 Jahre	7,8 \pm 10,8	10,5 \pm 11,6	71,1 \pm 38,1
-22,5°	<50 Jahre	0,2 \pm 0,9	0,6 \pm 2,5	99,2 \pm 3,3
	>50 Jahre	10,5 \pm 19,5	13,4 \pm 20,2	74,4 \pm 34,6
0°	<50 Jahre	0,1 \pm 0,3	0,4 \pm 1,2	99,7 \pm 1,1
	>50 Jahre	10,2 \pm 22,7	13 \pm 24,1	80,4 \pm 33,5
22,5°	<50 Jahre	0,8 \pm 3	1,8 \pm 5,6	97,9 \pm 7,1
	>50 Jahre	9,8 \pm 16,1	13 \pm 17,4	74,4 \pm 36,3
45°	<50 Jahre	1,9 \pm 6	2,9 \pm 7,1	92,6 \pm 23,2
	>50 Jahre	7,8 \pm 9,7	10,8 \pm 11,2	70,7 \pm 34,5
67,5°	<50 Jahre	4,5 \pm 5,2	7,8 \pm 6,4	80,2 \pm 23,2
	>50 Jahre	4,3 \pm 5,4	6,9 \pm 7,2	81,1 \pm 24
90°	<50 Jahre	5,8 \pm 6,3	9,7 \pm 6,7	74,8 \pm 26,2
	>50 Jahre	4,6 \pm 5,9	8 \pm 6,5	79,6 \pm 26

tiver Zusammenhang zwischen JND und MAE ($r = 0,42$; $p < .01$). Das heißt, mit Steigender ITD-Schwelle nahm die Unsicherheit bei der Lokalisation zu. Für den Click-Stimulus konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

4 Diskussion

In dieser Studie wurde die Wahrnehmung interauraler Laufzeitunterschiede von gesunden Probanden unterschiedlichen Alters mit Hilfe bildgebender und psychoakustischer Verfahren untersucht. Es sollte dabei gezeigt werden, ob sich die NIRS als objektive Methode zur Darstellung und Differenzierung der zentralen Verarbeitungsprozesse beim Richtungshören eignet und Höreinschränkungen erfasst werden können. Dafür wurde die ITD-Wahrnehmung in verschiedenen Lateralisationsexperimenten während der NIRS-Messung untersucht. Da die Lateralisationsfähigkeit nur ein Teilaspekt des Richtungshörens ist, wurde zusätzlich ein Lokalisationsexperiment durchgeführt, um zu analysieren inwieweit die ITD-Wahrnehmung mit dem Richtungshören korreliert.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Sind ITD-Wahrnehmungsschwelle sowie Lokalisationsfehler von Alter und Stimuluseigenschaften abhängig?
- Lässt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Lokalisationsfehler und ITD-Wahrnehmungsschwelle nachweisen?
- Können mit der NIRS kortikale Veränderungen bei der ITD-Verarbeitung nachgewiesen werden?
- Unterscheiden sich die Oxygenierungsmuster in Abhängigkeit vom verwendeten Stimulus?
- Sind altersabhängige Veränderungen der ITD-Verarbeitung mittels NIRS nachweisbar?

4.1 ITD-Schwellenbestimmung

In die Studie wurden nur altersentsprechend normal hörende Probanden eingeschlossen (s. Abschnitt 2.1.1, Audiogramme, S. 16). Darüber hinaus wurden durch die Anpassung des individuellen Signalpegels an die Hörschwelle mögliche altersbedingte Hörschwellenänderungen ausgeglichen. Dennoch konnten im Lateralisationsexperiment ITD-Schwellenveränderungen im Alter nachgewiesen werden: Für beide Stimuli ergab sich ein signifikanter Anstieg der ITD-Schwelle bei den > 50 jährigen Probanden. Die Untersuchung zeigte, dass schon ab dem Alter von 50 Jahren vermehrt Probleme bei der Lateralisation auftreten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Herman et al. (1977). Die Autoren fanden heraus, dass ältere Probanden (> 60 J.) die doppelte ITD benötigen (ältere Gruppe ITD $28\mu\text{s}$ vs. Jüngere Gruppe ITD $14\mu\text{s}$), um dichotische Click-Stimuli zu lateralisieren. Da die Lateralisation auf Basis der Pegelunterschiede (ILD-Lateralisation) eine solche Veränderung im Alter nicht aufweist (Balogh und Leventhal, 1982; Herman et al., 1977) und man bisher nur eine Altersabhängigkeit und keine Hörschwellenabhängigkeit der ITD-basierten Lateralisation feststellen konnte (Babkoff et al., 2002), geht man davon aus, dass die verschlechterte Verarbeitung der ITD im Alter nicht mit dem allgemeinen sensorineuralen Hörverlust assoziiert ist (Fitzgibbons und Gordon-Salant, 1995). Wir konnten eine höhere Varianz der Mittelwerte im Alter feststellen. Unklar bleibt, ob diese ausschließlich durch eine größere Variabilität der Leistungsfähigkeit im höheren Lebensalter verursacht wird, oder lediglich auf die größere Inhomogenität der Altersverteilung innerhalb der Gruppe >50 Jahre (Altersdurchschnitt $51,7 \pm 12,3$ Jahre) im Vergleich zu den jüngeren Probanden <50 Jahre (Altersdurchschnitt $24,0 \pm 1,99$ Jahre) zurückzuführen ist. Erhöhte interindividuelle Differenzen bei älteren Probanden zeigten sich auch in Cranfords Untersuchung des Präzedenzeffektes (Cranford et al., 1990).

In beiden Altersgruppen konnte eine Abhängigkeit der ITD-Schwelle vom Stimulustyp nachgewiesen werden: Für den Click-Stimulus wurden jeweils signifikant größere Laufzeitunterschiede benötigt, um eine korrekte Seitenzuordnung zu ermöglichen, als für den Train-Stimulus. Für den Train-Stimulus fand sich darüber hinaus ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen ITD-Schwelle und Anzahl der Fehler in der Lokalisation. Das heißt, Probanden mit einer hohen

ITD-Schwelle waren auch bei dem Lokalisationsexperiment signifikant unsicherer. Für den Click-Stimulus war dieser Zusammenhang nicht nachweisbar.

4.2 NIRS-Lateralisation

Im Rahmen der NIRS-Lateralisation fand sich eine stärkere kortikale Aktivierung bei den Stimuli mit langer ITD ($750\mu\text{s}$) als bei für die Reize mit kurzer ITD ($100\mu\text{s}$). Es war also eine verstärkte Aktivität bei den eher lateral wahrgenommenen Testreizen und eine geringere bei den eher zentral wahrgenommenen Stimuli zu verzeichnen. Demnach könnte man vermuten, dass auch die Differenzierungsfähigkeit für laterale Signale stärker ausgeprägt ist. Dieser scheinbare Gegensatz lässt sich auf neuronaler Ebene mit der ITD-Sensibilität der Neurone erklären. Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die Neurone des auditorischen Kortex auf lange ITD - also lateral wahrgenommene auditorische Reize - besonders stark reagieren. Wie sich zeigte, liegt die Kurve der Exzitationsrate mit dem steilsten Anstieg dann bei einer ITD von $0\mu\text{s}$. Daraus ergibt sich eine besonders genaue Wahrnehmung von ITD-Veränderungen für frontal wahrgenommene Stimuli mit interauralen Zeitunterschieden um $0\mu\text{s}$ (McAlpine, 2005; Salminen et al., 2009; Stecker et al., 2005).

Dass Stimuli mit höherer ITD eine stärkere Aktivierung in der kontralateralen Hemisphäre bewirken, als Stimuli mit niedriger ITD, veranschaulichten eine Reihe von Untersuchungen (Krumbholz et al., 2005; McAlpine, 2005; Salminen et al., 2009; Stecker et al., 2005; von Kriegstein et al., 2008). Da in der vorliegenden Studie die Reize von rechts und links nicht separat untersucht wurden, kann zu der Aktivierung der kontralateralen oder ipsilateralen Hemisphäre keine Aussage gemacht werden. Trotzdem sind unsere Ergebnisse mit den vorangegangenen Studien darin konform, dass eine höhere ITD eine stärkere kortikale Aktivität auslöste. In den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigte sich eine verstärkte linksseitige Differenz der hämodynamischen Antwort, die auch bei veränderter ITD und Stimuli stabil blieb. Da durch die fehlende Kontrollbedingung kein Vergleich mit der ITD 0 zustande kam, ist es nicht möglich zu differenzieren, ob es zu einer Lateralisierung in die linke oder rechte Hemisphäre kam. Es wäre theoretisch auch möglich, dass es auf der rechten Seite während beider ITDs zu hohen Aktivitäten gekommen ist, die sich durch die ausschließliche Betrachtung und

Auswertung der Differenzen der Aktivierungen ausglich. Daher konnten wir nur eine Seitendifferenz in der ITD Verarbeitung feststellen. Rechtsseitig wurden beide ITDs ähnlich verarbeitet, linksseitig kam es durch die höhere ITD zu stärkeren Aktivierungen. Eine Seitendifferenz wurde bereits in vielen Studien beschrieben, die Ergebnisse sind jedoch nicht immer kongruent. Einige Autoren (Ahveninen et al., 2006; Rauschecker und Tian, 2000; Zatorre et al., 2002) beschrieben eine Dominanz des inferioren Parietallappens der rechten Hemisphäre. Andere Studien zeigten vereinzelt linksseitige Dominanz, beziehungsweise seitengleiche Aktivierung (Bushara et al., 1999; Weeks et al., 1999; Woldorff et al., 1999). Zusammenfassend konnten im Rahmen der NIRS-Lateralisation aktive Areale nachgewiesen werden, das Ausmaß der Aktivität war dabei sowohl von der betrachteten Hemisphäre, als auch von der ITD und dem Probandenalter abhängig. Die Interpretation der Ergebnisse wurde durch untereinander nicht abgestimmte hämodynamische Antworten (O_2Hb -Anstieg ohne HHb-Abfall), erschwert.

4.2.1 Verteilungsmuster parietaler Kortex

Die NIRS Untersuchung zeigte für die jeweiligen ITDs, unabhängig vom Alter und Stimulus, signifikante Unterschiede in der hämodynamischen Antwort. Diese Differenzen ließen sich vor allem im inferioren Parietallappen beobachten. Dass eine veränderte ITD in diesem Areal eine veränderte Aktivität hervorruft, weist auf eine Integration bei der Verarbeitung des räumlichen Hörens, speziell der ITD, hin. Die Beteiligung des inferioren Parietallappens am Dorsal pathway, also an der Verarbeitung der Lokalisationsinformationen, wurde schon durch eine Reihe von Studien belegt (Alain et al., 2001, 2008; Arnott et al., 2004; Rauschecker und Tian, 2000; Zatorre et al., 2002; Zimmer et al., 2006). Diese Beteiligung unterstützen auch die Ergebnisse unserer Studie. Der inferiore parietale Kortex dient zur Signalortung, sowie als Gedächtnis für die Signalquellenlokalisierung. Ebenso scheint der rechte IPL hauptsächlich bei auditorisch-motorischer Transformation aktiviert zu werden (Weeks et al., 1999; Zatorre et al., 2002). Alain konnte in einer vergleichenden Studie jedoch zeigen, dass der IPL nicht streng auf sensorische Informationen reagiert, sondern dass IPL-Regionen (hauptsächlich in der rechten Hemisphäre) auch unabhängig von gekoppelten Aufgaben bei der Lokalisation aktiv sind und damit zum einen die Lokalisation und die Integration auditorischer Signale, sowie unabhängig davon die Kopplung von senso-

motorischen Aufgaben an die Lokalisation herstellen (Alain et al., 2008). Da im vorliegenden Versuch die Lateralisation der Stimuli mit einer motorischen Aufgabe verbunden war, kann nicht eindeutig differenziert werden, ob die parietale Aktivität nur durch die Lateralisationsaufgabe verursacht wurde oder durch die gekoppelte sensomotorische Aufgabe. Nach Alain sind beide oben genannten Ursachen gemeinsam zuständig für die rechte IPL Aktivierung. Für die linksseitige IPL Region sind keine auditorisch-motorischen Transformationsaufgaben beschrieben und so kann angenommen werden, dass dieser hauptsächlich Lokalisationsmerkmale verarbeitet.

4.2.2 Aktivierungsmuster frontaler Kortex

In der vorliegenden Studie wurde insbesondere während der Versuche mit dem Click-Stimulus eine Aktivierung der präfrontalen Areale beobachtet. Nach Arnott et al. (2004) kommt es nur im Zusammenhang mit inferior parietaler Aktivierung zu einer frontalen Aktivierung bei Lokalisationsaufgaben. Mehrere Autoren (Alain et al., 2001; Rauschecker und Tian, 2000) betrachteten den präfrontale Kortex als die Endstation des „Wo“ Verarbeitungsweges, nachdem die Aktivierung vom posterior-superioren temporalen Gyrus ausgehend über den parietalen Kortex zum präfrontalen Kortex weitergeleitet wurde. In der vorliegenden Studie trat diese verstärkte Aktivierung für die ITD 750 beim Click-Stimulus auf der rechten Seite auf. Eine mögliche Ursache für die wechselnde Intensität während der einzelnen Teilversuche und die insgesamt schwache Aktivierung könnte in der spezifischen Anatomie der aktiven Areale zu finden sein. Der superiore frontale Sulcus (auch superior frontaler Gyrus), in dem es hauptsächlich bei Lokalisationsaufgaben, aber auch bei visueller Ortung sowie visuellen und auditorischen Gedächtnisaufgaben zu Aktivitäten kommt, liegt, wie der Name schon sagt, eher in der Tiefe zwischen den Gyri. Da die NIRS eine optische Untersuchungsmethode ist, die die Oberfläche des Kortex untersucht, ist es möglich, dass das verwendete Licht nicht tief genug eindringt, um die aktiven Areale zu erreichen.

4.2.3 Stimulusabhängigkeit

Es konnte sowohl für den Click- als auch den Train-Stimulus eine signifikante Mehraktivierung im Bereich des inferioren Parietallappens gemessen werden.

4 Diskussion

Für den Train-Stimulus waren die Differenzen der Oxygenierung/Deoxygenierung weniger ausgeprägt, als für den Click-Stimulus. Auch die Fehleranzahl war beim Train-Stimulus im Lateralisationsexperiment geringer, als beim Click-Stimulus. Eine einfachere Lokalisationsaufgabe scheint also mit einer geringeren Kortexaktivität einherzugehen. Bei der Fehleranalyse ergab sich sowohl beim Lateralisations- als auch beim Lokalisationsexperiment eine höhere Fehleranzahl bei der Untersuchung mit Click-Stimuli als für die Train-Stimuli. Dieser Unterschied war auch für die verschiedenen ITDs und bei beiden Altersgruppen zu erkennen. Man kann davon ausgehen, dass es schwieriger war, die Click Stimuli zuzuordnen. Weiterhin lag die Fehlerquote niedriger bei den Stimuli, die eine höhere ITD aufwiesen. Es zeigte sich, dass ITD 750 unabhängig von der Altersgruppe und der Art des Stimulus eine niedrigere Fehleranzahl als ITD 100 aufwies. Entsprechend verhielten sich auch die Reaktionszeiten. Bei einer ITD 750 waren die Reaktionszeiten kürzer als bei einer ITD 100. Ein Vergleich der Reaktionszeiten nach Stimuli konnte nicht erhoben werden (s. Abschnitt 4.4, Fehler/Kritik der Studie, S. 65).

4.2.4 Altersabhängigkeit

Insgesamt kam es bei beiden Stimuli (Click und Train) zu einem übereinstimmenden inferior parietalen stärkeren O₂Hb Anstieg und HHb Abfall für die ITD 750 in der jüngeren Gruppe, wobei eine stärkere Differenz der Aktivierung in der linken Hemisphäre erkennbar war. In der Gruppe > 50 Jahre kam es rechtsseitig zu einem stärkeren O₂Hb Anstieg für die ITD 750, als in der jüngeren Gruppe, aber zu keinem vergleichbaren HHb Abfall. Im Vergleich der beiden Gruppen war insgesamt erkennbar, dass in der Gruppe < 50 Jahre die Aktivierungsmuster bei allen Tests ähnlich blieben und die Unterschiede in O₂Hb und HHb Veränderungen lokal übereinstimmten. Es konnte bei beiden Reizen eine signifikante Differenz der Aktivierung inferior parietal festgestellt werden. In der Gruppe > 50 Jahre waren die Differenzen der Aktivierungsmuster zwischen den Reizarten unterschiedlich. Die HHb Antwort schien zeitlich und räumlich weniger mit der O₂Hb Antwort übereinzustimmen. Die Fehleranalyse der Lateralisation unserer Studie ergab (entsprechend der Lokalisation) erhöhte Fehlerquoten bei der älteren Gruppe, obwohl die Reaktionszeiten der beiden Gruppen annähernd gleich blieben.

4.3 Lokalisation

Beim vorliegenden Lokalisationsexperiment waren eine erhöhte Fehlerquote und damit eine verminderte Differenzierungsfähigkeit in den lateralen Lautsprechern erkennbar. Diese trat symmetrisch sowohl rechts als auch links auf. Eine Seitenpräferenz war nicht zu erkennen. Für die mittleren Lausprecher war die Fehlerquote am geringsten und damit die Sensibilität für Veränderungen am höchsten. Die Verteilung war für beide Stimuli ähnlich. Diese Ergebnisse wurden schon in vorangegangenen Untersuchungen (Papke, 2013) gezeigt und spiegelten sich auch in den Studien von Babkoff et al. (2002) wieder. Dieser untersuchte in einem Lokalisationsexperiment separat die ITD-Wahrnehmung. Er erarbeitete eine asymptotische Form der ITD-Sensibilität über dem Azimuth. Im mittleren Bereich weist die Kurve einen linearen Abschnitt auf. In diesem linearen Bereich liegt die $ITD \pm 0$ - entsprechen der mittig wahrgenommenen Töne. Das heißt, in diesem Bereich führen auch kleinere Unterschiede der ITD zu einer geänderten Wahrnehmung des Signalursprungsortes. Der lineare Graph wird mit steigenden ITD zur Asymptote und nähert sich einem Bereich, in dem auch größere Unterschiede der ITD keinen Unterschied in der Wahrnehmung bewirken. Das heißt, ab einem bestimmten Punkt werden die akustischen Reize nur noch von lateral wahrgenommen, egal wie groß die ITD ist. Die ITD-Wahrnehmung hat damit entscheidende Bedeutung für die Lokalisation einer Schallquelle.

4.3.1 Stimulusabhängigkeit

Bei der Untersuchung der Click- und Train-Stimuli während des Lokalisationsexperimentes waren deutliche Unterschiede zu erkennen. Die Fehlerrate bei den Versuchen mit Train-Stimuli war signifikant niedriger als bei denen mit Click-Reizen. Auch während des NIRS-Experimentes wurden die Train-Stimuli mit signifikant weniger Fehlern lateralisiert. Ursache dafür könnte wie schon bei Papke (2013) erklärt, die Struktur des einfacheren Click-Stimulus (kurze Dauer und einmaligem Onset) sein, wodurch weniger auditorische Informationenn als beim Train-Stimulus (längere Dauer und mehrfacher Onset) für die Verarbeitung zur Verfügung stehen. Es besteht also ein von der Stimulusdauer/-typ abhängiger Lokalisationsfehler.

4.3.2 Altersabhängigkeit

Es ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter degenerative Effekte im zentralen und peripheren Nervensystem das Hören beeinflussen. Dazu zählt die nicht lineare Abnahme der grauen Substanz im dorsal-frontalen und parietalen Kortex (Sowell et al., 2003). Bekannt ist, dass es neben der verschlechterten Spracherkennung und verminderten Sensitivität für reine und hohe Töne auch zu Veränderungen der Lokalisationsfähigkeit kommt (Abel et al., 2000; Babkoff et al., 2002; Strouse et al., 1998). Abel et al. (2000) beschrieb eine Verschlechterung, die schon ab dem 30. Lebensjahr einsetzt. In der Studie von Babkoff et al. (2002) wurde die ITD separat untersucht. Mit zunehmendem Alter flachte der Anstieg des linearen Anteils der ITD-Wahrnehmungskurve ab. Die Töne bei höheren ITDs konnten weniger gut differenziert werden. Auch im mittleren Bereich kam es zu einer verstärkten Streuung, das heißt, dass auch zentrale Töne mit steigendem Alter weniger gut zugeordnet werden konnten. In der vorliegenden Untersuchung konnten genau diese Veränderungen belegt werden. Bei den jungen Probanden (<50J.) kam es zu einer Abnahme der Lokalisationsfähigkeit zu den Seiten hin, während die zentralen Signale gut differenzierbar blieben. Mit zunehmendem Alter nahm die Genauigkeit der Lokalisation zentraler Signale ab und auch die Signale im Randbereich wurden schlechter differenziert. Dabei war die Verschlechterung zentral am schwerwiegendsten. Auch die Untersuchung des Präzedenzeffektes an älteren (62-78 Jahre) und jüngeren (20-46 Jahre) Probanden von Cranford et al. (1990) erbrachte ein ähnliches Ergebnis: Es fand sich eine erhebliche Verschlechterung der Wahrnehmung ab einer Verzögerung von 0,5ms und kleiner. Es konnte damit also gezeigt werden, dass sich trotz unauffälliger Audiogramme, die Lokalisationsfähigkeit mit dem Alter verschlechtert. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Abel und Hay (1996); Noble et al. (1994): Solange die Stimuli klar hörbar waren und das Hörvermögen in beiden Ohren symmetrisch, hatte der altersbedingte Hörverlust (erhöhte Hörschwelle) keinen Einfluss auf die Lokalisationsfähigkeit. Das heißt, dass altersbedingte Defizite bei der Verarbeitung der ITD unabhängig vom Auftreten eines Hörverlustes bei Presbyakusis zu sein scheinen (Fitzgibbons und Gordon-Salant, 1995). Der Verschlechterung des räumlichen Hörens im Alter in der horizontalen Ebene liegt also sehr wahrscheinlich die veränderte ITD Sensibilität zugrunde.

4.4 Fehler/Kritik der Studie

4.4.1 Probanden

In der Gruppe der Probanden fiel eine Inhomogenität der Altersverteilung auf. Es wurden gesunde Probanden jeden Alters für die Studie gesucht. Dabei meldeten sich hauptsächlich Studenten. Darüber hinaus wurden zusätzlich Versuchspersonen eingeschlossen, die nach Alter, Geschlecht und Händigkeit mit Patienten einer anderen Studie übereinstimmen sollten. Dadurch entstand in der jüngeren Gruppe < 50 Jahre (Altersdurchschnitt $24,0 \pm 1,99$ Jahre) eine geringere Streuung des Alters als bei der älteren Gruppe (Altersdurchschnitt $51,7 \pm 12,3$ Jahre). Diese Verteilung könnte Grund der verstärkten Streuung der Ergebnisse bei der Lokalisation und der Schwellenbestimmung sein. Es ist demnach nicht eindeutig zu differenzieren, ob die beobachteten Veränderungen in der Gruppe der älteren Probanden auf die große Altersvarianz innerhalb dieser Gruppe zurückzuführen sind, oder ob sich wie in manchen Studien berichtet, im Alter die Fähigkeiten unterschiedlich entwickeln. Bei weiteren Untersuchungen sollte deshalb darauf geachtet werden, dass es nicht zu dieser unterschiedlich starken Streuung im Alter bei zwei zu vergleichenden Altersgruppen kommt. Weiterhin wäre eine größere Anzahl von Probanden statistisch aussagekräftiger.

4.4.2 NIRS-Lateralisation

Bei der Auswertung der Daten fiel die hohe Anzahl an Fehlern bei der als Kontrollbedingung geplanten ITD 0 auf. Daraufhin konnte diese nicht mehr als solche genutzt werden, da die Probanden diese Funktion scheinbar als recht schwierig empfanden. Ursachen dafür könnten im Untersuchungsablauf der Studie liegen, da am Tag vor der Lateralisation die Schwellenwertbestimmung mit einer ähnlichen Aufgabe stattfand. Bei dieser Untersuchung durften die Patienten auf die Stimuli nur mit rechts oder links antworten. Es gab keine Stimuli mit ITD 0, obwohl manche Stimuli subjektiv von vorn wahrgenommen wurden. Während der NIRS-Experimente hingegen gab es tatsächlich Stimuli mit einer ITD 0, die vom Probanden auch als mittige Stimuli erkannt werden sollten. Obwohl die Probanden bei der Einführung in den Test darauf hingewiesen wurden, dass es 3 Möglichkeiten der Auswahl (rechts, links, Mitte) gab, könnten einige Probanden gedacht haben, dass sie sich auch hier nur zwischen rechts und links entschei-

4 Diskussion

den mussten. Dieser ähnliche Versuchsaufbau hat offensichtlich bei manchen - vor allem älteren Probanden - Verwirrung hervorgerufen und ist wahrscheinlich für die hohe Fehlerrate bei ITD 0 verantwortlich. Ein vorheriger Testdurchlauf mit allen ITD Blöcken könnte solche Missverständnisse eventuell umgehen. Weiterhin konnten die Reaktionszeiten teilweise nicht vollständig ausgewertet werden, da manche Probanden noch vor Beendigung des Stimulus die zugeordnete Taste drückten. Dies trat hauptsächlich bei den längeren Train-Stimuli auf. Daher konnte die Zeit vom Ende des Stimulus bis zum Tastendruck nicht für alle Probanden errechnet und verglichen werden. Zudem ist ungewiss, welche Probanden absichtlich bis Ende des Stimulus warteten und welche durch verlängerte Reaktionszeit erst nach Stimulusende die Taste drückten. Daher muss bei der Einweisung der Probanden explizit daraufhin gewiesen werden, dass erst nach Beendigung des Stimulus gedrückt werden darf. Durch die relativ geringe Auflösung der NIRS sind die aktiven Areale nicht eindeutig mit abgegrenzten anatomischen Strukturen gleichzusetzen. Auch durch eventuelles Verrutschen der Sets oder fehlerhaftes Ausmessen des Kopfes könnten Verschiebungen möglich sein.

4.4.3 Lokalisation

Bei der Lokalisation konnte leicht „geschummelt“ werden, indem der Proband den Kopf bewegte. Da kleinste Richtungsänderungen des Kopfes erheblich die Lokalisation im Raum erleichtern, werden diese Bewegungen auch unbewusst ausgeführt. Diesen Faktor konnten wir nicht beeinflussen, der Proband wurde jedoch vor Beginn des Experiments explizit gebeten ruhig auf den Lautsprecher 5 zu blicken und während des Stimuluspräsentation nicht den Kopf zu bewegen.

5 Zusammenfassung

Die Wahrnehmung interauraler Laufzeitunterschiede (ITD) ist ein wichtiger Teilspekt des räumlichen Hörens. Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob sich die Nahinfrarotspektroskopie als objektive Methode zur Darstellung und Differenzierung der zentralen Verarbeitungsprozesse der ITD-Wahrnehmung eignet und Höreinschränkungen erfasst werden können. Es wurden insgesamt 51 gesunde Probanden mit normalem Hörvermögen eingeschlossen und jeweils einer Altersgruppe (< 50 Jahre sowie > 50 Jahre) zugeordnet. Die Probanden unterzogen sich jeweils einem psychoakustischen Lateralisationsexperiment zur Bestimmung der ITD-Wahrnehmungsschwelle für 2 verschiedenen Testreize unterschiedlicher Länge (Click- und Train-Stimulus) sowie einem Lokalisationsexperiment. Für das NIRS-Experiment wurde die Anzahl der ITD reduziert (0, 100 und 750 μs). Sowohl für das Lateralisations- als auch für das Lokalisationsexperiment konnte eine Abhängigkeit vom Stimulustyp und Lebensalter nachgewiesen werden. Für den Click-Stimulus war dabei ITD-Wahrnehmungsschwelle höher und die Genauigkeit der Zuordnung zum Signalursprung signifikant schlechter als für den Train-Stimulus. Mit zunehmendem Lebensalter kam es zu einer messbaren Verschlechterung der ITD-Wahrnehmung und Lokalisationsfähigkeit. Im Rahmen des NIRS-Experimentes zeigte sich in der Gruppe < 50 Jahr eine Aktivierung des linken inferioren Parietallappens sowie teilweise des superioren Frontallappens. Diese Aktivierung war für ITD 750 stärker ausgeprägt, als für ITD 100. Die Aktivierungsmuster der älteren Probanden waren deutlich inhomogener. Die Abhängigkeit der Wahrnehmungsleistung vom Stimulustyp und Lebensalter konnte auch im Rahmen der NIRS beobachtet werden. Die Ergebnisse lassen die NIRS als vielversprechende Methode für zukünftige funktionell-bildgebenden Untersuchungen des auditorischen Systems erscheinen.

Literaturverzeichnis

- S.M. Abel und V.H. Hay. Sound localization. The interaction of HPDs, aging and hearing loss. *Scand Audiol*, 25(1):3–12, 1996.
- S.M. Abel, C. Giguère, A. Consoli und B.C. Papsin. The effect of aging on horizontal plane sound localization. *J Acoust Soc Am*, 108(2):743–752, 2000.
- D. Abla und K. Okanoya. Statistical segmentation of tone sequences activates the left inferior frontal cortex: a near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychologia*, 46(11):2787–2795, 2008.
- M. Ahissar, E. Ahissar, H. Bergman und E. Vaadia. Encoding of sound-source location and movement: activity of single neurons and interactions between adjacent neurons in the monkey auditory cortex. *J Neurophysiol*, 67(1):203–215, 1992.
- J. Ahveninen, I.P. Jääskeläinen, T. Raij, G. Bonmassar, S. Devore, M. Hämäläinen, S. Levänen, F. Lin, M. Sams, B.G. Shinn-Cunningham, T. Witzel und J.W. Belliveau. Task-modulated “what“ and “where“ pathways in human auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(39):14608–14613, 2006.
- C. Alain, S.R. Arnott, S. Hevenor, S. Graham und C. L. Grady. “What“ and “where“ in the human auditory system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(21):12301–12306, 2001.
- C. Alain, Y. He und C. Grady. The contribution of the inferior parietal lobe to auditory spatial working memory. *J Cogn Neurosci*, 20(2):285–295, 2008.
- S.R. Arnott, M.A. Binns, C.L. Grady und C. Alain. Assessing the auditory dual-pathway model in humans. *Neuroimage*, 22(1):401–408, 2004.
- H. Babkoff, C. Muchnik, N. Ben-David, M. Furst, S. Even-Zohar und M. Hildesheimer. Mapping lateralization of click trains in younger and older populations. *Hear Res*, 165(1-2):117–127, 2002.

- D.W. Balogh und D.B. Leventhal. The use of temporal and amplitude cues by schizophrenics, psychiatric controls, and aged normals in auditory lateralization. *J Nerv Ment Dis*, 170(9):553–560, 1982.
- J. Blauert. [*Räumliches Hören*]. Hirzel Verlag, 1974.
- A. Brand, O. Behrend, T. Marquardt, D. McAlpine und B. Grothe. Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature*, 417(6888):543–547, 2002.
- M Brunetti, P. Belardinelli, M. Caulo, Del Gratta C., S. Della Penna, A. Ferretti, G. Lucci, Moretti A., V. Pizzella, A. Tartaro, K. Torquati, M. Olivetti Belardinelli und G.L. Romani. Human brain activation during passive listening to sounds from different locations: an fMRI and MEG study. *Hum Brain Mapp*, 26(4):251–261, 2005.
- K.O. Bushara, R.A. Weeks, K. Ishii, M.J. Catalan, B. Tian und M. Rauschecker, J.P. and Hallett. Modality-specific frontal and parietal areas for auditory and visual spatial localization in humans. *Nat Neurosci*, 2(8):759–766, 1999.
- D. Byrne, H. Dillon, K. Tran, S. Arlinger, K. Wilbraham, R. Cox, B. Hagerman, R. Hetu, J. Kei, C. Lui, J. Kiessling, M. Nasser Kotby, H. A. Nasser, W.A.H. El Kholy, Y. Nakanishi, H. Oyer, R. Powell, D. Stephens, M. Rhys, T. Sirimanna, G. Tavartkiladze, G.I. Frolenkov, S. Westerman und C. Ludvigsen. An international comparison of long-term average speech spectra. *J Acoust Soc Am*, 96(4):2108–2120, 1994.
- B. Chance, J.S. Leigh, H. Miyake, D.S. Smith, S. Nioka, R. Greenfeld, M. Finander, K. Kaufmann, W. Levy und M. Young. Comparison of time-resolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(14):4971–4975, 1988.
- S. Clarke, A. Bellmann, R.A. Meuli, G. Assal und A.J. Steck. Auditory agnosia and auditory spatial deficits following left hemispheric lesions: evidence for distinct processing pathways. *Neuropsychologia*, 38(6):797–807, 2000.
- M. Cope und D.T. Delpy. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput*, 26(3):289–94, 1988.

- J.L. Cranford, M. Boose und C.A Moore. Effects of aging on the precedence effect in sound localization. *J Speech Hear Res*, 33(4):654–659, 1990.
- D.T. Delpy, M. Cope, P. van der Zee, S. Arridge, S. Wray und J. Wyatt. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol*, 33(12):1433–1442, 1988.
- J.T. Devlin, J. Raley, E. Tunbridge, K. Lanary, A. Floyer-Lea, C. Narain, I. Cohen, T. Behrens, P. Jezzard, P.M. Matthews und D.R. Moore. Functional asymmetry for auditory processing in human primary auditory cortex. *J Neurosci*, 23(37):11516–11522, 2003.
- A.C. Ehlis, M.J. Herrmann, M.M. Plichta und A.J. Fallgatter. Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res*, 156(1):1–13, 2007.
- A.J. Fallgatter und W.K. Strik. Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248(5):245–249, 1998.
- A.J. Fallgatter, M. Roesler, L. Sitzmann, A. Heidrich, T.J. Mueller und W.K. Strik. Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Brain Res Cogn Brain Res*, 6(1):67–72, 1997.
- A.J. Fallgatter, A.C. Ehlis, Wagener.A, T. Miche und M.J. Herrmann. Nah-infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie. *Nervenarzt*, 75(9):911–916, 2004.
- P.J. Fitzgibbons und S. Gordon-Salant. Age effects on duration discrimination with simple and complex stimuli. *J Acoust Soc Am*, 98(6):3140–3145, 1995.
- P.T. Fox und M.E. Raichle. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(4):1140–1144, 1986.
- R.P. Friedland und C. Ladecola. Roy and Sherrington (1890): a centennial re-examination of "On the regulation of the blood-supply of the brain". *Neurology*, 41(1):10–14, 1991.

Literaturverzeichnis

- T.D. Griffiths, A. Rees, C. Witton, P.M. Cross, R.A. Shakir und G.G. Green. Spatial and temporal auditory processing deficits following right hemisphere infarction. A psychophysical study. *Brain*, 120(5):785–794, 1997.
- D.A. Hall, D.J.K. Barrett, M.A. Akeroyd und A.Q. Summerfield. Cortical representations of temporal structure in sound. *J Neurophysiol*, 94(5):3181–3191, 2005.
- M.P. Harms und J.R. Melcher. Detection and quantification of a wide range of fMRI temporal responses using a physiologically-motivated basis set. *Hum Brain Mapp*, 20(3):168–183, 2003.
- N.S. Harper und D. McAlpine. Optimal neural population coding of an auditory spatial cue. *Nature*, 430(7000):682–686, 2004.
- K.M. Heilman und E. Valenstein. Auditory neglect in man. *Arch Neurol*, 26(1):32–35, 1972.
- G.E. Herman, L.R. Warren und J.W. Wagener. Auditory lateralization: Age differences in sensitivity to dichotic time and amplitude cues. *J Gerontol*, 32(2):187–191, 1977.
- M.J. Herrmann, A.C. Ehlis und A.J. Fallgatter. Prefrontal activation through task requirements of emotional induction measured with NIRS. *Biol Psychol*, 64(3):255–263, 2003.
- C. Hirth, H. Obrig, K. Villringer, A. Thiel, J. Bernarding, W. Mühlnickel, H. Flor, U. Dirnagl und A. Villringer. Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy. *Neuroreport*, 7(12):1977–1981, 1996.
- C. Hock, K. Villringer, F. Müller-Spahn, R. Wenzel, H. Heekeren, S. Schuh-Hofer, M. Hofmann, S. Minoshima, M. Schwaiger, U. Dirnagl und A. Villringer. Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)—correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Res*, 755(2):293–303, 1997.

- L. Holper, M. Biallas und M. Wolf. Task complexity relates to activation of cortical motor areas during uni- and bimanual performance: a functional NIRS study. *Neuroimage*, 46(4):1105–1113, 2009.
- W. Horn. *[Leistungsprüfsystem]*. Hogrefe-Verlag, 2. auflage edition, 1983.
- ISO7029. Din en 60 645-3: 2008: Akustik-audiometer 3: Kurzzeit-hoerpruefsignale, 5 2000a.
- ISO7029. Iso7029:2000-05 acoustics - statistical distribution of hearing thresholds as a function of age, 5 2000b.
- H. Jasper. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 10:370–375, 1958.
- L.A. Jeffress. A place theory of sound localization. *J Comp Physiol Psychol*, 41(1):35–39, 1948.
- W.M. Jenkins und M.M. Merzenich. Role of cat primary auditory cortex for sound-localization behavior. *J Neurophysiol*, 52(5):819–847, 1984.
- A. Kleinschmidt, H. Obrig, M. Requardt, K.D. Merboldt, U. Dirnagl, A. Villringer und J. Frahm. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(5):817–826, 1996.
- H. Kojima und T. Suzuki. Hemodynamic change in occipital lobe during visual search: Visual attention allocation measured with NIRS. *Neuropsychologia*, 48(1):349–52, 2009.
- B. Kollmeier. Verarbeitung interauraler merkmale. EEG-studie beim Menschen. *Zeitschrift für Audiologie – Supplementum*, 4:57–59, 2001.
- K. Kotilahti, I. Nissilä, T. Näsi, L. Lipiäinen, T. Nojonen, P. Meriläinen, M. Huottilainen und V. Fellman. Hemodynamic responses to speech and music in newborn infants. *Hum Brain Mapp*, 31(4):595–603, 2010.
- K. Krumbholz, M. Schönwiesner, D.Y. von Cramon, R. Rübsem, N.J. Shah, K. Zilles und G.R. Fink. Representation of interaural temporal information from left and right auditory space in the human planum temporale and inferior parietal lobe. *Cereb Cortex*, 15(3):317–324, 2005.

Literaturverzeichnis

- H.C. Lou, L. Edvinsson und E.T. MacKenzie. The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? *Ann Neurol*, 22(3):289–297, 1987.
- P.P. Maeder, R.A. Meuli, M. Adriani, A. Bellmann, E. Fornari, J.P. Thiran, A. Pittet und S. Clarke. Distinct pathways involved in sound recognition and localization: a human fMRI study. *Neuroimage*, 14(4):802–816, 2001.
- D.A. Magezi und K. Krumbholz. Evidence for opponent-channel coding of interaural time differences in human auditory cortex. *J Neurophysiol*, 104(4):1997–2007, 2010.
- A. Maki, Y. Yamashita, Y. Ito, E. Watanabe, Y. Mayanagi und H. Koizumi. Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys*, 22(12):1997–2005, 1995.
- D. McAlpine. Creating a sense of auditory space. *J Physiol*, 566(Pt 1):21–28, 2005.
- D. McAlpine, D. Jiang und A.R. Palmer. A neural code for low-frequency sound localization in mammals. *Nat Neurosci*, 4(4):396–401, 2001.
- J.C. Middlebrooks, L. Xu, A.C. Eddins und D.M. Green. Codes for sound-source location in nontopographic auditory cortex. *J Neurophysiol*, 80(2):863–881, 1998.
- D. Milner. Cognitive neuroscience: the biology of the mind and findings and current opinion in cognitive neuroscience. *Trends Cogn Sci*, 2(11):463, 1998.
- B.C.J. Moore. *An introduction to the psychology of hearing*. Elsevier Academic Press, 2004.
- D.R. Moore. Anatomy and physiology of binaural hearing. *Audiology*, 30(3):125–134, 1991.
- W. Noble, D. Byrne und B. Lepage. Effects on sound localization of configuration and type of hearing impairment. *J Acoust Soc Am*, 95(2):992–1005, 1994.
- G. Nollert, R.A. Jonas und B. Reichart. Optimizing cerebral oxygenation during cardiac surgery: a review of experimental and clinical investigations with near infrared spectrophotometry. *Thorac Cardiovasc Surg*, 48(4):247–253, 2000.

- H. Obrig, R. Wenzel, M. Kohl, S. Horst, P. Wobst, J. Steinbrink, F. Thomas und A. Villringer. Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol*, 35(2-3):125–142, 2000.
- F. Okada, N. Takahashi und Y. Tokumitsu. Dominance of the 'nondominant' hemisphere in depression. *J Affect Disord*, 37(1):13–21, 1996.
- W. Oswald und E. Roth. *ZVT Zahlen-Verbindungs-Test, Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit*. Hogrefe-Verlag, 2. edition, 1987.
- R. Papke. *[Sprachverstehen im Störgeräusch und Lokalisationsfähigkeit Normalhörender in Abhängigkeit vom Lebensalter]*. PhD thesis, Universität Würzburg, Am Hubland, 97074 Würzburg, 2013.
- A.D. Patel und J.R. Iversen. The linguistic benefits of musical abilities. *Trends Cogn Sci*, 11(9):369–372, 2007.
- E. Paulus. Sound localization cues of binaural hearing. *Laryngorhinootologie*, 82(4):240–248, 2003.
- D.P. Phillips. A perceptual architecture for sound lateralization in man. *Hear Res*, 238(1-2):124–132, 2008.
- M.M. Plichta, M.J. Herrmann, C.G. Baehne, A.C. Ehlis, P. Richter, M.M. and Pauli und A.J. Fallgatter. Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, 31(1):116–124, 2006.
- J.P. Rauschecker und B. Tian. Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(22):11800–11806, 2000.
- G.B. Remijn und H. Kojima. Active versus passive listening to auditory streaming stimuli: a near-infrared spectroscopy study. *J Biomed Opt*, 15(3):037006, 2010.
- N. Roche-Labarbe, F. Wallois, E. Ponchel, G. Kongolo und R. Grebe. Coupled oxygenation oscillation measured by NIRS and intermittent cerebral activation on EEG in premature infants. *Neuroimage*, 36(3):718–727, 2007.

- K. Sakatani, S. Chen, W. Lichty, H. Zuo und Y.P. Wang. Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn infants measured by near infrared spectroscopy. *Early Hum Dev*, 55(3):229–236, 1999.
- N.H. Salminen, P.J.C. May, P. Alku und H. Tiitinen. A population rate code of auditory space in the human cortex. *PLoS One*, 4(10):e7600, 2009.
- M. Schecklmann, A.C. Ehlis, M.M. Plichta, H.K. Boutter, F.G. Metzger und A.J. Fallgatter. Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res*, 156(2): 129–138, 2007.
- Y. Soeta, S. Nakagawa und M. Tonoike. Auditory evoked fields to variations of interaural time delay. *Neurosci Lett*, 383(3):311–316, 2005.
- O. Sorg und P.J. Magistretti. Characterization of the glycogenolysis elicited by vasoactive intestinal peptide, noradrenaline and adenosine in primary cultures of mouse cerebral cortical astrocytes. *Brain Res*, 563(1-2):227–233, 1991.
- E.R. Sowell, B.S. Peterson, P.M. Thompson, S.E. Welcome, A.L. Henkenius und A.W. Toga. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*, 6(3):309–315, 2003.
- G.C. Stecker, I.A. Harrington und J.C. Middlebrooks. Location coding by opponent neural populations in the auditory cortex. *PLoS Biol*, 3(3):e78, 2005.
- R.M. Stern, A.S. Zeiberg und C. Trahiotis. Lateralization of complex binaural stimuli: a weighted-image model. *J Acoust Soc Am*, 84(1):156–165, 1988.
- S.S. Stevens und E.B. Newman. The localization of actual sources of sound. *Am. J. Psychol.*, 48(2):297–306, 1936.
- G. Strangman, J.P. Culver, J.H. Thompson und D.A. Boas. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, 17(2):719–731, 2002.
- A. Strouse, D.H. Ashmead, R.N. Ohde und D.W. Grantham. Temporal processing in the aging auditory system. *J Acoust Soc Am*, 104(4):2385–2399, 1998.
- J.W. (Lord Rayleigh) Strutt. On our perception of sound direction. *PhilMag, Serie 6*, 13(75):214–232, 1907.

- E. Tardif, M.N. Murray, R. Meylan, L. Spierer und S. Clarke. The spatio-temporal brain dynamics of processing and integrating sound localization cues in humans. *Brain Res*, 1092(1):161–176, 2006.
- C. Terborg, F. Gora, C. Weiller und J. Röther. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy : a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke*, 31(4):924–929, 2000.
- M. Tervaniemi und K. Hugdahl. Lateralization of auditory-cortex functions. *Brain Res Brain Res Rev*, 43(3):231–246, 2003.
- H. Tiitinen, N.H. Salminen, K.J. Palomäki, V.T. Mäkinen, P. Alku und P.J.C. May. Neuromagnetic recordings reveal the temporal dynamics of auditory spatial processing in the human cortex. *Neurosci Lett*, 396(1):17–22, 2006.
- C. Trahiotis und R.M. Stern. Across-frequency interaction in lateralization of complex binaural stimuli. *J Acoust Soc Am*, 96(6):3804–3806, 1994.
- V. Tsytsarev. Optical imaging of interaural time difference representation in rat auditory cortex. *Neuroengineering*, 2(2):1–7, 2009.
- P. Ungan. Differences between the n1 wave of the responses to interaural time and intensity disparities. *Clin Neurophysiol*, 112(3):485–498, 2001.
- F. Vernieri, F. Tibuzzi, P. Pasqualetti, C. Altamura, P. Palazzo, P.M. Rossini und M. Silvestrini. Increased cerebral vasomotor reactivity in migraine with aura: an autoregulation disorder? A transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy study. *Cephalalgia*, 28(7):689–695, 2008.
- B.K. Vigneault-MacLean, S.E. Hall und D.P. Phillips. The effects of lateralized adaptors on lateral position judgements of tones within and across frequency channels. *Hear Res*, 224(1-2):93–100, 2007.
- A. Villringer und B. Chance. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci*, 20(10):435–442, 1997.
- K. Villringer, S. Minoshima, C. Hock, H. Obrig, S. Ziegler, U. Dirnagl, M. Schwai-ger und A. Villringer. Assessment of local brain activation. A simultaneous PET and near-infrared spectroscopy study. *Adv Exp Med Biol*, 413:149–153, 1997.

- K. von Kriegstein, T.D. Griffiths, S.K. Thompson und D. McAlpine. Responses to Interaural Time Delay in Human Cortex. *J Neurophysiol*, 100(5):2712–8, 2008.
- E. Watanabe, A. Maki, F. Kawaguchi, Y. Yamashita, H. Koizumi und Y. Mayanagi. Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography. *J Biomed Opt*, 5(3):287–290, 2000.
- R.A. Weeks, A. Aziz-Sultan, K.O. Bushara, B. Tian, C.M. Wessinger, N. Dang, J.P. Rauschecker und M. Hallett. A PET study of human auditory spatial processing. *Neurosci Lett*, 262(3):155–158, 1999.
- M.G. Woldorff, C. Tempelmann, J. Fell, C. Tegeler, B. Gaschler-Markefski, H. Hinrichs, H.J. Heinz und H. Scheich. Lateralized auditory spatial perception and the contralaterality of cortical processing as studied with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp*, 7(1):49–66, 1999.
- J.S. Wyatta, M. Cope, D.T. Delpy, P. van der Zee, S. Arridge, A.D. Edwardsa und E.O.R. Reynoldsa. Measurement of Optical Path Length for Cerebral Near-Infrared Spectroscopy in Newborn Infants. *Dev Neurosci*, 39(5):889–94, 1990.
- P. Zaramella, F. Freato, A. Amigoni, S. Salvadori, P. Marangoni, A. Supppei, B. Schiavo und L. Chiandetti. Brain auditory activation measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in neonates. *Pediatr Res*, 49(2):213–219, 2001.
- R.J. Zatorre, M. Bouffard, P. Ahad und P. Belin. Where is 'where' in the human auditory cortex? *Nat Neurosci*, 5(9):905–909, 2002.
- U. Zimmer und E. Macaluso. High binaural coherence determines successful sound localization and increased activity in posterior auditory areas. *Neuron*, 47(6):893–905, 2005.
- U. Zimmer, J. Lewald, M. Erb, W. Grodd und H.O. Karnath. Is there a role of visual cortex in spatial hearing? *Eur J Neurosci*, 20(11):3138–56, 2004.
- U. Zimmer, J. Lewald, M. Erb und H.O. Karnath. Processing of auditory spatial cues in human cortex: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 44(3):454–461, 2006.

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Hagen und Frau Dr. W. Großmann aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bedanken sowie bei Prof. Dr. Fallgatter und Frau Dr. J. Zeller, denn Sie brachten mir sehr viel Geduld entgegen und sorgten mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit. Sie gaben mir mit ihrem fundierten Fachwissen viele Anregungen für meine wissenschaftliche Arbeit. Ohne ihr Wissen, ohne ihre Ideen und ihre Kritik wäre mein Forschungsprojekt niemals soweit gekommen. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich geworden wäre, und bei meinem Partner Dr. Peter Gäbler, der mich stets motivierte und ermutigte.

Lebenslauf

Name: Elisabeth Hartwig
Geboren am: 27. Dezember 1982
In: Chemnitz
Konfession: evangelisch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1991 - 1995 Grundschohle Augustusburg
1995 - 1997 Mittelschule Augustusburg
1997 - 2001 Samuel-von-Pufendorf Gymnasium Flöha
2001 - 2002 1 Schuljahr: New Plymouth Girls High School
(Neuseeland)
2002 - 2004 Johann-Wolfgang-von-Goethe Gymnasium
Chemnitz
2004 Abitur(1,7)

Studium: Humanmedizin

2004 - 2006 Universität Leipzig (Teilstudienplatz)
2006 Physikum (2,0)
Oktober 2006 - März 2007 Freisemester, da keine Übernahme mit Teilstudienplatz möglich war
2007 Fortsetzung des Studiums an der Universität Würzburg
2011 2. Staatsexamen (2,0)
2012 - 2013 Assistenzärztin in der Chirurgie Klinikum Kitzinger Land
2013 Assistenzärztin in der Augenheilkunde Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau