

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
- Direktor: Prof. Dr. W. Stoll -

**Magnetenzephalographische Untersuchungen der plastischen  
Reorganisation im auditorischen Kortex bei partiellem Hochtonverlust**

**Inaugural - Dissertation**

zur

Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Volker Dietrich

aus Brackwede in Westfalen

2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K.-W. Delank
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. W. Stoll

Tag der mündlichen Prüfung:  
01.07.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
- Direktor: Prof. Dr. W. Stoll -  
Referent: Prof. Dr. med. K.-W. Delank  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. W. Stoll

### Zusammenfassung

## Magnetenzephalographische Untersuchungen der plastischen Reorganisation im auditorischen Kortex bei partiellem Hochtonverlust

Dietrich, Volker

**Hintergrund:** Tierstudien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass beim ausgereiften Organismus die tonotope Repräsentation im auditorischen Kortex nicht starr fixiert ist, sondern nach Deafferentierung und Training zur Reorganisationen in der Lage ist. Weder der direkte noch der indirekte Nachweis einer plastischen Reorganisation im ausgereiften menschlichen auditorischen Kortex ist bisher ausreichend gelungen. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, eine Reorganisation im ausgereiften menschlichen auditorischen Kortex nachzuweisen. **Untersuchungsmaterial:** Untersucht werden acht rechtshändigen Patienten (4 weiblich, 4 männlich, Altersdurchschnitt: 37,8 Jahre) mit steilem partiellem Hochtonverlust. Die Kontrollgruppe besteht aus 12 normalhörenden Probanden (7 weiblich, 5 männlich, Altersdurchschnitt: 25 Jahre). **Methode:** Die Untersuchung wird mit Hilfe der Magnetenzephalographie durchgeführt. Das Messsystem besteht aus einem 37-Kanal-SQUID mit dem akustische evozierte Felder des primären auditorischen Kortex abgeleitet werden. Die Stimuli (Sinustöne mit 500 msec Dauer) setzen sich innerhalb der Patientengruppe aus 3 Frequenzen im noch normalhörenden Bereich auf der Seite mit dem steileren Hochtonverlust und in der Kontrollgruppe auf beiden Seiten aus 4 Frequenzen (0,5, 1, 2, 4 kHz) zusammen. **Ergebnisse:** Die Daten zeigen eine signifikant größere kortikale Stärke der Läsionseckfrequenzen zu den Präläsionsfrequenzen (ANOVA; Präläsion 1 zur Läsionsseite:  $F=5.591$ ;  $P=0.0032$ ; Präläsion 2 zur Läsionsseite:  $F=5.59$ ;  $P=0.0026$ ). Die Daten weisen auf eine Reorganisation des auditorischen Kortex nach begrenzter cochleärer Läsion hin. Es zeigte sich, dass die von ihrer charakteristischen Frequenz deafferentierten, zentralen Neuronenpopulationen auf Frequenzen antworten, die der cochleären Läsion benachbart liegen. **Schlussfolgerung:** Der auditorische Kortex des Erwachsenen ist in der Lage, nach limitierten cochleären Läsionen mit plastischer Anpassung und einer Reorganisation des primären auditorischen Kortex zu reagieren. In einschlägigen Studien an Katzen konnten Rahmenbedingungen formuliert werden, deren Einhaltung zu kortikalen Reorganisationsphänomenen führen. Vor diesem Hintergrund werden andere pathophysiologisch noch nicht ausreichend geklärte Wahrnehmungsphänomene, wie Tinnitus und Phantomschmerz diskutiert.

Tag der mündlichen Prüfung:  
01.07.2003

<b>I. EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
<b>II. GRUNDLAGEN</b>	<b>13</b>
1.1 Die Plastizität	13
1.2 Plastizitätsdefinition	14
1.3 Reorganisationsdefinition	14
2. Ergebnisse in der Plastizitätsforschung	15
2.1 Die funktionelle Organisation	15
2.2 Plastische Veränderungen im sensorischen, im visuellen und im auditorischen System	16
3. Das auditorische System	18
3.1 Das periphere Hörorgan	18
3.2 Die zentrale Hörbahn	21
3.4 Der auditorische Kortex	23
4. Die Magnetenzephalographie	24
4.1 Das menschliche Gehirn	24
4.2 Grundlagen der Magnetenzephalographie	25
4.3 Das BTI-37-Kanal-SQUID	27
4.4 Neuromagnetische Felder	29
4.5 Auditorisch evozierte Antworten	30
<b>III. FRAGESTELLUNG</b>	<b>31</b>
<b>IV. METHODIK</b>	<b>33</b>
1. Das experimentelle Design	33
1.1 Versuchsaufbau	33
1.2 Der Tinnitusfragebogen	33
1.3 Der Stimulusgenerator	34
1.4 Der Stimulus	35
2. Die Datenanalyse	36
2.1 Rauschverminderungs-, Artefakt-, Mittelungsprozeduren und Quellenanalyse	36
2.2 Statistische Auswertungen	39
3. Patienten- und Kontrollgruppenerhebung	39
3.1 Die Kontrollgruppe	39
3.2 Die Patientengruppe	40
<b>V. ERGEBNISSE</b>	<b>43</b>
1. Die Läsionsfrequenzen	43

<b>2. Die MEG-Messergebnisse</b>	<b>44</b>
<b>3. Der Tinnitus</b>	<b>49</b>
<b>V. DISKUSSION</b>	<b>51</b>
<b>VI. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>61</b>
<b>VII. LEBENS LAUF</b>	<b>69</b>
<b>VIII. ANHANG</b>	<b>71</b>
<b>IX. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>73</b>

Hiermit erklärt der Verfasser, Volker Dietrich, wohnhaft in 69207 Sandhausen, Haagstiegstr. 6, dass er die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Magnetenzephalographische Untersuchungen der plastischen Reorganisation im auditorischen Kortex bei partiellem Hochtonverlust**

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde unter der Anleitung von Prof. Dr. med. K.-W. Delank

- selbständig angefertigt,
- nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Publikationen und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
- keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
- Sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt hat.

Sandhausen, im April 2003

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, die mich immer unterstützt und mir das Studium der Medizin ermöglicht haben.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. C. Pantev für die Überlassung des Themas und für seine große Hilfe bedanken, sowie bei Herrn Prof. Dr. W. Stoll, Prof. Dr. R. Rajan und PD. Dr. M. Nieschalk für ihren wertvollen fachlichen Rat. Mein Dank gilt auch Herrn A. Wollbrink und Herrn B. Ross für die liebevolle Unterstützung bei technischen Problemen. Frau K. Berning danke ich für Ihre engagierte Mithilfe bei der Erhebung der Messdaten. Nicht zuletzt wäre die Durchführung diese Arbeit ohne die freundliche Unterstützung der Audiologieassistentinnen der Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde nicht durchführbar gewesen. Auch ihnen möchte ich nochmals danken.

## **I. Einleitung**

Die funktionelle und morphologische Flexibilität des jugendlichen und ausgewachsenen menschlichen zentralen Nervensystems (ZNS) sowie dessen Regenerations- und Kompensationsvermögen sind seit den 90er Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Beweise für Plastizität des Zentralen Nervensystems im Sinne von erfahrungsabhängigen Veränderungen der Funktion oder Aktivität des ZNS (Greenough, 1975), wurden in allen sensorischen Systemen beobachtet. Es gab schon früh Erklärungsmodelle für die plastischen Anpassungsfähigkeiten von Nervenzellverbänden und komplexen zentralen Nervensystemen. Ramón y Cajal war bereits 1911 davon überzeugt, dass vorhandene neuronale Verbindungen im zentralen Nervensystem durch Training verstärkt werden und neue Verbindungen durch das Wachstum dendritischer und axonaler Ausläufer gebildet werden könnten (Arborisation) (Cajal, 1911). Im Jahre 1948 suchte Konorski (Konorski, 1948) das Phänomen der klassischen Konditionierung durch morphologische Plastizität von synaptischen Verbindungen zu erklären. Hebb (Hebb, 1949) ging hingegen davon aus, dass neuronale Verbindungen und Reiz-Reaktions-Muster durch sensorische Erfahrung und zeitliche Korrelation von Reizen verändert werden können. Trotz dieser heterogenen Annahmen wurde bei dem ausgereiften zentralen Nervensystems von Säugetieren – und damit auch beim Menschen – eine morphologische bzw. eine größere funktionelle Reorganisationsfähigkeit nicht für möglich gehalten. Neuere Untersuchungen weisen jedoch auf wesentlich dynamischere und flexiblere Strukturen und Anpassungsmechanismen des ZNS hin. Die vorliegende Untersuchung zeigt mit Hilfe der Magnetenzephalographie, einer nicht invasiven Methode der Hirnaktivitätserfassung, dass plastische Veränderungen im ausgewachsenen ZNS auftreten.

## **Stand der Forschung**

Die Plastizitätsforschung konzentriert sich im Wesentlichen auf synaptisch-chemische, auf morphologische, auf physiologische und auf psychoreaktive Prozesse des Nervensystems sowie deren Interaktionen. Der Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung liegt auf dem

Gebiet der psychoreaktiven und physiologischen Veränderungen im ausgereiften auditorischen Kortex.

Zahlreiche Studien haben bewiesen, dass das Nervensystem zu ständigen Veränderung und Anpassungsvorgängen – insbesondere durch die Beeinflussung der peripheren Rezeptoren in frühen Entwicklungsstadien – in der Lage ist (Garraghty und Kaas, 1992; Garraghty et al., 1992; Kaas et al., 1983; Lund, 1978). Die Plastizitäts- und Reorganisationsprozesse beschränken sich aber nicht nur auf frühe ontogenetische Entwicklungsphasen, sondern lassen sich auch im Erwachsenenalter nachweisen.

Zur Aufklärung der plastischer Abläufe im Nervensystem wurden mehrere Studien auf den folgenden Gebieten durchgeführt: 1. synaptische Prozesse, 2. Nervenwachstumsstoffe (Lindholm, 1996), 3. Nervenwachstumshemmstoffe (Kampfhammer, 1996), 4. Neuronenantwortmuster und 5. kortikal gelegene Repräsentationskarten. An den oberflächlich kortikal gelegenen Repräsentationskarten können Mikroelektrodenableitungen und Stimulationen, EEG- (Elektroenzephalographie) sowie MEG- (Magnetenzephalographie) Messungen leicht durchgeführt werden. Neben dem Vorteil der oberflächlichen Zugänglichkeit von Arealen der ZNS ermöglicht die topographische Projektion eine gute Reproduktion, Zuordnung und Interpretation von Messergebnissen auf dem Gebiet des somatosensorischen, des visuellen und des auditorischen Systems vom peripheren Rezeptororgan (z.B.: Haut, Retina oder Cochlea), über verschiedene Umschaltstationen, bis hin zu den primären Kortexarealen (Kaas, 1986; Merzenich et al., 1973; 1976a; Pantev et al., 1988; Rauschecker et al., 1995; Romani et al., 1982a). Im ausgereifte Nervensystem von Säugetieren und Menschen wird diese somatotope Organisation durch zwei Beeinflussungsmuster zur funktionellen und ggf. zu morphologischen Anpassung angeregt: zum einen durch das Herbeiführen von sensorischen und/oder motorischen Ausfällen im peripheren wie auch im zentralen Nervensystem (Darian Smith und Gilbert, 1995; Florence und Kaas, 1995; Garraghty und Kaas, 1991a; 1991b; Gilbert und Wiesel, 1992; Jenkins und Merzenich, 1987; Kaas, 1991; Kaas et al., 1990; Merzenich et al., 1984; Rajan et al., 1993; Rasmusson, 1982; Robertson und Irvine, 1989) zum anderen durch Übungs- und Trainingsparadigmen (Clarke et al., 1988; Elbert et al., 1995; Pantev et al., 1998; Pascal-Leone und Torres, 1993; Recanzone et al., 1992b;



Recanzone et al., 1993; Scheich, 1991; Wang et al., 1995; Weinberger et al., 1990; Xerri et al., 1994). Die Studien haben gezeigt, dass die sensorischen Repräsentationsareale im ausgereiften Nervensystem nicht starr, sondern zu einer lebenslangen plastischen Anpassung und Veränderung fähig sind. Dies gilt vor allem in Abhängigkeit von peripheren Manipulationen und verhaltensbedingten Erfahrungen die sensorischer, visueller oder auditorischer Natur sein können. Zudem ist das zentrale Nervensystem nur begrenzt in der Lage, tonotop gegliederte Kortexareale umzuverteilen und umzugestalten.

Im visuellen System konnten nach Manipulationen der retinalen Rezeptoren durch gezielte Reizparadigmen oder durch partielle Deafferierung (Exenteratio oculi) in einem frühen ontogenetischen Entwicklungsstadium Veränderungen im Aufbau und in der Organisation von okkulären Dominanzsäulen aufgezeigt werden. Sie waren insbesondere im ausgereiften Zustand des geschädigten Nervensystems nachweisbar (Hubel, 1982; Hubel et al., 1977; Wiesel und Hubel, 1963; Wiesel, 1982). Im somatosensorischen System waren nach partieller Deafferierungen im reifenden (Kaas et al., 1983; Woolsey, 1990) und im ausgewachsenen Nervensystem. (Garraghty und Kaas, 1991a; Kaas, 1991; Kaas, 1994; Merzenich et al., 1988). Reorganisationen der kortikalen sowie subkortikalen somatotop gegliederten Repräsentationskarten nachweisbar. Erklären lässt sich das dadurch, dass deafferentierte Areale von intakten Neuronenpopulationen in Anspruch genommen wurden, deren periphere Rezeptoren der Läsion benachbart lagen. Hier konnten sowohl im ausgereiften Gehirn an Säugetieren als auch an Menschen (Donoghue, 1995) experimentell hervorgerufene Veränderungen im sensorischen, visuellen und motorischen System nachgewiesen werden.

Die Untersuchungsergebnisse im auditorischen System weisen ebenfalls auf plastische Anpassungsvorgänge hin. Im Folgenden werden Studien beschrieben, die sich auf Deafferierungs- und Trainingsparadigmen konzentrieren. Hierzu zählen erstens die im auditorischen System experimentell erzeugten frequenzspezifischen peripheren Hörverluste und zweitens die komplette einseitige Taubheit bei Säugetieren. Der frequenzspezifische Hörverlust führt sowohl auf subkortikaler als auch auf kortikaler Ebene des ZNS zu Veränderungen im Antwortmuster von Neuronen. Die Regionen der tonotop gegliederten Areale des auditorischen Kortex, die von ihren normalen peripheren Afferenzen (Input)

getrennt wurden, entwickelten zumeist ein Antwortverhalten auf die ihnen benachbarten intakten Frequenzen. Zu erwähnen sind erstens Studien über neonatale unilaterale Cochleaablationen, zweitens Arbeiten über monauraler oder binauraler Deprivierungen durch Gehörgangverschluss (Clopton und Snead, 1990; Moore, 1985; Moore, 1991a; Moore, 1991b; Rubel, 1985; Ruben und Rapin, 1980) und schließlich drittens Studien über Anpassungsvorgänge und Veränderungen in auditorischen subkortikalen Systemen (z.B. totaler sensoneurinaler monauraler Hörverlust, Altersschwerhörigkeit, partieller unilateraler Hörverlust) (Garraghty und Kaas, 1992; Garraghty et al., 1992; Harrison et al. 1991, 1992, 1993a, 1993b; Irvine et al., 1991; King und Moore, 1991; Robertson und Irvine, 1989; Scheich, 1991; Schwaber et al., 1993; Willott, 1984; Willott et al., 1982, 1984, 1992). Für die vorliegende Untersuchung sind kortikale Reorganisationsphänomene nach partiellen cochlearen Hörverlusten von besonderem Interesse (Harrison et al., 1991, 1992, 1993a, 1993b; Robertson und Irvine, 1989). Dies lässt sich durch die klar definierten peripheren Schädigung erklären, die zu einer gezielten Deafferentierung des zentralen Hörapparates führt. Darüber hinaus ermöglicht der tonotope Aufbau der gesamten Hörbahn die genaue Beobachtung der Übergangsregionen von den gesunden zu den an den Schädigungen beteiligten Arealen sowie deren Interaktionen. Die Ergebnisse der Studien ergaben eine signifikante Ausdehnung von Arealen der Läsionseckfrequenzen in die deafferentierten Kortexareale, die um so deutlicher ausgeprägt ist, je früher die Läsion im Entwicklungsalter des zentralen Nervensystems einsetzt. Partielle cochleare Läsionen im Erwachsenenalter führen zu ähnlichen, aber in ihrer räumlichen Ausdehnung weniger ausgeprägten kortikalen Reorganisationen (Robertson und Irvine, 1989; Scheich, 1991; Schwaber et al., 1993).

Im primären auditorischen Kortex Areal 1 (A1) von Katzen konnten Rajan et al. (Rajan et al., 1993) mit Hilfe von kortikalen Elektrodenableitungen nachweisen, dass eine Läsion in der kontralateralen Cochlea eine tonotope Reorganisation für Afferenzen dieses Ohres hervorruft. Dies gilt nicht für Afferenzen des intakten ipsilateralen Ohres. Für die intakte Cochlea blieb die tonotope Organisation des A1 Areals unverändert. Demzufolge ergibt sich innerhalb des A1 Areals eine Diskrepanz zwischen den charakteristischen Frequenzen eines Neurons der ipsilateralen (intakten) und der kontralateralen (geschädigten)

Afferenzen. Die Neuronenpopulationen der „reorganisierten“ kontralateralen A1 zeigen normale Schwellenwerte für die sie neu zugeschalteten exitatorisch erregenden Afferenzen. Folglich sind die beobachteten Veränderungen der tonotopen gegliederten primären Kortextareale von A1 nicht zwingend durch bereits Vorbestehende – aber im Normalzustand mittels laterale Inhibition verdeckte – exitatorische Erregung hervorgerufen (Kaltenbach et al., 1996; Salvi et al., 1996).

Das zentrale auditorische System von Säugetieren und Menschen besteht aus Afferenzbahnen, die kortikale Projektionen sowohl ipsilateral als auch kontralateral des stimulierten Ohrs besitzen. Die kontralaterale auditorische Bahn enthält eine größere Anzahl an Nervenfasern und führt über direktere Verbindungen mit weniger synaptischen Zwischenstationen zum primären auditorischen Kortex als die ipsilaterale Bahn (Adams, 1979; Brunso-Bechtold et al., 1981; Coleman und Clerici, 1987). Entsprechend zeigten Studien bei monauraler Stimulation sowohl ein größeres evoziertes elektrisches Potential als auch größere magnetenzephalographische Antworten über der Hemisphäre jeweils kontralateral des stimulierten Ohrs (Elberling et al., 1981; Pantev et al., 1986; Reite et al., 1988; Vaughan und Ritter, 1970). Die Ergebnisse aus funktionellen magnetresonanztumographischen Studien an nicht hörgeschädigten Menschen weisen auf noch größere Asymmetrie kortikaler Aktivität nach monauraler kontralateraler Stimulation hin (Scheffler et al., 1998).

Beobachtungen aus Säugetierstudien bei einseitiger Ertaubung belegen eine Verringerung der bei gesunden Subjekten vorliegenden, asymmetrischen evozierten kortikalen Aktivität. Bei kortikalen Messungen einseitig Ertaubter konnte im Vergleich zum Normalhörigen ipsilateral des gesunden Ohres eine größere kortikale Aktivität und geringere Reizschwelle im auditorischen Reizleitungssystem nachgewiesen werden. Die Aktivitäten im kontralateralen auditorischen System zeigten keine Veränderungen. Diese Veränderungen liegen sowohl auf subkortikaler (Kitzes, 1984, 1996; Reale et al., 1987), als auch auf kortikaler Ebene (Reale et al., 1987) der zentralen auditorischen Bahnen. Obgleich die meisten Untersuchungen an neonatal zugeführten ertaubten Tieren durchgeführt wurden, konnten in Untersuchungen an ausgewachsenen Schweinen vergleichbare Veränderungen im auditorischen Kortex ipsilateral des geschädigten Ohres nachgewiesen werden (Popelar

et al., 1994). Ursachen dieser ipsilateralen Aktivitätsveränderungen sind noch nicht gänzlich geklärt. Zum einen wird ein Verlust an lateraler Inhibition (Hendry und Jones, 1988), zum anderen, zumindest bei neonataler Cochlearablation, eine Zunahme an afferenten Nervenbahnen im ipsilateralen zentralen auditorischen System (Kitzes, 1996), in Erwägung gezogen.

Mit Hilfe der nicht invasiven Methode der Magnetenzephalographie konnten im Gegensatz zu den bereits genannten Studien erstmalig umfassende Messungen am menschlichen Gehirn durchgeführt werden. Bei den magnetenzephalographischen Untersuchungen am Menschen mit unilateraler Taubheit konnten weder nach Akustikusneurinomentfernung (Vasama et al., 1995), noch nach akuten unilateralen idiopathischen sensorineuralen Hörverlusten (Vasama und Mäkalä, 1995), noch bei kongenitaler Schallleitungsschwerhörigkeit (Vasama et al., 1994) plastische Veränderungen im auditorischen Kortex kontralateral des geschädigten Ohres beobachtet werden. Demgegenüber kann aber bei ausgedehnter unilateraler Ertaubung im heranwachsenden und im ausgewachsenen Zentralen Nervensystem des Menschen eine erhöhte kortikale Aktivierung ipsilateral des gesunden Ohres aufgezeigt werden (Fujuki et al., 1998; Vasama und Mäkalä, 1995; Vasama et al., 1994).

Kortikale Aktivitätsveränderungen wurden jeweils kontralateral der unilateralen Cochlealäsionen, sowohl bei partieller (Robertson und Irvine, 1989), als auch bei kompletter Ertaubung beobachtet.

## **II. Grundlagen**

### **1.1 Die Plastizität**

Die Genese des Plastizitätsbegriffs lässt sich auf einen Prozess des fundamentalen Umdenkens auf dem Gebiet der Neurowissenschaften zurückführen. In den vergangenen 15 Jahren vollzieht sich eine Neueinschätzung der zerebralen Fähigkeiten des ausgewachsenen Säugetiergehirns hin, zur strukturellen Reorganisation nach veränderten sensorischen Reitzmustern und Verletzungen. Diese kompensatorischen Kapazitäten wurden dem zentralen Nervensystem (ZNS) lange abgesprochen. Eine eingeschränkte Anpassungsfähigkeit wurde nur dem unreifen und sich in Entwicklung befindlichen ZNS, z. B. nach Verletzungen und Einschränkungen des sensorischen Inputs, eingeräumt. Das Ausmaß, mit dem sensorische Erfahrungen auf das zentrale Nervensystem einwirken können, wurde unterschätzt. Die Bedeutung des adaptiven Verhaltens als eine grundlegende Eigenschaft des unreifen und in begrenztem Rahmen auch des reifen Nervensystems der höheren Vertebraten, wurde aus Untersuchungen neueren Datums deutlich. Die Studien befassten sich mit Schädigungen an peripher sensorischen Strukturen bei Säugetieren und zeigten deutliche Veränderungen der zentralen tonotop strukturierten rezeptiven Felder auf (Chen und Hillman, 1982; Merzenich et al., 1983). Aufgrund der Größe der Veränderungen gelangte man zu dem Schluss, dass hierfür nicht nur eine fehlende synaptische Hemmung (Calford und Tweedale, 1988) oder eine Demaskierung (Wall, 1977) vorher bereits vorhandener aber überlagerter Afferenzen verantwortlich gemacht werden konnten (Kaas und Florence, 1997), sondern eine Reorganisation der kortikalen somatosensorischen Areale stattgefunden haben muss.

## 1.2 Plastizitätsdefinition

Die unterschiedlichsten Klassifikationsversuche wurden auf dem Gebiet der Plastizitätsforschung durchgeführt. Ein Klassifikationsversuch ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

**Tab. 1:** Begriffe aus unterschiedlichen Bereichen der Forschung, die der Beschreibung von Plastizitätsphänomenen dienen (Brandt et al., 1997).

Neuronal Plasticity	Behavioral Plasticity
Fascilitation	Adjustment
Synaptic depression	Compensation
Synaptic potentiation	Habituation
Receptor up-regulation	Learning
Sprouting	Preprogramming
Supersensitivity	Readjustment
	Recalibration
	Recovery
	Rehabilitation
	Restitution
	Restoration
	Selection
	Sensitization
	Substitution
	Strategy

Diese Unterteilung der Plastizität sollte aber nicht dazu verleiten, sie als völlig unabhängige Ereignisse zu verstehen. Im Wesentlichen lässt sich Plastizität als die Fähigkeit des Nervensystems beschreiben, sich auf Veränderungen im afferenten Reizmuster einstellen zu können.

## 1.3 Reorganisationsdefinition

Die Reorganisation ist das funktionelle und morphologische Korrelat der durch Plastizität hervorgerufenen Veränderungen im zentralen Nervensystem (Chino et al., 1992; Florence et al., 1996; Kaas, 1995, 1996).

## **2. Ergebnisse in der Plastizitätsforschung**

### **2.1 Die funktionelle Organisation**

Eine grundlegende Eigenschaft des zentralen Nervensystems des Säugetiers ist die geordnete Beziehung zwischen der sensorischen Peripherie und seiner zentralen Repräsentationen, die somatotope Gliederung (Kaas, 1986). Zentrale Neuronenpopulationen einer somatotop gegliederten Repräsentationskarte zeigen nur dann ein adäquates Reizantwortmuster, wenn das zugeordnete periphere rezeptive Feld stimuliert wurde (Kaas et al., 1983). Im auditorischen System ist die Tonotopie ein generelles Prinzip der funktionalen Organisation. Sie beginnt in der Cochlea und behält ihre Ordnung auf dem gesamten Weg durch die sekundären und tertiären neuronalen Umschaltstationen, bis zum primären Hörkortex bei. Dies konnte sowohl an Tieren (Merzenich und Brugge, 1973; Merzenich et al., 1975, 1976b; Rajan et al., 1993), als auch am Menschen durch die Anwendung von Mikroelektrodenableitungen und magnetenzephalographischen Methoden nachgewiesen werden (Bertrand et al., 1991; Elberling et al., 1982; Pantev et al., 1988, 1989a; Pantev et al., 1989b; Romani et al., 1982b; Tiitinen et al., 1993; Yamamoto et al., 1988). Mit Hilfe der Magnetenzephalographie konnte die Tonotopie des menschlichen primären auditorischen Kortex aufgeklärt werden. Je höher die Stimulusfrequenz war, desto tiefer lokalisierte sich der die N1m Welle repräsentierende äquivalente Stromdipol (äSd). Der Logarithmus der Stimulusfrequenz korrelierte bei den meisten Probanden in hohem Maße mit der Tiefe des äSd. Es wurden ferner frequenzabhängige Veränderungen der Dipolparameter in Untersuchungen der elektrischen Potentialgröße und der Stromflussdichte beobachtet (Bertrand et al., 1991). Darüber hinaus ergaben diese Studien, dass die tonotope Organisation am deutlichsten mit Hilfe der Dipolorientierung beschrieben werden kann, deren Orientierungsveränderungen ebenfalls als eine Funktion der Stimulusfrequenz darstellbar sind. Aus den elektrischen und magnetischen Ableitungen ergab sich eine deutliche Übereinstimmung in dieser frequenzabhängigen Dipolorientierung (Pantev et al., 1995).

## **2.2 Plastische Veränderungen im sensorischen, im visuellen und im auditorischen System**

Die Größe und die Stärke von evozierten Potentialen sowie deren räumliche Ausbreitung und Muster dienen als Evaluationskriterien der zentralnervalen Plastizitätsphänomene. Veränderungen der somatotopen Repräsentationskarten sind ideale Beobachtungseinheiten für Regenerations- und Reorganisationsstudien, da sensorischer Input als Grundvoraussetzung der Ausbildung geordneter Repräsentationsareale angesehen werden kann (Stryker und Harris, 1986; Stryker, 1982). Lange wurde angenommen, dass Regenerationsprozesse im ZNS durch eine Aktivierung von redundanten Nervensystemen im geschädigten oder diesem benachbarten Gewebe erreicht werden, die die geschädigten Funktionen partiell oder absolut kompensieren. Diese Sichtweise musste aber revidiert werden, nachdem Beobachtungen in sensorischen Verarbeitungssystemen plastische Veränderungen aufzeigten. Die überwiegende Anzahl der Beobachtungen stammen aus Experimenten, in denen partielle Deaktivierung von geordneten sensorischen Repräsentations- und Projektionssystemen in einer Reorganisation derselben und nicht in einem persistierenden Funktionsverlust der Systeme mündeten (Kaas, 1991, 1994).

Vergleichbare Reorganisationen der sensorischen somatotopen Karten wurden auch durch Variation sensorischer Trainingsprogramme (Jenkins et al., 1990), direkte intrazerebrale Elektrostimulation (Recanzone et al., 1992a), verhaltensorientierende Lernprogramme (Recanzone et al., 1993) oder auch durch einfache Unterschiede im alltäglichen Gebrauch von sensorisch gereizten Hautpartien (Elbert et al., 1995; Merzenich et al., 1987) erreicht. Die Ergebnisse zeigen auch auf, dass subkortikale sensorische Repräsentationen im ausgereiften Zentralen Nervensystem reorganisatorische Fähigkeiten besitzen (Kaltenbach et al., 1996; Willott, 1996). Offen bleibt die Frage, inwieweit die beobachteten kortikalen Veränderungen durch subkortikale Einflüsse verursacht oder beeinflusst werden.

Den ersten Beweis veränderter funktioneller Repräsentationsareale im ZNS legte Kaas im Jahre 1983 vor (Kaas et al., 1983). In seinen Studien wurden am somatosensorischen Kortex von Affen nach partieller Deafferentierung einer Hand zu unterschiedlichen



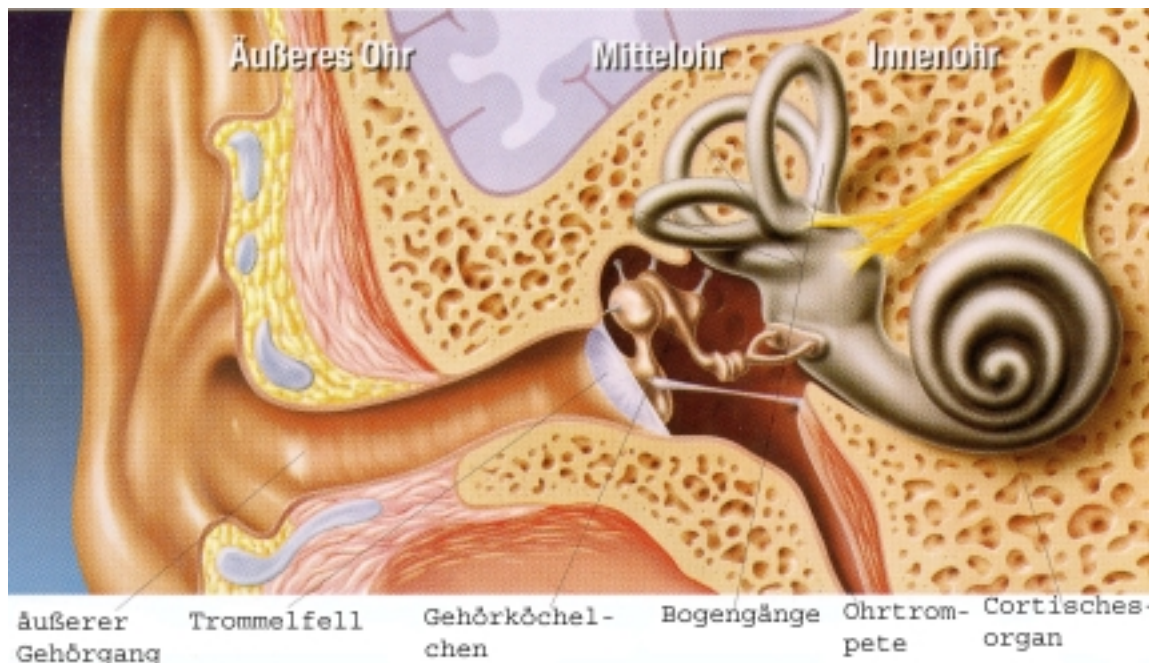
Zeitpunkten Elektodenableitungen an Einzelzellen durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass sich die zentralen Repräsentationen der benachbarten rezeptiven Felder der Hautläsion in die deafferentierten zentralen Repräsentationsareale ausgedehnt haben. Ähnliche Beobachtungen konnten beim Menschen nachgewiesen werden (Knecht et al., 1995; Knecht et al., 1996; Mogilner A et al., 1993; Pantev et al., 1995). Weitere Reorganisationen im Sinne von Anpassungsreaktionen wurden im Rahmen repetitiver Übungen bei Musikern (Elbert et al., 1995), Blindenschriftlesern (Pascal-Leone und Torres, 1993) und Affen (Jenkins et al., 1990) beobachtet. Sie führten zur Vergrößerung der dem Reizort zugeordneten subkortikalen (Cotman und Nadler, 1978; Garraghty und Kaas, 1991a; Millar et al., 1979; Nicoletis et al., 1993) und zentralen somatotop organisierten Kortexareale. Bei zu schweren bzw. starken Reizen wie im Falle von akustischen Traumen und Amputationen, werden die plastischen Fähigkeiten des Systems überfordert, was zu funktionellen Ausfällen wie Phantomschmerzen (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995; Knecht et al., 1995), Tinnitus (Jastreboff, 1990; Mühlnickel et al., 1995) oder Misslokalisationen (Kaas, 1996; Knecht et al., 1995; Rauschecker und Korte, 1993) führen kann.

Im auditorischen Kortex konnten ähnliche Phänomene mit Hilfe von Elektodenableitungen an Schweinen (Robertson und Irvine, 1989), an Katzen (Rajan et al., 1993), an Affen (Kaas, 1996) und an Mäusen (Willott et al., 1993) nachgewiesen werden. Aus verständlichen Gründen liegen beim Menschen keine entsprechenden Elektodenableitungen vor. Es gibt keine medizinische Indikation für eine invasive Elektodenableitung im auditorischen Kortex.

### 3. Das auditorische System

#### 3.1 Das periphere Hörorgan

Das periphere Hörorgan (Abb.1), auch Labyrinth genannt, besteht aus den Bogengängen, dem Utrikulus, dem Sacculus (Vestibularorgan) und der Cochlea. Das Vestibularorgan dient der Wahrnehmung von Linear- und Drehbeschleunigungen, wohingegen die Cochlea einschließlich des Mittelohres das aus Trommelfell, Hammer, Amboss und Steigbügel besteht, die Gehörsempfindung vermittelt.

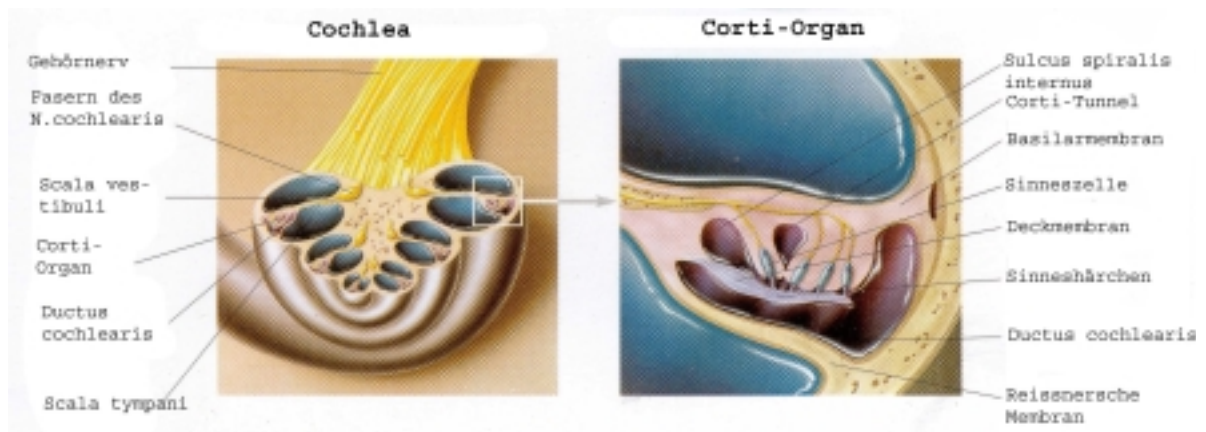


**Abb.1:** Das periphere Hörorgan bestehend aus Ohrmuschel, Gehörgang, Mittelohr mit den drei Gehörknöchelchen und letztendlich dem Cortischen Organ (Klein, 1998).

Der Ductus cochlearis erreicht beim Erwachsenen eine Länge von ca. 4 cm, die durch eine spiralförmige Aufwicklung von ca. 2,5 Umdrehungen in ihrer Ausdehnung verkleinert wird. Das dadurch geformte Schneckengehäuse wird auch Cochlea genannt. Die Cochlea besteht aus drei Räumen: die Scala vestibuli, die Scala media mit dem Ductus cochlearis und der Scala tympani. An der Spitze der Schneckenwindung, dem Helikotrema, treffen sich Scala vestibuli und Scala tympani, die mit dem perilymphatischen Raum in Verbindung stehen. Der Ductus cochlearis enthält Endolymphe. Die Reissner-Membran teilt den Ductus cochlearis und die Scala vestibuli

in zwei Räume. Sie ist sehr dünn und stellt kaum eine mechanische, wohl aber eine chemische Barriere dar. Die Perilymphe ähnelt in ihrer Zusammensetzung eher dem Liquor cerebrospinalis mit einer Natriumkonzentration von 140 mval/l und einer Kaliumkonzentration von 10 mval/l. Im Ductus cochlearis verhält es sich mit der Endolymphe genau umgekehrt: hier liegt eine Kaliumkonzentration von 144mval/l und einer Natriumkonzentration von 5mval/l vor.

Das Corti-Organ liegt auf der Basilarmembran und enthält die, für die Sinneswahrnehmung verantwortlichen sekundären Sinneszellen, welche sich in zwei weitere Untergruppen aufteilen lassen: den inneren und den äußeren Haarzellen. Etwa 3500 innere Haarzellen liegen zum Drehzentrum der Schnecke auf der knöchernen Lamina spiralis ossea. Sie befinden sich in einer der Windung folgenden perlschnurartigen Aufreihung. Nach außen, auf dem elastischen Teil der Basilarmembran befinden sich die äußeren Haarzellen, die mit ihrer Anzahl von 12000-19000 deutlich häufiger auftreten. Die äußeren Haarzellen sind mit ihren Stereozilienspitzen an der Membrana tectoria versenkt, die, wie ein Dach, die inneren und die äußeren Haarzellen überragt. Es ist unklar, ob auch die inneren Haarzellen mit der M. tectoria in einem mechanisch-funktionellen Verbund stehen.



**Abb.2:** Ausschnitt und Vergrößerung der Cochlea und des Cortischen Organs (Klein, 1998).

Die Struktur des Corti-Organ (Abb.2) ermöglicht die Frequenzanalyse und bildet die Grundlage für die Tonotopie. Das Hörsystem ist in der Lage, Frequenzanalysen, Richtungshören und Mustererkennung durchzuführen. Die strukturelle Basis für das Richtungshören ist die bilaterale Ausbildung des Innenohrs und der zentralnervösen Schaltung. Die Mustererkennung ist eine Leistung von Kerngebieten in den aufsteigenden Hörbahnen. Demgegenüber zeigt der Aufbau des Corti-Organ eine

ideale Anpassung an die Frequenzanalyse. Der Schalldruck wird über das Trommelfell, weiter über die Gehörknöchelchen des Mittelohrs (Luftleitung) und gleichzeitig über das Os temporale (Knochenleitung) auf den perilymphatischen Raum der S. vestibuli übertragen. Eine Weiterleitung der Druckwelle erfolgt über die S. tympani, wobei deren mit einer Membran verschlossenen Öffnung zur Paukenhöhle (runde Fenstermembran) einen Druckausgleich ermöglicht, der im Verlauf der knöchernen Schnecke nicht möglich ist. Der im perilymphatischen Raum entwickelte Druck wird über die Reissner-Membran direkt an die Endolymphe des Innenohrs (D. cochlearis) weitergegeben. Die Inkompressibilität der Flüssigkeiten ermöglicht eine Auslenkung der Basilarmembran durch Druckschwankungen. Diese Schwingungen werden nur auf die äußeren Haarzellen übertragen, weil diese auf dem flexiblen Teil der Membran liegen. Die inneren Haarzellen sind an der knöchernen L. spiralis ossea fixiert. Durch die mechanische Auslenkung der Basilarmembran werden die äußeren Haarzellen gegen die M. tectoris geschert. Dies stellt den adäquaten Reiz für die Sinneszellen des Innenohrs dar und leitet den Transduktionsprozess ein, in dessen Verlauf Ionenkanäle in der Zellmembran geöffnet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Ionenkonzentrationsgradienten im Endolymphraum entsteht ein Rezeptorpotential und die Haarzelle depolarisiert.

Die Auslenkung der Basilarmembran führt zu einer wellenartigen Ausbreitung des Schalldrucks im Innenohr. Die Form der Welle wird entscheidend durch die mechanischen Eigenschaften der Basilarmembran bestimmt. Die Auslenkung der Basilarmembran ist dort schwächer, wo sie dicker ist (basal) und demgegenüber ausgeprägter, wo sie dünner ist (apikal). Diese mechanischen Voraussetzungen ermöglichen eine Frequenzanalyse. Die Basilarmembran zerlegt durch ihre ortsspezifischen Schwingungseigenschaften die eintreffende Druckwelle in ihre Frequenzanteile, die jeweils zu definierten und lokal begrenzten maximalen Auslenkungen der Basilarmembran führen: Maxima liegen dort vor, wo Schwingungsdauer der Basilarmembran und Schwingungsdauer der Frequenz gleich sind, d.h. eine Resonanzfrequenz vorliegt. Diese räumliche Gliederung wird Tonotopie genannt. Die tiefen Frequenzen werden apikal an der Spitze der Cochlea und die hohen Frequenzen basal am Anfang der Cochlea abgebildet. Die primären Neurone der Hörbahn projizieren unter Beibehaltung der tonotopen Ordnung in den Hirnstamm. Die

primären Nervenzellen (innere und äußere Haarzellen) haben synaptischen Kontakt zu den sekundären Nervenzellen im Ganglion cochleare. Die Verschaltung der inneren und äußeren Haarzellen ist unterschiedlich: Während in der Regel der Dendrit eines primären Neurons mehrere äußere Haarzellen versorgt, liegt diese Konvergenz bei den inneren Haarzellen nicht vor. Dies erklärt auch, weshalb der Hörnerv bis zu 90 Prozent aus Axonen besteht, die durch Erregung der inneren Haarzellen zum Gehirn weitergeleitet werden. Die Axonen des Ganglion cochleare, die Radix cochlearis, bildet zusammen mit den Axonen des Gleichgewichtsorgans den achten Hirnnerv. Die tonotopie Ordnung bleibt auch im Hirnnerv erhalten.

### **3.2 Die zentrale Hörbahn**

Der achte Hirnnerv, der Nervus statoakustikus oder auch Nervus vestibulocochlearis genannt, tritt hinter der Brücke in den Hirnstamm ein und bildet den Nucleus cochlearis, welcher die Perikarya des zweiten Neurons der Hörbahn enthält (Abb.3). Der Nucleus cochlearis wird in zwei Kerngebiete unterteilt: einen größeren ventralen und einen kleineren dorsalen Kern. Sie bilden zusammen den Tuberkulum acusticum am Boden der Rautengrube. Innerhalb der Nuklei cochlearis kann eine tonotopie Organisation erkannt werden: hohe Frequenzen in jeweils dorsal gelegenen und tiefe Frequenzen in eher ventral gelegenen Neuronenpopulationen. Die Neurone des Nucleus cochlearis reagieren nicht nur auf reine Töne sondern auch auf komplexe Reize. Eine integrative Informationsverarbeitung und Mustererkennung kann also schon auf diesem Niveau angenommen werden. Dies gilt vor allem für den Nucleus cochlearis dorsalis. Das dritte Neuron der Hörbahn liegt im Colliculus inferior. Jedoch erreichen nur Faser des N.cochlearis dorsalis dieses Kerngebiet. Sie kreuzen im Hirnstamm die Seite als Striae acusticae dorsales und ziehen über den kontralateralen Lemniscus lateralis zum Colliculus inferior. Die überwiegende Anzahl der Axone des Nucleus cochlearis ventralis zieht als Corpus trapezoideum in die Tiefe des Hirnstamms zur kontralateralen Seite und erreicht dort die Nuklei olivares superiores medialis et lateralis und den Nucleus corporis trapezoidei.

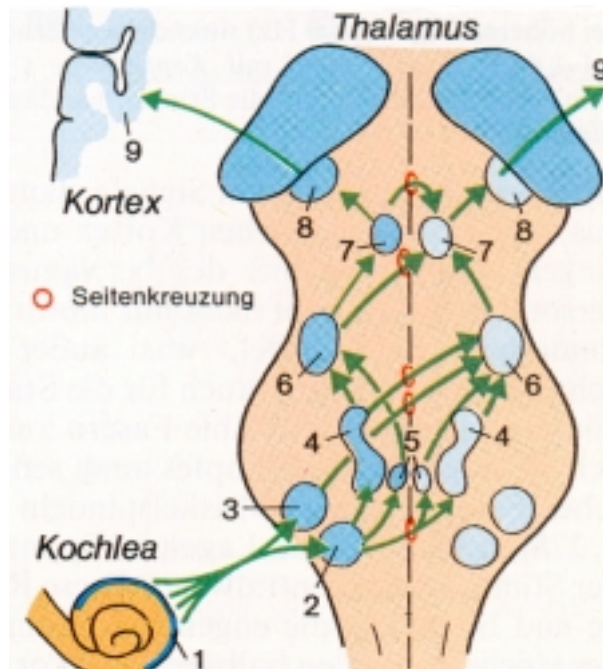
Der Nucleus olivares superior medialis wird sowohl von ipsi- als auch kontralateralen Axonen des Nuklei cochlearis ventralis erreicht. Somit ist dieser Kern die erste Station

in der Hörbahn, die Informationen von beiden Seiten erhält. Dies ist die Grundlage für das Richtungshören. Richtungshören beruht auf der Identifikation von Zeit- und Intensitätsunterschieden zwischen dem Schalleintritt in das linke und rechte Ohr.

Der Nucleus olivaris superior lateralis und der Nucleus corporis trapezoidei sind in ihrer funktionellen Bedeutung noch nicht aufgeklärt. Der Nucleus superior lateralis entsendet ipsi- und kontralaterale Fasern in den Lemniscus lateralis, während der Nucleus olivaris corporis trapezoidei in den ipsilateralen Nucleus olivaris superior lateralis projiziert. Im Lemniscus lateralis sind ebenfalls Umschaltkerne integriert. Sie stellen aber keine obligatorische Relaisstation in der Hörbahn dar. Fast alle Fasern des Hörsystems, außer den Fasern aus den Lemniscuskernen, erreichen den Colliculus caudalis in dem der Lemniscus lateralis endet. Der Colliculus caudalis der rechten und diejenigen der linken Hemisphäre sind mit einer Kommissurenbahn verbunden und haben den Charakter eines multimodalen Integrationszentrums. Wesentlich ist, dass hier nicht nur akustische Signale verarbeitet werden. Im Colliculus caudalis kann ferner eine tonotopie Ordnung beobachtet werden. Hohe Frequenzen sind in parallelen Bändern in der Tiefe des Colliculus lokalisiert, tiefe Frequenzen hingegen oberflächennah.

Im Brachium colliculi caudalis ziehen die Efferenzen des Colliculus caudalis zu Diencaphalon und erreichen hier im Metathalamus das Corpus geniculatum mediale. Zu unterscheiden ist hier noch zwischen direkten Bahnen aus dem Nucleus colliculus caudalis, als auch Randzonen polymodaler Zellpopulationen in der Zona lateralis.

Der Corpus geniculatum mediale teilt sich in drei Zonen auf: eine dorsale, eine mediale und eine ventrale. Der dorsale und ventrale Teil bilden den Pars parvozellularis, der mediale den Pars magnozellularis. Ipsi- und kontralaterale Efferenzen des Nucleus colliculus caudalis erreichen den ventralen Teil des Pars parvozellularis. andere Abschnitte des Corpus geniculatum mediale werden aus Efferenzen der polymodalen Zona lateralis des Colliculus caudalis, die mit den Nuclei lemnisci lateralis und den Nuclei colliculi caudalis in Verbindung stehen, erregt. Auch in Corpus geniculatum mediale kann eine tonotopie Gliederung aufgezeigt werden. Zudem lässt sich nachweisen, dass den größeren Anteil der Neurone im Corpus geniculatum mediale nur auf komplexe Reize ansprechen. Zudem liegen im Corpus geniculatum mediale viele Neurone, die auch somatosensorische Reize verarbeiten.



**Abb.3:** Die zentrale Hörbahn: Der Hörnerv zieht vom Cortischen Organ in den Hirnstamm und zweigt sich hier auf in den (1) anteroventralen (2), posteroventralen und dorsalen (3) Cochleariskern. Die Hörbahn zieht weiter in die obere Olive (4) und Nucleus accessorius (5). Weitere Stationen sind der seitliche Schleifenkern (6) und der untere Vierhügel (7). Vom medialen Kniehöcker des Thalamus (8) zieht die Hörbahn letztendlich in die primäre Hörrinde (Silbernagel und Despopoulos, 1983).

### 3.4 Der auditorische Kortex

Die Axone des Corpus geniculatum mediale ziehen als Radiatio acustica durch die Pedunculi cerebri und den sublenticulären Teil der Capsula interna zum Gyrus temporalis superior. Dort ist auf der dorsalen Fläche des Gyrus temporalis superior die Heschl-Querwindung lokalisiert. Sie wird auch als Area 41 oder primäre akustische Hörrinde bezeichnet. Dies ist das Zielgebiet der Projektionen aus dem ventralen Teil der Pars parvocellularis des Corpus geniculatum mediale. Die Projektionen aus den übrigen Teilen des Corpus geniculatum mediale enden in der Area 42, die als sekundäres akustisches Hirnrindenareal die Area 41 teilweise umringt, und in weiteren Bereichen der Gyrus temporalis superior, die als akustischer Assoziationskortex anzusehen ist. Der zytoarchitektonische Aufbau des primären akustischen Areals entspricht dem des sensorischen Kortexareals und gehört somit zum normalen Neokortex mit seinem sechsschichtigen Grundaufbau.

## **4. Die Magnetenzephalographie**

Die Magnetenzephalographie ist mittlerweile eine anerkannte Methode zur nicht-invasiven Untersuchung des menschlichen auditorischen Kortex (Hari, 1990). Das Messverfahren der Magnetenzephalographie basiert auf der Entwicklung eines supraleitenden Messkopfes, der je nach Ausführung 1-122 Messspulen einschließt. Dieses als SQUID oder superconducting quantum interference device bezeichnete Gerät, das von James Zimmermann in den späten '60er Jahren eingeführt wurde, misst das von Substanzen oder Organen abgegebene Magnetfeld. Der Vorteil des Gerätes liegt darin, dass es das empfindlichste dem Menschen bekannte Messinstrument darstellt. SQUID-Magnetometer werden nicht nur für Untersuchungen am Zentralen Nervensystem, sondern auch für andere Organsysteme verwandt, so z.B. für die Messung von Herzaktionen. Als Oberbegriff für das Forschungsgebiet hat sich mittlerweile die Bezeichnung Biomagnetismus durchgesetzt.

### **4.1 Das menschliche Gehirn**

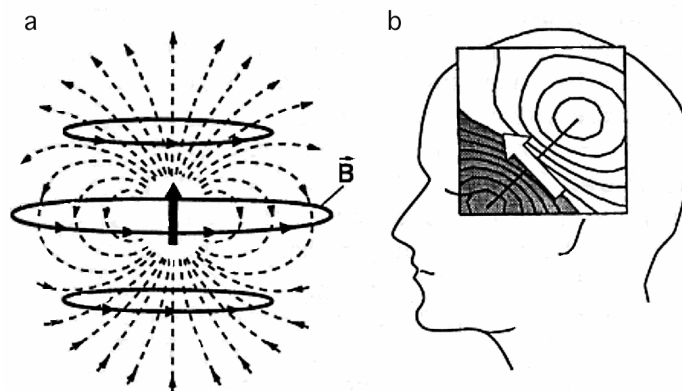
Die oberflächlich liegenden Regionen des menschlichen Gehirns, d.h. die obere Hirnrinde oder der Kortex sind dem MEG-Messverfahren besonders leicht zugänglich. Diese stark gewundenen Abschnitte des ZNS werden auch Isokortex bezeichnet und zeigen Vertiefungen (Sulci) und Vorwölbungen (Gyri) auf. Die Dicke der so genannten „grauen Masse“ beträgt ca. 2-4 mm und besteht aus unterschiedlichsten Neuronenpopulationen und Gliazellen. Der Kortexoberfläche wird auf ca. 2500 Quadratzentimeter geschätzt. Das Gehirn besteht aus zwei Hemisphären, die durch die Fissura longitudinalis unterteilt werden. Jede Hemisphäre wird durch die Fissura Sylvii und den Sulcus centralis in einen vorderen Frontallappen und in jeweils einen hinteren Parietal-, Temporal- und Occipitallappen unterteilt. Die meisten Regionen des Kortex konnten mit Hilfe von Mikroelektrodenableitungen und Läsionsausfällen bei umschriebenen Traumata bestimmten funktionellen Aufgaben zugeordnet werden. Im präzentralen Gyrus sind vor allem motorische Integrationsneurone lokalisiert, im postzentralen Gyrus vor allem sensible Afferenzen verarbeitende Neurone (S1) (Schmidt und Thews, 1993). Der primäre auditorische Kortex (A1) ist in der Tiefe des



Gyrus temporalis superior und in der Fissura Sylvii lokalisiert, wohingegen der visuelle Kortex (V1) am hinteren Occipitalpol lokalisiert ist.

## 4.2 Grundlagen der Magnetenzephalographie

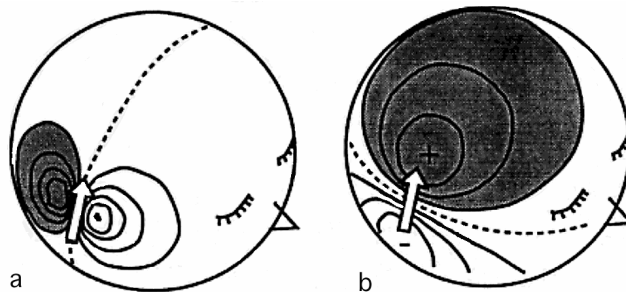
Ein sensorischer Reiz löst im sensomotorischen Kortex die Aktivierung einer Neuronenpopulation aus, die als primäre Quelle eines elektrischen und magnetischen Feldes bezeichnet wird. Der Ursprung dieses Feldes sind Ionenströme, deren treibende Kräfte Ionengradienten zwischen intra- und extrazellulären Milieus sind. Der Hauptgradient dieses Feldes wird auch Flussdipol genannt. Im umgebenden Medium (Extrazellulärraum) bilden sich Volumenleiterströme, die durch ihre Ausgleichsströme einem Ladungsaufbau entgegenwirken. Ein Magnetfeld wird sowohl durch den primären als auch durch den Volumenleiterstrom erzeugt (Abb.4 und 5).



**Abb. 4 (a, b):** Magnetfeld eines Flussdipols. a) Der Flussdipol (großer Pfeil) in einem homogen leitenden Medium. Die gestrichelten Linien stellen den Volumenstrom, die durchgehende Linie die Magnetfeldlinien ( $B$ ) dar, die vom Flussdipol erzeugt werden. b) Topographische Feldverteilung, wie sie sich bei MEG Daten aus dem primären auditorischen Kortex darstellen würde. Der große Pfeil stellt einen aus den MEG Daten errechneten Dipol (equivalent current dipol) dar (Hämäläinen et al., 1993).

Es existieren theoretisch zwei Richtungen der Berechnung der MEG-Messergebnisse: zum einen von der Quelle auf die Feldverteilung, zum anderen von der Feldverteilung des Magnetfeldes auf die Quelle. Ersteres wird Vorwärtsproblem, letzteres Rückwärtsproblem genannt. Der Begriff „Problem“ wird deswegen verwendet, weil sehr viele zu berücksichtigende und beeinflussende Parameter in den Berechnungen existieren, die zum Teil nur annäherungsweise bestimmt werden können. Wären die Größe und Orientierung der primären Quelle des Magnetfeldes und die Eigenschaften des umgebenden Volumenleiters (Gehirn, Hirnwasser, Knochen, Haut. etc.) bekannt, so

könnte das daraus resultierende elektrische Potential (EEG) und das magnetische Feld (MEG) mit Hilfe der Maxwellschen Gleichung berechnet werden. Diese Aufgabenstellung wird Vorwärtsproblem genannt.



**Abb. 5:** Sphärisches Kopfmodell: a) idealisierte Magnetfeldverteilung, b) idealisiertes elektrisches Potential, hervorgerufen durch einen tangentialen Dipol (weißer Pfeil) (Hämäläinen et al., 1993).

Ist die primäre Quelle nicht bekannt, sondern nur deren oberflächliche Feldverteilung, kann nicht mehr eindeutig nur eine Quelle als Grundlage dieses Feldes angesehen werden. Aufgrund anatomischer und physiologischer Messergebnisse kann aber ein vereinfachtes Modell angenommen werden, das nur einen Dipol annimmt, den equivalent current dipol. Aus der Feldverteilung und einer Annäherung der Leitungseigenschaften des Kopfmodells (bestehend aus Gehirn, Zerebrospinalflüssigkeit, Schädelknochen und Kopfhaut) kann mit Hilfe eines least-squares fit auf die Quelle im Kopf geschlossen werden. Diese Aufgabenstellung wird inverses Problem oder auch Rückwärtsproblem genannt.

In einem bekannten begrenzten Leitungskörper verursacht der Volumenstrom ein der primären Quelle entgegengesetzter Stromfluss und somit außerhalb des Kopfes ein nicht messbares Magnetfeld, da die Summe der Ströme Null ergibt. Daraus erklärt sich, dass nur tangentiale zur Oberfläche sich orientierenden Stromflusskomponenten ein außerhalb des Kopfes messbares Magnetfeld erzeugen. Im Gegensatz hierzu bleiben radiale Stromflusskomponenten extrakraniell stumm (Hämäläinen et al., 1993). So erklärt sich, dass nur tangential zur Oberfläche hin orientierte neuronale Aktivitäten registriert werden können. Diesbezüglich misst das MEG überwiegend solche Neuronenpopulationen, die in den Gyri (Fissuren, Vertiefungen) der Gehirnwindungen erregt werden. Alle primären sensorischen Areale des Gehirns – das auditorische, das

somatosensorische und das visuelle Areal befinden sich in den stark gewundenen Regionen des Gehirns und bilden uns so gute strukturelle Voraussetzungen für MEG Messungen.

Bei der Interpretation der MEG- und EEG-Daten wird das bereits erwähnte inverse Problem immer präsent sein und einer absoluten Lösung entgegenstehen. Hermann von Helmholtz zeigte bereits 1853, dass es keine eindeutige Lösung gibt. Daher werden vereinfachte Modellösungen, wie z.B. der „equivalent current dipol“, verwandt, um MEG-Daten interpretierbar zu machen. Dieser vereinfachte Dipol stellt eine Näherung an den in einem kleinen Areal fließenden elektrischen Strom dar und ist damit eine in der Magnetenzephalographie weit verbreitete Lösung im Umgang mit dem inversen Problem. Die übliche Stärke eines Dipoles ist 10 nAm und repräsentiert eine synchrone Aktivität von ca. 10.000 Neuronen.

Das magnetische Feldstärke (B) besitzt ein Maximum und ein Minimum. Der Dipol befindet sich auf halber Strecke im rechten Winkel zwischen diesen beiden Extremen.

Wie die Abbildung 3 zeigt, ergänzen sich das MEG und EEG in ihren senkrecht zueinander stehenden Feldverteilungen und stellen deshalb auch komplementäre Messverfahren dar. Der Vorteile des MEGs gegenüber dem EEGs liegt in der Bestimmung tiefer im Gehirn lokalisierter Quellen, da elektrische Potentiale des EEGs auf der Schädeloberfläche durch zahlreiche inhomogene Leitungseigenschaften verzerrt werden. Die Magnetfeldverteilung ist im relativ homogen leitenden Schädel und aufgrund der schlechten elektrischen Leitungseigenschaften des Schädelknochens hingegen relativ unverzerrt.

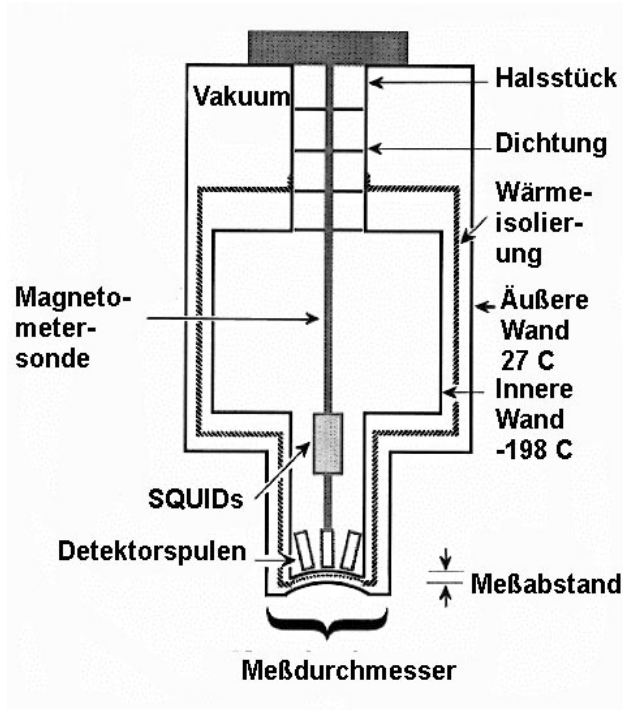
### **4.3 Das BTI-37-Kanal-SQUID**

Das Kernstück der Messapparatur ist ein 37-Kanal-SQUID-Meßsystem (Abb.4), das aus vier Hauptkomponenten besteht 1.) einer magnetisch abgeschirmten Kammer, 2.) einem Datenerfassungscomputer, 3.) einem SQUID-Sensor und 4.) einem Datenanalysecomputer. Die Abschirmkammer (Abb.6) besteht aus zweischichtigem Mumetall mit einer Aluminiumtrennschicht. Sie weist eine hohe Permeabilität auf und erniedrigt das magnetische Hintergrundrauschen (Erdmagnetfeld, Elektrogeräte) soweit, dass biomagnetische Messungen durchgeführt werden können.



**Abb.6:** Das Innere der Messkammer mit dem frei aufgehängten Messgerät (DEWARE) über einer körperstabilisierenden Vakuumliege.

Der SQUID-Sensor (Abb.7) besteht aus 37 supra-leitenden Gradiometerspulen, die in einem mit flüssigem Helium gefüllten Gefäß Deware genannt angeordnet sind. Die Anordnung folgt konzentrisch einer Kugeloberfläche (mit einem Radius von 120 mm) und deckt eine kappenförmige Oberfläche mit einem Durchmesser von 144 mm ab. Der Spulen-Deware-Abstand beträgt 18 mm, der Interspulenabstand 2 mm und der Spulendurchmesser 20 mm. Die auf den Kugelmittelpunkt ausgerichteten Gradiometerachsen werden bei einer Messung möglichst senkrecht zur gekrümmten Schädeloberfläche ausgerichtet.



**Abb. 7:** Schematische Darstellung des MEG-Messkopfes mit seinen 37-Sensoren im heliumgekühlten Behälter (DEWARE)

Jeder der SQUID-Sensoren generiert eine Spannung, die dem magnetischen Fluss durch die Gradiometerspule proportional ist (Clark, 1990). Die Messspannung wird digitalisiert und dem Datenerfassungscomputer (VME-Bus-Computer mit Motorola 68030/68882 CPU) übermittelt. Das Rauschen jedes Kanals beträgt weniger als  $7 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$  (Pantev, 1992). Nach Abschluss der Messerhebung werden die Daten an den Datenanalysecomputer (SUN-4/370 Workstation) weitergeleitet. Hier können die Daten verarbeitet, auf magneto-optischen Platten gespeichert und graphisch dargestellt werden. Diese Darstellung wird ergänzt durch eine selektive Mittelung, eine digitale Filterung, eine Spektralanalyse, eine Isokonturlinienberechnung sowie eine Dipolfitberechnungen. Der Datenanalysecomputer dient auch der Steuerung des Datenerhebungscomputers und seiner Parameter: Art der Datengewinnung, Epochenlänge, Verstärker und Filterparameter, Abtastfrequenz, Monitoringparameter.

#### 4.4 Neuromagnetische Felder

Die Größenordnung neuromagnetischer Felder liegt zwischen 50 - 500 fT und beträgt deshalb nur einen milliardstel Teil der Erdmagnetfeldstärke. Diese Größenordnungen

kann nur noch zuverlässig das SQUID (superconducting quantum interference device) messen. Dabei handelt es sich um ein supraleitendes Gerät, das Quantenflussdifferenzen als Messgröße verwendet. Die Hauptquelle der kortikalen auditorisch evozierten Felder (AEF) stellen die Pyramidenzellen im Gyrus Sylvii dar. Ihre Aktivität führt zu einem elektrischen Fluss, der tangential zur Oberfläche des Kopfes orientiert ist und somit bestenfalls in idealer Ausrichtung auf die Sensoren des MEG treffen (Hämäläinen et al., 1993).

#### **4.5 Auditorisch evozierte Antworten**

Akustisch evozierte Potentiale sind intrazerebral erzeugte elektrische Felder, die mit einem äußeren Ereignis in einem hohen Maße korreliert sind. Die Unterscheidung zwischen der spontanen, auch Rauschen genannten, Gehirnaktivität und der ereigniskorrelierten Aktivität ist die Möglichkeit, letztere als ein Reiz-Reaktions-Paradigma zur Analyse intrazerebraler Signalverarbeitungsprozesse und deren morphologischer Substrate zu verwenden. "Evozierte Potentiale sind volumengeleitete, extrazellulär abgeleitete, elektrische Signale, die nach elektrischer oder adäquater Reizung erregbaren Gewebes auftreten" (Stör et al., 1992). Diese evozierten Potentiale werden durch synchrone, postsynaptische intrazelluläre Ströme hervorgerufen.

In der vorliegenden Studie werden akustisch avozierte Potentiale (AEP) ausgelöst, die mit einem Elektroenzephalographen registriert werden können. Diese Potentiale sind Quelle der, für die MEG-Messung relevanten auditorisch evozierten Magnetfelder (AEF).

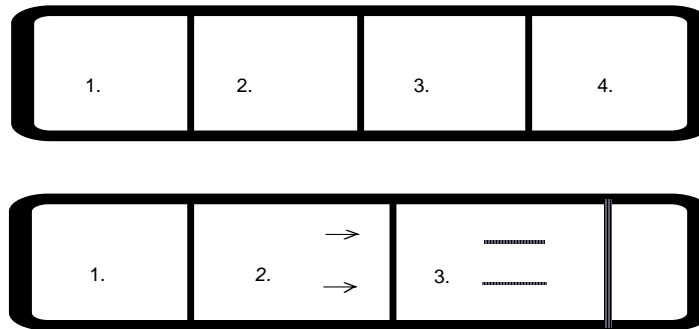
Die AEP stellen Ladungsunterschiede dar, wohingegen die AEF durch Ausgleichstrom induziert wird, der zwischen den Ladungsunterschieden fließt. Diese induzierten Magnetfelder entstehen im rechten Winkel zum fließenden Strom. Daraus ergibt sich die Möglichkeit der sich gegenseitig ergänzenden, synchronen Verwendung beider Verfahren (Pantev et al., 1995).

### **III. Fragestellung**

Rajan (Rajan und Irvine, 1998; Rajan et al., 1993) untersuchte die genauen Rahmenbedingungen für Reorganisationsprozesse in ausgewachsenen Katzen, bei denen durch mechanische Einwirkung basale Cochleaareale beschädigt und somit eine partielle unilaterale Hochtonschwerhörigkeit erzeugt wurden. Die aus dem Experiment gewonnenen Erkenntnisse führten zur Formulierung der Rahmenbedingungen, die erfüllt sein sollten, um Repräsentationsarealvergrößerungen der Läsionseckfrequenzen im primären auditorischen Kortex der Katze (A1) beobachten zu können: 1. Komplette Deafferentierung der Kortexareale (vollständiger Rezeptorverlust in der Cochlea). 2. Möglichst steiler Hörverlust > 25 dB (abrupter Übergang von intakten zu beschädigten cochlearen Rezeptorzellen).

Studien an Katzen (Rajan et al., 1993) mit einseitigem Hörverlust und Messergebnisse aus Studien mit beidseitigem Hochtonverlust an ausgewachsenen Affen (Kaas, 1996) lassen erwarten, dass Menschen mit einem ausgereiften zentralen Nervensystem bei partiellem einseitigem Hochtonverlust ebenfalls Reorganisationsphänomene aufweisen. Unter Berücksichtigung der von Rajan formulierten Rahmenbedingungen sollten ähnliche plastische Veränderungen beim Menschen zu beobachten sein. Aus verständlichen Gründen sind die Läsionen am Menschen nicht gleicher künstlicher Genese, so wie es bei Tierexperimenten möglich ist. Es wurde nach Patienten gesucht, die einen seit 6 Monaten bestehenden irreversiblen partiellen cochlearen Hochtonverlust aufwiesen. Gegenstand dieser Studie sollten die, an der Läsion gelegenen noch normalhörenden Eckfrequenzen sein. Wir erwarten eine Vergrößerung der zentralen Repräsentationsareale der nicht vom sensorischen Input deafferierten Neuronenpopulationen, die den deafferierten Neuronen benachbart liegen und damit einen größeren äquivalenten Stromdipol aufweisen sollten (Abb.8). Die Ergebnisse werden mit den Messergebnissen der kontralateralen, nicht hörgeschädigten, Kopfhälfte des gleichen Patienten bei 6 Patienten und einer normalhörenden Kontrollgruppe verglichen. Bei 2 Patienten wurde aufgrund des bilateralen Schädigungsmusters kein intraindividuellem Interhemisphärenvergleich durchgeführt. Untersuchungen an Patienten mit chronischen Tinnitus ergaben eine Größenzunahme der Tinnitusfrequenzen repräsentierenden zentralen Neuronenpopulationen, dessen Reorganisationsausprägung der subjektiv empfundenen Tinnitusstärke entsprach

(Mühlnickel et al., 1998). Da alle, bis auf einem Patienten, unter einem chronischen Tinnitus litten erwarten wir, entsprechend der Untersuchungen von Mühlnickel et al. (Mühlnickel et al., 1998) ähnliche Reorganisationsveränderungen.



**Abb. 8:** Das obere Areal stellt, grob vereinfacht, einen Ausschnitt aus dem tonotop gegliederten Hörkortex dar. Links die niedrigen Frequenzen, rechts die hohen Frequenzen. Bei "Ausfall" (d.h. fehlender Input durch Ausfall des peripheren sensorischen Organs) der rechten hohen Frequenzen, kann man eine Ausdehnung der benachbarten, hier niedrigeren Frequenzen in Richtung Läsionsort erwarten.



## **IV. Methodik**

### **1. Das experimentelle Design**

#### **1.1 Versuchsaufbau**

Zur Untersuchung der Frage, ob zerebrale Reorganisationen im ausgereiften zentralen Nervensystem möglich sind, wurden bei acht Patienten mit partiellem Hörverlust und bei zwölf gesunden Kontrollpersonen beidseitig akustische evozierte Felder (AEF) erzeugt. Die Verteilung der Felder wurde mit Hilfe eines 37 Kanal-Bti-Magnets-System über dem auditorischen Kortex, an den Lokalisationen T3 für die linke und T4 für die rechte Hemisphäre abgeleitet. Dieses Verfahren ist mit dem 10-20-System aus der Elektroenzephalographie vergleichbar. Die Koordinaten der x-Achse laufen durch beide präaurikulären Punkte, deren Mittelpunkt den Ursprung des Koordinatensystems darstellt (positives Vorzeichen entspricht der Richtung zum linken präaurikulären Punkt). Die y-Achse steht senkrecht auf der x-Achse in Richtung Nasion (positives Vorzeichen entspricht der Richtung zum Nasion) und die z-Achse ist die Gerade, die im Ursprung senkrecht auf der x-y-Ebene steht (positives Vorzeichen entspricht der Richtung superior). Die akustische Stimulation erfolgte jeweils kontralateral zur abgeleiteten Hemisphäre, z.B.: Stimulation: rechtes Ohr — Ableitung: linke Hemisphäre und vice versa.

#### **1.2 Der Tinnitusfragebogen**

Die an dieser Studie teilnehmenden Patienten litten größtenteils unter einem Tinnitus. Die Einteilung der Betroffenen in vier Tinnitus-Schweregrade hat sich bei der klinischen Beurteilung bewährt. Zur Evaluierung des Tinnitus wurde ein Fragebogen verwandt, der unter dem Begriff „Tinnitusfragebogen“ (Goebel und Hiller, 1997/98) veröffentlicht wurde.

Er dient bei der Einschätzung der individuellen:

- emotionalen Belastung (E),
- der kognitiven Belastung (C),
- der Tinnitus-Penetranz (I),
- der Hörproblematik (A),
- der Schlafproblematik (Si) und
- der somatischen Beschwerden (So).

Darüber hinaus ermöglicht er eine Quantifizierung von chronischen Tinnitusbelastungen, unabhängig von der Ätiologie des Tinnitus (Goebel und Hiller, 1998). Zur Auswertung liegt einer Auswerteschablone vor mit Hilfe derer die Ergebnisse bestimmt werden können. Es resultieren Skalenwerte für die oben aufgelisteten Problemkreise (E, C, I, A, SI, So). Diese Skalenwerte geben Hinweise für das Ausmaß der tinnitusspezifischen Belastung und in ihrer Summe (TF-Gesamtscore) einen Eindruck über den Gesamtschweregrad der vorliegenden Tinnitus-Problematik.

**Tab. 2:** Einteilung des Tinnitus-Schweregrades in vier Klassen

Schweregrad	Einteilung	TF-Gesamtscore
Schweregrad 1	(leicht)	0-30
Schweregrad 2	(mittelgradig)	31-46
Schweregrad 3	(schwer)	47-59
Schweregrad 4	(sehr schwer)	60-84

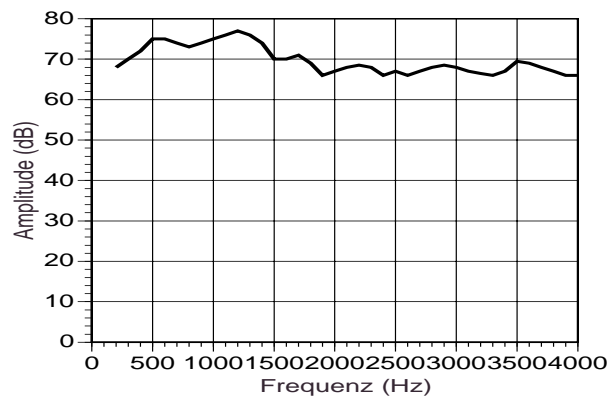
Neben dieser Klassifizierung findet sich häufig auch eine einfachere dichotomische Darstellung: „**kompensiert**“ (0-52 TF-Gesamtscore) und „**dekompensiert**“ (53-84 TF-Gesamtscore).

### 1.3 Der Stimulusgenerator

Der Stimulus wurde von einem digitalen Reizsignalgenerator (Ross et al., 1989) erzeugt. Hiefür wurden zwei voneinander unabhängig arbeitende Funktionsgeneratoren frei programmiert. Dies ermöglichte eine Stimuluserzeugung, deren Anstiegsgeschwindigkeit,

Darbietungsdauer, Rausch- und Tonimpulse frei wählbar waren. Die Frequenzen konnten in 1 Hertz- und Dezibelschritten eingestellt und die zeitliche Auflösung der Signale in 1 msec Schritten programmiert werden. Der Signalgenerator wurde von einer internen Intervallzeit gesteuert.

Der elektromagnetische Wandler, der ein elektrisches Signal in ein akustisches umwandelt, musste sich außerhalb der Messkammer befinden, um Störmagnetfelder zu vermeiden. Die Ankopplung des im akustischen Wandler erzeugten Signals wurde mit Hilfe eines flexiblen nichtmagnetischen Siliconrohrs, mit einer Länge von 6,3 Metern und 16 mm Durchmesser, erreicht. Der Dynamikbereich des Schallübertragungssystems beträgt etwa 100 dB und einen nahezu linearen Frequenzgang mit einer Standardabweichung von 4 dB (Abb9).



**Abb.9:** Frequenzgang des in der Abschirmkammer benutzten Stimulations- und Schallübertragungssystems. (Pantev, 1992)

#### 1.4 Der Stimulus

In der Patientengruppe setzten sich die auditorischen Stimuli aus kurzen Sinustonstößen dreier unterschiedlicher Frequenzen zusammen. Alle lagen in einem Frequenzbereich, in dem noch kein Hörverlust vorlag: Die erste Frequenz lag nahe an der Läsionseckfrequenz und zwei Präläsions-Eckfrequenzen. Die Läsionseckfrequenz wurde individuell dem jeweiligen Hörverlust aus dem Reintonaudiogramm angenähert, so dass diese Läsionseckfrequenz noch innerhalb der als normal definierten Hörschwelle lag ( $\pm 15$  dB HL). Die Präläsions-Eckfrequenzen wurden gleichmäßig über die, der Läsion

vorgeschalteten, normalhörenden Frequenzbereiche verteilt. Die Stimuli setzten sich in der Kontrollgruppe aus 4, bzw. 3 Blöcken (ein Block pro Stimulusfrequenz) in der Patientengruppe, mit jeweils 128 Epochen zusammen, bestehend aus halb-randomisierten Sinustönen und Frequenzen, die in der Kontrollgruppe im menschlichen Sprachraum lagen: 0,5, 1, 2 und 4 kHz. Jeder Sinuston wurde als 500 msec undauernder Tonstoß, mit einer An- und Abfallzeit von 10 msec sowie einem Interstimulusintervall von 4 sec (randomisiert zwischen 3,5 und 4,5 sec) dargeboten. Die Intensität eines jeden Stimulustones betrug 60 dB nHL oberhalb der jeweils individuell bestimmten Hörschwelle. Die Versuchspersonen wurden angewiesen, während der MEG-Messung die Augen offen zu halten und einen Film aufmerksam zu beobachten.

## **2. Die Datenanalyse**

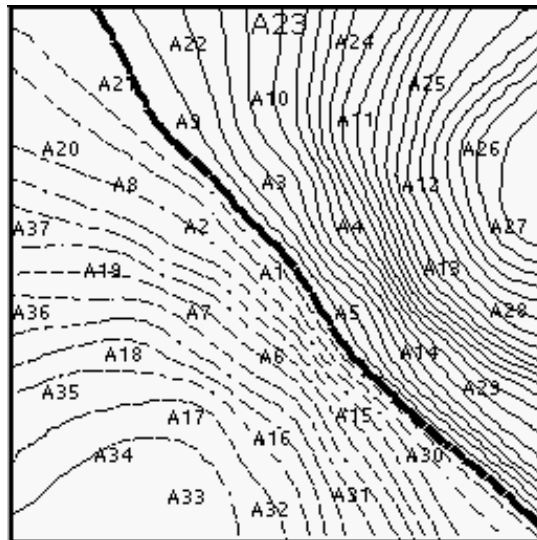
### **2.1 Rauschverminderungs-, Artefakt-, Mittelungsprozeduren und Quellenanalyse**

Die erhobenen AEP wurden automatisch einer Rauschunterdrückungsprozedur unterzogen, die im Datenerhebungscomputer integriert war. Sie diente dem Ausschluss störender Einflüsse, wie z. B.: dem Rauschen aus Geräten, der Umgebung und den elektrokardiogenen oder elektrookkulären Muskelbewegungen sowie der spontanen Gehirnaktivität. Das Grundprinzip dieses Rauschverminderungsverfahrens ist die Bildung einer Korrelation der 37 SQUID Messspulen, auch Kanäle bezeichnet, mit rauscharmen Signalen zu rauschreichen Signalen. Die gebildete Korrelation dient als Gewichtungsfaktor, mit dem die oben genannten störenden Signale vom jeweiligen Kanal abgezogen werden. Damit wird eine Reduktion des Rauschens und eine Verbesserung des Signal/Rauschverhältnisses um den Faktor  $\sqrt{n}$  erreicht, wobei n die Anzahl der gemittelten Epochen ist. Die Rauschunterdrückung geht von den folgenden Grundannahmen aus: 1.) konstante Größe der Stimulusamplituden, 2.) annäherungsweise konstantes Signal-Rausch-Verhältnis, und 3.) zufallsverteiltes Rauschen. Die Artefaktrate lag bei allen Patienten unter 20%.

Mit Hilfe der gemittelten Daten kann anschließend eine Artefaktunterdrückung durchgeführt werden. Das Verfahren erlaubte es ferner für jedes Datenpaket einzeln eine separate Artefaktunterdrückung zuzuweisen.

Im nächsten Schritt der Verarbeitung wurden die Daten einer Filterung unterzogen, die der Datenbereinigung von störenden Frequenzen dient. Hierzu wurde ein Butterworth Filter zweiter Ordnung in der Frequenzbandbreite von 0.1-20 Hz verwendet. Die bereinigten Daten dienten der weiteren Datenanalyse, insbesondere der Quellenanalyse.

Die Quellenanalyse beruht zum einen auf der Berechnung von Isofeldlinien für jeden Zeitpunkt der Datenerhebung. Der Analyse liegt ein äquivalenter Stromdipol (ECD) zugrunde, der in einem sphärischen Volumenleiter lokalisiert und durch seine räumliche Koordinaten, sein Dipolmoment und seine Richtung definiert ist. Zur Festlegung des Volumens des Leiters wurde der Kopf jeder Person digitalisiert gespeichert. Die Berechnung der Isofeldlinien beruhte auf einer Laplace-Spline-Interpolation und führte so zu einer Darstellung der evozierten Felder an der Kopfoberfläche. Anschließend wurde an jede Feldverteilung ein mobiler ECD angenähert. Zur Optimierung dieser ECD-Berechnung wurde ein „least square fit“ - Algorithmus angewendet, (Marquardt, 1963) mit dessen Hilfe der jeweils berechnete mobile ECD der real gemessenen Feldverteilung so lange angenähert wurde, bis sich eine optimale Übereinstimmung zwischen beiden Verteilungen ergab. Die Voraussetzung für diese Dipolberechnung ist die dipolare Feldverteilung des gemessenen Feldes. Eine typische Dipol-Feldverteilung ist in Abbildung 10 zu sehen.



**Abb. 10:** Isofeldlinienverlauf oberhalb von T3 zeigt eine deutliche dipolaren Verteilung

Zur weiteren Qualitätssicherung der errechneten ECDs wurde eine weiterer mathematischer Test durchgeführt, auch als Güte der Anpassung („goodness of fit“ (GOF)) (Kaukoranta et al., 1986) bezeichnet, bei der die Übereinstimmung der berechneten Feldverteilung mit der real gemessenen Feldverteilung verglichen wurde. Das Ergebnis dieses Vergleiches belegt, wie viel Prozent der Feldvarianz durch den einzelnen mobilen ECD erklärt werden kann.

Für die weitere Analyse wurde aus den jeweiligen Stimulusfrequenzen ein Zeitintervall von 30 msec selektiert (+/- 15 msec um die max. N1m-Antwort). Die Koordinaten der Dipollokalisierung wurden aus den Mittelwerten derjenigen Werte des 30 msec Intervalls berechnet, die zwischen dem Minimum und dem Maximum der AEF lagen. Folgende Voraussetzung waren dabei zu berücksichtigen: 1. Die GOF (goodness of fit) des ECD Models im Vergleich zu den tatsächlich gemessenen Feldverteilungen muss > 90 % betragen. 2. Die Variation der Quellenkoordinaten um den Maximalwert der Quadratwurzel der Feldverteilung muss < 15 mm sein. 3. Der anatomische Abstand zur midsagittalen Ebene musste > 2 cm sein, bzw. sollten die inferior-superior Lokalisationen nicht mehr als um 2 cm schwanken, da ansonsten keine eindeutige Lokalisation innerhalb des primären auditorischen Kortex gewährleistet wäre. Diese gemittelten N1m Intervalle liegen den folgenden Berechnungen zugrunde.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die in der Auswertung erhobenen Werte:

**Tab. 3:** Ausgabeparameter der der Quellenanalyse

Ausgabeparameter der Quellenanalyse		
Parameter	Abkürzung	Einheit
Latenz	lat	msec
Root mean square	rms	fT
Goodness of fit	gof	%
Dipolstärke	Q	nAm
Korrelation	corr	
Wanderung des Dipoles in der xz-Achse	PHlxz	Winkelgrad
Wanderung des Dipoles in der yz-Achse	PHlyz	Winkelgrad
Lokalisationskoordinaten xyz	xyz	cm
Radius	R	cm
Konfidenzvolumen	CV	mm <sup>3</sup>

## 2.2 Statistische Auswertungen

Die MEG Ergebnisse der Patienten- und der Kontrollgruppe wurden einer zweiseitigen Varianzanalyse (ANOVA) sowie einem Mann-Whitney-U-Test unterzogen. Untersucht wurde ferner, inwieweit die subjektiv empfundene Tinnitusausprägung Einflüsse auf die kortikalen Quellen der MEG Daten hatten.

## 3. Patienten- und Kontrollgruppenerhebung

### 3.1 Die Kontrollgruppe

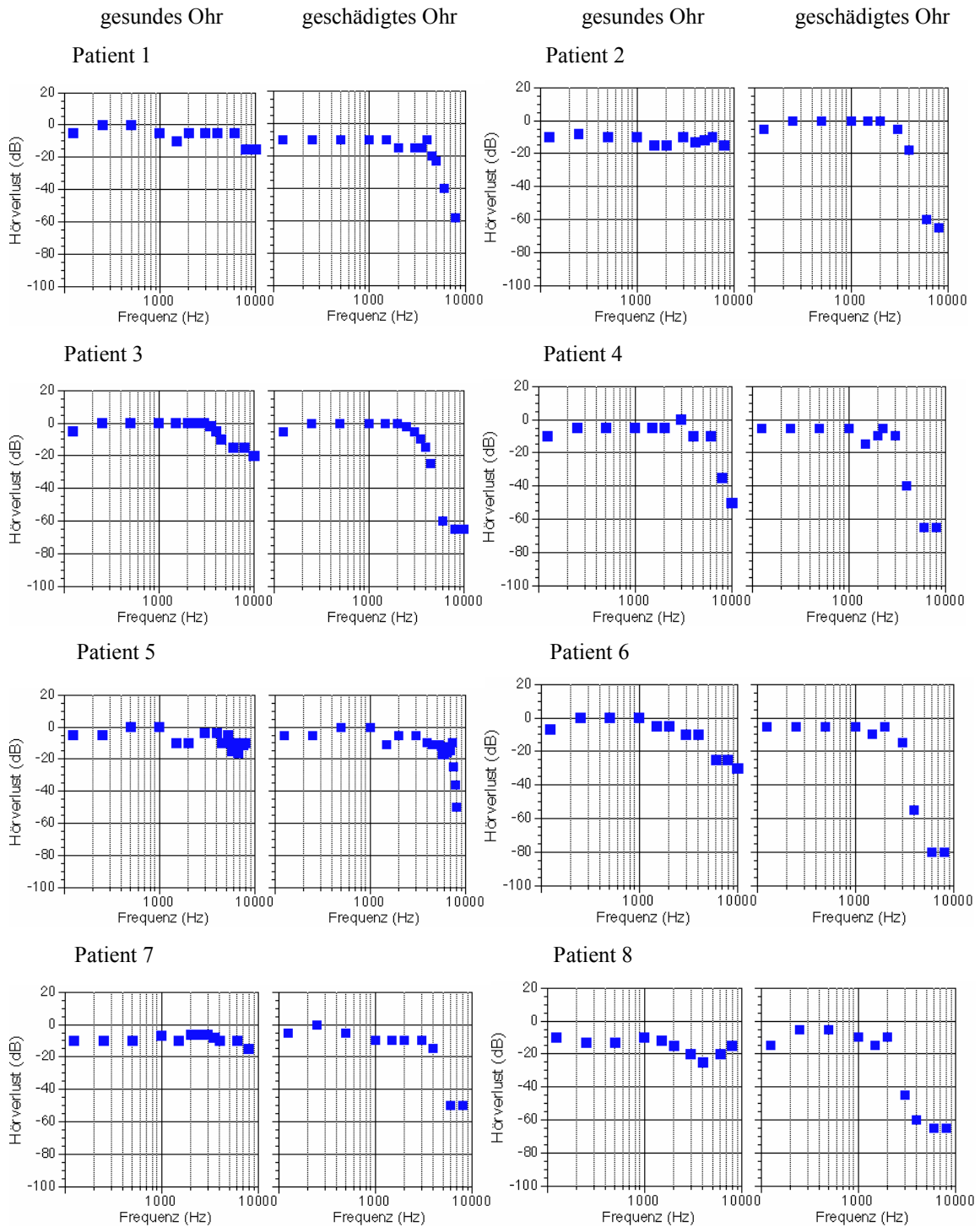
Die Kontrollgruppe setzte sich aus 12 normalhörenden Probanden zusammen (siehe weibliche, fünf männliche im Alter von: 22-30 Jahre; Altersdurchschnitt: 25 Jahre). Rekrutiert wurden sie über einen öffentlichen Aushang. Eine Bedingung für die Teilnahme war, dass sie weder otologische noch neurologische Auffälligkeiten zeigten. Vor jeder MEG-Messung wurden eine Otoskopie, ein Reinton-Audiogramm mit gepulsten Tönen und eine kurze Anamnese durchgeführt. Alle Probanden zeigten im Luft- und Knochenleitungsaudiogramm Hörschwellen von nicht mehr als 15 dB in der Frequenzbandbreite von 125 bis 6000 Hz. Den Probanden wurden das Ziel und der Ablauf der Untersuchung erklärt. Weiterhin wurde ein Edinburgh-Händigkeitstest durchgeführt

(Oldfield, 1971) und die Händigkeit der Familienmitglieder erfragt (Annett, 1976). Des Weiteren wurde eine Einverständniserklärung eingeholt und die Probanden für ihre Teilnahme bezahlt. Es wurden nur rechtshändige Probanden akzeptiert, bei denen der Lateralitätsquotient nicht 90 % unterschritt.

### **3.2 Die Patientengruppe**

Die Patientengruppe setzte sich aus acht rechtshändigen Patienten (Oldfield, 1971) zusammen (vier weibliche, vier männliche; Alter: 20-58 Jahre; Altersdurchschnitt: 37,8 Jahre) die ausweislich ihrer, aus dem Archiv der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universitätsklinik Münster gewonnenen Krankengeschichte einen partiellen cochlearen chronisch Hochtonverlust mit einer Läsionsdauer von über 6 Monate (vor dem jeweiligen MEG-Messtermin) aufwiesen. Sie wurden telefonisch bzw. schriftlich zu einem Untersuchungstermin eingeladen. Die Läsion war bei Patient drei linksseitig, bei allen übrigen auf der rechten Seite lokalisiert. Vor jeder MEG-Messung wurden eine Otoskopie, ein Reinton-Audiogramm mit gepulsten Tönen und eine ausführliche Anamnese durchgeführt (Abb.11).





**Abb. 11:** Reintonaudiogramme des gesunden und des geschädigten Ohres der Patientengruppe.

Bei den Patienten eins, sechs, sieben und acht wurden zusätzlich eine Hirnstamm-audiometrie (brainstem electric response audiometry (BERA)) durchgeführt, um eine retrocochleäre Genese des Hörverlustes auszuschließen. Nichtsdestotrotz können Läsionen in höheren Gehirnarealen hierdurch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Patienten, mit Ausnahme von Patient sechs, litten an einem Tinnitus, der mit Hilfe des Tinnitus-Fragebogens von Goebel und Hiller (1998) evaluiert wurde.

Sowohl die Probanden- als auch die Patientengruppe wurde vollständig über den Ablauf und Ziel der Studie aufgeklärt. Linkshänder wurden von vornherein aus der Untersuchung ausgeschlossen. Die Studie wurde mit der Genehmigung der Ethikkommission der Universität Münster und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

## V. Ergebnisse

Die Ursache der Hochtonschwerhörigkeit war bei Patient 2 und 4 ein Knalltrauma, bzw. ein Hörsturz bei Patient 1, 3, 5, 6, 7 und 8. Die MEG - Messungen wurden mehrere Monate nach Läsionseintritt durchgeführt und lag im Mittel bei 26,63 Monaten ( $\pm 22,67$ ). Bei Patient 5 wurden 4 Messungen durchgeführt: 11, 12, 12.5 und 13 Monate nach Läsionseintritt.

### 1. Die Läsionsfrequenzen

Das Hörvermögen aller Patienten vor der „Läsionseckfrequenz“ war normal. Die Hörschwelle (nHL) oberhalb dieser individuell unterschiedlich lokalisierten Eckfrequenz wies eine steile Erhöhung auf. Die „Läsionseckfrequenzen“ im Reinton-Audiogramm sind der folgenden Tabelle (Tab.4) zu entnehmen:

**Tab. 4:** „Läsionseckfrequenzen“, nach welcher die Hörschwelle sich deutlich verschlechtert, sowie Zeitspanne des Läsionseintrittes bis zur MEG-Messung und Steilheit des Hörverlustes innerhalb einer Oktave in der Patientengruppe.

<b>Patient</b>	<b>Eckfrequenz</b>	<b>Zeitspanne: Läsion bis zur MEG-Messung</b>	<b>Abfall dB/Oktave</b>
1	4000 Hz	39 Monate	45
2	3500 Hz	43 Monate	30
3	2000 Hz	76 Monate	45
4	1500 Hz	15 Monate	30
5	7000 Hz	11., 12., 12.5 und im 13. Monat	40
6	2000 Hz	12 Monate	65
7	1500 Hz	7 Monate	35
8	1500 Hz	9 Monate	35

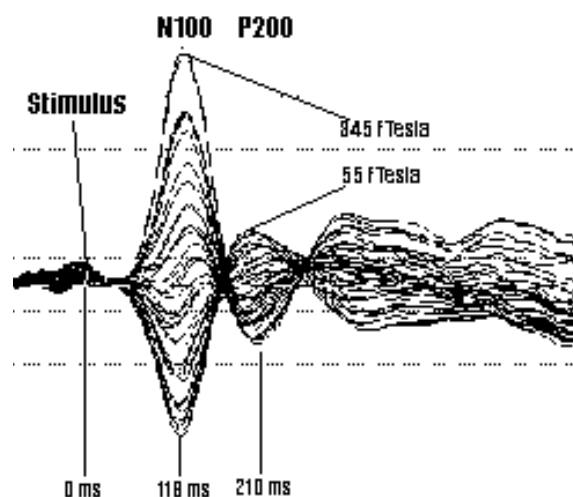
Die Steilheit des Hörverlustes variierte zwischen 30 dB/Oktave und 65 dB/Oktave. Alle Patienten, bis auf Patient 4, 6 und 8, zeigten ein normales Audiogramm auf der gesunden Seite, deren Hörverlust nicht mehr als 15 dB innerhalb der Frequenzbreite von 125 - 8000 Hz betrug. Bei Patient 4 und 6 zeigte sich ein annähernd zum Läsionsohr

symmetrischen Hörverlust und bei Patient 8 ein muldenförmiger Hochtonverlust auf dem kontralateral nicht gemessenen Ohr.

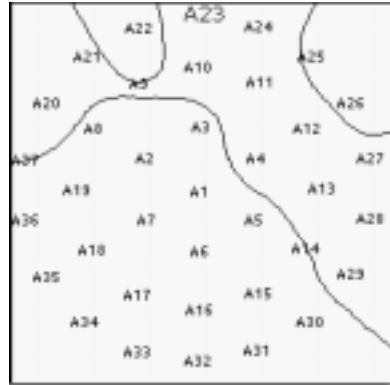
## 2. Die MEG-Messergebnisse

Die primären Daten der AEF wurden nur dann der weiteren Auswertung zugeführt, wenn sie den oben bereits erwähnten Qualitätskriterien entsprachen. Die Güte der Anpassung der experimentell erhobenen Feldverteilung mit den simulierten Feldverteilungen der ECDs lag innerhalb der Kontrollgruppe über beiden Hemisphären, sowie bei allen linken Hemisphären in der Patientengruppe über 95 % und in den rechten Hemisphären der Patientengruppe bei über 90 %. Die Artefaktunterdrückungsschwelle lag für alle Patienten bei  $\geq 2.5$  pTesla. Die Artefaktrate lag somit bei allen Patienten unter 10%. Die Feldverteilung innerhalb der Kontrollgruppe lag über 97%.

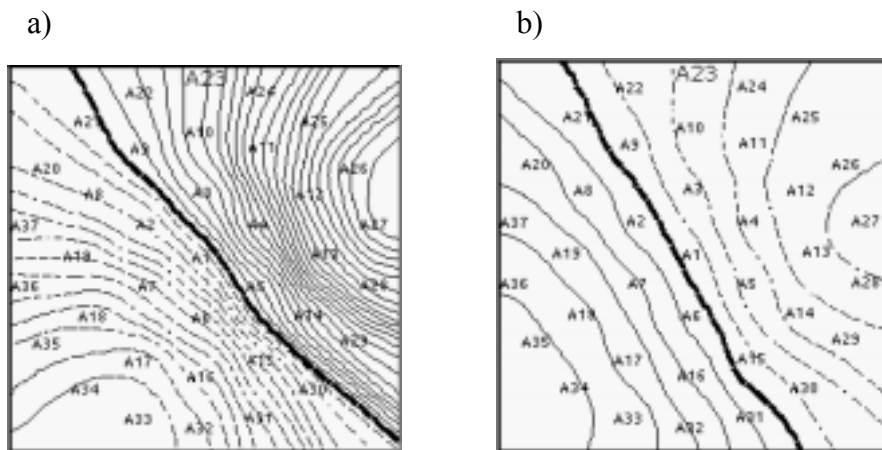
Die ECDs zeigten bei allen Patienten und Kontrollgruppen- MEG - Messergebnissen eine deutliche dipolare Feldverteilung zum N1m (Abb.14a) und zum P2m (Abb.14b) Zeitpunkt. In Abbildung 13 ist eine Feldverteilung 100 msec vor Beginn der Stimulation gezeigt. Es ist keine dipolare Verteilung zu erkennen. Abbildung 12 stellt die Überlagerung aller 37 Kanäle von -100 msec vor und bis 600 msec nach Stimulusexposition dar.



**Abb. 12:** Normaler Wellenverlauf eines auditorisch evozierten Feldes (AEF) in Überlagerung aller 37 Kanäle



**Abb. 13:** AEF eines Patienten 100 msec vor Stimulus Beginn, es lässt keine dipolare Feldverteilung erkennen.

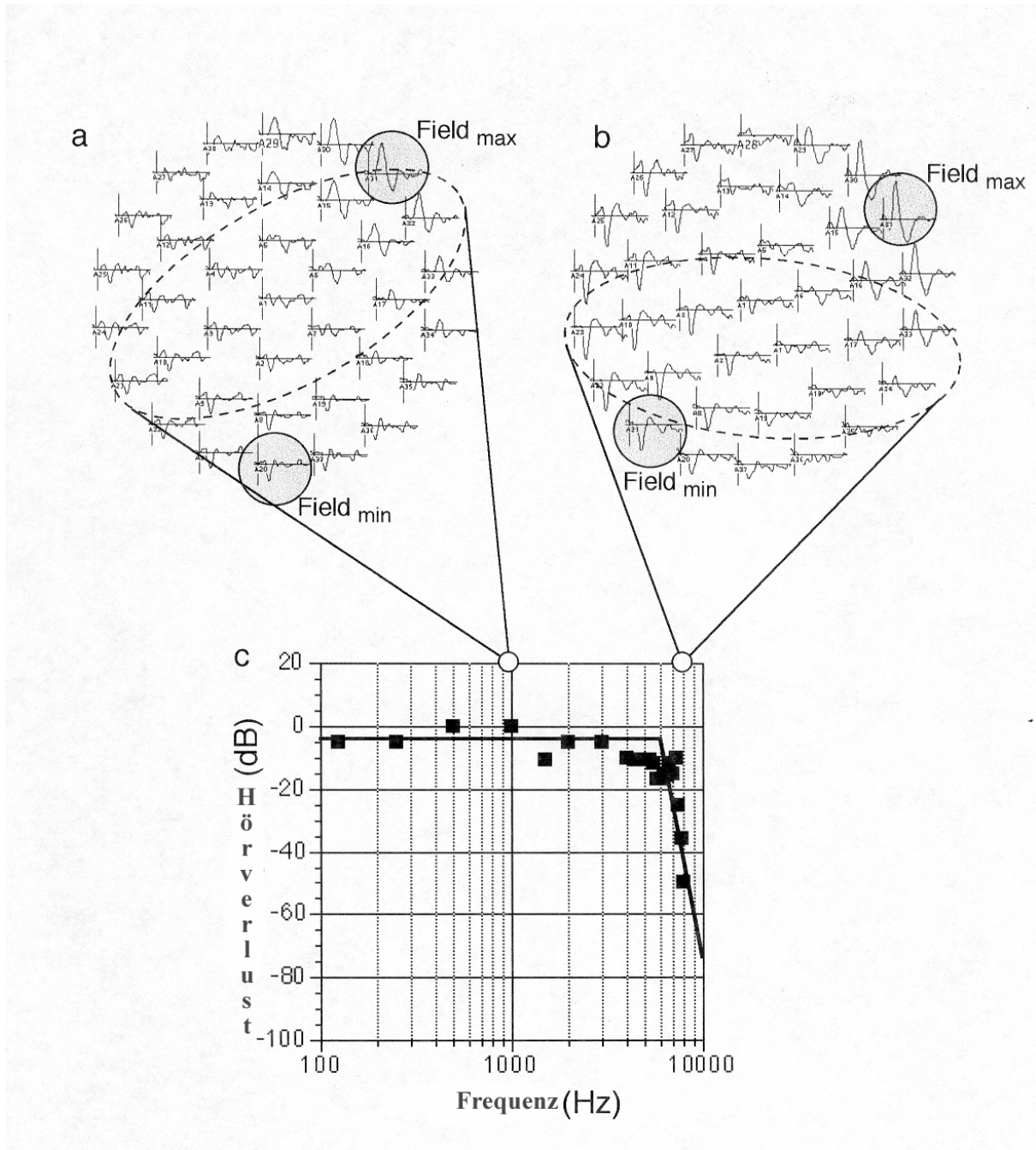


**Abb. 14 a, b:** a) Magnetfeldverteilung der rechten Kopfhälfte eines Probanden zeigt eine klare dipolare Verteilung (118 msec); b) Magnetfeldverteilung des gleichen Probanden zum P2m Zeitpunkt (210 msec).

Die experimentell gemessenen AEF des gleichen Probanden sind in Abb.8 als Überlagerung der 37-SQUID Messspuleneinzelwerte dargestellt. Hier ist noch deutlicher der dipolare Charakter der AEF zu erkennen.

Die primären AEF des Patienten 5 sind in Abb.12 zu sehen. Die 37-SQUID Messspulen sind oberhalb des linken supratemporalen Kortex lokalisiert und zeigen (Abb.15 a) die AEF nach Stimulierung des rechten Ohres mit der Präläsionsfrequenz von 4 kHz und der Läsionseckfrequenz von 7 kHz (Abb.15 b). Die Maxima und die Minima der AEF-Verteilung sind mit schraffierten Kreisen gekennzeichnet. Es ist eine deutliche vergrößerte AEF-Antwort bei Stimulation der Läsionseckfrequenz von 7 kHz (Abb.15 b) im Vergleich zur Präläsionsfrequenz von 4 kHz (Abb.15 a) zu erkennen. Auch hier wird in beiden Feldverteilungen der dipolare Charakter der N1m-Antwort deutlich,

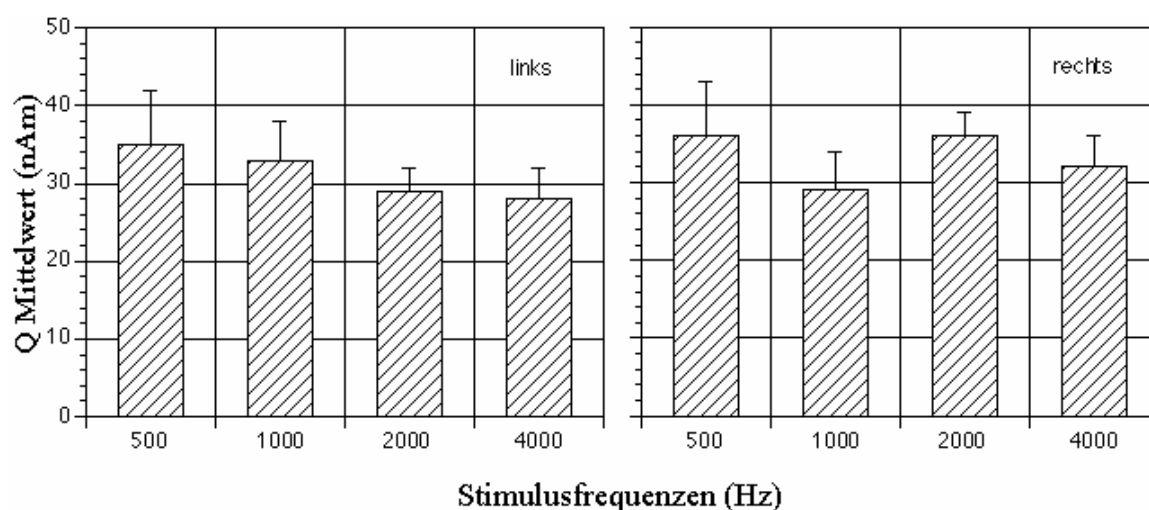
deren Maxima um 97 msec nach Stimulationsbeginn liegen. Das Audiogramm des rechten geschädigten Ohres des Patienten lässt die Steilheit des Hörverlustes deutlich werden (Abb.15 c).



**Abb.15 (a, b, c):** Die AEF der Präläsions- und Läsionseckfrequenzen 4 kHz, bzw. 7 kHz zeigen eine dipolare Verteilung mit Vergrößerung der AEF nach Stimulation der 7 kHz. (c) Das Audiogramm des geschädigten rechten Ohres desselben Patienten 5.

Die Abbildung 16 zeigt für beide Hemisphären die Mittelwerte der kortikalen Dipolstärke (nAm) und die dazugehörigen Standardfehler. Die Werte wurden in einer normalhörigen zwölköpfigen Kontrollgruppe erhoben mit den Stimulusfrequenzen 500, 1000, 2000 und 4000 Hz. Es konnten keine signifikanten Dipolunterschiede bei kontralateraler Stimulation inner und unterhalb der vier Frequenzen sowohl für die rechts Hemisphäre als auch für die link Hemisphäre nachgewiesen werden.

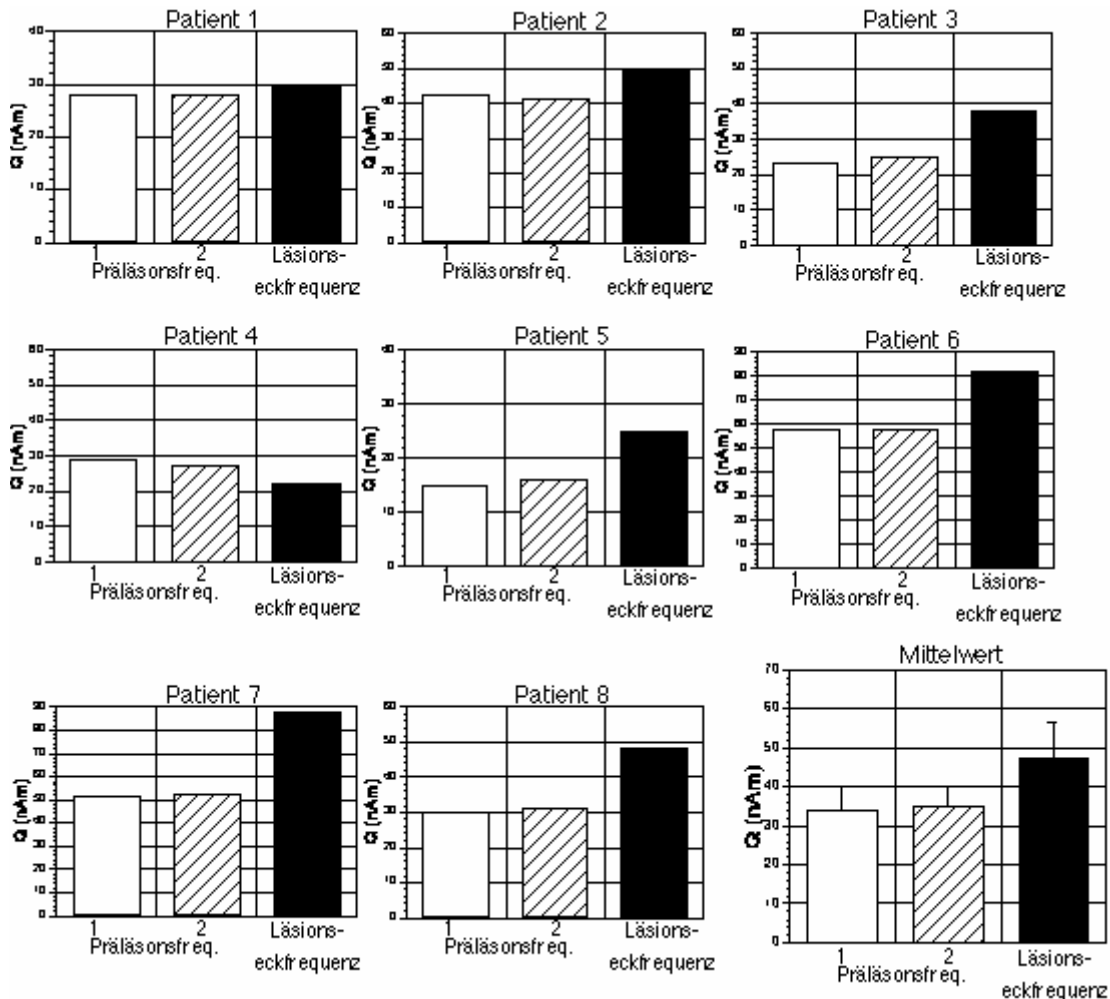
Die Kontrollgruppendaten (Abb.16) bei linksseitiger und rechtsseitiger Stimulation zeigen keine signifikanten Dipolunterschiede der Hemisphärenparameter bis auf eine kürzeres Latenzverhalten der linken Hemisphäre bei rechtsseitiger Stimulation ( $p < 0.04$ ).



**Abb.16:** Mittelwerte der kortikalen Dipolwerte (in nAm) und die dazugehörigen Standardfehler aus der zwölköpfigen normalhörigen Kontrollgruppe von den Stimulusfrequenzen 500, 1000, 2000, 4000 Hz. Gemessen über der linken Gehirnhemisphäre (linke Darstellung) und über der rechten Gehirnhemisphäre (rechte Darstellung).

Die Abbildung 17 zeigt die individuellen Ergebnisse des Vergleichs der kortikalen Dipolstärken der Läsionseckfrequenz in Vergleich zu kortikalen Dipolstärken der Präläsionsfrequenzen innerhalb der Patientengruppe. Die Daten weisen in sieben Patienten, mit Ausnahme bei Patient vier, auf eine deutlich vergrößerte kortikale Dipolstärke der Läsionseckfrequenz als die kortikale Stärke der Präläsionsfrequenzen. Die gemittelten Werte der kortikalen Dipolmomente aller Patienten mit den dazugehörigen Standardfehlern werden im rechten unteren Diagramm der Abbildung 17 dargestellt. Die Daten weisen auf eine signifikant größere kortikale Stärke der Läsionseckfrequenz, als die im Vergleich dazu gemessenen Präläsionsfrequenzen

(ANOVA; Präläsionsfrequenz 1 zur Läsionsfrequenz:  $F=5.591$ ;  $p=0.032$ ; Präläsionsfrequenz 2 zur Läsionsfrequenz:  $F=5.59$ ;  $p=0.026$ ) hin. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dipolstärken der Präläsionsfrequenzen nachgewiesen werden (ANOVA; Präläsionsfrequenz 1 zu 2:  $F=4.6$ ,  $P=0.97$ ).

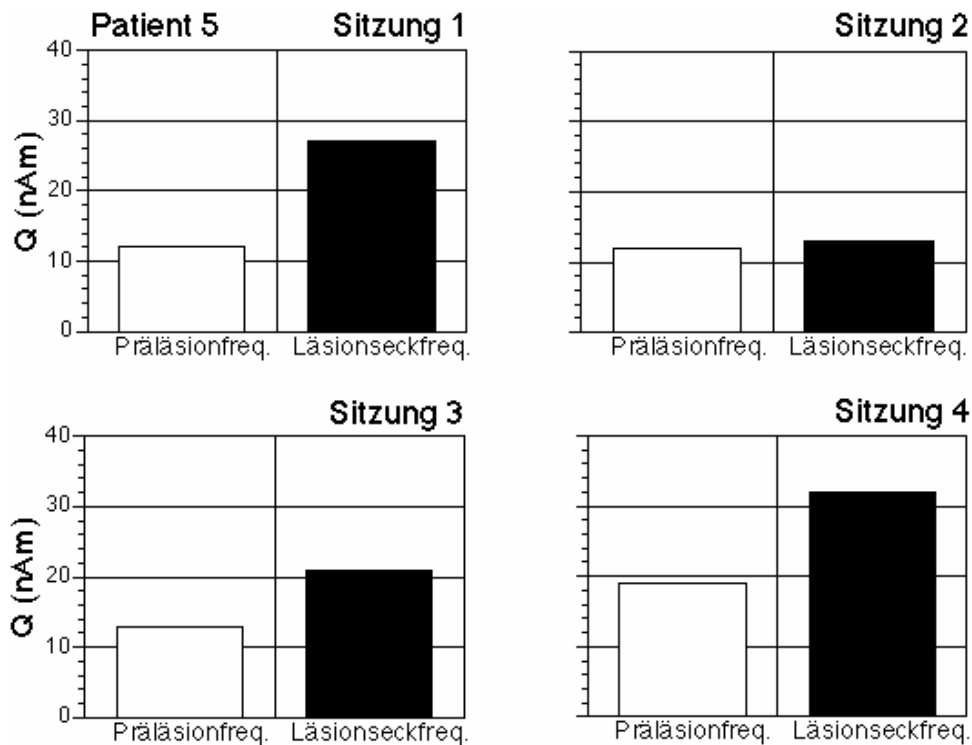


**Abb. 17:** Dipolmomente aller Patienten der Läsionsseite. Eine deutliche Dipolvergrößerung der Läsionseckfrequenz ist bei allen Patienten, mit Ausnahme bei Patient 4, zu beobachten.

In Patient fünf wurde die MEG Messung vier Mal durchgeführt: 11, 12, 12.5 und 13 Monate nach Läsionseintritt. Die Ergebnisse werden in Abb. 18 dargestellt. Klar ersichtlich wird eine deutlich größere kortikale Dipolstärke der Läsionseckfrequenz über allen Messsitzen hinweg, bis auf Sitzung 2, im Vergleich zu den Präläsionsfrequenzen. Es wird eine deutlich stärker Varianz der



Läsionsfrequenzdipolstärken über alle Messtemine hinweg ersichtlich im Vergleich zu den Präläsionsdipolstärken.



**Abb. 18:** Die kortikale Stärke der Neuronenpopulation im A1 für Patient 5, berechnet aus den Messungen 11 (Sitzung 1), 12 (Sitzung 2), 12,5 (Sitzung 3) und 13 (Sitzung 4) Monate nach Eintritt der Läsion.

### 3. Der Tinnitus

Bei allen Patienten, abgesehen von Patient 5, lag ein Tinnitus vor. Der Tinnitus bei Patient 1, 7 und 8 war beidseitig, bei allen anderen Patienten nur auf der Seite der jeweiligen Hörstörung lokalisiert. Bei Patient 1, 2, 3, 4, 6, 7 und 8 zeigte der Tinnitus eine Lautheit von 1 bis maximal 11 dB (nHL) mit einer Tinnitus-Tonhöhe, die in der Bandbreite von 4000 bis 10.000 Hz lokalisiert war. Der Tinnitus bei Patient 7 hatte keinen reinen tonalen Charakter, sondern wurde eher einem „Grillen und Zirpen gleich“ beschrieben.

Aus dem Gesamtscore des Tinnitus-Fragebogens ergab sich für alle Patienten, außer bei Patient 2, ein Tinnitus-Schweregrad von 1 (leicht) oder auch „kompensiert“ genannt. Bei Patient 2 ergab sich ein Tinnitus-Schweregrad von 3 (schwer) oder auch

„dekompensiert“ genannt. Es konnte keine signifikante Beziehung zwischen den subjektiven Beschwerden und den in der MEG-Messung erhobenen kortikalen Dipolstärken der N1m, erhoben aus den Werten der auditorisch evozierten Felder (AEF), aufgezeigt werden ( $p=0.25$ ).

## V. Diskussion

Die vorliegende Studie weist auf signifikant vergrößerte kortikale Dipolstärken bei Patienten mit partiellem Hochtonverlust hin. Stimulierte Frequenzen kurz vor dem Hochtonverlust (Läsionseckfrequenzen) besitzen größere Dipolstärken, als die Frequenzen aus dem Bereich weit vor dem Hochtonverlust (Präläsionsfrequenzen). Diese kortikale Veränderung stellt – so die Annahme – eine Ausdehnung bzw. Vergrößerung der Neuronenpopulation des zugehörigen rezeptiven Feldes im primären auditorischen Kortex dar. Erreichen lässt sich diese Vergrößerung der Läsionseckfrequenzrepräsentation durch eine Rekrutierung von deafferentierten benachbarten kortikalen Neuronen des auditorischen Kortex. Die bihemisphärisch erhobenen Daten aus der zwölfköpfigen normalhörigen Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der untersuchten Frequenzen. Daher ist auszuschließen, dass der errechnete Dipol (ECD oder auch equivalent current dipole genannt) durch Stimulierung höherer Frequenzen auch höhere Dipolmomente im Vergleich zu niedrigeren Frequenzen erzeugt. Ein frequenzabhängiger Dipolanstieg konnte in der Kontrollgruppe somit nicht nachgewiesen werden.

Die erhöhte kortikale Repräsentation der Läsionseckfrequenzen, die bei den Patienten beobachtet wurden, lassen sich sowohl mit den Beobachtungen von Robertson und Irvine (Robertson und Irvine, 1989) und Rajan (1993) an Schweinen bzw. Katzen, als auch mit jenen von Irvine (2000) und Salvi (2000) an Chinchillas verglichen, bei denen operativ unilaterale cochleäre Läsionen erzeugt wurden. In der vorliegenden Studie scheinen die Neurone, die in der deafferentierten Regionen des Kortex liegen, auf Tonfrequenzen zu reagieren, die der Läsion benachbart liegen, was aus den vergrößerten Dipolmomenten der Läsionseckfrequenzen der Patienten abzuleiten ist. Ausgehend von diesen Beobachtungen scheint es wahrscheinlich, dass die Dipolvergrößerung eine Expansion von Frequenzen repräsentiert. Der erhöhten kortikalen Aktivität in der N1m Antwort würde demnach eine größere Population an aktiven Neuronen zur Verarbeitung der Läsionseckfrequenzen darstellen. Unter Annahme einer konstanten Ausrichtung des ECD zum N1m Zeitpunkt, kann davon ausgegangen werden, dass die Größe des Dipolmomentes sich proportional zur Stärke

der kortikalen Aktivierung verhält. Wenn sich die Anzahl der aktivierten Neurone vergrößert, dann vergrößert sich entsprechend auch das zugehörige Dipolmoment.

Eine alternative Erklärung wäre, dass nur die gewöhnliche Anzahl an „Läsionseckfrequenzneuronen“ aktiviert wurden, diese aber eine vergrößerte synaptische Aktivität zeigten. Die Rekrutierung von größeren neuronalen Populationen könnte durch eine Abnahme an lateraler Inhibition (Jacobs und Donoghue, 1991) verursacht werden. Neuere Studien (Rajan, 1998) konnten jedoch zeigen, dass der Verlust an lateraler Hemmung allein nicht ausreicht, eine Reorganisation der kortikalen Repräsentationsareale durch synaptische bzw. dendrische Veränderungen innerhalb der terminalen Arborisierung der Neurone hervor zu rufen (Darian Smith und Gilbert, 1995). Die Veränderungen der synaptischen Aktivität könnten sowohl durch zeitlich korrelierte neuronale Aktivität (Hebbian Potenzierung) (Diamond et al., 1993) als auch veränderte Feedback-Verbindungen (Krubitzer und Kaas, 1989) verursacht werden. Zum einen ist das Zusammenspiel der erwähnten neuronalen Prozesse, zum anderen deren neuronale bzw. morphologische Veränderungen noch unklar. Es stellt sich nach wie vor die Frage nach den der Plastizität zugrunde liegenden Mechanismen und deren Interaktion mit bereits bekannten neuronalen Verarbeitungsstrukturen. Wie sehen diese Mechanismen auf der zellulären und der subkortikalen Ebene aus? Welchen Einfluss üben verletzungsbedingte und trainingsabhängige Veränderungen auf das Ausmaß der Plastizität aus und liegen ihnen ähnliche oder sogar gleiche ursprüngliche Prozesse zugrunde? Ist die in Tierexperimenten beobachtete Plastizität auch im Menschen nachweisbar? Sollte dies, wie die vorliegende Studie zeigt, zutreffen, welche wahrnehmungsbedingten und klinischen Konsequenzen sind zu erwarten? Bislang haben sich sehr wenige Studien ausschließlich mit den zellularen Mechanismen sensorischer kortikaler Plastizität befasst, obgleich allgemein angenommen wird, dass Veränderung synaptischer Aktivität im Sinne der Hebbschen Regel (Hebb, 1949) die Grundlage für Reorganisationen in rezeptiven Feldern darstellt (Buonomano und Merzenich, 1998). Weiterhin werden die Aktivierung vorher „stiller“ Synapsen sowie das Wachstum neuer Synapsen angenommen. Die Studien an verletzungsbedingten Reorganisationen im somatosensorischen und visuellen System weisen auf das Ausfallen lateraler Inhibition hin und damit auch auf das Unmaskieren zuvor unterdrückten Inputs (Calford und Tweedale, 1988; Gilbert und Wiesel, 1992). Darüber

hinaus sind voraussichtlich auch axonales Wachstum an Reorganisationsprozessen im somatosensorischen und visuellen System beteiligt (Darian Smith und Gilbert, 1994). Im auditorischen System konnte ein unmaskierter Input beim Ausfall von lateraler Inhibition durch den Verlust peripherer Empfindungen nachgewiesen werden (Calford et al., 1993). Ein solches Unmaskieren kann durch cochleäre Schäden verursacht werden, welche nicht zu einer Reorganisationen der tonotop gegliederten rezeptiven Feldern führt (Rajan, 1998), sondern zu einem Unmaskieren von exzitatorischen und inhibitorischen Inputs. Obwohl es sehr wahrscheinlich ist, dass diese unmaskierten synaptischen Aktivitäten an den Reorganisations-Prozessen beteiligt sind, ist nach wie vor unklar, ob dieses Unmaskieren ausschließlich zu einer Reorganisation ausreicht. Es liegen noch keine direkten Beweise für diesen Mechanismus durch verletzungsbedingte oder durch Training verursachte Reorganisation vor. Da nicht alle Sensitivitätsausfälle zu Reorganisationen führen, stellt sich die Frage, wie diese Verletzungen und Verluste gestaltet sein müssten, um zu Reorganisationen zu führen (Rajan und Irvine, 1996).

Das cholinerge System des basalen Vorderhirns scheint eine wichtige Rolle im Reorganisationsprozess des somatosensorischen Systems zu spielen. Dykes (1997) hat ein Modell entwickelt, in dem die Projektionen des Systems in allen somatosensorischen Systemen eine Art Kontroll- und Schleusenfunktion ausübt. Aktivitätsveränderungen des cholinergen Systems sollen zu einer Neugewichtung synaptischer Aktivität führen. Im Hinblick auf das auditorische System gibt es Hinweise dafür, dass das basale Vorderhirn ggf. auch das cholinerge System zu einer trainings- und übungsabhängigen Plastizität im rezeptiven Felde des auditorischen Kortex führt (Edeline, 1999; Metherate und Weinberger, 1990) und eine zeitliche Kopplung von elektrischer basalen Vorderhirnstimulation mit der Stimulation von Tönen spezifischer Frequenzen zu einer Veränderung der zeitlichen kortikalen neuronalen Synchronizität und einer Reorganisation des rezeptiven Feldes führt (Bakin et al., 1996; Kilgard und Merzenich, 1998). Studien über den Einfluss des cholinerge Systems im basalen Vorderhirn in verletzungsbedingten Reorganisationen des auditorischen Kortex liegen noch nicht vor.

Der Anteil der subkortikalen Veränderungen an kortikalen Reorganisationen ist nach wie vor unklar. Einerseits können kortikalen Effekte in dem primären Repräsentationsareal nicht nur Aufgrund kortikaler Prozesse beobachtet werden. Rajan

(Rajan et al., 1993) schlug auf Grund seiner Beobachtungen an erwachsenen Katzen eine Beteiligung von subkortikalen Strukturen an Reorganisationsprozessen vor. Subkortikale Reorganisationen konnten sowohl im auditorischen System (Willott, 1986), als auch im somatosensorischen System (Garraghty und Kaas, 1991a) nach dem Verlust der jeweiligen zugehörigen Rezeptorareale nachgewiesen werden. Verletzungsbedingte Plastizität wird weder im Nucleus cochlearis dorsalis der Katze (Rajan, 1998) noch des Hamsters (Kaltenbach et al., 1992) beobachtet. Die dabei aufgetretenen subkortikalen Veränderungen lassen sich durch nicht plastische passive Folgen der Läsion erklären. Auf der Ebene des Mittelhirnes von Säugetieren werden ähnliche passive Veränderung in einigen Regionen des Nucleus centralis des Colliculus inferior der Katze beschrieben, wohingegen das neuronale Antwortmuster in anderen Regionen auf plastische Veränderungen hinweisen, obgleich diese von denen im primären rezeptiven Feld beobachteten Anpassungen abweichen (Irvine und Rajan, 1994).

In der von Syka und Rybalko (Syka und Rybalko, 2000) vorgelegten Studie wurden Ratten unterschiedlichen Lärmtypen ausgesetzt: Breitbandrauschen, Hoch- und Tieftonrauschen. Sie beobachteten hierbei mit Hilfe von kortikal implantierten Mikroelektroden das Amplituden und Latenzverhalten von Antworten mittlerer Latenz (MLR) der oberflächlich liegenden Neurone des auditorischen Kortex. Die Ergebnisse weisen auf eine periphere Ursache der beobachteten post-expositionellen temporären Schwellenverschiebung der auditorischen Antworten hin. Nach einer Stunde Stimulusexposition von 105 bis 120 dB stellte sich eine temporäre Hörschwellenerhöhung und eine Amplitudenvergrößerung ein. Die anschließende Erholungsphase der Hörschwelle zeigte ein deutlich anderes Muster als das der Amplituden. Im Hinblick auf die vorliegende Studie untermauert die post-expositionelle MLR Amplitudenerhöhung somit die Vorstellung, dass die Dysfunktion von peripheren Rezeptoren höchstwahrscheinlich eine Veränderung der Verarbeitung auditorischer Information im ZNS hervorruft. Diese Ergebnisse ergänzen die im Neokortex beobachtete Plastizität, obgleich sie diese nicht vollständig erklären können.

Letztendlich muss noch darauf hingewiesen werden, dass die durch Übungsparadigmen oder durch Verletzungen im peripher sensorisch System hervorgerufene kortikale Plastizität auf ein und denselben plastizitätinduzierenden Mechanismus basieren sollen.

Entsprechend dieser Annahme sind rezeptive Felder und deren zugehörige funktionale Organisation des sensorischen Kortex eine dynamische und kontinuierliche durch Variation peripherer Reizmuster modifizierbare Struktur. Diese Reizmustervariation lässt sich durch die Manipulation der Umgebungsparameter oder bestimmter Trainingsbedingungen, wie z.B. in experimentellen Untersuchungen mit verhaltens- oder perzeptionsorientierten sensorischen Reizmustervariationen hervorrufen. Der Extremfall dieser Variation besteht in der Eliminierung des gesamten oder eines Teils des Inputs durch Deprivation oder Sensorschädigung. Sollten diese Annahmen zutreffen, ist davon auszugehen, dass alle durch periphere Läsionen verursachten Reorganisationen reversibel sind, falls der ausgefallene Input, der durch die Läsion verursachte Rezeptorschadens, wieder ersetzt wird.

Häufig erleiden die Menschen spontan die gleiche Art peripherer Läsionen (Hörsturz, Lärmtrauma), welche zu kortikaler Reorganisation im sensorischen Kortex von Testtieren führt. Das Auftreten solcher Reorganisationen lässt zudem bei einer Reihe von Tierarten darauf schließen, dass diese Reorganisationsprozesse auch im Menschen vorkommen könnten. Basierend auf magnetencephalographischen (MEG) und funktionellen magnetresonanztomographischen (fMRI) Messergebnissen, die das Auftreten von verletzungs- und trainingsbedingten Reorganisationen im menschlichen somatosensorischen Kortex aufzeigen, wurde dies bereits nachgewiesen. Solche Reorganisationen sind teilweise auch im auditorischen Kortex beobachtet worden (Irvine, 2000; Irvine et al., 2000b). Die vorliegende Studie deutet auf eine solche verletzungsbedingte Reorganisation hin. Die Reorganisation von kortikalen sensorischen Arealen führt bei der Stimulierung von Periläsionsregionen des Rezeptorepithels zu einer erhöhten kortikalen Aktivierung. Diese erhöhte Aktivierung überschreitet Regionen, welche normalerweise von anderen peripheren Rezeptorgruppen stimuliert werden. Aus diesem Grunde ist davon auszugehen, dass solche Reorganisationen auch Wahrnehmungseffekte verursachen müssen.

Die Daten der vorliegenden Studie wurden in einer Gruppe von Patienten erhoben, die unter einem chronischen Tinnitus leiden. Neuere Publikationen weisen auf die Gemeinsamkeiten von Tinnitus, chronischem Schmerz und auf weitere pathologische Veränderungen wie Hypersensitivität, Hyperalgesie, Hyperpathie, ausgeprägte Berührungsempfindlichkeit (Allodynie), Hyperaktivität, Synkinesien, und nicht zuletzt

auch auf die Phonophobie hin (Møller, 1997). All diesen Symptomen liegt die Annahme einer Aktivitätsänderung synaptischer Prozesse oder eines morphologischen Umbaus neuronaler Strukturen zugrunde. Der zeitliche Ablauf dieser Veränderungen muss unterschiedlich sein, da der morphologische Umbau zum Wachstum bzw. Untergang von Strukturen Zeit benötigt, wohingegen synaptische Anpassungsprozesse sehr rasch vollzogen werden können. Plastische Veränderungen können als eine Art des Lernens betrachtet werden. Da dies nicht mit Beschädigung von zentralnervalen anatomischen Strukturen einhergeht, wird die Umkehrbarkeit dieser Art von Lernen angenommen. Eines der anschaulichsten Beispiele dieser Art ist der Phantomschmerz, bei dem die den Schmerz hervorrufenden neurologischen Strukturen nicht am Ort der Symptome liegen. Der Phantomschmerz ist somit ein rein zentral generierter Schmerz, welcher durch die präoperative Blockade des sensorische Nervensystems verhindert werden kann, welches das zu amputierende Organ versorgt. Eine Unerdrückung der sensorischen Afferenzen verhindert somit eine „Überstimulierung“ des zentralen Nervensystems und dessen Umstrukturierung. Der Tinnitus ist ein häufiges Symptom mit vielen unterschiedlichen Ausprägungen und Schweregraden. Er kann sowohl durch chronische Lärmexposition als auch durch wenige einzelne Lärmexpositionen hervorgerufen werden. Andere Ursachen stellen Tumoren, Verletzungen und Entzündungen des Hörnervs oder auch irritierende Kontakte zu Blutgefäßen dar. Bei vielen Personen lässt sich keine eindeutige Ursache feststellen. Der Ursprung des Tinnitus wird allgemein im peripheren Hörorgan gesehen. Da Tinnitus aber auch bei tauben Menschen und bei Menschen mit durchtrenntem Hörnerv auftritt, kann zumindest ein Teil des schweren Tinnitus nicht im peripheren Hörorgan generiert werden. Viele Studien untermauern die Annahme, dass das Symptom Tinnitus eine Phantomsensation darstellt (Jastreboff, 1990), welche durch Hyperaktivität und Hypersensitivität im zentralen Nervensystem hervorgerufen wird (Gerken et al., 1984; Szczepaniak und Moller, 1996). Bei einigen Menschen mit Tinnitus wird eine Verbindung des auditorischen mit dem des limbischen Systems vermutet. Damit wird auch die emotionale Komponente des Tinnitus deutlich und verdeutlicht somit die Phänomene der Hyperakusis und der Phonophobie. Die magnetencephalographischen Untersuchungen an Patienten mit Phantomschmerz nach Armamputationen (Flor et al., 1995) zeigen eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der kortikalen somatosensorischen Reorganisation und der von den Patienten beschriebenen



Phantomschmerzstärke. Eine der überzeugendsten Beweise ist die von Ramachandran (Ramachandran et al., 1992) durchgeführte Studie an Patienten mit Phantomschmerzempfindungen nach Oberarmamputationen: Kortikale somatosensorische Repräsentationsareale von Hautpartien an amputierten Oberarmstümpfen reagierten nach Langzeitdeafferentierung auf Hautregionen, welche im Gesicht lokalisiert waren. Der einzige bisher direkte Nachweis einer kortikalen Reorganisation gelang Mühlnickel (Mühlnickel et al., 1998) in eine Gruppe von Patienten mit chronischen tonalen Tinnitus erbringen. Sie untersuchten, mit Hilfe der Magnetenzephalographie, innerhalb der akustisch evozierten Felder, die N1m Welle. Sie beschrieben eine kortikale Reorganisationen und somit eine Ausdehnung bzw. eine Verschiebung des Repräsentationsareals der Tinnitusfrequenz in benachbarte Kortexareale. Das Ausmaß dieser kortikalen Veränderung stand in Korrelation mit der Stärke des subjektiv empfundenen Tinnitus. Daraus schlossen sie, dass der Tinnitus im auditorischen System ein Äquivalent zum, im somatosensorischen System beobachteten, Phantomschmerz und Misslokalisationsempfindungen sein könnte. An einseitig ertaubten Patienten konnte mit Hilfe von funktionellen MRI Untersuchungen ein direkter Nachweis solcher plastischen Veränderung innerhalb des dem gesunden Ohr zugeordneten kortikalen rezeptiven Feld erbracht werden (Scheffler et al., 1998). Eine Reihe von Studien über wahrnehmungsmodifizierende Veränderungen im visuellen System konnten Verbesserungen durch Übungsprogramme aufzeigen. Diese Verbesserungen stellten sich bei spezifischen Trainingsstimuli und eng umschriebenen retinalen Reizorten auf und wurden als eine lernabhängige neuronale Anpassung im primären visuellen Kortex interpretiert (Gilbert, 1998). Ähnliche Anpassungsvorgänge wurden bei einigen Arten des auditorischen sensorischen Lernens beobachtet. Diese Studien zeigen sowohl eine Zunahme an intervallmodulierten (Wright et al., 1997) und frequenzmodulierten Diskreminationsvermögen bei gesunden Probanden (Irvine et al., 2000a) als auch bei Patienten mit Hochtonverlust (McDermott et al., 1998; Thai-Van et al., 2002). Thai-Van et al. (2002) stellten eine steigende Korrelation zwischen einer Steilheit des Hochtonverlustes und der Diskreminationsleistung fest: Je steiler der Hörverlust, desto besser ist die Frequenzunterscheidung um die Läsionseckfrequenz.

Da es sich hierbei um psycho-physikalische Untersuchungen handelt, liegen keine direkten Beweise für die anzunehmenden kortikalen Veränderungen vor. Zudem wird

die Annahme solcher neuronalen Feinabstimmung angezweifelt (Mollon und Danilova, 1996). Ein direkter Nachweis für eine direkte Verbindung von habituellem Lernen und auditorischer kortikaler Plastizität hat Recanzone (Recanzone et al., 1993) erbracht. Die von seinem Team an einer Frequenzdiskriminationsaufgabe trainierten Affen zeigten eine Vergrößerung des rezeptiven Feldes im primären auditorischen Kortex der trainierten Frequenzen und eine höhere Korrelation mit den verhaltensbestimmenden Leistung: größere Repräsentationsareale zeigten bessere Diskriminationsleistungen.

Festzustellen ist, dass die Aussagekraft der vorliegenden Studie innerhalb der strengen Grenzen des medizinisch Machbaren beurteilt werden sollte. Sie ist schon im Aufbau und in der Vergleichbarkeit mit ähnlich angelegten Tierexperimenten stark von den unveränderlichen Gegebenheiten des Patientenkollektivs bestimmt. Die Untersuchung war deshalb auch auf „natürlich“ entstandene Läsionen, nämlich Knalltraumata und Hörstürze, beschränkt. Daher konnten auch keine künstlichen im Experiment zugeführten Läsionen untersucht werden, weshalb weder ein exakter Pathomechanismus, noch eine genaue zeitliche kontrollierte Entwicklung der Läsionen gesichert werden kann. Zudem konnten die Läsionsentstehungen nicht unter kontrollierten Bedingungen zugefügt werden bzw. die Variationen im Läsionseintritt und der Steilheit des Hörverlustes genauestens in ihrer zeitlichen Entwicklung bestimmt und kontrolliert werden. Dies markiert den wesentlichen Unterschied zum Tierexperiment.

Die maximale Steilheit der Läsionen bei allen Patienten überschreitet die von Rajan für eine Reorganisation geforderte Rahmenbedingung eines steilen Hochtonabfalls von  $> 25$  dB/Oktave. Auch die zweite Bedingung der kompletten Deafferentierung der Kortexareale (vollständiger Rezeptorverlust in der Cochlea) kann aus verständlichen Gründen nicht am Menschen herbeigeführt werden. Die cochleäre Genese der Hörverluste wurde sowohl mit Hilfe von klinischen und audiologischen Untersuchungen als auch der Hirnstammaudiometrie bestimmt. Läsionen in höheren Abschnitten des auditorischen Systems können dennoch nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Obgleich Patient vier mit 35 dB/Oct einen Hochtonabfall aufwies, der den aus Tierstudien abgeleiteten Voraussetzungen zur Auslösung von Reorganisationen erfüllte, zeigen sich keine MEG Hinweise auf eine kortikale Reorganisation. Diese Einschränkungen und individuellen Unterschiede im

Läsionsmuster mögen zu den Variationen in den Ergebnissen der Patientengruppe geführt haben.

Die Patientenklientel der vorliegenden Studie hatte die Tinnitusstärke keinen Einfluss auf die Größe der gemessenen Dipolveränderung. Dies mag auch nicht weiter verwundern, zumal die Tinnitusfrequenzen weder stimuliert noch an den jeweiligen Läsionseckfrequenzen bzw. Präläsionsfrequenzen lokalisiert waren. Darüber hinaus ist die bei Mühlnickel et al. (Mühlnickel et al., 1998) beobachtete Reorganisation eine Ausdehnung bzw. eine Verschiebung des Repräsentationsareals der Tinnitusfrequenz in benachbarte Kortexareale und nicht der Präläsionsfrequenzen. Weiterhin unterschreitet der maximale Hörverlust der Patienten den Wert, der von Rajan bei Studien an Katzen als Minimalbedingung zur Reorganisation hätte vorhanden sein sollen. Anzunehmen ist, dass die angenommenen plastischen Veränderungen in der vorliegenden Studie anderer Art sind und sich eher mit den aus Tierexperimenten beschriebenen Beobachtungen vergleichen lassen. Dies wirft die Frage auf, inwieweit die funktionale Reorganisation eine Ursache und/oder eine Folge des Tinnitus darstellt. Neben den Fragen über das Ausmaß der möglichen plastischen Veränderungen, stellt sich auch die Frage nach den Wahrnehmungsphänomenen und Veränderungen in der Psychoakustik bei peripheren Rezeptorschädigungen und zentralen Läsionen (Buss et al., 1998; McDermott et al., 1998).

Führen die Anpassungsvorgänge des geschädigten Nervensystems zu Phantomschmerz nach Amputationen im somatosensorischen System und Tinnitus bei peripheren und zentralen Hörschädigungen? Eine Umkehrung der möglichen Ursachen und der vermuteten Wirkung sind nach wie vor nicht ausgeschlossen. Zu fragen ist, ob der Phantomschmerz oder der Tinnitus mit zu den Anpassungsphänomenen beitragen? Wie können diese sehr unangenehmen Erscheinungen verhindert werden? Letztendlich stellt sich auch die Frage nach der klinischen Bedeutung der verletzungs- und trainingsabhängigen kortikalen Reorganisation im auditorischen Kortex des Menschen. Basierend auf Ergebnissen aus Tierstudien kann von einer kortikalen Reorganisation im primären auditorischen Kortex ausgegangen werden, in denen sich bei Patienten mit steiler Hochtonschwerhörigkeit Läsionseckfrequenzen in Kortexregionen ausdehnen, die normalerweise von den Tönen im Hochtonbereich mit Input versorgt werden. Sollte dieser Input zum zentralen Nervensystem erneut wieder einsetzen, ist zu erwarten, dass

der Reorganisationseffekt umkehrbar ist: z.B. durch Hörprothesen wie eine Cochlea implant, (Burian et al., 1986) weiterhin durch die Applikation von Noisern oder der Anwendung äußerer Geräuschquellen im Rahmen der Tinnitusretrainingtherapie (TRT), wohingegen Masker als kontraproduktiv angesehen werden (Jastreboff und Jastreboff, 2000). Dabei wird, basierend auf dem aktuellen Forschungsstand, davon ausgegangen, dass verletzungs- und trainingsabhängige kortikale Reorganisationen auf den gleichen reversiblen kortikalen und subkortikalen Mechanismen basieren.

Die TRT des chronischen schweren Tinnitus nutzt die Fähigkeit des zentralen Nervensystems, sich durch Habituation (Konorski, 1967) an „nicht negativ bewertete“ sensorische Signale zu gewöhnen und diese hierdurch aus der bewussten Wahrnehmung auszublenden. In TRT evaluierenden Studien wird von einer achtundvierzig- bis neunzigprozentigen Verbesserung der Tinnitusymptomatik, bei einer Therapiedauer von 12 bis 18 Monaten berichtet (Hesse und Laubert, 2001). Diese sehr hohen Erfolgsquoten der TRT erfordern ein hohes Maß an Patientenkooperativität, Compliance, medizinischen Aufwand, Personal und Zeit. Ein genaueres Verständnis der Kompensations- bzw. Anpassungsmechanismen des zentralen Nervensystems und somit der Tinnituserstehung sollte es ermöglichen dem Patienten schnellere Hilfe und ggf. Heilung anbieten zu können.

## VI. Literaturverzeichnis

- Adams JC.** (1979) Ascending projections to the inferior colliculus. *J.Comp.Neurol.*; (183):519-538.
- Annett M.** (1976) Family handedness in three generations predicted by the right shift theory. *Annals of Human Genesis*; (42):479-491.
- Bakin JS, South DA et al.** (1996) Induction of receptive field plasticity in the auditory cortex of the guinea pig during instrumental avoidance conditioning. *Behav-Neurosci*; 110(5):905-913.
- Bertrand O, Perrin F et al.** (1991) Evidence for a tonotopic organization of the auditory cortex observed with auditory evoked potentials. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh*; (491):116-122.
- Brandt T, Strupp M et al.** (1997) Plasticity of the vestibular system: central compensation and sensory substitution for vestibular deficits. In: Freund H-J, Sabel B et al., eds. *Advances in Neurology*. Lippincott-Raven; New York; Bd. 73, S 297-309.
- Brunso-Bechtold JK, Thompson GC et al.** (1981) HRP study of the organization of auditory afferents ascending to the central nucleus of the inferior colliculus in cat. *J.Comp.Neurol.*; (197):705-722.
- Buonomano D, Merzenich M.** (1998) Cortical Plasticity: From synapses to maps. *Annu Rev Neurosci*; (21):149-186.
- Burian K, Eisenwort B et al.** (1986) Hörtraining. Ein Trainingsprogramm für Cochlearimplanträger und Hörgeräteträger. Thieme; Stuttgart, .
- Buss E, Hall Jr et al.** (1998) Perceptual consequences of peripheral hearing loss: do edge effects exist for abrupt cochlear lesions? *Hear Res*; (125):98-108.
- Cajal Ry.** (1911) *Histologie du Système Nerveux de L'Homme et des Vertèbres*. Bd. 2 Maloine; Paris, .
- Calford MB, Rajan R et al.** (1993) Rapid changes in the frequency tuning of neurons in cat auditory cortex resulting from pure-tone-induced temporary threshold shift. *Neuroscience*; 55(4):953-964.
- Calford MB, Tweedale R.** (1988a) Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature*; 332(6163):446-448.
- Chen S, Hillman DE.** (1982) Marked reorganization of Purkinje cell dendrites and spines in adult rat following vacating of synapses due to deafferentation. *Brain-Res*; 245(1):131-135.
- Chino YM, Kaas JH et al.** (1992) Rapid reorganization of cortical maps in adult cats following restricted deafferentation in retina. *Vision-Res*; 32(5):789-796.
- Clark J.** (1990) Superconductive Devices. In: Lerner RG, Trigg GL, eds. *Encyclopedia of Physics*. VCH Publishers, INC.; New York; Bd. 1, S 1194-1198.
- Clarke JDW, Alexander R et al.** (1988) Regeneration of descending axons in the spinal cord of the axolotl. *Neurosci.Lett.*; (89):1-6.
- Clopton B, Snead C.** (1990) Experiential factors in auditory development. In: Coleman C, ed. *Development of Sensory System in Mammals*. John Wiley & Sons; New York; , S 317-337.
- Coleman JR, Clerici WJ.** (1987) Sources of projections to subdivisions of the inferior colliculus in the rat. *J.Comp.Neurol.*; (262):215-226.
- Cotman CW, Nadler JV.** (1978) Reactive synaptogenesis in the hippocampus. Raven Press; New York, (Cotman CW, ed. *Neuronal Plasticity*).
- Darian Smith C, Gilbert CD.** (1994) Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature*; 368(6473):737-740.
- Darian Smith C, Gilbert CD.** (1995) Topographic reorganization in the striate cortex of the adult cat and monkey is cortically mediated. *J-Neurosci*; 15(3 Pt 1):1631-1647.

- Diamond ME, Armstrong James M et al.** (1993) Experience-dependent plasticity in adult rat barrel cortex. *Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A*; 90(5):2082-2086.
- Donoghue JP.** (1995) Plasticity of adult sensrimotor representations. *Curr.Opin.Neurobiol.*; (5):749-754.
- Dykes M.** (1997) Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol*; (75):535-545.
- Edeline J-M.** (1999) Learning-induced physiological plasticity in the thalamo-cortical sensory systems: A critical evaluation of receptive field plasticity, map changes and their potntial mechanisms. *Prog Neurobiol*; (57):165-244.
- Elberling C, Bak C et al.** (1981) Auditory magnetic fields from the human cortex. Influence of stimulus intensity. *Scand Audiol*; 10(3):203-207.
- Elberling C, Bak C et al.** (1982) Auditory magnetic fields: source location and 'tonotopical organization' in the right hemisphere of the human brain. *Scand Audiol*; 11(1):61-65.
- Elbert T, Flor H et al.** (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*; 5(18):2593-2597.
- Elbert T, Pantev C et al.** (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*; 270(5234):305-307.
- Flor H, Elbert T et al.** (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*; 375(6531):482-484.
- Florence SL, Jain N et al.** (1996) Central reorganization of sensory pathways following peripheral nerve regeneration in fetal monkeys. *Nature*; 381(6577):69-71.
- Florence SL, Kaas JH.** (1995) Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J-Neurosci*; 15(12):8083-8095.
- Fujuki N, Naito Y et al.** (1998) Influence of unilateral deafness on evoked magnetic field. *NeuroReport*; 9:3129-3133.
- Garraghty P, Kaas J.** (1992) Dynamic features of sensory and motor maps. *Current Opin.Neurobiol.*; (2):522-527.
- Garraghty P, Kaas J et al.** (1992) Plasticity of sensory and motor maps in adult and developing mammals. In: Casagrande V, Shinkaman P, eds. *Advances in Neural and Behavioral Development*. Ablex; Norwood, NY.
- Garraghty PE, Kaas JH.** (1991a) Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *Neuroreport*; 2(12):747-750.
- Garraghty PE, Kaas JH.** (1991b) Large-scale functional reorganization in adult monkey cortex after peripheral nerve injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 88(16):6976-6980.
- Gerken G, Saunders S et al.** (1984) Hypersensitivity to electrical stimulation of auditory nuclei followa hearing loss in cats. *Hear Res*; 13(3):249-259.
- Gilbert C.** (1998) Adult cortical dynamics. *Physiol Rev*; (78):467-485.
- Gilbert CD, Wiesel TN.** (1992) Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature*; 356(6365):150-152.
- Goebel G, Hiller W.** (1997/98) *Tinnitus-Fragenbogen (TF); Manual und Handauswertung Hogrefe Verlag; Göttingen, .*
- Goebel G, Hiller W.** (1998) *Tinnitus-Fragebogen Hogrefe; Göttingen, .*
- Greenough WT.** (1975) Experiential modification of the developing brain. *Am.Sci.*; 63:37-46.
- Hämäläinen M, Hari R et al.** (1993) Magnetencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninbasive studies of the working human brain. . *Reviews of Modern Physics*. The American Physics Society; Bd. 65, S 424.
- Hari R.** (1990) The neuromagnetic method in the study of the human auditory cortex. In: Grandori F, Hoke M et al., eds. *Auditory evoked magnetic fields and potentials, advances in audiology*. Karger; Basel; , S 222-282.

- Harrison R, Gordon D et al.** (1993a) Auditory evoked potentials in cats with neonatal high frequency hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stock)*; (113):31-38.
- Harrison R, Nagasawa A et al.** (1991) Reorganization of auditory cortex after neonatal high frequency cochlear hearing loss. *Hear Res.*; (54):11-19.
- Harrison R, Smith D et al.** (1992) Developmental plasticity of auditory cortex in cochlear hearing loss: physiological and psychophysical findings. *Adv Biosci.*; (83):625-633.
- Harrison R, Stanton S et al.** (1993b) The effects of long-term cochlear hearing loss on the functional organization of central auditory pathways. *J.Otolaryngol*; (22(1)):4-11.
- Hebb D.** (1949) *The Organization of Behavior.* J.Wiley and Sons, New York; .
- Hendry SH, Jones EG.** (1988) Activity-dependent regulation of GABA expression in the visual cortex of adult mokeys. *Neuron.*; 8:701-712.
- Hesse G, Laubert A.** (2001) Tinnitus-Retraining-Therapie: Indikation und Behandlungsziele. *HNO*; (49):764-779.
- Hubel D.** (1982) Exploration of the primary visual cortex. *Nature*; (299):515-524.
- Hubel D, Wiesel T et al.** (1977) Plasticity of ocular dominance columns in monkeys striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)*; (278):277-409.
- Irvine D.** (2000) Injury and use-related plasticity in the adult auditory system. *J Commun Disord*; (33):293-312.
- Irvine D, Martin R et al.** (2000a) Specificity of percaptual learning in a frequency discrimination task. *J Acoust Soc Am*; (108):2964-2968.
- Irvine D, Rajan R.** (1994) Plasticity of frequency organization in inferior colliculus of adult cats with unilaterl restricted cochlear lesions. *Abstr Assoc Res Otolaryngol*; (16):21-22.
- Irvine D, Rajan R et al.** (2000b) Ingury-induced reorgnization in adult auditory cortex and its perceptual consequences. *Hear Res*; (147):188-199.
- Irvine D, Rajan R et al.** (1991) Reorganization in auditory cortex of adult cats with unilaterl restricted cochlear lesions. *Soc Neurosci Abstr*; (17):1485.
- Jacobs KM, Donoghue JP.** (1991) Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*; 251(4996):944-947.
- Jastreboff PJ.** (1990) Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci-Res-N-Y*; 8(4):221-254.
- Jastreboff PJ, Jastreboff MM.** (2000) Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. *J Am Acad Audiol*; 3(11):162-177.
- Jenkins Q, Merzenich M.** (1987) Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. *Prog Brain Res*; (7):249-266.
- Jenkins WM, Merzenich MM et al.** (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J-Neurophysiol*; 63(1):82-104.
- Kaas JH.** (1986) Somatosensory Cortex. In: Adelman G, ed. *Encyclopedia of neuroscience.* Brikhäuser; Boston-Basel-Stuttgart; Bd. 2, S 1113-1117.
- Kaas JH.** (1991) Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci*; 14:137-167.
- Kaas JH.** (1994) The reorganization of sensory and motor maps in adult mammals, in Gazzaniga MS (ed). . *The Cognitive Neurosciences.* MIT Press; Chambrige, MA; , S 51 - 71.
- Kaas JH.** (1995) Neurobiology. How cortex reorganizes [news; comment]. *Nature*; 375(6534):735-736.
- Kaas JH.** (1996) Plasticity of Sensory Representations in the Auditory and Other Systems of Adult Mammals. In: Salvi R, Henderson D et al., eds. *Auditory System Plasticity and Regeneration.* Thieme; New York; Bd. 1, S 213 - 223.

- Kaas JH, Florence SL.** (1997) Mechanisms of reorganization insensory systems of primates after peripheral nerve injury. In: Freund H-J, Sabel BA et al., eds. *Advances in Neurology*. Lippincott - Raven; New York; Bd. 73, S 147-158.
- Kaas JH, Krubitzer LA et al.** (1990) Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science*; 248(4952):229-231.
- Kaas JH, Merzenich MM et al.** (1983) The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu Rev Neurosci*; 6:325-356.
- Kaltenbach JA, Czaja JM et al.** (1992) Changes in the tonotopic map of the dorsal cochlear nucleus following induction of cochlear lesions by exposure to intense sound. *Hear-Res*; 59(2):213-223.
- Kaltenbach JA, Meleca RJ et al.** (1996) Alterations on the tonotopic map of the cochlear nucleus following cochlear damage. In: Salvi RJ, Henderson D et al., eds. *Auditory system plasticity and regeneration*. Georg Thieme Verlag; New York -Stuttgart; Bd. 1, S 317-332.
- Kampfhammer J.** (1996) Restriction of plastic fiber growth after lesions by central nervous system myelin-associated neurite growth inhibitors. In: Freund H-J, Sabel BA et al., eds. *Advances in Neurology*. Lippincott - Raven; New York; Bd. 73, S 7-28.
- Kaukoranta E, Hämäläinen M et al.** (1986) Mixed and sensory nerve stimulation activate different sytoarchietectonic areas in the human primary somatosensotry cortex SI. Neuromagnetic recordings and statistical considerations. *Exp.Brain.Res.*; 63:60-66.
- Kilgard MP, Merzenich MM.** (1998) Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity [see comments]. *Science*; 279(5357):1714-1718 issn: 0036-8075.
- King A, Moore D.** (1991) Plasticity of auditory maps in the brain. *Trends Neurosci*; (14(1)):31-37.
- Kitzes L.** (1996) Anatomical and physiological changes in the brainstem induced by neonatal ablation of the cochlea. In: Salvi RJ, Henderson D et al., eds. *Auditory system plasticity and regeneration*. Thieme; New York; Bd. 1, S 256-274.
- Kitzes LM.** (1984) Some physiological consequences of neonatal cochlear destruction in the inferior colliculus of the gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Brain.Res.*; 306:171-178.
- Klein VW.** (1998) *Das Hör- und Gleichgewichtsorgan*. . Henning Arzneimittel GmbH & Co KG, Wiesbaden: .
- Knecht S, Henningsen H et al.** (1995) Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neurosci-Lett*; 201(3):262-264 issn: 0304-3940.
- Knecht S, Henningsen H et al.** (1996) Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain*; 119(Pt 4):1213-1219.
- Konorski J.** (1948) *Conditioned Reflexes and Neuron Organization* Cambridge Univ.Press; London, .
- Konorski J.** (1967) *Integrative Activity of the Brain* University of Chicago Press; Chicago, .
- Krubitzer LA, Kaas JH.** (1989) Cortical integration of parallel pathways in the visual system of primates. *Brain-Res*; 478(1):161-165 issn: 0006-8993.
- Lindholm D.** (1996) Neurotrophic factors and neuronal plasticity: Is there a link? In: Freund H-J, Sabel BA et al., eds. *Advances in Neurology*. Lippincott - Raven; Bd. 73, S 1 - 6.
- Lund R.** (1978) *Development and Plasticity of the Brain*. Oxford University Press; New York, .
- Marquardt D.** (1963) An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameter. *J.Appl.Math.*; 11:431-441.



- McDermott H, Lech M et al.** (1998) Loudness perception and frequency discrimination in subjects with steeply sloping hearing loss: possible correlates of neural plasticity. *J Acoust Soc Am*; (104):2314-2325.
- Merzenich M, Kaas J et al.** (1976a) Comparison of tonotopic maps in animals. *J.Comp.Neurol.*; 166:387-402.
- Merzenich M, Nelson R et al.** (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol*; (224):591-605.
- Merzenich M, Recanzone G et al.** (1988) Cortical representational plasticity. In: Rakic P, Singer W, eds. *Neurobiology of the Neocortex*. Wiley; Berlin; , S 42-67.
- Merzenich MM, Brugge JF.** (1973) Representation of the cochlear partition of the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain Res*; 50(2):275-296.
- Merzenich MM, Kaas JH et al.** (1976b) Auditory cortex in the grey squirrel: tonotopic organization and architectonic fields. *J-Comp-Neurol*; 166(4):387-401 issn: 0021-9967.
- Merzenich MM, Kaas JH et al.** (1983) Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*; 8(1):33-55 issn: 0306-4522.
- Merzenich MM, Knight PL et al.** (1973) Cochleotopic organization of primary auditory cortex in the cat. *Brain Res*; 63:343-346.
- Merzenich MM, Knight PL et al.** (1975) Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J Neurophysiol*; 38(2):231-249.
- Merzenich MM, Nelson RJ et al.** (1987) Variability in hand surface representations in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *J Comp Neurol*; 258(2):281-296.
- Metherate R, Weinberger N.** (1990) Cholinergic modulation of responses to single tones produces tone-specific receptive field alterations in cat auditory cortex. *Synapse*; (6):133-145.
- Millar J, Basbaum AF et al.** (1979) Restructuring of the somatotopic map and appearance of abnormal neuronal activity in the gracile nucleus after partial deafferentation. *Exp.Neurol.*; (50):658-672.
- Mogilner A, Grossman J et al.** (1993) Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by megnetencephalography. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*; (90):3593-3597.
- Møller A.** (1997) Similarities between chronic pain and tinnitus. *Am. J. Otol.*; (18):577-585.
- Mollon J, Danilova M.** (1996) Three remarks on perceptual learning. *Spat Vis*; (10):51-58.
- Moore D.** (1985) Postnatal development of the mammalian central auditory system and the neuronal consequences of auditory deprivation. *Asta Otolaryngol Suppl* (Stockh); (421):19-30.
- Moore D.** (1991a) Anatomy and physiology of binaural hearing. *Audiology*; (30):125-134.
- Moore D.** (1991b) Developmant and plasticity of the ferret auditory system. In: Altschuler R, Bobbin R et al., eds. *Neurobiology of Hearing: The Central Auditory System*. Raven Press; New York; , S 461-476.
- Mühlnickel W, Elbert T et al.** (Department of Psychology, Clinical Psychology and Behavioral Neuroscience, Humboldt-University). Reorganization of Primary Auditory Cortex in Tinnitus. 1995 1995. Report No.: 1.
- Mühlnickel W, Elbert T et al.** (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 95:10340-10343.
- Nicolelis MAL, Lin RCS et al.** (1993) Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. *Nature*; (361):533-536.
- Oldfield R.** (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*; (9):97-113.

- Pantev C.** (1992) Untersuchungen des auditorischen Kortex mittels Quellenanalyse evozierter Magnetfelder. Lit Verlag; Münster, (Pantev C, Lütkenhöner B, eds.; Bd. 1.
- Pantev C, Bertrand O et al.** (1995) Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroencephalogr-Clin-Neurophysiol*; 94(1):26-40 issn: 0013-4694.
- Pantev C, Hoke M et al.** (1989a) Neuromagnetic evidence of an amplitopic organization of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 72(3):225-231.
- Pantev C, Hoke M et al.** (1988) Tonotopic organization of the human auditory cortex revealed by transient auditory evoked magnetic fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 69(2):160-170.
- Pantev C, Hoke M et al.** (1989b) Tonotopic organization of the auditory cortex: pitch versus frequency representation. *Science*; 246(4929):486-488.
- Pantev C, Lutkenhoner B et al.** (1986) Comparison between simultaneously recorded auditory-evoked magnetic fields and potentials elicited by ipsilateral, contralateral and binaural tone burst stimulation. *Audiology*; 25(1):54-61.
- Pantev C, Oostenveld R et al.** (1998) Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature*; 293:811-814.
- Pascal-Leone A, Torres F.** (1993) Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*; 116:39-52.
- Popelar J, Erre JP et al.** (1994) Plastic changes in ipsi-contralateral differences of auditory cortex and inferior colliculus evoked potentials after injury to one ear in the adult guinea pig. *Hear-Res*; 72(1-2):125-134.
- Rajan R.** (1998) Receptor organ damage causes loss of cortical surround inhibition without tonotopic map plasticity. *Nature Neuroscience*; 1:138-143.
- Rajan R, Irvine D.** (1998) Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory damage. *Audiol Neurootol.*; (3):123-144.
- Rajan R, Irvine DR et al.** (1993) Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J Comp Neurol*; 338(1):17-49.
- Rajan R, Irvine DRF.** (1996) Features of, and boundary conditions for, lesion-induced reorganization of adult auditory cortical maps. In: Salvi R, Henderson D et al., eds. *Auditory System Plasticity and Regeneration*. Thieme; New York; , S 224-237.
- Ramachandran VS, Rogers Ramachandran D et al.** (1992) Perceptual correlates of massive cortical reorganization [comment]. *Science*; 258(5085):1159-1160.
- Rasmusson DD.** (1982) Reorganization of raccoon somatosensory cortex following removal of the fifth digit. *J-Comp-Neurol*; 205(4):313-326.
- Rauschecker J, Tian B et al.** (1995) Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science*; (268):111-114.
- Rauschecker JP, Korte M.** (1993) Auditory compensation for early blindness in cat cerebral cortex. *J-Neurosci*; 13(10):4538-4548.
- Reale RA, Brugge JF et al.** (1987) Maps of auditory cortex in cats reared after unilateral cochlear ablation in the neonatal period. *Brain.Res.*; (431):281-290.
- Recanzone GH, Merzenich MM et al.** (1992a) Expansion of the cortical representation of a specific skin field in primary somatosensory cortex by intracortical microstimulation. *Cereb-Cortex*; 2(3):181-196.
- Recanzone GH, Merzenich MM et al.** (1992b) Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J-Neurophysiol*; 67(5):1031-1056.
- Recanzone GH, Merzenich MM et al.** (1992b) Changes in the distributed temporal response properties of SI cortical neurons reflect improvements in performance

- on a temporally based tactile discrimination task. *J-Neurophysiol*; 67(5):1071-1091.
- Recanzone GH, Schreiner CE et al.** (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J-Neurosci.*; 13(1):87-103.
- Reite M, Teale P et al.** (1988) Source location of a 50 ms latency auditory evoked field component. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*; (70):490-498.
- Robertson D, Irvine DR.** (1989) Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J-Comp-Neurol*; 282(3):456-471.
- Romani GL, Williamson SJ et al.** (1982a) Tonotopic organization of the human auditory cortex. *Science*; 216(4552):1339-1340.
- Romani GL, Williamson SJ et al.** (1982b) Characterization of the human auditory cortex by the neuromagnetic method. *Exp Brain Res*; 47(3):381-393.
- Ross B, Lütkenhöner B et al.** (1989) An integrated stimulus generation and data acquisition system for the investigation of auditory evoked magnetic fields. In: Williamson SJ, Hoke M et al., eds. *Advances in Biomagnetism*. Plenum Press; New York; S 741-744.
- Rubel E.** (1985) Strategies and problems for future studies of auditory development. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)*; (421):19-30.
- Ruben E, Rapin I.** (1980) Plasticity of the developing auditory system. *Ann Otol*; (89):303-311.
- Salvi R, Wang J et al.** (1996) Rapid functional reorganization in the inferior colliculus and cochlear nucleus after acute cochlear damage. In: Salvi R, Henderson D et al., eds. *Auditory system plasticity and regeneration*. Thieme; New York; Bd. 1, S 275-296.
- Salvi RJ, Wang J et al.** (2000) Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. *Hear. Res.*; (147):261-274.
- Scheffler K, Bilecen D et al.** (1998) Auditory cortical responses in hearing subjects and unilateral deaf patients as detected by functional magnetic resonance imaging. *Cereb.Cortex.*; 8(156-163).
- Scheich H.** (1991) Auditory Cortex: comparative aspects of maps and plasticity. *Curr Opin Neurobiol*; (1):236-247.
- Schmidt RF, Thews G.** (1993) *Physiologie des Menschen*. 25. Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, .
- Schwaber MK, Garraghty PE et al.** (1993) Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *Am-J-Otol*; 14(3):252-258.
- Silbernagel S, Despopoulos A.** (1983) *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme; Stuttgart; New York, 4.überarb. Auflage.
- Stör M, Dichgans J et al.** (1992) *Evozierte Potentiale: SEP - VEP - AEP* Springer Verlag; Berlin .
- Stryker M, Harris W.** (1986) Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J.Neurosci*; (6):2117-2133.
- Stryker MP.** (1982) Role of visual afferent activity in the development of ocular dominance columns. *Neurosci-Res-Program-Bull*; 20(4):540-549.
- Syka J, Rybalko N.** (2000) Threshold shifts and enhancement of cortical evoked responses after noise exposure in rats. *Hear. Res.*; (139):59-68.
- Szczepaniak WS, Moller AR.** (1996) Effects of (-)-baclofen, clonazepam, and diazepam on tone exposure-induced hyperexcitability of the inferior colliculus in the rat: possible therapeutic implications for pharmacological management of tinnitus and hyperacusis. *Hear-Res*; 97(1-2):46-53.
- Thai-Van H, Michey C et al.** (2002) Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing-loss slope in subjects with cochlear damage. *Brain*; (125):524-537.

- Tiitinen H, Alho K et al.** (1993) Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology*; 30(5):537-540.
- Vasama J, Mäkalä J.** (1995) Auditory pathway plasticity in adult humans after unilateral idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Hear Res*; (87):132-140.
- Vasama JP, Makela JP et al.** (1994) Auditory cortical responses in humans with congenital unilateral conductive hearing loss. *Hear-Res*; 78(1):91-97.
- Vasama JP, Makela JP et al.** (1995) Abrupt unilateral deafness modifies function of human auditory pathways. *Neuroreport*; 6(7):961-964.
- Vaughan HG, Ritter W.** (1970) The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*; (28):360-367.
- Wall PD.** (1977) The presence of ineffective synapses and the circumstances which unmask them. *Pilos.Trans.R.Soc.Lond.*; (278):361-372.
- Wang X, Merzenich M et al.** (1995) Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature*; (378):71-75.
- Weinberger N, Ashe J et al.** (1990) Retuning auditory cortex by learning: a preliminary model of receptive field plasticity. *Concepts Neurosci*; (1):91-132.
- Wiesel T, Hubel D.** (1963) Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurorephysiol*; (26):1003-1017.
- Wiesel TN.** (1982) Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature*; 299(5884):583-591.
- Willott J.** (1984) Changes in frequency representation in the auditory system of mice with age-related hearing impairment. *Brain Res*; (309):159-162.
- Willott J, Aitken L et al.** (1992) Changes in tonotopic organization of auditory cortex of C57BL/6J mice associated with sensorineural hearing loss. *Soc Neurosci Abstr*; (18):151.
- Willott J, Demuth R et al.** (1982) Abnormal tonotopic organization in the ventral cochlear nucleus of the hearing-impaired DBA/2 mouse. *Neurosci Lett.*; (34):13-17.
- Willott J, Kulig J et al.** (1984) The acoustic startle response in DBA/2 and C57BL/6 mice: relationship to auditory neuronal response properties and hearing impairment. *Hear Res*; (16):161-167.
- Willott JF.** (1986) Effects of aging, hearing loss, and anatomical location on thresholds of inferior colliculus neurons in C57BL/6 and CBA mice. *J-Neurophysiol*; 56(2):391-408.
- Willott JF.** (1996) Auditory system plasticity in the adult C57/6J mouse. In: Salvi RJ, Henderson D et al., eds. *Auditory system plasticity and regeneration*. Georg Thieme Verlag; New York-Stuttgart; Bd. 1, S 297-316.
- Willott JF, Aitkin LM et al.** (1993) Plasticity of auditory cortex associated with sensorineural hearing loss in adult C57BL/6J mice. *J-Comp-Neurol*; 329(3):402-411.
- Woolsey T.** (1990) Peripheral alteration and somatosensory development. In: Coleman J, ed. *Development of Sensory Systems in Mammals*. John Wiley & Sons; New York; , S 461-516.
- Wright BA, Buonomano DV et al.** (1997) Learning and generalization of auditory temporal-interval discrimination in humans. *J-Neurosci*; 17(10):3956-3963.
- Xerri C, Stern J et al.** (1994) Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *J Neurosci*; (14):1710-1721.
- Yamamoto T, Williamson SJ et al.** (1988) Magnetic localization of neuronal activity in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 85(22):8732-8736.

## VII. Lebenslauf

### ➤ **Persönliche Daten**

---

Name	Volker Dietrich
Geburtsdatum	07.03.1970 in Brackwede
Familienstand	ledig

### ➤ **Schulbildung**

---

1990 - 1993	Westfalen-Kolleg Bielefeld/ Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife
1980 - 1986	Hauptschule Ummeln, Abschluss: Fachoberschulreife
1976 - 1980	Grundschule Brock

### ➤ **Berufsausbildung**

---

1988 – 1990	Berufsausbildung zum Energieanlagenelektroniker bei den Stadtwerken Bielefeld
1986 – 1988	Berufsausbildung zum Elektroanlageninstallateur bei den Stadtwerken Bielefeld

### ➤ **Zivildienst**

---

1993 - 1994	Zivildienst an der Klinik für Psychotherapie und Psychosomatischer Medizin, Bielefeld
-------------	---

### ➤ **Akademische/Medizinische Ausbildung**

---

10/1994 - 11/2000	<b>Studium der Humanmedizin</b> an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
15.11.2000	• Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
17.12.1999	• Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
13.09.1998	• <i>Erster Abschnitt des amerikanischen Staatsexamens</i>
28.08.1997	• Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### ➤ **Praktika und Famulaturen**

---

02/1997 - 04/1997	• Universitätsklinik Münster, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
09/1997	• Krankenanstalten Bethel, Gileath I, Gynäkologie
02/1998 - 03/1998	• Universitätsklinik Münster, Klinik für Nuklearmedizin
03/1994 – 04/1998	• Universitätsklinik Münster, Klinik für Neurologie
09/1998	• Krankenanstalten Bethel, Gileath IV, Psychiatrie
02/1999 - 03/1999	• Chirurgische Praxis Dr. med. B. Budde, Münster

10/1999 – 09/2000      *Praktisches Jahr*  
Universitätsklinik Münster  
• Innere Medizin  
Kantonsspital Schaffhausen/ Schweiz  
• Chirurgie  
Universitätsklinik Münster  
• Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

➤ **Medizinische Berufsausübung**

---

01/2001 – 03/2002      AiP in den Kliniken Schmieder, Abteilung  
Akutneurologie  
04/2001 – 04/2001      AiP in der Klinik- und Poliklinik für Hals-, Nasen- und  
Ohrenheilkunde der Universität Heidelberg  
05/2001 – 07/2002      AiP in der Klinik- und Poliklinik für Hals-, Nasen- und  
Ohrenheilkunde des Klinikums Ludwigshafen

---

seit 08/2002              Assistenzarzt in der Klinik- und Poliklinik für Hals-,  
Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums  
Ludwigshafen

➤ **Sonstiges**

---

Sprachkenntnisse      Englisch: fließend in Wort und Schrift  
Hobbies                      Geige mit Orchestertätigkeit, klassische Gitarre,  
Basketball, ehemals Trainertätigkeit im Jugend- und  
Kinderbereich im Brackweder Sportverein

Sandhausen, im April 2003

## VIII. Anhang

### Edinburgh Handedness Inventory

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Bitte geben Sie im folgenden an, mit welcher Hand Sie die nachfolgenden genannten Tätigkeiten bevorzugt ausführen. Kreuzen Sie dazu diese Tätigkeit in der entsprechenden Spalte an. Bitte beantworten Sie alle Fragen, lassen Sie nur dann eine Frage aus, wenn Sie mit der Tätigkeit keine Erfahrung haben.

	nur	meist	beide	meist	nur
	links			rechts	
1. Scheiben					
2. Zeichnen					
3. Werfen					
4. Schneiden					
5. Zähneputzen					
6. Messer (ohne Gabel)					
7. Löffel					
8. Besen (obere Hand)					
9. Schlaghand (beim Spiel z.B. Tennis)					
10. Behälter öffnen					
I. Mit welchem Fuß schießen Sie einen Ball?					
II. Mit welchem Auge schauen Sie, wenn Sie nur ein Auge öffnen?					
III. Wie schätzen Sie sich selber ein (rechtshändig, linkshändig, beide gleich) ?					

IV. Schreiben Sie in jede Spalte für jedes Familienmitglied (Mutter, Vater, Geschwister, Kinder), die nach Ihrer Einschätzung die meisten der angegebenen Tätigkeiten mit der entsprechenden Hand ausführen, den entsprechenden Anfangsbuchstaben.					
Summe					
Lateraliitätsquotient Lq					

Formel zur Berechnung des Lateraliitätsquotienten:

$$Lq = 100 (\text{Sum\_R}(1, 10) - \text{Sum\_l}(1, 10)) / (\text{Sum\_R}(1, 10) + \text{Sum\_L}(1, 10))$$

Die Nur-Spalten werden doppelt gewichtet. Die `beide` Spalte wird ignoriert. Sum\_R ist gleich der Anzahl der Angekreuzten in rechts-meist-Spalte plus der doppelten Anzahl der Angekreuzungen in der rechts-nur-Spalte.



## **IX. Abkürzungsverzeichnis**

A1, S1, V1: primärer auditorischer, sensorischer oder visueller Kortex Areal 1

AEF: Akustisch evozierte Felder

AEP: Akustisch evozierte Potentiale

äSd: äquivalenter Stromdipol

ANOVA: Analysis of variance; Varianzanalyse

ECD: equivalent current dipole, mathematische errechneter Dipol der AEF

fMRI: funktionelle Magnetresonanztomographie

HL: hearing level, Hörschwelle

MEG: Magnetencephalographie

MLR: Antwort mittlerer Latenz von AEP's und AEF's

MRT: Magnetresonanztomographie

N1m: 100 msec negative Antwort der AEP

P2m: 200 msec positive Antwort der AEP

SQUID: superconducting quantum interference device; Kern des Magnetencephalographiemessgerätes

ZNS: zentrales Nervensystem