

Aus dem Universitätsklinikum Münster

HNO-Klinik

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Stoll –

Auditorisch evozierte Felder im Bereich der Hörschwelle

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Klein, Jan-Stefan

aus Bielefeld

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Lütkenhöner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Knecht

Tag der mündlichen Prüfung: 5. April 2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster

HNO-Klinik

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Stoll –

Referent: Prof. Dr. B. Lütkenhöner

Koreferent: Prof. Dr. S. Knecht

Zusammenfassung

Auditorisch evozierte Felder im Bereich der Hörschwelle

Jan-Stefan Klein

In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, wie sich das auditorisch evozierte Magnetfeld (AEF) verändert, wenn sich die Intensität des auditorischen Reizes der Hörschwelle nähert. Dazu wurden fünf Versuchspersonen akustische Reize verschiedener Intensitäten präsentiert. Die Intensität der Reize war an die individuelle Hörschwelle der Versuchspersonen angepasst, die unmittelbar vor Beginn jeder Messung mit einer geschätzten Genauigkeit von etwa 2 dB bestimmt wurde. Bezogen auf diese Schwelle betragen die Stimulusintensitäten 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 und 40 dB SL („sensation level“).

Dank eines speziell an die Bedürfnisse dieser Studie angepassten experimentellen Designs – eine Stimulusintensität wurden umso öfter präsentiert, je näher sie an der Schwelle lag – gelang es bei vier von fünf Probanden, bereits 2 dB oberhalb der Hörschwelle eine deutliche evozierte Antwort nachzuweisen. Die Antwort wurde dominiert von der AEF-Komponente N100m. Bei höheren Stimulusintensitäten hat diese Komponente eine Latenzzeit von etwa 100 ms. Bei einer Intensität von nur 2 dB SL hatte diese Welle dagegen eine Latenz von etwa 180 ms. Die Intensitätsabhängigkeit der Latenz ließ sich durch die Funktion $L(I) = \alpha \cdot \exp(-\beta \cdot I) + \gamma$ beschreiben. Entsprechend ergab sich für die Amplitudenkennlinie die Funktion $A(I) = \gamma \cdot (1 - \exp(-\beta \cdot (I - I_0)))$.

Die Parameter dieser beiden Funktionen wurden mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an die Daten angepasst. Für die Latenzfunktion ergaben sich die Werte $\alpha = 115,8$; $\beta = 0,0768$; $\gamma = 91,4$ und für die Amplitudenfunktion die Werte $\beta = 0,034$; $\gamma = 46,94$ und $I_0 = 0,637$ dB.

Unter der Voraussetzung, dass die AEF-Amplitude bei Annäherung der Stimulusintensität an die Hörschwelle gegen Null geht, gibt der Parameter I_0 an, um wie viel die vor der MEG-Messung ermittelte Hörschwelle die tatsächliche Hörschwelle im Mittel über alle Versuchspersonen verfehlte. In Schwellennähe kann die hier gefundene Amplitudenfunktion durch eine lineare Funktion approximiert werden; formal stellt sie somit ein Analogon zum bekannten Weber-Fechnerschen Gesetz der Psychoakustik dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. April 2006

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	4
2.1 Biomagnetismus und Magnetenzephalographie	4
2.1.1 Funktionsweise von SQUIDs	5
2.1.2 Stromdipole als Modelle für Quellen biomagnetischer Aktivität	6
2.1.3 Einige Vor- und Nachteile der Magnetenzephalographie	7
2.2 Evozierte Potenziale und evozierte Felder	9
2.3 N100m	10
2.3.1 Quellen der N100m	10
2.3.2 Einflüsse auf die Latenz der N100m	11
2.3.3 Einflüsse auf die Amplitude der N100m	12
3 Methodik	14
3.1 Testpersonen	14
3.2 Messeinrichtung	14
3.2.1 Messraum	15
3.2.2 Magnetometer	16
3.2.3 Stimulation	17
3.3 Vorversuche	17
3.4 Durchgeführte Versuche	18
3.4.1 Vorbereitung der Messungen	18
3.4.2 Bestimmung der Hörschwelle	19
3.4.3 Präsentation der Stimuli	20
3.4.4 Messung und Aufzeichnung	21
3.5 Bearbeitung der aufgezeichneten Daten	23
4 Ergebnisse	25
4.1 Hörleistung in Schwellennähe	25
4.2 Analyse der evozierten Antworten	27
4.2.1 Latenzzeit der N100m	30
4.2.2 Amplitude der N100m	33

5	Diskussion	38
5.1	Bestimmung der Hörschwelle	38
5.2	Beurteilung der Ergebnisse.....	40
5.2.1	Latenzzeit.....	40
5.2.2	Amplitude	44
5.3	Mögliche Anwendung in der objektiven Audiometrie	50
6	Zusammenfassung.....	52
	Literaturverzeichnis	53
	Abbildungsnachweise	60
	Danksagung.....	61
	Anhang	I
	Anhang 1: Stimulusintensitäten	I
	Anhang 2: Zeitverlauf der Dipolamplitude für weitere Probanden	II
	Anhang 3: Statistische Signifikanztestung	VI

Abkürzungsverzeichnis

AEF	auditorisch evoziertes (magnetisches) Feld
AEP	auditorisch evoziertes Potential
BAEP	brainstem auditory evoked potential
BERA	brainstem electric response audiometry
CERA	cortical electric response audiometry (Messung kortikal evozierter Potenziale)
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm
MEG	Magnetenzephalographie, Magnetenzephalogramm
SQUID	superconducting quantum interference devices (Supraleitendes Quanteninterferometer)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematischer Aufbau einer üblichen Messanordnung aus Messspulen (Gradiometern) mit nachgeschalteten SQUIDs	6
Abbildung 2:	Schematische Darstellung des verwendeten Magnes TM -Messsystems	15
Abbildung 3:	Blick in die magnetisch abgeschirmte Kammer	16
Abbildung 4:	Ablauf eines Messtages	22
Abbildung 5:	Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten, Person A0064	28
Abbildung 6:	Verlauf der Dipolamplituden aller Probanden im schwelennahen Bereich	29
Abbildung 7:	Mittlere Latenz der N100m in Abhängigkeit von der Intensität	31
Abbildung 8:	Relative Standardabweichung der Latenz, bezogen auf die Standardabweichung bei 40 dB SL	32
Abbildung 9:	Latenzzeit der N100m bei verschiedenen Intensitäten	33
Abbildung 10:	Mittlere Amplitude der N100m in Abhängigkeit von der Intensität	34
Abbildung 11:	Amplitude der N100m bei verschiedenen Intensitäten	35
Abbildung 12:	Amplituden der einzelnen Versuchspersonen nach Normierung	37
Abbildung 13:	Latenzzeit der N100m im Vergleich mit anderen Autoren	41
Abbildung 14:	Latenzzeit der N100m und die berechneten Funktion im Vergleich zur Arbeit von Ross	43
Abbildung 15:	Amplitude der N100m im Vergleich mit anderen Autoren	45
Abbildung 16:	Amplituden der N100m und die berechnete Funktion	46
Abbildung 17:	Amplitude der N100m und die berechnete Funktion im direkten Vergleich zur Arbeit von Ross, nach Normierung	47

Abbildung 18:	Amplitude der N100m und die berechnete Funktion im Vergleich zur Arbeit von Ross nach Korrektur der Hörschwellen	48
Abbildung 19:	Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten. Versuchsperson G0042	II
Abbildung 20:	Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten. Versuchsperson H0022	III
Abbildung 21:	Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten. Versuchsperson H0024	IV
Abbildung 22:	Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten. Versuchsperson Neuro102	V
Abbildung 23:	Bonferroni-korrigierte Signifikanzanalyse für die Latenzzeiten	VI
Abbildung 24:	Bonferroni- korrigierte Signifikanzanalyse für die Amplituden	VII

*„Nicht sehen können trennt von den Dingen,
nicht hören können von den Menschen.“
(Immanuel Kant)*

1 Einleitung

Im Jahre 1929 gelang dem Neurologen und Psychiater H. Berger erstmalig beim Menschen die Ableitung elektrischer Hirnströme von der Kopfoberfläche. Berger erfasste spontane Gehirnaktivität, die man heute als Alpha-Rhythmus klassifizieren würde. Etwa zehn Jahre später wurden dann durch P.A. Davis (1939) erstmals elektrische Signale an der Kopfoberfläche registriert, die durch akustische Stimulation gezielt herbeigeführt wurden. Diese Signale bestanden in einer etwa 100 bis 150 Millisekunden nach Reizbeginn auftretenden negativen Auslenkung, der eine positive Auslenkung folgte. Mit dieser Entdeckung des auditorisch evozierten Potenzials (AEP) wurde die Möglichkeit eröffnet, mit nicht-invasiven Methoden die Hörbahn des Menschen zu untersuchen. Anfangs war es allerdings noch problematisch, schwache reizbezogene Signale von der spontanen Hirnaktivität oder von Artefakten muskulären Ursprungs zu unterscheiden. Erleichtert wurde dies durch die Anwendung eines Mittelungsverfahrens (Dawson 1951), welches durch die Entwicklung der ersten elektronischen Rechner und Speicher ermöglicht wurde. Die auditorisch evozierten Potenziale fanden später eine klinische Anwendung in der objektiven Audiometrie. Heute sind insbesondere zwei Varianten dieser Technik gebräuchlich: Bei der BERA (brainstem evoked response audiometry) werden auditorisch evozierte Hirnstammpotenziale (brainstem auditory evoked potentials, BAEP) gemessen, bei der

CERA (cortical evoked response audiometry) werden Potenziale kortikalen Ursprungs untersucht und zur Hörschwellenbestimmung genutzt.

Zu diesen kortikal evozierten Potenzialen gehört auch die von P.A. Davis beschriebene, etwa 100 Millisekunden nach Reizbeginn auftretende Welle N100, die bei der objektiven Bestimmung der Hörschwelle eine wichtige Rolle spielt. Wie auch bei anderen AEP-Komponenten kommt es mit abnehmender Reizintensität zu einer Verlängerung der Latenzzeit und einer Abnahme der Amplitude. Bei der Mehrzahl der durchgeführten Studien lagen die Stimulusintensitäten deutlich oberhalb der Hörschwelle, nur von wenigen Autoren wurden Daten im Bereich der Hörschwelle registriert. Dies ist verständlich, da in Anbetracht der geringen Signalamplitude nahe der Hörschwelle eine erhebliche Anzahl von Mittelungen erforderlich ist, um aussagefähige Daten zu erhalten; die erforderliche Messzeit ist somit sehr hoch. Aus diesem Grunde liegen bezüglich des genauen Verlaufes der Amplituden- und Latenzkennlinien der N100 im Bereich der Hörschwelle keine gesicherten Erkenntnisse vor. Es erscheint fraglich, ob die für den überschwelligen Bereich beschriebenen Zusammenhänge zwischen Stimulusintensität und Amplitude bzw. Latenz direkt auf den schwelennahen Bereich übertragen werden können.

Eine Studie, die am ehesten Hinweise auf die Amplituden- und Latenzkennlinien im Nahbereich der Hörschwelle liefern kann, ist die von Ross (Ross et al. 1999, Ross 2001). Im Zuge der Weiterentwicklung der CERA zu einer automatisch bestimmten objektiven Hörschwelle, dem CERAGramm, wurde eine retrospektive Studie mit den Datensätzen von 240 Personen durchgeführt. Da diese Personen zum Zweck der objektiven Bestimmung ihrer Hörschwelle im Rahmen einer Begutachtung untersucht worden waren, war die tatsächliche Hörschwelle unbekannt. Ersatzweise wurde daher die im Nachhinein anhand der Daten festgelegte Nachweisschwelle („detection threshold“) für weitere Auswertungen herangezogen. Nach Mittelung der aufgezeichneten Potenzialverläufe über alle 240 Personen zeigte sich, dass AEP noch bei Intensitäten sichtbar waren, die bis zu 15 dB unterhalb dieser Nachweisschwelle lagen. Dies ist auf die erhebliche Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zurückzuführen, die durch die enorme Anzahl von Mittelungen erreicht wurde. Durch Mittelung über alle Personen wurden AEP sichtbar, die bei jeder Einzelperson unterhalb der Nachweisschwelle lagen, weil sie auf Grund ihrer geringen Amplitude im Rauschen untergingen. Auch unterhalb der auf Grund der Daten festgelegten Hörschwelle waren also noch AEP vorhanden. Die von Ross aus seinen Daten

ermittelten Funktionen für die Amplituden- und die Latenzkennlinie legen nahe, dass die CERA-Nachweisschwelle die tatsächliche Hörschwelle im Mittel um etwa 7,5 dB verfehlte.

Die Frage, nach welchen Gesetzmäßigkeiten die bei Annäherung der Stimulusintensität an die Hörschwelle zu erwartende Amplitudenabnahme bzw. Latenzzunahme einer auditorisch evozierten Antwort erfolgt, wurde in dieser Arbeit am Beispiel der Welle N100m untersucht. Dabei handelt es sich um das magnetenzephalographisch gemessene Korrelat der N100. Im Gegensatz zu der von Ross retrospektiv bestimmten Hörschwelle bestand durch eine zuvor durchgeführte Schwellenbestimmung die Möglichkeit, gezielt oberhalb und an der individuellen Hörschwelle der Versuchspersonen zu stimulieren. Die präzise bekannte Schwelle erlaubte eine Optimierung des experimentellen Designs dahingehend, dass Stimuli umso öfter vorkamen, je näher sie an der Hörschwelle waren. Für die Messungen wurde ein Magnetenzephalographie-Messsystem mit 37 Kanälen eingesetzt. Durch eine gewichtete Mittelung aller 37 Kanäle konnte gegenüber einer Einkanal-Messung eine deutliche Verbesserung der Signalqualität erreicht werden. Nicht zuletzt aus diesem Grunde erschien die Magnetenzephalographie (MEG) für die hier untersuchte Frage besonders gut geeignet. Auch wenn die Magnetenzephalographie aufgrund des erforderlichen technischen Aufwandes (stationäre Messeinrichtung mit magnetischer Abschirmung, Kühlung mit flüssigem Helium) und den damit verbundenen Kosten für eine objektive Audiometrie im Rahmen einer klinischen Routinediagnostik kaum in Frage kommt, kann davon ausgegangen werden, dass sich die für auditorisch evozierte Felder (AEF) erhaltenen Ergebnisse auf die AEP übertragen lassen.

In Kapitel 2 werden nun zunächst einige Grundlagen zu den Themen Biomagnetismus, Magnetenzephalographie, evozierte Antworten und N100m dargelegt. In Kapitel 3 findet sich dann eine Beschreibung der Messmethodik und der Datennachverarbeitung. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden in Kapitel 4 vorgestellt; neben exemplarischen Detailergebnissen für eine ausgewählte Versuchsperson werden hier für alle Versuchspersonen Amplituden- und Latenzkennlinien der Welle N100m gezeigt. Eine umfassende Übersicht über alle Ergebnisse befindet sich im Anhang. In Kapitel 5 werden die erzielten Ergebnisse diskutiert und mit denen anderer Autoren verglichen.

2 Grundlagen

2.1 Biomagnetismus und Magnetenzephalographie

Bei der Informationsverarbeitung im Gehirn spielen Aktionspotenziale und postsynaptische Potenziale eine überragende Rolle. Die hiermit verbundenen Ströme breiten sich unter zunehmender Abschwächung auch in ihrer weiteren Umgebung aus und erreichen schließlich die Kopfoberfläche. Die dadurch hervorgerufenen Potenzienschwankungen können mittels Elektroenzephalographie (EEG) registriert werden.

Wie bei jedem elektrischen Leiter kommt es durch den Stromfluss im Gehirn zur Ausbildung eines Magnetfeldes. Dieses Phänomen wird „Biomagnetismus“ genannt und kann mittels Magnetenzephalographie (MEG) nicht-invasiv untersucht werden. Die hierbei gemessenen Signale sind allerdings sehr schwach, ihre Aufzeichnung erfordert daher einen hohen technischen Aufwand. Während das Magnetfeld der Erde eine Stärke von etwa 50 Mikrottesla ($1 \mu\text{T} = 10^{-6} \text{ T}$) hat, liegen die mittels MEG gemessenen Feldstärken im Bereich Pico- oder Femtotesla ($1 \text{ pT} = 10^{-12} \text{ T}$ bzw. $1 \text{ fT} = 10^{-15} \text{ T}$) und sind somit bis zu einer Milliarde Mal kleiner (Hämäläinen et al. 1993).

Die zeitliche Auflösung von MEG und EEG liegt unter einer Millisekunde, so dass eine zeitnahe Erfassung der im Gehirn ablaufenden Ereignisse gegeben ist. Allerdings ermöglichen beide Techniken im Gegensatz zu bildgebenden Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) nur eine geringere räumliche Auflösung, sofern mehrere Quellen simultan aktiv sind.

Die Registrierung dieser schwachen Magnetfelder erfolgt durch hochempfindliche Sensoren, SQUIDs (Superconducting quantum interference devices, Supraleitende Quanteninterferometer). Moderne Mehrkanalsysteme messen dabei den magnetischen Fluss an verschiedenen Stellen des Kopfes gleichzeitig. Durch Kombination mit bildgebenden Verfahren wie MRT ist eine visuelle Darstellung der biomagnetisch aktiven Hirnregionen möglich (Hari 1990).

In den folgenden Abschnitten soll versucht werden, die den Messungen zugrunde liegende Technologie auf eine einfache Art und Weise zu erläutern. Für darüber hinaus gehende Darstellungen der theoretischen und physikalischen Grundlagen der Magnetenzephalographie sei auf die entsprechende Literatur verwiesen (Hari und Ilmoniemi 1986, Hari 1990, Hämäläinen et al. 1993, Lounasmaa et al. 1996).

2.1.1 Funktionsweise von SQUIDS

Zwischen zwei nahezu widerstandsfreien (d.h. supraleitenden) Materialien, die durch eine isolierende Schicht getrennt sind, kommt es zu einem so genannten Tunnel-Effekt (Josephson 1962). In einer solchen Anordnung, auch Josephson-Kontakt genannt, können Elektronenpaare die zwischen den Supraleitern gelegene Isolationsschicht durchdringen, und zwar auch in Abwesenheit jeder externen Spannungsdifferenz. Dieser so genannte Josephson-Effekt, der heute durch die Theorie der Quantenmechanik erklärt werden kann, wird durch äußere Magnetfelder beeinflusst. Die Änderung eines in der Nähe liegenden Magnetfeldes verändert den durch die Josephson-Kontakte fließenden Strom. Auf diese Weise wird eine zur Änderung des Magnetfeldes proportionale Spannung erzeugt, die verstärkt und in ein digitales Signal umgewandelt wird. Die weitere Bearbeitung und Auswertung erfolgt mit Computertechnik.

Bei der Messung eines Magnetfeldes am Menschen werden den SQUIDS Sensoren vorgeschaltet, die direkt über dem Kopf des Probanden platziert werden können (Abbildung 1). Diese dienen dazu, das Signal möglichst nahe an der vermutlich aktiven Hirnregion aufzunehmen und es durch Induktion an die SQUIDS zu übertragen. Bei den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Sensoren handelt es sich um axiale Gradiometer erster Ordnung. Dabei sind zwei in verschiedenen Ebenen liegende, gegensätzlich gewundene Spulen über eine supraleitende Verbindung zu einer Schleife zusammengeschlossen. Die untere Spule nimmt dabei das Signal auf, während die obere Spule als Referenz (bzgl. Hintergrundschwankungen) dient. Durch diese Kombination hat das System eine hohe Empfindlichkeit für in der Nähe der Aufnahmespule stattfindende Magnetfeldänderungen, während die Beiträge entfernterer Quellen weitgehend ausgelöscht werden (Hämäläinen et al. 1993).

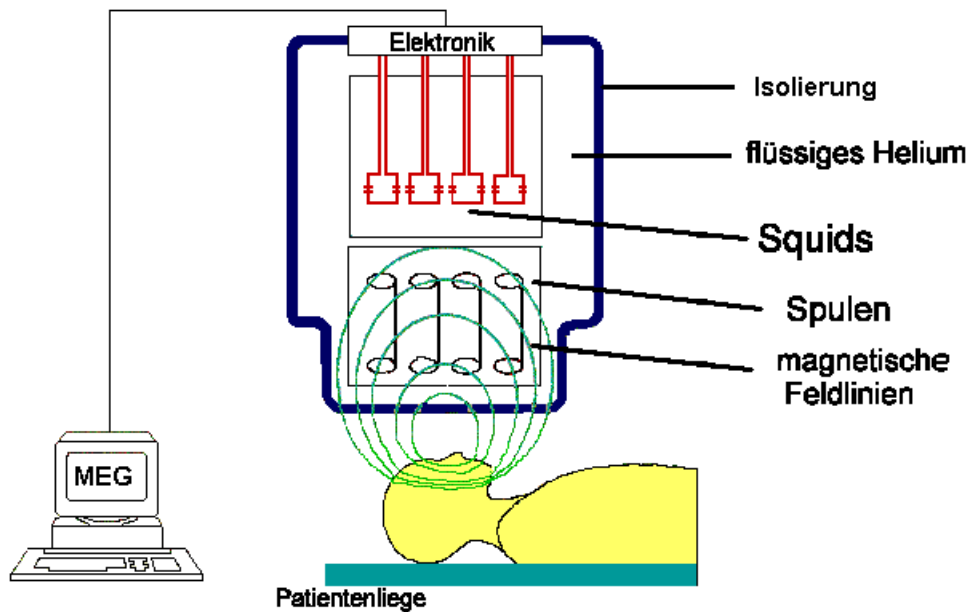


Abbildung 1: Schematischer Aufbau einer üblichen Messanordnung aus Messspulen (Gradiometern) mit nachgeschalteten SQUIDs. (Abbildung modifiziert nach: IVA- Integriertes vorklinisches Ausbildungssystem der Universität Ulm, <http://iva.uni-ulm.de>)

2.1.2 Stromdipole als Modelle für Quellen biomagnetischer Aktivität

Wird bei bekannten Eigenschaften des Stromflusses im Gehirn die zu erwartende Magnetfeldverteilung in einer Simulation berechnet, so bezeichnet man diesen Ansatz als „forward problem“. Bei der Auswertung bioelektrischer und biomagnetischer Messergebnisse stellt sich das Problem jedoch umgekehrt: Die Frage ist, wo im Gehirn Ströme fließen und wie der zeitliche Verlauf dieses Stromflusses ist. Der Versuch, von einem gemessenen Magnetfeld auf den Stromfluss im Gehirn zu schließen, wird als „inverse problem“ bezeichnet (Romani 1987). Eine eindeutige Lösung für dieses Problem existiert nicht, da eine unendlich große Anzahl von Quellen in der Lage ist, ein und dasselbe Signal zu erzeugen.

Oftmals ist die Verwendung eines Dipolmodells hilfreich für die Interpretation biomagnetischer Messergebnisse. Ein solches Modell beruht auf der Annahme, dass die im MEG gemessenen Magnetfeldänderungen auf so genannte Primär- und Sekundärströme zurückzuführen sind. Als Primärströme bezeichnet man die intrazellulär entlang der Längsachse des Neuronen gerichtet verlaufenden

Ionenströme, während die extrazellulären, entgegengesetzt verlaufenden Ausgleichsströme Sekundär- oder Volumenströme genannt werden. Bei der üblichen Messung senkrecht zur Oberfläche des Volumenleiters werden im Wesentlichen nur die Primärströme erfasst (Hämäläinen et al., 1993; Lütkenhöner 2003b).

Der Primärstrom in einer Nervenzelle kann als Dipol dargestellt werden. Auch in einer aktivierten Gehirnregion, d.h. in einem größeren Verband von aktivierten Nervenzellen, kann für die Erregungsausbreitung eine Hauptrichtung ausgemacht werden. Sofern die Gehirnregion nicht allzu ausgedehnt ist, stellt auch in diesem Falle das Modell eines einzelnen Dipols ein gutes Modell dar, wobei sich der zugehörige Vektor für diese bioelektrische Quelle aus den Vektoren für die einzelnen Neuronen zusammensetzt. Indem man die Parameter eines solchen Dipols bestimmt, lassen sich Quellen im Gehirn lokalisieren und Veränderungen der Gehirnaktivität zeitlich darstellen. Einen Einblick in die Verfahren zur Dipolberechnung, deren Grenzen und die theoretischen Grundlagen geben z.B. Übersichtsarbeiten von Baillet et al. (2001) oder Lütkenhöner (1992, 2003b).

2.1.3 Einige Vor- und Nachteile der Magnetenzephalographie

Ein besonderer Vorteil der Magnetenzephalographie gegenüber der Elektroenzephalographie ist, dass Magnetfelder – im Gegensatz zu Potenzialen – nicht durch die unterschiedliche Leitfähigkeit von Gehirn, Hirnhäuten, Schädelknochen und Kopfhaut beeinflusst werden, sondern die einzelnen Schichten ohne Beeinträchtigung durchdringen (Hämäläinen et al. 1993; Lütkenhöner 2003b). Dies erleichtert die Lokalisation der Quellen und führt dazu, dass die mittels MEG erreichbare Lokalisiergenauigkeit derjenigen des EEG überlegen ist (Hari et al. 1991; Williamson 1991; Baumgartner 1994; Leahy et al. 1998).

Weiterhin vorteilhaft ist eine geringere Störanfälligkeit gegenüber körpereigener elektrischer Aktivität, wie z.B. Herz- oder Muskelaktionen. Dies ist auf die bereits erwähnte Tatsache zurückzuführen, dass die im MEG gemessenen Magnetfelder hauptsächlich durch Primärströme hervorgerufen werden, während das Signal des EEG auf die extrazellulären Volumenströme zurückgeführt wird, die leicht von anderen bioelektrischen Aktivitäten überlagert werden (Cohen und Cuffin 1983, Hämäläinen et al. 1993).

Es gibt auch Hinweise darauf, dass das MEG besser als das EEG dazu geeignet ist, Latenzunterschiede nach sensorischer Reizung zu messen, da die entsprechenden neuronalen Antworten aus weniger überlappenden Quellen bestehen (Roberts et al., 2000).

Ein prinzipieller Schwachpunkt der Magnetenzephalographie ist die eingeschränkte Möglichkeit der Lokalisation tief liegender Quellen. Grund dafür ist, dass das Magnetfeld mit zunehmender Entfernung zwischen Quelle und Sensor rapide abnimmt (Lütkenhöner 1996, 2003b). Dieses Problem kann in dieser Studie allerdings vernachlässigt werden, da hier die reizabhängige Aktivität des relativ oberflächlich gelegenen auditorischen Kortex gemessen wurde. Dieser befindet sich im Temporallappen in der Tiefe des Sulcus lateralis, u.a. in den Gyri temporales transversi, die nach ihrem Erstbeschreiber Heschl'sche Querwindungen genannt werden.

Eine Besonderheit der Magnetenzephalographie ist die theoretisch mögliche Existenz stiller Quellen. Ob die Aktivität einer Quelle mittels MEG erfassbar ist, hängt stark von der Ausrichtung ihrer Primärströme in Bezug auf das umgebende Gewebe ab. Das gemessene Magnetfeld wird im Wesentlichen durch tangential zur Schädelkonvexität verlaufende Ströme verursacht. Die Aktivität einer Quelle mit radial verlaufenden Primärströmen kann dagegen im MEG nur schwer erfasst werden, da die extrazellulären Ausgleichsströme, die den Primärströmen entgegenlaufen, ein gleich starkes Feld mit entgegengesetzter Ausrichtung erzeugen. Da sich diese beiden Magnetfelder gegenseitig weitgehend auslöschen, messen die über der Kopfoberfläche platzierten Sensoren keinen magnetischen Fluss (Hämäläinen et al. 1993, Lütkenhöner 2003b). Aus diesem Grund erfasst das MEG im Wesentlichen die Aktivität von Neuronen, die in den Sulci gelegen sind, da diese tangential zur Kopfoberfläche ausgerichtet sind. Der auditorischen Kortex ist aufgrund seiner relativ oberflächlichen Lage und der Tatsache, dass die aktivierten Dipole überwiegend die geforderte tangentielle Ausrichtung aufweisen, für magnetenzephalographische Studien gut geeignet.

2.2 Evozierte Potenziale und evozierte Felder

Bei der Aufzeichnung und Interpretation eines EEG oder MEG unterscheidet man zwischen spontanen und ereigniskorrelierten Erregungsvorgängen. Im Gegensatz zu unkoordinierter Hirnaktivität bezeichnet man diejenigen Potenzialänderungen, die als Folge einer Reizung von Rezeptoren auftreten, als evozierte Potenziale (EP). Analog werden bei der Registrierung von Magnetfeldern mittels MEG entsprechende Änderungen der Flussdichte als evozierte Felder (EF) bezeichnet.

Mit Hilfe von Mittelungsverfahren (Dawson 1951) werden die auf einen Stimulus folgenden „Antworten“ im Vergleich zur Spontanaktivität verstärkt. Dabei werden Epochen mit fester zeitlicher Zuordnung zu dem präsentierten Reiz aufgezeichnet und anschließend gemittelt. Durch die Unregelmäßigkeit der spontanen Gehirnaktivität löschen sich die positiven und negativen Anteile der verschiedenen Epochen gegenseitig aus, so dass sich die ereigniskorrelierten Signale mit zunehmender Mittelungszahl immer deutlicher aus dem Hintergrundrauschen herausheben. Insbesondere bei schwachen Signalen spielt die Anzahl der Wiederholungen eine entscheidende Rolle für die Datenqualität, da sich das Verhältnis von Signalstärke zu Hintergrundrauschen (signal-to-noise-ratio, SNR) durch n-malige reizsynchrone Summation um den Faktor \sqrt{n} verbessern lässt.

Bei der Benennung evozierter Potenziale oder evozierter Felder wird nach der Polarität der verschiedenen Komponenten unterschieden. Negative Komponenten erhalten den Buchstaben „N“ und positive den Buchstaben „P“. Es wird entweder durch fortlaufende Nummerierung (Williams et al. 1962) oder durch Angabe der Latenzzeit (in Millisekunden) ein zeitlicher Bezug zum Beginn des einwirkenden Reizes hergestellt. So entstehen alternative Bezeichnungen wie N1 und N100. Ist das magnetische Korrelat eines evozierten Potentials gemeint, so wird dies durch den Buchstaben „m“ deutlich gemacht (Bsp.: N100m oder auch kurz M100).

Bei den auditorisch evozierten Potenzialen und Feldern (AEP bzw. AEF) handelt es sich um „Antworten“ auf akustische Reize. Die auftretenden Wellen – Peaks genannt – werden nach ihrer Latenz in frühe (1-10 ms), mittellatente (10-50 ms) und späte (50-250 ms) Potenziale und Felder unterteilt. Dabei wird angenommen, dass die frühen Wellen ihren Ursprung in peripheren Anteilen der Hörbahn haben, wie zum Beispiel dem Hörnerv oder dem Hirnstamm (Picton 1990, Kraus & McGee 1992). Für die mittellatenten Peaks werden Quellstrukturen sowohl im Mittelhirn als auch in der

Hirnrinde vermutet (Kraus & McGee 1992, 1995). Spät auftretende Potenziale und Felder sind kortikalen Ursprungs. Man geht davon aus, dass sie nicht allein die physikalischen Merkmale eines Reizes, sondern darüber hinaus auch komplexe Prozesse der Informationsverarbeitung widerspiegeln. Hierbei spielen auch Einflüsse wie Aufmerksamkeit und Erwartungshaltung eine Rolle. Es ist davon auszugehen, dass die registrierten Potenziale in aller Regel aus vielen Komponenten bestehen, die von verschiedenen Generatorstrukturen erzeugt werden.

2.3 N100m

Akustische Reize lösen typischerweise einen aus P50m, N100m und P200m bestehenden Wellenkomplex aus. In der Regel ist die negative Komponente N100m am deutlichsten ausgeprägt. Diese leicht zu registrierende Welle spielt daher bei der Erforschung des auditorischen Kortex mittels MEG eine herausragende Rolle. Zahlreiche Arbeiten wurden durchgeführt, um die Quellen der N100m zu identifizieren und die Abhängigkeit ihrer Amplitude und Latenz von Stimuluseigenschaften wie Intensität, Frequenz, Reizdauer und Interstimulusintervall zu klären.

2.3.1 Quellen der N100m

Die Identifizierung der für die N100 bzw. N100m verantwortlichen Quellen im auditorischen Kortex ist auch heute noch nicht abgeschlossen. Aufgrund ihres gleichzeitigen Auftretens ist es nahe liegend zu vermuten, dass sowohl die elektrische N100 als auch die magnetische N100m zu einem großen Teil von der Aktivierung ein und desselben Areals ausgeht. Es gibt jedoch Hinweise, dass in beiden Fällen weitere Generatorstrukturen von Bedeutung sein können, die aus den bereits beschriebenen methodischen Gründen mit EEG und MEG nicht gleich gut zu erfassen sind. Für die N100 werden insgesamt drei bis sechs Anteile angenommen, die sich teilweise überlappen (McCallum & Curry 1980, Näätänen & Picton 1987, Woods 1995, Eggermont & Ponton 2002).

Auch für die N100m werden mehrere Generatorstrukturen diskutiert (Elberling et al. 1982, Hämäläinen et al. 1993, Lütkenhöner 2003a, Lütkenhöner et al. 2003b). Als eine

solche Struktur identifizierten Lütkenhöner und Steinsträter (1998) ein etwa $0,5 \text{ cm}^2$ großes Areal im Planum temporale. In dieser Studie, die allerdings nur bei einer einzelnen Person durchgeführt wurde, wurde hochauflösende Magnetresonanztomographie mit Magnetenzephalographie kombiniert. Die nominale räumliche Auflösung lag in der Größenordnung von wenigen Millimetern. Als weitere Quellstruktur der N100m wurde die Heschl'sche Querwindung (Gyrus temporalis transversus) genannt (Reite et al., 1994).

Aufgrund invasiver Untersuchungen an Tieren ist davon auszugehen, dass auch beim Menschen der genaue Ort der durch einen Reiz aktivierten Quellstruktur im auditorischen Kortex von der Frequenz des Reizes abhängt. Allerdings ist der Nachweis einer solchen „Tonotopie“ mittels MEG problematisch, wenn man annimmt, dass die gemessenen Magnetfelder stets von mehreren Quellen herrühren. Bisherige Ergebnisse sind trotz optimistischer Studien in der Frühzeit des MEG (Romani et al. 1982, Pantev et al. 1988)) widersprüchlich. In einer zusammenfassenden Untersuchung (Lütkenhöner et al. 2003b) kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die mittels MEG bestimmten Quellen zwar in Ausnahmefällen eine tonotope Struktur suggerieren. Da jedoch auch in diesen Fällen die Ergebnisse individuell recht unterschiedlich ausfallen, erscheine es fraglich, ob hier wirklich ein tonotop organisiertes Kortexareal kartiert wurde.

2.3.2 Einflüsse auf die Latenz der N100m

Wesentlichen Einfluss auf die Latenz der Welle N100m haben Frequenz und Intensität des Stimulus (Stufflebeam et al. 1998). Roberts und Poeppel (1996) beschrieben ein Latenzminimum für Stimulusfrequenzen zwischen 500 und 2000 Hz, während die Latenz im höheren (3000 – 5000 Hz) und tieferen (100 – 500 Hz) Frequenzbereich um bis zu 40 Millisekunden länger war. Beispielsweise betrug die Latenzzeit eines 200 Hz-Tones 14 Millisekunden mehr als bei einem 1000 Hz-Ton. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen andere Autoren (Roberts et al. 2000, Lütkenhöner et al. 2001). Ebenso konnte ein Latenzminimum bei Frequenzen zwischen 500 und 1000 Hz bestätigt werden (Stufflebeam et al. 1998, Lütkenhöner et al. 2003b). Eine dieser Untersuchungen (Stufflebeam et al. 1998) ergab darüber hinaus, dass eine Frequenzabhängigkeit der Latenz sowohl in Schwellennähe als auch bei 20 dB SL und mehr besteht. Allerdings hängt dabei das Ausmaß der Latenzverlängerung von der Reizintensität ab: die

Zunahme der Latenzzeit bei Erhöhung der Stimulusfrequenz von 100 Hz auf 1000 Hz betrug bei 20 dB SL 30 Millisekunden, bei 5 dB SL hingegen 40 Millisekunden. Somit besteht bei geringeren Reizintensitäten eine stärkere Frequenzabhängigkeit der Latenz der N100m.

Erste systematische Untersuchungen über den Einfluss der Intensität auf die Latenz der N100m wurden von Bak et al. (1985) durchgeführt. Es wurde für den Bereich zwischen 5 und 80 dB HL von einer gleichmäßig abnehmenden Latenzzeit bei zunehmender Reizintensität berichtet. Vasama et al. (1995) bestätigten dies. Sie fanden eine um bis zu 24 ms kürzere Latenzzeit bei 65 dB HL im Vergleich zu 40 dB HL. In einer Untersuchung von Pantev et al. (1986b) zeigte sich bei Stimulationen zwischen 10 und 80 dB HL ein Latenzminimum bei 60 dB HL. Zwar konnten Roberts et al. (1996) einen Einfluss der Stimulusintensität im überschwelligem Bereich aufgrund der Streubreite ihrer Daten nicht nachweisen, jedoch berichteten Stufflebeam et al. (1998), dass ein Einfluss im Sinne der von Bak et al. (1985) beschriebenen reziproken Beziehung zwischen 5 und 30 dB SL sehr wohl nachweisbar ist. Bei Reizintensitäten über 30 dB SL konnte keine weitere Abnahme der Latenz beobachtet werden (Stufflebeam et al. 1998, 2000). Der von Pantev et al. (1986b) untersuchte Bereich um 60 dB HL war allerdings nicht Gegenstand der Experimente.

2.3.3 Einflüsse auf die Amplitude der N100m

Bak et al. (1985) beschrieben eine lineare Beziehung zwischen Stimulusintensität und Amplitude. In späteren Arbeiten wurde dies bestätigt (Stufflebeam et al. 1998, 2000). Andere Autoren machten allerdings abweichende Beobachtungen: Pantev et al. (1986b) konnten eine maximale Ausprägung der Amplitude bei einer Stimulusintensität von 60 dB HL feststellen. Elberling et al. (1981) beschrieben für ansteigende Stimulusintensitäten eine zunächst starke Zunahme der Amplitude bis etwa 25 dB HL und einen weniger ausgeprägten Anstieg bei höheren Intensitäten. Bei der Untersuchung eines einzelnen Individuums bestätigten Stufflebeam et al. (1998) dieses Ergebnis teilweise. Bei niedrigen Reizfrequenzen blieb die Amplitude oberhalb von 20 dB SL konstant, während sie bei höheren Reizfrequenzen mit zunehmender Intensität linear anstieg.

Gage und Roberts (2000) zeigten, dass die Amplitude der N100m im Bereich von 58 bis 70 dB SL ausschließlich von der Stimulusdauer abhängt und nicht von der

Intensität. In ihren Versuchen fand sich bei gleichbleibender Intensität eine mit der Stimulusdauer zunehmende Amplitude. Allerdings trat bei einer Reizdauer von etwa 40 Millisekunden ein Sättigungseffekt ein, so dass eine weitere Erhöhung der Stimulusdauer keine Zunahme der Amplitude mehr bewirkte.

Einen großen Einfluss auf die Amplitude der N100m haben neben der Stimulusintensität auch die Seite der Stimulation und die Art des Reizes. Eine kontralaterale Stimulation bewirkt ein größeres Dipolmoment als eine ipsilaterale Stimulation (Elberling et al. 1981, Pantev et al. 1986a, Joutsiniemi 1988, Vasama et al. 1995). Sinustöne führen zu einer höheren Amplitude als Klickreize (Reite et al. 1982). Eine weitere Einflussgröße ist das Inter-Stimulus-Intervall: ein längeres Inter-Stimulus-Intervall führt zu einer erhöhten Amplitude (Vasama et al. 1995).

Die Amplitude der N100m hängt nicht in der gleichen systematischen Weise von der Frequenz ab wie die Latenz. Vielmehr bestehen große individuelle Unterschiede (Lütkenhöner et al. 2003b, Stufflebeam et al. 1998).

3 Methodik

3.1 Testpersonen

Testpersonen bei dieser Untersuchung waren fünf männliche Rechtshänder (gemäß Edinburgh handedness questionnaire) im Alter von 23 bis 28 Jahren (Mittel: 25,2 Jahre). Neurologische oder otologische Vorerkrankungen waren nicht bekannt. Die Probanden waren Freiwillige, die zuvor über Art und Zweck der Experimente aufgeklärt worden waren und für die Dauer der Untersuchung bezahlt wurden. Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die experimentelle Vorgehensweise wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Münster gebilligt.

3.2 Messeinrichtung

Die Versuche wurden mit einem 37-kanaligen Gradiometersystem (MagneTM-System der Firma Biomagnetic Technologies Incorporated aus San Diego, USA) durchgeführt. Die Ausstattung wird im Folgenden kurz dargestellt. Ausführliche Beschreibungen findet man bei Pantev et al. (1991) und Benzel et al. (1993).

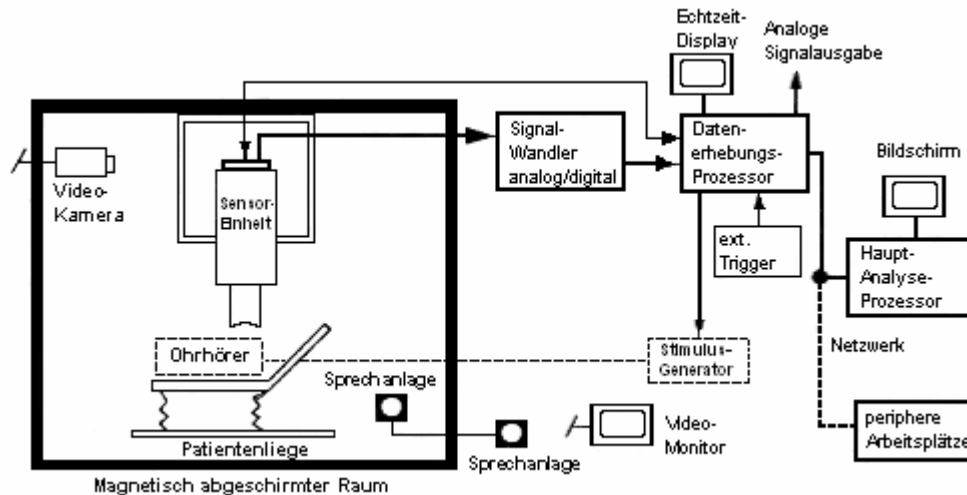


Abbildung 2: Schematische Darstellung des verwendeten Magnes™-Messsystems (Abbildung modifiziert nach Pantev et al., 1991).

3.2.1 Messraum

Die magnetische Abschirmung des 3 m x 4 m x 2,4 m messenden Raumes wurde von der Firma Vacuumschmelze GmbH (Hanau) installiert. Sie besitzt einen dreischichtigen Wandaufbau. Innere und äußere Schicht bestehen aus einer speziellen Metalllegierung aus Nickel, Eisen und Kupfer (Mumetall). Die innere Schicht hat eine Stärke von drei Millimetern, die äußere misst zwei Millimeter. Dazwischen befindet sich eine acht Millimeter dicke Aluminiumschicht. Auch die Tür des Raumes wirkt durch einen besonderen Schließmechanismus abschirmend (Pantev et al. 1991).

In dem Raum befinden sich neben einer Liege für die Versuchsperson ein Ablagetisch und ein Bildschirm, dessen Videosignal außerhalb des Raumes erzeugt und per Glasfaserkabel dem Bildschirm zugeführt wird. Kopf und Oberkörper des Probanden können per Videokamera beobachtet werden. Am Kopfende der Liege ist an der Decke des Raumes das Gradiometersystem installiert (Abbildung 3)

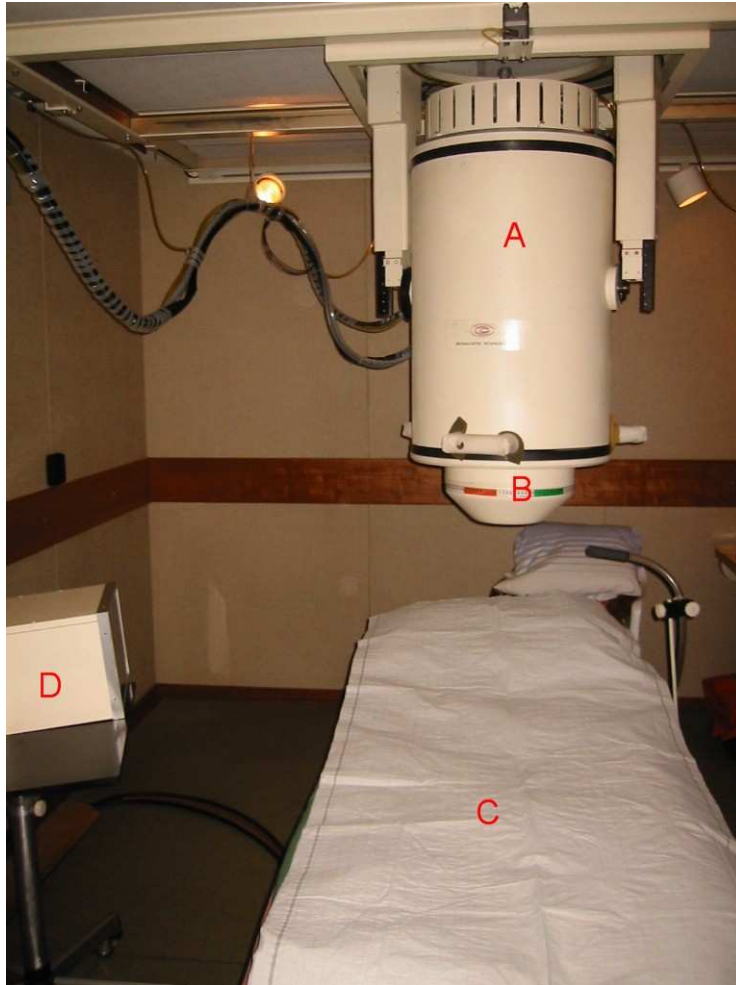


Abbildung 3: Blick in die magnetisch abgeschirmte Kammer. Im oberen Bildteil ist der Behälter mit dem flüssigen Helium zu sehen, der die eigentliche Messeinrichtung enthält (A). An seinem unteren Ende (B) befinden sich die Gradiometerspulen. Sie sind radial auf eine gekrümmte Fläche ausgerichtet, die der Kopfoberfläche des Probanden angenähert wird. Im unteren Bildteil befinden sich die Liege mit der Vakuummatratze (C) für die Probanden sowie der Bildschirm (D).

3.2.2 Magnetometer

Bei dem verwendeten Messgerät handelt es sich um ein heliumgekühltes Vielkanalgerät der Firma Biomagnetic Technologies, Inc. (BTi). Zur Registrierung des zu messenden Signals dient ein Sensorkopf mit 37 Kanälen, acht weitere Kanäle dienen der Erfassung von externen Störsignalen. Bei den im Abstand von 22 mm angeordneten Signalaufnahmespulen handelt es sich um axiale Gradiometer erster Ordnung.

Um eine möglichst gleiche Entfernung aller Spulen zur gekrümmten Kopfoberfläche zu erreichen, sind die Sensoren auf einem Kugelausschnitt (Kugelradius 122 mm) mit einem Durchmesser von 144 mm angeordnet. Für die Referenzspulen beträgt der Kugelradius 170 mm. Die Spulen selbst weisen einen Durchmesser von 20 mm auf und sind je einem SQUID vorgeschaltet. Die SQUIDs erzeugen eine zum gemessenen Magnetfeld proportionale Spannung. Dieses Signal wird von einer nachgeschalteten Elektronik digitalisiert und gespeichert.

Weiterhin verfügt die Anlage über ein Positionsmesssystem (3-D-Digitizer), mit dem Punkte am Kopf des Probanden zum Koordinatensystem der Messeinheit in Beziehung gebracht werden können. Dazu ist vor der Messung ein „Einlesen“ dieser Punkte (Nasenbeinwurzel, Tragus, sowie zwei Farbmarkierungen auf der Stirn) erforderlich.

3.2.3 Stimulation

Die Tonerzeugung erfolgte mit einem Tongenerator außerhalb des abgeschirmten Raumes. Zur Übertragung der Töne vom Generator zum Probanden diente ein 6,3 m langer Plastikschauch, der in ein Silikon-Ohrstück im rechten Ohr des Probanden mündete. Die Übertragung der Töne in dem Spezialschauch erfolgte weitgehend echofrei und ohne große Verluste an akustischer Schallenergie. Die am Tongenerator eingestellte Stimulusintensität wurde in einer relativen (bezüglich eines willkürlich gewählten Bezugspunktes) Dezibel-Skala angezeigt.

Die Stimuli bestanden aus reinen Sinustönen der Frequenz 1000 Hz mit einer Gesamtdauer von 120 Millisekunden, wobei auf die kosinusförmige Anstiegsflanke und den ebenfalls kosinusförmigen Abfall der Intensität jeweils zehn Millisekunden entfielen.

3.3 Vorversuche

Im Vorfeld dieser Arbeit wurde untersucht, wie präzise eine Hörschwelle mit dem in Münster üblicherweise für biomagnetische Untersuchungen angewandten Verfahren bestimmt werden kann und in wie weit eine einmal bestimmte Hörschwelle unter den

gegebenen Bedingungen konstant bleibt. Dabei zeigte sich, dass die Schwelle zwischen „Hören“ und „Nicht-Hören“ trotz der für diesen Zweck nicht optimalen Bedingungen auf der Untersuchungsfläche recht exakt festgelegt werden kann. Der Unschärfbereich beträgt etwa 2 dB. Innerhalb dieses Fensters erwies sich die Schwelle als recht gut reproduzierbar, und zwar auch noch nach einer Wartezeit von etwa 30 Minuten.

3.4 Durchgeführte Versuche

Mit jeder der fünf Versuchspersonen wurden sechs komplette Messungen durchgeführt, immer zwei an einem Tag. Jede Messung gliederte sich in vier Durchgänge, somit wurden 24 Durchgänge pro Person durchgeführt. Bei einer Dauer von zehn Minuten pro Durchgang ergibt sich insgesamt eine reine Messzeit von 240 Minuten pro Person, aufgeteilt auf drei Tage.

3.4.1 Vorbereitung der Messungen

Jeweils zu Beginn eines jeden Messtages wurden die topographischen Daten des Kopfes erfasst, auf die später zur Ermittlung der Kopfposition des Probanden zurückgegriffen wurde. Hierbei befand sich die Versuchsperson auf der Messliege, und es wurden bestimmte Fixpunkte am Kopf (Nasion, Inion sowie zwei Farbmarkierungen auf der Stirn des Probanden) mit einem Sensor eingelesen. Anschließend wurde die Form der linken Hemisphäre, über der später die Magnetfeldmessung erfolgte, digitalisiert, indem mit einem Sensorstift darüber gestrichen wurde. Diese Daten wurden gespeichert und auch für die zweite Messung desselben Tages verwandt.

Als Vorbereitung für die späteren Stimulationen wurde dem Probanden das Silikon-Ohrstück in das rechte Ohr eingesetzt. In einer selbst gewählten Position in Rechtsseitenlage wurde der Proband dann durch eine evakuierbare Matratze auf der Messliege stabilisiert. Das Sensorsystem wurde daraufhin so über der linken Kopfhälfte positioniert, dass sein Mittelpunkt sich über der Position T3 des international gebräuchlichen 10-20-Systems zur Platzierung von EEG-Elektroden befand. Der Abstand zur Kopfoberfläche wurde so gering wie möglich gehalten, ohne Druck

auszuüben. Schließlich wurde in einer Testmessung bei mittlerer Stimulusintensität die Topographie des evozierten Magnetfeldes bestimmt. Um eine gute Datenqualität zu gewährleisten, wurde angestrebt, dass die Maxima der aus dem Kopf heraus und in den Kopf hinein laufenden magnetischen Feldlinien möglichst symmetrisch von den 37 Sensoren erfasst wurden. Sofern das Ergebnis der Testmessung in dieser Hinsicht nicht zufrieden stellend war, erfolgte eine Repositionierung des Messsystems.

3.4.2 Bestimmung der Hörschwelle

Die Bestimmung der Hörschwelle fand in Messposition statt, d.h. der Proband lag in seiner endgültigen Position, hatte den Ohrhörer bereits im rechten Ohr und die Messeinrichtung war positioniert. In der Hand hielt die Versuchsperson einen mittels Daumenbewegung bedienbaren Signalgeber, der im Kontrollraum ein akustisches Signal erzeugen konnte.

Zunächst wurden der Versuchsperson Töne vorgespielt, die deutlich überschwellig waren. Das Inter-Stimulus-Intervall betrug 1200 ms. Die Anweisung lautete, bei jedem gehörten Ton den Signalgeber zu betätigen. Die Reizintensität wurde verringert, bis die Versuchsperson nicht mehr jeden Reiz wahrnahm. Durch gezieltes Darbieten leiserer und lauterer Reize konnte ein Bereich eingegrenzt werden, in dem der Proband nicht mehr sicher unterscheiden konnte, ob er einen Ton hörte oder nicht. Wie bei den Vorversuchen umfasste dieser Schwellenbereich etwa 2 dB. Die grobe Schwellenbestimmung entspricht in etwa der Vorgehensweise bei anderen biomagnetischen Untersuchungen in Münster, für die eine präzisere Bestimmung normalerweise nicht erforderlich ist. Im Falle der vorliegenden Studie wurde dieser groben Schwellenbestimmung jedoch eine Feinjustierung nachgeschaltet.

Um die Zahl der Wahrnehmungen im schwelennahen Unsicherheitsbereich und auch die benachbarten Werte quantitativ zu erfassen, wurden dem Probanden Blöcke von je zehn aufeinander folgenden Reizen verschiedener Intensitäten in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Die Zahl der richtig gehörten Reize wurde notiert. Das Inter-Stimulus-Intervall variierte zwischen 2000 und 4000 ms, um falsch-positive Reaktionen durch vorhersehbare Stimuli zu vermeiden. Vor dieser zweiten Phase der Hörschwellenbestimmung wurde die Versuchsperson aufgefordert, den Signalgeber möglichst schnell zu betätigen. Dadurch sollte u.a. erreicht werden, dass sie sich auf

den nächsten Ton konzentrierte, ohne über den vorhergehenden nachzudenken. Andererseits war die Versuchsperson aber auch angewiesen, das Signal nur dann zu geben, wenn sie sicher war, einen Ton gehört zu haben.

3.4.3 Präsentation der Stimuli

Die Intensität der Stimuli wurde an die individuell bestimmte Hörschwelle des jeweiligen Probanden angepasst. Eine Stimulation 2 dB über dieser Hörschwelle wird als 2 dB SL bezeichnet, wobei SL für „Sensation Level“ steht. Als Grundlage der Stimulationen (0 dB SL) wurde diejenige Intensität gewählt, bei welcher die Versuchsperson etwa ein Drittel der präsentierten Reize wahrnahm. Die Intensität der präsentierten Stimuli betrug 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 und 40 dB SL. Um dem erwarteten Absinken der Signalstärke im Bereich der schwelennahen Intensitäten entgegenzuwirken, wurden niedrigere Intensitäten häufiger präsentiert als höhere Intensitäten. Die Anteile der verschiedenen Stimulusintensitäten an der Messzeit sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Intensität	Anteil an den Stimulationen
02 dB SL	26,7 %
04 dB SL	20 %
06 dB SL	13,3 %
08 dB SL	6,7 %
10 dB SL	6,7 %
15 dB SL	6,7 %
20 dB SL	6,7 %
30 dB SL	6,7 %
40 dB SL	6,7 %

Tabelle 1: Verteilung der Stimulusintensitäten.

Die Stimuli wurden in zufälliger Abfolge dargeboten, so dass sich langsame zeitliche Schwankungen in den Untersuchungsbedingungen (z.B. der Einfluss der Vigilanz des Probanden) auf alle Intensitäten gleichmäßig auswirken konnten. Das Inter-Stimulus-Intervall wurde bei den Messungen zwischen 1200 ms und 1800 ms variiert und betrug im Mittel 1500 ms. Während der gesamten Messzeit von 240 Minuten an drei Tagen

wurden jeder Versuchsperson durchschnittlich 9600 Stimuli präsentiert, und zwar zwischen 643 und 2563 Stimuli pro Intensität.

3.4.4 Messung und Aufzeichnung

Nach Abschluss der Vorbereitungen und der Bestimmung der Hörschwelle wurde noch einmal die Kopfposition des Probanden elektronisch eingelesen, bevor die Messungen begannen. Die Probanden waren angewiesen, entspannt zu liegen. Zur Erhaltung der Vigilanz sahen sie während der Messung (nicht jedoch während der Schwellenbestimmungen) einen Videofilm eigener Wahl, allerdings ohne Ton. Die Kontrolle der Vigilanz erfolgte über ein Videoübertragungssystem.

Nach jedem Durchgang (Messzeit 10 Minuten) erfolgte, analog zu der oben beschriebenen Feinjustierung der Hörschwelle, eine kurze Kontrolle der Hörschwelle. Dazu wurden erneut Reize derjenigen Intensität dargeboten, bei der der Proband zuvor zwei oder drei von zehn Tönen gehört hatte. In einigen Fällen hatte sich dieser Anteil geringfügig geändert, was als Hinweis auf eine leichte Verschiebung der Schwelle angesehen werden kann. In diesen Fällen wurden weitere Intensitäten präsentiert, um das Ausmaß der eventuellen Verschiebung beurteilen zu können. In einigen wenigen Fällen wurde daraufhin die Intensität für die nachfolgenden Stimulationen etwas korrigiert (siehe Tabelle 2).

Messung	A0064	H0022	H0024	G0042	Neuro102
1.1	0	4	0	2	0
1.2	0	4	0	1	0
2.1	0	0	0	0	0
2.2	2	0	0	0	0
3.1	0	1	2	0	2
3.2	2	1	2	2	2

Tabelle 2: Dargestellt ist für jede Messung der größte Betrag (in dB), um den die Stimulusintensität zwischen zwei Durchgängen („Runs“) korrigiert wurde.

Zusätzlich wurde vor dem dritten Durchgang jeder Messung die Kopfposition des Probanden neu eingelesen. Nach dem vierten Durchgang jeder Messung wurde die eingangs durchgeführte Prozedur zur Hörschwellenbestimmung nochmals wiederholt. Abbildung 4 stellt den Ablauf der Messungen schematisch dar.

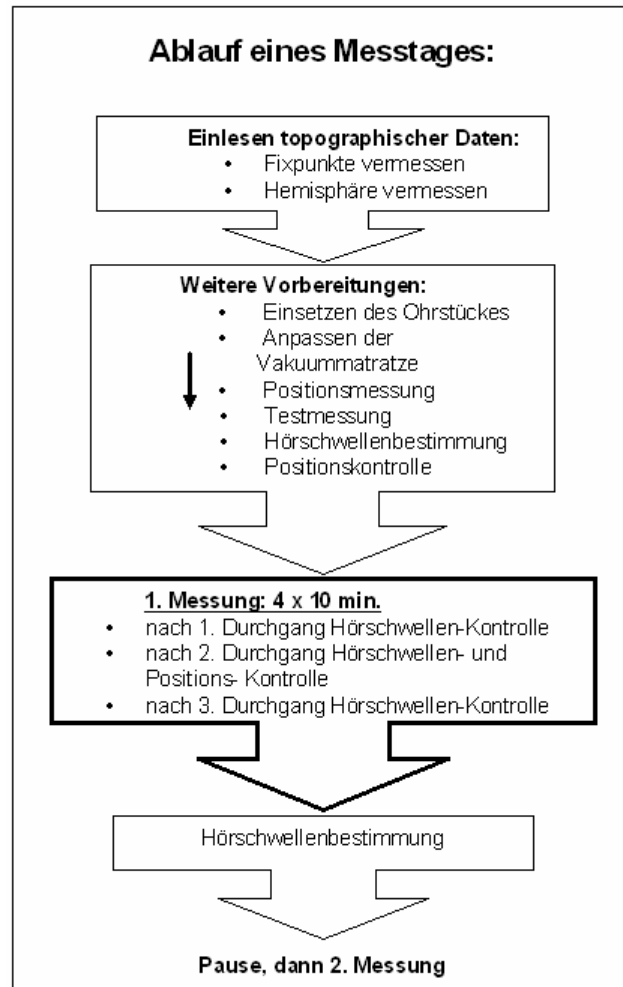


Abbildung 4: Ablauf eines Messtages. Zu Beginn wurden topographische Daten erfasst, dann folgten weitere Vorbereitungsschritte (u.a. die Bestimmung der Hörschwelle). Zwischen den einzelnen Durchgängen wurde die Hörschwelle überprüft, abschließend wurde sie noch einmal neu bestimmt. Nach einer Pause, in der die Versuchspersonen den Messraum verließen, wurde dieser Ablauf wiederholt.

Die Aufzeichnung der Magnetfeldverteilung erfolgte kontinuierlich mit einer Abtastrate von 297,6 Hz, einer unteren Grenzfrequenz von 0,1 Hz und einer oberen Grenzfrequenz von 100 Hz. Für die weitere rechnergestützte Auswertung der Daten, das so genannte „Offline processing“, erfolgte eine Einteilung in „Epochen“, die 336 ms vor Stimulusbeginn begannen und 843 ms nach Einsetzen des 120 ms andauernden Reizes endeten. Mit jeder Epoche wurde ein Trigger-Code aufgezeichnet, der eine Zuordnung jeder Epoche zu dem jeweiligen Stimulus ermöglichte.

3.5 Bearbeitung der aufgezeichneten Daten

Die Bearbeitung der erfassten Daten erfolgte in mehreren Schritten für jede Versuchsperson separat. Anhand der Trigger-Codes wurden zunächst alle Epochen gleicher Stimulationsintensität aus allen vier Durchgängen einer Messung gemittelt. Dadurch erhielt man für jede der sechs Messungen einen Datensatz pro Intensität. Die Datensätze waren aber nicht völlig identisch hinsichtlich der Position der Sensoren, die unter experimentellen Bedingungen kaum in allen sechs Messungen dieselbe sein kann. Somit konnten die Daten nicht ohne weiteres gemittelt werden.

Um diesem Problem Rechnung zu tragen, wurde anhand der jeweiligen Magnetfeldverteilung (repräsentiert durch die in den 37 Kanälen gemessenen Magnetfeldstärken) für jede Messung das Modell eines Stromdipols berechnet, das diese Verteilung erklärte. Dazu wurde das Verfahren des „least squares fit“ angewandt, das z.B. in Baillet et al. (2001) und Lütkenhöner et al. (2003a) ausführlich beschrieben wurde. Das Ziel bestand darin, das Magnetfeld eines simulierten Dipols mit bekannten Eigenschaften mit dem in Wirklichkeit gemessenen Feld möglichst gut in Übereinstimmung zu bringen. Dazu wurde die Abweichung zwischen den tatsächlich gemessenen und den vom Modell erklärten Werten durch einen Computeralgorithmus minimiert. Da die evozierten Magnetfelder für die Bedingung 40 dB SL die höchsten Amplituden (und somit die beste Datenqualität) aufwiesen, wurde für die Berechnung des Dipols diese Magnetfeldverteilung zugrunde gelegt. Ort und Richtung des gesuchten Dipols wurde im Zeitraum zwischen 80 und 120 Millisekunden nach Stimulusbeginn als konstant angesehen. Unter der Annahme, dass eine Abnahme der Reizintensität keine Veränderungen der Quellenstruktur im Gehirn zur Folge hat, ist das Modell des für 40 dB SL bestimmten Dipols auch bei den anderen Intensitäten gültig. Da der Ort der Quelle somit bekannt ist, kann anhand der von ihr erzeugten Magnetfeldverteilung auf die Amplitude des Dipols geschlossen werden. Für jede der sechs Messungen und jede Intensität wurde auf diese Weise eine Funktion berechnet, die die Amplitude des Dipols in Abhängigkeit von der Zeit beschreibt. Die zu dieser Funktion gehörenden Werte für die sechs Messungen können problemlos gemittelt werden, da keine Abhängigkeit mehr von der relativen Lage der Quelle und des Sensors besteht.

Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, wurde die Stimulusintensität zwischen zwei Durchgängen, sofern überhaupt eine Anpassung erforderlich war, in fast allen Fällen

nur um 1 – 2 dB korrigiert. In den Messungen 1.1 und 1.2 von Person H0022 wurde dieses Maß überschritten, hier wurde um 4 dB korrigiert. Die Daten dieser Messungen wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

4 Ergebnisse

4.1 Hörleistung in Schwellennähe

Wie im Abschnitt „Bestimmung der Hörschwelle“ beschrieben, wurde bei verschiedenen schwellennahen Intensitäten der Prozentsatz der gehörten Reize ermittelt. Anhand dieser Daten wurde dann die Hörschwelle festgelegt.

Das Ergebnis dieser Hörschwellenbestimmung ist in Tabelle 3 dargestellt. Es handelt sich hierbei nicht mehr um die (bezüglich einer willkürlichen dB-Skala erhobenen) Rohdaten (siehe Tabelle 9 im Anhang), sondern die Intensitätsskala wurde für jede einzelne Messung (1.1; 1.2; 2.1 usw.) bereits in dB SL umgerechnet. Dabei wurde 0 dB SL so gewählt, dass bei dieser Intensität möglichst etwa ein Drittel der Reize wahrgenommen wurde. Von wenigen Ausnahmen abgesehen wurde dieses Ziel weitgehend erreicht. Da nicht immer an der später festgelegten Hörschwelle eine Zählung der gehörten Reize vorgenommen wurde, wurden fehlende Werte für die Schwellenintensität gegebenenfalls interpoliert (in der Tabelle Markierung durch *).

Eine Veränderung der Intensität um nur wenige Dezibel hat teilweise erhebliche Auswirkungen auf die Anzahl der gehörten Stimuli. So bewirkt bei Person H0022 in Messung 2.2 eine Erhöhung der Reizintensität um nur 2 dB einen Anstieg der Zahl der gehörten Töne von null auf sieben von zehn Tönen. In diesem Fall wurde angenommen, dass an der Hörschwelle 35% der dargebotenen Reize gehört werden (gemittelt zwischen den Reizintensitäten -1 dB SL und + 1 dB SL). In anderen Fällen ist eine deutlich größere Intensitätsänderung notwendig, um einen vergleichbaren Effekt herbeizuführen. Person H0024 zum Beispiel hörte in Messung 2.1 bei der niedrigsten Intensität nur einen Ton und erst bei einer Steigerung um 8 dB alle zehn präsentierten Töne. Im Mittel wurden an der festgelegten Hörschwelle 31,3% der dargebotenen Reize gehört.

ID/ Messung:		unterschwellig (dB)						0 dB SL	überschwellig (dB)					
		-8	-6	-4	-3	-2	-1		1	2	3	4	5	6
A0064	1.1	0	0	20		20		45*		70				
	1.2		0	0		50		65		80				
	2.1			0		10		45		80				
	2.2			0		0		30		100				
	3.1							25		50		90		100
	3.2				0		0	40	80		100			
G0042	1.1					0		30*		60		80		
	1.2						0	20*	40		60		100	
	2.1					0		30		60		80		
	2.2						10	25*	40		100			
	3.1						10	30*	50		40		100	
	3.2					0		20		100		100		
H0022	1.1			0		20		30		80				
	1.2			0		0		35*		70		100		
	2.1					0		20*		40		80		
	2.2						0	35*	70		90			
	3.1							20		40		100		100
	3.2						0	0	60		60		90	
H0024	1.1	0	0	0		20		40*		60				
	1.2		0	0		20		60*		100				
	2.1			10				30		60		100		
	2.2		0	10		10								
	3.1						10	30*	50		70		90	
	3.2					0		30*		60		90		
Neuro 102	1.1			0		0		45*		90		90		
	1.2		0	0		0		50*		100				
	2.1				10			40*			70			
	2.2					0		30		70		80		
	3.1						10		40		80		100	
	3.2							20		60		70		80

Tabelle 3: Anteil der richtig gehörten Reize (in Prozent) bei zehn dargebotenen Reizen gleicher Intensität, dargestellt für jeden Probanden und jede Messung.

Bei leeren Feldern wurde keine Zählung durchgeführt. Um dennoch für den Wert der vermuteten Hörschwelle eine quantitative Einschätzung vornehmen zu können, wurde interpoliert (Kennzeichnung durch Sternchen, *). Im Mittel wurden an der Hörschwelle 31,3% der dargebotenen Reize gehört.

4.2 Analyse der evozierten Antworten

Die Bearbeitung der Daten ergab für jeden Probanden, jede der neun präsentierten Intensitäten sowie jede Messung eine Funktion, die die Abhängigkeit der Dipolamplitude von der Zeit beschreibt. Die Messungen 1.1 und 1.2 von Proband H0022 wurden wegen der unzureichenden Stabilität der Schwelle (siehe Kapitel Methodik) von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. In Abbildung 5 wurde beispielhaft für eine Versuchsperson der zeitliche Verlauf der Dipolamplitude aus allen sechs Messungen übereinander projiziert. Der mittlere Verlauf ist durch den roten Graphen dargestellt. Schon vor Beginn des Reizes (Zeitpunkt 0) sind leichte Schwankungen in der Dipolamplitude erkennbar. Diese werden auf spontane, nicht reizkorrelierte Hirnaktivität zurückgeführt und als „Baseline“ bezeichnet. Im weiteren Verlauf entwickelt sich aus der Baseline ein negativer Ausschlag, dessen Maximum bei den höheren Intensitäten etwa 100 Millisekunden nach Einsetzen des Reizes erreicht ist. Diese Welle wird als N100m bezeichnet. Sie geht direkt in einen positiven Ausschlag mit einem Maximum bei etwa 200 ms über (P200m).

Bereits in dieser Übersicht ist zu sehen, dass die Amplitude der Welle N100m mit abnehmender Intensität abnimmt und dass sich der Zeitpunkt ihres Beginns und ihres Maximums verzögert. Diese Beobachtungen treffen auch auf die graphische Darstellung der anderen Probanden zu (siehe Abbildungen 19-22 im Anhang). In der dargestellten Übersicht für Person A0064 ist auch bei 2 dB SL noch ein deutlicher negativer Ausschlag zu erkennen. Von einer Ausnahme abgesehen, gilt dies auch für alle anderen Versuchspersonen. Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Dipolamplitude bei den Intensitäten 2 dB SL, 4 dB SL und 6 dB SL für alle Probanden. Bei 6 dB SL und 4 dB SL ist ausnahmslos ein deutlicher negativer Ausschlag zu sehen. Außer bei Person Neuro102 ist auch bei der Intensität 2 dB SL ein solcher Ausschlag noch sichtbar. Bei Person Neuro102 hingegen findet sich nur eine leichte Unregelmäßigkeit in der Baseline, die sich minimal von dieser abhebt.

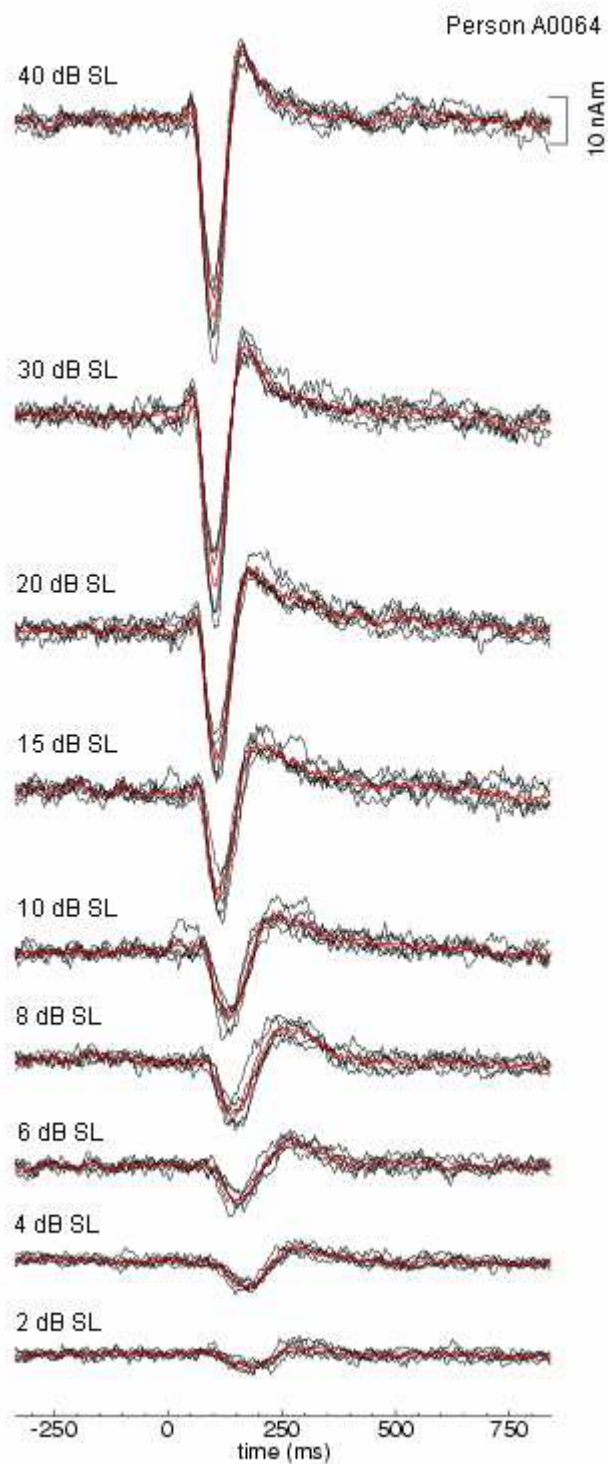


Abbildung 5: Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten bei Person A0064. Die schwarz gezeichneten Graphen stellen den Verlauf in den sechs Messungen dar, der rote Graph zeigt den mittleren Verlauf. Reizbeginn zum Zeitpunkt 0.

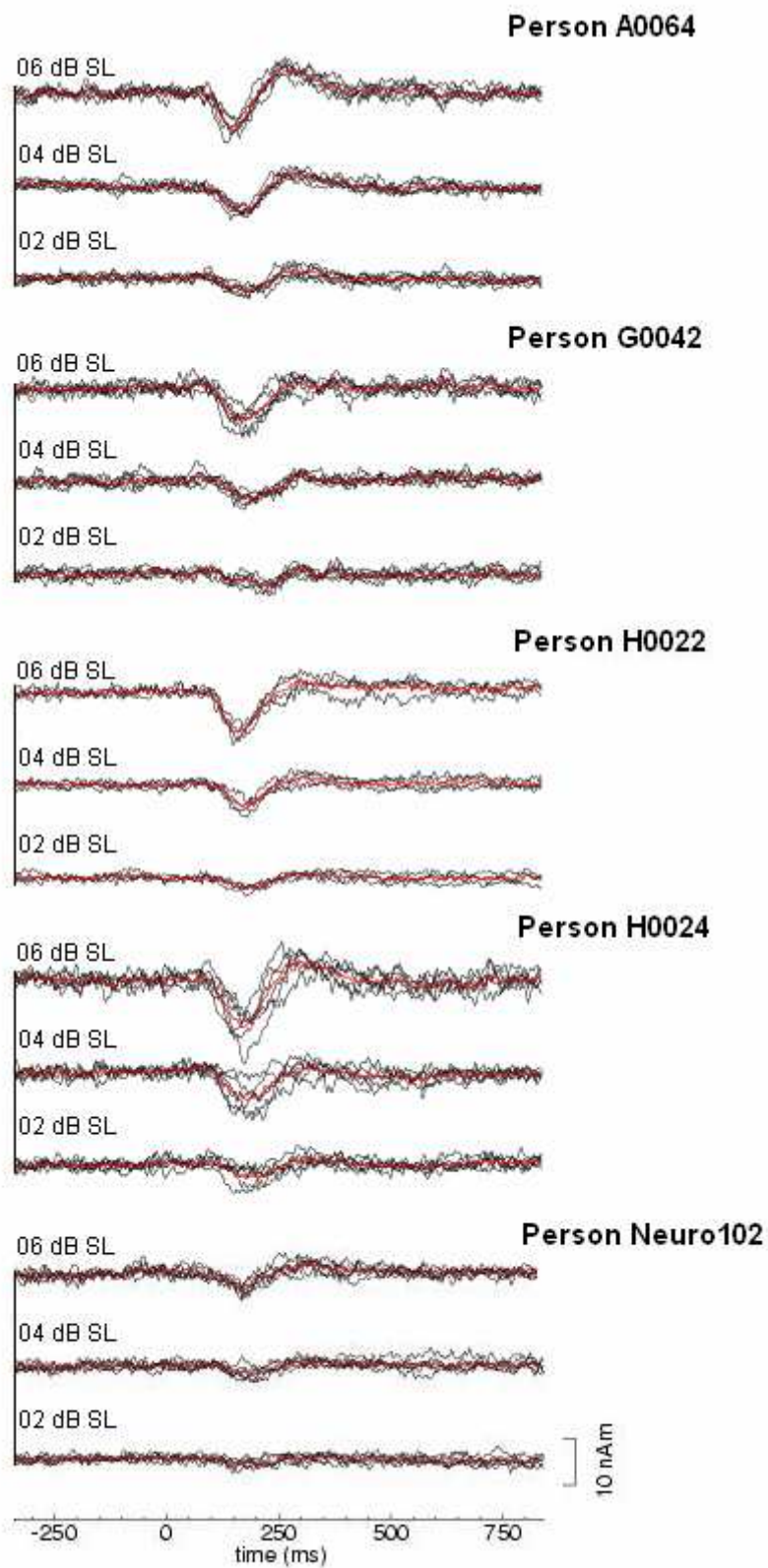


Abbildung 6: Verlauf der Dipolamplituden aller Probanden im schwelennahen Bereich.

Die weiteren Auswertungen wurden auf die mittlere Latenzzeit und Amplitude der Welle N100m beschränkt. Diese wurden algorithmisch für jede Versuchsperson und jede Intensität ermittelt, indem in der aus den Mittelungen resultierenden Kurve die Latenz und Amplitude des höchsten negativen Peaks im Zeitraum zwischen 80 und 250 Millisekunden nach Stimulusbeginn bestimmt wurde.

Intensität	Latenzzeit der N100m in ms				
	A0064	G0042	H0022	H0024	Neuro102
2 dB SL	174,7	231,9	181,5	181,5	147,9
4 dB SL	184,8	174,7	184,8	184,8	201,6
6 dB SL	147,9	174,7	157,9	174,7	168,0
8 dB SL	137,8	157,9	147,9	154,6	171,4
10 dB SL	134,4	151,2	151,2	147,9	147,9
15 dB SL	114,3	127,7	127,7	127,7	134,4
20 dB SL	107,5	114,3	114,3	104,2	121,0
30 dB SL	100,8	110,9	107,5	94,1	104,2
40 dB SL	100,8	100,8	104,2	90,7	97,4

Tabelle 4: Latenzzeit der N100m, für jede Versuchsperson über sechs Messungen gemittelt.

Intensität	Amplitude der N100m in nAm				
	A0064	G0042	H0022	H0024	Neuro102
2 dB SL	2,8	2,7	2,6	2,9	1,5
4 dB SL	5,5	3,8	5,0	5,7	1,8
6 dB SL	7,3	6,9	8,5	10,1	4,0
8 dB SL	11,4	12,4	12,4	15,6	4,0
10 dB SL	14,1	12,0	15,5	18,2	5,0
15 dB SL	22,3	18,2	20,7	25,2	7,0
20 dB SL	27,4	20,8	23,1	30,4	9,8
30 dB SL	36,0	25,3	31,0	39,5	15,2
40 dB SL	41,5	28,9	35,6	45,9	23,2

Tabelle 5: Amplitude der N100m, für jede Versuchsperson über sechs Messungen gemittelt.

4.2.1 Latenzzeit der N100m

Tabelle 6 zeigt die über alle Probanden gemittelten Latenzzeiten für alle Intensitäten. Eine graphische Darstellung findet man in Abbildung 7. Beide Darstellungen lassen

erkennen, dass die Latenzzeit bei hohen Intensitäten fast ausnahmslos kürzer ist als bei geringen. Lediglich bei Steigerung der Reizintensität von 2 dB SL auf 4 dB SL kommt es zunächst zu einer Zunahme der Latenzzeit um 2,7 ms. Die mit einer Korrektur nach Bonferroni (1935) berechneten Signifikanzwerte (Signifikanzniveau 5%, siehe Abbildung 23 im Anhang) weisen allerdings diese Latenzzunahme als nicht signifikant aus.

Intensität	mittlere Latenz (ms)	Standard-Abweichung
2 dB SL	183,5	30,4
4 dB SL	186,2	9,7
6 dB SL	164,7	11,6
8 dB SL	153,9	12,4
10 dB SL	146,5	7,0
15 dB SL	126,3	7,4
20 dB SL	112,2	6,5
30 dB SL	103,5	6,5
40 dB SL	98,8	5,1

Tabelle 6: Mittlere Latenz der N100m.

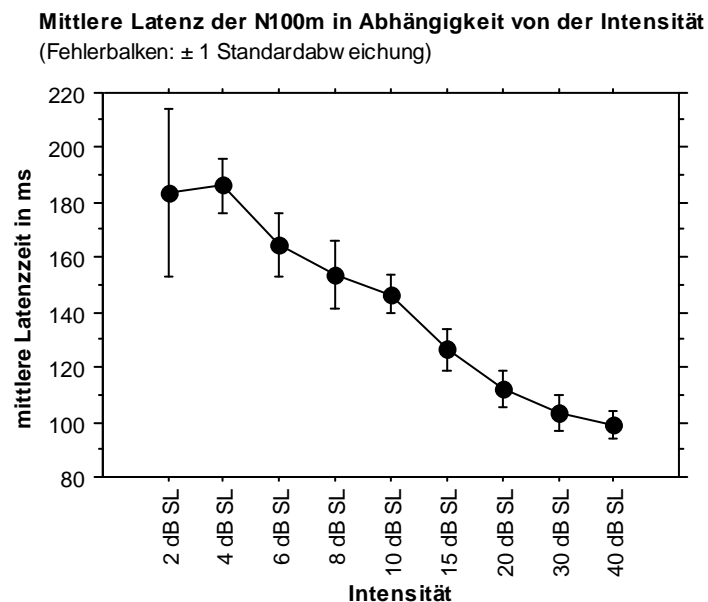


Abbildung 7: Mittlere Latenz der N100m in Abhängigkeit von der Intensität (Fehlerbalken: ± 1 Standardabweichung).

Die Standardabweichung der mittleren Latenzzeit ist für Intensitäten zwischen 2 dB SL und 8 dB SL, insbesondere für den 2 dB SL-Wert, sehr hoch. Sie beträgt für 2 dB SL

etwa das sechsfache im Vergleich zu 40 dB SL. Ab 10 dB SL aufwärts ist sie deutlich geringer, wie auch die grafische Darstellung zeigt (Abbildung 8).

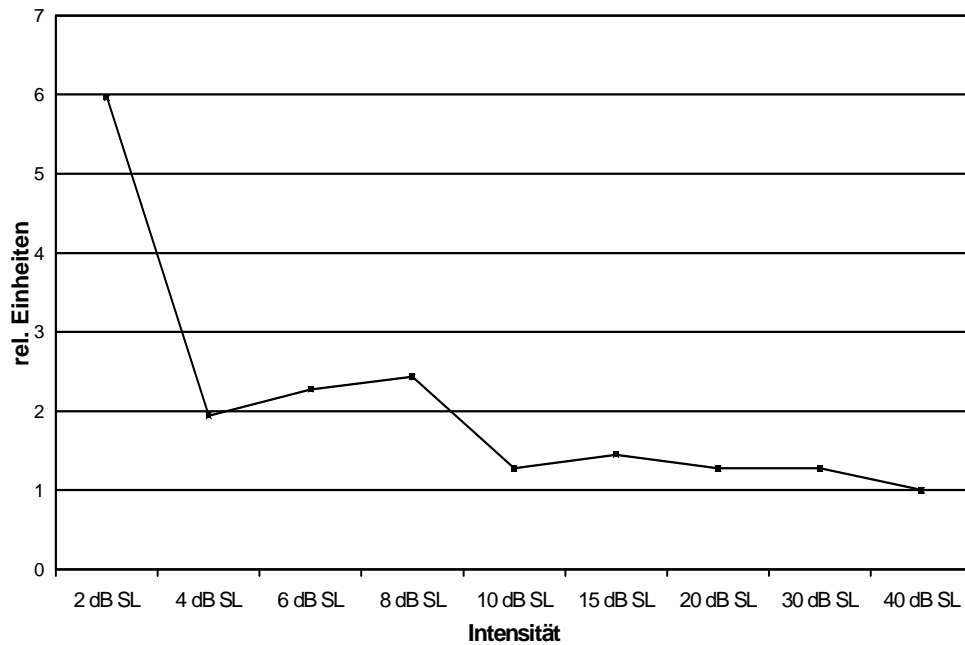


Abbildung 8: Relative Standardabweichung der Latenz, bezogen auf die Standardabweichung bei 40 dB SL.

Abbildung 9 stellt die Latenzzeiten der einzelnen Versuchspersonen dar. Hier zeigt sich, wie es zu der breiten Streuung bei 2 dB SL kommt: Person G0042 hat bei dieser Intensität eine mittlere Latenzzeit von 231 ms, während die von Neuro102 nur 148 ms beträgt (siehe Tabelle 4). Die Latenzzeiten der anderen Probanden liegen bei 2 dB SL deutlich näher an dem Mittelwert von etwa 183 ms. Bei höheren Intensitäten sind keine Auffälligkeiten im Verlauf der Latenzkennlinie festzustellen.

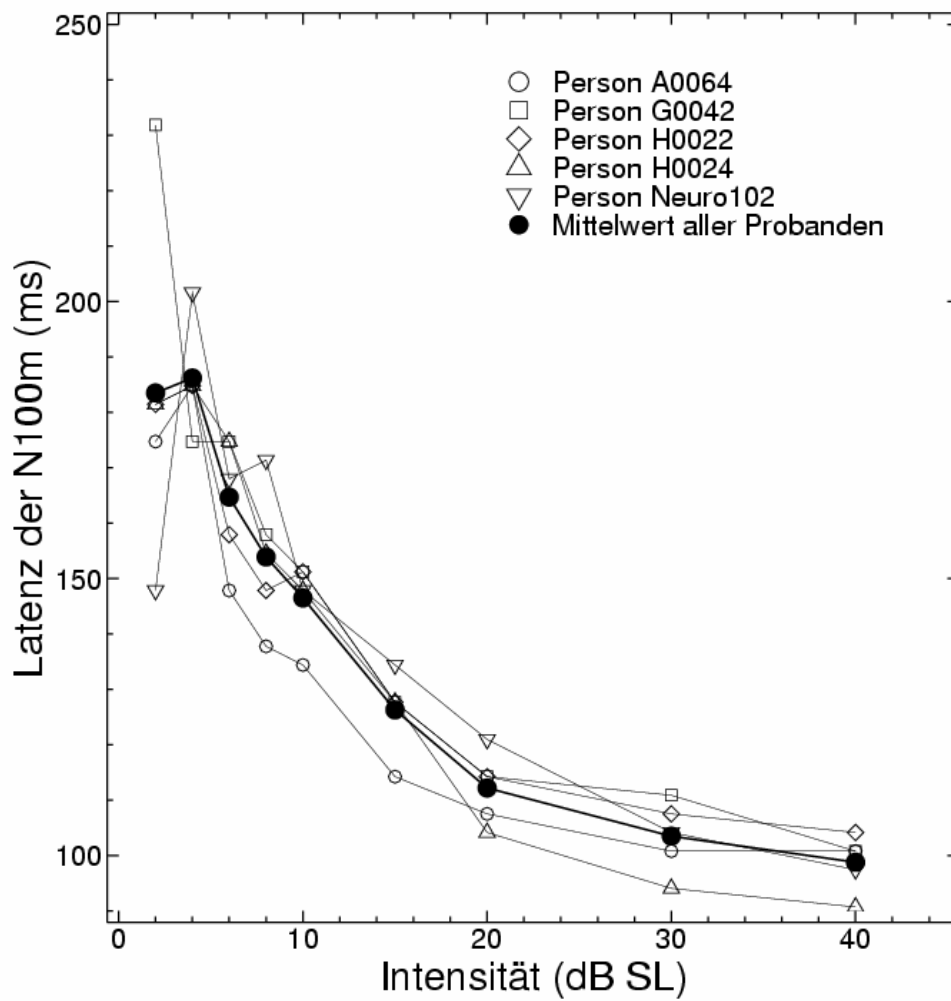


Abbildung 9: Latenzzeit der N100m bei verschiedenen Intensitäten.

4.2.2 Amplitude der N100m

Tabelle 7 und Abbildung 10 stellen die über alle Probanden gemittelte Amplitude für jede Intensität in tabellarischer bzw. graphischer Form dar. Es zeigt sich eine mit der Intensität kontinuierlich zunehmende mittlere Amplitude, und zwar von etwa 2,5 nAm bei 2 dB SL auf etwa 35 nAm bei 40 dB SL.

Intensität	mittlere Amplitude (nAm)	Standard-Abweichung
2 dB SL	2,5	0,6
4 dB SL	4,4	1,6
6 dB SL	7,4	2,3
8 dB SL	11,2	4,3
10 dB SL	13,0	5,0
15 dB SL	18,7	7,0
20 dB SL	22,3	7,9
30 dB SL	29,4	9,6
40 dB SL	35,0	9,2

Tabelle 7: Mittlere Amplitude der N100m.

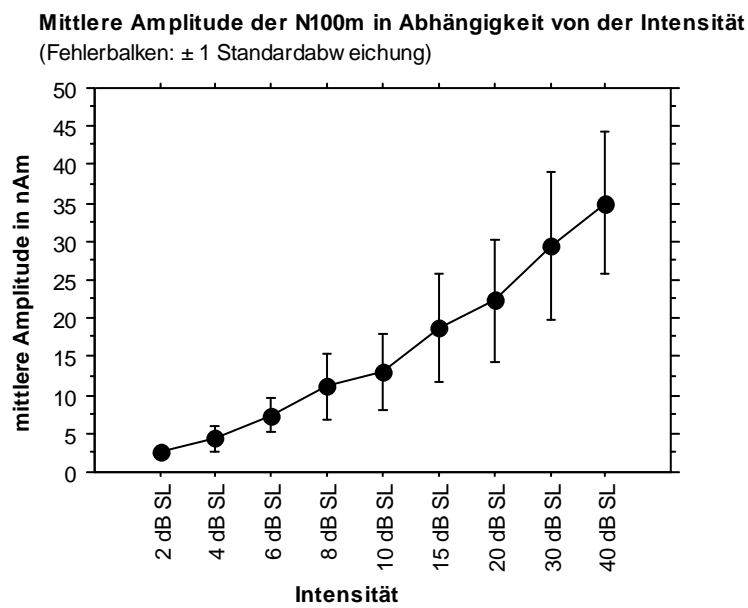


Abbildung 10: Mittlere Amplitude der N100m in Abhängigkeit von der Intensität.

Die Zunahme der mittleren Amplitude erfolgt annähernd gleichförmig, lediglich die Zunahme von 8 dB SL auf 10 dB SL erscheint relativ gering. Außerdem ist eine zunehmende Streubreite der Werte zu beobachten, die proportional zur Zunahme der Amplitude verläuft. Die Standardabweichung beträgt bei 2 dB SL etwa 0,6, während sie bei 30 und 40 dB SL über 9 liegt. Damit entspricht der Unterschied in den Standardabweichungen etwa einem Faktor 15. Bei 2 dB SL ist, bei Betrachtung der absoluten Amplitude, die Streubreite naturgemäß deutlich geringer, da alle Amplituden sich nur wenig von Null unterscheiden (Tabelle 5). Bei 40 dB SL hingegen variieren die einzelnen Amplituden zwischen 23 nAm (Neuro102) und 45 nAm (H0024, siehe

Abbildung 11). In allen Fällen wurde die größte Amplitude bei 40 dB SL gemessen, die geringste jeweils bei 2 dB SL.

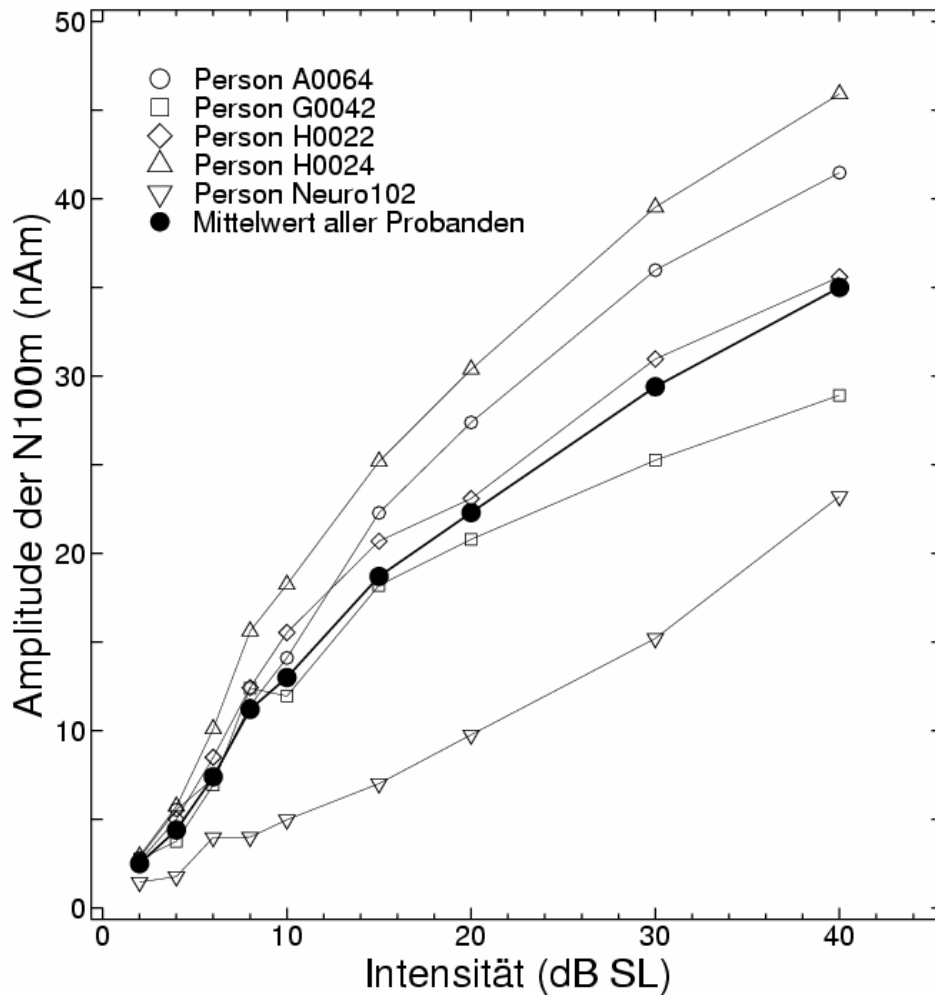


Abbildung 11: Amplitude der N100m bei verschiedenen Intensitäten.

Zur besseren Vergleichbarkeit der individuell recht unterschiedlich ausgeprägten Amplitudenkennlinie wurde eine Normierung vorgenommen, indem alle Amplitudenwerte der jeweiligen Versuchsperson in Bezug zu der jeweils höchsten, bei 40 dB SL gemessenen Amplitude gesetzt wurden. Dazu wurde der Zahlenwert jeder Amplitude durch den Wert der 40-dB SL-Messung dividiert. So erhält die Amplitude bei 40 dB SL den Wert 1 und alle anderen Amplituden einen dazu relativen Wert. Eine Übersicht der Ergebnisse findet sich in Tabelle 8.

Intensität	A0064	G0042	H0022	H0024	Neuro102	Mittelwert
2 dB SL	0,07	0,10	0,07	0,06	0,06	0,07
4 dB SL	0,13	0,13	0,13	0,12	0,08	0,12
6 dB SL	0,18	0,24	0,21	0,22	0,17	0,20
8 dB SL	0,28	0,43	0,31	0,34	0,17	0,31
10 dB SL	0,34	0,41	0,39	0,40	0,21	0,35
15 dB SL	0,54	0,63	0,52	0,55	0,30	0,51
20 dB SL	0,66	0,72	0,58	0,66	0,42	0,61
30 dB SL	0,87	0,87	0,78	0,86	0,66	0,81
40 dB SL	1	1	1	1	1	1

Tabelle 8: Übersicht über die Amplitude der N100m bei allen Versuchspersonen nach Normierung (Angabe in relativen Einheiten).

Eine graphische Darstellung (Abbildung 12) zeigt, dass die Kurve für Versuchsperson Neuro102 deutlich unterhalb der Kurven für die anderen Personen verläuft. Während die Amplitudenzunahme bei allen anderen Versuchspersonen und auch im Durchschnitt eher linear oder mit abnehmender Steigung verläuft, nimmt die Steigung bei Neuro102 leicht zu. Ebenfalls auffällig ist die Amplitude von Versuchsperson G0042 bei 8 dB SL. Sie ist geringfügig höher als die Amplitude bei einer Intensität von 10 dB SL und unterbricht damit den monotonen Kurvenanstieg.

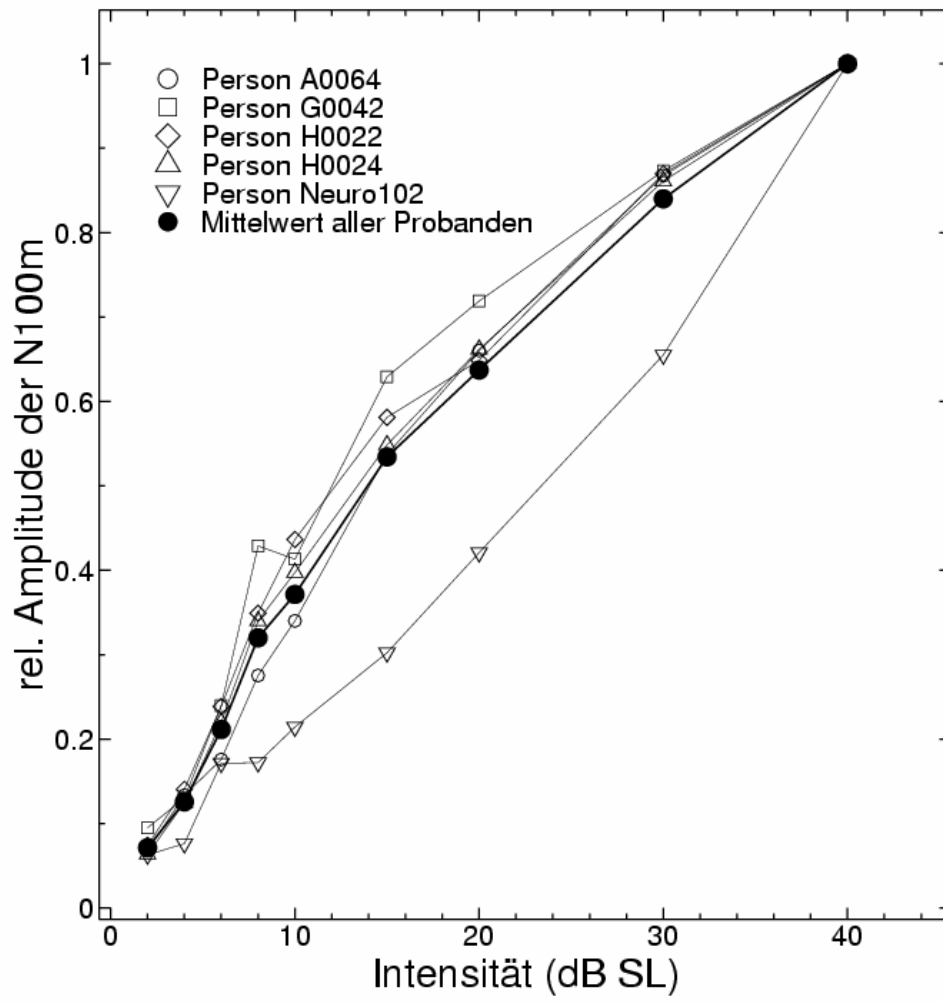


Abbildung 12: Amplituden der einzelnen Versuchspersonen nach Normierung.

5 Diskussion

5.1 Bestimmung der Hörschwelle

Obwohl bei der Zielsetzung dieser Arbeit die Registrierung schwelennaher auditorisch evozierter Felder im Vordergrund stand und nicht die Schwellenbestimmung selbst, war eine möglichst präzise Schwellenbestimmung von außerordentlicher Bedeutung. Mit einer Ausnahme konnte bei fast allen Versuchspersonen bereits 2 dB oberhalb der ermittelten Schwelle noch eine sich deutlich von der Baseline abhebende Antwort gefunden werden. Einerseits stellt dies die Sensitivität der MEG-Messung unter Beweis, andererseits wird aber die Frage aufgeworfen, wie genau die Hörschwelle wirklich bestimmt werden konnte.

Die üblichen Methoden der Schwellenbestimmung waren bei den durchgeführten Versuchen nicht anwendbar, da die zu verwendende Methode zwei Voraussetzungen erfüllen musste:

1. Die Hörschwellenbestimmung musste direkt vor den MEG-Messungen erfolgen. Sie musste unter den Bedingungen des anschließenden Experiments ohne Positionsänderung durchführbar sein, d.h. Körper- und Kopfhaltung sowie die Position des Ohrhörers durften nicht mehr verändert werden. Bei ruhigem Liegen ist dies möglich, wie in den durchgeführten Vorversuchen festgestellt wurde.
2. Die Dauer der Hörschwellenbestimmung musste auf ein Minimum beschränkt werden, um die Bedingungen für die anschließende MEG-Messung nicht zu verschlechtern. Eine Abnahme der Vigilanz im Laufe der einzelnen Messungen, die in der Praxis zu erwarten und kaum zu vermeiden ist, sollte nicht durch eine langwierige Prozedur zur Hörschwellenbestimmung weiter begünstigt werden.

Aufgrund dieser Überlegungen kamen Methoden der konventionellen Tonaudiometrie nicht in Frage. Es wurde deshalb eine eher pragmatische Vorgehensweise gewählt: Nach einer groben Bestimmung der Hörschwelle erfolgte eine quantitative

Bestimmung, bei der zehn Reiztöne in der Nähe der vermuteten Schwelle präsentiert und die Anzahl der gehörten Reize ermittelt wurden. Aus Zeitgründen wurde die Zahl der präsentierten Reize pro Intensität auf zehn begrenzt, und es wurde nicht immer jede Intensität präsentiert, sondern teilweise wurde in Schritten von 2 dB vorgegangen. Fehlende Werte für den Anteil der richtig gehörten Töne an der vermuteten Hörschwelle wurden gegebenenfalls durch Interpolation ergänzt.

Die im Vorfeld der Experimente bereits durchgeführten Vorversuche mit einer Versuchsperson waren Ausgangspunkt für die Beurteilung der Präzision der Messungen und die Definition der Hörschwelle. Dabei wurde festgestellt, dass die Hörschwelle bei wiederholter Bestimmung in einem Bereich von etwa 2 dB schwankt; die Hörschwellenbestimmung erfolgte also auf etwa 2 dB genau. Ein solches Ergebnis wurde auch Rapin et al. (1966) erzielt.

Stufflebeam et al. (1998) definierten für ihre Experimente die Hörschwelle als diejenige Intensität, bei der die Versuchsperson in 70% der Fälle richtig antwortete. Das von Rapin et al. (1966) verwendete Kriterium verlangte, dass die Hälfte der Töne gehört würde. In der vorliegenden Arbeit wurde diejenige Intensität als Hörschwelle (0 dB SL) angesehen, bei der der Proband etwa ein Drittel der Töne hörte. Die so definierte Schwelle ist näher am Bereich des subjektiven „nicht-mehr-Hörens“. Im Mittel wurden in den durchgeführten Versuchen an der Hörschwelle 31,3% der dargebotenen Reize gehört, was dem angestrebten Kriterium recht nahe kommt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorgestellte Methode zur Hörschwellenbestimmung unter den gegebenen einschränkenden Bedingungen durchaus geeignet war. Die erzielte Genauigkeit der Hörschwellenbestimmung ist mit anderen Autoren vergleichbar. Weiterhin zeigen auch die im Folgenden diskutierten MEG-Ergebnisse, dass es gelungen ist, wirklich hörschwellennah zu stimulieren.

5.2 Beurteilung der Ergebnisse

5.2.1 Latenzzeit

Die Zunahme der Latenzzeit mit steigender Intensität ist für die Mehrzahl der getesteten Intensitäten recht deutlich und zweifelsfrei zu erkennen. Es spricht für die Qualität der Messungen, dass die Latenzkennlinie zwischen den Intensitäten 40 dB SL und 4 dB SL stetig verläuft und nicht durch „Ausrutscher“ unterbrochen wird.

Die Latenz bei 2 dB SL ist im Mittel etwas niedriger als bei 4 dB SL, im Gegensatz zum allgemeinen Trend für Intensitäten oberhalb von 4 dB SL. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass bei der Intensität 2 dB SL die Standardabweichung im Vergleich zu den anderen Intensitäten deutlich größer ist. Nahe der Hörschwelle kommt es offensichtlich zu einer deutlichen Zunahme der Streubreite zwischen den Latenzzeiten der einzelnen Probanden. Die Versuchspersonen G0042 und Neuro102 weichen besonders deutlich von der mittleren Latenzzeit ab (siehe Abbildung 9). Diese Abweichungen bei zwei von fünf getesteten Personen sind darauf zurückzuführen, dass angesichts der kleinen Signalamplituden keine verlässliche Latenzbestimmung möglich ist. Die Beobachtung, dass geringere Intensitäten mit einer höheren Streubreite der Latenzzeit einhergehen, ist konkordant mit Stufflebeam et al. (2000).

Zahlreiche Autoren untersuchten die Beziehung zwischen Stimulusintensität und Latenzzeit von N100 und N100m und fanden eine mit abnehmender Intensität zunehmende Latenz (Abbildung 13). Die in dieser Arbeit gemessenen Latenzzeiten der N100m sprechen dafür, dass eine wirklich hörschwellennahe Stimulation erreicht wurde, da sie deutlich höher als die von anderen Autoren angegebenen Werte sind. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Intensität 2 dB SL eine Latenzzeit von etwa 184 Millisekunden gemessen, für 4 dB SL von etwa 186 Millisekunden und für 6 dB SL von etwa 165 Millisekunden. Lediglich die Messungen von Elberling et al. (1981) sowie von Ross et al. (1999) weisen vergleichbare Latenzzeiten auf.

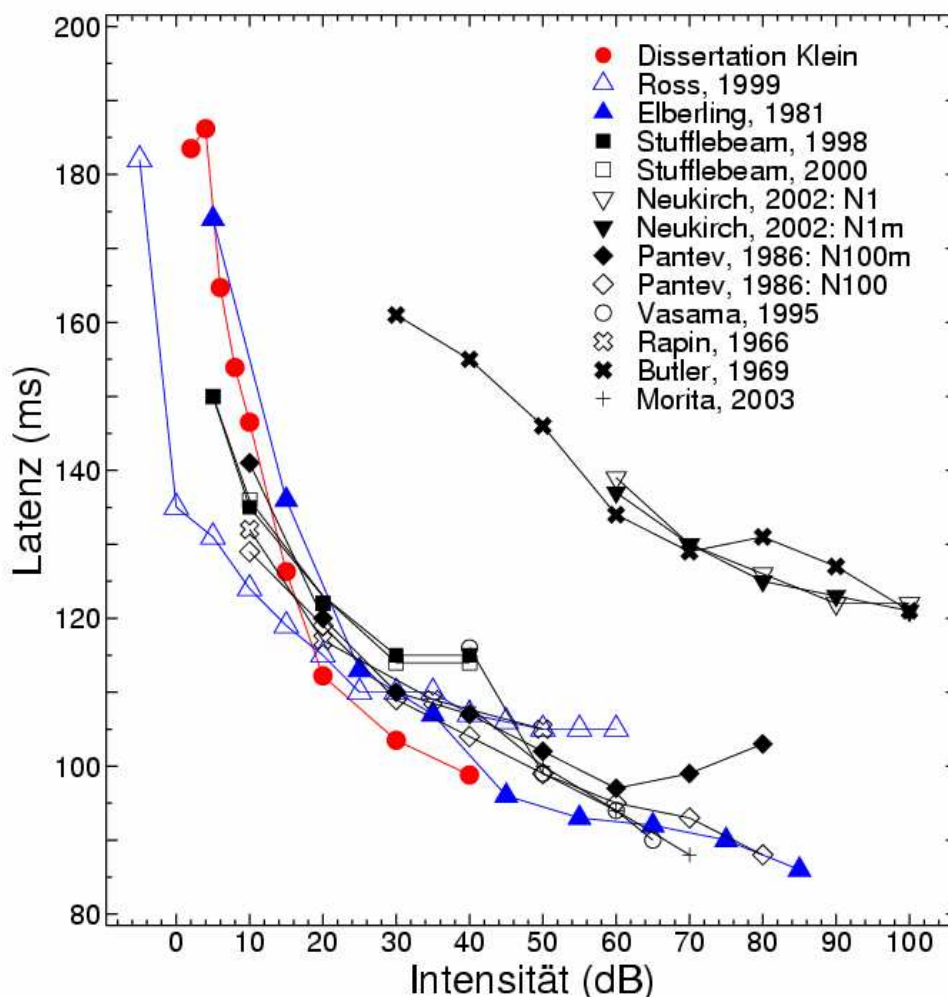


Abbildung 13: Latenzzeit der N100m in dieser Arbeit im Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren. Die genannten Untersuchungen unterscheiden sich von der vorliegenden Arbeit teilweise in der Art der Stimulation.

Elberling et al. gaben die Latenz der N100m bei Messung über der linken Hemisphäre und Stimulation des rechten Ohres mit 5 dB HL mit etwas über 170 Millisekunden an, bei anderen Kombinationen von Mess- und Stimulationsseite wurden kürzere Latenzen gemessen. Diese relativ hohen Werte sind umso bemerkenswerter, als sie mit nur sechzig Mittelungen erzielt wurden. Rapin et al. (1966) hingegen erzielten selbst mit 400-800 Mittelungen für Stimulusintensitäten unterhalb von 10 dB keine eindeutigen Ergebnisse.

In der eingangs erwähnten Studie von Ross (Ross et al. 1999, Ross 2001) wurden Mittelungen über die Datensätzen von 240 Patienten vorgenommen, was einer sehr großen Datenmenge entspricht. So ist zu erklären, dass nach der Mittelung aller Daten

AEP sichtbar wurden, die bei Betrachtung der einzelnen Versuchspersonen im Rauschen untergingen und damit nicht nachweisbar waren. Wie bereits eingangs erwähnt lag der Betrag, um den die Nachweisschwelle der CERAGramm-Methode die tatsächliche Hörschwelle verfehlte, im Durchschnitt bei etwa 7,5 dB. Dies muss bei Betrachtung der in den Abbildungen 13 und 14 dargestellten Latenzzeiten beachtet werden. Bei Ross beträgt die Latenzzeit bei der geringsten Reizintensität etwas über 180 ms und bei 40 dB etwa 110 ms, in der vorliegenden Arbeit hingegen wurden Zeiten von 184 bzw. 99 ms gemessen.

Die von Ross gemessenen Latenzzeiten liegen auf einer hyperbelförmigen Kurve, die durch eine Funktion der Art

$$L(I) = L_0 + \gamma / \sqrt{I - I_0}$$

beschrieben wird, wobei L die Latenz und I die Intensität ist.

Von Bak et al. (1985) wurde für den Bereich zwischen 5 und 80 dB HL eine reziproke Beziehung zwischen Intensität und Latenz eines Reizes durch die Formel

$$L(I) = 1 / \sqrt{I / I_0}$$

beschrieben, wobei hier I_0 eine Referenzintensität darstellt.

Im Gegensatz dazu wurden die Latenzzeiten in der vorliegenden Arbeit durch die Funktion

$$L(I) = \alpha * \exp(-\beta * I) + \gamma$$

erklärt. Als Koeffizienten wurden mittels least-squares-fit ermittelt: $\alpha = 115,8$; $\beta = 0,0768$ und $\gamma = 91,4$.

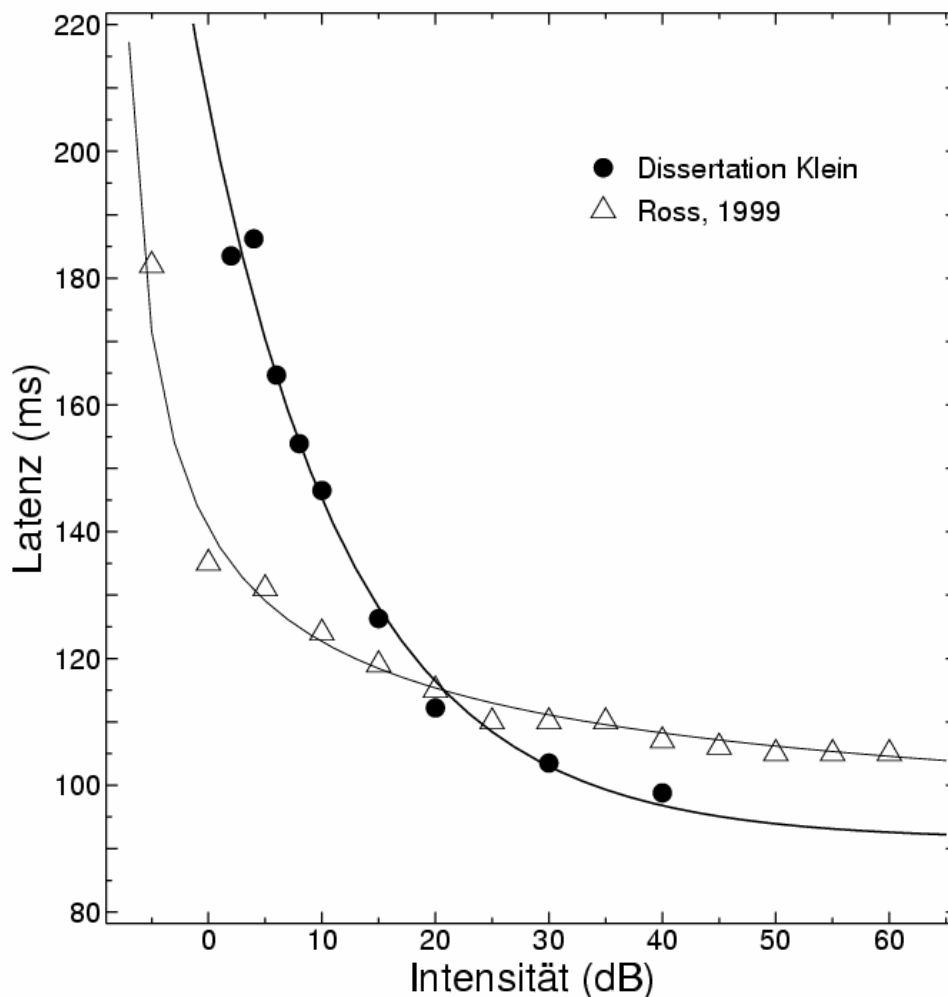


Abbildung 14: Latenzzeiten der N100m und die berechnete Funktion im Vergleich zur Arbeit von Ross. Die Latenzzeiten der vorliegenden Arbeit werden durch die Funktion $L(I) = 115,8 \cdot \exp(-0,0768 \cdot I) + 91,4$ gut beschrieben.

Für eine Intensität von 1 dB ergibt sich eine rechnerische Latenzzeit von 198,75 Millisekunden, für 0,1 dB von 206,4 Millisekunden und für 0,01 dB von 207,2 Millisekunden. Rein rechnerisch geht die Latenz für eine unbegrenzt zunehmende Intensität gegen den Wert $\gamma = 91,4$. Die Zeit von etwa 91 Millisekunden wäre demnach diejenige Zeitspanne, die zum Durchlaufen aller Stationen der Hörbahn mindestens nötig ist und vor deren Ablauf auch bei maximaler Stimulusintensität eine Welle N100m nicht ausgelöst werden kann. Zu nahezu demselben Ergebnis, nämlich einer 90 Millisekunden langen Zeitspanne („processing time“) kamen auch Rapin et al. (1966), allerdings bei Klickreizen. In ersten magnetenzephalographischen Studien fanden Elberling et al. (1981) bei einer Stimulusintensität von 85 dB HL eine Latenzzeit

von etwas unter 90 Millisekunden. Möglicherweise spielen hier aber auch Differenzen beim Bezug der Stimulusintensität auf die Hörschwelle eine Rolle (dB SL vs. dB HL).

Auch wenn die Berechnung der o.g. Funktion nur auf den zwischen 4 und 20 dB SL gemessenen Werten basiert, beschreibt sie den Bereich bis 40 dB SL recht gut. Extrapolationen für Intensitäten über 40 dB SL sind naturgemäß nur bedingt möglich. Eine Aussage über ein mögliches Minimum der Latenz bei 60 dB HL, wie es von Pantev et al. (1986b) beschrieben wurde, kann daher bei den hier untersuchten Intensitäten nicht gemacht werden. Im Gegensatz zu den von Stufflebeam et al. (1998, 2000) gemachten Beobachtungen, dass über 30 dB SL keine weitere Latenzabnahme mehr auftritt, findet sich in der vorliegenden Arbeit zwischen 30 dB SL und 40 dB SL ein Latenzunterschied von etwa 5 Millisekunden. Dieser erweist sich aber in der Bonferroni-korrigierten Signifikanzanalyse als nicht signifikant (siehe Anhang).

5.2.2 Amplitude

Aufgrund der o.g. Ausführungen kann davon ausgegangen werden, dass die Bestimmung der Hörschwelle annähernd korrekt war. Somit zeigen die in Abbildung 6 sichtbaren Peaks und die errechnete Amplitude von 2,5 nAm bei 2 dB SL, dass es möglich ist, auch sehr nah an der Hörschwelle noch evozierte Antworten zu registrieren.

Die von anderen Autoren beschriebenen Experimente umfassen überwiegend den Intensitätsbereich oberhalb von 10 dB. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde in Abbildung 15 wieder eine Normierung vorgenommen, so dass die Amplitude bei 40 dB den Wert 1,0 hat. Die vorliegende Arbeit zeichnet sich dadurch aus, dass im Vergleich zu anderen Studien außerordentlich kleine Signale nachgewiesen werden konnten. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass die Messung signifikanter Antworten bis fast hinunter zur Hörschwelle gelungen ist.

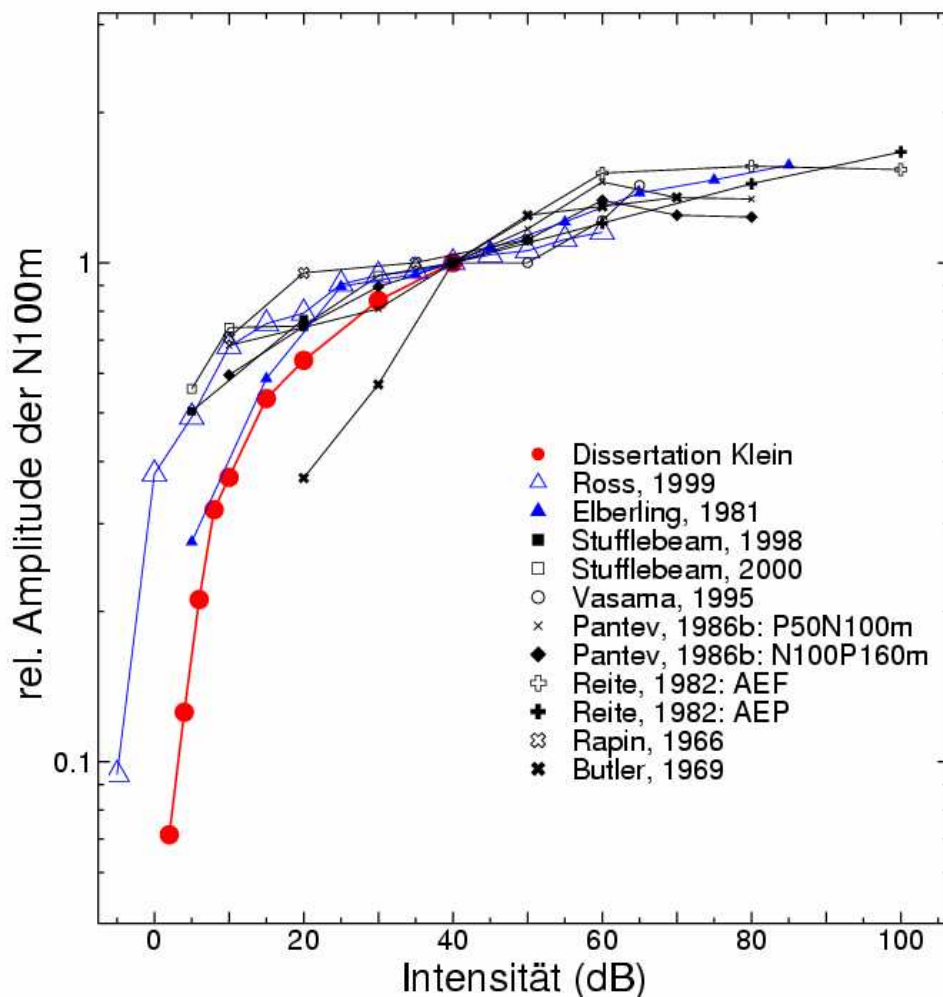


Abbildung 15: Amplitude der N100m im Vergleich mit anderen Autoren.

Der in der vorliegenden Arbeit registrierte Amplitudenverlauf der N100m zeigt mit steigender Intensität einen kontinuierlichen Anstieg, der durch die Funktion

$$A(I) = \gamma * (1 - \exp(-\beta * (I - I_0)))$$

beschrieben wird, wobei A die Amplitude und I die Intensität (in dB SL) ist. Für die Koeffizienten wurde ermittelt: $I_0 = 0,637$; $\beta = 0,034$ und $\gamma = 46,9$.

I_0 ist dabei diejenige Reizintensität, bei der die Amplitude den Wert Null erreicht. Im Graphen wird diese Intensität durch den Schnittpunkt der Funktion mit der X-Achse gekennzeichnet (Abbildung 16). Unter der Annahme, dass die N100m-Amplitude an der Hörschwelle den Wert Null erreicht, ist I_0 praktisch derjenige Betrag, um den die o.g. Funktion die wirkliche Hörschwelle verfehlt. Eine Abweichung von lediglich etwas über 0,5 dB kann dabei als deutlicher Hinweis auf eine recht genaue Abschätzung der

Hörschwelle angesehen werden. Sie beweist, dass die Hörschwellenbestimmung sogar noch präziser war als ursprünglich angenommen wurde (s. Kapitel 5.1).

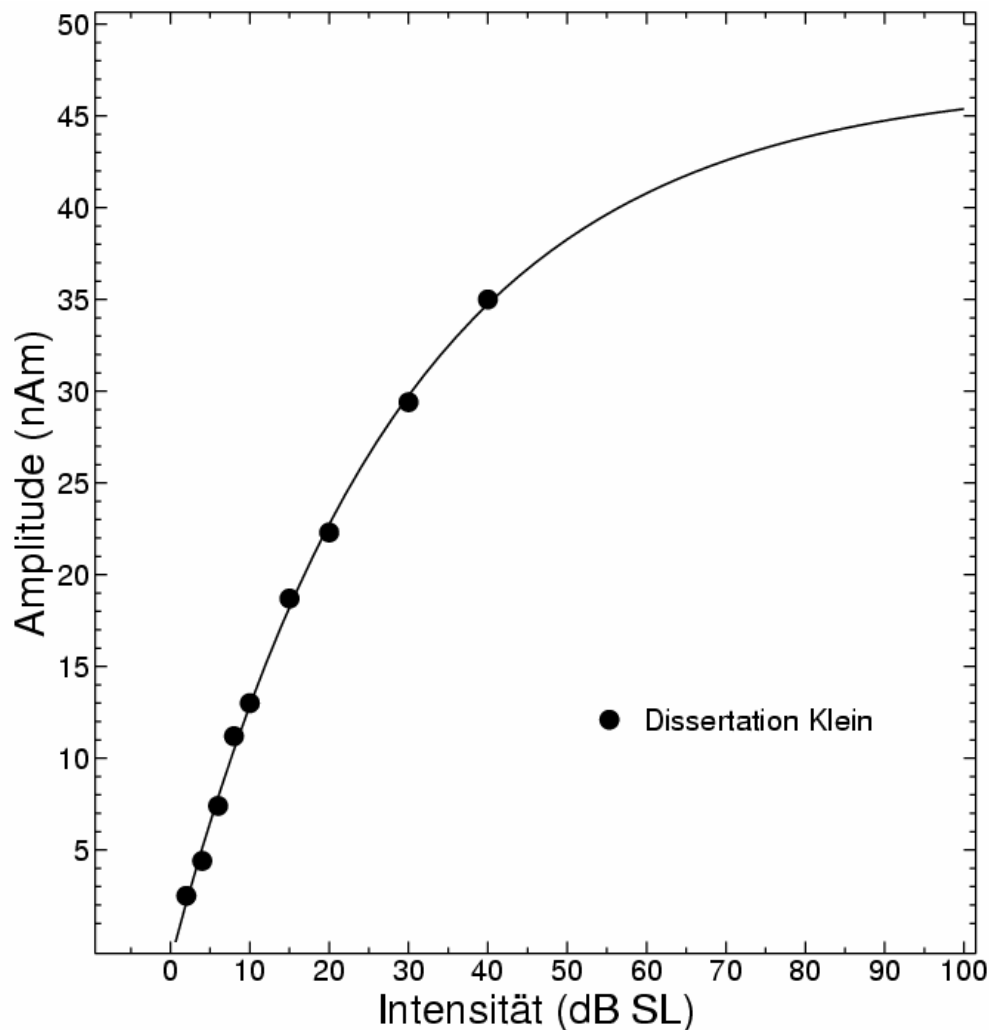


Abbildung 16: Amplituden der N100m und die berechnete Funktion. Die gemessenen Amplituden zeigen eine gute Übereinstimmung mit der Funktion

$$A(I) = 46,9 \cdot (1 - \exp(-0,034 \cdot (I - 0,637)))$$

Schnittpunkt mit der X-Achse (Amplitude Null) bei 0,637 dB.

Für den Bereich höherer Intensitäten wurde von Bak et al. (1985) ein linearer Zusammenhang zwischen Intensität und Amplitude beschrieben und von Stufflebeam et al. (1998, 2000) bestätigt. Im Gegensatz dazu geht die Amplitude gemäß o.g. Funktion für eine unbegrenzt wachsende Intensität rechnerisch gegen γ , also gegen etwa 47 nAm (siehe Abbildung 16). Zwar wurde auch diese Funktion auf Grundlage der Amplitudenwerte von 4 dB SL bis 20 dB SL berechnet, jedoch werden auch die Amplituden bei 30 und 40 dB SL durch sie gut erklärt.

Im Vergleich zu der genannten Funktion liegen die von Ross gemessenen Werte auf einer Kurve, die durch die Funktion

$$A(I) = 6,25\mu V \cdot (1 - \exp(-(I+7,5)/22,3))$$

beschrieben wird. Auf den ersten Blick zeigen die Kurven erhebliche Abweichungen, auch wenn man die Amplituden von AEP und AEF in eine gemeinsame relative Größenordnung transformiert (Abbildung 17).

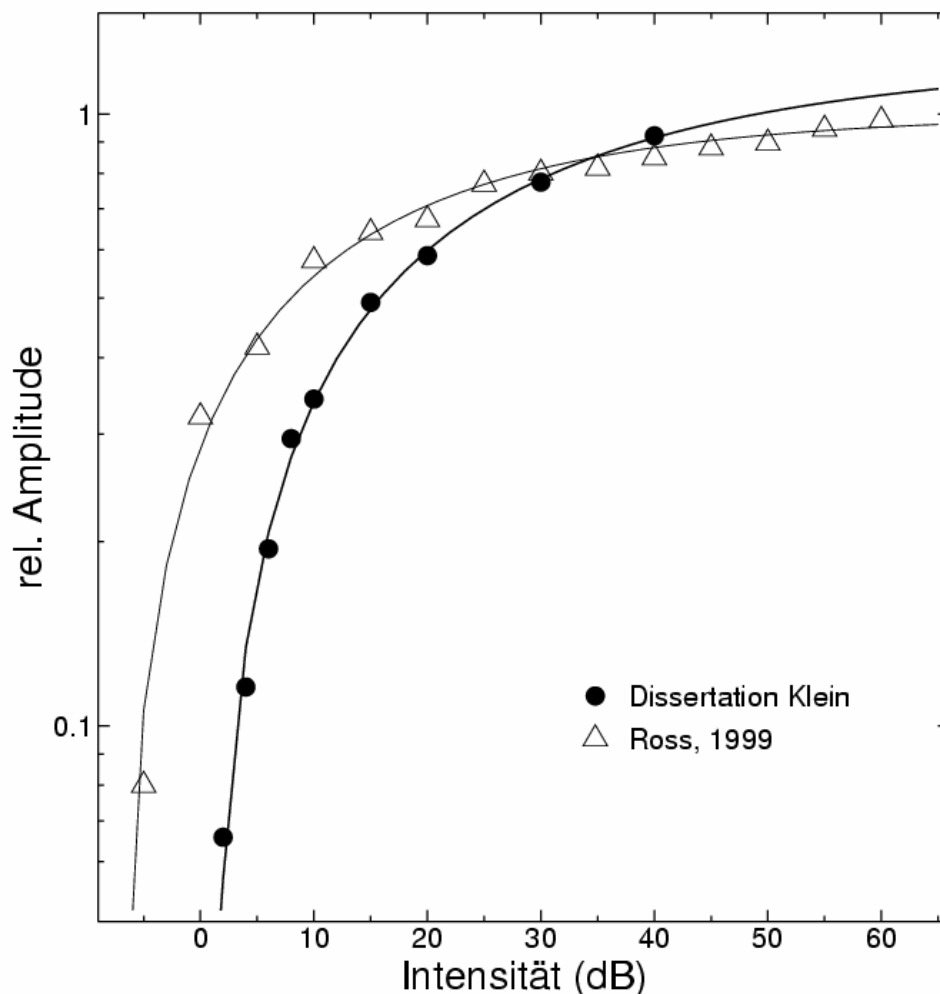


Abbildung 17: Amplitude der N100m und die berechnete Funktion im direkten Vergleich zur Arbeit von Ross, nach Normierung.

Wenn man jedoch beide Kurven um denjenigen Wert korrigiert, um den sie die Hörschwelle verfehlen (in der vorliegenden Arbeit 0,637 dB, bei Ross -7,5 dB), so

ergibt sich für den Bereich bis 20 dB eine so gute Übereinstimmung, dass die Kurven in der graphischen Darstellung kaum zu unterscheiden sind (Abbildung 18).

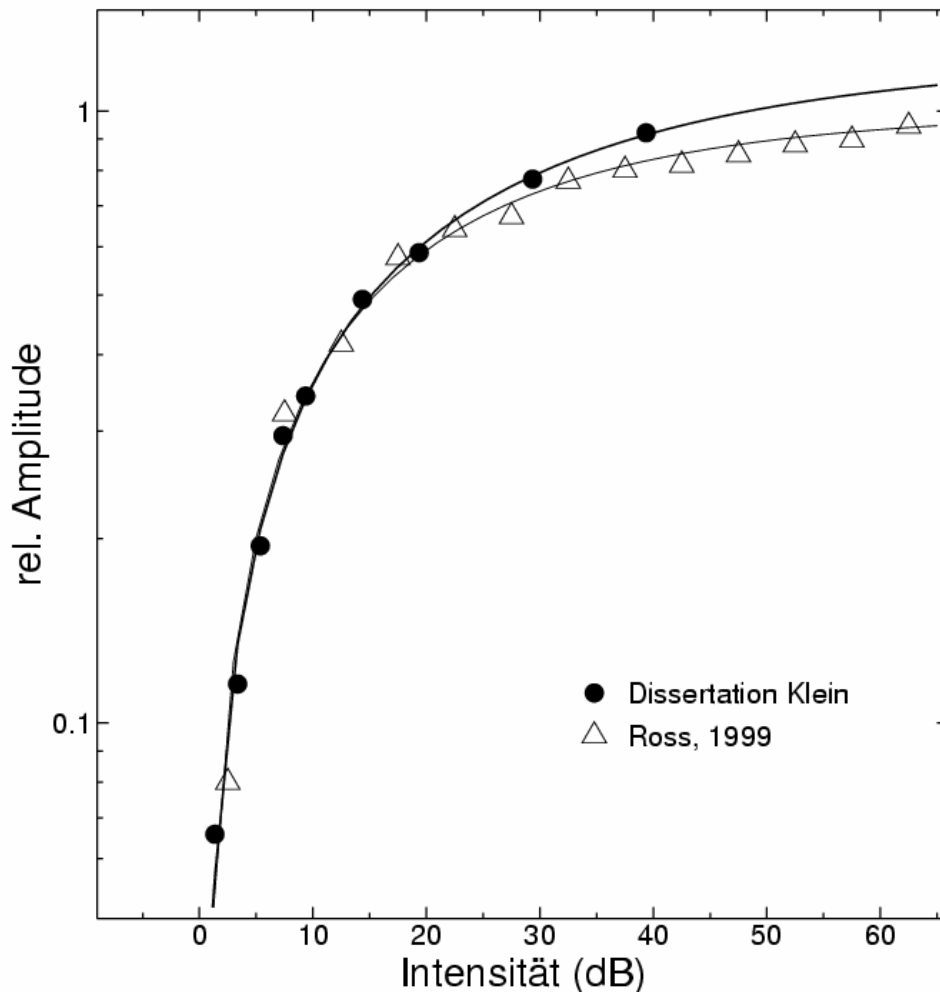


Abbildung 18: Amplitude der N100m und die berechnete Funktion im Vergleich zur Arbeit von Ross nach Korrektur der Hörschwellen.

Mathematisch führt diese Korrektur dazu, dass sich die Kurve von Ross durch die Funktion

$$A(I) = 6,25\mu V * (1 - \exp(-I/22,3))$$

beschreiben lässt und die Amplitudenwerte der vorliegenden Arbeit durch die Funktion

$$A(I) = 46,9 * (1 - \exp(-0,034 * I)), \text{ oder auch } A(I) = 46,9 * (1 - \exp(-I/29,4)).$$

Wenn man die konstanten Faktoren vernachlässigt, so lassen sich die Gleichungen notieren als

$$A(I) \sim 1 - \exp(-I/22,3) \quad (\text{Ross})$$

bzw.

$$A(I) \sim 1 - \exp(-I/29,4) \quad (\text{Klein}).$$

Für den hörschwellennahen Intensitätsbereich kann der Amplitudenanstieg einer evozierten Antwort also durch eine Gleichung der Form

$$A(I) = \gamma * (1 - \exp(-I/\beta))$$

beschrieben werden.

Für hinreichend kleine Intensitäten I lässt sich diese Formel durch Reihenentwicklung der Exponentialfunktion noch weiter vereinfachen. Näherungsweise gilt dann

$$A(I) = \gamma/\beta * I.$$

Dies bedeutet, dass die Amplitude der evozierten Antwort proportional zur Reizintensität in dB ist. Ein psychoakustisches Analogon dieser Gesetzmäßigkeit ist das allgemein bekannte Weber-Fechnersche Gesetz (Fechner 1860), das eine Proportionalität zwischen der Lautheit eines Stimulus und seiner in dB gemessenen Intensität postuliert. Das Weber-Fechnerschen Gesetz wird heutzutage nicht mehr als allgemeingültig angesehen (Stevens 1961). Elektrophysiologische Untersuchungen (z.B. Keidel und Spreng 1965, Davis und Zerlin 1966, Stevens 1970, Nelson und Lassmann 1973) gaben zudem Hinweise darauf, dass die Amplitudenabhängigkeit des AEP näherungsweise durch das von Stevens postulierte Potenzgesetz beschrieben wird. Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen allerdings recht eindeutig, dass diese bei höheren Intensitäten erhaltenen Ergebnisse nicht auf die unmittelbare Schwellennähe übertragen werden können.

5.3 Mögliche Anwendung in der objektiven Audiometrie

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es möglich ist, auch im Intensitätsbereich nahe der Hörschwelle reizkorrelierte Antworten darzustellen. In diesem Fall wurde dazu die Magnetenzephalographie eingesetzt. Bei vier von fünf untersuchten Personen war noch bei 2 dB SL eine Änderung des Magnetfeldes sichtbar.

In der Praxis ist ein derartiges Ergebnis allerdings kaum zu erreichen. Im Gegensatz zur klinischen Untersuchung konnte in den hier beschriebenen Versuchen die experimentelle Vorgehensweise an die individuell bestimmte Hörschwelle angepasst werden. Insbesondere wurde dafür gesorgt, dass Stimuli nahe der Hörschwelle überproportional oft präsentiert wurden. Zu dem guten Signal im schwellennahen Bereich trug auch die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Mittelung über 37 Kanäle bei. Aus diesen Gründen konnten auditorisch evozierte Magnetfeldänderungen noch sehr nahe an der Hörschwelle nachgewiesen werden. Um im Rahmen klinischer Untersuchungen genauso nahe an die Hörschwelle heranzukommen, wäre ein erheblicher Aufwand erforderlich. Dies zeigt das folgende Beispiel:

Bei einer Reizintensität von 40 dB SL sind reizkorrelierte Antworten in der Regel deutlich ausgeprägt. Es sind daher nur relativ wenige Epochen notwendig, um sie sichtbar zu machen. Angenommen hierfür sind 25 Epochen erforderlich. Bei einer Abnahme der Reizintensität auf zehn bis 15 dB SL ist im Vergleich zu 40 dB SL die Amplitude etwa halb so groß (siehe Abbildungen 10, 11 und 12 sowie Tabelle 7). Um das Signal-Rausch-Verhältnis konstant zu halten, muss die Standardabweichung des Rauschens ebenfalls auf die Hälfte reduziert werden. Dazu ist es erforderlich, die Anzahl der Epochen um den Faktor 4, also auf 100 zu erhöhen. Dies bedeutet für eine Reizintensität von zehn bis 15 dB eine Zunahme der Messzeit um das Vierfache. Eine nochmalige Vervielfachung der Epochenanzahl hingegen würde das Ergebnis nur um etwa 5 dB besser, d.h. die Bestimmung der Hörschwelle um etwa 5 dB genauer machen. Um dann noch näher an die Hörschwelle zu kommen, wären im Vergleich zu einer Reizintensität von 40 dB SL mehr als 16-mal so viele Epochen nötig.

Dieses Beispiel verdeutlicht, dass eine höhere Präzision nur durch eine größere Anzahl von Mittelungen und damit durch eine Verlängerung der Messzeit erreicht werden kann. Steht aber – wie in den Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit – ein Vielkanal-Gerät zur Verfügung, so kann wiederum Messzeit eingespart werden. Aber

auch hier stellt sich die generelle Frage, wie präzise eine Hörschwellenbestimmung überhaupt sein muss: Ab einem gewissen Punkt steigt das Verhältnis zwischen Aufwand und Ergebnis in jedem Falle rapide an.

Eine methodische Verbesserung könnte darin bestehen, die Latenzkennlinie bei der Schwellenbestimmung zu berücksichtigen, so wie es Rapin et al. schon 1966 für auditorisch evozierte Potenziale vorschlugen. Sofern gezeigt werden könnte, dass die Beziehung zwischen der Intensität eines Reizes und der Latenz nur vergleichsweise geringen interindividuellen Schwankungen unterliegt, könnte die Hörschwelle aus wenigen, ausreichend sicher bestimmbar Latenzwerten extrapoliert werden. Ob die Latenzzeitfunktion, die im Rahmen dieser Arbeit ermittelt wurde, in ausreichendem Maße auf andere Menschen übertragbar ist, müsste in einem größeren Kollektiv untersucht werden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die in dieser Arbeit beschriebenen Amplituden- und Latenzkennlinien bei einer Stimulusfrequenz von 1000 Hz registriert wurden. Die von verschiedenen Autoren beschriebene Frequenzabhängigkeit der Latenzzeit beschränkt die Gültigkeit der hier bestimmten Latenzfunktion auf diese Frequenz.

Probleme bei der Hörschwellenbestimmung mittels Extrapolation wären in jedem Fall bei Patienten mit cochleärer Hörstörung zu erwarten. Mit zunehmender Reizintensität nimmt bei diesen Patienten die empfundene Lautheit überproportional zu („Lautheitsausgleich“, „Recruitment“). Eine Extrapolation der Latenzkennlinie mit Hilfe einer Funktion, die bei normal hörenden Probanden entwickelt wurde, wäre daher problematisch. Über einen zusätzlichen Parameter müsste also das Ausmaß der cochleären Hörstörung in die Latenzfunktion eingehen. Zwar erscheint es grundsätzlich machbar, eine auf diese Weise verallgemeinerte Latenzfunktion durch Untersuchung hinreichend vieler Patienten mit bekannter Hörstörung zu bestimmen. Im Rahmen der objektiven Audiometrie stellt sich jedoch das umgekehrte Problem: Die Untersuchung wird durchgeführt, um Aufschluss über das Ausmaß der Hörstörung zu erhalten. Es wären daher beim einzelnen Patienten Messungen bei sehr vielen verschiedenen Intensitäten erforderlich, um alle Parameter einer generelleren Latenzfunktion ausreichend genau zu bestimmen und so auf das Ausmaß der Hörstörung zu schließen. Dies erscheint kaum praktikabel.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, wie sich das auditorisch evozierte Magnetfeld (AEF) verändert, wenn sich die Intensität des auditorischen Reizes der Hörschwelle nähert. Dazu wurden fünf Versuchspersonen akustische Reize verschiedener Intensitäten präsentiert. Die Intensität der Reize war an die individuelle Hörschwelle der Versuchspersonen angepasst, die unmittelbar vor Beginn jeder Messung mit einer geschätzten Genauigkeit von etwa 2 dB bestimmt wurde. Bezogen auf diese Schwelle betragen die Stimulusintensitäten 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 und 40 dB SL („sensation level“).

Dank eines speziell an die Bedürfnisse dieser Studie angepassten experimentellen Designs (eine Stimulusintensität wurden umso öfter präsentiert, je näher sie an der Schwelle lag) gelang es bei vier von fünf Probanden, bereits 2 dB oberhalb der Hörschwelle eine deutliche evozierte Antwort nachzuweisen. Die Antwort wurde dominiert von der AEF-Komponente N100m. Bei höheren Stimulusintensitäten hat diese Komponente eine Latenzzeit von etwa 100 ms. Bei einer Intensität von nur 2 dB SL hatte diese Welle dagegen eine Latenz von etwa 180 ms. Die Intensitätsabhängigkeit der Latenz ließ sich durch die Funktion

$$L(I) = \alpha * \exp(-\beta * I) + \gamma$$

beschreiben. Entsprechend ergab sich für die Amplitudenkennlinie die Funktion

$$A(I) = \gamma * (1 - \exp(-\beta * (I - I_0))).$$

Die Parameter dieser beiden Funktionen wurden mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an die Daten angepasst. Für die Latenzfunktion ergaben sich die Werte $\alpha = 115,8$; $\beta = 0,0768$; $\gamma = 91,4$ und für die Amplitudenfunktion die Werte $\beta = 0,034$; $\gamma = 46,94$ und $I_0 = 0,637$ dB. Unter der Voraussetzung, dass die AEF-Amplitude bei Annäherung der Stimulusintensität an die Hörschwelle gegen Null geht, gibt der Parameter I_0 an, um wie viel die vor der MEG-Messung ermittelte Hörschwelle die tatsächliche Hörschwelle im Mittel über alle Versuchspersonen verfehlte. In Schwellennähe kann die hier gefundene Amplitudenfunktion durch eine lineare Funktion approximiert werden; formal stellt sie somit ein Analogon zum bekannten Weber-Fechnerschen Gesetz der Psychoakustik dar.

Literaturverzeichnis

1. Baillet S, Moshier JC, Leahy RM (2001) Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Process Mag* 18(6): 14-30
2. Bak CK, Lebech J, Særmark K (1985) Dependence of the auditory evoked magnetic field (100 msec signal) of the human brain on the intensity of the stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61: 141-149
3. Baumgartner C (1994) MEG, EEG and ECoG: Discussion. *Acta Neurol Scand Suppl* 152: 91-92
4. Benzel EC, Lewine JD, Bucholz RD, Orrison WW (1993) Magnetic source imaging: A review of the Magnes System of Biomagnetic Technologies Incorporated. *Neurosurgery* 33: 252-259
5. Berger, H (1929) Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat Nervenkr* 87, 527-570
6. Bonferroni CE (1935) Il calcolo delle assicurazioni su gruppi di teste. In: *Studi in Onore del Professore Salvatore Ortu Carboni*. Rom, 13-60
7. Cohen D, Cuffin BN (1983) Demonstration of useful differences between magnetencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56: 38-51
8. Cohen D, Cuffin BN, Yunokuchi K, Maniewski R., Purcell C., Cosgrove GR, Ives J, Kennedy JG, and Schomer DL (1990) MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain. *Ann Neurol* 28: 811-817
9. Davis H, Zerlin S (1966) Acoustic Relations of the Human Vertex Potential. *J Acoust Soc Am* 39, 109-116
10. Davis PA (1939) Effects of acoustic stimuli in the waking human brain. *J Neurophysiol* 2, 494-499

11. Dawson GD (1951) A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. *J Physiol* 115: 2-3
12. Eggermont JJ, Ponton CW (2002) The neurophysiology of auditory perception: from single units to evoked potentials. *Audiol Neurootol* 7: 71- 99
13. Elberling C, Bak C, Kofoed B, Lebech J, Særmark K (1981) Auditory magnetic fields from the human cortex. Influence of stimulus intensity. *Scand Audiol* 10: 203-207
14. Elberling C, Bak C, Kofoed B, Lebech J, Særmark K (1982) Auditory magnetic fields: Source location and 'tonotopical organization' in the right hemisphere of the human brain. *Scand Audiol* 11: 61-65
15. Fechner GT (1860). *Elemente der Psychophysik*. Breitkopf und Härtel, Leipzig
16. Gage NM, Roberts TPL (2000) Temporal integration: reflections in the M100 of the auditory evoked field. *Neuroreport* 11: 2723-2726
17. Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993) Magnetencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 65: 413-497
18. Hari R (1990) The neuromagnetic method in the study of the human auditory cortex. In: Grandori F, Hoke M, Romani GL (Hrsg) *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials*. *Adv. Audiol.*, Vol. 6. Karger, Basel, S 222-282
19. Hari R, Hämäläinen M, Ilmoniemi R, Lounasmaa OV (1991) MEG versus EEG localization test. *Ann Neurol* 30: 223-224
20. Hari R, Ilmoniemi R (1986) *Cerebral magnetic fields*. *CRC Crit Rev Biomed Engng* 14: 93- 126
21. Josephson BD (1962) Possible new effects in superconductive tunnelling. *Phys Lett* 1(7): 251-253
22. Joutsiniemi SL (1988) Comparison between electric evoked potentials, source dipole components and magnetic evoked fields elicited by noise/square-wave stimuli. *Acta Neurol Scand* 78: 337-345

23. Keidel WD, Spreng M (1965) Neurophysiological evidence for the Stevens Power Function in man. *J Acoust Soc Am* 38, 191-195
24. Kraus N, McGee T (1992) Electrophysiology of the human auditory system. In: Popper AN, Fay RR (Hrsg) *The mammalian auditory pathway: Neurophysiology*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 335-404
25. Kraus N, McGee T (1995) The middle latency response generating system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 44: 93-101
26. Leahy RM, Mosher JC, Spencer ME, Huang MX, Lewine JD (1998) A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107(2): 159-173
27. Lounasmaa OV, Hamalainen M, Hari R, Salmelin R (1996) Information processing in the human brain: magnetoencephalographic approach. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93: 8809–8815
28. Lütkenhöner B (1992) *Möglichkeiten und Grenzen der neuromagnetischen Quellenanalyse*. LIT Verlag Münster Hamburg Berlin Wien London
29. Lütkenhöner B (1996) Current dipole localization with an ideal magnetometer system. *IEEE Trans Biomed Eng* 45: 1049-1061
30. Lütkenhöner B (2003a) Single-dipole analyses of the N100m are not suitable for characterizing the cortical representation of pitch. *Audiol Neurootol* 8: 222-233
31. Lütkenhöner B (2003b) Magnetoencephalography and its Achilles' heel. *J Physiol Paris* 97: 641-658
32. Lütkenhöner B, Krumbholz K, Lammertmann C, Seither-Preisler A, Steinsträter O, Patterson RD (2003a) Localization of primary auditory cortex in humans by magnetoencephalography. *NeuroImage* 18: 58-66
33. Lütkenhöner B, Krumbholz K, Seither-Preisler A (2003b) Studies of tonotopy based on wave N100 of the auditory evoked field are problematic. *NeuroImage* 19: 935-949

34. Lütkenhöner B, Lammertmann C, Knecht S (2001) Latency of auditory evoked field deflection N100m ruled by pitch or spectrum? *Audiol Neurootol* 6: 263-278
35. Lütkenhöner B, Steinsträter O (1998) High-precision neuromagnetic study of the functional organization of the human auditory cortex. *Audiol Neurootol* 3: 191-213
36. McCallum WC, Curry SH (1980) The form and distribution of auditory evoked potentials and CNVs when stimuli and responses are lateralized. In: Lehmann D, Callaway E (Hrsg) *Progress in Brain Research*. Elsevier, Amsterdam, Bd. 54 S 767-775.
37. Näätänen R, Picton T (1987) The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24: 375-425
38. Nelson DA, Lassman FM (1973) Combined effects of recovery period and stimulus intensity on the human auditory evoked vertex response. *J Speech Hear Res* 16: 297-308
39. Neukirch M, Hegerl U, Kötz R, Dorn H, Gallinat U, Herrmann WM (2002) Comparison of the amplitude/ intensity function of the auditory evoked N1m and N1 components. *Neuropsychobiology* 45: 41-48
40. Pantev C, Gallen C, Hampson S, Buchanan S, Sobel D (1991) Reproducibility and validity of neuromagnetic source localization using a large array biomagnetometer. *Am J EEG Technol* 31: 83-101
41. Pantev C, Hoke M, Lehnertz K, Lütkenhöner B, Anogianakis G, Wittkowski W (1988) Tonal organization of the human auditory cortex revealed by transient auditory evoked magnetic fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69: 160-170
42. Pantev C, Hoke M, Lütkenhöner B, Lehnertz K, Spittka J (1986b) Causes of differences in the input-output characteristics of simultaneously recorded auditory evoked magnetic fields and potentials. *Audiology* 25: 263-276
43. Pantev C, Lütkenhöner B, Hoke M, Lehnertz K (1986a) Comparison between simultaneously recorded auditory-evoked magnetic fields and potentials elicited

- by ipsilateral, contralateral and binaural tone burst stimulation. *Audiology* 25: 54-61
44. Picton TW (1990) Auditory evoked potentials. In: Daly DD, Pedley TA (Hrsg) *Current practice of clinical electroencephalography*. Raven Press, Ltd., New York, S 625-687
45. Rapin I, Schimmel H, Tourk LM, Krasnegor NA, Pollak C (1966) Evoked responses to clicks and tones of varying intensity in waking adults. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 21, 335- 344
46. Reite M, Adams M, Simon J, Teale P, Sheeder J, Richardson D, Grabbe R (1994) Auditory M100 component 1: relationship to Heschl's gyri. *Brain Res Cogn Brain Res* 2: 13-20
47. Reite M, Zimmerman JT, Edrich J, Zimmerman JE (1982) Auditory evoked magnetic fields: response amplitude vs. stimulus intensity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 54: 147-152
48. Roberts TPL, Ferrari P, Stufflebeam SM, Poeppel D (2000) Latency of the auditory evoked neuromagnetic field components: stimulus dependence and insights toward perception. *J Clin Neurophysiol* 17(2): 114-129
49. Roberts TPL, Poeppel D (1996) Latency of auditory evoked M100 as a function of tone frequency. *Neuroreport* 7: 1138-1140
50. Romani GL (1987) The inverse problem in MEG studies: an instrumental and analytical perspective. *Phys Med Biol* 32(1): 23-31
51. Romani GL, Williamson SJ, Kaufman L (1982) Tonotopic organization of the human auditory cortex. *Science* 216: 1339-1340
52. Ross B, Lütkenhöner B, Pantev C, Hoke M (1999) Frequency-specific threshold determination with the CERAGramm method: basic principles and retrospective evaluation of data. *Audiol Neurootol* 4: 12-27

53. Ross, B (2001) Objektive frequenzspezifische Hörschwellenbestimmung mit Hilfe kortikaler auditorisch evozierter Potenziale: Signaldetektion mit den Methoden der statistischen Signaltheorie. Dissertationsschrift, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
54. Stevens SS (1961) To honor Fechner and repeal his law - a Power Function, not a Log Function, describes operating characteristic of a sensory system. Science 133: 80-86
55. Stevens SS (1970) Neural events and the psychophysical law. Science 170: 1043-1050
56. Stufflebeam SM, Poeppel D, Roberts TPL (2000) Temporal encoding in auditory evoked neuromagnetic fields: stochastic resonance. Neuroreport 11: 4081-4085
57. Stufflebeam SM, Poeppel D, Rowley HA, Roberts TPL (1998) Peri-threshold encoding of stimulus frequency and intensity in the M100 latency. Neuroreport 9: 91-94
58. Vasama JP, Mäkela JP, Tissari SO, Hämäläinen MS (1995) Effects of intensity variation on human auditory evoked fields. Acta otolaryngol 115: 616-621
59. Williams HL, Tepas DI, Morlock HC (1962) Evoked responses to clicks and electroencephalographic stages of sleep in man. Science 138, 685-686-223
60. Williamson SJ (1991) MEG versus EEG localization test. Ann Neurol 30: 222
61. Woods DL (1995) The component structure of the N1 wave of the human auditory evoked potential. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 44: 102-109

weitere Quellen:

62. <http://europa.eu.int/comm/research/news-centre/de/pur/03-02-pur01c.html>; zuletzt abgerufen am 29.10.2005 (Josephson- Effekt)
63. <http://iva.uni-ulm.de/PHYSIK/VORLESUNG/elehre/node119.html>; zuletzt abgerufen am 29.10.2005 (Abbildung)

64. http://www.microtherapy.de/imt_de/fachinfo/biomag/whatis_de.html; zuletzt abgerufen am 29.10.2005 (Biomagnetismus)

Abbildungsnachweise

Bei allen Abbildungen handelt es sich um selbstständig angefertigte Grafiken, Diagramme und Fotografien, mit Ausnahme der folgenden:

Abbildung 1: Abbildung modifiziert nach „IVA - Integriertes vorklinisches Ausbildungssystem der Universität Ulm“, <http://iva.uni-ulm.de> (zuletzt abgerufen am 21.7.2005)

Abbildung 2: Abbildung modifiziert nach Pantev et al., 1991

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen und zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben:

Mein Dank gilt besonders Herrn Professor Dr. B. Lütkenhöner für den Vorschlag des Dissertationsthemas, die Betreuung der Experimente und der gesamten Arbeit. Ganz besonders möchte ich mich für die Hilfe im Umgang mit den spezifischen Computerprogrammen bedanken, die manchmal Stunden in Anspruch nahm.

Herrn Dr. B. Ross danke ich für das Programmieren der Stimulationssequenzen und für seine mir zur Verfügung gestellte Dissertationsschrift. Frau K. Berning danke ich für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Messungen.

Für die Hilfe bei den Statistiken und den entsprechenden Abbildungen danke ich herzlich Frau Dr. Seither-Preisler.

Bei allen „Probelesern“, ganz besonders aber Herrn Dr. Schumacher, bedanke ich mich für die äußerst hilfreichen Hinweise und Kritiken.

Mein Dank gilt weiterhin meiner Familie und meiner Freundin Nadine Schmidt für die seelische Unterstützung. Nadine danke ich besonders für ihre Geduld, wenn ich mal wieder den Abend und die halbe Nacht am Computer verbracht habe, und für ihre Mitwirkung bei den Experimenten. Außerdem danke ich allen, die mich sonst unterstützt und aufgemuntert haben.

Anhang

Anhang 1: Stimulusintensitäten

		Messung					
		1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2
A0064	Run 1	16	14	16	20	14	16
	Run 2	16	14	16	20	14	14
	Run 3	16	14	16	18	14	14
	Run 4	16	14	16	18	14	14
H0022	Run 1	8	10	10	20	16	20
	Run 2	8	14	10	20	16	21
	Run 3	10	14	10	20	17	20
	Run 4	14	14	10	20	16	20
H0024	Run 1	11	13	9	14	10	18
	Run 2	11	13	9	14	10	16
	Run 3	11	13	9	14	12	14
	Run 4	11	13	9	14	12	12
G0042	Run 1	19	21	14	15	13	16
	Run 2	21	20	14	15	13	15
	Run 3	21	21	14	15	13	13
	Run 4	19	21	14	15	13	13
Neuro102	Run 1	17	19	20	14	9	12
	Run 2	17	19	20	14	8	14
	Run 3	17	19	20	14	10	16
	Run 4	17	19	20	14	11	14

Tabelle 9: Rohdaten der Hörschwellenbestimmungen. Die in der Tabelle angegebenen Intensitäten wurden während der jeweiligen Messung am Tongenerator auf einer ungeeichten Dezibelskala eingestellt.

Anhang 2: Zeitverlauf der Dipolamplitude für weitere Probanden¹

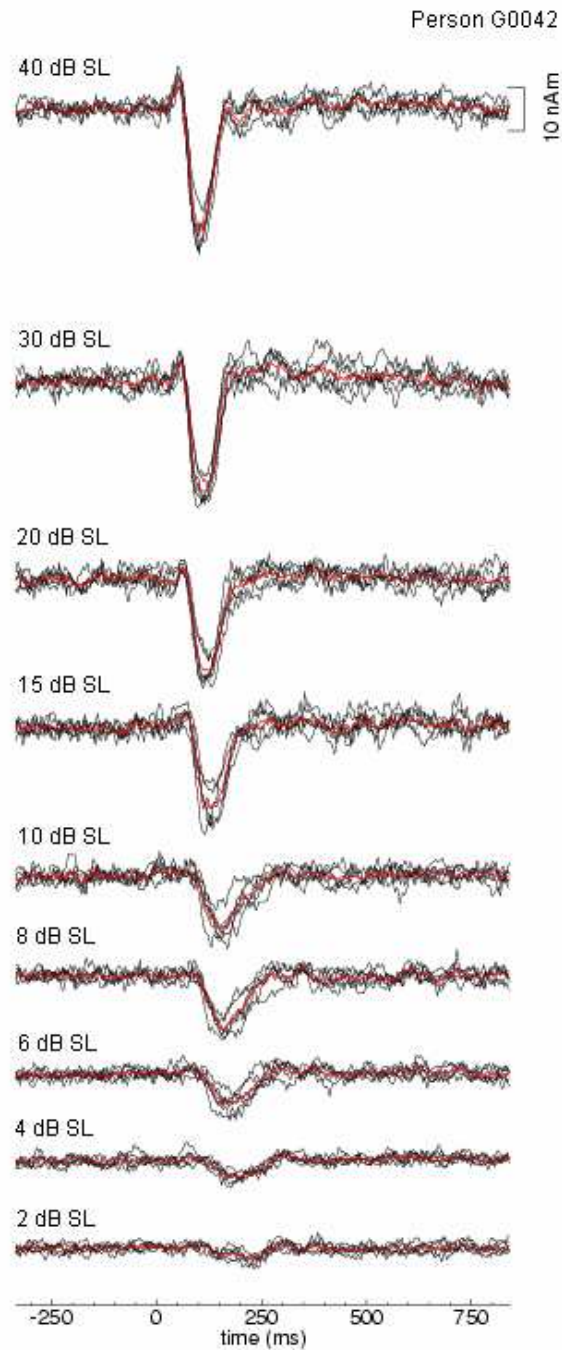


Abbildung 19: Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten. Versuchsperson G0042.

¹ Die Kurven für Proband A0064 wurden bereits in Abbildung 5 gezeigt.

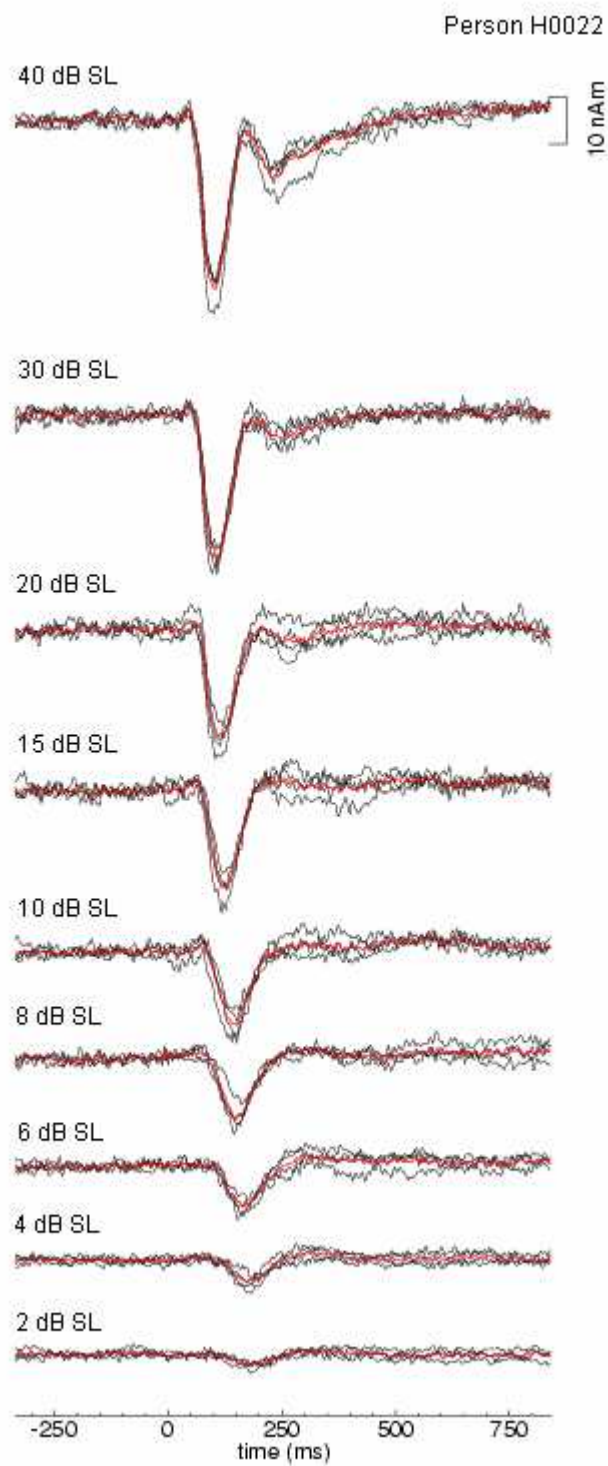


Abbildung 20: Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten. Versuchsperson H0022.

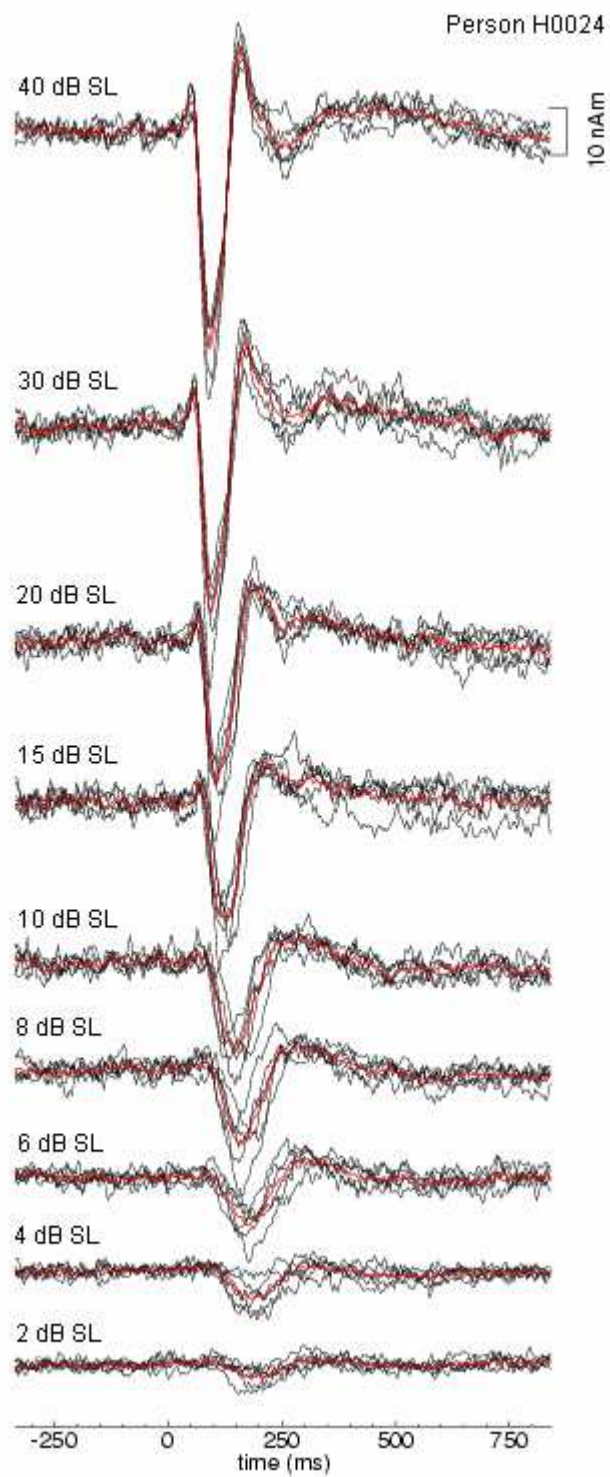


Abbildung 21: Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten. Versuchsperson H0024.

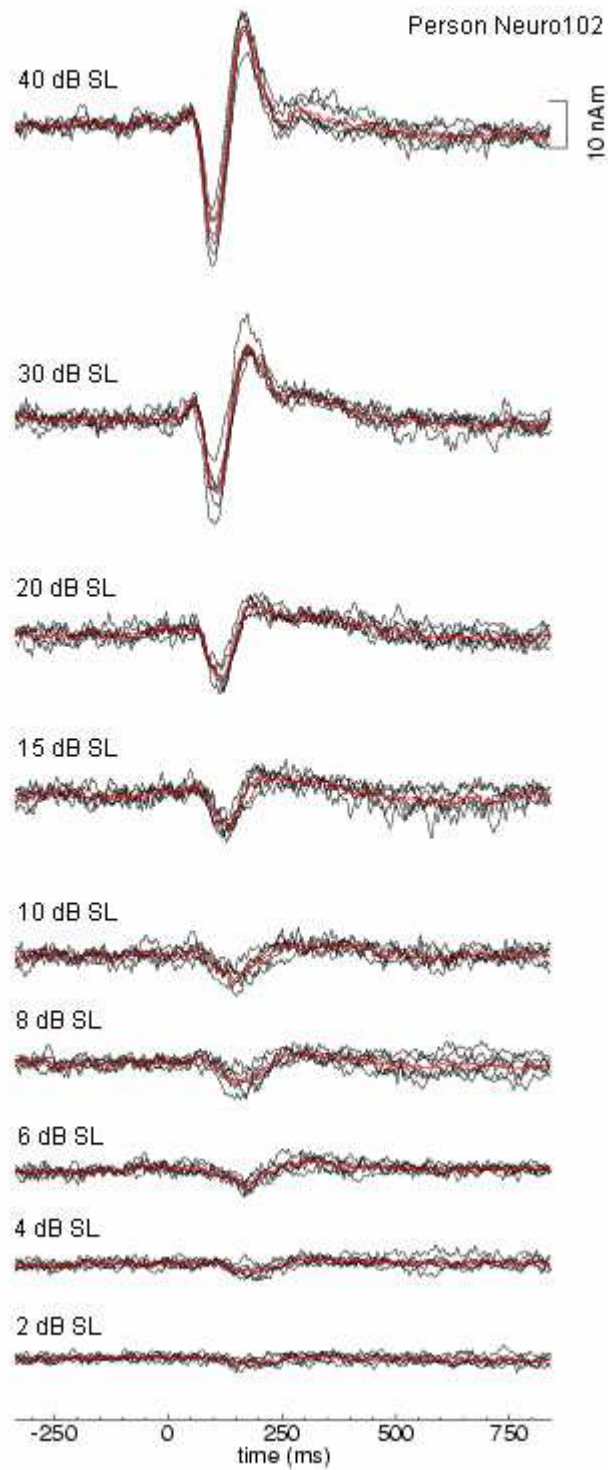


Abbildung 22: Übersicht über den Verlauf der Dipolamplitude in Abhängigkeit von der Zeit bei den verschiedenen Intensitäten. Versuchsperson Neuro102.

Anhang 3: Statistische Signifikanztestung

Bonferroni/Dunn for N100m-Latenz

Effect: Category for N100m-Latenz

Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
2 dB SL, 4 dB SL	-2,7	27,4	,7338	
2 dB SL, 6 dB SL	18,8	27,4	,0223	
2 dB SL, 8 dB SL	29,6	27,4	,0007	S
2 dB SL, 10 dB SL	37,0	27,4	<,0001	S
2 dB SL, 15 dB SL	57,1	27,4	<,0001	S
2 dB SL, 20 dB SL	71,2	27,4	<,0001	S
2 dB SL, 30 dB SL	80,0	27,4	<,0001	S
2 dB SL, 40 dB SL	84,7	27,4	<,0001	S
4 dB SL, 6 dB SL	21,5	27,4	,0099	
4 dB SL, 8 dB SL	32,3	27,4	,0003	S
4 dB SL, 10 dB SL	39,6	27,4	<,0001	S
4 dB SL, 15 dB SL	59,8	27,4	<,0001	S
4 dB SL, 20 dB SL	73,9	27,4	<,0001	S
4 dB SL, 30 dB SL	82,7	27,4	<,0001	S
4 dB SL, 40 dB SL	87,4	27,4	<,0001	S
6 dB SL, 8 dB SL	10,8	27,4	,1796	
6 dB SL, 10 dB SL	18,1	27,4	,0272	
6 dB SL, 15 dB SL	38,3	27,4	<,0001	S
6 dB SL, 20 dB SL	52,4	27,4	<,0001	S
6 dB SL, 30 dB SL	61,2	27,4	<,0001	S
6 dB SL, 40 dB SL	65,9	27,4	<,0001	S
8 dB SL, 10 dB SL	7,4	27,4	,3526	
8 dB SL, 15 dB SL	27,6	27,4	,0013	S
8 dB SL, 20 dB SL	41,7	27,4	<,0001	S
8 dB SL, 30 dB SL	50,4	27,4	<,0001	S
8 dB SL, 40 dB SL	55,1	27,4	<,0001	S
10 dB SL, 15 dB SL	20,2	27,4	,0149	
10 dB SL, 20 dB SL	34,3	27,4	,0001	S
10 dB SL, 30 dB SL	43,0	27,4	<,0001	S
10 dB SL, 40 dB SL	47,7	27,4	<,0001	S
15 dB SL, 20 dB SL	14,1	27,4	,0812	
15 dB SL, 30 dB SL	22,8	27,4	,0064	
15 dB SL, 40 dB SL	27,6	27,4	,0013	S
20 dB SL, 30 dB SL	8,7	27,4	,2732	
20 dB SL, 40 dB SL	13,4	27,4	,0960	
30 dB SL, 40 dB SL	4,7	27,4	,5525	

Comparisons in this table are not significant unless the corresponding p-value is less than ,0014.

Abbildung 23: Bonferroni-korrigierte Signifikanzanalyse für die Latenzzeiten. Signifikanzniveau 5%. Kennzeichnung von signifikanten Unterschieden durch ein „S“ am Ende der Zeile.

Bonferroni/Dunn for N100m-Amplitude
Effect: Category for N100m-Amplitude
Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
2 dB SL, 4 dB SL	-1,8	7,9	,4178	
2 dB SL, 6 dB SL	-4,8	7,9	,0384	
2 dB SL, 8 dB SL	-8,7	7,9	,0005	S
2 dB SL, 10 dB SL	-10,4	7,9	<,0001	S
2 dB SL, 15 dB SL	-16,2	7,9	<,0001	S
2 dB SL, 20 dB SL	-19,8	7,9	<,0001	S
2 dB SL, 30 dB SL	-26,9	7,9	<,0001	S
2 dB SL, 40 dB SL	-32,5	7,9	<,0001	S
4 dB SL, 6 dB SL	-3,0	7,9	,1901	
4 dB SL, 8 dB SL	-6,8	7,9	,0047	
4 dB SL, 10 dB SL	-8,6	7,9	,0006	S
4 dB SL, 15 dB SL	-14,3	7,9	<,0001	S
4 dB SL, 20 dB SL	-17,9	7,9	<,0001	S
4 dB SL, 30 dB SL	-25,0	7,9	<,0001	S
4 dB SL, 40 dB SL	-30,7	7,9	<,0001	S
6 dB SL, 8 dB SL	-3,8	7,9	,0992	
6 dB SL, 10 dB SL	-5,6	7,9	,0179	
6 dB SL, 15 dB SL	-11,3	7,9	<,0001	S
6 dB SL, 20 dB SL	-14,9	7,9	<,0001	S
6 dB SL, 30 dB SL	-22,0	7,9	<,0001	S
6 dB SL, 40 dB SL	-27,7	7,9	<,0001	S
8 dB SL, 10 dB SL	-1,8	7,9	,4309	
8 dB SL, 15 dB SL	-7,5	7,9	,0021	
8 dB SL, 20 dB SL	-11,1	7,9	<,0001	S
8 dB SL, 30 dB SL	-18,2	7,9	<,0001	S
8 dB SL, 40 dB SL	-23,9	7,9	<,0001	S
10 dB SL, 15 dB SL	-5,7	7,9	,0159	
10 dB SL, 20 dB SL	-9,3	7,9	,0002	S
10 dB SL, 30 dB SL	-16,4	7,9	<,0001	S
10 dB SL, 40 dB SL	-22,1	7,9	<,0001	S
15 dB SL, 20 dB SL	-3,6	7,9	,1174	
15 dB SL, 30 dB SL	-10,7	7,9	<,0001	S
15 dB SL, 40 dB SL	-16,3	7,9	<,0001	S
20 dB SL, 30 dB SL	-7,1	7,9	,0034	
20 dB SL, 40 dB SL	-12,7	7,9	<,0001	S
30 dB SL, 40 dB SL	-5,6	7,9	,0172	

Comparisons in this table are not significant unless the corresponding p-value is less than ,0014.

Abbildung 24: Bonferroni- korrigierte Signifikanzanalyse für die Amplituden. Signifikanzniveau 5%. Kennzeichnung von signifikanten Unterschieden durch ein „S“ am Ende der Zeile.