

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion zu den Ergebnissen der kortikalen Potenzialantworten**

#### **5.1.1 Entwicklung der kortikalen Potenzialantworten**

In der vorliegenden Arbeit wurden die kortikalen Potenzialantworten von 47 Kindern im Alter von 4 Wochen und 5 Monaten sowie von 24 erwachsenen Kontrollpersonen ausgewertet. Die Ergebnisse bestätigten die Arbeitshypothese, dass die kortikalen EKP erheblichen entwicklungsbedingten Veränderungen unterliegen. In den gemittelten Standardantworten auf die erste Silbe im Doppelreiz dominierte bei den Kindern im Alter von 4 Wochen bei 290 ms eine Positivierung. Auf die zweite Silbe konnte entweder keine eindeutige bzw. nur eine abgeschwächte positive Antwort evoziert werden. Bei einer Wiederholungsmessung nach 4 Monaten ließen sich eine Latenzabnahme sowie eine Amplitudenzunahme der kortikalen Potenzialantworten objektivieren. Die Mehrzahl der veröffentlichten Studien (Barnet et al., 1975; Ohlrich et al., 1978; Kurtzberg et al., 1986; Novak et al., 1989; Kushnerenko et al., 2002) berichtete ebenfalls von einer dominierenden positiven Komponente, der zumeist eine Negativierung folgte. Die beobachtete Latenzabnahme innerhalb der ersten Entwicklungsmonate entspricht den Ergebnissen anderer Studien (Barnet et al., 1975; Ohlrich et al., 1978; Kurtzberg et al., 1986; Novak et al., 1989; Kushnerenko et al., 2002), die ebenfalls einen longitudinalen Vergleich bei Kindern im ersten Lebensjahr durchgeführt hatten. Die Latenzabnahme ist meiner Ansicht nach als Ausdruck von umfangreichen reifungsbedingten Veränderungen des kindlichen Gehirns zu interpretieren. Diese beinhalten unter anderem den Prozess der Myelinisierung, woraus eine Zunahme der Nervenleitungs geschwindigkeit resultiert (Barnet et al., 1975; Huttenlocher et al. 1982; Eggermont 1985, 1988, 1992). Die Erzeugung schnellerer neuronaler Antworten spiegelt sich demnach in dem früheren zeitlichen Auftreten der EKP-Komponenten wider. Die Amplitudenzunahme innerhalb der ersten 5 Lebensmonate steht ebenfalls im Einklang mit den Arbeiten von Barnet et al. (1975), Ohlrich et al. (1978), Kurtzberg et al. (1986), Shucard et al. (1987), Vaughan et al. (1992) und Kushnerenko et al. (2002). Das Amplitudenwachstum wurde in vielen Arbeiten (u.a. Vaughan et al., 1992) als Hinweis auf eine Veränderung in der Anzahl der involvierten Neuronenpopulationen sowie in der aktiven Synapsendichte gesehen. Diese Interpretation ist meiner Ansicht nach auch für die vorliegende Arbeit wahrscheinlich. Des Weiteren zeichneten sich in der vorliegenden Studie auch morphologische Veränderungen in den kortikalen Potenzialantworten ab. Während sich die positiven Gipfel im Alter von 4 Wochen noch sehr diffus

darstellten, differenzierten sie sich innerhalb von 4 Monaten zu schärferen Amplitudenspitzen aus. Zusätzlich konnte auf die Kondition mit langer Pause eine Teilung der P1\*-Welle in eine frühe und eine späte positive Auslenkung beobachtet werden. Kurtzberg et al. (1986), Kushnerenko et al. (2002) sowie Morr et al. (2002) beschrieben ab dem 6. Lebensmonat ebenfalls eine Teilung der Positivierung in eine frühe und eine späte positive Komponente. Diese Arbeitsgruppen verfolgten die Entwicklung der kortikalen EKP auch noch nach dem 6. Lebensmonat. Dabei konnten sie einheitlich eine Abnahme der späten positiven Auslenkung verzeichnen. Ab dem 12. Lebensmonat wiesen Kushnerenko et al. (2002) eine kortikale Potenzialantwort nach, die mit denen von 3 bis 9-jährigen Kindern vergleichbar war. Diese Veränderungen in der Morphologie innerhalb des ersten Lebensjahres sind meiner Meinung nach ebenfalls als Resultat von strukturellen und funktionellen Reifungsprozessen des kindlichen Gehirns zu interpretieren. Bei einem Vergleich der präsentierten Daten zwischen Säuglingen und Erwachsenen zeigten sich hinsichtlich der Wellenkonformation der kortikalen Potenzialantwort noch große Unterschiede. Es ist bisher nicht eindeutig geklärt, welche Komponente der erwachsenen Kontrollgruppe der beschriebenen Positivierung in den EKP-Daten der Säuglinge entspricht. Die deutliche Latenzabnahme von 290 auf 190 ms innerhalb der ersten 5 Monate lässt jedoch vermuten, dass sie einen Vorläufer der erwachsenen P1-Antwort darstellt. Sollte dies der Fall sein, müsste meiner Meinung nach perspektivisch eine Verringerung der Amplitude sowie der Latenz dieser Komponente in der weiteren Entwicklung beobachtet werden. Im Verlauf des DFG-Forschungsprojektes „Frühkindliche Sprachentwicklung und spezifische Sprachentwicklungsstörung“ (Teilprojekt 5 – Prof. M. Gross/Dr. K. Nubel) werden diesbezüglich weiterführende Untersuchungen durchgeführt.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Standardreiz bestand für beide Bedingungen aus zwei Silben, die mit einem kurzen zeitlichen Abstand von 50 bzw. 150 ms präsentiert wurden. Es erfolgte eine Überprüfung, inwieweit die Verarbeitungsprozesse dieser zwei Silben miteinander interferierten. Dabei konnte im Alter von 4 Wochen auf die zweite Silbe im Doppelreiz entweder keine eindeutige bzw. nur eine abgeschwächte kortikale Potenzialantwort evoziert werden. Diese Beobachtung könnte meiner Ansicht nach als eine unvollständige Verarbeitung der zweiten Silbe im Doppelreiz interpretiert werden. Dieser Effekt wurde in der Literatur als Maskierung (Überblick bei Cowan, 1984) bezeichnet und scheint auf die Refraktärität der von der ersten Silbe erregten Neuronenpopulationen zurückzuführen zu sein. Im Alter von 5 Monaten erfolgte eine erneute Untersuchung des Einflusses der ersten Silbe

auf die Verarbeitung der zweiten Silbe. Im Gegensatz zur ersten Messung konnten dabei für beide Paradigmen keine signifikanten Differenzen zwischen erster und zweiter Silbe bezüglich der Amplitudenausprägung ermittelt werden. Diese Verminderung des Maskierungseffekts ist meiner Meinung nach zum einen mit der oben beschriebenen Latenzabnahme und zum anderen mit einer Verringerung der Refraktärphase innerhalb der ersten Entwicklungsmonate zu erklären.

Die Arbeit ging von der Arbeitshypothese aus, dass die kortikalen Potenzialantworten durch die zeitliche Struktur eines Reizes beeinflusst werden. Durch die vorliegenden Ergebnisse konnte diese Annahme belegt werden. So zeigte die kortikale Potenzialantwort auf die zweite Silbe im Doppelreiz bei beiden Altersgruppen eine klare Abhängigkeit von der Pausenlänge. Bei 4 Wochen alten Säuglingen konnte auf die Bedingung mit kurzer Pause keine eindeutige Potenzialantwort auf das zweite /da/ gefunden werden. Dahingegen ließ die Kondition mit langer Pause eine leichte Positivierung erkennen. Im Alter von 5 Monaten zeigte ein Latenzvergleich, dass die kortikale Potenzialantwort auf die zweite Silbe der Bedingung mit kurzer Pause zeitlich später auftrat als die des Vergleichsparadigmas. Diese Beobachtung deutet meiner Ansicht nach daraufhin, dass der oben beschriebene Maskierungseffekt durch eine zeitliche Verlängerung im Stimulusmaterial vermindert werden konnte. Daraus resultierte dann eine effizientere Verarbeitung der zweiten Silbe. Dementsprechend ist die an Kinder gerichtete Sprache zu interpretieren, die von den Eltern intuitiv verzögert präsentiert wird (Kuhl et al., 1997). Somit ist es möglich, den bei Kindern noch nicht vollständig ausgereiften Prozessen der zeitlichen Verarbeitung gerecht zu werden.

### **5.1.2 Einfluss der Vigilanz auf die kortikalen Potenzialantworten**

Wie schon in der Arbeitshypothese vermutet wurde, stellte sich das Vigilanzstadium als ein signifikanter Einflussfaktor auf die kortikalen Potenzialantworten der Säuglinge dar. Zu beiden Messzeitpunkten präsentierte sich im Non-REM-Schlaf eine stärkere Amplitudenausprägung als im Wachzustand. Zusätzlich traten Anteile der kortikalen Potenzialantwort bei den Probanden im Non-REM-Schlaf signifikant später auf als bei den wachen Kindern. Damit ergab sich ein Bild, wie es auch in der Literatur schon beschrieben wurde. Ellingson et al. (1974) fanden bei Säuglingen im ruhigen Schlaf (quite sleep) größere Amplituden und verlängerte Latenzen als im aktiven Schlaf (active sleep). Dabei ähnelten die Antworten im aktiven Schlaf denen von wachen Versuchsteilnehmern. Duclaux et al (1991) verglichen bei

6 Wochen alten Kindern die kortikalen Potenzialantworten im ruhigen Schlaf ( $n = 8$ ) mit denen im aktiven Schlaf ( $n = 6$ ). Die Autoren konnten im ruhigen Schlaf ebenfalls signifikant größere Amplitudenwerte als im aktiven Schlaf ermitteln. Sie vermuteten, dass die vigilanzabhängigen Veränderungen der EEG-Grundaktivität sich auch in den kortikalen akustisch evozierten Potenzialen widerspiegeln könnten. Diese Interpretation ist meiner Ansicht nach auch für die vorliegende Arbeit wahrscheinlich. So unterschied sich die EEG-Grundaktivität im Non-REM-Schlaf durch eine höher amplitudige Wellenkonformation von der EEG-Aktivität im Wachzustand. Es ist also denkbar, dass ein höheres EEG-Amplitudenspektrum bei den schlafenden Kindern mit einer stärkeren Amplitudenausprägung der kortikalen Potenzialantwort korrelierte. Eine solche lineare Beziehung konnte jedoch bei Säuglingen bisher nicht hergestellt werden (Arlinger et al., 1975). Duclaux et al. (1991) schlussfolgerten aus den Ergebnissen ihrer Arbeit, dass die unterschiedlichen Vigilanzstadien einen enormen Einfluss auf die neuronalen Leitungsbahnen des auditorischen Kortex bei Säuglingen haben. Aktuellere und weiterführende Erkenntnisse zum Einfluss der Vigilanz auf die primären auditorischen Verarbeitungsprozesse stammen ausschließlich aus den Untersuchungen mit erwachsenen Versuchspersonen (Nielsen-Bohlman et al., 1991; Atienza et al., 2001a). Die Ergebnisse weisen zusammengefasst in die Richtung, dass auch im Erwachsenenalter vigilanzabhängige Unterschiede in den kortikalen Potenzialantworten existieren. Atienza (2001) vertrat in ihrer Studie die Meinung, dass in der Veränderung von Amplitude und Latenz im Schlaf modifizierte Wahrnehmungsprozesse sowie eine Suppression bestimmter Generatoren abgebildet sein könnten.

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass zugunsten der Compliance der Kinder auf eine polysomnographische Datenerhebung verzichtet wurde. Es besteht somit die Möglichkeit, dass die Schlafstadienklassifikation nicht exakt denen der anderen Studien entsprach. Zusammenfassend kann man jedoch sagen, dass bei der Ableitung von kortikalen Potenzialantworten immer eine ausreichende Kontrolle der Vigilanz erfolgen muss, um eine spätere zuverlässige Beurteilung der Daten zu gewährleisten.

### **5.1.3 Einfluss des Geschlechts auf die kortikalen Potenzialantworten**

Entgegen der anfangs formulierten Hypothese, hatten sich bei den Säuglingen geschlechtsspezifische Unterschiede in der kortikalen Potenzialantwort gezeigt. Die weiblichen Probanden präsentierten in beiden Bedingungen gegenüber den männlichen Studienteilnehmern eine

signifikant stärkere Amplitudenausprägung. Bezüglich der Latenz ergaben sich keine signifikanten Effekte. Erstaunlicherweise konnten diese Amplitudendifferenzen nur im Alter von 4 Wochen nachgewiesen werden. Bei 5 Monate alten Säuglingen zeigten sich keine signifikanten Geschlechtseinflüsse mehr. In der Literatur konnten bisher keine entsprechenden Ergebnisse bei Probanden in diesem Alter gefunden werden. Der Grund ist vermutlich darin zu sehen, dass viele Arbeitsgruppen ihre Studie zu einem anderen Entwicklungszeitpunkt durchgeführt hatten. Der beschriebene Effekt scheint sich jedoch nur auf ein ganz bestimmtes Alter zu beschränken. Des Weiteren wurden in einigen Untersuchungen nur sehr geringe Fallzahlen verwendet, die für einen zuverlässigen Gruppenvergleich nicht ausreichend waren. Als eine mögliche Erklärung für den Amplitudenunterschied erschien zunächst ein signifikant kleinerer Kopfumfang der Mädchen gegenüber den Jungen plausibel. Die statistische Berechnung zur Überprüfung dieser Annahme erbrachte jedoch keinen Hinweis darauf, dass die größere Amplitude auf einen kleineren Kopfumfang der Mädchen zurückzuführen ist. Es konnte in der vorliegenden Studie aber nicht sichergestellt werden, ob eventuell ein Unterschied in der Dicke des Schädelknochens und eine sich daraus ergebende Diskrepanz in der Leitfähigkeit für diesen Effekt verantwortlich ist. Der beschriebene Geschlechtsunterschied könnte möglicherweise auch einen Anhalt dafür geben, dass die involvierten neuronalen Strukturen der weiblichen Probanden in diesem Alter einer größeren Redundanz sowie einer geringeren Spezifität unterliegen als die der männlichen Studienteilnehmer. Des Weiteren könnte eine nicht zeitgleiche Reifung der verantwortlichen EKP-Generatoren als alternative Erklärung in Frage kommen. Innerhalb der Forschergruppe „Frühkindliche Sprachentwicklung und spezifische Sprachentwicklungsstörung“ existiert die Hypothese, dass geschlechtsabhängige Unterschiede in der Entwicklung aus Differenzen im Hormonhaushalts innerhalb der ersten Lebensmonate abgeleitet werden könnten. In mehreren Arbeiten (Bidlingmaier, 1980; Tapanainen et al., 1984; Gassler et al., 2000) wurde bereits eine erhöhte Testosteronkonzentration bei männlichen Säuglingen und eine erhöhte Follikel-stimulierendes-Hormon (FSH) Konzentration bei weiblichen Säuglingen bis zum 6. Lebensmonat gefunden. Das Forschungsprojekt führt zurzeit neben einer EKP-Ableitung eine Bestimmung der Hormonkonzentration bei Säuglingen durch, um dieser Hypothese nachzugehen.

Es ist bezüglich des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Verfahrens zur statistischen Auswertung kritisch anzumerken, dass eventuelle Interaktionen zwischen den zwei Einflussgrößen Vigilanz und Geschlecht nicht erfasst werden konnten. Der Grund lag darin, dass für

eine mehrfaktorielle Varianzanalyse eine zu geringe Fallzahl vorlag. Die Ergebnisse der Kontrollberechnungen mit einer balancierten Geschlechts- und Vigilanzverteilung erhöhten jedoch die Reliabilität dieses Effekts. Zur endgültigen Verifizierung bedarf es allerdings einer Überprüfung anhand eines größeren Untersuchungskollektivs.

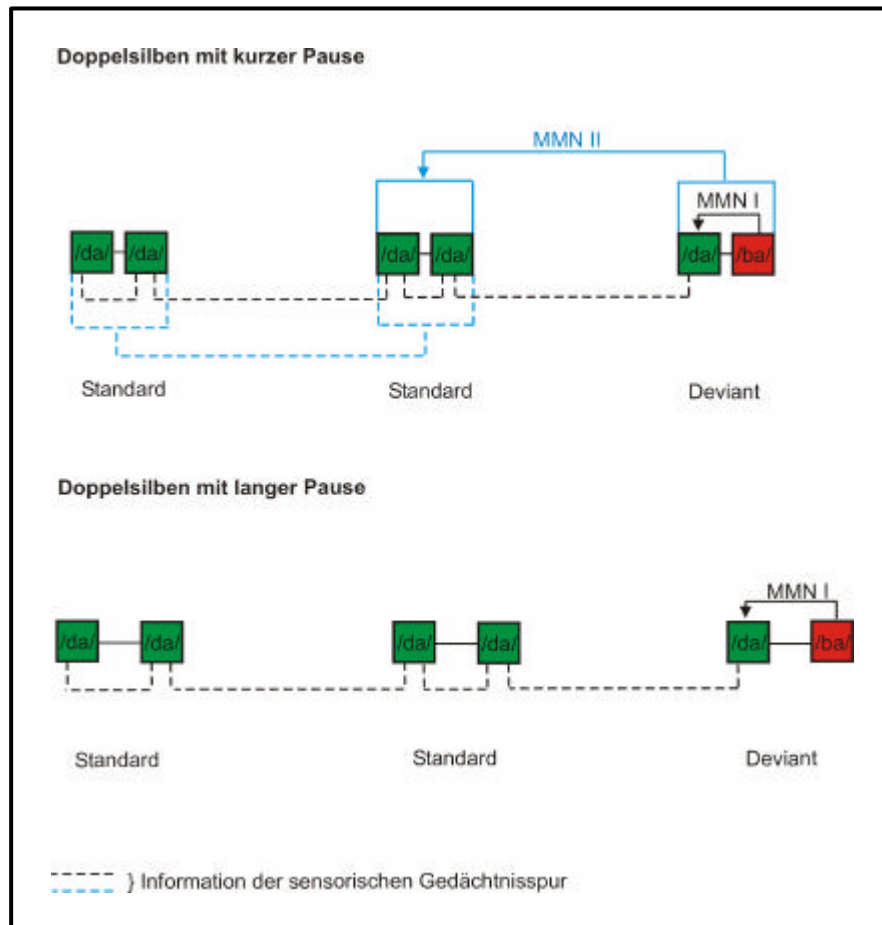
## 5.2. Diskussion zu den Ergebnissen des Mismatch-Paradigmas

### 5.2.1 Erwachsene Probanden

Die Ergebnisse des Mismatch-Paradigmas bei 24 Erwachsenen zeigten entsprechend der Arbeitshypothese, dass akustische Merkmale, die innerhalb eines komplexen Reizes einem schnellen zeitlichen Wechsel unterliegen, diskriminiert werden können. Mittels der ereigniskorrelierten Potenziale und deren Teilkomponente MMN konnten diese vorbewussten automatischen Diskriminationsprozesse objektiviert werden. Wie schon in der Arbeitshypothese vermutet wurde, scheint die zeitliche Struktur eines Reizes eine große Bedeutung für die Prozesse der Verarbeitung akustischer Ereignisse zu haben. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, weshalb zwei MMN-Antworten auf die Kondition mit kurzer Pause und nur eine MMN-Antwort auf die Bedingung mit langer Pause beobachtet werden konnten. Auf diesen Unterschied soll im Folgenden näher eingegangen werden.

In der Abb. 5.2.1.1 (S. 87) ist nochmals das Reizmaterial für beide Bedingungen schematisch dargestellt. Das Stimulusdesign verdeutlicht, dass die zwei Silben des Standardreizes /da-/da/ auch als jeweils separates akustisches Ereignis in die sensorische Gedächtnisspur eingegangen sein könnten. Somit würde die MMN I meiner Meinung nach auf der automatischen Erkennung des Unterschieds zwischen der Silbe /da/ und der Silbe /ba/ beruhen (siehe Abb. 5.2.1.1, S. 87). Da der eigentliche Deviantreiz /da-/ba/ selbst noch einen Standardreiz enthält, ergibt sich für die Bedingung mit kurzer Pause (bzw. langer Pause) ein ISI von 50 (bzw. 150) ms. Dieser kurze zeitliche Abstand zwischen der Silbe /da/ und der Silbe /ba/ könnte meiner Ansicht nach die Ursache dafür sein, dass die MMN I beider Bedingungen im Vergleich zu anderen Studien in einem sehr frühen Bereich (100 ms nach jeweiligem Onset der Silbe /ba/) erschien. Schröger und Winkler (1995) untersuchten den Einfluss der Größe des ISI auf die MMN-Peak-Latenz. Im Falle einer Verringerung des ISI konnte ein früheres Auftreten der MMN festgestellt werden. Dieses Ergebnis erklärt ebenfalls die Tatsache, dass an der C3 Elektrode für die Bedingung mit kurzer Pause (ISI, 50 ms) die MMN I signifikant früher in Erscheinung trat als für die Bedingung mit langer Pause (ISI, 150 ms). Zusätzlich tendierte die MMN I der Kondition mit kurzer Pause zu größeren Amplitudenwerten als die des Vergleichsparadigmas. Dieses Resultat entspricht den Beobachtungen von Böttcher-Gandor und Ullsperger (1992), Livingstone et al. (1993) sowie Sams et al. (1993). Sie zeigten, dass eine Verkürzung des ISI mit einer Amplitudenzunahme der MMN korrelierte. Diesen Effekt

schrieb Näätänen (1992) einer Verstärkung der sensorischen Gedächtnisspur durch eine schnellere neuronale Reizung zu.



**Abb. 5.2.1.1:** Schematische Darstellung zur Interpretation der Ergebnisse der erwachsenen Kontrollgruppe ( $n = 24$ ). Das Stimulusdesign verdeutlicht für beide Bedingungen, dass die zwei Silben des Standardreizes /da-/da/ vermutlich als jeweils separates akustisches Ereignis in die Gedächtnisspur eingegangen sind. Die MMN I würde demnach auf dem Unterschied zwischen der Silbe /da/ und der Silbe /ba/ beruhen. Für die Kondition mit kurzer Pause wurde anscheinend die Information der zwei Silben des Standardreizes zusätzlich als zusammengefasstes akustisches Ereignis gespeichert. Die MMN II würde demnach auf die Diskrepanz zwischen der Doppelsilbe /da-/da/ und der Doppelsilbe /da-/ba/ zurückzuführen sein.

Die MMN II trat im Gegensatz zur MMN I nur in den Differenzkurven der Kondition mit kurzer Pause auf, was meiner Ansicht nach wie folgt erklärt werden kann. Bei diesem Paradigma wurden vermutlich die zwei Silben im Doppelreiz aufgrund der kurzen Pausenlänge von nur 50 ms zusätzlich als zusammengefasstes Ereignis verarbeitet. Demnach scheint die Information der zwei Silben des Standardreizes /da-/da/ auch als einzelne akustische Einheit



in die sensorische Gedächtnisspur eingegangen zu sein. Die MMN II würde somit auf der automatischen Erkennung des Unterschieds zwischen der Doppelsilbe /da-/da/ und der Doppelsilbe /da-/ba/ beruhen (siehe Abb. 5.2.1.1). Das Fehlen der MMN II auf die Bedingung mit langer Pause lässt sich am ehesten mit dem Integrationszeitfenster (Temporal Window of Integration, TWI) erklären (siehe auch Näätänen, 1992). Dieses Zeitfenster umfasst den zeitlichen Rahmen, in dem zwei akustische Reize als Einheit verarbeitet werden. Das Ausbleiben der MMN II deutet also daraufhin, dass die zweite Silbe des Doppelreizes mit langer Pause (150 ms) außerhalb dieses Integrationszeitfensters präsentiert wurde. Dieses Ergebnis entspricht den Angaben anderer Studien von Näätänen (1992); Tervaniemi et al. (1994); Yabe et al. (1997); Paavilainen et al. (2003), die die Grenze des TWI bei 150 bis 200 ms festlegten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das auditorische System akustische Reize nicht nur separat verarbeitet, sondern diese auch in sinnvolle akustische Einheiten mittels einer zeitlichen Gruppierungsstrategie unterteilt.

### **5.2.2 Säuglinge im Alter von 4 Wochen und 5 Monaten**

Entsprechend der großen Fallzahl von 47 Probanden können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als eine robuste Antwort auf das verwendete Reizmaterial angesehen werden. Entgegen der Hypothese, dass sich die MMN in einem sehr frühen Entwicklungsstadium darstellen lässt, konnte überraschenderweise weder im Alter von 4 Wochen noch im Alter von 5 Monaten eine sichere MMN evoziert werden. Auf die Bedingung mit kurzer Pause zeigten sich zu beiden Untersuchungsterminen keine signifikanten Auslenkungen in den gemittelten Differenzkurven. Im Grand-average auf die Bedingung mit langer Pause ergab sich im Alter von 5 Monaten eine Positivierung. Diese positive Komponente sowie das Ausbleiben einer klassischen MMN stellen einen interessanten Aspekt dar und sollen im Folgenden diskutiert werden.

Das Mismatch-Paradigma wurde so angelegt, dass der Phonemunterschied (/d/ versus /b/) in einer schnellen Reizfolge eingebettet war. Da in behavioralen Studien bei Säuglingen die Fähigkeit zur Phonemdiskrimination bereits nachgewiesen werden konnte (Kuhl et al., 1992), ist das Fehlen einer Mismatch-Antwort meiner Meinung nach eher auf ein unreifes zeitliches Verarbeitungsvermögen zurückzuführen. Die Auswertung der kortikalen Potenzialantworten

im Alter von 4 Wochen hatte verdeutlicht, dass zwei schnell aufeinander folgende akustische Reize sich in ihrer Verarbeitung beeinflussen. Es zeigte sich, dass aufgrund von Maskierungseffekten die vollständige Verarbeitung vor allen Dingen der zweiten Silbe im Doppelreiz vermindert war. Dementsprechend lässt sich meiner Ansicht nach auch eine Einschränkung in der Verarbeitung des Phonems /b/ als Bestandteil der zweiten Silbe /ba/ ableiten. Damit kann möglicherweise auch das Ausbleiben einer Diskriminationsantwort auf den Phonemunterschied /d/ versus /b/ erklärt werden. Im Alter von 5 Monaten konnte bezüglich der kortikalen Potenzialantworten eine entwicklungsbedingte Verminderung des Maskierungseffekts beobachtet werden, was sich scheinbar auch günstig auf die Prozesse der Phonemdiskrimination auswirkte. So präsentierten die Kinder im Alter von 5 Monaten auf die Bedingung mit langer Pause eine Positivierung in den gemittelten Differenzkurven. Das Ausbleiben einer solchen positiven Komponente auf das Paradigma mit kurzer Pause bestätigt die Arbeitshypothese, dass die Prozesse der Phonemdiskrimination von der zeitlichen Struktur eines Reizes abhängig sind. Dementsprechend resultierte eine schlechtere Verarbeitung aus einer zeitlichen Verkürzung des Stimulusmaterials.

Es stellt sich nun jedoch die Frage, inwieweit die Positivierung auf das Paradigma mit langer Pause im Alter von 5 Monaten einem vorbewussten Diskriminationsprozess zugeordnet werden kann. Morr et al. (2002) präsentierten in den gemittelten Potenzialantworten von Kindern im Alter von 2 bis 12 Monaten ebenfalls eine stärkere Positivierung auf den Deviantreiz (1200 Hz) als auf den Standardreiz (1000 Hz). Sie vermuteten eine Unreife der MMN-Generatoren und daraus resultierend eine Unfähigkeit, den Unterschied zwischen Standard- und Deviantreiz zu erkennen. Sie argumentierten jedoch mit der Tatsache dagegen, dass Olsho et al. (1987) mit Hilfe eines bahavioralen Tests diese Fähigkeit bei 6 Monate alten Säuglingen bereits nachweisen konnten. Trainor et al. (2001) und Kushnerenko et al. (2002) fanden bei Säuglingen neben einer MMN zusätzlich eine Positivierung bei 300 ms in den gemittelten Differenzkurven. Die Autoren führten die Überlegung, dass diese positive Komponente einer P3a-Welle entsprechen könnte. Der P3a-Gipfel spiegelt bei Erwachsenen eine Lenkung der Aufmerksamkeit auf den Deviantreiz wider. Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass in der vorliegenden Arbeit bei der erwachsenen Kontrollgruppe kein P3a-Peak in den gemittelten Differenzkurven dokumentiert werden konnte. Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie die Positivierung auch im Schlaf (Non-REM-Schlaf) evoziert, was ebenfalls gegen eine Interpretation als Aufmerksamkeitskomponente spricht. Leppänen et al.

(1997) evozierten bei Neugeborenen eine stärkere Positivierung auf den Deviantreiz (1200 Hz) als auf den Standardreiz (1000 Hz). Diesen Unterschied führte die Arbeitsgruppe auf eine mögliche Aktivierung neuer, nicht refraktärer afferenter Neuronenpopulationen durch den infrequenten Stimulus zurück. Bezüglich der vorliegenden Arbeit hätte demnach dieser Effekt auch bei dem Paradigma mit kurzer Pause bzw. im Alter von 4 Wochen wirksam sein müssen. Jedoch konnte hier keine signifikante positive Auslenkung in den Differenzkurven (Grand-average) gefunden werden. Leppänen et al. (1997) gingen in einer Kontrollbedingung ihrer Hypothese weiter nach. Es wurde dabei der Deviant ohne intermittierenden Standard dargeboten und mit der kortikalen Deviantantwort des MMN-Paradigmas verglichen. Es zeigte sich, dass bei einer Präsentation des Deviantreizes innerhalb einer Sequenz von Standardreizen eine stärkere und länger andauernde Positivierung abgeleitet wurde als auf den Deviant der Kontrollbedingung. Dieses Ergebnis deutet ebenfalls darauf hin, dass die Positivierung einer Diskriminationsleistung zugeordnet werden kann. Die gleiche Arbeitsgruppe lieferte 1999 (Pihko et al., 1999; Leppänen et al., 1999) weitere Hinweise darauf, dass eine positive Komponente in der Differenzkurve auf einen Erkennungsprozess von Unterschieden in einem Mismatch-Paradigma basieren könnte. Sie verwendeten bei 32 Neugeborenen Konsonant-Vokal-Silben mit unterschiedlicher zeitlicher Dauer (Standard /kaa/, 250 ms Dauer; Deviant /ka/, 110 ms Dauer) als Stimulusmaterial. Dabei konnte eine längere und stärkere positive kortikale Antwort auf den Deviant- als auf den Standardreiz zwischen 280 und 325 ms beobachtet werden. Den Widerspruch, dass der kürzere Deviantreiz eine stärkere Positivierung auslösen soll, konnten sich die Autoren am ehesten als Resultat eines Diskriminationsprozesses erklären.

Die Literatur zeigt also, dass der Auslöser sowie die funktionelle Natur dieser Positivierung bisher nicht eindeutig geklärt sind. Man kann jedoch vermuten, dass diese Komponente durch einen infrequenten Reiz in einer Reihe von frequenten Stimuli hauptsächlich bei Kindern im ersten Lebensjahr ausgelöst wird. Entsprechend der Ergebnisse der oben genannten Studien gibt es Hinweise darauf, dass die Positivierung Ausdruck einer Diskriminationsleistung ist. Das würde für die vorliegende Arbeit bedeuten, dass das kindliche Gehirn ab dem 5. Lebensmonat in der Lage ist, akustische Merkmale innerhalb einer komplexen zeitlichen Struktur zu registrieren, für kurze Zeit zu speichern und Merkmalsunterschiede zu erkennen.

Es steht nun zur Diskussion, wieso keine eindeutige MMN im Grand-average der vorliegenden Arbeit evoziert werden konnte. Morr et al. (2002) hielten es für möglich, dass die MMN durch die Positivierung überlagert wird, da beide Komponenten sich im gleichen zeitlichen Rahmen präsentieren. Demnach müssten die MMN-generierenden Prozesse eine größere Amplitude als die der Positivierung verursachen. Erst dann könnte die MMN in den Differenzkurven sichtbar werden. Dies setzt wiederum einen synchronen Ablauf der MMN-generierenden Prozesse voraus, der eventuell noch nicht bei allen Probanden in diesem Alter ausgereift ist. Morr et al. (2002) nahmen zusätzlich an, dass die Stimulusqualität sowie der Stimuluskontrast einen großen Einfluss auf die Auslösbarkeit der MMN haben. Sie äußerten die Vermutung, dass sich diese Komponente bei minimalen Reizunterschieden nur vereinzelt darstellen lässt. Diese Überlegungen erklären möglicherweise auch das Ergebnis der individuellen Datenanalyse. So konnte bei 57,45 % der Kinder eine frühe Negativierung auf die Bedingung mit langer Pause ermittelt werden. Auch andere Arbeitsgruppen, die eine Auswertung auf individueller Basis durchgeführt hatten, konnten nicht bei allen Kindern eine MMN beobachten. So evozierten Alho et al. (1990) bei 75%, Kurtzberg et al. (1995) bei 57 % bzw. bei 75 %, Leppänen et al. (1997) bei 50 %, Cheour et al. (1998a) bei 70 bis 75 % und Kushnerenko et al. (2002) bei 75 % der Probanden eine MMN im ersten Lebensjahr. Daraus kann man schlussfolgern, dass im Falle einer Existenz der MMN bei Säuglingen diese im Vergleich zu Erwachsenen weniger stabil in der Auslösbarkeit zu sein scheint.

### **5.2.3 Altersentwicklung und Reifung der Mismatch-Antworten**

Die Arbeit ging davon aus, dass die Mismatch-Antwort weitgehend entwicklungsstabil sei. Diese Hypothese wurde durch die vorliegenden Ergebnisse widerlegt. So zeigten die gemittelten Differenzkurven von 47 Säuglingen auf den Stimulustyp mit langer Pause bei einem longitudinalen Vergleich deutliche Veränderungen innerhalb der ersten 5 Entwicklungsmonate. Im Alter von 4 Wochen konnte keine eindeutige Auslenkung der Differenzkurven (Grand-average) beobachtet werden. 4 Monate später wurde eine klare Positivierung evoziert, die vermutlich als Ausdruck einer vorbewussten Diskriminationsleistung gedeutet werden kann. Diese Entwicklung scheint meiner Ansicht nach auf die strukturellen und funktionellen Veränderungen (Myelinisierung, Synaptogenese und axonales Wachstum) des kindlichen Gehirns in den ersten Lebensmonaten zurückzuführen zu sein. Morr et al. (2002) fanden ebenfalls Hinweise darauf, dass die Mismatch-Antwort gewissen Reifungsprozessen unterliegt. So konnte die Arbeitsgruppe bei Säuglingen neben einer MMN-Latenzabnahme (1 ms/Monat)

eine Positivierung beobachten, die nach dem 12. Lebensmonat nicht mehr nachzuweisen war. Cheour et al. (1998) nahmen hingegen an, dass die Mismatch-Antwort von Entwicklungsprozessen weitgehend unbeeinflusst ist. Die Autoren basierten die Vermutung auf den Ergebnissen ihrer Studie, in der die MMN von Frühgeborenen, Reifgeborenen und 3 Monate alten Säuglingen miteinander verglichen wurden. Dabei konnte die Arbeitsgruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Kollektiven feststellen. In der Literatur (Alho et al. 1990, Courchesne et al. 1990, Cheour-Luhtanen 1995, 1996) wurde sogar mehrfach von einer erwachsenenähnlichen MMN berichtet. Morr et al. (2002) zweifelten jedoch daran, dass trotz der enormen Umwandlungsprozesse des kindlichen Gehirns die MMN eine von der Geburt an ausgereifte Komponente darstellen soll. Die Autoren nahmen sogar an, dass der Nachweis einer vorbewussten Diskriminationsfähigkeit mittels der MMN erst bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr möglich ist. In der vorliegenden Studie zeigten sich zwischen Säuglingen und Erwachsenen noch ganz klare Unterschiede in den Mismatch-Antworten bezüglich der Polarität, Latenz und Amplitude. Die Mehrheit der Studien der letzten Jahre konnten ebenfalls erhebliche Differenzen zwischen Kindern und Erwachsenen bezüglich der Amplitude und Latenz der MMN objektivieren. So zeigte sich bei Säuglingen und Kleinkindern im Vergleich zu Erwachsenen eine verlängerte MMN-Latenz und eine größere MMN-Amplitude (Übersicht bei Cheour et al. 2001). Kraus et al. (1993) präsentierten auch bei Schulkindern noch eine ausgeprägtere Auslenkung der MMN-Amplitude gegenüber erwachsenen Studienteilnehmern. Shafer et al. (2000) fanden eine Verringerung der MMN-Latenz bei 4 bis 10-jährigen Kindern um 11 ms pro Jahr und schlossen ebenfalls auf die Existenz von reifungsbedingten Veränderungen im auditorischen System.

Die vorliegende Arbeit konnte verdeutlichen, dass die Diskriminationsleistung von schnellen Reizfolgen enormen Reifungsprozessen unterliegt. Jedoch bleiben weiterhin Fragen offen, wie:

- Zu welchem Entwicklungszeitpunkt kann mit dem Paradigma der kurzen Pause eine signifikante Auslenkung in der gemittelten Differenzkurve evoziert werden?
- Wie sieht die weitere Entwicklung der Positivierung bezüglich der Morphologie, der Amplitude und der Latenz aus?
- In welchem Alter kann erstmals eine klassische MMN bei Kindern nachgewiesen werden?

Somit ist meiner Meinung nach die erneute Untersuchung der Probanden zu einem späteren Entwicklungszeitpunkt von großer Bedeutung.

#### **5.2.4 Einfluss der Vigilanz auf die Mismatch-Antworten**

Bei einem Vergleich der Mismatch-Antworten zwischen wachen und schlafenden (Non-REM-Schlaf) Säuglingen konnten zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede erhoben werden. Dieses Ergebnis steht zum einen im Einklang mit der formulierten Arbeitshypothese und zum anderen mit einer Mehrzahl von anderen Studien wie Cheour et al. (2002); (2002a) und Martynova et al. (2003). Somit konnte gezeigt werden, dass das Fehlen einer MMN nicht auf den Einflussfaktor Vigilanz zurückzuführen ist. Bezüglich der Positivierung deckt sich dieses Ergebnis mit anderen Veröffentlichungen, die sowohl bei Kindern im ruhigen Schlaf (Leppänen et al., 1997) als auch bei wachen Säuglingen (Morr et al., 2002) eine positive Komponente in den gemittelten Differenzkurven finden konnten. Leppänen et al. (1997) vermuteten einen Zusammenhang zwischen dem Vigilanzstadium und dem Ausbleiben der MMN durch eine stärkere Überlappung seitens der Positivierung. Da in der vorliegenden Studie keine vigilanzabhängigen Unterschiede gefunden wurden, konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. Das vorliegende Ergebnis steht im klaren Gegensatz zu den Resultaten der Studien, die den Einfluss des Vigilanzstadiums bei erwachsenen Probanden untersucht hatten (Überblick bei Atienza et al. 2001). Die Ergebnisse sind zwar nicht immer einheitlich, deuten jedoch in die Richtung, dass bei Erwachsenen abhängig vom Schlafstadium entweder eine verminderte MMN (Sallinen et al., 1996) oder keine MMN (Loewy et al., 1996) abgeleitet werden kann. Somit scheint bei schlafenden Kindern eine stärkere Verbindung zur Umwelt zu existieren. Cheour et al. (2002b) nutzten diese Kenntnis zur Objektivierung von Lernprozessen bei schlafenden Neugeborenen mittels der MMN.

#### **5.2.5 Einfluss des Geschlechts auf die Mismatch-Antworten**

Die vorliegende Arbeit ging von der Hypothese aus, dass die Mismatch-Antwort unabhängig vom Geschlecht ist. Für die Positivierung ergab sich jedoch in den gemittelten Differenzkurven auf das Paradigma mit langer Pause bei Säuglingen im Alter von 5 Monaten das Geschlecht als signifikante Einflussgröße. Dabei zeigte das weibliche Probandenkollektiv gegenüber den männlichen Studienteilnehmern eine stärkere Ausprägung der Amplitude. Für die Latenz der Positivierung konnten keine signifikanten Unterschiede objektiviert werden. Dieses Ergebnis entspricht den geschlechtsabhängigen Unterschieden in den kortikalen Po-

tenzialantworten im Alter von 4 Wochen. In der vorliegenden Arbeit wurden dabei einerseits Unterschiede in der Spezifität und Redundanz und andererseits eine Diskrepanz in der neuronalen Entwicklung zwischen Mädchen und Jungen diskutiert. Diese Überlegungen könnten meiner Ansicht nach auch als Erklärung für den Geschlechtsunterschied in der Mismatch-Antwort in Frage kommen. In der Literatur konnten nur wenige Beschreibungen zur geschlechtsabhängigen Ausprägung der Mismatch-Antwort gefunden werden. Die Mehrzahl der Ergebnisse stammt aus Untersuchungen bei älteren Kindern oder Erwachsenen, die teilweise zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen führten. Kraus et al. (1999) verzeichneten bei Schulkindern z.B. keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Aaltonen et al. (1994) berichteten hingegen über eine geschlechtsabhängige Latenzabnahme der MMN auf Vokalreize bei männlichen Probanden. Kasai et al. (2002) konnten wiederum keine Differenzen zwischen männlichen und weiblichen Probanden bezüglich der Amplitude, Latenz und Topographie der MMN finden. Barrett et al. (1998) berichteten allerdings bei den weiblichen Probanden von einer signifikant größeren Fläche der MMN.

Der in der vorliegenden Arbeit beschriebene geschlechtsabhängige Effekt muss jedoch mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden, da zur statistischen Berechnung eine relativ geringe Fallzahl verwendet wurde. Trotzdem sollte meiner Meinung nach aufgrund der vorliegenden Resultate in weiteren Arbeiten der mögliche Einfluss des Geschlechts bei der Auswertung von Mismatch-Antworten berücksichtigt und weiter untersucht werden.

### **5.2.6 Methodenkritische Erörterungen und relevante Aspekte für eine perspektivische Nutzung des Mismatch-Paradigmas im klinischen Alltag**

Im Folgenden soll die Möglichkeit der Übertragung des Versuchsaufbaus sowie des Mess- und Auswertungsverfahrens in den klinischen Alltag diskutiert werden. Das verwendete Reizmaterial hatte sich für die Darstellung der Prozesse der zeitlichen Verarbeitung bei schnellen Reizfolgen als geeignet erwiesen. Es wurde jedoch deutlich, dass sich das Diskriminationsvermögen von Phonemunterschieden innerhalb einer komplexen zeitlichen Struktur erst ab dem 5. Lebensmonat zu entwickeln scheint. Zur Objektivierung von Defiziten in der zeitlichen Verarbeitung bei Kindern mit einem Risiko für eine Sprachentwicklungsstörung wäre es daher meiner Ansicht nach sinnvoll, dieses Verfahren zu einem etwas späteren Entwicklungszeitpunkt durchzuführen. Die vorliegende Arbeit hatte sich zum größten Teil auf eine Analyse der Ergebnisse auf Gruppenebene beschränkt. Für die klinische Nutzung der

Methodik zur Erfassung von Defiziten in der auditiven Wahrnehmung und Verarbeitung ist jedoch eine objektive Bewertung der Daten auf individueller Basis notwendig. Für die durchgeführte Studie war jedoch eine Möglichkeit zur zuverlässigen Beurteilung der Ergebnisse im Einzelfall aus folgenden Gründen nicht gegeben. So zeigten die Daten des untersuchten Studienkollektivs eine sehr große interindividuelle Varianz, wie sie auch schon in anderen Studien beschrieben wurde (Cheour et al., 1998; Leppänen et al., 1997; Kurtzberg et al., 1995 u.a.). Die Variabilität der Ergebnisse bei Kindern scheint zusätzlich weitaus größer als die der Erwachsenen zu sein (Pang et al. 1998). Uwer et al. (2000) sahen den Grund in weniger differenzierten auditorischen Verarbeitungsprozessen und/oder Diskriminationsleistungen. Kushnerenko et al. (2002) führten bei Kindern im ersten Lebensjahr eine Auswertung auf individueller Basis durch und konnten neben einer hohen Varianz auch eine schlechte Reproduzierbarkeit der MMN beobachten. Im Gegensatz dazu konnten Pekkonen et al. (1995) bei gesunden Erwachsenen zwar interindividuelle Schwankungen, jedoch eine gute Re-test-Stabilität der MMN sowohl auf Gruppen- als auch auf Individuumsebene nachweisen. Dies war auch bei der erwachsenen Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit der Fall. Eine weitere Einschränkung in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist in einem ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnis zu sehen, welches für eine verminderte Reliabilität der Resultate verantwortlich ist. McGee et al. (1997) evozierten bei fehlendem Stimuluskontrast (/wa/ versus /wa/) aufgrund eines schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses eine MMN-ähnliche Negativierung. Es muss also auch in der vorliegenden Arbeit damit gerechnet werden, dass die beschriebenen Resultate auf einem Zufallseffekt beruhen könnten. Deshalb sollten vor allen Dingen die Ergebnisse einer individuellen Datenanalyse sehr zurückhaltend interpretiert werden. In die Auswertung der vorliegenden Studie gingen nur die Messdaten ein, bei denen mindestens 55 artefaktfreie Deviantantworten vorlagen. Diese Anzahl liegt an der unteren Grenze jenes Bereichs, in dem andere Arbeitsgruppen ihre Deviantzahl ansiedelten. Durch eine erhöhte Anzahl von Devianten im Paradigma hätte eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses realisiert werden können. Dies wäre jedoch mit einer Verlängerung der Messzeit verbunden gewesen. Die Erfahrung hatte gezeigt, dass eine Ausdehnung der Untersuchung aufgrund der geringen Belastbarkeit der Säuglinge kaum möglich war. Ein weiteres Problem der Einzelfallbetrachtung lag darin, dass bis heute keine normierten Daten von einem ausreichend großen Normalkollektiv dieser Altersgruppe (4 Wochen, 5 Monate) existieren. Die bisherigen Veröffentlichungen bezüglich der MMN bei Neugeborenen und Säuglingen weisen selbst untereinander noch große Unterschiede in den Ergebnissen auf. Die Variabilität



zwischen den einzelnen Studienergebnissen ist nicht zuletzt auch auf Differenzen im Auswertungsverfahren zurückzuführen. Dies betrifft zum einen Unterschiede in der Filterung, Artefaktbereinigung, der Wahl der Referenzelektroden und zum anderen die Methodik der statistischen Analyse. Eine Standardisierung des Auswertungsverfahrens zu Gunsten einer Normierung der Daten würde die Perspektive zur Übertragung der Methodik in den klinischen Alltag meiner Meinung nach wesentlich realistischer gestalten.

Trotz der beschriebenen Probleme bei der Anwendung im Einzelfall bleibt festzuhalten, dass dieses Verfahren zur Untersuchung von größeren Kollektiven geeignet ist. Der große Vorteil liegt nach wie vor darin, dass die Methode nicht invasiv und vor allen Dingen von Aufmerksamkeitsprozessen weitgehend unabhängig ist. Sie ermöglicht damit schon im Säuglingsalter eine objektive Beurteilung von vorbewussten Diskriminationsleistungen. Ein Gruppenvergleich ab dem 5. Lebensmonat zwischen Kindern mit einem Risiko für eine Sprachentwicklungsstörung und einer Kontrollgruppe mittels dieses Verfahrens ist meiner Ansicht nach vielversprechend. Durch eine mögliche Objektivierung von Unterschieden in der schnellen zeitlichen Verarbeitung anhand vorbewusster automatischer Diskriminationprozesse könnten in der Zukunft neue neuropathophysiologische Erkenntnisse geliefert werden.