

## 1. Einleitung

### 1.1 Zum Stand der Diagnostik von auditiver Wahrnehmung und Verarbeitung bei Kindern

In den letzten Jahren werden zunehmend Kinder wegen Verdachts auf eine auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörung (AVWS) klinisch vorgestellt. Anlass sind häufig Epiphänomene der AVWS. Dazu zählen vor allen Dingen verzögerte Sprachentwicklung oder Schwierigkeiten bei dem Erwerb altersgemäßer Lese-Rechtschreibfähigkeiten [160]. Nach Schätzungen haben bis zu 9% aller Schulanfänger erhebliche Schwierigkeiten mit dem Erlernen des Lesens und Schreibens, die dann ab dem 2. und dem 3. Grundschuljahr zunehmend auffällig werden [213]. Im deutschen Sprachraum werden folgende Teilaspekte der auditiven Wahrnehmung und Verarbeitung und deren Störungen beschrieben [122]:

- auditive Aufmerksamkeit, d. h. die Fähigkeit, die selektive Aufmerksamkeit für auditive Stimuli kurzfristig oder langfristig (Vigilanz) aufrechtzuerhalten;
- Speicherung, d. h. die Fähigkeit zur kurzfristigen Speicherung und Reproduktion auditiver Stimuli (auditive Merkspanne);
- Sequenz, d. h. die Fähigkeit, akustische Stimuli in der vorgegebenen Reihenfolge zu reproduzieren;
- Lokalisation, d. h. die Fähigkeit, die Richtung und Entfernung einer auditiven Reizquelle korrekt zu erkennen;
- Diskrimination, d. h. die Fähigkeit, auditive Stimuli richtig voneinander zu unterscheiden; auf sprachlicher Ebene z. B. die altersgerechte Unterscheidung phonematischer Merkmale, beispielsweise die korrekte Unterscheidung von Minimalpaaren (/d/-/g/; /k/-/t/; /b/-/w/), auf außersprachlicher Ebene die Unterscheidung von Tonhöhe, Lautstärke und Dauer auditiver Stimuli;
- Figur-Hintergrundunterscheidung (Selektion), d. h. akustisch relevante Informationen können von Neben- und Hintergrundgeräuschen effektiv getrennt und verarbeitet werden;
- Analyse, d. h. die Fähigkeit, akustische Elemente (Laute, Silben, Wörter) aus größeren Einheiten (Silben, Wörter, Sätze) heraus zu erkennen;
- Synthese, d. h. die Fähigkeit, Wörter korrekt aus Silben und Einzellauten zusammenzusetzen;

- Ergänzung, d. h. akustisch fragmentarische Äußerungen (z. B. Wort-, Satzfragmente) zu sinnvollen Äußerungen zu ergänzen.

Die auditive Wahrnehmung und Verarbeitung und deren Störungen sind im deutschsprachigen Raum mit einer Vielzahl von Begriffen bezeichnet worden. Mit dem Konsensus-Statement „auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen (AVWS)“ von Ptok et al. (2000) liegt ein Vorschlag zur Vereinheitlichung der Terminologie und der Definition vor [179]. Die AVWS wird von Ptok et al. durch folgende Symptome beschrieben: Störung der Analyse der im akustischen Signal enthaltenen Frequenz-, Zeit-, Intensitäts- und Phaseninformation. Dadurch können die weiterführende Analyse und Integration dynamischer, spektraler und temporaler Beziehungen gestört sein. Im Amerikanischen ist nach einem Konsens der American Speech-Language-Hearing Association [206] der Begriff „Central auditory processing disorders“ (CAPD) vorgeschlagen worden, der durch folgende Teilaspekte und deren Störungen gekennzeichnet ist: Lokalisation - Diskrimination - Mustererkennung - zeitliche Aspekte der auditiven Auflösung - Verdeckung - Integration und Ordnung - Wahrnehmung konkurrierender und verdeckender Laute.

Chermak et al. (1997) gibt eine Prävalenz der CAPD von 2 % - 3 % bei Kindern und von 10 – 20 % bei älteren hospitalisierten Erwachsenen an, wobei das Geschlechtsverhältnis auf 2 zu 1 (männlich : weiblich) geschätzt wird [40]. Im deutschsprachigen Raum sind keine Prävalenzangaben aufgrund des erst seit kurzem einheitlich definierten Störungsbildes möglich. Die ätiologischen Ursachen von Auffälligkeiten in der auditiven Verarbeitung und Wahrnehmung können sowohl organischer Natur als auch psycho-sozialer Natur sein. Beispielsweise können Hirnreifungsstörungen [227], frühkindliche Hirnschädigungen [72], temporäre oder permanente periphere Hörstörungen [217;232], neurodegenerative Erkrankungen und Apoplexe organische Ursachen sein. Mangelndes Lernangebot in der frühkindlichen Entwicklung, psycho-soziale Vernachlässigung, mangelnde auditive Anregung sind Beispiele für psycho-soziale Ursachen [72;227]. AVWS beruhen auf einer Dysfunktion der Afferenzen und Efferenzen der zur Hörbahn gehörenden Anteile des zentralen Nervensystems (ZNS). Nicht geklärt ist bis jetzt die Frage, ob diese Störung isoliert nur die Hörbahn betrifft oder ob vielmehr ein generelles Defizit, wie z. B. eine gestörte schnelle neurale Kodierung, verantwortlich ist [185;205].

Es gibt eine Vielzahl von Untersuchungsansätzen in den einzelnen Kliniken, um bei Kindern die auditive Wahrnehmung und Verarbeitung mit ihren verschiedenen Teilaspekten zu erfassen. Um z. B. bei Kindern mit Problemen beim Leserechtschreiberwerb beurteilen zu können, ob diese Schwierigkeiten auf der Basis einer AVWS entstanden sein könnten. Dazu zählen spezielle audiometrische und psychometrische Testverfahren, die in verschiedenen Zusammenstellungen abgeprüft werden, und für die oftmals keine Normwerte vorliegen. In der Klinik für Audiologie und Phoniatrie des UKBF kommen größtenteils normierte oder semistandardisierte subjektive audiometrische und bewährte psychometrische Testverfahren zum Einsatz, um nach sicherem Ausschluss einer peripheren Hörstörung die visuelle, kognitive und sprachliche sowie in Teilbereichen auch die auditive Entwicklung beurteilen zu können (Beispiele für Testzusammenstellungen anderer Arbeitsgruppen [122;228]). Das Problem vieler angewandter Testverfahren ist, dass unterschiedliche komplexe Leistungen untersucht werden, die von der Compliance der Testpersonen, aber vor allem auch von Aufmerksamkeit, Intelligenz, Kurzzeitgedächtnis, Reaktionszeit, Geschwindigkeit der mentalen Verarbeitung und den benutzten Kommunikationsstrategien beeinflusst werden können. Damit sind Aussagen zu umschriebenen Einzelleistungen nur eingeschränkt möglich, und die genaue Ursache der Störung lässt sich nicht abgrenzen. Es fehlen bis jetzt gut evaluierte oder normierte klinische Untersuchungsverfahren und klare Diagnosekriterien sowie Möglichkeiten, die jeweilige Störung und ihren Ursprung genauer einzugrenzen [160;179].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Lautdiskrimination und Lautwahrnehmung bei Schulkindern als wichtigem Teilaspekt der auditiven Wahrnehmung und deren Objektivierung mittels elektrophysiologischer Korrelate, wie ereigniskorrelierten Potenzialen (EKP) und der Mismatch Negativity (MMN). Mit objektiven Methoden, wie z. B. evozierten Potenzialen und bildgebenden Verfahren, konnten bereits grundlegende Beziehungen zwischen Struktur und Funktion in der menschlichen Hörbahn dargestellt werden. Es ist gelungen, bestimmte evozierte Potenziale in Zusammenhang mit Wahrnehmung und Aktivität in dem auditorischen Kortex, dem auditorischen Hirnstamm und der peripheren Hörbahn zu bringen (Übersicht bei [70]). Bildgebende Verfahren haben die Aktivität bestimmter Hirnregionen im Rah-

men zentraler Hörverarbeitungsprozesse zeigen können [231]. Es konnten sogar bei verschiedenen Störungsbildern, wie z. B. bei Lese-Rechtschreibschwäche (LRS), abnorme Korrelate in den evozierten Reizantworten oder in funktionellen Gehirndarstellungen gefunden werden [80;182]. Die Ergebnisse zur zentraler Hörverarbeitung beruhen auf experimentellen Studien und konnten bis jetzt nicht zur klinischen Diagnostik eingesetzt werden. Über diese groben Zusammenhänge hinaus ist nur in Ansätzen bekannt, welche spezifischen Aspekte der auditorischen Funktion und Wahrnehmung durch objektive Messungen widergespiegelt werden können. Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse von Studien mit ereigniskorrelierten Potenzialen (EKP) und insbesondere der Teilkomponente Mismatch Negativity (MMN). Die MMN hat in den letzten Jahren wesentlich zum Verständnis der neurobiologischen Grundlagen beigetragen (Übersicht bei [102]), die der fein abgestuften auditorischen Wahrnehmung und den unbewussten sensorischen Prozessen zugrunde liegen. Die MMN ist nach Cheour et al. (2000) in Übereinstimmung mit anderen Autoren ein vielversprechendes Werkzeug zur Objektivierung unbewusster auditorischer Wahrnehmung und sensorischer Gedächtnisleistungen insbesondere auch bei Kindern in der klinischen Diagnostik [39].

## **1.2 Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP)**

Die ereigniskorrelierten Potenziale sind Hirnpotenziale, die vor, während und nach einem sensorischen Reiz oder psychischen Ereignis aus dem Elektroenzephalogramm (EEG) nach wiederholter Reizgabe durch synchrone Mittelung der Reizantwort abgeleitet werden können [18]. Die kortikal akustisch evozierten Potenziale (Cortical auditory evoked potentials - CAEP) setzen sich infolge der komplexen Informationsverarbeitung im zentralen Nervensystem (ZNS) sowohl aus reizkorrelierten (exogenen) als auch aus ereigniskorrelierten (endogenen) Komponenten zusammen. Bei exogenen Komponenten ist die Potenzialantwort weitgehend von den Stimulusparametern abhängig, und sie werden auch ausgelöst, wenn dem Stimulus keine Beachtung geschenkt wird. Bei den endogenen Komponenten dagegen entsteht das Potential erst nach einer internen Verarbeitung. Die Information, die der Reiz für den Untersuchten beinhaltet, determiniert also die Potenzialantwort. Die physikalischen Parameter des Reizes sind dagegen nur von untergeordneter Be-

deutung (Übersicht zu den EKP bei Kraus et al. (1994) [105]). Die CAEP bestehen innerhalb der ersten 250 ms nach Stimulusgabe typischerweise aus vier Komponenten (P1, N1, P2, N2). Diese Komponenten entsprechen Spannungen, welche sich zwischen Ableite- und Referenzelektrode auf- und abbauen, d. h. mit teils positiver (P) und teils negativer (N) Spitze. Beim Erwachsenen treten diese CAEP in folgenden Zeitfenstern auf: P1 zwischen 55 und 80 ms; N1 zwischen 80 und 110 ms, P2 zwischen 145 und 180 ms und N2 zwischen 180 und 250 ms [137]. Beim Erwachsenen sind die Amplituden von N1 und P2 deutlich ausgeprägt und die von P1 und N2 nur gering, weshalb man auch vom N1-P2-Komplex spricht. Die Komponenten P1, N1 und P2 sind weitgehend exogener Natur, also wesentlich von den Stimuluseigenschaften abhängig. Die N2 ist ein mehr endogenes Potential und wird durch die interne Verarbeitung geprägt.

### **1.2.1 Klinische Anwendungsmöglichkeiten der EKP**

Der N1-P2-Komplex kann genutzt werden, um bei einer wachen, passiv kooperierenden Person eine Aussage bezüglich der Hörschwelle mittels Sinustönen einem Reintonaudiogramm entsprechend zu erhalten. Besonders geeignet ist diese Untersuchungsmethode für Patientengruppen (ältere Kinder und Erwachsene), bei denen eine möglichst objektive und genaue Bestimmung (z. B. bei gutachterlichen Fragestellungen) der frequenzspezifischen Hörschwelle gewünscht wird. Nach Davis et al. (1985) ist der N1-P2-Komplex der Anteil der akustisch evozierten Potenziale (AEP), der am besten dafür geeignet ist [48]. Der N1-P2-Komplex war ein Schwerpunkt der audiologischen Forschung in der frühen Geschichte der AEP-Forschung in den 30-er Jahren. Damals war das wichtigste Ziel, eine objektive Audiometrie für Kleinkinder zu entwickeln (Übersicht zur Anwendung und Basiseigenschaften der AEP bei Reneau et al. (1975) [180]). Es lässt sich aber mit den CAEP nicht nur eine Hörschwellendiagnostik durchführen, sondern sie eignen sich auch, um den Ort einer Störung in der zentralen Hörbahn näher einzugrenzen (Übersicht bei Squires und Hecox (1983) [199]). Es gibt mehrere Studien, bei denen der direkte neurologische Nutzen von AEPs zur Detektion und Lokalisation einer Läsion des zerebralen Kortex beschrieben wird [96;178]. Vor allem mit den in den letzten Jahren verbesserten Möglichkeiten der Dipolanalysen scheint es mit den AEP eine diagnostische Mög-

lichkeit der topographischen Zuordnung und Eingrenzung von Läsionen im auditorischen Kortex und deren funktionellen Status zu geben [185]. Es gibt eine relativ starke Korrelation zwischen der N1-P2-Amplitude und der Stimulusintensität, so dass die Antwort zur Schwellenschätzung genutzt werden kann. So konnten unterschiedliche psychoakustische Phänomene, wie monaurale und zeitliche Diskriminierung sowie binaurale Phänomene, wie Lateralisation und Schwellenmaskierung mit CAEP objektiviert werden [58;75]. Kurtzberg et al. (1984) beschreiben den diagnostischen Wert von durch Sprachstimuli hervorgerufenen CAEP zum Nachweis von Reifungsverzögerungen bei frühgeborenen Hochrisikokindern [118]. Stapell et al. (1991) beschreiben die Diagnostik mit CAEP bei verschiedenen otoneurologischen Krankheitsbildern [200]. Tonnquist-Uhlen et al. (1996) haben Kinder mit unauffälligem Tonschwellenaudiogramm und schwerer Sprachentwicklungsstörung (SES) unklarer Genese untersucht und dabei festgestellt, dass die N1-P2-Latenzen bei den SES-Kindern verzögert waren und die Topographie im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich variabler war [210]. Mit einem einfachen AEP-Diagnostik-Index konnten in dieser Studie die SES-Kinder mit einer Sensitivität von 0,6 und einer Spezifität von 1,0 diagnostiziert werden. Die Autoren zogen daraus das Fazit, dass die CAEP-Komponenten N1, P1 und auch die der späteren Komponenten wichtige neurophysiologische Korrelate der zentral auditorischen Pathophysiologie darstellen. Dawson et al. (1989) haben Hemisphärendifferenzen in CAEPs auf einfache Sprachreize bei 6- bis 15-Jährigen mit SES, Autismus und in einer Kontrollgruppe untersucht. Von den Komponenten P1, N1, N2 war nur die N1-Amplitude bei den Kontrollkindern signifikant links größer als rechts [49]. Unterschiede zwischen einer Gruppe mit 23 männlichen Versuchspersonen mit schlechter Rechtschreibung und einer Kontrollgruppe fanden Byring et al. (1985) jeweils in Latenz und Amplituden der Komponenten P1, N1, P2. Die Latenz von P1 auf einen Tonreiz war signifikant verlängert bei den Männern mit einer schlechten Rechtschreibung [23]. Die Latenz von P2 war in Abhängigkeit von der Anzahl der Fehler verlängert. Insgesamt waren 16 von 18 mittleren Latenzen, die bei den CAEP in dieser Studie bestimmt wurden, in der Gruppe mit den schlechten Rechtschreibleistungen verlängert. Eine reduzierte P1- und N1-Amplitude bei vierzehn schlecht lesenden Jungen im Alter von 8 bis 9 Jahren im Vergleich zu 18 normal lesenden Jungen beschreiben Pinkerton et al.

(1989) [174]. Yingeling et al. (1986) allerdings fanden in einer gut definierten Gruppe von schlechten und normalen Lesern (mittleres Alter 13 Jahre) auf Klickreize keinerlei Unterschiede in den CAEP-Antworten. Eine Möglichkeit für die unterschiedlichen Latenzen, die teilweise gefunden wurden, ist ein grundsätzliches zeitliches Verarbeitungsproblem, das die Verarbeitung sich schnell ändernder auditorischer Informationen und zeitlicher Abfolgen von akustischen Reizen erschwert. Damit wäre die N1-Latenzverzögerung ein Ausdruck eines verlangsamten sensorischen Verarbeitungsprozesses, der auch eine Auswirkung auf die Geschwindigkeit der weiterführenden Verarbeitung haben könnte. Diese Art von Defizit könnte also mit einer verlangsamten Sprachverarbeitung einher gehen, wie es von Tonquist-Uhlen vermutet wurde [210]. Die Hypothese eines Defizits in der zeitlichen Verarbeitung auch als möglichen Schlüssel für die LRS wurde von Livingston et al. (1993) [131] und Galaburda et al. (1993) [61] unterstützt, die bei Dyslexie ein Defizit in der schnellen Verarbeitung von visuellen Reizen nachgewiesen haben. Viele Studien, die verlängerte Latenzen der frühen CAEP-Komponenten N1/P1 in Gruppen mit zentral auditorischen Auffälligkeiten und/oder SES nachgewiesenen haben, fanden noch stärkere Latenzverlängerungen bei den mehr endogenen späteren Komponenten wie MMN, N2 und P3 (Übersicht bei Leppänen et al. (1997) [125]). Dabei muß aber berücksichtigt werden, dass die intra- und interindividuelle Varianz der Latenz der jeweiligen Komponente mit der absoluten Latenz ansteigt. Es ist also nicht unbedingt die AEP-Komponente mit der größten Abweichung in der Antwort, die am besten zwischen auffälligen und unauffälligen Antworten diskriminieren kann. Die Bestimmung des frühen N1/P2-Komplexes wird erleichtert durch einen klarer definierten Peak im Vergleich zu späteren Komponenten, die häufig einen breiteren, weniger gut definierten Peak haben.

Während des Schlafes ändert sich die Morphologie der CAEP ganz erheblich. Nur während des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafes sind die CAEP denen im Wachzustand ähnlich. Eine Messung in Narkose oder im Non-REM-Schlaf ist somit nicht möglich. Die Ausbildung der CAEP ist ganz entscheidend von der Vigilanz, aber auch von der Aufmerksamkeit abhängig, wobei die N2 im Vergleich zum P1-N1-P2-Komplex wesentlich aufmerksamkeitsabhängiger ist. Während einer Untersuchung sollte das Vigilanzniveau deshalb möglichst stabil gehalten werden.

### 1.2.2 Generatoren der EKP

Die P1 soll nach Velasco et al. (1989) eine subkortikale Aktivität im primären auditorischen Kortex repräsentieren und ist Teil des spezifischen sensorischen Systems [220;221]. N1, P2 und N2 sind Teile des unspezifischen polysensorischen Systems. Die N1 entsteht nach Knight et al (1988) durch eine Aktivität im kontralateralen temporalen auditorischen Kortex [96]. Nach Chen et al. (1986) und Näätänen et al. (1987) werden N1 und P1 in mehreren sich zeitweise überlappenden subkortikalen und kortikalen Arealen generiert [154]. Die P2 spiegelt nach Scherg et al. (1991) eine Aktivität des laterofrontalen, supratemporalen auditorischen Kortex wider [185] und nach Velasco et al. (1989) entspricht die N2 einer Aktivität im supratemporalen auditorischen Kortex [220;221].

### 1.2.3 Reifung von EKP

Es gibt eine Vielzahl von entwicklungsbedingten Änderungen von auditorisch evozierten Potenzialen. Die Entwicklung des peripheren auditorischen Systems (Ohr und auditorische Hirnstammanteile) ist in der frühen Kindheit abgeschlossen [54]. Im Gegensatz dazu sind in den zentralen Hörbahnanteilen bis in das frühe Erwachsenenalter hinein wesentliche anatomische und physiologische Änderungen zu beobachten [74;115;177]. Es ist wahrscheinlich, dass diese Reifungsprozesse einen wesentlichen Einfluß auf Sprachverständnis und Sprachproduktionsfähigkeiten haben. So ist es eine wichtige Frage, ob die Reifung der CAEP mit denen der subjektiv audiometrisch gewonnenen Ergebnisse übereinstimmt. Beispielsweise erreichen erst Jugendliche das gleiche Sprachverständnis im Störschall (Figur - Hintergrundwahrnehmung) wie Erwachsene [55]. Auch Fähigkeiten, wie gap detection [214], Schwellenmaskierung [186] und das Erkennen minimaler auditiver Unterschiede [130] haben altersabhängige Entwicklungskurven bis in das Jugendlichenalter hinein. Die Reifung des menschlichen Gehirns wird durch Änderung der Latenz, Amplitude und Morphologie der AEP reflektiert [16;35;53;54]. Dabei muss aber berücksichtigt werden, welcher Stimulustyp eingesetzt wird. Die CAEP sind sehr intensiv bei Erwachsenen untersucht worden. Bei Kindern ist dagegen noch relativ wenig bekannt über Auftreten und Entwicklung der einzelnen Komponenten. Bei Erwachsenen ist der P1-N1-Komplex eine robuste Antwort. Dagegen ist



die Charakteristik und das genaue Auftreten bei Kindern nicht zweifelsfrei geklärt. Einige Studien haben eine Abnahme der N1-Latenz bis 16 Jahre beschrieben [212] oder sogar bis 20 Jahre [82] und eine zunehmende N1-Amplitude bis 15 Jahre [134]. Keine oder eine nur geringe altersabhängige Latenzabnahme der N1 haben z. B. Ohlrich et al. (1978) [165] und Martin et al. (1988) [134] gefunden. Fuchigmai et al. (1993) [59] haben keine Amplitudenzunahme gefunden. Autoren aktuellerer Studien wie Csepé et al. (1995) und Ponton et al. (1996) haben sogar gefunden, dass eine den Erwachsenen ähnliche N1 überhaupt erst mit 8 bis 10 Jahren auftritt [45;176]. Noch weniger Daten gibt es zu der P1-Entwicklung. Ponton et al. (1996) berichten über eine altersabhängige Abnahme der Latenz, die erst bei den 19-Jährigen Erwachsenenwerte erreicht [176]. Sharma et al. (1997) haben die CAEP bei 86 gesunden Kindern von 6 - 15 Jahren und 10 Erwachsenen auf die Silbe /ba/ untersucht [194]. Sie fanden bei den Kindern eine ausgeprägte P1-Antwort und eine breite Negativität um 200 ms. Ein Teil der Kinder zeigte auch eine frühere Negativierung. Während bei allen Kindern eine Negativität um 200 ms nachgewiesen werden konnte, trat die frühere Negativität mit zunehmenden Alter vermehrt auf (60% der 6 – 7 Jahren; 100% der 13 – 15 Jahren). Sowohl die P1, als auch die frühe und späte Negativierung zeigten eine signifikante altersabhängige Abnahme der Latenzen und P1 auch eine altersabhängige Abnahme der Amplitude [194]. McPherson et al. (1996) beschreiben eine altersabhängige Amplitudenzunahme und vermehrte Peak-schärfe bei den P2-Potenzialen [137]. Die N2-Komponente tritt nach McPherson et al. (1996) erstmalig um das 3. Lebensjahr auf mit einer Latenz zwischen 200 – 280 ms und erreicht mit 12 Jahren Erwachsenenwerte (185 - 235 ms) [137]. Dabei ist aber die altersabhängige Latenzentwicklung des N2-Potenzials nicht eindeutig und wird auch wesentlich vom Stimulustyp mit beeinflusst. Ähnlich wie die Latenz scheint auch die Amplitude relativ stabil ohne eindeutige Alterseffekte in der Entwicklung zu sein. Ponton et al. (2000) haben bei 118 gesunden Versuchspersonen zwischen 5 bis 20 Jahren die CAEP-Entwicklung auf Klickreize untersucht [177]. Sie fanden eine altersabhängige Abnahme der Latenz von P1, N1, keine Latenzveränderung von P2 und eine Zunahme der N2-Latenz zum Erwachsenenalter hin. Die N1-Komponente konnten sie bei 100% der Versuchspersonen ab dem 9. Lebensjahr nachweisen. Eine deutliche Amplitudenänderung von P1, P1 – N1, N2 fanden sie um das 10. Le-

bensjahr herum über den laterozentralen Elektroden C3 und C4, aber nicht über den frontozentralen Mittellinienelektroden Fz und Cz.

Es wird angenommen, dass die Latenzverkürzung der auditorischen EKP den Reifungsprozessen in Cochlea, Hörnerv, Hirnstamm und auditorischem Kortex entsprechen [16;35;53;54;74].

### **1.3 Mismatch Negativity (MMN)**

Bei der Untersuchung der unbewussten auditiven sensorischen Prozesse hat sich insbesondere die EKP-Teilkomponente MMN als geeignetes Instrument herausgestellt. Die MMN wurde erstmalig 1978 von Näätänen et al. beschrieben [146]. In den 90-er Jahren ist die MMN eine der am intensivsten erforschten Teilkomponenten der EKP gewesen (Übersichten bei [114;121;144;145]). Einige Arbeitsgruppen konnten ähnliche Reizantworten auch im visuellen System [12;229] und im somatosensorischen System [90] nachweisen.

Die MMN tritt dann auf, wenn in einer homogenen Sequenz von auditorischen Standardreizen („Standard“) ein Stimulus dargeboten wird, der sich in mindestens einem Stimulusattribut vom Standard unterscheidet („Deviant“) [149;156]. Sie wird auch ausgelöst, wenn der Deviant eine gewisse Variabilität aufweist [73;224]. Es können z. B. Veränderungen der Stimuluseigenschaften (Übersicht bei [142]) wie Frequenz [184], Dauer [88;183], Lokalisation im Raum [169], Intensität [150;159;159;183], temporale [147] oder spektrotemporale Struktur [7;188;190] eine MMN auslösen. In den letzten Jahren ist verstärkt die MMN auf Änderungen in Sprachreizen untersucht worden [2;32;35;50;103;108;109;148;170;173;191;192]. In den Untersuchungen zur phonetischen Struktur der Testreize wurde gezeigt, dass die MMN ein extrem empfindlicher elektrophysiologischer Indikator ist, der die Verarbeitung akustischer und phonologischer Attribute reflektiert. Der Einsatz der MMN zur Objektivierung von gestörter auditorischer Perzeption und zur Aufklärung der dem Sprachverständnis zugrundeliegenden neurophysiologischen Prozesse erscheint daher besonders vielversprechend.

Die MMN zeichnet sich durch eine erhöhte Negativierung des EKP auf den veränderten Reiz im Vergleich zum Standardreiz im Bereich ab 100 ms aus und ist in ihrer Ausprägung abhängig vom Grad der Diskrimination des Devianten [144]. Sie ist

weitgehend unabhängig von der Dauer [168] und Intensität der Reize [187]. Die MMN tritt auch dann auf, wenn der auditiven Stimulation keine besondere Beachtung geschenkt wird [4;4;14;189]. Um aufmerksamkeitsunabhängige Verarbeitungsprozesse messen zu können, wird sie deshalb häufig in Bedingungen gemessen, in der die Versuchsperson den auditiven Stimulus ignoriert, z. B. durch Lesen eines Buches oder visuelle Trackingaufgaben. Sie spiegelt damit die Automtizität des auditiven sensorischen Gedächtnisses wider. Die Entschlüsselung auditiver Information findet auch dann statt, wenn die Person keine explizite Intention aufweist, die Encodierung vorzunehmen [143].

### **1.3.1 Entstehungsmodelle der MMN**

Die bis jetzt gefundenen Ergebnisse zur Entstehung der MMN lassen sich am besten mit den Gedächtnisspurenmodell vereinbaren und sprechen gegen die These, dass es sich nur um die Aktivierung neuer nicht refraktärer afferenter Neuronenpopulationen durch den infrequenten Stimulus handelt. Nach der Hypothese des Gedächtnisspurenvergleiches reflektiert die MMN das Ergebnis eines Vergleichs der Repräsentation der aktuellen Stimulation mit der Repräsentation der Invarianten der vorangegangenen Stimulation [142]. Diese Hypothese nimmt also an, dass unser auditives System eine Art situatives Ereignismodell darstellt, das sich wiederholende Aspekte der auditiven Umwelt für relativ kurze Zeit abbildet. Sobald eine Diskrepanz zwischen diesem Modell und der aktuellen Stimulation erkannt wird, kommt es zur MMN-Auslösung [43;142;209]. Damit würde die MMN eine Art Warnsignal für das Auftreten einer potentiell relevanten Veränderung in unserer akustischen Umwelt darstellen. Folgende Untersuchungsergebnisse untermauern die Gedächtnisspurenhypothese. Die MMN entsteht nur nach einer Stimulusänderung, sie wird niemals durch den ersten Stimulus in einer Serie ausgelöst [43]. Bei zu langem Interstimulusintervall (ISI) oder wenn der Deviant alleine ohne abweichenden Standard präsentiert wird, kommt es zu keiner MMN-Entstehung [132]. Die MMN entsteht nicht nur bei Zunahme von Stimulusintensität, Dauer und Interstimulusintervall, sondern auch bei deren Abnahme [151;152;155]. Außerdem kann die MMN durch das Weglassen eines Elementes in einem komplexen Stimulus sowie durch den zweiten Stimulus bei gepaarten Stimuli bei genügend kurzer ISI ausgelöst wer-

den [230]. Gegen die Annahme einer einfachen afferenten Antwort spricht auch, dass die Latenz und Dauer der MMN bei geringen Stimulusänderungen so groß ist [151;152]. Durch Variation des ISI kann die Haltbarkeit der Gedächtnisspur des auditiven sensorischen Gedächtnis bestimmt werden [142]. Wenn die Gedächtnisspur des sich wiederholenden Stimulus schon zerfallen ist, kann durch eine Stimulusänderung keine MMN mehr hervorgerufen werden. Bei Erwachsenen ist in mehreren Studien die Haltbarkeit der Gedächtnisspur untersucht worden [43;132;225]. So kann sie bei einem kontinuierlichen Ton bis zu einem ISI von 10 s ausgelöst werden [19;123]. Die MMN-Amplitude nimmt bei zunehmendem ISI ab, was das Nachlassen der Gedächtnisspur in Abhängigkeit von der Zeit widerspiegelt [132]. Wobei allerdings von einigen Autoren bemerkt wird, dass das maximale ISI zum prädevianten Stimulus nicht unbedingt die Haltbarkeit der Gedächtnisspur reflektieren muss, sondern auch eventuell die Zeit, in der die vorhergehenden Standards als relevant für den der MMN-Entstehung zugrundeliegenden Vorgang betrachtet werden [159]. So konnte bei mit Erwachsenen durchgeführten Studien keine signifikante Abnahme der Amplitude nachgewiesen werden. Die MMN war bis zu einem bestimmten ISI sicher auslösbar war und danach nicht mehr [132]. Ein sich wiederholender Stimulus ist für die MMN-Entstehung notwendig. Diese Tatsache erscheint als Widerspruch zwischen den MMN-Daten und der Gedächtnisspurenhypothese [142]. Cowan et al. (1993) interpretieren diese Ergebnisse so, dass die für die MMN-Auslösung notwendige Gedächtnisspur im aktiven oder inaktiven Status sein kann [44].

### **1.3.2 Generatoren der MMN**

Die MMN entsteht durch mindestens zwei Subkomponenten: eine spezifisch sensorische im auditorischen Kortex und die andere im frontalen Kortex (Übersicht bei [6;116;222]). Der Hauptgenerator der MMN liegt beidseits im auditorischen Kortex, wobei nicht abschließend geklärt ist, ob im primären oder im sekundären [45;78;79]. Giard et al. (1990) vermuten, dass die frontale Subkomponente mit einem unbewussten Aufmerksamkeitsswitch einhergeht [62]. Es gibt bis jetzt nur wenige intrakranielle MMN-Messungen bei Menschen. Kropotov et al. (1995) haben die MMN direkt am temporalen Kortex bei zwei Erwachsenen gemessen [116]. Liasis et al. (1999) haben bei Kindern mit Epilepsie im Rahmen der chirurgischen Vorbereitung

direkte kortikale MMN-Messungen bei unterschiedlichen Tonlängen und Sprachstimuli durchgeführt [128]. EKP auf Standard und Deviant waren am ausgeprägtesten in Bereichen rund um die Sylvianische Fissur, also mit Komponenten sowohl für Detektion als auch für Diskrimination. Die Potenziale reflektieren die Aktivität unterschiedlicher neuronaler Populationen und könnten an der Entstehung der auf der Kopfhaut gemessenen N1- und MMN-Potenziale beteiligt sein. Die MMN hat womöglich auch subkortikale Anteile. Bei Katzen z. B. Csépe et al. (1989) haben eine MMN ähnliche Negativität über dem Corpus geniculatum mediale des Thalamus und dem hinteren Hippocampus auf unterschiedliche Tonhöhen gemessen [46]. Bei Meerschweinchen haben Kraus et al. (1994) die MMN vom auditorischen Thalamus abgeleitet, sie war aber nicht nur im primären auditorischen Kortex zu messen [106]. Es ist wiederholt nachgewiesen worden, dass unterschiedliche MMN-Generatorenanteile in Abhängigkeit von den physikalischen Reizeigenschaften in die Potenzialentstehung involviert sind. Topographische Analysen zeigen unterschiedliche regionale Beteiligung an der Entstehung von MMN-Potenzialen in Abhängigkeit von den Stimuli und deren Änderung bei Frequenz, Länge und Lautstärke. Diese Ergebnisse sprechen für die Beteiligung unterschiedlicher neuronaler Populationen je nach Reizänderung [9;208].

### **1.3.3 Plastizität der MMN bei Erwachsenen**

Die MMN wurde in mehreren Studien benutzt, um die Veränderung neurophysiologischer Korrelate bei Lernprozessen und damit die Interaktion zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnisspuren zu erforschen [222]. Ergebnisse von Verhaltensuntersuchungen stehen mit denen der MMN-Messungen in Beziehung. So können Training oder z. B. Erfahrung mit einer bestimmten Sprache die MMN in Amplitude, Latenz und Dauer verändern. Kraus et al. trainierten z. B. Erwachsene in der Unterscheidung ähnlich klingender Varianten der Phoneme /da/ und /ga/. Nach einer Woche nahmen die MMN-Amplitude und -Dauer deutlich zu; diese Effekte hielten noch einen Monat nach Trainingsende an [112]. Die Unterscheidung komplexer Geräuschkuster ließen Näätänen et al. (1993) bei Erwachsenen jeweils nach einer in drei Abschnitte geteilten Untersuchung üben. Schon nach dem ersten Abschnitt nahm die Amplitude der MMN zu und die Latenz ab [155]. Die gleiche Arbeitsgruppe

wies 1997 spezifische Gedächtnisspuren in der jeweiligen Muttersprache bei finnischen und estnischen Erwachsenen nach [148]. Es wurde ein in beiden Sprachen vorhandenes Phonem /e/ als Standard gegen zwei Devianten gemessen, von denen einer nur im Estnischen gebraucht wird. Während bei den finnischen Erwachsenen die MMN bei dem muttersprachlich unbekanntem Phonem abgeschwächt war, trat dieser Effekt bei den estnischen Erwachsenen nicht auf. Inker et al. konnten 1999 die neuronalen sensorischen Änderungen in Abhängigkeit von der Kenntnis einer Fremdsprache anhand der Veränderung der MMN-Amplitude nachweisen [148]. Es wurden MMN-Messungen bei finnisch sprechenden Ungarn, bei nicht finnisch sprechenden Ungarn und bei Finnen auf nur im Finnischen oder nur im Ungarischen vorkommende Phoneme durchgeführt. Die Amplitude war bei nur ungarisch oder nur finnisch Sprechenden jeweils beim muttersprachlichen Phonem deutlich höher als bei den nicht muttersprachlichen. Diese Amplitudendifferenz war bei den finnisch sprechenden Ungarn nicht mehr nachzuweisen. Anscheinend wird durch einen häufig gehörten komplexen Stimulus das Langzeitgedächtnis moduliert und die MMN-Modulation im sensorischen auditiven Gedächtnis langfristig beeinflusst. Wahrscheinlich ermöglicht das Langzeitgedächtnis die Wiedererkennung eines auditiven Musters und beeinflusst die schnelle Analyse der akustischen Umgebung. Es ist anzunehmen, dass dieser Mechanismus z. B. bei der Sprachwahrnehmung eine wichtige Rolle spielt [158].

#### **1.3.4 MMN Untersuchungen bei unterschiedlichen Patientengruppen**

Während zunächst überwiegend Studien an gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, sind in den letzten Jahren viele Studien an klinischen Populationen mit gestörter Wahrnehmung durchgeführt worden. So wurde z. B. die Eignung der MMN zur Objektivierung von Cochlea-Implant-Funktionen untersucht [66;113;175]. Bei Patienten mit Alzheimerscher Krankheit und Morbus Parkinson konnten wiederholt Defizite im Bereich der auditorischen Verarbeitung und des Gedächtnisses nachgewiesen werden [60;89;171]. Eine verminderte MMN wurde nachgewiesen bei Patienten mit einseitigen Läsionen im dorsolateralen Anteil des frontalen Kortex [10], bei schizophrenen Erwachsenen [69;77;196] und auch bei aphasischen Erwachsenen [3]. Kane et al. (1993, 1996, 2000) konnten zeigen, dass der Nachweis einer

MMN bei komatösen Patienten ein gutes prognostisches Kriterium war und dass die Patienten innerhalb der nächsten 1 - 2 Tage aufwachten. Wenn keine MMN nachgewiesen werden konnte, trat keine Bewusstseinsänderung auf [84-86].

### **1.3.5 MMN bei gesunden Kindern**

Aufgrund ihrer frühen Nachweisbarkeit, ihres Auftretens unabhängig von Aufmerksamkeit, Vigilanz (d. h. weitgehend unabhängig von der Aufmerksamkeit und Kooperation des Kindes), sowie ihrer Auslösbarkeit durch minimale akustische Differenzen von Sprachlauten, scheint die MMN bei Kindern eine vielversprechende Messmethode zu sein, um die auditorische Wahrnehmung und deren Störungen zu untersuchen [38]. Insgesamt gibt es aber nur wenige Studien an Kindern und insbesondere an Kleinkindern [38]. Überwiegend bei Schulkindern ist die MMN wiederholt bei Tonfrequenzänderungen [25;71;119;172] und Tonlängenveränderung [8] nachgewiesen worden. Mehrere Studien an Schulkindern und Kleinkindern haben die MMN auf Änderungen in komplexen Tonstimuli und Sprachstimuli gemessen [8;25;45;71;119;172]. Csépe et al. (1995) haben z. B. die MMN-Anwort bei 8 - 10-jährigen ungarischen Kindern auf Sprach- und Nichtsprachstimuli untersucht [45]: zum einen Vokale (/e/ vs. /i/) oder Konsonanten (mit unterschiedlichen Merkmalen wie Artikulationsort, voice onset time), zum anderen Sinustöne. Für alle Stimuli konnte eine deutliche MMN nachgewiesen werden, aber die Lokalisation der maximalen Amplitude differierte je nach Stimulus. Die MMN auf Sinustöne und Vokale war leicht prominenter über der rechten Hemisphäre bei frontozentraler Lokalisation, entsprechend den Ergebnissen bei Erwachsenen. Die MMN auf Stoppkonsonanten hatte ihre maximale Amplitude über der linken Hemisphäre, außerdem war die MMN auf Sprachstimuli länger als auf Nichtsprachstimuli und am ausgeprägtesten auf den Stoppkonsonanten. Kraus et al. (1992) haben bei amerikanischen Schulkindern nicht nur die MMN auf leicht diskriminierbare Sprachreize (/da/ vs. /ga/) nachgewiesen, sondern auch bei gerade noch wahrnehmbaren Sprachreizunterschieden (Varianten von /da/) [110]. Ebenfalls konnten Ceponiene et al. (1999) bei finnischen Schulkindern auf schwer zu unterscheidende natursprachliche Silbenreize (baga vs. baka) eine MMN nachweisen [27]. Aufgrund dieser Ergebnisse kann man davon ausgehen, dass die MMN-Messung auch als Methode geeignet ist, feine Stö-

rungen der auditiven Wahrnehmung bei Kindern zu untersuchen. Korpilahti et al. (1996) haben bei zwölf 5 – 10 Jahre alten Kindern die MMN auf natursprachliche finnische Wörter untersucht. Gemessen wurde die MMN auf das Wort /tu:li/ (Wind) als Standard gegen den Devianten /tuli/ (Feuer) [98]. Der Vokal /u/ im Devianten war kürzer (130 vs. 300ms) als im Standard. Im Finnischen bedeutet eine Änderung der Vokallänge auch eine Änderung der Formantstruktur. Für den langen Vokal /u:/ waren F1 430 Hz und F2 860 Hz, während für den kurzen F1 bei 474 Hz und F2 bei 926 Hz lagen. Der Deviant verursachte zwei Negativitäten, eine mit einem Peak um 250 ms und eine um 400 - 450 ms. Ihrer Meinung nach reflektiert diese späte MMN eine automatische Detektion für lexikalische Differenzen. Eine ähnlich späte MMN haben aber auch Ceponiene et al. (1998) und Alho et al. (1992) bei einfachen Tonreizen gemessen [11;25]. Im Gegensatz zu anderen späten EKP-Komponenten kann die MMN schon ab einem sehr frühen Alter nachgewiesen werden. Sie ist eine der ontogenetisch am frühesten nachweisbaren Diskriminierungsantworten bei Menschen überhaupt. Cheour-Luhtanen et al. (1996) erhielten MMN-Antworten bei Frühgeborenen der 30 - 34 Schwangerschaftswoche auf relativ geringe Änderungen in Sprachstimuli [25;32]. Die Untersuchung erfolgte mit synthetischen finnischen Vokalen (/y/ und /i/) und Übergangsvokalen zwischen /y/ und /i/, die sich zwischen den beiden Vokalen befanden. Der Unterschied der beiden Vokale lag im zweiten Formanten. Eine deutliche MMN konnte auf /y/ versus /i/ gemessen werden. Übergangsvokale /y/i/ riefen keine signifikante MMN hervor. Die gleichen Antworten konnten auch bei schlafenden Neugeborenen nachgewiesen werden [31] und bei wachen drei Monate alten Säuglingen. Pang et al. (1998) haben die MMN bei acht Monate alten Säuglingen [25] und bei Erwachsenen auf /da/ und /ta/ gemessen. Eine deutliche MMN war bei den Säuglingen nur über den Elektrodenorten T3 und C3 zu erkennen, während bei den Erwachsenen die MMN bei Fz, Cz, C3, C4 und Pz präsent und am stärksten über Cz ausgeprägt war. Bei Erwachsenen ist die MMN im REM-Schlaf deutlich abgeschwächt [24] und im Non-REM-Schlaf nicht mehr sicher nachzuweisen [167]. Im Gegensatz dazu kann die MMN bei Kleinkindern in allen Wach- und Schlafstadien abgeleitet werden [8;30;127]. Beispielsweise haben Cheour et al. (1996) bei Neugeborenen die MMN auf Tonhöhenunterschiede gemessen



(1000 Hz vs. 1100 Hz) und eine gleich ausgeprägte MMN-Antwort erhalten, egal ob die Kindern wach, im Leichtschlaf oder Tiefschlaf waren.

### **1.3.6 Plastizität der MMN bei Kindern**

Cheour et al. (1998) konnten bei finnischen und estnischen ein Jahr alten Kindern bereits die Entwicklung sprachspezifischer Gedächtnisspuren nachweisen [33]. Es wurde in dieser Studie als Standardreiz /e/ verwandt, ein Vokalprototyp, der in beiden Sprachen vorkommt, gegen die Devianten /ö/ als Vokalprototyp in beiden Sprachen und /õ/ als nur im Estnischen vorkommenden Vokalprototyp. Bei sechs Monate alten finnischen Säuglingen gab die MMN-Amplitude nur die akustische Differenz zwischen Standard und Deviant wieder, die MMN war auf den estnischen Vokalprototyp genauso ausgeprägt wie auf den finnischen. Im Alter von einem Jahr war dagegen die Antwort auf den unbekanntesten estnischen Vokalprototypen schon deutlich abgeflacht im Vergleich zur MMN-Antwort auf den finnischen. Gleichzeitig stiegen die MMN-Amplituden bei den finnischen Kindern für die finnischen Vokale zwischen sechs Monaten und einem Jahr deutlich an. Dagegen zeigten die estnischen Kleinkinder auf beide Vokale, die ja estnischen Prototypen entsprachen, eine gleich ausgeprägte MMN. Im Alter von einem Jahr ist somit im Vergleich zum 6. Lebensmonat die Fähigkeit muttersprachliche Reize zu diskriminieren verbessert und die Fähigkeit fremdsprachliche Reize zu diskriminieren schon abgeschwächt.

### **1.3.7 MMN bei klinisch auffälligen Kindern**

Die meisten Studien an klinisch auffälligen Kindern beschäftigen sich mit LRS, SES, und Lernbehinderung. Einige sind an Kindern mit Cochlea-Implant [87] und Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADS) durchgeführt worden [92;93]. Korpilahti und seine Arbeitsgruppe untersuchten als erste 1994 sprachunauffällige Kinder und Kinder mit einer SES im Alter von 7 - 13 Jahren [100]. Die MMN-Amplitude in der SES-Gruppe war bei Frequenzänderung (500 vs. 533 Hz) und bei deutlicher Tonlängenänderung (50ms vs. 500ms) signifikant reduziert. Bei den Kontrollkindern im Gegensatz zu den SES-Kindern verkürzte sich die Latenz der MMN mit dem Alter. Während bei den unauffälligen Kindern die MMN rechtshemisphärisch am ausgeprägtesten war, insbesondere bei der Frequenzänderung, war die MMN bei den SES-Kindern

linkshemisphärisch ausgeprägter. Holopianen et al. (1997) konnten die gleichen Ergebnisse bei 3- bis 7-jährigen SES-Kindern wiederholen [71]. Kinder mit Lernbehinderung finden es oft schwierig, schnelle Veränderungen in der Sprache zu diskriminieren. Kraus et al. (1996) untersuchten deshalb 6 - 15 Jahre alte Kinder mit und ohne Lernbehinderung. Zunächst sollten die Kinder aktiv unterschiedliche /da/ und /ga/ (schnelle spektrotemporale Änderung eines Formanttransienten in einem /da/-/ga/-Kontinuum) diskriminieren [111]. Die Kinder wurden anschließend in schlechte und gute Diskriminierer eingeteilt und deren „passive“ neurophysiologische Korrelate gemessen. Die schlechten Diskriminierer zeigten auch geringere Amplituden in der MMN-Antwort. Eventuell könnten bei Lernbehinderung nicht nur höher stehende Verarbeitungsprozesse gestört sein, sondern schon die auditive Wahrnehmung auf der Ebene der vorbewußten Detektion.

Leppänen und Lyytinen (1997) haben wache sechs Monate alte Säuglinge untersucht, welche aus Familien stammten, bei denen mindestens ein Elternteil eine LRS hatte oder Leseschwierigkeiten angab [125]. Da es aus vorangegangenen Studien Hinweise gab, dass finnische Kinder und Erwachsene mit LRS überproportional mehr Fehler beim Lesen von einfachen und doppelten Konsonanten/Vokalen in Nonsensewörtern machten, wurde die Konsonantendauer als kritischer Sprachanteil zur Variation genommen. Der Standard war ein natürlich aufgesprochenes Nonsensewort /ata/ mit einem stimmlosen Stop (/t/) und zwei offenen Vokalen (/a/). Zwei unterschiedliche Deviantstimuli mit unterschiedlicher Länge des stillen Gap nach dem Stopkonsonanten wurden benutzt; bei dem längsten Gap klang der Vokal wie ein typisch finnischer Doppelkonsonant. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant um 600 ms in der maximalen Differenzkurve zwischen Standardantwort und Deviantantwort für den längsten /ata/ Devianten bei C3. Linkshemisphärisch war die MMN also weniger ausgeprägt bei der Risikogruppe als in der Kontrollgruppe. In der Arbeit von 1999 verglichen Leppänen et al. eine Gruppe mit familiärer LRS belastete Neugeborene mit einer Kontrollgruppe mit Standard /ka/ gegen Deviant /kaa/ mit langsamer Stimulusrate und konnten schon im Neugeborenenalter eine abgeschwächte MMN der vorbelasteten Gruppe nachweisen [127]. Sprach- und Sprechdefizite sind ein häufig berichtetes Symptom beim Velocardiofazialen Syndrom (VCF). Es entsteht auf der Basis einer Mikrodeletion des Chromosom 22 und

geht mit Gaumenspalte und Herzanomalien einher. Aufgrund ihrer Ergebnisse vermuten Cheour et al. (1997) eine verkürzte Haltbarkeit der auditiven Kurzzeitgedächtnisspuren bei Kindern mit VCF im Vergleich zu gesunden Kindern und folgern, dass bei Betroffenen nicht nur aufgrund einer Dysmorphie des artikulatorischen Systems Probleme auftreten, sondern auch auf ZNS-Ebene eine Dysfunktion vorliegt [36]. Dabei lagen bei den Kindern mit VCF keine permanenten Hörstörungen vor, die Autoren erhoben aber keine Angaben über die Häufigkeit von passageren Hörstörungen bei den Betroffenen. Ceponiene et al. (2000) untersuchten 78 Kinder mit verschiedenen Typen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG-Spalten) und eine gesunde Vergleichsgruppe. Keines der betroffenen Kinder hatte zum Zeitpunkt der Messung eine Absenkung der Hörschwelle von mehr als 25dB. Die MMN wurde auf Sinustöne (1000Hz vs. 1100Hz) mit drei unterschiedlichen ISIs gemessen. Nur bei dem ISI von 1400 ms fand sich eine kleinere MMN-Amplitude bei den Betroffenen, die für eine schlechtere Gedächtnisspurenqualität sprechen könnte [26].

Die MMN könnte also bestimmte Lernschwierigkeiten reflektieren noch bevor diese in der kindlichen Entwicklung zu bemerken sind.

### **1.3.8 Reifung der MMN**

Die meisten der erwähnten Studien zur MMN bei Kindern deuten darauf hin, dass die MMN eine in der Entwicklung sehr stabile EKP-Komponente bezüglich ihrer Latenz und Amplitude ist im Vergleich zu anderen späten EKP-Komponenten. Kurtzberg et al. (1995) z. B. haben die MMN in verschiedenen Altersgruppen auf Tonhöhenunterschiede geprüft: Die MMN-Antwort sah grundsätzlich ähnlich aus. Die Latenz reduzierte sich aber. Sie lag bei Neugeborenen um 240 ms, bei 8-Jährigen um 204 ms und bei Erwachsenen um 140 ms [119]. Ebenso bei Tonhöhenunterschieden beobachteten Lang et al. (1995) die lineare Abnahme der MMN-Latenz in der Altersgruppe von 3 - 14 Jahren [120]. Die MMN-Amplitude war größer bei den 7- bis 10-Jährigen als bei 5- bis 6-Jährigen bei einem ISI von 1500 ms. Diese Amplitudenunterschiede zeigten sich bei einer ISI von 350 ms nicht mehr. Kraus et al. (1993) haben gerade noch wahrnehmbare Unterschiede des Phonems /da/ untersucht. Bei der MMN gab es keine Unterschiede in der Latenz und Morphologie zwischen Schulkindern (7 – 11 Jahre) und Erwachsenen, nur die Amplitude war bei den Kindern

größer. Kraus et al. (1999) haben bei insgesamt über 100 Schulkindern im Alter von 6 – 15 Jahren die MMN auf gerade noch wahrnehmbare Unterschiede von /da/ vs. /ga/ (Unterschied in der Startfrequenz des 3. Formanten) und /ba/ vs. /wa/ (Unterschiede in der Formanttransitionsdauer) untersucht und konnten keine signifikanten oder systematischen altersabhängigen Änderungen in der MMN-Antwort finden [104]. Auch Csépe et al. (1995) fand keine Latenzänderung als Antwort auf Tonhöhenunterschiede bei 6, 10 oder 13 Jahre alten Kindern und Erwachsenen, wobei die Amplitude bei den Kindern in allen drei Gruppen größer war als bei den Erwachsenen [45]. Van der Stelt et al. (1997) fanden keine Unterschiede in der MMN-Latenz auf unterschiedliche Tonhöhen- und Tonlängenreize zwischen 9- bis 14-Jährigen und 15- bis 18-Jährigen, die Amplitude war etwas größer bei den jüngeren Kindern [218]. Jansson-Verkasalo et al. (1998) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen 4-Jährigen, 8-Jährigen und Erwachsenen in der MMN-Latenz auf Tonlängenunterschiede [76]. Cheour et al. (1997) fanden bei Frühgeborenen, Reifgeborenen und drei Monate alten Säuglingen keine signifikant altersabhängige Latenzabnahme [33] auf verschiedene Ton- und Phonemstimuli; die Amplitude war ungefähr so groß wie bei Erwachsenen.

Obwohl es keine sehr großen Unterschiede zwischen Amplitude und Latenz bei Kindern und Erwachsenen zu geben scheint, ist die MMN bei Kindern und Erwachsenen nicht völlig analog. Unterschiede bestehen anscheinend in den Lokalisationsmaxima und der Nachweisbarkeit der MMN bei Kleinkindern im Schlaf. Bei Erwachsenen ist die MMN typischerweise frontozentral am ausgeprägtesten [6], bei nicht sprachlichen Stimuli über der rechten Hemisphäre [166]. Dehaene- Lambertz et al. (2000) fanden bei vier Monate alten Säuglingen die MMN-Antwort auf Silben- und Tonhöhenunterschiede jeweils über der rechten Hemisphäre ausgeprägter als über der linken Hemisphäre, wobei unterschiedliche topographische Anteile im temporalen Areal an der MMN-Generierung beteiligt waren. Dieses spricht für eine Beteiligung unterschiedlicher Neuronenpopulationen bei der Verarbeitung verschiedener akustischer Reize. In diesem frühen Alter ist die später ausgeprägte linkshemisphärische Beteiligung an der Verarbeitung von phonetischen Strukturen nicht nachzuweisen [50]. Bei Kindern konnten mehrere Studien die MMN nicht nur frontozentral, sondern auch parietal nachweisen [32;125]. Eine Vielkanalstudie mit 64 Elektroden konnte bei 4-

bis 8-jährigen Kindern eine mehr zentrale Lokalisation als bei Erwachsenen aufzeigen [76]. Die vermehrte zentrale Ausprägung könnte mit der späteren Myelinisierung im frontalen Kortex [21] und deren Einfluß auf die frontalen MMN-Komponenten zusammenhängen [101].

#### **1.4 Anwendung von EKP- und MMN-Messungen in der Diagnostik bei Kindern**

Hyde (1997) fasst mögliche Anwendungsmöglichkeiten der frühen AEP Komponenten im Zusammenhang mit auditiver Wahrnehmung und Verarbeitung folgendermaßen zusammen [75]: Nutzung des P1-N1-Komplexes über die Reinton-schwellenbestimmung hinaus, um Diskriminationsschwellen auf unterschiedlich geartete sprachliche und nicht sprachliche Reize zu bestimmen. Die Korrelation der Potenzialantworten mit psychoakustischen Phänomenen, wie z. B. unterschiedliche Maskierungslevels, sollte genutzt werden, um die Ergebnisse mit denen von subjektiv audiometrischen zu vergleichen. Die Resultate könnten dann in der Diagnostik von CAPD und SES eingesetzt werden. Insgesamt kann ein besseres Verständnis von zentral auditiver Wahrnehmung und Verarbeitung und der Beziehung zu kognitiven Fähigkeiten erreicht werden. Die MMN-Messungen an gesunden und klinisch auffälligen Kindern haben bisher gezeigt, dass die MMN eine deutliche, weitgehend entwicklungsstabile EKP-Komponente ist, die bei Kindern und sogar Säuglingen gemessen werden kann. Cheour et al. (2000) fassen die Anwendung der MMN folgendermaßen zusammen [38]: Die MMN scheint als weitgehend aufmerksamkeitsunabhängiges und bei Kindern sogar im Schlaf messbares Potenzial nach heutigem Wissen geeignet zu sein, um Sprachwahrnehmung, auditives Gedächtnis und auditive Diskrimination in unterschiedlichen Gruppen zu untersuchen. Um mit der MMN aussagekräftige und zuverlässige Ergebnisse auch beim einzelnen Kind zu erhalten, müssen aber noch einige Fragen gelöst werden. Die individuelle Variation der MMN-Amplitude und insbesondere der Latenz ist bei Kindern viel stärker ausgeprägt. Insofern müssten zunächst genügend unauffällige Kinder untersucht werden, um normative Daten zur normalen Variation zu erhalten.