

1. Einleitung

1.1 Sprachentwicklungstörung und spezifische Sprachentwicklungsstörung bei Kindern

Die Sprachentwicklung unterliegt nach heutigem Kenntnisstand einer Vielzahl von Einflussfaktoren (Übersicht z. B. bei Pascher und Arndt, 1998; Bigenzahn, 2001). Die Sprachentwicklungsstörung (SES) gehört in der Klinik für Audiologie und Phoniatrie des Universitäts-klinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, sowie vielen anderen Kliniken und Kinderarztpraxen zu den am häufigsten vorgestellten Krankheitsbildern (Nickisch und Gross, 1987). Sie wird von der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie als eine „zeitliche und inhaltliche Abweichung von der normalen Sprachentwicklung im Kindesalter“ definiert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – AWMF, Leitlinien-Register, 1998). Die SES kann nach der hier gegebenen Klassifikation entweder isoliert oder im Zusammenhang mit weiteren Störungen, sogenannten Primärbeeinträchtigungen, der kindlichen Entwicklung auftreten.

Als mögliche Ursachen für eine SES im Sinne von Primärbeeinträchtigungen werden vom AWMF-Leitlinien-Register

- psychosoziale Faktoren, wie mangelhafte Sprachanregung
- schlechtes Sprachvorbild, Überbehütung, Deprivation, Mehrsprachigkeit
- Störung der peripheren Sprechorgane (Dysglossie)
- Störung der zentralen Koordination der Sprechwerkzeuge (Dyspraxie)
- periphere bzw. zentrale Hör- oder Sehstörungen
- Störung der Motorik
- psychische Erkrankungen (auch Autismus) und
- mentale Retardierung

genannt.

Allerdings weisen Schätzungen zufolge etwa 3 – 8 % der Kinder eines Jahrgangs (Schöler et al., 1998; Grimm, 1999), bei denen keine der genannten Beeinträchtigungen festzustellen sind, ebenfalls erhebliche Schwierigkeiten bei dem Erwerb ihrer Muttersprache

auf. Man spricht in diesem Fall von spezifischen Sprachentwicklungsstörungen. Im englischen Sprachraum und der englischsprachigen Literatur wird vornehmlich der Begriff „Specific Language Impairment“ (SLI) für dieses Störungsbild verwendet. Tomblin et al. (1997) geben ihren Erhebungen zu Folge die Prävalenz von spezifischen SES bei amerikanischen Kindergartenkindern mit insgesamt 7,4 % an.

Eine Abgrenzung der Form der spezifischen Sprachentwicklungsstörung erfolgt anhand einer Ausschlussdiagnose der oben genannten Primärbeeinträchtigungen. Es ist bekannt, dass diese Erkrankung im engen Zusammenhang mit der Dyslexie steht (u.a. Bishop und Adams, 1990; Catts, 1993). Ein großer Teil der Betroffenen wird daher auch im Schulalter durch Probleme beim Erlernen des Lesens und Schreibens auffällig. McArthur et al. (2000) berichten in ihrer Arbeit, dass 51 % der 102 untersuchten Kinder mit SLI ebenfalls eine Lesestörung aufwiesen.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Kinder, unter deren Verwandten ersten Grades bereits ein von einer Sprachentwicklungsstörung Betroffener ist, ein weitaus höheres Risiko aufweisen, eine SES zu entwickeln (u.a. van der Lely und Stollwerck, 1996; Tomblin und Buckwalter, 1998). Nach vorliegenden Untersuchungen ist davon auszugehen, dass in Familien mit einer positiven Familienanamnese ca. 30 – 50 % der Nachkommen wieder von einer SES betroffen sind (Tallal et al., 1989; Tomblin, 1989; Gopnik und Crago, 1991). In einer Zusammenfassung von 18 Studien, die sich mit dem familiären Auftreten von SES beschäftigt haben, zeigte Stromswold (1998), dass die Inzidenz in Risikofamilien durchschnittlich 46 % betrug. Die Anzahl der Neuerkrankungen in der Kontrollgruppe hingegen lag im Durchschnitt bei 18 %. Eine auffällig höhere Erkrankungsrate bei Jungen, die im Vergleich zu Mädchen drei mal häufiger betroffen waren (Silva, 1980; Ludlow und Cooper, 1983), unterstreicht die Vermutung einer genetischen Einflusskomponente. Insbesondere Untersuchungen bei Zwillingen (u.a. Bishop et al., 1995; Tomblin et al., 1998) zeigten in der Gruppe der monozygoten Zwillinge eine höhere Konkordanz für schlechte sprachliche Leistungen als in der Gruppe der Dizygoten (Übersicht zum Thema SLI und Genetik bei Leonard, 1998; Stromswold, 1998).

Neben einer genetischen Einflusskomponente sind die ursächlichen Faktoren für eine SES allerdings noch schwer fassbar. Es wurden Erklärungsmodelle zu neuroanatomischen Abweichungen, perzeptuellen und kognitiven Defiziten sowie zu rein sprachlichen Störungen diskutiert, wobei ein Zusammenwirken unterschiedlicher Faktoren am wahrscheinlichsten ist

(Bishop, 2000). Unter Annahme eines multifaktoriellen Geschehens wurde im August 2000 das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte interdisziplinäre Forschungsprojekt „Frühkindliche Sprachentwicklung und spezifische Sprachentwicklungsstörungen“ initiiert, in dessen Rahmen auch die vorliegende Arbeit angefertigt wurde. Diese interdisziplinäre Forschergruppe hat es sich zur Aufgabe gemacht, in einer vergleichenden Längsschnittstudie Kinder innerhalb der ersten 3 Lebensjahre zu begleiten und auf normale und gestörte Sprachentwicklung zu untersuchen. Im DFG-Rahmenantrag der Forschergruppe wird ein integratives Sprachlernmodell beschrieben, nach dem sich Sprachentwicklungsstörungen in drei Ebenen lokalisieren lassen:

Funktionen der Inputverarbeitung (Ebene 1)

Bereichsspezifische Lernmechanismen (Ebene 2)

Sprachverwendung (Ebene 3)

Die intakte Inputverarbeitung wird als Voraussetzung für den korrekten Ablauf der Mechanismen in den Ebenen 2 und 3 angesehen und ist damit ein wichtiger Grundbaustein in der Sprachentwicklung. Als Basisfunktion der Inputverarbeitung ist beispielsweise auch die Diskrimination zwischen unterschiedlichen Phonemen und Tonhöhenunterschieden anzusehen. Umfangreiche Ergebnisse aus behavioralen Studien belegen, dass Kinder mit spezifischen SES und/oder Dyslexie Schwierigkeiten bei der richtigen auditiven Unterscheidung von Phonemen haben (u.a. Mody et al., 1997). Die Notwendigkeit der Zusammenarbeit zwischen Untersucher und Testperson stellt sich bei der Untersuchung von Säuglingen und Klein-kindern mittels psychometrischer Testverfahren zur Sprachentwicklung allerdings problematisch dar. Es bedarf daher gerade für diese Altersgruppe anderer möglichst objektiver Untersuchungsverfahren, die weniger von der Zusammenarbeit zwischen Untersucher und Testperson abhängig sind.

Mittels objektiver Untersuchungsverfahren konnten in den letzten Jahren einige Korrelate von normaler und gestörter Sprachentwicklung identifiziert und visualisiert werden. Beispiele hierfür sind Arbeiten, die mit Hilfe des „Magnet Resonance Imaging“ (MRI) neuroanatomische Differenzen zwischen Gruppen von SLI-Patienten und Kontrollgruppen fanden. Diese neuroanatomischen Anomalien (meist interhemispherische Unterschiede) wurden

typischerweise in der hinteren perisylvischen Region, welche auch zum Wernicke Sprachzentrum gezählt wird, und in der inferioren präfrontalen Regionen gefunden (Plante, 1991; Plante et al., 1991; Gauger et al., 1997; Übersicht bei Leppänen et al., im Druck). Curio et al. (2000) konnten mittels Magnetencephalographie (MEG) die differenzierten Prozesse (räumlich und zeitlich) in der Interaktion von Sprachproduktion und der eigenen auditiven Wahrnehmung des Gesprochenen objektivieren und darstellen. Es fanden sich deutliche Korrelate für die Beobachtung, dass sich gesprochene und gehörte Sprache stark beeinflussen. Weitere Verfahren stellen das „functional Magnet Resonance Imaging“ (fMRI) und die „Single Photon Emission Computerized Tomography“ (SPECT) dar, die vornehmlich zur Objektivierung von neurofunktionalen Prozessen genutzt werden. Das fMRI basiert auf der Untersuchung von Veränderungen des Sauerstoffverbrauchs im Zusammenhang mit der Änderung der Aktivität in bestimmten Hirnarealen. Dabei werden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin zur Messung und Darstellung genutzt. Mit der SPECT lassen sich mit Hilfe radioaktiver „Marker“ Änderungen in dem regionalen zerebralen Blutfluss zur Darstellung bringen. Einige Arbeitsgruppen konnten mit diesen Methoden ebenfalls Unterschiede beim Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen aufzeigen. So konnten Lou et al. (1984) eine fokale Hypoperfusion bei 13 dysphasischen Kindern nachweisen, Denays et al. (1989) konnten diese Ergebnisse bestätigen. Es wurden auch konträre Ergebnisse von einer anderen Arbeitsgruppe gefunden (Tzourio et al., 1994), wobei dies von den Autoren auf die Heterogenität der untersuchten Gruppe zurückgeführt wurde. Ein Konsensus liegt bislang nur dahingehend vor, dass die spezifische Sprachentwicklungsstörung mit feinen strukturellen und funktionalen kortikalen Veränderungen assoziiert ist, welche möglicherweise einen entwicklungsbedingten Ursprung haben (Leppänen et al., im Druck).

Ein nicht unerheblicher Nachteil der meisten erwähnten Untersuchungstechniken, bei hoher räumlicher Auflösung und prägnanter dreidimensionaler Darstellung, liegt in der schlechten zeitlichen Auflösung, insbesondere wenn das auditorische System mittels auditiver Stimuli untersucht werden soll. Hinzu kommen methodische Probleme dieser Untersuchungsverfahren, wie ein komplizierter Messplatzaufbau und die räumliche Situation, Notwendigkeit der Sedierung, große Lautstärke der Stimuli für ausreichenden Nutz-Störschallabstand und teilweise die Verwendung radioaktiver Substanzen, die eine Untersuchung von Kindern oder Säuglingen schwierig gestalten (Nubel, 2002).

Lautdiskrimination und Lautwahrnehmung bei Säuglingen als Basisfunktion der Inputverarbeitung und wichtigem Funktionselement in der Sprachentwicklung lassen sich dagegen mittels elektrophysiologischer Korrelate, wie ereigniskorrelierten Potenzialen (EKP) und der Mismatch Negativity (MMN) objektiv untersuchen. Die Untersuchungsmethode bietet ein hohes zeitliches Auflösungsvermögen und ist gleichzeitig aufgrund wenig komplizierter Ableitungsverfahren auch bei Kleinkindern und Säuglingen anwendbar, weshalb sie insbesondere in dieser Altersgruppe ein vielversprechendes Instrumentarium darstellt (Cheour et al., 2000).

1.2 Neurophysiologische Grundlagen

Pyramidenzellen stellen ca. 80 % der kortikalen Neurone dar. Sie sind meist parallel zueinander angeordnet und über synaptische Kontakte zu größeren Neuronenpopulationen verbunden. Die Erfüllung spezifischer Funktionen, wie beispielsweise auch Wahrnehmung, Verarbeitung und Produktion von Sprache, sind nach heutigen Vorstellungen stärker von dem gemeinsamen, synchronen Operieren dieser Neuronenpopulationen abhängig, als von der Aktivität eines einzelnen Neurons allein. Die elektrische Aktivität einer Pyramidenzelle und ihrer Dendriten kann sich in der Auslösung eines exzitatorischen postsynaptischen Potenzials (EPSP) darstellen, welches durch einen Ionenein- und Ausstrom entlang der synaptischen Membran gekennzeichnet ist. Die einzelnen EPSP, die von Pyramidenzellen generiert werden, summieren sich entlang der Zeit mit anderen EPSP auf (ähnlich der Wellenbildung im Wasser). Dies geschieht vor allem aufgrund der zeitlich synchronen Aktivität und der ähnlichen geometrischen Orientierung innerhalb eines Zellverbandes. Die resultierende elektrische Aktivität kann extrazellulär auch in einer gewissen Entfernung auf der Schädeloberfläche als Elektroenzephalogramm (EEG) gemessen werden. Zur Registrierung sind mindestens zwei Elektroden notwendig, wobei die eine als aktive Elektrode über einem Ort neuronaler Aktivität platziert wird und die andere Elektrode in einem gewissen Abstand als Referenz fungiert.

1.3 Vom Elektroenzephalogramm (EEG) zum Ereigniskorrelierten Potenzial (EKP)

Das spontane EEG einer lebendigen Person zeigt eine deutliche Grundaktivität, die durch eine Vielzahl von Operationen, die das Gehirn permanent vollzieht, generiert wird. Bei Stimula-

tion beispielsweise durch einen sensorischen Reiz setzt sich das registrierte Potenzial zum einen aus der Grundaktivität und zum anderen aus den Aktivitäten neuronaler Strukturen, die jetzt mit der Verarbeitung und Fortleitung dieses sensorischen Reizes beschäftigt sind, zusammen. Die Spannungsveränderungen im EEG, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einem Ereignis stehen, das heißt vor, während oder nach einem Reiz auftreten, werden als ereigniskorrelierte Potenziale bezeichnet (EKP). Das auslösende Ereignis kann sensorischer, motorischer oder psychischer Art sein (Coles et al., 1996). Ein durch eine akustische Stimulation hervorgerufenen Potenzial wird als akustisch evoziertes Potenzial (AEP) bezeichnet.

Die Amplitude der AEP (als „Signal“ bezeichnet) ist im Verhältnis zur überlagernden Grundaktivität (als „Rauschen“ bezeichnet) sehr gering. Aus diesem Grund wird bei der EKP-Messung der gleiche Reiz mehrere Male dargeboten. Durch reizsynchrone Mittelung der Zeitabschnitte um das Ereignis herum werden die Komponenten, die mit dem Stimulus zeitlich korrelieren, sichtbar. Die Amplituden der Grundaktivität im EEG, die nicht mit dem Reiz korrelieren, verringern sich dagegen durch die Mittelung und gehen im Idealfall gegen Null (Cooper et al., 1984). Erst mit einer ausreichenden Anzahl von Mittelungen der Einzelantworten gelangt man zu einem verbesserten Signal-Rausch-Verhältnis und einer erkennbaren Wellenkonformation der AEP.

1.4 Kortikal akustisch evozierte Potenziale

Aufgrund des zeitlichen Intervalls nach Reizgabe bis zum Erscheinen einer elektro-physiologischen Antwort im EEG (als Latenz bezeichnet) können die EKP in frühe, mittellatente und späte evozierte Potentiale untergliedert werden. Zu den frühen (0 – 10 ms) und mittellatenten (11 – 50 ms) Potenzialen zählen beispielsweise die in der Hirnstammaudiometrie (Brainstem Evoked Response Audiometry – BERA) evozierten Hirnstammpotenziale. Im Folgenden soll ausschließlich auf die kortikal akustisch evozierten Potenziale (Cortical Auditory Evoked Potentials – CAEP) eingegangen werden, die zur Gruppe der späten evozierten Potenziale gerechnet werden.

Das CAEP setzt sich entsprechend der Informationsverarbeitung im zentralen Nervensystem (ZNS) sowohl aus reizkorrelierten (exogenen) als auch aus ereigniskorrelierten (endogenen) Komponenten zusammen, die sich größtenteils überlagern. Die exogenen Anteile werden

vornehmlich von den physikalischen Eigenschaften des Stimulus determiniert. Sie können auch ausgelöst werden, wenn dem Ereignis keine Beachtung geschenkt wird. Die endogenen Komponenten sind mit höheren kognitiven Prozessen und einer internen Verarbeitung assoziiert. Sie variieren in Abhängigkeit von psychischen Einflussfaktoren, wie z. B. der Aufmerksamkeit oder der Vigilanz des Probanden und stellen sich verstärkt in späteren Anteilen der Potenzialantwort dar. Die physikalischen Eigenschaften des Reizes sind hier nur von untergeordneter Bedeutung (Übersicht in Kraus et al., 1994).

Die CAEP bestehen bei Erwachsenen 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 positiven (P) und negativen (N) Gipfeln (Peaks). Der Potenzialverlauf mit seinen unterschiedlichen Komponenten kann weiter durch Angabe der Latenzen und Amplituden charakterisiert werden. Die Komponenten P1, N1 und P2 sind weitgehend exogener Natur, also wesentlich von den Stimuluseigenschaften abhängig. Beim Erwachsenen tritt die Komponente P1 zwischen 55 und 80 ms auf und stellt nach Velasco et al. (1989) eine subkortikale Aktivität im primären auditorischen Kortex dar, welcher Teil des spezifischen sensorischen Systems ist. Die Komponente N1 tritt zwischen 80 und 110 ms und die P2 zwischen 145 und 180 ms auf. Beide werden eher dem unspezifischen sensorischen System zugeordnet. Beim Erwachsenen sind die Amplituden von N1 und P2 deutlich ausgeprägt, weshalb man auch vom N1-P2-Komplex spricht. Näätänen et al. (1987) gehen in ihrer Studie davon aus, dass mehrere Generatoren als Ursprung dieser Komponenten vorhanden sind. Zu den endogenen Komponenten rechnet man N2, welche beim Erwachsenen zwischen 180 und 250 ms auftritt, sowie die Komponenten der Mismatch Negativity (MMN), P300 und P400. Insbesondere im Zusammenhang mit der Sprachwahrnehmung konnten in den vergangenen Jahren weitere, größtenteils endogene Komponenten wie beispielsweise die N400 oder P600 unterschiedlichen Sprachwahrnehmungsprozessen zugeordnet werden (Übersicht bei Friederici et al., 1997). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich verstärkt mit der Beschreibung der Teilkomponente MMN.

1.4.1 Altersentwicklung der CAEP

Reifungsprozesse haben einen wesentlichen Einfluss auf die Funktion von Sprachverständnis und Sprachproduktion. Es ist bekannt, dass sich diese Prozesse auch in der Morphologie der CAEP deutlich abbilden. Die fortschreitende Entwicklung des menschlichen Gehirns wird durch Änderungen der Latenz, Amplitude und Morphologie der AEP reflektiert (Barnet, 1975; Eggermont, 1992). Die Latenzverkürzungen der AEP sollen nach Eggermont (1992) eine Reifung von Strukturen in Cochlea, Hörnerven, Hirnstamm und auditorischem Kortex widerspiegeln und durch eine steigende neuronale Leitfähigkeit und höhere Synapsendichte zu Stande kommen. Bei einer Beurteilung muss allerdings in Betracht gezogen werden, dass die CAEP ebenfalls entscheidend von den physikalischen Eigenschaften des verwendeten Stimulusmaterials abhängen.

Als ein interessantes Zeichen der Reifung konnten Weitzman und Graziani (1968) eine Polaritätsumkehr der exogenen Komponenten während der Pränatalperiode nachweisen. Sie konnten zeigen, dass eine durch Klickreize generierte negative Wellenkonformation zuerst in den Mittellinienelektroden ihre Polarität zu einer positiven Welle umkehrte. Später (Graziani et al., 1974) konnten sie Gleiches auch für die lateralen Elektroden nachweisen. Eine Polaritätsumkehr von einer Negativierung hin zu einer Positivierung in mittleren Elektrodenpositionen wurde auch von Kurtzberg et al. (1984) auf sprachähnliche Stimuli gefunden.

Die CAEP sind bei Erwachsenen sehr intensiv untersucht worden. Hingegen ist bei Kindern und Säuglingen noch relativ wenig bekannt über Auftreten und Entwicklung der einzelnen Komponenten. Bei Erwachsenen ist der P1-N1-Komplex eine robuste Antwort, während die Charakteristik und das genaue Auftreten bei Säuglingen nicht zweifelsfrei geklärt sind.

1.4.2 CAEP bei sprachauffälligen Kindern

In den letzten Jahren wurden akustisch evozierte Potenziale (AEP) verstärkt zur Untersuchung unterschiedlicher klinischer Fragestellungen genutzt. Exemplarisch sei hier die Arbeit von Kurtzberg et al. (1984) genannt, die den diagnostischen Wert von durch Sprachstimuli hervorgerufenen CAEP zum Nachweis von Reifungsverzögerungen bei frühgeborenen Hochrisikokindern darstellt. Stapells et al. (1991) beschreiben in einer weiteren Arbeit die Diagnostik mit CAEP bei verschiedenen otoneurologischen

Krankheitsbildern. Hinsichtlich klinisch relevanter Sprachauffälligkeiten und Leserechtschreibstörungen gibt es einige Studien, die mit Hilfe der CAEP Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen nachweisen konnten. Dabei kommt die sogenannte Grand-average-Technik zur Anwendung. Die gemittelten EKP-Kurven der einzelnen Probanden werden dabei übereinander gemittelt und als Gruppe betrachtet.

Unterschiede in der topographischen Ausprägung der Potenzialkomponente N1 konnten von einigen Arbeitsgruppen nachgewiesen werden. Diese trat bei Kindern mit Sprachauffälligkeiten häufig verzögert auf oder es zeigte sich eine atypische Hemisphärenasymmetrie mit einer Reduktion der Amplitude in der Hemisphäre mit der erwarteten Dominanz (Dawson et al., 1989; Neville et al., 1993; Lincoln et al., 1995; Übersicht bei Leppänen et al., 1997 und im Druck). So ist beispielsweise bekannt, dass bei Rechtshändern die linke Hemisphäre für die Verarbeitung und die Produktion von Sprache eine größere Relevanz hat als die rechte Hemisphäre (Hemisphärenasymmetrie). Mögliche Unterschiede könnten Hinweise auf andersartige oder gestörte Verarbeitungsmechanismen geben. Dawson et al. (1989) konnten Hemisphärendifferenzen der Teilkomponente N1 auf einfache Sprachreize bei jeweils zehn 6–15jährigen Kindern mit SES, Autismus und in einer Kontrollgruppe nachweisen. Amplitude und Latenz der N1 zeigten bei den Patienten eine umgekehrte Hemisphärenasymmetrie ($R > L$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($L > R$). Außerdem konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass bei den Kindern mit einer SES eine Korrelation zwischen der N1-Latenz in der linken Hemisphäre und zusätzlich durchgeführten Sprachtests bestand (längere Latenz – schlechtere Leistung). Ähnliche Studien, die eine abnorme linkshemisphärische Dominanz oder eine Reduktion der Antwort auf der rechten Seite beschreiben, wurden von anderen Arbeitsgruppen (u.a. Mason und Mellor, 1984; Neville et al., 1993) mit abgewandeltem Stimulusmaterial durchgeführt. Auch bei Verwendung von Tonstimuli konnte eine Hemisphärenasymmetrie bei Kindern mit spezifischer SES nachgewiesen werden, was höchst unerwartet war, da es sich nicht um sprachähnliche Reize und somit normalerweise nicht um hemisphärendominant verarbeitete Reize handelte. Eine generelle Amplitudenvergrößerung der N1 beschreiben Lincoln et al. (1995) bei sprachentwicklungsgestörten Kindern ($n = 10$) im Vergleich zu Kontrollpersonen ($n = 10$), wobei die Autoren diese Feststellung zumindest teilweise mit dem kurzen Stimulusmaterial (50 ms) erklärten. Sie gehen davon aus, dass die Kinder möglicherweise zusätzliche Aufmerksamkeitsressourcen einbringen mussten, was die generelle

Amplitudenvergrößerung erklären könnte. Tonnquist-Uhlen et al. (1996) untersuchten Kinder im Alter von 12 Jahren mit unauffälligem Tonschwellenaudiogramm und schwerer Sprachentwicklungsstörung unklarer Genese. Sie stellten dabei fest, dass die N1-P2-Latenzen bei den SES-Kindern (n = 20) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (n = 20) verzögert waren. Gleichzeitig war die Topographie der Potenzialantworten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich variabler. 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 und P1 wichtige neurophysiologische Korrelate der zentral auditorischen Pathophysiologie darstellen.

1.5 Mismatch Negativity (MMN)

Die Mismatch Negativity (MMN) wurde als eine Teilkomponente ereigniskorrelierter Potenziale erstmalig von Näätänen et al. Ende der 70er Jahre beschrieben (Näätänen et al., 1978). In dem damals durchgeführten Experiment präsentierte man den Probanden in einer homogenen Sequenz von auditorisch dargebotenen Standardreizen („Standard“) einen abweichenden, mit geringerer Häufigkeit auftretenden Deviantreiz („Deviant“). Dieser Deviantreiz unterschied sich in mindestens einem Stimulusattribut von dem Standardreiz (Näätänen et al., 1979 und 1982). Es zeigte sich eine erhöhte Negativierung des EKP auf den veränderten Reiz im Vergleich zum Standardreiz im Bereich ab 100 ms. Dieses Phänomen wurde von Näätänen et al. als Mismatch Negativity (MMN) bezeichnet.

Die MMN stellt sich als negative Differenzwelle dar, wenn die separat gemittelten Standardantworten von den Deviantantworten subtrahiert werden. Sie liegt beim Erwachsenen typischerweise in einem Bereich von 100 – 250 ms nach Stimulusgabe. Die Ausprägung der MMN ist vom Grad der Diskrimination des Devianten abhängig (u.a. Näätänen, 1995), während sie weitgehend unabhängig von der Dauer (Paavilainen et al., 1993) und Intensität der Reize (Schröger, 1994) ist. Die MMN lässt sich auch bei einer gewissen Variabilität des Devianten auslösen. So können Veränderungen unterschiedlicher Stimulusparameter wie Frequenz (Sams et al., 1985), Dauer (Kaukoranta et al., 1989; Sams et al., 1991), Lokalisation im Raum (Paavilainen et al., 1989) und Intensität (Näätänen et al., 1987 und 1999) eine MMN auslösen (Übersicht bei Näätänen, 1992). Die Arbeitsgruppe um Näätänen interpretierte die MMN als eine EKP-Komponente, die die automatische Diskriminierung zwischen

physikalisch unterschiedlichen auditorischen Stimuli repräsentiert und die Automatizität des auditiven sensorischen Gedächtnisses widerspiegelt. Die Entschlüsselung auditiver Information findet auch dann statt, wenn die Person keine explizite Intention aufweist, die Encodierung vorzunehmen (Näätänen, 1995). Dies konnte durch Untersuchungen belegt werden, in denen der auditiven Stimulation keine besondere Beachtung geschenkt wurde (Schröger et al., 1992; Atienza et al., 1997) und trotzdem eine MMN auslösbar war. Untersuchungen mit sprach-ähnlichen Reizen (u.a. Cheour-Luhtanen et al., 1996; Pang et al., 1998; Dehaene-Lambertz, 2000; Kraus et al., 2000) konnten zeigen, dass die MMN ein extrem empfindlicher elektrophysiologischer Indikator ist, der die Verarbeitung akustischer und phonologischer Attribute reflektiert. Der Einsatz der MMN zur Objektivierung von dem Sprachverständnis zugrundeliegenden neurophysiologischen Prozessen erscheint daher besonders vielversprechend.

1.5.1 Entstehungsmodelle der MMN

Der derzeitige Kenntnisstand zur Entstehung der MMN lässt sich am besten mit dem Gedächtnisspurenmodell vereinbaren (Näätänen et al., 1989). Dieses Modell geht davon aus, dass durch die wiederholte Darbietung eines Reizes eine Gedächtnisspur angelegt wird, in der die akustischen Merkmale der Umwelt für kurze Zeit situativ gespeichert werden. Neu auftretende akustische Ereignisse werden automatisch hinsichtlich ihrer Merkmale mit dieser Gedächtnisspur verglichen. Sobald eine Diskrepanz zwischen der gespeicherten Information und dem aktuellen Reiz detektiert wird, kommt es zur Auslösung einer MMN (Cowan et al., 1993; Tiitinen et al., 1994).

Die folgenden Untersuchungsergebnisse untermauern die Gedächtnisspurenhypothese: Die MMN entsteht nur nach einer Stimulusänderung, sie wird niemals durch den ersten Stimulus in einer Serie ausgelöst (Cowan et al., 1993). Bei zu langem Interstimulusintervall (ISI) oder wenn der Deviant alleine ohne abweichenden Standard präsentiert wird, kommt es zu keiner MMN (Mantysalo et al., 1987). Die MMN entsteht nicht nur bei Zunahme von Stimulusintensität, Dauer und Interstimulusintervall, sondern auch bei deren Abnahme (Näätänen et al., 1989a, 1993, 1993a). Außerdem kann sie durch das Weglassen eines Elementes in einem komplexen Stimulus ausgelöst werden (Yabe et al., 1997). Durch Variation des ISI konnte gezeigt werden, dass die abgebildete Gedächtnisspur der auditiven

Umwelt in Abhängigkeit von der Zeit relativ schnell wieder zerfällt (Näätänen, 1992). Livingstone et al. (1993) beschreibt eine Abnahme der MMN-Amplitude mit zunehmendem ISI, was für das Nachlassen der Gedächtnisspur spricht. Bis zu einer Länge von 10 s konnten Brinkmann et al. (1992) und Lauer et al. (1999) bei Erwachsenen eine MMN sicher auslösen. Mit zunehmendem ISI war danach keine MMN mehr nachweisbar (Mantysalo et al., 1987). Cheour et al. (2002) konnten zeigen, dass die für die MMN-Auslösung relevante Gedächtnisspur bei Säuglingen möglicherweise sehr viel schneller zerfällt. In ihrer Studie war eine MMN-Auslösung nur sicher mit einem ISI von 800 ms (onset to onset) möglich. Schon bei einem ISI von 1500 ms war die MMN nicht mehr sicher auslösbar. Bei Schulkindern hingegen kam es mit diesem Inter-stimulusintervall zu einer prominenten MMN-Entstehung (Čeponienė et al., 1999).

Ein sich wiederholender Stimulus ist für die MMN-Entstehung notwendig. Diese Tatsache erscheint als Widerspruch zwischen den MMN-Daten und der Gedächtnisspurenhypothese (Näätänen, 1992). Cowan et al. (1993) lieferten eine Interpretation, wonach die für die MMN-Auslösung notwendige Gedächtnisspur in einem aktiven oder inaktiven Status vorliegen kann. Der sich wiederholende Stimulus scheint dabei eine Aktivierung der Gedächtnisspur zu gewährleisten. Näätänen et al. (1989) diskutieren in ihrem Artikel ein weiteres Modell zur MMN-Entstehung. Diese Hypothese geht davon aus, dass es sich bei der MMN um die Aktivierung neuer nicht refraktärer afferenter Neuronenpopulationen durch den infrequenten Stimulus handeln könnte. Sie nennen allerdings folgende Argumente, die gegen diese Hypothese sprechen: Zum einen wird bei einer Präsentation des Devianten alleine ohne abweichenden Standard keine MMN ausgelöst (Mantysalo et al., 1987). Zum anderen waren bei geringen Stimulusänderungen Latenz und Dauer der MMN relativ groß, was ebenso für die endogene Natur der MMN spricht (Näätänen et al., 1989 und 1989a).

1.5.2 Generatoren der MMN

Erkenntnisse über die Lokalisation von Generatoren, die an der Auslösung der MMN beteiligt sind, stammen aus unterschiedlichen Studien. Diese beruhen auf einer Analyse der Topographie der Potenzialantwort (Dipol-Modeling), Magnetencephalographie (MEG), intracranialen Messungen und Patientenstudien mit Hirnläsionen. Danach entsteht die MMN durch mindestens zwei Subkomponenten (Übersicht bei Alho et al., 1995; Kropotov et al., 1995;

Winkler et al., 1999). Der Hauptgenerator der MMN liegt beidseits im auditorischen Kortex, wobei nicht abschließend geklärt ist, ob im primären oder im sekundären (Javitt et al., 1992 und 1994; Csepe, 1995). Funktionell wird diesem Generator die Detektion eines akustischen Unterschieds zugesprochen. Interessanterweise scheint die genaue Lokalisation bzw. die Beteiligung unterschiedlicher Generatoranteile abhängig von den physikalischen Eigenschaften des Stimulusmaterials wie Frequenz, Intensität und Länge zu sein. Diese Ergebnisse sprechen für die Beteiligung unterschiedlicher neuronaler Populationen und der Anlage von spezifischen Gedächtnisspuren im auditorischen Kortex in Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften der Stimuli (Alho et al., 1995).

Zudem wird eine zweite frontale Subkomponente postuliert. Nach Giard et al. (1990) spiegelt sie einen unbewussten Aufmerksamkeitsswitch zu einer sich ändernden akustischen Umwelt wider. Es wird angenommen, dass die Detektion eines akustischen Unterschieds, welche nach diesem Modell eher durch den temporalen Generator geleistet wird, die Aktivität des frontalen Generators triggert. Dessen Aktivität führt dann zu dem Aufmerksamkeitsswitch. Rinne et al. (2000) konnten in einem Modellversuch zeigen, dass eine zeitlich versetzte, spätere Aktivität des frontalen Generators mit der topographischen Analyse des Potenzialverlaufs übereinstimmen würde. Kropotov et al. (1995) haben intrakraniale MMN-Messungen direkt am temporalen Kortex bei zwei Erwachsenen durchgeführt. Liasis et al. (1999) haben bei Kindern mit Epilepsie im Rahmen der chirurgischen Vorbereitung direkte kortikale MMN-Messungen mit unterschiedlichen Tonlängen und Sprachstimuli durchgeführt. Die EKP auf Standard und Deviant waren am ausgeprägtesten in Bereichen um den Sulcus lateralis.

Die MMN hat eventuell auch subkortikale Anteile. Bei Katzen haben Csépe et al. (1987) eine MMN ähnliche Negativität über dem Corpus geniculatum mediale des Thalamus und dem hinteren Hippocampus auf unterschiedliche Tonhöhen gemessen. Auch bei Meerschweinchen konnten Kraus et al. (1994) eine MMN vom auditorischen Thalamus ableiten.

1.6 Late Discriminative Negativity (LDN)

In den letzten Jahren zeigten neuere Studien eine auf die MMN folgende Negativierung in der Differenzkurve. Diese Negativierung wurde erstmals von Korpilahti et al. (1995) auf sprachähnliche Reize bei 5 – 10jährigen Kindern beschrieben und hatte ihren Peak bei einer

Latenz von 400 – 430 ms nach Stimulusgabe. Weitere Studien konnten zeigen, dass diese von Cheour et al. (2001) als „Late Discriminative Negativity“ (LDN) bezeichnete Negativierung auch auf Tonstimuli (Čeponienė et al., 1998) und ebenfalls bei Erwachsenen (Trejo et al., 1995; Lang et al., 1998) auf komplexe sprachähnliche Reize nachweisbar ist. Die Autoren interpretierten die LDN ebenfalls als einen automatischen auditorischen Mismatch-Prozess, der eventuell einen linguistischen, eher kognitiv beeinflussten Abgleich des Gehörten widerspiegeln könnte. Allerdings gibt es hinsichtlich der genauen Entstehung und einer eventuellen Analogie zu der im visuellen System evozierten Komponente Nc nur unzureichende Erkenntnisse (Cheour et al., 2001). Diese noch spätere Negativierung (um 800 ms) konnte erstmals von Courchesne et al. (1981) bei 4 – 7 Monate alten Säuglingen im visuellen System evoziert werden. Sie gingen davon aus, dass die Nc vermutlich eine gesteigerte Aufmerksamkeit auf überraschende und neue Stimuli im visuellen System widerspiegelt. Kurtzberg et al. (1985) konnten später bei Neugeborenen im auditorischen System ebenfalls eine späte EKP-Komponente nachweisen, die sich als Negativierung zeigte. Diese trat auf, wenn in einer Serie von Standardreizen /da/ ein infrequenter devianter Stimulus /ta/ dargeboten wurde. Im Gegensatz zur LDN erreichte diese Negativierung ihren Peak bei einer Latenz von 800 – 900 ms. Die Autoren interpretierten diese aufgrund der Analogie zur im visuellen System evozierten Komponente Nc zunächst als nicht modalitätsspezifische Reaktion des Gehirns.

Hinsichtlich der Auslösbarkeit scheint die LDN bei Kindern weniger stabil zu sein als die MMN (Cheour et al., 2001). Allerdings müssen hier auch methodische Gesichtspunkte wie Stimulusmaterial und ISI berücksichtigt werden. Ein Grund für die relativ spärlichen Erkenntnisse, insbesondere bei Säuglingen, könnte in der methodischen Problematik liegen, dass mit einem relativ kurzen ISI (bis 800 ms) das zur Auswertung und Mittelung der EKP zur Verfügung stehende Intervall möglicherweise nicht lang genug zur Beurteilung einer LDN ist.

1.7 MMN und Vigilanz

Die MMN wird weitgehend unabhängig von der Aufmerksamkeit (Näätänen et al., 1993) von einem autonomen Prozess generiert. Sie ist in ihrer Auslösbarkeit wesentlich unabhängiger

von der Vigilanz als die Messung anderer endogener EKP-Komponenten wie beispielsweise der P300.

Paaviainen et al. (1987) versuchten erstmals eine MMN durch Tonhöhenunterschiede (1000 gegen 1050 Hz) bei schlafenden Erwachsenen auszulösen. Es zeigte sich, dass eine MMN nur im Übergangstadium (Schlafstadium 1) vom wachen zum schlafenden Zustand zu evozieren war, was von den Autoren auf das relativ schwer zu diskriminierende Stimulusmaterial zurückgeführt wurde (zur Schlafstadieneinteilung bei Erwachsenen siehe z. B. Schmidt und Thews, 1997). Mit leichter zu diskriminierenden Stimuli (1000 gegen 2000 Hz) gelang es Campell et al. (1992) eine MMN während des Schlafstadiums 2 und der REM-Schlafphase auszulösen. Atienza et al. (1997) konnten das Vorhandensein der MMN im REM-Schlaf bei 10 Erwachsenen bestätigen. Sie sahen dadurch die Automatizität des MMN generierenden Prozesses bestätigt. Diese Ergebnisse konnten durch weitere Studien von Sallinen et al. (1994 und 1997) nur teilweise bestätigt werden. Die Arbeitsgruppe wies eine MMN im Schlafstadium 2 nur bei gleichzeitigem Auftreten von K-Komplexen nach. Sie fanden eine signifikante Amplitudenabnahme der MMN bei sinkendem Vigilanzniveau und schließlich das Verschwinden der MMN im Schlafstadium 1. In ihrer Arbeit führten Nittono et al. (2001) das Verschwinden und Ausbleiben der MMN auf eine Zunahme der Theta-Wellen-Aktivität und der gleichzeitigen Abnahme der Alpha-Wellen-Aktivität zurück. Sie diskutierten außerdem eine mögliche Überlagerung der MMN durch einen anderen, im Schlaf aktiven, Diskriminationsprozess.

Bei Säuglingen hingegen ist die MMN nach heutigem Kenntnisstand auch im Schlaf nachweisbar (Alho et al., 1990; Cheour-Luthanen et al., 1995 und 1996). Cheour et al. (2002) teilten in ihrer Studie das Vigilanzniveau von Säuglingen in 3 Stadien (wach, aktiver Schlaf und ruhiger Schlaf) ein. Statistisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien. Lediglich während des ruhigen Schlafs wurde eine geringfügige Abnahme der MMN-Amplituden dokumentiert.

1.8 MMN bei gesunden Erwachsenen

Aufgrund des zugrundeliegenden Abgleichprozesses mit Kurz- und Langzeitgedächtnisspuren bietet sich die MMN zur Erforschung von Veränderungen neurophysiologischer Korrelate bei

Lernprozessen an (Winkler et al., 1999). Entscheidend ist, dass die Ergebnisse aus MMN-Messungen dabei mit Verhaltensuntersuchungen in Beziehung gesetzt werden können.

Kraus et al. (1998) untersuchten den Einfluss von Trainingseffekten auf Amplitude, Latenz und Dauer der MMN, indem sie Erwachsenen ähnlich klingende Varianten der Phoneme /da/ und /ga/ wiederholt darboten. Nach einer Woche nahmen MMN-Amplitude und -Dauer deutlich zu; diese Effekte hielten noch einen Monat nach Trainingsende an.

Ähnliches konnten Näätänen et al. (1993a) bei Erwachsenen für die Unterscheidung komplexer Geräuschemuster zeigen. Die Messung teilte sich in drei Untersuchungseinheiten und schon nach dem ersten Abschnitt nahmen die MMN-Amplitude zu und die Latenz der MMN ab. Die gleiche Arbeitsgruppe wies 1997 spezifische Gedächtnisspuren in der jeweiligen Muttersprache bei finnischen und estnischen Erwachsenen nach (Näätänen et al., 1997). Bei estnischen Erwachsenen wurde auf den Deviant /õ/, welches als Phonem nur in der estnischen Sprache vorkommt, eine größere MMN ausgebildet als bei finnischen Erwachsenen. Hingegen waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Ausprägung der MMN auf die beiden anderen Deviantreize /ö/ und /o/, die in beiden Sprachen vorkommen, zu finden (Standardreiz war ein in beiden Sprachen vorhandenes Phonem /e/). Der Einfluss der Fremdsprachenkenntnis auf die MMN-Amplitude wurde durch ein ähnliches Experiment von Winkler und Mitarbeitern (1999) bei Ungarn, Finnen und finnisch sprechenden Ungarn durchgeführt. Die Amplitude der MMN war bei nur ungarisch oder nur finnisch Sprechenden jeweils beim muttersprachlichen Phonem deutlich stärker ausgeprägt, als bei den nicht muttersprachlichen Probanden. Bei finnisch sprechenden Ungarn waren keine Unterschiede in der Amplitude nachweisbar. Die Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass häufig gehörte Stimuli anscheinend zu einer Modulation des Langzeitgedächtnisses führen und somit rückwirkend auch wieder die MMN und das sensorische auditive Gedächtnis beeinflussen. 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 (Näätänen et al., 1998).

1.9 MMN bei Neugeborenen und Säuglingen

Während bezüglich der MMN bei Erwachsenen in den letzten Jahren sehr viele Arbeiten erschienen sind, gibt es zur Altersgruppe der Neugeborenen und Säuglinge nur wenige Literaturangaben. Hinzu kommt, dass viele Arbeitsgruppen ihre Studien meist mit nur kleinen Probandenzahlen durchgeführt haben und bezüglich der MMN-Entwicklung bei Säuglingen bisher wenig einheitliche Erkenntnisse vorliegen.

Der Arbeitsgruppe um Alho et al. (1990) gelang es erstmals eine MMN bei schlafenden Neugeborenen ($n = 8$) im Alter von 1 – 4 Tagen auf Tonhöhenunterschiede von 1000 Hz gegen 1200 Hz abzuleiten. Die Negativierung in der Differenzkurve hatte ihren Peak bei 300 ms nach Stimulusgabe und wurde von den Autoren als erwachsenenähnliche MMN interpretiert. Einige Zeit später gelang es Cheour-Luhtanen et al. (1996) eine MMN sogar bei Früh-geborenen ($n = 11$) mit einem Gestationsalter von durchschnittlich 34 Wochen auf sprach-ähnliche Reize (/y/ und /i/) abzuleiten. Dadurch gelangten die Autoren zu der Annahme, dass es sich bei der MMN um einen Verarbeitungsmechanismus handelt, der schon sehr früh in der Ontogenese herangereift ist.

Der Einfluss unterschiedlicher Stimulustypen auf die MMN wurde auch bei Säuglingen untersucht. Eine MMN auf Tonstimuli konnte in den letzten Jahren durch unterschiedliche Arbeitsgruppen nachgewiesen werden (Kurtzberg et al., 1995; Dahan-Lambertz, 2000). Auch auf sprachähnliche Reize konnten einige Arbeitsgruppen eine erwachsenähnliche MMN nachweisen (beispielsweise Cheour et al., 1997; Dahan-Lambertz, 2000, Tanaka et al., 2001). Kushnerenko et al. (2001) untersuchten die Effekte unterschiedlicher Länge von /s/ und /ss/ in einer sinnfreien Vokal-Konsonant-Vokal-Kombination (/asa/ und /assa/) bei 36 Neugeborenen. Sie konnten bei allen Individuen mindestens eine Negativierung (Peak bei 150 ms oder 350 ms) in der Differenzkurve ausmachen. Die Erforschung, zu welchem Zeitpunkt möglicherweise muttersprachlich spezifische Gedächtnisspuren angelegt werden, war von weiterem Interesse. Cheour et al. (1998a) haben dazu in ihrer Arbeit finnischen Säuglingen 3 Vokale zu unterschiedlichen Entwicklungszeitpunkten präsentiert. Von den 3 Vokalen existierten der Standard und ein Deviantreiz in der finnischen Sprache, wohingegen ein weiterer Deviantreiz nur in der estnischen Sprache als Vokal vorhanden war. Im Alter von 6 Monaten konnte eine signifikante MMN-Antwort auf beide Devianten gefunden werden. Dagegen wurde im 12. Lebensmonat eine Intensitätszunahme der MMN Antwort für den

finnischen Vokal und eine Abnahme für den estnischen Vokal beobachtet. Es wurde daraus gefolgert, dass sich Kinder schon in einem sehr frühen Entwicklungsstadium auf das Phonem-inventar ihrer Muttersprache einstellen.

Allerdings wurden für Neugeborene und Säuglinge auch konträre Ergebnisse bezüglich der Auslösbarkeit und insbesondere der Polarität einer Mismatch-Antwort beschrieben. Dehaene-Lambertz und Dehaene (1994) leiteten bei 2 – 3 Monate alten Säuglingen (n = 16) die Potenzialantworten auf Änderungen von Konsonant-Vokal-Silben (/ba/ und /ga/) ab. Im EKP zeigte sich eine stärkere Positivierung auf den Deviantreiz im Vergleich zum Standardreiz. Die Autoren sahen in der stärkeren Positivierung auf den Devianten die zeitlich frühestmögliche Detektion einer veränderten akustischen Stimulation durch das infantile Gehirn repräsentiert. Auch die Arbeitsgruppe um Leppänen (Leppänen et al., 1997 und 1999; Pikho et al. 1999) beobachteten in ihren Studien mit Neugeborenen und Säuglingen eine stärkere Positivierung des Deviantreizes im Vergleich zum Standardreiz. Zum derzeitigen Zeitpunkt liegen nur einzelne Hypothesen zur Interpretation dieser Ergebnisse vor, wie beispielsweise eine mögliche Überlagerung mit anderen Komponenten. Insbesondere eine mögliche Überlagerung mit einer infantilen Aufmerksamkeitskomponente entsprechend einer P3a (Kushnerenko et al., 2002) als Äquivalent zu einer bei Erwachsenen auslösbaren Komponente, scheint von einigen Arbeitsgruppen als eine mögliche Erklärung angesehen zu werden. Ein anderes Erklärungsmodell sieht vor allem reifungsbedingte Veränderungen und deren Zusammenhang mit möglichen Auswirkungen auf die Polarität der Mismatch-Antwort als relevant an (u.a. Morr et al., 2002).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Fähigkeit zur Diskriminierung von unterschiedlichen Ton- und Sprachstimuli bereits in einem sehr frühen Entwicklungsstadium vorhanden ist und mittels elektrophysiologischer Korrelate objektiviert werden kann. Zur Beurteilung von reifungsbedingten Änderungen der MMN und einer Beschreibung eines Altersprofils bedarf es größerer longitudinaler Studien.

1.10 Unterschiede zwischen der MMN bei Erwachsenen, Neugeborenen und Säuglingen

Wie am Beispiel der Polarität beschrieben, zeigen sich neben vielen Gemeinsamkeiten auch immer wieder Unterschiede in der MMN-Antwort zwischen Erwachsenen und Neugeborenen

bzw. Säuglingen. Die MMN scheint in ihrer Auslösbarkeit im Vergleich zu Erwachsenkollektiven bei Neugeborenen und Säuglingen weniger stabil zu sein. So konnte in Studien, welche Sinustonreize als Stimuli nutzten, eine MMN nur bei 75 % (Alho et al., 1990), 57 % bzw. 75 % (Kurtzberg et al., 1995) und 50 % (Leppänen et al., 1997) der Probanden ausgelöst werden. Auch Cheour et al. (1998a) konnten bei 25 – 30 % der untersuchten gesunden Neugeborenen keine MMN nachweisen.

Eine verlängerte Latenz der MMN (Kurtzberg et al., 1995; Cheour-Luhtanen et al., 1996; Cheour et al., 1997a, 1998a) und eine leicht verringerte Peak-Amplitude (Aaltonen et al., 1987; Cheour et al., 1997a) der MMN bei Säuglingen wurde ebenfalls berichtet. Die MMN bei Säuglingen zeichnet sich insgesamt auch durch eine größere Fläche im Vergleich zu Erwachsenen aus (Cheour et al., 2000). Schließlich zeigt sich eine unterschiedliche Topographie, wonach eine MMN bei Säuglingen auch in parietalen Bereichen nachzuweisen ist. Die Forschergruppe um Pang et al. (1998) konnte bei einem Vergleich von 8 Monate alten Säuglingen (n = 15) und Erwachsenen (n = 10) zeigen, dass es bei den Säuglingen zudem eine sehr viel größere interindividuelle Variabilität gibt. Diese Arbeitsgruppe fand auf sprachähnliche Reize (/ta/ versus /da/) eine geringere MMN-Amplitude mit linkshemisphärischer Ausprägung, während bei Erwachsenen das Maximum in der Mittellinie bei Cz, und eine Positivität bei T3 gefunden werden konnte. Diese Angaben stehen im Kontrast zur bisherigen Literatur. Cheour et al. (1995 – 1998) beschrieben in den oben genannten Arbeiten, dass die MMN-Amplituden bei Säuglingen frontal symmetrisch und bei Frühgeborenen rechtshemisphärisch am stärksten ausgeprägt waren. Nach Pang et al. (1998) könnte ein Wechsel der Ausprägung der MMN von der rechten zur linken Hemisphäre zu einem sehr frühen Entwicklungszeitpunkt für diese unterschiedlichen Resultate verantwortlich sein.

1.11 Klinische Anwendung der MMN bei Erwachsenen und Kindern

Für die klinische Anwendung der MMN hat sich in den letzten Jahren ein starkes Interesse entwickelt. So wurde z. B. die Eignung der MMN zur Objektivierung von Cochlea-Implant-Funktionen untersucht (Kraus et al., 1993; Groenen et al., 1996). Bei Patienten mit Alzheimerscher Krankheit und Morbus Parkinson konnten mittels MMN-Untersuchungen wiederholt Defizite im Bereich der auditorischen Verarbeitung und des Gedächtnisses nachgewiesen werden (Kazmerski et al., 1997; Gaeta et al., 1999). Eine verminderte MMN

wurde sowohl bei Patienten mit einseitigen Läsionen im dorsolateralen Anteil des frontalen Kortex (Alho et al., 1994), als auch bei schizophrenen Erwachsenen (Hirayasu et al., 1998; Javitt, 2000) und bei aphasischen Erwachsenen (Aaltonen et al., 1993) dokumentiert. Interessanterweise konnte bei komatösen Patienten eine Veränderung der MMN als ein Indikator für das Wiedererlangen des Bewusstseins nachgewiesen werden (u.a. Kane et al., 2000). Anzumerken ist bei den zitierten Arbeiten eine relativ kleine Fallzahl, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. Čeponienė et al. (2000) führten Untersuchungen an einem größeren Kollektiv durch. Diese Arbeitsgruppe untersuchte 78 Kinder mit Velo-Cardio-Facial-Syndrom (VCF) und verschiedenen Typen von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKGS) und eine gesunde Vergleichsgruppe. Die MMN wurde auf Sinustonreize (1000 Hz vs. 1100 Hz) mit drei unterschiedlichen ISI gemessen. Nur bei dem ISI von 1400 ms fand sich eine kleinere MMN-Amplitude bei den Betroffenen, die für eine schlechtere Gedächtnis-spurenqualität sprechen könnte. Kritisch anzumerken ist bei dieser Arbeit allerdings, dass keinerlei Hörprüfungen beschrieben sind, so dass mögliche passagere Hörstörungen durch Paukenergüsse, die häufig mit LKGS assoziiert sind, die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

1.11.1 MMN bei sprachentwicklungsgestörten Kindern

Es existieren einzelne Studien, die Veränderungen in der MMN bei sprachentwicklungsgestörten Kindern nachweisen konnten. Korpilahti und Lang (1994) nutzten Frequenzveränderungen und Tonlängenänderungen, um bei 14 dysphasischen Kindern (Alter 8 – 13 Jahre) die MMN im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu untersuchen. Die MMN-Amplitude im sprachauffälligen Kollektiv war dabei signifikant reduziert. Für die Latenz konnte kein statistisch relevanter Gruppenunterschied gefunden werden, doch im Gegensatz zu den sprachauffälligen Kindern zeigten die gesunden Studienteilnehmer eine mit dem Alter abnehmende Latenz. In einer Wiederholungsstudie von Korpilahti et al. (1996) konnten die Ergebnisse bezüglich der Latenz nicht repliziert werden, wohingegen die Amplitudenunterschiede zwischen den Gruppen bestätigt wurden. Allerdings korrelierte eine verminderte MMN-Amplitude nicht mit schlechteren Testleistungen in behavioralen Sprachtests. Jüngere Kinder im Alter von 3 – 6 Jahren wurden unter Verwendung des gleichen Paradigmas von Holopainen et al. (1997) untersucht. Die sprachauffälligen Kinder

(n = 10) zeigten ebenfalls eine verringerte MMN-Amplitude. Für die Topographie und die Latenz existierten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ähnlich reduzierte MMN-Amplituden wurden in einer Gruppe von 5 – 8jährigen mental retardierten Kindern mit niedrigem Intelligenzquotient (50 – 69) und SES von Holopainen et al. (1998) gefunden. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine verringerte MMN-Amplitude möglicherweise ein neuropatho-physiologisches Korrelat der SES bzw. involvierter Strukturen darstellen könnte.

1998 führten Korpilahti et al. ein Trainingsprogramm zur Verbesserung der Diskriminationsfähigkeiten mit rasch dargebotenen Silben bei Kindern mit schweren Sprachstörungen durch. Besonders bei den jüngeren Kindern ließ sich anhand der MMN eine positive Entwicklung der Diskriminationsleistung objektivieren. Es existiert die Hypothese, dass mit der spezifischen SES verwandte Krankheitsbilder wie Lese-Rechtschreibschwäche (LRS) und Lernschwäche ebenfalls durch Verarbeitungsprobleme von komplexen akustischen Informationen gekennzeichnet sind (Tallal et al., 1980; Kraus et al., 1996). Um diese Hypothese zu untersuchen, wurde von Schulte-Körne et al. (1998) die MMN bei Kindern mit einer umschriebenen Lese-Rechtschreibschwäche und Kontrollkindern abgeleitet. Während es auf Tonreize keinen signifikanten Gruppenunterschied gab, konnte in der Bedingung mit den Silbenstimuli eine verminderte MMN-Amplitude und eine größere Varianz in der Patientengruppe in einem späten Zeitfenster (303 – 620 ms) gefunden werden. Auch Csépe et al. (1998) fanden bei dyslektischen Kindern auf Silbenreize ein Defizit in der MMN Antwort. Bei der Anwendung von Sinustönen konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden.

Im Vordergrund der Untersuchungen von Kraus et al. (1999) stand die Korrelation zwischen behavioralen Testergebnissen und der Objektivierung mittels MMN. Sie unterzogen 6 – 15jährige mit und ohne Lernbehinderung einem behavioralen Test zur Diskrimination der Silben /da/ versus /ga/. Im Anschluss wurden die Kinder nach ihren Diskriminationsleistungen in 2 Gruppen unterteilt. Die Gruppe, die schlechte Ergebnisse in der ersten Aufgabe aufwies, zeigte auch bei der MMN-Messung geringere Amplituden. Schon in einer früheren Studie hatten Kraus et al. (1996) bei 91 lernbehinderten im Vergleich mit normalen Kindern eine Korrelation zwischen der Verringerung der MMN und dem Vorhandensein einer Diskriminationsschwäche für /da/-/ga/ zeigen können.

Von weiterem Interesse war die Untersuchung von Risikogruppen, um eine mögliche Nutzung der MMN in der Frühdiagnostik bzw. als Prädiktor von Lese-Rechtschreibschwächen und/oder SES zu evaluieren. Dazu hatten Leppänen und Lyytinen (1997) wache 6 Monate alte Säuglinge untersucht, welche aus Familien stammten, bei denen mindestens ein Elternteil eine LRS hatte oder Leseschwierigkeiten angab. Untersucht wurden Nonsense-Wörter mit unterschiedlicher Konsonantendauer. In den beiden Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede in der Differenzkurve zwischen Standardantwort und Deviantantwort für den Devianten mit der längsten Konsonantendauer in der Elektrodenposition C3 um 600 ms. Linkshemisphärisch war die MMN bei der Risikogruppe weniger stark ausgeprägt. In ihren Arbeiten von 1999 verglichen Leppänen et al. und Pihko et al. eine Gruppe Neugeborener und Säuglinge, die hinsichtlich einer LRS familiär belastet waren, mit einer Kontrollgruppe. Im Alter von 6 Monaten ließen sich signifikante Gruppenunterschiede nachweisen.

Die Ergebnisse sind vielversprechend und verdeutlichen, dass die Möglichkeit zur Objektivierung von frequenzspezifischen und/oder phonologischen Diskriminationsstörungen mittels MMN besteht. Die MMN scheint bei der Untersuchung von Patientengruppen neue Erkenntnisse über mögliche neuropathophysiologische Korrelate der SES zu liefern. Sie kann möglicherweise einen Ausgangspunkt für eine Frühdiagnostik und damit eine Frühintervention bei SES darstellen. Allerdings bleibt anzumerken, dass Effekte hinsichtlich MMN-Veränderungen in vielen Studien vermutlich aufgrund der großen Varianz (bei häufig geringer Fallzahl) nur in einzelnen Elektrodenpositionen nachgewiesen werden konnten und somit zumindest mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Bevor die MMN in der klinische Anwendung ein etabliertes Instrumentarium werden könnte, bedarf es der Untersuchung größerer Kollektive von normalentwickelten Probanden, um das Ausmaß der Normvarianz und möglicher weiterer Einflussfaktoren wie Geschlecht und/oder Vigilanz abschätzen zu können. In der Literatur gibt es bisher nur einzelne Beschreibungen von größeren Normalkollektiven. Insbesondere für das Neugeborenen- und Säuglingsalter besteht hier ein Informationsdefizit. Die Kollektive sollten zudem nach Möglichkeit longitudinal untersucht werden, um ein Altersprofil der MMN-Entwicklung darstellen zu können und somit den Einfluss von reifungsbedingten Veränderungen der MMN einschätzen zu können.