

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Peter Spielmann

Entwicklung von funktionellen MRT-Tests für Kinder mit Auditiven Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Yvette Bröcker
geboren am 05.05.1981 in Berlin

Betreuer: Prof. Dr. med. Sabrina Kösling
Datum der Verteidigung: 21.04.2009

Referat und Bibliographie

Die Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörung (AVWS) ist ein seltenes Krankheitsbild, das bei Kindern meist im Alter von sechs bis zehn Jahren diagnostiziert wird. Da es sich um ein sehr komplexes Krankheitsbild mit Störungen unterschiedlicher Teilfunktionen handelt, ist die Diagnosestellung aufwändig. Die Diagnose wird anhand einer ausführlichen Anamnese und mit Hilfe einer großen Anzahl audiometrischer und psychometrischer Tests gestellt. Ein bildgebendes Verfahren zur Unterstützung der Diagnosestellung wird gegenwärtig nicht angewandt.

Eine Möglichkeit, Orte zentraler Verarbeitungsprozesse im Gehirn bildlich darzustellen, bietet die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Sie ist ein nicht-invasives Verfahren, das keine Kontrastmittelgabe erfordert und von dem bei sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen nach derzeitigem Wissenstand keine gesundheitsschädigende Wirkung ausgeht.

Ziel der Studie ist die Entwicklung von Paradigmen, die sich zur Darstellung zentraler Hörverarbeitung mit Hilfe der fMRT eignen. Um gleichzeitig eine möglichst große Praxisnähe zu gewährleisten, wurden zu diesem Zweck drei in der AVWS-Diagnostik standardmäßig verwendete Hörtests zur Erfassung von Teilfunktionen zentraler Hörleistung den Bedingungen der fMRT angepasst: der Hannoversche Lautdiskriminationstest (HLDT), die Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben (HMS) und der dichotische Test. Mit dem HLDT wird die Fähigkeit, Phoneme zu unterscheiden, getestet, mit der HMS wird vor allem das auditive Arbeitsgedächtnis überprüft und der dichotische Test kontrolliert die Fähigkeit, gleichzeitig auftretende Sprachsignale trennen zu können.

Die Paradigmen wurden an elf gesunden Erwachsenen und elf gesunden Kindern getestet. Dabei zeigten sich weitestgehend typische Aktivierungsmuster für die in den Hörtests überprüften Teilfunktionen. Die Ergebnisse können somit als Referenz für eine zukünftige Anwendung bei Kindern mit AVWS dienen.

Bröcker, Yvette: Entwicklung von funktionellen MRT-Tests für Kinder mit Auditiven Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen.
Halle, Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation, 78 Seiten, 20 Abbildungen, 12 Tabellen, 3 Anlagen, 2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Einführung in das Thema	3
2.1	Das Hörsystem	3
2.1.1	Die Hörbahn	3
2.1.2	Verarbeitung von Schallreizen in der Hörbahn	4
2.1.3	Kortexregionen auditorischer Verarbeitung	5
2.1.4	Asymmetrien in der Anatomie auditorischer Kortexregionen	8
2.1.5	Funktionen des auditorischen Kortex	9
2.1.6	Zytoarchitektonische probabilistische Karten des Gehirns	10
2.2	Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen im Kindesalter ..	11
2.2.1	Definition	11
2.2.2	Zugrunde liegende Störungen	12
2.2.3	Klinisches Erscheinungsbild	12
2.2.4	Diagnosestellung	13
2.2.5	Therapeutische Möglichkeiten	14
2.3	Die funktionelle Magnetresonanztomographie	15
2.3.1	Grundlagen	15
2.3.2	Die funktionelle Magnetresonanztomographie des Hörens	17
3	Probanden und Methoden	19
3.1	Probanden	19
3.2	Methode	20
3.2.1	Auswahl von Hörtests für die fMRT	20
3.2.2	fMRT-Untersuchung	21
3.2.3	Gesamter Untersuchungsablauf	23
3.2.4	Datenverarbeitung	24
3.2.4.1	Verwendete Software	24
3.2.4.2	Datenvorverarbeitung mit SPM	24
3.2.4.3	First-Level- und Second-Level-Analyse	26
3.2.5	Anatomische Zuordnung	27
3.2.6	Darstellung der Ergebnisse	28
4	Ergebnisse	30

4.1	Auswertung der fMRT-Daten: Gruppe der Erwachsenen	30
4.1.1	Hannoverscher Lautdiskriminationstest bei Erwachsenen	30
4.1.2	Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben bei Erwachsenen.....	32
4.1.3	Dichotischer Test bei Erwachsenen	34
4.2	Auswertung der fMRT-Daten: Gruppe der Kinder.....	36
4.2.1	Hannoverscher Lautdiskriminationstest bei Kindern.....	36
4.2.2	Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben bei Kindern.....	39
4.2.3	Dichotischer Test bei Kindern	43
5	Diskussion.....	45
5.1	Methodendiskussion	45
5.1.1	Ist die Methode für Kinder geeignet?	45
5.1.2	Datenauswertung bei fMRT-Studien mit Kindern.....	46
5.2	Diskussion der einzelnen Tests.....	49
5.2.1	Hannoverscher Lautdiskriminationstest.....	49
5.2.2	Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben	51
5.2.3	Dichotischer Test	56
6	Schlussfolgerung.....	59
7	Zusammenfassung.....	60
8	Literaturverzeichnis	63
9	Anlagen	74
10	Thesen	76

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated Anatomical Labeling
ALM	Allgemeines Lineares Modell
Amyg	Amygdala
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
AVWS	Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörung
BA	Brodman-Areal
BERA	Brainstem Electric Response Audiometry
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CA	Cornu ammonis
CD	Compact Disc
CERA	Cortical Electric Response Audiometry
CM	Centromedial group
CMM	Columbia Mental Maturity Scale
CT	Computertomographie
DG	Dentate Gyrus
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
DRT	Diagnostischer Rechtschreibtest
EPI	Echoplanar Imaging
et al.	et alii
FD	Fascia dentata
FDR	False Discovery Rate
FOV	Field of View
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
G.	Gyrus
GHz	Gigahertz
HATA	Hippocampal-amygdoloid transition area
Hb	Hämoglobin
HbO	Oxygeniertes Hämoglobin
Hipp	Hippocampus
HLDT	Hannoverscher Lautdiskriminationstest
HMS	Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben
LB	Laterobasal group

MAUS	Münchener Auditiver Screeningtest für Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen
MB	Megabyte
MNI	Montreal Neurological Institute
MPM	Maximum Probability Map
MPRAGE	Magnetization-Prepared Rapid-Acquired Gradient Echoes
MVPT	Motor-Free Visual Perception Test
OAE	Otoakustische Emissionen
OP	Operculum parietale
PAK	primärer auditorischer Kortex
PT	Planum temporale
RAM	Random Access Memory
RFT	Random Field Theory
SF	Superficial group
SPL	Sound Pressure Level
SPM	Statistical Parametric Mapping
SUB	Subicular complex
sup.	superior
TE	Time of Echo
temp.	temporalis
TI	Time of Inversion
TR	Time of Repetition
PC	Personal Computer

1 Einleitung

Unter dem Begriff der Auditiven Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörung (AVWS) werden verschiedene Störungen zentraler Hörverarbeitung und Hörwahrnehmung zusammengefasst. Klinisch äußert sich die AVWS durch folgende Leitdefizite: Störungen der auditiven Aufmerksamkeit, der Speicherung und Lokalisation auditiver Information, der Diskrimination von Phonemen, der Nutzschall-Störschall-Unterscheidung und der auditiven Analyse und Synthese komplexer Figuren wie z.B. Sätzen. Mit der AVWS können Lese-, Rechtschreib- und Lernprobleme assoziiert sein. Die Prävalenz der AVWS ist nicht eindeutig zu bestimmen, da es keine einheitliche Definition gibt. Nach Chermak et al. (31) (Originalquelle nicht erhältlich, zitiert nach [20]) haben die Central Auditory Processing Disorders eine Prävalenz von 2-3% bei Kindern und von 10-20% bei älteren Erwachsenen.

Die Diagnose der AVWS ist aufwändig und es existiert derzeit kein Goldstandard. Grundlage ist eine ausführliche Anamnese, die ihre Schwerpunkte auf der frühkindlichen Entwicklung, Sprache und Motorik sowie der schulischen Situation hat. Bei Verdacht auf eine AVWS wird eine große Anzahl an audiometrischen und psychometrischen Tests durchgeführt, um das breite Spektrum der Störungen zu erfassen. Beispiele dafür sind die drei in der vorliegenden Studie verwendeten Tests: der Hannoversche Lautdiskriminationstest (HLDT) zur Unterscheidung von Phonemen, die Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben (HMS) zur Überprüfung des auditiven Gedächtnisses, der Sequenzierung und phonemischen Diskrimination und der dichotische Test, bei dem zwei gleichzeitig eingehende Sprachsignale voneinander unterschieden werden müssen. Bildgebende Verfahren werden bisher in der AVWS-Diagnostik nicht angewendet.

Mit der funktionellen MRT (fMRT) können Orte neuronaler Verarbeitung im Gehirn abgebildet werden. Dies eröffnet die Möglichkeit, die bei AVWS gestörten zentralen Verarbeitungsprozesse des Hörens bildlich darzustellen. Auf diese Weise können wertvolle Hinweise auf den Ort der Störung gewonnen werden und die Diagnosefindung unterstützt werden. Darüber hinaus ist denkbar, dass auch der Therapieverlauf bildgebend überwacht werden kann.

Vor der Anwendung der fMRT an Kindern mit AVWS müssen zunächst Paradigmen entwickelt werden, die die Abbildung der zentralen Hörstörungen ermöglichen. Dabei wurde auf den HLDT, die HMS und den dichotischen Test

zurückgegriffen. Nach der Entwicklung der fMRT-Methode muss diese an Gesunden getestet werden, was ein Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. Gleichzeitig soll an kindlichen und erwachsenen Probanden überprüft werden, ob altersabhängige Unterschiede in den Aktivierungsmustern existieren. Die an den Probanden gewonnenen Ergebnisse sollen für spätere Patientenuntersuchungen als Normwerte gelten.

In dieser Arbeit wird ein Ansatz verfolgt, der sich von den meisten anderen fMRT-Studien zur Sprachverarbeitung unterscheidet. Die Paradigmen werden nicht wie sonst üblich auf einen bestimmten Aspekt der Sprachverarbeitung zugeschnitten, sondern es werden bereits vorhandene klinisch erprobte und bewährte Hörtests genommen, den Anforderungen der fMRT-Untersuchung angepasst und auf ihre Aktivierungsmuster hin untersucht. Dies eröffnet die Möglichkeit einer klinischen Anwendung der vorgestellten Methode.

2 Einführung in das Thema

2.1 Das Hörsystem

2.1.1 Die Hörbahn

Bei der Hörbahn unterscheidet man einen afferenten und einen efferenten Teil.

Afferenter Teil: Die Informationen des Schallsignals werden über fünf bis sechs hintereinander geschaltete Neurone bis zum auditorischen Kortex weitergeleitet. Die Neuronen liegen in folgenden Hirnstrukturen (siehe Abb. 1):

- Ganglion spirale cochleae: hier liegen bipolare Neurone, deren periphere Anteile (die Dendriten) die Haarzellen im Innenohr innervieren und deren Axone als N. cochlearis im Kleinhirnbrückenwinkel in den Hirnstamm eintreten.
- Nuclei cochlearii ventralis und dorsalis: hier endet der N. cochlearis. Die Fasern des ventralen Kerns verlaufen größtenteils kontralateral, aber auch ipsilateral, zur oberen Olive der Medulla oblongata. Die Fasern des dorsalen Kerns ziehen gekreuzt zum Colliculus inferior der Gegenseite.
- Obere Olive: Die Fasern aus der oberen Olive vereinigen sich mit denen aus dem Nucleus cochlearis dorsalis zum Lemniscus lateralis, der im Colliculus inferior endet.
- Nucleus lemnisci lateralis: „Umschaltstation“ im Lemniscus lateralis.
- Colliculus inferior: von hier ziehen die Fasern zum
- Corpus geniculatum mediale des Thalamus. Seine Fasern ziehen als Hörstrahlung zum
- primären auditorischen Kortex in den Heschl-Gyrus des Temporallappens und von dort in die sekundäre und tertiäre Hörrinde (128).

Das **efferente System** steuert den sensorischen Input. Die Fasern gehen von der kontralateralen Olive aus und verlaufen vorwiegend zu den äußeren Haarzellen. Ein geringerer Anteil geht von der ipsilateralen Olive aus. Dieser Anteil zieht zu den afferenten Hörnervenfasern. Die Aufgabe des efferenten Systems ist die Anpassung des peripheren Hörsystems an die Hörsituation (19). Auch von höheren Stationen der Hörbahn gibt es Efferenzen. In den Nuclei der Hörbahn liegen viele

inhibitorische Neurone. Diese Inhibition ist nötig zur selektiven Unterdrückung nicht-relevanter auditiver Information (24).

Teile dieses efferenten Systems können bei auditiven Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen beeinträchtigt sein.

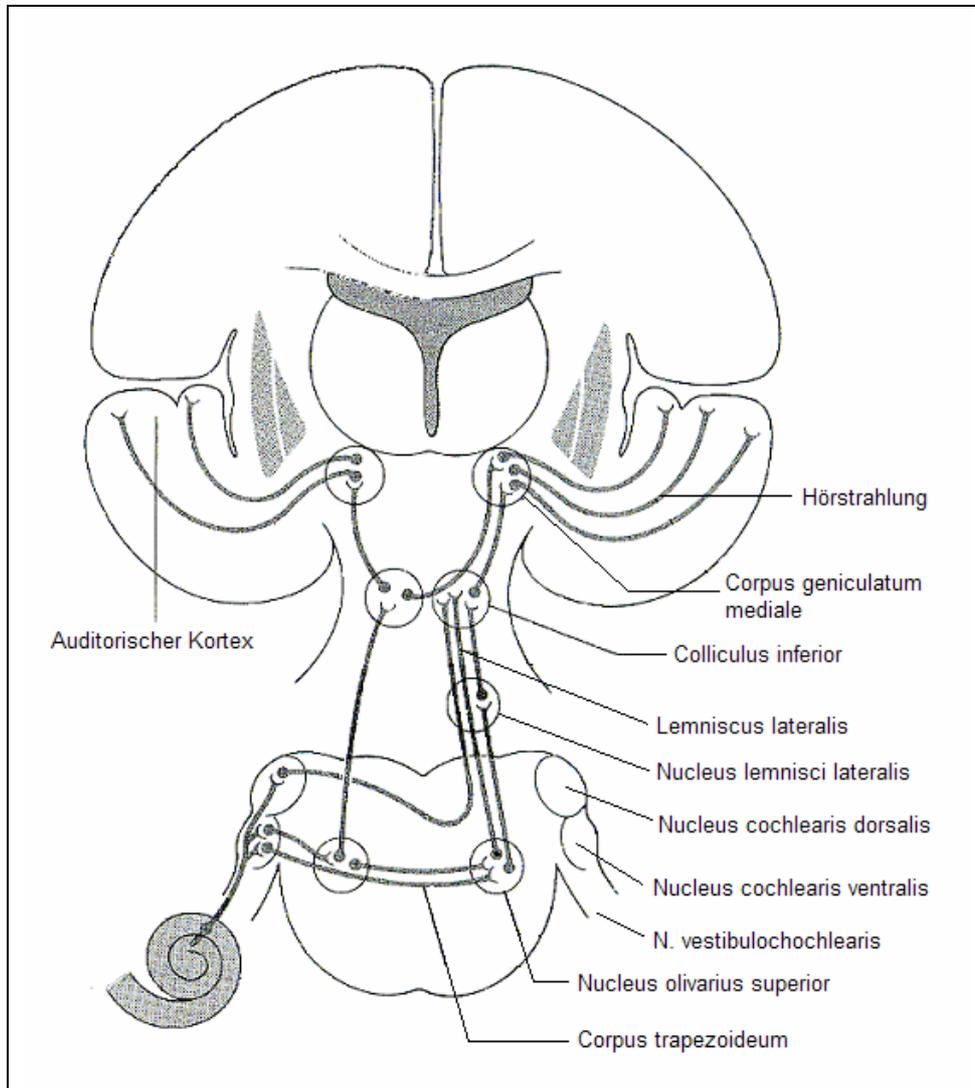


Abb. 1: Hörbahn (modifiziert nach [19]).

2.1.2 Verarbeitung von Schallreizen in der Hörbahn

Ca. 90% der afferenten Fasern des Hörnervs haben eine Synapse mit jeweils einer einzigen inneren Haarzelle. Wird die Haarzelle durch „ihre“ Frequenz aktiviert, wird die zugehörige Nervenfasern optimal erregt, man spricht von der Bestfrequenz oder charakteristischen Frequenz. Neben der Frequenz werden noch die Zeitdauer des Reizes (durch die Zeitdauer der Erregung der Nervenfasern) und die Höhe des Schalldruckpegels (durch die Entladungsrate) codiert. Da die Fasern ab einem

bestimmten Schalldruck die Entladungsrate nicht mehr erhöhen kann, werden bei hohen Lautstärken benachbarte Fasern rekrutiert.

Im Olivenkomplex findet ein erstmaliger Vergleich akustischer Signale beider Ohren statt. In der oberen Olive und im Colliculus inferior gibt es hochspezialisierte Neurone, die die Aktionspotential-Folgen beider Ohren vergleichen, und zwar in ihren Laufzeit- und Intensitätsdifferenzen. Dadurch ist räumliches Hören möglich, das noch durch die durch die Ohrmuschel modulierten Schallsignale unterstützt wird: je nach dem Winkel, in dem das Schallsignal auf die Ohrmuschel auftrifft, wird das Signal verändert. Das räumliche Hören spielt eine wichtige Rolle in der Lokalisation von Geräuschquellen in verrauschter Umgebung, es ermöglicht zum Beispiel, sich auf einen Sprecher unter vielen zu konzentrieren.

Je weiter man in der Hörbahn aufsteigt, desto größer ist die Spezialisierung der Neuronen: höhere Neuronen reagieren auf bestimmte Eigenschaften von Schallmustern, z.B. Frequenz- oder Amplitudenmodulationen. Diese Spezialisierung findet sich am stärksten im auditorischen Kortex. In der Hörverarbeitung werden also Muster innerhalb von Schallreizen herausgearbeitet. Gleichzeitig besteht bis zum auditorischen Kortex das Prinzip der Tonotopie, das heißt jeder Frequenz ist ein bestimmter Ort innerhalb der Hörbahn zugeordnet (102).

2.1.3 Kortexregionen auditorischer Verarbeitung

Der auditorische Kortex ist derjenige Teil des Neokortex, der Neuronen enthält, die Schallreize verarbeiten. Er befindet sich auf der superioren und lateralen Oberfläche des Temporallappens. Bei nichthumanen Primaten lassen sich eine Kern- und zwei Gürtelzonen unterscheiden („core“, „belt“ und „parabelt“), deren Entsprechung im humanen auditorischen Kortex noch nicht vollständig geklärt ist (126). Eine Darstellung anhand des Makaken-Gehirns findet sich in Abb. 2.

Das Brodmann-Areal 41 entspricht dem *primären auditorischen Kortex (PAK)*. Dieser ist im Heschl-Gyrus lokalisiert (rot dargestellt in Abb. 4). Hier befinden sich drei zytoarchitektonisch unterscheidbare Regionen, deren genaue Funktion nicht bekannt ist und deren Grenzen sich nicht an makroskopischen Strukturen festmachen lassen (79). Die Variabilität dieser Regionen ist von Mensch zu Mensch sehr groß. Auf MRT- und CT-Aufnahmen eines einzelnen Menschen ist es demzufolge nicht möglich, die genauen Grenzen des primären auditorischen Kortex zu bestimmen, man kann aber bei fMRT-Untersuchungen auf so genannte

Wahrscheinlichkeitskarten zurückgreifen. Eine Wahrscheinlichkeitskarte des PAK von Rademacher et al. (95) ist in die „SPM toolbox“, auf die später eingegangen werden wird, integriert (40).

Auch der in der Tiefe des Sulcus lateralis gelegene Heschl-Gyrus selbst zeigt eine große anatomische Variabilität. In 20-60% der Heschl-Gyri finden sich, je nach Abstand zur Mittellinie, Duplikationen. Dadurch kann ein zweiter Heschl-Gyrus entstehen. Diese große Variabilität macht einen Vergleich zwischen verschiedenen Individuen schwierig (69). Der primäre auditorische Kortex liegt bei diesen duplizierten Heschl-Gyri meist im anterioren Gyrus (94).

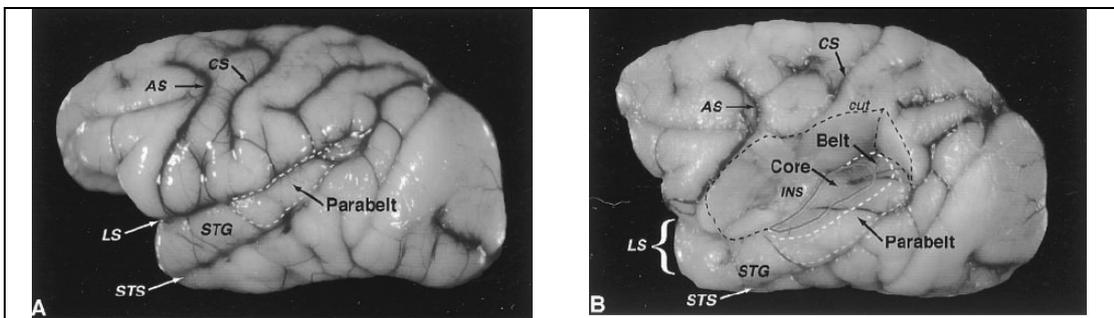


Abb. 2: Laterale Ansicht eines Makaken-Gehirns. A: Lokalisation der „parabelt“-Region im G. temporalis superior. B: dorsolaterale Ansicht nach dem Entfernen des überlappenden parietalen Kortex. Dargestellt sind die ungefähre Lokalisation der „core“-Region, der „belt“-Region und der „parabelt“-Region. AS arcuate sulcus; CS central sulcus; INS insula; LS lateral sulcus; STG superior temporal gyrus; STS superior temporal sulcus. Die Abb. wurde Kaas et al. (60) entnommen.

Nicht-primäre auditorische Kortexgebiete finden sich anterior und posterior des Heschl-Gyrus im Gyrus (G.) temporalis superior, im Sulcus temporalis superior und im Gyrus temporalis medius. Zusätzliche Gebiete erstrecken sich auf das temporoparietale Operculum und auf die anteriore Insula (126) (siehe Abb. 4 und 5). Das Planum temporale (PT), das sich posterior des Heschl-Gyrus anschließt, zeigt, wie auch der Heschl-Gyrus selbst, eine große interindividuelle Variabilität, so dass auch hier, will man Gruppen vergleichen, nur Wahrscheinlichkeiten angegeben werden können (115).

Als Teile der zweiten Gürtelregion („parabelt“) können beim Menschen das Planum polare, das sich dem Heschl-Gyrus rostral anschließt, sowie der laterale Anteil des Gyrus temporalis superior und der obere Anteil des Sulcus temporalis superior angesehen werden. Sie haben unimodale, also nur auditive Funktionen (126). Gebiete, die multimodale Funktionen haben können, sind der untere Anteil des Sulcus temporalis superior und der Gyrus temporalis medius (126).

Weitere mit der Sprachverarbeitung assoziierte Regionen befinden sich im Frontallappen. Dazu gehören das „klassische“ Broca-Areal, das den Brodmann-Arealen (BA) 44 und 45 entspricht und der präfrontale Kortex (BA 6) (siehe Abb. 3). Auch das posteriore Kleinhirn, der G. parahippocampalis, der G. cinguli und der G. angularis sind an der Sprachverarbeitung beteiligt (18).

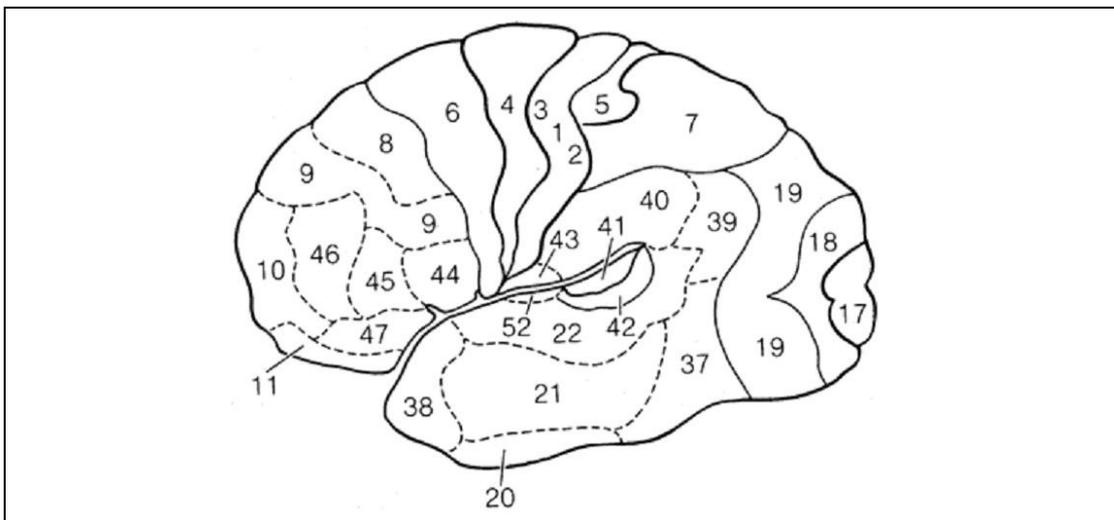


Abb. 3: Brodmann-Areale, Außenansicht des Gehirns (aus [66]).

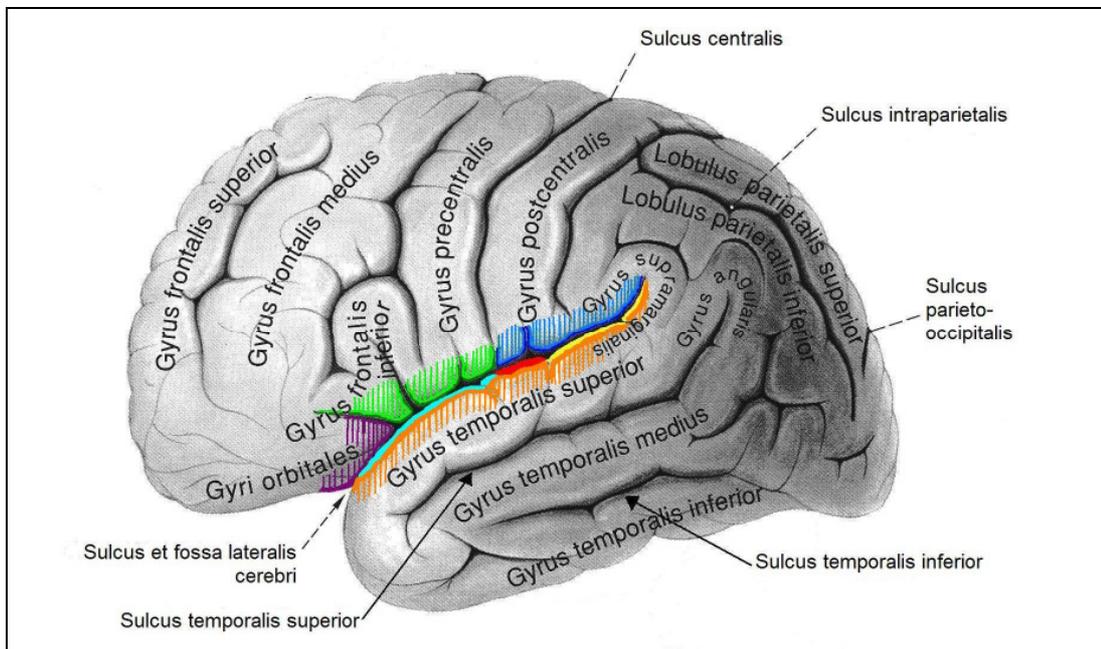


Abb. 4: Gehirn, Außenansicht (geändert nach [93]). Das rote Feld entspricht dem Heschl-Gyrus (Heschl'sche Querwindungen, Gyrus temporalis transversus), das gelbe Feld entspricht dem Planum temporale, das türkis-farbene Feld entspricht dem Planum polare. Die drei Regionen liegen in der Tiefe des Sulcus lateralis cerebri, sind also von außen nicht in ihrer gesamten Ausdehnung sichtbar. Zur Definition des Planum temporale siehe Seite 9. Die schraffierten Regionen stellen das Operculum dar: violett = Operculum orbitale, grün = Operculum frontale, blau = Operculum parietale, orange = Operculum temporale.

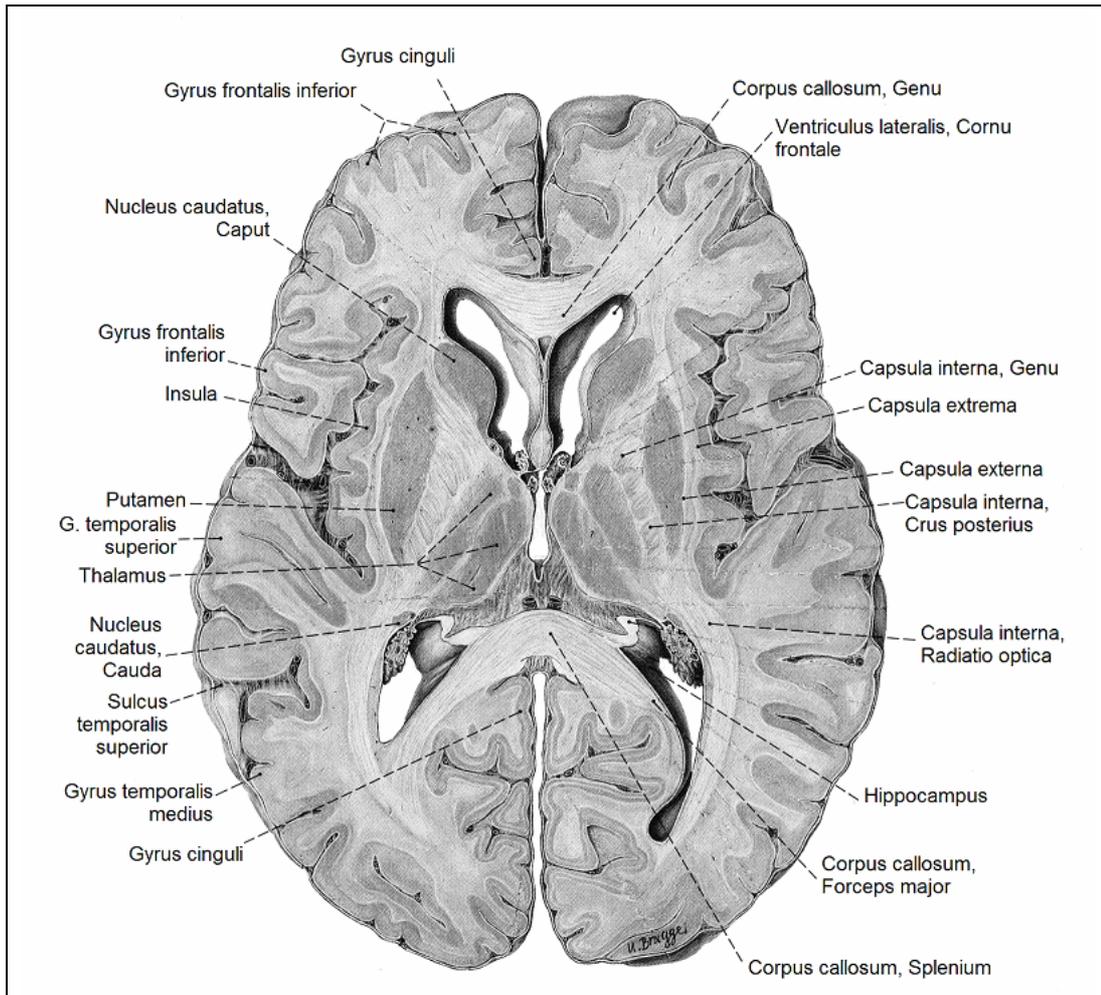


Abb. 5: Transversalschnitt des Gehirns auf Höhe der oberen Zone des dritten Ventrikels (geändert nach [93])

2.1.4 Asymmetrien in der Anatomie auditorischer Kortexregionen

Es ist allgemein anerkannt, dass die Sprachverarbeitung in der dominanten Hirnhälfte, meist der linken, stattfindet. Ob es dafür ein anatomisches Korrelat in der Morphologie gibt, wird allerdings kontrovers gesehen.

Penhune et al. (85) zeigten, dass der Heschl-Gyrus der linken Seite mehr weiße Substanz enthält, als der der rechten. Da sie die Grenzen des Heschl-Gyrus anhand makroanatomischer Strukturen bestimmten, ist nicht sicher, ob sich die vermehrte weiße Substanz ausschließlich oder überhaupt im primären auditorischen Kortex befand. Des Weiteren fanden die Autoren den rechten Heschl-Gyrus im Vergleich zum linken nach anteromedial verschoben. Diese Unterschiede in der Lokalisation konnten von Leonard et al. (69) und Rademacher et al. (95) bestätigt werden. In einer MRT-Studie von Dorsaint-Pierre et al. (35) fand sich im linken Heschl-Gyrus

sowohl mehr weiße als auch mehr graue Substanz als im rechten. Da dies auch bei einigen Probanden mit rechtshemisphärischer Sprachdominanz der Fall war, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass diese morphologische Asymmetrie nicht notwendigerweise an die funktionelle Asymmetrie der Sprachverarbeitung gekoppelt ist. Rademacher et al. (95) dagegen konnten keine signifikanten Unterschiede im Volumen der primären auditorischen Rindengebiete und der Heschl-Gyri beider Seiten feststellen. Auch Artacho-Perula et al. (8) fanden keine signifikanten Unterschiede in Größe und Form der primären auditorischen Rinden beider Seiten.

Studien, in denen die Anatomie des Planum temporale untersucht wurde, kamen ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dies liegt vor allem daran, dass es keine exakte Definition der Grenzen des Planum temporale gibt. Verwendet man die so genannte „knife-cut“-Methode, so ist das linke Planum temporale größer als das rechte. Verwendet man die Definition von Westbury et al. (115), die das Planum parietale als Teil des Planum temporale ansieht, so finden sich keine Volumen- oder Oberflächendifferenzen, sondern nur Formunterschiede (115; 35).

2.1.5 Funktionen des auditorischen Kortex

Im *primären auditorischen Kortex* (PAK) findet sich eine tonotopische Ordnung. Die höheren Frequenzen sind medial, die tieferen Frequenzen lateral im Heschl-Gyrus repräsentiert (74). Schon die Neuronen des PAK reagieren auf komplexe Muster innerhalb der auditorischen Stimuli. Der PAK analysiert gleichzeitig sowohl die Frequenzen als auch die Stimulusintensität und die Geräuschlokalisierung (104). Die Geräuschlokalisierung im Raum erfordert die Integrität des PAK: In vielen Spezies führt seine Zerstörung zu einer Störung der Lokalisation von Geräuschquellen im kontralateralen Feld. Dabei dient der PAK nicht dazu, interaurale Differenzen zu berechnen (dies geschieht schon in der Hörbahn), sondern dazu, eine Repräsentation des auditorischen Raums zu konstruieren. Der Nachweis, dass dies auch beim Menschen so ist, konnte allerdings nicht zweifelsfrei belegt werden (126).

Die nicht-primären Kortexregionen übernehmen höhere sprachassoziierte Funktionen. Klassische Sprachmodelle gingen davon aus, dass im so genannten „Wernicke-Areal“ die Sprachwahrnehmung und im „Broca-Areal“ die Sprachproduktion stattfinden würde. Das Wernicke-Areal befand sich demnach im

dorsalen superioren Teil des linken Temporallappens, das Broca-Areal im linken Gyrus frontalis inferior. Auch wenn diese klassischen Modelle heute als überholt gelten, stellen das Broca-Areal und das Wernicke-Areal weiterhin wichtige Orte der Sprachverarbeitung dar. Die Wahrscheinlichkeitskarte (siehe Kapitel 2.1.6) des Broca-Areals (7) ist in die „SPM anatomy toolbox“ integriert (40). Mit Hilfe von zytoarchitektonischen und funktionellen Studien konnten feinere Modelle erstellt werden, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen wird. Beispiele sind die Modelle von Griffiths et al. (49), Binder et al. (17), Scott et al. (106) und Hickok et al. (53).

2.1.6 Zytoarchitektonische probabilistische Karten des Gehirns

Mikroskopisch-anatomisch (mikroanatomisch) definierte kortikale Regionen können als funktionelle Module angesehen werden. Daher sind diese Regionen eine angemessene Referenz für regional spezifische Aktivierungen, wie sie mit der fMRT dargestellt werden. Die Grenzen solcher mikrostrukturellen Areale stimmen dabei meist nicht mit makroanatomischen, also z. B. in magnetresonanztomographischen Aufnahmen sichtbaren Strukturen überein. Probabilistische oder Wahrscheinlichkeitskarten beruhen auf der zytoarchitektonischen Analyse von post mortem Gehirnen und werden mit MRT-Aufnahmen in Bezug gesetzt. Analysiert wird meist eine Region in etwa zehn Gehirnen. Auf dieser Grundlage basieren die Wahrscheinlichkeitsangaben.

Die SPM Anatomy Toolbox (40), ein Softwarepaket für SPM2, fasst einige dieser für einzelne Gehirnregionen erstellten Karten zusammen. So kann die Anwendung standardisiert werden und als anatomische Referenz für funktionelle Aktivierungen dienen. In die gegenwärtige Softwareversion sind unter anderem probabilistische Karten des primären auditorischen Kortex (79; 95), des Broca-Areals (7) und der Amygdala und des Hippocampus (6) integriert. Die noch nicht probabilistisch analysierten Regionen werden über „Automatic Anatomical Labeling“ (AAL) (113) bestimmt (siehe auch Kapitel 3.2.5).

2.2 Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen im Kindesalter

2.2.1 Definition

Eine allgemein anerkannte Definition der auditiven Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörung (AVWS) besteht derzeit nicht, da die beteiligten Fachdisziplinen (Phoniatrie/Pädaudiologie, Logopädie, Psychologie, Kinder- und Jugendpsychiatrie) verschiedene Modellvorstellungen und Definitionen haben (20). Im Konsensusstatement der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (82) wird definiert:

„Eine Auditive Verarbeitungs- und/oder Wahrnehmungsstörung (AVWS) liegt vor, wenn bei normalem Tonaudiogramm zentrale Prozesse des Hörens gestört sind.“

Dabei bezieht sich der Begriff „Verarbeitung“ auf die neuronale Weiterleitung und Vorverarbeitung und der Begriff „Wahrnehmung“ auf die kognitiven Funktionen. Nach dem Konsensusstatement (82) ermöglichen „zentrale Prozesse des Hörens [...] u.a. die vorbewusste und bewusste Analyse, Differenzierung und Identifikation von Zeit-, Frequenz- und Intensitätsveränderungen akustischer oder auditiv-sprachlicher Signale sowie Prozesse der binauralen Interaktion (z.B. zur Geräuschlokalisierung, Lateralisation, Störgeräuschbefreiung, Summation) und der dichotischen Verarbeitung.“

Eine AVWS kann gemeinsam mit weiteren Dysfunktionen in anderen Modalitäten (also nicht-auditiven) auftreten, wird jedoch primär nicht durch diese verursacht, sondern stellt ein Defizit der neuronalen Verarbeitung *auditiver* Stimuli dar. Eine Hörstörung auf Mittel- oder Innenohrebene muss vor der Diagnose AVWS sicher ausgeschlossen werden (82).

Die American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) definiert zentrale Hörstörungen wie folgt (5):

„(Central) Auditory Processing Disorder is a deficit in neural processing of auditory stimuli that is not due to higher order language, cognitive, or related factors.“

Die Definition der ASHA schließt also Funktionen aus, die im deutschen Sprachraum als diagnostisch für AVWS gelten, nämlich neben den Störungen des

Hörsystems an sich auch Defizite der auditiven Aufmerksamkeit, des Spracherwerbs und des (auditiven) Gedächtnisses als Teile der Kognition (82; 103).

2.2.2 Zugrunde liegende Störungen

Die Ursachen auditiver Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es haben sich Hinweise auf neurologische und entwicklungsbiologische (prä- und perinatale) Störungen ergeben, die einen genetischen oder umweltbedingten Hintergrund haben können. Weitere Ursache könnten Schalleitungsschwerhörigkeiten im Säuglings- und Kleinkindesalter sein. Auch Reifungsstörungen der zentralen Hörbahn spielen eine Rolle, ebenso können umweltbedingte Faktoren, wie die Raumakustik, beteiligt sein (20).

2.2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Kinder mit AVWS haben Probleme, die Inhalte der Sprache zu verstehen, und zwar besonders dann, wenn mehrere Personen gleichzeitig sprechen oder die Umgebung laut oder hallend ist. Es kommt häufig zu Missverständnissen und zu unangemessenen oder verzögerten Antworten. Die Kinder sind oft leicht ablenkbar und können sich nicht konzentrieren. Sie haben Schwierigkeiten, Geräusche zu lokalisieren und komplexe (auditiv gegebene) Anweisungen zu befolgen. Mit der AVWS können Lese-, Rechtschreib- und Lernprobleme assoziiert sein. Die beschriebenen Symptome kommen nicht bei allen Kindern mit AVWS in gleicher Ausprägung vor. Sie sind auch nicht exklusiv für AVWS, sondern treten z.B. auch beim Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom auf (5).

Die Leitdefizite liegen im Bereich folgender auditiver Leistungen (20):

- **Auditiv Aufmerksamkeit:** Fähigkeit, sich auditiven Stimuli zuzuwenden und diese bewusst wahrzunehmen.
- **Auditiv Speicherung und Sequenz (auditiv Merkspanne).**
- **Auditiv Lokalisation**
- **Auditiv Diskrimination:** Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen auditiven Stimuli, insbesondere Phoneme, werden erkannt.
- **Auditiv Selektion (Nutzschall-Störschall-Diskrimination, Figur-Hintergrund-Wahrnehmung):** Fähigkeit zur Unterscheidung bedeutungsvoller Informationen von Umgebungsgeräuschen (Störgeräuschen).

- **Auditive Analyse:** Fähigkeit, Wörter in Silben und/oder Sätze in Wörter zu zerlegen bzw. einzelne Elemente aus einer akustischen Gestalt heraus zu hören (phonologische Bewusstheit, Metalinguistik).
- **Auditive Synthese:** Fähigkeit, aus einzelnen Elementen eine komplexe akustische Gestalt zusammensetzen.
- **Auditive Ergänzung:** Fähigkeit, fragmentarische auditive Gebilde zu sinnvollen Informationen zu vervollständigen.

Die Prävalenz der AVWS ist nicht eindeutig zu bestimmen, da es keine einheitliche Definition gibt. Nach Chermak et al. (31), zitiert von Böhme (20), gehen die Autoren bei den „Central Auditory Processing Disorders“ von einer Prävalenz von 2-3% bei Kindern und 10-20% bei älteren Erwachsenen aus.

2.2.4 Diagnosestellung

Ein Goldstandard zur Diagnostik der AVWS existiert nicht (20). Nach Ptok et al. (90) gilt:

„Phoniatrich-pädaudiologische Aufgabe ist es, Störungen der Hörverarbeitung und Hörwahrnehmung nachzuweisen bzw. auszuschließen, seitens der anderen Fachdisziplinen sollten übergeordnete bzw. generelle perzeptive und kognitive sowie emotionale Fähigkeiten überprüft werden.“

Die AVWS ist demnach eine Diagnose, die interdisziplinär gestellt werden muss.

Vor der spezifischen AVWS-Diagnostik muss eine periphere Hörstörung ausgeschlossen werden (82; 90). AVWS können auch in Kombination mit peripheren Hörstörungen auftreten. In diesem Fall ist auf besondere Sorgfalt in der Auswahl der Tests zu achten sowie auf den Einfluss der peripheren Hörstörung auf die Ergebnisse der Tests (5). Eine periphere Hörstörung sollte vor Beginn der Therapie der AVWS beseitigt bzw. ausreichend behandelt werden (82).

Die Diagnostik beginnt mit der Erhebung einer allgemeinen Anamnese. Um diese zu erleichtern, können strukturierte Anamnesebögen verwendet werden. Der Schwerpunkt liegt auf Fragen zur Schwangerschaft der Mutter, zur Geburt, frühkindlichen Entwicklung, Sprache und Motorik sowie schulischen Situation (sowohl die Schulleistungen des Kindes als auch Umweltfaktoren, wie Klassengröße und Raumakustik) (20).

Die in der Diagnostik der AVWS eingesetzten Tests kann man unterscheiden in subjektive und objektive sowie audiometrische und psychometrische Tests. Es

werden immer mehrere Tests verwendet, um das breite Spektrum der Störungen bei AVWS zu erfassen (5; 20; 90).

Bartel-Friedrich und Wolke (modifiziert nach [20]) schlagen als Testbatterie vor:

- **Objektiv-audiometrische Testverfahren:** Tympanometrie, Stapediusreflexe, otoakustische Emissionen (OAE), Brainstem Electric Response Audiometry (BERA), Cortical Electric Response Audiometry (CERA), Carhart-Test
- **Subjektiv-audiometrische Testverfahren:** Tonschwellenaudiogramm, Kindersprachaudiometrie (Mainzer und Göttinger Sprachtest), Sprachaudiometrie im Störschall, dichotischer Test, zeitkomprimierte Sprache
- **Psychometrische Testverfahren:** Logopädische Diagnostik mit Sprech- und Stimmstatus, Motor-Free Visual Perception Test (MVPT), Diagnostischer Rechtschreibtest (DRT), Züricher Lesetest, Hörmerkspanne (Mottier-Test), Hannoverscher Lautdiskriminationstest (HLDT), Intelligenzdiagnostik (Columbia Mental Maturity Scale CMM)

Zunehmend werden auch Screening-Verfahren mit reduzierter Testbatterie entwickelt, um das Erkennen einer AVWS zu erleichtern. Ein Beispiel dafür ist der Münchener auditive Screeningtest für Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen (MAUS) von Nickisch et al. (83).

Differenzialdiagnostisch kommen Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störungen, Sprachverständnisstörungen und kognitive Störungen in Betracht (82).

2.2.5 Therapeutische Möglichkeiten

Die Therapie der AVWS sollte individuell gestaltet werden, da die Hörleistungen unterschiedlich stark betroffen sein können.

In der Therapie wird die beim Kind noch stark ausgeprägte Plastizität des Gehirns ausgenutzt (20).

Es gibt verschiedene Behandlungskonzepte, die sich aber sehr ähneln. Ein vielfach angewendetes Konzept hat der „Interdisziplinäre Arbeitskreis für auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen München“ im Jahre 2003 entwickelt. Zitiert nach Böhme (20) beruht dieses Therapiekonzept für Kinder mit AVWS auf vier Säulen, die schwerpunktmäßig entsprechend den defizitären Leistungsstörungen Anwendung finden:

- Förderung der auditiven Teilfunktionen
- Kompensatorische Strategien

- Verbesserung des akustischen Umfeldes
- Ergänzende Therapieinhalte

2.3 Die funktionelle Magnetresonanztomographie

2.3.1 Grundlagen

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine nicht-invasive Methode, kortikale Reaktionen auf interne oder externe Reize zu messen. Es gibt drei für die funktionelle MRT wichtige Kontrastmechanismen: die Blutvolumenänderung, die Blutflussänderung und den Blood Oxygenation Level Dependent-Kontrast (BOLD-Kontrast) (56). Letzterer ist der am häufigsten und auch in dieser Arbeit verwendete Kontrast, so dass nur dieser im folgenden erläutert wird.

Der BOLD-Effekt beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Die magnetische Suszeptibilität von Oxyhämoglobin liegt nahe der des umgebenden Gewebes, daher führt es nicht zu Veränderungen der Magnetisierung. Das heißt, Oxyhämoglobin wirkt diamagnetisch. Im Gegensatz dazu führt Desoxyhämoglobin zu Signalabnahmen im magnetischen Feld, es wirkt paramagnetisch. Hämoglobin wird bei der BOLD-fMRT also als endogenes Kontrastmittel verwendet.

Während neuronaler Aktivität erhöht sich der regionale Blutfluss, da der Sauerstoffbedarf steigt. Allerdings kommt es dabei zu einer überschießenden Reaktion: Es wird mehr Sauerstoff angeboten, als durch die Neuronen aus dem Blut extrahiert wird. Das Blut hat also einen höheren Oxygenierungsgrad als vor der Aktivierung. Der hemmende Einfluss von Desoxyhämoglobin nimmt ab und es kommt zu einem Signalanstieg. Die fMRT mittels des BOLD-Effektes ist folglich eine indirekte Messmethode der neuronalen Aktivität. Die Signaländerungen liegen bei einem 1,5-Tesla-Scanner bei 1-10% (56). Das BOLD-Signal hängt aber nicht nur vom Oxygenierungsgrad ab, sondern wird auch vom zerebralen Blutvolumen und Blutfluss sowie von metabolischen Änderungen beeinflusst (30).

Die genaue Entstehung des BOLD-Signals wird noch diskutiert. Smith et al. (108) sind der Meinung, dass die energetische Basis der Gehirnaktivierung mit der Aktionspotentialfrequenz und der Glutamatausschüttung zusammenhängt. Vom

BOLD-Signal kann man daher indirekt auf die elektrische Aktivität von Neuronen schließen. Ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, muss allerdings noch untersucht werden, da die Experimente am somatosensorischen Kortex von Ratten gemacht wurden. Logothetis et al. (72; 73) sehen dagegen vor allem synaptische Aktivität, intrakortikale Verarbeitung und den Einfluss von Afferenzen und nicht die Aktionspotentialfrequenz als die neurale Grundlage des BOLD-Signals an. Waldvogel et al. (114) untersuchten den Energiebedarf von Anregung und Hemmung im Kortex. Anders als anregende Einflüsse erzeugten hemmende Einflüsse keine messbaren BOLD-Signale. Die „Aktivierungen“, die bei BOLD-fMRT-Messungen gefunden werden, beruhen demnach eher auf Exzitation als auf Inhibition.

In der Abb. 6 ist der Verlauf des BOLD-Signals nach der Stimulation graphisch dargestellt. Am Beginn steht ein Signalabfall („initial dip“), der dadurch erklärt wird, dass, bevor es zum Anstieg des Blutflusses kommt, die Konzentration an Desoxyhämoglobin steigt. Nach etwa zwei Sekunden beginnt dann der Anstieg und nach sechs bis neun Sekunden ist das Plateau erreicht. Fünf bis neun Sekunden nach Stimulusende ist die Signaländerung fast wieder auf das Ruheniveau abgesunken (16; 67). Nach dem Ende der Aktivierung kommt es häufig zum Post-Stimulus-Signalabfall. Dieser Signalabfall kann durch Änderungen im Blutvolumen bedingt sein (72).

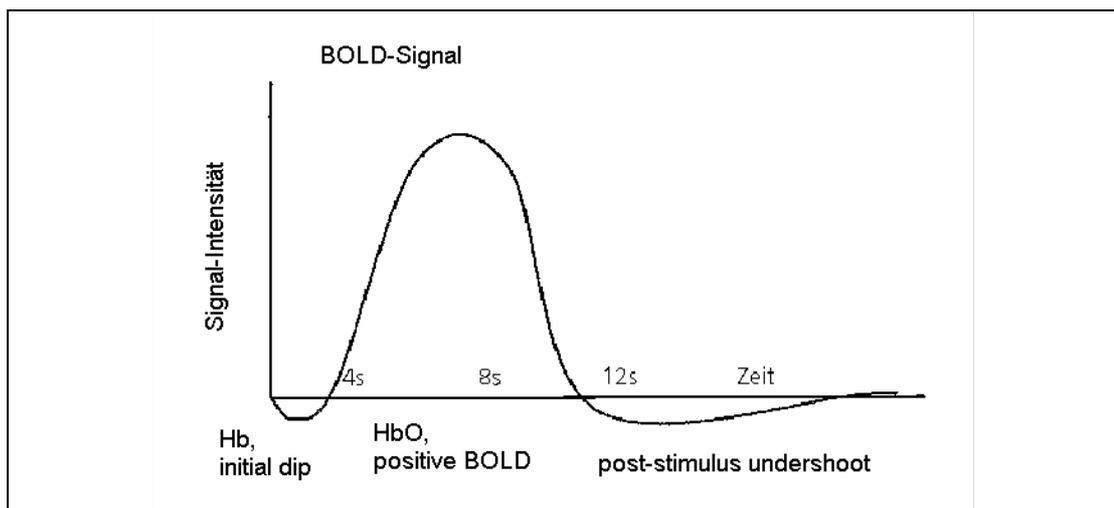


Abb. 6: BOLD-Signal (modifiziert nach [56]). Hb = Hämoglobin, HbO = oxygeniertes Hb.

Als Untersuchungsdesigns in der funktionellen MRT bieten sich zwei Paradigmen an: das „Block-Design“ und das „Event-Related-Design“. Beim Block-Design wird

eine Serie von fMRT-Bildern aufgenommen, bei der die experimentelle Bedingung nicht vorhanden ist (Ruhebedingung). Danach folgt eine Serie mit der experimentellen Bedingung (Aktivbedingung). Diese Serien oder Blöcke wechseln sich ab. Die andauernde neuronale Aktivität während der Aktivbedingung führt zu einem anhaltend hohen Plateau des BOLD-Signals. Während des gesamten Experiments wird kontinuierlich gemessen. Die BOLD-Signale von Aktiv- und Ruhephase werden dann miteinander verglichen (Subtraktionsdesign) oder es werden Zusammenhänge zwischen bestimmten Parametern und der Intensität des BOLD-Signals untersucht (parametrische Designs).

Im Block-Design wird die mittlere hämodynamische Antwort auf Reizserien erfasst. Will man hämodynamische Antworten für einzelne Reize oder Reaktionen bestimmen, ist das Event-Related-Design geeignet. Hier wird nach jedem einzelnen Stimulus gemessen, was nur bei ausreichend langen Interstimulusintervallen möglich ist (56).

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie wird meist das Echoplanar Imaging (EPI) verwendet, eine besonders schnelle Gradientenecho-Sequenz. Bei ihr werden innerhalb einer TR-Zeit bis zu 128 Echos generiert. Damit kann ein Bild mit einer einzigen Anregung aufgenommen werden, im Gegensatz zu den sonst üblichen Sequenzen, bei der jede Schicht eine einzelne Anregung benötigt (56).

2.3.2 Die funktionelle Magnetresonanztomographie des Hörens

Der Magnetresonanztomograph erzeugt Lärm. Dieser entsteht vor allem durch die Änderungen der Magnetfeldgradienten, bei denen auch mechanische Kräfte auf das Scannergehäuse übertragen werden, die dann als Schallwellen emittiert werden (56; 76). Beim Echoplanar Imaging (EPI) bei 1,5 Tesla (T) entstehen mittlere Schalldrücke von 90-117 Dezibel (dB) Sound Pressure Level (SPL) mit Spitzenschalldrücken von 130 dB SPL. Bei 3,0 T liegen die Schalldrücke noch höher: im Mittel bei 105-133 dB SPL, die Spitzenschalldrücke bei 140 dB SPL. Weitere Lärmquellen sind „eddy currents“, die Schichtselektionspulse und der Umgebungslärm durch Aircondition und Kühlung. Sie erreichen aber nur weniger hohe Schalldrücke (65; 76).

Dieser Lärm kann auf direkte und indirekte Weise mit den im auditorischen Experiment gegebenen Stimuli interferieren. **Direkte Einflüsse** entstehen durch die Überlagerung der BOLD-Antworten von Lärm und Stimuli. Dabei erhöht sich vor

allem das BOLD-Signal in der Ruhebedingung, was dazu führt, dass sich der Unterschied des BOLD-Signals zwischen Ruhebedingung und aktiver Bedingung verringert und dadurch statistisch schlechter zu erfassen ist (50). Die hämodynamischen Antworten auf die Stimulusbedingung und den Lärm addieren sich zudem nicht linear, so dass sie nicht voneinander subtrahiert werden können (111). Zusätzlich kann der Lärm die räumliche Ausdehnung des stimulusinduzierten Signals verändern (37).

Man kann zwei Mechanismen der Lärminterferenz unterscheiden: Signalstörungen zwischen den Bildakquisitionen und solche innerhalb der Bildakquisitionen (76). Erstere entstehen, wenn die BOLD-Antwort auf den Scannerlärm bis zur nächsten Bildakquisition bestehen bleibt, also bei kurzer TR (time of repetition). Letztere entstehen, wenn die Akquisitionszeit so lang ist ($>2s$), dass die lärminduzierte BOLD-Antwort bereits während der Datenauslesung beginnt (111).

Indirekte Einflüsse entstehen durch Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit durch den Lärm (76).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Einfluss des Scannerlärms zu reduzieren. Durch „sparse temporal sampling“ werden die Signalstörungen zwischen den Bildakquisitionen vermindert, indem die TR sehr lang gewählt wird ($>7s$) (50). Gleichzeitig kann man durch „clustered volume acquisition“ die Signalstörungen innerhalb der Bildakquisitionen vermindern. Die Daten werden dabei am Ende der TR gesammelt ausgelesen und nicht über die gesamte TR verteilt (37). Eine Weiterentwicklung des „sparse temporal sampling“ ist die „interleaved silent steady state (ISSS)“-Bildgebung, mit der ermöglicht wird, eine größere Datenmenge pro Zeiteinheit zu erzeugen (105). Daneben kann man auch das Bewegungsverhalten des Gradientensystems ändern, indem man das Design der Pulssequenzen ändert. Die Verwendung von Ohrstöpseln oder dämpfenden Kopfhörern reduziert den Lärm auf passive Weise (76).

3 Probanden und Methoden

Im Zeitraum vom Februar bis Dezember 2006 wurde an der Klinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine Testreihe für fMRT-Untersuchungen entwickelt, die später bei Kindern mit AVWS eingesetzt werden soll. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Evaluierung der neuen Methode an kindlichen und erwachsenen Probanden. Eine Kontrastmittelgabe war nicht notwendig.

3.1 Probanden

Untersucht wurden zwei Probandengruppen:

- Elf Erwachsene im Alter von 23 bis 31 Jahren (sieben weiblich, vier männlich, alle rechtshändig). Die Erwachsenenengruppe, die vor der Kindergruppe getestet wurde, diente dem Einstellen einer Routine im Untersuchungsablauf und der Überprüfung, ob die Tests auswertbare Aktivierungsmuster ergeben würden, ehe die Kinder untersucht wurden. Zudem werden die Ergebnisse der Erwachsenen mit denen der Kindergruppe verglichen.
- Elf Kinder im Alter von sieben bis zehn Jahren (vier weiblich, sieben männlich, davon ein Linkshänder). Rekrutiert wurden insgesamt vierzehn Kinder, von denen sich drei (zwei im Alter von sieben und eines im Alter von acht Jahren, zwei männlich, eines weiblich) weigerten, die MRT-Messung durchzuführen.

Die Probanden wurden aus dem Raum Halle (Saale) über Aushänge rekrutiert. Bei beiden Gruppen wurden neurologische und psychiatrische Erkrankungen anamnestisch ausgeschlossen, insbesondere eine AVWS, ein Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom und eine Lese-Rechtschreib-Schwäche. Zum Ausschluss einer peripheren Hörstörung wurde bei allen Probanden eine Tonaudiometrie durchgeführt. Ausschlusskriterium war eine Hörminderung von über 20 dB. Stellte sich bei der Auswertung der fMRT-Datensätze heraus, dass sich kein erkennbares Muster in den Aktivierungen zeigte, so wurde dieser Datensatz nicht in die Gruppenanalyse eingeschlossen.

Über die Risiken einer MRT-Untersuchung wurden die Probanden bzw. die Erziehungsberechtigten aufgeklärt.

Den Kindern wurden die Untersuchungen und der Ablauf altersgerecht erklärt. Erwachsene Probanden bzw. die Erziehungsberechtigten bei den Minderjährigen gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Untersuchungen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genehmigt.

Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung.

3.2 Methode

3.2.1 Auswahl von Hörtests für die fMRT

In enger Kooperation mit der Abteilung Phoniatrie und Pädaudiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie (Halle/Saale) wurden für spätere fMRT-Untersuchungen an AVWS-Kindern folgende in der AVWS-Diagnostik eingesetzte Tests verwendet:

- Hannoverscher Lautdiskriminationstest (HLDT) (Westra Audiometrie Disc Nr. 18): Der Proband hört Wortpaare und unterscheidet, ob die jeweiligen Wörter verschieden oder gleich sind. Mit dem HLDT wird die Fähigkeit untersucht, Phoneme (kleinste bedeutungsunterscheidende Einheit der Sprache) zu unterscheiden. Ersetzt man in einem Wort ein Phonem durch ein anderes und ändert sich dadurch die Bedeutung des Wortes, erhält man ein so genanntes Minimalpaar, z. B. Katze – Tatze. Eben solche Minimalpaare werden den Kindern im HLDT präsentiert.
- Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben (HMS) (Westra Audiometrie Disc Nr. 18): Der Proband hört zwei- bis sechssilbige Wörter ohne Bedeutung (z.B. „lurimera“). Jedes gehörte Pseudowort wird vom Probanden sofort wiederholt. Die HMS überprüft das Arbeitsgedächtnis und die Sequenzierungsleistung in Verbindung mit phonematischer Differenzierung (120).
- Dichotischer Test (Westra Audiometrie Disc Nr. 5): Dem Probanden wird zur gleichen Zeit links ein anderes Wort als rechts präsentiert. Aufgabe ist es, beide leise zu wiederholen. Dieser Test beansprucht vor allem die Fähigkeit, gleichzeitig eingehende akustische Reize voneinander zu unterscheiden.

Die Tests werden von der Firma Westra Elektroakustik GmbH auf CDs zur Verfügung gestellt und standardmäßig in der Hördiagnostik verwendet. Die vollständige Liste der verwendeten Wörter und Pseudowörter befindet sich in den

Anlagen. Die Anpassung der Hörtests an die Anforderungen der fMRT wird weiter unten beschrieben.

3.2.2 fMRT-Untersuchung

Die Aufnahmen wurden an einem 1,5 T Siemens-Scanner (Magnetom Sonata, Siemens Medical Systems, Forchheim) durchgeführt. Für die Untersuchungen wurden zwei Sequenzen verwendet:

- Ein 3D-T1-gewichteter Datensatz (MPRAGE - magnetization-prepared rapid-acquired gradient echoes) in transversaler Ausrichtung zur Darstellung der individuellen Anatomie hatte folgende Eigenschaften: 52 Schichten, Schichtdicke 3.00 mm, TR = 1900 ms, Time of Echo (TE) = 4.38 ms, Field of View (FOV) = 250×220, Time of Inversion (TI) = 1100 ms, Flipwinkel $\alpha_{\text{Flip}} = 15^\circ$. Dauer der Aufnahme: 5:03 Minuten.
- Für die BOLD-Bildgebung wurden EPI-Sequenzen mit folgenden Eigenschaften verwendet: 20 Schichten, TR = 5 s, Verzögerung in TR = 3 s, TE = 50 ms, FOV = 192×192, Schichtdicke = 3.00 mm, 62 Messungen pro Test. Die Schichten wurden so platziert, dass der auditorische Kortex des Temporallappens und inferiore Gebiete des Frontallappens erfasst wurden (siehe Abb. 7). Dauer der Aufnahme pro Test 5:15 Minuten.



Abb. 7: Platzierung der EPI-Schichten. Im markierten Bereich liegen die 20 EPI-Schichten.

wurde aufgrund der daraus resultierenden langen Dauer der Sequenz aufgegeben.

- HMS: Die Einteilung in fünf Blöcke mit jeweils sechs Einheiten, wie sie auf der Westra-CD vorgegeben ist (siehe Anlage 2), wurde beibehalten. Allerdings wurde die Reihenfolge der Pseudowörter von der Software zufällig festgelegt, so dass die Einteilung der Blöcke nach Länge der Pseudowörter nicht mehr besteht. Auch hier hörte jeder Proband die Pseudowörter in der gleichen Reihenfolge (siehe Anhang).
- Dichotischer Test: Hier blieb die Blockgröße von fünf Wortpaaren erhalten (siehe Anlage 3). Drei zufällig ausgewählte Wortpaare wurden zweimal präsentiert und eines dreimal, um insgesamt 30 Wortpaare zu erhalten. Auch hier war die Reihenfolge immer die gleiche.

Für den HLDT erhielten die Probanden die Anweisung, auf einem optomechanischen Tastenfeld (Eigenbaulösung, Klinik für Diagnostische Radiologie, Halle) die körpernahe Taste bei Gleichheit und die körperferne Taste bei Ungleichheit der Wörter zu drücken. Hier konnten die Antworten überprüft werden. Bei der HMS und dem dichotischen Test wiederholten die Probanden die Wörter leise. Die Richtigkeit dieser Antworten konnte somit vom Untersucher nicht überprüft werden.

Der Ablauf der fMRT-Untersuchung war folgender:

1. Lokalisationsbilder in drei Ebenen.
2. T1-MPRAGE zur Darstellung der individuellen Anatomie.
3. EPI-Sequenzen mit den Paradigmen in der Reihenfolge HLDT, HMS, dichotischer Test. Zwischen den einzelnen Paradigmen erhielten die Kinder noch einmal per Mikrofon kurze Anweisungen für den jeweils nächsten Test.

3.2.3 Gesamter Untersuchungsablauf

Die Probanden erschienen zu zwei Terminen.

Erster Termin: Dieser fand in der Audiometrie der Hals-Nasen-Ohren Universitätsklinik (Halle/Saale) statt. Hier wurde bei Erwachsenen und Kindern die Hörschwelle mit Hilfe der Tonaudiometrie getestet.

Bei den Kindern wurden zusätzlich die drei Hörtests aus der AVWS-Diagnostik durchgeführt. Die Erwachsenen führten die AVWS-Tests vor der fMRT-Untersuchung nicht durch.

Zweiter Termin: MRT-Untersuchung zwei bis fünf Tage nach den audiometrischen Untersuchungen.

Die Kinder wurden an das MRT herangeführt und durften sich alles ansehen. Wenn gewünscht, konnten sie ein- oder auch mehrmals in das MRT hinein- und wieder hinausgefahren werden. Alle Probanden erhielten einen „Alarmball“, mit dem sie sich bei Problemen bemerkbar machen konnten. Bei den Kindern konnte eine Begleitperson unter Schallschutz durch Ohrstöpsel im MRT-Raum bleiben. Zum Untersucher konnte jederzeit Sprechkontakt hergestellt werden. Die MRT-Untersuchungen fanden vormittags für die Kinder und abends (ab 19:00 Uhr) für die Erwachsenen statt.

3.2.4 Datenverarbeitung

Die Daten der MRT-Messungen wurden auf CD-Rom gespeichert und an einem konventionellen Windows-PC (Firma ProSoft, 2.02 GHz, 512 MB RAM, Windows XP Professional) weiterverarbeitet. Pro Proband und Test dauerte die Auswertung etwa 15 Minuten.

3.2.4.1 Verwendete Software

Die Bilddaten werden vom Scanner im DICOM-Format ausgegeben. Mit dem Programm Osiris (Unité d’Imagerie Numérique, Service d’Informatique Médicale, Département de Radiologie et d’Informatique Médicale, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse) lässt sich dieses Format lesen und speichern. Die Daten werden dann mit Hilfe von MRicro (100) in das Analyze-Format konvertiert, das vom Programm Statistical Parametric Mapping (SPM) (Functional Imaging Laboratory methods group, University College London) gelesen werden kann. Mit SPM werden die funktionellen Bilddaten ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit wurde die Version SPM2 verwendet.

3.2.4.2 Datenvorverarbeitung mit SPM

Die Analyse funktioneller Daten des Gehirns beginnt mit räumlichen Transformationen, die dazu dienen, Artefakte durch Größen- und Formunterschiede der Gehirne oder Bewegungen der Probanden zu vermindern (42).

Der erste Schritt ist die **Bewegungskorrektur** („realignment“), da es auch bei kooperativen Probanden zu (minimalen) Kopfbewegungen kommt. Zudem können

Pulsationen zerebraler Blutgefäße zu Signaländerungen führen. Durch die Bewegungskorrektur lassen sich die Signale bei den wiederholten Messungen den einzelnen Voxeln reproduzierbar zuordnen, das heißt ein bestimmtes Voxel liegt bei jeder Messung immer an der gleichen Stelle. Sie erfolgt, vereinfacht ausgedrückt, durch den Vergleich jedes Bildes einer Zeitreihe mit einem Referenzbild, üblicherweise der ersten Bildaufnahme. Dabei werden sechs Bewegungsparameter berücksichtigt: drei Translationsbewegungen (Rechts-Links, Oben-Unten, Vor-Zurück) und drei Rotationsbewegungen (Neigung, Scherung, Drehung) (56).

Im nächsten Schritt wird die **räumliche Normalisierung** („normalization“) vorgenommen. Durch sie werden anatomische Unterschiede zwischen den Individuen ausgeglichen. Die Koordinaten der aktiven Gebiete werden durch den Abgleich mit einem Referenzgehirn standardisiert und damit auch mit Ergebnissen anderer Studiengruppen vergleichbar. Man kann also nach der Normalisierung davon ausgehen, dass der gleiche Voxel bei unterschiedlichen Personen die gleiche Struktur abbildet (42; 56). Das Referenzgehirn („Template“) des Programms SPM2 ist ein „Standardgehirn“ vom Montreal Neurological Institute (MNI), das aus MR-Bildern gesunder Personen konstruiert wurde (21; 22). Dieses Template wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Der dritte Schritt der Datenvorverarbeitung ist die **räumliche Glättung** („smoothing“). Dazu werden alle Voxelwerte neu berechnet: der eigentliche Voxelwert wird durch einen Mittelwert des jeweiligen Voxelwerts und seiner Nachbarn ersetzt. Gleichzeitig erfolgt eine Gewichtung der Mittelwerte an Hand einer Gauss-Verteilung. In der vorliegenden Studie wurde mit einem Field Width at Half Maximum (FWHM) von 8 mm gearbeitet.

Gründe für die räumliche Glättung sind:

- Das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert sich, da Messfehler eliminiert werden, die sich als hochfrequentes Rauschen präsentieren.
- Die Fehler nähern sich der Normalverteilung an, so dass statistische Tests, die auf der Normalverteilung oder ähnlichen Verteilungen beruhen, angewendet werden können.
- Durch die Unschärfe der Aktivierungen nach der Glättung lassen sich beim Vergleich verschiedener Individuen noch bestehende anatomische Unterschiede ausgleichen (42; 56).

3.2.4.3 First-Level- und Second-Level-Analyse

SPM basiert auf dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM). Das ALM bietet den Rahmen, in dem abhängige und unabhängige Variablen in der statistischen Analyse berücksichtigt werden. Ein beobachteter Wert lässt sich nach diesem Modell durch eine Linearkombination von gewichteten Werten und unterschiedlichen Variablen darstellen.

SPM testet Hypothesen über regional spezifische Effekte. Dazu werden die Voxel mit Hilfe von Standard-Tests (t-Test, F-Test) analysiert. Die dabei gewonnenen statistischen Parameter werden in einem Bild zusammengefasst, der „statistical parametric map“ (42).

Bei der Auswertung funktioneller Bilddaten besteht das Problem der multiplen Testung, da eine sehr große Anzahl an Tests durchgeführt wird. Jedes einzelne Voxel des Volumendatensatzes wird getestet, zudem noch mehrfach. Dadurch steigt der α -Fehler (also das irrtümliche Verwerfen der Nullhypothese aufgrund von Falsch-Positiven) an. Um den α -Fehler zu vermindern, wird häufig die Bonferroni-Korrektur angewendet. Bei ihr wird davon ausgegangen, dass jeder Messwert unabhängig ist, was bei der BOLD-fMRT aber nicht der Fall ist. Eine Bonferroni-Korrektur wäre deshalb zu konservativ, d.h. Werte, die eigentlich eine Aktivierung darstellen, würden nicht als signifikant erkannt. SPM bedient sich daher der „Random Field Theory“ (RFT): Anders als bei der Bonferroni-Korrektur wird nicht die Anzahl falsch-positiver Voxel, sondern die Anzahl falsch-positiver Regionen kontrolliert. Dies ist zulässig, weil zwischen den Voxeln eine räumliche Abhängigkeit besteht, mehrere Voxel also zusammengefasst werden können. (23; 42).

Nach der Datenvorverarbeitung erfolgt die eigentliche Datenanalyse in zwei Schritten:

- **First-Level-Analyse:** Die First-Level-Analyse beruht auf dem Modell I der Varianzanalyse, das mit *festen Effekten* arbeitet. Die Schätzung der Fehlervarianz wird auf der Basis einer Analyse von Messung zu Messung durchgeführt. Das Ergebnis ist somit signifikant in Relation zur Variabilität, mit der die Ergebnisse gemessen wurden. Mit der First-Level-Analyse können nur Aussagen über die untersuchten Probanden bzw. die untersuchte Probandengruppe gemacht werden. Die Ergebnisse lassen sich nicht verallgemeinern.

Das Resultat der First-Level-Analyse ist ein Ergebnisbild für jede Versuchsperson und jede Bedingung.

- **Second-Level-Analyse:** Die Second-Level-Analyse beruht auf dem Modell II der Varianzanalyse, das mit *Zufallseffekten* arbeitet. Die Schätzung der Fehlervarianz basiert auf der Aktivierung von Proband zu Proband. Das Ergebnis ist somit signifikant in Relation zur Variabilität zwischen den Probanden. Mit der Second-Level-Analyse kann auf die Population geschlossen werden, aus der die Probandengruppe stammt, eine Verallgemeinerung ist also möglich.

Die Ergebnisbilder aus der First-Level-Analyse sind der Ausgangspunkt der Second-Level-Analyse. Je nach experimentellem Design und Auswertungsmodus erkennt man bei allen Gruppenmitgliedern gemeinsam aktivierte Areale oder aber Unterschiede in den Aktivierungen (42; 56).

3.2.5 Anatomische Zuordnung

Die Koordinaten des MNI-Gehirns sind nach dem gleichen System wie die Koordinaten des Talairach-Tournoux-Atlas angegeben. Trotzdem lassen sich das MNI-Gehirn und das Talairach-Tournoux-Gehirn nicht direkt vergleichen, da das MNI-Standardgehirn größer ist, was sich vor allem bei den Temporallappen bemerkbar macht (21; 22).

Mit dem von Tzourio-Mazoyer et al. (113) entwickelten anatomischen Parzellierungsprogramm Automated Anatomical Labeling (AAL) können aktivierte Areale makroskopischen Hirngebieten zugeordnet werden. Trotz einer Verbesserung gegenüber dem Vergleich der Koordinaten mit dem Talairach-Tournoux-Atlas ist die AAL-Karte weniger genau als Wahrscheinlichkeitskarten (113).

Die aktivierten Regionen wurden mit Hilfe von AAL (113) und der SPM Anatomy Toolbox (40) anatomisch zugeordnet. Die für die vorliegende Arbeit relevanten Regionen, für die probabilistische Angaben über die SPM Anatomy Toolbox bestehen, sind:

- Der primäre auditorische Kortex: Das zytoarchitektonische Areal Te 1 befindet sich im Heschl-Gyrus, entspricht in etwa dem Brodmann-Areal 41 und kann in drei Subregionen unterteilt werden, Te 1.0, Te 1.1 und Te 1.2 (95).
- Das Broca-Areal: Brodmann-Areale 44 und 45 (7).
- Der Hippocampus: er wird von Amunts et al. (6) eingeteilt in die hippokampale Formation mit den Untereinheiten Cornu ammonis (CA), Gyrus dentatus

(dentate gyrus DG), Fascia dentata (FD) und den „subicular complex“ (SUB), in die hippocampal-amygdaloide Übergangszone (hippocampal-amygdoloid transition area HATA), in die Amygdala mit drei Kerngruppen (superficial group SF, laterobasal group LB, centromedial group CM) sowie in den entorhinalen Kortex.

- Das parietale Operculum: Im sekundären somatosensorischen Kortex des Parietallappens in der Tiefe der Fissura Sylvii lassen sich vier zytoarchitektonische Areale unterscheiden, OP 1, OP 2, OP 3 und OP 4 (38; 39).

3.2.6 Darstellung der Ergebnisse

Zur Darstellung der Aktivierungen der einzelnen Gruppen wurden für jeden Test verschiedene statistische Schwellenwerte angenommen, je nach dem, wie „stark“ die Aktivierungen waren. Daneben wurde, um die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse zu vermindern, wenn möglich eine Korrektur mit Hilfe der „false discovery rate“ (FDR) vorgenommen. Diese Methode kann bei fMRT-Datensätzen angewendet werden (46) und ist im Programm SPM implementiert.

In der vorliegenden Arbeit kamen also mit FDR korrigierte p-Schwellenwerte und, wenn auf diese Weise keine Aktivierungen dargestellt werden konnten, auch unkorrigierte (also nicht für falsch-positive Ergebnisse korrigierte) p-Schwellenwerte zur Anwendung. Der p-Wert wurde entsprechend der Höhe der Aktivierungen dem jeweiligen Test angepasst.

Die Ergebnisse werden zum einen tabellarisch und zum anderen bildlich dargestellt:

- Die Ergebnisse der Second-Level-Analyse werden in Tabellenform für jede Gruppe und jeden Test dargestellt. Aufgeführt sind die mit der AAL-Karte (mit Hilfe von MRIcro) ermittelten Gehirnregionen, die Brodmann-Areale (mit Hilfe von MRIcro) und die MNI-Koordinaten sowie die zugehörigen Z-Werte. Je höher der Z-Wert, desto höher die Aktivierung an dieser Stelle. Die Koordinate mit dem höchsten Z-Wert wird als globales Maximum bezeichnet, die Koordinaten mit den jeweils höchsten Z-Werten eines Clusters als lokale Maxima. Für jeden Cluster werden maximal drei lokale Maxima angegeben, und zwar diejenigen mit den höchsten Z-Werten. Liegt eine Koordinate in einem Areal, dem durch die „Maximum Probability Map“ der SPM Anatomy Toolbox eine Wahrscheinlichkeit zugeordnet werden kann, so ist dies auch aufgeführt. Es wurden nur Cluster mit einer Mindestgröße von 30 Voxeln berücksichtigt.

- Eine weitere Tabelle zeigt die mit Hilfe der SPM Anatomy Toolbox berechneten Wahrscheinlichkeiten. Zum einen wird angegeben, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Koordinate eines lokalen Maximums in einem bestimmten Areal liegt („local maxima labeling“). Zum anderen wird die Anzahl der aktivierten Voxel, die in einem dieser Areale liegt, in absoluten und in Prozentzahlen bezogen auf den Cluster angegeben („cluster labeling“). Und zuletzt wird der Anteil eines Areals, der durch den Cluster aktiviert ist, in Prozent bezogen auf das Areal angegeben („relative extent of activation“) (nach [40]).
- Bildlich dargestellt werden die Ergebnisse, indem sie auf das MNI-Standardgehirn von SPM2 projiziert werden, und zwar als Außenansicht des Gehirns jeweils von links und von rechts. Eine genauere Darstellung der Cluster erlauben Schnittbilder. Diese wurden mit Hilfe des von MRIcro bereitgestellten Standardgehirns „ch2“ erstellt. Die Darstellung erfolgt nach der neurologischen Konvention, das heißt ein Cluster, der links im Bild erscheint, liegt in der linken Hemisphäre.

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung der fMRT-Daten: Gruppe der Erwachsenen

4.1.1 Hannoverscher Lautdiskriminationstest bei Erwachsenen



Abb. 9: HLDT bei Erwachsenen. Außenansicht des Gehirns. FDR-korrigierter p -Schwellenwert = 0,01; $n = 11$.

Der Hannoversche Lautdiskriminationstest (HLDT) kann bei elf von elf Erwachsenen ausgewertet werden.

Bei einer Clustergröße von über 30 Voxeln und einem FDR-korrigierten p -Schwellenwert von 0,01 finden sich in der **linken Hemisphäre** drei Cluster: Cluster 1, 3 und 4.

Cluster 1 liegt im G. temporalis superior links. Hier befindet sich auch das globale Maximum (Koordinaten -56/-42/16). Der primäre auditorische Kortex (Te 1.0, Te 1.1 und Te 1.2) sowie Teile des parietalen Operculums (OP 1, OP 2 und OP 4) werden von ihm überdeckt. Ausläufer dieses großen Clusters (798 Voxel) erreichen neben dem Operculum den G. temporalis medius und den G. postcentralis. Cluster 3 erstreckt sich über die Pars triangularis des linken G. frontalis inferior und über die linke Insula. Auch Teile der Pars opercularis werden aktiviert. Cluster 3 zeigt Aktivierungen eines kleinen Anteils des Brodmann-Areals 44. Cluster 4 befindet sich im Kleinhirnwurm.

Die **rechte Hemisphäre** enthält zwei Cluster: Cluster 2 und 5.

Cluster 2 zeigt Aktivierungen im G. temporalis superior und medius rechts. Hier werden Teile von Te 1.0, Te 1.2, OP 1 und OP 4 aktiviert. Cluster 5 ist im rechten G. temporalis medius und superior lokalisiert.

Die einzelnen Koordinaten und Wahrscheinlichkeiten sind in Tab. 1 und 2 aufgeführt, die Lage der Cluster kann den Abb. 9 und 10 entnommen werden.

Tab. 1: HLDT bei Erwachsenen ($n = 11$). FDR-korrigierter p -Schwellenwert = 0,01. Minimale Clustergröße 30 Voxel. AAL: Automated Anatomical Labeling; BA: Brodmann Area; MPM: Maximum Probability Map. In der AAL-Spalte kursiv geschriebene Regionen liegen außerhalb der vom Programm definierten Regionen. Die letzte Spalte gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die jeweiligen Koordinaten im durch die MPM zugeordneten Gebiet liegen.

Cluster-Nr.	AAL	BA	x	y	z	Z-Wert	Clustergröße	MPM	Wahrscheinlichkeit (%)
1	G. temporalis superior (sup.) links	42	-56	-42	16	4.89	798	-	
		22	-66	-28	14	4.74		OP 1	20
		48	-44	-26	10	4.63		Te 1.0	90
2	G. temporalis superior rechts	22	64	-18	12	4.64	442	OP 1	50
		22	66	-20	0	4.62		-	
	G. temporalis medius rechts	22	58	-38	8	4.60		-	
3	G. frontalis inferior, Pars triangularis links	45	-42	24	6	4.25	178	Area 44	20
	Insula links	48	-32	16	8	4.16		-	
		48	-42	14	-4	4.11		-	
4	<i>Vermis cerebelli</i>		2	-38	2	4.20	53	-	
5	G. temporalis medius rechts	21	64	0	-14	4.38	33	-	
	G. temporalis superior rechts	21	68	-8	-2	3.73		-	

Tab. 2: HLDT bei Erwachsenen: „Cluster labeling“ (Anteil aktivierter Voxel des Clusters) und „relative extent of activation“ (Anteil aktivierter Voxel des Areals).

Cluster-Nr.	Anzahl aktivierter Voxel	Anteil aktivierter Voxel des Clusters (%)	MPM	Anteil aktivierter Voxel des Areals (%)	Gesamtzahl zugeordneter Voxel	Anteil zugeordneter Voxel des Clustervolumens (%)
1	130.9	16.4	OP 1 links	17.7	250.4	31.4
	48.6	6.1	Te 1.0 links	25.1		
	35.4	4.4	Te 1.2 links	35.3		
	19.4	2.4	OP 4 links	3.1		
	11.6	1.5	Te 1.1 links	6.9		
	4.4	0.6	OP 2 links	3.2		
2	31.5	7.1	OP 1 rechts	5.8	46.6	10.5
	10.6	2.4	OP 4 rechts	2.0		
	2.6	0.6	Te 1.2 rechts	2.7		
	1.9	0.4	Te 1.0 rechts	0.8		
3	25.0	14.0	Area 44 links	2.1	25.0	14.0
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-

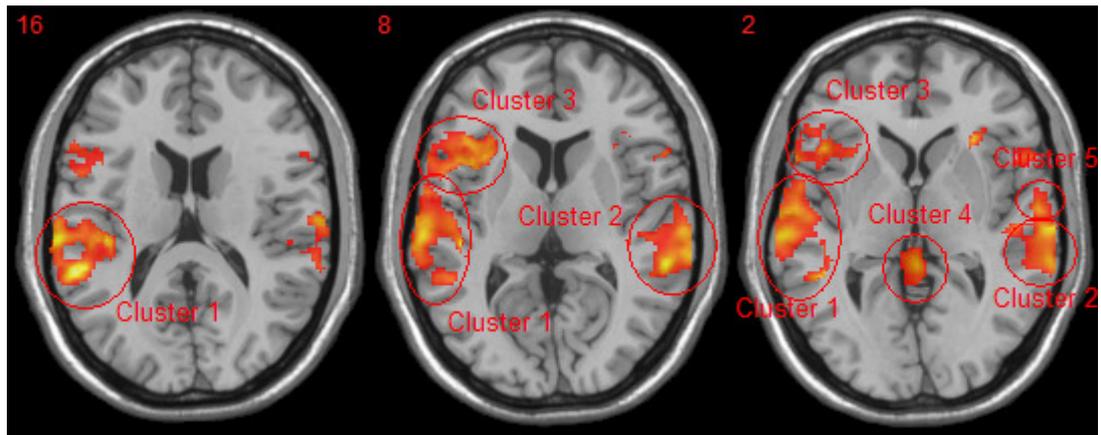


Abb. 10: HLDT bei Erwachsenen: Transversale Schnittbilder. Generiert mit MRIcro, Maske ch2. Links oben ist die z-Schicht angegeben. Darstellung nach neurologischer Konvention.

4.1.2 Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben bei Erwachsenen



Abb. 11: HMS bei Erwachsenen. Außenansicht des Gehirns. FDR-korrigierter p -Schwellenwert = 0,05; $n = 10$.

Bei zehn von elf Erwachsenen kann die Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben ausgewertet werden. Bei einem Erwachsenen ergaben sich keine auswertbaren Aktivierungsmuster.

Bei einer minimalen Clustergröße von 30 Voxeln und einem FDR-korrigierten p -Schwellenwert von 0,05 zeigen sich in der linken und in der rechten Hemisphäre jeweils zwei Cluster.

Cluster 1 befindet sich im G. temporalis superior der **linken Hemisphäre**. Er schneidet das Operculum (OP 1, OP 3 und OP 4) und aktiviert etwa 2/3 des primären auditorischen Kortex. Dieser sehr große Cluster (2677 Voxel) überdeckt in seinen Randbereichen außerdem Teile des G. temporalis medius, des Temporalpols, der Insula, der Pars orbitalis und der Pars triangularis des G. frontalis inferior, des G. postcentralis und des Putamens. Die Aktivierungen im G. postcentralis werden von dem Programm SPM Anatomy Toolbox dem parietalen Operculum zugeordnet.

Neben diesem großen Cluster zeigt sich in der linken Hemisphäre Cluster 4 in der Capsula interna mit Aktivierungen von Teilen des linken Pallidums.

In der **rechten Hemisphäre** erstreckt sich Cluster 2 (1363 Voxel) über den G. temporalis superior, den G. temporalis medius und die Insula. Er reicht bis zum Temporalpol. Auch hier werden die Areale Te 1.0, Te 1.1 und Te 1.2 überdeckt, zusätzlich sehr geringe Anteile von OP 1 und OP 4 sowie das Brodmann-Areal 44. Das globale Maximum liegt im G. temporalis superior rechts bei den Koordinaten 60/-2/2. Der Z-Wert für diese Koordinaten ist 4.86, die Wahrscheinlichkeit, im Gebiet Te 1.2 zu liegen, beträgt 50%. Cluster 3 befindet sich im rechten Thalamus, aktiviert aber auch Teile des rechten Pallidums.

Die einzelnen Koordinaten und Wahrscheinlichkeiten sind in Tab. 3 und 4 aufgeführt, die Lage der Cluster kann den Abb. 11 und 12 entnommen werden.

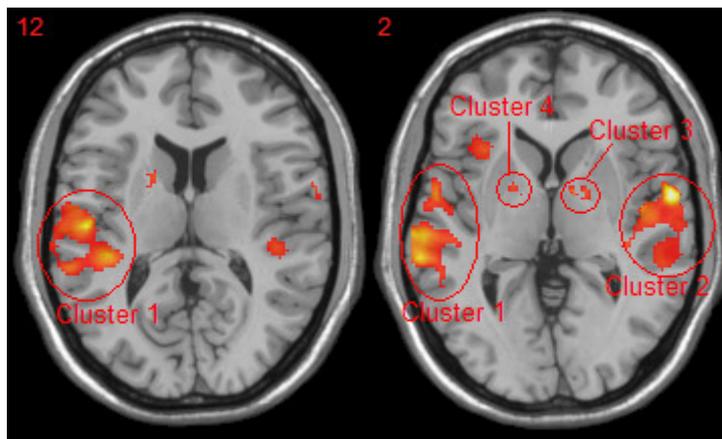


Abb. 12: HMS bei Erwachsenen: Transversale Schnittbilder. Generiert mit MRIcro, Maske ch2. Links oben ist die z-Schicht angegeben. Darstellung nach neurologischer Konvention.

Tab. 3: HMS bei Erwachsenen ($n = 10$). FDR-korrigierter p -Schwellenwert = 0,05. Minimale Clustergröße = 30 Voxel. Legende siehe Tab. 1.

Cluster-Nr.	AAL	BA	x	y	z	Z-Wert	Clustergröße	MPM	Wahrscheinlichkeit (%)
1	G. temporalis superior links	48	-50	-18	12	4.47	2677	OP 1	50
								OP 4	30
								Te 1.0	30
								OP 3	20
								Te 1.2	10
	G. temporalis sup. links	41	-40	-34	6	4.46		OP 1	10
	G. temporalis superior links	38	-56	2	-4	4.38		Area 44	10

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung von Tab. 3

2	G. temporalis superior rechts	48	60	-2	2	4.86	1363	Te 1.2	50
								OP 4	10
	G. temporalis medius rechts		60	-4	-14	4.02		-	-
	Insula rechts	48	46	-8	2	3.83		Te 1.0	10
3	Thalamus rechts		16	-4	0	3.69	88	-	-
4	Capsula interna, Genu, links		-14	0	8	3.82	68	-	-
	Capsula interna, Crus posterior, links		-10	-2	-2	3.11		-	-

Tab. 4: HMS bei Erwachsenen: „Cluster labeling“ (Anteil aktivierter Voxel des Clusters) und „relative extent of activation“ (Anteil aktivierter Voxel des Areals).

Cluster-Nr.	Anzahl aktivierter Voxel	Anteil aktivierter Voxel des Clusters (%)	MPM	Anteil aktivierter Voxel des Areals (%)	Gesamtzahl zugeordneter Voxel	Anteil zugeordneter Voxel des Clustervolumens (%)
1	199.1	7.4	OP 4 links	30.8	677.0	25.3
	143.2	5.4	OP 1 links	18.6		
	130.9	4.9	Te 1.0 links	65.2		
	118.4	4.4	Te 1.1 links	67.7		
	70.9	2.6	Te 1.2 links	68.1		
	10.1	0.4	Area 3b links	1.3		
	3.5	0.1	OP 3 links	1.2		
2	102.3	7.5	Te 1.0 rechts	42.8	312.4	22.9
	82.3	6.0	Te 1.2 rechts	85.6		
	71.0	5.2	Te 1.1 rechts	44.0		
	41.8	3.1	OP 4 rechts	7.8		
	7.8	0.6	Area 44 rechts	0.9		
	6.1	0.4	OP 1 rechts	1.1		
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-

4.1.3 Dichotischer Test bei Erwachsenen

Abb. 13: Dichotischer Test bei Erwachsenen. Außenansicht des Gehirns. Unkorrigierter p -Schwellenwert = 0,001; $n = 11$.

Der dichotische Test wurde bei elf der elf erwachsenen Probanden ausgewertet.

Bei einer minimalen Clustergröße von 30 Voxeln und einem unkorrigierten p-Schwellenwert von $p < 0,001$ können vier Cluster abgegrenzt werden.

In der **linken Hemisphäre** befindet sich Cluster 1 (1133 Voxel) im G. temporalis medius. Er aktiviert einen kleinen Teil des primären auditorischen Kortex (Te 1.0, Te 1.1, Te 1.2) und des parietalen Operculums (OP 1), sowie den Temporalpol und Teile der Insula. Cluster 3 ist in der linken Kleinhirnhemisphäre lokalisiert. Cluster 4 liegt in der Pars opercularis des G. frontalis inferior und schneidet das Brodmann-Areal 44.

In der **rechten Hemisphäre** liegt nur ein Cluster: Cluster 2 befindet sich im G. temporalis medius, erreicht aber auch die Gebiete Te 1.0, 1.1 und 1.2 sowie geringe Anteile von OP 1 und OP 4. Im G. temporalis medius rechts befindet sich das globale Maximum mit einem Z-Wert von 4.90 bei den Koordinaten 66/-4/-10.

Die einzelnen Koordinaten und Wahrscheinlichkeiten sind in Tab. 5 und 6 aufgeführt, die Lage der Cluster kann den Abb. 13 und 14 entnommen werden.

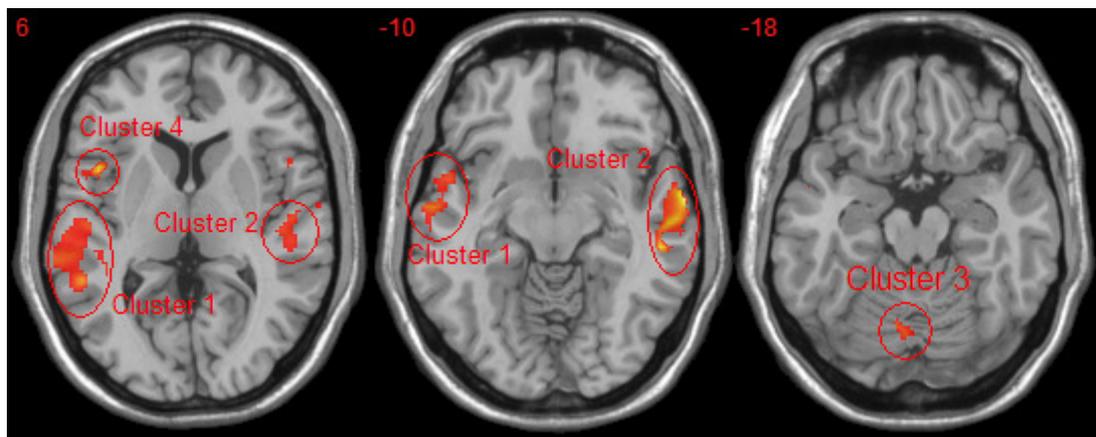


Abb. 14: Dichotischer Test bei Erwachsenen: Transversale Schnittbilder. Generiert mit MRIcro, Maske ch2. Links oben ist die z-Schicht angegeben. Darstellung nach neurologischer Konvention.

Tab. 5: Dichotischer Test bei Erwachsenen ($n = 11$). Unkorrigierter p-Schwellenwert = 0,001. Legende siehe Tab. 1.

Cluster-Nr.	AAL	BA	x	y	z	Z-Wert	Clustergröße	MPM	Wahrscheinlichkeit (%)
1	G. temporalis medius links	21	-64	-32	0	4.06	1133	-	-
		22	-52	-44	6	3.96		-	-
		22	-56	-8	-6	3.93		Te 1.2	10

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung von Tab. 5

2	G. temporalis medius rechts	21	66	-4	-10	4.90	795	-	-
		20	54	-28	-10	4.39		-	-
		22	60	-14	-8	4.28		-	-
3	Zerebellum links (Teil 6)	18	-8	-66	-18	3.58	61	-	-
4	G. frontalis inferior links, Pars opercularis	48	-44	12	6	4.36	38	Area 44	40

Tab. 6: Dichotischer Test bei Erwachsenen: „Cluster labeling“ (Anteil aktivierter Voxel des Clusters) und „relative extent of activation“ (Anteil aktivierter Voxel des Areals).

Cluster-Nr.	Anzahl aktivierter Voxel	Anteil aktivierter Voxel des Clusters (%)	MPM	Anteil aktivierter Voxel des Areals (%)	Gesamtzahl zugeordneter Voxel	Anteil zugeordneter Voxel des Clustervolumens (%)
1	42.0	3.7	Te 1.0 links	21.0	61.1	5.4
	9.9	0.9	Te 1.2 links	9.5		
	5.7	0.5	OP 1 links	0.7		
	3.1	0.3	Te 1.1 links	1.8		
2	71.6	9.0	Te 1.0 rechts	30.0	113.4	14.3
	17.9	2.2	Te 1.2 rechts	18.6		
	14.4	1.8	Te 1.1 rechts	8.9		
	7.6	1.0	OP 1 rechts	1.4		
	1.9	0.2	OP 4 rechts	0.4		
3	-	-	-	-	-	-
4	15.3	40.1	Area 44 links	1.3	15.3	40.1

4.2 Auswertung der fMRT-Daten: Gruppe der Kinder

4.2.1 Hannoverscher Lautdiskriminationstest bei Kindern

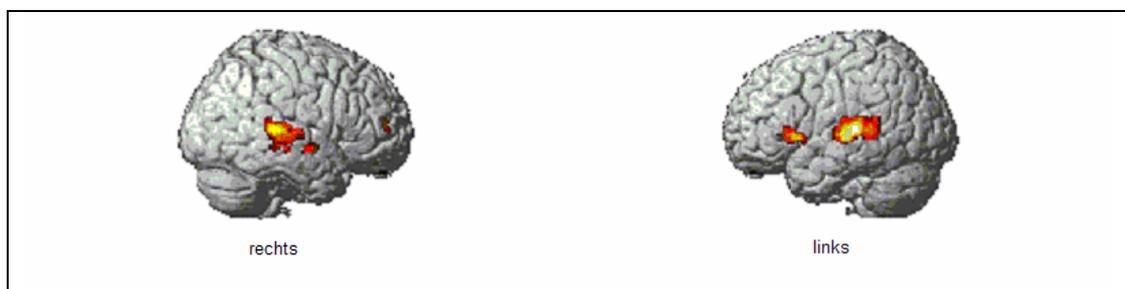


Abb. 15: HLDT bei Kindern. Außenansicht des Gehirns. Unkorrigierter p-Schwellenwert = 0,001; n = 10.

Bei zehn von elf Kindern kann der HLDT ausgewertet werden. Eines der Kinder zeigte keine auswertbaren Aktivierungsmuster.

Bei einer Clustergröße von über 30 Voxeln und einem unkorrigiertem p-Schwellenwert von $p < 0,001$ zeigen sich sieben Cluster (Tab. 7 und 8).

In der **linken Hemisphäre** liegen drei Cluster: Cluster 1, 3 und 6.

Cluster 1 hat ein Volumen von 1143 Voxeln und liegt im G. temporalis medius links. Er enthält das globale Maximum bei den Koordinaten -66/-24/2. Der Z-Wert beträgt 4.92. Der Cluster überdeckt Teile des primären auditorischen Kortex (Te 1.0, Te 1.1, Te 1.2) und einen kleinen Teil des Operculums (OP 1). Cluster 3 erstreckt sich über die Pars triangularis des linken G. frontalis inferior und die linke Insula. Kleine Anteile der Brodmann-Areale 44 und 45 werden aktiviert. Cluster 6 liegt im G. temporalis superior links und aktiviert einen kleinen Teil des Gebietes Te 1.1.

Die **rechte Hemisphäre** weist vier Cluster auf: Cluster 2, 4, 5 und 7.

Cluster 2 befindet sich im rechten G. temporalis superior und aktiviert Teile der Areale Te 1.0, Te 1.1 und OP 1. Dieser mit 1069 Voxeln große Cluster erreicht außerdem den G. temporalis medius. Cluster 4 liegt im Crus anterior der rechten Capsula interna und schneidet einen kleinen Teil der rechten Insula. Cluster 5 liegt wie auch Cluster 2 im rechten G. temporalis superior. Er aktiviert Teile von Te 1.0 und Te 1.2. Cluster 7 liegt in der Rautengrube.

Die einzelnen Koordinaten und Wahrscheinlichkeiten sind in Tab. 7 und 8 aufgeführt, die Lage der Cluster kann den Abb. 15 und 16 entnommen werden.

Tab. 7: HLDT bei Kindern: „Cluster labeling“ (Anteil aktivierter Voxel des Clusters) und „relative extent of activation“ (Anteil aktivierter Voxel des Areals).

Cluster-Nr.	Anzahl aktivierter Voxel	Anteil aktivierter Voxel des Clusters (%)	MPM	Anteil aktivierter Voxel des Areals (%)	Gesamtzahl zugeordneter Voxel	Anteil zugeordneter Voxel des Clustervolumens (%)
1	78.3	6.8	Te 1.0 links	40.8	168.8	14.8
	65.0	5.7	OP 1 links	8.8		
	17.9	1.6	Te 1.1 links	10.7		
	6.8	0.6	Te 1.2 links	6.8		
2	42.0	3.9	Te 1.1 rechts	26.0	63.5	5.9
	18.3	1.7	Te 1.0 rechts	7.6		
	3.0	0.3	OP 1 rechts	0.5		
3	45.0	13.1	Area 44 links	3.9	67.8	19.7
	22.8	6.6	Area 45 links	2.5		
4	-	-	-	-	-	-
5	3.3	5.1	Te 1.2 rechts	3.4	3.4	5.3
	0.1	0.2	Te 1.0 rechts	0.1		
6	5.5	14.1	Te 1.1 links	3.3	5.5	14.1
7	-	-	-	-	-	-

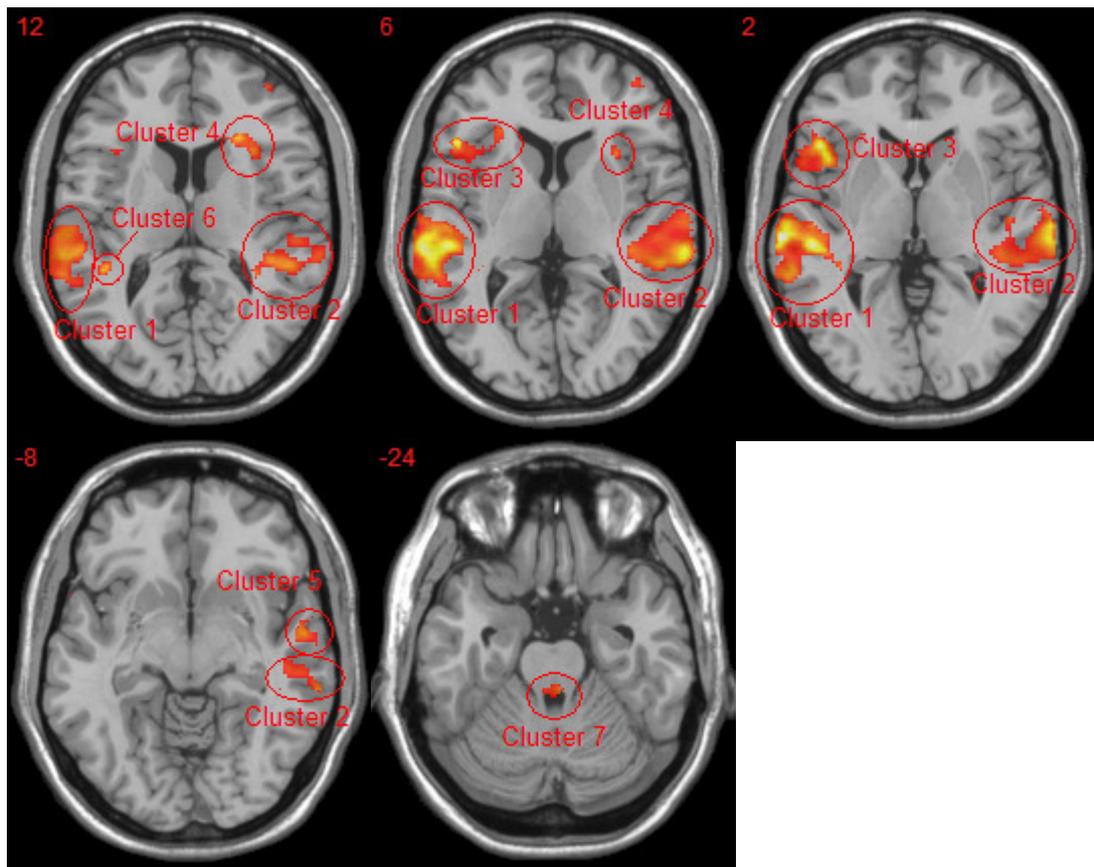


Abb. 16: HLDT bei Kindern: Transversale Schnittbilder. Generiert mit MRICro, Maske ch2. Links oben ist die z-Schicht angegeben. Darstellung nach neurologischer Konvention.

Tab. 8: HLDT bei Kindern ($n = 10$). Unkorrigierter p -Schwellenwert = 0,001. Minimale Clustergröße = 30 Voxel. Legende siehe Tab. 1.

Cluster-Nr.	AAL	BA	x	y	z	Z-Wert	Clustergröße	MPM	Wahrscheinlichkeit (%)
1	G. temporalis medius links	21	-66	-24	2	4.92	1143	-	-
		22	-50	-28	2	4.84		Te 1.1	20
		22	-58	-32	8	4.61		OP 1	10
2	G. temporalis superior rechts	22	66	-34	8	4.57	1069	-	-
		22	68	-18	2	4.34		-	-
		42	52	-36	10	4.11		-	-
3	G. frontalis inferior, Pars triangularis links	45	-46	24	4	4.89	344	Area 44	20
								Area 45	20
	Insula links	48	-42	16	2	4.42		Area 44	30
	Weißer Subst. anteromedial der linken Insula	48	-24	30	8	3.66	-	-	
4	Crus anterior Capsula interna rechts	48	26	26	12	4.08	97	-	-
	Insula rechts	48	32	18	6	3.77		-	-

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung von Tab. 8

5	G. temporalis superior rechts	22	58	-6	-8	3.96	64	Te 1.0	10
6	G. temporalis superior links	41	-42	-40	12	4.01	39	Te 1.1	10
								OP 1	10
7	Rautengrube		4	-34	-24	3.74	32	-	-

4.2.2 Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben bei Kindern



Abb. 17: HMS bei Kindern. Außenansicht des Gehirns. Unkorrigierter p -Schwellenwert = 0,001; $n = 9$.

Bei neun von elf Kindern konnte die Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben ausgewertet werden. Zwei der Kinder zeigten keine auswertbaren Aktivierungsmuster.

Bei einem unkorrigierten p -Schwellenwert von $p < 0,001$ und einer minimalen Clustergröße von 30 Voxeln zeigen sich 14 Cluster (Tab. 9 und 10).

Die **linke Hemisphäre** zeigt sieben Cluster: Cluster 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12 und 14.

Im linken Temporallappen finden sich zwei Cluster. Cluster 2 liegt im linken G. temporalis medius. Von diesem großen Cluster (908 Voxel) werden Teile des primären auditorischen Kortex (Te 1.0, Te 1.1, Te 1.2) und Teile des Operculums (OP 1, OP 4) aktiviert, er reicht also bis in den G. temporalis superior. Der zweite Cluster im linken Temporallappen, Cluster 7, erstreckt sich über den G. temporalis superior, den G. temporalis medius und den Temporalpol.

Cluster 3 befindet sich im Tegmentum mesencephali und reicht bis zum rechten Crus cerebelli.

Im linken Frontallappen finden sich drei Cluster: Cluster 6 liegt in der Pars opercularis des linken G. frontalis inferior und schneidet Teile des Brodmann-Areals 44. Durch Cluster 12 werden die Pars triangularis und die Pars orbitalis des G. frontalis inferior aktiviert. Durch diesen Cluster wird ein sehr kleiner Teil des Brodmann-Areals 45 aktiviert. Cluster 14 liegt in der weißen Substanz des Frontallappens.

Cluster 8 zeigt Aktivierungen im linken Hippocampus. Hier werden die Gebiete Hipp (CA) und Amyg (LB) zu einem kleinen Teil aktiviert.

Cluster 10 liegt im linken Pallidum.

In der **rechten Hemisphäre** finden sich sechs Cluster: Cluster 1, 4, 5, 9, 11 und 13.

Cluster 1 liegt im rechten G. temporalis superior. Hier befindet sich bei den Koordinaten 44/-32/12 das globale Maximum. Der mit 1440 Voxeln sehr große Cluster erreicht zudem Teile des G. temporalis medius und des Temporalpols. Teile von Te 1.0, Te 1.1, Te 1.2, OP 1 und OP 4 werden von ihm aktiviert. Cluster 5 liegt im rechten superioren Temporalpol.

Cluster 4 befindet sich in der rechten Kleinhirnhälfte. Cluster 9 zeigt Aktivierungen des rechten Hippocampus und der Amygdala: Hipp (CA), Hipp (FD), Amyg (LB), Amyg (CM), Amyg (SF). Cluster 11 liegt im rechten Pallidum und Putamen. Cluster 13 aktiviert Teile des Tegmentum mesencephali.

Die einzelnen Koordinaten und Wahrscheinlichkeiten sind in Tab. 9 und 10 aufgeführt, die Lage der Cluster kann den Abb. 17 und 18 entnommen werden.

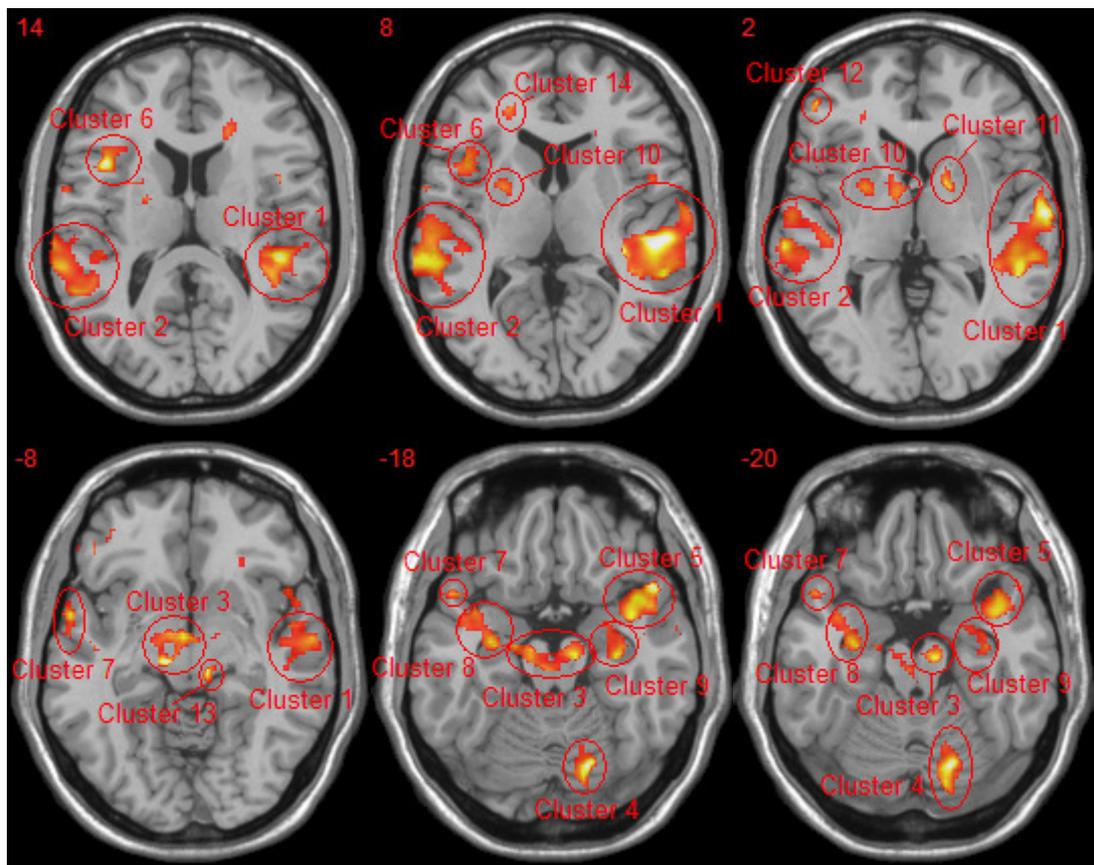


Abb. 18: HMS bei Kindern: Transversale Schnittbilder. Generiert mit MRIcro, Maske ch2. Links oben ist die z-Schicht angegeben. Darstellung nach neurologischer Konvention.

Tab. 9: HMS bei Kindern (n=9). Unkorrigierter p-Schwellenwert = 0,001. Minimale Clustergröße = 30 Voxel. Legende siehe Tab. 1. (temp. = temporalis)

Cluster-Nr.	AAL	BA	x	y	z	Z-Wert	Clustergröße	MPM	Wahrscheinlichkeit (%)
1	G. temporalis superior rechts	41	44	-32	12	5.30	1440	Te 1.1	10
		22	66	-10	0	5.07		-	-
		48	54	-24	8	4.95		Te 1.0	20
2	G. temp. medius links	21	-62	-26	4	4.70	908	OP 1	10
	Weißer Substanz medial G. temp. med. links	48	-42	-22	-4	4.37		-	-
	G. temp. medius links	22	-64	-34	8	4.26		-	-
3	Tegmentum mesencephali links		-10	-20	-8	4.86	595	-	-
	Tegmentum mesencephali links		0	-8	-6	4.58		-	-
	Pedunculus cerebri rechts	35	10	-18	-20	4.33		-	-
4	Cerebellum, rechts (Teil 6)	18	18	-72	-20	4.92	393	-	-
	Cerebellum, rechts (Teil 6)		28	-68	-28	4.80		-	-
	Crus cerebelli rechts		16	-82	-24	4.52		-	-
5	Temporalpol superior rechts		48	16	-16	4.72	383	-	-
		21	50	8	-16	4.53		-	-
		48	40	4	-18	4.25		-	-
6	G. frontalis inferior, Pars opercularis, links	48	-40	14	14	4.78	156	Area 44	?
7	G. temporalis sup. links	21	-58	4	-8	4.23	132	-	-
	Temporalpol links	38	-50	16	-22	3.88		-	-
	G. temp. medius links	22	-58	-6	-6	3.28		-	-
8	Hippocampus links	20	-30	-10	-20	4.08	125	Hipp (CA)	70
								Amyg (LB)	40
								Hipp (FD)	40
								Hipp (SUB)	10
								Amyg (SF)	10
	Temporalpol links	48	-38	4	-18	3.68	-	-	
G. temp. medius links	21	-44	-2	-18	3.38	-	-		
9	Hippocampus rechts	20	32	-16	-16	4.25	108	Hipp (FD)	80
								Hipp (CA)	80
								Hipp (SUB)	10
	Hippocampus rechts	20	36	-12	-24	3.39		Hipp (CA)	90
								Hipp (SUB)	20
								Amyg (LB)	10
	Amygdala rechts	34	28	-2	-18	3.27		Hipp (FD)	10
								Amyg (LB)	70
						Amyg (SF)	30		

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung von Tab. 9

10	Pallidum links		-24	2	-2	3.96	105	-	-
	<i>Capsula interna, Crus posterior, links</i>		-22	-6	16	3.71		-	-
11	Pallidum rechts		16	4	2	4.12	62	-	-
	Pallidum rechts		16	12	-2	3.44		-	-
12	G. frontalis inferior, Pars triangularis, links	45	-48	44	2	4.08	44	Area 45	30
	G. frontalis inferior, Pars orbitalis, links	47	-46	34	-10	3.66		Area 45	10
13	<i>Tegmentum mesencephali rechts</i>		10	-24	-8	4.38	37	-	-
14	Weißer Substanz Frontallappen links	47	-20	42	8	3.69	33	-	-
	Weißer Substanz Frontallappen links	47	-26	38	0	3.20		-	-

Tab. 10: HMS bei Kindern: „Cluster labeling“ (Anteil aktivierter Voxel des Clusters) und „relative extent of activation“ (Anteil aktivierter Voxel des Areal).

Cluster-Nr.	Anzahl aktivierter Voxel	Anteil aktivierter Voxel des Clusters (%)	MPM	Anteil aktivierter Voxel des Areals (%)	Gesamtzahl zugeordneter Voxel	Anteil zugeordneter Voxel des Clustervolumens (%)
1	81.4	5.7	Te 1.1 rechts	50.4	172.4	12.0
	38.1	2.6	Te 1.0 rechts	15.9		
	19.1	1.3	OP 1 rechts	3.5		
	17.8	1.2	OP 4 rechts	3.3		
	15.8	1.1	Te 1.2 rechts	16.4		
2	42.9	4.7	Te 1.0 links	22.3	117.5	12.9
	30.8	3.4	Te 1.1 links	18.4		
	28.3	3.1	OP 1 links	3.8		
	12.8	1.4	Te 1.2 links	12.8		
	2.9	0.3	OP 4 links	0.5		
3	15.5	2.6	Hipp (CA) links	2.0	23.4	3.9
	2.1	0.4	Amyg (CM)	3.9		
	2.1	0.4	Hipp (HATA)	37.8		
	1.9	0.3	Amyg (SF)	1.0		
	0.9	0.1	Hipp (SUB)	0.2		
	0.6	0.1	Hipp (FD)	0.7		
4	2.3	0.6	Area 18 rechts	0.1	2.3	0.6
5	-	-	-	-	-	-
6	17.1	11.0	Area 44 links	1.5	17.1	11.0
7	-	-	-	-	-	-
8	39.4	31.5	Hipp (CA) links	5.1	67.1	53.7
	27.8	22.2	Amyg (LB)	9.0		

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung von Tab. 10

9	64.0	59.3	Hipp (CA) rechts	7.8	104.5	96.8
	30.4	28.1	Amyg (LB)	9.2		
	8.6	8.0	Amyg (CM)	13.3		
	1.5	1.4	Hipp (FD)	1.9		
10	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	0.8	1.7	Area 45 links	0.1	0.8	1.7
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-

4.2.3 Dichotischer Test bei Kindern

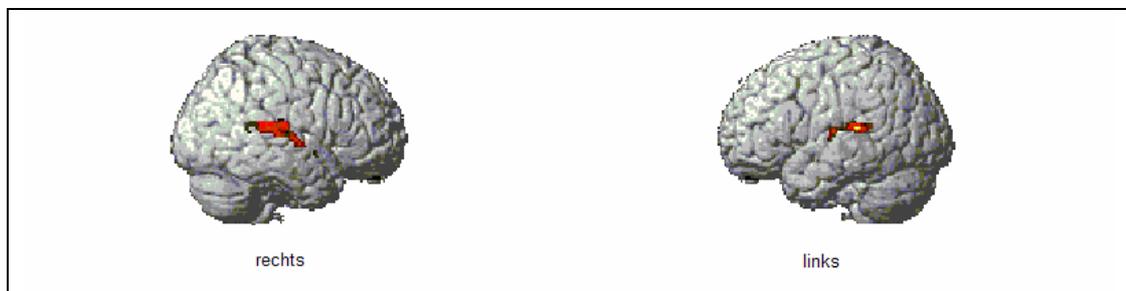


Abb. 19: Dichotischer Test bei Kindern. Außenansicht des Gehirns. Unkorrigierter p -Schwellenwert = 0,001; $n = 6$.

Bei sechs von elf Kindern kann der dichotische Test ausgewertet werden. Fünf der Kinder zeigten keine auswertbaren Aktivierungsmuster. Dieser Test konnte also nur bei gut der Hälfte der Kinder ausgewertet werden.

Bei einem unkorrigierten p -Schwellenwert von $p < 0,001$ und einer minimalen Clustergröße von 30 Voxeln zeigen sich zwei Cluster. Cluster 1 liegt im rechten G. temporalis superior. Hier findet sich auch das globale Maximum bei den Koordinaten 60/-30/10. Der Cluster aktiviert Teile des primären auditorischen Kortex (Te 1.0, Te 1.2) und Teile des Operculums (OP 1, OP 4) und erreicht Teile des G. temporalis medius.

Cluster 2 befindet sich im linken G. temporalis superior. Von ihm werden Teile des primären auditorischen Kortex sowie OP 1 und OP 4 aktiviert.

Die einzelnen Koordinaten und Wahrscheinlichkeiten sind in Tab. 11 und 12 aufgeführt, die Lage der Cluster kann den Abb. 19 und 20 entnommen werden.

Tab. 11: Dichotischer Test bei Kindern ($n = 6$). Unkorrigierter p -Schwellenwert = 0,001. Minimale Clustergröße = 30 Voxel. Legende siehe Tab. 1.

Cluster-Nr.	AAL	BA	x	y	z	Z-Wert	Clustergröße	MPM	Wahrscheinlichkeit (%)
1	G. temporalis superior rechts	22	60	-30	10	4.67	452	-	-
		22	62	-10	2	4.20		Te 1.0	20
								Te 1.2	10
		42	62	-38	16	4.18		-	-
2	G. temporalis superior links	42	-62	-36	12	4.60	328	-	-
		41	-40	-34	14	4.22		Te 1.1	60
								OP 1	20
		22	-64	-16	8	3.79		OP 4	20
								OP 1	20
								Te 1.2	10

Tab. 12: Dichotischer Test bei Kindern: „Cluster labeling“ (Anteil aktivierter Voxel des Clusters) und „relative extent of activation“ (Anteil aktivierter Voxel des Areal).

Cluster-Nr.	Anzahl aktivierter Voxel	Anteil aktivierter Voxel des Clusters (%)	MPM	Anteil aktivierter Voxel des Areals (%)	Gesamtzahl zugeordneter Voxel	Anteil zugeordneter Voxel des Clustervolumens (%)
1	75.5	16.7	OP 1 rechts	13.8	101.9	22.5
	22.8	5.0	Te 1.0 rechts	9.5		
	2.4	0.5	Te 1.2 rechts	2.5		
	1.3	0.3	OP 4 rechts	0.2		
2	59.9	18.3	OP 1 links	8.2	126.3	38.5
	41.5	12.7	Te 1.1 links	24.9		
	18.0	5.5	Te 1.0 links	9.4		
	3.8	1.1	Te 1.2 links	3.8		
	3.1	1.0	OP 4 links	0.5		

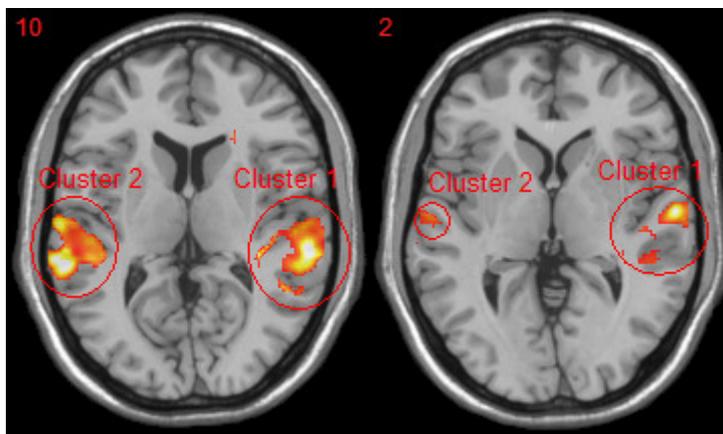


Abb. 20: Dichotischer Test bei Kindern: Transversale Schnittbilder. Generiert mit MRIcro, Maske ch2. Links oben ist die z-Schicht angegeben. Darstellung nach neurologischer Konvention.

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion

5.1.1 Ist die Methode für Kinder geeignet?

Die fMRT hat den Vorteil, dass es sich um eine nicht-invasive Methode handelt. Von ihr sind bei sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen keine schädlichen Wirkungen zu erwarten. Neben der Nutzung in der Forschung wird sie daher auch in der Klinik verwendet, zum Beispiel um funktionell wichtige Gebiete vor neurochirurgischen Eingriffen zu erkennen. Kinder bedürfen einer sorgfältigeren Vorbereitung auf die Messung als Erwachsene, um Ängste zu minimieren. Hilfreich ist es, das Kind schon vorher mit der Aufgabe vertraut zu machen, die es im MRT-Gerät ausführen soll. Dies wurde in der vorliegenden Studie beachtet, indem die Kinder in der Woche vor der fMRT-Untersuchung die Tests außerhalb des MRT-Untersuchungsraumes präsentiert bekamen. Bei der eigentlichen Messung wurde darauf geachtet, dass eine möglichst entspannte Atmosphäre herrschte und sich die Kinder in Ruhe mit dem MRT-Gerät vertraut machen konnten. Wenn gewünscht, konnte ein Elternteil während der Messung beim Kind bleiben. Es bestand jederzeit die Möglichkeit, Sprechkontakt herzustellen. Die Kinder erhielten kurz vor der Messung noch einmal die Anweisung, sich nicht zu bewegen, um die bei Kindern häufiger auftretenden Bewegungsartefakte so gering wie möglich zu halten (88; 116; 88). Unter Beachtung aller dieser Faktoren zeigten sich bei allen drei Tests auswertbare Ergebnisse. Allerdings nahm die Anzahl der auswertbaren Aktivierungsmuster mit der Dauer der Messung ab. Der HLDT konnte bei zehn der elf Kinder, die HMS bei neun der elf Kinder und der zuletzt durchgeführte dichotische Test nur bei sechs der elf Kinder ausgewertet werden. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Kinder ein ruhiges Liegen von einer guten halben Stunde nicht mehr aufrechterhalten konnten und dadurch vermehrt Bewegungsartefakte auftraten. Zum anderen kann die Konzentrationsfähigkeit und mit ihr die adäquate Ausführung der Aufgabe abgenommen haben. Die ursprüngliche Idee, den HLDT als den einfachsten Test zuerst zu präsentieren, um das Kind an die Versuchsbedingungen zu gewöhnen, muss daher überdacht werden. Eventuell könnten insgesamt bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn der dichotische Test als erster durchgeführt würde, da am Anfang die Konzentration am

besten ist und dieser Test aus der Testreihe am schwierigsten erscheint. Auch könnte eine Pause zwischen den Tests eingelegt werden, in der das Kind das MRT-Gerät verlassen kann.

Nicht alle rekrutierten Kinder waren bereit, die Testreihe im MRT durchzuführen, insbesondere jüngere Kinder im Alter von sieben Jahren. Hat sich ein Kind allerdings für die Durchführung der Messung entschieden, so wurde diese durch das Kind auch in keinem Fall abgebrochen oder im Nachhinein als zu schwierig empfunden.

In Anbetracht der insgesamt guten Ergebnisse und der allgemein eher guten Compliance der teilnehmenden Kinder erscheint die Methode daher zur Untersuchung von Kindern geeignet.

5.1.2 Datenauswertung bei fMRT-Studien mit Kindern

Funktionelle MRT-Daten sollten generell mit Vorsicht interpretiert werden. In besonderem Maß gilt dies für Daten aus fMRT-Studien mit Kindern. Dies liegt einerseits daran, dass es im Vergleich zu Erwachsenen- relativ wenige Kinderstudien gibt und somit weniger Erfahrungen vorliegen mit der Folge, dass die theoretischen Grundlagen der Interpretation des BOLD-Signals weniger fundiert sind als bei Erwachsenen. Andererseits fehlen gegenwärtig ein standardisierter bzw. mehrere für die einzelnen Altersgruppen standardisierte Vergleichsdatensätze, die auf das Programm SPM2 angewendet werden können. Die Arbeitsgruppe um Wilke stellt zwar solche anatomischen Datensätze zur Verfügung, jedoch werden diese nicht für die klinische Anwendung empfohlen (117; 118).

Zu den Fehlerquellen bei der Interpretation von funktionellen MRT-Daten aus Kinderstudien gehören physiologische, neuropsychologische und anatomische Faktoren (43).

Physiologische Faktoren: Das BOLD-Signal entsteht bei Kindern nach dem Kleinkindalter auf die gleiche Weise wie bei Erwachsenen. Es könnte allerdings Unterschiede in der Schwelle, Reaktivität und Robustheit des Signals geben. Daneben treten bei Kindern vermehrt Bewegungsartefakte auf, die aber durch gute Vorbereitung und Führung der Kinder vermindert werden können. Wie schon oben diskutiert, war dies auch ein in der vorliegenden Studie beobachtetes Phänomen. Bei Kindern kann es nötig sein, niedrigere statistische Schwellen anzunehmen, um signifikante Aktivierungen aufzudecken. Da dadurch bei Vergleichen

unterschiedliche Schwellen verwendet werden, sollte bei der Auswertung eher auf die generelle Lokalisation, als auf das Ausmaß oder die Höhe der Aktivierungen eingegangen werden (43).

Neuropsychologische Faktoren: Zeigen sich bei Kindern Aktivierungsmuster, die sich von denen der Erwachsenen unterscheiden, so kann dies daran liegen, dass Kinder andere kognitive Strategien zur Bewältigung bestimmter Aufgaben nutzen als Erwachsene. Dies kann auf der einen Seite durch noch nicht etablierte neuronale Netzwerke bedingt sein oder aber die Netzwerke sind zwar schon vorhanden, das Kind muss aber noch lernen, diese adäquat zu nutzen. Es ist also schwierig, bei Kindern zwischen Reifungs- und Lernvorgängen zu unterscheiden (43).

Anatomische Faktoren: Diese Faktoren haben neben den Bewegungsartefakten die größte Relevanz. Kinder- und Erwachsenengehirne unterscheiden sich nicht nur in der Größe, sondern auch in der Neuronendichte, dem Verhältnis von grauer zu weißer Substanz und in der relativen Größe einzelner Gehirnregionen. Im Alter von sieben bis elf Jahren hat das Kindergehirn etwa 95% des Volumens des Erwachsenengehirns. Das Gehirn eines Mädchens ist dabei kleiner als das eines Jungen (93% des Gehirnvolumens eines Jungen). In diesem Alter ist die Synapsendichte am höchsten (28; 48; 97). Die weiße Substanz nimmt während Kindheit und Adoleszenz linear zu, während das Volumen der grauen Substanz einen präadoleszenten Anstieg und einen postadoleszenten Abfall zeigt. Frontal und parietal ist das größte Volumen mit etwa zwölf Jahren erreicht und temporal mit sechzehn Jahren. Der Lobus occipitalis zeigt einen linearen Anstieg bis zum Alter von zwanzig Jahren (47). Beim auditorischen Kortex gibt es drei Entwicklungsstadien: Im perinatalen Stadium (3. Gestationstrimester bis 4. postnataler Monat) bestehen noch keine Verbindungen vom Hirnstamm zum auditorischen Kortex, eine Verarbeitung auditorischer Stimuli findet also nur auf Hirnstammebene statt. Im zweiten Stadium (4,5 Monate bis ein Jahr) entwickeln sich thalamokortikale Afferenzen zu den tieferen Schichten (histologisch unterscheidbare Schichten IIIc-VI des sechsschichtigen Isokortex, zu dem der auditorische Kortex gehört [101]). Dies koinzidiert mit der Sprachentwicklung. Im letzten Reifungsstadium (fünf bis zwölf Jahre) werden kortikokortikale Verbindungen ausgebildet, also Assoziationsfasern und Kommissuren (77; 78). In der untersuchten Altersgruppe (sieben bis zehn Jahre) befindet sich das Gehirn also noch im Wandel und ist noch nicht voll ausgereift.

Bei pädiatrischen fMRT-Studien stellt sich folglich die Frage nach einer geeigneten Maske („Template“), die als Grundlage der räumlichen Normalisierung dienen kann. Nach den Untersuchungen von Wilke et al. (117; 118) kann die Anwendung von Erwachsenentemplates bei Kindergehirnen zu falschen Zuordnungen von Aktivierungen führen. Sie erstellten daher für SPM99 kompatible Kindertemplates für fünf- bis achtzehnjährige Kinder (s. o.). Dagegen sieht die Forschungsgruppe um Burgund (25; 61) die Nutzung von Erwachsenentemplates für Kinder über sieben Jahren nicht als problematisch an, wenn eine Auflösung von höchstens 5 mm angenommen wird, wie es bei funktionellen MRT-Studien der Fall ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden Erwachsenentemplates verwendet. Dies erleichtert den Vergleich zwischen den Ergebnissen von Erwachsenen und Kindern. Zudem ist dadurch eine beobachterunabhängige Zuordnung der aktivierten Regionen mit Hilfe des AAL-Atlases und der SPM Anatomy Toolbox möglich, wobei eine solche Zuordnung immer kritisch überprüft werden muss und nur Forschungszwecken dienen kann. Ein solcher Atlas für Kindergehirne existiert derzeit nicht.

Die Anwendung des Programms SPM bei Kinderdatensätzen wurde durch Muzik et al. (81) untersucht. Demnach kann das Programm SPM96 auf PET-Daten bei Kindern über sechs Jahren angewendet werden. Die bei den Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen vermehrt auftretenden Artefakte beeinflussen in dieser Altersgruppe die Ergebnisse der SPM-Analyse nicht (wohl aber bei jüngeren Kindern). Ausgehend von dieser Studie und in Anbetracht der Tatsache, dass schon einige Studiengruppen SPM zur Analyse von fMRT-Studien (z. B. 15; 44) bei Kindern genutzt haben, wurde daher auch in der vorliegenden Arbeit SPM zur Analyse verwendet.

Unter Beachtung aller dieser Faktoren kann eine vorsichtige und dadurch möglichst valide Auswertung der Datensätze der Kinder erfolgen.

5.2 Diskussion der einzelnen Tests

5.2.1 Hannoverscher Lautdiskriminationstest

Beim HLDT oder ähnlichen Tests wird nicht nur die Lautdiskriminationsfähigkeit an sich getestet. Die auditiv erhaltene Information muss zunächst für kurze Zeit gespeichert werden, um dann bewertet werden zu können. Dies belastet die „phonologische Schleife“ mit ihrem Subsystem des „phonetischen Speichers“ im Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (10; 12; 13). Damit die Minimalpaare, die hier aus realen Wörtern bestehen, überhaupt zwischengespeichert werden können, muss der phonologische Gesamtgehalt der Wörter dem Kind bereits bekannt sein. Die Bildung der phonologischen Repräsentation wird durch das semantische Lexikon erleichtert, wenn das Kind den semantischen Bezug der präsentierten Wörter bereits kennt. Um dies zu gewährleisten, werden Wörter benutzt, die dem Wortschatz der untersuchten Altersgruppe entsprechen. Der HLDT testet also im Wesentlichen die Lautdiskriminationsfähigkeit, man muss jedoch beachten, dass auch das Arbeitsgedächtnis und eine gewisse semantische Verarbeitung beteiligt sind (91).

Der Temporallappen zeigt in der Gruppe der Kinder Aktivierungen der superioren dorsalen Regionen in beiden Hemisphären. Ähnliche, auch bilaterale Aktivierungen finden sich auch bei weiteren Studien zur phonemischen Verarbeitung. Dem posterioren superioren Temporallappen wird oft eine phonemunabhängige Aktivierung zugeschrieben, die auf der Analyse sich schnell ändernder zeitlicher Eigenschaften auditorischer Informationen beruht (58; 59). Andere Autoren sehen dieses Areal als allgemein sprachperzeptiv an (26, 32). Ashtari et al. (9) fanden dagegen phonemspezifische Aktivierungen im linken dorsalen G. temporalis medius, indem sie die phonemische Aufgabe (einsilbige Wörter unterschieden sich in einem Phonem) nicht nur mit einer Ruhebedingung verglichen, sondern mit einer tonalen Aufgabe mit vergleichbarer phonetischer Komplexität. Aktivierungen des G. temporalis medius finden sich bei den Kindern und bei den Erwachsenen. Bei den Kindern befindet sich das globale Maximum im linken G. temporalis medius. Hier könnte also phonemische Verarbeitung stattgefunden haben. Die Erwachsenen dagegen zeigen Aktivierungen im rechten G. temporalis medius. Auch dies kann typisch für phonemische Verarbeitung sein (wenn auch nicht spezifisch), da sich

auch bei Ashtari et al. (9) beim Vergleich mit einer Ruhebedingung eine bilaterale Aktivierung des G. temporalis medius und superior fand.

Neben diesen bilateralen Aktivierungen des Temporallappens ist bei den Kindern auch der linke G. frontalis inferior und mit ihm Teile des Broca-Areals aktiviert. Aktivierungen dieser Region wurden bei den phonemischen Studien weniger häufig gefunden. Tritt eine solche Aktivierung auf, so wird sie ebenfalls als eher phonemunabhängig angesehen. Joannis et al. (59) schreiben diesem Areal ebenfalls die Analyse sich schnell ändernder zeitlicher Eigenschaften zu. Dagegen gehen Burton et al. (26) davon aus, dass in dieser Region der Vergleich auditorischer Stimuli, jedoch nicht spezifisch sprachlicher Stimuli, stattfindet. Eine weitere Möglichkeit ist die Aktivierung des G. frontalis inferior durch verbale Arbeitsgedächtnisvorgänge (84; 110).

Die vorliegenden Studien zeigen also keinen eindeutigen Ort spezifisch phonemischer Verarbeitung. Außer im schon beschriebenen linken posterioren G. temporalis medius (9) könnte diese im anterioren Sulcus temporalis superior liegen (70). Letztere Aktivierung fand sich jedoch in keiner der besprochenen Studien und auch in der vorliegenden Arbeit weder bei den Kindern noch bei den Erwachsenen, auch wenn sich bei den Erwachsenen die Aktivierung des Temporallappens weiter nach anterior erstreckt als bei den Kindern.

Außer den „klassischen“ Spracharealen sind beim HLDT noch weitere Regionen aktiviert. Der Cluster, der im linken G. frontalis inferior liegt, erstreckt sich auch über die anteriore Insula. Die linke Insula spielt eine Rolle bei der Initiierung, artikulatorischen Planung und Koordination der für das Sprechen nötigen Muskulatur (3; 98; 99; 119). Die Probanden sprachen die präsentierten Wortpaare des HLDT aber nicht nach, sondern gaben die Antwort „gleich oder ungleich“ mittels eines Tasters. Möglicherweise wiederholten die Probanden die Wortpaare leise für sich. Auch dies kann zu Aktivierungen von Spracharealen führen, wenn auch weniger stark als durch tatsächlich ausgesprochene Worte (107). Neben der linken Insula ist in der Gruppe der Kinder auch die rechte Insula aktiviert. Eine Aktivierung der rechten Insula durch Sprache ist in der Literatur kaum beschrieben. Kato et al. (64) fanden eine rechtsseitige Aktivierung durch präartikulatorische Vorgänge, was der Theorie entsprechen würde, dass die Kinder die Worte leise für sich wiederholten.

Eine Aktivierung der Rautengrube findet sich bei keiner der besprochenen funktionellen Studien zur Phonemverarbeitung und auch in anderen Studien zur Sprachverarbeitung nicht, zumindest in den in dieser Arbeit besprochenen Studien. Im Bereich dieser Aktivierung liegen motorische und sensorische Kerne der Hirnnerven. Eine gemeinsame Aktivierung dieser Kerne ist allerdings recht unwahrscheinlich. Es handelt sich daher wohl um einen Artefakt. Gerade an Gewebegrenzen, wie in diesem Fall an der Grenze zwischen Gehirngewebe und Liquor (die Aktivierung liegt direkt am vierten Ventrikel), treten gehäuft Suszeptibilitätsartefakte auf (121). Daneben wurde in unserer Arbeitsgruppe die Erfahrung gemacht, dass an den Grenzen des mittels der EPI-Sequenzen untersuchten Bereichs artifizielle Aktivierungen vermehrt auftreten können.

Bei der Aktivierung in der Gruppe der Kinder, die sich in der weißen Substanz des Frontallappens medial des insulären Kortex befindet, handelt es sich wohl auch um einen Artefakt, da Aktivierungen der weißen Substanz nach der Theorie des Entstehungsmechanismus des BOLD-Signals zumindest nicht die Erregung von Neuronen widerspiegeln können.

Die Erwachsenen zeigen im Wesentlichen das gleiche Aktivierungsmuster wie die Kinder, nur dass die rechte Insula nicht aktiviert ist und sich bei ihnen zusätzlich eine Aktivierung des Vermis cerebelli findet. Dem Kleinhirn wird meist eine Beteiligung an der motorischen Sprachproduktion zugeschrieben (86; 87). Ackermann et al. (4) schlagen alternativ eine Aktivierung speziell des Vermis cerebelli durch trigeminalen Input aus dem orofazialen System vor. Sie konnten in ihrer Studie allerdings keine Aktivierung des Vermis cerebelli zeigen und erklären dies dadurch, dass die Probanden die Wörter nur leise für sich wiederholten.

Ob sich unter den Aktivierungen durch den HLDT auch phonemspezifische Regionen finden, bleibt offen und kann und soll durch die vorliegende Arbeit nicht geklärt werden. Ein möglicher Ort wäre der rechte G. temporalis medius. Wichtig ist, dass die gefundenen Aktivierungen typisch, wenn auch nicht spezifisch für Aufgaben mit phonemischer Verarbeitung sind und somit als Vergleichsgrundlage für Studien mit Kindern mit AVWS dienen können.

5.2.2 Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben

Dieser Test überprüft hauptsächlich das phonologische Arbeitsgedächtnis. Die bei diesem Test beteiligte Sequenzierungsleistung und Phonemdiskrimination werden in

der folgenden Diskussion nicht berücksichtigt. Der Schwerpunkt wird auf die Hauptfunktion des Tests gelegt.

Das Arbeitsgedächtnis setzt sich im modifizierten Modell nach Baddeley und Hitch (10; 11) aus vier Komponenten zusammen. Die zentrale Exekutive als erste Komponente kontrolliert drei weitere Komponenten, und zwar die Subsysteme „räumlich-visueller Hilfsppeicher“, „phonologische Schleife“ und „episodischer Puffer“. Die phonologische Schleife wiederum besteht aus dem „phonologischen Speicher“ und dem „inneren Nachsprechen“. Der phonologische Speicher hat eine limitierte Kapazität und kann die Informationen für nur zwei bis drei Sekunden behalten. Wird die Information allerdings durch das innere Nachsprechen wiederholt, so können die Inhalte in das Langzeitgedächtnis übergehen. Auf den räumlich-visuellen Hilfsppeicher und das episodische Gedächtnis wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

Die Wiederholung von Pseudowörtern, also Wörtern, die keinen Sinn ergeben und die der Proband vorher noch nicht gehört hat, belastet die phonologische Schleife. Ein Test wie die in der vorliegenden Arbeit verwendete Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben, also Pseudowörtern, kann daher zur Überprüfung dieser Komponente des Arbeitsgedächtnisses herangezogen werden. Hintergrund der Überprüfung der Hörmerkspanne ist, dass der Erwerb der Muttersprache und auch der anderer Sprachen von der phonologischen Schleife abhängt. Zudem korreliert die so gemessene Hörmerkspanne mit dem Vokabular des Kindes (14). Inwieweit hauptsächlich die phonologische Schleife getestet wird, ohne dass das semantische Gedächtnis hilft, hängt in hohem Maße von der Art der Pseudowörter ab. Je unähnlicher sie realen Wörtern sind, desto stärker wird die phonologische Schleife an sich beansprucht und desto weniger kann auf das semantische Gedächtnis zurückgegriffen werden (45).

Die Speicherkomponente der phonologischen Schleife befindet sich im G. supramarginalis links (BA 40) und die Komponente des inneren Vorsprechens im Broca-Areal (BA 44 und 45) (51; 84; 91; 109). Die exekutive Komponente liegt im dorsolateralen präfrontalen Kortex (BA 9 und BA 46) (51; 109). Sprachaufgaben aktivieren dabei vor allem die linke Hemisphäre.

Das Areal OP 1 liegt in der Tiefe der Fissura sylvii, kann aber den G. supramarginalis erreichen (39). Bei den Kindern ist aber nur ein sehr kleiner Anteil dieses Areals aktiviert. Zudem liegt der größte Teil des G. supramarginalis

außerhalb des untersuchten Bereichs. Eine Aussage, ob eine signifikante Aktivierung des G. supramarginalis vorliegt, kann somit nicht getroffen werden. Bei den Erwachsenen ist der Anteil des Areals OP 1, der aktiviert ist, größer als bei den Kindern. Die Koordinaten -50/-18/12 liegen nach MPM mit 50%iger Wahrscheinlichkeit im Areal OP 1, nach AAL werden sie dem G. temporalis superior zugeordnet, betrachtet man die Koordinaten in der Maske ch2 nach MRIcro, so liegen sie in der Tiefe der Fissura sylvii im Parietallappen. Dies zeigt die Schwierigkeit der anatomischen Zuordnung, insbesondere, wenn sich eine Aktivierung im Randbereich eines Areals befindet. Ob eine Aktivierung des G. supramarginalis bei den Erwachsenen vorliegt, kann also ebenfalls nicht mit Sicherheit gesagt werden. Wenn eine solche Aktivierung vorliegt, dann im Randbereich des G. supramarginalis. Eine Aktivierung des „eigentlichen“ G. supramarginalis kann nicht nachgewiesen werden, da dieser, wie schon erwähnt, nicht in seiner Gänze erfasst wurde.

Der linke G. frontalis inferior wird, wenn auch in geringem Ausmaß, bei den Kindern aktiviert. Ob diese Aktivierung durch Arbeitsgedächtnisvorgänge bedingt ist oder ob zumindest eine gleichzeitige Aktivierung durch den Vorgang des Sprechens vorliegt, kann aus dem angewandten Paradigma nicht entnommen werden. Allerdings führt das einfache Wiederholen von Wörtern nicht unbedingt zu Aktivierungen des Broca-Areals (86). Daher ist die Aktivierung des linken G. frontalis inferior wohl eher durch Arbeitsgedächtnisvorgänge bedingt. Die fehlenden Aktivierungen bei den Erwachsenen können sich dadurch erklären, dass die Aufgabe zu leicht war und dadurch die Verarbeitungsprozesse nicht ausreichend beansprucht wurden.

Bei den Kindern ist auffällig, dass sich eine beidseitige Aktivierung des Hippocampus findet, der Struktur des Gehirns, der vor allem Langzeitgedächtnisvorgänge zugeschrieben werden. Der Hippocampus wird in Studien zum Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis normalerweise nicht aktiviert. Die Studien, die Aktivierungen des Hippocampus zeigten, nutzten als aktive Bedingung Paradigmen, bei denen Buchstaben, Wörter oder Pseudowörter erst präsentiert und dann nach meist erst einigen Sekunden abgefragt wurden (62; 63; 75; 125). Dagegen wird bei der Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben das Pseudowort direkt im Anschluss wiederholt, ohne eine Verzögerungsphase. Cabeza et al. (27) zeigten Aktivierungen des Hippocampus durch eine Arbeitsgedächtnisaufgabe, allerdings

liegt auch bei ihnen eine längere Latenzzeit zwischen Präsentation und Abrufen der Information. Sie gehen davon aus, dass das Arbeitsgedächtnis die hippokampalen Regionen nutzen könnte, um Repräsentationen des Kurzzeitgedächtnisses zu erreichen. Dagegen verneinen Zarahn et al. (125) eine Beteiligung des Hippocampus an Arbeitsgedächtnisvorgängen, speziell der Aufrechterhaltung phonologisch kodierbarer Stimuli. Da die Wörter direkt im Anschluss an die Präsentation wiederholt werden, sind die hippokampalen Aktivierungen der Kinder daher wahrscheinlich nicht durch das verbale Arbeitsgedächtnis bedingt. Bedenken muss man, dass die Kinder die Tests ein paar Tage vor den fMRT-Messungen schon einmal präsentiert bekommen hatten. Eventuell bestand eine unbewusste Wiedererkennung, auch wenn die Pseudowörter aktiv wohl nicht hätten wiederholt werden können. Dieser unbewusste (Langzeit-) Gedächtniseintrag wurde vielleicht abgerufen. Da die Kinder wussten, dass sie die Silbenfolgen schon einmal gehört hatten, fand vielleicht sogar ein aktiver Suchprozess im Gedächtnis statt. Das unbewusste oder bewusste Abrufen dieses Gedächtniseintrages könnte eine Erklärung für die Aktivierungen im Hippocampus sein. Bei den Erwachsenen ist der Hippocampus nicht aktiviert. Ob dies daran liegt, dass die Tests für die Erwachsenen neu waren oder an einer anderen Verarbeitungsstrategie als die von den Kindern angewandte, kann aus dem Paradigma nicht entnommen werden.

Funktionelle MRT-Studien mit einem der Hörmerkspanne vergleichbaren Paradigma gibt es nur wenige. Die Pseudowörter, die in einigen Studien verwendet wurden, sind meist ein- oder zweisilbig und wurden zudem nicht mit einer Ruhe- sondern mit anderen Aktivbedingungen, wie realen Wörtern, Lärm oder frequenzmodulierten Tönen verglichen. Daher ist es schwierig, eine Aussage darüber zu treffen, ob die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Aktivierungen typisch sind. Der superiore Temporallappen (G. temporalis superior und Sulcus temporalis superior) wurde bei diesen Studien meist bilateral aktiviert (17; 123; 127). Dies findet sich bei der Hörmerkspanne sowohl für die Kinder als auch für die Erwachsenen. Es handelt sich dabei zwar um typische, aber nicht um spezifische Aktivierungen, da Pseudowörter zum größten Teil die gleichen Regionen aktivieren wie reale Wörter, wenn auch meist in größerem Ausmaß (17; 89; 123; 124). Auch bei phonemischen Studien fanden sich Aktivierungen des G. supramarginalis (123; 124). Diese könnten wie bei den Studien zum verbalen Arbeitsgedächtnis durch die Speicherkomponente der phonologischen Schleife bedingt sein. In der vorliegenden

Arbeit kann wie oben schon erwähnt zur Aktivierung des G. supramarginalis keine sichere Aussage getroffen werden.

Bei den Erwachsenen erstrecken sich zwei der großen Cluster auf den insulären Kortex jeweils der rechten und linken Hemisphäre. Wie auch schon beim HLDT ist die Aktivierung der rechten Insula nur schwer zu deuten, sie könnte in vorbereitende Prozesse der Sprachartikulation eingebunden sein (64). Die Aktivierung der linken Insula lässt sich durch motorische Vorbereitungsprozesse der Artikulation erklären (36; 99; 119) oder aber durch die Koordinierung der Sprachmuskulatur (3). Bei den Kindern sind die Insulae nicht aktiviert.

Die Aktivierungen der Basalganglien, die sich bei den Kindern im rechten Pallidum und Putamen und linken Pallidum sowie bei den Erwachsenen im linken Putamen, rechten Thalamus und im Pallidum beidseits befinden, können durch Hypothesen der motorischen Kontrolle von Sprachproduktion und Sprachverarbeitung durch die Basalganglien erklärt werden (80). Auffällig ist, dass die Aktivierungen annähernd symmetrisch sind und sich bei den Erwachsenen lokale Maxima in der Capsula interna befinden, also in der weißen Substanz, in der nach der Theorie der Entstehung des BOLD-Signals die Aktivierungen jedenfalls nicht durch Neuronenaktivität verursacht sein können. Es könnte sich also um artifizielle Aktivierungen handeln. Solche Artefakte könnten durch dieses Gebiet drainierende Venen verursacht werden (54).

Aktivierungen der rechten Kleinhirnhemisphäre, wie sie in der Gruppe der Kinder auftreten, wurden auch in anderen Studien zur Sprachverarbeitung gefunden. Welche Rolle das Kleinhirn dabei spielt, ist allerdings noch kontrovers. Es gibt einige Übersichtsarbeiten, die eine Beteiligung des Kleinhirns an kognitiven Prozessen, auch an der Sprachverarbeitung, diskutieren (34; 68), aber auch sie kommen zu keinem endgültigen Ergebnis. Xiang et al. (122) sehen das Kleinhirn als metasystemische Instanz, die nicht direkt in die Aufgabenbewältigung eingebunden ist, aber eine wichtige unterstützende Funktion auch in Sprachaufgaben übernimmt. Dagegen hat das Zerebellum nach der Arbeitsgruppe um Ackermann eher perzeptuelle und artikulatorische Funktionen (1; 4; 99). Auch in Studien zum verbalen Arbeitsgedächtnis wurden häufig Aktivierungen des Kleinhirns gefunden. Dem Kleinhirn werden unter anderem Beteiligungen beim (unbewussten) leisen Wiederholen (2), oder bei der artikulatorischen Kontrolle (Verbindungen zwischen Frontallappen und superioren Zerebellum nach [29]), oder bei der initialen

phonologischen Verschlüsselung und dem Stärken von Gedächtnisspuren (96) zugesprochen. Auch dieser Sachverhalt lässt sich durch die vorliegende Arbeit nicht klären, jedoch zeigt sich, dass eine Aktivierung des rechten Kleinhirns typisch für verbale Arbeitsgedächtnisaufgaben ist. Im Gegensatz zu den Kindern findet sich diese Aktivierung bei den Erwachsenen nicht. Wie auch schon für das Broca-Areal gilt hier wahrscheinlich, dass die Aufgabe für die Erwachsenen zu einfach war und Verarbeitungskapazitäten nicht in einem Maße genutzt wurden, dass ein statistisch signifikanter BOLD-Kontrast auftrat.

Die Aktivierung des Mesencephalons, die in der Gruppe der Kinder auftritt, ist wahrscheinlich ein Artefakt. Eine starke Beanspruchung der mesenzephalen Strukturen, wie der Substantia nigra, des Nucleus ruber oder der Formatio reticularis ist bei der gestellten Aufgabe unwahrscheinlich.

Auch bei der Aktivierung in der weißen Substanz der beiden Frontallappen bei den Kindern handelt es sich wahrscheinlich um einen Artefakt.

Für die Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben ergibt sich also ein weniger typisches Aktivierungsmuster als für den HLDT. Typisch für Pseudowortverarbeitung ist die bilaterale Aktivierung des superioren Temporallappens. Die Aktivierung des Broca-Areals kann durch verbale Arbeitsgedächtnisvorgänge erklärt werden. Auch die Aktivierung der rechten Kleinhirnhälfte steht in Einklang mit Studien zum verbalen Arbeitsgedächtnis. Eine sichere Aussage zur Aktivierung des G. supramarginalis als Ort der Speicherkomponente der phonologischen Schleife kann nicht getroffen werden. Die starke bilaterale Aktivierung des Hippocampus kann dadurch erklärt werden, dass es durch die Präsentation der Tests im Vorfeld zu einem Eintrag im Langzeitgedächtnis gekommen ist. Zum Vergleich mit Kindern mit AVWS können diese Ergebnisse dennoch herangezogen werden, da auch diesen die Tests bereits bekannt sind und ein ähnliches Muster erwartet werden kann mit eventuellen AVWS-bedingten Abweichungen.

5.2.3 Dichotischer Test

Der dichotische Test, wie er in der vorliegenden Arbeit verwendet wird, basiert auf dem dichotischen Diskriminationstest nach Uttenweiler für Kinder ab fünf Jahren. Er ist geeignet zur Diagnostik der dichotischen Diskriminationsfähigkeit für Kinder bis zu acht Jahren (33). Meistens wird die AVWS im frühen Schulkindalter, also mit sieben oder acht Jahren, diagnostiziert. Daher wird in der vorliegenden Arbeit dieser

dichotische Test verwendet, auch wenn einige der Kinder älter als acht Jahre sind, und nicht der für ältere Kinder und Erwachsene empfohlene dichotische Test nach Feldmann (33). Beim dichotischen Test wird dem rechten Ohr zur gleichen Zeit ein anderes Wort präsentiert als dem linken Ohr. Der Test stellt eine Abstraktion und Vereinfachung normaler akustischer Umweltsituationen dar, indem er alltägliche Situationen, wie die so genannte Cocktail-Party-Situation imitiert. Bei letzterer müssen mehrere gleichzeitig ankommende akustische Informationen verarbeitet werden. Die Bewältigung solcher Situationen stellt nach Feldmann (41) eine hohe zentralnervöse Leistung dar, die neben dem Kurzzeitgedächtnis einen Umschaltmechanismus beinhaltet, der die Aufmerksamkeit schnell zwischen dem rechten und linken Ohr hin- und herpendeln lässt. Um zentralnervöse Störungen aufzudecken, hat sich die Konzentration auf nur ein Ohr als zu einfach herausgestellt. Daher wiederholen die Probanden bzw. die Patienten beide präsentierte Wörter. Die zu Paaren zusammengesetzten Wörter haben exakt die gleiche Länge, Silbenzahl und Betonung und unterscheiden sich gleichzeitig in allen zusammentreffenden wichtigen Lauten (41).

Der dichotische Test zeigt bei den Kindern nur zwei Cluster mit einer Größe über 30 Voxeln, die jeweils im G. temporalis superior der beiden Hemisphären liegen.

Bei den meisten funktionellen MRT-Studien zum dichotischen Hören wird die Aufgabe gestellt, eine Zielsilbe (57; 92; 112) oder ein Zielwort (52; 55) zu erkennen und daraufhin eine Taste zu drücken. Die Versuchsbedingungen entsprechen also nur bedingt denen in der vorliegenden Arbeit. Die meisten dieser Studien fanden eine bilaterale Aktivierung des G. temporalis superior (52; 55; 71; 92). Der rechte auditorische Kortex wurde bei Jäncke et al. (57) stärker aktiviert als der linke, wenn sich die Probanden auf beide Ohren konzentrierten. Auch in der Gruppe der Kinder liegt das globale Maximum in der rechten Hemisphäre. Jäncke et al. (57) erklären dies durch die höheren Anforderungen an die Verarbeitungskapazität der rechten Hemisphäre, sei es durch den Transfer phonetischer Informationen in die linke Hemisphäre oder durch Top-down-Prozesse, die die Aufmerksamkeit auf die rechte Hemisphäre richten, um die Hörbahn vom linken Ohr effektiver zu machen. Nur bei einer Studie sprachen die Probanden die gehörten Stimuli, in diesem Fall ebenfalls Silben, beider Ohren nach (71). Auch hier wurde der dorsale superiore Temporallappen beidseits aktiviert.

Wie beim dichotischen Test bei den Kindern liegen die Aktivierungen dieser Studien im dorsalen Teil des superioren Temporallappens, seien sie nun bilateral, links oder rechts lokalisiert. Die bei allen diesen Studien gefundene bilaterale Aktivierung des G. frontalis inferior zeigt sich bei der Gruppe der Kinder allerdings nicht. Bedenken muss man jedoch die kleine Gruppengröße: nur bei sechs der elf untersuchten Kinder ergab der dichotische Test auswertbare Ergebnisse. Statistisch gesehen könnte es sein, dass eventuelle Aktivierungen des Frontallappens daher das Signifikanzniveau nicht erreicht haben. Die Gruppe der Erwachsenen (n=9) zeigt beim dichotischen Test dagegen Aktivierungen des linken G. frontalis inferior (nach MPM ist das BA 44 mit einer Wahrscheinlichkeit von 40% aktiviert). Der Cluster ist mit 38 Voxeln allerdings recht klein. Bei Jäncke et al. (57) führte die dichotische Aufgabe zu sehr starker Aktivierung des G. frontalis inferior beider Seiten. Sie erklären dies durch die starke Belastung des Arbeitsgedächtnisses durch die zwei gleichzeitig ankommenden Reize. Dies würde die Hypothese Feldmanns (41) unterstützen, nach der das Arbeitsgedächtnis durch dichotische Aufgaben stark belastet wird. Nach seiner Theorie allerdings müsste das Arbeitsgedächtnis durch längere Wörter, wie sie z.B. beim dichotischen Test nach Uttenweiler benutzt werden, noch stärker belastet werden als durch Silben. In der vorliegenden Arbeit hätte es also zu sehr starken Aktivierungen zumindest des linken G. frontalis inferior kommen müssen. Dass dies nicht der Fall ist, könnte daran liegen, dass das Arbeitsgedächtnis durch den semantischen Inhalt der Wörter unterstützt wird und daher nicht so stark beansprucht wird.

Bei den Erwachsenen ist zusätzlich die linke Kleinhirnhemisphäre aktiviert. Wie schon bei der Hörmerkspanne diskutiert, ist dies eine häufig beobachtete Aktivierung bei Sprachaufgaben, allerdings liegt sie meist in der rechten Kleinhirnhemisphäre. In der Studie von Riecker et al. (99) war die Kleinhirnaktivierung bilateral. Das superiore Zerebellum wird hier als Teil eines Netzwerkes zur motorischen Vorbereitung angesehen.

Die bilateralen Aktivierungen des superioren dorsalen Temporallappens sind typisch für dichotische Tests. Trotz der kleinen Gruppengröße bei den Kindern kann dies daher als Vergleich herangezogen werden. Eventuell auftretende Aktivierungen des G. frontalis inferior bei den Kindern mit AVWS würden einen typischen Befund darstellen und keine Abweichung von der „Norm“, auch wenn sich diese Aktivierung bei der hier untersuchten Kontrollgruppe nicht zeigt.

6 Schlussfolgerung

Die Anwendung von drei Hörtests aus der Standarddiagnostik der AVWS in der fMRT führte hier zu jeweils unterschiedlichen Aktivierungsmustern, die als weitestgehend typisch für die jeweils getesteten zentralen Hörleistungen angesehen werden können. Eine Anwendung bei Kindern erscheint bei sorgfältiger Vorbereitung problemlos, wobei die Reihenfolge der Tests bei zukünftigen Untersuchungen eventuell geändert werden sollte, um die Ergebnisse zu optimieren. Eine sich dieser Arbeit anschließende Anwendung an Kindern mit AVWS kann Unterschiede und Gemeinsamkeiten zu der hier untersuchten gesunden Kontrollgruppe aufdecken und möglicherweise Hinweise zu Ätiologie, Pathogenese und Therapieeffekten geben. Erstmalig könnte so auch die Diagnostik bildgebend unterstützt werden.

7 Zusammenfassung

Der Begriff AVWS beschreibt komplexe Krankheitsbilder der zentralen Hörleistungen. Zur Diagnostik der AVWS wird eine große Anzahl an audiometrischen und psychometrischen Tests durchgeführt, um der Vielfalt der Störungen von Teilfunktionen zentraler Hörverarbeitung gerecht zu werden. Gegenwärtig wird kein bildgebendes Verfahren in der Diagnostik der AVWS angewandt. Die fMRT des Gehirns mit ihrer Möglichkeit, zentrale Hörverarbeitungsprozesse darzustellen, bietet sich als ein solches bildgebendes Verfahren an. Sie stellt ein nicht-invasives Verfahren dar, das nach derzeitigem Wissenstand keine gesundheitsschädigende Wirkung hat.

Ziel der Studie ist die Entwicklung und Beurteilung von fMRT-Paradigmen, die eine Darstellung der zentralen Hörverarbeitung erlauben. Dazu wurden drei in der AVWS-Diagnostik verwendete Hörtests, der HLDT, die HMS und der dichotische Test für die fMRT-Messung modifiziert.

An den fMRT-Messungen nahmen elf gesunde Erwachsene (23 bis 31 Jahre) und elf gesunde Kinder (sieben bis zehn Jahre) teil. An ihnen wurden die Paradigmen hinsichtlich der Durchführbarkeit (insbesondere bei den Kindern) und den Aktivierungsmustern überprüft.

Die für die fMRT-Messungen ausgewählten Tests sind Standardtests für die Diagnostik der AVWS und überprüfen wichtige Teilfunktionen zentraler Hörleistung. Mit dem HLDT wird hauptsächlich die Fähigkeit, Phoneme zu unterscheiden, getestet. Die HMS dient im Wesentlichen der Überprüfung des verbalen Arbeitsgedächtnisses, daneben aber auch der Sequenzierungsleistung und der phonematischen Differenzierung. Der jeweils zuletzt durchgeführte dichotische Test zeigt die Fähigkeit auf, gleichzeitig wahrgenommene akustische Reize voneinander zu trennen.

Die Kinder führten die AVWS-Hörtests bereits ein paar Tage vor der fMRT-Messung durch, um mit den Aufgaben vertraut gemacht zu werden, für die Erwachsenen waren die Tests neu. Die gesamte MRT-Messung dauerte ca. 30 Minuten. Vor der eigentlichen fMRT-Messung wurde eine T1-gewichtete Messung zur Darstellung der individuellen Anatomie durchgeführt. Die modifizierten AVWS-Hörtests wurden im Blockdesign mit jeweils unterschiedlichen Blocklängen präsentiert. Jeder Test bestand aus insgesamt 30 Wortpaaren bzw. Pseudowörtern.

Beim HLDT drückten die Probanden einen Taster, bei der HMS und dem dichotischen Test wiederholten sie die Wörter leise.

Die Auswertung der Datensätze erfolgte mit Hilfe der Programme Osiris, MRicro, SPM2 und der SPM Anatomy Toolbox. In der Arbeit wurden nur die Ergebnisse der Gruppenanalysen berücksichtigt, nicht diejenigen einzelner Probanden.

Die Aktivierungsmuster der einzelnen Tests ergaben ein für die jeweilige Teilfunktion größtenteils typisches Bild.

Beim HLDT zeigten sich bilaterale Aktivierungen des superioren dorsalen Temporallappens und des Broca-Areals. Solche Aktivierungen wurden auch bei anderen Studien zur phonemischen Verarbeitung gefunden, allerdings meist nicht als spezifisch angesehen. Trotzdem ergibt sich durch diese Übereinstimmung das Bild eines typischen Musters. Ein möglicher Ort, der für die Phonemverarbeitung spezifisch sein könnte, ist der linke G. temporalis medius, in dem sich in der Gruppe der Kinder das globale Maximum befand. Neben diesen Aktivierungen zeigten sich bei den Kindern Aktivierungen beider Insulae und bei den Erwachsenen eine Aktivierung des Vermis cerebelli als mögliche Orte artikulatorischer Sprachverarbeitung. Für Phonemstudien und Sprachverarbeitung typische Orte waren also aktiviert, so dass dieses Muster als Vergleich für eine Gruppe mit Kindern mit AVWS dienen kann.

Die HMS führte zu einem weniger typischen Aktivierungsmuster als der HLDT. Die bilateralen Aktivierungen des G. temporalis superior können als typisch für die Verarbeitung von Pseudowörtern angesehen werden, jedoch finden sich diese Aktivierungen auch bei Studien mit realen Wörtern, sie sind also nicht spezifisch für die Pseudowortverarbeitung. Die durch die HMS überprüfte Speicherkomponente des verbalen Arbeitsgedächtnisses befindet sich im G. supramarginalis der linken Hemisphäre, der allerdings nur mit seinem Randbereich im untersuchten Gebiet liegt, so dass zu einer eventuellen Aktivierung keine sichere Aussage getroffen werden kann. Bei den Kindern fanden sich Aktivierungen des Broca-Areals und der rechten Kleinhirnhälfte. Dies sind Aktivierungen, die häufig in Studien zum verbalen Arbeitsgedächtnis gefunden wurden und daher als typisch angesehen werden können. Eine für Arbeitsgedächtnisaufgaben gänzlich untypische Aktivierung ist die bilaterale Aktivierung des Hippocampus, die sich bei den Kindern zeigte. Erklären lässt sich dies durch den Umstand, dass die Kinder die Tests im Vorfeld der fMRT-Messung schon durchgeführt hatten und es daher

möglich sein kann, dass ein unbewusster oder bewusster Langzeitgedächtniseintrag existierte, dessen Abrufen zur Aktivierung der Hippocampi führte. Die bilaterale Aktivierung des Hippocampus kann jedoch auch bei Kindern mit AVWS erwartet werden, da auch ihnen die Tests bereits bekannt sein werden. Somit kann das hier gefundene Aktivierungsmuster als Vergleich herangezogen werden.

Der dichotische Test konnte nur bei gut der Hälfte der Kinder ausgewertet werden, was daran liegen kann, dass dieser Test zuletzt durchgeführt wurde und es daher wohl vermehrt zu Bewegungsartefakten kam, die die Auswertung des dichotischen Tests bei fünf Kindern unmöglich machte. Die bei den Kindern gefundene bilaterale Aktivierung des superioren Temporallappens ist typisch für dichotische Aufgaben. Die übrigen Aktivierungen wurden nur bei den Erwachsenen beobachtet: Eine wahrscheinlich durch die Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses bedingte Aktivierung des linken G. frontalis inferior, die sich auch bei anderen dichotischen Studien fand, sowie Aktivierungen der linken Kleinhirnhemisphäre und der linken Insula, die durch artikulatorische Vorgänge erklärt werden können. Zusammengenommen ergibt sich hier also, wie auch beim HLDT und der HMS, ein Aktivierungsmuster, das als Vergleich für die Anwendung bei Kindern mit AVWS verwendet werden kann.

Hinsichtlich der Compliance der Kinder ist anzumerken, dass keines von ihnen, hatte es sich erst einmal entschieden, die fMRT-Untersuchung durchzuführen, diese abbrach. Auch bei einer Befragung nach der Untersuchung gaben die Kinder an, diese nicht als beängstigend oder zu schwierig empfunden zu haben, so dass eine Anwendung der Methode bei Kindern problemlos erscheint, sofern man die Kinder sorgfältig auf die Untersuchung vorbereitet und ihnen jederzeit die Möglichkeit offen lässt, die Untersuchung abubrechen.

Eine Anwendung der fMRT-Testreihe an Kindern mit AVWS erscheint aufgrund dieser insgesamt guten Ergebnisse sinnvoll. Mögliche Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen gesunden Probanden und Kindern mit AVWS können so aufgedeckt und die Anwendbarkeit auf klinisches Klientel getestet werden. Die Etablierung des Verfahrens könnte in Zukunft die Diagnosestellung unterstützen und helfen, den Therapieverlauf zu überwachen.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Ackermann H, Gräber S, Hertrich I, Daum I: Categorical speech perception in cerebellar disorders. *Brain Lang* 60(2) (1997) 323-331
- (2) Ackermann H, Mathiak K, Riecker A: The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: Clinical and functional imaging data. *Cerebellum* 6(3) (2007) 202-213
- (3) Ackermann H, Riecker A: The contribution of the insula to motor aspects of speech production: a review and hypothesis. *Brain Lang* 89(2) (2004) 320-328
- (4) Ackermann H, Wildgruber D, Daum I, Grodd W: Does the cerebellum contribute to cognitive aspects of speech production? A functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) study in humans. *Neuroscience Letters* 247 (1998) 187-190
- (5) American Speech-Language-Hearing Association: (Central) Auditory Processing Disorders; <http://www.asha.org/members/deskref-journals/deskref/default>; 2005
- (6) Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K: Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: Intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol* 210 (2005) 343-352
- (7) Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HBM, Zilles K: Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol* 412 (1999) 319-341
- (8) Artacho-Perula E, Arbizu J, Arroyo-Jimenez Mdel M, Marcos P, Martinez-Marcos A, Blaizot Insausti R: Quantitative estimation of the primary auditory cortex in human brains. *Brain Res* 1008(1) (2004) 20-28
- (9) Ashtari M, Lencz T, Zuffante P, Bilder R, Clarke T, Diamond A, Kane J, Szeszko P: Left middle temporal gyrus activation during a phonemic discrimination task. *Neuroreport* 15(3) (2003) 389-393
- (10) Baddeley AD, Hitch GJ: Working memory. In: Bower GA (Ed): *Recent advances in learning and motivation* (Vol. 8, pp 47-90), New York, Academic Press, 1974
- (11) Baddeley AD: The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4 (2000) 417-423

- (12) Baddeley AD: The fractionation of working memory. Proc Nat Acad Sci USA (1996) 93:13468-13472
- (13) Baddeley A: Working memory. C R Acad Sci III (1998) 321:167-173
- (14) Baddeley A: Working memory and language: An overview. Journal of Communication Disorders 36 (2003) 189-208
- (15) Balsamo LM, Xu B, Grandin CB, Petrella JR, Branietcki SH, Elliott TK, Gaillard WD: A functional Magnetic Resonance Imaging study of left hemisphere language dominance in children. Arch Neurol 59 (2002) 1168-1174
- (16) Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS: Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. Magnetic Resonance in Medicine 30 (1993) 161-173
- (17) Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PSF, Springer JA, Kaufman JN, Possing ET: Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. Cerebral Cortex 10 (2000) 512-528
- (18) Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T: Human brain language areas identified by functional Magnetic Resonance Imaging. The Journal of Neuroscience 17(1) (1997) 353-362
- (19) Boenninghaus HG, Lenarz T: HNO. 12. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005
- (20) Böhme G: Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen. 1. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern, 2006
- (21) Brett M: The MNI brain and the Talairach atlas. <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach> (2002)
- (22) Brett M, Johnsrude IS, Owen AM: The problem of functional localization in the human brain. Nature Neurosci 3 (2002) 243-249
- (23) Brett M, Penny W, Kiebel S: An introduction to random field theory. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Price CS, Zeki S, Ashburner S, Penny WE (Eds): Human brain function, Academic Press, 2nd Edition, 2003, S. 1-13
- (24) Brodal P: The central nervous system: Structure and function. 3rd edition Oxford University Press, 2004

- (25) Burgund ED, Kang HC, Kelly JE, Buckner RL, Snyder AZ, Petersen SE, Schlaggar BL: The feasibility of a common stereotactic space for children and adults in fMRI studies of development. *Neuroimage* 17 (2002) 184-200
- (26) Burton MW, Small SL: Functional neuroanatomy of segmenting speech and nonspeech. *Cortex* 42 (2006) 644-651
- (27) Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L: Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage* 16(2) (2002) 317-330
- (28) Caviness VS, Kennedy DN, Richelme C, Rademacher J, Filipek PA: The human brain age 7-11 years: A volumetric analysis based on Magnetic Resonance Images. *Cerebral Cortex* 6 (1996) 726-736
- (29) Chen SH, Desmond JE: Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory: Beyond cognitive theory. *Cerebellum* 6(3) (2005) 193-201
- (30) Chen W, Ogawa S: Principles of BOLD functional MRI. In: Moonen CTW, Bandettini PA (Eds): *Functional MRI*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2000, S.103-113
- (31) Chermak GD, Musiek FE: *Central auditory processing disorders. New perspectives*. Singular Publishing Group, San Diego 1997
- (32) Démonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RSJ: A PET study of cognitive strategies in normal subjects during language tasks. Influence of phonetic ambiguity and sequence processing on phoneme monitoring. *Brain* 117 (1994) 671-682
- (33) de Maddalena H, Wathlawick-Schumacher M, Schmitz-Salue C, Arold R: Die dichotischen Diskriminationstests von Feldmann und Uttenweiler: Welcher Test sollte bei 8- bis 10-jährigen Kindern verwendet werden? *Oto-Rhino-Laryngologia Nova* 11 (2001) 271-276
- (34) de Smet HJ, Baillieux H, De Deyn PP, Mariën P, Paquier P: The cerebellum and language: The story so far. *Folia Phoniatr Logop* 59(4) (2007) 165-170
- (35) Dorsaint-Pierre R, Penhune VB, Watkins KE, Neelin P, Lerch JP, Bouffard M, Zatorre RJ: Asymmetries of the planum temporale and Heschl's gyrus: relationship to language lateralization. *Brain* 129 (2006) 1164-1176
- (36) Dronkers NF: A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 384(6605) (1996) 159-161

- (37) Edmister WE, Talavage TM, Ledden PJ, Weisskoff RM: Improved auditory cortex imaging using clustered volume acquisitions. *Hum Brain Map* 7 (1999) 89-97
- (38) Eickhoff S, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K: The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex* 16 (2006) 268-279
- (39) Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K: The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex* 16 (2006) 254-267
- (40) Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K: A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25(4) (2005) 1325-1335
- (41) Feldmann H: Dichotischer Diskriminationstest, eine neue Methode zur Diagnostik zentraler Hörstörungen. *Archiv Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk* 184 (1965) 294-329
- (42) Friston KJ: Introduction: Experimental design and Statistical Parametric Mapping. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Price CS, Zeki S, Ashburner S, Penny WE (Eds.): *Human brain function*, Academic Press, 2nd Edition, 2003
- (43) Gaillard WD, Grandin CB, Xu B: Developmental aspects of pediatric fMRI: Considerations for image acquisition, analysis, and interpretation. *Neuroimage* 13 (2001) 239-249
- (44) Gaillard WD, Sachs BC, Whitnah JR, Ahmad Z, Balsamo LM, Petrella JR, Braniecki S, McKinney CM, Hunter K, Xu B, Grandin CB: Developmental aspects of language processing: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Hum Brain Map* 18 (2003) 176-185
- (45) Gathercole SE: Is nonword repetition a test of phonological memory or long-term knowledge? It all depends on the nonwords. *Memory and Cognition* 23(1) (1995) 83-94
- (46) Genovese CR, Lazar NA, Nichols T: Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15 (2002) 870-878
- (47) Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL: Brain development during childhood and

- adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience* 2(10) (1999) 861-863
- (48) Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vaus YC, Hamurger SD, Kaysen D, Rapoport JL: Quantitative Magnetic Resonance Imaging of human brain development: Ages 4-18. *Cerebral Cortex* 6 (1996) 551-560
- (49) Griffiths TD, Warren JD: The planum temporale as a computational hub. *Trends in Neurosciences* 25(7) (2002) 348-353
- (50) Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, Palmer AR, Summerfield AQ, Elliott MR, Gurney EM, Bowtell RW: "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. *Hum Brain Map* 7 (1999) 213-223
- (51) Hartley AA, Speer NK: Locating and fractionating working memory using functional neuroimaging: Storage, maintenance, and executive functions. *Microsc Res Tech* 51(1) (2000) 45-53
- (52) Hashimoto R, Homae F, Nakajima K, Miyashita Y, Sakai KL: Functional differentiation in the human auditory and language areas revealed by a dichotic listening task. *Neuroimage* 12 (2000) 147-158
- (53) Hickok G, Poeppel D: Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in Cognitive Sciences* 4(4) (2000) 131-138
- (54) Hlustík P, Noll DC, Small SL: Suppression of vascular artifacts in functional Magnetic Resonance Images using MR angiograms. *Neuroimage* 7(3) (1998) 224-231
- (55) Jäncke L, Buchanan TW, Lutz K, Shah NJ: Focused and nonfocused attention in verbal and emotional dichotic listening: An fMRI study. *Brain Lang* 78 (2001) 349-363
- (56) Jäncke L: *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*. Kohlhammer, Stuttgart, 2005
- (57) Jäncke L, Shah NJ: Does dichotic listening probe temporal lobe functions? *Neurology* 58 (2002) 736-743
- (58) Jäncke L, Wüstenberg T, Scheich H, Heinze HJ: Phonetic perception and the temporal cortex. *Neuroimage* 15(4) (2002) 733-46
- (59) Joannisse MF, Gati JS: Overlapping neural regions for processing rapid temporal cues in speech and nonspeech signals. *Neuroimage* 19(1) (2003) 64-79

- (60) Kaas JH, Hackett TA: Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *PNAS* 97(22) (2000) 11793-11799
- (61) Kang HC, Burgund ED, Lugar HM, Petersen SE, Schlaggar BL: Comparison of functional activation foci in children and adults using a common stereotactic space. *Neuroimage* 19 (2003) 16-28
- (62) Karlsgodt KH, Shirinyan D, van Erp TG, Cohen MS, Cannon TD: Hippocampal activations during encoding and retrieval in a verbal memory paradigm. *Neuroimage* 25(4) 1224-1231
- (63) Kato T, Erhard P, Takayama Y, Strupp J, Le TH, Ogawa S, Ugurbil K: Human hippocampal long-term sustained response during word memory processing. *Neuroreport* 9(6) (1998) 1041-1047
- (64) Kato Y, Muramatsu T, Kato M, Shintani M, Kashima H: Activation of right insular cortex during imaginary speech articulation. *Neuroreport* 18(5) (2007) 505-509
- (65) Knörigen M, Spielmann RP, Haberland EJ, Melkus G: Schalldruckpegelmessungen an einer MRT-Anlage. *Z Med Phys* 14 (2004) 251-259
- (66) Kolb B, Whishaw IQ: *Neuropsychologie*. Aus dem Englischen übersetzt und mit einem Vorwort von Monika Pritzel. Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1993
- (67) Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng H, Brady TJ, Rosen BR: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992) 5675-5679
- (68) Leiner HC, Leiner AL, Dow RS: Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci* 16(11) (1993) 444-447
- (69) Leonard CM, Puranik C, Kuldau JM, Lombardino LJ: Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's Gyrus: Where is it? *Cerebral Cortex* 8 (1998) 397-406
- (70) Liebenthal E, Binder JR, Spitzer SM, Possing ET, Medler DA: Neural substrates of phonemic perception. *Cereb Cortex* 15 (2005) 1621-1631

- (71) Lipschutz B, Kolinsky R, Damhaut P, Wikler D, Goldman S: Attention-dependent changes of activation and connectivity in dichotic listening. *Neuroimage* 17 (2002) 643-656
- (72) Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412 (2001) 150-157
- (73) Logothetis NK: The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci* 23(10) (2003) 3963-3971
- (74) Melcher JR, Talavage TM, Harms MP: Functional MRI of the auditory system. In: Moonen CTW, Bandettini PA (Eds): *Functional MRI*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2000, S. 393-406
- (75) Mencl WE, Pugh KR, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fulbright RK, Constable RT, Skudlarski P, Katz L, Marchione KE, Lacadie C, Gore JC: Network analysis of brain activations in working memory: Behavior and age relationships. *Microsc Res Tech* 51(1) (2000) 64-74
- (76) Moelker A, Pattynama MT: Acoustic noise concerns in functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Map* 20 (2003) 123-141
- (77) Moore JK, Guan Y: Cytoarchitectural and axonal maturation in human auditory cortex. *JARO* 02 (2001) 297-311
- (78) Moore JK: Maturation of human auditory cortex: Implications for speech perception. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111 (2002) 7-10
- (79) Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K: Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage* 13 (2001) 684-701
- (80) Murdoch BE: Subcortical brain mechanisms in speech and language. *Folia Phoniatri Logop* 53 (2001) 233-251
- (81) Muzik O, Chugani DC, Juhasz C, Shen C, Chugani HT: Statistical parametric mapping: Assessment of application in children. *Neuroimage* 12 (2000) 538-549
- (82) Nickisch A, Gross M, Schönweiler R, Uttenweiler V, am Zehnhoff-Dinnesen A, Berger R, Radü HJ, Ptok M: Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen. Konsensus-Statement der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie. *HNO* 55 (2007) 61-72

- (83) Nickisch A, Heuckmann C, Burger T, Massinger C: Münchner Auditiver Screeningtest für Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen (MAUS). *Laryngo-Rhino-Otologie* 85 (2006) 253-259
- (84) Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ: The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362 (1993) 342-345
- (85) Penhune VB, Zatorre RJ, MacDonald JD, Evans AC: Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: Probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cerebral Cortex* 6 (1996) 661-672
- (86) Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME: Positron Emission Tomographic studies of the cortical anatomy of single word processing. *Nature* 331 (1988) 585-589
- (87) Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME: Positron Emission Tomographic studies of the processing of single words. *J Cogn Neurosci* 1 (1989) 153-170
- (88) Poldrack RA, Paré-Blagoev J, Grant PE: Pediatric functional magnetic resonance imaging: Progress and challenges. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 13(1) (2002) 61-70
- (89) Price CJ, Wise RJS, Frackowiak RSJ: Demonstrating the implicit processing of visually presented words and pseudowords. *Cereb Cortex* 6 (1996) 62-70
- (90) Ptok M, Berger R, von Deuster C, Gross M, Lamprecht-Dinnesen A, Nickisch A, Radü HJ, Uttenweiler V: Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen. Konsensusstatement. *HNO* 48 (2000) 357-360
- (91) Ptok M, Lichte C, Buller N, Wink T, Naumann CL: Hörmerkspanne und Minimalpaardiskrimination bei Vorschulkindern. *HNO* 52 (2004) 1109-1112
- (92) Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Fulbright RK, Byrd D, Skudlarski P, Shankweiler DP, Katz L, Constable RT, Fletcher J, Lacadie C, Marchione K, Gore JC: Auditory selective attention: An fMRI investigation. *Neuroimage* 4 (1996) 159-173
- (93) Putz R, Pabst R (Hrsg): Atlas der Anatomie des Menschen / Sobotta. Bd. 1 Kopf, Hals, Obere Extremität. Urban und Fischer, München, Jena, 21. Auflage, 2000

- (94) Rademacher J, Caviness VS, Steinmetz H, Galaburda AM: Topographical variation of the human primary cortices: Implications for neuroimaging, brain mapping, and neurobiology. *Cerebral Cortex* 3 (1993) 313-329
- (95) Rademacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A, Werner C, Freund HJ, Zilles K: Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *NeuroImage* 13 (2001) 669-683
- (96) Ravizza SM, McCormick CA, Schlerf JE, Justus T, Ivry RB, Fiez JA: Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain* 129(Pt2) (2006) 306-320
- (97) Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB: Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 119 (1996) 1763-1774
- (98) Riecker A, Ackermann H, Wildgruber D, Dogil G, Grodd W: Opposite hemispheric lateralization effects during speaking and singing at motor cortex, insula and cerebellum. *Neuroreport* 11(9) (2000) 1997-2000
- (99) Riecker A, Mathiak K, Wildgruber D, Erb M, Hertrich I, Grodd W, Ackermann H: fMRI reveals two distinct cerebral networks subserving speech motor control. *Neurology* 64(4) (2005) 700-706
- (100) Rorden C, Brett M: Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 12 (2000) 191-200
- (101) Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K (Hrsg): *Anatomie*, 8. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999
- (102) Schmidt RF, Thews G (Hrsg): *Physiologie des Menschen*, 27. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1997
- (103) Schönweiler R: „APD“ neu definiert – ein Vorbild für „AVWS“? *Sprache Stimme Gehör* 30 (2006) 36-37
- (104) Schreiner CE, Read HL, Sutter ML: Modular organization of frequency integration in primary auditory cortex. *Annu Rev Neurosci* 23 (2000) 501-529
- (105) Schwarzbauer C, Davis MH, Rodd JM, Johnsrude I: Interleaved silent steady state (ISSS) imaging: A new sparse imaging method applied to auditory fMRI. *Neuroimage* 29 (2006) 774-782
- (106) Scott SK, Johnsrude IS: The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in Neurosciences* 26(2) (2003) 100-107

- (107) Shuster LI, Lemieux SK: An fMRI investigation of covertly and overtly produced mono- and multisyllabic words. *Brain Lang* 93(1) (2005) 20-31
- (108) Smith AJ, Blumenfeld H, Behar KL, Rothman DL, Shulman RG, Hyder F: Cerebral energetics and spiking frequency: The neurophysiological basis of fMRI. *PNAS* 99(16) (2002) 10765-10770
- (109) Smith EE, Jonides J: Working memory: A view from neuroimaging. 33(1) (1997) 5-42
- (110) Smith EE, Jonides J: Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Nat Acad Sci USA* 95 (1998) 12061-12068
- (111) Talavage TM, Edmister WB, Ledden PJ, Weisskoff RM: Quantitative assessment of auditory cortex responses induced by imager acoustic noise. *Hum Brain Map* 7 (1999) 79-88
- (112) Thomsen T, Rimol LM, Ersland L, Hugdahl K: Dichotic listening reveals functional specificity in prefrontal cortex: an fMRI study. *Neuroimage* 21 (2004) 211-218
- (113) Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15(1) (2002) 273-289
- (114) Waldvogel D, van Gelderen P, Muelbacher W, Ziemann U, Immisch I, Hallett M: The relative metabolic demand of inhibition and excitation. *Nature* 406 (2000) 995-998
- (115) Westbury CF, Zatorre RJ, Evans AC: Quantifying variability in the planum temporale: A probability map. *Cerebral Cortex* 9 (1999) 392-405
- (116) Wilke M, Holland SK, Myseros JS, Schmithorst VJ, Ball WS: Functional magnetic resonance imaging in pediatrics. *Neuropediatrics* 34 (2003) 225-233
- (117) Wilke M, Schmithorst VI, Holland SK: Assessment of spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images in children. *Human Brain Mapping* 17 (2002) 48-60
- (118) Wilke M, Schmithorst VJ, Holland SK: Normative pediatric brain data for spatial normalization and segmentation differs from standard adult data. *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (2003) 749-757
- (119) Wise RJS, Greene J, Scott SK: Brain regions involved in articulation. *Lancet* 353 (1999) 1057-1061

- (120) Wohlleben B, Rosenfeld J, Gross M: Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen (AVWS). Erste Normwerte zur standardisierten Diagnostik bei Schulkindern. *HNO* 55 (2007) 403-410
- (121) Wohlschläger A, Kellermann T, Habel U: Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 133-148
- (122) Xiang H, Lin C, Ma, X, Zhang Z, Bower JM, Weng X, Gao J: Involvement of the cerebellum in semantic discrimination: An fMRI study. *Hum Brain Map* 18 (2003) 208-214
- (123) Xiao Z, Zhang JX, Wang X, Wu R, Hu X, Weng X, Tan LH: Differential activity in left inferior frontal gyrus for pseudowords and real words: An event-related fMRI study on auditory lexical decision. *Hum Brain Map* 25 (2005) 212-221
- (124) Xu B, Grafman J, Gaillard WD, Ishii K, Vega-Bermudez F, Pietrini P, Reeves-Tyer P, DiCamillo P, Theodore W: Conjoint and extended neural networks for the computation of speech codes: The neural basis of selective impairment in reading words and pseudowords. *Cereb Cortex* 11 (2001) 267-277
- (125) Zarahn E, Rakitin B, Abela D, Flynn J, Stern Y: Positive evidence against human hippocampal involvement in working memory maintenance of familiar stimuli. *Cereb Cortex* 15(3) (2005) 303-316
- (126) Zatorre RJ: Auditory cortex. In: Ramachandran (Ed): *Encyclopedia of the human brain*, Vol. 1. Elsevier Science, Academic press, USA, 2002, S.289-301
- (127) Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E, Gjedde A: Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 256(5058) (1992) 846-849
- (128) Zenner HP: Physiologische und biochemische Grundlagen des normalen und gestörten Gehörs. In: Helms J (Hrsg): *Ohr*. Aus der Reihe: Naumann HH (Hrsg): *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994, S. 81-211

9 Anlagen

Anlage 1: Für die fMRT ausgesuchte Wortpaare des HLDT

Block 1		Block 2		Block 3	
Kammer	Klammer	Macht	Nacht	rutschen	lutschen
Damm	Kamm	Dorn	Korn	Nixen	mixen
Kelle	Pelle	Knopf	Knopf	Zeit	Zeit
Reifen	Reifen	Reiter	Leiter	Kirsche	Kirche
naschen	naschen	Bach	Dach	Bogen	Boden
Hose	Rose	waschen	wachen	edel	edel
Haus	Maus	fein	sein	Klasse	Kasse
Streit	Streit	Schaf	Schlaf	Daumen	Daumen
krachen	Drachen	Hand	Hand	Ziege	Siege
Hahn	Bahn	Kreis	Preis	drei	Brei

Anlage 2: Reihenfolge der Pseudowörter des fMRT-Paradigmas basierend auf der HMS

Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5
tokalo	kujatore	pisano	sedanowabi	molimeta
sanorime	ropakitosa	nitamorima	dano	laroki
busato	migo	leman	rafisubamida	gelikatiso
labonitase	pelamituri	hamerokitapu	gebibalo	lurimera
likatopali	pogufahikure	deka	nebisatelotu	pinagotonaki
riba	kusimo	degameni	kora	sati

Anlage 3: Für die fMRT ausgesuchte Wortpaare des dichotischen Tests

Block 1	Linkes Ohr	Rechtes Ohr
	Die Hausschuhe	Der Malkasten
	Der Luftballon	Die Haustüre
	Der Zauberstab	Das Vogelnest
	Das Puppenkleid	Der Hampelmann
	Die Kinderuhr	Der Fußballplatz

Block 2	Linkes Ohr	Rechtes Ohr
	Das Märchenbuch	Der Schmetterling
	Das Motorrad	Der Teddybär
	Das Bilderbuch	Der Suppentopf
	Das Butterbrot	Der Klingelknopf
Das Unterhemd	Der Apfelbaum	

Block 3	Linkes Ohr	Rechtes Ohr
	Der Dachziegel	Die Sparbüchse
	Die Schlittenfahrt	Der Birnenbaum
	Die Gießkanne	Der Fußboden
	Die Rollschuhe	Der Schlafanzug
	Das Schaukelpferd	Der Weihnachtsbaum

Block 4	Linkes Ohr	Rechtes Ohr
	Das Riesenrad	Die Autobahn
	Die Rollschuhe	Der Schlafanzug
	Das Puppenspiel	Die Feuerwehr
	Das Schaukelpferd	Der Weihnachtsmann
	Der Wanderweg	Das Fischerboot

Block 5	Linkes Ohr	Rechtes Ohr
	Der Sandkasten	Die Turnschuhe
	Das Schaukelpferd	Der Weihnachtsmann
	Das Kinderbett	Die Eisenbahn
	Das Kerzenlicht	Der Weihnachtsbaum
	Der Schuhlöffel	Die Handschuhe

Block 6	Linkes Ohr	Rechtes Ohr
	Das Taschentuch	Der Kinderstuhl
	Das Kinderlied	Der Regenschirm
	Die Gießkanne	Der Fußboden
	Das Butterbrot	Der Klingelknopf
	Das Rennauto	Die Schildkröte

10 Thesen

1. Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen (AVWS) sind ein seltenes und komplexes Krankheitsbild, das mit einer ausführlichen Anamnese und einer großen Anzahl an audiometrischen und psychometrischen Tests diagnostiziert wird. Bildgebende Verfahren werden derzeit in der AVWS-Diagnostik nicht eingesetzt.
2. Mit der fMRT des Gehirns können zentrale Hörverarbeitungsprozesse dargestellt werden. Sie ist ein nicht-invasives Verfahren, das kein Kontrastmittel benötigt und von dem nach derzeitigem Wissenstand bei Beachtung der Kontraindikationen keine gesundheitsschädigende Wirkung ausgeht. Die fMRT erscheint daher geeignet, als bildgebendes Verfahren die Diagnostik der AVWS zu ergänzen.
3. Ziel der Studie ist die Entwicklung und Beurteilung von fMRT-Paradigmen, die auf standardmäßig in der AVWS-Diagnostik angewandten Hörtests beruhen. Mit diesen Paradigmen sollen die durch die Tests überprüften Teilfunktionen zentraler Hörverarbeitung dargestellt werden. Die modifizierten fMRT-Tests leiten sich vom Hannoverschen Lautdiskriminationstest (HLDT), der Hörmerkspanne mit sinnleeren Silben (HMS) und dem dichotischen Test ab.
4. Überprüft wurden die Paradigmen an elf gesunden Erwachsenen (23 bis 31 Jahre) und elf gesunden Kindern (sieben bis zehn Jahre). Die Erwachsenengruppe diente dem Einstellen einer Routine beim Messvorgang sowie der Darstellung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden zwischen Erwachsenen und Kindern. Die Kindergruppe ist gedacht als Vergleichsgruppe für eine spätere Studie an Kindern mit AVWS.
5. Die Kinder führten die AVWS-Hörtests bereits ein paar Tage vor der eigentlichen fMRT-Messung außerhalb des MRT-Gerätes durch, um mit den Aufgaben vertraut gemacht zu werden. Die Erwachsenen hörten die AVWS-Hörtests im MRT zum ersten Mal.

6. Die Paradigmen wurden im Blockdesign mit für jeden Test jeweils unterschiedlicher Blocklänge präsentiert. Jedes Paradigma bestand aus 30 Wortpaaren bzw. Pseudowörtern. Die MRT-Messung dauerte insgesamt ca. 30 Minuten und beinhaltete neben den fMRT-Messungen eine T1-gewichtete anatomische Aufnahme.
7. Mit dem HLDT wird die Fähigkeit, Phoneme zu unterscheiden getestet. Typisch für Studien zur Phonemverarbeitung ist die bei den Kindern gefundene Aktivierung des dorsalen superioren Temporallappens und des Broca-Areals. Als Ort spezifisch phonemischer Verarbeitung könnte der linke G. temporalis medius angesehen werden, in dem sich bei den Kindern das globale Maximum befand. Die beiden Insulae sind als Ort artikulatorischer Verarbeitung aktiviert worden. Die Erwachsenen zeigten ein ähnliches Aktivierungsmuster, nur dass nicht die Insulae, dagegen aber das Kleinhirn aktiviert waren.
8. Die HMS dient der Überprüfung des phonologischen Speichers, der Sequenzierungsleistung und der Fähigkeit zur phonematischen Differenzierung. Die bei Kindern und Erwachsenen gefundene bilaterale Aktivierung des G. temporalis superior ist typisch für Studien zur Pseudowortverarbeitung. Eine Belastung des phonologischen Speichers führt eigentlich zur Aktivierung des linken G. supramarginalis. Dieser liegt allerdings zum größten Teil außerhalb des untersuchten Bereichs, so dass zu einer eventuellen Aktivierung keine sichere Aussage getroffen werden kann. Der Hippocampus war bei den Kindern bilateral aktiviert. Dies könnte dem Umstand geschuldet sein, dass die Kinder die Tests bereits kannten und so eventuell ein Langzeit-Gedächtniseintrag bestand, der abgerufen wurde. Dagegen sind die Aktivierungen des Kleinhirns und des Broca-Areals, wie sie bei den Kindern gefunden wurden, typisch für Arbeitsgedächtnisaufgaben.
9. Mit dem dichotischen Test wird die Fähigkeit getestet, gleichzeitig eingehende Sprachsignale voneinander zu trennen. Dieser jeweils zuletzt durchgeführte Test konnte nur bei sechs der elf Kinder ausgewertet werden, was

wahrscheinlich am vermehrten Auftreten von Bewegungsartefakten lag oder aber an verminderter Konzentrationsfähigkeit. Die bei den Kindern gefundenen bilateralen Aktivierungen des G. temporalis superior sind typisch für dichotische Aufgaben. Die übrigen Aktivierungen wurden nur bei den Erwachsenen gefunden: linke Kleinhirnhemisphäre, linke Insula und linker G. frontalis inferior. Letztere Aktivierung tritt bei dichotischen Studien häufig auf und wird durch die starke Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses erklärt.

10. Die drei Hörtests zeigen im Wesentlichen typische Aktivierungsmuster. Auch die eigentlich untypische Aktivierung des Hippocampus bei der HMS kann erklärt und auch bei AVWS-Kindern erwartet werden. Die Ergebnisse der Kindergruppe beim dichotischen Test können durch die Ergebnisse der Erwachsenengruppe ergänzt werden und ergeben so ebenfalls ein typisches Bild.
11. Drei der insgesamt 14 rekrutierten Kinder weigerten sich, die MRT-Messung durchzuführen. Hatte sich ein Kind allerdings für die Messung entschieden, so brach es diese auch in keinem Fall ab. Bei einer nachfolgenden Befragung gaben die Kinder an, die Messung nicht als beängstigend oder die Aufgaben als zu schwierig empfunden zu haben.
12. Die insgesamt guten Ergebnisse legen nahe, die fMRT-Testreihe bei Kindern mit AVWS anzuwenden, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten zur gesunden Kontrollgruppe darzustellen und eine mögliche klinische Anwendung zu testen. So könnte die Diagnostik und die Überwachung des Therapieverlaufs bei Kindern mit AVWS bildgebend unterstützt werden.

Lebenslauf

Name: Yvette Bröcker

Anschrift: Robert-Franz-Ring 3
06108 Halle (Saale)

Heimatanschrift: Welserstr. 6-8
10777 Berlin

Geburtsdatum: 05.05.1981

Geburtsort: Berlin-Steglitz

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1987-1993 Finow-Grundschule Berlin-Schöneberg
1993-2000 Rückert-Gymnasium Berlin-Schöneberg
06/2000 Abitur

Hochschulbildung:

2000-2008 Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg
09/2002 Ärztliche Vorprüfung
02/2007-01/2008 Praktisches Jahr
04/2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2008 Approbation als Ärztin

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt zu haben.

Dabei habe ich mich keiner anderen als der von mir angegebenen Quellen und Hilfen bedient.

Datum

Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt zu haben.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Sabrina Kösling und Frau PD Dr. med. Sylva Bartel-Friedrich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die sehr gute fachliche Betreuung.

Herrn Dr. rer. nat. Manfred Knörger möchte ich besonders danken für die praktische Hilfe bei der Erstellung, Durchführung und Analyse der Experimente sowie für die Hilfe bei der Suche nach Probanden.

Danken möchte ich auch meiner Tante Dr. med. Gisela Albrecht für ihre Unterstützung und das Korrekturlesen.

Daniela Mamouris danke ich ebenfalls für das Korrekturlesen und ihre Hinweise aus fachfremder Sicht.

Christian Baisch gilt mein Dank für die technische Umsetzung der Original-Hörtests in die fMRT-Paradigmen.

Außerdem danke ich allen, die mich während der Fertigstellung der Arbeit unterstützt und immer wieder ermuntert haben.

Zum Schluss danke ich allen Probanden, besonders den Kindern und ihren Eltern, für ihre Bereitschaft, an dem Experiment teilzunehmen. Ohne sie wäre die Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen.