

A. Kral^{1,2}

¹ AG Auditorische Neurophysiologie, Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Neuroscience Program, School of Behavioral and Brain Sciences, University of Texas, Dallas

Frühe Hörerfahrung und sensible Entwicklungsphasen

Die neuronale Entwicklung ist eine progressive Sequenz von umfangreichen konstruktiven und reduktiven Prozessen (Zellteilung, Zellakkumulation, Zelldifferenzierung und Ausbildung von neuronalen Schaltkreisen) mit dem finalen Ziel der Etablierung adaptiver neuronaler Schaltkreise, welche zum adäquaten Verhalten führen. Die Entwicklung des Gehirns verläuft in mehreren Phasen, von denen einige erst postnatal ablaufen. Sie finden ihren Abschluss nach dem 18. Lebensjahr. Zur Erlangung der alltagstauglichen Hörfähigkeit ist die Hörerfahrung noch in der sensiblen Phase bis zum 4. Lebensjahr notwendig. Nachdem die Cochlea ihre Funktionalität erlangt hat (beim Menschen um die 26. Schwangerschaftswoche; [47, 58, 88]) wird ein Teil der Entwicklungsprozesse durch akustische Reize mitgesteuert. Die protrahierteste Entwicklung zeigt die Hirnrinde. Diese ist auch für die komplexesten Leistungen des Gehirns verantwortlich, zu denen u. a. bewusste Wahrnehmung und das Lernen zählen.

Auditorischer Kortex

Entstehung

Die zelluläre Grundlage des auditorischen Kortex formt sich sehr früh. Schon in der 12.–13. Woche nach der Konzeption (p.c.)

kann man im Gehirn kortikale Schichten erkennen ([71], Übersicht in [66]). Die ersten afferenten Axone erreichen den Kortex (seine tiefe Schichten) in der 22. Woche p.c. [70, 52]. Die Myelinisierung der afferenten Hörbahn fängt um die 23. Woche p.c. an und schreitet im Hirnstamm bis zum Ende des 1. Lebensjahres postnatal (p.n.) fort [87]. Nur wenige afferente Fasern im Kortex sind bei Geburt myelinisiert (Übersicht in [15]). Die Radiatio acustica myelinisiert in den ersten 4 Lebensjahren [130, 57], die Myelinisierung von kortikokortikalen Verbindungen schreitet bis ins Erwachsenenalter fort [94, 41].

Jesse L. Conel hat in einer monumentalen Arbeit die Struktur der kortikalen Neurone des Menschen untersucht und u. a. festgestellt, dass sich die Komplexität deren Dendritenbäume in den ersten Lebensjahren dramatisch ändert [20]. Erst sind die Dendritenbäume recht wenig strukturiert, sie nehmen aber innerhalb der ersten Jahre an Komplexität deutlich zu, um im auditorischen Kortex ein Maximum an Komplexität im 4. Lebensjahr zu erreichen [61]. Danach fällt die Komplexität wieder ab.

Da die Dendriten Synapsen tragen, konnte angenommen werden, dass sich auch die Anzahl der Synapsen entsprechend verändert. Dies wurde später mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen bestätigt [54]. Von der Geburt bis zum 4. Lebensjahr wurde im auditorischen Kortex eine massive Zunahme der Synapsen beobachtet [54], danach kam es

zu einer umfangreichen, aber viel langsameren Abnahme der Synapsenzahlen auf ein Niveau von etwa der Hälfte der Maximalwerte im 15. Lebensjahr. Folglich wurde eine massive Synaptogenese mit darauf folgender synaptischer Elimination („pruning“) nachgewiesen. Die Anzahl der Synapsen bestimmt die „Rechenleistung“ der neuronalen Netzwerke. Eine Reduktion der Synapsenzahl ab dem 4. Lebensjahr ist daher nicht leicht erklärbar, denn die kognitiven Fähigkeiten des Kindes verringern sich mit steigendem Alter nicht, sondern nehmen zu.

➤ Von der Geburt bis zum 4. Lebensjahr wurde im auditorischen Kortex eine massive Zunahme der Synapsen beobachtet

Eine Erklärung dieses Phänomens bietet die Theorie der synaptischen Selektion: Es wurde postuliert, dass die synaptische Elimination von der synaptischen Aktivität abhängt. Nur die Synapsen werden abgebaut, die nicht genutzt werden [17, 18]. Das würde erklären, warum der Synapsenabbau keine negativen kognitiven Folgen hat.

Funktionale Entwicklung

Nach der Geburt kann man auch umfangreiche Veränderungen der neuronalen Funktion in sensorischen Systemen beobachten. Diese Veränderungen wur-

den mit neurophysiologischen Methoden am Tiermodell und ebenfalls mit psychophysischen, elektroenzephalographischen und bildgebenden Methoden am Menschen untersucht.

Die synaptischen Eigenschaften unterlaufen mit steigendem Alter einem Reifungsprozess. Erste kortikale Synapsen sind vom Gray-Typ I (exzitatorisch; [84]). Als Erste konnten NMDA-Rezeptoren im Kortex nachweisen werden [80], danach AMPA-Rezeptoren [16]. Inhibition ist erst nach der Exzitation funktionsfähig, wobei GABAerge Synapsen anfänglich erregende Effekte aufweisen (subkortikal: [109]; kortikal: [93], Übersicht in [3]). Im juvenilen auditorischen Kortex dauerten die exzitatorischen postsynaptischen Potenziale (EPSPs) deutlich länger als beim erwachsenen Tier [1]. Einerseits weil sie mehr über NMDA-Ströme als AMPA-Ströme vermittelt wurden, andererseits weil die beteiligten Ionenkanäle eine unreife Struktur mit „juvenilen“ Untereinheiten besaßen ([53]; Übersicht in [123]). Durch die juvenile Synapse fließt der synaptische Strom länger und depolarisiert die postsynaptische Zelle stärker, was zum leichteren Erreichen der Plastizitätsschwelle führt. Die synaptische Plastizität ist also bei jungen Tieren leichter auslösbar als beim Erwachsenen [23]. Daraus folgt, dass sich das juvenile Gehirn leichter umorganisieren kann.

► Die synaptische Plastizität ist bei jungen Tieren leichter auslösbar als beim Erwachsenen

Unter den verschiedenen Teilen des Gehirns reift die Hirnrinde am langsamsten (Übersicht in [11, 12]). Zusätzlich ist die Reifungsgeschwindigkeit auch abhängig von dem Parameter, den man untersucht. Einige Eigenschaften der Nervenzellen tauchen sehr früh in der Entwicklung auf. Die Erregungsschwellen von Zellen bei akustischer Reizung sind hauptsächlich durch kochleäre Schwellen bedingt [12]. Die Latenzen der neuronalen Antworten reifen hingegen langsamer [11, 33, 68]. Leider ist die Spontanaktivität durch die Narkose stark beeinflusst. Dennoch konnte gezeigt werden, dass sich die Spontanaktivität in der postnatalen Entwicklung

kohärent mit der Synaptogenese ändert (je mehr Synapsen, desto höher die Spontanaktivität; [33]). Die Frequenzabstimmung einzelner Neurone ist durch die Konvergenz und Divergenz der Projektionen und durch die exzitatorisch-inhibitorische Balance bedingt. Die thalamo-kortikale Divergenz nimmt mit dem Alter erst zu, um dann wieder abzunehmen [131, 68]. Die Frequenzabstimmung verändert sich unterschiedlich in den verschiedenen auditorischen Strukturen: Subkortikal verschärft sich die Frequenzabstimmung mit dem Alter [86], kortikal ist die Entwicklungssequenz aufgrund der funktionalen Unterschiede der einzelnen Zellen nicht einheitlich [33, 8].

Die sich am langsamsten entwickelnde elementare Eigenschaft der kortikalen Zellen ist die Sensitivität auf Modulationen. Die maximale Modulationsfrequenz, auf die die Zellen noch ankoppeln, reift erst gegen den 5. Monat p.n. bei der Katze aus [33]. Dies ist bedingt durch die Reifung der postexzitatorischen Hemmung, deren Entwicklung sich erst kurz vor der sexuellen Reife abschließt [32, 68].

Postnatale Entwicklung des Kindes

Die postnatalen Veränderungen des Nervensystems finden sich naturgemäß im Verhalten des Kindes wieder. Schon von Geburt an zeigt ein Kind eine Präferenz für die Mutterstimme und die Muttersprache [28, 83, 78]. Dies konnte auch mit bildgebenden Verfahren schon früh nach der Geburt nachgewiesen werden [29, 30, 95]. Geräusche im Mutterleib (Atmung, Herzschlag, Stimme der Mutter, Darmgeräusche) können das fetale Hörsystem aktivieren. Auch laute Geräusche außerhalb des Mutterleibs können Reaktionen des Fötus auslösen [58, 119]. Dies alles beweist, dass schon eine intrauterine Hörerfahrung durchaus signifikante Effekte auf die Hirnentwicklung hat. Das Sprachverständnis selbst entwickelt sich natürlich erst später, wenn das Kind mit der Umwelt interagiert.

In den ersten postnatalen Monaten kann ein Kind alle Phoneme aller Sprachen der Welt unterscheiden. Während des 1. Jahres (zwischen 8. und 12. Monat p.n.) verliert sich jedoch die Unterscheidungs-

fähigkeit für die Phoneme, die in der Muttersprache nicht unterschieden werden (die nicht distinktiv sind; [125, 126]; Übersicht in [73]). So kennt zwar z. B. japanisch ein Phonem, das dem „r“ ähnlich ist, aber es ist niemals distinktiv (muss niemals von „l“ unterschieden werden). Japanische Kinder verlieren folglich zwischen 8. und 12. Lebensmonat ihre Fähigkeit zur Unterscheidung von „r“ und „l“ (Übersicht in [73]). Das Kind lernt von individuellen Eigenschaften des akustischen Reizes zu abstrahieren und das allgemeine Muster im akustischen Strom zu erkennen. Dadurch spezialisiert es sich auf das phonetische System der Muttersprache und verliert durch die erlernte Abstraktion auch die Unterscheidungsfähigkeit für „fremde“ (in der Muttersprache nicht distinktive) akustische Merkmale. Das Sprachverständnis im Störschall verbessert sich in den ersten 5 Lebensjahren zunehmend, was eine weitere Reifung in der elementaren auditorischen Analysefähigkeit beweist [36, 37, 35].

Mit der Wahrnehmung geht auch eine Entwicklung der Sprachproduktion einher (Übersicht in [5]). Die ersten sprachrelevanten Produktionen tauchen um den 3.–4. Lebensmonat p.n. auf: Das Kind fängt an, Vokale zu produzieren und experimentiert mit ihnen (1. Lallphase). Erwachsene wiederum passen unbewusst ihre Sprache an das noch unreife Hörsystem an, indem sie das Tempo herabsetzen und einzelne Vokale akustisch weiter auseinanderziehen – sie sprechen die „Amensprache“ („motherese“ oder „parenthese“; [118, 117, 72, 74]). Um den 6.–8. Lebensmonat p.n. beginnt das Kind Konsonanten und Vokale zu kombinieren (2. Lallphase; [24, 103, 91, 6, 92, 56]). Dabei erlernt es, wie die Artikulationsorgane eine schnelle Abfolge der Phoneme generieren können, indem sie sich schon auf die jeweils nachfolgenden Phoneme artikulatorisch vorbereiten. Eine Voraussetzung dafür ist jedoch die Fähigkeit, von individuellen akustischen Merkmalen im Gehörsystem zu abstrahieren und das allgemeine Muster zu erkennen. Das Kind entwickelt die sog. phonologischen Kategorien. Die 2. Lallphase ist daher von Hörerfahrung abhängig. Es zeigt sich z. B., dass Franzosen am Lallen erkennen können, ob die Kinder in französischen Fami-

lien aufwachsen, oder ob sie gerade Chinesisch oder Arabisch als Muttersprache lernen [9].

Die Sprachentwicklung schreitet nach der Beendigung des 1. Lebensjahres weiter: Die ersten Worte werden in der Regel zwischen dem 10. und 15. Lebensmonat gebildet, wobei häufig sog. „Protowörter“ produziert werden, die keine Ähnlichkeit mit einem Wort der Muttersprache aufweisen („brmm-brmm“, [2]). Mit 18 Monaten steigt das Vokabular dann auf bis zu 50 Wörter. Die ersten einfachen Sätze (2-Wort-Sequenzen mit einer starren Abfolge) werden um den 18. Lebensmonat gebildet [7, 10]. Die syntaktischen und semantischen Eigenschaften verbessern sich über das 4. Lebensjahr bis in die Teenager-Jahre hinaus (Übersicht in [105, 42]).

Eine interessante, historisch mehrfach gestellte Frage ist, ob sich Sprachfähigkeit auch ohne äußere Einflüsse entwickeln kann. So wurde wiederholt versucht, Neugeborene ohne Sprachstimulation aufwachsen zu lassen. Berüchtigt sind solche „Experimente“ von Pharao Psammetich I. (7. Jh. v. Chr.), Kaiser Friedrich II. (12. Jh. n. Chr.) und König Jakob IV. (15. Jh. n. Chr.). Die sprachdeprivierten Kinder starben früh und entwickelten keine Sprache. Psammetich hat geglaubt, ein phrygisches Wort bei den 2 Kindern erkannt zu haben, die er zusammen, jedoch ohne Sprachkontakt zu Erwachsenen, aufwachsen ließ – daraus folgerte er, dass Phrygisch der Ursprung aller Sprachen ist (vergl. [97]).

Es existiert etwa ein Dutzend besser belegter Fallgeschichten von Kindern, die ohne sprachliche Stimulation aufgewachsen sind (Wolfskinder, engl. „wild children“; z. B. [25]). Eine Metaanalyse dieser Daten deutet darauf hin, dass bei kongenitaler Sprachdeprivation über die ersten 7–10 Lebensjahre ein späteres Erlernen der Sprache nicht mehr vollständig möglich ist [116]. Solche Fallgeschichten zeigen auf dramatische Weise, welche Folgen das Fehlen von sozialem Umgang und Sprache auf die Entwicklung haben. Die Resultate müssen aber mit Vorsicht interpretiert werden, da einerseits soziale und sprachliche Deprivation in Kombination auftraten, und andererseits angeborene Hirnschädigungen in diesen Fällen nicht auszuschließen sind.

HNO 2009 DOI 10.1007/s00106-008-1877-9
© Springer Medizin Verlag 2009

A. Kral

Frühe Hörerfahrung und sensible Entwicklungsphasen

Zusammenfassung

In dieser Übersicht über Studien zu funktionellen Defiziten im auditorischen Kortex kongenital gehörloser Tiere erfolgt deren Vergleich mit Bildungs- und psychophysischen Daten prälingual ertaubter Menschen. Es zeigt sich dabei, dass die Entwicklung des auditorischen Kortex von der fehlenden Hörerfahrung beeinflusst wird. Bei Menschen gibt es zum Erlangen des Hörens nach angeborener Gehörlosigkeit eine sensible Phase von 4 Jahren, doch schon in dieser Phase nimmt die kortikale Plastizität mit zunehmendem Alter ab. Die sensible Phase beruht auf entwicklungsbedingter Änderung der synaptischen Plastizität, Modifizierung der Synaptogenese und des Synapsenabbaus

sowie der Vernetzung des auditorischen Kortex, außerdem sind dafür auch fehlende Top-down-Einflüsse von übergeordneten auditorischen Arealen wesentlich. All dies trägt bei zur Abnahme der Fähigkeit zur kortikalen Plastizität während der postnatalen Entwicklung bei. Daher ist aus neurophysiologischer Sicht die Früherkennung einer Schwerhörigkeit eine wichtige Voraussetzung für die wirksame Therapie.

Schlüsselwörter

Gehörlosigkeit · Früherkennung · Sensible Phase · Bottom-up-Einflüsse · Top-down-Einflüsse

Early hearing experience and sensitive developmental periods

Abstract

This article reviews the studies on functional deficits in the auditory cortex of congenitally deaf animals. It compares their results with psychophysical and imaging data obtained from prelingually deaf humans. The studies demonstrate that the development of the auditory cortex is affected by the absence of hearing experience. In humans, the restoration of hearing after congenital deafness shows a sensitive period of 4 years, whereas even within this sensitive period cortical plasticity is already decreasing with increasing age. The reasons for the sensitive period are developmental changes of synaptic plasticity, developmentally modified synaptogen-

esis and synaptic pruning as well as changes in connectivity of the auditory cortex. Absence of top-down interactions from higher order auditory areas is another cardinal reason for the sensitive period. All these mechanisms contribute to the decreasing capacity for cortical plasticity during postnatal development. From the developmental and neurophysiological point of view, an early identification of hearing loss is an important prerequisite for effective therapy.

Keywords

Deafness · Early detection · Sensitive period · Bottom-up effects · Top-down effects

Ein besonderer Fall der Deprivation entsteht, wenn die Mitglieder einer Gesellschaft keine gemeinsame Sprache sprechen. Eine solche Situation entstand in der Sklaverei, wenn Sklaven aus unterschiedlichen Ländern eingekauft wurden und zusammen leben mussten (aufgetreten auf den Seychellen, Mauritius und in Hawaii).

► Sprachverständnis kann sich nur bei früher „Sprachstimulation“ entwickeln

Da sie keine gemeinsame Sprache gesprochen haben, entwickelten sie ein Vokabular, das aus Wörtern der einzelnen Sprachen bestand – die sog. Pidgin-Sprache [4]. Diese Sprache besitzt keine Grammatik. Die Kinder dieser Sklaven, die ohne Kontakt zu anderen Sprachen aufwuchsen, veränderten die Pidgin-Sprache qualitativ: sie entwickelten eine eigene neue Grammatik (es entstand aus der Pidgin-Sprache die kreolische Sprache, [4]). Dies zeigt, wie schon mehrere Jahrzehnte davor vermutet worden ist [19], dass die Fähigkeit, grammatikalische Strukturen auszubilden, angeboren ist.

Gehörlosigkeit und Sprache

Natürliche Sprachkommunikation wird in der Regel in akustischer Form erlernt. Akustische Kommunikation bietet phylogenetische Vorteile: Akustische Signale sind am besten geeignet für eine schnelle Weitergabe von Informationen und sind durch Vegetation und andere Umwelthin-dernisse am wenigsten beeinflusst. Sprache kann auch auf nichtakustischen Weg erlernt werden, wie die Gebärdensprachen demonstrieren (Übersicht in [42]). Jedoch erlernen hörende Kinder von gehörlosen Eltern schon bei einem Minimum an akustischer Sprachreizung die gesprochene Sprache, vorausgesetzt sie haben mindestens 5 h/Woche kommunikativen Kontakt zu Sprechenden (passives Fernsehen allein reicht dazu nicht; Übersicht in [115]).

Gebärdensprachen haben eine voll entwickelte grammatikalische Struktur und können zweifellos als „vollständige“ Sprachen verstanden werden. Gehörlose Kinder neigen dazu, ohne Training ei-

ne rudimentäre Protosprache in Gebärdensform zu entwickeln („homesign“, [43, 44, 45]), die jedoch eine stark reduzierte Grammatik aufweist. Vollständige Zeichensprachen müssen, wie die akustische Sprachkommunikation, durch Beobachtung und Interaktion erlernt werden, was bei hörenden Eltern, die dieser Sprache nicht mächtig sind, auf Schwierigkeiten stößt. Ein weiterer Nachteil dieser Kommunikationsform ist ihre Begrenzung auf die (immer kleiner werdende) Gehörlosenkommunität, sodass die Kommunikationsmöglichkeit im Alltag stark eingeschränkt ist.

Die Gebärdensprache kann die auditorischen neuronalen Schaltkreise nicht reifen lassen. Lernt ein gehörloses Kind die Gebärdensprache, bleiben die auditorischen Schaltkreise trotz Erlernens der symbolischen Kommunikation unreif. Es zeigte sich, dass prälingual gehörlose Kinder, die nach dem 5. Lebensjahr mit einem Kochleaimplantat („cochlear implant“, CI) ausgestattet wurden, ein signifikant schlechteres Sprachverständnis erlangten als Kinder, die mit dem gleichen Kochleaimplantat vor dem 5. Lebensjahr versorgt worden sind [120, 27, 122, 40, 39, 121, 13, 14]. Es besteht also eine sensible (kritische) Phase für die Sprachentwicklung über ein Kochleaimplantat. Dies ist umso erstaunlicher, da bei postlingual ertaubten Patienten auch nach Jahrzehnten von Gehörlosigkeit ein Sprachverständnis über das Implantat erlernbar bleibt.

► Es besteht eine sensible Phase für die Sprachentwicklung über ein Kochleaimplantat

Wir haben uns in den letzten 10 Jahren mit der Frage beschäftigt, warum dies der Fall ist.

Deprivation und sensible Phasen

Gehörlosigkeit gibt es in unterschiedlichen Ausprägungen, wobei die sog. Scheibe-Dysplasie des Innenohrs am häufigsten auftritt [55, 46, 127]. Bei dieser Form sind sowohl das knöcherne Labyrinth als auch das Ganglion spirale (die Hörnervfasern) erhalten. Dadurch ist es möglich, die Hörnervfasern durch ein Kochleaimplantat effektiv zu stimulieren. Für exper-

imentelle Zwecke wurden pharmakologisch ertaubte Tiere als Modell untersucht. Die pharmakologische Ertaubung führte jedoch zum Absterben von 50–90% aller Ganglienzellen [76, 31], was die Effektivität einer CI-Stimulation beeinträchtigt. Wir haben uns deshalb eine kongenital gehörlose Spezies als Tiermodell ausgesucht, die – dem Menschen ähnlich – einen exzellenten Hörnerverhalt zeigt: die kongenital gehörlose Katze [81, 49]. Bei diesen Tieren ist es möglich, unter kontrollierten Bedingungen die funktionalen Eigenschaften einzelner Zellen und deren Netzwerke im Hörsystem zu untersuchen, in dem die Hörnervfasern elektrisch (mit Kochleaimplantaten) gereizt werden.

Wir konnten nachweisen, dass trotz morphologischer Veränderungen auf Synapsenebene im auditorischen Hirnstamm [75, 108, 107, 106] und trotz dystrophischer Veränderungen der Zellen im Hirnstamm [50, 48] die Konnektivität des auditorischen Systems erhalten bleibt und sogar eine rudimentäre Nukleotopie aufweist [50]. Folglich entwickelt sich die Verschaltung der afferenten Hörbahn auch ohne Hörerfahrung. Erst im auditorischen Kortex fanden wir umfangreiche Defizite. Obwohl Zellen des primären auditorischen Kortex auf die Elektrostimulation des Hörnervs antworten konnten, war die funktionale Architektur der kortikalen Säule gestört. Einerseits zeigte sie eine verzögerte Aktivierung der oberflächlichen (supragranulären) Schichten, andererseits reduzierte sich die Aktivität in den tiefen (infragranulären) Schichten [59, 63, 64]. Eine chronische Elektrostimulation mit einem portablen Prozessor und biologisch relevanten akustischen Reizen führte zur Normalisierung der Aktivität in der kortikalen Säule [59]. Wir konnten auch eine eindeutige Abhängigkeit dieses Effekts von der Dauer der Stimulation zeigen [69]. Das belegt, dass die Normalisierung der Aktivität in der kortikalen Säule spezifisch durch die chronische Stimulation verursacht worden ist.

Zusätzlich reiften durch die chronische Elektrostimulation die funktionalen Eigenschaften der kortikalen Zellen. Gleiche elektrische Reize wurden von unterschiedlichen Zellen unterschiedlich beantwortet, und einzelne Zellen zeigten differenzierte Antworten auf unterschiedliche

Reize [69]. Dies beweist, dass die Neurone des auditorischen Kortex nach chronischer Elektrostimulation eine Sensitivität für die unterschiedlichen Merkmale der auditorischen Reize entwickeln.

Chronische elektrische Stimulation mit Kochleaimplantaten lässt den auditorischen Kortex „nachreifen“. Der Umfang der kortikalen Plastizität¹ im auditorischen Kortex war vom Implantationsalter abhängig [64, 65]: Spätere Implantation hatte eine langsamere Adaptation an die Stimulation zur Folge. Dieses Phänomen konnte von einer anderen Arbeitsgruppe im Mittelhirn nicht beobachtet werden [85]. Da zusammen mit unseren Arbeiten auch eine andere Arbeitsgruppe eine kortikale sensible Phase für Plastizität nachgewiesen hat [132], kann gefolgert werden, dass die kognitiv (behavioral) beobachtete sensible Phase von gehörlosen Kindern auf kortikalen Prozessen beruht. Um die Reifung des Kortex zu initiieren, muss die chronische Elektrostimulation früh anfangen.

Für die Aufklärung der Ursache der sensiblen Phase musste die postnatale Entwicklung des auditorischen Kortex untersucht werden. Katzen erreichen die sexuelle Reife um den 6. Lebensmonat. In den ersten Lebenswochen konnte bei hörenden Kontrolltieren nur eine geringe synaptische Aktivität im primären auditorischen Kortex durch auditorische Reize evoziert werden. Diese vergrößerte sich jedoch zwischen dem 1. und 2. Lebensmonat [68], zeitlich parallel zur Synaptogenese im primären visuellen Kortex ([21, 22, 128, 129]; die entsprechenden auditorischen Synapsenzahlen sind unbekannt). Ab dem 3. Lebensmonat kam es zu einer Reduktion der synaptischen Aktivität auf das Erwachseneniveau bis zum 4.–6. Le-

bensmonat, wiederum annähernd parallel zur synaptischen Elimination im visuellen Kortex [129]. Eine solche Entwicklungssequenz spiegelt also höchstwahrscheinlich die postnatale Synaptogenese (bis etwa 1,5 Lebensmonate) und die nachfolgende synaptische Elimination wider. Erst um den 3. Lebensmonat fanden wir eine differenzierte Aktivität in den tiefen (infragranulären) Schichten bei hörkompetenten Tieren [68].

Die beschriebene Entwicklungssequenz war bei gehörlosen Tieren umfangreich verändert [68]: Die funktionale Synapsenentwicklung war verzögert und erreichte das Maximum an synaptischer Aktivität im 3. Lebensmonat. Danach reduzierte sich die synaptische Aktivität signifikant unter das normale Niveau. Die infragranulären Schichten entwickelten in keinem Alter eine Aktivität, die den hörenden Tieren entsprechen würde. Diese Daten beweisen, dass die Gehörlosigkeit massive Defizite in der kortikalen Entwicklungssequenz zur Folge hat, welche dann die undifferenzierten Antworteigenschaften bei erwachsenen gehörlosen Tieren erklärt [69].

Mechanismen der sensiblen Phasen

Die sensible Phase hat eine Vielzahl von Ursachen. Molekularbiologisch gesehen ist die entwicklungsbedingte Veränderung der synaptischen Übertragung einer der Puzzlesteine. Durch die Reduktion der Dauer von postsynaptischen Potenzialen kommt es zu einer altersbedingten Abnahme der synaptischen Plastizität [23, 110, 60]. Trotzdem bleibt eine Plastizität, wenn auch in erheblich reduziertem Umfang, bis ins Erwachsenenalter erhalten [65, 69]. Falls die Reduktion der synaptischen Plastizität die einzige Ursache für die sensible Phase wäre, müssten die Kinder mit später Implantation zwar deutlich längere Zeit zum Erlernen der Sprache brauchen, aber im Prinzip die gleichen Erfolge beim Sprachverständnis erreichen können wie die Kinder mit früher Implantation. Dies widerspricht der klinischen Erfahrung. Die beobachtete sensible Phase muss zusätzliche Ursachen haben.

Einerseits ist sie durch die veränderte Synaptogenese und synaptische Elimination zu erklären [68]: Beim Gehörlosen werden kaum auditorische Synapsen aktiviert. Folglich wird die synaptische Elimination nicht auf funktional unbedeutende Synapsen limitiert, sondern erstreckt sich zusätzlich auch auf potenziell wichtige Synapsen. Später, nach der Implantation, können wegen der reduzierten Synapsenzahlen nicht alle notwendigen Eigenschaften der Reize im auditorischen Kortex repräsentiert werden. So kann der Kortex auch nicht lernen, ihnen die notwendige Bedeutung zuzuordnen. Lernen führt nicht mehr zu adaptivem Verhalten. Der Gehörlose verpasst die frühe Phase der hohen synaptischen Plastizität.

► Beim Gehörlosen erstreckt sich die synaptische Elimination auch auf potenziell wichtige Synapsen

Ein weiterer Grund für sensible Phasen liegt in der Reduktion der Aktivierbarkeit von tiefen kortikalen Schichten. Die tiefen Schichten des Kortex bekommen Eingänge von höheren auditorischen Arealen (Top-down-Einflüsse z. B. vom sekundären auditorischen Kortex; [104]). Die auditorischen Areale fungieren wie eine funktionelle Einheit, dennoch können unterschiedlichen Arealen unterschiedliche Bedeutungen für die auditorische Leistung zugeordnet werden [82, 79].

Die Funktion des auditorischen Kortex besteht darin, aus der afferenten neuronalen Aktivität das biologisch relevante auditorische Ereignis zu identifizieren: Ist das, was ich höre, der tropfende Wasserhahn, der fallende Schlüsselbund oder der bellende Hund? Das auditorische Ereignis (Objekt) als neuronale Repräsentation des sensorischen Reizes entsteht im Zusammenspiel von primären und höheren Arealen. Die primären Areale repräsentieren dabei die akustischen Eigenschaften (Frequenzspektrum, Intensität, binaurale Zeit- und Intensitätsverhältnisse usw.) des auditorischen Objekts, das das Gehirn gerade verarbeitet. Die höheren Areale dienen der Synthese dieser Eigenschaften im Sinne der Repräsentation des auditorischen Objekts. Dabei passiert aber beides gleichzeitig, und die Ak-

¹ Die kortikale Plastizität beschreibt die Fähigkeit des auditorischen Kortex, seine Antworteigenschaften erfahrungsbedingt zu verändern. Synaptische Plastizität hingegen bezeichnet die Fähigkeit einer einzelnen Synapse, ihre Effizienz aktivitätsabhängig zu verändern. Kortikale Plastizität ist mehr als synaptische Plastizität: Es ist ein Vorgang, an dem synaptische Plastizität von vielen Synapsen beteiligt ist. Nur die Synapsen können sich verändern, die an aktiven Neuronen befindlich sind, was von der Funktion ganzer neuronaler Netze abhängig ist. Zusätzlich sind an kortikaler Plastizität andere Plastizitätsformen beteiligt (Übersicht in [89]).

tivitäten in primären und höheren Arealen bedingen und beeinflussen einander. Nur jene Aktivität kann sich im primären Kortex ausbilden, welche auch in die neuronalen Netzwerke der höheren Areale „hineinpasst“. Die kortikale Repräsentation des auditorischen Objekts ist die Folge eines dynamischen Zusammenspiels der frühen Areale mit den höheren Arealen [51]. Nur dadurch können wir akustische Reize erkennen und sie ihrer Ursache zuordnen.

Ein klassisches Beispiel für Top-down-Einflüsse ist der „phonemic restoration effect“ [124]. Richard M. Warren hat ein Phonem in einem Satz durch ein kurzes nichtsprachliches Geräusch (Husten) ersetzt und erwachsene Probanden gebeten, diese Modifikation im Satz zu identifizieren. Etwa 90% der untersuchten Probanden konnten gar keine Modifikation entdecken, und die restlichen 10%, denen etwas in dem akustischen Signal auffiel, waren nicht im Stande, die Stelle der Modifikation im Satz korrekt zu bestimmen. Das Gehirn fügte also das fehlende Phonem erfahrungsbedingt („top-down“) in die Wahrnehmung ein. Interessanterweise führte dieses Ausfüllen der Lücke so weit, dass die Probanden die Lücke gar nicht hörten. Das zeigt, dass auch die elementare Wahrnehmung durch das Bottom-up- und Top-down-Zusammenspiel bestimmt wird, wobei auch Koartikulation dazu einen Beitrag leisten könnte.

Top-down-Beispiele finden sich auch beim Verständnis von Sinussprache, welche beim ersten Hören unverständlich ist, nach der Präsentation des Originalsignals jedoch klar verständlich wird [26]. Auch kochleaimplantierte Patienten berichten, dass mit der Dauer der Nutzung des Implantats das „Fremdartige“ der elektrisch evozierten Perzeption verloren geht, was auf eine Anpassung des phonetischen (auditorischen) Klassifikators in höheren auditorischen Arealen zurückgeht. Ein Fehlen der Top-down-Einflüsse würde das Sprachverständnis deutlich erschweren.

Top-down-Einflüsse kontrollieren auch die kortikale Plastizität. Die Plastizität kann auf bestimmte Bestandteile des sensorischen Eingangs gerichtet werden [51]. Wir können selektiv lernen, indem wir uns gezielt Teile des sensorischen Eingangs merken und andere ignorieren.

Ein solches zielgerichtetes selektives Lernen ist mit Top-down-Interaktionen von höheren kognitiven Repräsentationen erklärbar [62]. Beim juvenilen Gehirn sind jedoch höhere kognitive Repräsentationen noch nicht vorhanden. Diese entwickeln sich durch sensorische Reize und die aktive Interaktion mit der Umwelt. Der Prozess wird durch die juvenile (hohe) synaptische Effizienz, die juvenile (hohe) Plastizität und die „überschießende“ Synaptogenese ermöglicht [62].

Die Plastizität kann durch Top-down-Einflüsse auf bestimmte Bestandteile des sensorischen Eingangs gerichtet werden

Falls sich jedoch bei gehörlosen Individuen diese Top-down-Einflüsse nicht entwickeln können, die frühe Phase hoher synaptischer Plastizität (hoher synaptischer Aktivität mit langdauernden EPSPs) verpasst wird und zusätzlich Synapsen eliminiert werden [68, 61], ist das Lernen langsamer und kann nicht gezielt moduliert werden. Das erklärt, warum trotz vorhandener (reduzierter, adulter) synaptischer Plastizität die Kinder mit später Implantation die Sprache nicht mehr erlernen: durch Fehlen der Top-down-Regelung ist das Lernen nicht mehr zielgerichtet und wird hauptsächlich durch die physikalischen Merkmale der auditorischen Reize und ihre Intensität gesteuert.

Das Fehlen von Top-down-Einflüssen auf die Verarbeitung des auditorischen Eingangs stellt einen der Hauptgründe für die sensible (kritische) Phase für eine Kochleaimplantation dar [61, 62]. Mit anderen Worten: Eine Entkopplung von Top-down-Einflüssen ist ein wesentlicher Grund für die sensible Phase.

Ein möglicher Grund dieser „Entkopplung“ der primären auditorischen Areale von den höheren könnte in der Rekrutierung der höheren auditorischen Areale durch andere Sinnessysteme liegen. Unsere Untersuchungen mit genau kontrollierten visuellen Reizen konnten zeigen, dass keine Rekrutierung des primären auditorischen Kortex bei den gehörlosen Tieren wahrscheinlich ist [67]. Verhaltensexperimente mit reversibler Inaktivierung von einzelnen Arealen haben jedoch eine visuelle Rekrutierung höherer Areale (PAF

und DZ) nachgewiesen und zeigten, dass sie für die bessere Leistung im visuellen Bereich zuständig sind (Lomber u. Kral, in Vorbereitung). Eine Übernahme der höheren Areale für neue (visuelle) Funktionen ist also ein weiterer Grund für eine Entkopplung der primären und höheren Areale bei Gehörlosigkeit.

Neurophysiologie des Kindes

Unsere Ergebnisse stimmen sehr gut mit den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren beim Menschen überein. Einerseits konnten elektroenzephalographische Untersuchungen zeigen, dass prälingual ertaubte Kinder mit später Implantation (10.–12. Lebensjahr) keine N1-Welle entwickeln [100, 101]. Die N1-Welle wird von höheren auditorischen Arealen, jedoch nicht von den primären Arealen generiert [77]. Dies würde weiter die These der Entkopplung der primären und höheren Areale stützen. Die vorausgehende P1-Welle hat ihre Quelle in den primären und z. T. in den sekundären auditorischen Arealen [77]. Bei dieser Welle konnte bei hörenden Kindern eine systematische Verkürzung ihrer Latenz mit steigendem Alter nachgewiesen werden [114, 102], wobei die perilingual gehörlosen Kinder mit Kochleaimplantat eine Verzögerung dieser Entwicklung zeigten. Die Latenz dieser Welle war bei Kindern mit Kochleaimplantat um die Zeit der Gehörlosigkeit verzögert [99, 34].

Der Befund wurde im Sinne einer „Time-in-sound-Hypothese“ erklärt. Nach dieser Hypothese entspricht die Verlängerung der Latenz von P1 der Dauer der Gehörlosigkeit. Obwohl sich nach der Implantation die Latenz verkürzte, holten diese Kinder die Verzögerung nicht ein. Als jedoch Kinder vor dem 4. Lebensjahr ein Implantat erhielten, zeigte sich binnen weniger Monate nach der Implantation eine vollständige Kompensation dieser Verzögerung [111, 112, 113]. Diese Daten korrespondieren mit der Entwicklung der Latenz der Feldpotenziale bei gehörlosen Katzen, die auch eine Verkürzung der Latenz nach der Implantation und eine sensible Phase aufweist [65].

Auch prälingual gehörlose Patienten wurden mit Hilfe von bildgebenden Verfahren auf die visuelle Rekrutierung im auditorischen System untersucht. Visu-

elle Reize rekrutierten die höheren auditorischen Areale bei kongenital gehörlosen Patienten, die primären jedoch nicht [90, 96] oder nur in sehr geringen Ausmaß im rechten (nicht im linken) auditorischen Kortex [38]. Auch hier korrespondieren die Resultate des Tiermodells mit Patientendaten.

Aus den Daten von implantierten gehörlosen Kindern und Katzen kann man folgern, dass auch innerhalb der sensiblen Phase (4 Jahre bei Kindern, 5 Monate bei Katzen) die Plastizität bereits abnimmt, sodass noch frühere Implantationen schnellere Erfolge versprechen [65, 113, 69].

Ausblick

Die Wahrnehmung der sensorischen Reize basiert auf unseren Erfahrungen und Vorstellungen, im Rahmen welcher wir die äußeren Reize verarbeiten [98]. Diese spielen auch eine wesentliche Rolle beim Lernen, das zielgerichtet durch Erfahrung gesteuert wird. Die Erfahrungen beeinflussen im hohen Maße die Wahrnehmung bei hörkompetenten Erwachsenen. Über sog. Top-down-Einflüsse wird der auditorische Eingang mit den Erfahrungen und Vorstellungen über die Welt aktiv in Einklang gebracht. Überspitzt gesagt: Wir hören, was wir erwarten zu hören. Dadurch wird das Hören nicht vollständig von den physikalischen Gegebenheiten der Akustik determiniert.

Das juvenile Gehirn besitzt keine Erfahrungen, hat aber durch die hohe synaptische Plastizität und die hohe Synapsenzahl die Möglichkeit, sich durch sensorische Reize umfangreich zu reorganisieren. Es entstehen Erfahrungen, und daraus entwickeln sich Vorstellungen über die Welt; das Gehirn passt sich an die Umgebung an. Eine Vielzahl der genannten Entwicklungsschritte im auditorischen System ist folglich von Hörerfahrung abhängig. Ohne Hörerfahrung wird die Hirnentwicklung zunächst verzögert, um letztendlich verändert abzulaufen. Die Schaltkreise der Hörrinde gewinnen nicht die Kompetenz, auditorische Reize adäquat zu repräsentieren. Synaptische Plastizität wird herabgesetzt, Synapsen werden abgebaut.

Wenn die Phase hoher synaptischer Dichte und hoher Plastizität verpasst wird

und sich kortikokortikale Top-down-Projektionen nicht entwickeln können, entsteht ein Hörsystem, das zwar eine rudimentäre Plastizität besitzt, diese aber nicht durch die Top-down-Einflüsse verstärken und modulieren kann. Durch die Defizite in auditorischen Repräsentationen entsteht ein System, das weder genug synaptische Plastizität besitzt, um sich umfangreich reizgesteuert zu reorganisieren, noch die Möglichkeit hat, die Plastizität nach eigenen Repräsentationen und biologischer Relevanz zielgerichtet einzusetzen. Kortikale Plastizität wird zielblind, auditorisches Lernen nicht adaptiv.

Eine wichtige klinische Voraussetzung, um dem abzuhelfen, ist nun geschaffen worden, denn eine frühe Diagnose ist die Bedingung für eine frühe Therapie. Wir haben in Deutschland den ersten wichtigen Schritt getan. Den weiteren Weg wird die neurophysiologische und klinische Forschung weisen.

Fazit für die Praxis

Da die Entwicklung des auditorischen Kortex normalerweise von Reizen abhängt, führt sie bei Gehörlosen zu umfangreichen funktionalen Defiziten im auditorischen Kortex. Eine frühe Therapie der Gehörlosigkeit innerhalb der ersten Lebensjahre, spätestens jedoch im 4. Lebensjahr, verhindert diese neuronalen Defizite. Der Erfolg der Therapie ist umso größer, je früher sie effektiv ansetzt. Die Früherkennung einer Gehörlosigkeit oder Schwerhörigkeit ist dazu Voraussetzung.

Korrespondenzadresse

Prof. A. Kral

AG Auditorische Neurophysiologie, Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
a.kral@uke.de

Danksagung. Unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG KR 3370/1-1) und den „National Institutes of Health“ (1 R03 DC006168). Für weitere Quellen zur Entkopplungshypothese und Beispiele für Top-down-Effekte s. <http://web.mac.com/akral>.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aramakis VB, Hsieh CY, Leslie FM, Metherate R (2000) A critical period for nicotine-induced disruption of synaptic development in rat auditory cortex. *J Neurosci* 20: 6106–6116
3. Ben-Ari Y (2002) Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 3: 728–739
5. Bishop D, Mogford K (1993) Language development in exceptional circumstances. Lawrence Erlbaum Assoc, Howe, Hillsdale
9. Boysson-Bardies B, Sagart L, Durand C (1984) Discernible differences in the babbling of infants according to target language. *J Child Lang* 11: 1–15
16. Carmignoto G, Vicini S (1992) Activity-dependent decrease in NMDA receptor responses during development of the visual cortex. *Science* 258: 1007–1011
18. Changeux JP, Danchin A (1976) Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature* 264: 705–712
20. Conel JL (1939, 1967) The postnatal development of human cerebral cortex, vol I–VIII. Harvard University Press, Cambridge/MA
23. Crair MC, Malenka RC (1995) A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. *Nature* 375: 325–328
26. Davis MH, Johnsrude IS (2007) Hearing speech sounds: Top-down influences on the interface between audition and speech perception. *Hear Res* 229: 132–147
28. DeCasper AJ, Fifer WP (1980) Of human bonding: newborns prefer their mothers' voices. *Science* 208: 1174–1176
33. Eggermont JJ (1996) Differential maturation rates for response parameters in cat primary auditory cortex. *Aud Neurosci* 2: 309–327
39. Fryauf-Bertschy H, Tyler RS, Kelsay DM, Gantz BJ, Woodworth GG (1997) Cochlear implant use by prelingually deafened children: the influences of age at implant and length of device use. *J Speech Lang Hear Res* 40: 183–199
40. Gantz BJ, Woodworth GG, Knutson JF, Abbas PJ, Tyler RS (1993) Multivariate predictors of audiological success with multichannel cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102: 909–916
42. Goldin-Meadow S (2003) The resilience of language. Psychology Press, New York/Hove
47. Granier-Deferre C, Lecanuet JP, Cohen H, Busnel MC (1985) Feasibility of prenatal hearing test. *Acta Otolaryngol Suppl* 421: 93–101
51. Hochstein S, Ahissar M (2002) View from the top: hierarchies and reverse hierarchies in the visual system. *Neuron* 36: 791–804
54. Huttenlocher PR, Dabholkar AS (1997) Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387: 167–178
58. Kisilevsky BS, Muir DW, Low JA (1992) Maturation of human fetal responses to vibroacoustic stimulation. *Child Dev* 63: 1497–1508
62. Kral A, Eggermont JJ (2007) What's to lose and what's to learn: Development under auditory deprivation, cochlear implants and limits of cortical plasticity. *Brain Res Rev* 56: 259–269
68. Kral A, Tillein J, Heid S, Hartmann R, Klinke R (2005) Postnatal cortical development in congenital auditory deprivation. *Cereb Cortex* 15: 552–562
69. Kral A, Tillein J, Heid S, Klinke R, Hartmann R (2006) Cochlear implants: cortical plasticity in congenital deprivation. *Prog Brain Res* 157: 283–313

73. Kuhl PK (2004) Early language acquisition: Cracking the speech code. *Nat Rev Neurosci* 5: 831–843
77. Liegeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P (1994) Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92: 204–214
79. Lomber SG, Malhotra S (2008) Double dissociation of ‚what‘ and ‚where‘ processing in auditory cortex. *Nat Neurosci* 11: 609–616
96. Petitto LA, Zatorre RJ, Gauna K et al. (2000) Speech-like cerebral activity in profoundly deaf people processing signed languages: implications for the neural basis of human language. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 13961–13966
113. Sharma A, Dorman MF, Kral A (2005) The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants. *Hear Res* 203: 134–143
115. Shiff-Myers N (1993) Hearing children of deaf parents. In: Bishop D, Mogford K (eds) *Language development in exceptional circumstances*. Lawrence Erlbaum, Hove, pp 47–61
116. Skuse DH (1993) Extreme deprivation in early childhood. In: Bishop D, Mogford K (eds) *Language development in exceptional circumstances*. Erlbaum, Hillsdale, pp 29–46
123. van Zundert B, Yoshii A, Constantine-Paton M (2004) Receptor compartmentalization and trafficking at glutamate synapses: a developmental proposal. *Trends Neurosci* 27: 428–437
124. Warren RM (1970) Perceptual restoration of missing speech sounds. *Science* 167: 392–393

Das vollständige Literaturverzeichnis...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.HNO.springer.de