

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. M.Riemenschneider

**Die P300-Welle als Indikator
für kognitive Gehirnfunktionen
nach herzthoraxchirurgischen Eingriffen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES*

2010

vorgelegt von: Stefanie Habig
geb. am: 05.06.1975 in St.Wendel

*In Dankbarkeit
meinen Eltern
und
meinem Lebenspartner Björn Burger
gewidmet*

1	Zusammenfassung/Summary	3
1.1	Zusammenfassung	3
1.2	Summary	5
2	Einleitung	7
2.1	Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)	7
2.1.1	Begriffsbestimmung	7
2.1.2	Differenzierung in endogene und exogene Potentiale	8
2.1.3	Benennung der ereigniskorrelierten Potentiale	9
2.1.4	Die wichtigsten EKP und ihre Bedeutung	10
2.1.5	Methodische Grundlagen	15
2.2	Herzthoraxchirurgische Eingriffe und EKP	17
2.2.1	Verschiedene operative Techniken in der Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie	17
2.2.2	Zusammenhang zwischen herzthoraxchirurgischen Eingriffen und kognitiven Leistungseinbußen	19
2.3	Ziel der Untersuchung	22
2.4	Fragestellung	23
3	Material und Methoden	24
3.1	Setting und Versuchspersonen	24
3.2	Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung	25
3.3	Reizdarbietung und Stimulation	27
3.4	Registrierung	29
3.5	Datenverarbeitung und Statistik	30
3.5.1	Auswertung der Ableitungen	30
3.5.2	Graphischer EKP-Kurvenvergleich nach Blair und Karniski	31
3.5.3	Flächenparameterbestimmung und Flächenvergleich	33

4	Ergebnisse	34
4.1	Allgemeines	34
4.2	EKP-Kurvenvergleich in der Bypass-Gruppe	36
4.2.1	Vergleich Target versus Nontarget	36
4.2.2	Vergleich präoperativ versus postoperativ	38
4.3	EKP-Kurvenvergleich in der Gruppe pulmonale Thrombendarteriektomie	41
4.3.1	Vergleich Target versus Nontarget	41
4.3.2	Vergleich präoperativ versus postoperativ	43
4.4	EKP-Kurvenvergleich in der Gruppe Aortenbogensersatz	45
4.4.1	Vergleich Target versus Nontarget	45
4.4.2	Vergleich präoperativ versus postoperativ	48
4.5	Vergleich der Flächen zwischen 280 ms und 600 ms	50
4.5.1	Flächenvergleich in der Bypass-Gruppe	50
4.5.2	Flächenvergleich in der Gruppe pulmonale Thrombendarteriektomie	51
4.5.3	Flächenvergleich in der Gruppe Aortenbogensersatz	53
5	Diskussion	55
5.1	Vergleich der Gruppen untereinander bzw. prä- und postoperativer Vergleich	56
5.1.1	Gruppe der Bypass-Patienten	56
5.1.2	Gruppe der Patienten mit pulmonaler Thrombendarteriektomie	57
5.1.3	Gruppe der Patienten mit Aortenbogensersatz	58
5.2	Vergleich zwischen ereigniskorrelierten Potentialen und psychometrischen Testverfahren als Möglichkeit zur Evaluation kognitiver Leistungseinbußen	59
6	Literaturverzeichnis	62
7	Danksagung	70
8	Lebenslauf	71

1 Zusammenfassung/Summary

1.1 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Fragestellung, inwieweit die Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) eine geeignete Methode darstellt, Minderfunktionen des Gehirns als Folge unterschiedlicher herzthoraxchirurgischer Eingriffe zu objektivieren.

Herzthoraxchirurgische Eingriffe werden häufig bei künstlich erhaltenem Kreislauf oder im kompletten Kreislaufstillstand durchgeführt und führen nicht selten zu neurologisch-psychiatrischen Komplikationen.

Insgesamt wurden die Ergebnisse von 37 Patienten in die Statistik aufgenommen. Diese gliederten sich in drei Gruppen: 17 Patienten wurden „on-pump“ mit Erhalt eines künstlichen Kreislaufes ACVB-operiert. 7 Patienten erhielten einen Aortenbogensersatz und 13 eine pulmonale Thrombendarteriektomie (Pte), jeweils in hypothermem Herzkreislaufstillstand. Bei allen Probanden erfolgte unter standardisierten Untersuchungsbedingungen ein Tag präoperativ und sieben Tage postoperativ die EKP-Ableitung an der Kopfhaut an den Ableitorten Fz, Cz und Pz nach Jasper.

Als Reiz dienten zwei Schachbrettmuster in der oberen und unteren Bildschirmhälfte eines Monitors. Zielreize (Target) waren die Musterumkehrungen in der unteren Bildhälfte, Nichtzielreize (Nontarget) die Musterumkehrungen in der oberen Bildhälfte. Untersucht wurden die durch Target- und Nontarget-Reize ausgelösten ereigniskorrelierten Potentiale von 0 ms-1500 ms.

Aus den gemittelten Reizantworten der Probanden einer jeden Gruppe wurden die „Grandaverages“ für die Ziel- und die Nichtzielreize berechnet. Es erfolgte innerhalb jeder Gruppe ein direkter Grandaverage-Vergleich der Target-Kurven sowie der Nontarget-Kurven präoperativ gegen postoperativ, des weiteren ein Vergleich Target-Kurven gegen Nontarget-Kurven sowohl präoperativ als auch postoperativ.

Zum Vergleich der einzelnen Grandaverage-Kurven wurde der von Blair und Karniski (1993) entwickelte Permutationstest für die Signifikanzprüfung angewendet. Ebenfalls erfolgte ein Vergleich der absoluten Flächen (Summe der positiv und negativ der Baseline liegenden Flächen) der EKP-Kurven in dem Zeitintervall von 280 ms bis 600 ms innerhalb der einzelnen Gruppen. Mit den Daten der Flächenparameter wurde zur Signifikanzprüfung der Wilcoxon-Test durchgeführt.

In der Bypass-Gruppe zeigte sich beim direkten Kurvenvergleich von Target- versus Nontarget-EKP bei präoperativ noch guter Reizdiskriminierung eine deutliche Verschlechterung postoperativ. Beim Vergleich der Flächen unter der Kurve konnte die erhebliche Verminderung der Reizdiskriminierungsfähigkeit bestätigt werden.

Im direkten Kurvenvergleich von Target- versus Nontarget-EKP bei den Patienten mit Aortenbogensersatz war die Reizdiskrimination bereits präoperativ reduziert, verschlechterte sich durch den Eingriff aber nicht weiter. Als Folge dieser Operationstechnik waren keine neuen kognitiven Leistungseinbußen zu verzeichnen.

Bei den Patienten mit pulmonaler Thrombendarteriektomie zeigte sich postoperativ ein vollständiger Erhalt der bereits präoperativ gegebenen guten Reizdiskriminierung von Target- versus Nontarget-Reizen. Durch diesen operativen Eingriff war keine Verschlechterung der Reizdiskriminationsfähigkeit zu verzeichnen. Der Vergleich der Flächen zwischen 280 ms und 600 ms konnte die Ergebnisse des direkten Kurvenvergleichs bestätigen.

Die in der vorliegenden Untersuchung erarbeiteten Ergebnisse zeigen, dass die Ableitung der EKP geeignet ist, kognitive Funktionen vor und nach herzthoraxchirurgischen Eingriffen zu erfassen und zu objektivieren.

Aus dem Vergleich der Operationstechnik im hypothermen Kreislaufstillstand mit der Operationstechnik unter Erhalt des künstlichen Kreislaufes kann aus den hier erhobenen Daten die Überlegenheit der Operation in hypothermer Technik abgeleitet werden.

1.2 Summary

The aim of this paper is the evaluation if the measurement of event-related potentials is an adequate method to objectify neurocognitive dysfunction as a consequence of different cardiothoracic surgery.

Cardiothoracic surgery often have to be conducted during cardiopulmonary bypass (on-pump) or in hypothermic circulatory arrest (HCA), was associated with postoperative cognitive decline disorder, thus often leading to neurological-psychiatric complications.

The results of 37 patients participated in this study. The participants have been divided into three groups: 17 patients undergoing on-pump CABG (coronary artery bypass grafting), 7 patients undergoing aortic arch replacement and 13 undergoing pulmonary thromboendarterectomy, each in HCA. Each participant faced the same standardised treatment one day preoperative and seven days postoperative. Cognitive P300 visual evoked potentials (P300) were measured 1 day before and 1 week after the operation. Active electrodes were placed at Cz (vertex), Fz (frontal), and Pz (parietal) (Jasper, 1958)

P300 evoked potentials of visual stimuli were recorded by a chequerboard pattern. Chequerboard stimuli were presented on a split screen: target stimuli (TG) were given in the lower half, non-target stimuli were given in the upper half. We assessed an area under the curve between 0 ms- 1500 ms.

From the averages of all the responses to the stimuli, the grandaverages were derived from for all the target and non-target stimuli. Within each group, a direct grandaverage comparison of the target curves was conducted as well as a comparison of target and non-target curves both preoperatively and postoperatively. To test the statistical significance the permutation test (by Blair and Karniski, 1993) was employed in order to compare the individual grandaverage curves. Furthermore, the amount of the areas located on the positive and negative side of the baseline of the ERP-curves were compared in the time range from 280 ms until 600ms within each group. With these data, the Wilcoxon test was performed to test the significance.

Preoperatively, the CABG-group showed a good stimulus discrimination comparing the target and the non-target EKP. Postoperatively, however, the stimulus discrimination was significantly worse. A comparison of the areas under the curves confirmed this significant degradation of the stimulus discrimination.

Patients with a replacement of the aortic showed already a reduced stimulus discrimination before the surgery, yet, afterwards, no degradation and no further reduction of their cognitive performance could be seen.

Postoperativly, patients with a pulmonary thromboendarterectomy showed a complete maintenance of the preoperatively good stimulus discrimination of target and non target stimuli. The surgery did not lead to a degradation of the stimulus discrimination capacity. The results of the direct curve comparison were confirmed by the comparison of the areas between 280 ms and 600 ms.

The results presented in this paper indicate that the measurement of the event related potentials is suitable to record and to objectify cognitive functions before and after cardiothoracic surgery. Considering the comparison of the surgery in hypothermic circulatory arrest with the surgery on-pump CABG without HCA, the data underline the domination of the surgery done in hypothermia.

2 Einleitung

In dieser Arbeit wird untersucht, inwieweit die Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale eine geeignete Methode darstellt, die Gehirnfunktion nach verschiedenen operativen Techniken zu erfassen. Zum besseren Verständnis des Versuchsaufbaus erfolgt in dem nächsten Abschnitt vor der Darstellung der Methodik eine Definition der zentralen Begriffe und die Darstellung der relevanten Operationstechniken.

2.1 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

2.1.1 Begriffsbestimmung

Bei Darbietung verschiedenartiger Reize lassen sich beim Menschen an der Kopfhaut mit Hilfe der Elektroenzephalographie eingebettete elektrische Potentialveränderungen ableiten. Diese sind zeitlich an ein motorisches oder sensorisches Ereignis gebunden (COLES et RUGG, 1995).

Die ausgelösten Potentialveränderungen sind in ihrer Amplitude gering. In einer einzigen EEG-Ableitung können sie nicht erkannt werden. Erst nach Summation und Mittelung mehrerer EEG-Aufzeichnungen werden die EKP vor dem Hintergrundrauschen des EEG sichtbar.

Die hirnelektrischen Reiz-Antworten können in endogene und exogene Potentiale unterteilt werden. Die endogenen Potentiale werden auch als ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) oder als *Event-Related-Potential* bezeichnet (ALTENMÜLLER, 1996).

Zu den endogenen Potentialen sind auch die sog. langsamen Hirnpotentiale zu zählen, welche auch als *slow potentials* oder *slow waves* bezeichnet werden. Hierbei tritt die hirnelektrische Aktivität erst 500 ms und später nach Reizbeginn auf. Sie werden als Korrelate komplexer Informationsverarbeitungsprozesse angesehen. Zu dieser Potentialgruppe gehören z.B. auch die *Contingent Negative Variation* (CNV) oder das Bereitschaftspotential.

2.1.2 Differenzierung in endogene und exogene Potentiale

Die exogenen Potentiale werden als evozierte Potentiale (*Evoked Potentials*) bezeichnet. Sie werden hinsichtlich ihrer Charakteristika wie Amplitude, Latenz und Topographie hauptsächlich von der physikalischen Modalität des Reizes bestimmt (GAILLARD, A.W.K., 1988). Die evozierten Potentiale gehören zu den frühen Potentialanteilen der EKP (wenige ms bis ca. 100 ms nach dem Stimulus). Je nach Reizmodalität werden sie als visuell evozierte Potentiale (VEP), akustisch evozierte Potentiale (AEP), motorisch evozierte Potentiale (MEP) oder somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) bezeichnet. Die exogenen Potentiale sind weitgehend unabhängig vom Bewusstseinszustand oder von der Mitarbeit des Probanden (LUTZENBERGER, 1985).

Die endogenen Potentiale oder ereigniskorrelierten Potentiale im engeren Sinne (EKP) sind stärker von kognitiven Prozessen abhängig. Diese Potentialanteile treten erst mit einer Latenz von mehr als 100 ms nach Reizdarbietung auf. DONCHIN (1978) konnte zeigen, dass Amplitude, Latenz und topographische Verteilung der ereigniskorrelierten Potentiale weitgehend unabhängig von den physikalischen Reizeigenschaften sind.

Nach COOPER (1984) werden bei den ereigniskorrelierten Potentialen mehrere EKP-Komponenten unterschieden. Die Bezeichnung ist uneinheitlich. NÄÄTÄNEN et al. (1986) und OLBRICH (1989) differenzieren zwischen einer „Komponente“ und einer „Welle“. Laut dieser Autoren entstehen die EKP-Wellen durch Superposition von EKP-Komponenten, die in ihrer ursprünglichen Form in der abgeleiteten EKP-Kurve nicht unmittelbar zur Darstellung kommen.

Die EKP im engeren Sinne stellen elektrophysiologische Korrelate kognitiver Verarbeitungsprozesse dar, von denen angenommen wird, dass sie mit spezifischen Prozessen der Informationsverarbeitung verknüpft sind und in spezifischen Hirnregionen generiert werden (OLBRICH, 1989).

2.1.3 Benennung der ereigniskorrelierten Potentiale

Es existieren mehrere Möglichkeiten, die ereigniskorrelierten Potentiale zu benennen. Die Nomenklatur richtet sich nach der Art der Auslösung (MMN, *Mismatch Negativity*), nach den vermuteten psychophysiologischen Korrelaten (Bereitschaftspotential) oder im einfachsten Fall nach Polarität und Latenz.

Verwendung findet hauptsächlich die einfachste Form der Nomenklatur mit Benennung von Polarität (negative oder positive Polarität) und Latenz. Hinsichtlich der Polarität wird mit dem Buchstaben P eine positive Potentialauslenkung und mit dem Buchstaben N eine negative Spannungsauslenkung bezeichnet. Nachfolgend wird die Latenz angegeben. Die Latenz wird definiert als der Abstand zwischen Reizbeginn und dem Maximum einer positiven oder negativen Potentialauslenkung (SCHANDRY, 1989). So stellt die N100-Welle z.B. eine negative Kurvenauslenkung mit einem Maximum bei ca. 100 ms dar.

Da diese Art der latenzbezogenen Bezeichnung Probleme bringt, wenn durch das Stimulationsdesign eine P300-Welle erst bei 400 ms oder 500 ms ihr Maximum erreicht, sind einige Autoren dazu übergegangen, die einzelnen Komponenten durchnummerieren (z.B. N1, P1, N2, P2, N3, P3,...). So wird statt P300 nur noch P3 angegeben. Die 3 steht dann für die dritte Potentialauslenkung nach Ereignisbeginn.

2.1.4 Die wichtigsten EKP und ihre Bedeutung

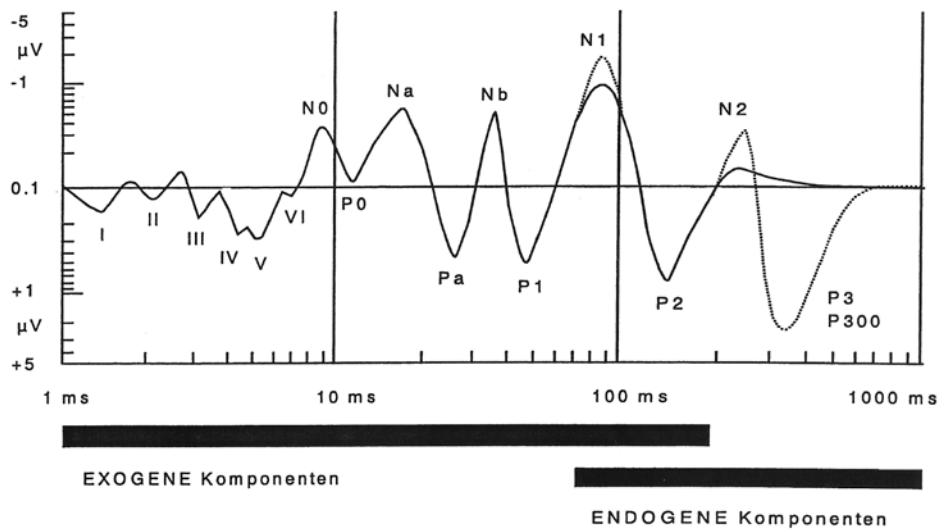


Abb.2.1: Verlauf eines ereigniskorrelierten Potentials mit seinen verschiedenen Parametern

Die N100-Komponente

Die N100 oder N1 ist eine negative Potentialkomponente mit einem Maximum zwischen 90 ms und 200 ms nach Reizbeginn. Sie wird durch einen unerwarteten bzw. neuartigen Reiz ausgelöst, egal ob dem Reiz Beachtung geschenkt wird oder nicht. Bei selektiver Aufmerksamkeitszuwendung zeigt sich eine Erhöhung der Amplitude (HILLYARD et al., 1973).

Nach häufiger Auslösung kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einer Habituation und damit zu einer Amplitudenabnahme.

Das Auftreten der N1 kann als Korrelat einer Orientierungsreaktion verstanden werden (SOKOLOV, 1975).

Die N200-Komponente

Die N200-Komponente oder N2 beschreibt eine zweite negative Potentialkomponente.

Die N2 stellt sich je nach Auslösemodus unterschiedlich dar.

Zum einen wird die sogenannte *Mismatch Negativity* (MMN) beobachtet. Diese kommt zur Darstellung, wenn in einer raschen Folge von gleichförmigen Reizen plötzlich ein abweichender Reiz hinzukommt. Die Amplitudenauslenkung ist größer, wenn der Proband nicht auf die Reize achtet. Die N2 spiegelt somit einen passiven Diskriminationsprozess wider (SAMS et al., 1985; NÄÄTÄNEN, 1990). Diese Komponente wird auch als **N2a** bezeichnet.

NÄÄTÄNEN sieht die MMN als einziges valides objektives Maß für die Genauigkeit zentraler auditorischer Verarbeitungsprozesse im menschlichen Gehirn an (NÄÄTÄNEN und RINNE, 2002).

Die **N2b** entsteht, wenn Änderungen der Stimulusmodalität Bedeutung für die gestellte Aufgabe haben und der Proband dem abweichenden Reiz Aufmerksamkeit schenkt. Sie tritt nach einer längeren Latenz als die MMN in Erscheinung und hat eine ähnliche topographische Verteilung wie die P300 (P3a). Die Topographie ist weitgehend unabhängig von der Modalität des Stimulus und hat ein frontozentrales Maximum (WOODS et al., 1993).

Diese Komponente entspricht einem aktiven Diskriminationsprozess (RITTER et al., 1984). Die Reaktionszeit korreliert positiv mit der Latenz der N2b-Komponente. Der N2b folgt regelmäßig die P300 (sog. N2b/P3a Komplex).

Die **N2c** als dritte Teilkomponente wird durch Kategorisierung unterschiedlicher Reize ausgelöst (NÄÄTÄNEN, 1986, 1987). In der N2c lassen sich häufig mehrere Subkomponenten identifizieren. Sie reflektiert kognitive endogene Prozesse.

Die N300-Komponente

In Untersuchungen von FEDERMEIER und KUTAS (2002) wurde eine N300-Komponente registriert, als den Probanden am Ende eines Satzes anstatt eines Wortes ein semantisch erwartetes oder unerwartetes Bild gezeigt wurde. Die N3 wurde aus diesem Grund als spezifisch für bedeutungstragende Bilder gedeutet. Ebenfalls fanden WEST und HOLCOMB eine N300-Komponente, indem sie den Probanden eine Aufgabe stellten, die die inhaltliche Bedeutungserfassung der gezeigten Bilder erforderte (WEST und HOLCOMB, 2002). In mehreren Untersuchungen wird von der Abhängigkeit der N300-Komponente vom semantischen Kontext der Darstellung berichtet (FEDERMEIER und KUTAS, 2002; WEST und HOLCOMB, 2002; GUNTER und BACH, 2004). In den neuesten Untersuchungen von CAMPA-

NELLA et al. (2005) zeigte sich ein starker Einfluss der affektiven Verarbeitung der präsentierten Bilder auf die N300.

Die N400-Komponente

Die N400-Komponente (N4) stellt eine weitere negative Potentialkomponente dar und wurde erstmals 1980 von KUTAS und HILLYARD beschrieben. Sie beobachteten, dass diese EKP-Komponente spezifische linguistische Prozesse reflektiert (KUTAS und HILLYARD, 1980). In Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe war das letzte Wort des Satzes, welches den Sinn des Satzes festlegte oder in Bezug auf den Kontext des Satzes unsinnig war, der Zielreiz. Bei semantischer Inkongruenz trat die N4-Komponente auf (z.B. „Er bestrich das warme Brot mit *Socken*“). Stand am Ende des Satzes jedoch ein semantisch passendes Wort entstand keine N4.

Die Amplitude der N400-Komponente ist kleiner, je passender das Wort in den Sinnzusammenhang des Satzes passt und größer, je unpassender das Wort in Bezug auf den Sinn des Satzes ist. Dabei spielt neben der semantischen Kongruenz auch die Auftretenswahrscheinlichkeit des Wortes im Satz eine Rolle. So wird die N4 als invers korreliert zur semantischen Erwartung des Wortes angesehen (KUTAS und HILLYARD, 1984; KUTAS et al., 1984; ALTENMÜLLER, 1996).

Später konnten KUTAS et al. N400-Veränderungen auch in anderen Satzpositionen und bei Verben und Adjektiven aufzeigen (KUTAS et al., 1988; VAN PETTEN und KUTAS, 1990).

Eine weitere Studie zur N400-Komponente zeigt, dass Worte ohne sinnvollen Inhalt, die bekannten Wörtern ähnelten, größere N400-Amplituden generierten als die entsprechenden Worte, die einen Sinn ergaben (DEBRUILLE, 1998).

Die P100-Komponente

Diese Komponente ist hauptsächlich durch physikalische Reizparameter geprägt. Durch Aufmerksamkeitszuwendung kann sie jedoch vergrößert werden (ALTENMÜLLER, 1996). Am Ableitort Cz nach Jasper (1958) wird diese Komponente meist mit der größten Amplitude abgeleitet (HILLYARD et al., 1978).

Die P300-Komponente

Diese ist bis heute die wichtigste und die am besten untersuchte EKP-Komponente. Beschrieben wurde sie erstmals 1965 von SUTTON et al. Es handelt sich um eine positive Kurvendeflection mit einer Latenz um 350 ms. Klassischerweise wird die P3 durch das sogenannte *oddball*-Paradigma ausgelöst. Das *oddball*-Paradigma ist ein Zwei-Reiz-Paradigma, welches aus Ziel- und Nichtzielreizen besteht, die zufällig (*odd*) aufeinander folgen. Die Versuchsperson wird aufgefordert, die Aufmerksamkeit auf einen seltenen Zielreiz zu lenken, der sich von den häufigeren gleichförmigen Hintergrundreizen als Nichtzielreize unterscheidet (HEINZ et al., 1991).

Je nach Untersuchungsbedingung zeigen sich verschiedene Konfigurationen der P300. Es können mehrere Teilkomponenten der P300 unterschieden werden (P3a- und P3b-Komponente). Aus diesem Grund wird inzwischen auch von der P300-Gruppe oder vom späten positiven Komplex (*late positiv complex*) gesprochen (ALTENMÜLLER, 1996).

Die P300 weist ein zentroparietales Maximum auf. Die Amplitude erreicht dieses frühestens nach 300 ms (PRITCHARD, 1981).

Die **P3a**-Komponente tritt am deutlichsten auf, wenn jeder Zielreiz neuartige Reizmerkmale aufweist (SQUIRES et al., 1975). Von COURCHESNE et al. (1975) wurde eine, der P3a-Komponente ähnliche bzw. verwandte sog. *novel* P3 beschrieben, die durch zusätzlich zwischen Ziel- und Nichtzielreizen eingestreute andersartige *novel stimuli* ausgelöst werden kann. Die P3a tritt auch auf, wenn der neuartige Reiz von der Versuchsperson nicht beachtet wird, ähnlich wie die N100. Nach mehreren Testdurchläufen habituiert die P3a. Daher wird sie eher als Korrelat einer automatisierten Orientierungsreaktion angesehen. Die P3a-Komponente besitzt im Gegensatz zur P3b-Komponente ein frontozentrales Maximum mit einer Latenz zwischen 250 ms und 350 ms.

Die **P3b**-Komponente entspricht der klassischen P300. Sie besitzt ein zentroparietales Amplitudenmaximum und hat eine längere Latenz als die P3a-Komponente (zwischen 340 ms und 700 ms). Voraussetzung zur Entstehung der P3b ist, dass der Proband seine Aufmerksamkeit auf den seltenen Zielreiz richtet. Diese Komponente kann nur durch aufgabenrelevante Reize ausgelöst werden und habituiert kaum (SQUIRES et al., 1977; ROTH, 1983; DONCHIN et al., 1984).

Die Amplitude der P3b wird durch zwei Dinge beeinflusst. Es zeigt sich sowohl mit abnehmender Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes (DUNCAN-JOHNSON und DONCHIN, 1977) als auch mit zunehmender Aufgabenrelevanz (JOHNSON, 1986) eine Vergrößerung der Amplitude.

Die Bedeutung der P3b-Komponente im psychophysiologischen Bereich ist umstritten.

Nach DONCHIN (1988) ist die P3b als Ausdruck der Aktualisierung eines momentanen Umweltkonzeptes anzusehen. Er hat dies mit *context updating* beschrieben (DONCHIN et al., 1988). Dabei ist die Amplitude der P3b umso größer, je bedeutender die Aktualisierung des Arbeitsgedächtnisses ist, die durch das Ereignis erforderlich ist. Nach der Theorie von DONCHIN and COLES (1988) zeigt die P300 die Geschwindigkeit kognitiver Verarbeitungsprozesse an. Reize, welche komplexere Diskriminations- und Bewertungsprozesse erforderlich machen, führen damit zu längeren P3b-Latenzen.

In weiteren Untersuchungen wurde ebenfalls aufgezeigt, dass die P3-Latenz gut mit der Reaktionszeit korreliert (MC CARTHY u. DONCHIN, 1981) und dass die Latenz häufig als Maß für die Dauer der Reizevaluation genommen wird (WEST et al., 2002).

Die langsamen Potentiale

Unter den langsamen Potentialen (engl. *slow potentials* oder *slow waves* oder *DC-Potentiale*) werden Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität verstanden, die häufig erst 500 ms nach dem Reiz beginnen und über mehr als eine Sekunde andauern können.

Sie werden als Korrelate komplexer Informationsverarbeitungsprozesse angesehen (ALTENMÜLLER, 1996). Dazu gehören die *contingent negative variation* (CNV) zwischen einem Warnreiz und einem folgenden imperativen Reiz (WALTER et al., 1964), das Bereitschaftspotential (BP) vor motorischen Handlungen (KORNHUBER et al., 1964, 1965) und die sog. *DC-shifts*, die während mentaler komplexer Operationen mit einem Gleichspannungsverstärker gemessen werden können und häufig über mehrere Sekunden andauern (ALTENMÜLLER, 1993).

Die CNV wird als Ausdruck eines Vorbereitungs- und Orientierungsprozesses im Hinblick auf die Ausführung einer geforderten motorischen Handlung verstanden (WALTER et al., 1964; BRUNIA und BOXTEL, 2001; FABIANI et al., 2000).

Das Bereitschaftspotential wurde erstmals von KORNHUBER und DEECKE beschrieben (1964). Es entsteht vor selbstinitiierten Bewegungen. Der Proband wählt selbst den Zeitpunkt der Bewegung, es werden weder Warnsignale noch imperative Signale gegeben.

Es existieren bei den ereigniskorrelierten Potentialen erhebliche interindividuelle Unterschiede. HEINZ (1995) verglich die Individualität der EKP mit der Individualität von Gesichtern. Der grundsätzliche Aufbau der Gesichter ist bei allen Menschen gleich. Dennoch sind weder die Gesichter noch die Kurven der ereigniskorrelierten Potentiale zweier Menschen jemals identisch. Gestützt wird die Entsprechung der Individualität von Gesichtern und der Individualität von ereigniskorrelierten Potentialen durch eine Zwillingstudie von VAN BEIJSTERVELDT und VAN BAAL (2002). Diese Arbeitsgruppe veröffentlichte Ergebnisse über den Vergleich von P300-Eigenschaften bei Zwillingen. Die P300-Latenz und die P300-Amplitude korrelierten wie die Gesichter von Zwillingen deutlich stärker als in der übrigen Bevölkerung.

2.1.5 Methodische Grundlagen

Die EKP werden an der Schädeloberfläche an den für EEG-Ableitungen standardisierten Orten des 10-20-Systems abgeleitet (JASPER, 1958). Die Ableitung erfolgt entweder unipolar (z.B. Kopfelektrode gegen Ohrläppchen) oder bipolar (zwischen 2 Kopfelektroden) (SCHMIDT, 1995).

Die EKP sind im Spontan-EEG eingelagerte, niedrigamplitudige Signale, zu deren Darstellung eine Signalanhebungstechnik erforderlich ist. Als Voraussetzung wird angenommen, dass die ereignisbezogene elektrische Aktivität in einem zeitlichen Zusammenhang zu dem auslösenden Reiz steht. Es wird ebenfalls angenommen, dass die Latenzen und die Amplituden der einzelnen Komponenten konstant bleiben. Die spontane Hintergrundaktivität (Spontan-EEG) wird auch als Rauschen bezeichnet und zeigt keine zeitliche Beziehung zu einem auslösenden Reiz. Bei sich wiederholenden Ereignissen ist es daher möglich, die ereignisbezogene hirnelektrische Aktivität von der Hintergrundaktivität herauszumitteln. Der Averager (Mittelwertbildner) summiert die nach einem Reiz auftretenden hirnelektrischen Antworten im interessierenden Zeitintervall und dividiert sie durch die Anzahl der Reize (SCHANDRY, 1989). Das zufällige EEG-Rauschen geht so gegen Null.

Im Rahmen der Auswertung werden die Amplituden oder Latenzen der verschiedenen Komponenten miteinander verglichen oder es erfolgt, je nach Fragestellung, eine Berechnung von Flächen oder Flächenschwerpunkten.

2.2 Herzthoraxchirurgische Eingriffe und EKP

2.2.1 Verschiedene operative Techniken in der Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie

Aorto coronarer Venen Bypass (ACVB)

Im Rahmen einer Aorto-coronaren-Bypass-Operation werden bei der koronaren Herzerkrankung verengte Abschnitte der nativen Herzkranzgefäße durch die operative Einpflanzung körpereigener Gefäße überbrückt. Sie dient der Beseitigung von Angina pectoris und der Vorbeugung des Herzinfarktes. Das Ziel der Operation ist eine möglichst vollständige Wiederherstellung der Herzdurchblutung. Die Bypass-Operation am Herzen gehört aufgrund der Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den weltweit am häufigsten durchgeführten Operationen. Bei der Behandlung mittels einer Bypass-Operation werden dem Patienten Gefäßstücke aus anderen Körperteilen, etwa einer Beinvene, an die Herzkranzgefäße genäht, um die geschädigten Engstellen zu "umgehen" (engl. *bypass*) und so mittels künstlichem Kollateralkreislauf die Blutversorgung des Herzens wieder herzustellen.

Bei der Operation wird zunächst der Brustkorb über eine mediane Sternotomie geöffnet, um an den Herzbeutel zu gelangen. Anschließend wird der Brustkorb aufgedehnt.

Mehrere Techniken der Bypass-Operation am Herzen sind bekannt. Die konventionelle *on-pump*-Technik sowie die *off-pump*-Technik.

Bei den Bypass-Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, wurde eine Standard-Bypass-Operation am nicht schlagenden Herzen (*on-pump*) mit Erhalt eines künstlichen Kreislaufs über eine Herzlungenmaschine durchgeführt. Die rektale Temperatur betrug 32°C.

Bei der *on-pump*-Technik wird unter extrakorporaler Zirkulation mittels Herzlungenmaschine operiert. Der Patient wird in einen künstlichen Herz-Kreislauf-Stillstand gebracht und der Körper wird über den künstlichen Kreislauf durch die Herzlungenmaschine mit Sauerstoff versorgt. Das Herz wird mit einer Schutzlösung gespült, um es während der Operation gegen Schädigungen aufgrund der fehlenden Durchblutung unempfindlich zu machen.

Bei der *off-pump*-Technik wird ohne Herzlungenmaschine direkt am schlagenden Herzen operiert.

Aortenbogensersatz

Anatomisch handelt es sich bei dem Aortenbogen um den Abschnitt der Aorta, der vom Abgang des Truncus brachiocephalicus bis unmittelbar nach dem Ursprung der linken Arteria subclavia reicht.

Es existieren zwei Indikationen zur Durchführung eines Aortenbogensersatzes. Die Aortendissektion und das Aortenaneurysma. Der operative Zugang erfolgt über eine mediane Sternotomie. Je nach Indikation wird ein proximaler, ein partieller oder ein totaler Bogenersatz mittels einer Prothese durchgeführt. Es handelt sich um eine komplexe und risikoreiche Operation an der Aorta.

Pulmonale Thrombendarteriektomie (Pte) bzw. pulmonale Endarteriektomie

Die Pte wird unter anderem angewendet bei einer chronischen thrombembolisch bedingten pulmonalen Hypertonie mit Entwicklung einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Diese Form der pulmonalen Hypertonie ist eine späte Komplikation der akuten Lungenembolie, bei der die Umwandlung von Thrombus in Narbengewebe zu einer bleibenden pulmonalen Widerstandserhöhung geführt hat. Die Transplantation der Lunge oder die kombinierte Transplantation von Herz und Lunge ist aufgrund der deutlich erhöhten Komorbidität und suboptimaler Langzeitergebnisse nicht ideal. Mit der pulmonalen Thrombendarteriektomie steht eine kausale Therapie zur Verfügung.

Hierbei werden die intravasalen Narben ausgeschält. Der pulmonale Gefäßwiderstand wird dadurch drastisch gesenkt; pulmonale Hämodynamik und Gasaustausch werden positiv beeinflusst. Daraufhin bessert sich in der Regel der klinische Zustand der Patienten deutlich.

Diese Operationstechnik wird historisch bedingt weiter als Pte bezeichnet. Die pulmonale Endarteriektomie wäre eine bessere und genauere Bezeichnung. In den seltensten Fällen wird bei dieser Operation noch ein Thrombus gefunden, sondern der Operationserfolg liegt in der exakten Endarteriektomie der Intima und Teile der Media und damit in der Entfernung aller fibrösen Elemente.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten werden die beiden zuletzt genannten Operationsmethoden, Aortenbogensersatz und Pte, im tiefen hypothermen Kreislaufstillstand (Hypothermic Cardiac Arrest (HCA)) durchgeführt. Die Hypothermie wird künstlich zum Schutz des Gehirns angewendet. Sie erlaubt, während der Operation die Durchblutung des Gehirns zu vermindern oder für kurze Zeit völlig stillzulegen. Die Patienten werden abgekühlt bis auf eine nasopharyngeale Temperatur zwischen 18-20°C. Auch der Operationsaal wird gekühlt. Dabei sinkt der Sauerstoffverbrauch des Gehirns auf 15% ab. Damit verlängert sich die Zeit, während der ein vollständiger Kreislaufstillstand toleriert wird, von den normalen drei Minuten auf bis zu einer Stunde. Im Regelfall dauern die Operationen 20-30 min. Als zusätzliche protektive Maßnahme für das Gehirn können sowohl eine antegrade (via rechter und linker A.carotis interna) als auch retrograde Perfusion indirekt über die V.cava superior zur Anwendung kommen.

2.2.2 Zusammenhang zwischen herzthoraxchirurgischen Eingriffen und kognitiven Leistungseinbußen

Zahlreiche Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen Herzoperationen und neurokognitiven Dysfunktionen. In den meisten Studien werden psychometrische Tests zur Evaluation von Leistungseinbußen herangezogen. Die Studie von NEWMAN et al. (2001) zeigte auf, dass Patienten nach einer Bypass-Operation unter Anwendung der Herzlungenmaschine Wesensveränderungen erleiden. Damals wurde vermutet, dass kleine Mikroembolien, in der Herzlungenmaschine gebildet, zu Schlaganfällen führen oder ein zu schnelles Aufwärmen der Patienten ursächlich für die kognitiven Leistungseinbußen verantwortlich sein könnten. Neurokognitive Tests wurden vor der Operation, bei Entlassung, sechs Wochen, sechs Monate und fünf Jahre nach der Bypass-Operation durchgeführt. Im Langzeitverlauf zeigte sich, dass jene Patienten

nach fünf Jahren ein größeres Defizit aufwiesen, deren kognitive Funktion bereits zum Zeitpunkt der Entlassung beeinträchtigt war (NEWMAN et al., 2001).

In einer Studie von VAN DIJK wurde mit Hilfe psychometrischer Testverfahren gezeigt, dass 22,5% der Patienten zwei Monate nach einer Herz-Bypass-Operation eine kognitive Verschlechterung entwickelten (VAN DIJK, 2000).

Die Vergleichsstudie *on-pump* gegen *off-pump* ACVB-Operation von ZAMVAR ergab, dass die konventionelle *on-pump*-Technik bei der Bypass-Operation signifikant häufiger mit Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergeht. Gemessen wurde dies ebenfalls mit psychometrischen Tests vor der Operation, eine Woche und zehn Wochen nach der Operation (ZAMVAR et al., 2002).

Weitere Studien untersuchten den Einfluss einer anhaltenden milden Hypothermie auf die neurokognitive Funktion im Rahmen herzthoraxchirurgischer Eingriffe, vor allem bei Aortocoronaren-Bypass-Operationen. Zur Evaluation wurden ebenfalls psychometrische Testverfahren angewandt. Sie ergaben, dass eine Operation unter milder Hyperthermie das Auftreten neurokognitiver Defizite nicht mindert. Es führte aber auch nicht zu einem schlechteren kognitiven Outcome (BOODWHANIE et al., 2007).

Psychometrische Tests sind sehr aufwändig und die Ergebnisse werden von verschiedenen Faktoren wie visuelle Beeinträchtigungen, Alter, Bildung oder Sprache beeinflusst (KEMPEN et al., 1994). Auch mit Hilfe bildgebender Verfahren konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen neuen ischämischen Läsionen und kognitiven Dysfunktionen aufgezeigt werden (KNIPP et al., 2005).

Im Gegensatz zu psychometrischen Testverfahren stellt die Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale, wie z.B. der P300, eine prinzipiell andere Methode dar, um die kognitive Funktion im Rahmen unterschiedlicher neurologischer, metabolischer oder hämodynamischer Störungen zu evaluieren (ROTH et al., 1980; MADL et al., 1994). Die P300-Methode hat sich als eine sensitivere Methode im Vergleich zu standardisierten psychometrischen Testverfahren bei dem Nachweis einer subklinischen Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit erwiesen (KILO et al., 2001). Dies wurde schon in der früheren Studie von ENGELHARDT et al. (1995) beschrieben. Die Arbeitsgruppe um ENGELHARDT führte nach einer elektiven ACVB-Operation bei Erhalt eines extrakorporalen Kreislaufs sowohl psychometrische Testverfahren als auch P300-Messungen, ausgelöst durch ein *oddball*-Paradigma, zur Evaluation

kognitiver Leistungseinbußen durch. Die P300-Messung bewährte sich dabei als ein objektiver neuropsychologischer Parameter zur Quantifizierung der cerebralen Funktion nach einer ACVB-Operation (ENGELHARDT et al., 1995). Seit ca. 1980 wird die P300-Messung zur Evaluation von Verschlechterungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Rahmen unterschiedlicher neurologischer als auch psychiatrischer Krankheitsbilder herangezogen. ROTH et al. führten 1980 P300-Messungen an schizophrenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe durch. Sie fanden bei den schizophrenen Patienten latenzverzögerte P300-Wellen. Seit 1990 wird die P300-Messung im Bereich der Herzthoraxchirurgie, vor allem im Rahmen von Bypass-Operationen, zur Messung operativ bedingter Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit herangezogen (ENGELHARDT et al., 1995).

In der Psychiatrie haben ereigniskorrelierte Potentiale einen hohen Stellenwert, insbesondere in der Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen (HEINZ, 1995). Es gilt, dass „die Ableitung der EKP bis heute die einzige einfach zu etablierende und nicht invasive Methode ist, die in begrenztem Umfang eine Objektivierung psychologischer Parameter erlaubt“ (ALTENMÜLLER, 1996). Deshalb werden EKP-Untersuchungen zur Erforschung vielfältiger neuropsychiatrischer und psychologischer Fragestellungen herangezogen.

2.3 Ziel der Untersuchung

Ziel dieser Untersuchung ist herauszufinden, inwieweit ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) in der Lage sind, Minderfunktionen des Gehirns als Folge unterschiedlicher operativer herzchirurgischer Eingriffe zu erkennen und zu objektivieren.

Herzthoraxchirurgische Eingriffe müssen häufig bei künstlich erhaltenem Kreislauf oder bei kurzfristigem Kreislaufstillstand durchgeführt werden und führen nicht selten zu neurologisch-psychiatrischen Komplikationen.

Drei verschiedene operative herzthoraxchirurgische Techniken werden miteinander verglichen. Die Probanden teilen sich auf in 17 Patienten mit ACVB-Operation bei künstlich erhaltenem Kreislauf über eine Herzlungenmaschine (*on-pump*), 7 Patienten mit Aortenbogensersatz und 13 Patienten mit pulmonaler Thrombendarterektomie (Pet), jeweils in hypothermem Herzkreislaufstillstand.

Abgeleitet wurden ereigniskorrelierte Potentiale an der Kopfhaut an den standardisierten Ableitorten Fz, Cz und Pz einen Tag präoperativ und sieben Tage postoperativ. Während der Ableitung betrachteten die Probanden ein Schachbrettmkehrmuster. Das Betrachten des Schachbrettmkehrmusters war an eine Aufgabe gekoppelt, und zwar an das stille Mitzählen der Musterumkehrungen des Schachbrettes der unteren Bildschirmhälfte. Die Messungen wurden sowohl prä- als auch postoperativ unter standardisierten Untersuchungsbedingungen durchgeführt.

Ergänzend war von herzthoraxchirurgischer Seite im Rahmen dieser Studie von großem Interesse herauszufinden, ob ein operativer Eingriff in hypothermem Herzkreislaufstillstand im Vergleich zu einer Standard-Operation bei Erhalt eines künstlichen Kreislaufes mit unterschiedlichen kognitiven Einbußen assoziiert ist.

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde ein direkter prä- und postoperativer Kurvenvergleich der Target- und Nontarget-EKP durchgeführt. Desweiteren wurde ein Vergleich der Flächen unter der Kurve im Bereich von 280 ms und 600 ms durchgeführt.

2.4 Fragestellung

Sind ereigniskorrelierte Potentiale in der Lage, Minderfunktionen des Gehirns als Folge unterschiedlicher operativer herzthoraxchirurgischer Eingriffe zu erfassen und zu objektivieren?

3 Material und Methoden

3.1 Setting und Versuchspersonen

Bei allen Probanden handelt es sich um Patienten der Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes. Es wurden die Daten von insgesamt 46 Patienten erhoben, 37 verblieben in der Untersuchung. 17 Patienten erhielten eine Bypass-Operation unter Erhalt eines künstlichen Kreislaufes (*on-pump*), 7 einen Aortenbogensersatz sowie 13 eine pulmonale Thrombendarteriektomie (Pte), wobei die beiden letzten Gruppen in hypothermem Kreislaufstillstand operiert wurden. Eine detaillierte Beschreibung der Operationsmethoden ist in Abschnitt 2.2.1 dargestellt. Alle Probanden nahmen freiwillig an der Untersuchung teil. Vor der Versuchsdurchführung erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Probanden über die Vorgehensweise und den Sinn der Untersuchung. Die Untersuchten wurden weder für die Teilnahme an der Untersuchung bezahlt noch wurde die korrekte Durchführung der Untersuchung belohnt.

Die Messungen erfolgten einen Tag vor und sieben Tage nach der Operation, jeweils vormittags zur gleichen Zeit.

Fehlsichtige Patienten wurden mit Brille untersucht. Sowohl männliche als auch weibliche Probanden im Alter zwischen 55 und 75 Jahren wurden in die Untersuchung eingeschlossen.

Zu den Ausschlusskriterien gehörte das Vorhandensein von Stenosen der extrakraniellen Hirngefäße.

Die Messdaten von fünf Patienten waren zu stark durch Augenartefakte kontaminiert und konnten deshalb nicht in die Auswertung einbezogen werden. Drei Probanden verweigerten die Teilnahme an der zweiten Untersuchung. Ein Patient verstarb nach der Operation.

Die erste EKP-Untersuchung erfolgte immer vor der Prämedikation. Zur Prämedikation erhielten alle Patienten am Abend vor dem operativen Eingriff 5mg Mogadan® sowie am Operationstag morgens 1mg Rohypnol®

3.2 Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung

Zur Versuchsdurchführung standen insgesamt zwei Räume zur Verfügung. Die eigentliche Untersuchung fand in einem halb abgedunkelten, schallreduzierten Raum statt, der durch eine Einwegsichtscheibe mit dem angrenzenden Regieraum verbunden war. Die Resthelligkeit war noch hoch genug, dass Gegenstände und Personen im Raum erkennbar waren.

Neben einem Sessel für die Patienten befand sich in diesem Raum der Monitor zur Präsentation des unten beschriebenen Schachbrettmusters. Während der Messungen befand sich der Patient alleine in diesem Untersuchungsraum. Der Untersucher hielt sich im angrenzenden Regieraum auf. Sowohl der Monitor als auch der Vorverstärker waren mit dem Rechner im Regieraum verbunden. Dieser diente zur Steuerung und Überwachung der Untersuchung und auch zur Aufzeichnung der gemessenen Signale.

Die Reizdarbietung wurde über einen PC über die von Hr. M. Rubly selbst entwickelte Software gesteuert. Diese gab entsprechend den Vorgaben Triggerimpulse an einen Bildgenerator ab, der die Steuerung des Monitors übernahm. Das Schachbrettmuster wurde dem Patienten über einen 17“ Monitor präsentiert, wobei sich auf dem Monitor in der Horizontalen 12 Quadrate und in der Vertikalen 8 Quadrate befanden. Die Kantenlänge der Quadrate betrug knapp 3 cm.

Im Zentrum des Bildschirms war eine 0,8 x 0,8 cm große Markierung als Fixierpunkt angebracht. Bei den Musterumkehrungen war die Betrachtung des Fixierpunktes die beste Methode, den Musterwechsel der Zielreize (Target) in der unteren Bildschirmhälfte sicher zu verfolgen. Die Probanden wurden aufgefordert, die Anzahl der Musterumkehrungen der Zielreize während der Ableitung still mitzuzählen und anschließend dem Untersucher mitzuteilen. Die Nichtzielreize (Nontarget, NT) waren die Musterumkehrungen in der oberen Bildhälfte. Die hirnelektrischen Reizantworten (Ereigniskorrelierte Potentiale) auf die Ziel- und Nichtzielreize (Target und Nontarget-EKP) konnten somit registriert werden. Diese Vorgehensweise wurde mit den Patienten vor Untersuchungsbeginn besprochen.

Nachdem die Untersuchten in einem Sessel im Abstand von ca. 2 m vor dem Bildschirm Platz genommen hatten, wurden die Augen-, Ohr- und Kopfelektroden angelegt und die Messelektroden an den Vorverstärker angeschlossen. Der genaue Untersuchungsablauf wurde erneut erklärt und noch bestehende Fragen beantwortet.

Die Probanden wurden aufgefordert, während der Untersuchung möglichst ruhig und entspannt zu sitzen, um Augenartefakte zu vermeiden.

Die aufgezeichneten Potentialkurven wurden online auf dem Bildschirm im Regieraum verfolgt. Dadurch war es möglich, vor Beginn der eigentlichen Untersuchung bei den Probanden Probemessungen durchzuführen. Dadurch konnte der Versuchsleiter dem Probanden Rückmeldung über sein Blinzelnverhalten und über andere Bewegungsartefakte geben. Zusätzlich konnten technische Probleme bereits vor der eigentlichen Untersuchung erkannt und behoben werden.

Die Gesamtdauer der Untersuchung dauerte knapp eine Stunde und war in 3 Blöcke unterteilt. Jeder der drei einzelnen Untersuchungsdurchgänge nahm ungefähr 10 Minuten in Anspruch. In den ersten beiden Blöcken wurden die ereigniskorrelierten Potentiale abgeleitet. In dem dritten Untersuchungsdurchgang wurde ein Ruhe-EEG aufgezeichnet. Zwischen den einzelnen Blöcken waren kurze Pausen von 2-3 Minuten eingebaut.

Der Kurvenverlauf der Target-EKP und Nontarget-EKP wurde aufgezeichnet. Anschließend wurden die Elektroden vom Patienten entfernt. Damit waren die Messungen abgeschlossen.

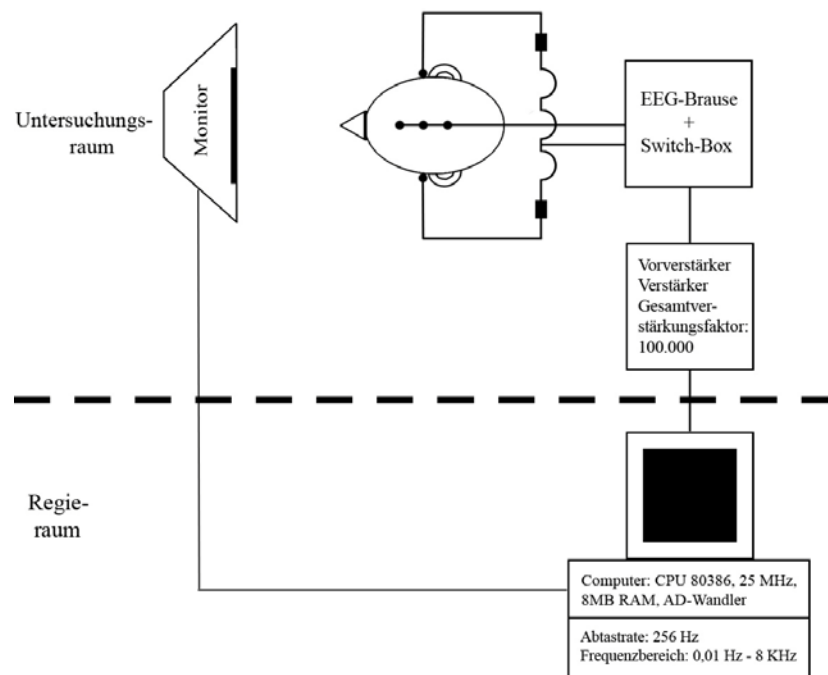


Abb. 3.1: Methode der Ableitung und Registrierung

3.3 Reizdarbietung und Stimulation

Die Standard-Methode zur Auslösung der P300-Welle bzw. der P3-Komponente eines EKP ist das so genannte *oddball*-Paradigma. Dabei werden zwei unterschiedliche Reize, z.B. Reiz A (mit großen Quadraten) und B (mit kleinen Quadraten) über **einen** Stimulationskanal dargeboten. Durch Koppelung an eine Aufgabe erfolgt eine Unterscheidung in einen Ziel- und einen Nichtzielreiz. Bei der klassischen *oddball*-Methode ist lediglich die Auswertung der Antworten auf den Zielreiz beabsichtigt.

Besteht das Interesse, die Potentiale der Nichtzielreize und der Zielreize aufzuzeichnen und beide miteinander zu vergleichen, ergeben sich Schwierigkeiten aufgrund der unterschiedlichen Reizmodalitäten für Ziel- und Nichtzielreize. Das Vorhandensein sowohl einer Ziel- und einer Nichtziel-Qualität und zusätzlich einer Modalitäts-Qualität führt zu Überlappungen. Erfasste Unterschiede zwischen Nichtzielreiz- und Zielreiz-Antworten können dann auch durch Unterschiede der Reizmodalitäten entstanden sein.

Der Nichtzielreiz löst in der Regel im Rahmen der *oddball*-Stimulation kein endogenes Potential, also keine P300 aus.

Bei der in dieser Untersuchung gewählten **kompetitiven** Form der Stimulation werden die Ziel- und Nichtzielreize über zwei unabhängige Informationskanäle getrennt voneinander dargeboten.

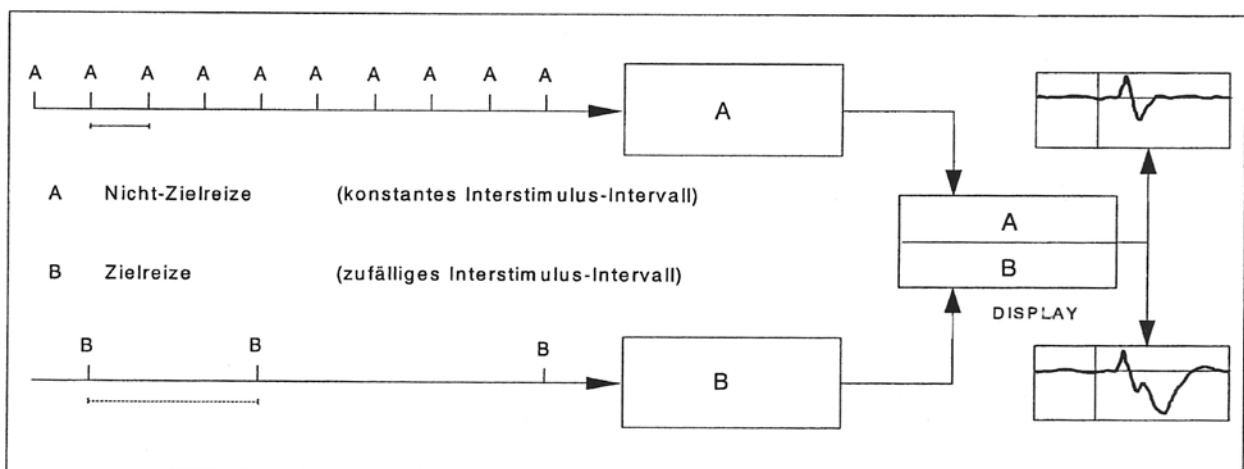


Abb. 3.2: Kompetitive Stimulation

Als Stimulusmaterial dienten in dieser Arbeit zwei **identische** Schachbrettmuster, die in der oberen und unteren Hälfte eines Monitors angeboten wurden. Dadurch wurden Ziel- und Nichtzielreize räumlich voneinander getrennt, besaßen aber die exakt gleiche Modalität. Die Zielreize (Target, T) waren festgelegt als Musterumkehrungen in der unteren Bildhälfte des Monitors. Die Nichtzielreize (Nontarget, NT) waren die Musterumkehrungen in der oberen Bildhälfte. Die Nichtzielreize waren somit konkurrierend oder kompetitiv als Ablenkreize wirksam. Dadurch stieg der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe und führte dazu, dass sich der Untersuchte stärker auf die Zielreize konzentrieren musste.

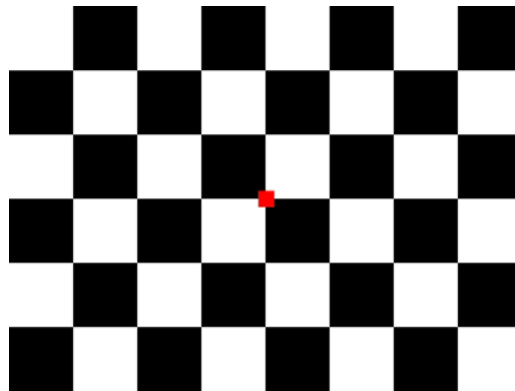


Abb. 3.3: Schachbrettmuster

Ein Vorteil im Vergleich zum *oddball*-Paradigma ist, dass aufgrund der räumlichen Trennung zwei physikalisch identische Reize als Ziel- und Nichtzielreize dargeboten werden können. Durch die räumliche Aufspaltung ist die Unterscheidung in Ziel- und Nichtzielreiz zweifelsfrei möglich. So bleibt die Ziel-/Nichtzielreiz-Qualität von der Reizmodalität vollkommen unbeeinflusst. Vergleiche der Ziel- und Nichtzielreiz-Antworten sind damit sinnvoll möglich.

Sowohl Target als auch Nontarget wurden bezüglich der Anzahl der Musterumkehrungen in gleicher Häufigkeit dargeboten. Die Nichtzielreize wurden in einem konstanten Interstimulusintervall von 7 Sekunden gezeigt. Die Präsentation der Target-Reize erfolgte demgegenüber in einem zufälligen Interstimulusintervall zwischen 3-11 Sekunden, im Mittel ebenfalls 7 Sekunden.

3.4 Registrierung

Die Ableitung des EEG, aus dem die EKP herausgemittelt wurden, erfolgte über drei Elektroden an den in der Medianebene gelegenen Orten **Fz** (frontal zentral), **Cz** (central zentral) und **Pz** (parietal zentral) entsprechend dem internationalen 10-20-System nach Jasper (JASPER, 1958)

Dies erfolgte mit Hilfe der Textilhaube „Electro-cap“ der Firma Electro-cap International, Inc./Eaton, Ohio, USA. Die Hauben standen in drei verschiedenen Größen zur Verfügung und wurden je nach Kopfumfang entsprechend ausgewählt. So war eine genaue Elektrodenplatzierung möglich. In die Textilhauben waren Silber/Silberchlorid-Elektroden eingearbeitet. Die Elektroden wurden durch ein Elektrodengel (ECI-Elektro-Gel der gleichen Firma) mit der Kopfhaut in Kontakt gebracht. Vor Anlegen der Elektroden wurde die Kopfhaut mit Aceton und einer Paste gereinigt. Die Erdung erfolgte über eine Elektrode in der Stirnmitte. Als Referenz dienten die beiden Ohrläppchen. Vor Anlegen der Elektroden wurden diese ebenfalls mit Aceton entfettet. Sie waren über einen zwischengeschalteten Widerstand von 2 mal 5 kOhm miteinander verbunden.

Lidschlag- und Augenbewegungen wurden über ein bipolar abgeleitetes vertikales Elektrookulogramm (EOG) mit Hilfe einer infra- und supraorbitalen Elektrode aufgezeichnet. Dazu wurden zwei mit ECI-Elektro-Gel gefüllte Becherelektroden verwendet, die ca. 3 cm über bzw. unter der rechten Pupille befestigt wurden.

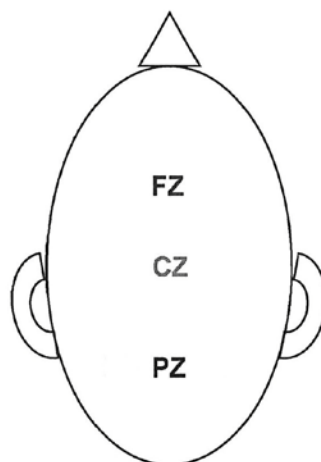


Abb. 3.4: Anordnung und Benennung der Ableitorte

Vor Beginn der Messungen wurden die Widerstände jeder einzelnen Elektrode gegen die Ohrläppchen mit Hilfe eines Impedanzmessers bestimmt. Ziel war, dass alle Elektrodenwiderstände stets unter 5 kOhm lagen. War dies der Fall, konnte mit der Messung begonnen werden.

Die Elektrodenkabel wurden mit einer „Switch-Box“ (Fa. Nicolet) miteinander verschaltet und zu dem im Nebenraum stehenden Verstärkersystem geschickt.

Die Verstärkung der EEG-Signale und des EOG-Signals erfolgte in zwei Stufen über ein Verstärkersystem mit Vorverstärker und Endverstärker. Die vier Signale wurden zunächst von zwei zweikanaligen Vorverstärkern HGA300 (Fa. Nicolet) mit einem Eingangswiderstand >100 MOhm und einer Verstärkung von 10000 fach verstärkt. Die untere Grenzfrequenz des Vorverstärkers wurde eingestellt auf 0.01 Hz (Zeitkonstante=16 Sekunden; Flankensteilheit 3 dB/Oktave); die obere Grenzfrequenz lag fest bei 8 kHz. Die Endverstärkung erfolgte in dem Filterverstärker Nic-501A (Fa. Nicolet) um ca. Faktor 10 auf eine Ausgangsspannung von ca. 5 Volt. Der Frequenzgang dieses Endverstärkers wurde von DC bis 100 Hz (12 dB/Oct) gewählt.

Aus dem Verstärker erfolgte über eine PC-gestützte A/D-Wandler-Karte der Fa. Sorcus eine Digitalisierung. Diese wurde mit einer Amplitudenauflösung von 12 Bit und einer Abtastrate von 256 Hz durchgeführt. Die so digitalisierten EEG-Abschnitte (*dwell time*=4ms/Datenpunkt) wurden auf der Festplatte als Einzelsignale gespeichert. Die getrennte Aufzeichnung der verschiedenen Triggersignale ermöglichte eine spätere Trennung nach reinen Ziel- und Nichtzielreiz-Stimulationen.

3.5 Datenverarbeitung und Statistik

3.5.1 Auswertung der Ableitungen

Die digitalisierten Einzelsignale wurden nacheinander auf einem Monitor wiedergegeben, wobei alle EEG-Ableitungen der verschiedenen Ableitorte zusammen mit dem EOG dargestellt wurden. Dabei wurden unter visueller Kontrolle durch den Untersucher artefaktreiche Signale eliminiert. Als Ausschlusskriterien galten alle in der EOG-Ableitung erkennbaren EOG-Artefakte von mehr als 50 μ V Amplitude sowie alle in den EEG-Ableitungen erkennbaren Muskel- und Bewegungsartefakte.

Im letzten Schritt wurden alle artefaktfreien Einzelsignale eines Probanden nach Ableitort (Fz, Cz, Pz und EOG) und nach den zwei Zielbedingungen (Ziel- und Nichtzielreiz) getrennt gemittelt. Dabei wurden die nach einem Reiz aufgetretenen hirnelektrischen Aktivitäten summiert und durch die Anzahl der Einzelableitungen dividiert (SCHANDRY, 1989). Das Ergebnis wird als Average bezeichnet. Das Spontan-EEG, welches als Hintergrundrauschen bezeichnet wird, zeigt keine zeitliche Beziehung zum vorausgegangenen Reiz. Das zufällige EEG-Rauschen wird deshalb durch die Mittelung reduziert. Dadurch wird die ereignisbezogene Aktivität von der Hintergrundaktivität herausgemittelt.

Nachfolgend wurden aus den Averages der einzelnen Probanden die sog. Grandaverages errechnet. Als Grandaverage wird die Mittelung über mehrere Probanden oder das gesamte Kollektiv bezeichnet. Die Berechnung erfolgte wiederum sowohl getrennt nach den jeweiligen Ableitorten als auch nach den zwei Zielbedingungen. In die Berechnung der Grandaverages wurden die Averages aller Probanden mit der gleichen Gewichtung einbezogen.

3.5.2 Graphischer EKP-Kurvenvergleich nach Blair und Karniski

Bei dem direkten Kurvenvergleich nach Blair und Karniski handelt es sich um ein besonderes statistisches Testverfahren zum Vergleich von Potentialkurven aus psychophysiologischen Untersuchungen (BLAIR und KARNISKI, 1993). Dieser Test ist ein Permutationstest zur Signifikanzprüfung von Differenzkurven und erlaubt einen direkten Punkt-zu-Punktvergleich kompletter Potentialkurven. Im Gegensatz zu anderen Verfahren ist er in der Lage, auch für sehr kurze Zeitintervalle bis hin zum einzelnen Kurvenpunkt das Signifikanzniveau exakt festzulegen. Es kommt nicht zur Alphainflation durch multiples Testen, sondern der gewünschte Alphawert kann exakt eingehalten werden („Alpha-Adjustierung“, HEINZ, 1998). Die Daten, die in diesen Test einfließen, müssen keiner besonderen Verteilung entsprechen. Voraussetzung ist lediglich die Annahme, dass die gemessenen Potentialkurven der einzelnen Probanden jeweils unabhängig von denen der anderen Probanden sind. Der Test ist durchführbar für eine beliebige Anzahl von Probanden und zu vergleichenden Kurvenpunkten.

Ziel des Tests ist es, zu ermitteln, für welche Kurvenabschnitte die Nullhypothese mit einer definierten Irrtumswahrscheinlichkeit (hier $\alpha < 0,05$) widerlegt werden kann. Die

Nullhypothese besagt, dass sich die zu vergleichenden Kurvengruppen nur zufällig unterscheiden.

Zunächst wird der t-Wert für jeden der Kurvenpunkte berechnet. Dies erfolgt z.B. mit Hilfe des t-Tests für paarige Stichproben. Die aus den Originaldaten stammenden t-Werte werden als „t-org“ bezeichnet.

Mit der Nullhypothese geht man nun davon aus, dass z.B. die präoperativ gemessenen Potentialkurven eines jeden Probanden ebenso postoperativ gemessen werden können. So folgt daraus, dass sich auch die t-Werte, die nach einem Vertauschen der Potentialkurven ermittelt werden, nur zufällig von den t-org-Werten unterscheiden.

Im weiteren Verlauf wurden die Potentialkurven der Probanden zwischen den zu vergleichenden Bedingungen systematisch vertauscht und jedes Mal wurden sämtliche t-Werte erneut bestimmt. Von Bedeutung ist jedoch nur jeweils der größte t-Wert einer Permutation. Dieser wird „t-max“ genannt.

Die Häufigkeitsverteilung der so gewonnenen t-max-Werte dient als Normierung zur Berechnung eines Grenzwertes, mit dem die t-org-Werte verglichen werden können. Für alle t-org-Werte, die diesen Grenzwert überschreiten, kann nun mit einer exakten Irrtumswahrscheinlichkeit α davon ausgegangen werden, dass sich die Potentialkurven zu diesem Zeitpunkt mehr als zufällig unterscheiden.

Die Software zur praktischen Durchführung dieses Tests entwickelte Herr Dipl.-Phys. M. Rubly.

Neben den aufgeführten Vorteilen hat der direkte Vergleich von Potentialkurven auch nicht unerhebliche Nachteile. Latenzvariationen innerhalb einer Probandengruppe können im Punkt-zu-Punktvergleich von Potentialkurven nicht erfasst werden und stellen sich nur indirekt über eine Amplitudenverminderung der Grandaverages dar. Eine stärkere Latenzvariation geht mit einer Abflachung und Verbreiterung dieser Komponente im Grandaverage einher.

3.5.3 Flächenparameterbestimmung und Flächenvergleich

Anhand der vorliegenden Grandaverage-Kurven wurden bestimmte Zeitgrenzen zur Beurteilung und zum Vergleich der einzelnen Kurvenverläufe bestimmt. Unsere Arbeitsgruppe entschied sich für einen Flächenparameter zwischen 280 ms und 600 ms. Sowohl Amplitudenhöhe als auch Latenz fließen indirekt in die Berechnung mit ein. Im Zeitintervall 280 ms bis 600 ms kamen beim direkten Kurvenvergleich die größten Unterschiede zur Darstellung. Berechnet wurde als Flächenparameter die absolute Fläche als Summe der positiv und negativ von der Nulllinie liegenden Flächen in dem oben angegebenen Zeitintervall.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

Am Beispiel der Gruppe „pulmonale Thrombendarteriektomie“ (Pte) wird die Darstellung der Diagramme erläutert.

Die Darstellung der ereigniskorrelierten Potentiale erfolgt in einem Koordinatensystem mit einer horizontalen Zeitachse (Latenz in Millisekunden) und einer vertikalen Spannungsachse (Amplitude in Mikrovolt). Bei 0 ms erscheint der visuelle Reiz (Schachbrettmuster) auf dem Bildschirm. Die folgende Zeit ist die *Post-Trigger-Zeit* (1500 ms). Die Zeit vor dem Nullpunkt ist die *Prä-Trigger-Zeit* (500 ms).

Negative Potentialdifferenzen zwischen Ableit- und Referenzelektrode werden nach oben und positive Potentialdifferenzen nach unten aufgetragen. Diese Darstellung wird nach Lutzenberger als „inverse“ Auftragung der Polarität der Kurvenauslenkung auf der Spannungsachse bezeichnet (LUTZENBERGER et al., 1985) und ist von Beginn an die übliche Art der Potentialdarstellung in der Elektroenzephalographie. Den Potentialverläufen an den verschiedenen Ableitorten Fz, Cz und Pz werden zur Unterscheidung unterschiedliche Farben zugeordnet.

Zur übersichtlichen Darstellung werden die Grandaverages der verschiedenen Ableitorte der prä- und postoperativen Untersuchungen (U1 und U2) sowohl der Ziel- als auch Nichtzielreize (Target und Nontarget) in einem Diagramm gemeinsam dargestellt (Abb. 4.1).

Ein solches Diagramm besteht aus zwei Spalten, wobei eine Spalte wiederum aus vier übereinander angeordneten Einzeldiagrammen besteht. Die Legende des Diagramms gibt an, welche Bedingungen verglichen werden, z.B. Vergleich Target versus Nontarget bzw. präoperativ (U1) versus postoperativ(U2).

Jedes Einzeldiagramm enthält die Kurven der drei verschiedenen Ableitorte Fz, Cz und Pz in farblich verschiedener Darstellung.

Pte

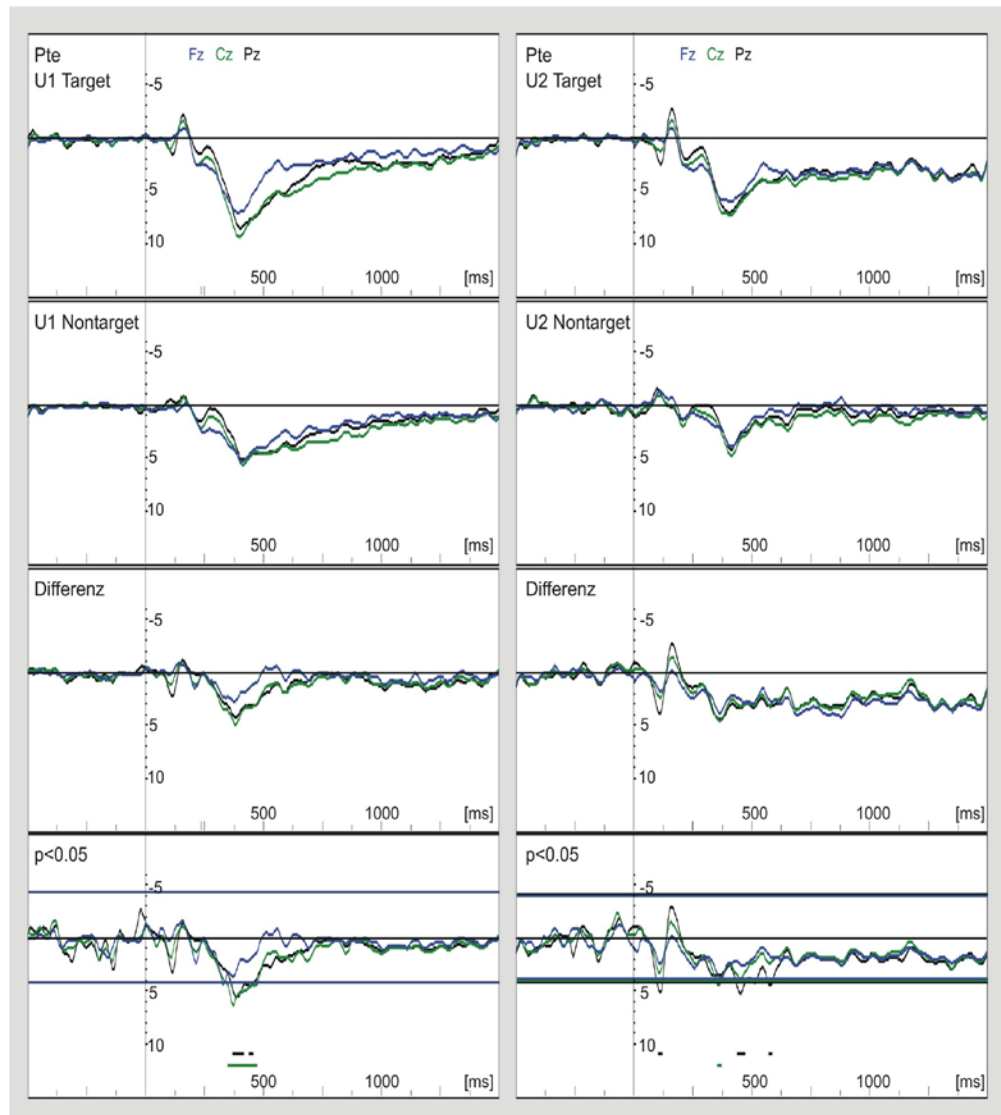


Abb. 4.1: Beispielabbildung zur Erklärung der Diagramme
Vergleich Target versus Nontarget

In der linken oberen Graphik kommen die präoperativen Kurvenverläufe der Target-EKP (Bedingung 1) zur Darstellung. In der zweiten Zeile sind die Nontarget-EKP-Kurven (Bedingung 2) präoperativ dargestellt. Das dritte Einzeldiagramm zeigt die Differenzkurve für den „Vergleich Nontarget präoperativ (U1) versus Target präoperativ (U1)“. Die Differenzkurve wurde dabei durch Subtraktion der Bedingung 1 minus Bedingung 2 ermittelt. In der vierten Zeile des Diagramms werden die nach Blair und Karniski ermittelten t-Werte für jeden Punkt dargestellt. Darunter ist in der Farbe des jeweiligen Ableitortes der Bereich signifikanter Kurvendifferenzen ($p < 0,05$) mit einem Balken markiert.

In der rechten Spalte sind in der obersten Graphik die Target-EKP-Kurvenverläufe postoperativ gezeigt, in der darunter liegenden Zeile die Nontarget-EKP-Verläufe postoperativ. Im dritten Einzeldiagramm kommt die entsprechende Differenzkurve für den „Vergleich Nontarget postoperativ (U2) versus Target postoperativ (U2)“ zur Darstellung. Die Differenzkurve wurde auch hier durch Subtraktion der Bedingung 1 (Target U2) minus Bedingung 2 (Nontarget U2) ermittelt. In der vierten Zeile des Diagramms werden die nach Blair und Karniski ermittelten t-Werte für jeden Punkt dargestellt. Darunter ist in der Farbe des jeweiligen Ableitortes der Bereich signifikanter Kurvendifferenzen ($p < 0,05$) mit einem Balken markiert.

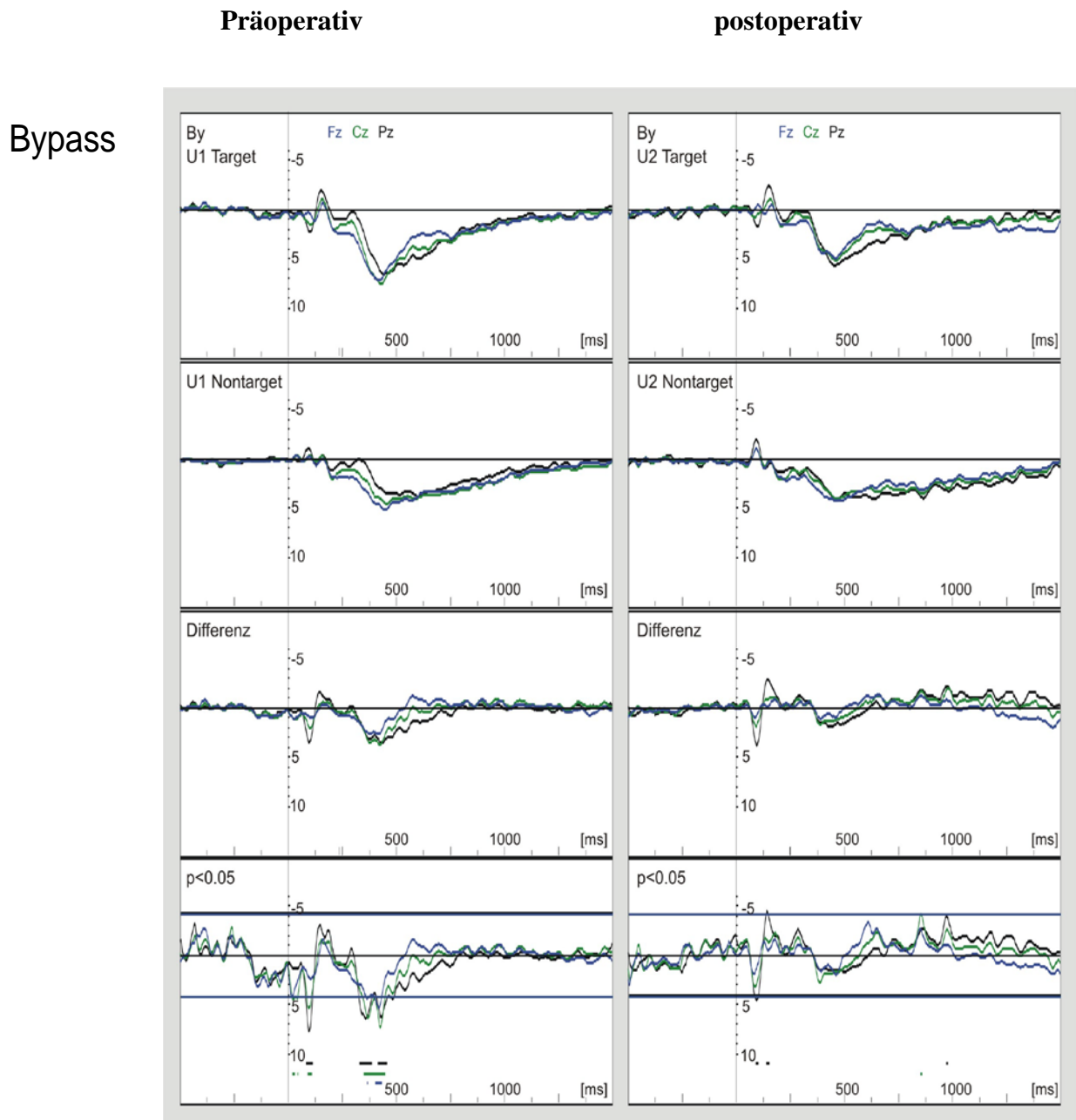
4.2 EKP-Kurvenvergleich in der Bypass-Gruppe

4.2.1 Vergleich Target versus Nontarget

Abbildung 4.2 zeigt den EKP-Kurvenvergleich Target gegen Nontarget präoperativ und Target gegen Nontarget postoperativ in der Bypass-Gruppe. In der linken Spalte sind die präoperativen Kurvenverläufe dargestellt, in der rechten Spalte die postoperativen EKP-Verläufe.

Bei den **Target-EKP** zeigen sich **präoperativ** gut abgrenzbar N1, P2, N2 und P3-Potentiale. Die P3 erreicht bei ca. 380 ms in Cz und Fz ein Maximum von 7 μV . Die kleinste Amplitude von 6 μV zeigt sich in Pz. Bei ca. 125 ms findet sich die N1-Komponente mit einer maximalen Amplitude von 2 μV in Pz und einer kleineren Amplitude von 1 μV in Cz und Fz. Die P2-Welle kommt bei ca. 250 ms zur Darstellung mit der kleinsten Amplituden in Pz von 1 μV und einer größeren Amplitude von 2 μV in Cz und Fz. Die N2 zeigt sich bei ca. 270 ms mit einer maximalen Amplitude in Pz.

Im **Nontarget-EKP-Verlauf präoperativ** sind lediglich die P2 und P3-Potentiale gut abgrenzbar. Die Kurven von Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Bei ca. 250 ms findet sich eine P2-Welle mit einer maximalen Amplitude von 2 μV in Cz und Fz. Bei Pz erreicht das Maximum 1 μV . Die P3-Komponente findet sich bei ca. 380 ms mit einer maximalen Amplitude von 5 μV in Cz und Fz. Die Pz erreicht eine deutlich kleinere Amplitude von 3 μV .



Bypass-Operation, n=17

Abb. 4.2: Vergleich Target versus Nontarget

In der **Differenzkurve** kommen signifikante Unterschiede im Kurvenverlauf zur Darstellung. Bei 110 ms zeigen sich signifikante Unterschiede in den Ableitungen Pz und Cz. Zwischen 360 ms und 380 ms sind signifikante Unterschiede in allen drei Ableitungen zu sehen.

Postoperativ zeigen sich bei den **Target-EKP** deutlich abgrenzbar N1, P2, N2 und P3-Potentiale. Die Kurven von Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Die P3 erreicht bei

ca. 380 ms ein Maximum von 6 μV in Pz. Bei Cz und Fz erreicht das Maximum ca. 5 μV . Bei ca. 125 ms findet sich eine N1-Welle mit einer maximalen Amplitude in Pz von ca. 2 μV . Bei Cz und Fz erreicht das Maximum ca. 1 μV . Die P2-Welle kommt bei ca. 250 ms zur Darstellung. Bei Pz erreicht das Amplitudenmaximum lediglich 1 μV . Bei Cz und Fz eine höhere Amplitude von 2 μV .

Bei den **Nontarget-EKP postoperativ** lassen sich die N1, P2, N2 und P3-Potentiale gut abgrenzen. Die Kurven von Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Die P3 erreicht bei ca. 380 ein Maximum von 4 μV in Cz, Fz und Pz.

Bei ca. 125 ms findet sich eine N1-Welle mit einer maximalen Amplitude in Pz von 2 μV . Bei Cz und Fz erreicht die Amplitude ein Maximum von lediglich ein 1 μV . Die P2-Komponente zeigt sich bei ca. 250 ms und erreicht in Pz eine Amplitude von ca. 1 μV . Bei Cz und Fz erreicht das Maximum ca. 2 μV .

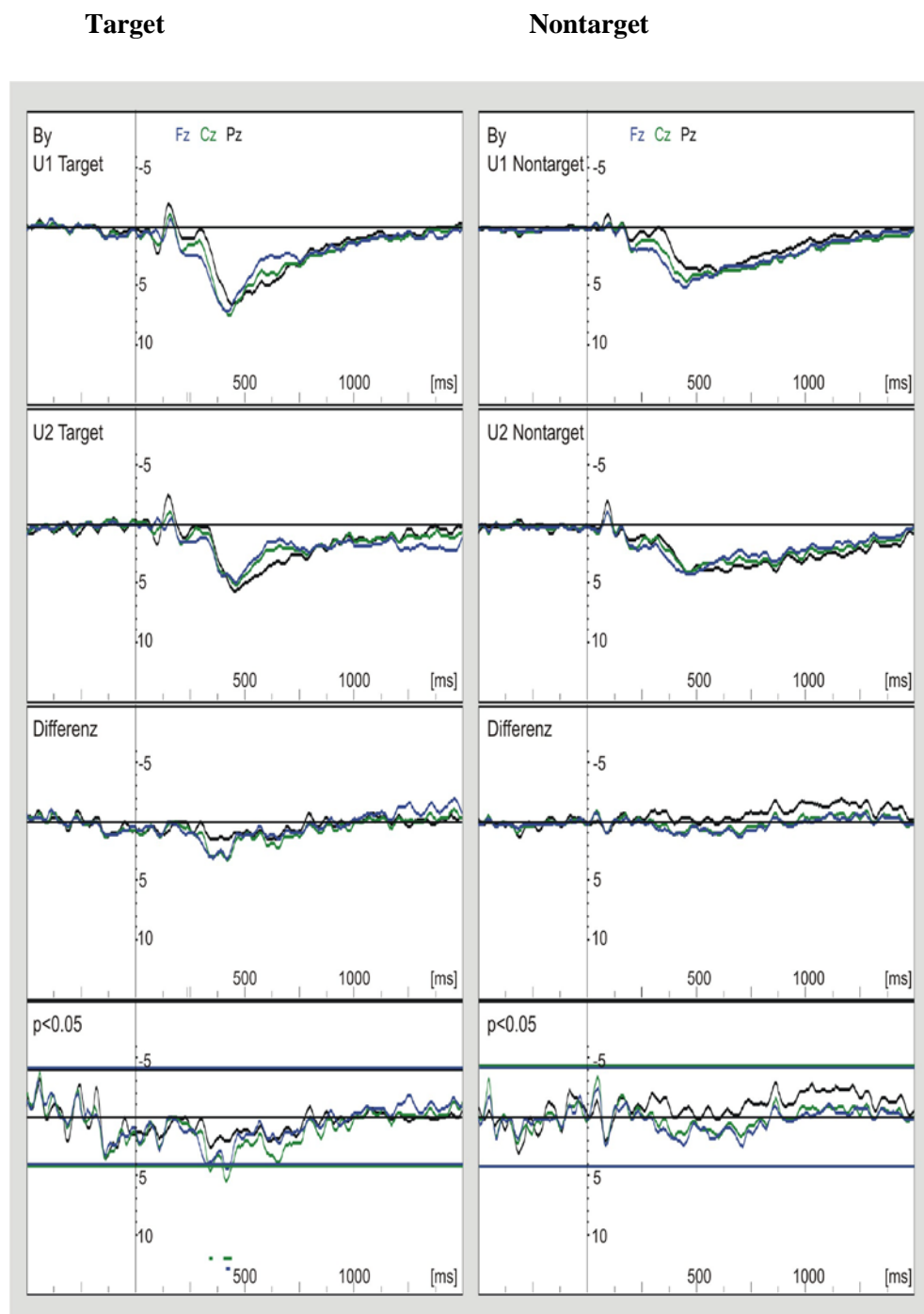
In der **Differenzkurve** kommen keine signifikanten Unterschiede im Kurvenverlauf zur Darstellung.

4.2.2 Vergleich präoperativ versus postoperativ

Abbildung 4.3 gibt in der linken Spalte den Vergleich der Target-Kurven präoperativ versus postoperativ und in der rechten Spalte den Kurven-Vergleich der Nontarget-EKP präoperativ versus postoperativ wieder.

Bei den **Target-EKP präoperativ** zeigen sich deutlich abgrenzbar N1, P2, N2 und P3-Potentiale. Die Kurven von Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Die P3 erreicht bei ca. 380 ms ein Maximum von ca. 7 μV in den Ableitungen Cz und Fz. Bei Pz erreicht das Maximum ca. 6 μV . Bei ca. 125 ms findet sich eine N1-Welle mit einer maximalen Amplitude von 2 μV in Pz. Bei Cz und Fz erreicht die Amplitude ca. 1 μV . Die P2-Komponente findet sich bei ca. 250 ms mit einer maximalen Amplitude in Cz und Fz. In Pz findet sich eine deutlich kleinere Amplitude von 1 μV . Bei ca. 280 ms kommt die N2-Welle zur Darstellung mit der größten Amplitudenhöhe in Pz.

Bypass



Bypass-Operation, n=17

Abb. 4.3: Vergleich präoperativ versus postoperativ

Bei den **Target-EKP postoperativ** zeigen sich ebenfalls deutlich abgrenzbar N1, P2, N2 und P3-Potentiale. Bei ca. 125 ms zeigt sich eine N1-Welle mit einer maximalen Amplitude von ca. 2 μV in Pz. Bei Cz und Fz erreicht das Maximum ca. 1 μV . Nachfolgend findet sich bei Cz, Fz und Pz eine P2-Welle bei ca. 250 ms mit einer Amplitudenhöhe von ca. 1,5 μV . Anschließend folgt eine N2-Komponente bei ca. 280 ms. Bei ca. 390 ms kommt die P3 zur Darstellung. Postoperativ zeigt sich im Vergleich zur präoperativen Messung eine deutlich kleinere Amplitude von ca. 5 μV in Pz, Cz und Fz.

In der **Differenzkurve** zeigt sich bei einer Latenz von 380 ms ein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf in den Ableitungen Cz und Fz.

Präoperativ zeigen sich bei den **Nontarget-EKP** deutlich abgrenzbar die N1, P2 und P3-Potentiale. Das N2-Potential ist nicht gut abgrenzbar. Bei ca. 380 ms kommt die P3 zur Darstellung mit einer maximalen Amplitude in Cz und Fz von ca. 5 μV . Pz erreicht eine deutlich kleinere Amplitude von 3 μV . Die Kurven Cz, Fz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Bei ca. 110 ms findet sich eine N1-Welle mit der größten Amplitude von 1 μV in Pz. Die P2 zeigt sich bei ca. 200 ms mit einer maximalen Amplitude in Cz und Fz von 2 μV und einer kleineren Amplitude in Pz von 1 μV .

Im **Nontarget-EKP-Verlauf postoperativ** lassen sich lediglich die N1 und P3-Potentiale gut abgrenzen. Bei ca. 120 ms findet sich eine N1-Welle mit einer maximalen Amplitude in Pz von 2 μV und einer kleineren Amplitude von 1 μV in Cz und Fz. Die N2 und P2-Potentiale können nicht genau abgegrenzt werden. Bei ca. 380 ms findet sich die P3-Komponente mit einer maximalen Amplitude in Cz, Fz und Pz von 4 μV .

In der **Differenzkurve** NTU1 gegen NTU2 kommen keine signifikanten Unterschiede zur Darstellung.

4.3 EKP-Kurvenvergleich in der Gruppe pulmonale Thrombendarteriektomie

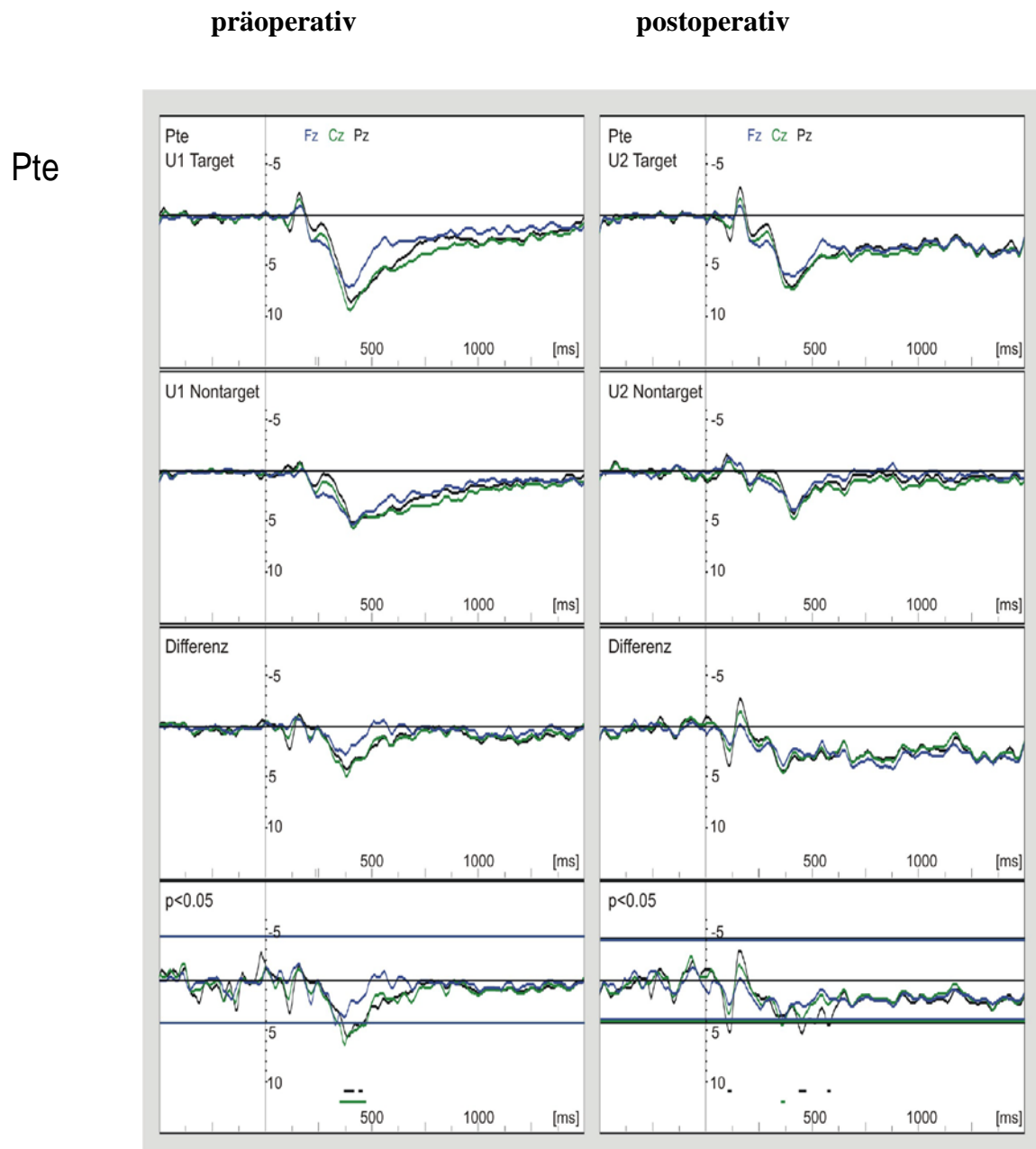
4.3.1 Vergleich Target versus Nontarget

Abbildung 4.4 zeigt den Vergleich der Kurvenverläufe der Patienten mit pulmonaler Thrombendarteriektomie Target gegen Nontarget sowohl präoperativ (linke Spalte) als auch postoperativ (rechte Spalte).

Präoperativ zeigen sich bei den **Target-EKP** deutlich abgrenzbare N1, P2, N2 und P3-Potentiale. Die P3 erreicht bei ca. 380 ms eine maximale Amplitude von ca. 9 μ V. Die Kurven von Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Bei ca. 125 ms findet sich eine N1-Welle mit einer maximalen Amplitude von ca. 2 μ V in Pz. Cz und Fz erreichen eine kleinere Amplitudenhöhe von ca. 1 μ V. Bei ca. 250 ms kommt die P2-Komponente mit einer kleinen Amplitude von 1 μ V in Pz zur Darstellung. In den Kurven Cz und Fz erreicht die Amplitude 4 μ V. Bei ca. 380 ms findet sich die P3-Komponente mit einer Amplitude von 9 μ V in Pz. In Fz erreicht die Amplitude lediglich eine Höhe von 7 μ V.

Bei den **Nontarget-EKP präoperativ** lassen sich ebenfalls die N1, P2, N2 und P3-Potentiale gut abgrenzen. Bis auf die P2 und N2 verlaufen alle Kurven in Fz, Cz und Pz fast identisch. Bei ca. 250 ms findet sich die P2 mit einer Amplitude von 2 μ V in Pz. In den Kurven Cz und Fz erreicht die P2 eine Höhe von 3 μ V. Die P3 findet sich bei ca. 380 ms mit einer maximalen Höhe von 6 μ V in Cz, Fz und Pz.

Im **Differenzkurvenverlauf** kommt ein signifikanter Unterschied in den Ableitungen Pz und Fz bei einer Latenz von 380 ms zur Darstellung. Dies spricht für eine gute Fähigkeit der Probanden zur Diskriminierung zwischen Ziel- und Nichtzielreizen präoperativ.



Pulmonale Thrombendarteriektomie, n=13

Abb. 4.4: Vergleich Target versus Nontarget

Im **Target-EKP-Verlauf** zeigen sich **postoperativ** deutlich abgrenzbare N1, P2, N2 und P3-Potentiale. Die P3 erreicht bei ca. 380 ms ihr Maximum von ca. 7 μV in Pz und Cz. In Fz erreicht die P3 eine Höhe von 6 μV . Die Kurven von Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Bei ca. 135 ms findet sich eine N1-Welle mit der höchsten Amplitude von 3 μV in Pz. Bei Cz und Fz erreicht das Maximum ca. 1 μV . Bei ca. 250 ms findet sich eine P2-Welle.

Pz erreicht dabei eine kleine Amplitudenhöhe von ca. 2 μV . In Cz und Fz findet sich eine Amplitude von 3 μV . Die N2 findet sich bei ca. 270 ms mit einer maximalen Amplitude in Pz.

Postoperativ zeigen sich im **Nontarget-EKP-Verlauf** ebenfalls gut abgrenzbar N1, P2, N2 und P3-Potentiale. Der Kurvenverläufe in Cz, Fz und Pz ist weitgehend identisch. Bei ca. 380 ms findet sich die P3-Welle mit einer maximalen Amplitudenhöhe von 5 μV in Fz, Cz und Pz. Die N1-Komponente kommt bei ca. 125 ms zur Darstellung. Die Amplitude erreicht eine Höhe von ca. 2 μV in Cz, Fz und Pz. Bei ca. 250 ms zeigt sich eine P2-Welle mit einer maximalen Amplitude von 2 μV in Cz und Fz. Die kleinste Amplitude von 1 μV zeigt sich in Pz.

In der **Differenzkurve** zeigen sich signifikante Unterschiede in den Ableitungen Cz und Pz. Dies bestätigt den postoperativen Erhalt der bereits präoperativ vorhandenen guten Diskriminationsfähigkeit zwischen Ziel- und Nichtzielreiz.

4.3.2 Vergleich präoperativ versus postoperativ

Abbildung 4.5 zeigt in der linken Spalte den Vergleich Target präoperativ versus postoperativ und in der rechten Spalte Nontarget präoperativ versus postoperativ bei den Patienten mit pulmonaler Thrombendarterektomie.

Bei den **Target-EKP präoperativ** stellen sich die N1, P2, N2 und P3-Potentiale deutlich abgrenzbar dar. Bei ca. 380 ms zeigt sich die P3-Komponente mit einer maximalen Amplitude von 9 μV in Cz. Die kleinste Amplitude von 7 μV zeigt sich in Fz. Pz erreicht eine Amplitudenhöhe von ca. 8 μV . Die Kurven Cz, Fz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Bei ca. 135 ms findet sich eine N1-Welle mit einer maximalen Amplitude von 2 μV in Pz und von 1 μV in Cz und Fz. Die P2-Welle findet sich bei ca. 250 ms mit einer maximalen Amplitude von 3 μV in Cz und Fz und der kleinsten Amplitude in Pz von 1 μV .

Postoperativ zeigen sich bei den **Target-EKP** ebenfalls weitgehend identische Kurvenverläufe in Cz, Fz und Pz. Es finden sich in allen Kurvenverläufen deutlich abgrenzbare N1, N2, P2 und P3-Potentiale. Bei ca. 350 ms findet sich die P3-Komponente mit einer maximalen Amplitude von 7 μV in Pz und Cz. Die Amplitudenhöhe in Fz erreicht

lediglich $6 \mu\text{V}$. Die N1-Welle kommt bei ca. 135 ms mit einer kleinen Amplitude von $1 \mu\text{V}$ in Cz und einer maximalen Amplitude von $3 \mu\text{V}$ in Pz zur Darstellung. Bei ca. 250 ms findet sich die P2-Komponente. Die kleinste Amplitude von $2 \mu\text{V}$ zeigt sich in Ableitung Pz. Cz und Fz erreichen eine Amplitude von $3 \mu\text{V}$.

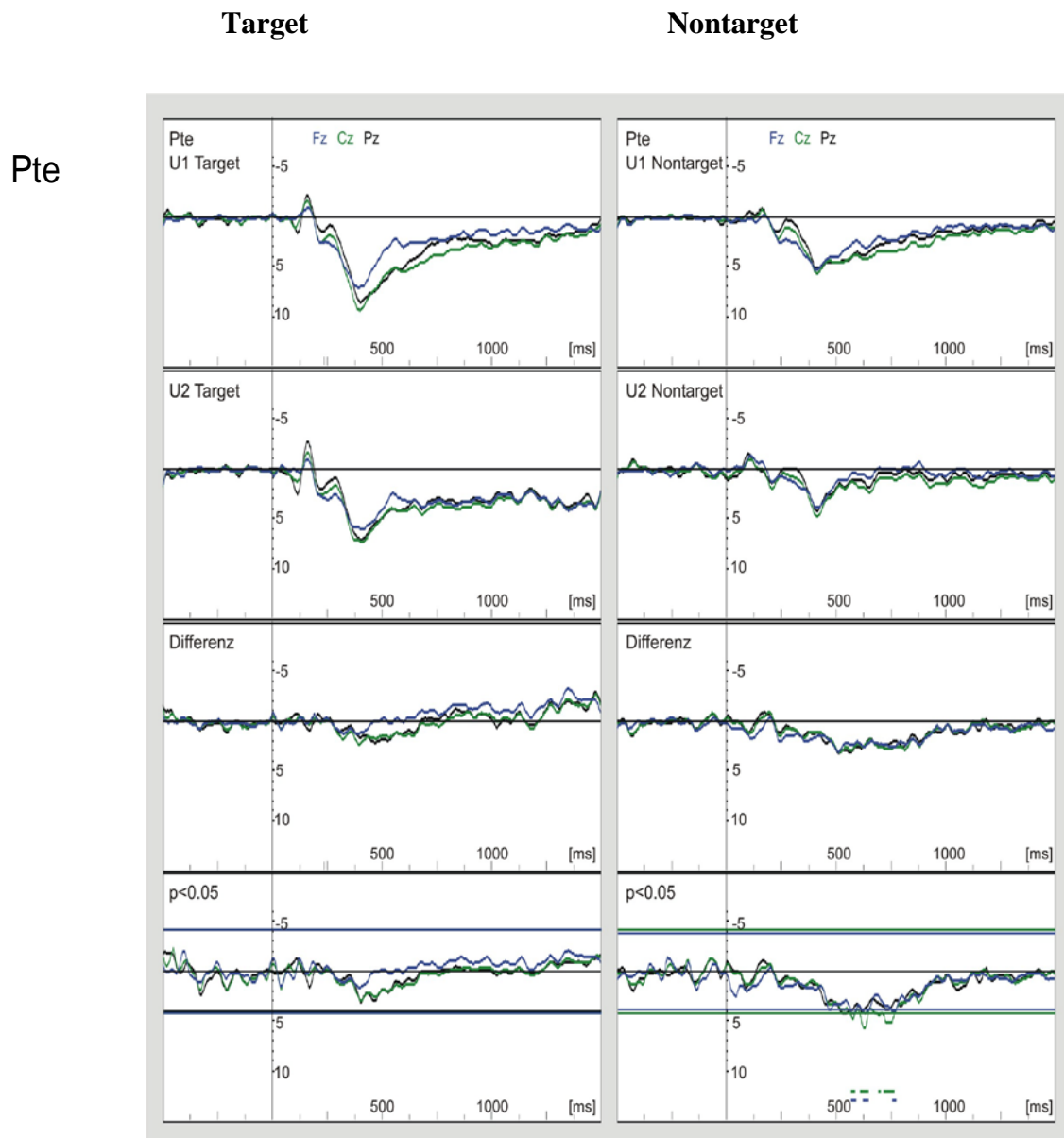


Abb. 4.5: Vergleich präoperativ versus postoperativ

In der **Differenzkurve** kommen keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Kurvenverläufe zur Darstellung.

Im **Nontarget-EKP-Verlauf präoperativ** zeigen sich deutlich abgrenzbar P2, N2 und P3-Potentiale. Die N1-Welle ist nicht gut abgrenzbar. Die Kurven Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Die P3-Komponente findet sich bei ca. 350 ms mit einer Amplitude von 5 μ V in den Ableitungen Fz, Cz und Pz. Bei ca. 250 ms zeigt sich die P2-Welle mit der größten Amplitude in Cz und Fz von 3 μ V. Pz erreicht lediglich eine Amplitude von 2 μ V. Die N2-Welle findet sich bei ca. 270 ms mit der größten Amplitude in Pz.

Postoperativ lassen sich bei den **Nontarget-EKP** die N1, P2, N2 und P3-Potentiale deutlich abgrenzbar darstellen. Die Kurven Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Die P3-Komponente findet sich bei ca. 350 ms mit einer Amplitude von 5 μ V in Fz, Cz und Pz. Bei ca. 125 ms zeigt sich eine N1-Welle mit einer Amplitude von 1 μ V in allen Ableitungen. Die P2-Komponente lässt sich bei ca. 250 ms abgrenzen und erreicht in Cz, Fz und Pz eine Amplitudenhöhe von 2 μ V.

In der **Differenzkurve** zeigen sich in den Ableitungen Cz und Fz signifikante Unterschiede bei 560 ms, 625 ms und 750 ms.

4.4 EKP-Kurvenvergleich in der Gruppe Aortenbogensersatz

4.4.1 Vergleich Target versus Nontarget

Abbildung 4.6 zeigt in der linken Spalte den Vergleich Target- gegen Nontarget-EKP präoperativ und in der rechten Spalte den Vergleich Target- gegen Nontarget-EKP postoperativ.

Präoperativ zeigen sich bei den **Target-EKP** deutlich abgrenzbare N1, N2, P2 und P3-Potentiale. Die P3 erreicht bei ca. 380 ms ein Maximum von ca. 7 μ V. Die geringste Amplitudenhöhe der P3-Komponente wird in Ableitung Pz erreicht mit einer Höhe von 5 μ V. Cz und Fz erreichen eine Amplitude von 7 μ V. Die Kurven von Fz, Cz und Pz verlaufen weitgehend identisch. Bei ca. 180 ms findet sich eine N1-Welle mit einer maximalen Amplitude in Ableitung Pz von 3 μ V. Bei Cz und Fz erreicht das Maximum ca. 2 μ V. Bei ca. 250 ms findet sich eine P2-Komponente. Die geringste Amplitudenhöhe von ca. 3 μ V zeigt sich in der Ableitung Pz. In den Ableitungen Cz und Fz zeigen sich höhere Amplitudenausschläge bis 5 μ V.

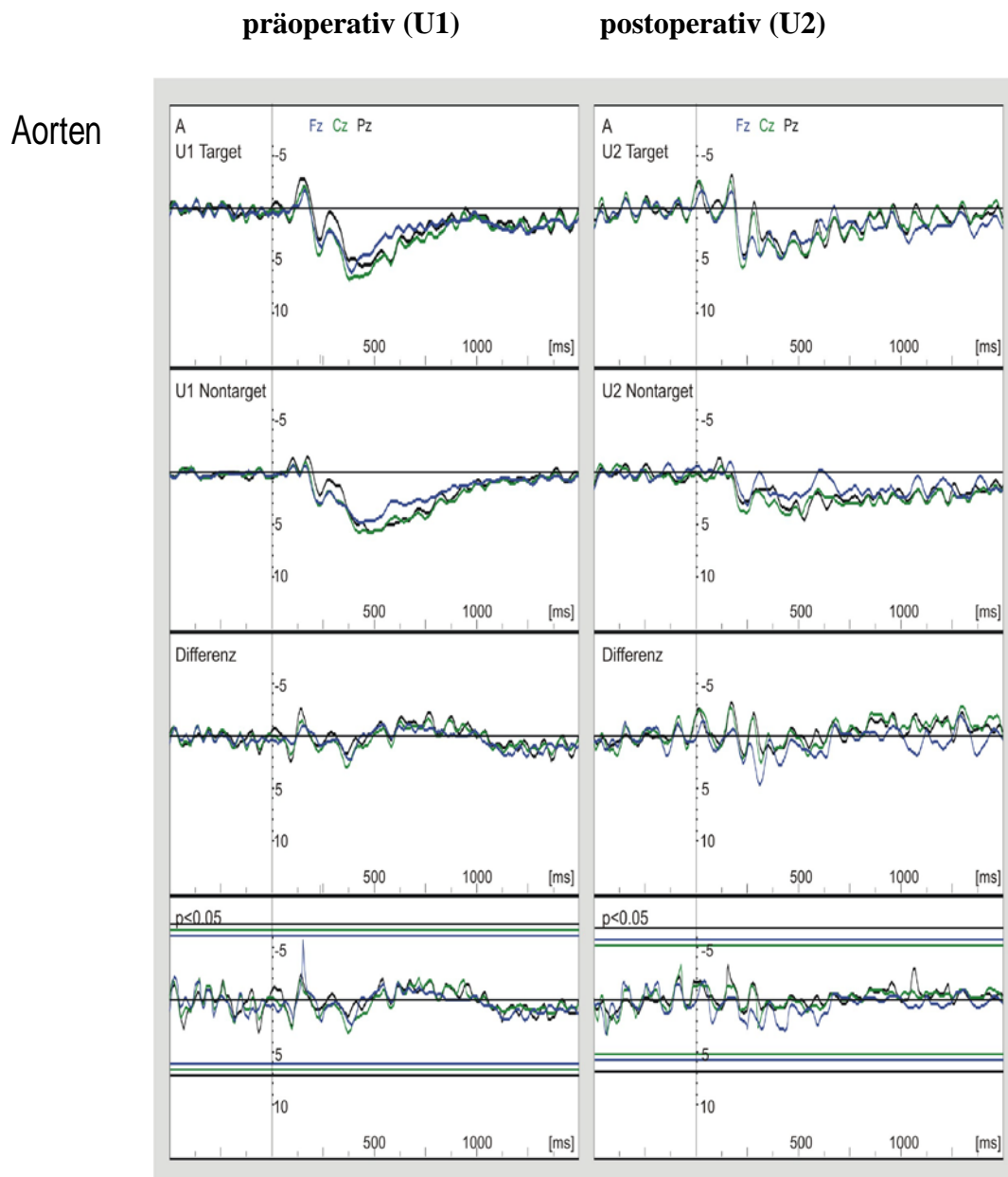


Abb. 4.6: Vergleich Target versus Nontarget

Bei den **Nontarget-EKP präoperativ** zeigen sich ebenfalls deutlich abgrenzbare N1, N2, P2 und P3-Potentiale. Hierbei erreicht die P3-Welle bei ca. 380 ms ein Maximum von 5 μV . Dabei finden sich gleich hohe Amplituden in Pz, Fz und Cz. Insgesamt zeigen die Kurvenverläufe von Pz, Fz und Cz einen weitgehend identischen Verlauf. Bei ca. 180 ms kommt in allen Ableitungen eine fast identische N1-Welle mit einer deutlich kleineren Amplitude (1 μV) als im Target-EKP-Verlauf zur Darstellung. Bei ca. 250 ms findet sich eine

P2-Komponente. Hier zeigt sich die geringste Amplitude in Ableitung Pz von ca. 2 μV . Die Kurven Fz und Cz verlaufen identisch und erreichen eine Amplitude von ca. 3 μV .

Bei den Target-EKP finden sich im Vergleich zu den Nontarget-EKP in allen Ableitungen bei allen abgrenzbaren Potentialen größere Amplitudenausschläge.

Die **Differenzkurve** verbleibt im Bereich der Nulllinie mit lediglich geringen Auslenkungen in den positiven als auch negativen Bereich, ohne dass ein signifikanter Unterschied zur Darstellung kommt. Dies überrascht, da ein signifikanter Unterschied zwischen T und NT zu erwarten gewesen wäre.

Postoperativ zeigen sich bei den **Target-EKP** deutlich abgrenzbare N1, P2 und N2-Potentiale. Die P3 lässt sich im Verlauf nicht gut abgrenzen.

Die P2 erreicht in allen Ableitungen bei 250 ms ein Maximum von 5 μV . Die Kurven von Pz, Fz und Cz verlaufen weitgehend identisch. Bei ca. 150 ms findet sich die N1 mit einer maximalen Amplitude in Pz von 3 μV . Im Cz und Fz-Kurvenverlauf zeigt sich die N1 mit einer kleineren Amplitude von ca. 1 μV . Bei ca. 250 ms erreicht die P2 ihre maximale Amplitude von 6 μV . Der geringste Ausschlag zeigt sich in Ableitung Pz von 5 μV . Bei 370 ms kommt schwer abgrenzbar die P3 mit einer kleinen Amplitude von 3 μV in Pz zur Darstellung. In den Ableitungen Fz und Cz erreicht die P3-Komponente eine Amplitude von ca. 5 μV .

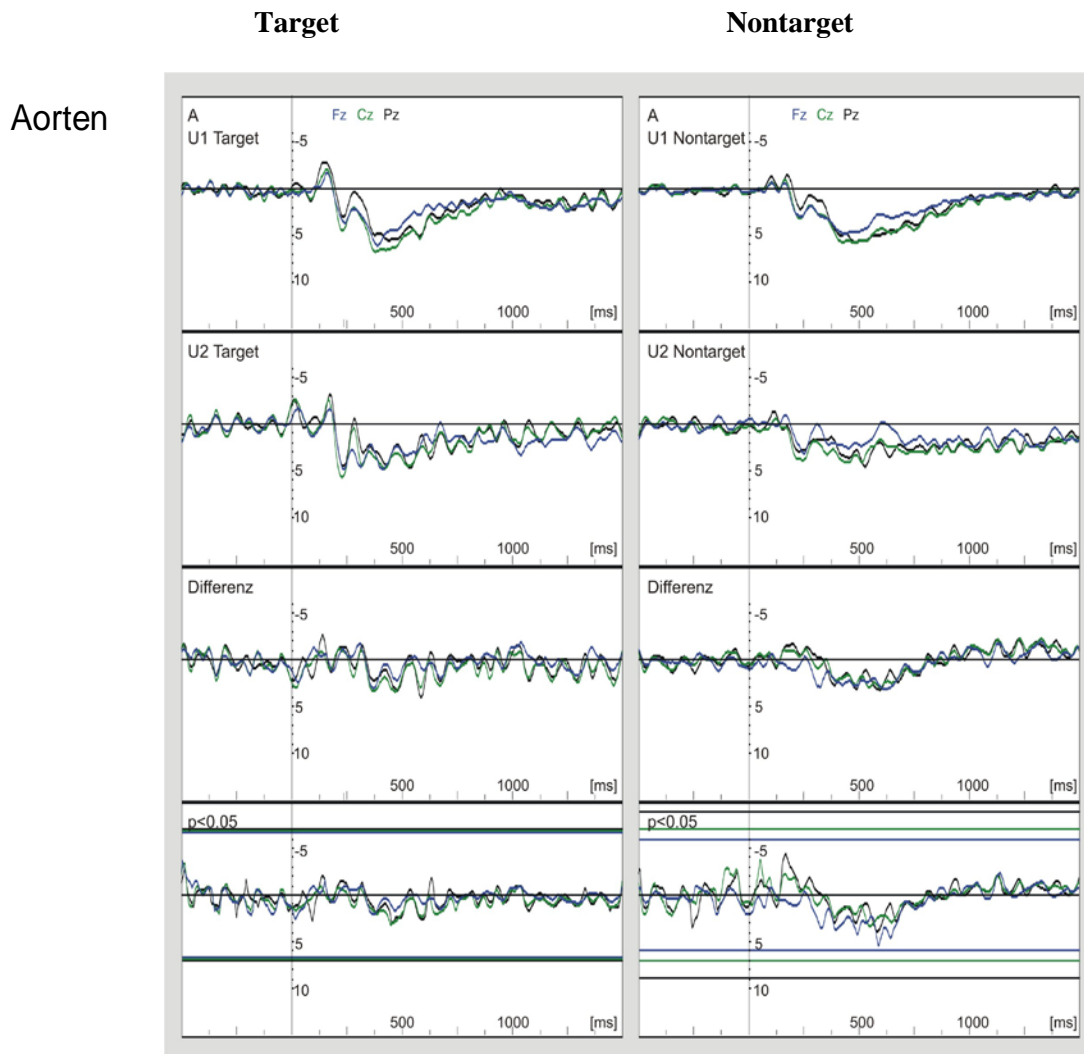
Bei den **Nontarget-EKP postoperativ** zeigen sich gut abgrenzbar lediglich das N1 und das P2-Potential. N2 und P3 lassen sich nicht gut abgrenzen. Cz, Fz und Pz zeigen einen weitgehend identischen Kurvenverlauf.

Erkennbar wird, dass bei den Nontarget-EKP die P3-Welle deutlich kleiner ist als bei den Target-EKP.

Postoperativ zeigt die **Differenzkurve** einen Kurvenverlauf mit geringen Schwankungen um die Nulllinie in den positiven und in den negativen Bereich. Trotz der geringeren Amplitudenhöhe der P3-Welle im Nontarget-EKP-Verlauf ergibt sich nach Anwendung des t-Tests kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Kurvenverläufe Target versus Nontarget.

4.4.2 Vergleich präoperativ versus postoperativ

Abbildung 4.7 zeigt den direkten Vergleich Target-EKP präoperativ gegen Target-EKP postoperativ sowie Nontarget-EKP prä- gegen Nontarget-EKP postoperativ bei den Patienten mit Aortenbogensersatz. In der linken Spalte sind die Target-Kurvenverläufe prä- und postoperativ dargestellt, in der rechten Spalte die prä- und postoperativen Nontarget-EKP.



Aortenbogensersatz, n=7

Abb. 4.7: Vergleich präoperativ versus postoperativ

Bei den **Target-EKP präoperativ** zeigen sich deutlich abgrenzbare N1, P2, N2 und P3-Potential. Die Kurven von Pz, Fz und Cz verlaufen fast identisch. Die P3 erreicht ein Maximum von $7 \mu\text{V}$ bei ca. 380 ms. Die geringste Amplitude der P3 kommt in Ableitung Pz mit einer Höhe von $5 \mu\text{V}$ zur Darstellung. In Fz und Cz erreicht die Amplitude eine Höhe von

7 μV . Bei ca. 140 ms findet sich die N1-Komponente mit einer maximalen Amplitudenhöhe von 3 μV in Pz. In Cz und Fz erreicht die Amplitude der N1 lediglich eine Höhe von 2 μV . Bei ca. 250 ms findet sich die P2-Komponente. Die geringste Amplitude von 3 μV zeigt sich in Ableitung Pz. In Fz und Cz erreicht die Amplitude eine maximale Höhe von 4 μV .

Bei den **Target-EKP postoperativ** sind die Potentiale N1, P2 und N2 gut abgrenzbar. P3 kommt nicht gut abgrenzbar zur Darstellung. Der Kurvenverlauf von Pz, Fz und Cz ist bis zur P2-Welle weitgehend identisch. Bei ca. 180 ms findet sich die N1 mit einer maximalen Amplitude von 3 μV in Pz. In Fz zeigt sich eine Amplitude von 1 μV . Bei ca. 250 ms findet sich die P2-Komponente mit einer maximalen Amplitude von 5 μV in Pz, Fz und Cz.

Die P3 erreicht ein Maximum von ca. 4 μV bei ca. 320 ms. In Pz zeigt sich der geringste Amplitudenausschlag von 3 μV .

Die **Differenzkurve** bewegt sich sowohl mit geringen positiven als auch negativen Schwankungen im Niveau der Nulllinie. Im Vergleich der Target-EKP prä- gegen postoperativ zeigen sich deutlich kleinere P3-Amplituden postoperativ,

Nach Anwendung des t-Tests zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der beiden Kurvenverläufe.

Präoperativ zeigen sich bei den **Nontarget-EKP** gut abgrenzbare N1, P2, N2 und P3-Potentiale mit weitgehend identischen Kurvenverläufen in Pz, Fz und Cz. Bei ca. 180 ms kommt die N1-Welle mit einer maximalen Amplitude von 1 μV in Pz zur Darstellung. Fz und Cz erreichen eine annähernd ähnliche Amplitudenhöhe. Die P2 kommt bei ca. 250 ms zur Darstellung. In Ableitung Pz zeigt sich die geringste Amplitude von 2 μV . In Fz und Cz erreicht das P2-Potential ein Maximum von 3 μV . Die P3-Komponente findet sich bei ca. 380 ms mit einem Maximum von ca. 5 μV in Pz, Fz und Cz.

Postoperativ lassen sich bei den **Nontarget-EKP** lediglich die P2 und N2-Potentiale gut abgrenzen. Die P3-Komponente kommt nicht klar abgrenzbar zur Darstellung. Die Kurvenverläufe stellen sich auch hier weitgehend identisch dar. Bei ca. 250 ms findet sich eine P2-Welle. In Ableitung Pz zeigt sich eine Amplitude von 3 μV . Bei Cz erreicht das Maximum 4 μV . Bei ca. 380 ms kommt eine P3-Komponente zur Darstellung. In Pz erreicht die Amplitude eine Höhe von ca. 4 μV . Die geringste Amplitude von ca. 2 μV zeigt sich in Ableitung Fz.

Beim Vergleich der **Nontarget-EKP** prä- gegen postoperativ zeigen sich postoperativ kleinere P3-Amplituden. In der **Differenzkurve der Nontarget-EKP** kommen lediglich geringe Schwankungen der Kurvenverläufe um die Nulllinie zur Darstellung an. Signifikante Unterschiede nach Anwendung des t-Tests ergeben sich nicht.

4.5 Vergleich der Flächen zwischen 280 ms und 600 ms

Es erfolgte ein Vergleich der absoluten Flächen zwischen 280 ms und 600 ms der Potentialkurven sowohl der Ziel- als auch Nichtzielreize aller Ableitorte in den drei Untersuchungsgruppen.

Die Werte der berechneten Kurvenparameter werden in Box-Whisker-Plots dargestellt, welche die Mittelwerte und die 5% Konfidenzintervalle anzeigen. Die Werte werden nach den Ableitorten gruppiert dargestellt. Zur genauen Differenzierung der Target- als auch Nontarget-Ergebnisse der prä- und postoperativen Ableitungen sind die Balken unterschiedlich farblich markiert.

Signifikante Unterschiede sind durch einen roten Strich über bzw. unter den dazugehörigen Box-Whisker-Plots gekennzeichnet.

4.5.1 Flächenvergleich in der Bypassgruppe

In dieser Graphik sind die Ergebnisse der Bypass-Gruppe dargestellt. Es zeigen sich zunächst die zu erwartenden Ergebnisse: im Regelfall sollten die Non-Target-Reize in dem gewählten Zeitintervall (signifikant) kleinere EKP-Flächen ergeben als die Target-Reize.. Diese Erwartung wird an allen Ableitorten (Fz, Cz und Pz) präoperativ erfüllt: alle NT-Flächen sind signifikant kleiner als die T-Flächen (Abb. 4.8). Dabei wird gleichzeitig deutlich, dass dieser erwartete Befund postoperativ verloren geht: hier findet sich an allen Ableitorten kein signifikanter Unterschied mehr zwischen T- und NT-Flächen. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass die T-Flächen postoperativ kleiner geworden sind, bei Cz und Fz sogar signifikant kleiner (Abb. 4.8); zum anderen, dass die NT-Flächen postoperativ größer geworden sind, auch wenn dies kein signifikantes Niveau erreicht.

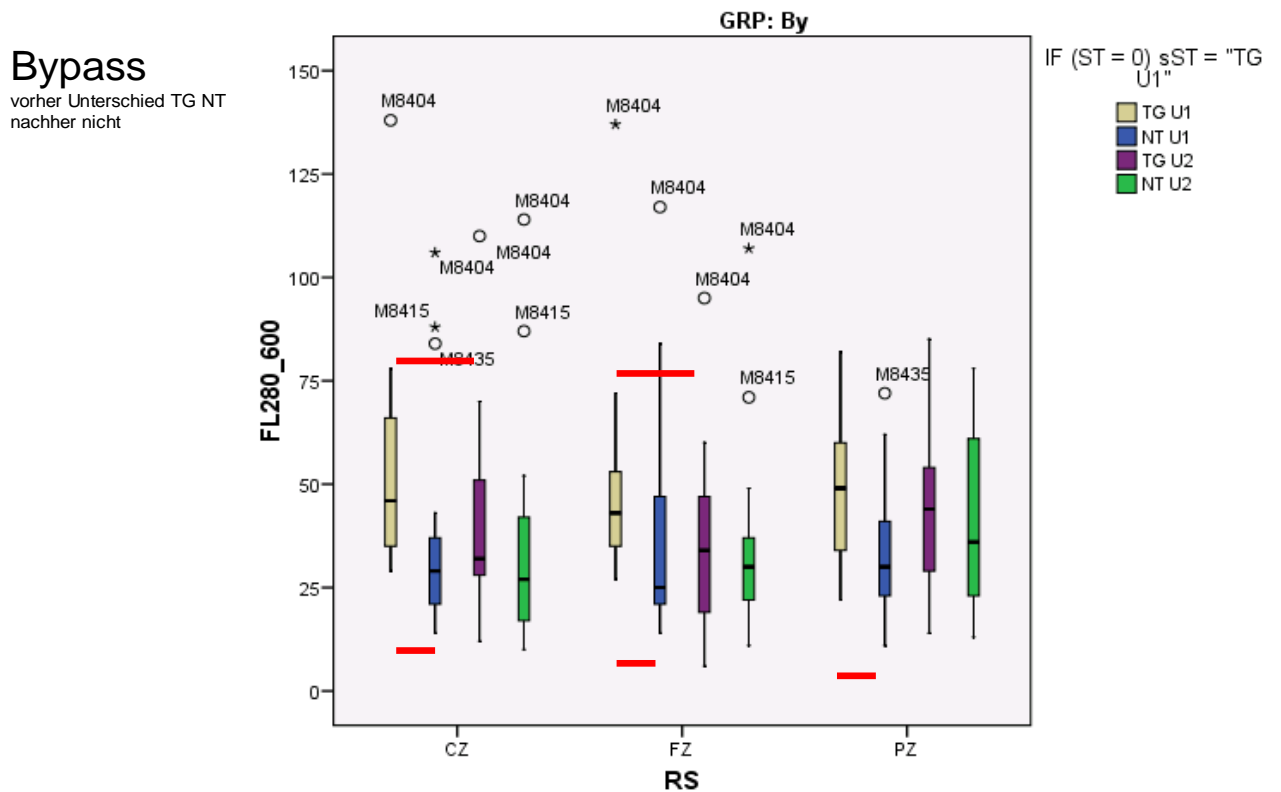


Abb. 4.8: Flächenvergleich in der Bypassgruppe

Dies bedeutet, dass bei den Patienten mit einer Bypass-Operation postoperativ die Fähigkeit verloren ging, zwischen relevanten (T) und nicht relevanten (NT) Reizen zu diskriminieren, was sie präoperativ noch ausreichend gut konnten.

4.5.2 Flächenvergleich in der Gruppe pulmonale Thrombendarterektomie

In dieser Abbildung sind die Ergebnisse des Flächenvergleichs der Pte-Gruppe aufgezeichnet. Auch hier zeigen sich die zu erwartenden Ergebnisse: die Nontarget-Reize sollten in dem gewählten Zeitintervall kleinere EKP-Flächen ergeben als die Target-Reize. Diese Erwartung

wird an allen Ableitorten (Fz, Cz und Pz) sowohl präoperativ als auch postoperativ erfüllt: alle Nontarget-Flächen, prä- und postoperativ, sind signifikant kleiner als die Target-Flächen prä- und postoperativ (Abb. 4.9). Dabei wird deutlich, dass die präoperativ gute Reizdiskriminierungsfähigkeit postoperativ erhalten bleibt.

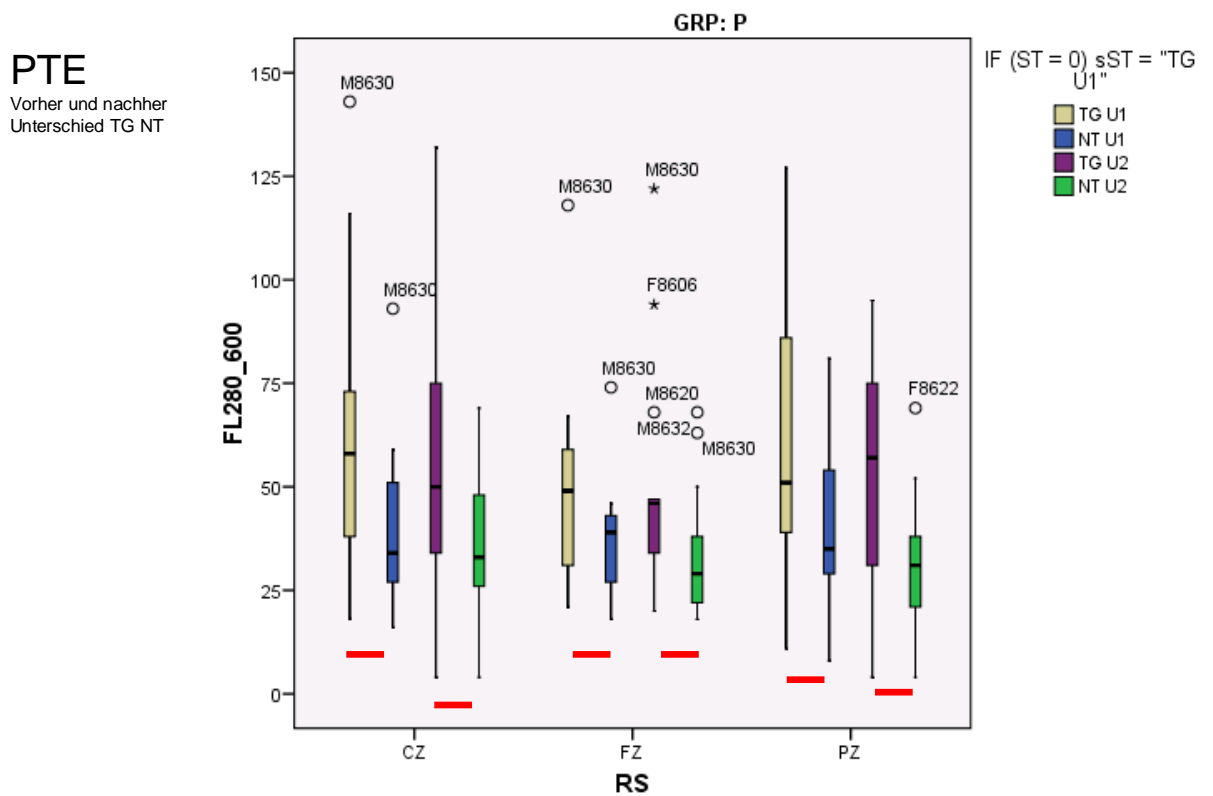


Abb. 4.9: Flächenvergleich in der Gruppe Pte

Dies bedeutet, dass bei den Patienten mit Pte postoperativ die Fähigkeit erhalten bleibt, zwischen relevanten (T) und nicht relevanten (NT) Reizen zu diskriminieren.

4.5.3 Flächenvergleich in der Aortengruppe

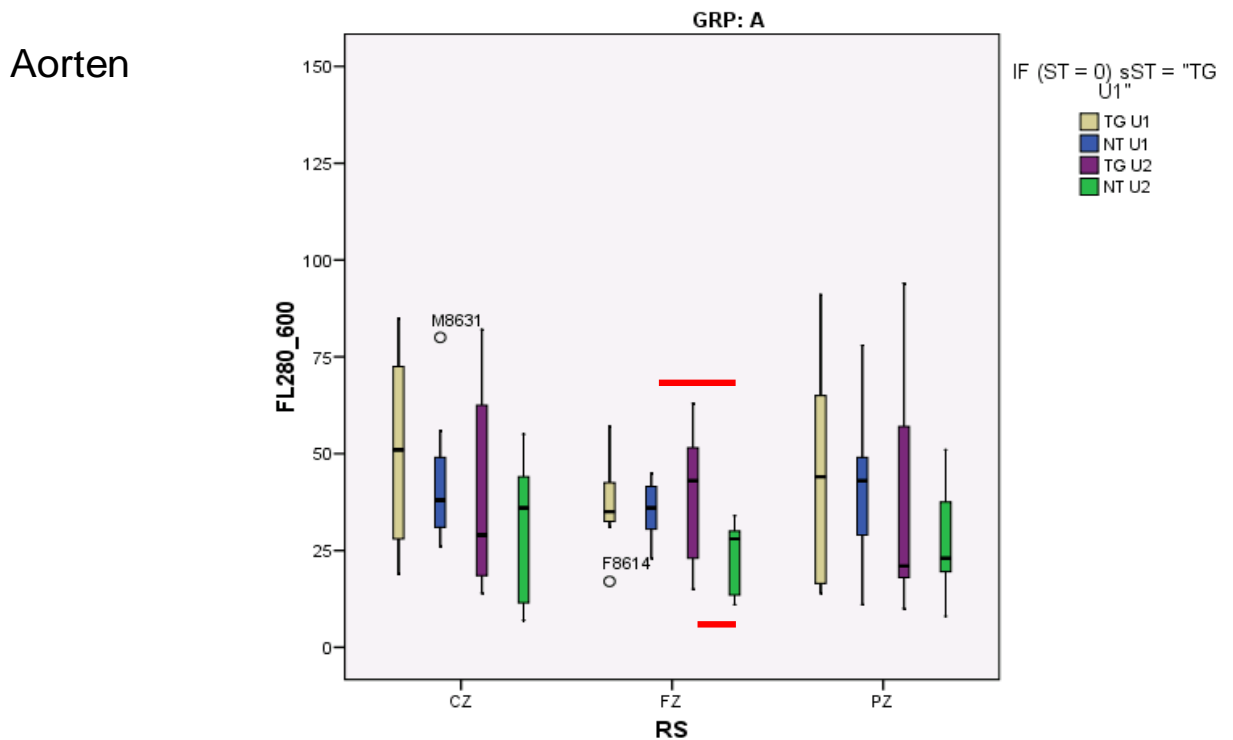


Abb. 4.10: Flächenvergleich in der Gruppe Aortenbogensersatz

In dieser Abbildung sind die Ergebnisse des Flächenvergleichs der Gruppe Aortenbogen dargestellt. In dieser Gruppe bestätigen sich die zu erwartenden Ergebnisse ebenfalls: in der Regel sollten in dem gewählten Zeitintervall die Nontarget-Flächen nicht wesentlich kleiner sein als die Target-Flächen. Präoperativ ist in den Ableitungen Fz und Pz diese Erwartung erfüllt. In der Ableitung Cz ergibt sich bei den Nontarget-Reizen eine kleinere Fläche als bei den Target-Reizen, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Postoperativ finden sich in den Ableitungen Cz und Pz in dem gewählten Zeitintervall bei den Nontarget-Reizen größere Flächen als bei den Target-Reizen. Im Gegensatz dazu kommen in der Ableitung Fz bei den Nontarget-Reizen signifikant kleinere Flächen als bei den Target-Reizen zur Darstellung.

Ebenfalls zeigt sich in Fz ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Nontarget-Reize präoperativ gegenüber postoperativ. Die Fläche der Nontarget-Reize postoperativ ist signifikant kleiner als präoperativ.

Dies bedeutet insgesamt, dass bei den Patienten mit einem Aortenbogensersatz bereits präoperativ die Fähigkeit deutlich eingeschränkt ist, zwischen relevanten und nicht relevanten Reizen zu diskriminieren. Durch den operativen Eingriff verändert sich diese eingeschränkte bzw. fehlende Reizdiskriminierungsfähigkeit nicht signifikant.

Insgesamt können durch den Vergleich der absoluten Flächen zwischen 280 ms und 600 ms die Ergebnisse des direkten Kurvenvergleichs bestätigt werden.

Unsere Untersuchung zeigt, dass die P300 ein geeignetes Verfahren darstellt, kognitive Leistungseinbußen als Folge unterschiedlicher herzchirurgischer Operationstechniken zu objektivieren.

5 Diskussion

Das zentrale Thema dieser Arbeit beinhaltet die Frage, inwieweit ereigniskorrelierte Potentiale in der Lage sind, kognitive Funktionen vor und deren eventuelle Störung nach herzchirurgischen Eingriffen zu erkennen und zu objektivieren.

Es wurden drei verschiedene operative Verfahren miteinander verglichen. 17 Patienten mit einer Standard-Bypass-Operation unter Erhalt eines künstlichen Kreislaufs (*on-pump*), 7 Patienten mit einem Aortenbogensersatz und 13 Patienten mit einer pulmonalen Thrombendarteriektomie (Pte), wobei die beiden letzten Gruppen in hypothermem Kreislaufstillstand operiert wurden.

Alle Patienten wurden einen Tag präoperativ und sieben Tage postoperativ untersucht. Die ereigniskorrelierten Potentiale wurden an der Kopfhaut an Fz, Cz und Pz abgeleitet. Als Reiz dienten zwei Schachbrettmuster in oberer und unterer Bildschirmhälfte eines Monitors. Die Zielreize (Target, T) waren die Musterumkehrungen in der unteren Bildschirmhälfte, die Nicht-Zielreize (Nontarget, NT) die Musterumkehrungen in der oberen Bildschirmhälfte. Die Patienten wurden aufgefordert, die Anzahl der Musterumkehrungen der Zielreize still mitzuzählen.

Es erfolgte ein Vergleich der Target-EKP präoperativ gegen postoperativ und ein Vergleich der Nontarget-EKP präoperativ gegen postoperativ. Zusätzlich wurde ein Vergleich Target-EKP gegen Nontarget-EKP präoperativ und Target- gegen Nontarget-EKP postoperativ durchgeführt.

Insgesamt konnte mit Hilfe der EKP-Messung zwischen Probanden mit einer guten Target-versus Nontarget-Reizdiskriminationsfähigkeit und Probanden, die eine schlechte Reizdiskriminationsfähigkeit besitzen, unterschieden werden.

Ebenfalls zeigten sich beim direkten prä- und postoperativen Target- und Nontarget-EKP-Kurvenvergleich innerhalb der einzelnen Gruppen erhebliche Unterschiede in der Reizdiskriminationsfähigkeit vor und nach dem jeweiligen operativen Eingriff.

Bei einigen Patienten, die mit einem spezifischen Verfahren operiert wurden, bleibt die bereits präoperativ gegebene gute Reizdiskriminationsfähigkeit postoperativ erhalten. Bei Patienten, die mit einem anderen Verfahren operiert wurden, zeigt sich hingegen eine Verschlechterung der Unterscheidungsfähigkeit zwischen Target- und Nontarget-EKP-Reizbedingung nach dem operativen Eingriff.

Eine schlechte Diskriminationsfähigkeit zwischen Target- und Nontarget-Reizbedingung wird interpretiert als herabgesetzte kognitive Leistungsfähigkeit.

5.1 Vergleich der Gruppen untereinander bzw. prä- und postoperativer Vergleich

5.1.1 Gruppe der Bypass-Patienten

Bei den Patienten mit Bypass-Operation zeigt sich zunächst präoperativ eine noch gute Reizdiskriminationsfähigkeit zwischen Target- und Nontarget-Reizbedingung. Diese kommt postoperativ nicht mehr zur Darstellung. Dies spricht für eine postoperative Verschlechterung der kognitiven Funktionen.

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass vor allem Bypass-Operationen mit einem beachtlichen Auftreten an neurokognitiven Dysfunktionen assoziiert sind. ENGELHARDT et al. (1995) führten bei elektiven Bypass-Patienten psychometrische Tests und P300-Messungen durch. Mit Hilfe der P300-Messung konnte eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit postoperativ nachgewiesen werden. In einer weiteren Studie von CZERNY et al. (2001) wurden ebenfalls Bypass-Patienten untersucht. Die kognitive Gehirnfunktion wurde objektiv mit akustisch evozierten P300-Potentialen vor der Bypass-Operation, sieben Tage nach und vier Monate nach der Operation gemessen. Standardisierte psychometrische Testverfahren wurden vergleichend durchgeführt.

Postoperativ zeigte sich auch hier eine deutliche kognitive Verschlechterung, die mit Hilfe der P300-Messung objektiviert werden konnte. Die psychometrischen Testverfahren hingegen waren nicht in der Lage die kognitiven Veränderungen abzubilden (Vgl. 5.2). BUZIASHVILI et al. gelang es in ihrer 2006 an 40 Bypass-Patienten durchgeführten Studie aufzuzeigen, dass

die P300 zur Messung früher kognitiver Dysfunktionen und zur Wirkungseinschätzung neuroprotektiver Therapie bei Patienten mit Bypass-Operation eine geeignete und empfehlenswerte Methode darstellt (BUZIASHVILI et al., 2006).

In einer weiteren Studie wurden die kognitiven Veränderungen nach einer hypothermen und einer normothermen ACVB-Operation miteinander verglichen. Zur Evaluation wurden P300-Messungen vorgenommen. Die kognitive Verschlechterung bildete sich mit Hilfe der P300-Messung bei den Patienten unter hypothermen Bedingungen ausgeprägter ab als nach einem normothermen Eingriff (GRIMM et al., 2000).

5.1.2 Gruppe der Patienten mit pulmonaler Thrombendarteriektomie

Der direkte prä- und postoperative Kurvenvergleich der Target- und Nontarget-EKP bei den Patienten mit pulmonaler Thrombendarteriektomie ergab sowohl vor als auch nach dem operativen Eingriff eine gute Unterscheidung der Target- versus Nontarget-Reizbedingungen. Dies spricht für präoperative gute kognitive Leistungen des Gehirns, die durch den operativen Eingriff nicht vermindert wurden.

Die pulmonale Thrombendarteriektomie ist ein sehr anspruchsvoller operativer Eingriff, verbunden mit einer erheblichen Mortalität. Es existieren zahlreiche Untersuchungen über das operative Verfahren der pulmonalen Thrombendarteriektomie und das damit verbundene hohe Mortalitätsrisiko bei Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren. TSCHOLL et al. führten 2001 eine Studie mit dem Ziel durch, Risikofaktoren, welche die Mortalität und die postoperativen Ergebnisse beeinflussen, zu identifizieren. Sie untersuchten insgesamt 69 Patienten, die sich einer pulmonalen Thrombendarteriektomie unterzogen. Sie konnten aufzeigen, dass das Alter des Patienten und eine klinische Verschlechterung des pulmonalen Druckes bedeutende präoperative Faktoren darstellen, die die Sterblichkeit beeinflussen. Sie fanden ebenfalls heraus, dass der Schweregrad der Erkrankung und weibliches Geschlecht eine inadäquate hämodynamische postoperative Verschlechterung beeinflussen.

Über den Zusammenhang zwischen der pulmonalen Thrombendarteriektomie und kognitiven Leistungseinbußen, gemessen mit Hilfe ereigniskorrelierter Potentiale oder psychometrischen Testverfahren, konnten außer den Ergebnissen der eigenen Arbeitsgruppe (KUNIHARA et al., 2007) keine weiterführenden Studien in der aktuellen Literatur gefunden werden.

5.1.3 Gruppe der Patienten mit Aortenbogensersatz

Bei den Patienten mit Aortenbogensersatz zeigte sich in der hier durchgeführten Untersuchung bereits präoperativ eine herabgesetzte Reizdiskriminationsfähigkeit bezüglich der Target- und Nontarget-EKP-Bedingung. Diese verschlechterte sich durch den Eingriff nicht mehr weiter.

In der aktuellen Literatur finden sich keine Hinweise auf Studien, in der die kognitiven Funktionen vor und nach Aortenbogensersatz mit Hilfe ereigniskorrelierter Potentiale gemessen wurden. In einer Studie von HAGL et al. (2001) wurde das neurologische Outcome nach Aortenbogensersatz untersucht. Das Ziel war, herauszufinden, welchen Effekt gehirnprotektive Maßnahmen, wie z.B. eine antegrade Hirnperfusion, auf das neurologische Outcome haben und welche optimale Strategie existiert, neurologische Komplikationen bei Aortenbogensersatz in hypothermem Kreislaufstillstand zu vermeiden. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass eine entsprechende Methode der cerebralen Hirnprotektion nicht das Auftreten von Schlaganfällen beeinflusst, jedoch einen Einfluss auf das Auftreten von vorübergehenden neurologischen Dysfunktionen hat. Die antegrade Perfusion als Methode einer cerebralen Hirnprotektion in hypothermem Kreislaufstillstand senkt signifikant das Auftreten von vorübergehenden neurologischen Dysfunktionen. OKITO et al. führten 2001 ebenfalls Untersuchungen an Patienten mit totalem Aortenbogensersatz in hypothermem Kreislaufstillstand durch. Von Interesse war auch hier das neurologische Outcome. Verglichen wurden zwei hirnprotektive Verfahren, die selektive antegrade und die retrograde Hirnperfusion, in hypothermem Kreislaufstillstand. Präoperativ und drei Wochen postoperativ wurden eine kraniale Computertomographie, neurologische Untersuchungen sowie kognitive Funktionstests mit Messung der Gedächtnisleistung, der Orientierung und der intellektuellen Funktionen, durchgeführt. Die kognitiven Funktionstests zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Verfahren auf. Es ergab sich jedoch eine signifikant höhere Prävalenz an vorübergehenden neurologischen Dysfunktionen bei Patienten mit retrograder Hirnperfusion.

Somit zeigen wir erstmals mit Hilfe der ereigniskorrelierten Potentiale, dass der operative Eingriff in Form einer pulmonalen Thrombendarteriektomie zu keiner kognitiven Leistungseinbuße des Gehirns führt. Die Messung der EKP erweist sich als geeignet, den Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit aufzuzeigen.

5.2 Vergleich zwischen ereigniskorrelierten Potentialen und psychometrischen Testverfahren als Möglichkeit der Evaluation kognitiver Leistungseinbußen

Wie in Abschnitt 2.2.2 bereits dargestellt, werden häufig psychometrische Tests zur Evaluation kognitiver Leistungseinbußen herangezogen.

In der Studie von Van Dijk gelang der Nachweis einer kognitiven Verschlechterung mit psychometrischen Testverfahren bei 22,5 % der Patienten zwei Monate nach einer Bypass-Operation (VAN DIJK et al., 2000). Darüber hinaus beobachtete die Arbeitsgruppe um NEWMAN ebenfalls mit Hilfe psychometrischer Tests eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit noch fünf Jahre nach dem operativen Eingriff. Neurokognitive Tests wurden vor der Operation, bei Entlassung, sechs Wochen, sechs Monate und fünf Jahre nach der Bypass-Operation durchgeführt (NEWMAN et al., 2001).

In einer Vergleichsstudie *on-pump* gegen *off-pump* ACVB-Operationen ergab sich, dass die konventionelle *on-pump* Technik bei der Bypass-Operation signifikant häufiger mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergeht. Gemessen wurde dies ebenfalls mit Hilfe psychometrischer Tests vor der Operation, eine Woche und zehn Wochen nach der Operation (ZAMVAR et al., 2002). Weitere Studien untersuchten den Einfluss einer anhaltenden milden Hypothermie auf die neurokognitive Funktion im Rahmen herzthoraxchirurgischer Eingriffe, vor allem bei aorto-coronaren-Bypass-Operationen. Zur Evaluation wurden auch in dieser Studie psychometrische Testverfahren angewandt. Es ergab sich, dass eine Operation unter milder Hypothermie das Auftreten neurokognitiver Defizite nicht mindert. Es führte aber auch nicht zu einem schlechteren kognitiven Outcome (BOODWHANIE et al., 2007).

ENGELHARDT et al. (1995) führten bei elektiven Bypass-Patienten bei Erhalt eines extrakorporalen Kreislaufs sowohl psychometrische Tests als auch P300-Messungen, ausgelöst durch ein oddball-Paradigma, zur Evaluation kognitiver Leistungseinbußen durch. Dabei bewährte sich die P300-Messung als ein objektiver neuropsychologischer Parameter zur Quantifizierung der cerebralen Funktion nach einer ACVB-Operation (ENGELHARDT et al., 1995). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

In einer weiteren Studie von CZERNY et al. (2001) wurden ebenfalls Bypass-Patienten untersucht. Die kognitive Gehirnfunktion wurde objektiv mit akustisch evozierten P300-Potentialen vor der Bypass-Operation, sieben Tage und vier Monate danach gemessen. Stan-

standardisierte psychometrische Testverfahren wurden vergleichend durchgeführt. Postoperativ zeigte sich eine deutliche kognitive Verschlechterung, die mit Hilfe der P300-Messung objektiviert werden konnte. Die psychometrischen Tests dagegen waren nicht in der Lage, die kognitiven Leistungseinbußen abzubilden.

Psychometrische Testverfahren sind sehr personalintensiv und daher teuer. Zusätzlich stehen die Ergebnisse unter dem Einfluss verschiedener Faktoren wie visuelle Beeinträchtigungen, Alter, Ausbildung und Sprache. Auch die praktische Durchführung, die Testbatterieverwaltung und die Testintervalle können die Ergebnisse verändern (KEMPEN et al, 1994).

Im Gegensatz zu psychometrischen Testverfahren stellt die Ableitung bzw. Messung ereigniskorrelierter Potentiale, wie z.B. der P300, eine prinzipiell andere Methode dar, um die kognitive Funktion im Rahmen unterschiedlicher neurologischer, metabolischer oder hämodynamischer Störungen zu evaluieren (ROTH et al., 1980; MADL et al., 1994). Ebenfalls hat sich die P300-Methode als eine sensitivere Methode im Vergleich zu standardisierten psychometrischen Testverfahren bei dem Nachweis einer subklinischen Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit erwiesen (KILO et al., 2001).

Die Ableitung der EKP stellt eine sehr empfindliche Untersuchungsmethode zur Feststellung kognitiver Leistungseinbußen dar. Wegen der hohen intraindividuellen Reproduzierbarkeit der P300 ist sie besonders geeignet, Veränderungen intraindividuell beim gleichen Probanden aufzuzeigen und eignet sich daher in besonderer Weise für Vorher-Nachher-Vergleiche.

Seit Beginn 1980 wird die P300-Messung zur Evaluation von Verschlechterungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Rahmen unterschiedlicher neurologischer als auch psychiatrischer Krankheitsbilder herangezogen (ROTH et al., 1980). ROTH et al. führten 1980 P300-Messungen an schizophrenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe durch. Sie fanden bei den schizophrenen Patienten latenzverzögerte P300-Wellen.

Seit 1990 wird die P300-Messung in der Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie, vor allem im Rahmen von Bypass-Operationen, zur Messung operativ bedingter Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit herangezogen (ENGELHARDT et al.; 1995).

Die Untersuchung der EKP stellt sich im Gegensatz zu standardisierten psychometrischen Testverfahren bezüglich der Quantifizierung einer kognitiven Leistungsminderung überlegen dar.

Insgesamt erweist sich in dieser Arbeit die Untersuchung der EKP als sehr geeignet, sowohl die kognitive Leistungsfähigkeit eines Probanden zu erfassen als auch kognitive Funktionen vor und nach herzchirurgischen Eingriffen zu objektivieren.

Weiterhin kristallisierte sich beim Vergleich der drei operativen Verfahren mit Hilfe der EKP heraus, welche operative Technik einem anderen Verfahren überlegen ist. Die Operation in hypothermem Kreislaufstillstand zeigte sich einer Standard-Operation überlegen. Es konnte mit Hilfe der EKP-Ableitung aufgezeigt werden, dass eine kurze Periode eines Herzkreislaufstillstandes in Hypothermie zu keiner signifikanten neurologischen Verschlechterung führte.

6 Literaturverzeichnis

1. **Altenmüller E (1993)** Psychophysiology and the EEG. In: Niedermeyer E, Lopez da Silva F (eds) *Electroencephalography*. Williams and Wilkins, Baltimore: 597-613
2. **Altenmüller E (1996)** Ereigniskorrelierte Potentiale. In: Stöhr, M, Dichgans, J, Buettner, UW, Hess, CW, Altenmüller, E(eds): *Evozierte Potentiale , SEP–VEP–AEP–EKP-MEP*. Springer, 3. Auflage, Berlin-Heidelberg-New York: 557-587
3. **Blair RC, Karniski W (1993)** An alternative method for significance testing of waveform difference potentials. *Psychophysiology* 30:518-24
4. **Boodwhani M, Rubens F, Wozny D, Rodriquez R, Nathan HJ (2007)** Effects of sustained mild hypothermia on neuocognitive function after coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind study, *J Thorac Cardiovasc Surg*; 134(6):1443-50
5. **Brunia CHM, Boxtel GJ van (2001)** Wait and see. *Int J Psychophysiol* 43: 59-75
6. **Buziashvili YI, Aleksakhina YA, Ambat'ello SG, Matskeplishvili ST (2006)** Use of p300 cognitive evoked potentials in the diagnosis of impairments of higher mental functions after cardiac surgery in conditions of cardiopulmonary bypass.. *Neurosci Behav Physiol*. 2006 Feb; 36(2):115-8.
7. **Campanella S, Vanhoolandt ME, Philippot P (2005)** Emotional deficit in subjects with psychopathic tendencies as assessed by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2: an event-related study: *Neurosci Lett* 373:26-31
8. **Coles MGH, Rugg MD (1995)** Event-related brain potentials: An introduction. In: Rugg MD, Coles MGH (eds) *Elektrophysiology of mind*. Oxford University Press, Oxford

-
9. **Cooper R, Osselton W, Shaw JC** (1984) Elektroenzephalographie-Technik und Methoden. 3., erweiterte Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
 10. **Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R** (1975) Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39: 131-143
 11. **Czerny M, Kilo J, Gorlitzer M, Zimpfer D, Baumer H, Wolner E, Grimm M** (2001) Cardiopulmonary bypass affects cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2001 Dec;72(6): 1926-32
 12. **Debrulle, JB** (1998) Knowledge inhibition and N400: a study with words that look like common words. *Brain Lang* 62:pp.202-220
 13. **Donchin E, Ritter W, McCallum P** (1978) Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the ERP. Callaway E, Tueting P., Koslow SH: Event related brain potentials in man. Academic press, New York, San Francisco, London, 349-411
 14. **Donchin E, Heffley E, Hillyard SA, Loveless N, Maltzmann I, Öhmann A, Rösler F, Ruchkin D, Siddle D** (1984) Cognition and event-related potentials: II. The orienting reflex: In: Karrer R, Cohen J, Tueting P (eds) *Brain and Information: Event-related potentials.* Ann NY Acad Sci 425: 39-57
 15. **Donchin E, Coles MGH** (1988) Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 11: 355-372
 16. **Duncan-Johnson CC, Donchin E** (1977) On quantifying surprise: The variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology* 14: 456-467
 17. **Engelhardt W, Dierks T, Pause M, Sold M, Hartung E, Silber R** (1995) P300-mapping-a neurophysiological tool to quantify cerebral dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*;9:12-7

-
18. **Fabiani M, Gratton G, Coles MGH** (2000) Event-related brain potentials. Methods, theory and applications. In: Cacioppo JT, Tassinari LG, Bernston GG (eds) Handbook of psychophysiology. Cambridge University Press, Cambridge, pp 27-52
 19. **Federmeier KD, Kutas M** (2002) Picture the difference: electrophysiological investigations of picture processing in the two cerebral hemispheres. *Neuropsychologia* 40:730-47
 20. **Gaillard, AWK** (1988) Problems and paradigms in ERP research. *Biol Psychol* 26, 91-109
 21. **Grimm M, Czerny M, Baumer H, Kilo J, Madl C, Kramer L, Rajek A, Wolner E** (2000) Normothermic cardiopulmonary bypass is beneficial for cognitive brain function after coronary artery bypass grafting-a prospective randomized trial, *Eur J Cardiothorac Surg* 2000Sep;18(3):270-5
 22. **Gunter TC, Bach P** (2004) Communicating hands: ERPs elicited by meaningful symbolic hand postures. *Neurosci Lett* 372:52-6
 23. **Hagl C, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, McCullough JN, Spielvogel D, Sfeir P, Bodian CA, Griep RB** (2001) Neurologic outcome after ascending aorta-aortic arch operation: effect of brain protection technique in high-risk patients, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jun; 121(6):1107-21
 24. **Heinz G, Rau I, Schneider B** (1991) Visuell ausgelöste P300-Wellen. *Z EEG EMG* 22: 208-216
 25. **Heinz G** (1995), Aktuelle Vorstellungen über die Bedeutung der Ereigniskorrelierten Potentiale in der psychiatrischen Diagnostik. In: Rösler M(ed) *Psychopathologie. Psychologie* Verlags Union, Weinheim:261-274
 26. **Heinz G** (1998) Die Methode der kompetitiven akustischen und visuellen Stimulation zur Auslösung ereigniskorrelierter Potentiale-Eine Untersuchung an Gesunden und

- schizophrenen Erkrankten. Habilitationsschrift, Universitätsnervenklinik- Psychiatrie und Psychotherapie der Universität des Saarlands, Homburg/Saar
27. **Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW** (1973) Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182:177-180
 28. **Hillyard SA, Picton TW, Regan D** (1978) Sensation, perception and attention: Analysis using ERPs. In Callaway E, Tueting P, Koslow SH (eds) *Event-related brain potentials in man*. Academic Press. New York: 223-322
 29. **Jasper HH** (1958) The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Elektroencephalogr Clin Neurophysiol* 10: 371-375
 30. **Johnson R Jr** (1986) A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology* 23: 367-384
 31. **Kempen JH, Krichevsky M, Feldmann ST** (1994) Effect of visual impairment on neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:223-31
 32. **Kilo J, Czerny M, Gorlitzer M, Zimpfer D, Baumer H, Wolner E, Grimm M** (2001) Cardiopulmonary bypass affects cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*; 72(6):1926-32
 33. **Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, Wilhelm H, Thielmann M, Forsting M, Diener HC, Jacob H** (2005) Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28:88-96
 34. **Kornhuber HH, Deecke L** (1964) Hirnpotentialänderungen beim Menschen vor und nach Willkürbewegungen, dargestellt mit Magnetbandspeicherung und Rückwärtsanalyse. *Pflügers Archiv* 281: 52
 35. **Kornhuber HH, Deecke L** (1965) Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen, *Pflügers Archiv* 284: 1-17

-
36. **Kunihara T, Tscholl D, Langer F, Heinz G, Sata F, Schäfers HJ** (2007) Cognitive brain function after hypothermic circulatory arrest assessed by cognitive P300 evoked potentials, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 32: 507-513
 37. **Kutas M, Hillyard S** (1980) Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 207: 203-205
 38. **Kutas M, Hillyard S** (1984) Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature* 307: 161-163
 39. **Kutas M, Lindamood T, Hillyard S** (1984) Word expectancy and event-related brain potentials during sentence processing. In S Kornblum, & Requin, R (Ed.), *Preparatory States and Processes*. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum
 40. **Kutas M, Van Petten C, Besson M** (1988) Event-related potentials asymmetries during the reading of sentences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69: 218-233
 41. **Lutzenberger W, Elbert Th, Rockstroh B, Birbaumer N** (1985) *Das EEG: Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1-54
 42. **Madl C, Grimm G, Kramer L, Hirschl M, Yeganehfar W, Hirschl MM, Ugurluoglu A, Schneider B, Ehringer H** (1994) Cognitive brain function in non-demented patients with low-grade and high-grade carotid artery stenosis. *Eur J Clin Invest*; 24:559-64
 43. **McCarthy G, Donchin E** (1981) A metric of thought: A comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 211: 77-80
 44. **Näätänen R** (1986) a classification of N2 kinds of ERP-components. In.: McCallum WC, Zappoli R, Denoth F (eds), *Cerebral psychophysiology: Studies in event-related potentials*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl 38)*:169-172

-
45. **Näätänen R** (1987) Event-related potentials in research of cognitive processes-a classification of components. In: Van der Merr E, Hoffmann J (eds) Knowledge aided information processing. Elsevier, Amsterdam: 241-173
 46. **Näätänen R** (1990) The role of attention in auditory information processing a revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. Behav Brain Sci 13:201-288
 47. **Näätänen R, Rinne T** (2002) Electric brain response to sound repetition in humans: an index of long-term-memory-trace formation? Neurosci Lett 318:49-51
 48. **Newman M F, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Marc DB, Reves JG, Blumenthal JA** (2001) Neurological Outcome Research Group, the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass Surgery. N.Engl.J.Med.344(2001)395-402
 49. **Okita Y, Minatoya K, Tagusari O, Ando M, Nagatsuka K, Kitamura S** (2001) Prospective comparative study of brain protection in total aortic arch replacement: deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion or selective antegrade cerebral perfusion; Ann Thorac Surg. 2001 Jul; 72(1):72-9.
 50. **Olbrich HM** (1989) Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP). In: Stöhr M, Dichgans J, Diener HC, Buettner UW Evozierte Potentiale, 2. Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong-Kong, 511-587
 51. **Pritchard, WS** (1981) Psychophysiology of P300. Psychol Bull 89: 506-540
 52. **RitterW, Ford JM, Gaillard AW, et al.** (1984) Cognition and event-related potentials. I. The relation of negative potentials and cognitive processes. In: Karrer R, Cohen J, Tueting P (eds) Brain and Information. The New York Academy of Sciences, New York, 24-38

-
53. **Roth WT** (1983) A comparison of P300 and skin conductance response. In: Gaillard AWK, Ritter W (eds) *Tutorials in event-related potential research: Endogenous components*. North-Holland, Amsterdam: 177-199
 54. **Roth WT, Pfefferbaum A, Horvath TB, Kopell BS** (1980) P300 and reaction time in schizophrenics and controls. *Prog Brain Res* ; 54: 522-5
 55. **Sams M, Paavilainen P, Alho K, Näätänen R** (1985) Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62:437-448
 56. **Schandry, R** (1989) *Lehrbuch der Psychophysiologie: Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens*. Psychologie Verlags Union, 2. Auflage, 226-254
 57. **Schmidt, RF** (1995) *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springerverlag 2. Auflage, 369-384
 58. **Sokolov FN** (1975) The neuronal mechanisms of the orienting reflex. In: Sokolov FN, Vinogradova OS (eds) *Neuronal mechanisms of the orienting reflex*. Erlbaum, Hillsdale: 217-235
 59. **Squires NK, Squires KC, Hillyard SA** (1975) Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38: 387-401
 60. **Squires KC, Donchin E, Herning RJ, McCarthy G** (1977) On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related potential components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42: 1-14
 61. **Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER** (1965) Evoked potential correlates of stimulus uncertainty, *Science* 150:1187-1188

-
- 62. Tscholl D, Langer F, Wendler O, Wilkens H, Georg T, Schäfers HJ (2001)**
Pulmonary thromboendarterectomy-risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Jun; 19(6):771-6
- 63. Van Beijsterveldt CE, Van Baal GC (2002)** Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychol* 61: 111-38
- 64. Van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC, Durand C, Vos LJ, Hijman R (2000)**
Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 120: 632-9
- 65. Van Petten C, Kutas M (1990)** Interactions between sentence context and word frequency in event-related brain potentials. *Mem Cog* 18: 389-393
- 66. Walter WG, Cooper R, Aldrige VJ, McCallum WC (1964)** Contingent negative variation: An electrical sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 203: 380-384
- 67. West WC, Holcomb PJ (2002)** Event-related potentials during discourse-level semantic integration of complex pictures. *Brain Res Cogn Brain Res* 13: 363-75
- 68. Woods DL, Alho K, Algazi A (1993)** Intermodal selective attention: evidence for processing in tonotopic auditory fields. *Psychophysiology* 30:287-295
- 69. Zamvar V (2002)** Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: Prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2002 Nov 30; 325:1268-71

7 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. M. Riemenschneider, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Möglichkeit, diese Arbeit abzuschließen. Ebenfalls gilt mein Dank dem ehemaligen Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Herrn Prof. Dr. med. K. Wanke, unter dessen Direktorat diese Arbeit begonnen wurde, für die Möglichkeit diese Studie durchzuführen.

Ganz besonders danke ich Herrn Privatdozent Dr. med. G. Heinz für seine Betreuung während der Durchführung dieser Studie und für seine große Bereitschaft, mir über mehrere Jahre hinweg bei der Fertigstellung der Arbeit behilflich zu sein.

Herzlich danke ich ebenfalls Herrn Dipl.-Phys. M. Rubly für seine so wertvolle Hilfe bei allen technischen und statistischen Problemen sowie für seine große Geduld und sein stets offenes Ohr bei allen anstehenden Fragen.

Großer Dank gebührt auch meinem Lebenspartner Björn Burger für seine unentbehrliche Hilfe bei der Bearbeitung der erhobenen Daten am PC.

Besonders danken möchte ich auch meiner Mutter Monika Habig und meinem Bruder Thomas Habig für Ihre große Hilfe beim Korrekturlesen der Arbeit.

Ebenfalls danke ich herzlich meiner Freundin Evelyn Sinnewe für Ihre Hilfe bei der englischen Übersetzung der Zusammenfassung