



**Fakultät für Medizin**

**-Klinik für Neurologie-**

fMRT-basierte Untersuchung der funktionellen Konnektivität des Gehirns  
unter Sevofluran-induzierter Bewusstlosigkeit

**Guido Rohrer**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr.med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Rüdiger Ilg
2. Prof. Dr. Claus Zimmer

Die Dissertation wurde am 08.05.2019 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.12.2019  
angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>2</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>5</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>6</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>2. STAND DER WISSENSCHAFT.....</b>	<b>10</b>
2.1    GRUNDLAGEN DER FUNKTIONELLEN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	10
2.1.1    MRT .....	10
2.1.2    fMRT und BOLD-Effekt .....	11
2.2    FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT UND RUHENETZWERKE .....	13
2.3    RESTING STATE NETWORKS .....	14
2.4    NARKOSE.....	14
2.4.1    Grundlagen.....	15
2.4.2    Sevofluran .....	16
2.4.2.1    Wirkungsweise .....	17
2.4.2.2    Weitere physiologische Wirkungen .....	18
<b>3. METHODIK.....</b>	<b>18</b>
3.1    ANTRAG UND ETHIKVOTUM .....	18
3.2    PROBANDENAUSWAHL .....	19
3.3    VERSUCHSDURCHFÜHRUNG UND EXPERIMENTELLES DESIGN.....	19
3.4    DATENANALYSE.....	23
3.4.1    Datenerhebung fMRT.....	23
3.4.2    Datenauswertung fMRT .....	23
3.4.2.1    Preprocessing fMRT .....	23
3.4.2.2    Independent Component Analysis.....	25
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
4.1    PHYSIOLOGISCHE PARAMETER.....	27
4.2    NETZWERKE.....	28
4.2.1    Parietale Netzwerke.....	28
4.2.1.1    Hinteres Default Mode Netzwerk.....	29
4.2.1.2    Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk.....	29
4.2.1.2.1    Linkes hinteres frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk.....	30
4.2.1.2.2    Rechtes hinteres frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk.....	31
4.2.2    Frontale Netzwerke .....	31
4.2.2.1    Vorderes Default Mode Netzwerk.....	32
4.2.2.2    Vorderes frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk.....	32
4.2.2.2.1    Linkes vorderes frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk .....	33
4.2.2.2.2    Rechtes vorderes frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk.....	34
34	
4.2.2.3    Salienz Netzwerk.....	35
4.2.3    Okzipitale und temporale Netzwerke .....	35
4.2.3.1    Primär visuelles Netzwerk .....	36

# Inhaltsverzeichnis

4.2.4	Subkortikale Netzwerke.....	38
4.2.4.1	Thalamus.....	38
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>39</b>
5.1	DIFFERENZIELLE EFFEKTE SEVOFLURANS AUF FRONTALE FUNKTIONELLE NETZWERKE.....	39
5.2	DICHOTOMIE PRIMÄR SENSORISCHER UND SEKUNDÄR ASSOZIATIVER NETZWERKE UNTER SEVOFLURAN.....	40
5.3	DIE ROLLE DES THALAMUS.....	41
5.4	METHODISCHE PROBLEME.....	42
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>44</b>
<b>7.</b>	<b>AUSBLICK.....</b>	<b>44</b>
<b>8.</b>	<b>QUELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>46</b>
	<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>54</b>
	<b>ANHANG.....</b>	<b>56</b>
A	KAPITEL 4: STATISTISCHE T- UND P-WERTE DER EINZELNEN ICS.....	56
A.1.	Statistische Auswertung des hinteren DMN.....	56
A.2.	Statistische Auswertung des linken hinteren FPAN.....	56
A.3.	Statistische Auswertung des rechten hinteren FPAN.....	56
A.4.	Statistische Auswertung des vorderen Default-Mode Netzwerkes.....	56
A.5.	Statistische Auswertung des linken vorderen FPAN.....	56
A.6.	Statistische Auswertung des rechten vorderen FPAN.....	56
A.7.	Statistische Auswertung des Salienz-Netzwerkes.....	57
A.8.	Statistische Auswertung des primär visuellen Netzwerkes.....	57
A.9.	Statistische Auswertung des primär auditorischen Netzwerkes.....	57
A.10.	Statistische Auswertung des thalamischen Netzwerkes.....	57
	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>58</b>
	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>59</b>

Danksagung

Danksagung

Meinen Großeltern Dott. Franco und Anita Tapparelli gewidmet.

## Eidesstattliche Erklärung

# Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung bzw. Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel „fMRT-basierte Untersuchung der funktionellen Konnektivität des Gehirns unter Sevofluran-induzierter Bewusstlosigkeit“ in der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Ilg und Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin der Konsequenzen einer falschen eidesstattlichen Erklärung bewusst. Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei der TUM bin ich einverstanden.

München, den 3. April 2019

Guido Rohrer

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
AC	Commissura anterior
BOLD	Blood-oxygen-level dependent
BS	Burst Suppression
DMN	Default Mode Network
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	Echoplanare Bildgebung
FC	funktionelle Konnektivität
FiO <sub>2</sub>	fraktionelle Sauerstoffsättigung
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FPAN	frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk
FU	Follow-Up
ICA	Independent Component Analysis
IC	Independent Component
IPC	Cortex parietalis inferior
LOC	Loss of Consciousness
MNI	Montreal Neurological Institute
MPFC	Cortex prefrontalis medialis
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex
PC	Commissura posterior
PeEn	Permutationsentropie
ROI	Region of Interest
ROR	Recovery of Responsiveness
RS	Resting State
SE	Schnittebene
Sp O <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung

## Abkürzungsverzeichnis

SPM	Statistical Parametric Mapping
STEn	symbolic transfer entropy
TE	time to echo
TI	inversion time
TR	time to repeat
T	Tesla
Vol %	Volumen-Prozent
ZNS	zentrales Nervensystem

### 1. Einleitung

Eine der größten Herausforderungen und zentrale Fragestellung der modernen Neurowissenschaften stellt die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen von Bewusstsein dar. Die Wahrnehmung des eigenen Körpers und der Umwelt setzt einen Zustand von Bewusstsein voraus. Dieser ist jedoch nicht als Alles-oder-Nichts-Phänomen, sondern als graduelle Zustandsänderung innerhalb eines kontinuierlichen Spektrums zu verstehen (Thul, 2016). Studien an Probanden in Allgemeinanästhesie bieten sich zur Erforschung von Bewusstsein an, da durch die Applikation von Narkotika der Grad von Bewusstsein kontrolliert beeinflusst werden kann. Die Kategorisierung von Bewusstsein kann dabei in zwei Dimensionen erfolgen: den Zustand und die Inhalte des Bewusstseins (Långsjö *et al.*, 2012). Die Erforschung von Bewusstsein als Zustand hat sich primär auf subkortikale Strukturen fokussiert (Fuller *et al.*, 2011; Tononi, 2004), wohingegen bei der Repräsentation von Bewusstseinsinhalten primär thalamokortikale und kortikale Regelkreise relevant scheinen (Lamme, 2006). Die neuronalen Mechanismen, die zum Bewusstseinsverlust im Rahmen der Allgemeinanästhesie führen, werden dabei häufig gemäß einer angenommenen Direktionalität bei der Reizverarbeitung unterteilt. Auf der einen Seite bestehen Bottom-Up Prozesse, die den Bewusstseinsverlust als Folge der Modulation von Kernen und neuronalen Regelkreisen in Hirnstamm und Diencephalon, sowie den Schlaf-Wach Rhythmus und unterschiedliche Wach- bzw. Erregungszustände des Gehirns vermitteln. Auf der anderen Seite wurden Top-Down Prozesse beschrieben, die den Bewusstseinsverlust als Folge der Modulation kortikaler und thalamokortikaler Regelkreise, welche an der Integration neuronaler Information beteiligt sind, erklären (Mashour and Hudetz, 2017).

Narkosestudien beinhalten notwendigerweise von der Bewusstlosigkeit unabhängige Effekte des verwendeten Anästhetikums, da dieses die globale Hirnfunktion supprimiert und andere physiologische Parameter beeinflusst, obwohl nur seine Effekte auf distinkte Hirnregionen ausschlaggebend für den Bewusstseinsverlust sein könnten. Darüberhinaus stellt sich die Frage, inwieweit sich, aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen verschiedener Narkotika, aus Ergebnissen von Studien mit einem Anästhetikum allgemeine Rückschlüsse auf die neuronalen Mechanismen von



## 1. Einleitung

Bewusstsein und Bewusstlosigkeit ziehen lassen können (Långsjö *et al.*, 2012; Franks, 2008).

Die im Folgenden dargelegte Studie widmete sich der Erforschung von Bewusstsein als Zustand und untersuchte die Gehirnaktivität in verschiedenen Narkosestadien mittels synchron aufgezeichneter funktioneller Magnetresonanztomographie und Elektroenzephalographie. Die multimodale Datenanalyse ermöglicht hierbei aufgrund der Zeitsynchronizität die Untersuchung physiologischer Zusammenhänge von fMRT und EEG. Die grundlegenden Zielsetzungen der Studie umfassten die Frage nach Veränderungen der funktionellen Konnektivität (FC) durch Sevofluran zwischen verschiedenen Gehirnregionen durch Analyse von fMRT-Daten und ihre Auswirkungen auf globalen Informationsaustausch mittels EEG-Analyse, insbesondere auf zwischen subkortikalen, primär sensorischen und übergeordneten assoziativen Arealen. Die in der fMRT gewonnenen Ergebnisse sollten mit den in der EEG-Aufzeichnung gewonnenen Ergebnissen korreliert und interpretiert werden. Von besonderem Interesse waren daher Erkenntnisse über Ausprägung und Richtung des kortikalen Informationstransfers in verschiedenen Bewusstseinszuständen. Die Studie war ein Gemeinschaftsprojekt der Kliniken für Neurologie (Prof. Dr. Hemmer), Neuroradiologie (Prof. Dr. Zimmer) und Anästhesie (Prof. Dr. Kochs).

Vorliegende Dissertation konzentriert sich im Wesentlichen auf die Analyse der fMRT-Daten.

Im Folgenden erfolgt eine Darstellung der methodischen Grundlagen der funktionellen Konnektivitäts- und Resting-State-Network Analysen, sowie der physiologischen Grundlagen der Narkose mit Spezifizierung des verwendeten Anästhetikums Sevofluran (vgl. Kapitel 2). In Kapitel 3 werden Studienaufbau, Datenerhebung und ihre Auswertung dargelegt. In Kapitel 4 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der Auswertung der fMRT-Daten. In Kapitel 5 werden die in der Studie erlangten Ergebnisse im Kontext der aktuellen Forschung diskutiert.

## 2. Stand der Wissenschaft

### 2.1 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Im folgenden Kapitel werden die Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie beschrieben.

#### 2.1.1 MRT

Die Grundlagen der Magnetresonanztomographie wurden 1973 durch Lauterbur (Lauterbur, 1973) sowie Mansfield und Damadian, die die ersten Untersuchungen am lebenden Menschen durchführten, erstmals publiziert (LAUTERBUR, 1989; Mansfield and Grannell, 1973; Schorer, 2014; Logothetis, 2008; Mansfield and Maudsley, 1977).

Der menschliche Körper besteht zum überwiegenden Teil (60-80%) aus Wasserstoff. Die Wasserstoffatome setzen sich aus einem Proton und einem Elektron zusammen. Das positiv geladene Proton rotiert um seine eigene Achse, was als Spin bezeichnet wird und in einem elektrischen Dipolmoment resultiert, welcher sich aufgrund der zufälligen räumlichen Verteilung der Protonen in neutraler Umgebung aufhebt. Aufgrund ihrer Dipoleigenschaften können die Protonen durch das Anlegen eines externen Magnetfelds beeinflusst werden und richten sich parallel und antiparallel zum magnetischen Felde aus, wobei die parallele Ausrichtung aufgrund ihres energetisch günstigeren Zustandes präferiert wird (Möller, 2006). Die Protonen rotieren auf einer kegelförmigen Bahn um ihre eigene Achse. Diese Rotation erfolgt in der Larmorfrequenz, die proportional zur Stärke des magnetischen Feldes ist und sich wie folgt errechnet (Marincek, Köchli and Weishaupt, 2009):

$$\omega = 2\pi\gamma_0 * B_0$$

$\omega$  = Larmorfrequenz in Megahertz [MHz]

$\gamma_0$  =: Gyromagnetische Konstante = 42,58 MHz/T

$B_0$  = die Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

Aufgrund der Korrelation der Präzessionsfrequenz mit der Stärke des magnetischen Feldes, welches in Gradienten angelegt wird, kann die räumliche Quelle des empfangenen elektromagnetischen Signals in der MRT rekonstruiert werden. Hierbei

## 2. Stand der Wissenschaft

werden die Spins durch hochfrequente Impulse, der Larmorfrequenz entsprechend, synchronisiert und gekippt, was beim Zurückschwingen zu einem elektromagnetischen Signal in der Empfängerspule, dem Magnetresonanzsignal, führt, welches durch elektrische Verstärkung und komplexe räumliche Rekonstruktionsberechnungen in ein Magnetresonanzbild transformiert wird (Marincek, Köchli and Weishaupt, 2009; Schorer, 2014; Möller, 2006).

### 2.1.2 fMRT und BOLD-Effekt

Die fMRT ermöglicht eine nichtinvasive, räumliche Zuordnung der Gehirnaktivität, indem sie Veränderungen des lokalen Blutflusses, welcher an neuronale Aktivität gekoppelt ist, misst. Die verschiedenen magnetischen Beschaffenheiten oxygenierten Hämoglobins, welches diamagnetisch ist, und des desoxygenierten Hämoglobins, welches paramagnetisch ist, sind für die Entstehung des blood-oxygen-level-dependent (BOLD)-Kontrastes verantwortlich (Stippich, 2015).

Die Verwendung des BOLD-Effektes zur Messung und Visualisierung von Gehirnaktivität beruht auf einer Kopplung der neuronalen Aktivität mit einem veränderten Energieverbrauch und zerebralen Blutfluss. Da Veränderungen von Sauerstoffverbrauch und Blutfluss mit einer Änderung des Anteils am oxygenierten Hämoglobin verbunden sind, wird der BOLD-Effekt unter der Prämisse, dass neuronale Aktivität zu einem Überangebot an oxygeniertem Hämoglobin führt, als indirektes Maß neuronaler Aktivität herangezogen (Nierhaus *et al.*, 2012).

Seiji Ogawa beschrieb als erster den BOLD-Mechanismus anhand von Studien an Rattengehirnen unter dem Einfluss starker magnetischer Felder (Ogawa, Lee and Barrere, 1993). Es fiel ihm auf, dass der Kontrast von Bildern des Gehirns in sehr hoher Auflösung ( $65 \times 65 \times 700 \mu\text{m}^3$ ), welche durch eine Gradientenechosequenz akquiriert worden waren, eine Reihe dunkler Linien verschiedenster Dicke zur Darstellung brachte, welche nicht in den für gewöhnlich verwendeten Spin-Echo-Sequenzen detektiert werden konnten. Sie entpuppten sich als durch Blutgefäße hervorgerufene Signalauslöschungen. Somit entdeckte Ogawa, indem er das desoxygenierte Hämoglobin im venösen Blut durch Gradientenechosequenzen hervorhob, einen Kontrastmechanismus, welcher das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin im Blut widerspiegelte (Logothetis, 2003). Die Kontrasteigenschaften des Hämoglobins basieren auf den paramagnetischen Eigenschaften des desoxygenierten

## 2. Stand der Wissenschaft

Eisenmoleküls, welche die Homogenität des magnetischen Feldes im Bereich der Blutgefäße stören, da Wasser und Protonen im Gehirngewebe diamagnetisch sind. Das Eisen, welches an Hämoglobin gebunden ist, verfügt in seinem desoxygenierten Zustand über seine ferromagnetischen Eigenschaften und ist für oben genannte Vorgänge verantwortlich. Im Falle der Aktivierung einer Gehirnregion vermindert sich der Anteil desoxygenierten Hämoglobins und analog dazu die Inhomogenität des magnetischen Feldes.

Im Gegensatz dazu führt die Oxygenierung des Hämoglobins zu einer vermehrten Sauerstoffbindung an das Eisen, welche zu einer Abnahme seiner magnetischen Eigenschaften und seines Störeffektes führt und ein homogenes magnetisches Feld generiert. Dies führt zu einer Signalverstärkung, welche durch die fMRT gemessen werden kann. Das gemessene Signal reflektiert also die hämodynamische Antwort des Gehirns auf neuronale Aktivität.

Die Signalmodulation kann nur mit zeitlicher Verzögerung gemessen werden, da der Organismus selbst eine kurze Zeit benötigt, um auf die veränderte Aktivität der Gehirnregion zu reagieren. Zunächst ist das verfügbare Sauerstoffangebot erschöpft, welches zu einer initialen Abnahme (initial dip) des Signals führt (siehe Abb. 1). Der Anstieg des Anteils oxygenierten Hämoglobins beginnt nach ungefähr 2 Sekunden und erreicht seinen Höhepunkt nach 6-8 Sekunden. Nach Beendigung der Aktivierung folgt für ca. 2-4 Sekunden ein sogenannter Undershoot, währenddessen die Signalstärke unter das Ausgangsniveau fällt. Nach weiteren 10-12 Sekunden pendelt diese sich wieder auf dem Ausgangsniveau ein.

Obengenannte Veränderungen von Blutfluss und Stoffwechsel werden mit der synaptischen Aktivität von Glutamat und seiner Wiederverwertung durch Astrozyten in Verbindung gebracht (Raichle and Mintun, 2006; Fox and Raichle, 2007; Logothetis *et al.*, 2001; Logothetis, 2002; Goense and Logothetis, 2008; Logothetis, 2008). Somit ist das BOLD-Signal, trotz seiner physiologischen Entstehung aus einem veränderten lokalen Blutfluss, sehr eng an fortlaufende neuronale Ereignisse in den exzitatorischen Synapsen des Gehirns gekoppelt.

## 2. Stand der Wissenschaft

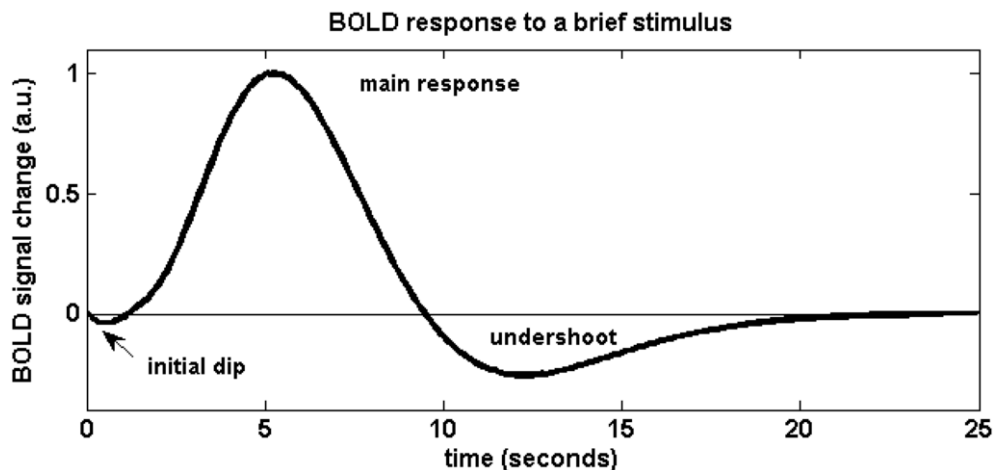


Abbildung 1: BOLD-Signalverlauf (Barth and Poser, 2011)

### 2.2 Funktionelle Konnektivität und Ruhenetzwerke

Unser Gehirn ist ein Netzwerk bestehend aus einer großen Anzahl anatomisch und funktionell verbundener Hirnregionen, welche jeweils unterschiedliche Funktionen wahrnehmen und in ständigem Informationsaustausch miteinander stehen.

Der Begriff der funktionellen Konnektivität wird als zeitliche Abhängigkeit räumlich getrennter neurophysiologischer Ereignisse definiert und beschreibt den Grad der zeitlichen Korrelation zwischen neuronalen Aktivierungsmustern anatomisch getrennter Hirnregionen (Van Den Heuvel and Pol, 2010). Die Konnektivität wird hierbei durch die Korrelation der Zeitreihen zweier verschiedener Voxel, d.h. der dreidimensionalen Entsprechungen der Pixel-Bildpunkte einer 2-D-Aufnahme, berechnet.

Eine Gruppe funktionell verbundener Hirnregionen wird als funktionelles Netzwerk bezeichnet. Auch bei wachen Probanden, die keine spezifischen Aufgaben durchführen, aber im Ruhezustand (Resting State) sind, können solche Netzwerke aus teils weit entfernten Hirnregionen mittels mathematischer Methoden (Independent Component Analysis) identifiziert werden (Honey *et al.*, 2009).

Hierbei spiegeln Fluktuationen des BOLD-Signals im Resting State die neuronale intrinsische Grundaktivität des Gehirns wider (Damoiseaux *et al.*, 2006). Diese Fluktuationen haben eine niedrige Frequenz von 0.01-0.05 Hz und korrelieren zwischen weit auseinanderliegenden Hirnregionen. Hirnregionen, welche korrelierte Fluktuationen des BOLD-Signals aufweisen, bezeichnet man als Resting State Networks (De Luca *et al.*, 2006).

## 2. Stand der Wissenschaft

Man schätzt, dass 60 bis 80 % des Energiehaushaltes des Gehirns für intrinsische funktionelle Konnektivität genutzt werden. Der zusätzliche, durch kurzzeitige externe Anforderungen bedingte Energieverbrauch beträgt ca. 0.5 bis 1 % der gesamten verfügbaren Energie. Dies spiegelt die Bedeutung intrinsischer neuronaler Aktivität als Schlüssel zum allgemeinen Verständnis der globalen Hirnfunktion wider (Raichle and Snyder, 2007).

Die Stärke der funktionellen Konnektivität zwischen räumlich entfernten Hirnregionen korreliert auch mit dem Grad der anatomischen Verbindungen, nämlich der weißen Substanz, was in Studien unter Verwendung von Diffusion Tensor Imaging (DTI) nachgewiesen wurde (Mevel *et al.*, 2011).

### 2.3 Resting State Networks

In der Literatur wurden zahlreiche spezifische funktionelle Ruhenetzwerke beschrieben und als Resting State Networks (RSN) definiert. Dazu gehören primär sensorische, motorische, Sprach- und Aufmerksamkeitsnetzwerke sowie das sogenannte Default Mode Network (DMN) (Mevel *et al.*, 2011). Letzteres setzt sich aus Hirnregionen, welche mit höherrangigen kognitiven Funktionen assoziiert sind, zusammen und konnte bei verschiedenen Lebewesen nachgewiesen werden (Mevel *et al.*, 2011; Vincent *et al.*, 2007; Rilling *et al.*, 2007). Es beinhaltet Anteile des posterioren cingulären Kortex (PCC), Precuneus, anterioren Cingulums, Gyrus angularis, der dorsalen und ventralen medialen präfrontalen Kortices, der lateralen parietalen Kortices und medialen Temporallappen. Beim Gesunden dominiert seine Aktivität in dem entspannten, wachen Ruhezustand. Dem DMN werden Funktionen selbstreferentieller Art zugesprochen. Neben Introspektion wurde eine Beteiligung auch im Rahmen von Theory of Mind und Aufgaben sozialer Kognition beschrieben (Greicius *et al.*, 2008). Auch werden potentiell wichtige Informationen, welche durch eine Kopplung intrinsischer, den eigenen Körper betreffender Ereignisse und extrinsischer, also umweltbezogener Ereignisse generiert werden, evaluiert (Sheline *et al.*, 2009). Speziell durch den PCC und Hippocampus ist es an der Etablierung des episodischen Gedächtnisses beteiligt und zeigt passend dazu eine verminderte Aktivierung bei der Alzheimerschen Erkrankung (Mevel *et al.*, 2011).

### 2.4 Narkose

## 2. Stand der Wissenschaft

### 2.4.1 Grundlagen

Anästhesie wird klinisch als ein Zustand von Bewusstlosigkeit, Relaxation und Analgesie definiert. Weiterhin soll das Erinnerungsvermögen im Sinne einer Amnesie gelöscht werden.

Generell kann man Anästhetika in zwei Gruppen einteilen: Erstere setzt sich aus intravenösen Substanzen, welche im klinischen Alltag vorrangig zur Narkoseeinleitung verwendet und meist zusammen mit Opiaten und Muskelrelaxanzien verabreicht werden, zusammen. Die zweite Substanzklasse stellen die volatilen bzw. Inhalationsanästhetika dar, welche im klinischen Alltag meist zur Aufrechterhaltung der Narkose verabreicht werden. Man vermutet, dass Anästhetika ihre Wirkung über die Interaktion mit Ionenkanälen, welche die synaptische Übertragung und Membranpotentiale in Schlüsselregionen des Gehirns und Rückenmarks regulieren, entfalten (Alkire, Hudetz and Tononi, 2008). Frühe Narkosestudien zeigen eine verringerte Aktivität im Thalamus sowie eine Modulation subkortikaler Kerne, im Speziellen des Nucleus preopticus ventrolateralis (VLPO), welche den Schlaf-Wach Rhythmus regulieren (Lydic and Biebuyck, 1994; Bordet *et al.*, 1994; Nelson *et al.*, 2002). Daraus resultierte die Theorie, dass Bewusstlosigkeit als Folge einer Blockade des Informationsflusses von subkortikalen Strukturen nach Kortikal zu interpretieren sei (Alkire, Haier and Fallon, 2000), was als Bottom-Up Paradigma bezeichnet wird. Analog dazu zeigen Anästhetika eine supprimierende Wirkung auf weitere aktivierende Kerne des Hirnstammes, u.a. des Locus coeruleus und der pontinen retikulären Formation (Brown, Purdon and Van Dort, 2011; Leung *et al.*, 2014).

Neuere Studien unterstützen die Theorie einer führenden Rolle kortikokortikaler und thalamokortikaler Netzwerke in der Generierung von Bewusstseinsinhalten, welche zu einer subjektiven Erfahrung führen (Tononi *et al.*, 2016).

Kombinierte EEG- und fMRT-Studien, die Propofol als Anästhetikum verwenden, zeigen unter Bewusstseinsverlust einen verringerten Informationsaustausch zwischen frontalen und parietalen Kortexstrukturen (frontoparietale Feedback-Konnektivität), während die Aktivität und Konfiguration primär sensorischer Netzwerke relativ erhalten blieben (Jordan *et al.*, 2013a). Die Abnahme der Konnektivität war betont in Verbindungen subkortikaler Regionen mit dem Assoziationscortex und stärker ausgeprägt als diejenige innerhalb der einzelnen Subsysteme, z.B. Thalamus, Putamen sowie posterioren sensorischen und assoziativen Hirnarealen (Boveroux *et al.*, 2010).

## 2. Stand der Wissenschaft

Dies lässt auf eine entscheidende Rolle der Integrität höherrangiger frontoparietaler Assoziationsnetzwerke und Regelkreise schließen (Boveroux *et al.*, 2010; Schröter *et al.*, 2012; Jordan *et al.*, 2013a; Shushruth, 2013; Alkire, Hudetz and Tononi, 2008). Diese Theorie wird auch in einer Übersichtsarbeit von Mashour und Alkire unterstützt (Mashour and Alkire, 2013). In dieser wird zwischen unterschiedlichen Thalamuskernen differenziert, welche zum einen die Übertragung von Informationen aus sensorischen Systemen an spezifische Regionen des sensorischen Kortex vermitteln, und zum anderen in unspezifische Kerne, welche eine multimodale kortikale Informationsintegration vermitteln. Zusammengefasst zeigen verschiedene Anästhesiestudien mit Verwendung von Propofol eine relativ unveränderte funktionelle Konnektivität zwischen spezifischen Thalamuskernen und sensorischem Kortex, jedoch eine verringerte funktionelle Konnektivität der unspezifischen Thalamuskern, welche die kortikale Informationsintegration vermitteln (Jordan *et al.*, 2013a). Eine Analyse über verschiedene Bewusstseinsstadien zeigte die stärkste Korrelation der funktionellen Konnektivität unspezifischer Thalamuskern mit kognitiven Funktionen (Liu *et al.*, 2013). Dies unterstützt die sogenannte Read Out Theorie vom Thalamus, welcher als Tafel, auf welche kortikale Berechnungen „geschrieben“ und nachfolgend integriert werden, fungiere (Mumford, 1991; Ward, 2011).

Die oben beschriebenen Erkenntnisse sind kohärent mit der Global Workspace Theory des Bewusstseins, welche postuliert, dass Bewusstsein durch einen zentralen Informationsaustausch im Gehirn, vermittelt durch höherrangige Assoziationskortex, generiert wird. Dieser erlaubt es funktionell nachgestellten, spezialisierten „Prozessoren“ wie sensorischen Systemen, Informationen dem System als Ganzes zu vermitteln (Boveroux *et al.*, 2010).

### 2.4.2 Sevofluran

Sevofluran (1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-(fluormethoxy)propan) ist ein volatiles Inhalationsanästhetikum aus der Gruppe der Flurane. Es besitzt einen Blut-Gas Verteilungskoeffizienten von ca. 0.60 und einen Dampfdruck von ca. 200 torr bei 25°C. Bei Ratten beträgt seine minimale alveoläre Konzentration (MAC) ca. 2.5%, beim Menschen 2.6% (Kato and Ikeda, 1987). Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) entspricht derjenigen alveolären Konzentration eines Anästhetikums, bei der 50 % der Patienten keine gezielte Abwehrreaktion auf einen definierten Schmerzreiz (Hautinzision)



## 2. Stand der Wissenschaft

zeigen. Sie dient zum Vergleich der pharmakodynamischen Potenz einzelner Inhalationsanästhetika (Hellenthal and Lauven, 2001). Aufgrund seines angenehmen, nichtstechenden Geruchs eignet es sich für die schnelle, angenehme Narkoseeinleitung sowie, bedingt durch seine geringe Löslichkeit, für ein schnelles Aufwachen (Sarner *et al.*, 1995). Dank seiner nicht schleimhautreizenden Eigenschaften kann es zur alleinigen Narkoseinduktion mittels Atemmaske verwendet werden (Muzi *et al.*, 1996).

### 2.4.2.1 Wirkungsweise

Die Wirkung von Sevofluran auf zellulärer Ebene wird durch Ionenkanäle vermittelt. Es wird eine agonistische Wirkung an GABA-A und Glycin-Rezeptoren, sowie eine antagonisierende Wirkung an NMDA-Glutamat-Ionenkanälen postuliert (Brosnan and Thiesen, 2012). Darüber hinaus vermittelt Sevofluran seine Wirkung auf Ebene des Thalamus unter anderem durch die Aktivierung von Kaliumkanälen aus der Kv1-Familie (Lioudyno *et al.*, 2013). Alkire und McReynolds (Alkire *et al.*, 2007) vermuteten eine antagonisierende Wirkung von Sevofluran auf thalamische nikotinische Acetylcholinrezeptoren und erreichten bei Ratten eine Rekonstitution des Bewusstseins durch intrathalamische Mikroinjektion von Nikotin unter anästhetisch relevanten Wirkspiegeln im Blut. Eine andere Studie zeigte eine Modulation von 5-Hydroxytryptamin Typ 3AB Rezeptoren unter Sevofluran-Anästhesie (Stevens *et al.*, 2005).

Während viele Studien Propofol-induzierte Bewusstlosigkeit untersucht haben, ist die Wirkungsweise halogenierter volatiler Anästhetika erst in Ansätzen erforscht. Palanca *et al.* (Palanca *et al.*, 2015b) zeigten eine verringerte funktionelle Konnektivität innerhalb des hinteren Default-Mode-Netzwerkes sowie innerhalb des anterioren Aufmerksamkeits-Netzwerkes unter Sevofluran-induzierter Bewusstlosigkeit. Insbesondere kam es zu einer funktionellen Diskonnektion frontoparietaler Regelkreise im DMN, im Speziellen zwischen dem medialen präfrontalen Kortex und posterioren cingulären Kortex. Analog dazu verringerte sich die funktionelle Konnektivität zwischen parietalen und anterioren Strukturen des anterioren frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes. Weiterhin zeigte sich eine verringerte thalamokortikale Konnektivität speziell im DMN und anterioren Aufmerksamkeitsnetzwerk. Dahingegen blieb die funktionelle Konnektivität zwischen Thalamus und primär sensorischen Arealen unter einer Sevofluran-Konzentration von 1.2 Vol % erhalten. Ähnliche

### 3. Methodik

Ergebnisse zeigt eine Studie von Huang (Huang *et al.*, 2014) während Martuzzi nur eine minimal veränderte funktionelle Konnektivität im DMN (Sevofluran 1.0 Vol % end-tidal) mit Erhöhung der Konnektivität zwischen PCC und dem Gyrus temporalis superior und eine verringerte Konnektivität zwischen Thalamus und PCC zeigten (Martuzzi *et al.*, 2010). Palanca vermutete eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Bewegungsartefakte (Palanca *et al.*, 2015a).

Der Thalamus nimmt eine zentrale Rolle in den Wirkmechanismen Sevofluran-induzierter Bewusstlosigkeit ein. PET-basierte Studien zeigen einen reduzierten thalamischen Metabolismus unter Isofluran und Halothan (Alkire, Haier and Fallon, 2000; White and Alkire, 2003). Wie weiter oben beschrieben, konnte durch eine pharmakologische Manipulation von Kaliumkanälen in unspezifischen Kernen des zentralen medialen Thalamus narkotisierter Ratten Sevofluran-induzierte Bewusstlosigkeit aufgehoben werden (Lioudyno *et al.*, 2013).

#### 2.4.2.2 Weitere physiologische Wirkungen

Sevofluran erhöht den intrakraniellen Druck und führt zu einem erniedrigten zerebralen Perfusionsdruck (Goren *et al.*, 2001). Weiterhin verringert es den mittleren arteriellen Druck und den Pulmonalarteriendruck (Ebert, Harkin and Muzi, 1995).

Die generelle Sicherheit von Anästhetika war wiederholt Gegenstand kontroverser Diskussionen, da es eine Evidenz für neurotoxische Wirkungen, wie z.B. eine Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen und Verhaltensstörungen, nach Exposition von jungen Tieren gegenüber gebräuchlichen Anästhetika gibt (Creeley *et al.*, 2013; Brambrink *et al.*, 2012). Die 2016 veröffentlichte retrospektiv angelegte PANDA-Studie konnte allerdings keinen Unterschied zwischen den Intelligenzquotienten von Kindern, welche sich einmalig einer Narkose unterzogen hatten, gegenüber denen ohne Narkose in der Anamnese, nachweisen (Sun *et al.*, 2016).

### 3. Methodik

#### 3.1 Antrag und Ethikvotum

### 3. Methodik

Die Studie und das Studienprotokoll wurden von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt.

#### 3.2 Probandenauswahl

Insgesamt 21 Probanden im Alter zwischen 20 und 36 Jahren (mittleres Alter 26 Jahre) wurden durch schriftliche Aushänge am Universitätscampus bzw. über persönliche Kontakte für die Studie rekrutiert. Vor Studieneinschluss erfolgte eine ausführliche medizinische Anamnese bezüglich neurologischer und psychiatrischer Vorerkrankungen sowie bezüglich möglicher Ausschlusskriterien für die geplante Messung (ein körperlicher Allgemeinzustand, welcher nicht dem ASA I Status entsprach, chronische Einnahme von Medikamenten oder Drogen, Schwerhörigkeit oder Taubheit, unzureichende Deutschkenntnisse, eine bekannte oder mögliche Veranlagung für eine maligne Hyperthermie, akute hepatische Porphyrie, Halothane-Hepatitis in der Anamnese, Übergewicht von einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , gastrointestinale Erkrankungen mit einer Veranlagung für gastroösophagealen Reflux, eine zu erwartende schwierige Atemwegssicherung sowie Metallimplantate). Danach erfolgte eine ausführliche körperliche Untersuchung. Die Probanden wurden angehalten, eine mindestens 12-stündige Alkohol-, Nikotin-, Koffein- sowie Nahrungskarenz einzuhalten und spätestens 6 Stunden vor Messung nichts mehr zu trinken.

Den Probanden wurden detaillierte Informationen über den Ablauf und Risiken ausgehändigt. Die schriftliche Einverständniserklärung erfolgte spätestens 48 Stunden vor der experimentellen Messung. Für eine Messung erhielten die Probanden einmalig eine Aufwandsentschädigung von 250 Euro.

#### 3.3 Versuchsdurchführung und experimentelles Design

Die Messungen dauerten jeweils ca. sechs bis sieben Stunden. Eine schematische Darstellung des Versuchsaufbaus findet sich in Abb. 2. Die allgemeinen Vorbereitungen fanden außerhalb des Scannerraumes statt. Zunächst wurden die Elektroden für die EEG-Messung auf der Kopfhaut der Probanden präpariert. Danach legten sich die Probanden rücklings auf eine Liege und es wurde außerhalb des MRT-Raums eine 63-Kanal Ruhe-EEG-Messung bei geschlossenen Augen für 10 Minuten durchgeführt.

### 3. Methodik

Danach erfolgten die anatomischen Messungen im MRT-Scanner in einer T1-Wichtung und Voxel-Größe von 1x1x1mm.

Die erste kombinierte EEG- und fMRT-Messung im Scanner dauerte 12 Minuten. Dabei lagen die Probanden wach mit geschlossenen Augen auf dem Rücken. Durch eine visuelle Kontrolle des EEG-Monitors wurde sichergestellt, dass die Probanden während der Ruhemessung nicht einschliefen. Nach der Ruhemessung wurden die Patienten aus dem Scanner gefahren und es wurde eine Venenverweilkanüle auf dem Handrücken gelegt. Daraufhin wurde ein Sevofluran-Sauerstoff Gemisch über eine eng anliegende Gesichtsmaske mithilfe eines MRT-tauglichen Narkosegeräts inhaliert.

Die endtidalen Konzentrationen von Sevofluran und O<sub>2</sub> wurden mithilfe eines kardiorespiratorischen Monitors gemessen. Weiterhin wurde ein kontinuierliches Monitoring nach den Standards der American Society of Anesthesiologists durchgeführt. Eine endtidale Konzentration von Sevofluran von 0.4 Vol % wurde 5 Minuten lang administriert und später schrittweise alle 3 Minuten um 0.2 Vol % erhöht, bis der Proband schließlich das Bewusstsein verlor, was durch das zweimalige Ausbleiben der motorischen Antwort (Loss of Responsiveness) auf die wiederholt verbalisierte Aufforderung „die Hand drücken“ objektiviert wurde. Die exakten endtidalen Konzentrationen von Sevofluran der einzelnen Probanden während des LOC sind in Tab. 1 dargestellt. Daraufhin wurde die Konzentration von Sevofluran weiter erhöht, bis schließlich eine endtidale Konzentration von ca. 3 Vol % erreicht wurde. Die Ventilation wurde anschließend weiter manuell durch die Ärzte ausgeführt, bis schließlich eine MRT-kompatible Larynxmaske eingeführt wurde. Die fraktionelle Sauerstoffsättigung wurde auf mindestens 0.8 angesetzt und die mechanische Ventilation dahingehend angepasst, um folgende endtidale Steady-State CO<sub>2</sub>-Konzentrationen aufrechtzuerhalten: 33±1.71 mmHg während Burst Suppression, 34±1.12 mmHg während 3 Vol % und 33±1.49 mmHg während 2 Vol %. Über eine kontinuierliche Infusion wurde Norepinephrin administriert (0.1 µg/kg/min ± 0.01 µg/kg/min), um einen mittleren arteriellen Druck in möglichst geringer Abweichung vom Ausgangswert aufrechtzuerhalten (Baseline 96 ± 9.36 mmHg, BS 88 ± 7.55 mmHg, 3 Vol % 88 ± 8.4 mmHg, 2 Vol % 89 ± 9.37 mmHg, Follow-Up 98 ± 9.41 mmHg). Nach Einführung der Larynxmaske wurde die Sevofluran-Konzentration schrittweise erhöht, bis das EEG ein Burst-Suppression Muster mit Suppressions-Perioden von mindestens 1 sec zeigte (erreicht bei 4.34 ± 0.22 Vol %), welche charakteristisch für eine tiefe Anästhesie sind.

### 3. Methodik

Die exakten endtidalen Konzentrationen von Sevofluran der einzelnen Probanden während der BS sind in Tab. 1 dargestellt. Nach Erreichen dieses Stadiums wurden die Probanden zurück in den Scanner gelegt und eine weitere synchrone EEG- und fMRT-Messung wurde 12 Minuten lang durchgeführt. Weitere jeweils 12 Minuten dauernde Datenaufzeichnungen wurden bei konstanten endtidalen Sevoflurankonzentrationen von sowohl 3 Vol % als auch 2 Vol % durchgeführt, beide nach einer Äquilibrationszeit von jeweils 15 Minuten. In einem letzten Schritt wurde die endtidale Sevofluran-Konzentration auf die zweifache Konzentration, die für das Erreichen des LOR vonnöten gewesen war, reduziert. Diese Narkosephase wurde in der Datenanalyse nicht berücksichtigt, da nur insgesamt 4 Probanden in diese Phase eingeschlossen werden konnten. Die übrigen Probanden bewegten sich entweder zu stark oder tolerierten die Larynxmaske nicht mehr. Anschließend wurde die Administration von Sevofluran beendet und der MR-Tisch aus dem Scanner gefahren, um das Erholen der Probanden von der Narkose über einen Monitor überwachen zu können. Die Probanden wurden so lange manuell beatmet, bis eine Spontanatmung wieder möglich war und dabei wiederholt aufgefordert, die Hand des Anästhesisten zu drücken. Recovery of Responsiveness (ROR) wurde registriert, sobald der Proband seinen Mund öffnete oder die Hand des Anästhesisten drückte. 15 Minuten nach ROR wurde das Brice-Interview durchgeführt, um eine mögliche Wachheit bzw. Bewusstsein während der Exposition mit Sevofluran einschätzen zu können. Dieses Interview wurde am nächsten Tag auf telefonischem Wege wiederholt. 45 Minuten nach ROR wurde eine weitere synchrone EEG- und fMRT-Messung im Resting State mit geschlossenen Augen durchgeführt. Sobald die Probanden aufmerksam, orientiert und kooperativ waren und stabile Vitalparameter dokumentiert wurden, wurden sie von einem Familienangehörigen oder persönlichen Bekannten nach Hause begleitet.

### 3. Methodik

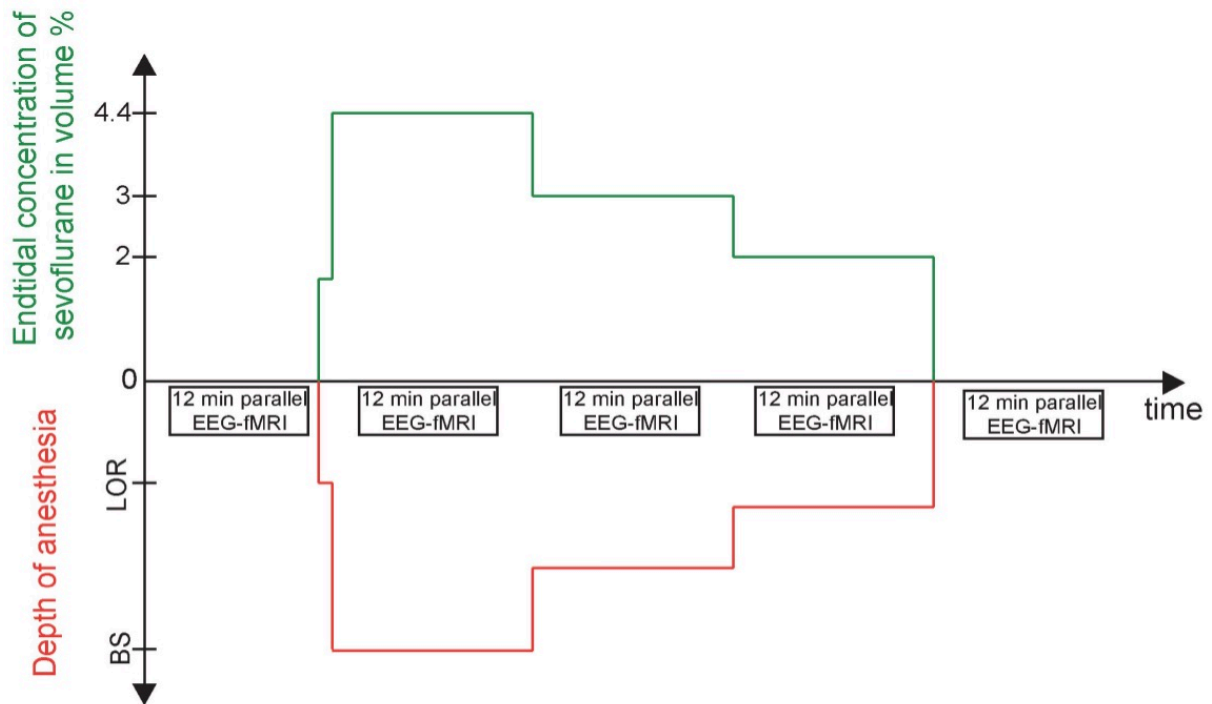


Abbildung 2: Schematischer Versuchsaufbau

Tabelle 1: Sevofluran-Konzentrationen während Loss of Consciousness (LOC) und Burst Suppression (BS)

Proband	Vol% during LOC	Vol% during BS
Proband 1	0,85	4,5
Proband 2	1	4,5
Proband 3	0,94	4
Proband 4	0,75	3,9
Proband 5	0,8	4,5
Proband 6	0,75	4,3
Proband 7	0,56	4,3
Proband 8	0,9	4,5
Proband 9	0,8	4
Proband 10	0,84	4,2
Proband 11	0,72	4,3
Proband 12	0,97	4
Proband 13	1	4,2
Proband 14	1	4,5
Proband 15	1,2	4,5
Proband 16	0,88	4,5
Proband 17	1,4	4,4
Proband 18	1,1	4,5
Proband 19	0,75	4,6
Proband 20	0,9	4,5
Proband 21	1,5	4,4

### 3. Methodik

#### 3.4 Datenanalyse

##### 3.4.1 Datenerhebung fMRT

Die Datenaufzeichnung erfolgte mittels eines 3 Tesla Ganzkörper-MRT-Scanners (Achieva Quasar Dual 3.0T 16CH, Amsterdam, Niederlande). Die funktionellen Messungen wurden mit einer 8-Kanal, phasengesteuerten Kopfspule aufgezeichnet. Die Aufzeichnung der T2-gewichteten Gradient EPI-Sequenz erfolgte mittels der in Tab. 2 aufgelisteten Parametern.

Die anatomischen Bilder wurden vor der funktionellen Messung mittels einer T1-gewichteten MPRAGE-Sequenz und einer FLAIR-Messung akquiriert.

*Tabelle 2: Parameter der MPRAGE-Sequenzen*

T2-gewichtete EPI-Sequenz	
Time to repeat (TR)	1838 ms
Time to echo (TE)	30 ms
Flip angle	75°
Field of view (FOV)	220 x 220 mm <sup>2</sup>
Schichtdicke	3 mm
Schichtabstand	1 mm
Matrix	72 x 72
Schnittebenen	32
Messzeiten	700 s
Anzahl der Bilder	350

##### 3.4.2 Datenauswertung fMRT

###### 3.4.2.1 Preprocessing fMRT

Die räumliche Vorverarbeitung der fMRT-Daten (Preprocessing) erfolgte mit den auf Matlab (The MathWorks, Natick, USA) basierenden Programmen SPM 8 (Statistical Parametric Mapping 8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University of London, UK) und DPARSF (Data Processing Assistant for Resting-State fMRI, State Key

### 3. Methodik

Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, China). Die funktionellen und T1-gewichteten Bilder wurden manuell reorientiert. Die Reorientierung verbessert die Ergebnisse der räumlichen Skalierung (Normalisation) in einen standardisierten anatomischen Raum, indem sie die Bilder so orientiert, dass sich anteriore und posteriore Kommissur auf einer horizontalen Ebene befinden. In einem nächsten Schritt erfolgte mittels Translation und Rotation die Ausrichtung der funktionellen und T1-gewichteten Bilder auf das Mean Image aller funktionellen Bilder. Mittels des Realignment werden Kopfbewegungen während der funktionellen Messung korrigiert. Diese lassen sich auch durch eine Fixierung des Kopfes in der Spule nicht ganz verhindern, für die statistische Analyse ist es jedoch wichtig, dass bestimmte Voxel während der gesamten Messung den gleichen Hirnarealen entsprechen.

Der nächste Schritt der Datenpräprozessierung umfasste das Entfernen der ersten drei Scans und eine Korrektur der unterschiedlichen Zeitpunkte der Einzelschichten (Slice time correction). Da die Akquisition der EPI-Sequenzen schichtweise erfolgt, haben verschiedene Schnittebenen innerhalb eines Scan-Volumens unterschiedliche Akquisitionszeitpunkte. Die hämodynamische Antwort für Voxel in früher akquirierten Schnitten würde den später akquirierten Schichten des gleichen Scans einen Schritt voraus sein. Das Slice Timing korrigiert diese Unterschiede in den Akquisitionszeiten der Schnitte.

Die funktionellen Bilder wurden dann auf die T1-gewichteten Bildern koregistriert. Die Koregistrierung bildet Bilder des gleichen Subjekts aus verschiedenen Modalitäten, in diesem Falle aus den funktionellen und strukturellen Sequenzen, aufeinander ab. Durch eine Maximierung von gemeinsamer Information wird so eine präzisere räumliche Skalierung des funktionellen Bildes erreicht. Dieser Schritt wird für eine genaue anatomische Lokalisation der Aktivierung benötigt. Der nächste Schritt umfasste eine Neuberechnung der Sequenzen mit einer Voxelauflösung von  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$  und einer Spline-Interpolation dritten Grades sowie die räumliche Skalierung (Spatial Normalization) aller Bilder auf eine standardisierte EPI-Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) zur Minimierung von interindividuellen anatomischen Unterschieden.

Die funktionellen Bilder wurden dann unter Verwendung eines Gauß'schen Kern von  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}$  geglättet (Smoothing). Das Smoothing reduziert zufällige Effekte durch lokale



### 3. Methodik

Registrierungsfehler und hochfrequentes Rauschen und verstärkt echte Signalunterschiede in benachbarten Voxeln.

Für die weitere Analyse wurden nur Sequenzen mit Kopfbewegungen von weniger als 2 mm zwischen zwei aufeinander folgenden Schnittbildern akzeptiert. Hierbei ist zu erwähnen, dass es durch die Narkose der Probanden keine relevanten Bewegungsartefakte gab und die Kopfbewegungen unter Anästhesie im Vergleich zum Wachzustand deutlich reduziert waren (siehe Abb. 3).

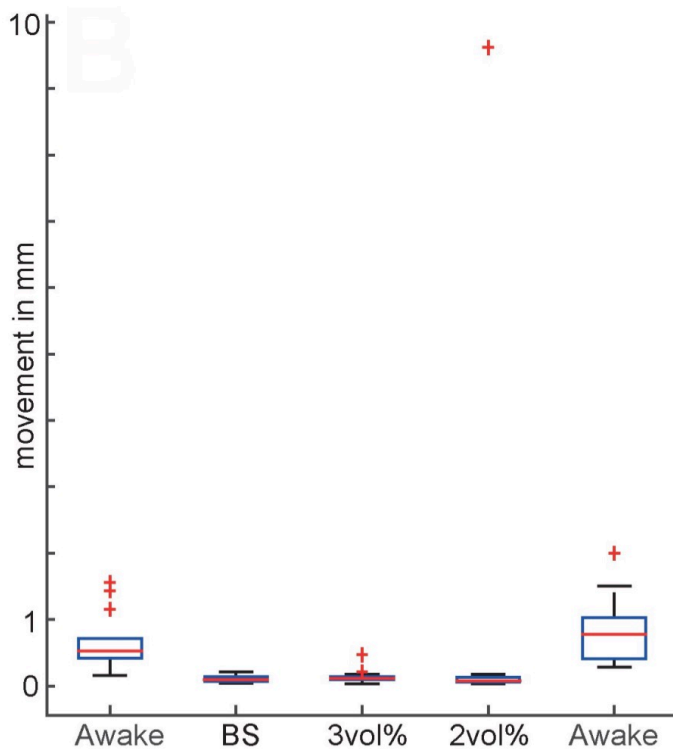


Abbildung 3: Darstellung der Bewegungsartefakte in den verschiedenen Narkosephasen (aus Ranft, Golkowski et al. 2016)

#### 3.4.2.2 Independent Component Analysis

Die weitere Analyse erfolgte mit der GIFT-Toolbox (Group ICA of fMRI Toolbox, Vince Calhoun, The Mind Research Network, Albuquerque, USA, <http://mialab.mrn.org/software/>). Die Independent Component Analysis ist eine multivariate statistische Methode, welche die Daten anhand ihrer Kovarianz verschiedenen unabhängigen Signalquellen zuordnen kann, selbst wenn wenig über die Eigenschaften dieser Quellen bekannt ist. Der ICA liegt ein generatives Modell zugrunde, in welchem Beobachtungen als lineare Gemische unabhängiger Quellen verstanden werden. Seine Stärke liegt in der physikalisch realistischen Annahme, dass verschiedene physikalische Prozesse voneinander unabhängige Signale generieren. Sie versucht Daten

### 3. Methodik

in statistisch maximal unabhängige Gruppen zu separieren (Lee, 1998). Ein typisches ICA Modell nimmt an, dass die Signalquellen nicht beobachtbar, statistisch unabhängig sowie nicht normalverteilt sind und sich in einer linearen Operation vermischen. In der funktionellen Magnetresonanztomographie verwendet man die ICA, um statistisch unabhängige räumliche Muster (Spatial Maps) und deren Zeitverläufe (Time Courses) zu differenzieren. Ihr Vorteil liegt in der Möglichkeit Ihrer Anwendung ohne vorherige Kenntnis der Datenstruktur. Sie stellt somit einen Modell-freien Ansatz dar, welcher keine a priori Hypothese erfordert (Lee, 1998; Hyvärinen, Karhunen and Oja, 2004).

Um den Effekt verschiedener Tiefen Sevofluran-induzierter Anästhesie auf die funktionellen Netzwerke des Gehirns zu untersuchen, wurde eine ICA unter Verwendung des INFOMAX Algorithmus der GIFT Toolbox mit einer 20-fachen Wiederholung mit ICASSO durchgeführt. Dabei wurden aus den Daten von 16 Probanden in 5 Phasen (Wach, Burst Suppression, 3 Vol %, 2 Vol %, Follow-Up) 75 verschiedene voneinander unabhängige Komponenten extrahiert.

Physiologisch relevante Komponenten (IC) wurden mit Hilfe von ICs aus der Literatur identifiziert (Allen *et al.*, 2011).

Die weitere Analyse erfolgte in SPM 8. Es wurden Masken der einzelnen ICs mithilfe von T-Maps aller Probanden mit einem Schwellenwert von  $T > 3.197$  ( $p < 0.001$ , unkorrigiert) erstellt und danach binarisiert. Die Mittelwerte der Z-Werte der Masken aller 75 ICs der jeweiligen Probanden über 5 Bewusstseinsstadien wurden extrahiert und mit einem einseitigen T-Test statistisch analysiert (Abb. 4).

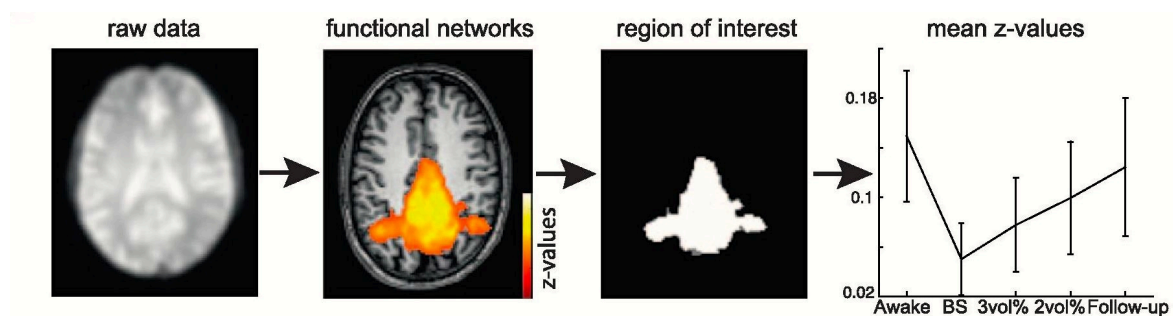


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Datenprozessierung: Die Bilddaten wurden präprozessiert und in 75 unabhängige Komponenten (ICs) unterteilt. Daraus wurden Masken generiert und deren Z-Werte in den unterschiedlichen Narkosestadien in einem Errorbarplot dargestellt ((Ranfjt *et al.*, 2016)).

## 4. Ergebnisse

### 4. Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Analyse der fMRT-Daten der 16 Probanden, von denen alle Datensätze komplett vorlagen (Tab. 3).

*Tabelle 3: Übersicht der in die Datenanalyse eingeschlossenen Probanden. In Klammern sind die jeweiligen endtidalen Sevofluran-Konzentration beschrieben, unter welchen die jeweilige Messung durchgeführt wurde. In Grün sind die eingeschlossenen Probanden markiert, in Gelb die im Rahmen der Testläufe ausgeschlossenen Probanden, in Rot die Probanden, welche bereits unter 2 Vol% erwachten und nicht in die finale Analyse einbezogen wurden.*

Probanden	RS	BS	3 Vol%	2 Vol%	0.5 LOC	Follow-Up
Proband 1	✓	✓	✗ (2.7 Vol%)	✗ (0.85 Vol%)	✗	✓
Proband 2	✓	✓	✓	✗ (0.85 Vol%)	✗	✓
Proband 3	✓	✓	✗ (2.5 Vol%)	✗ (1.5 Vol%)	✗	✓
Proband 4	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 5	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 6	✓	✓	✓	✓	✓ (1.8 Vol%)	✓
Proband 7	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Proband 8	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 9	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 10	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 11	✓	✓	✓	✓	✓ (1.5 Vol%)	✓
Proband 12	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 13	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 14	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 15	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 16	✓	✓	✓	✓	✓ (1.8 Vol%)	✓
Proband 17	✓	✓	✓	✗	✗	✓
Proband 18	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 19	✓	✓	✓	✓	✓ (1.5 Vol%)	✓
Proband 20	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Proband 21	✓	✓	✓	✗	✗	✓

#### 4.1 Physiologische Parameter

In Tabelle 4 findet sich eine Darstellung der gemittelten Vitalparameter und Standardabweichungen in den einzelnen Narkosebedingungen.

## 4. Ergebnisse

Tabelle 4: Vitalparameter (Mittelwert und  $\pm$ SD) in den verschiedenen Narkosestadien

	Awake	BS	3 Vol%	2 Vol%	FU
Sevoflurankonzentration (Vol%)		4.34 $\pm$ 0.22	3	2	
mittlerer arterieller Druck (mmHg)	96 $\pm$ 9.36	88 $\pm$ 7.55	88 $\pm$ 8.40	89 $\pm$ 9.37	98 $\pm$ 9.41
endexpiratorisches CO2 (mmHg)		33 $\pm$ 1.71	34 $\pm$ 1.12	33 $\pm$ 1.49	
Puls (Herzschläge/min)	59 $\pm$ 13.69	62 $\pm$ 9.81	56 $\pm$ 6.91	58 $\pm$ 5.99	75 $\pm$ 14.84
SpO2 (%)	98 $\pm$ 1.60	98 $\pm$ 0.66	98 $\pm$ 0.66	98 $\pm$ 0.63	97 $\pm$ 1.87

### 4.2 Netzwerke

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Netzwerkanalyse zusammengefasst. Die Abbildungen zeigen zum einen die Masken der Netzwerke aller Probanden in Ruhe, welche mit einem Schwellenwert von  $p < 0.05$  (Family-Wise Error (FWE)- korrigiert) berechnet und auf ein Glass Brain projiziert wurden. Weiterhin sind die mittleren Z-Werte, welche als Maß für die lokale funktionelle Konnektivität interpretiert und aus den T-Maps aller Probanden und einem Schwellenwert von  $T > 3.197$  ( $p < 0.001$ , unkorrigiert) generiert wurden, in ihrem Verlauf über 5 Bewusstseinsstadien in einem Errorbar-Plot dargestellt.

#### 4.2.1 Parietale Netzwerke

Die parietalen Netzwerke, die in der Analyse durch das hintere Default Mode Netzwerk und das rechte und linke hintere frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerk repräsentiert werden, zeigen unter verschiedenen Konzentrationen des Anästhetikums keine signifikante Änderung des mittleren Z-Wertes. Die Netzwerke zeigen im Vergleich zum Wachzustand eine signifikante Abnahme der Mean Intensity während der BS-Phase und unter der Konzentration von 3 Vol%. Unter einer Konzentration von 2 Vol% hingegen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zum Wachzustand (Abb. 5).

## 4. Ergebnisse

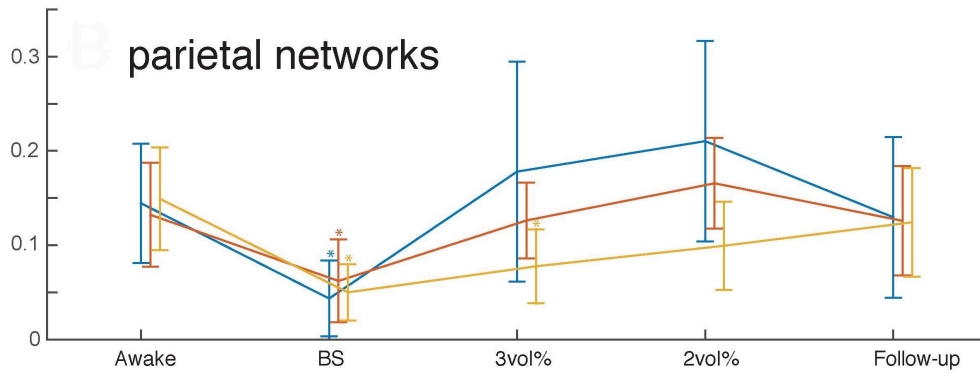


Abbildung 5: Errorbar-Plots der parietalen Netzwerke: Verlauf der Mean Intensity über die Stadien RS, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU; gelb: posteriores DMN; rot: rechtes posteriores FPAN; blau: linkes posteriores FPAN (aus Ranft, Golkowski et al. 2016)

### 4.2.1.1 Hinteres Default Mode Netzwerk

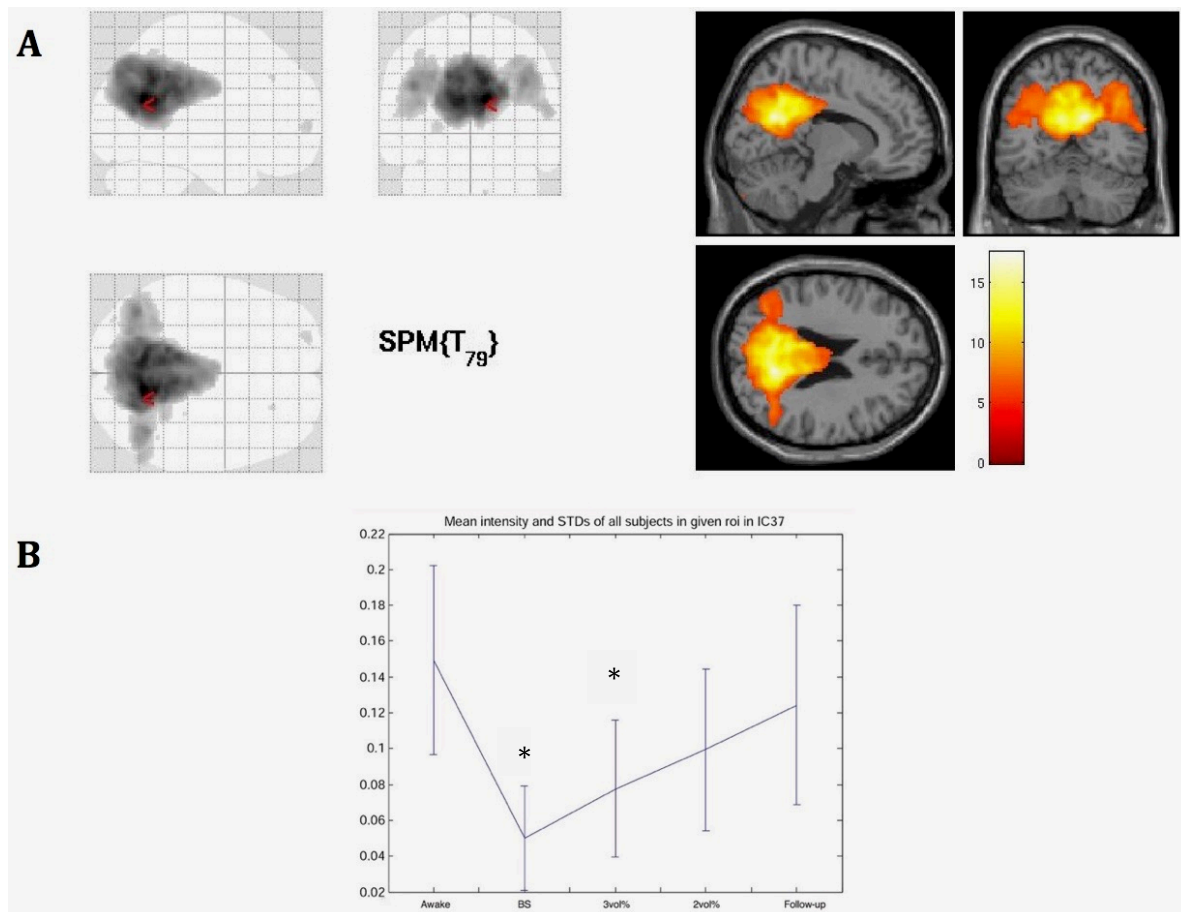


Abbildung 6: Hinteres DMN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

### 4.2.1.2 Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk

Die dorsolateralen Konvexitäten des Frontal- und Parietallappens bilden ein Netzwerk, welches an der Selektion von sensorischem Input durch Aufmerksamkeit beteiligt ist.

## 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Analyse des hinteren, also hauptsächlich parietalen Anteils dieses Aufmerksamkeitsnetzwerkes, werden im Folgenden gezeigt. Die Ergebnisse der Analyse des vorderen Anteils werden im Abschnitt der frontalen Netzwerke angeführt.

Das hintere frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerk steuert die Zuordnung räumlicher Aufmerksamkeit zum extrapersonellen Raum und die zielgerichtete Selektion (Top-Down) von Reizen und Reizantworten. Es enthält Kortexanteile entlang des Sulcus intraparietalis, des inferioren Parietallappens und des dorsalen prämotorischen Kortex (Ptak, 2012). Zu seinen Kernregionen zählen der Sulcus intraparietalis und das frontale Augenfeld (Corbetta and Shulman, 2002; He *et al.*, 2007). Das linke und rechte hintere frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerk zeigt im Vergleich zum Wachzustand eine signifikante Abnahme der Mean Intensity lediglich während der BS-Phase.

### 4.2.1.2.1 Linkes hinteres frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk

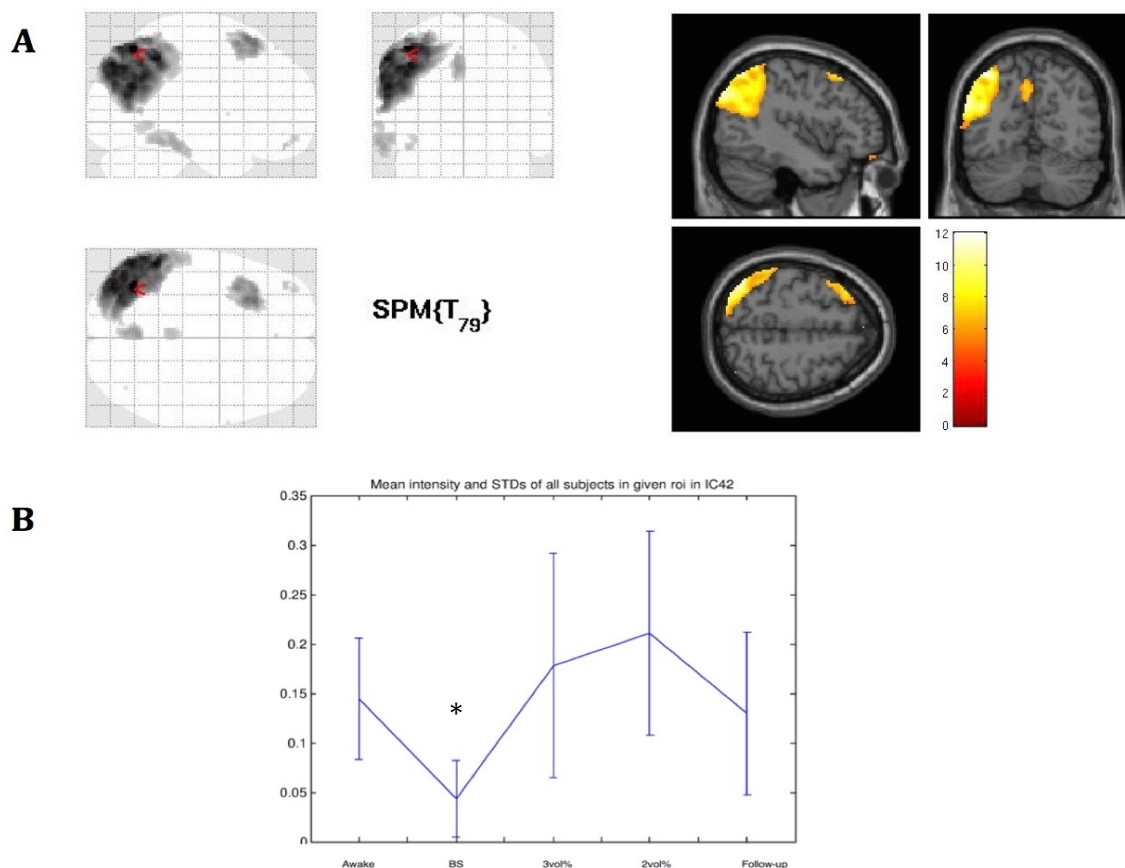


Abbildung 7: Linkes hinteres FPAN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

## 4. Ergebnisse

### 4.2.1.2.2 Rechtes hinteres frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk

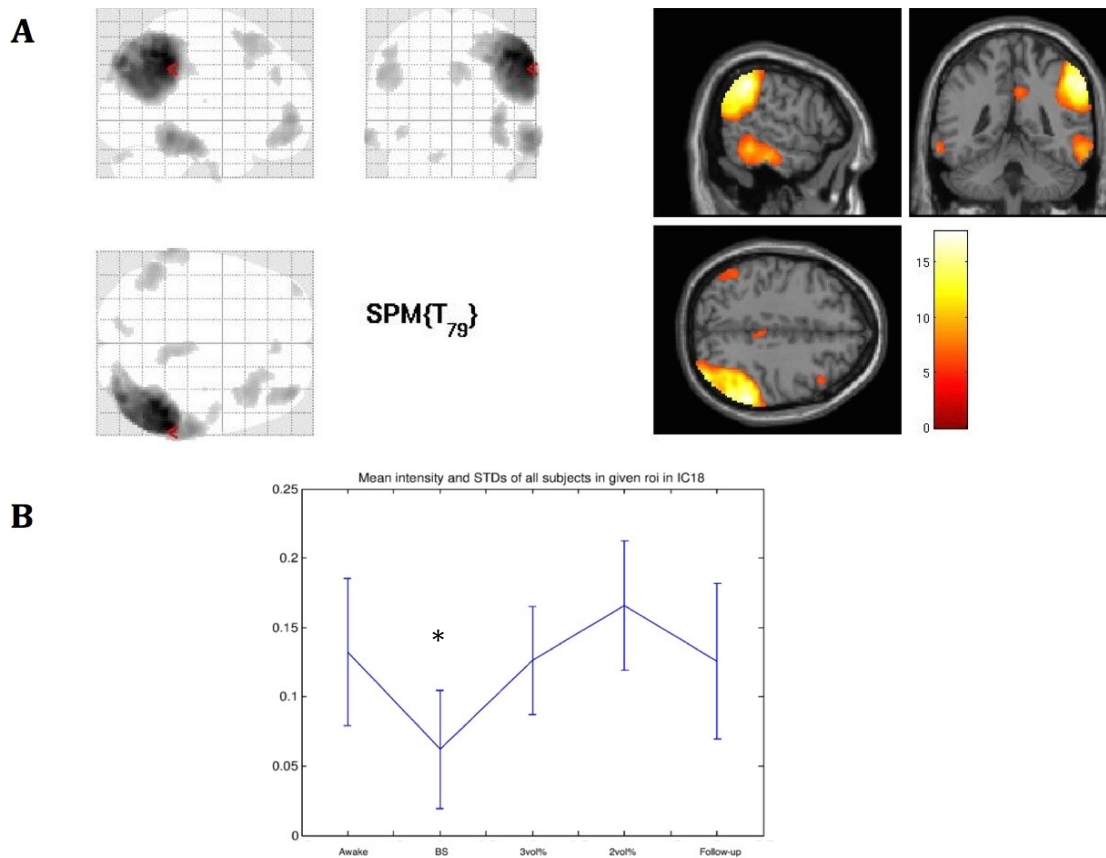


Abbildung 8: Rechtes hinteres FPAN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

### 4.2.2 Frontale Netzwerke

Als anatomisch zu den frontalen Netzwerken zugehörig, werden im Folgenden das vordere Default Mode Netzwerk, das rechte und das linke vordere frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk dargestellt (siehe Abbildung 9).

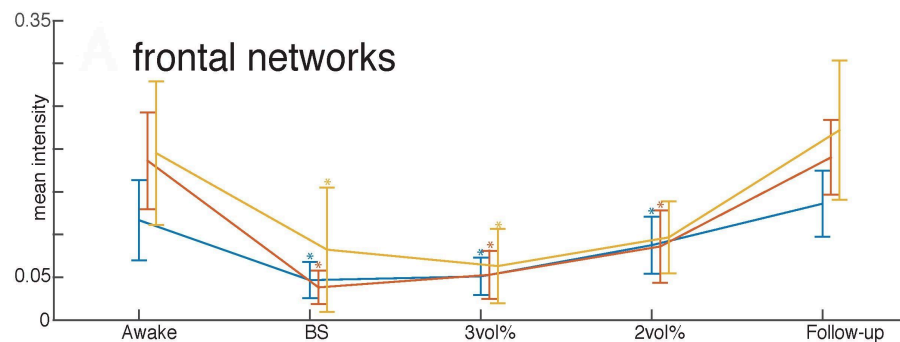


Abbildung 9: Errorbar-Plots der frontalen Netzwerke: Verlauf der Mean Intensity über die Stadien Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU; gelb: vorderes DMN; rot: rechtes vorderes FPAN; blau: linkes vorderes FPAN (aus (Ranft et al., 2016))

## 4. Ergebnisse

### 4.2.2.1 Vorderes Default Mode Netzwerk

Zum vorderen Default Mode Netzwerk werden Teile des anterioren cingulären Cortex, des medialen präfrontalen Kortex, dorsomedialen präfrontalen Kortex, vorderen Schläfenlappens, Gyrus frontalis inferior und Cortex parietalis lateralis gezählt (Xu, Yuan and Lei, 2016).

Das vordere Default Mode Netzwerk zeigt im Vergleich zum Wachzustand eine signifikante Abnahme der Mean Intensity sowohl während der BS-Phase als auch unter den Sevofluran-Konzentrationen 3 Vol % und 2 Vol %.

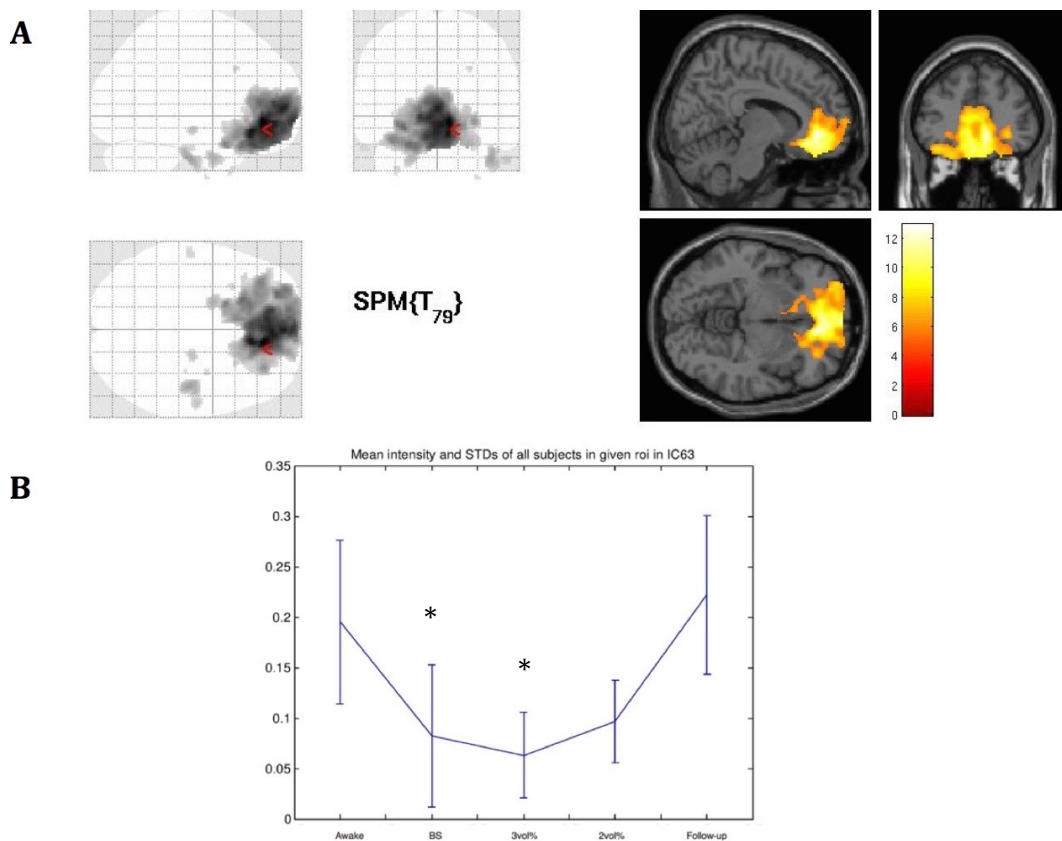


Abbildung 10: Vorderes DMN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

### 4.2.2.2 Vorderes frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk

Das vordere frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerk ist essentiell für die Erfassung verhaltensrelevanter Stimuli und für eine Zuwendung der Aufmerksamkeit zu unerwarteten, neuen Ereignissen. Es ist überwiegend in der rechten Hemisphäre um die temporoparietale Junction und den ventralen frontalen Kortex lokalisiert (He *et al.*, 2007; Corbetta and Shulman, 2002).



## 4. Ergebnisse

Das linke und rechte vordere frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerk zeigt im Vergleich zum Wachzustand eine signifikante Abnahme der Mean Intensity sowohl während der BS-Phase als auch unter den Konzentrationen 3 Vol % und 2 Vol %.

### 4.2.2.2.1 Linkes vorderes frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk

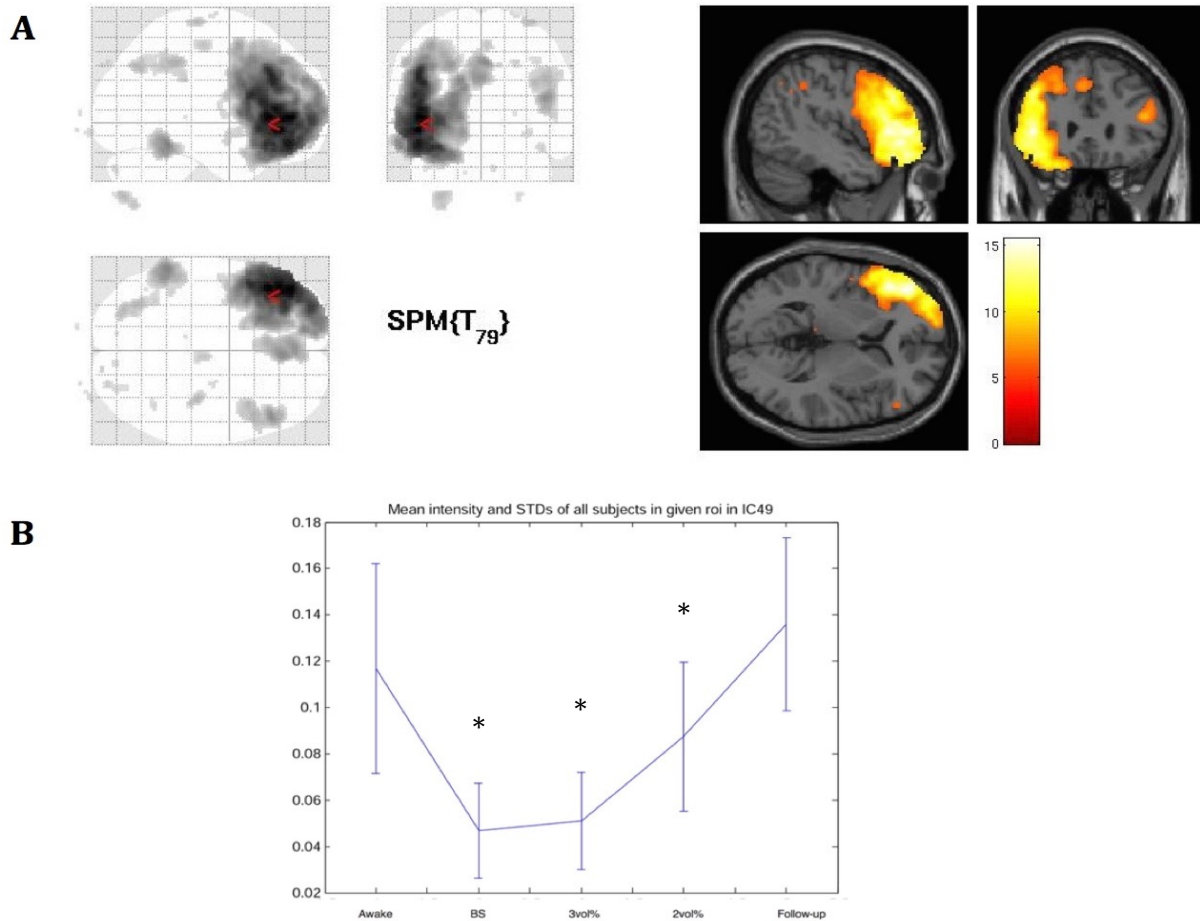


Abbildung 11: Linkes vorderes FPAN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

## 4. Ergebnisse

### 4.2.2.2 Rechtes vorderes frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk

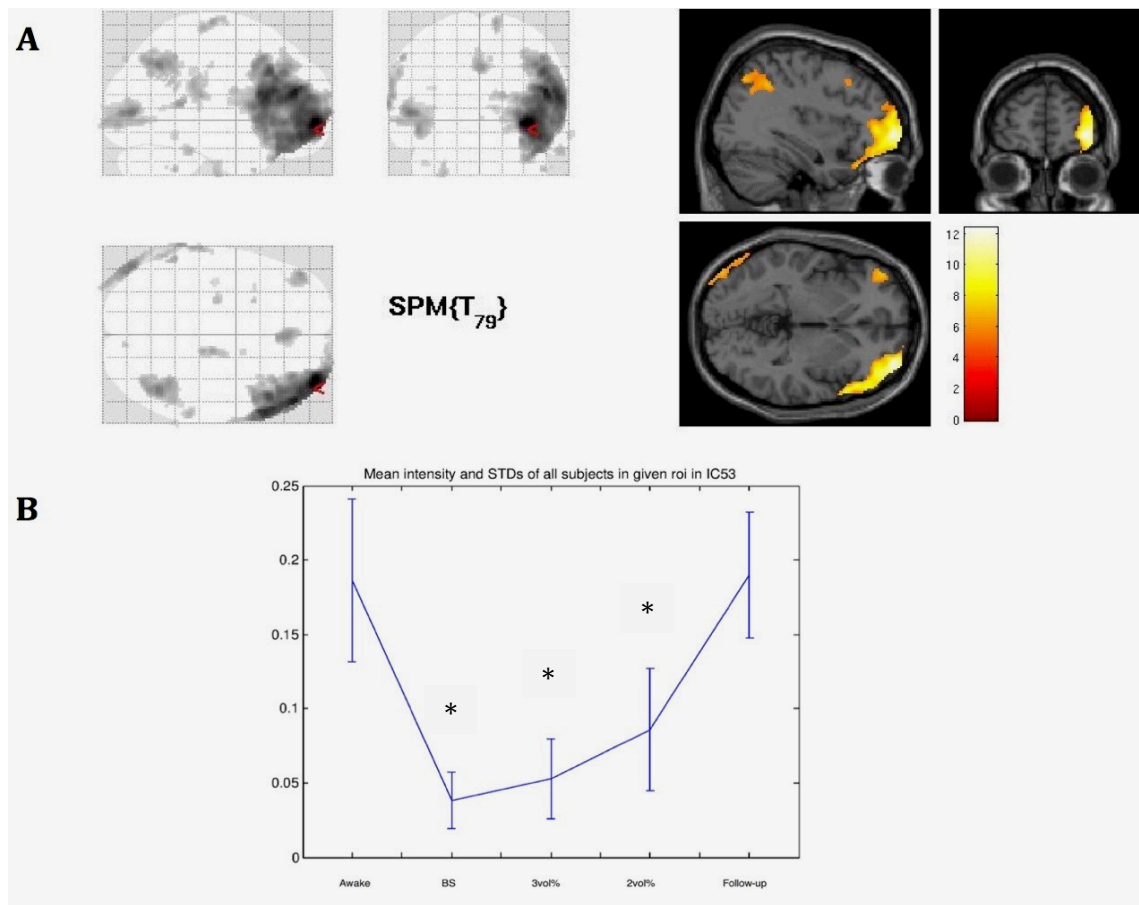


Abbildung 12: Rechtes vorderes FPAN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

Um die Spezifität der oben beschriebenen gleichartigen Veränderungen in den frontalen Netzwerken zu überprüfen, wurde ein anatomisch benachbartes, aber funktionell separates Netzwerk, das Salienz Netzwerk, untersucht. Das Salienz Netzwerk beinhaltet den insulären und anterioren cingulären Kortex mit Ausläufern bis in den inferioren frontalen Kortex. Ihm wird eine Rolle als Schaltregion zwischen Ruhezustand (Default Mode) und aufgabenbezogenen Zuständen zugeschrieben, z.B. bei der Integration von Empfindungen, intern generierten Gedanken und Informationen über Zielsetzungen. Somit ist es an komplexen Funktionen wie Selbsterleben, Kommunikation und sozialer Interaktion beteiligt (Ham *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2016). Eine Alteration seiner Aktivität wird z.B. bei der Schizophrenie beschrieben (Lena Palaniyappan MBBS and BMBC, 2012).

Das Salienz Netzwerk zeigte im Vergleich zum Wachzustand keine signifikante Abnahme der Mean Intensity (Abb. 13).

## 4. Ergebnisse

### 4.2.2.3 Salienz Netzwerk

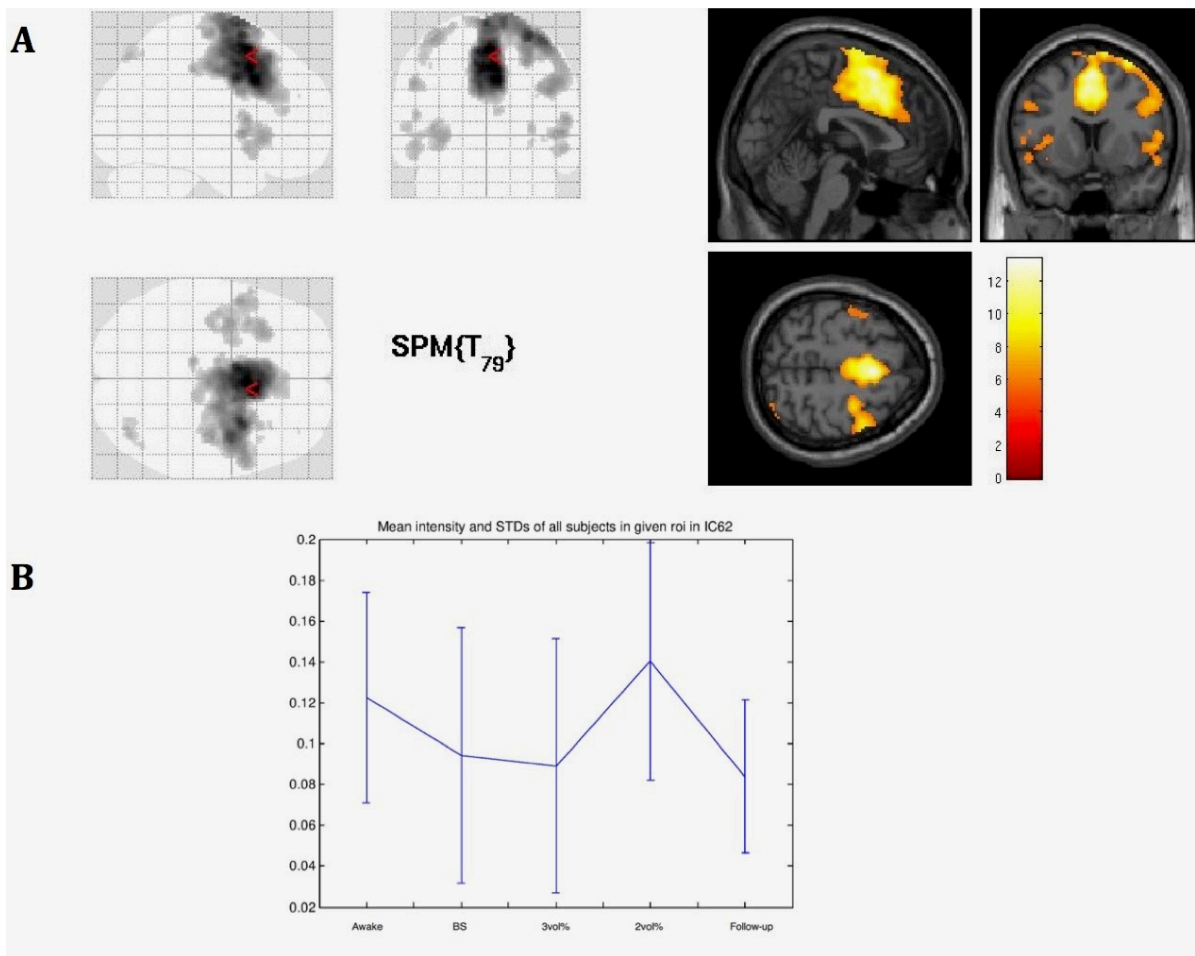


Abbildung 13: Salienz Netzwerk (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

### 4.2.3 Okzipitale und temporale Netzwerke

Hierunter sind im Folgenden das primär visuelle und auditorische Netzwerk dargestellt.

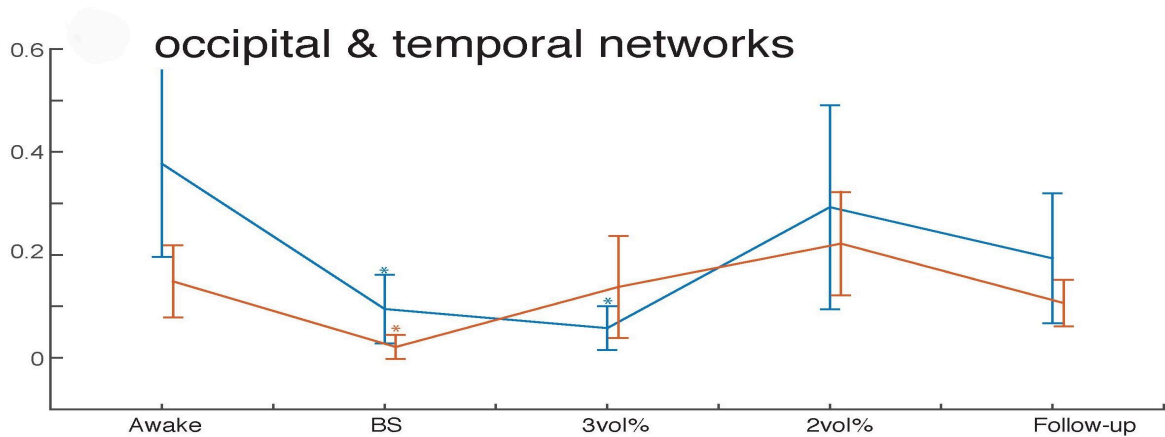


Abbildung 14: Errorbar-Plots der temporookzipitalen Netzwerke: Verlauf der Mean Intensity über die Stadien Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU; blau: primär visuelles Netzwerk; rot: primär auditorisches Netzwerk (aus (Ranft et al., 2016))

## 4. Ergebnisse

### 4.2.3.1 Primär visuelles Netzwerk

Das primär visuelle Netzwerk entspricht anatomisch den am Okzipitalpol an beiden Seiten des Sulcus calcarinus gelegenen Brodmann-Arealen V1. Es ist retinotop gegliedert und bildet die erste Stufe der kortikalen Verarbeitung visueller Informationen wie räumliche Orientierung und Frequenz.

Das primär visuelle Netzwerk zeigte im Vergleich zum Wachzustand eine signifikante Abnahme der Mean Intensity sowohl in der BS-Phase als auch unter 3 Vol%.

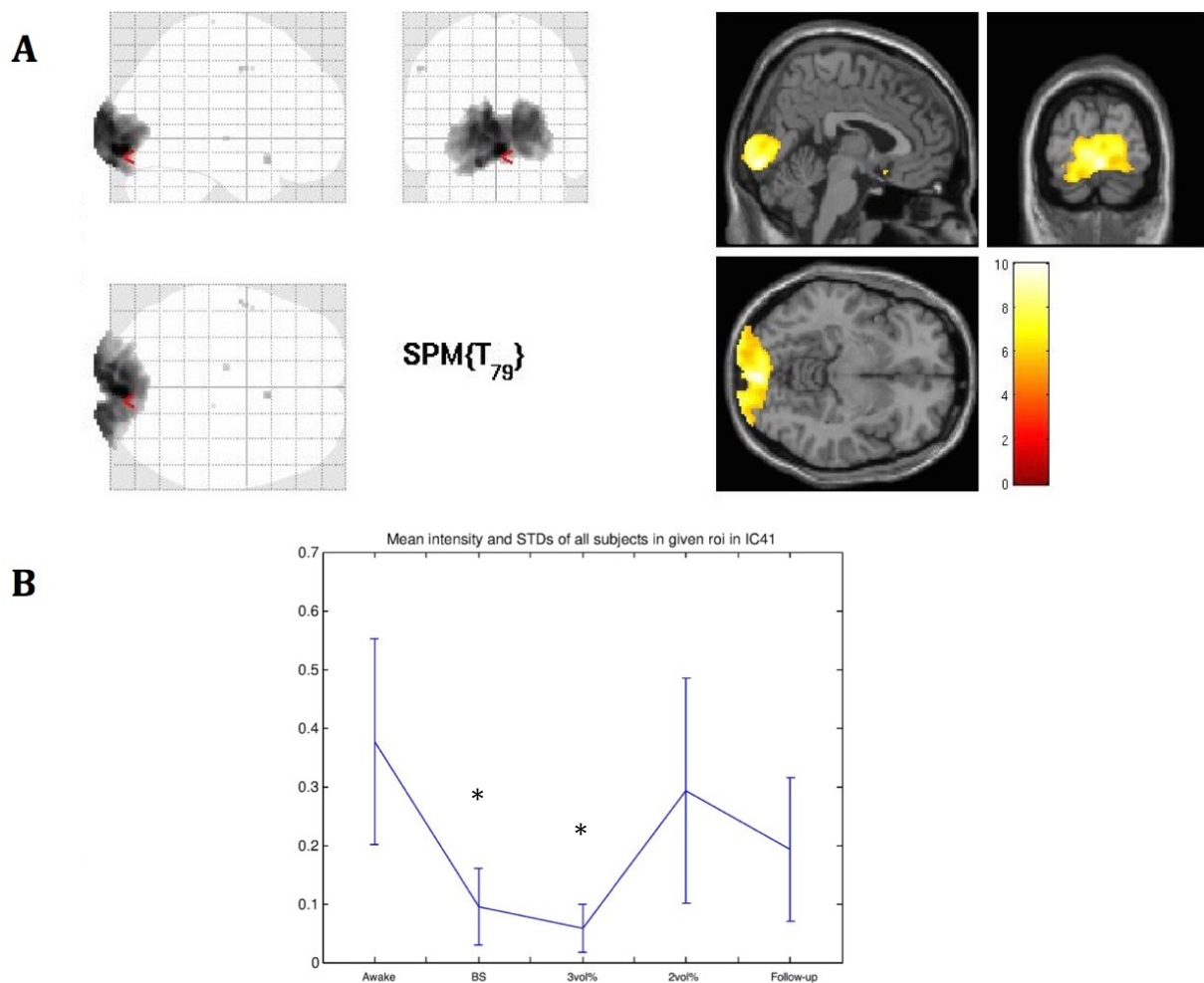


Abbildung 15: Visuelles Netzwerk (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

## 4. Ergebnisse

### 4.2.3.2 Primär auditorisches Netzwerk

Das primär auditorische Netzwerk entspricht anatomisch dem Brodmann-Areal 41 und den Gyri temporales transversi, den Heschlschen Querwindungen. Als primär rezeptives Feld unterliegt es einer tonotopen, das heißt frequenzspezifischen Organisation (Morosan *et al.*, 2001). Es ist von sekundären und tertiären auditorischen Kortices, in denen eine weitere phonematische und analytische Verarbeitung des sensorischen Inputs erfolgt, umgeben.

Das primär auditorische Netzwerk zeigte im Vergleich zum Wachzustand eine signifikante Abnahme der Mean Intensity nur in der BS-Phase.

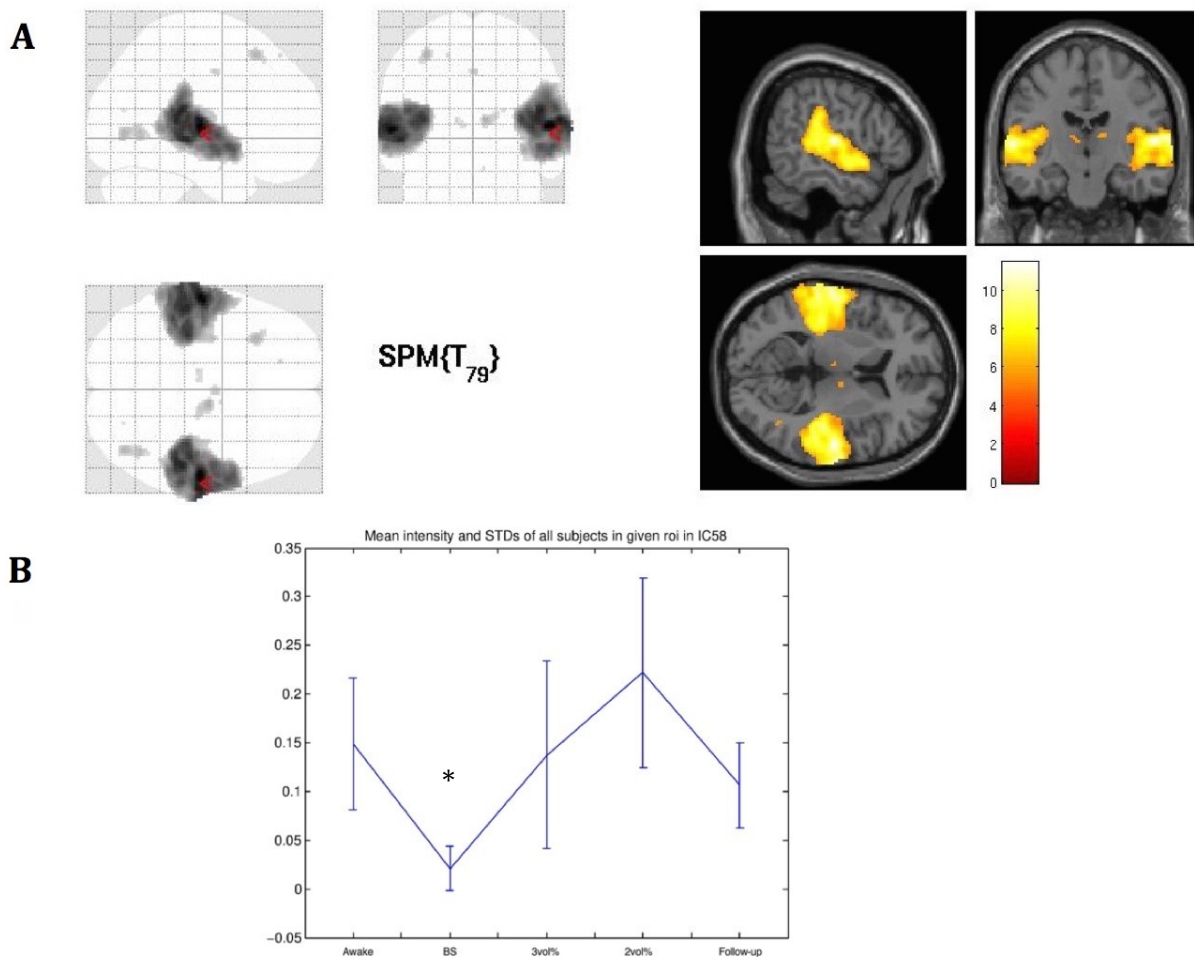


Abbildung 16: Auditorisches Netzwerk (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

## 4. Ergebnisse

### 4.2.4 Subkortikale Netzwerke

#### 4.2.4.1 Thalamus

Das thalamische Netzwerk zeigte im Vergleich zum Wachzustand eine signifikante Abnahme der Mean Intensity sowohl in der BS-Phase als auch unter 3 Vol % und 2 Vol %.

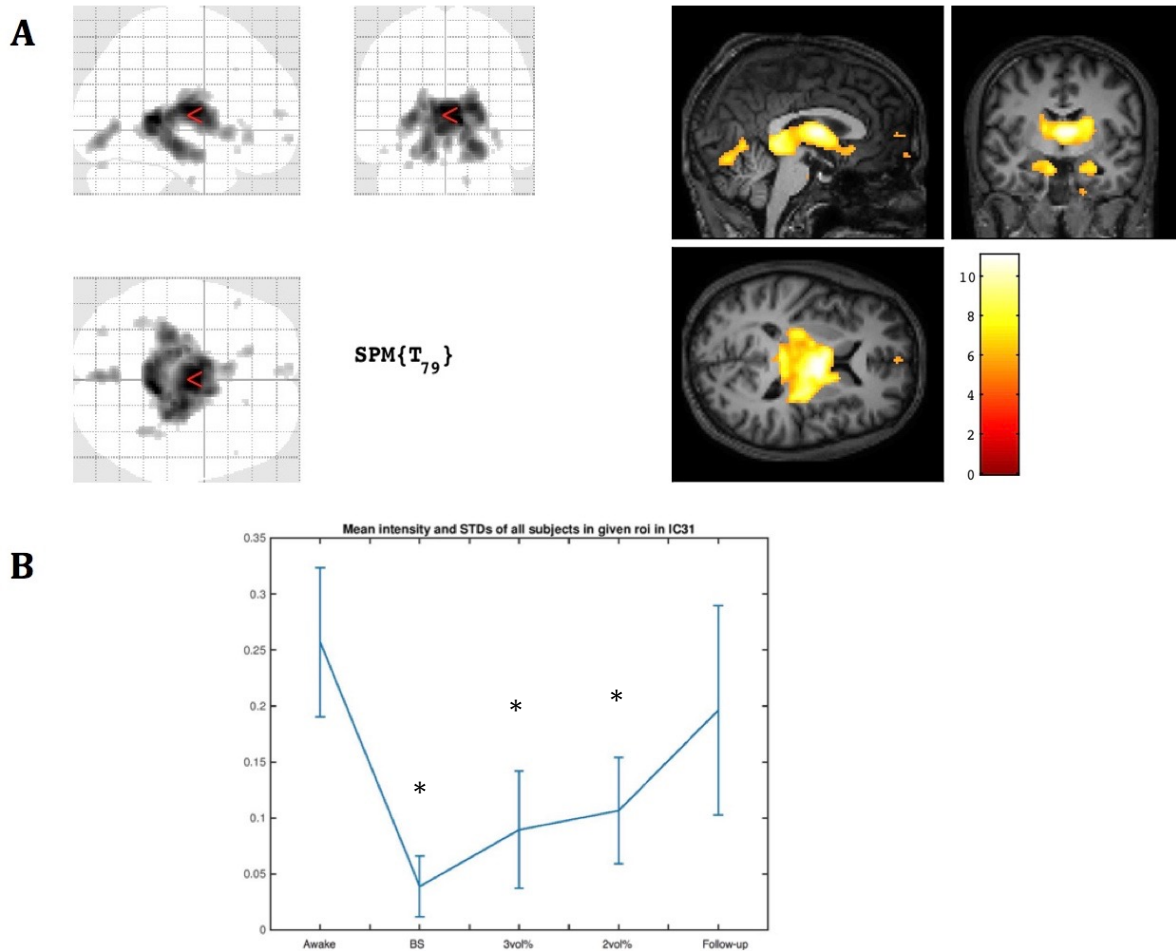


Abbildung 17: Thalamisches Netzwerk (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)

### 5. Diskussion

Die Grundlage dieser Dissertation bildete eine Narkosestudie mit synchroner fMRT- und EEG-Messung, deren Ziel es war, Veränderungen der funktionellen Konnektivität des Gehirns unter Sevofluran mittels fMRT sowie im EEG zu messen und die Ergebnisse beider Diagnostikmodalitäten miteinander zu vergleichen. Alle relevanten primär sensorischen höheren assoziativen Netzwerke konnten in der ICA-Analyse sowohl im wachen Zustand als auch in den unterschiedlichen Narkosekonzentrationen auf Einzel- und auf Gruppenebene nachgewiesen werden.

Wesentliche Fortschritte des Verständnisses an neuronalen Korrelaten von Bewusstsein in den letzten Jahren resultieren aus Narkosestudien, welche die Wirkweise bestimmter Anästhetika auf die Gehirnfunktion untersuchten. So gelang es Gehirnregionen zu identifizieren, welche besonders sensitiv auf bestimmte Narkotika reagieren und denen folglich eine elementare Rolle in der Bewusstseinsgenese zugeschrieben wurde. Im Verlauf der letzten Jahre entfernte man sich jedoch zunehmend von der Hypothese einer zentralen Struktur, welche alleine für die Bewusstseinsgenese verantwortlich zeichnet, hin zu einer Theorie globaler Netzwerkstrukturen und Regelkreise, die mittels einer multimodalen Integration von Information die Basis für Bewusstseinsentstehung bilden (Sleigh, 2016).

Die vorliegende Arbeit konnte wesentliche Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung der vergangenen Jahre reproduzieren und durch weiterführende differenzierte Analysen zum Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen beitragen.

#### 5.1 Differenzielle Effekte Sevoflurans auf frontale funktionelle Netzwerke

Der Einfluß auf die intrinsische Konnektivität divergierte erheblich zwischen den einzelnen, durch die ICA-Analyse extrahierten Resting State Networks. Diese wurden anhand ihrer anatomischen und funktionellen Eigenschaften in frontale, parietale, temporale, okzipitale sowie subkortikale Netzwerke unterteilt.

Die größte Abnahme intrinsischer funktioneller Konnektivität unter verschiedenen Konzentrationen von Sevofluran zeigten die frontalen Netzwerke, im Speziellen die vorderen frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerke, mit Betonung des dorsolateralen präfrontalen Kortex, und das vordere Default Mode Netzwerk.

## 5. Diskussion

Unterstützt wurde diese Beobachtung durch die Ergebnisse der EEG-Analyse (Ranft *et al.*, 2016). Hier zeigte sich eine Reduktion der Permutationsentropie (PE<sub>n</sub>) in frontalen Elektroden. Die Permutationsentropie gilt als Maß des lokalen Informationsgehalts im EEG und wird als Surrogatparameter für die Fähigkeit der lokalen Informationsprozessierung interpretiert (Jordan *et al.*, 2008).

Die parietalen, also posterioren Anteile der RSN hingegen zeigten ein anderes Verhalten, nämlich eine signifikante Abnahme der Konnektivität nur unter Burst Suppression (posteriores FPAN) bzw. unter 3 Vol % (posteriores DMN). Im Gegensatz zu ihren anterioren Netzwerkanteilen zeigten sie keine Konnektivitätsabnahme unter 2 Vol %, obwohl bereits diese Konzentration mit einer tiefen Bewusstlosigkeit der Probanden einherging. Somit stehen die beobachteten Veränderungen der funktionellen Konnektivität der posterioren Netzwerke zwar in Zusammenhang mit physiologischen Veränderungen in (extrem) tiefen Narkosestadien, aber nicht notwendigerweise mit dem Bewusstseinsverlust per se.

Dies ist die erste Studie, welche distinkte und differenzielle Effekte eines Narkotikums auf verschiedene Komponenten innerhalb eines Netzwerkes in verschiedenen Narkosetiefen untersuchte. Die Tatsache, dass frontale Netzwerkkomponenten vergleichsweise stärker durch Narkotika supprimiert wurden und diese Veränderungen spezifisch für den Bewusstseinsverlust waren, suggeriert eine entscheidende Rolle des frontalen Kortex bei der Generierung von Bewusstsein.

### 5.2 Dichotomie primär sensorischer und sekundär assoziativer Netzwerke unter Sevofluran

Die primär sensorischen Netzwerke, speziell das auditorische Netzwerk, zeigten unter 3 Vol % eine dem Niveau des Wachzustands vergleichbare Konnektivität sowie unter 2 Vol % sogar eine erhöhte Konnektivität (Abb. 14). Ähnliche Beobachtungen zeigen Veröffentlichungen von Boveroux *et al.* (Boveroux *et al.*, 2010), Schröter *et al.* (Schröter *et al.*, 2012) und Ilg *et al.* (Jordan *et al.*, 2013b). Während Boveroux *et al.* eine unveränderte funktionelle Konnektivität in primär sensorischen Netzwerken unter leichter Propofol-Narkose berichteten, zeigten Ilg *et al.* ein dichotomes Verhalten primär sensorischer und höherer frontoparietaler Netzwerke mit einer Zunahme der Konnektivität primär sensorischer Netzwerke unter leichter Propofol-Narkose. Als mögliche Erklärung schlagen die Autoren vor, dass während in höheren assoziativen Netzwerken eine verminderte funktionelle Konnektivität eine Desintegration des



## 5. Diskussion

Netzwerkes widerspiegelt, eine Abkopplung primär sensorischer Netzwerke zu einer vermehrten intrinsischen Synchronizität des Netzwerkes führt. Folglich sei eine erhöhte funktionelle Konnektivität in singulären sensorischen Arealen eher mit internen Effekten als mit der Einbindung in höhere Netzwerke assoziiert.

### 5.3 Die Rolle des Thalamus

Auf die Rolle des Thalamus in der Bewusstseinsentstehung wurde bereits in der Einleitung eingegangen. Das thalamische Netzwerk zeigte eine signifikante intrinsische Konnektivitätsabnahme unter allen Narkosekonzentrationen. Diese Beobachtung ist kongruent mit publizierten Studien, welche unter Propofolnarkose eine verringerte thalamische Konnektivität beobachteten. (Alkire, Haier and Fallon, 2000; White and Alkire, 2003; Mashour, 2006). Es ist jedoch zu diskutieren, ob die beobachteten Veränderungen der Konnektivität auf direkte Effekten des Anästhetikums auf thalamische Kerne, oder auf indirekte Effekte gestörter thalamokortikaler Feedback-Verbindungen zurückzuführen sind. Für erstere These sprechen Ergebnisse aus PET-Studien (Alkire, Haier and Fallon, 2000) und die Beobachtung, dass eine pharmakologische Modulation des Thalamus die Wirkung von Anästhetika aufheben kann (Lioudyno *et al.*, 2013; Alkire *et al.*, 2007). Hierbei würde der Thalamus als eine Art „Schalter“ zwischen verschiedenen Bewusstseinszuständen fungieren. Um die Rolle des Thalamus bei dem Verlust des Bewusstseins näher zu untersuchen, wurde im weiteren Verlauf eine ROI-basierte Analyse der funktionellen Konnektivität des Thalamus zu verschiedenen kortikalen Arealen durchgeführt (Ranft *et al.*, 2016). Die Analyse zeigte unter 2 Vol % eine verringerte Konnektivität im Thalamus selbst, sowie eine verringerte thalamische Konnektivität zum posterioren cingulären Kortex und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, welcher funktionell dem frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk zugehörig ist. Dahingegen war die Konnektivität zwischen Thalamus und primär sensorischen Netzwerken unter dieser Konzentration nicht verändert. Diese Beobachtungen konnten in einer voxelweisen One-Way Repeated-Measure ANOVA reproduziert werden (Ranft *et al.*, 2016).

Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen vorheriger Studien (Boveroux *et al.*, 2010; Schröter *et al.*, 2012) und unterstützen die These, dass Bewusstseinsverlust nicht einzig durch eine veränderte thalamische Konnektivität und Bottom-Up Prozessierung sensorischer Information resultieren kann, sondern vielmehr als Resultat einer

## 5. Diskussion

verminderten interkortikalen Konnektivität und thalamokortikalen Rückkopplung zu verstehen ist (Lee *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2013). Diese durch die fMRT generierten Ergebnisse waren kongruent mit den Ergebnissen einer EEG-Analyse, die eine Reduktion der frontoparietalen Konnektivität mittels Berechnung der symbolischen Transfer-Entropie (STEn), einem Surrogatparameter für Informationsfluss zwischen kortikalen Netzwerken, zeigte (Jordan *et al.*, 2008). Die Ergebnisse stimmen mit Beobachtungen aus Propofol-induzierter Bewusstlosigkeit überein. Auch dort war die funktionelle Konnektivität zwischen frontalen und parietalen Arealen sowohl in der BOLD- als auch in der EEG-Analyse signifikant geringer im Vergleich zum Wachzustand (Schröter *et al.*, 2012). In Studien mit Dexmedetomidin-induzierter Bewusstlosigkeit wurde eine verringerte funktionelle Konnektivität zwischen frontoparietalen Netzwerken sowie zwischen Default Mode Netzwerk und Thalamus beobachtet (Akeju *et al.*, 2014; Hashmi *et al.*, 2017). Ähnliche Mechanismen liegen Ketamin-induzierter Bewusstlosigkeit zugrunde: Die Administration von Ketamin führt zu einem Zusammenbruch frontoparietaler Regelkreise und einer verminderten intrinsischen Konnektivität im Default Mode Netzwerk, während sowohl subkortikales Input als auch die Prozessierung primär sensorischer und motorischer Information von seinen Effekten unberührt bleibt (Lee *et al.*, 2013; Schroeder *et al.*, 2016; Bonhomme *et al.*, 2016; Li and Vlisides, 2016a).

Insgesamt konnte also die vorliegende Studie wesentliche Ergebnisse anderer Narkosestudien reproduzieren, jedoch durch Differenzierung der spezifischen Wirkung Sevoflurans auf einzelne Komponenten innerhalb eines Netzwerkes einen neuen Erkenntnisgewinn generieren. Von Bedeutung könnte die besondere Empfindlichkeit des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf die anästhetische Wirkung sein. Diese Hirnregion wird mit höherrangigen kognitiven Funktionen, wie Arbeitsgedächtnis und Evaluation externen sensorischen Inhaltes in Verbindung gebracht (Sleigh, 2016). Die gewonnenen Erkenntnisse weisen auf eine entscheidende Rolle des frontalen Kortex bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Bewusstsein hin.

### 5.4 Methodische Probleme

Die Aufzeichnung der fMRT- und EEG-Daten begann in der Burst-Suppression Phase bei einer Sevofluran-Konzentration von  $4.34 \pm 0.22$  Vol %, auf welche weitere Phasen mit niedrigeren Konzentrationen, 3 Vol % und 2 Vol % folgten. Somit könnten die

## 5. Diskussion

beobachteten Effekte unter niedrigeren Narkosekonzentrationen eher aus der unvollständigen Erholung bestimmter Gehirnregionen von hohen Narkotikakonzentrationen als aus spezifischen Effekten Sevoflurans resultieren. Allerdings wurde der Zusammenbruch kortikaler Langstreckenregelkreise auch unter sehr geringen Sevoflurane-Konzentrationen von 0.5 Vol % beobachtet (Blain-Moraes *et al.*, 2015), was die Ergebnisse dieser Studie unterstützt.

Eine reduzierte frontoparietale und thalamische Konnektivität wurde allerdings, wie bereits oben erwähnt, in verschiedenen Narkosestudien gezeigt. Diese Veränderungen wurden als direktes neuronales Korrelat des Bewusstseinsverlustes interpretiert. Die narkoseinduzierten regionalen Konnektivitätsverringierungen könnten hingegen Gehirnregionen, welche entweder primär besonders sensibel auf Narkotika reagieren, oder sekundär durch den Bewusstseinsverlust eine geringe Aktivierung (=Beanspruchung) aufweisen, repräsentieren. Weiterhin haben die anfänglich verwendeten hohen Dosierungen Auswirkungen auf die Kopplung zwischen zerebralen Blutflusses und Metabolismus, welche die physiologische Basis der funktionellen MRT darstellt. Es ist bekannt, dass Sevofluran zu einem Dosis-abhängigen Anstieg des zerebralen Blutflusses führt, wohingegen es den zerebralen Stoffwechsel reduziert (Bundgaard *et al.*, 1998; Mielck *et al.*, 1999). Allerdings sprechen die distinkten Effekte von Sevofluran auf unmittelbar benachbarte Hirnstrukturen des gleichen vaskulären Versorgungsgebietes sowie die vom BOLD-Effekt unabhängig gemessenen, im Prinzip gleichförmigen Veränderungen des Informationsflusses im EEG gegen eine mögliche rein pharmako-physiologische Erklärung der beobachteten Effekte.

### 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie ergänzt die vorhandene Literatur zu Narkose-induzierter Bewusstlosigkeit und konnte durch die kombinierte fMRT- und EEG-Analyse zum besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen beitragen. Unter verschiedenen Konzentrationen des Inhalationsanästhetikums Sevofluran wurde mittels synchroner fMRT- und EEG-Analyse die funktionelle und directionale Konnektivität kortikaler Netzwerke untersucht. Hierbei zeigten sich unter Anästhesie eine verringerte frontoparietale und thalamokortikale Konnektivität, während die sensorischen Netzwerke in leichter Narkose relativ stabil waren. Die frontale Konnektivitätsabnahme weist auf einen führenden Mechanismus bei narkosevermitteltem Bewusstseinsverlust in frontalen Hirnarealen hin. Somit bestätigt die vorliegende Arbeit die Hypothese, dass der Bewusstseinsverlust aus einem Zusammenbruch frontoparietaler Regelkreise resultiert, die in anderen Studien unter Verwendung von Ketamin, Dexmedetomidin und Propofol aufgestellt wurde (Hashmi *et al.*, 2017; Akeju *et al.*, 2014; Li and Vlissides, 2016b; Lee *et al.*, 2013). Unabhängig vom verwendeten Anästhetikum scheinen intakte thalamokortikale und frontoparietale Regelkreise eine notwendige Voraussetzung für eine bewusste Reizverarbeitung darzustellen.

### 7. Ausblick

Weiterhin unklar bleibt die Hierarchie von Bottom-Up- und Top-Down Prozessen im Rahmen eines narkoseinduzierten Bewusstseinsverlustes. Weder gibt es einen eindeutigen Beweis, dass einer der beiden Prozesse dem anderen übergeordnet sei, noch besteht eine genauere Einsicht in eine mögliche Interaktion beider Prozesse (Mashour and Hudetz, 2017). Die hier gezeigte Analyse von fMRT Daten kann aufgrund der geringen zeitlichen Auflösung nach aktuellem Kenntnisstand keine Information über die Direktionalität einer Interaktion zwischen Hirnarealen oder Kausalitätsbeziehung zwischen den zugrundeliegenden Prozessen liefern. Die Frage, ob der Bewusstseinsverlust als kontinuierlicher Prozess zu verstehen ist, konnte durch vorliegende Studie nicht geklärt werden. Neue wissenschaftliche Ansätze wie die Temporal Generalization Method versuchen durch Dekodierung zeitaufgelöster Messverfahren, wie zum Beispiel des EEGs, die Prozessierung sensorischer Inhalte bzw.

## 7. Ausblick

intrinsischer gedanklicher Vorgänge in einzelne Stadien zu unterteilen, sowie deren direktionale Ausbreitung und neuronale Repräsentation durch spezifische Gehirnaktivität zu erfassen (Dehaene and King, 2016). Klinisch eröffnet sich durch ein verbessertes Verständnis der neuronalen Mechanismen von Bewusstsein die Möglichkeit, das Narkosemonitoring zu optimieren. Derzeit werden im Rahmen des Narkosemonitorings Vitalparameter des autonomen Nervensystems wie Blutdruck und Herzfrequenz erfasst (Haskins, 2015). Durch eine erweiterte EEG-Überwachung wäre eine zielgerichtete, d.h. bewusstseinsbasierte Steuerung der Narkosetiefe möglich. Durch eine Reduktion der intraoperativ verwendeten Anästhetika sind potentiell weniger medikationsassoziierte Nebenwirkungen wie postoperative kognitive Defizite, verlängerte Hospitationsaufenthalte und eine erhöhte Mortalität zu erwarten. Folglich ist von einer erhöhten Kosteneffizienz auszugehen (Terrando *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2014; Lienhart *et al.*, 2006). Das Phänomen intraoperativer Wachheit ist durch kommerziell erwerbliche Narkosemonitore, welche z.B. durch Analyse frontaler Elektrodenableitungen versuchen, die Tiefe der Narkose zu quantifizieren, detektierbar. Allerdings ist es bisher nicht gelungen, hierdurch eine Reduktion der während der Operationen verwendeten Narkosemenge und konsekutiv unerwünschten Nebenwirkungen zu erreichen (Mashour *et al.*, 2012). Ein verbessertes Verständnis der neuronalen Aktivität und deren Messung mittels EEG könnten zu einem genaueren Monitoring der Bewusstlosigkeit in Allgemeinanästhesie und damit einer besseren Narkosesteuerung beitragen.

## 8. Quellenverzeichnis

Akeju, O., Loggia, M. L., Catana, C., Pavone, K. J., Vazquez, R., Rhee, J., Ramirez, V. C., Chonde, D. B., Izquierdo-Garcia, D. and Arabasz, G. (2014) 'Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness', *Elife*, 3, pp. e04499.

Alkire, M., Haier, R. and Fallon, J. (2000) 'Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness', *Consciousness and cognition*, 9(3), pp. 370-386.

Alkire, M. T., Hudetz, A. G. and Tononi, G. (2008) 'Consciousness and anesthesia', *Science*, 322(5903), pp. 876-880.

Alkire, M. T., McReynolds, J. R., Hahn, E. L. and Trivedi, A. N. (2007) 'Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 107(2), pp. 264-272.

Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., Havlicek, M., Rachakonda, S., Fries, J. and Kalyanam, R. (2011) 'A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks', *Frontiers in systems neuroscience*, 5, pp. 2.

Barth, M. and Poser, B. A. (2011) 'Advances in high-field BOLD fMRI', *Materials*, 4(11), pp. 1941-1955.

Blain-Moraes, S., Tarnal, V., Vanini, G., Alexander, A., Rosen, D., Shortal, B., Janke, E. and Mashour, G. A. (2015) 'Neurophysiological correlates of sevoflurane-induced unconsciousness', *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 122(2), pp. 307-316.

Bonhomme, V., Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Bruno, M.-A., Jaquet, O., Bahri, M. A., Plenevaux, A., Boly, M., Boveroux, P. and Soddu, A. (2016) 'Resting-state network-specific breakdown of functional connectivity during ketamine alteration of consciousness in volunteers', *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 125(5), pp. 873-888.

Bordet, R., Benhadjali, J., Libersa, C. and Destee, A. (1994) 'Octreotide in the management of orthostatic hypotension in multiple system atrophy: pilot trial of chronic administration', *Clinical neuropharmacology*, 17(4), pp. 384.

Boveroux, P., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Noirhomme, Q., Lauwick, S., Luxen, A., Degueldre, C., Plenevaux, A., Schnakers, C. and Phillips, C. (2010) 'Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 113(5), pp. 1038-1053.

Brambrink, A. M., Evers, A. S., Avidan, M. S., Farber, N. B., Smith, D. J., Martin, L. D., Dissen, G. A., Creeley, C. E. and Olney, J. W. (2012) 'Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal

## 8. Quellenverzeichnis

and neonatal rhesus macaque brain', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(2), pp. 372-384.

Brosnan, R. J. and Thiesen, R. (2012) 'Increased NMDA receptor inhibition at an increased Sevoflurane MAC', *BMC anesthesiology*, 12(1), pp. 1.

Brown, E. N., Purdon, P. L. and Van Dort, C. J. (2011) 'General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis', *Annual review of neuroscience*, 34, pp. 601-628.

Bundgaard, H., Von Oettingen, G., Larsen, K., Landsfeldt, U., Jensen, K., Nielsen, E. and Cold, G. (1998) 'Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism: A dose - response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours', *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 42(6), pp. 621-627.

Chen, C.-W., Lin, C.-C., Chen, K.-B., Kuo, Y.-C., Li, C.-Y. and Chung, C.-J. (2014) 'Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anesthesia: a nationwide population-based case-control study', *Alzheimer's & Dementia*, 10(2), pp. 196-204.

Chen, T., Cai, W., Ryali, S., Supekar, K. and Menon, V. (2016) 'Distinct global brain dynamics and spatiotemporal organization of the salience network', *PLoS biology*, 14(6), pp. e1002469.

Corbetta, M. and Shulman, G. L. (2002) 'Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain', *Nature reviews neuroscience*, 3(3), pp. 201-215.

Creeley, C., Dikranian, K., Dissen, G., Martin, L., Olney, J. and Brambrink, A. (2013) 'Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain', *British journal of anaesthesia*, 110(suppl\_1), pp. i29-i38.

Damoiseaux, J., Rombouts, S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C., Smith, S. M. and Beckmann, C. (2006) 'Consistent resting-state networks across healthy subjects', *Proceedings of the national academy of sciences*, 103(37), pp. 13848-13853.

De Luca, M., Beckmann, C., De Stefano, N., Matthews, P. and Smith, S. M. (2006) 'fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain', *Neuroimage*, 29(4), pp. 1359-1367.

Dehaene, S. and King, J.-R. (2016) 'Decoding the Dynamics of Conscious Perception: The Temporal Generalization Method', *Micro-, Meso-and Macro-Dynamics of the Brain*: Springer, pp. 85-97.

Ebert, T. J., Harkin, C. P. and Muzi, M. (1995) 'Cardiovascular responses to sevoflurane: a review', *Anesthesia & Analgesia*, 81(6S), pp. 11S-22S.

Fox, M. D. and Raichle, M. E. (2007) 'Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging', *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), pp. 700-711.

## 8. Quellenverzeichnis

- Franks, N. P. (2008) 'General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal', *Nature Reviews Neuroscience*, 9(5), pp. 370-386.
- Fuller, P., Sherman, D., Pedersen, N. P., Saper, C. B. and Lu, J. (2011) 'Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system', *Journal of Comparative Neurology*, 519(5), pp. 933-956.
- Goense, J. B. and Logothetis, N. K. (2008) 'Neurophysiology of the BOLD fMRI signal in awake monkeys', *Current Biology*, 18(9), pp. 631-640.
- Goren, S., Kahveci, N., Alkan, T., Goren, B. and Korfali, E. (2001) 'The effects of sevoflurane and isoflurane on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure after diffuse brain injury in rats', *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 13(2), pp. 113-119.
- Greicius, M. D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpää, V., Alahuhta, S., Reiss, A. L. and Menon, V. (2008) 'Persistent default - mode network connectivity during light sedation', *Human brain mapping*, 29(7), pp. 839-847.
- Ham, T., Leff, A., de Boissezon, X., Joffe, A. and Sharp, D. J. (2013) 'Cognitive control and the salience network: an investigation of error processing and effective connectivity', *Journal of Neuroscience*, 33(16), pp. 7091-7098.
- Hashmi, J. A., Loggia, M. L., Khan, S., Gao, L., Kim, J., Napadow, V., Brown, E. N. and Akeju, O. (2017) 'Dexmedetomidine Disrupts the Local and Global Efficiencies of Large-scale Brain Networks', *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 126(3), pp. 419-430.
- Haskins, S. C. (2015) 'Monitoring anesthetized patients', *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*, pp. 86-113.
- He, B. J., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Epstein, A., Shulman, G. L. and Corbetta, M. (2007) 'Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect', *Neuron*, 53(6), pp. 905-918.
- Hellenthal, A. and Lauven, P. (2001) 'Klinische Pharmakologie von Stickoxid', *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*, 36(10), pp. 642-644.
- Honey, C., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J.-P., Meuli, R. and Hagmann, P. (2009) 'Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), pp. 2035-2040.
- Huang, Z., Wang, Z., Zhang, J., Dai, R., Wu, J., Li, Y., Liang, W., Mao, Y., Yang, Z. and Holland, G. (2014) 'Altered temporal variance and neural synchronization of spontaneous brain activity in anesthesia', *Human brain mapping*, 35(11), pp. 5368-5378.
- Hyvärinen, A., Karhunen, J. and Oja, E. (2004) *Independent component analysis*. John Wiley & Sons.



## 8. Quellenverzeichnis

- Jordan, D., Ilg, R., Riedl, V., Schorer, A., Grimberg, S., Neufang, S., Omerovic, A., Berger, S., Untergehrer, G. and Preibisch, C. (2013a) 'Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 119(5), pp. 1031-1042.
- Jordan, D., Ilg, R., Riedl, V., Schorer, A., Grimberg, S., Neufang, S., Omerovic, A., Berger, S., Untergehrer, G. and Preibisch, C. (2013b) 'Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness', *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 119(5), pp. 1031-1042.
- Jordan, D., Stockmanns, G., Kochs, E. F., Pilge, S. and Schneider, G. (2008) 'Electroencephalographic Order Pattern Analysis for the Separation of Consciousness and Unconsciousness: An Analysis of Approximate Entropy, Permutation Entropy, Recurrence Rate, and Phase Coupling of Order Recurrence Plots', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 109(6), pp. 1014-1022.
- Katoh, T. and Ikeda, K. (1987) 'The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans', *Anesthesiology*, 66(3), pp. 301-303.
- Lamme, V. A. (2006) 'Towards a true neural stance on consciousness', *Trends in cognitive sciences*, 10(11), pp. 494-501.
- Lauterbur, P. C. (1973) 'Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance', *Nature*, 242, pp. 190-191.
- LAUTERBUR, P. C. (1989) 'The Classic: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance', *Clinical orthopaedics and related research*, 244, pp. 3-6.
- Lee, T.-W. (1998) 'Independent component analysis', *Independent Component Analysis*: Springer, pp. 27-66.
- Lee, U., Kim, S., Noh, G.-J., Choi, B.-M., Hwang, E. and Mashour, G. A. (2009) 'The directionality and functional organization of frontoparietal connectivity during consciousness and anesthesia in humans', *Consciousness and cognition*, 18(4), pp. 1069-1078.
- Lee, U., Ku, S., Noh, G., Baek, S., Choi, B. and Mashour, G. A. (2013) 'Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 118(6), pp. 1264-1275.
- Lena Palaniyappan MBBS, M. and BMBC, P. F. L. (2012) 'Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction', *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 37(1), pp. 17.
- Leung, L. S., Luo, T., Ma, J. and Herrick, I. (2014) 'Brain areas that influence general anesthesia', *Progress in neurobiology*, 122, pp. 24-44.

## 8. Quellenverzeichnis

Li, L. and Vlisides, P. E. (2016a) 'Ketamine: 50 years of modulating the mind', *Frontiers in human neuroscience*, 10, pp. 612.

Li, L. and Vlisides, P. E. (2016b) 'Ketamine: 50 years of modulating the mind', *Frontiers in human neuroscience*, 10.

Lienhart, A., Auroy, Y., Pequignot, F., Benhamou, D., Warszawski, J., Bovet, M. and Jouglu, E. (2006) 'Survey of anesthesia-related mortality in France', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105(6), pp. 1087-1097.

Lioudyno, M. I., Birch, A. M., Tanaka, B. S., Sokolov, Y., Goldin, A. L., Chandy, K. G., Hall, J. E. and Alkire, M. T. (2013) 'Shaker-related potassium channels in the central medial nucleus of the thalamus are important molecular targets for arousal suppression by volatile general anesthetics', *Journal of Neuroscience*, 33(41), pp. 16310-16322.

Liu, X., Lauer, K. K., Ward, B. D., Li, S.-J. and Hudetz, A. G. (2013) 'Differential Effects of Deep Sedation with Propofol on the Specific and Nonspecific Thalamocortical SystemsA Functional Magnetic Resonance Imaging Study', *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 118(1), pp. 59-69.

Logothetis, N. K. (2002) 'The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal', *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 357(1424), pp. 1003-1037.

Logothetis, N. K. (2003) 'The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal', *The Journal of Neuroscience*, 23(10), pp. 3963-3971.

Logothetis, N. K. (2008) 'What we can do and what we cannot do with fMRI', *Nature*, 453(7197), pp. 869-878.

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. and Oeltermann, A. (2001) 'Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal', *Nature*, 412(6843), pp. 150-157.

Lydic, R. and Biebuyck, J. 1994. II Sleep neurobiology: relevance for mechanistic studies of anaesthesia. Oxford University Press.

Långsjö, J. W., Alkire, M. T., Kaskinoro, K., Hayama, H., Maksimow, A., Kaisti, K. K., Aalto, S., Aantaa, R., Jääskeläinen, S. K. and Revonsuo, A. (2012) 'Returning from oblivion: imaging the neural core of consciousness', *Journal of Neuroscience*, 32(14), pp. 4935-4943.

Mansfield, P. and Grannell, P. K. (1973) 'NMR'diffraction'in solids?', *Journal of Physics C: solid state physics*, 6(22), pp. L422.

Mansfield, P. and Maudsley, A. A. (1977) 'Medical imaging by NMR', *The British journal of radiology*, 50(591), pp. 188-194.

Marincek, B., Köchli, V. and Weishaupt, D. 2009. Wie funktioniert MRI? : Springer, Berlin.

## 8. Quellenverzeichnis

- Martuzzi, R., Ramani, R., Qiu, M., Rajeevan, N. and Constable, R. T. (2010) 'Functional connectivity and alterations in baseline brain state in humans', *Neuroimage*, 49(1), pp. 823-834.
- Mashour, G. A. (2006) 'Integrating the science of consciousness and anesthesia', *Anesthesia & Analgesia*, 103(4), pp. 975-982.
- Mashour, G. A. and Alkire, M. T. (2013) 'Consciousness, anesthesia, and the thalamocortical system', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 118(1), pp. 13-15.
- Mashour, G. A. and Hudetz, A. G. (2017) 'Bottom-up and top-down mechanisms of general anesthetics modulate different dimensions of consciousness', *Frontiers in Neural Circuits*, 11.
- Mashour, G. A., Shanks, A., Tremper, K. K., Kheterpal, S., Turner, C. R., Ramachandran, S. K., Picton, P., Schueller, C., Morris, M. and Vandervest, J. C. (2012) 'Prevention of Intraoperative Awareness with Explicit Recall in an Unselected Surgical Population A Randomized Comparative Effectiveness Trial', *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 117(4), pp. 717-725.
- Mevel, K., Chételat, G., Eustache, F. and Desgranges, B. (2011) 'The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease', *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011.
- Mielck, F., Stephan, H., Weyland, A. and Sonntag, H. (1999) 'Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO<sub>2</sub> reactivity in cardiac patients', *Anesthesia & Analgesia*, 89(2), pp. 364-369.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T. and Zilles, K. (2001) 'Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system', *Neuroimage*, 13(4), pp. 684-701.
- Mumford, D. (1991) 'On the computational architecture of the neocortex', *Biological cybernetics*, 65(2), pp. 135-145.
- Muzi, M., Robinson, B., Ebert, T. and O'brien, T. (1996) 'Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 85(3), pp. 536-543.
- Möller, H. E. (2006) 'Grundlagen der MRT', *Ganzkörper-MR-Tomographie: Thieme*, pp. 2-23.
- Nelson, L., Guo, T., Lu, J., Saper, C., Franks, N. and Maze, M. (2002) 'The sedative component of anesthesia is mediated by GABA<sub>A</sub> receptors in an endogenous sleep pathway', *Nature neuroscience*, 5(10), pp. 979.
- Nierhaus, T., Margulies, D., Long, X. and Villringer, A. (2012) 'fMRI for the assessment of functional connectivity', *Neuroimaging Methods. Edited by Bright P. Rijeka, Croatia, University Campus STeP Ri*, pp. 29-46.

## 8. Quellenverzeichnis

- Ogawa, S., Lee, T. and Barrere, B. (1993) 'The sensitivity of magnetic resonance image signals of a rat brain to changes in the cerebral venous blood oxygenation', *Magnetic resonance in medicine*, 29(2), pp. 205-210.
- Palanca, B. J. A., Mitra, A., Larson-Prior, L., Snyder, A. Z., Avidan, M. S. and Raichle, M. E. (2015a) 'Resting-state functional magnetic resonance imaging correlates of sevoflurane-induced unconsciousness', *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 123(2), pp. 346-356.
- Palanca, B. J. A., Mitra, A., Larson-Prior, L., Snyder, A. Z., Avidan, M. S. and Raichle, M. E. (2015b) 'Resting-state functional magnetic resonance imaging correlates of sevoflurane-induced unconsciousness', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 123(2), pp. 346-356.
- Ptak, R. (2012) 'The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment', *The Neuroscientist*, 18(5), pp. 502-515.
- Raichle, M. E. and Mintun, M. A. (2006) 'Brain work and brain imaging', *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, pp. 449-476.
- Raichle, M. E. and Snyder, A. Z. (2007) 'A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea', *Neuroimage*, 37(4), pp. 1083-1090.
- Ranft, A., Golkowski, D., Kiel, T., Riedl, V., Kohl, P., Rohrer, G., Pientka, J., Berger, S., Thul, A. and Maurer, M. (2016) 'Neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness identified by simultaneous functional magnetic resonance imaging and electroencephalography', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 125(5), pp. 861-872.
- Rilling, J. K., Barks, S. K., Parr, L. A., Preuss, T. M., Faber, T. L., Pagnoni, G., Bremner, J. D. and Votaw, J. R. (2007) 'A comparison of resting-state brain activity in humans and chimpanzees', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(43), pp. 17146-17151.
- Sarner, J. B., Levine, M., Davis, P. J., Lerman, J., Cook, R. D. and Motoyama, E. K. (1995) 'Clinical characteristics of sevoflurane in children A comparison with halothane', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 82(1), pp. 38-46.
- Schorer, A. (2014) *Untersuchung der funktionellen Konnektivität des Gehirns in verschiedenen Stadien der Narkose mit Propofol*. Dissertation.
- Schroeder, K. E., Irwin, Z. T., Gaidica, M., Bentley, J. N., Patil, P. G., Mashour, G. A. and Chestek, C. A. (2016) 'Disruption of corticocortical information transfer during ketamine anesthesia in the primate brain', *Neuroimage*, 134, pp. 459-465.
- Schröter, M. S., Spoormaker, V. I., Schorer, A., Wohlschläger, A., Czisch, M., Kochs, E. F., Zimmer, C., Hemmer, B., Schneider, G. and Jordan, D. (2012) 'Spatiotemporal reconfiguration of large-scale brain functional networks during propofol-induced loss of consciousness', *The Journal of Neuroscience*, 32(37), pp. 12832-12840.

## 8. Quellenverzeichnis

- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., Mintun, M. A., Wang, S., Coalson, R. S. and Raichle, M. E. (2009) 'The default mode network and self-referential processes in depression', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), pp. 1942-1947.
- Shushruth, S. (2013) 'Exploring the neural basis of consciousness through anesthesia', *The Journal of Neuroscience*, 33(5), pp. 1757-1758.
- Sleigh, J. (2016) 'Another Brick in (Some Kind of) Wall', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 125(5), pp. 827-829.
- Stevens, R., Rüscher, D., Solt, K., Raines, D. E. and Davies, P. A. (2005) 'Modulation of human 5-hydroxytryptamine type 3A receptors by volatile anesthetics and n-alcohols', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 314(1), pp. 338-345.
- Stippich, C. (2015) 'Presurgical Functional MRI and Diffusion Tensor Imaging', in Stippich, C. (ed.) *Clinical Functional MRI: Presurgical Functional Neuroimaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 1-12.
- Sun, L. S., Li, G., Miller, T. L., Salorio, C., Byrne, M. W., Bellinger, D. C., Ing, C., Park, R., Radcliffe, J. and Hays, S. R. (2016) 'Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood', *JAMA*, 315(21), pp. 2312-2320.
- Terrando, N., Brzezinski, M., Degos, V., Eriksson, L. I., Kramer, J. H., Leung, J. M., Miller, B. L., Seeley, W. W., Vacas, S. and Weiner, M. W. 'Perioperative cognitive decline in the aging population'. *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*, 885-893.
- Thul, A. (2016) 'Permutationsentropie und symbolische Transferentropie als EEG-Parameter zur Differenzierung von Disorders of Consciousness unter auditorischer Stimulation'.
- Tononi, G. (2004) 'An information integration theory of consciousness', *BMC neuroscience*, 5(1), pp. 42.
- Tononi, G., Boly, M., Massimini, M. and Koch, C. (2016) 'Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate', *Nature Reviews Neuroscience*, 17(7), pp. 450-461.
- Van Den Heuvel, M. P. and Pol, H. E. H. (2010) 'Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity', *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), pp. 519-534.
- Vincent, J., Patel, G., Fox, M., Snyder, A., Baker, J., Van Essen, D., Zempel, J., Snyder, L., Corbetta, M. and Raichle, M. (2007) 'Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain', *Nature*, 447(7140), pp. 83-86.
- Ward, L. M. (2011) 'The thalamic dynamic core theory of conscious experience', *Consciousness and Cognition*, 20(2), pp. 464-486.

White, N. S. and Alkire, M. T. (2003) 'Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness', *Neuroimage*, 19(2), pp. 402-411.  
 Xu, X., Yuan, H. and Lei, X. (2016) 'Activation and connectivity within the default mode network contribute independently to future-oriented thought', *Scientific reports*, 6.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: BOLD-Signalverlauf (aus Barth and Poser 2011) .....	13
Abbildung 2: Schematischer Versuchsaufbau .....	22
Abbildung 3: Darstellung der Bewegungsartefakte in den verschiedenen Narkosephasen (aus Ranft, Golkowski et al. 2016) .....	25
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Datenprozession: Die Bilddaten wurden präprozessiert und in 75 unabhängige Komponenten (ICs) unterteilt. Daraus wurden Masken generiert und deren Z-Werte in den unterschiedlichen Narkosestadien in einem Errorbarplot dargestellt (aus Ranft, Golkowski et al. 2016).....	26
Abbildung 5: Errorbar-Plots der parietalen Netzwerke: Verlauf der Mean Intensity über die Stadien RS, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU; gelb: posteriores DMN; rot: rechtes posteriores FPAN; blau: linkes posteriores FPAN (aus Ranft, Golkowski et al. 2016) .....	29
Abbildung 6: Hinteres DMN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU).....	29
Abbildung 7: Linkes hinteres FPAN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)....	30
Abbildung 8: Rechtes hinteres FPAN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)....	31
Abbildung 9: Errorbar-Plots der frontalen Netzwerke: Verlauf der Mean Intensity über die Stadien Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU; gelb: vorderes DMN; rot: rechtes vorderes FPAN; blau: linkes vorderes FPAN (aus Ranft, Golkowski et al. 2016).....	31
Abbildung 10: Vorderes DMN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU).....	32

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 11: Linkes vorderes FPAN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)....	33
Abbildung 12: Rechtes vorderes FPAN (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)....	34
Abbildung 13: Salienz Netzwerk (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)....	35
Abbildung 14: Errorbar-Plots der temporookzipitalen Netzwerke: Verlauf der Mean Intensity über die Stadien Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU; blau: primär visuelles Netzwerk; rot: primär auditorisches Netzwerk (aus Ranft, Golkowski et al. 2016)	35
Abbildung 15: Visuelles Netzwerk (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU) .....	36
Abbildung 16: Auditorisches Netzwerk (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)....	37
Abbildung 17: Thalamisches Netzwerk (A) in Projektion auf das Glass-Brain von SPM (links) und anatomisches Mittelbild aller Probanden (rechts). B: Errorbar-Plot der gemittelten Z-Werte in den einzelnen Phasen (Awake, BS, 3 Vol %, 2 Vol %, FU)....	38
Tabelle 1: Sevofluran-Konzentrationen während Loss of Consciousness (LOC) und Burst Suppression (BS).....	22
Tabelle 2: Parameter der MPRAGE-Sequenzen.....	23
Tabelle 3: Übersicht der in die Datenanalyse eingeschlossenen Probanden. In Klammern sind die jeweiligen endtidalen Sevofluran-Konzentration beschrieben, unter welchen die jeweilige Messung durchgeführt wurde. In Grün sind die eingeschlossenen Probanden markiert, in Gelb die im Rahmen der Testläufe ausgeschlossenen Probanden, in Rot die Probanden, welche bereits unter 2 Vol% erwachten und nicht in die finale Analyse einbezogen wurden.....	27
Tabelle 4: Vitalparameter (Mittelwert und $\pm$ SD) in den verschiedenen Narkosestadien	28

## Anhang

### A Kapitel 4: Statistische T- und P-Werte der einzelnen ICs

#### A.1. Statistische Auswertung des hinteren DMN

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
0.000	7	0.000	0.000	14933	0.000	0.000	0.000	17.53	Inf	0.000	12	-60	24

#### A.2. Statistische Auswertung des linken hinteren FPAN

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
0.000	10	0.000	0.000	4486	0.000	0.000	0.000	12.00	Inf	0.000	-42	-64	56

#### A.3. Statistische Auswertung des rechten hinteren FPAN

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
0.000	12	0.000	0.000	5347	0.000	0.000	0.000	17.76	Inf	0.000	60	-44	42

#### A.4. Statistische Auswertung des vorderen Default-Mode Netzwerkes

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
0.000	11	0.000	0.000	8958	0.000	0.000	0.000	12.92	Inf	0.000	10	40	-6

#### A.5. Statistische Auswertung des linken vorderen FPAN

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
0.000	22	0.000	0.000	12667	0.000	0.000	0.000	15.50	Inf	0.000	-44	28	4

#### A.6. Statistische Auswertung des rechten vorderen FPAN

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
0.000	27	0.000	0.000	5124	0.000	0.000	0.000	12.35	Inf	0.000	36	58	-2



### A.7. Statistische Auswertung des Salienz-Netzwerkes

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
<b>0.000</b>	<b>12</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>7048</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>13.35</b>	<b>Inf</b>	<b>0.000</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>58</b>

### A.8. Statistische Auswertung des primär visuellen Netzwerkes

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
<b>0.000</b>	<b>6</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>5439</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>9.98</b>	<b>Inf</b>	<b>0.000</b>	<b>4</b>	<b>-90</b>	<b>-8</b>

### A.9. Statistische Auswertung des primär auditorischen Netzwerkes

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$D_{uncorr}$	$D_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$D_{uncorr}$			
<b>0.000</b>	<b>10</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>4489</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>11.46</b>	<b>Inf</b>	<b>0.000</b>	<b>56</b>	<b>-16</b>	<b>8</b>

### A.10. Statistische Auswertung des thalamischen Netzwerkes

**Statistics: *p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level				peak-level					mm	mm	mm
$D$	$C$	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$P_{uncorr}$	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\Xi})$	$P_{uncorr}$			
<b>0.000</b>	<b>81</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>16322</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>11.03</b>	<b>Inf</b>	<b>0.000</b>	<b>8</b>	<b>-38</b>	<b>6</b>

## Veröffentlichungen

### Veröffentlichungen

Die folgenden Veröffentlichungen beinhalten Daten aus der hier vorliegenden Dissertation:

Ranft, A., et al. (2016). "Neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness identified by simultaneous functional magnetic resonance imaging and electroencephalography." The Journal of the American Society of Anesthesiologists **125**(5): 861-872

Golkowski, D., et al. (2017). "Coherence of BOLD signal and electrical activity in the human brain during deep sevoflurane anesthesia." *Brain and behavior*, 7(7), e00679.

## Lebenslauf

### Lebenslauf

#### Persönliche Daten:

Name: Guido Rohrer  
Geburtsdatum: 28.06.1990

#### Ausbildung:

09/1996 - 07/2000	Grundschule am Lettenholz Bad Tölz
09/2000 - 04/2009	Gabriel-von-Seidl-Gymnasium Bad Tölz
10/2009 - 09/2011	Studium der Medizin (vorklinischer Abschnitt) an der LMU München
10/2011 - 06/2016	Studium der Medizin (klinischer Abschnitt) an der TU München

#### praktische Tätigkeiten/Famulaturen/PJ:

09/2012 - 10/2012	Famulatur in der Internistischen Hausarztpraxis Dr. Rohrer (Wolfratshausen)
03/2013 - 4/2013	Famulatur in der neurologischen Klinik (Abteilung für Neurophysiologie) UCL Institute of Neurology Queenssquare in London
09/2013 - 10/2013	Famulatur in der neurologischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar München
09/2014 - 10/2014	Famulatur in der chirurgischen Klinik des Krankenhauses der Barmherzigen Schwester in Prag (Tschechische Republik)
05/2015 - 09/2015	1. PJ-Tertial (Wahlfach Neurologie) in der neurologischen Abteilung des Zentralkrankenhauses Bozen (Italien)
09/2015 - 12/2015	2. PJ-Tertial (Innere Medizin) in der Abteilung klinische Immunologie/Allergologie der Poliklinik der Universität Federico II in Neapel, Italien
12/2015 - 4/2016	3. PJ-Tertial (Chirurgie) in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar München

#### Berufstätigkeit

von 09/2016-01/2019	Assistenzarzt der neurologischen Klinik der Ludwig Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern
seit 02/2019	Assistenzarzt der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern