



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität
München

**Untersuchung der funktionellen Konnektivität des Gehirns mit fMRT in
verschiedenen Stadien der Narkose mit Propofol**

Anna Maria Benedetta Schorer

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Bernhard Hemmer
2. apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Die Dissertation wurde am 31.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.08.2018 angenommen.

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 Untersuchung der funktionellen Konnektivität des Gehirns mit fMRT in verschiedenen Stadien der Narkose mit Propofol in Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer und Dr. med. Rüdiger Ilg 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 mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst. Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden.

Konstanz, den 15. Juni 2017

Anna Schorer

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Rüdiger Ilg für die herausragende Betreuung und unerschöpfliche Unterstützung in fachlicher wie auch privater Hinsicht während der Arbeit an dieser Dissertation. Des weiteren gilt mein Dank Ulf Unger für die technische Unterstützung. Auch möchte ich mich für die gute und zielführende Zusammenarbeit des gesamten Teams insbesondere während der experimentellen Phase bedanken, welche auch durch konstruktive Diskussionen für Anregungen und Ideen sorgte. Für die moralische Unterstützung möchte ich mich besonders bei meinem Mann, meiner Familie und meinem Freundeskreis bedanken.
Für meinen Opi.

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Funktionelle Magnetresonanztomographie	3
2.1.1	Eine Entwicklung des 20. Jahrhunderts	3
2.1.2	Spins	4
2.1.3	Der BOLD-Effekt	5
2.1.4	Echoplanare Bildgebung	6
2.2	Elektroenzephalographie	6
2.3	Gegenseitige Beeinflussung von fMRT und EEG	8
2.4	Funktionelle und strukturelle Netzwerke	10
2.5	Resting State Networks	10
2.5.1	Ein unerwarteter Zufallsbefund	10
2.5.2	Korrelation zum EEG	14
2.5.3	Konnektivität während Narkose	15
2.6	Narkose	16
2.7	Propofol	16
2.7.1	Struktur und Wirkungsweise	17
2.7.2	Pharmakokinetik	17
2.7.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	18
2.8	Stand der Forschung	18
3	Methodik	22
3.1	Antrag und Ethikvotum	22
3.2	Fallzahl	22
3.3	Probandenauswahl	22
3.4	Versuchsaufbau und Datenerhebung	24
3.4.1	Apparaturen und Programme	27
3.4.2	Anästhesie	28
3.5	Versuchsdurchführung	30
3.5.1	Vorbereitungen	30
3.5.2	Experimentelles Design	31
3.5.3	Anatomie	32
3.6	Datenauswertung und Analyse	34
4	Ergebnisse	38
4.1	Physiologische Parameter	38
4.2	EEG-Daten	38
4.3	Netzwerke	39
4.3.1	Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk (FPAN)	39
4.3.2	Posteriores und anteriores Default Netzwerk	41
4.3.3	Der visuelle Cortex	43
4.3.4	Das auditorische Netzwerk	45
4.4	Kombinierte fMRT- und EEG-Analyse	47
4.5	Graphen-theoretische Netzwerkanalyse	49

5	Diskussion	52
5.1	Methodische Probleme	52
5.2	Der Einfluss von Propofol	53
5.3	Die Rolle der thalamokortikalen Aktivität	54
5.4	Dem dichotomen Verhalten des Gehirns während der LOC-Phase auf der Spur	56
5.5	Funktionelle und direktionale Konnektivität	57
5.6	fMRT-Ergebnisse im Vergleich mit Graphen theoretischer Netzwerke	59
6	Zusammenfassung und Ausblick	61
7	Summary and outlook	63
	Literatur	64
	Abkürzungsverzeichnis	I
	Abbildungsverzeichnis	IV
	Tabellenverzeichnis	V
	Anhang	VI
A	Ethikvotum	VI
B	Probandenaufklärung	VII
C	Setup	XII
D	Geräte und Programme	XIII
E	Messprotokoll	XIV
F	Veröffentlichungen	XV

1 Einleitung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Gehirnaktivität während verschiedener Narkosestadien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (kurz: fMRT) und Elektroenzephalogramm (kurz: EEG) untersucht. Die multimodale Datenanalyse ermöglicht es, grundlegende physiologische Zusammenhänge von EEG, akustisch evozierten Potentialen (kurz: AEP) und fMRT zu untersuchen, da die Signale zeitsynchron für jeden Probanden vorliegen. Neben Anästhesie-spezifischen Aspekten bietet die Studie die Möglichkeit, das dynamische Verhalten neuronaler Netzwerke bezüglich sehr kurzer Zeitskalen zu analysieren. Dazu lassen sich nicht nur Zeitreihen der EEG-Spektraldichten mit blood-oxygen-level-dependent (kurz: BOLD)-Signalen korrelieren (Mantini et al., 2007b), sondern auch der zeitliche Verlauf der berechneten nichtlinearen Maße. Bezüglich unterschiedlicher Zeitskalen bzw. Frequenzinhalte des EEG sollte der Zusammenhang zwischen Synchronisation, Regularität und Informationsfluss der elektrischen Aktivität mit der funktionellen Konnektivität der Resting State Networks (kurz: RSN) überprüft werden.

Die Einbindung von Methoden der nichtlinearen Dynamik in eine multimodale Analyse von hoch auflösendem EEG und fMRT war zum Zeitpunkt des Studienbeginns neu und hatte zum Ziel, eine genauere Zuordnung von dynamischen Charakteristika des EEG und funktionellen Zuständen entsprechender RSN zu erreichen. Dafür musste eine Erweiterung und Optimierung von bekannten Zeitreihenvergleichsalgorithmen durchgeführt werden.

Es sollte die Frage geklärt werden, welche Veränderungen der funktionellen Konnektivität unter Propofoleinfluss auftreten und die Informationsprozesse im Gehirn beeinflussen. Insbesondere sollte hierbei der Effekt auf die verschiedenen Netzwerke und mögliche Veränderungen des Datenaustausches zwischen höheren kognitiven und niedrigeren sensorischen Netzwerken beleuchtet werden. Zusätzlich wollten wir klären, ob dabei die Veränderungen der funktionellen Konnektivität durch Stimulation und sensorische Prozesse bedingt sind. In Verbindung mit den EEG-Messungen sollte bewiesen werden, dass gemessene fMRT-Veränderungen ebenfalls im EEG nachgewiesen werden können. Desweiteren sollte die Hypothese geprüft werden, dass die lokale Hypersynchronizität auf der BOLD-Signal-Ebene mit einer Zunahme von Regularitätsmaßen des EEG innerhalb entsprechender Regionen (kurz: JPeEn) und Abnahme des kortikokortikalen Informationsflusses (kurz: STEn) zwischen entsprechenden Regionen verbunden ist und sich somit tatsächlich unter Narkosebedingungen verändert. Aus der Einbindung der STEn in die fMRT erwarteten wir Hinweise über Ausprägung und Richtung des kortikokortikalen Informationstransfers bei Wachheit sowie Propofol-induzierter Sedierung und Bewusstlosigkeit. Der Begriff der kortikokortikalen Integration ließe sich zeitlich und örtlich erklären.

Hierzu werden zunächst die verschiedenen, für die Studie relevanten Komponenten wie das fMRT, das EEG oder die RSN erklärt (vgl. Kap. 2). Anschließend wird der Studienaufbau und die Datenerhebung sowie die Auswertung in Kap. 3 näher erläutert. Der Ergebnisteil (Kap. 4) bezieht sich aufgrund der Komplexität und Vielzahl der erhobenen Daten hauptsächlich auf die erlangten Ergebnisse der fMRT-Daten. In der Diskussion (Kap. 5) wird dagegen auch auf Aspekte aus den Erkenntnissen anderer Anteile der Studie eingegangen.

2 Grundlagen

2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Grundkenntnisse zur Funktionsweise und den physikalischen Prinzipien der Magnetresonanztomographie (MRT) und funktionellen Magnetresonanztomographie sind für diese Doktorarbeit unerlässlich. In den folgenden Kapiteln wird daher eine kurze Einführung in diese Thematik gegeben.

2.1.1 Eine Entwicklung des 20. Jahrhunderts

Die Methodik der Magnetresonanztomographie wurde 1973 durch Paul Lauterbur (Lauterbur, 1989) und Peter Mansfield (Mansfield und Grannell, 1973) zum ersten Mal publiziert. Schon davor gab es Versuche mit magnetischer Kernresonanz-Spektroskopie. Doch erst Lauterbur und Mansfield gelang es, dem magnetischen Kernresonanz-Signal eine genauere räumliche Lokalisation zuzuordnen, was den Grundstein für die heutige Magnetresonanztomographie legte. Richard Ernst kombinierte 1975 die damals bestehende MRT-Technik mit der Fourier Transformation, welche dazu dient, Frequenz und Amplitude der magnetischen, sinusförmigen Kernresonanz-Signale zu bestimmen und somit eine schnellere Rekonstruktion eines Bildes ermöglicht (Kumar et al., 1975). Hugh Clow and Ian R. Young gelang es 1978 zum ersten Mal, ein MRT-Bild des menschlichen Kopfes aufzunehmen (Clow und Young, 1978). Heute ist das MRT ein fester Bestandteil im klinischen Alltag.

John W. Belliveau veröffentlichte 1991 die ersten Ergebnisse einer funktionellen Magnetresonanztomographie von Gehirnaktivitäten. Die Veröffentlichung zeigte eine lokale Erhöhung des Blutflusses im visuellen Kortex während einer visuellen Stimulation (Belliveau et al., 1991). Zwar hatte schon 1935 Linus Pauling in seinen Experimenten festgestellt, dass sich abhängig vom Oxygenierungsgrad die magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin ändern (Pauling, 1935), was die Basis des heutigen fMRTs darstellt. Jedoch beschrieb Thulborn erst 1982 in seiner Veröffentlichung das Verhalten der Wasserstoffprotonen in Abhängigkeit vom Oxygenierungsgrad der verwendeten Blutproben in einem magnetischen Feld im Detail. Darin heißt es, dass sich Hämoglobin in oxygeniertem Zustand diamagnetisch, in desoxygeniertem Zustand dagegen paramagnetisch verhält (Thulborn et al., 1982). Ogawa zeigte 1990 ähnliche Ergebnisse in vivo auf (Ogawa et al., 1990). Paramagnetisch bedeutet dabei, dass das desoxygenierte Hämoglobin ungepaarte Elektronen besitzt und dadurch die im Hämoglobin enthaltenen Eisenatome ihre vollen magnetischen Eigenschaften entfalten können, während oxygeniertes Hämoglobin nur gepaarte Elektroden aufweist. Die Eisenatome haben also im oxygenierten Hämoglobin ihren Partner in Form von Sauerstoff sozusagen schon gefunden, und es sind nur noch minimale magnetische Eigenschaften vorhanden, welche kaum mit der Umgebung interferieren.

2.1.2 Spins

Im klinischen Alltag ist hauptsächlich der Kern der Wasserstoffatome für die MR-Bildgebung von Bedeutung. Das chemische Element Wasserstoff (chem: H) ist das häufigste Atom im menschlichen Körper und macht - trotz seiner Leichtigkeit - damit rund 10% des eigenen Körpergewichtes aus (Gienow, 2009). Wasserstoff ist aus jeweils einem Proton sowie einem Elektron aufgebaut. Das Proton ist positiv geladen und dreht sich um seine eigene Achse, ein Phänomen, das Spin genannt wird. Diese beiden Eigenschaften bewirken ein Verhalten des Protons, das vergleichbar mit dem eines kleinen Magneten ist und folglich von externen Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden kann. Gleichzeitig wird eine Spannung induziert, welche in einer Empfangsspule ein Signal erzeugen kann.

Der Spin des Protons ist immer gleich stark, kann aber im Magnetfeld in eine andere Richtung ausgelenkt werden. Diese Lageänderung der Rotationsachse wird als Präzessionsbewegung bezeichnet und erfolgt in einer charakteristischen Frequenz, die Lamorfrequenz genannt wird. Die Lamorfrequenz verhält sich proportional zur Magnetfeldstärke und wird wie folgt berechnet:

$$\omega_0 = \gamma_0 * B_0 \quad (1)$$

(Weishaupt et al., 2009a; Schneider, 2007)

ω_0 : Lamorfrequenz in Megahertz [MHz]

γ_0 : Konstante des gyromagnetischen Verhältnisses, für Protonen = $42,58 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$

B_0 : Magnetfeldstärke in Tesla [T]

Durch die Auslenkung im Magnetfeld ordnen sich die Spins der Protonen parallel und antiparallel zum Magnetfeld an, wobei die parallele Ausrichtung energetisch etwas günstiger ist und somit mehr Protonen diese Lage bevorzugen. Je stärker das Magnetfeld, desto unterschiedlicher ist die Anzahl der parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen. Dieser Unterschied wird mit dem MRT gemessen.

Mit einem Hochfrequenzimpuls, entsprechend der Lamorfrequenz, werden die Spins angeregt und aus ihrer parallelen oder antiparallelen Lage abgelenkt. Das Zurückschwingen in die Ausgangsebene führt in einer Empfangsspule zu einer Wechselspannung und damit zum MR-Signal, welches mittels elektrischem Verstärker und geeigneter Computerunterstützung zum MR-Bild umgewandelt wird.

Da die Signalintensität mit der Stärke des Magnetfeldes zunimmt und die zu messenden Signalunterschiede im fMRT relativ gering ausfallen, wird in der Versuchsreihe eine Feldstärke von drei Tesla verwendet anstelle der sonst im Klinikalltag gebräuchlichen 1,5 Tesla (Weishaupt et al., 2009a; Schneider, 2007).

2.1.3 Der BOLD-Effekt

Der blood-oxygen-level-dependent - Kontrastmechanismus wird zur Messung zerebraler Aktivitäten verwendet. Hier kommt die Kontrasteigenschaft des Hämoglobins zum Tragen.

Die Kontrastfähigkeit des Hämoglobins beruht auf den paramagnetischen Eigenschaften des desoxygenierten Zustandes, welche die Homogenität des Magnetfeldes im Bereich der Blutgefäße stören, da Wasser und Protonen im Gehirngewebe diamagnetisch sind. Somit treffen zwei unterschiedliche Magnetfelder aufeinander und stören sich gegenseitig. Bei Aktivierung eines Gehirnareals nimmt jedoch der Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin ab und somit auch die Inhomogenität des Magnetfeldes. Für diesen Mechanismus ist das an Hämoglobin gebundene Eisen verantwortlich, welches im desoxygenierten Zustand seine vollständigen magnetischen Eigenschaften besitzt. Dies führt wiederum zu einem Magnetfeldgradienten im Bereich der Gefäße. Das heißt, die Magnetfeldunterschiede des Gewebes und der Gefäße verursachen einen Gradienten und damit einen Störfaktor. Dagegen ist im oxygenierten Zustand zusätzlich Sauerstoff an das Eisen gebunden, was zu einer Abnahme der magnetischen Eigenschaften führt und den Störfaktor vermindert, so dass ein homogenes Magnetfeld entsteht. Die dadurch entstehende Signalveränderung kann mittels fMRT gemessen werden.

Das Messsignal spiegelt die hämodynamische Antwort des Gehirns auf die neuronale Aktivität wider. Die Stärke der Signalveränderung hängt dabei vom Aktivierungsgrad des Gehirnareals und der damit verbundenen physiologischen Reaktion und der Stärke des Magnetfeldes ab. Logothetis konnte zeigen, dass die entstehende Signalveränderung tatsächlich durch eine Änderung der physiologischen Aktivität verursacht und nur marginal durch andere Faktoren beeinflusst wird (Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2002). Der genaue Mechanismus der elektrisch-hämodynamischen Kopplung ist unklar, allerdings weisen Untersuchungen auf einen Zusammenhang mit dem synaptischen Transmitterstoffwechsel hin (Viswanathan und Freeman, 2007).

Da der Organismus eine kurze Zeit braucht, um auf die veränderte Aktivität des Gehirnareals zu reagieren, kann auch die Signalveränderung nur mit einer dadurch entstehenden Verzögerungszeit erfasst werden. Zunächst wird das bereits vorhandene Sauerstoffangebot stärker ausgeschöpft, was zu einer initialen Abnahme (initial dip) des Signals führt. Die Erhöhung des oxygenierten Hämoglobins beginnt dann nach circa 2 Sekunden [s] und hat nach ungefähr 6 - 8 Sekunden ihren Höhepunkt erreicht. Nach Beendigung der Aktivierung entsteht für circa

2 - 4 Sekunden ein sogenannter undershoot, während dem die Signalstärke unter das ursprüngliche Niveau abfällt, bevor es sich nach rund 10 - 12 Sekunden wieder auf dem ursprünglichen Ruhenniveau einpendelt (Walter und Barth, 2005). Dieser Verlauf wird in Abbildung 2.1 verdeutlicht.

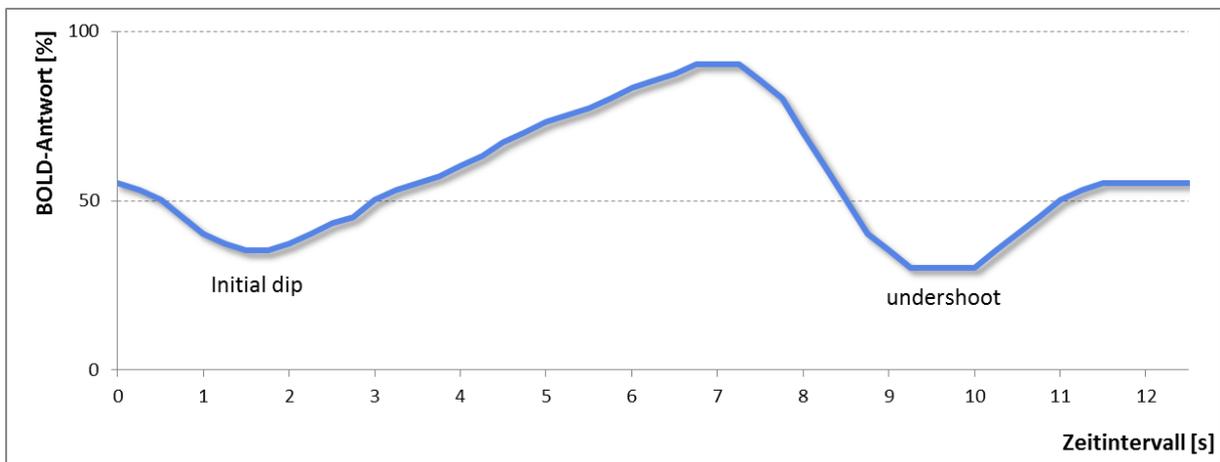


Abb. 2.1: Der BOLD-Signalverlauf (nach (Walter und Barth, 2005))

2.1.4 Echoplanare Bildgebung

Die echoplanare Bildgebung (kurz: EPI) ist das am häufigsten verwendete Bildgebungsverfahren in der fMRT und wurde auch in der Versuchsdurchführung verwendet. Sie ist eine sogenannte single-shot Methode, bei der nur eine Frequenzaktivierung der Spins erfolgt. Der Vorteil liegt in der Messzeit unter $t = 100$ ms, was sich allerdings nachteilig auf die Auflösung der fMRT-Bilder auswirkt. Für die fMRT-Messungen ist es dennoch hervorragend geeignet, weil durch die kurze Messdauer die zeitliche Auflösung verbessert wird (Schneider, 2007).

2.2 Elektroenzephalographie

Mit der fMRT-Messung wurde zeitgleich auch eine EEG-Messung vorgenommen. Das Verfahren der EEG-Messung wurde 1929 von Hans Berger beschrieben (Berger, 1929). Im EEG können elektrische Hirnströme aufgezeichnet werden. Je nach Aktivierungszustand der Gehirnanareale entstehen im Bereich der Großhirnrinde unterschiedliche Potentialänderungen. Diese Potentialänderungen können über Elektroden an der Kopfhaut aufgezeichnet werden.

Ihren Ursprung haben die Potentialänderungen in den Ganglienzellen des zentralen Nervensystems (kurz: ZNS). Bei einer Änderung der Aktivität werden diese von den Ganglienzellen ausgehend über Synapsen weitergeleitet. Durch die Potentialdifferenz zwischen der subsynaptischen und der postsynaptischen Membran entsteht ein Spannungsgefälle, welches als postsynaptisches Summenpotential im EEG registriert werden kann (Zschocke und Hansen, 2012).

Es misst also die spontane elektrische Aktivität der kortikalen und kortexnahen Neuronen und reflektiert die Summe der exzitatorischen und inhibitorischen Membranpotenziale. Die Potenzialänderungen entstehen vor allem durch extrazelluläre, postsynaptische Pyramidenzellen der Lamina V des Kortex. Abhängig von der Anzahl der gleichzeitig auftretenden Potentialänderungen in den Pyramidenzellen, entstehen unterschiedlich starke Potentiale und damit unterschiedlich starke EEG-Signale (Wellach, 2011). Der Kortex ist über Regelkreise mit tiefen Gehirnstrukturen verbunden und spiegelt so Zustandsänderungen subkortikaler Areale wider. Jedoch ist deren Lokalisierung infolge der Summenaktivität des EEG nur beschränkt möglich.

Werden nun zusätzliche Informationen zum Beispiel infolge eines Reizsignales verarbeitet, treten sogenannte reiz- und ereigniskorrelierte Potentiale auf. Diese evozierten Potentiale generieren zusätzliche EEG-Wellen. Zunächst folgt in den ersten 100 Millisekunden [ms] nach dem Reizsignal das reizkorrelierte Potential, wobei die Ausprägung abhängig von der Reizdauer und -intensität ist. Etwa 300 ms nach dem Reiz tritt das ereigniskorrelierte Potential auf. Da für dieses Potential die Aufmerksamkeit und die Erwartung verantwortlich sind, kann es auch bei einem ausbleibenden, aber erwarteten Reizsignal auftreten (Deetjen et al., 2005).

EEG-Signale, die mit dem Reizsignal einhergehen, werden grundsätzlich gemittelt. Somit können die evozierten Potentiale besser sichtbar gemacht werden. Da die evozierten Potentiale in enger zeitlicher Beziehung zum Signal stehen, können sie von einem Computer erkannt und aufsummiert werden. Die evozierten Potentiale mit ihrer kleinen Amplitude von 10 Mikrovolt [μV] können so deutlicher dargestellt werden, während spontanen Zufallspotentiale durch die Mittelung minimiert werden (Deetjen et al., 2005).

Für das Experiment sind vor allem die akustisch evozierten Potentiale von Bedeutung. Beide gestatten eine objektive Erfassung der sensorischen Erregungsleitung bis zur jeweiligen Hirnrinde. Durch die Messung der Latenzzeit sowie der Amplitude des Potentials können Aussagen über die Funktionalität getroffen werden. Im Experiment sind hauptsächlich Änderungen während der Narkosephase von Interesse.

Das akustisch evozierte Potential wird in frühe, mittlere und späte Komponenten aufgeteilt. Von einem frühen akustisch evoziertem Potential (kurz: FAEP) spricht man bis $t = 10$ ms nach dem Reiz. Picton beschrieb sechs positive Amplituden, denen die folgenden anatomischen Strukturen der Hörbahn zugeordnet werden können: Nervus acusticus, Nucleus cochlearis, Complexus olivarius superior, Lemniscus lateralis, Colliculus inferior und das Corpus geniculatum mediale (Picton et al., 1974). Mittlere akustisch evozierte Potentiale (kurz: MAEP) treten zwischen $t = 10 - 50$ ms Latenzzeit auf und werden im Temporallappen generiert (Yvert et al., 2001). Sie sind Ausdruck der primären kortikalen Informationsverarbeitung. Danach schließen sich die späten akustisch evozierten Potentiale (kurz: SAEP) an. Sie haben eine sehr variable

Ausprägung und spiegeln die emotionale und kognitive Wahrnehmung und Verarbeitung wider (Thornton und Sharpe, 1998).

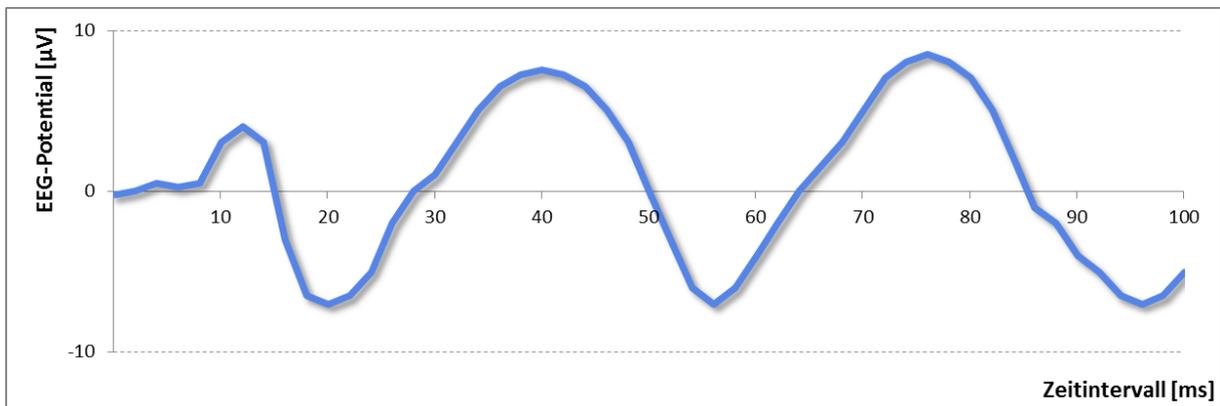


Abb. 2.2: Akustisch evoziertes Potential (nach Picton et al. (1974))

Verschiedene Pharmaka und Narkosemittel können auch allgemeine EEG-Veränderungen verursachen. Unter Verwendung von Anästhetika kann mit Hilfe des EEG die Narkosetiefe gemessen (Pichlmayr und Lips, 1983) und so die individuelle Dosierung leichter angepasst werden (Pichlmayr und Künkel, 1984). Da diese Methode jedoch einen relativ großen Aufwand darstellt, wird das EEG im klinischen Alltag während des Narkosemonitorings nicht eingesetzt.

2.3 Gegenseitige Beeinflussung von fMRT und EEG

Die gleichzeitige Datenerhebung von fMRT und EEG bietet sowohl Vor- als auch Nachteile.

Nachteile:

Auf der einen Seite wird das fMRT selbst von der EEG-Messung wenig beeinflusst, wenn die Anzahl an EEG-Elektroden von 64 nicht überschritten wird. Werden mehr Elektroden verwendet, vermindert dies im fMRT das BOLD-Signal und somit das Signal-Rausch-Verhältnis (kurz: SNR). Mehr als 256 Elektroden verhindern sogar die Erzeugung eines homogenen Feldes im MRT (Scarff et al., 2004b).

Auf der anderen Seite stört dagegen das fMRT die EEG-Messung deutlich. Sowohl das allgemeine Magnetfeld als auch die Magnetfeldveränderungen während der fMRT-Messung bedingen Artefakte in der Aufzeichnung der EEG-Messung (vgl. Abb. 2.3a).

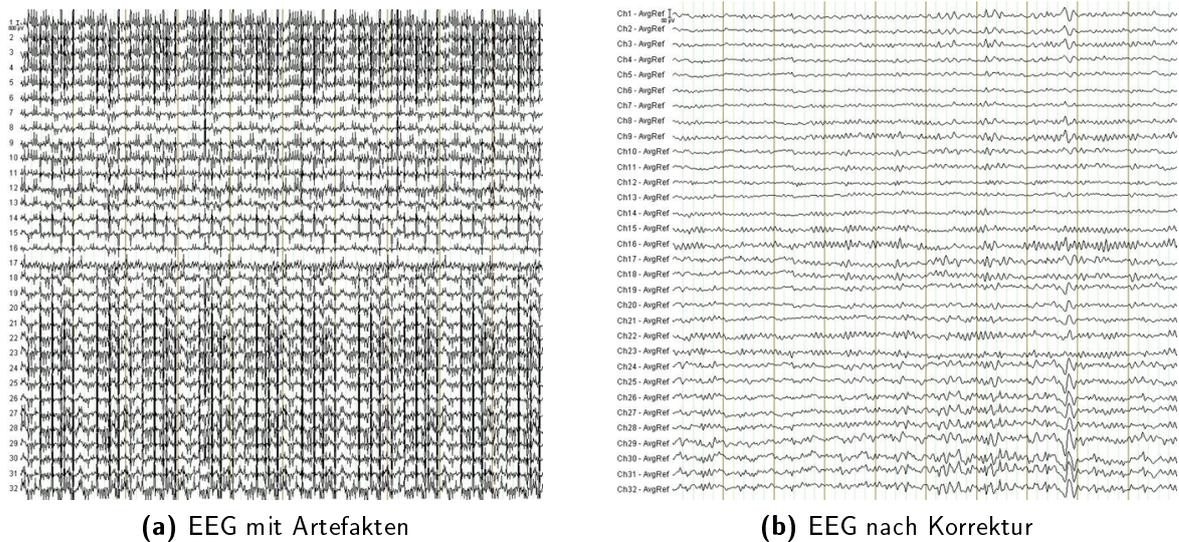


Abb. 2.3: EEG mit und ohne Artefakte im Vergleich

Hier können Korrekturprogramme (vgl. Abb. 2.3b) und die Aufnahmetechnik Abhilfe schaffen. Dafür wird die fMRT-Messung nicht direkt im Anschluss an die Präsentation eines Stimulus durchgeführt, sondern erfolgt zeitlich verzögert. Da auch die physiologische Antwort und damit die Veränderung des BOLD-Kontrastes, wie schon in Kapitel 2.1.3 beschrieben, zeitlich verzögert auftritt, kann diese im fMRT trotzdem erfasst werden. Gleichzeitig wird ein kurzes Zeitfenster geschaffen, in dem die EEG-Messung störungsarm direkt vor und nach dem Reiz aufgezeichnet werden kann.

Neben dem Einfluss des Magnetfeldes treten weitere Störungen durch den relativ lauten Geräuschpegel während der Messung der EPI-Sequenzen und der Belüftungssysteme des Scanners zwischen den Messungen auf. Dies kann gerade auf die Wahrnehmung präsentierter Töne einen nachteiligen Effekt ausüben. Daher sollten Töne präsentiert werden, die sich vom Frequenzbereich des Scannergeräusches deutlich unterscheiden. Zudem kann eine dünne Schichtaufnahme und eine hohe räumliche Auflösung der MRT-Bilder zu einer besseren Darstellung der physiologischen Reaktion im auditorischen Kortex beitragen (Scarff et al., 2004b).

Vorteile:

Änderungen des Bewusstseins zeigen sich innerhalb weniger Sekunden durch EEG - Veränderungen. Es lassen sich daher im EEG Änderungen der gesamten bioelektrischen Aktivität zeitlich sehr gut darstellen, die Zuordnung zu einer bestimmten Lokalisation ist aber eher ungenau. Durch Analyse mehrerer EEG-Kanäle lässt sich wohl eine gewisse Quellenlokalisierung durchführen, jedoch insbesondere tiefere Hirnstrukturen sind schwierig zu erfassen. Hierfür eignet sich das MRT mit einer hohen räumlichen Auflösung dagegen sehr gut. Die Kombination beider Messungen zur gleichen Zeit schafft es somit, die Nachteile der einzelnen Methoden

zu kompensieren und bietet hervorragende Voraussetzungen für das Experiment. Zudem werden beide Methoden unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, so dass keine Habituation an die Aufgabe erfolgen konnte und sich Komponenten wie Vigilanz und Reaktionszeit nicht unterscheiden. Beide Messungen können daher gut miteinander verglichen werden.

2.4 Funktionelle und strukturelle Netzwerke

Netzwerke können entweder funktionell oder strukturell miteinander verbunden sein. Funktionell bedeutet dabei, dass die Netzwerke aufgrund von benötigten Teilaspekten miteinander in Verbindung stehen, um eine komplexe Aufgabe ausführen zu können. Über eine Korrelation des Signalverhaltens können Rückschlüsse über die funktionelle Konnektivität gezogen werden. Dies bedeutet nicht, dass die verschiedenen Gehirnregionen dafür unbedingt in enger räumlicher Beziehung zueinander stehen müssen. Vielmehr verbinden Nervenbahnen weiter entfernt liegenden Gehirnareale miteinander. Strukturell verbundene Gehirnareale sind dagegen Regionen, die nahe beieinander liegen und durch spezifische Faserverbindungen verbunden sind. Obwohl diese Regionen anatomisch oder physikalisch miteinander verbunden sind, bedeutet dies jedoch nicht, dass gleichzeitig auch eine funktionelle Verbindung bestehen muss.

2.5 Resting State Networks

„The fact that the body is lying down is no reason for supposing that the mind is at peace. Rest is (sometimes) far from restful.“ (Seneca, 1969, S. 111).

Auch wenn diese Worte aus dem 1. Jahrhundert n. Chr. stammen und in einem philosophischen Brief von Seneca verwendet wurden, haben sie auch heute in einem neuen Licht betrachtet ihre Relevanz nicht verloren und gewinnen eine ganz neue Bedeutung.

Als Resting State Networks werden die Gehirnaktivitäten im Ruhezustand bezeichnet. Der Ruhezustand wird dabei durch folgende Komponenten definiert: Der Proband liegt im wachen Zustand ruhig mit geschlossenen oder geöffneten Augen da, ohne sich auf einen bestimmten Gedanken oder eine bestimmte Aufgabe zu konzentrieren.

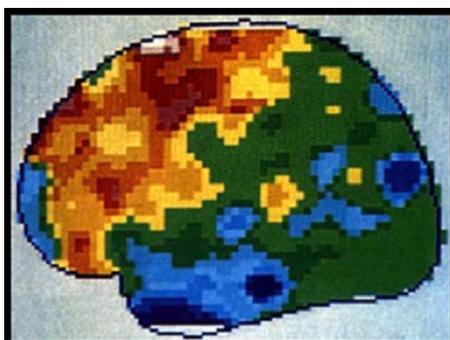
2.5.1 Ein unerwarteter Zufallsbefund

Schon in den zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts fand Hans Berger in seinen EEG-Aufzeichnungen einen konstanten Ruherhythmus, der durch Aktivität unterbrochen wird (Jung und Berger, 1979). Ein Befund, den er sich so nicht erklären konnte. Bei einem generellen Vergleich des cerebellären Metabolismus während einer Ruhephase und während der Lösung einer mathematischen Aufgabe konnte Sokoloff 1955 überraschenderweise keinen Unterschied der Stoffwechselaktivität verzeichnen (Sokoloff et al., 1955). Das Gehirn musste also während

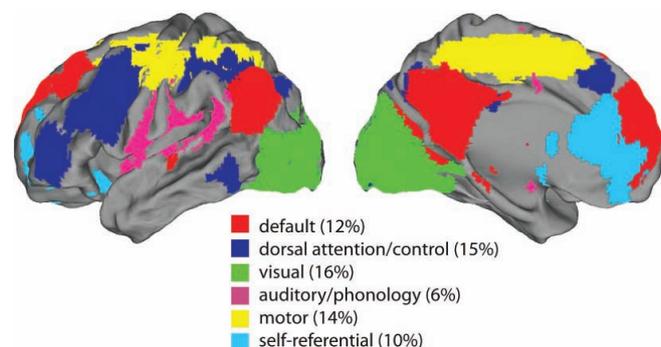
der Ruhephase ebenfalls aktive Prozesse vollführen, die eine ähnliche Stoffwechselaktivität wie eine komplexe Aufgabe benötigten. Später konnte gezeigt werden, dass 60 bis 80 % der im Gehirn zur Verfügung stehenden Energie für funktionelle Prozesse genutzt wird. Zusätzlich benötigte Energie während kurzzeitigen, aktiven Gehirnprozessen erhöht den Energieverbrauch des Gehirns nur um 0,5 bis 1,0 % (Raichle und Snyder, 2007; Raichle und Mintun, 2006). Den zu Grunde liegenden Ruheprozessen muss also eine für das Gehirn wichtige Funktion zukommen.

Pinneo brachte dann die Idee auf, dass die Basisaktivität des Gehirns mit Aufmerksamkeit verbunden ist (Pinneo, 1966). 1974 beobachtete David Ingvar bei seinen Messungen einen Anstieg des cerebellären Blutflusses im präfrontalen Kortex während Ruhephasen (Ingvar, 1974). Auch Marcus Raichle entdeckte während seiner Experimente mit dem MRT, dass sich im Ruhezustand eine Gehirnregion entlang der Mittellinie stärker hervor tat, während in dieser Region bei Aktivierung der Gehirns durch eine Aufgabe eine verminderte Aktivität feststellbar war (Raichle et al., 2001). Sowohl Ingvars als auch Raichles Messungen ließen schon die Schlussfolgerung zu, dass sich Ruheaktivität auf bestimmte Gehirnareale lokalisieren ließ.

Zunächst wurde jedoch angenommen, dass es sich bei dieser Aktivitäten während der Ruhemesung um Störartefakte handelt. Da dieser unerklärliche Zufallsbefund in den neunziger Jahren aber bei immer mehr Experimenten berichtet wurde und auch gewissen Regionen zugeordnet werden konnte (Biswal et al., 1995), zeigte sich bald, dass diese gesteigerte Gehirnaktivität während Ruhemessungen eher etwas anderes als ein Artefakt darstellen musste. Shulman machte sich 1997 an ein Experiment, speziell die unerwartete Ruheaktivität betreffend. Hierfür wurden Daten von 9 Positron Emissions Tomographie (kurz: PET)-Studien neu untersucht und analysiert und eine aktive Aufgabe direkt mit einer passiven Aufgabe verglichen. Dabei konnte durch Shulman gezeigt werden, dass bestimmte Gehirnareale während des Ruhezustands aktiv sind und sogenannte Ruhenetzwerke bildeten (Shulman et al., 1997).



(a) Frühe Abbildung von Ruhenetzwerken Buckner et al. (2008)



(b) Neuere Abbildung von Ruhenetzwerken Deco und Corbetta (2011)

Abb. 2.4: Ruhenetzwerke

Ruhenetzwerke wurden für visuelle, motorische, auditorische und ausführende Funktionen sowie für Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse gefunden (Andrews-Hanna et al., 2010; Auer, 2008; Kiviniemi, 2008; Mantini et al., 2007b; Damoiseaux et al., 2006; Fox et al., 2006; Raichle et al., 2001). Eines der wichtigsten und am besten untersuchten Ruhenetzwerke ist dabei das Default Mode Network (kurz: DMN). Dieses umfasst den Cortex parietalis medialis im Bereich des posterioren cingulären Cortex (kurz: PCC) und Precuneus, den Cortex praefrontalis medialis (kurz: MPFC), den Cortex parietalis inferior (kurz: IPC), den Lobus temporalis medialis (inkl. Hippocampus) und den Gyrus angularis (Andrews-Hanna et al., 2010; Mantini et al., 2007b; Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001).

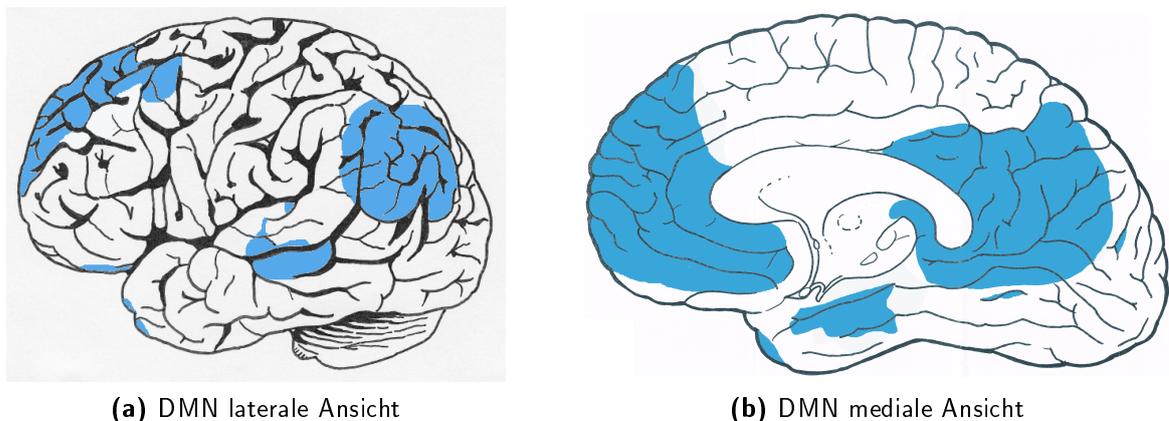


Abb. 2.5: Schematische Darstellung des Default Mode Network (vgl. (Carhart-Harris et al., 2008))

Es wird angenommen, dass das Default Mode Network durch Selbstreflexion, Tagträume und das Wiedererleben von Erinnerungen aktiv wird (Shulman et al., 1997; Mazoyer et al., 2001; Raichle et al., 2001; Buckner und Carroll, 2007). Auch scheint es wichtig für das episodische Gedächtnis zu sein, wofür der Hippocampus in Verbindung mit dem medialen Temporallappen und dem posterioren Cingulum als Teile des Default Mode Network mit verantwortlich sind (vgl. (Greicius et al., 2009)). Nach Raichle und Snyder spielt das Default Mode Network auch eine Rolle für die generelle Funktionalität des Gehirns (Raichle und Snyder, 2007). Daneben beschreibt Vincent et al. eine Verbindung des Hippocampus mit dem parietalen Kortex, die bei empirischen Lernprozessen mit beteiligt sein soll (Vincent et al., 2006).

Bei der Ausführung von aktiven Aufgaben vermindert sich dagegen die Aktivität im Default Mode Network. Je höher dabei der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe steigt, desto größer ist auch die Aktivitätsminderung im Default Mode Network (McKiernan et al., 2003). Hier stellt sich die Frage, ob durch eine aktive Aufgabe das Default Mode Network ausgeschaltet wird oder vielmehr in den Hintergrund tritt, aber weiterhin in modifizierter Form aktiv bleibt, um weiterhin Signale von internen Prozessen und Empfindungen zu bearbeiten und Informationen über die eigenen Persönlichkeit, Örtlichkeit und zeitlichen Verlauf zu senden (Fransson, 2006).

Des Weiteren besteht eine funktionelle Verbindung zum frontoparietalen Executive Control Network (ECN), welches für aufmerksame, kognitive Aufgaben benötigt wird. Das frontoparietale Netzwerk antikorreliert dabei mit dem Default Mode Network. Das bedeutet, wenn sich der Fokus des Gehirns auf externe Aufgaben richtet, vermindert sich die Aktivität im Default Mode Network und erhöht sich gleichzeitig im Executive Control Network (Vanhaudenhuyse et al., 2010). Vincent et al. berichtete zudem über ein frontoparietales Kontrollnetzwerk, welches das frontoparietale und das Default Netzwerk miteinander verbindet und als Vermittlungsstelle dient (Vincent et al., 2008).

Das Netzwerk scheint sich erst im Verlauf des Kindheits- und Jugendalters zu entwickeln. Eine rudimentäre Anlage des Default Mode Network besteht bereits im Säuglingsalter (Gao et al., 2009). Funktionelle Verbindungen zwischen homotopenen Regionen der beiden Hemisphären sind dann im Kindesalter relativ gut ausgebildet. Weitere Verbindungen zwischen den verschiedenen Regionen, vor allem zwischen den posterioren und den frontalen Arealen (Fransson et al., 2011), entstehen erst mit zunehmendem Alter. Da auch die Myelinisierung der Nervenfasern mit dem Alter weiter voran schreitet, könnte dies ein Faktor für die ansteigende Integrität des Netzwerkes sein (Fair et al., 2008).

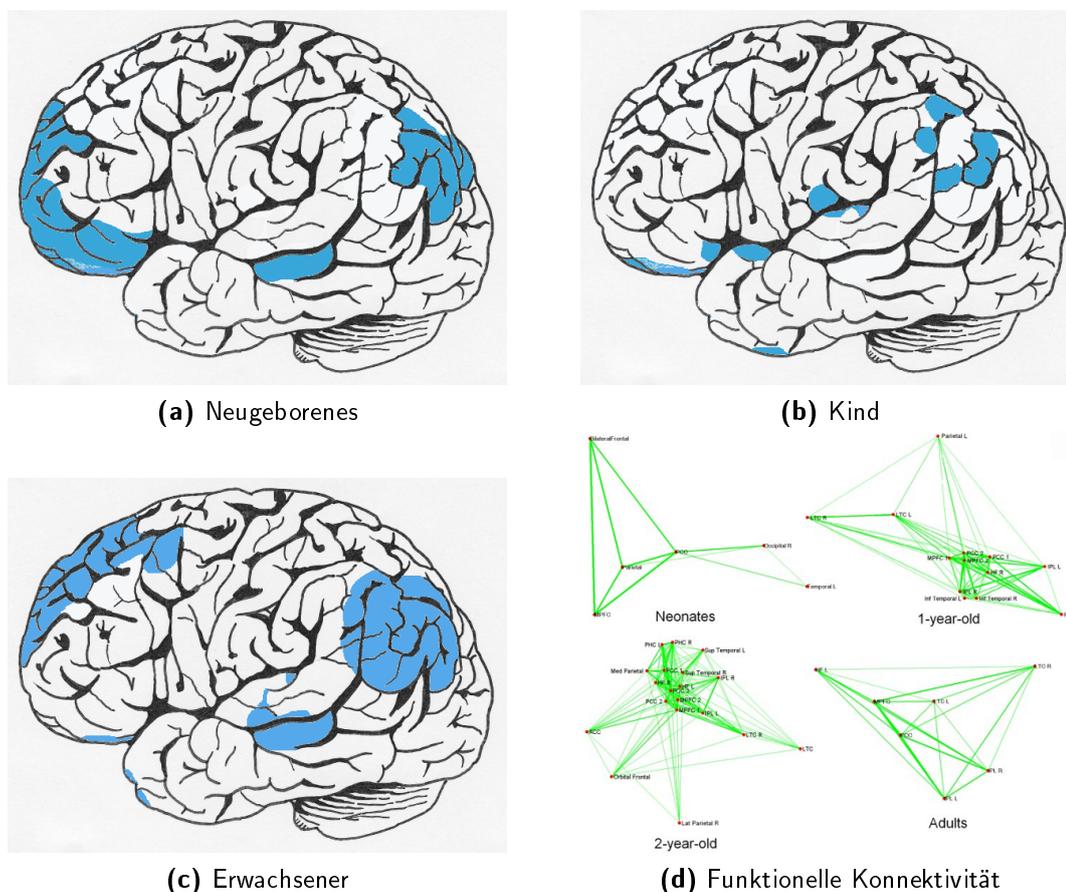


Abb. 2.6: Schematische Darstellung der Ruhenetzwerke in verschiedenen Entwicklungsphasen (vgl. (Gao et al., 2009))

2.5.2 Korrelation zum EEG

Die bekannten Oszillationen im EEG während der Ruhephase mit geschlossenen Augen sind die alpha-Wellen mit $f = 8-12$ Hz (Berger, 1929; Goldman et al., 2002). Bei simultaner fMRT- und EEG-Messung finden sich im Gyrus cingularis und Cortex occipitalis positive Korrelationen zwischen alpha-Rhythmus und BOLD-Signal. Negativ korreliert dagegen ein Bereich des fronto-parietalen Netzwerkes, welches vor allem für Aufmerksamkeit und kognitive Prozesse zuständig ist. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass der mittlere Bereich des beta-Rhythmus mit $f = 17-23$ Hz ebenfalls positiv mit dem BOLD-Signal im Cingulum posterior und angrenzenden Precuneus sowie im Cortex präfrontalis dorsomedialis und temporoparietalis korreliert (Laufs et al., 2003; Mantini et al., 2007b). Delta- und theta-Rhythmen waren dagegen vermindert im frontalen und parieto-occipitalen Bereich sichtbar. Delta- und theta-Rhythmen zeigten sich verstärkt in zentralen, parietalen und occipitalen Regionen, welche zum auditorischen und visuellen sowie somato-motorischen Netzwerk gehören (Jann et al., 2010). Die positiv korrelierten Regionen des alpha- und beta-Rhythmus decken sich dagegen mit dem im vorherigen Kapitel genannten Default Mode Network.

Gleichzeitig mit der in Kap. 2.5.1 beschriebenen Entwicklung des Default Mode Network verändern sich die EEG-Wellen in der Adoleszenzphase. Die Gehirnentwicklung in dieser Phase ist verbunden mit einer Abnahme von oszillatorischen Aktivitäten im Delta- und Thetabereich unter Ruhebedingungen. Oszillationen des Alpha- und Betabandes nehmen dagegen zu (Konrad et al., 2013). Diese Studienergebnisse passen zu der Entwicklung des Ruhenetzwerkes und den oben beschriebenen EEG-Rhythmen, die während der Ruhephase präsent sind.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass tatsächlich eine gewisse Aktivität im Default Mode Network zu bestehen scheint und das BOLD-Signal nicht nur einen generell höheren Sauerstoffverbrauch als in anderen Regionen anzeigt. Die Aktivität im EEG entsteht durch ein Zusammenspiel der verschiedenen Netzwerke, wobei jedes einzelne Netzwerk eine individuelle Kombination an Rhythmen im EEG zeigt (Mantini et al., 2007b). Hierbei treten alpha- und beta-Rhythmen vor allem in Zusammenhang mit veränderten Bewusstseinszuständen (Lutz et al., 2004), integrativen Binding-Prozessen (Varela et al., 2001) und einer bewussten Wahrnehmung von Stimuli (Melloni et al., 2007) sowie Bewusstsein im Allgemeinen (Singer, 2001) auf. Da diese beiden Frequenzbandbreiten bei Aktivierung des Default Mode Network auftreten, wird dadurch die Theorie über die Funktionen des Default Mode Network verstärkt.

Im Gegensatz zum alpha-Rhythmus scheint das Default Mode Network jedoch nicht zwischen geschlossenen und geöffneten Augen zu differenzieren. Während es beim Augenöffnen zu einer alpha-Blockade kommt, zeigte sich beim Default Mode Network keine signifikante Differenz der Aktivität und der Lokalisation (Greicius et al., 2003). Hier stellt sich die Frage, in wie weit somit die alpha-Wellen die Aktivität im Default Mode Network repräsentieren können.

2.5.3 Konnektivität während Narkose

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Default Mode Network nicht nur während des Ruhezustands bei Bewusstsein aktiv ist, sondern auch während leichten Schlafphasen (Horowitz et al., 2008) und während der Sedation mit einem Anästhetikum, so dass das Default Mode Network nicht vom Bewusstsein abhängig zu sein scheint. Allerdings verringert sich unter Sedation die Konnektivität innerhalb des Default Mode Network. Greicius et al. fanden in seiner Studie eine verminderte Signalintensität im posterioren cingulären Cortex (Greicius et al., 2008) und Vincent et al. im medialen präfrontalen Kortex (Vincent et al., 2007). Hierbei spielt auch die Wahl des Anästhetikums eine Rolle. Während bei Sedation mit Midazolam die Konnektivität des Default Mode Network zum Precuneus verändert wird (Greicius et al., 2008), verändert sich unter Sevofluran die Verbindung zwischen Precuneus und Thalamus (Martuzzi et al., 2010). Zwei kürzlich publizierte Untersuchungen der RSN-Konnektivität unter Propofolanästhesie weisen auf eine abnehmende Konnektivität zwischen Thalamus und Kortex (Boveroux et al., 2010; Mhuircheartaigh et al., 2010) sowie innerhalb frontoparietaler Netzwerke hin, wohingegen die funktionelle Konnektivität im Bereich primärer sensorischer auditorischer und visueller Netzwerke weitestgehend unbeeinträchtigt blieb (Boveroux et al., 2010). Die genaueren Auswirkungen von Propofol auf das Default Mode Network wird durch unsere Studie näher untersucht und in Kap. 4.5 und 5.2 beschrieben.

Erst bei hirntoten Patienten zeigt sich keine Aktivität mehr im Default Mode Network. Die Schädigung des Default Mode Network scheint hier in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Komas zu stehen (Vanhaudenhuyse et al., 2010). Auch hier zeigte das Default Mode Network eine veränderte funktionelle Konnektivität im komatösen Zustand (Boly et al., 2009; Laureys, 2005; Laureys et al., 2000, 1999).



Abb. 2.7: Vergleich der Hirnaktivität während verschiedener Bewusstseinszuständen (Boly et al., 2008b)

Diese Veränderungen innerhalb des Default Mode Network und die gleichzeitig erhaltene Persistenz des Default Mode Network bei Sedation wie auch im Koma bestätigen die Hypothese, dass das Default Mode Network sowohl in bewussten als auch in unbewussten Prozessen involviert ist. Die Aktivität und das Zusammenspiel aller Anteile des Netzwerkes während der Ruhephasen ist jedoch für das Bewusstsein ausschlaggebend.

2.6 Narkose

Unter der Anästhesie versteht man die Beeinflussung verschiedener Teilaspekte. Zum Einen soll eine ausreichende Analgesie erreicht werden, um schmerzfrei operieren zu können. Zum Anderen soll das Erinnerungsvermögen ausgeschaltet und ein Bewusstseinsverlust herbeigeführt werden. Dafür werden reversibel Funktionen im Gehirn gehemmt, verbunden mit einer fakultativen Ausschaltung von vegetativen Funktionen wie Muskeltätigkeit, Hormonproduktion, Atmung und Kreislauf.

Für die Realisierung einer allgemeinen Narkose wird eine Kombination von Hypnotika, Narkosegasen, Opioiden und Muskelrelaxantien verwendet. Zur Vermeidung einer unerwünscht zu tiefen oder flachen Narkose muss der Patient kontinuierlich per Monitor überwacht werden, welcher jedoch nur unspezifische Überwachungsparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz misst. Für die Beurteilung der Narkosetiefe muss vorausgesetzt werden, dass eine genauere Kenntnis über die Wirkung der Medikamente auf die Gehirnfunktionen besteht.

Schon seit der ersten Narkose mit Äther 1846 stellte sich die Frage nach dem hypnotischen Wirkmechanismus von Anästhetika im zentralen Nervensystem. Da der Wirkmechanismus nicht auf einer gleichmäßigen, globalen Suppression beruht (Sukhotinsky et al., 2007), sind auch nach heutigem Wissensstand noch immer einige Mechanismen ungeklärt. So ist die Narkosetiefe nicht immer eindeutig feststellbar und es kommt bei 0,1 bis 0,2 Prozent der Operationen zu intraoperativer Wachheit (Wilhelm et al., 2005; Sebel et al., 2004; Mashour et al., 2012; Sandin et al., 2000; Ranta et al., 1998; Blokland et al., 2012).

2.7 Propofol

In dieser Studie sollte nun die Wirkung von Propofol auf verschiedene Gehirnregionen genauer untersucht werden. Das Medikament wird seit Beginn der achtziger Jahre (Kay und Stephenson, 1980; Rogers et al., 1980) in der Klinik regelmäßig für Narkosen verwendet. Eine bessere Kenntnis über dessen Wirkmechanismen auf die Gehirnfunktion sind daher von erheblicher Relevanz.

2.7.1 Struktur und Wirkungsweise

Propofol ist ein 2,6-Diisopropylphenol und erweist sich als sehr potentes Anästhetikum (James und Glen, 1980). Die Wirkung beruht hauptsächlich auf einer Verstärkung der Ligandenwirkung am GABA A-Rezeptor, was zu einer Verminderung der neuronalen (burst rate) Aktivität führt (Antkowiak, 1999; Franks, 2008; Brown et al., 2011). Dies ist in Abb. 2.8 dargestellt. Diskutiert werden aber auch eine unspezifische Wirkung an Lipidmembranen bzw. Veränderungen an Proteinuntereinheiten von Natriumkanälen und eine Inhibition der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (Hemmings et al., 2005).

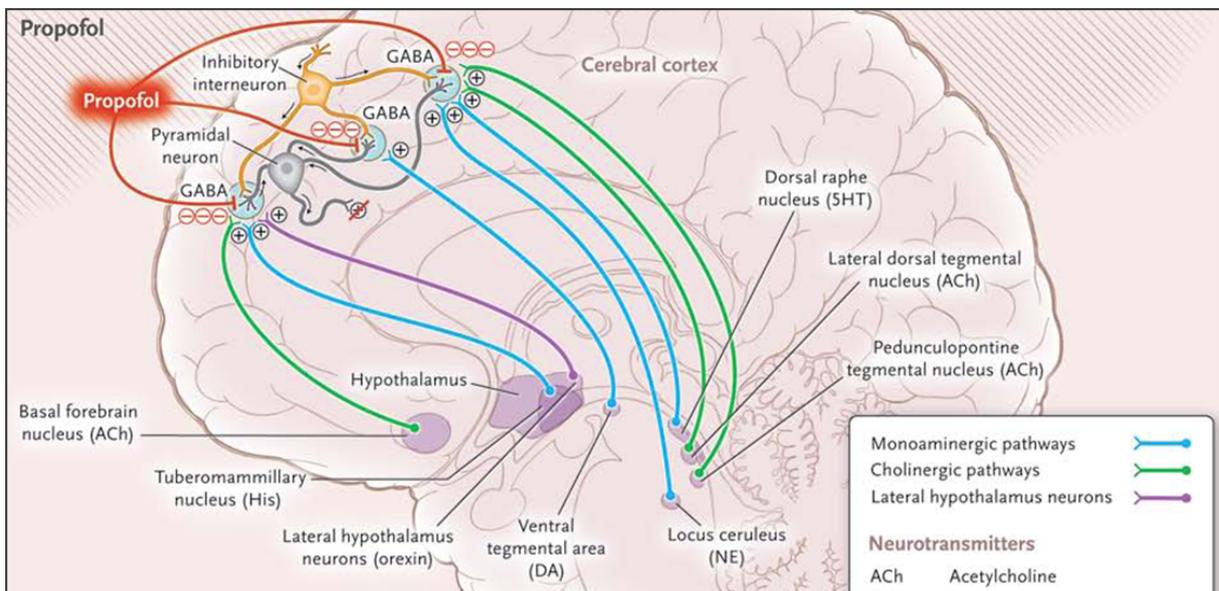


Abb. 2.8: Die Wirkungsweise von Propofol (Brown et al., 2010)

2.7.2 Pharmakokinetik

Propofol wird als wässrige Emulsion verabreicht, wobei das darin enthaltene Sojaöl, Ei-Phosphatid und Glycerin als Hilfsstoffe dienen. Das lipophile Narkotikum Propofol bindet im Plasma an Albumin, Erythrozyten und Lipidfraktionen, wobei nur der Anteil an ungebundenem Propofol für die pharmakologische Wirkung relevant ist. Die Verstoffwechslung erfolgt in der Leber. Hier erfolgt zunächst eine Kopplung der vorhandenen phenolischen OH-Gruppe mit Glucuron- und Schwefelsäure (Bienert et al., 2012). Danach wird eine neue OH-Gruppe durch Hydroxilierung am vierten C-Atom eingefügt, mit anschließender erneuter Kopplung. Die entstandenen Kopplungsprodukte werden renal eliminiert (Takizawa et al., 2005).

Propofol ist durch die geringe Plasmahalbwertszeit gut steuerbar. Bereits 20 - 30 Sekunden (Brown et al., 2011) nach intravenöser Applikation eines Bolus von 1,0 bis 2,5 mg/kg setzt der Bewusstseinsverlust ein (Brown et al., 2010). Um die Narkose aufrecht zu erhalten, muss Pro-

propofol kontinuierlich injiziert werden. Wird dagegen eine geringere Dosis kontinuierlich appliziert, kann ein Sedationsstadium induziert werden.

Bei Propofol spricht man auch von einer kontextsensitiven Halbwertszeit, das bedeutet eine Halbwertszeit einer Substanz in Abhängigkeit der Infusionsdauer (Bienert et al., 2012). Die Wirkdauer ist abhängig von der Infusionsdauer (Bienert et al., 2012). Es besteht eine starke Aufnahme in das Gewebe. Daraus folgend ist die Eliminationsdauer wesentlich länger als die Wirkdauer und die beta-Eliminationsphase kann bis zu sieben Stunden andauern (Bienert et al., 2012).

Für die Studie war Propofol insbesondere auch deswegen so gut geeignet, da es nicht mit der Reaktion des cerebralen Blutflusses und den Strömungseigenschaften des Blutes interferiert (Johnston et al., 2003; Veselis et al., 2005). Die gemessenen fMRT-Daten wurden somit durch das Propofol nicht verändert.

2.7.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Nebenwirkungen von Propofol sind brennende Injektionsschmerzen (Rogers et al., 1980), Atemdepressionen sowie eine vasodilatative und negativ inotrope Wirkung (Lüllmann et al., 2006). Bei langsamer Steigerung der Dosis kann ein Erregungsstadium mit Euphorie und gesteigertem Redebedürfnis auftreten (Brown et al., 2011, 2010).

Sehr selten tritt bei einer hochdosierten (> 4 mg/kg pro Stunde [h]) Langzeitsedierung ($> t = 48$ Stunden) das sogenannte Propofol-Infusions-Syndrom auf. Das Propofol-Infusions-Syndrom äußert sich durch Rhabdomyolyse, metabolische Azidose, Hyperkaliämie sowie Nieren- und Herz-Kreislauf-Versagen und geht mit einer hohen Mortalität einher (Laquay et al., 2010; Diedrich und Brown, 2011).

Eine Kontraindikation besteht bei Hyperreagibilität auf Propofol beziehungsweise auf Bestandteile der Emulsion.

2.8 Stand der Forschung

Die Folgen einer gestörten Narkose, welche nicht immer wahrgenommen werden und das Missverhältnis zwischen Annahme und tatsächlicher Narkosetiefe und damit verbundener Wahrnehmung hat die Forschung dazu veranlasst, die Auswirkungen der Anästhesie besser verstehen zu wollen, um damit eine Möglichkeit zu schaffen, die Patientenerfahrung besser vorhersagen und steuern zu können. Die neurologischen Aspekte der hypnotischen Wirkung von Anästhetika bzw Bewusstlosigkeit ganz Allgemein sind bisher kaum geklärt. Trotz der unterschiedlichen Wirkungsweise sowie der verschiedenen Molekular- und Strukturformen der Anästhetika wirken sie alle auf das Bewusstsein und führen zu einem Verlust des Bewusstseins (kurz: LOC) (Brown

et al., 2010; Alkire, 2008; Franks, 2008; Grasshoff et al., 2006). Die intrinsische Gehirnaktivität, welche durch Veränderungen des BOLD-Signals während fMRT-Messungen aufgezeichnet werden kann, wird als aufschlussreicher Anhaltspunkt hinsichtlich der Organisationsstruktur des Gehirns angesehen (Fox und Raichle, 2007). Theoretische Modelle gehen davon aus, dass die vernetzte Informationskapazität des Gehirns verändert und geschwächt wird (Brown et al., 2011; Alkire, 2008; Grasshoff et al., 2006; Baars et al., 2003). Um dieses theoretische Modell zu überprüfen, befassten sich schon mehrere Studien mit den Effekten der Anästhesie auf die funktionelle Konnektivität und konnten Veränderungen von Verbindungen zwischen corticalen und subcorticalen Netzwerken aufzeigen (Boveroux et al., 2010; Mhuirheartaigh et al., 2010; Tononi, 2010; Greicius et al., 2008).

Mit der kombinierten Analyse von EEG/AEP und fMRT in Narkose wollten wir den Einfluss von Propofol auf die funktionelle Konnektivität des Gehirns weiter untersuchen. Die verknüpfte Analyse beider Daten sollte zu einem besseren Verständnis der Mechanismen, die hinter den Änderungen hirnelektrischer Aktivität sowie der durch Anästhetika induzierten Bewusstlosigkeit stehen, beitragen und Aussagen über die Kausalität der Interaktion zwischen Hirnarealen unter der Wirkung der Anästhesie ermöglichen.

Wie bereits in Kapitel 2.6 erwähnt, erfolgt die Narkose durch eine Kombination verschiedener Anästhetika, die jede Teilkomponente (Hypnose, Amnesie und Analgesie) individuell beeinflussen und durch unspezifische Überwachungsparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Schwitzen überwacht wird. Diese surrogaten Parameter reflektieren zwar Effekte der zentralen Anästhetikawirkung, ermöglichen jedoch keinen direkten Aufschluss über Vorgänge im Gehirn, dem Hauptwirkort der hypnotischen Komponente der Anästhesie.

Eine viel versprechende Methode, die funktionelle Wirkung der Anästhetika am Gehirn zu messen, ist die Untersuchung des EEGs und evozierter Potenziale, insbesondere von AEPs. Verschiedene Narkosemonitore existieren, die auf EEG und AEP basierende Indizes errechnen, um die Tiefe der Bewusstlosigkeit zu quantifizieren (Rampil, 1998; Wilhelm et al., 2005). Ziele des EEG- und AEP-Narkosemonitorings sind die Vermeidung intraoperativer Wachheit unter Allgemeinanästhesie, die aufgrund der möglichen Folgeschäden ein ernst zu nehmendes Risiko darstellt (Sandin et al., 2000), als auch die Optimierung der Narkosesteuerung, zur Reduzierung der durch Anästhetika induzierten Nebenwirkungen und die Verkürzung der Aufwachzeit. Bisherige Ansätze zur Optimierung der Narkosetiefemessung beruhen primär auf empirisch gewonnenen Kenngrößen des EEG und AEP (Wilhelm et al., 2005; Bruhn et al., 2000) und daraus abgeleiteten hypothetischen Mechanismen. Entsprechend konnte bislang kein Goldstandard der Narkosetiefemessung etabliert werden. Ziel der weiteren Entwicklung muss daher eine Quantifizierung der hypnotischen Komponente anhand von Parametern sein, die zugrunde liegende Effekte auf der Ebene der systemischen Informationsverarbeitung im Gehirn reflektieren.

Die strukturelle Variabilität der Wirkstoffe legt nahe, dass sich durch Anästhetika induzierte Bewusstlosigkeit nicht allein durch eine spezifische Wirkung an einem Rezeptor oder einer Gehirnstruktur erklären lässt, sondern auf einer veränderten funktionellen Konnektivität kortikaler und subkortikaler neuronaler Netzwerke beruht (John und Prichep, 2005). PET-Untersuchungen unter Narkose zeigen eine dosisabhängige Stoffwechselabnahme von kortikalen und subkortikalen Arealen, wobei der Thalamus und der posteriore mediale Parietallappen eine besondere Rolle zu spielen scheinen (Kaisti et al., 2002; Hagmann et al., 2008). Welche Rolle der Thalamus bei der Regulation relevanter kortikaler Netzwerke spielt, ist eine der zentralen Fragen der aktuellen Forschung. Nicht alle Anästhetika scheinen eine direkte Wirkung auf den Thalamus zu haben, so dass eine indirekte Wirkung über eine veränderte thalamokortikale Konnektivität diskutiert wird (White und Alkire, 2003). Ein spezieller Aspekt liegt in der Beobachtung des Übergangs zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit, der von einigen Autoren als Kontinuum interpretiert wird, während andere dies als Sprung im Sinne eines On-Off Phänomens deuten (Alkire, 2008).

Während frühere fMRT-Studien eine persistierende Gehirnaktivität und eine erhaltene räumliche Netzwerkorganisation während leichtem Schlaf und Sedierung berichteten (Greicius et al., 2008; Horovitz et al., 2008; Larson-Prior et al., 2009), zeigten neuere Studien eine vom Bewusstseinzustand abhängige Anpassung der Gehirnstruktur.

Gezielte Analysen einzelner Komponenten, wie des posteriorer cingulärer Cortex, deuten darauf hin, dass sich die verschiedenen Bewusstseinszustände nicht auf einen einheitlichen Mechanismus zurückführen lassen, sondern in der funktionellen Konnektivität einzelner Netzwerkbestandteile unterscheiden (Horovitz et al., 2008; Greicius et al., 2008; Stamatakis et al., 2010). So weisen, wie bereits in Kap. 2.5.3 erwähnt, zwei kürzlich publizierte Untersuchungen der RSN-Konnektivität unter Propofolanästhesie auf eine abnehmende Konnektivität zwischen Thalamus und Kortex (Boveroux et al., 2010; Mhuircheartaigh et al., 2010) sowie innerhalb frontoparietaler Netzwerke hin. Allerdings blieb die funktionelle Konnektivität im Bereich primärer sensorischer auditorischer und visueller Netzwerke weitestgehend unbeeinträchtigt (Boveroux et al., 2010). Die Basis dieser funktionellen Dissoziation ist bisher unklar. Unmittelbar verknüpft mit der Frage nach der hypnotischen Anästhesiekomponente ist die Frage nach neuronalen Korrelaten des Bewusstseins (Alkire, 2008; Metzinger, 2005; Crick und Koch, 2003). Rein phänomenologisch wurde eine Unterscheidung zwischen der Ausprägung und dem Inhalt des Bewusstseins sowie zwischen intrinsischen und extrinsischen Bewusstseinsinhalten vorgeschlagen (Boly et al., 2008b,a). Ferner könnte das Bewusstsein mit dem Grad der (kortikalen) Integrationsfähigkeit von Information korrelieren (Alkire, 2008), eine Annahme die sich gut mit der Global Workspace Theorie vereinbaren lässt, die die Notwendigkeit einer funktionellen Kopplung der Information von primär sensorischen und höheren kognitiven (frontoparietalen) Netzwerken betont (Baars et al., 2003).

Gegen Ende der Auswertungsphase unserer Studie stellte Boveroux et al., wie schon weiter oben erwähnt, eine erste Veröffentlichung zu diesem Thema vor. Dieses Paper bestätigte unsere Ergebnisse und die Relevanz der Studie, wobei wir darüber hinaus eine Kombination von EEG/AEP und fMRT durchgeführt hatten, was der Studie eine weiterführende zusätzliche Komponente verleiht.

3 Methodik

3.1 Antrag und Ethikvotum

Das Studienprotokoll entsprach den Vereinbarungen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und genehmigt. Das Ethikvotum der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München vom 5. Februar 2009 findet sich im Anhang (vgl. Anhang A.1).

3.2 Fallzahl

Für die Studie war ursprünglich eine Anzahl von 15 Probanden vorgesehen. Diese richtete sich nach einer Fallzahlabeschätzung, die in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (Klinikum Rechts der Isar, TU München) festgelegt wurde. Basierend auf einer Pilotstudie an 15 Probanden mit Messung unter Propofol- und Sevoflurananästhesie (Horn et al., 2009) ist ein medizinisch relevanter Medikamenteneffekt auf EEG und AEP von 0,15 Einheiten anzunehmen. Unter der Annahme, dass die Standardabweichung zwischen den Werten in der Zielvariable eines Probanden 0,2 beträgt, werden 15 Probanden benötigt, um einen Unterschied von 0,15 auf dem zweiseitigen 5% Signifikanzniveau mit einer Power von 80% nachzuweisen (Pearson und Hartley, 1970). Medikamenteneffekte auf die fMRT werden in einer vergleichbaren Größenordnung erwartet (Kaisti et al., 2002; Mhuircheartaigh et al., 2010; Plourde et al., 2006; Wagner et al., 2007). Eine Identifizierung einzelner RSN wurde auf der Basis von 15 Probanden nachgewiesen (Mantini et al., 2007b). Da wir jedoch aufgrund grosser Unruhe der Probanden sowohl während der Vollnarkose als auch während der Teilnarkose Daten von zwei Probanden von vornherein ausschließen mussten, erfolgten zwei weitere Messungen mit zusätzlichen Probanden, um die oben genannte Fallzahl von 15 Probanden zu erreichen.

3.3 Probandenauswahl

17 gesunde, männliche Probanden im Alter zwischen 21 und 32 Jahre (Median 26 Jahre) wurden für die Studie randomisiert ausgewählt, wobei alle Probanden Rechtshänder waren, keine Medikamente oder Drogen einnahmen und keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen aufwiesen. Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis. Alle Probanden wurden über den genauen Studienablauf, die Fragestellung der Studie und die Risiken einer Narkose aufgeklärt und waren mit einer Teilnahme einverstanden (Einverständniserklärungen im Anhang B.1). Die Anamnese ergab keine Hinweise auf Propofolunverträglichkeiten. Personen mit Vorerkrankungen, elektronisch aktiven Implantaten wie zum Beispiel

Herzschrittmacher, Klaustrophobie und Tätigkeiten in der metallverarbeitenden Industrie wurden von vornherein ausgeschlossen. Eine Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tab. 3.1. Auch die medizinische Untersuchung sowie die Messung von Herzfrequenz und Blutdruck ergab keinerlei Auffälligkeiten.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter über 18 Jahre	Einnahme von zentralnervös wirksamen Substanzen
Körperlicher Allgemeinzustand ASA 1	Neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen
Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung	Schwerhörigkeit bzw. Taubheit
Männliche Probanden (Eliminierung von geschlechtsspezifischen Unterschieden)	Allergische Diathese
Muttersprache Deutsch (Vermeidung von Verständigungsschwierigkeiten)	Kontraindikationen gegen das verwendete Medikament
	Störungen der gastrointestinalen Motilität, z.B. Hernien, Ileus, Refluxösophagitis
	Klaustrophobie
	Jegliche Art von Metallimplantaten
	Personen, die in der Woche vor der Untersuchung Schleifarbeiten oder ähnliches an metallischen Werkstoffen durchgeführt haben

Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probanden wurden angewiesen, zwölf Stunden vor Untersuchungsbeginn eine strikte Alkohol-, Nikotin- und Koffeinkarenz einzuhalten und ab sechs Stunden davor nüchtern zu bleiben.

Messdaten von Probanden, die während der MRT-Messung Kopfbewegungen über 2 Millimeter [mm] aufwiesen, wurden in der Datenauswertung nicht berücksichtigt. Für die Auswertung konnten somit die Daten von 12 gesunden, männlichen Probanden mit einem Durchschnittsalter von 25,8 Jahren \pm 3,0 Standardabweichungen (kurz: SD) verwendet werden. In Tab. 3.2 ist dargestellt, welche fMRT Messungen und Probanden in die Auswertung eingeschlossen werden konnten.

	Wachzustand	LOC	0.5 LOC	
Proband 1	OK	OK	fehlt	X
Proband 2	OK	Bewegungen	Bewegungen	✓
Proband 3	OK	Bewegungen am Ende	OK	✓
Proband 4	OK	OK	Bewegungen	✓
Proband 5	OK	OK	OK	✓
Proband 6	OK	Bewegungen am Anfang	OK	✓
Proband 7	-	OK	OK	X
Proband 8	OK	OK	Bewegungen	✓
Proband 9	OK	OK	Bewegungen	✓
Proband 10	OK	OK	OK	✓
Proband 11	OK	OK	OK	✓
Proband 12	OK	(OK)	OK	X
Proband 13	OK	OK	OK	✓
Proband 14	OK	Bewegungen	Bewegungen	X
Proband 15	OK	OK	Bewegungen	✓
Proband 16	OK	OK	OK	✓
Proband 17	OK	frontal abgeschnitten	frontal abgeschnitten	X

Tabelle 3.2: Verwendete Probandendaten

3.4 Versuchsaufbau und Datenerhebung

Alle Messungen fanden am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München in der Abteilung für Neuroradiologie im Neuro-Kopf-Zentrum statt. Hier befindet sich ein MRT-Scanner Achieva Quassar Dual 3.0 T 16CH der Firma Philips (Eindhoven, Holland) mit einer acht- und einer sechzehn-Kanal Kopfspule. Ein vollständig ausgerüsteter, für das MRT tauglicher Arbeitsplatz der Anästhesie ist dort ebenfalls vorhanden, so dass alle apparativen und personellen Voraussetzungen inklusive Notfallbereitschaft gegeben waren. Die Vitalparameter wurden mittels eines Monitors AS3R von Datex-Ohmeda (Helsinki, Finnland) kontinuierlich überwacht. Hier wurden Elektrokardiographie (kurz: EKG), Herzfrequenz, Blutdruck, endexpiratorische Kohlendioxid (kurz: CO₂)-Konzentration und Sauerstoff (kurz: O₂)-Sättigung (Pulsoxymetrie) während der gesamten Messperiode aufgezeichnet. Zusätzlich wurden Atemfrequenz und -tiefe mit einem MRT-tauglichen Atemgurt von Biopac Systems (Goleta CA, USA) kontrolliert. Der Proband erhielt zudem Sauerstoff über eine Nasensonde.

Für die EEG-Signal-Ableitung wurde dem Probanden die für das MRT geeignete 64-Kanal-EEG-Haube Easyccap (MES medizinelektronik Gmbh, Gilching, Deutschland) mit integrier-

ten nicht ferromagnetischen Ringelektroden aufgesetzt. Die Haube ist mit einem hochauflösenden 64-Kanal-EEG-Verstärker Brain Amp MR (Brain Products, München, Deutschland) ausgestattet. Aufgezeichnet wurde das EEG mit Hilfe des Datenaquisitionsprogramms Brain Vision Recorder (Brain Products) mit einer Abtastrate von fünf kHz und einer Auflösung von 100 nV. Eine EEG-Elektrode wurde auf der Brust des Probanden platziert und konnte so gleichzeitig eine EKG-Kurve (Auflösung 500 nV) des Probanden aufzeichnen.

Die akustischen Reize wurden dem Probanden mittels MRT-tauglichen Kopfhörern übermittelt. Hierfür wurden dem Probanden Klickgeräusche mit einer Lautstärke von 70 Dezibel (mit A-Frequenzbewertung) [dB(A)] direkt am Ohr vorgespielt. Die Repetitionsrate liegt bei circa acht Hz. Das Abspielen der Klicklaute erfolgte als Sparse-Sampling (vgl. Abb. 3.1). Das heißt, die EEG-Aufzeichnung der Klickgeräusche und das Abspielen der Laute erfolgte in den acht Sekunden langen Pausen zwischen den fMRT-Messungen. Damit wurde eine störungsfreie Aufzeichnung der akustisch evozierten Potentiale gewährleistet. Zusätzlich erfolgte die Darbietung randomisiert in nur 50 Prozent der Pausen und in einem variablem Interstimulusabstand (100 ms \pm 10%). Ziel war es hierbei, eine Habituation des Probanden an die Klickgeräusche zu verhindern. Direkt nach der Pause schließt sich die echoplanare Bildgebungs (kurz: EPI)-Sequenz an.

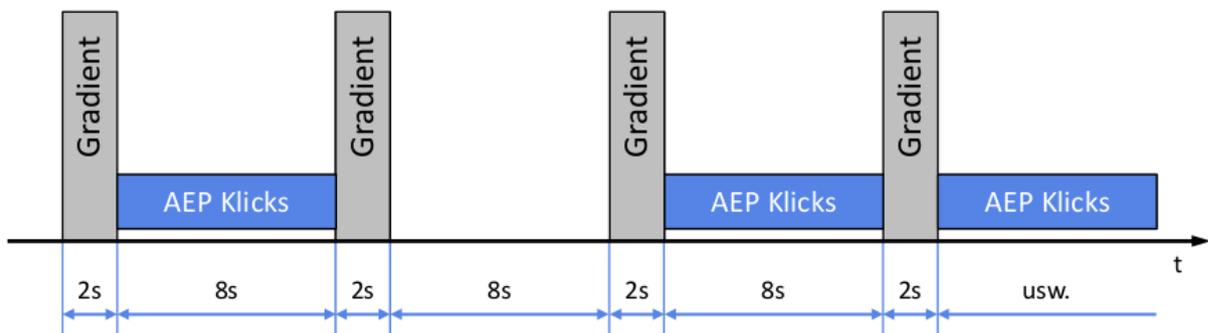


Abb. 3.1: Sparse-Sampling

In einem zweiten Teil des Experimentes, welcher nicht Bestandteil der hier vorliegenden Dissertation ist und daher im folgenden kurz zusammen gefasst wird, wurden dem Probanden visuelle Stimuli durch einen Projektor über einen Spiegel an der Kopfspule zu einer Projektionsleinwand im MRT-Scanner präsentiert. Gezeigt wurde ein visuelles Paradigma (vgl. Abb. 3.2). In der Mitte des ersten Bildes befindet sich ein kleines Kreuz, welches vom Probanden fixiert werden soll. Um das Kreuz sind kreisförmig mehrere Punkte angeordnet, die in zwei Bildern alternierend und um wenige Grad x zueinander versetzt projiziert werden, so dass beim Betrachter eine bistabile subjektive Drehbewegung induziert wird. Ähnlich wie bei einer klassisch ambigüösen Figur wie zum Beispiel dem Neckar-Würfel vollzieht diese Drehbewegung einen spontanen Perzeptwechsel nach einem zufälligem Zeitintervall (Wohlschläger, 2000). Das heißt,

die scheinbare Drehbewegung der Punkte scheint sich für die Wahrnehmung des Probanden plötzlich umzukehren.

In einer Studie über die perzeptuelle Integration von sensorischer Information im visuellen System wurde ein - für dieses Experiment besonders relevantes Thema - behandelt. Eine lang diskutierte Frage ist, ob spontane Perzeptwechsel auf der Ebene der sensorischen Verarbeitung entstehen oder von höheren Hirnstrukturen initiiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass spontane Perzeptwechsel im visuellen System mit Aktivitätsschwankungen in spezifischen sensorischen Arealen assoziiert waren, welche der Aktivierung höherer kognitiver Areale vorausgingen (Ilg et al., 2008a,b). Dies lässt vermuten, dass Perzeptwechsel mit der Integration von sensorischer Information in primärverarbeitenden Arealen assoziiert sind und somit zeitliche Eigenschaften lokaler Bindingprozesse widerspiegeln, die mit bewusster Wahrnehmung in Zusammenhang gebracht werden (Singer, 2001). Untersuchungen an anästhesierten Affen weisen darauf hin, dass es unter Narkose zu einer signifikanten Verlangsamung der sensorischen Integration und Perzeptwechselrate kommt (Leopold et al., 2003).

Die Präsentation erfolgte ohne Trigger. Für die Aufgabe hielt der Proband einen Schalter in der rechten Hand. Dieser sollte gedrückt werden, sobald der Proband einen subjektiven Richtungswechsel wahrnimmt. Nach dem Drücken des Schalters verschwindet der visuelle Stimulus und taucht nach einem unterschiedlich langem Zeitraum wieder auf.

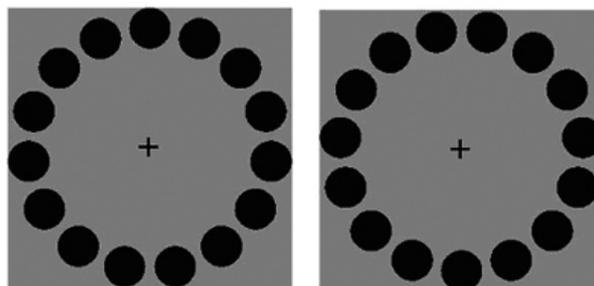


Abb. 3.2: Visuelles Paradigma - Kreis

Um bei den visuell evozierten Potentialen die Reaktionszeit berücksichtigen zu können, wurde diese mittels eines Reaktionszeittests ebenfalls erfasst. Das heißt, dem Probanden wurde in unregelmäßigen Abständen ein schwarzes Kreuz auf der Leinwand gezeigt. Sobald der Proband das Kreuz sah, drückte er auf den Schalter in seiner rechten Hand und das Kreuz verschwand wieder. Die Zeit von der Realisierung des Sehens des Kreuzes bis zum aktiven Bedienen des Schalters stellt die Reaktionszeit dar. Die Aufzeichnung der Reaktionszeit erfolgte unabhängig von einer MRT-Aufnahme.

3.4.1 Apparaturen und Programme

Für das Experiment wurden drei nebeneinander liegende Räumlichkeiten benötigt: einen Techni- raum, einen MRT-Raum und einen Konsolen-Raum. Im Techni- raum befanden sich ver- schiedene, zum MRT gehörende Geräte wie das MR-clockboard, welches mit einer Synchro- nisationsbox im Konsolen-Raum verbunden war, um die zeitgleiche Aufzeichnung des EEGs und des fMRTs zu koordinieren. Des weiteren war im Techni- raum ein Beamer für die visu- elle Präsentation des Paradigmas positioniert und mit einem Computer im Konsolen-Raum verbunden. Der Konsolen-Raum beherbergte verschieden Computer, die MRT-Konsole und das EEG-Gerät. Von hier aus bestanden verschiedene Verbindungen zu den im MRT-Raum befindlichen Utensilien wie Kopfhörer, einem Schalter, den EEG-Elektroden und -Verstärker, dem Atemgurt, Pulsoxymeter, EKG und Blutdruckmanschette und einer Notfallklingel. Weiter- re Verbindungen verliefen innerhalb des Konsolenraumes zwischen einem Copmputer und dem EEG-Gerät zur Steuerung der akustischen Signale, zwischen der MRT-Konsole und dem EEG- Gerät sowie zwischen der MRT-Konsole und einem weiteren Computer zur Datensicherung. Eine detaillierte Skizze des Versuchsaufbaus zeigt Abbildung 3.3.

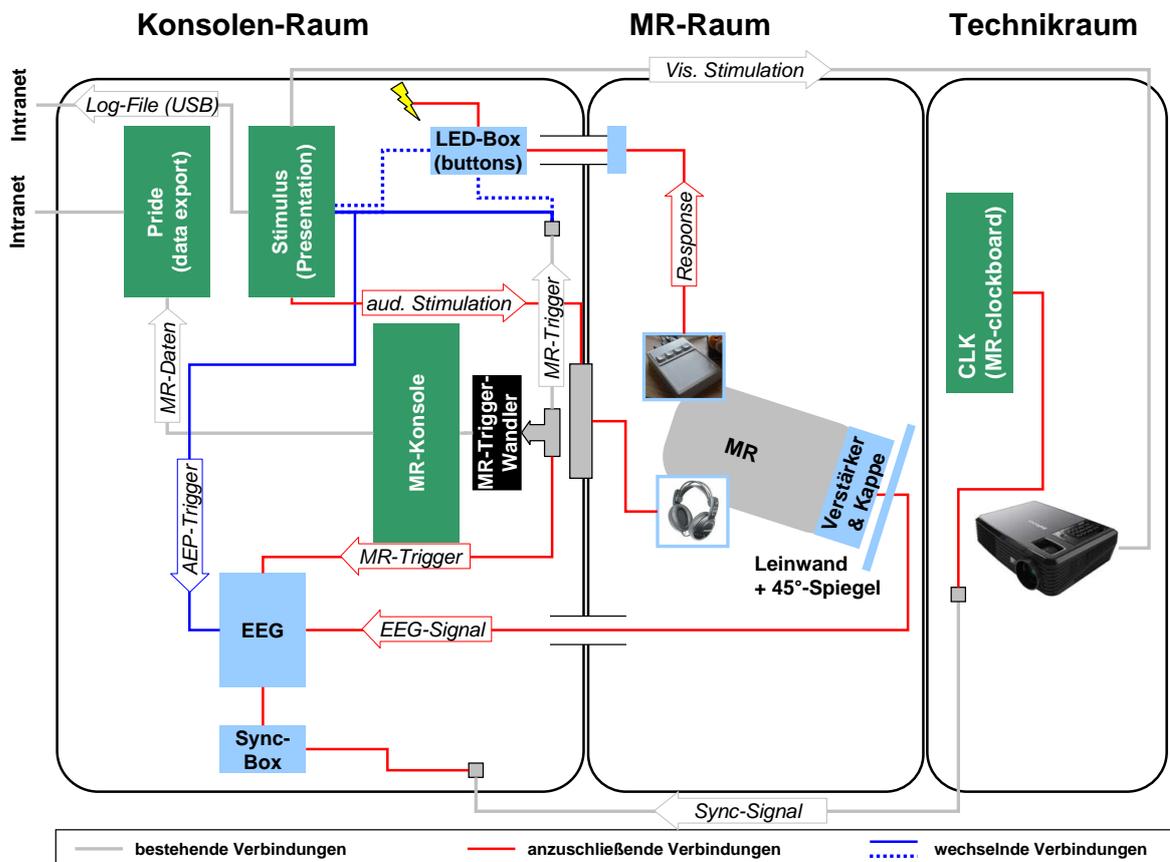


Abb. 3.3: Skizze des Versuchsaufbaus

Die Präsentation der akustischen und visuellen Stimuli, die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit, die Synchronisation der Stimuli mit dem Scanner sowie die Aufzeichnung der Verhaltensdaten und Scanner-Pulse erfolgt mit der Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, USA). Die fMRT-Messungen erfolgen unter kontinuierlicher EEG-Aufzeichnung. Sämtliche Vitalparameter werden an einen Datenerfassungsrechner übertragen und dort gespeichert. Alle Rohdaten werden unmittelbar nach der Messung auf einem gespiegelten RAID-System gesichert.

Eine nähere Beschreibung der verwendeten Software für die Auswertung findet sich in Kap. 3.6. Des Weiteren findet sich eine detaillierte Auflistung der verwendeten Geräte und Programme im Anhang D.1.

3.4.2 Anästhesie

Die während des Experimentes durchgeführte Anästhesie mit Propofol wurde von erfahrenen Fachärzten für Anästhesie überwacht. Nach der wachen Phase wurde das Propofol intravenös über eine Target-Controlled-Infusion Pumpe von Braun (Melsungen, Deutschland) langsam bis zum Bewusstseinsverlust aufdosiert. Die Erhöhung der Propofolkonzentration erfolgte dabei schrittweise um $0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$, beginnend bei einer Konzentration von $1,2 \mu\text{g}/\text{ml}$. Unter der Annahme, dass der Bewusstseinsverlust mit dem Verlust der willkürlichen, motorischen Reaktion einhergeht, wurde dies durch eine Aufforderung an den Probanden, die Hand des Anästhesisten zu drücken, getestet. Erfolgte nach mehrmaliger Aufforderung keine Reaktion mehr, war der Bewusstseinsverlust eingetreten und eine weitere Erhöhung der Dosis wurde gestoppt. Dieses Stadium des Bewusstseinsverlustes entsprach etwa dem Level 6 auf der Sedationsskala von Ramsay (Tab. 3.3). Die bis dahin erreichte Dosierung wurde über die Messung hinweg aufrecht erhalten. Danach wurde die weitere Verabreichung von Propofol gestoppt bis zum Wiedererreichen des vollen Bewusstseins.

Sedationslevel	Sedationszustand	Aktivitätslevel
0	Wachzustand	Orientiert.
1	Mässige Sedierung	Agitiertheit, Unruhe, Angst.
2	Leichte Sedierung	Orientiert, kooperativ und ruhig.
3	Mittel starke Sedierung	Schlafend, aber kooperativ. Patient reagiert auf Kommandos und Ansprache.
4	Tiefe Sedierung	Patient zeigt lebhaftere Reaktion auf laute auditorische Stimuli oder Schmerzreize.
5	Narkose	Patient zeigt träge Reaktion auf laute auditorische Stimuli oder Schmerzreize.
6	Tiefes Koma	Patient zeigt keine Reaktion auf laute auditorische Stimuli oder Schmerzreize.

Tabelle 3.3: Sedationsskala nach Ramsay (Ramsay et al., 1974)

Die Dosis lag dabei zwischen 2,4 $\mu\text{g/ml}$ und 4,1 $\mu\text{g/ml}$ Propofol (Median: 2,97 $\mu\text{g/ml}$ mit einer SD von 0,47 $\mu\text{g/ml}$) (siehe auch Tab. 3.4). Dieser Bereich der Propofoldosen entsprechen den in der Klinik üblichen Dosen.

	Propofoldosis während LOC [$\mu\text{g/ml}$]	Propofoldosis während Sedierung [$\mu\text{g/ml}$]
Proband 1	3,4	1,7
Proband 2	2,4	1,2
Proband 3	2,6	1,3
Proband 4	2,6	1,3
Proband 5	2,9	1,5
Proband 6	3,0	1,5
Proband 7	2,7	1,4
Proband 8	2,6	1,3
Proband 9	2,9	1,4
Proband 10	2,8	1,4
Proband 11	3,2	1,6
Proband 12	4,0	2,0
Proband 13	3,0	1,5
Proband 14	4,1	1,9
Proband 15	2,8	1,4
Proband 16	2,6	1,3
Proband 17	2,8	1,4

Tabelle 3.4: Verwendete Propofoldosis

Während der Sedierungsphase wurde dem Probanden die Hälfte der Dosis verabreicht, die dieser für den Bewusstseinsverlust benötigte, so dass das aktive Handeln bei den Tests zur Ermittlung der visuellen Perzeptwechsel und der Reaktionszeit möglich war. Während dieser Phase entsprach das Bewusstseinsstadium auf der Skala von Ramsey etwa dem Level 2 (vgl. Tab. 3.3). Es traten jedoch, bedingt durch das Sedationslevel, starke Bewegungsartefakte während der Messung auf, so dass die Daten der fMRT-Messung nicht für eine weitere Analyse genutzt werden konnten.

3.5 Versuchsdurchführung

Die Messungen dauerten inklusive Vorbereitung durchschnittlich sechs Stunden. Der Ablauf gliederte sich in drei Teile. Als erstes wurden alle Vorbereitungen getroffen und Vormessungen außerhalb des MRT-Scanners durchgeführt. Zweitens folgte die Messphase mit Erhebung der relevanten Daten. Abschließend erfolgten anatomische Messungen des Gehirns.

3.5.1 Vorbereitungen

Der erste Teil der Versuchsdurchführung nahm etwa anderthalb Stunden Zeit in Anspruch. Zunächst erfolgten der Aufbau und die Verkabelung der verschiedenen Apparaturen, sowie die Überprüfung aller Gerätschaften. Nach dem Eintreffen des Probanden wurde dieser erneut auf seinen aktuellen gesundheitlichen Zustand überprüft, um einwandfreie Prüfbedingungen sicher zu stellen sowie das Risiko der Propofolsedierung für den Probanden auf ein Minimum zu reduzieren. Darauf folgend wurde die EEG-Haube auf dem Kopf des Probanden platziert und die Funktionstüchtigkeit sämtlicher Elektroden überprüft. Anschließend wurde eine EEG- und AEP-Referenzmessung im Vorraum des MRT-Scanners durchgeführt. Die Referenzmessungen fanden unter absoluter Ruhe statt.

Nach Abschluss der Referenzmessungen erfolgte die Vorbereitung im Scanner-Raum. Hier wurde der Proband an den Monitors AS3R von Datex-Ohmeda und an den Atemgurt von Biopac Systems zur Überwachung seiner Vitalparameter angeschlossen und die Aufzeichnungsqualität überprüft. Vorsorglich wurde der Proband mit einer Nasensonde für die Sauerstoffzufuhr versorgt. Für die Durchführung des Experiments erhielt der Proband einen Schalter zur Ermittlung der Verhaltensdaten in die rechte sowie einen Notalarm-Schalter in die linke Hand. Sowohl die störungsfreie Übermittlung und Aufzeichnung der EEG-Daten als auch die Lautstärke der Klick-Laute über den Kopfhörer wurden erneut überprüft.

Damit sich bei jedem Probanden der experimentelle Aufbau immer gleich gestaltete, wurde zur Überprüfung eine Checkliste erstellt (vgl. Anhang C.1)

3.5.2 Experimentelles Design

Nach Abschluss der Vorbereitungen erfolgten die experimentellen Messung. Hierbei wurde zunächst eine Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement (kurz: RARE) - Messung, welche pro Impuls ein Bild liefert, zur Lagebestimmung des Kopfes und Aufzeichnung von Referenzbildern durchgeführt. Nach einer Korrektur der Magnetfeldinhomogenitäten mittels sogenannter Shim-Spulen konnte schließlich die funktionelle Messung aufgezeichnet werden.

Alle funktionellen Messungen wurde mit einer 8-Kanal-Kopfspule angefertigt. Die Aufzeichnung der T2*-gewichteten EPI-Sequenz während der Rest-Messung erfolgte mit den in Tab. 3.5 aufgelisteten Parametern. Dabei wurde das gesamte Gehirn in 33 axiale Schichten mit einem Schichtabstand von jeweils 0,4 mm erfasst. Zur Anfertigung der T2*-gewichteten EPI-Sequenzen während der gleichzeitigen Präsentation von akustischen Signalen wurden die Parameter leicht geändert (vgl. Tab. 3.5). Die Aufzeichnung erfolgte als sparse sampling mit Pausenabständen von je acht Sekunden (vgl. Kap. 3.4).

	Rest-Messung	MRT-/AEP-Messung
Time to repeat (TR)	1838 ms	10000 ms
Time to echo (TE)	30 ms	30 ms
Flip angle	75°	90°
Field of view (FOV)	220 x 220 mm ²	220 x 220 mm ²
Schichtdicke	3 mm	3 mm
Schichtabstand	0.4 mm	1 mm
Matrix	72 x 72	72 x 72
Schnittebenen (SE)	32	32
Orientierung der SE	AC-PC-Linie	
Messzeit	10 min	15 min
Scan	1838 ms	2000 ms
Pausenzeit	0 s	8 s
Anzahl der Bilder	300	90

Tabelle 3.5: Parameter der T2*-gewichteten EPI-Sequenzen

Insgesamt wurden über durchschnittlich 3,5 Stunden Daten mehrerer unterschiedlicher Messungen aufgezeichnet (siehe Ablaufplan in Anhang E.1).

Wachzustand des Probanden

Zunächst wurden in der ersten Phase vier Messungen bei vollem Bewusstsein vorgenommen. Hierbei wurde zuerst eine Task-fMRT-Messung durchgeführt. Die Messzeit betrug jeweils fünf Minuten. Es wurden sowohl MRT-Messungen als auch EEG-Messungen durchgeführt. Wäh-

rend der Messung wurde dem Probanden das visuelle Paradigma präsentiert (vgl. Kap. 3.4). Anschließend wurde eine Messung zur Ermittlung der Reaktionszeit ohne gleichzeitige fMRT-Messung durchgeführt. Darauf folgend fand eine Rest-fMRT- und eine EEG-Messung statt. Hierbei sollte der Proband für 15 Minuten mit geschlossenen Augen ruhig im Scanner liegen. Als letzte Messung innerhalb der ersten Phase erfolgte eine AEP-fMRT-Sequenz von zehn Minuten, wobei dem Probanden in unterschiedlichen Abständen Klick-Laute vorgespielt wurden. Auch dabei wurde parallel eine fMRT- und eine EEG-Aufnahme aufgezeichnet.

Während der folgenden schrittweisen Aufdosierung der Propofolmenge bis hin zum Bewusstseinsverlust erfolgte keine fMRT- oder EEG-Messung. Gleichzeitig wurde der Proband jedoch sowohl während der Aufdosierung als auch während der kompletten Narkosezeit von einem Anästhesisten überwacht.

Loss of Consciousness (kurz: LOC)

Im Rahmen der Sedierungsphase wurden nur zwei Messungen vorgenommen. Zunächst erfolgte eine Rest-fMRT- und EEG-Messung, gefolgt von einer weiteren AEP-fMRT- und EEG-Messung.

Aufwachphase

Im Gegensatz zur Phase bis zum Bewusstseinsverlust erfolgte parallel zur Aufwachphase eine Rest-fMRT- und EEG-Messung.

0.5 LOC

Anschließend wurde dem Probanden nach einer kurzen Pause die Hälfte der zuvor verabreichten Propofoldosis infundiert und erneut die vier Messungen aus der ersten Phase durchgeführt. Sie erfolgten in der vierten Phase jedoch in einer anderen Reihenfolge, da sich dies aufgrund der Unruhe der Probanden als praktikabler erwiesen hatte. Als erstes erfolgte daher die AEP-fMRT- und EEG-Messung, danach die Task-fMRT-Messung, gefolgt von der Reaktionszeit-Messung in Halbnarkose. Am Ende wurde dann die Rest-fMRT- und EEG-Messung durchgeführt.

3.5.3 Anatomie

Zur Dokumentation und Sicherstellung der physiologischen Verhältnisse des Gehirns des Probanden erfolgten am Ende der experimentellen Messung jeweils drei anatomische MRT-Messungen. Die Messungen wurde mit einer 16-Kanal-Kopfspule ohne einer begleitenden EEG-Aufzeichnung durchgeführt. Es handelte sich dabei um eine T1-gewichtete Magnetization

Prepared Rapid Gradient Echo (kurz: MPRAGE), eine Diffusions Tensor Imaging (kurz: DTI) und eine Fluid Attenuated Inversion Recovery (kurz: FLAIR) Messung.

Ersteres wurde mit den in Tab. 3.6 aufgelisteten Parametern erhoben. Mit dieser Methode kann eine lückenlose dünnsschichtige 3D-Aufnahme des Gehirns erfolgen. Zusätzlich wird ein größerer T1-Kontrast erzeugt. Als Variante der turbo-FLASH-Methode wird bei der MPRAGE-Messung ein zusätzlicher Inversionspuls innerhalb der Messung eingesetzt.

	MPRAGE-Messung
Time to repeat (TR)	1520 ms
Time to echo (TE)	3,93 ms
Flip angle	15°
Field of view (FOV)	250 mm ²
Schichtdicke	1 mm
Matrix	250 x 250
Schnittebenen (SE)	160
Orientierung der SE	sagittal
Messzeit	10 min
Inversion time (TI)	800ms

Tabelle 3.6: Parameter der MPRAGE-Sequenzen

Die DTI-Sequenz ermöglicht den Nachweis gestörter physiologischer Prozesse, indem die Diffusion der Wassermoleküle und deren Diffusionsrichtung erfasst wird. Die Bewegung der Moleküle wird aufgrund von anatomischen Strukturen beschränkt. Die Erfassung dieser Beschränkungen wiederum ermöglicht beispielsweise die indirekte Abgrenzung und damit die Darstellung von Faserverbindungen der weißen Substanz oder einzelner Kerngebiete der tiefen grauen Substanz (Hoa, 2009).

Die FLAIR-Messung wurde schließlich zur besseren Beurteilung möglicher makroskopischer Auffälligkeiten durchgeführt. Bei Aufnahmen einer FLAIR-Sequenz werden Liquorsignale fast vollständig unterdrückt. Dies lässt sich durch eine sehr lange Inversionszeit von $t = 2000$ ms erreichen. Auch wenig kontrastreiche Veränderungen lassen sich dagegen sehr gut darstellen, so dass viele pathologischen Veränderungen gut erkannt werden können (Weishaupt et al., 2009a).

Im Rahmen dieser Messungen konnte bei keinem der Probanden eine Auffälligkeit entdeckt werden, die über physiologische Variationen hinausgeht.

3.6 Datenauswertung und Analyse

Die räumliche Vorverarbeitung der fMRT-Daten erfolgte mit dem auf Matlab (The MathWorks, Natick, USA) basierenden Programm SPM (Statistical Parametric Mapping) Version 5 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm, Open Source, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). Nach einer Slice Time Korrektur zur überlappenden Schnitterfassung (interleaved slice acquisition) und Ausrichtung der Bilder an der AC-PC-Linie (vgl. Abb. 3.4a und 3.4b), erfolgte eine Ausrichtung der Bildersequenz auf das erste fMRT-Bild, um kleinere Kopfbewegungen auszugleichen (Realignment). Diese ließen sich zwar dank der hohen Motivation der Probanden und der zusätzlichen Fixation des Kopfes minimieren, jedoch nicht vollständig vermeiden. Für die spätere statistische Analyse ist es jedoch von großer Bedeutung, dass sich Voxelbereiche eines Gehirns möglichst nicht ändern. Während des Realignments wird daher anhand von anatomischen Strukturen mittels Translation und Rotation eine Anpassung auf das erste Bild vorgenommen (Friston et al., 1995). Daraufhin folgte eine Korrektur der Magnetfeldinhomogenitäten durch ein sogenanntes Unwarping. Die Veränderung des Magnetfeldes sowie die dadurch entstehenden Magnetfeldinhomogenitäten werden ebenfalls durch die Kopfbewegungen der Probanden verursacht (Andersson et al., 2001; Friston et al., 1996b).

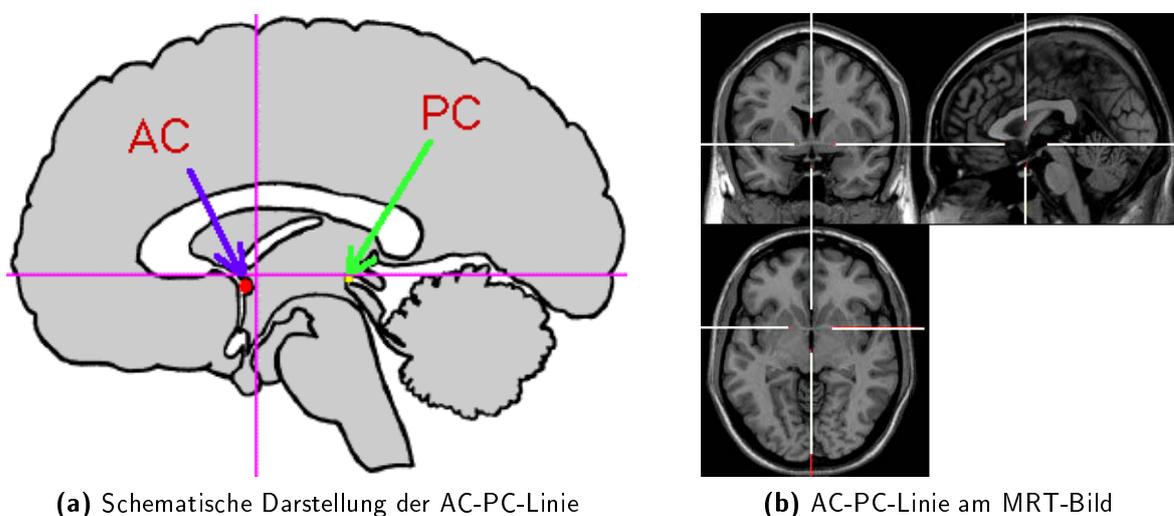


Abb. 3.4: AC-PC-Linie (Cohen, 2000)

Anschließend wurde eine räumliche Skalierung (Spatial Normalization) aller Bilder auf eine standardisierte EPI-Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) durchgeführt, um interindividuelle anatomische Unterschiede zu minimieren. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses des fMRT-Signals wurden während der Glättung (Smoothing) benachbarte Voxel räumlich zusammengefasst. Hochfrequentes Rauschen wird dadurch unterdrückt, was jedoch mit einem gleichzeitigen Verlust der Signalstärke einher geht. Außerdem werden verbliebene physiologische, hirnanatomische Unterschiede weiter ausgeglichen. Aktivierungsunterschiede

zwischen gleichen Gehirnarealen verschiedener Probanden können weiterhin erfasst werden. Die Sequenzen wurden mit einer Voxelauflösung von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, einer Spline-Interpolation von fünf Grad und, zur Faltung der Bildinhalte, mittels einer isotropen Gauß'schen Kernel mit einer Halbwertsbreite von 8 mm neu berechnet (Resampling).

Um unspezifische Signalunterschiede aus den Bildsequenzen zu entfernen, wurden acht Regressoren definiert: Sechs Parameter aus den Kopfbewegungen der Realignment-Phase und zwei Signale aus der Substantia alba (kurz: WM) sowie des ventrikulären Liquors (kurz: CSF), welche mittels eines Bereiches von 3 mm Radius innerhalb WM und CSF berechnet wurden (Chang und Glover, 2009). Eine generelle Signalauslöschung wurde nicht durchgeführt, da hierbei wichtige Signale neuraler Aktivität ebenfalls vermindert werden würden (Zhang et al., 2008; Schölvinck et al., 2010) und gleichzeitig die Gefahr besteht, dass artifizielle Antikorrelationen verstärkt werden (Chang und Glover, 2009; Weissenbacher et al., 2009). Um anschließend sicher zu stellen, dass Veränderungen der funktionellen Konnektivität nicht durch Kopfbewegungen beeinflusst werden, verglichen wir die hauptsächlichen Bewegungen während der experimentellen Situation mittels des quadratischen Mittelwertes translationaler Parameter (Van Dijk et al., 2012).

Für die weitere Analyse wurden nur Sequenzen mit Kopfbewegungen von weniger als 2 mm zwischen zwei aufeinander folgenden Schnittbildern akzeptiert. Dabei konnten Bildsequenzen von insgesamt 12 Probanden für die weiteren Berechnungen verwendet werden.

Die Analyse der Ruhe-fMRT (RSN-Analyse) erfolgt mit GIFT (Group ICA of fMRI Toolbox, Vince Calhoun, The Mind Research Network, Albuquerque, USA; www.icatb.sourceforge.net). Dabei wurden die individuellen fMRT-Zeitreihen zunächst über die Zeit konkateniert und mit einer räumlichen independent component analysis (kurz: ICA) analysiert (Esposito et al., 2005). Über ein Schätzverfahren wurde dabei ein Mittelwert für die benötigte Anzahl an independent components (kurz: ICs) berechnet, welche sich auf 36 ICs beläuft. Durch eine 30fache Wiederholung des Schätzverfahrens mit ICASSO wurde die Beständigkeit der geschätzten Komponenten gewährleistet (Himberg et al., 2004). Die Schätzung der ICs erfolgt anhand der z-skalierten Komponentenkarten über alle Bedingungen (wach, 0.5 LOC, LOC), die statistischen Vergleiche zwischen den Bedingungen erfolgten anhand der nicht-skalierten Rohdaten. Die einzelnen Verarbeitungsschritte sind in Abb. 3.5 schematisch aufgeführt.

Die erhobenen physiologischen Parameter (Herzfrequenz, Atemfrequenz, pO_2 und CO_2) zeigten keine relevanten Veränderungen und wurden daher nicht als Koregressoren berücksichtigt.

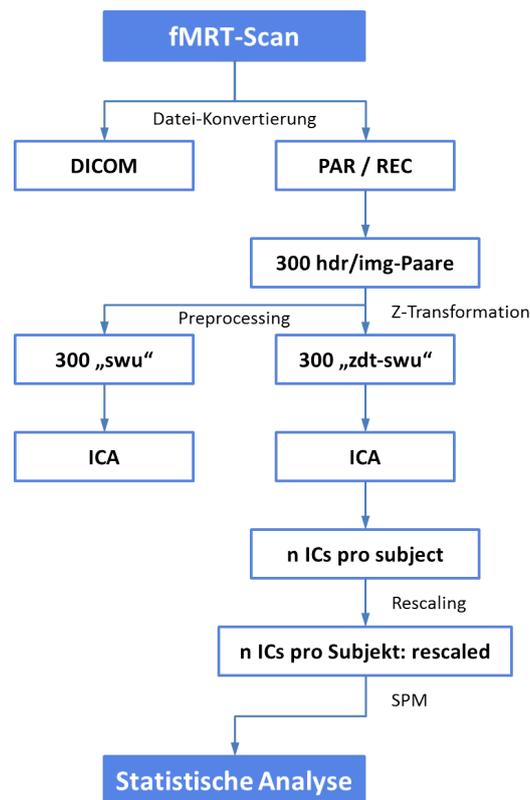


Abb. 3.5: Schematische Darstellung der Auswertungsschritte

Als Zielkontraste sind paarweise und parametrische Analysen (GLM) der RSN-Konnektivität in den Zuständen wach, 0.5 LOC und LOC durchgeführt worden (SPM8). Für die graphenbasierte Analyse durch Clustering-Algorithmen wurden die vorverarbeiteten Daten zunächst in anhand eines unabhängigen Kontrollkollektivs definierte Region of Interests (kurz: ROIs) zerlegt. Das Signal dieser Regionen wird integriert und mit einer maximal überlappenden diskreten Wavelet-Transformation skaliert (Achard et al., 2006). Die resultierenden Wavelet-Koeffizienten wurden als Graphen modelliert und mit datengetriebenen Clustering-Algorithmen bezüglich Modularität, Clustering Index, Informationsvariation und mutuellem Information untersucht (Spoormaker et al., 2010; Bullmore und Sporns, 2009). Außerdem wurde eine Korrelationsmatrix aus Wavelet-basierten ROI bezüglich spezifischer Wavelet-Skalen berechnet.

Die statistische Analyse erfolgte mit SPM 5 und SPM 8. Dafür wurden von uns kortikale Netzwerke, dessen Konnektivität hypothetisch durch die Anästhesie beeinflusst wurde, ausgewählt. Hierzu gehörten das Default Mode Network, höhere kortikale Netzwerke und primär sensorische Netzwerke wie das auditorische und visuelle Netzwerk (Damoiseaux et al., 2006). Die experimentellen Bedingungen (wach, 0.5 LOC, LOC) wurden zur statistischen Analyse mittels t-Test gegenüber gestellt.

Zunächst wurde ein One-sample-t-Test über alle drei experimentellen Bedingungen durchgeführt. Mit dem One-sample-t-Test wird anhand des Mittelwertes einer Stichprobe geprüft, ob

der Mittelwert einer Grundgesamtheit sich von einem vorgegebenen Sollwert unterscheidet. Dabei wird vorausgesetzt, dass die Daten der Stichprobe einer normalverteilten Grundgesamtheit entstammen, das heißt der Gaußkurve entsprechen, intervallskaliert sind und eine Varianzhomogenität besteht (Rasch et al., 2010).

Anschließend folgte ein Two-sample-t-Test. Hierbei werden zwei Bewusstseinszustände miteinander verglichen. Es wird anhand der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben geprüft, wie sich die Mittelwerte zweier Grundgesamtheiten zueinander verhalten. Auch hierbei gelten die gleichen Voraussetzungen wie für den One-Sample-t-Test.

Alle Ergebnisse der t-Tests wurden ab einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ (unkorrigiert) auf dem Voxellevel (height threshold) und $p < 0,05$ (FWE korrigiert) auf dem Clusterlevel (extent threshold) als signifikant gewertet.

Die Vorverarbeitung der EEG-Daten erfolgte mit dem BrainVision Analyzer 2 (Brain Products, Gilching, Deutschland). Artefakte, die durch das fMRT bedingt waren, wurden von den EEG-Signalen subtrahiert. Ebenso wurden kardioballistische Artefakte eliminiert. Dafür wurde das detektierte lokale Maximum (R-Peak) der EKG-Elektrode ermittelt und dieses dann aus den EEG-Daten extrahiert. Darauf folgend wurden Signale, die nicht durch kortikale Hirnströme verursacht waren, mittels einer durchschnittlichen reference und independent component Analyse herausgefiltert. Abschließend erfolgte die Berechnung einer Permutation Entropie (kurz: PeEn) von 18 frontalen EEG-Elektroden (Fp1-FC6, totale Bandbreite 0,5-30 Hz) (Bandt und Pompe, 2002).

Die Auswertung der Verhaltensdaten (Perzeptdauer, Perzeptwechselrate, Reaktionsgeschwindigkeit) erfolgte mit Hilfe nichtparametrischer Tests in SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4 Ergebnisse

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um ein sehr umfassendes und komplexes Experiment mit mehreren Einzelkomponenten, die sowohl einzeln als auch zusammen betrachtet wichtige und interessante neue Ergebnisse aufzeigen konnten. Das Thema der vorliegenden Dissertation und die nun folgenden Unterkapitel beziehen sich hauptsächlich auf die Ergebnisse der fMRT-Sequenzen. Für die fMRT-Ergebnisse wurden die Daten von zwölf Probanden analysiert (vgl. hierzu Tab. 3.2 in Kap. 3.3).

4.1 Physiologische Parameter

Während der Propofol-induzierten LOC-Phase, zeigte sich in den Aufzeichnungen der Vitalparameter bei den Probanden eine signifikante Verminderung ($p = 0,005$) des systolischen und diastolischen Blutdruckes auf einen systolischen Mittelwert von 116 mmHg. Der systolische Mittelwert betrug während der wachen Phase dagegen 102 mmHg. Dies entspricht einer Reduktion von rund 14%. Die Sauerstoffsättigung (kurz: SpO_2) ließ eine leichte Erniedrigung von 99% auf 96% erkennen ($p = 0,004$). Herzfrequenz, Atemfrequenz und endexpiratorische Kohlenstoffdioxidmessung (kurz: CO_2) wiesen dagegen keine signifikanten Änderungen auf. In Tab. 4.1 sind die Medianwerte mit SD der Vitalparameter noch einmal aufgeführt. Beim Vergleich der Kopfbewegungen während der Bewusstseins- und der LOC-Phase zeigte sich bei den zwölf Probanden, deren Daten für die Ergebnisse verwendet wurden, keine bedeutenden Unterschiede.

	Wachzustand	LOC	p-Wert
Propofolkonzentration [$\mu\text{g/ml}$]	-	2,92 (0,47)	-
systolischer Blutdruck [mmHg]	132 (15)	116 (14)	0.005
diastolischer Blutdruck [mmHg]	69 (11)	58 (15)	0.045
Puls [Herzschläge/min]	79 (20)	65 (13)	0.99
Atemfrequenz [Atemzüge/min]	11 (2,9)	13 (3,6)	0.158
SpO_2 [%]	99 (1,4)	96 (1,6)	0.004
endexpiratorisches CO_2 [mmHg]	25 (12)	32 (10)	0.173

Tabelle 4.1: Vitalparameter im Vergleich zwischen Wachzustand und Narkose

4.2 EEG-Daten

Aufgrund von Problemen während der EEG-Aufzeichnung mussten die EEG-Daten von zwei weiteren Probanden für die Permutation Entropie Analyse ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der PeEn-Analyse von den frontalen EEG-Elektroden können zuverlässig Wachheit von LOC unterscheiden und somit die fMRT-Ergebnisse unterstützen. Dabei bestätigt eine area un-

der the curve (kurz: AUC) von 0,94 (0,79-1,00) in der PeEn (Mittelwert von 18 EEG-Kanälen) signifikante EEG-Veränderungen zwischen Wachheit und LOC. Das Maximum der Sensitivität und Spezifität lag dabei bei einem Grenzwert von 3,47.

4.3 Netzwerke

Höhere frontoparietale Netzwerke, wie das posteriore und anteriore Default Mode Network und das linke und rechte frontoparietale Attention Netzwerk sowie primär sensorische Netzwerke wie etwa der primär auditorische und primär visuelle Kortex, wurden durchweg durch die ICA-Analyse ermittelt. Wobei diese Netzwerke sowohl während dem Wachzustand als auch während der LOC-Phase auftraten und bei den einzelnen Probanden und auch bei der Gruppenanalyse lokalisiert werden konnten.

Auf den folgenden Seiten werden die Ergebnisse zu den jeweiligen Netzwerken graphisch dargestellt. In der jeweils linksseitigen Abbildung (vgl. Abb. 4.1a-4.8a) ist ein durchschnittliches Netzwerk aller zwölf Probanden auf einer glass brain Matrize von spm8 dargestellt. Auf der glass brain Matrize ist das Ergebnis des One-sample-t-Tests als ICA-Analyse über beide Bedingungen mit allen zwölf Probanden veranschaulicht. Dabei wurde bei allen Probanden sowohl in der wachen wie in der LOC-Phase eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ (unkorrigiert) auf dem Voxellevel (height threshold) und $p < 0,05$ (FWE korrigiert) auf dem Clusterlevel (extent threshold) als signifikanten Grenzwert angesetzt. Die jeweils rechts daneben dargestellte Abbildung (vgl. Abb. 4.1b-4.8b) zeigt die Änderungen der funktionellen Konnektivität zwischen wacher und LOC-Phase auf. Diese Abbildung stellt das Mittelweltergebnis des Vergleichs zwischen wacher und LOC-Phase mittels Two-sample-t-Test in der ICA-Analyse über alle zwölf Probanden dar. Für die anatomische Darstellung in der rechtsseitigen Abbildung wurde ein MNI-Template verwendet und die gleichen Grenzwerte wie für die glass brain Matrize des One-sample-t-Tests angesetzt. Rötlich markierte Areale zeigen Gehirnbereiche auf, welche in der LOC-Phase aktiver als in der wachen Phase sind. Davon lassen sich die bläulichen Markierungen unterscheiden, die auf eine verminderte LOC-Aktivität in diesem Gehirnbereich hinweisen.

4.3.1 Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk (FPAN)

Der Gyrus frontalis medius und der parietal gelegene Gyrus supramarginalis konnten als beständige Komponenten nachgewiesen werden und wurden als frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk zusammengefasst. Zum frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk gehören außerdem der dorsale parietale Cortex, zusammen mit dem superioren parietalen Lobus (SPL), dem Sulcus postcentralis und dem dorsalen frontale Cortex (Corbetta und Shulman, 2002).

Das frontoparietale Attention Netzwerk trat in den Analysen beidseits in Erscheinung, wobei die funktionelle Konnektivität in der LOC-Phase deutlich abnahm (vgl. Abb. 4.1b und Abb. 4.2b).

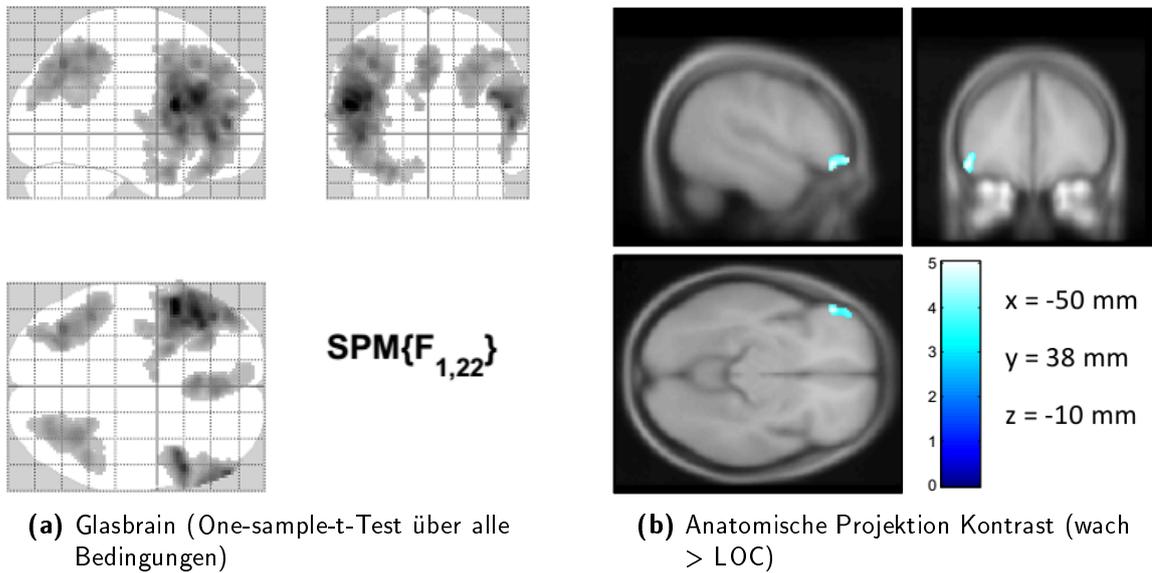


Abb. 4.1: Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk links

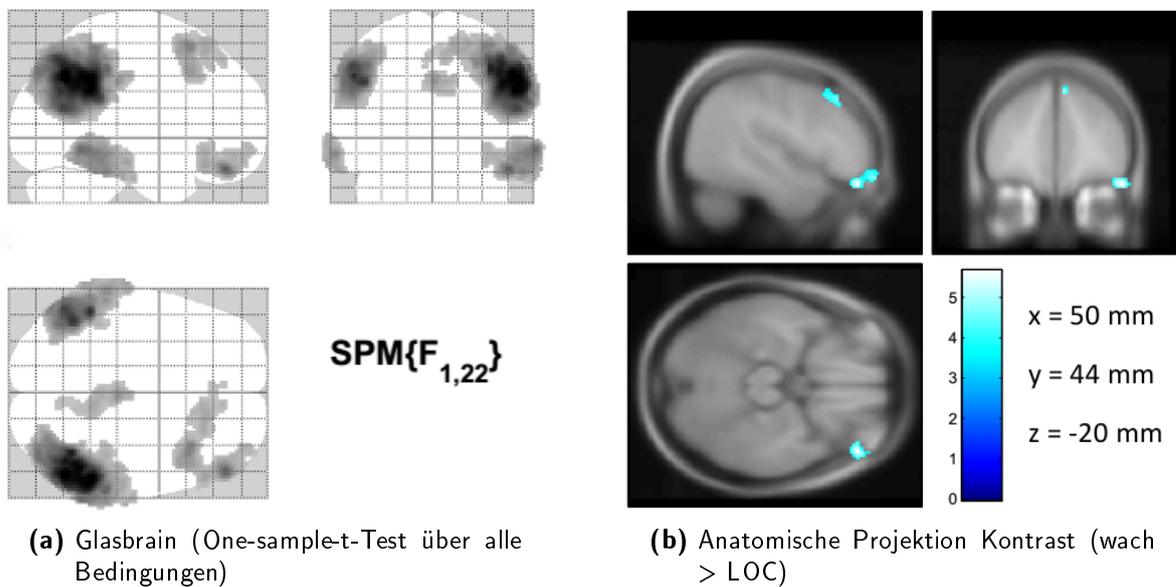


Abb. 4.2: Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk rechts

Beschreibung	Voxelanzahl	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Z-Wert
Gyrus frontalis inferior links	143	-50	38	-10	-4,05
Gyrus frontalis inferior rechts	164	50	44	-20	-4,39
Gyrus frontalis superior rechts	272	34	20	56	-4,36

Tabelle 4.2: Abnahme der intrinsischen funktionellen Konnektivität im frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (wach > LOC)

4.3.2 Posteriores und anteriores Default Netzwerk

Das Default Mode Network ist das wichtigste Ruhenetzwerk des Gehirns. Die grundlegenden Informationen zu diesem Thema wurden bereits in Kap. 2.5.1 näher beschrieben.

Posteriores Default Mode Network

Zum posterioren Default Mode Network gehören der posteriorer cingulärer Cortex, Precuneus, Cortex parietalis inferior beidseits und Cortex prefrontalis medialis. Regionen, welche im One-sample-t-Test als ICA-Analyse in der Abb. 4.3a gut zur Darstellung kommen.

Das posteriore Default Mode Network lässt sich im Wachzustand mit einem statistisch signifikantem Ergebnis nachweisen. Während der LOC-Phase können immerhin noch Anteile wie etwa dem PCC und dem Cortex prefrontalis medialis identifiziert werden (vgl. Abb. 4.3b). Dabei zeigte sich, dass die Aktivität in der Bewusstseinsphase deutlich höher ist als unter Propofol. Dazu antikorreliert zeigt sich eine Region im lateral bifrontalen Bereich, die insbesondere bei exekutiven Funktionen aktiv beteiligt ist.

Der Precuneus, als Teil des Default Mode Network, ist insbesondere unter Ruhephasen aktiv. Unter Ruhebedingungen ist der Precuneus sogar eines der Hirnareale, das mit die höchste metabolische Aktivität aufweist. Es werden 35% mehr Glucose im Bereich des Precuneus verbraucht als in anderen, unter Ruhe aktiven Hirngebieten (Gusnard und Raichle, 2001). Während zielgerichteter Aufgaben nimmt die metabolische Aktivität dagegen ab. Hierbei wird angenommen, dass der Precuneus daran beteiligt ist, unter Ruhebedingungen kontinuierlich Informationen über das Selbst und die Außenwelt zu präsentieren (Gusnard und Raichle, 2001; Binder et al., 1999), um den Bezug zu sich und der Umwelt nicht zu verlieren.

Besonders deutlich tritt der Lobus parietalis superior hervor, welcher vor allem an Aufmerksamkeitsprozessen bezüglich räumlichen Denkens beteiligt ist. In der statistischen Analyse zeigt sich ein aussagekräftiges Resultat für ein deutlicheres Erscheinen während der LOC-Phase. Eine verminderte Aktivität ist gleichzeitig im Gyrus pre- und postcentralis, im caudalen cingulären

Motorcortex und im Gyrus frontalis superior zu beobachten (Tab. 4.3). Hier werden Prozesse der sensomotorischen Koordination gesteuert.

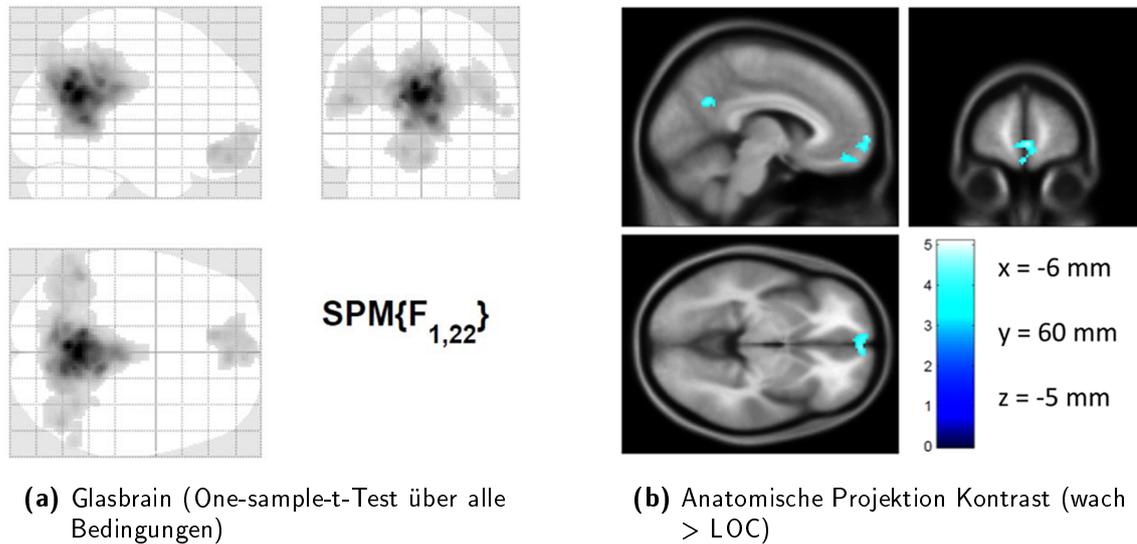


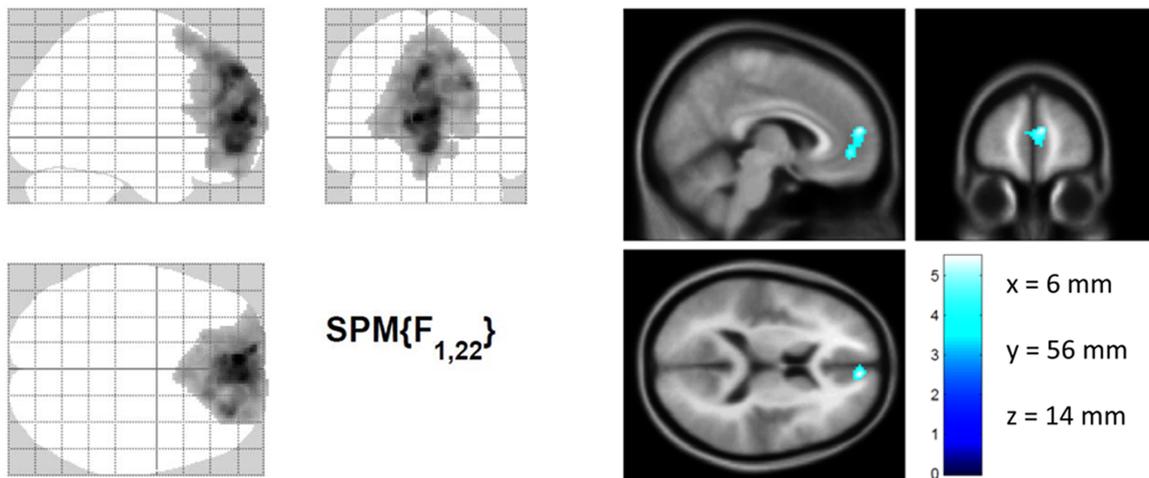
Abb. 4.3: Posteriore Default Mode Network (vgl. (Jordan et al., 2013))

Beschreibung	Voxelanzahl	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Z-Wert
Bilateraler Cortex praefrontalis anterior medialis (Max.: mittiger Gyrus orbitalis)	252	-6	60	-5	-4,09
Bilateraler Precuneus, Cortex cingularis posterior	149	-4	-60	30	-3,95

Tabelle 4.3: Abnahme der intrinsischen funktionellen Konnektivität im posterioren Default Mode Network (wach > LOC)

Anteriore Default Mode Network

Als weitere konstante Komponente konnte das anteriore Default Mode Network ermittelt werden. Hierbei handelt es sich um den anterioren cingulären Cortex (ACC), den anterior-medialen präfrontalen Bereich und die Region zwischen dem Gyrus angularis und supramaginalis. Auch hier konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Abnahme im Bereich des medialen präfrontalen Cortex und anterioren cingulären Cortex nachgewiesen werden.



(a) Glasbrain (One-sample-t-Test über alle Bedingungen)

(b) Anatomische Projektion Kontrast (wach > LOC)

Abb. 4.4: Anteriores Default Mode Network (vgl. (Jordan et al., 2013))

Beschreibung	Voxelanzahl	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Z-Wert
Bilateraler Cortex praefrontalis anterior medialis (Max.: mittiger Gyrus orbitalis)	184	6	56	14	-4,31

Tabelle 4.4: Abnahme der intrinsischen funktionellen Konnektivität im anterioren Default Mode Network (wach > LOC)

4.3.3 Der visuelle Cortex

Primär visueller Cortex

In der IC-Analyse (Abb. 4.5a und Abb. 4.5b) des Wachheitszustandes lies sich das primär visuelle Netzwerk klar abgrenzen. Die Area striata, welche zu beiden Seiten des Sulcus calcarinus am Okzipitalpol liegt, kann zuverlässig während des Wachzustandes ermittelt werden. Dagegen ist aber die Ausprägung unter Propofoleinfluss noch sehr viel deutlicher als in wachem Zustand. Unter LOC-Bedingungen kam es zu einer signifikanten Zunahme der funktionellen Konnektivität im Bereich des dorsalen primären visuellen Cortex beidseits (siehe Tab. 4.5). Die funktionelle Konnektivität bleibt unter LOC-Bedingungen somit innerhalb der primären Sehrinde erhalten.

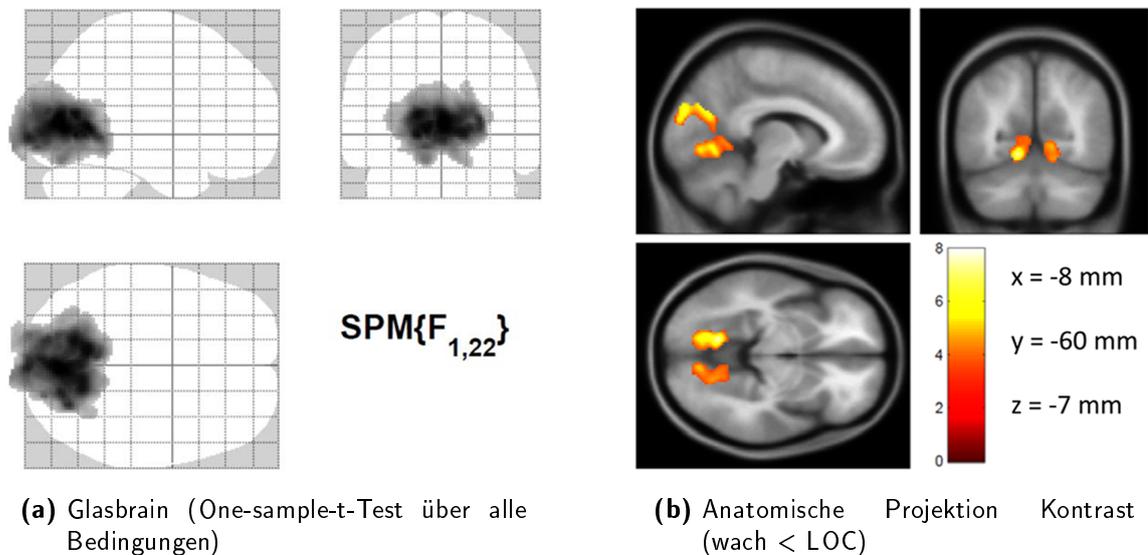


Abb. 4.5: Primär visuelles Netzwerk (vgl. (Jordan et al., 2013))

Beschreibung	Voxelanzahl	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Z-Wert
Bilateraler Cuneus (Max.: Gyrus calcarinus)	3592	-8	-60	-7	5,40

Tabelle 4.5: Zunahme der intrinsischen funktionellen Konnektivität im primär visuellen Cortex (wach < LOC)

Höherer visueller Cortex

Der höhere visuelle Cortex befindet sich unter anderem dorsolateral occipital zu beiden Seiten und im Bereich des Gyrus occipitalis medius. Regionen, die auch in der IC-Analyse dargestellt werden konnten. Wie der primär visuelle Cortex präsentiert sich auch der höhere visuelle Cortex stärker unter Narkosebedingungen. In unserer Analyse ist die Aussagefähigkeit (vgl. Tab. 4.6) jedoch grenzwertig.

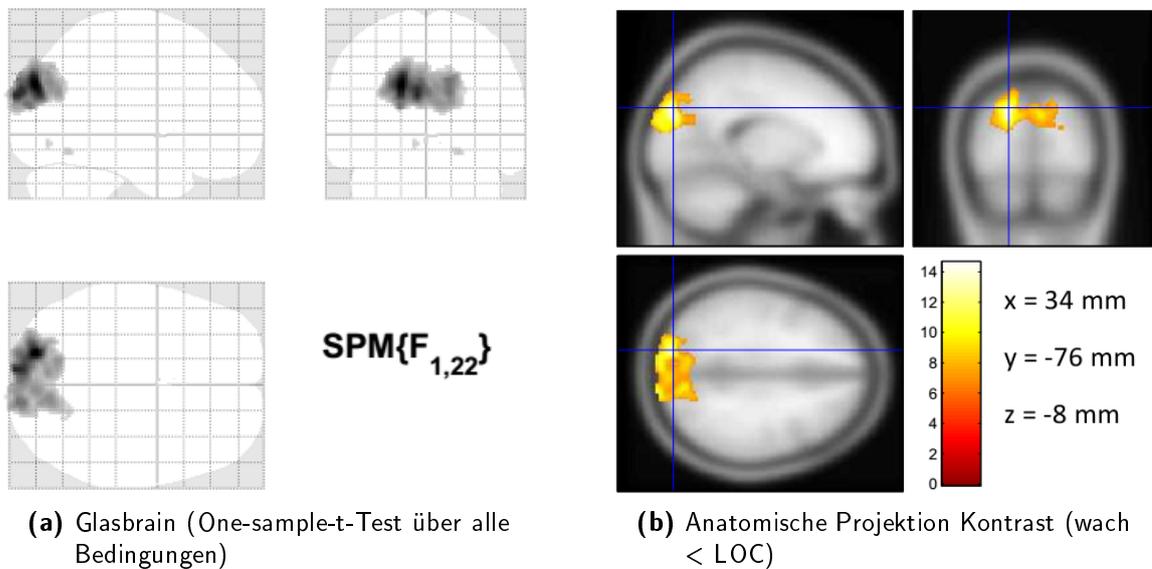


Abb. 4.6: Höherer visueller Cortex

Beschreibung	Voxelanzahl	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Z-Wert
Gyrus occipitalis medius rechts	71	34	-76	-8	4,04
Gyrus occipitalis medius links	60	-22	-94	0	3,69

Tabelle 4.6: Zunahme der intrinsischen funktionellen Konnektivität im höheren visuellen Cortex (LOC > wacht)

4.3.4 Das auditorische Netzwerk

Beim Menschen liegt der auditorische Cortex im dorsalen Bereich des Temporallappens auf der Oberfläche der Sylvischen Fissur und dehnt sich bis zum Gyrus temporalis superior aus (Förstl et al., 2006).

Primär auditorischer Cortex

Der primär auditorische Cortex entspricht dem Areal BA 41 nach Brodmann und liegt auf den Hessel'schen Querwindungen.

Im Schnittbild (Abb. 4.7a) weisen bei dieser Komponente die Hessel'schen Querwindungen entsprechend des primär auditorischen Cortex eine erhöhte funktionelle Konnektivität in der LOC-Phase auf. Sie treten jedoch weniger deutlich als zum Beispiel beim visuellen Cortex auf. Mit den vorab festgesetzten Grenzwerten lässt sich nur für den rechten primär auditorischen Cortex ein signifikantes Ergebnis erzielen. Nach Anpassung der Wahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ (unkorrigiert) auf dem Voxellevel (height threshold) auf $p < 0,005$ konnte auch für

den linken primär auditorischen Cortex eine Änderung der funktionellen Konnektivität mit einer Erhöhung der funktionellen Konnektivität unter Narkosebedingungen nachgewiesen werden.

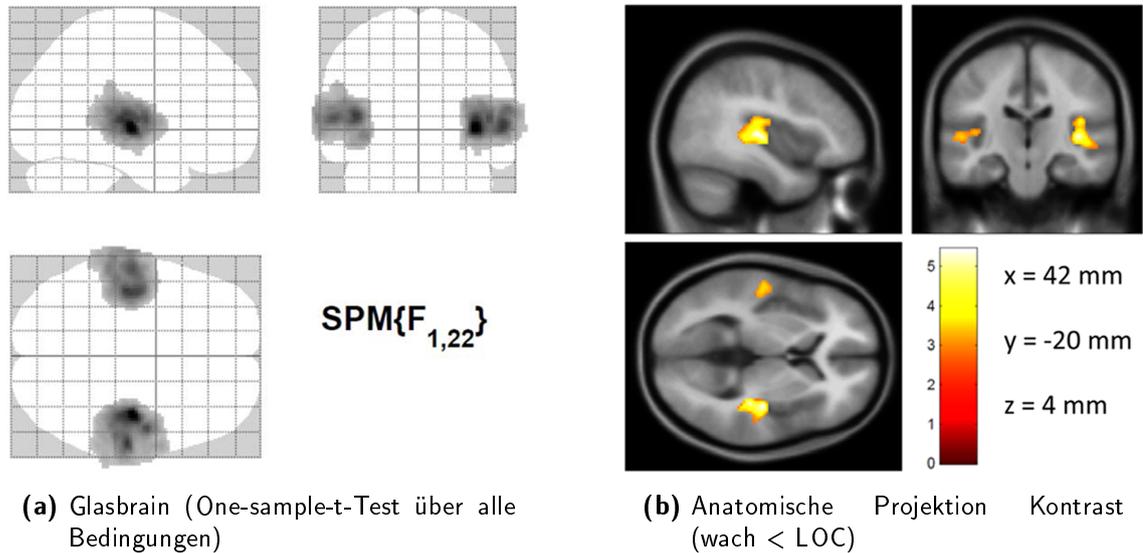


Abb. 4.7: Primär auditorischer Cortex (vgl. (Jordan et al., 2013))

Beschreibung	Voxelanzahl	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Z-Wert
Lobus temporalis superior rechts (Max.: Hessel'sche Querwindungen, Gyrus temporalis superior)	655	42	-20	4	4,28
Lobus temporalis superior links (Max.: Hessel'sche Querwindungen, Gyrus temporalis superior)	203	-56	-16	6	3,16

Tabelle 4.7: Zunahme der intrinsischen funktionellen Konnektivität im primär auditorischen Cortex (wach < LOC)

Höherer auditorischer Cortex

Dem sekundären auditorischen Cortex lässt sich Areal BA 42 nach Brodmann zuordnen. Ein weiterer Teil des höheren auditorischen Cortex entspricht dem Areal BA 22 nach Brodmann.

Der Gyrus temporalis superior und mediales sind in Abb. 4.8b rötlich, das heißt aktiv, dargestellt. Wobei das Maximum sich insbesondere im Bereich des Sulcus temporalis befindet, wie sich in Abb. 4.8a gut erkennen lässt.

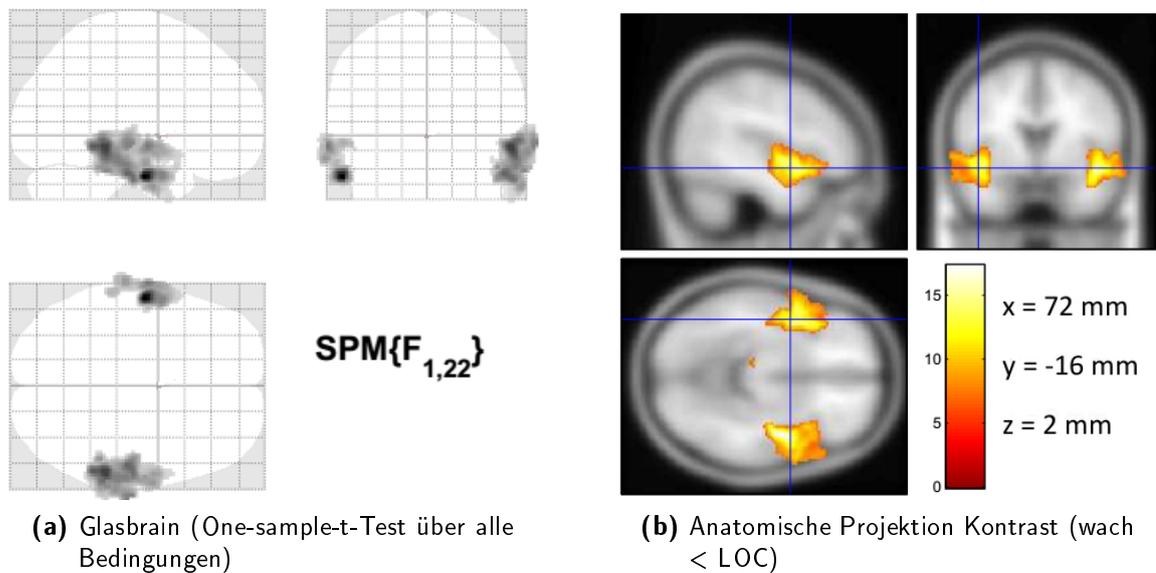


Abb. 4.8: Höherer auditorischer Cortex

Beschreibung	Voxelanzahl	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Z-Wert
Gyrus temporalis superior und mediales rechts (Max.: Sulcus temporalis)	361	72	-16	2	5,73
Gyrus temporalis superior und mediales links (Max.: Sulcus temporalis)	174	-64	-26	0	4,09

Tabelle 4.8: Zunahme der intrinsischen funktionellen Konnektivität im höheren auditorischen Cortex (wach < LOC)

Sowohl der primär auditorische Cortex als auch der höhere auditorische Cortex zeigen während der LOC-Phase eine höhere funktionelle Konnektivität auf. Die funktionelle Konnektivität bleibt auch hier wie beim visuellen Cortex innerhalb des sensorischen Cortex unter Propofol-Einfluss erhalten.

4.4 Kombinierte fMRT- und EEG-Analyse

Hierbei handelt es sich um eine Analyse der Korrelation von funktioneller Konnektivität mit der BOLD-Aktivität im auditorischen Cortex unter akustischer Stimulation.

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte anhand der Daten von zehn der oben analysierten zwölf Probanden. Die Daten zweier Probanden mussten hierbei aufgrund von starker Störartefakte ausgeschlossen werden. Die effektive Konnektivität und damit die Richtung des Datenaustausches zwischen den Regionen wurde dabei aus den EEG-Daten ermittelt und mittels der sog. Symbolischen Transferentropie berechnet.

Die funktionelle Konnektivität des anterioren Default Netzwerkes war dabei signifikant mit der effektiven Konnektivität der fronto-parietalen ($r_{\text{partial}} = + 0,72$, $p = 0,045$) und fronto-occipitalen ($r_{\text{partial}} = + 0,72$, $p = 0,033$) Elektrodenkopplung korreliert. Andere Wechselbeziehungen zwischen der funktionellen Konnektivität des DMN und der effektiven Konnektivität anderer Elektrodenbereiche waren nicht signifikant. Auch konnte keine Korrelation zwischen der funktionellen Konnektivität der sensorischen Netzwerke (fMRT) und der effektiven Konnektivität zu EEG-Elektrodenbereiche statistisch hinreichend belegt werden.

Besonders interessant bei der kombinierten fMRT- und EEG-Analyse war hierbei das Verhalten des auditorischen Cortex auf AEPs während der LOC-Phase. Im Gegensatz zur erhöhten funktionellen Konnektivität bei Ruhe zeigte sich während des AEPs unter Bewusstseinsverlust eine signifikant verminderte BOLD Aktivierung im primär auditorischen Kortex. Die verminderte Aktivierung im fMRT passte zu einem verminderten und verspäteten MAEP. Beides wurde simultan unter identischen Bedingungen und beim gleichen Probanden gemessen. In Abb. 4.9 ist ein 3D-Model der Veränderungen der funktionellen Konnektivität und der Aktivität bei auditorischer Stimulation des primär auditorischen Kortex während der LOC-Phase im Vergleich zum wachen Zustand abgebildet. Hierfür wurde ein paired-sample-t-Test zweier unabhängiger Datensets der selben Probandengruppe verwendet. Das Ergebniss wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ (unkorrigiert) auf dem Voxellevel (height threshold) und $p < 0,05$ (FWE korrigiert) auf dem Clusterlevel (extent threshold) als signifikant gewertet.

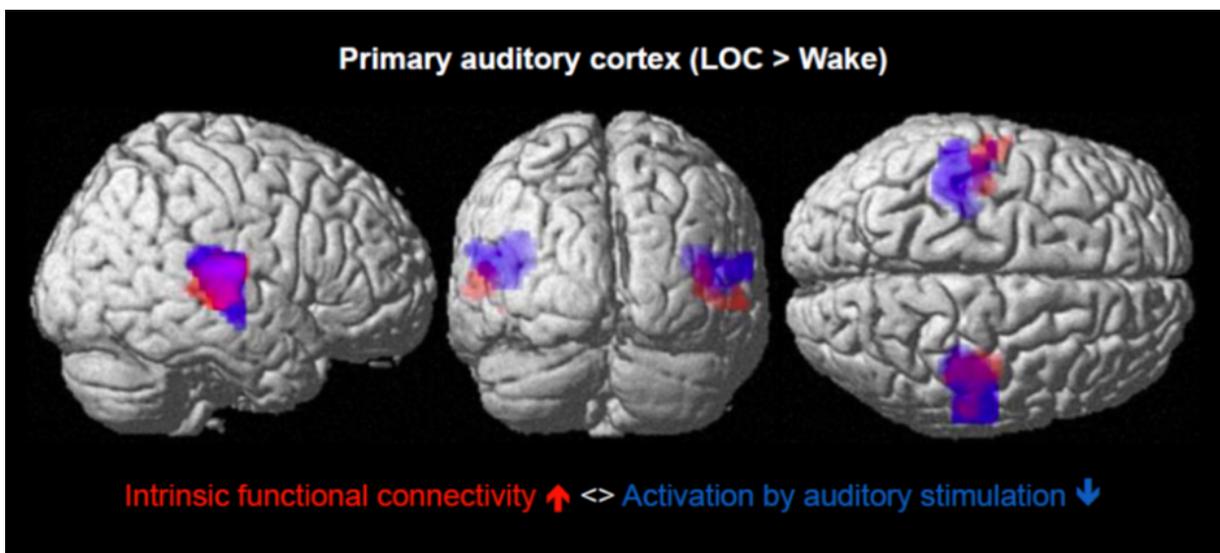


Abb. 4.9: 3D Model mit Veränderungen der funktionellen Konnektivität (rot) und Aktivität bei auditorischer Stimulation (blau) des primär auditorischen Kortex während der LOC-Phase im Vergleich zum wachen Zustand

Um den Effekt der thalamokortikalen Kopplung näher zu analysieren, wurde eine zusätzliche ROI-basierende Korrelationsanalyse des Reiz-Zeit-Verlaufes zwischen dem Thalamus und

dem primären auditorischen Kortex durchgeführt. Zunächst betrachteten wir die interhemisphärische funktionelle Konnektivität des Thalamus und des auditorischen Kortex während der LOC-Phase. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied der funktionellen Konnektivität ($F=12.5$, $p=0.001$). Die interhemisphärische funktionelle Konnektivität war im auditorischen Kortex (Mittelwert des Korrelationskoeffizienten (kurz: $M.r$) = 0.52) deutlich höher als die funktionelle Konnektivität zwischen beiden Gehirnhälften im Bereich des Thalamus ($M.r = 0.31$). Jedoch unterschied sich die intersystemische funktionelle Konnektivität innerhalb der Gehirnsysteme nicht zwischen den verschiedenen Bewusstseinszuständen ($F=0.03$, $p=0.61$) mit einem Mittelwert des Korrelationskoeffizienten ($M.r = 0.41$) im auditorischen System und 0.42 im Bereich des Thalamus. Dies bedeutet, dass eine stabile interhemisphärische funktionelle Konnektivität in allen Bewusstseinszuständen im Bereich des Thalamus und des auditorischen Kortex bestehen bleibt. Des Weiteren wurde einzeln für die linke sowie die rechte Gehirnhälfte die funktionelle Konnektivität zwischen Thalamus und auditorischem Kortex sowohl während der wachen Phase als auch während der LOC-Phase analysiert. Hierbei zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der linken und rechten Gehirnhälte ($F=1.69$, $p=0.20$). Signifikant unterschied sich jedoch die funktionelle Konnektivität im wachen und LOC-Zustand ($F=6.82$, $p=0.01$). Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme der funktionellen Konnektivität zwischen Thalamus und auditorischem Kortex vom wachen Zustand mit einem Mittelwert des Korrelationskoeffizienten ($M = 0.21$) während der wachen Phase zu einem Mittelwert des Korrelationskoeffizienten ($M = 0.10$) in der LOC-Phase.

4.5 Graphen-theoretische Netzwerkanalyse

Eine weiterführende Analyse mit einer graphenanalytischen Studie wurde in Kombination mit dem Max-Planck-Institut durchgeführt (vgl. (Schröter et al., 2012)). Dabei konnten eine signifikante Veränderungen der räumlichen und zeitlichen Organisation des Gehirns unter LOC nachgewiesen werden.

Um die funktionelle Konnektivität während der LOC-Phase näher betrachten zu können, wurde, wie schon im Kap. 3 näher erläutert, eine IC-Analyse durchgeführt. Unter Propofol-Einfluss zeigt die funktionelle Konnektivität der analysierten Netzwerke ein dichotomes Verhalten. Während höhere kognitive Netzwerke, wie das anteriore und posteriore Default Netzwerk und das frontoparietale Attention Netzwerk, eine signifikante Abnahme der funktionellen Konnektivität zeigten, nahm die funktionelle Konnektivität in den primär sensorischen Netzwerken scheinbar zu. Eine signifikante Reduktion der regionalen Konnektivität wurde hauptsächlich im Thalamus, Putamen, Gyrus bilateralis lingualis, Gyrus temporalis inferior, Gyrus temporalis medialis und Gyrus temporalis superior gefunden, ausserdem im Motorcortex und in Teilen des Lobus occipitalis. Innerhalb des Default Netzwerkes zeigte sich ebenfalls eine verminderte funktionelle Konnektivität, insbesondere im Bereich des medialen Cortex prefrontalis anterior,

dem Präkuneus und dem Cortex cingularis posterior. Dagegen erhöhte sich die funktionelle Konnektivität innerhalb des auditorischen und visuellen Cortex. Ein Vergleich der durchschnittlichen Konnektivitätsstärke zwischen wachen Zustand und LOC-Phase ist in Abb. 4.10 dargestellt. Zusammengefasst nahm die gesamte Integration der Gehirnaktivität signifikant ab ($t(10)=-2,36$, $p=0,039$). Dabei zeigte sich eine Abnahme der funktionellen Integration von ursprünglich 36% während der wachen Phase auf 27% in der LOC-Phase.

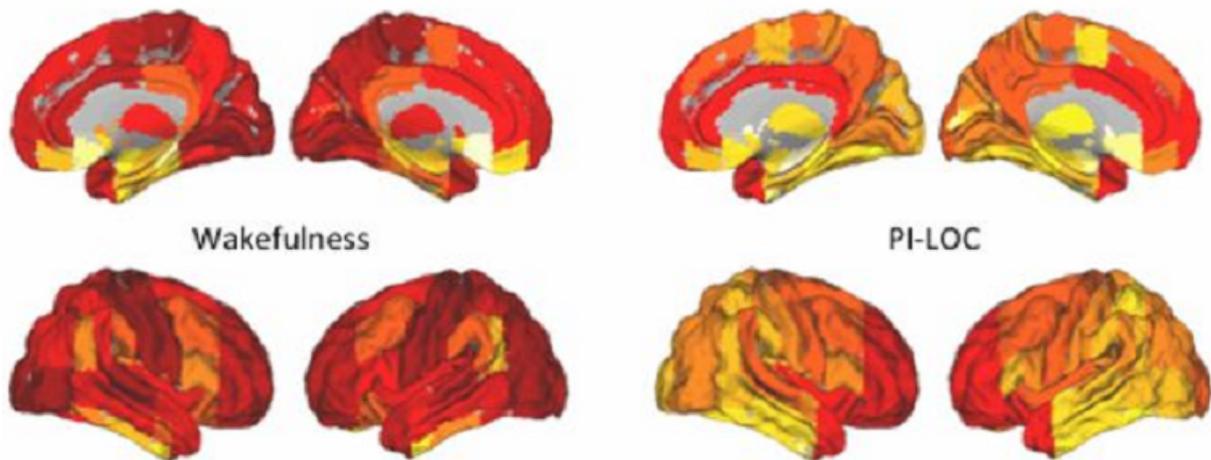


Abb. 4.10: Vergleich der durchschnittlichen Konnektivitätsstärke (wach > LOC) (vgl. Schröter et al. (2012))

Der Vergleich zwischen lang- und kurzstreckigen kortikalen Verbindungen (lang > 78 mm, kurz > 78 mm Entfernung) zeigte eine überproportionale Abnahme der signifikanten Verbindungen zwischen weit entfernten Regionen (one-sample-t-Test: $t(10)=2,86$, $p=0,016$) im Vergleich zu kurz entfernten Regionen (one-sample-t-Test: $t(10)=2,22$, $p=0,050$). Dabei war die effektive Verminderung der Konnektivität bei Verbindungen zwischen weit entfernt liegender Regionen deutlich ausgeprägter, wie sich im paired t-Test ermitteln ließ ($t(10)=2,83$, $p=0,016$). Ein Vergleich der durchschnittlichen Netzwerkverbindungsstruktur der Probandengruppe zwischen wachem Zustand und LOC-Phase ist in Abb. 4.11 dargestellt.

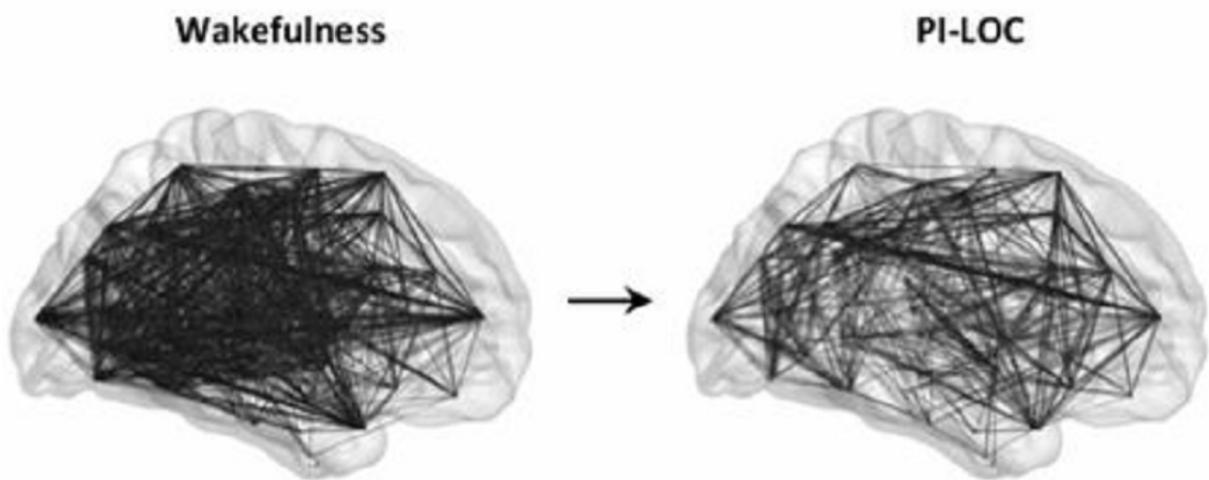


Abb. 4.11: Durchschnittlicher Vergleich kortikaler Verbindungen (wach > LOC) (vgl. Schröter et al. (2012))

5 Diskussion

In der hier vorliegenden Dissertation wurde eine gleichzeitige fMRT- und EEG-Messung durchgeführt, um Veränderungen der funktionellen Konnektivität des Gehirns unter Propofoleinfluss zu untersuchen. Wie in Kap. 4.3 dargestellt, konnten dabei höhere frontoparietale Netzwerke und primär sensorische Netzwerke durchweg durch die ICA-Analyse sowohl während Wachheit als auch während der LOC-Phase bei jedem einzelnen Proband sowie in der Gruppenanalyse nachgewiesen werden.

5.1 Methodische Probleme

Die multimodale Messungen von EEG, AEP und fMRT unter Narkose, wie sie im Rahmen der Studie durchgeführt wurde, erfordert eine sorgfältige Beachtung mehrerer physiologischer und nicht-physiologischer Einflussgrößen. Auf der technischen Ebene ist zu berücksichtigen, dass sämtliche Messeinrichtungen (EEG-Haube, EEG-Verstärker, Narkosemonitor, EKG-Elektroden, Blutdruckmanschette, Pulsoxymeter, Atemgurt, CO₂-Sensor und i.v.-Zugang) nicht magnetisch sein dürfen und eine Aufzeichnung unter hohen elektromagnetischen Feldern gewährleisten müssen. Alle apparativen Voraussetzungen hierfür wurden geschaffen und deren Tauglichkeit in mehreren Testmessungen validiert.

Von besonderer Relevanz für das Experiment ist eine mögliche Beeinflussung spontaner BOLD-Signal-Schwankungen durch andere physiologische und technische Einflussgrößen. Kritisch für eine valide Analyse der RSN-fMRT-Daten ist daher eine stringente Erfassung und Berücksichtigung von Signalfluktuationsen, die durch physiologisches Rauschen, insbesondere respirationsassoziierte niederfrequente Signalfluktuationsen oder Fluktuationsen im sensorischen Input bedingt sein können. So wurden vermeintlich spontane Fluktuationsen des BOLD-Signals im visuellen Kortex in Ruhe auf ein teilweise bewusst nicht wahrnehmbares Flackern des Monitors zurückgeführt (Logothetis et al., 2009). Um dieses Problem von vorneherein zu vermeiden, fanden Ruhe-fMRT-Messungen in Dunkelheit bei komplett abgeschaltetem Monitor statt.

In ähnlicher Weise könnten Scannergeräusche und AEP-Stimuli zu einem Priming von zustandsspezifischen Komponenten führen. Um einen durch die AEP verursachten Bias zu vermeiden, wurden EEG und fMRT sowohl bei Wachheit als auch bei Bewusstlosigkeit mit und ohne AEP gemessen. Die fMRT-Messung der AEP erfolgte mit Sparse-Sampling, d.h. intermittierend zur fMRT-Messung. MRT-Geräusche werden durch isolierende Kopfhörer gedämpft. Weitere Einflussgrößen auf die RSN-Analyse mit fMRT sind niederfrequente Fluktuationsen der Herz- und Atemfrequenz (Shmueli et al., 2007; Birn et al., 2008), die in der Analyse zu berücksichtigen sind. Entsprechend wurden die Herzfrequenz, kardiobalistische und respiratorische Bewegungsartefakte sowie Atmungsparameter in die statistische Analyse mit einbezogen.

Der Einfluss von kardiobalastischen Artefakten im EEG und AEP wurde durch eine simultane EKG-Aufzeichnung und entsprechende Artefaktkorrektur berücksichtigt (Mantini et al., 2007b).

Unmittelbar gekoppelt an Veränderungen der Atmung sind Effekte eines veränderten CO₂-Partialdrucks im Blut. Die CO₂-Konzentration ist für die Messung von intrinsischen BOLD-Signal-Fluktuationen besonders relevant, da diese die zentrale Regelgröße der zerebralen Perfusion darstellt. In einer Studie an Probanden mit höheren Propofolkonzentrationen konnten zwar keine signifikanten Veränderungen des CO₂-Gehaltes festgestellt werden (Kaisti et al., 2002), dennoch wurde der Einfluss eines möglicherweise veränderten CO₂-Partialdrucks unter Narkose erfasst und kontrolliert. Dazu erfolgt eine kontinuierliche Sauerstoffgabe per Nasensonde und durchgehendes Monitoring der endexpiratorischen CO₂-Konzentration zusammen mit der Atemfrequenz und Atemtiefe.

Ein weiteres Problem stellt die Zunahme von unwillkürlichen Kopfbewegungen unter Sedierung dar. Es wurde berichtet, dass eine Zunahme von niederfrequenten Signalfuktuationen unter Sedierung teilweise durch eine Zunahme von Bewegungsartefakten bedingt war (Hlinka et al., 2010). Unsere Messungen bestätigen eine Zunahme der Bewegungsunruhe unter Sedierung mit Propofol, wohingegen in der LOC-Phase keine Änderungen hinsichtlich der Kopfbewegungen im Vergleich zur wachen Phase zu verzeichnen waren. Um einen möglichen Einfluss von Bewegungsartefakten dennoch zu berücksichtigen, wurden strenge Qualitätskriterien (max. 2 mm Translation zwischen den Scans in allen Raumebenen) etabliert und die Translation der Scans in Form der Realignment-Parameter als Koregressor in die statistische Analyse einbezogen.

5.2 Der Einfluss von Propofol

Verschiedene Studien (Alkire et al., 2008; Alkire, 2008) haben gezeigt, dass unterschiedliche Anästhetika jeweils andere Auswirkungen auf Gehirnareale und damit auf die funktionelle und effektive Konnektivität haben. Zusätzlich können auch veränderte Dosen eines Anästhetikums möglicherweise einen komplett anderen Effekt auf die funktionelle Konnektivität hervorrufen (Stamatakis et al., 2010). Dabei ist nicht klar, ob der Bewusstseinsverlust ein kontinuierlicher Prozess oder ein plötzlich eintretendes Ereignis darstellt. Eine interessante Beobachtung ist der plötzliche Verlust der Responsivität als Patient auf das Anästhetikum, obwohl die Dosis nur minimal gesteigert wurde (Franks, 2008).

Die unterschiedlichen sensitiven Effekte der verschiedenen Gehirnstrukturen können ausserdem auch an der ungleichen Verteilung von GABA A-Rezeptoren liegen (Alkire und Haier, 2001). So findet sich im Bereich subcorticaler Strukturen wie der Thalamus eine geringere Dichte an GABA A-Rezeptoren (Braestrup et al., 1977; Gründer et al., 2001). Da Propofol auf GABA A-Rezeptoren wirkt, scheint es schlüssig, dass in Regionen, in denen wenig Rezeptoren präsentiert

werden, auch ein geringerer Effekt während der Narkose zu finden ist (Alkire, 2008). Wir haben deutliche Effekte des Bewusstseinsverlustes auf höhere frontoparietale Netzwerke und primär sensorische Netzwerke gefunden. Die verminderte funktionelle Konnektivität frontoparietaler Netzwerke passt zu den Ergebnissen anderer Studien mit ähnlichen Propofoldosen (Schrouff et al., 2011). Der anteriore mediale präfrontale Cortex war dabei weniger in das anteriore und posteriore DMN integriert. In das posteriore DMN waren der Precuneus und der posteriore cinguläre Cortex ebenfalls weniger integriert.

Der Einfluss von Propofol auf das BOLD-Signal während der induzierten Bewusstlosigkeit darf nicht außer Acht gelassen werden. Es stellt sich hier die Frage, in wie weit die veränderte Konnektivität ausschließlich auf der Wirkung von Propofol beruht und was davon eine generelle physiologische Reaktion des Körpers auf eine Bewusstlosigkeit ist. Zur Klärung dieser Frage bietet sich ein Vergleich der RSN-Konnektivität während einer induzierten Bewusstlosigkeit mit unterschiedlichen Anästhetika an. Bisherige Studien mit verschiedenen Anästhetika weisen auf eine Deaktivierung des Thalamus sowie frontoparietaler Netzwerke hin, wohingegen die funktionelle Konnektivität im Bereich primärer sensorischer, auditorischer und visueller Netzwerke weitestgehend unbeeinträchtigt blieb (Alkire et al., 2008; Boveroux et al., 2010). Mit Hilfe einer ICA wurden diese Beobachtungen zunächst überprüft und relevante Netzwerke identifiziert. In einem nächsten Schritt sind basierend auf ROIs Konnektivitätsanalysen hypothetischer zentraler Schaltstellen Thalamus, Putamen, PCC sowie graphentheoretische Analysen der Netzwerkarchitektur durch einen Small-World Network Ansatz (Spoomaker et al., 2010) durchgeführt worden (vgl. Kap. 5.6).

Andere Studien weisen auch auf Veränderungen der kortikalen Integration durch den Einfluss von Propofol hin, die sich in der Signalkohärenz und Synchronisierung des EEG äußert (Alkire et al., 2008). Hierzu wurde eine weiterführende Analyse mit Daten dieser Studie durchgeführt, die in Kap. 5.5 näher beschrieben wird.

Zusätzlich könnten Anästhetika den cerebellären Blutfluss beeinflussen und damit den Sauerstofftransport, der während der MRT-Aufnahmen gemessen wird. Studien haben jedoch gezeigt, dass eine Beeinflussung des Sauerstofftransportes unter Propofol nicht auftritt (vgl. (Veselis et al., 2005)). Somit können die BOLD-Messungen als Spiegelung der tatsächlichen hämodynamischen Verhältnisse gewertet werden.

5.3 Die Rolle der thalamokortikalen Aktivität

Der Thalamus, der schon treffend von den Griechen als „thálamos“ bezeichnet wurde, was übersetzt Schlafgemach oder Kammer bedeutet, scheint eine große Rolle bezüglich des Bewusstseins zu spielen.

Die Reduktion des Metabolismus und des Blutflusses im Bereich des Thalamus erweist sich als ein konstanter Effekt der meisten, jedoch nicht aller Anästhetika. Wie in Kap. 4.4 beschrieben, zeigte sich in der von uns durchgeführten ROI-Analyse im Bereich des Thalamus auch unter Propofol eine konstante und stabile interhemisphärische funktionelle Konnektivität. Jedoch zeigte sich in der Analyse eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen dem Thalamus und dem auditorischen Kortex während der LOC-Phase. Dies lässt darauf schließen, dass der Bewusstseinsverlust während der Narkose durch eine funktionelle Entkopplung der Verbindung zwischen Gehirnbereichen herbeigeführt wird.

In verschiedenen Studien (Alkire und Miller, 2005; Mashour, 2006; Devor und Zalkind, 2001; Alkire et al., 2000; Fiset et al., 1999; Antognini und Schwartz, 1993; Angel, 1991) wird von der Theorie ausgegangen, dass der Thalamus als Schalter zwischen Bewusstsein und dessen Verlust agiert. So kann zum Beispiel eine Verletzung des Thalamus zu einem vegetativen Zustand führen (Posner et al., 2007) und eine Erholung daraus geht mit einer Wiederherstellung der funktionellen Konnektivität zwischen Thalamus und cingulärem Cortex einher (Laureys et al., 2006).

Der Thalamus spielt eine zentrale Rolle in der Weiterleitung sensorischer Informationen zum Cortex. Aus dem Cortex erhält der Thalamus zusätzlich Rückmeldung, die je nach Information an andere Gehirnareale weitergeleitet wird. Dem Thalamus kommt somit eine Schlüsselrolle in der Steuerung der Prozesse zwischen Cortex und anderen Gehirnarealen zu, was wiederum das Bewusstsein und die Aufmerksamkeit beeinflussen kann.

Hierbei stellt sich jedoch die Frage, ob der Thalamus tatsächlich das Bewusstsein steuert, oder vielmehr auf einen verminderten Informationsfluss aus dem durch Anästhetika beeinflussten Cortex reagiert und diesen informationsarmen Zustand in andere Gehirnareale reflektiert (Alkire, 2008; Alkire et al., 2008; Mashour, 2006; Massimini et al., 2005; Schiff und Plum, 2000). In einer Studie (Velly et al., 2007), in der Tiefenelektroden im Gehirn angebracht worden waren, zeigte sich eine sofortige Veränderung des kortikalen EEGs bei Bewusstseinsverlust durch Sevofluran oder Propofol. Jedoch zeigte die Region des Thalamus erst etwa 10 Minuten nach Narkoseeintritt Veränderungen auf. Dies scheint die Annahme, dass der Thalamus nur reagiert anstatt aktiv als Schalter zum Bewusstsein zu agieren, weiter zu unterstützen. Allerdings kann dennoch nicht davon ausgegangen werden, dass der Thalamus überhaupt keine Rolle im Prozess des Bewusstseinsverlustes spielt, da die Integration kortikaler Funktionen weiterhin durch den Thalamus gesteuert wird.

In der hier zugrunde liegenden Studie weist die gleichzeitige Propofol-induzierte verminderte Rückantwort der frontalen Konnektivität im EEG und der funktionellen frontoparietalen Konnektivität im fMRT auf eine fundamentale Rolle der top-down Prozesse auf das Bewusstsein hin. Mit den hier zugrunde liegenden Daten kann jedoch die Frage des Thalamus als Akteur

oder Reakteur nicht abschließend geklärt werden. Vielleicht ist gerade die Kombination beider Ideen der Schlüssel zur Kammer.

5.4 Dem dichotomen Verhalten des Gehirns während der LOC-Phase auf der Spur

Sowohl die hier zugrunde liegenden Daten wie auch andere Studien (Boveroux et al., 2010) haben unterschiedliche Effekte der funktionellen Konnektivität in verschiedenen Netzwerken gezeigt. Dies spricht klar gegen eine primär hämodynamische Ursache der beobachteten BOLD-Veränderungen im fMRT.

Wie im Kapitel Ergebnisse (Kap. 4) bereits dargestellt, vermindert sich die Aktivität im frontoparietalen Netzwerk während der LOC-Phase unter Propofol. Die Aktivität der sensorischen Netzwerke bleibt jedoch unverändert bestehen oder stellt sich sogar deutlicher dar. Das unterschiedliche Verhalten der funktionellen Konnektivität in höheren frontoparietalen Netzwerken und primär sensorischen Netzwerken während der Narkose war zunächst überraschend bis Boveroux et al. (Boveroux et al., 2010) ein ähnliches Ergebnis berichteten. Der einzige Unterschied zu unseren Ergebnissen war das Verhalten des primär visuellen und auditorischen Cortex. Während sich in der Studie von Boveroux et al. keine Veränderungen der funktionellen Konnektivität in primär sensorischen Netzwerken fanden, das heißt die funktionelle Konnektivität unter LOC zumindest nicht reduziert war, ergaben die Ergebnisse unserer Daten eine deutliche Zunahme der Konnektivität. Die benötigten Propofolmengen waren in unserer Studie minimal höher ($2.8 \mu\text{g/ml}$ zu $2.92 \mu\text{g/ml}$), so dass dies eine mögliche Erklärung für den unterschiedlichen Befund sein könnte. Hierbei kann die alleinige pharmakologische Beeinflussung nicht als Begründung dienen. Eine vorausgegangene PET-Studie, welche Propofol und Dexmedetomidin (ein Anästhetikum, welches das Erwecken durch verbale Stimulation trotz erhaltener Plasmakonzentration des Medikamentes erlaubt) hinsichtlich pharmakologischer Effekte mit einander vergleicht, konnte eine solche Beeinflussung widerlegen (Langsjö et al., 2012).

Aber deutet eine erhöhte funktionelle Konnektivität nicht auf eine Verarbeitung von äusseren Reizen hin? Um diese Frage näher zu beleuchten und um die Relevanz der beobachteten Konnektivitätsveränderungen zu prüfen, wurde die Beziehung zwischen Veränderungen der funktionellen Konnektivität und der BOLD-Aktivität durch sensorische Stimulation näher analysiert. Hierbei zeigte sich, dass Gehirnareale, welche unter Propofol eine Abnahme der BOLD-Aktivität zeigten, bei auditorischer Stimulation eine Konnektivitätsabnahme aufwiesen. Das MAEP trat mit einer verminderten Amplitude und einer verspäteten Latenzzeit auf, was auf eine Deaktivierung des primär auditorischen Cortex in der LOC-Phase hindeutet und für eine funktionelle Abkopplung spricht. Um dieses Ergebnis weiter zu verifizieren, wurde eine ROI-

basierende Analyse der Reiz-Zeit-Kurve durchgeführt (vgl. Kap. 4.4), welche eine Abkopplung des primär auditorischen Cortex vom Thalamus ergab.

Dabei bleibt aber die Frage bestehen, wie eine Zunahme der funktionellen Konnektivität überhaupt möglich ist, wenn zur gleichen Zeit die bewusste Wahrnehmung für auditorische oder visuelle Stimuli abnimmt. Dies führt zu dem Schluss, dass die funktionelle Konnektivität in höheren Netzwerken anders beurteilt werden muss als in primär sensorischen. Während in höheren Netzwerken wie dem frontoparietalen Netzwerk die verminderte funktionelle Konnektivität für eine Abkopplung des Bereiches vom Rest des Netzwerkes spricht, führt die Abkopplung in primär sensorischen Netzwerken offensichtlich zu einer erhöhten Synchronizität der gleichzeitig absolut abnehmenden BOLD-Signal-Fluktuationen.

Die beobachteten Effekte könnten somit aus der thalamocorticalen und corticocorticalen Abkoppelung resultieren. Dabei führt diese Abkoppelung zum Beispiel in frontoparietalen Netzwerken zu einer Desintegration des Netzwerkes und damit zu einer verminderten intrinsischen funktionellen Konnektivität; wohin gegen es in primär sensorischen Netzwerken zu einer vermehrten Synchronizität innerhalb des Netzwerkes kommt, da nun weder Informationen aus dem Thalamus noch Rückmeldungen aus dem höheren Netzwerken integriert werden müssen. Eine mögliche Interpretation ist daher, dass die beobachtete vermehrte funktionelle Konnektivität eher entkoppelten intrinsischen Prozessen zugeschrieben werden können als funktionell relevanten Prozessen.

5.5 Funktionelle und direktionale Konnektivität

Aktuelle EEG-Studien zeigen verminderte Informationsströme zwischen frontalen zu parietalen Gehirnarealen während der Propofolnarkose (Lee et al., 2013; Jordan et al., 2012; Ku et al., 2011; Lee et al., 2009). Theoretische Modelle legen nahe, dass sich während der Narkosephase die Informationsverarbeitung und damit die Konnektivität zwischen spezialisierten Unterbereichen verändert und die Verarbeitungskapazität sinkt (Brown et al., 2011; Alkire et al., 2008; Grasshoff et al., 2006; Baars et al., 2003). Graphen-theoretische Analysen (vgl. Kap. 5.6 und (Schröter et al., 2012)) zeigen, dass die Verarbeitungskapazität nicht nur in den weniger aktiven Netzwerken sinkt, sondern auch in den Gerhirnarealen, die im fMRT eine gleichbleibende oder erhöhte Aktivität zeigen. Dies deckt sich mit den Aussagen in Kap. 5.4.

Auf Basis der EEG-Daten dieser Studie analysiert Jordan et al. (Jordan et al., 2013) die Konnektivität mittels symbolic transfer entropy und permutation entropy. Dabei unterscheidet die PeEn die Ansprechbarkeit von Unempfänglichkeit durch Kennzeichnung verminderten Informationsgehaltes im EEG während der Narkose. Die STEn hebt dagegen den Unterschied zwischen informationssendenden und darauf reagierenden Untersystemen hervor und erkennt Asymmetrien in der Interaktion. Um spezifische, Narkose induzierte Effekte auf systemische

Informationsprozesse zu erkennen, nutzt STEn ein stringentes Konzept zur Erschliessung der Informationsrichtung auf der Basis von symbolischen Zeitreihen (Jordan et al., 2012; Ku et al., 2011). Um sicher zu stellen, dass STEn vergleichbare Ergebnisse im fMRT-Raum sowie außerhalb dieses Raumes liefert, wurden die EEG-Daten, die während der wachen Phase in beiden Umgebungen aufgenommen wurden, verglichen. Dafür wurde ein Permutationstest mit einer T2 Statistik für multivariate Daten verwendet (threshold $p < 0.05$; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (Jordan et al., 2012; Karniski et al., 1994).

Diese Analyse bestätigt das dichotomen Konnektivitätsverhaltens der fMRT-Analyse. Auch hier zeigt sich, dass die funktionelle Konnektivität höherer frontoparietaler Netzwerke wie das DMN oder das frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerk während der LOC-Phase signifikant vermindert war, diese in primär sensorischen Netzwerken jedoch signifikant ansteigt. Zusätzlich zeigt sich eine deutliche Abkoppelung des Thalamus und kortikaler Netzwerke.

Die in der fMRT-Analyse ermittelte verminderte funktionelle Konnektivität im anterioren DMN korreliert dabei signifikant mit einer Veränderung der Informationsrichtung in der STEn-Analyse zwischen der frontalen und der parietalen Elektrode ($r_{\text{partial}} = +0.62$, $p = 0.030$) und von der frontalen zur occipitalen Elektrode ($r_{\text{partial}} = +0.63$, $p = 0.048$). Während der Wachheit zeigt sich in der STEn-Analyse ein bidirektionaler Informationsaustausch zwischen frontalen und zentralen Gehirnarealen, während die posterior-parietalen und occipitalen Bereiche hauptsächlich Informationen erhielt. In der LOC-Phase nahm der top-down-Informationsfluss ab, wohingegen bottom-up-Informationen offensichtlich erhalten war.

Der erhaltene unidirektionale Informationsfluss der direktionalen Konnektivität im EEG zusammen mit einer verminderten funktionellen Konnektivität im frontoparietalen DMN zeigt den Unterschied zwischen direktonaler und funktioneller Konnektivität auf. Die funktionelle Konnektivität spiegelt die hämodynamische Komponente und damit die Bereitschaft Informationen zu verarbeiten wider. Direktionelle Konnektivität stellt dagegen die aktuelle Interaktion in systemischen Prozessen dar. Daher geht eine verminderte funktionelle Konnektivität nicht unbedingt mit einer reduzierten direktonalen Konnektivität einher, kann aber auf eine veränderte direktonale Konnektivität hinweisen.

In einer Studie von Liu et al. (Liu et al., 2013) zeigt sich, dass sensorische Verbindungen von der Peripherie recht gut erhalten bleiben, integrative Verbindungen des Cortex während der Sedierung dagegen vermindert werden. Die Anzahl der Verbindungen scheint dabei abhängig von der Sedierungstiefe zu sein. Wie schon in Kap. 5.3 unterstreicht dies die Rolle höherer Netzwerke für das Bewusstsein. Der Bewusstseinszustand scheint dann davon abzuhängen, inwiefern das Gehirn in der Lage ist, Informationen zu verarbeiten. Durch die Abnahme von bidirektionalen Verbindungen ist die Informationsverarbeitung so verändert, dass keine bewussten Gedanken und Bewegungen möglich sind und ein bewusstloser Zustand eintritt, wobei insbesondere die

frontal-parietale Rückmeldung als auch parieto-occipitale Kopplung für das Bewusstsein eine besondere Rolle zu spielen scheinen (vgl. (Alkire et al., 2008)).

5.6 fMRT-Ergebnisse im Vergleich mit Graphen theoretischer Netzwerke

Graphen-theoretische Netzwerkmodelle sind ein attraktives Verfahren zur Beschreibung von Netzwerken, das es ermöglicht, die räumliche und zeitliche Organisation von kortikalen BOLD-Veränderungen zu analysieren (Bassett und Bullmore, 2006).

Eine graphenanalytische Studie von Schröter et al. (Schröter et al., 2012), welche ebenfalls auf den Daten dieser Studie basiert, konnte eine signifikante Veränderungen der räumlichen und zeitlichen Organisation des Gehirns unter LOC zeigen. Festgestellt werden konnte eine generelle Abnahme der Konnektivitätsstärke, besonders zwischen höheren Assoziationsnetzwerken und subcorticalen Regionen. Desweiteren verminderte sich die Integrationsfähigkeit des gesamten Gehirns während der LOC-Phase durch eine Veränderung des lokalen und globalen Konnektivitätsmusters. Ausserdem konnte eine starke Verminderung der Langstreckenverbindungen in der LOC-Phase nachgewiesen werden. Wie schon in Kap. 5.5 erwähnt zeigen auch Graphen theoretische Analysen, dass die Verarbeitungskapazität nicht nur in den weniger aktiven Netzwerken sinkt, sondern auch in den Gehirnarealen, welche in der konventionellen fMRT-Aufnahme eine gleichbleibende Aktivität zeigte.

Die Ergebnisse dieser Dissertation deuten darauf hin, dass Propofol bei genauer Betrachtung keinen einheitlichen Effekt zeigt, obwohl es global auf das Gehirn wirkt, sondern insbesondere auf diejenigen Strukturen wirkt, die mit dem Bewusstsein in Zusammenhang stehen. Diese Ergebnisse decken sich mit Erkenntnissen aus PET-Studien, die eine globale, aber je nach Lokalität unterschiedlich ausgeprägte Reduktion des Metabolismus unter Propofolnarkose zeigten (Fiset et al., 1999; Kaisti et al., 2003).

Wie in anderen Studien (vgl. (Boveroux et al., 2010)) konnte auch bei der weiterführenden Datenanalyse durch Schröter et al. eine systemische Verminderung der subcorticocorticalen und corticocorticalen Konnektivitätsstärke nachgewiesen werden. Regional fanden sich signifikant reduzierte Konnektivitätsstärken des Thalamus, Putamen und mehrerer assoziativen und sensorischen kortikalen Areale, welche hauptsächlich in den posterioren Bereichen des Gehirns lokalisiert sind. Insgesamt nahm die Integration des gesamten Gehirns ab. Diese Desintegration wurde durch einen Zusammenbruch der subcorticocorticalen und corticocorticalen Verbindungen und durch einen starken Rückgang der Langstreckenverbindungen verursacht.

Die Konnektivität innerhalb und zwischen funktionell definierten Subsystemen (Mesulam, 2000) nahm während der LOC-Phase stark ab. Signifikante Veränderungen der funktionellen Konnek-

tivität zeigte sich zwischen Assoziations- und subcorticalen Subsystemen. Desweiteren wurden aussagekräftige Unterschiede für paralimbische und subcorticale Subsysteme und primär sensorische und subcorticale Subsysteme gefunden. Innerhalb assoziativen Subsystemen, zwischen assoziativen und primären Subsystemen und limbischen und primär sensorischen Subsystemen zeigte sich ebenfalls eine verminderte Konnektivitätsstärke. Die Abnahme der Konnektivitätsstärke zwischen niedrigeren primär sensorischen und höheren Assoziationscortices scheint die Annahme zu bestätigen, dass durch Propofol die Fähigkeit des Gehirns, sensorische Informationen durch höhere corticale Strukturen bewusst zu verarbeiten, gehemmt wird (Heinke und Schwarzbauer, 2001). Ob dies auf einer Abnahme der cortico-thalamischen Verbindungen beruht, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Signifikante Effekte ergaben sich im Verhältnis der weitreichenden Streckenverbindungen zu den kurzreichenden Streckenverbindungen, wobei die Anzahl an weitreichenden Streckenverbindungen in der LOC-Phase weit mehr abnahm als die der kurzreichenden Streckenverbindungen.

In einer small-world Topologie werden bestimmte Gehirnareale durch Punkte dargestellt und miteinander kommunizierende Areale durch Linien verbunden. Dabei gibt es typischerweise lokale Cluster, die durch wenige weitreichende Verbindungen mit anderen Clustern verbunden sind. Dadurch kann die Vernetzung komplexer kortikaler Netzwerke gut veranschaulicht werden. Small-world Topologien konnten sowohl während des Bewusstseins als auch in der LOC-Phase nachgewiesen werden. Es wird also eine Aufrechterhaltung der globalen Prinzipien bis zu einem gewissen Grad bewahrt. Dies reflektiert eine adaptierte Umgestaltung der Organisationsstruktur des Gehirns (Bassett et al., 2006), ein Prozess, der in einer EEG-Studie als eine durch Propofol induzierte Transformation des Bewusstseins dargestellt wurde (Lee et al., 2010). Dabei zeigte sich eine Zunahme von Gruppierungen während der LOC-Phase, was auf einen vermehrt lokalen Informationsprozess hindeutet. Diese Veränderung der globalen integrierten Informationsverarbeitung hin zu einem lokal isolierten Prozess wird auch durch eine Abnahme der Langstreckenverbindungen in der LOC-Phase unterstützt. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Verminderung der Konnektivitätsstärke in Bereichen des Thalamus und des Assoziationscortices zusammen mit veränderter Vernetzung des gesamten Gehirns durch eine Auflösung der räumlichen und zeitlichen Aspekte des funktionellen Netzwerkes. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer EEG-Studie während NREM-Tiefschlaf (Massimini et al., 2005) und in einer Studie mit Midazolam (Ferrarelli et al., 2010) berichtet. Die gleichzeitige Zunahme der lokalen Informationsverarbeitung verbunden mit einer Abnahme der globalen Vernetzung kann eine Entkopplung der funktionellen corticalen Prozesse widerspiegeln. Wobei diese funktionellen Prozesse wahrscheinlich relevant für eine vollständige und bewusste Informationsverarbeitung sind (vgl. (Mashour, 2006)).

6 Zusammenfassung und Ausblick

Diese Studie konnte mit ihrer kombinierten Analyse von EEG und fMRT einen weiteren Teil zum Verständnis des kortikalen Mechanismus von Propofol-induzierter Bewusstlosigkeit beitragen (vgl. auch die Publikationen (Jordan et al., 2013) und (Schröter et al., 2012)).

Insgesamt bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die Theorie, dass durch eine funktionelle Abkoppelung der niedrigeren sensorischen Prozesse von höheren Netzwerken eine Veränderung der funktionellen Konnektivität und damit der Informationsverarbeitung erfolgt. Dadurch scheint keine bewusste Verarbeitung von Informationen mehr möglich zu sein. Zusätzlich konnten durch die gleichzeitige Messung von EEG und fMRT weitere Erkenntnisse hinsichtlich des Verhaltens von funktioneller und direktonaler Konnektivität gewonnen sowie durch die weiterführende graphen-theoretischen Analysen die funktionelle Netzwerkarchitektur des Gehirns während der Narkose mit Propofol besser verstanden werden. Es konnte gezeigt werden, dass das EEG durch eine PeEn-Analyse zuverlässig einen Bewusstseinsverlust anzeigen und Veränderungen bezüglich der funktionellen Konnektivität erkennen kann. Diese Veränderungen reflektieren eine Abnahme der zugrunde liegenden Gehirnstruktur und -organisation. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die STEn zuverlässig Bewusstsein von Bewusstlosigkeit unterscheiden kann. Dies ist insbesondere wichtig zur Überwachung der hypnotischen Komponente in der klinischen Anästhesie.

Dies hat nicht nur eine wissenschaftliche, sondern auch eine klinische Relevanz. Die EEG-Überwachung wäre somit eine gute Ergänzung zur üblichen Standardüberwachung während der Narkose. Normalerweise werden während einer Narkose Parameter des autonomen Nervensystems wie etwa Blutdruck und Puls überwacht. Diese Parameter reflektieren den Narkoseeffekt aber nur indirekt und geben keine Auskunft über die Gehirnaktivitäten. Es besteht also das Risiko der intraoperativen Wachheit. Um diesem Risiko vorzubeugen, werden zum Teil inadäquat hohe Dosen an Anästhetikum verabreicht, was zur Folge hat, dass postoperativ kognitive Defizite, eine erhöhte Mortalität, verlängerte Hospitalisationsaufenthalte und vermehrt Kosten entstehen (Bliesener et al., 2010). Die Zuverlässigkeit, mit der kommerziell erwerbliche EEG-Monitore intraoperative Wachheit erkennen, ist gering (Avidan et al., 2011; Mashour et al., 2011; Avidan et al., 2008; Myles et al., 2004), daher ist ein besseres Verständnis der veränderten Gehirnaktivitäten während Narkosestadien essentiell, um diese Ereignisse zu minimieren.

Um die komplexen Vorgänge im Gehirn während der Narkose über diese Studie hinaus zu entschlüsseln, sind sicherlich noch weitere Studien nötig. Hierbei wären vorallem vergleichbare Studien mit anderen Anästhetika sowie einer tieferen Narkose interessant. Denn um eine adäquate Immobilität während der Operation ermöglichen zu können, werden höhere Propo-

folkkonzentrationen benötigt (vgl. (Milne et al., 2003)). In dieser Studie konnte daher nicht abschließend geklärt werden, inwiefern sich die erlangten Erkenntnisse auch auf tiefere Narkoselevel übertragen lassen und welche Veränderungen der Gehirnaktivität sich während der Narkose mit anderen Anästhetika zeigen würden. Des Weiteren konnte nicht vollständig geklärt werden, ob der Bewusstseinsverlust ein on-off Phänomen ist oder als ein kontinuierlicher Prozess abläuft. Die Frage, ob sich die Ergebnisse des primär auditorischen Cortex auch auf andere sensorische Systeme übertragen lassen, wurde hier nicht weiter verfolgt. Und auch die Frage hinsichtlich der Rolle des Thalamus ist weiterhin offen und muss in weiteren Studien näher untersucht werden.

7 Summary and outlook

fMRI studies reported changes of functional connectivity of the resting brain under loss of consciousness by anesthesia (Jordan et al., 2013; Schröter et al., 2012; Boveroux et al., 2010; Mhuirheartaigh et al., 2010; Stamatakis et al., 2010). Electrophysiological evidence from brain-damaged patients indicated that impaired top-down processes might play a crucial role for conscious perception (Jordan et al., 2013; Boly et al., 2011, 2009). To address whether this might be a general feature of impaired consciousness and investigate underlying neurophysiologic correlates we performed a simultaneous fMRI-EEG experiment on healthy subjects under propofol-induced loss of consciousness.

Results show a dichotomous behaviour of networks under LOC. While functional connectivity within higher order networks (e.g. frontoparietal network and posterior and anterior default networks) decreased, the functional connectivity within primary sensory auditory and visual networks increased. Correspondingly, EEG analyses showed a decline of information content predominantly in frontal regions and changes of frontoparietal, frontotemporal and frontooccipital information exchange, indicating an impaired top-down access from high-order frontal to primary sensory areas while the functional connectivity within primary sensory areas even increased and bottom-up information flow was preserved.

In summary, our findings support the theory that LOC emerges from a functional decoupling of higher-level frontal and lower-level sensory processes. As a result of it, the integration of information changes and a conscious processing of information is not longer possible. Moreover, the present investigation may represent a step forward to a EEG based anesthesia monitoring as entropy measures of mutual information content and directed information flow in EEG have been shown to correlate with functional connectivity changes between corresponding regions in fMRI.

Questions that remain open are whether observed changes in the auditory system apply to other sensory systems and in how far observed changes of information processing can be generalized with respect to other anesthetics or even unconsciousness in general. Another question is whether loss of consciousness can be considered as a continuous process or the result of an on-off phenomenon. To address these questions further studies are warranted incorporating parametric designs and deeper levels of LOC. And finally the chicken and egg causality dilemma remains to be resolved: whether observed changes of information processing between cortical networks are the cause or result of thalamocortical decoupling.

Literatur

- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., und Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J. Neurosci.*, 26(1):63–72.
- Alkire, M. T. (2008). Loss of effective connectivity during general anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*, 46(3):55–73.
- Alkire, M. T. und Haier, R. J. (2001). Correlating in vivo anaesthetic effects with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane. *Br J Anaesth*, 86(5):618–626.
- Alkire, M. T., Haier, R. J., und Fallon, J. H. (2000). Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn*, 9(3):370–386.
- Alkire, M. T., Hudetz, A. G., und Tononi, G. (2008). Consciousness and anesthesia. *Science*, 322(5903):876–880.
- Alkire, M. T. und Miller, J. (2005). General anesthesia and the neural correlates of consciousness. *Prog. Brain Res.*, 150:229–244.
- Andersson, J. L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., und Friston, K. (2001). Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage*, 13(5):903–919.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., und Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 65(4):550–562.
- Angel, A. (1991). The G. L. Brown lecture. Adventures in anaesthesia. *Exp. Physiol.*, 76(1):1–38.
- Antkowiak, B. (1999). Different actions of general anesthetics on the firing patterns of neocortical neurons mediated by the GABA(A) receptor. *Anesthesiology*, 91(2):500–511.
- Antognini, J. F. und Schwartz, K. (1993). Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology*, 79(6):1244–1249.
- Auer, D. P. (2008). Spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations and functional connectivity analysis of the 'resting' brain. *Magn Reson Imaging*, 26(7):1055–1064.
- Avidan, M. S., Jacobsohn, E., Glick, D., Burnside, B. A., Zhang, L., Villafranca, A., Karl, L., Kamal, S., Torres, B., O'Connor, M., Evers, A. S., Gradwohl, S., Lin, N., Palanca, B. J.,

- Mashour, G. A., Avidan, M., Bottros, M., Burnside, B., Butler, C., Brown, F., Canham, B., Edwards, A., Evers, A., Finkel, K., Gradwohl, S., Helsten, D., Henrichs, B., Hsu, S. S., Kamal, S., Kertai, M., Kiamanesh, D., Kornacki, C., Lakshminarasimhachar, A., Lin, N., Meers, S., Pal, N., Palanca, B., Patel, A., Plurad, J., Quinlan, J., Rao, D., Rao, P., Rodebaugh, T., Roediger, R., Root, B., Searleman, A., Searleman, S., Silverman, J., Sullivan, B., Taylor, A., Tazhibi, G., Tran, T., Torres, B., Whitlock, E., Zhang, L., Dilly, L., Glick, D., Karl, L., King, M., Lyons, P., Maertens, F., O'Connor, M., Stein, E., Tung, A., Wallace, K., Arenson, B., Benoit, P., Black, K., Jacobsohn, E., Khan, S., Pryce, R., Thomson, A., Villafranca, A., und Mashour, G. (2011). Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N. Engl. J. Med.*, 365(7):591–600.
- Avidan, M. S., Zhang, L., Burnside, B. A., Finkel, K. J., Searleman, A. C., Selvidge, J. A., Saager, L., Turner, M. S., Rao, S., Bottros, M., Hantler, C., Jacobsohn, E., und Evers, A. S. (2008). Anesthesia awareness and the bispectral index. *N. Engl. J. Med.*, 358(11):1097–1108.
- Baars, B. J., Ramsøy, T. Z., und Laureys, S. (2003). Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci.*, 26(12):671–675.
- Bandt, C. und Pompe, B. (2002). Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Phys. Rev. Lett.*, 88(17):174102.
- Bassett, D. S. und Bullmore, E. (2006). Small-world brain networks. *Neuroscientist*, 12(6):512–523.
- Bassett, D. S., Meyer-Lindenberg, A., Achard, S., Duke, T., und Bullmore, E. (2006). Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103(51):19518–19523.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., und Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 360(1457):1001–1013.
- Belliveau, J., Kennedy, D., McKinstry, R., Buchbinder, B., Weisskoff, R., Cohen, M., Vevea, J., Brady, T., und Rosen, B. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254:716–719.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87:527–570.
- Bienert, A., Wiczling, P., Grzeńkowski, E., Cywiński, J. B., und Kusza, K. (2012). Potential pitfalls of propofol target controlled infusion delivery related to its pharmacokinetics and

- pharmacodynamics. *Pharmacol Rep*, 64(4):782–795.
- Bilecen, D., Scheffler, K., Schmid, N., Tschopp, K., und Seelig, J. (1998). Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-fMRI. *Hear. Res.*, 126(1-2):19–27.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S., Rao, S. M., und Cox, R. W. (1999). Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci*, 11(1):80–95.
- Binder, J. R., Rao, S. M., Hammeke, T. A., Yetkin, F. Z., Jesmanowicz, A., Bandettini, P. A., Wong, E. C., Estkowski, L. D., Goldstein, M. D., und Haughton, V. M. (1994). Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. *Ann. Neurol.*, 35(6):662–672.
- Birn, R. M., Murphy, K., und Bandettini, P. A. (2008). The effect of respiration variations on independent component analysis results of resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp*, 29(7):740–750.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., und Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34(4):537–541.
- Bliesener, S., Kleinschmidt, S., und Trupkovic, T. (2010). Postoperative kognitive Dysfunktion. *Trauma und Berufskrankheit.*, 12:123–127.
- Blokland, Y. M., Farquhar, J. D., Mourisse, J., Scheffer, G. J., Lerou, J. G., und Bruhn, J. (2012). Towards a novel monitor of intraoperative awareness: selecting paradigm settings for a movement-based brain-computer interface. *PLoS ONE*, 7(9):e44336.
- Boly, M., Garrido, M., Gosseries, O., Bruno, M., Boveroux, P., Schnakers, C., Massimini, M., Litvak, V., Laureys, S., und Friston, K. (2011). Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science.*, 332(6031):858–862.
- Boly, M., Phillips, C., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Peigneux, P., Faymonville, M. E., Maquet, P., und Laureys, S. (2008a). Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. *Hum Brain Mapp*, 29(7):868–874.
- Boly, M., Phillips, C., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Moonen, G., Hustinx, R., Maquet, P., und Laureys, S. (2008b). Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1129:119–129.
- Boly, M., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Schnakers, C., Ledoux, D., Boveroux, P., Garweg, C., Lambermont, B., Phillips, C., Luxen, A., Moonen, G., Bassetti,

- C., Maquet, P., und Laureys, S. (2009). Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp*, 30(8):2393–2400.
- Boveroux, P., Vanhauwenhuyse, A., Bruno, M. A., Noirhomme, Q., Lauwick, S., Luxen, A., Degueldre, C., Plenevaux, A., Schnakers, C., Phillips, C., Brichant, J. F., Bonhomme, V., Maquet, P., Greicius, M. D., Laureys, S., und Boly, M. (2010). Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology*, 113(5):1038–1053.
- Braestrup, C., Albrechtsen, R., und Squires, R. F. (1977). High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature*, 269(5630):702–704.
- Brown, E. N., Lydic, R., und Schiff, N. D. (2010). General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.*, 363(27):2638–2650.
- Brown, E. N., Purdon, P. L., und Van Dort, C. J. (2011). General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu. Rev. Neurosci.*, 34:601–628.
- Bruhn, J., Ropcke, H., und Hoefl, A. (2000). Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 92(3):715–726.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., und Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1124:1–38.
- Buckner, R. L. und Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 11(2):49–57.
- Bullmore, E. und Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10(3):186–198.
- Cabeza, R. und Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1):1–47.
- Carhart-Harris, R. L., Mayberg, H. S., Malizia, A. L., und Nutt, D. (2008). Mourning and melancholia revisited: correspondences between principles of Freudian metapsychology and empirical findings in neuropsychiatry. *Ann Gen Psychiatry*, 7:9.
- Cavanna, A. E. und Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(Pt 3):564–583.
- Chang, C. und Glover, G. (2009). Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anticorrelations and correlations. *Neuroimage.*, 47:448–1459.

- Clow, H. und Young, I. (1978). Britain's brains produce first NMR scans. . *New Scientist.*, 80:588.
- Cohen, M. (2000). The AC-PC Line. (<http://airto.ccn.ucla.edu/BMCweb/HowTo/AC-PC.html>). Stand: 08.09.2000 17:41.
- Corbetta, M. (1998). Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95(3):831–838.
- Corbetta, M. und Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3(3):201–215.
- Crick, F. und Koch, C. (2003). A framework for consciousness. *Nat. Neurosci.*, 6(2):119–126.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., und Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103(37):13848–13853.
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., und Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29(4):1359–1367.
- Deco, G. und Corbetta, M. (2011). The dynamical balance of the brain at rest. *Neuroscientist*, 17(1):107–123.
- Deetjen, P., Speckmann, E.-J., und Hescheler, J. (2005). *Physiologie*, Kapitel Integrative Funktionen des Nervensystems, S. 2f. Elsevier GmbH Verlag, München, 4. Auflage.
- Devor, M. und Zalkind, V. (2001). Reversible analgesia, atonia, and loss of consciousness on bilateral intracerebral microinjection of pentobarbital. *Pain*, 94(1):101–112.
- Diedrich, D. A. und Brown, D. R. (2011). Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med*, 26(2):59–72.
- Esposito, F., Scarabino, T., Hyvarinen, A., Himberg, J., Formisano, E., Comani, S., Tedeschi, G., Goebel, R., Seifritz, E., und Di Salle, F. (2005). Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *Neuroimage*, 25(1):193–205.
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., Raichle, M. E., Petersen, S. E., und Schlaggar, B. L. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105(10):4028–4032.

- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., und Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 26(2):471–479.
- Ferrarelli, F., Massimini, M., Sarasso, S., Casali, A., Riedner, B. A., Angelini, G., Tononi, G., und Pearce, R. A. (2010). Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107(6):2681–2686.
- Fiset, P., Paus, T., Daloz, T., Plourde, G., Meuret, P., Bonhomme, V., Hajj-Ali, N., Backman, S. B., und Evans, A. C. (1999). Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J. Neurosci.*, 19(13):5506–5513.
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S., und Dolan, R. J. (1995). The mind's eye—precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage*, 2(3):195–200.
- Förstl, H., Hautzinger, M., und Roth, G. (2006). *Neurobiologie psychischer Störungen -*, Kapitel Der temporale Kortex und seine Regionen und Areale, S. 105f. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 1. Auflage.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., und Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103(26):10046–10051.
- Fox, M. D. und Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8(9):700–711.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., und Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102(27):9673–9678.
- Franks, N. P. (2008). General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9(5):370–386.
- Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 44(14):2836–2845.
- Fransson, P., Aden, U., Blennow, M., und Lagercrantz, H. (2011). The functional architecture of the infant brain as revealed by resting-state fMRI. *Cereb. Cortex*, 21(1):145–154.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., und Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2(1):45–53.
- Friston, K. J., Stephan, K. M., Heather, J. D., Frith, C. D., Ioannides, A. A., Liu, L. C., Rugg, M. D., Vieth, J., Keber, H., Hunter, K., und Frackowiak, R. S. (1996a). A multivariate

- analysis of evoked responses in EEG and MEG data. *Neuroimage*, 3(3 Pt 1):167–174.
- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., und Turner, R. (1996b). Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, 35(3):346–355.
- Gao, W., Zhu, H., Giovanello, K. S., Smith, J. K., Shen, D., Gilmore, J. H., und Lin, W. (2009). Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106(16):6790–6795.
- Gauthier, I., Williams, P., Tarr, M. J., und Tanaka, J. (1998). Training 'greeble' experts: a framework for studying expert object recognition processes. *Vision Res.*, 38(15-16):2401–2428.
- Ghaem, O., Mellet, E., Crivello, F., Tzourio, N., Mazoyer, B., Berthoz, A., und Denis, M. (1997). Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus, and insula. *Neuroreport*, 8(3):739–744.
- Gienow, P. (2009). *Materia medica der Urelemente 1*. Peter Gienow, Husum, 1. Auflage.
- Giraud, A. L. und Price, C. J. (2001). The constraints functional neuroimaging places on classical models of auditory word processing. *J Cogn Neurosci*, 13(6):754–765.
- Goldman, R. I., Stern, J. M., Engel, J., und Cohen, M. S. (2002). Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*, 13(18):2487–2492.
- Goldstein, E. (2002). *Wahrnehmungspsychologie - Der Grundkurs*, Kapitel Höhere Ebenen der kortikalen visuellen Informationsverarbeitung, S. 117. Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, 2. Auflage.
- Grasshoff, C., Drexler, B., Rudolph, U., und Antkowiak, B. (2006). Anaesthetic drugs: linking molecular actions to clinical effects. *Curr. Pharm. Des.*, 12(28):3665–3679.
- Greicius, M. D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpaa, V., Alahuhta, S., Reiss, A. L., und Menon, V. (2008). Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Hum Brain Mapp*, 29(7):839–847.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., und Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100(1):253–258.
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., und Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb. Cortex*, 19(1):72–78.

- Gründer, G., Siessmeier, T., Lange-Asschenfeldt, C., Vernaleken, I., Buchholz, H. G., Stoeter, P., Drzezga, A., Luddens, H., Rosch, F., und Bartenstein, P. (2001). [18F]Fluoroethylflumazenil: a novel tracer for PET imaging of human benzodiazepine receptors. *Eur J Nucl Med*, 28(10):1463–1470.
- Gusnard, D. A. und Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2(10):685–694.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., und Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.*, 6(7):e159.
- Hari, R., Hämäläinen, M., Ilmoniemi, R., Kaukoranta, E., Reinikainen, K., Salminen, J., Alho, K., Näätänen, R., und Sams, M. (1984). Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: neuromagnetic recordings in man. *Neurosci. Lett.*, 50(1-3):127–132.
- Heinke, W. und Schwarzbauer, C. (2001). Subanesthetic isoflurane affects task-induced brain activation in a highly specific manner: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*, 94(6):973–981.
- Hemmings, H. C., Akabas, M. H., Goldstein, P. A., Trudell, J. R., Orser, B. A., und Harrison, N. L. (2005). Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol. Sci.*, 26(10):503–510.
- Himberg, J., Hyvarinen, A., und Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage*, 22(3):1214–1222.
- Hlinka, J., Alexakis, C., Hardman, J. G., Siddiqui, Q., und Auer, D. P. (2010). Is sedation-induced BOLD fMRI low-frequency fluctuation increase mediated by increased motion? *MAGMA*, 23(5-6):367–374.
- Hoa, D. (2009). Diffusion-weighted and Diffusion Tensor MR imaging. (<http://www.imaio.com/de/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor-Imaging>). Stand: 03.07.2013 18:03.
- Horn, B., Pilge, S., Kochs, E. F., Stockmanns, G., Hock, A., und Schneider, G. (2009). A combination of electroencephalogram and auditory evoked potentials separates different levels of anesthesia in volunteers. *Anesth. Analg.*, 108(5):1512–1521.
- Horowitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., und Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106(27):11376–11381.

- Horowitz, S. G., Fukunaga, M., de Zwart, J. A., van Gelderen, P., Fulton, S. C., Balkin, T. J., und Duyn, J. H. (2008). Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 29(6):671–682.
- Howard, D., Patterson, K., Wise, R., Brown, W. D., Friston, K., Weiller, C., und Frackowiak, R. (1992). The cortical localization of the lexicons. Positron emission tomography evidence. *Brain*, 115 (Pt 6):1769–1782.
- Howard, M. A., Volkov, I. O., Abbas, P. J., Damasio, H., Ollendieck, M. C., und Granner, M. A. (1996). A chronic microelectrode investigation of the tonotopic organization of human auditory cortex. *Brain Res.*, 724(2):260–264.
- Hubel, D. H. und Wiesel, T. N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J. Physiol. (Lond.)*, 195(1):215–243.
- Hubel, D. H. und Wiesel, T. N. (1969). Anatomical demonstration of columns in the monkey striate cortex. *Nature*, 221(5182):747–750.
- Hubel, D. H. und Wiesel, T. N. (1972). Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, 146(4):421–450.
- Ilg, R., Burazanis, S., Wohlschläger, A. M., Wolleir, A., Wagenpfeil, S., und Mühlau, M. (2008a). Stimulus frequency influences spontaneous perceptual reversals in ambiguous apparent motion. *Percept Psychophys*, 70(3):437–442.
- Ilg, R., Wohlschläger, A. M., Burazanis, S., Woller, A., Nunnemann, S., und Mühlau, M. (2008b). Neural correlates of spontaneous percept switches in ambiguous stimuli: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Eur. J. Neurosci.*, 28(11):2325–2332.
- Ingvar, D. H. (1974). Patterns of brain activity revealed by measurements of regional cerebral blood flow. . In *Alfred Benzon Symposium VIII.*, Copenhagen.
- James, R. und Glen, J. B. (1980). Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. *J. Med. Chem.*, 23(12):1350–1357.
- Jann, K., Kottlow, M., Dierks, T., Boesch, C., und Koenig, T. (2010). Topographic electrophysiological signatures of fMRI Resting State Networks. *PLoS ONE*, 5(9):e12945.
- John, E. R. und Prichep, L. S. (2005). The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology*, 102(2):447–471.
- Johnston, A. J., Steiner, L. A., Chatfield, D. A., Coleman, M. R., Coles, J. P., Al-Rawi, P. G., Menon, D. K., und Gupta, A. K. (2003). Effects of propofol on cerebral oxygenation and

- metabolism after head injury. *Br J Anaesth*, 91(6):781–786.
- Jordan, D., Ilg, R., Riedl, V., Schorer, A., Grimberg, S., Neufang, S., Omerovic, A., Berger, S., Untergehrer, G., Preibisch, C., Schulz, E., Schuster, T., Schröter, M., Spormaker, V., Zimmer, C., Hemmer, B., Wohlschläger, A., Kochs, E. F., und Schneider, G. (2013). Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology*, 119(5):1031–1042.
- Jordan, D., Ilg, R., Wohlschläger, A., Kochs, E., und Schneider, G. (2012). Information flow as electrophysiological signature of cortical connectivity during consciousness and propofol-induced unconsciousness. *Br J Anaesth.*, 108:344–345.
- Jordan, D., Stockmanns, G., Kochs, E. F., Pilge, S., und 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. *Anesthesiology*, 109(6):1014–1022.
- Jung, R. und Berger, W. (1979). Fünfzig Jahre EEG - Hans Bergers Entdeckung des Elektrenkephalogramms und seine ersten Befunde 1924-1931. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 227:279–300.
- Kaisti, K. K., Langsjo, J. W., Aalto, S., Oikonen, V., Sipila, H., Teras, M., Hinkka, S., Metsahonkala, L., und Scheinin, H. (2003). Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*, 99(3):603–613.
- Kaisti, K. K., Metsahonkala, L., Teras, M., Oikonen, V., Aalto, S., Jaaskelainen, S., Hinkka, S., und Scheinin, H. (2002). Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*, 96(6):1358–1370.
- Karniski, W., Blair, R. C., und Snider, A. D. (1994). An exact statistical method for comparing topographic maps, with any number of subjects and electrodes. *Brain Topogr*, 6(3):203–210.
- Kay, B. und Stephenson, D. K. (1980). ICI 35868 (Diprivan): a new intravenous anaesthetic. A comparison with Althesin. *Anaesthesia*, 35(12):1182–1187.
- Kiviniemi, V. (2008). Endogenous brain fluctuations and diagnostic imaging. *Hum Brain Mapp*, 29(7):810–817.
- Konrad, K., Firk, C., und Uhlhaas, P. J. (2013). Brain development during adolescence: neuroscientific insights into this developmental period. *Dtsch Arztebl Int*, 110(25):425–431.

- Ku, S. W., Lee, U., Noh, G. J., Jun, I. G., und Mashour, G. A. (2011). Preferential inhibition of frontal-to-parietal feedback connectivity is a neurophysiologic correlate of general anesthesia in surgical patients. *PLoS ONE*, 6(10):e25155.
- Kumar, A., Welte, D., und Ernst, R. (1975). NMR Fourier zeugmatography. *J Mag.*, 18:69–83.
- Langsjö, J. W., Alkire, M. T., Kaskinoro, K., Hayama, H., Maksimow, A., Kaisti, K. K., Aalto, S., Aantaa, R., Jääskeläinen, S. K., Revonsuo, A., und Scheinin, H. (2012). Returning from oblivion: imaging the neural core of consciousness. *J. Neurosci.*, 32(14):4935–4943.
- Laquay, N., Prieur, S., Greff, B., Meyer, P., und Orliaguet, G. (2010). [Propofol infusion syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 29(5):377–386.
- Larson-Prior, L. J., Zempel, J. M., Nolan, T. S., Prior, F. W., Snyder, A. Z., und Raichle, M. E. (2009). Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106(11):4489–4494.
- Laufs, H., Krakow, K., Sterzer, P., Eger, E., Beyerle, A., Salek-Haddadi, A., und Kleinschmidt, A. (2003). Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100(19):11053–11058.
- Laureys, S. (2005). The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 9(12):556–559.
- Laureys, S., Boly, M., und Maquet, P. (2006). Tracking the recovery of consciousness from coma. *J. Clin. Invest.*, 116(7):1823–1825.
- Laureys, S., Faymonville, M. E., Luxen, A., Lamy, M., Franck, G., und Maquet, P. (2000). Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet*, 355(9217):1790–1791.
- Laureys, S., Goldman, S., Phillips, C., Van Bogaert, P., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., und Maquet, P. (1999). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage*, 9(4):377–382.
- Lauter, J. L., Herscovitch, P., Formby, C., und Raichle, M. E. (1985). Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by positron emission tomography. *Hear. Res.*, 20(3):199–205.
- Lauterbur, P. C. (1989). Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 0(244):3–6.

- Lee, U., Kim, S., Noh, G. J., Choi, B. M., Hwang, E., und Mashour, G. A. (2009). The directionality and functional organization of frontoparietal connectivity during consciousness and anesthesia in humans. *Conscious Cogn*, 18(4):1069–1078.
- Lee, U., Ku, S., Noh, G., Baek, S., Choi, B., und Mashour, G. A. (2013). Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology*, 118(6):1264–1275.
- Lee, U., Oh, G., Kim, S., Noh, G., Choi, B., und Mashour, G. A. (2010). Brain networks maintain a scale-free organization across consciousness, anesthesia, and recovery: evidence for adaptive reconfiguration. *Anesthesiology*, 113(5):1081–1091.
- Leopold, D. A., Murayama, Y., und Logothetis, N. K. (2003). Very slow activity fluctuations in monkey visual cortex: implications for functional brain imaging. *Cereb. Cortex*, 13(4):422–433.
- Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., Badier, J. M., Marquis, P., und Chauvel, P. (1994). Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92(3):204–214.
- Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., und Chauvel, P. (1991). Localization of the primary auditory area in man. *Brain*, 114 (Pt 1A):139–151.
- Liu, X., Lauer, K. K., Ward, B. D., Li, S. J., und Hudetz, A. G. (2013). Differential effects of deep sedation with propofol on the specific and nonspecific thalamocortical systems: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*, 118(1):59–69.
- Logothetis, N. K. (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 357(1424):1003–1037.
- Logothetis, N. K., Murayama, Y., Augath, M., Steffen, T., Werner, J., und Oeltermann, A. (2009). How not to study spontaneous activity. *Neuroimage*, 45(4):1080–1089.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., und Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843):150–157.
- Lüllmann, H., Mohr, K., und Hein, L. (2006). *Pharmakologie und Toxikologie - Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*, Kapitel Narkotika, S. 355. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 16. Auflage.
- Lutz, A., Greischar, L. L., Rawlings, N. B., Ricard, M., und Davidson, R. J. (2004). Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. U.S.A.*, 101(46):16369–16373.
- Mansfield, P. und Grannell, P. (1973). NMR 'diffraction' in solids? *J. Phys. C: Solid State Phys.*, 6:422–426.
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Cugini, S., Ferretti, A., Romani, G. L., und Del Gratta, C. (2007a). Complete artifact removal for EEG recorded during continuous fMRI using independent component analysis. *Neuroimage*, 34(2):598–607.
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., und Corbetta, M. (2007b). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104(32):13170–13175.
- Markett, S., Reuter, M., Montag, C., Voigt, G., Lachmann, B., Rudorf, S., Elger, C. E., und Weber, B. (2014). Assessing the function of the fronto-parietal attention network: Insights from resting-state fMRI and the attentional network test. *Hum Brain Mapp*, 35(4):1700–1709.
- Martuzzi, R., Ramani, R., Qiu, M., Rajeevan, N., und Constable, R. T. (2010). Functional connectivity and alterations in baseline brain state in humans. *Neuroimage*, 49(1):823–834.
- Mashour, G. A. (2006). Integrating the science of consciousness and anesthesia. *Anesth. Analg.*, 103(4):975–982.
- Mashour, G. A., Orser, B. A., und Avidan, M. S. (2011). Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology*, 114(5):1218–1233.
- Mashour, G. A., Shanks, A., Tremper, K. K., Kheterpal, S., Turner, C. R., Ramachandran, S. K., Picton, P., Schueller, C., Morris, M., Vandervest, J. C., Lin, N., und Avidan, M. S. (2012). Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology*, 117(4):717–725.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H., und Tononi, G. (2005). Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 309(5744):2228–2232.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., und Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.*, 54(3):287–298.
- McKiernan, K. A., Kaufman, J. N., Kucera-Thompson, J., und Binder, J. R. (2003). A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci*, 15(3):394–408.

- Melloni, L., Molina, C., Pena, M., Torres, D., Singer, W., und Rodriguez, E. (2007). Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J. Neurosci.*, 27(11):2858–2865.
- Mesulam, M.-M. (2000). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurolog.* Oxford University Press, New York, 2. Auflage.
- Metzinger, T. (2005). *Bewusstsein - Beiträge aus der Gegenwartsphilosophie.* Mentis Verlag GmbH, Paderborn, 5. erw. Auflage.
- Mhuirheartaigh, R. N., Rosenorn-Lanng, D., Wise, R., Jbabdi, S., Rogers, R., und Tracey, I. (2010). Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol. *J. Neurosci.*, 30(27):9095–9102.
- Milne, S. E., Kenny, G. N., und Schraag, S. (2003). Propofol sparing effect of remifentanyl using closed-loop anaesthesia. *Br J Anaesth*, 90(5):623–629.
- Mishkin, M. und Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav. Brain Res.*, 6(1):57–77.
- Myles, P. S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A., und Chan, M. T. (2004). Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*, 363(9423):1757–1763.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., und Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87(24):9868–9872.
- Ogiso, T., Kobayashi, K., und Sugishita, M. (2000). The precuneus in motor imagery: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport*, 11(6):1345–1349.
- Pandya, D. N. (1995). Anatomy of the auditory cortex. *Rev. Neurol. (Paris)*, 151(8-9):486–494.
- Pantev, C., Bertrand, O., Eulitz, C., Verkindt, C., Hampson, S., Schuierer, G., und Elbert, T. (1995). Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 94(1):26–40.
- Pauling, L. (1935). The Oxygen Equilibrium of Hemoglobin and Its Structural Interpretation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 21(4):186–191.

- Pearson, E. und Hartley, H. (1970). *Biometrika Tables for Statisticians*. Cambridge University Press., 1:1–280.
- Pichlmayr, I. und Künkel, H. (1984). The EEG in anesthesia and intensive care monitoring. *Anasth Intensivther Notfallmed.*, 19:281–288.
- Pichlmayr, I. und Lips, U. (1983). EEG monitoring in anesthesiology and intensive care. *Neuropsychobiology*, 10(4):239–248.
- Picton, T. W. und Hillyard, S. A. (1974). Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 36(2):191–199.
- Picton, T. W., Hillyard, S. A., Krausz, H. I., und Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 36(2):179–190.
- Piefke, M. (2008). *Brain Mapping Research Developments*, Kapitel Laboratory memory tasks and autobiographical recollection: cognitive and neurofunctional evidence for differential forms of episodic memory, S. 101–127. Nova Science Publishers Inc., New York, 1. Auflage.
- Pinneo, L. R. (1966). On noise in the nervous system. *Psychol Rev*, 73(3):242–247.
- Plourde, G., Belin, P., Chartrand, D., Fiset, P., Backman, S. B., Xie, G., und Zatorre, R. J. (2006). Cortical processing of complex auditory stimuli during alterations of consciousness with the general anesthetic propofol. *Anesthesiology*, 104(3):448–457.
- Posner, J. B., Saper, C. B., Schiff, N., und Plum, F. (2007). *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*. Oxford University Press, New York, 4. Auflage.
- Ptak, R. (2012). The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment. *Neuroscientist*, 18(5):502–515.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., und Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98(2):676–682.
- Raichle, M. E. und Mintun, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29:449–476.
- Raichle, M. E. und Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37(4):1083–1090.
- Rampil, I. J. (1998). A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 89(4):980–1002.

- Ramsay, M. A., Savege, T. M., Simpson, B. R., und Goodwin, R. (1974). Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 2(5920):656–659.
- Ranta, S. O., Laurila, R., Saario, J., Ali-Melkkila, T., und Hynynen, M. (1998). Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth. Analg.*, 86(5):1084–1089.
- Rasch, B., Hofmann, W., Frieze, M., und Naumann, E. (2010). *Quantitative Methoden Einführung In Die Statistik Fur Psychologen Und Sozialwissenschaftler* -, Kapitel Der T-Test, S. 43–117. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 3. Auflage.
- Reite, M., Adams, M., Simon, J., Teale, P., Sheeder, J., Richardson, D., und Grabbe, R. (1994). Auditory M100 component 1: relationship to Heschl's gyri. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2(1):13–20.
- Rogers, K. M., Dewar, K. M., McCubbin, T. D., und Spence, A. A. (1980). Preliminary experience with ICI 35 868 as an i.v. induction agent: comparison with althesin. *Br J Anaesth*, 52(8):807–810.
- Sämman, P. G., Wehrle, R., Hoehn, D., Spoormaker, V. I., Peters, H., Tully, C., Holsboer, F., und Czisch, M. (2011). Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cereb. Cortex*, 21(9):2082–2093.
- Sandin, R. H., Enlund, G., Samuelsson, P., und Lenmarken, C. (2000). Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*, 355(9205):707–711.
- Scarff, C. J., Dort, J. C., Eggermont, J. J., und Goodyear, B. G. (2004a). The effect of MR scanner noise on auditory cortex activity using fMRI. *Hum Brain Mapp*, 22(4):341–349.
- Scarff, C. J., Reynolds, A., Goodyear, B. G., Ponton, C. W., Dort, J. C., und Eggermont, J. J. (2004b). Simultaneous 3-T fMRI and high-density recording of human auditory evoked potentials. *Neuroimage*, 23(3):1129–1142.
- Schiff, N. D. und Plum, F. (2000). The role of arousal and "gating" systems in the neurology of impaired consciousness. *J Clin Neurophysiol*, 17(5):438–452.
- Schmid, N., Tschopp, K., Schillinger, C., Bilecen, D., Scheffler, K., und Seelig, J. (1998). [Visualization of central auditory processes with functional magnetic resonance tomography]. *Laryngorhinootologie*, 77(6):328–331.
- Schneider, F. (2007). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Kapitel Grundlagen der MR-Bildgebung, S. 62ff. Springer Medizin Verlag, Berlin, 1. Auflage.

- Schölvinck, M. L., Maier, A., Ye, F. Q., Duyn, J. H., und Leopold, D. A. (2010). Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107(22):10238–10243.
- Schröter, M. S., Spormaker, V. I., Schorer, A., Wohlschläger, A., Czisch, M., Kochs, E. F., Zimmer, C., Hemmer, B., Schneider, G., Jordan, D., und Ilg, R. (2012). Spatiotemporal reconfiguration of large-scale brain functional networks during propofol-induced loss of consciousness. *J. Neurosci.*, 32(37):12832–12840.
- Schrouff, J., Perlberg, V., Boly, M., Marrelec, G., Boveroux, P., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M. A., Laureys, S., Phillips, C., Pelegriani-Issac, M., Maquet, P., und Benali, H. (2011). Brain functional integration decreases during propofol-induced loss of consciousness. *Neuroimage*, 57(1):198–205.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., und Wesker, K. (2006). *Prometheus - Lernatlas der Anatomie - Kopf und Neuroanatomie*, Kapitel Rindenfelder im Neocortex - Sehrinde (Area striata), S. 203. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 1. Auflage.
- Sebel, P. S., Bowdle, T. A., Ghoneim, M. M., Rampil, I. J., Padilla, R. E., Gan, T. J., und Domino, K. B. (2004). The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth. Analg.*, 99(3):833–839.
- Seneca, L. (1969). *Letters from a Stoic - Epistulae Morales Ad Lucilium*, Kapitel Letter LV, S. 1–256. Penguin Books Limited, London, 1. Auflage.
- Shmueli, K., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Horovitz, S. G., Fukunaga, M., Jansma, J. M., und Duyn, J. H. (2007). Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage*, 38(2):306–320.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., und Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci*, 9(5):648–663.
- Singer, W. (2001). Consciousness and the binding problem. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 929:123–146.
- Singh-Curry, V. und Husain, M. (2009). The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia*, 47(6):1434–1448.
- Sokoloff, L., Mangold, R., Wechsler, R. L., Kenney, C., und Kety, S. S. (1955). The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J. Clin. Invest.*, 34(7):1101–1108.
- Spormaker, V. I., Schröter, M. S., Gleiser, P. M., Andrade, K. C., Dresler, M., Wehrle, R., Samann, P. G., und Czisch, M. (2010). Development of a large-scale functional brain

- network during human non-rapid eye movement sleep. *J. Neurosci.*, 30(34):11379–11387.
- Stamatakis, E. A., Adapa, R. M., Absalom, A. R., und Menon, D. K. (2010). Changes in resting neural connectivity during propofol sedation. *PLoS ONE*, 5(12):e14224.
- Strainer, J. C., Ulmer, J. L., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., Daniels, D. L., und Millen, S. J. (1997). Functional MR of the primary auditory cortex: an analysis of pure tone activation and tone discrimination. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18(4):601–610.
- Sukhotinsky, I., Zalkind, V., Lu, J., Hopkins, D. A., Saper, C. B., und Devor, M. (2007). Neural pathways associated with loss of consciousness caused by intracerebral microinjection of GABA A-active anesthetics. *Eur. J. Neurosci.*, 25(5):1417–1436.
- Takizawa, D., Hiraoka, H., Goto, F., Yamamoto, K., und Horiuchi, R. (2005). Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*, 102(2):327–330.
- Talavage, T. M., Edmister, W. B., Ledden, P. J., und Weisskoff, R. M. (1999). Quantitative assessment of auditory cortex responses induced by imager acoustic noise. *Hum Brain Mapp*, 7(2):79–88.
- Thornton, C. und Sharpe, R. M. (1998). Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth*, 81(5):771–781.
- Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M., und Radda, G. K. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim. Biophys. Acta*, 714(2):265–270.
- Tiitinen, H., Alho, K., Huotilainen, M., Ilmoniemi, R. J., Simola, J., und Naatanen, R. (1993). Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30(5):537–540.
- Tononi, G. (2010). Information integration: its relevance to brain function and consciousness. *Arch Ital Biol*, 148(3):299–322.
- Tootell, R. B. und Taylor, J. B. (1995). Anatomical evidence for MT and additional cortical visual areas in humans. *Cereb. Cortex*, 5(1):39–55.
- Toro, R., Fox, P. T., und Paus, T. (2008). Functional coactivation map of the human brain. *Cereb. Cortex*, 18(11):2553–2559.
- van den Heuvel, M. P. und Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20(8):519–534.

- Van Dijk, K. R., Sabuncu, M. R., und Buckner, R. L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage*, 59(1):431–438.
- Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., Phillips, C., Soddu, A., Luxen, A., Moonen, G., und Laureys, S. (2011). Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J Cogn Neurosci*, 23(3):570–578.
- Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L. J., Bruno, M. A., Boveroux, P., Schnakers, C., Soddu, A., Perlberg, V., Ledoux, D., Brichant, J. F., Moonen, G., Maquet, P., Greicius, M. D., Laureys, S., und Boly, M. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, 133(Pt 1):161–171.
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., und Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2(4):229–239.
- Velly, L. J., Rey, M. F., Bruder, N. J., Gouvitsos, F. A., Witjas, T., Regis, J. M., Peragut, J. C., und Gouin, F. M. (2007). Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 107(2):202–212.
- Verkindt, C., Bertrand, O., Perrin, F., Echallier, J. F., und Pernier, J. (1995). Tonotopic organization of the human auditory cortex: N100 topography and multiple dipole model analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 96(2):143–156.
- Veselis, R. A., Feshchenko, V. A., Reinsel, R. A., Beattie, B., und Akhurst, T. J. (2005). Propofol and thiopental do not interfere with regional cerebral blood flow response at sedative concentrations. *Anesthesiology*, 102(1):26–34.
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., und Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.*, 100(6):3328–3342.
- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., Van Essen, D. C., Zempel, J. M., Snyder, L. H., Corbetta, M., und Raichle, M. E. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 447(7140):83–86.
- Vincent, J. L., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Shannon, B. J., Andrews, J. R., Raichle, M. E., und Buckner, R. L. (2006). Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J. Neurophysiol.*, 96(6):3517–3531.
- Viswanathan, A. und Freeman, R. D. (2007). Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity. *Nat. Neurosci.*, 10(10):1308–1312.

- Wagner, K. J., Sprenger, T., Kochs, E. F., Tolle, T. R., Valet, M., und Willoch, F. (2007). Imaging human cerebral pain modulation by dose-dependent opioid analgesia: a positron emission tomography activation study using remifentanyl. *Anesthesiology*, 106(3):548–556.
- Walter, H. und Barth, M. (2005). *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie - methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*, Kapitel Funktionelle Magnetresonanztomographie, S. 26f. Schattauer GmbH Verlag, Stuttgart, 1. Auflage.
- Weishaupt, D., Köchli, V., und Marincek, B. (2009a). *Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Kapitel Spins und das MR-Phänomen, S. 1ff. Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg, 6. Auflage.
- Weishaupt, D., Köchli, V., und Marincek, B. (2009b). *Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Kapitel Basis-Pulssequenzen, S. 41ff. Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg, 6. Auflage.
- Weissenbacher, A., Kasess, C., Gerstl, F., Lanzenberger, R., Moser, E., und Windischberger, C. (2009). Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies. *Neuroimage*, 47(4):1408–1416.
- Wellach, I. (2011). *Praxisbuch EEG - Einführung in die Befundung, Beurteilung und Differenzialdiagnose*, Kapitel Elektrophysiologische Grundlagen, S. 5. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 1. Auflage.
- White, N. S. und Alkire, M. T. (2003). Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage*, 19(2 Pt 1):402–411.
- Wilhelm, W., Bruhn, J., und Kreuer, S. (2005). Überwachung der Narkosetiefe. . *Deutscher Ärzte-Verlag Köln.*, 0:0.
- Wohlschläger, A. (2000). Visual motion priming by invisible actions. *Vision Res.*, 40(8):925–930.
- Yamamoto, T., Uemura, T., und Llinas, R. (1992). Tonotopic organization of human auditory cortex revealed by multi-channel SQUID system. *Acta Otolaryngol.*, 112(2):201–204.
- Yvert, B., Crouzeix, A., Bertrand, O., Seither-Preisler, A., und Pantev, C. (2001). Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans. *Cereb. Cortex*, 11(5):411–423.
- Zhang, D., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Sansbury, M. W., Shimony, J. S., und Raichle, M. E. (2008). Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *J. Neurophysiol.*, 100(4):1740–1748.

Zschocke, S. und Hansen, H.-C. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie*, Kapitel Entstehungsmechanismen des EEG, S. 2f. Springer Medizin Verlag, Berlin, 3. Auflage.

Abkürzungsverzeichnis

AC	Commissura anterior
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AEP	Akustisch evoziertes Potential
BOLD	Blood-oxygen-level-dependent
CO ₂	Kohlendioxid
CGL	Corpus geniculatum laterale
dB	Dezibel
DMN	Default Mode Network
DTI	Diffusions Tensor Imaging
ECN	Executive Control Network
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	Echoplanare Bildgebung
FAEP	Frühes akustisch evoziertes Potential
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of view
FPAN	Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk
h	Stunde
Hz	Hertz
ICA	Independent component analysis
IC	Independent component
IPC	Cortex parietalis inferior
kHz	Kilohertz
LOC	Loss of Consciousness
M.r	Mittelwert des Korrelationskoeffizienten
MAEP	Mittleres akustisch evoziertes Potential
MHz	Megahertz
mikroV	Mikrovolt
M	Mittelwert
mm	Millimeter

MNI	Montreal Neurological Institute
MPFC	Cortex prefrontalis medialis
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
nV	Nanovolt
O ₂	Sauerstoff
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex
PC	Commissura posterior
PeEn	Permutation entropy
PET	Positron Emission Tomographie
RARE	Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement
ROI	Region of Interest
r	Korrelationskoeffizient
RSN	Resting State Network
RZ	Ruhezustand
SAEP	Spätes akustisch evoziertes Potential
SD	Standardabweichung
SE	Schnittebene
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SPL	Superiorer parietaler Lobus
SPM	Statistical Parametric Mapping
s	Sekunden
STEn	Symbolic transfer entropy
TE	Time to echo
TI	Inversion time
TR	Time to repeat
T	Tesla
TUM	Technische Universität München
VEP	Visuell evoziertes Potential

ZNS Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

2.1	Der BOLD-Signalverlauf	6
2.2	Akustisch evoziertes Potential	8
2.3	EEG mit und ohne Artefakte im Vergleich	9
2.4	Ruhenetzwerke	11
2.5	Schematische Darstellung des Default Mode Network	12
2.6	Schematische Darstellung der Ruhenetzwerke	13
2.7	Vergleich der Hirnaktivität während verschiedener Bewusstseinszuständen	15
2.8	Die Wirkungsweise von Propofol	17
3.1	Sparse-Sampling	25
3.2	Visuelles Paradigma - Kreis	26
3.3	Skizze des Versuchaufbaus	27
3.4	AC-PC-Linie	34
3.5	Schematische Darstellung der Auswertungsschritte	36
4.1	Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk links	40
4.2	Frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk rechts	40
4.3	Posteriores Default Mode Network	42
4.4	Anteriores Default Mode Network	43
4.5	Primär visuelles Netzwerk	44
4.6	Höherer visueller Cortex	45
4.7	Primär auditorischer Cortex	46
4.8	Höherer auditorischer Cortex	47
4.9	3D Model der Veränderungen im primär auditorischen Kortex	48
4.10	Vergleich der durchschnittlichen Konnektivitätsstärke (wach > LOC)	50
4.11	Durchschnittlicher Vergleich kortikaler Verbindungen (wach > LOC)	51

Tabellenverzeichnis

3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.2	Verwendete Probandendaten	24
3.3	Sedationsskala nach Ramsay	29
3.4	Verwendete Propofoldosis	29
3.5	Parameter der T2*-gewichteten EPI-Sequenzen	31
3.6	Parameter der MPRAGE-Sequenzen	33
4.1	Vitalparameter im Vergleich zwischen Wachzustand und Narkose	38
4.2	Intrinsische funktionelle Konnektivität im frontoparietalen Aufmerksamkeits- netzwerk	41
4.3	Intrinsische funktionelle Konnektivität im posterioren Default Mode Network	42
4.4	Intrinsische funktionelle Konnektivität im anterioren Default Mode Network	43
4.5	Intrinsische funktionelle Konnektivität im primär visuellen Cortex	44
4.6	Intrinsische funktionelle Konnektivität im höheren visuellen Cortex	45
4.7	Intrinsische funktionelle Konnektivität im primär auditorischen Cortex	46
4.8	Intrinsische funktionelle Konnektivität im höheren auditorischen Cortex	47

Anhang

A Ethikvotum



**Ethikkommission der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München**
Prof. Dr. A. Schömig, Vorsitzender
Prof. Dr. F.B. Hofmann, Stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. G. Schmidt, Geschäftsführung



Herrn
PD Dr. G. Schneider
Klinik für Anaesthesiologie

im Hause

05.02.2009

Projektnummer 2301/09 (bitte bei jedem Schriftwechsel angeben)

Mechanismen medikamentös induzierter Bewusstlosigkeit: Quellenlokalisierung und Konnektivitätsuntersuchung mit Kombination aus fMRT und hirnelektrischer Aktivität (EEG/AEP)

Sehr geehrter Herr Kollege Schneider,

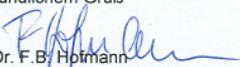
in der Sitzung der Ethikkommission vom Dienstag, dem 03.02.2009, wurde das o.g. Projekt besprochen.

Zur Begutachtung lagen Prüfplan, Synopsis, Amendment 1 und Probandenaufklärung/- einverständniserklärung vor.

Die Ethikkommission, die sich aus den Mitgliedern Herrn Prof. Dr. F.B. Hofmann, Frau Prof. Dr. N. Harbeck, Herrn Dr. R. Haubenthaler, Herrn Prof. Dr. Chr. Peschel, Herrn Prof. Dr. G.H. Schlund, Frau Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke und Herrn Prof. Dr. K. Ulm zusammensetzte, kam zu folgendem Votum:

Die Ethikkommission erhebt keine Einwände gegen das geplante Forschungsprojekt. In der Aufklärung ist der Passus über eine mögliche Teilnahme am Straßenverkehr – wie besprochen- zu ändern. Eine Versicherung ist erforderlich.

Mit freundlichem Gruß


 Prof. Dr. F.B. Hofmann
 Stellvertretender Vorsitzender

Anschrift:
Ismaninger Str. 22
81675 München

Telefon:
(089) 4140-4371

Telefax:
(089) 4140-4199

E-Mail:
info@ek.med.tum.de

Internet:
www.ek.med.tum.de

Bankverbindung:
Bayerische
Landesbank
München
BLZ 700 500 00
Kto-Nr. 20 272

Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

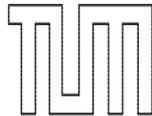
Mitteilungen über schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse sind mit einer Stellungnahme des Prüfarztes zum Nutzen/Risiko-Verhältnis des Vorhabens einzureichen (§ 40, Abs. 1, Satz 4 AMG)

Bei Vorlage von Amendments sind Änderungen oder Ergänzungen deutlich zu kennzeichnen. Der Prüfarzt sollte die Protokolländerungen (aufgeteilt nach „wesentlichen“ und „nicht wesentlichen“ Änderungen) einzeln auflisten und mitteilen, ob die Änderungen nach seiner Ansicht ethisch relevant sind. Falls erforderlich, ist eine revidierte Patienteninformation/ Einverständniserklärung einzureichen.

Nach Publikation der Studie bittet die Ethikkommission um Zusendung eines Sonderdruckes.

Abb. A.1: Beschluss der Ethikkommission

B Probandenaufklärung



Neurologische Klinik
und Abteilung für Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München



Probandenaufklärung und –Einwilligung zur Teilnahme an der Studie:

Neurophysiologie medikamentös induzierter Bewusstlosigkeit - Eine Untersuchung der funktionellen Konnektivität des Gehirns unter Narkose mit fMRT und EEG

Proband: _____ Initialien: _____ Nr.: _____

Sehr geehrter Proband,

In der Neurologischen Klinik und der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar wird klinische und neurowissenschaftliche Forschung im Bereich der funktionellen und strukturellen Magnetresonanz-Tomographie (MRT) des Gehirns durchgeführt. Für wissenschaftliche Studien ist es notwendig innovative Methoden zu verwenden. Im Rahmen dieser Studie werden deshalb neue MRT Methoden für die neurowissenschaftliche Forschung angewendet und weiter entwickelt und an gesunden Versuchspersonen getestet.

Sie sind durch die Leiter der Studie, Prof. Dr. med. Gerhard Schneider, Dr. med. Rüdiger Ilg, Dr. rer. nat. Afra Wohlschläger, in Vertretung _____ am _____ über folgendes unterrichtet worden:

Diese Untersuchungen sind nicht invasiv und beeinträchtigen Sie nach heutigem Kenntnisstand nicht. Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen Sie als Proband allerdings bestimmten Voraussetzungen erfüllen. Metallteile in ihrem Körper können je nach Lage und Art zu Gesundheitsgefahren führen. Außerdem können bestimmte Medikamente die Hirndurchblutung verändern und damit die Ergebnisse funktioneller MRT Untersuchungen verfälschen. Füllen Sie deshalb den beigelegten Fragebogen sorgfältig aus. Wenn Sie eine der Fragen mit ‚Ja‘ beantworten können Sie möglicherweise nicht an der Studie teilnehmen.

Die angewandten Untersuchungsmethoden basieren auf der Magnetresonanztomographie, die als Routineuntersuchung etabliert ist und bisher bei unzähligen Patienten durchgeführt wurde ohne dass Neben- oder Spätwirkungen bekannt geworden sind. Zur Untersuchung werden Sie nach sorgfältiger Anweisung auf einer speziellen Liege Kopf voraus in den Tomographen gefahren. Dabei handelt es sich um ein röhrenförmiges Gebilde, in dem Sie auf dem Rücken liegen, und aus dem Sie über einen Spiegel heraussehen können. Über Sprechanlage und Mikrofon stehen Sie in ständiger Verbindung mit dem Personal, welches Sie außerdem mittels einer Videokamera permanent im Auge hat.

Während Ihres Aufenthalts im Scanner, werden sowohl anatomische Bilder Ihres Gehirns mit unterschiedlichen Kontrasten und Auflösungen aufgenommen als auch funktionelle Studien durchgeführt.

Für die funktionellen Studien ist Ihre aktive Mitarbeit gefordert: Sie sollen (je nach Anweisung) auf visuell dargebotene Reize mit einem Tastendruck reagieren. Vor Beginn des Experiments werden Sie noch einmal detailliert über den genauen Ablauf des Experiments informiert und haben ausreichend Gelegenheit sich mit der experimentellen Umgebung vertraut zu machen. Über die geplante Narkose mit Propofol werden sie gesondert aufgeklärt.

Die Datenschutzbestimmungen werden beachtet. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht. Aus den gewonnenen Erkenntnissen wird Ihnen kein direkter Nutzen entstehen, sie werden jedoch für das Verständnis des Gehirns und Mechanismen der angewandten Narkose von Bedeutung sein.

Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist freiwillig. Es steht Ihnen frei, die Untersuchung jederzeit ohne Angabe einer Begründung abzubrechen, auch nach schriftlicher Zusage zu dieser Untersuchung. Es entstehen Ihnen daraus keine Nachteile.

Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Technischen Universität München gebilligt. Die Verantwortung während der gesamten Studie tragen Prof. Dr. G. Schneider und durchführende Anästhesist, Dr. R. Ilg, Dr. A. Wohlschläger sowie von Prof. Zimmer bestelltes Fachpersonal zur Durchführung der MRT.

Kontakt: D. Jordan (Anästhesie) oder Dr. R. Ilg (Neurologie), Ismaninger Str. 22, 81675 München, Tel: 089 / 4140 – 4604 / 6291, Email: ilg@lrz.tum.de oder d.jordan@lrz.tu-muenchen.de

Abb. B.2: Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung Seite 2

Über die Risiken der Studie sind Sie aufgeklärt worden:

- a) Hohe Magnetfelder bewirken, dass metallische Implantate oder Fremdkörper im Körper wandern können, was zu Komplikationen führen kann.
- b) Im Tomographen herrscht relative Enge, die bei klaustrophobisch (Platzangst) veranlagten Menschen als sehr unangenehm empfunden wird.
- c) Das hohe Magnetfeld des Tomographen bewirkt, dass elektronisch aktive Implantate (z.B. Herzschrittmacher) nicht mehr ordnungsgemäß funktionieren, deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmacher an dieser Studie nicht teilnehmen.
- d) Metallteile, die Sie mit sich führen sind eine potentielle Gefahr für Sie und andere. Elektronische Datenträger (z.B. Kredit- und Scheckkarten, USB-Sticks) und elektronische Geräte (z.B. Mobiltelefone, Uhren, Hörgeräte) können im Magnetfeld unbrauchbar werden. Bitte schließen Sie Schlüssel, Geldbeutel, Mobiltelefone und dergleichen in das dafür vorgesehene Kästchen.
- e) Die Bildqualität wird erheblich beeinträchtigt, wenn sich kleine (auch nicht-magnetische) Metallstücke an Ihrer Kleidung befinden. Legen Sie deshalb alle Kleidungs- und Schmuckstücke ab, die Metall enthalten.
- f) Make-Up und Tattoos können Metallpartikel enthalten, die sich in dem für die Bildgebung verwendeten Hochfrequenzfeld erwärmen können. Bitte schminken Sie sich ab.
- g) Die im Rahmen der MRT Studie erhobenen Datensätze dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken und sind nicht für das Ausstellen klinischer Diagnosen optimiert. Die Wissenschaftler und das Personal, die die Experimente durchführen, sind zum Teil nicht qualifiziert, klinische Diagnosen aufgrund der gemessenen Daten zu erstellen. Die aufgenommenen Gehirndaten werden somit nicht für medizinische Zwecke verwendet. Die Versuchsleitung trägt daher keine Verantwortung für ein eventuelles Nicht-Erkennen eines potentiellen medizinischen Problems. Trotzdem bleibt eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit, dass eine potentielle Auffälligkeit in der Gehirnstruktur festgestellt werden könnte. In diesem Fall werden die Versuchsleiter die Daten an einen qualifizierten medizinischen Experten (in der Regel einen Neuroradiologen) weiterleiten. Für den Fall, dass der qualifizierte medizinische Experte die beobachtete Auffälligkeit für medizinisch relevant erachtet, werden Sie benachrichtigt. In diesem Fall liegt es bei Ihnen, nötige Folgeuntersuchungen vornehmen zu lassen.

Abb. B.3: Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung Seite 3

Fragebogen zu möglichen Ausschlussgründen:

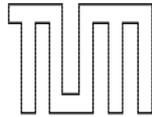
	Ja	Nein
Ich trage ein aktives Implantat (z.B. Herzschrittmacher, Neurostimulator, Medikamentenpumpe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich wurde schon einmal operiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe/trage Metallteile im bzw. am Körper (z.B. Splitter, Prothesen, Metallplatten, Klammern, Zahnspangen, Spirale, Piercings)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich war / bin in der metallverarbeitenden Branche tätig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe ein Tattoo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich leide unter Klaustrophobie (Platzangst)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich hatte schon einmal epileptische Anfälle (falls ja, wann und wie häufig?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme derzeit Medikamente ein (falls ja, welche und in welcher Dosierung?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin schwanger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie eine dieser Fragen mit ‚Ja‘ beantworten können Sie möglicherweise nicht an der Studie teilnehmen. Bitte halten Sie Rücksprache mit einem der Studienleiter.

Die Datenschutzbestimmungen werden beachtet. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht. Aus den gewonnenen Erkenntnissen wird mir kein direkter Nutzen entstehen, sie sind jedoch für die Weiterentwicklung der MR Methodik von Bedeutung.

Für die Studie ist es notwendig, dass ich aufgabenbezogene Antworten gebe und ausführe. Ich weiß, dass eine gewissenhafte und konzentrierte Ausführung für das Gelingen der Studie erforderlich ist.

Abb. B.4: Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung Seite 4



**Neurologische Klinik
und Abteilung für Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München**



Einwilligung in die Teilnahme an o.g. MRT-Studie

(MRT: Magnetresonanztomographie)

Name des Probanden:

Geburtsdatum: Gewicht:

Anschrift:

.....

Telefon/Email:

.....

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass an mir im Rahmen einer Studie MRT-Messungen vorgenommen werden. Ich wurde durch ein mir verständliches Merkblatt informiert und hatte Gelegenheit, alle mir wichtigen Fragen bezüglich der Studie an den untersuchenden Wissenschaftler und beteiligten Arzt zu stellen.

Ich bin darüber aufgeklärt, dass Personen mit aktiven Implantaten (z.B. Herzschrittmacher) nicht untersucht werden dürfen und dass Metallteile, die sich im oder am Körper befinden, je nach Art und Lage eine Gefährdung für mich darstellen. Über etwaige in meinem Körper befindliche Metallteile, soweit sie mir bekannt sind, habe ich das Untersuchungspersonal informiert.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit meine Teilnahme an der Studie abbrechen kann, ohne dass mir Nachteile entstehen.

Ich willige in die Teilnahme an der MRT Studie ein:

.....

Ort, Datum und Unterschrift des Probanden

Abb. B.5: Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung Seite 5

C Setup

Checkliste Setup kombinierte EEG/fMRI-Messung unter Anästhesie Datum: _____

Anästhesist: _____ **Experiment:** _____

MRT-Messung: _____ **EEG-Messung:** _____

Im Vorfeld:

- Verstärker laden (ca. 24 Stunden) (D)
- Probanden-Registrierung: im SAP & an der Konsole (R)
- Mitbringen: Kopfhörer & Button-Boxen (A)
- Mitbringen: saubere EEG-Haube, Elektrodengel, Wattestäbchen (D)
- Probanden bitten Haare zu waschen (D)
- Einwilligung liegt vor (D & A) /

Vor der Messung:

EEG-Aufzeichnung vorbereiten

- Verstärker vom Netz trennen (D)
- Vision Recorder: Workspace mit Kanälen 1-64 einstellen (D)
- Bildschirm vor Impedanztest entmagnetisieren (Farbskala) (D)
- Proband Haare waschen lassen (Schampoo & Handtuch) (D)
- Elektrodengel applizieren bis niedrige Impedanzen erreicht werden (D)

Anschlüsse für die EEG-Messung:

- Sync-Kabel *im Technikraum* & Endstück (Clockboard) (A)
- (CLK Anschluss auf X7, 50Ohm-Abschluss auf X8)
- Sync-Kabel in die Sync-Box (D)
- MR-Trigger aus T-Stück am Wandler (D)
- Kabelverbindung (Parallel in „Stimulus“ von dort zu AEP und fMRT) (A)
- Verstärker im MR platzieren, optische Kabel durch Waveguide (D)

Setup visuelles und AEP-Experiment:

- Kopfhörer im MR-Raum (A)
- Button-Boxen (Kanal 2) im MR-Raum (A)
- 45°-Spiegel auf 8-Kanal-Spule (A)
- Kopfhörer & Verstärker (Kanal 1) an den Audio-Ausgang von „Stimulus“ (D)
- Kopfhörer „Klick“-Lautstärke testen (D)
- LED-Box alle Anschlüsse konnektieren (A)
- LED-Box Strom per Verlängerungskabel (A)
- LED-Box Parallel-Port-Kabel kontrollieren (A)
- MR-Trigger-Kabel kontrollieren (T-Stück am Wandler) (A)
- Beamer an (pw: stimulus) / Leinwand / Schärfe / Position prüfen (A)
- Tastendruck checken (LED-Box & Presentation) (A)

Einstellungen an der MR-Konsole:

- Puls-Länge am MR auf 5ms umstellen (C/S)
- Heliumpumpe ausstellen (C/S)
- (Scan Control Parameter -> Cryocooler operation: 'seq. Dependent 2' / 'off'; Seite 3)

Während der Messung (zwischen visuellem Paradigma und AEP wechseln):

- Umstecken des MR-Trigger-Kabels & des Parallel-Port-Kabels (A)
- Ausschalten des Monitors während der Ruhe-Messungen !!! (A)

Nach der Messung:

- Heliumpumpe anschalten!!! (C/S)
- Sync-Kabel & Widerstand *im Technikraum* aufräumen (A)

Datensicherung:

- MR-Daten auf PRIDE speichern (C/S)
- MR-Daten extern sichern (A)
- Log-Files vom Stimulus-Rechner sichern (A)
- Sicherung der EEG-Daten (D)
- MR-Daten von PRIDE auf Data_RAID spielen (A)

Grober Check nach morphologischen Auffälligkeiten (R)

Kontrolle Neuroradiologischer Befund (A) (bei Auffälligkeiten bitte umgehend RS Rüdiger Ilg!!!)

Legende: A (Anna), D (Denis), R (Rüdiger), C/S (Christine/Susanne)

Abb. C.1: Checkliste zum Versuchsaufbau

D Geräte und Programme

Apparaturen und Messparameter

- ∞ fMRT-Untersuchungen: MR-Ganzkörper-Scanner Achieva Quasar Dual 3.0T 16CH der Firma Philips
- ∞ EEG-Ableitung: MRI-tauglichen EEG-Haube (Easycap)
 - integrierten Ringelektroden
 - 64-Kanal EEG
 - entsprechend ausgelegtem 64-Kanal EEG-Verstärker BrainAmp (Brain Products, München, Deutschland, CE-Zertifizierung 0123)
 - Elektrodengels zur Reduktion des Übergangswiderstandes
- ∞ MRT-tauglicher Arbeitsplatz der Anästhesie
- ∞ Vitaldaten: Standardmonitor (AS3R, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland)
 - Übertragung parallel zur EEG-Registrierung an einen Datenerfassungsrechner
 - nicht-invasive Datenableitung
 - EKG, HF, art. Blutdruck (Psys, Pdia, MAP), endexpiratorische CO₂-Konzentration
 - Arterielle Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie): S_aO₂
- ∞ Atemfrequenz und –tiefe: MRT-tauglicher Atemgurt (Biopac Systems, Goleta CA, USA)
- ∞ O₂-Zufuhr: Nasensonde
- ∞ Akustischer Stimulus: per Kopfhörer über beide Ohren
 - überschwellige, repetible Klickgeräusche 70 dB über der Hörschwelle mit einer Frequenz von 8 Hz
 - Variation der Interstimulusintervalle: 10%.
- ∞ Visuell evozierte Potentiale: Projektor, Schalter
- ∞ Demographische Daten und weitere, diskontinuierlich erhobene Daten bzw. Zusatzinformationen (Beobachtungen von Reaktionen der Probanden, Manipulationen am Probanden usw.) werden in standardisierter Form aufgezeichnet.
- ∞ Datenauswertung: Matlab (The MathWorks, Natick, USA)
 - räumliche Vorverarbeitung der fMRT-Daten: SPM (Statistical Parametric Mapping) Version 5 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm, Open Source, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK)
 - räumliche Skalierung: basierend auf einer standardisierten EPI-Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI)
 - Ruhe-fMRT-Analyse: GIFT (Group ICA of fMRI Toolbox, Vince Calhoun, The Mind Research Network, Albuquerque, USA; www.icatb.sourceforge.net), ICA, ICASSO
 - Vorverarbeitung der EEG-Daten: BrainVision Analyzer 2 (Brain Products, Gilching, Deutschland)
 - Auswertung der Verhaltensdaten: mit Hilfe nichtparametrischer Tests in SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)

Abb. D.1: Auflistung der verwendeten Geräte und Programme

E Messprotokoll

Versuchsablauf / Protokoll

Proband: _____

Datum: _____

Im Warteraum (~ 60 min):

- Aufklärung, Formalitäten, Einweisung in Ablauf des Experiments
- Anlage EEG-Haube

Im MRT-Vorraum (~ 60 min):

- Anlage EKG, Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, Atemgurt
- Messung EEG & AEP wach (Referenz)
- Anlage Braunüle & Propofol-Perfusor

Im Scanner (8-Kanal-Spule, ~ 120 min):

► Wach	
Test Klick-Lautstärke	<input type="checkbox"/>
Test Projektion und Button-Box	<input type="checkbox"/>
Survey & Referenzscan	<input type="checkbox"/>
Task-fMRT 1 (5 min)	<input type="checkbox"/>
Reaktionszeit 1 (3 min, ohne fMRT)	<input type="checkbox"/>
Rest-fMRT & EEG 1 (10 min)	<input type="checkbox"/>
AEP-fMRT 1 (15 min)	<input type="checkbox"/>
► Vollnarkose (TCI Propofol volle Dosis bis steady state = 10-15 min)	
Rest-fMRT & EEG 2 (10 min)	<input type="checkbox"/>
AEP-fMRT 2 (15 min)	<input type="checkbox"/>
► Aufwachphase (Propofol aus bis voll kontaktfähig und orientiert)	
Rest-fMRT & EEG 3 (20 min)	<input type="checkbox"/>
► Halbnarkose (TCI Propofol halbe Dosis bis steady state = 10-15 min)	
AEP-fMRT 3 (15 min)	<input type="checkbox"/>
Task-fMRT 2 (5 min)	<input type="checkbox"/>
Reaktionszeit 2 (3 min, ohne fMRT)	<input type="checkbox"/>
Rest-fMRT & EEG 4 (10 min)	<input type="checkbox"/>

Anatomische Sequenzen (16-Kanal-Spule, ~ 20 min):

- MPRAGE (5 min)
- FLAIR (5 min)
- DTI (9 min)

Abb. E.1: Messprotokoll zum Versuchsablauf

F Veröffentlichungen

Die folgenden Veröffentlichungen beinhalten Daten aus der hier vorliegenden Dissertation.

Jordan, D.; Ilg, R.; Riedl, V.; Schorer, A.; Grimberg, S.; Neufang, S.; Omerovic, A.; Berger, S.; Untergehrer, G.; Preibisch, C.; Schulz, E.; Schuster, T.; Schröter, M.; Spormaker, V.; Zimmer, C.; Hemmer, B.; Wohlschläger, A.; Kochs, E.F.; Schneider, G.

Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness.

Anesthesiology. Nov. 2013; 119(5); S. 1031-1042.

Schröter, M.S.; Spormaker, V.I.; Schorer, A.; Wohlschläger, A.; Czisch, M.; Kochs, E.F.; Zimmer, C.; Hemmer, B.; Schneider, G.; Jordan, D.; Ilg, R.

Spatiotemporal reconfiguration of large-scale brain functional networks during propofol-induced loss of consciousness.

J Neurosci. Sept. 2012; 32(37); S. 12832-12840.