

Aus der  
Neurologischen Klinik und Poliklinik des  
Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Hemmer

## **Habilitationsschrift**

### **Mechanismen der Bewusstlosigkeit**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Neurologie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der TUM School of Medicine and Health  
Technischen Universität München

von

Dr. med. Daniel Golkowski, Dipl. math.

Februar 2024

Fachmentorat: Prof. Dr. Bernhard Hemmer (Vorsitzender)

Prof. Dr. Gerhard Schneider

Prof. Dr. Claus Zimmer

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Hemmer

<b>1 Inhaltsverzeichnis</b>	
1.1 Abkürzungsverzeichnis	5
1.2 Abbildungsverzeichnis	6
<b>2 Einleitung</b>	<b>8</b>
2.1 Definition des Bewusstseins	8
2.2 Neuronale Korrelate von Bewusstsein	10
<b>3 Hirnstrukturen und Bewusstsein</b>	<b>12</b>
3.1 Hirnstamm und Thalamus	12
3.2 Das Frontoparietale Netzwerk	14
3.3 Das Default Mode Netzwerk	16
<b>4. Theorien des Bewusstseins</b>	<b>18</b>
4.1 Globale Workspace Theory	18
4.2 Kritikalität	21
<b>5 Paradigmen zur Erforschung von Bewusstsein</b>	<b>24</b>
5.1 Narkose als Paradigma	24
5.2 Hirnschädigung als Paradigma	26
<b>3 Methoden</b>	<b>29</b>
3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	29
3.2 Fluodeoxyglukose Positronenemissionstomographie (FDG-PET)	30
3.3 Elektroenzephalographie (EEG)	32
3.4. Independent Component Analysis (ICA)	34
3.5 Permutationsentropie und Symbolische Transferentropie	35
<b>4 Zusammenfassung der wissenschaftlichen Arbeiten</b>	<b>37</b>

<b>4.1 Netzwerkveränderung in Sevoflurannarkose</b>	<b>37</b>
<b>4.2 Globale Netzwerkveränderungen durch Propofol- und Sevoflurannarkose</b>	<b>41</b>
<b>4.3 Zusammenhang zwischen elektrischer Hirnaktivität und BOLD Signal während Burst Suppression</b>	<b>45</b>
<b>4.4 Übertragung der Resultate auf bewusstseinsgestörte Patienten</b>	<b>48</b>
<b>4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>52</b>
<b>5 Schriftenverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>5.1 Hauptautorenschaften in chronologischer Reihenfolge</b>	<b>55</b>
<b>5.2 Koautorenschaften in chronologischer Reihenfolge</b>	<b>57</b>
<b>6 Referenzen</b>	<b>58</b>
<b>7 Curriculum Vitae</b>	<b>67</b>
<b>8 Danksagung</b>	<b>69</b>
<b>9 Anhang: Originalarbeiten</b>	<b>70</b>

## 1.1 Abkürzungsverzeichnis

<b>ARAS</b>	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
<b>AWAKE</b>	Wach
<b>BOLD</b>	Blood Oxygenation Level Dependent
<b>CRS-R</b>	Coma recovery scale - revisited
<b>DMN</b>	Default Mode Netzwerk
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>FDG-PET</b>	Fluodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
<b>fMRT</b>	Funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>FPN</b>	Frontoparietales Netzwerk
<b>GWT</b>	Global Workspace Theory
<b>ICA</b>	Independent Component Analysis
<b>IL</b>	Intralaminäre Nuclei des Thalamus
<b>LFP</b>	Local field potential
<b>LOR</b>	Loss of responsiveness, Bewusstseinsverlust
<b>MCS</b>	Minimally conscious state
<b>MRF</b>	Formatio reticularis des Mittelhirns
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NCC</b>	Neural correlates of consciousness
<b>PILOR</b>	Propofol-induzierter Bewusstseinsverlust
<b>PROP</b>	Propofol
<b>REM</b>	Rapid eye movement
<b>ROI</b>	Region-of-Interest
<b>SEVO</b>	Sevofluran
<b>SILOR</b>	Sevofluran-induzierter Bewusstseinsverlust
<b>TMS</b>	Transkranielle Magnetstimulation
<b>UWS</b>	Unresponsive wakefulness syndrome

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

**Abb. 1:** Vorgehen zur Identifikation spezifischer neuronaler Hirnaktivität für Bewusstsein auf Seite 10.

**Abb. 2:** Anatomie des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) auf Seite 13.

**Abb. 3:** Bewusste Wahrnehmung von Sinnesreizen auf Seite 17.

**Abb. 4:** Rekonstruktion des Default Mode Netzwerks und des frontoparietalen Netzwerks aus funktionellen MRT-Daten im resting state auf Seite 18.

**Abb. 5:** Eine frühe Konzeptzeichnung von S. Dehaene der Global Work Space Theory auf Seite 21.

**Abb. 6:** Zusammenhang zwischen gemessenem BOLD-Signal (rot) und vom Modell vorhergesagten BOLD-Signal auf Seite 29.

**Abb. 7:** Umwandlung eines kurzen EEG-Signals in ein sogenanntes Symbol auf Seite 36.

**Abb. 8:** Das Elektroenzephalogramm zeigt einen verringerten frontalen Informationsgehalt und eine Unterbrechung des frontoparietalen Informationsflusses während der Narkose auf Seite 38.

**Abb. 9:** Funktionell relevante Netzwerke zeigen eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Sevofluran auf Seite 40.

**Abb. 10:** Bewusstseinsverlust (LOR) war mit signifikant weniger Übergängen von Konnektivitätsmustern zwischen den Netzwerken und einer signifikanten Verschiebung der Verteilung der Konnektivitätsmuster zwischen den Netzwerken verbunden auf Seite 43.

**Abb. 11:** BOLD-Korrelation mit Burst und Suppression auf Einzelpersonen- und Gruppenebene auf Seite 47.

**Abb. 12:** Konnektivitätsmuster sind spezifisch für intaktes Bewusstsein auf Seite 50.

## 2 Einleitung

### 2.1 Definition des Bewusstseins

Bereits seit der Antike gibt es eine Vielzahl von philosophischen und naturwissenschaftlichen Definitionen und Überlegungen, was das menschliche Bewusstsein ausmacht. Die meisten Ansätze verstehen Bewusstsein als subjektives Erleben der eigenen Existenz und der Umwelt. Diese Ansicht ist António Damásio entliehen: „Bewusstsein ist ein Geisteszustand, in dem man Kenntnis von der eigenen Existenz und der Existenz einer Umgebung hat“. Diese subjektive, phänomenologische Betrachtungsweise von Bewusstsein erschwert dessen naturwissenschaftliche Erforschung, da sich Bewusstsein im Sinne dieser Definition nicht immer beobachten lässt. Einerseits kann man sich dem Vorliegen von Bewusstsein zumindest sicher sein, wenn eine Person dies berichtet, zum anderen ist es denkbar, dass eine Person bei Bewusstsein ist, aber dies von außen nicht beobachtbar ist. Ein Beispiel hierfür ist, wenn ein Patient im Rahmen einer Narkose vollständig relaxiert wird und mangels Muskelkontraktion keine Möglichkeit hat sich mitzuteilen. Nach der Narkose kann der Patient sich aber mitteilen und so unter Umständen von seinem subjektiven Erleben berichten. Dieses Dilemma lässt sich auf Patienten übertragen, die nach einer Hirnschädigung scheinbar das Bewusstsein nicht mehr wiedererlangt haben. Die Entscheidung, ob bei solchen Patienten Bewusstsein vorliegt, lässt sich durch reines Beobachten nicht sicher treffen.

Aus dieser Motivation heraus wurde versucht Bewusstsein als elektrischen Aktivitätszustand des Gehirns zu definieren und so beobachtbar zu machen. Das Paradigma zur Identifikation eines solchen elektrischen Zustandes basiert im Wesentlichen auf einer Definition von Fred Dreske: Ein neuronaler Prozess bezieht



sich genau dann auf einen Zustand X, wenn er ein sicherer Indikator für X ist. Dies heißt in Bezug auf die Erforschung von Bewusstsein, dass man Hirnaktivität während vorhandenem Bewusstsein misst und diese mit der Hirnaktivität während Bewusstlosigkeit vergleicht. Man analysiert dann, wie zuverlässig sich auf intaktes Bewusstsein aus dem Vorhandensein bestimmter Hirnaktivität schließen lässt und schlussfolgert, dass die beobachtete Hirnaktivität notwendig oder möglicherweise hinreichend für vorhandenes Bewusstsein ist. Die Gesamtheit der so eingegrenzten Hirnaktivität wird auch als neuronales Korrelat von Bewusstsein (im englischen auch Neural Correlates of Consciousness oder NCC) bezeichnet. Dieses Paradigma besitzt zwei wesentliche Einschränkungen: 1) Erhaltenes Bewusstsein, das nicht sofort oder später geäußert werden kann, bleibt unerkannt und somit könnten auch neuronale Korrelate dessen unentdeckt bleiben. Ein Beispiel hierfür sind Zustände, die mit einer Amnesie einhergehen wie Rauschzustände. 2) Durch Interventionen, die zu Bewusstlosigkeit führen, kann auch Hirnaktivität beeinflusst werden, die keinen funktionellen Zusammenhang mit Bewusstsein hat. Zum Beispiel beeinflussen bestimmte Narkosemittel Hirnregionen, die an der Regulation von Atmung und Kreislauf beteiligt sind. Diese haben aber keinen direkten Einfluss auf bewusstseinsrelevante Hirnareale. Solche Hirnareale und deren Aktivität kann damit fälschlicherweise mit Bewusstsein in Zusammenhang gebracht werden.

Um diese beiden Probleme auf ein Minimum zu reduzieren, betrachtet man mit verschiedenen Methoden möglichst heterogene Ursachen für einen Bewusstseinsverlust. Durch Überschneidung versucht man spezifische neuronale Korrelate für Bewusstsein zu identifizieren (Abb. 1).

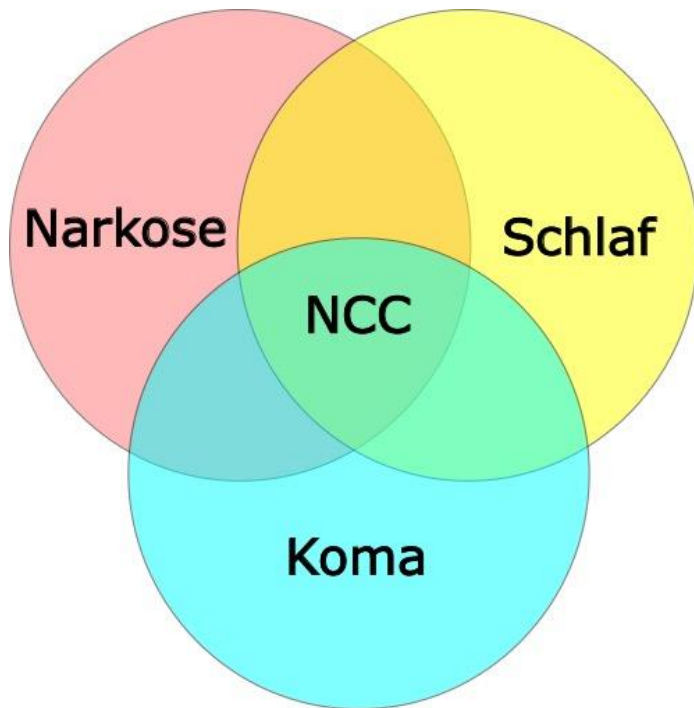


Abb. 1: Vorgehen zur Identifikation spezifischer neuronaler Hirnaktivität für Bewusstsein, hier NCC oder Neural Correlates of Consciousness. Kreise repräsentieren die Veränderung der neuronalen Hirnaktivität während bestimmter Ursachen für den Bewusstseinsverlust, hier als Beispiel Koma, Narkose oder Schlaf (Quelle: eigene Arbeit).

## 2.2 Neuronale Korrelate von Bewusstsein

In diesem Sinne ist das NCC die minimale notwendige neuronale Aktivität, die gemeinsam für eine bestimmte bewusste Wahrnehmung ausreicht. Es gibt zwei mögliche Interpretationen dieser Definition, je nachdem, ob wir uns auf den spezifischen Inhalt des Bewusstseins oder auf den allgemeinen Zustand des Bewusstseins beziehen.

Die inhaltspezifischen NCC sind die Neuronen (oder, allgemeiner, neuronale Mechanismen), deren Aktivität eine bestimmte phänomenale Unterscheidung

innerhalb einer Erfahrung bestimmt. Beispielsweise sind die NCC für das Erleben des spezifischen Inhalts eines Gesichts die Neuronen, die versuchsweise immer dann feuern, wenn eine Person ein Gesicht beobachtet, sich vorstellt oder träumt, und die unter anderen Umständen still sind. Wenn die inhaltspezifischen NCC-Neuronen in diesem Beispiel künstlich aktiviert werden - zum Beispiel durch transkranielle Magnetstimulation (TMS), elektrische Stimulation oder optogenetische Stimulation - sollte der Teilnehmer ein Gesicht sehen, auch wenn keines vorhanden ist, während er bei Blockierung ihrer Aktivität nicht in der Lage sein sollte, ein Gesicht zu sehen, selbst wenn eines vorhanden ist.

Der vollständige NCC, wie er hier betrachtet wird, sind die neuronalen Korrelate, die bewusste Erfahrungen in ihrer Gesamtheit möglich machen, unabhängig von ihrem spezifischen Inhalt. Dies ist die gemeinsame Aktivität der inhaltspezifischen NCC für alle möglichen Erfahrungsinhalte. Im Folgenden soll diese Definition anhand von bewusstseinsgestörten Patienten nach Hirnschädigung und Probanden in Narkose betrachtet werden. Bewusstseinsinhalte während wacher Phasen oder bei Kontrollprobanden werden in der Folge nicht betrachtet, da Probanden und Kontrollpersonen bei erhaltenem Bewusstsein angehalten wurden, sich nicht auf bestimmte Inhalte zu konzentrieren und den Gedanken „freien Lauf zu lassen“. Dieser Zustand des Bewusstseins wird als Ruhezustand oder „resting state“ bezeichnet, auch wenn das Gehirn in keinsten Weise ruht, sondern vielmehr zufällig zwischen Introspektion und Verarbeitung von Sinnesreizen wechselt. Man verzichtet in den Untersuchungen wacher Probanden auch deshalb auf die Untersuchung spezifischer Inhalte, da man zu den subjektiven Inhalten des NCC während Narkose oder nach Hirnschädigung ohne Kommunikationskanal und/oder Gedächtnisfunktion keine Untersuchungen durchführen kann.

Sowohl konzeptionell als auch empirisch ist es erwähnenswert, zwischen dem NCC und den Hintergrundbedingungen für das Bewusstsein zu unterscheiden. Dabei handelt es sich um Faktoren, die das Bewusstsein ermöglichen, ohne direkt zu seinem Inhalt beizutragen, wie z. B. ein angemessener Glukose- und Sauerstoffgehalt des Blutes oder ein vorhandener Kreislauf, die eine kortikale Erregbarkeit erst gewährleisten. Diese Faktoren werden in den Methodenteilen der entsprechenden Publikationen im Detail diskutiert.

### **3 Hirnstrukturen und Bewusstsein**

#### **3.1 Hirnstamm und Thalamus**

Historisch betrachtet ist mindestens seit den 1950er Jahren bekannt, dass verschiedene Hirnareale absolut notwendig für erhaltenes Bewusstsein sind, andere hingegen nicht. Die wesentlichen Experimente hierzu wurden anhand von Läsionsstudien an Katzen durchgeführt. Hier konnte gezeigt werden, dass Kerngebiete im dorsalen Mittelhirn, in der *Formatio reticularis*, rund um den *Locus coeruleus* nach Schädigung zu einem irreversiblen Koma geführt haben<sup>1</sup>. Die Schädigung anderer Kerngebiete des Hirnstamms führte hingegen nicht zum Koma, sondern anderer neurologischer Ausfallssymptome. Diese Beobachtung konnte viele Jahrzehnte später auch bei Menschen nach Basilaristhombosen und konsekutiver Mittelhirnschädigung mittels MRT-Bildgebung gemacht werden<sup>2</sup>. Die Schädigung des dorsalen Mittelhirns war mit einem späteren Wiedererlangen von Bewusstsein nicht vereinbar.

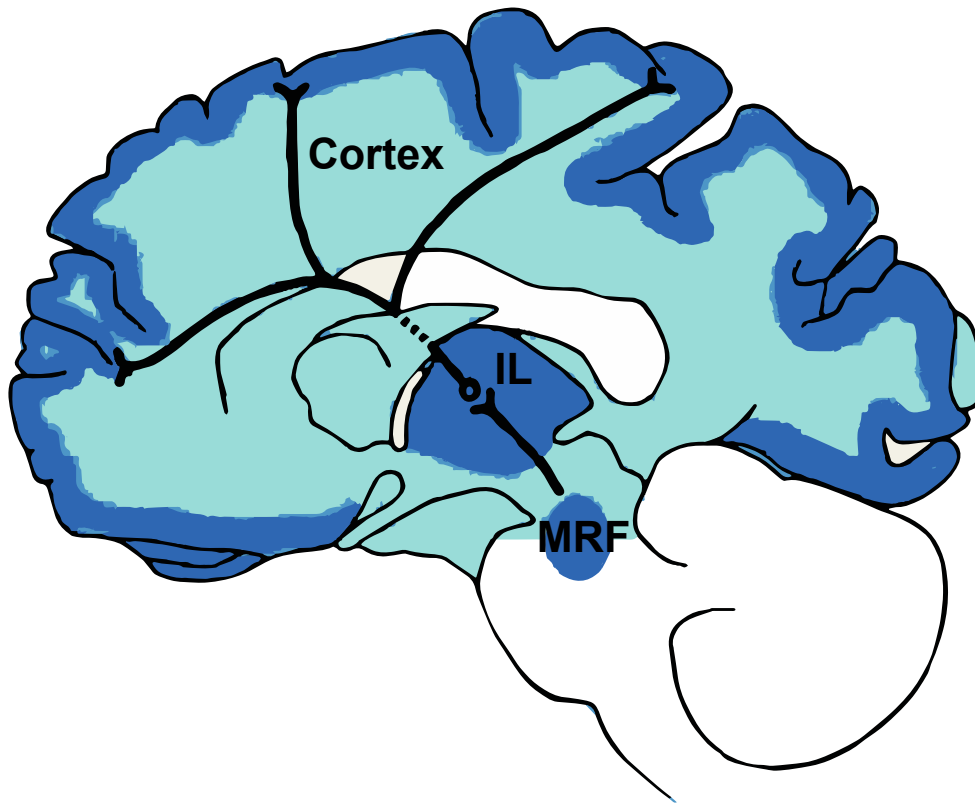


Abb. 2: Anatomie des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS). Von der Formatio reticularis des Mittelhirns (MRF) ausgehende Bahnsysteme zu den internukleären Nuclei des Thalamus (IL) und weiter zum Cortex (Quelle (modifiziert): Steriade et al, Science, 1996).

Die noradrenergen Neurone dieses Kerngebiets projizieren vor allem in die intralaminäre Nuclei des Thalamus, und über diesen oder direkt wiederum in Schicht I des Kortex, vor allem in frontale Hirnareale<sup>3</sup>. Diese anatomische Beobachtung stammt vor allem aus Versuchstieren. Man nimmt an, dass dieses aufsteigende Bahnsystem durch Modulation kortikaler Areale wesentlich zur Regulation der Wachheit beiträgt. Aufgrund ihres Ursprungs in der Formatio reticularis wurde dieses Bahnsystem auch als aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem (ARAS) bezeichnet (Abb. 2). Inwieweit dieses Bahnsystem direkt oder über dem Thalamus zum Cortex zieht, ist

beim Menschen unbekannt. Sicher ist jedoch, dass selbst bilaterale Thalamusschädigungen nur zu einem reversiblen Koma führen<sup>4</sup>.

In der Summe führten die Experimente zu einem auf das Mittelhirn zentrierten Konzept des Bewusstseins, bei dem der Taktgeber in der Formatio reticularis die globale Aktivität des Cortex und somit das Bewusstsein moduliert. Diese Sicht herrschte bis in die späten 1990er Jahre vor bis man mit fortgeschrittenere Bildgebung (FDG-PET und funktionelles MRT) in der Lage war, Veränderung des kortikalen Stoffwechsels oder Blutflusses als Surrogat für die neuronale Aktivität in wachen und narkotisierten Patienten zu messen. Hier wurde beobachtet, dass die kortikale Aktivität nicht uniform, sondern regional spezifisch während des Bewusstseinsverlustes vermindert war<sup>5</sup>. Dies wurde zunächst als zufälliges Phänomen gewertet, später zeigte sich aber in funktionelle MRT-Untersuchungen, dass die besonders von Narkose betroffenen Areale bei der bewussten Verarbeitung von sensorischer Information und bei introspektiven Vorgängen eine strategische Rolle spielen. Die beiden wesentlichen kortikalen Netzwerke werden hier erörtert.

### **3.2 Das Frontoparietale Netzwerk**

Abgesehen von olfaktorischen Sinnesreizen erreichen sensorische Reize den Kortex über thalamische Kerngebiete. Taktile Reize werden dabei aus dem trigeminal versorgten Gebiet im Nucleus ventroposterior medialis und aus den übrigen Gebieten im Nucleus ventroposterior lateralis auf das 2. Neuron und von dort weiter in Schicht IV der primären sensorischen Hirnrinde geleitet. Visuelle Reize werden entsprechend im Pulvinar auf das 2. Neuron umgeschaltet und in die primär visuelle Hirnrinde weitergeleitet. Auditive Reize werden über den Colliculus inferior und den Corpus geniculatum mediale in den primär auditiven Kortex geleitet. Intuitiv könnte man

meinen, dass Sinnesreize subjektiv wahrgenommen werden, sobald sie den Kortex erreichen. Dies ist jedoch nicht der Fall. So konnte in Narkose beobachtet werden, dass evozierte Potentiale oder BOLD-Signale in primären sensorischen Arealen nicht vermindert, sondern unverändert oder sogar leicht gesteigert sein konnten<sup>6</sup>. Gleichwohl konnte bei den Probanden keine Reaktion auf den Sinnesreiz festgestellt oder spätere Berichte von bewusster Wahrnehmung erhoben werden. Weiterführende Untersuchung an wachen Probanden konnten nachweisen, dass Sinnesreize genau dann bewusst wahrgenommen werden, wenn sie zu einer Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex führen (Abb. 3) und typischerweise eine weitverteilte und langanhaltende Aktivierung kortikaler Areale hervorrufen. Diese Beobachtung kann unabhängig von der Sinnesmodalität gemacht werden<sup>7</sup>. Bevor Sinnesreize den dorsolateralen präfrontalen Kortex erreichen, führen Sie zu einer Aktivierung des Parietallappens. Diese Koaktivierung von dorsolateral präfrontalen und parietalen Arealen tritt durch äußere Sinnesreize oder auch im resting state sehr zuverlässig auf und wird als frontoparietales Netzwerk bezeichnet. Auch anatomisch sind die Hirnareale durch einen der faserreichsten Trakte des menschlichen Gehirns verbunden: dem Fasciculus longitudinalis superior. Dessen Läsion, am häufigsten durch ischämische Hirninfarkte bedingt, führt zu einem Neglect zur Gegenseite<sup>8</sup>.

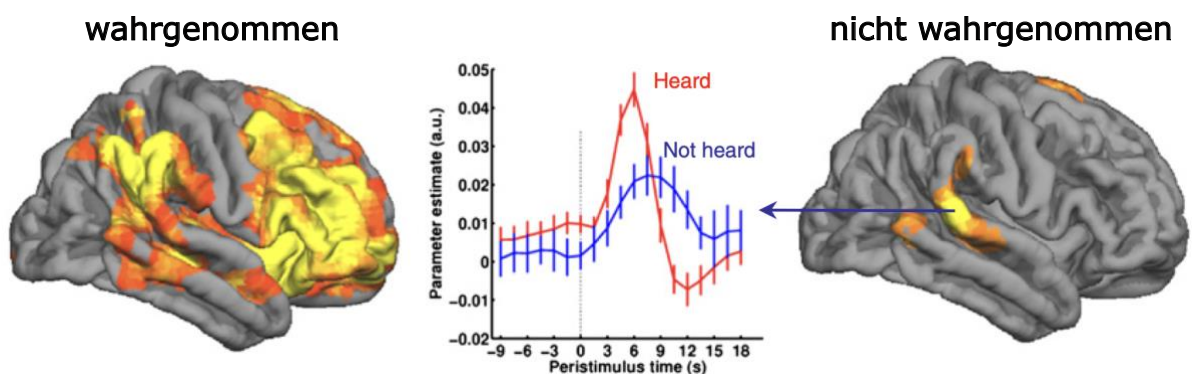


Abb. 3: Bewusste Wahrnehmung von Sinnesreizen. Ein Ton wird genau dann wahrgenommen, wenn er zu einer Antwort im dorsolateralen präfrontalen Kortex führt. Zuvor führt der Reiz zu einer Antwort im Parietallappen. Die Lautstärke der beiden hier dargestellten Reize unterscheidet sich nur geringfügig. Beide Areale sind über das Fasciculus longitudinalis superior verbunden und werden als frontoparietales Netzwerk bezeichnet (Quelle: 7).

### **3.3 Das Default Mode Netzwerk**

Das zweite wesentliche Netzwerk, das insbesondere durch den Bewusstseinsverlust während Narkose beeinflusst wird, ist das sogenannte Default Mode Netzwerk. Die Bezeichnung rührt daher, dass man in funktionellen MRT-Experimenten beobachten konnte, dass dessen Aktivität besonders deutlich zu sehen war, wenn Probanden keine Aufgaben bekommen hatten, sondern vielmehr „an nichts“ dachten, sprich im resting state waren. Sollten Probanden Aufgaben befolgen, war die Aktivität des Default Mode Networks vermindert, das frontoparietale Netzwerk aktiv. Die wechselseitige Aktivierung beider Netzwerke ist über eine Vielzahl von Experimenten mit unterschiedlichsten Aufgaben oder im resting state sichtbar und spiegelt eine grundlegende Eigenschaft der beiden Netzwerke wider.

Die genaue Funktion des Default Mode Netzwerks ist schlechter erforscht als die des frontoparietalen Systems. Dies hat vor allem technische Gründe: während das frontoparietale System sich durch bestimmte Aufgabenstellungen oder Präsentation von Sinnesreizen gezielt aktivieren lässt, ist das Default Mode Netzwerk vor allem bei introspektiven Prozessen aktiv. Wenn man zum Beispiel Probanden an einem zufälligen Zeitpunkt das Ausmaß der Introspektion gegen die Wahrnehmung äußerer Reize bewerten lässt, korreliert die Aktivierung des Default Mode Netzwerkes mit der



Introspektion. Auch bei Reflektion der Vergangenheit, Vorstellungen über die Zukunft<sup>9</sup>, im REM-Schlaf<sup>10</sup> oder bei bewusstem Abrufen von Inhalten des episodischen Gedächtnisses<sup>11</sup> wird das Default Mode Netzwerk aktiv. In der Summe ist das Netzwerk die zentrale Struktur heterogener Hirnfunktionen, die wir bewusst wahrnehmen und subjektiv als wesentliche Bestandteile von erhaltenem Bewusstsein im Sinne von António Damásio bezeichnen würden.

Anatomische besteht das Default Mode Netzwerk aus weit auseinander liegenden Hirnarealen: dem medial-präfrontalen Kortex, dem hinteren Cingulum, dem Precuneus und dem Gyrus angularis. Eine Rekonstruktion des frontoparietalen und des Default Mode Netzwerks aus eigenen funktionellen MRT-Aufnahmen im resting state zeigt Abb. 4.

Sowohl beim Frontoparietalen Netzwerk als auch beim Default Mode Netzwerk sollte man aber das Netzwerk nicht als isoliertes System betrachten, dessen Aktivität den Introspektionsprozess oder Wahrnehmung widerspiegelt. Wahrscheinlich handelt es sich vielmehr um eine Hirnstruktur, die es ermöglicht verschiedene Modalitäten wie Sehen, Hören oder Fühlen zu einem Gesamtkonstrukt zusammenzuführen (vor allem im Parietallappen) und dieses der bewussten Weiterverarbeitung in frontalen Hirnarealen zugänglich zu machen. Dieses System funktioniert in beide Richtungen: Es können sowohl aus dem Gedächtnis Inhalte abgerufen werden, als auch äußere Sinnesreize bewusst wahrgenommen werden. Beide Arbeitsmodi stehen dabei in ständiger Konkurrenz und wechseln willkürlich oder unwillkürlich. Diese Instabilität beider Modi wird auch als Kritikalität bezeichnet und im entsprechenden Abschnitt detaillierter erörtert. Die sensorischen Hirnareale, die bei diesem Vorgang aktiviert werden, sind jedoch aufgrund des heterogenen Inhaltes im resting state sehr variabel und sind deshalb in Abb. 4 aufgrund einer Mittelwertbildung über die Zeit nicht sichtbar.

Die Bidirektionalität der Systeme spiegelt sich auch in deren Anatomie wider: sowohl die Teile des frontoparietalen Netzwerks als auch des Default Mode Netzwerks sind bidirektional durch exzitatorische Axone verbunden, und zwar zu gleichen Teilen. Inwiefern das frontoparietale Netzwerk mit dem Default Mode Netzwerk anatomisch verbunden ist und so deren konkurrierende Aktivierung widerspiegeln könnte ist im Wesentlichen unbekannt.

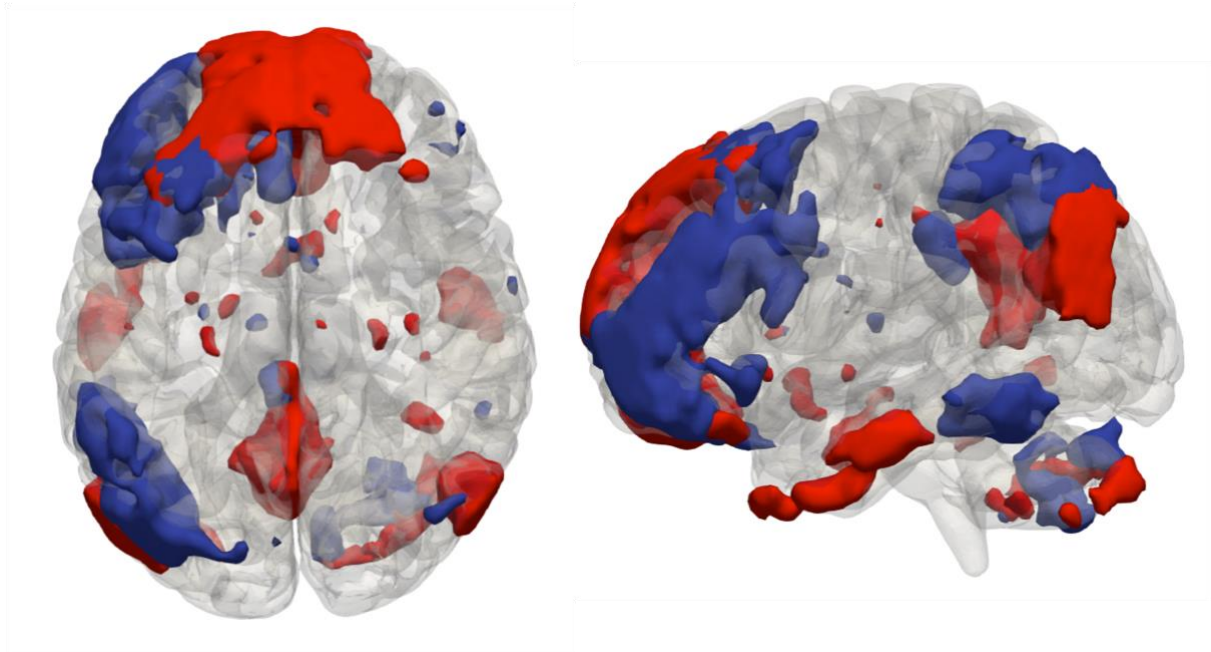


Abb. 4: Rekonstruktion des Default Mode Netzwerks (rot) und des frontoparietalen Netzwerks (blau) aus funktionellen MRT-Daten im resting state. Hier dargestellt ist eine Rekonstruktion mittels independent component analysis (ICA), eine Methode die Bildpunkte identifizieren kann, die häufig gemeinsam aktiv werden und so Netzwerke von Hirnarealen im Gehirn sichtbar macht (Quelle: eigene Arbeit).

## 4. Theorien des Bewusstseins

### 4.1 Globale Workspace Theory

Eine vor allem auf der bewussten Wahrnehmung der Umgebung basierenden Theorie ist die „Global Workspace Theory“.<sup>12</sup> Die Kernaussage liegt darin, dass äußere Reize zunächst in primär sensorischen Arealen abgebildet werden und von dort aus an weitere Areale weitergeleitet werden, bis sie zu einem sogenannten „Flaschenhals“ gelangen. Dort wird binär entschieden, ob ein Signal weitergeleitet wird oder nicht. Im Falle einer Durchleitung wird das eingehende Signal global in einem neuronalen Ensemble abgebildet (dem sogenannten global workspace), während das Signal bei fehlender Durchleitung rasch abfällt und verschwindet. Diese Information im „global workspace“ steht dann auch zur weiteren „bewussten“ Informationsverarbeitung und Handlungsplanung zur Verfügung (siehe auch Abb. 5).

In den vergangenen 10 Jahren hat dieses Konzept wesentliche experimentelle Unterstützung bekommen. So konnte demonstriert werden, dass sensorische Stimuli genau dann bewusst wahrgenommen werden, wenn diese eine Antwort im dorsolateral präfrontalen Kortex erzeugen konnten.<sup>7</sup> Dieser Vorgang wird als „Ignition“ oder auch „global broadcasting“ bezeichnet, da Signale, die das Areal erreichen länger anhalten und sich über den Kortex weitreichender ausbreiten. Die wesentliche anatomische Struktur, die das Signal bis zum dorsolateralen präfrontalen Kortex durchlaufen hat, ist, neben den hierarchisch gegliederten sensorischen Arealen, das Frontoparietale Netzwerk, das aus diesem Grund auch Attention Netzwerk bezeichnet wird. Dabei wird über exzitatorisches Feedback aus dem dorsolateral präfrontalen Kortex auch die Antwort in primären oder höheren sensorischen Arealen verstärkt und hält länger an.

Dieses Konzept erklärt die subjektive Differenzierung zwischen identischen aber teils wahrgenommenen oder nicht wahrgenommen sensorischen Reizen. Das Frontoparietale Netzwerk vermittelt sowohl als Filter die Weiterleitung sensorischer Information („bottom up“) als auch die retrograde Verstärkung und längere Dauer eines

Signals in sensorischen Arealen („top down“). Diese Funktionen konnten sowohl experimentell als auch mittels Computersimulation wiederholt demonstriert werden.<sup>7,13-15</sup>

Insgesamt ist die GWT also eine Theorie, die vor allem die bewusste Wahrnehmung der Umgebung erklärt. Diese besteht im Wesentlichen aus zwei Aspekten: einem Filter, der bewusste von unbewussten Signalen trennt und anatomisch durch das frontoparietale Netzwerk repräsentiert wird. Die Durchleitung von Information durch dieses führt zu einer im Gehirn weit verteilten System von gleichzeitig aktiven Neuronen, die den bewussten Informationsinhalt repräsentieren. Zudem erklärt das Konzept, dass bewusst wahrgenommen Information weitreichenderer Handlungsplanung und Verknüpfung mit bereits vorhandenem Wissen zur Verfügung steht. Subjektiv werden diese Funktionen als bewusst wahrgenommen.

Es bleibt zu bedenken, dass dieses Konzept das Bewusstwerden äußerer Reize erklärt, nicht jedoch das Vorhandensein von Bewusstsein ohne die bewusste Wahrnehmung äußerer Reize. Dies kann man unter gewissen Einschränkungen zum Beispiel im Traum annehmen. Es ist Gegenstand aktueller Diskussion, ob diese Funktion dem sogenannte Default Mode Netzwerk zukommt. Hierfür gibt es einige experimentelle Hinweise.<sup>16</sup> Die experimentelle Erforschung der Zusammenhänge ist aufgrund der eingeschränkten Beobachtbarkeit der subjektiven Wahrnehmung sehr schwierig.

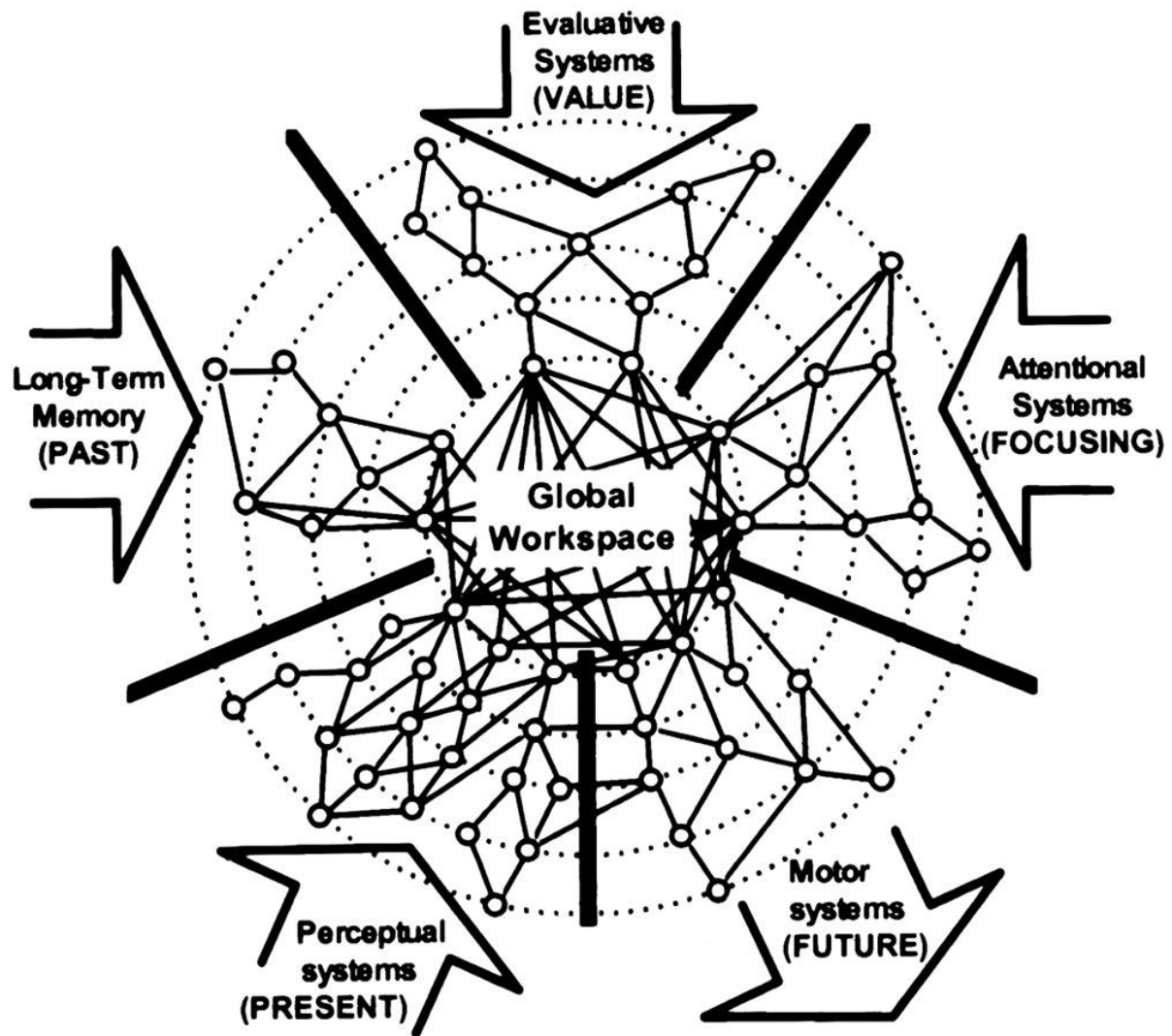


Abb. 5: Eine frühe Konzeptzeichnung von S. Dehaene der Global Work Space Theory aus dem Jahr 1998. Insbesondere die bewusste Wahrnehmung äußerer Sinnesreize und deren Weiterleitung in der Global Workspace ist in Experimenten nachgewiesen (links unten). Wie diese dann mit Erfahrungen und Handlungsplanungssystem interagieren (links oben) ist experimentell deutlich schlechter erforscht. (Aus: <sup>17</sup>).

## 4.2 Kritikalität

Das Konzept der Kritikalität in der Hirnfunktion basiert im Kern auf dem selbstorganisierten Verhalten neuronaler Netzwerke. In einem kritischen Zustand weisen neuronale Netze ein feines Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung auf, was zu einem kontinuierlichen und dynamischen Wechselspiel von Feuern und Ruhezuständen führt. Dieses Gleichgewicht ist für die Informationsverarbeitung von entscheidender Bedeutung, da es das Gehirn in die Lage versetzt, große Mengen an Informationen zu verarbeiten und zu integrieren, während es gleichzeitig in der Lage ist, dynamisch auf veränderte Eingaben zu reagieren.

Kritikalität ergibt sich aus den intrinsischen Eigenschaften neuronaler Netze. Durch einen Prozess der selbstorganisierten Kritikalität passen die Neurone und ihre Verbindungen ihre Aktivitätsniveaus autonom an, um das Netzwerk am kritischen Punkt zu halten. Dadurch kann das Gehirn an einem bestimmten Gleichgewichtspunkt operieren, einem Zustand, der die höchste Recheneffizienz und Anpassungsfähigkeit bietet.<sup>18,19</sup> Computersimulationen, in denen die Interaktion verschiedener Hirnareale als Oszillatoren aus reziproken Verbindungen modelliert wurde, konnten zeigen, dass die Anzahl der möglichen Zustände maßgeblich von der Balance zwischen exzitatorischer und inhibitorischer neuronaler Aktivität abhängt und es einen Gleichgewichtszustand gibt, bei dem die Zahl theoretisch möglicher Hirnzustände ein Maximum annimmt. Dieser Gleichgewichtszustand wird als „kritischer Punkt“ bezeichnet. Computersimulationen auf der Basis der menschlichen Hirnanatomie demonstrieren, dass die globalen Hirnaktivitätsmuster genau dann denen wacher Probanden gleichen wenn das Modell am kritischer Punkt ist.<sup>20</sup> Dieser kritischer Punkt wird je nach Modellspezifikation in einem Frequenzband von 4-10 Hz erreicht. Umgekehrt konnte anhand von empirischen Daten, genauer anhand von EEG-Aufzeichnungen wacher Probanden, gezeigt werden, dass das wache, menschliche Gehirn an diesem kritischen Punkt arbeitet.<sup>18,21</sup> Aus diesen Ergebnissen wurde abgeleitet, dass das

Bewusstsein im menschlichen Gehirn genau dann entsteht, wenn es am kritischen Punkt arbeitet und dann bestimmte Muster von Hirnaktivität mit einer komplexen Dynamik auftreten.

Pathologische oder artifizielle Hirnzustände können die elektrische Hirnaktivität von diesem kritischen Punkt wegführen. 1) Komplette elektrische Inaktivität, zum Beispiel beim Gehirntod oder in sehr tiefer Narkose, 2) sehr hohe elektrische Aktivität, wie zum Beispiel bei einem epileptischen Anfall. In diesen Beiden Extremfällen kann das Gehirn nur wenige verschiedene Zustände annehmen, die Fähigkeit Information abzubilden und weiterzuverarbeiten ist stark eingeschränkt. In den genannten Zuständen sind werden äußere Sinnesreize nicht in primär sensorischen Arealen abgebildet. Eine strukturierte Hirnaktivität mit spezifischen Netzwerken wie im resting state ist dann nicht mehr nachweisbar. Phänomenologisch sind Probanden oder Patienten dann bewusstlos, können auch danach kein erhaltenes Bewusstsein berichten.

Das Konzept der Kritikalität hat wesentliche Stärken: Es ist in der Lage die komplexe Dynamik der Hirnaktivität zu modellieren und bietet ein Modell wie Instabilität der Hirndynamik, die es ermöglicht auf äußere Reize flexibel zu reagieren und so komplexe Verhaltensmuster zu erzeugen. Dies ist auch eine wesentliche beobachtbare Komponente von erhaltenem Bewusstsein. Das Konzept erklärt auch gut, dass Patienten zum Beispiel nach Beendigung einer Allgemeinanästhesie oder nach Ende eines generalisierten epileptischen Anfalls wieder ohne äußere Intervention zu einer physiologischen Hirnfunktion zurückkehren.

Eine Schwäche des Konzepts liegt in der Unabhängigkeit des Konzepts der tatsächlichen Hirnanatomie. So ist die Theorie nicht in der Lage die Entstehung oder Funktion der oben erläuterten Hirnareale zu erklären. Diesen Mangel versucht man in jüngeren Studien durch die Implementierung von anatomischen Daten des menschlichen Gehirns zu überwinden<sup>22</sup>.

## 5 Paradigmen zur Erforschung von Bewusstsein

### 5.1 Narkose als Paradigma

Die Allgemeinnarkose stellt eine medikamentöse und reversible Form des Bewusstseinsverlustes dar. Aufgrund der langen Erfahrung und etablierten Methodik stellte es eine der wesentlichen Methoden in der Erforschung von Bewusstsein dar. Die wesentlichen beobachtbaren Phänomene sind dabei Reaktionslosigkeit, Akinese und Amnesie.<sup>23</sup> Als experimentelles Paradigma nutzt man das oben geschilderte von Fred Dreske: Wir korrelieren Veränderungen in Messungen neuronaler Aktivität mit den beobachteten Veränderungen des Verhaltens und versuchen so einen Zusammenhang zwischen Bewusstsein und neuronalem Mechanismus herzustellen. Eine methodische Heterogenität lässt sich durch die verschiedenen verfügbaren Narkosemittel erzeugen. Dabei kann man zumindest davon ausgehen, dass ein Teil der gemessenen Veränderungen spezifisch für den Bewusstseinsverlust ist. Es bleibt jedoch zu bedenken, dass ein Teil der Veränderungen unspezifisch sein können, d.h. nicht in direktem Zusammenhang mit dem Bewusstseinsverlust stehen oder auch bei anderen Zuständen auftreten und so keinen sicheren Rückschluss auf das Bewusstsein zulassen. Insbesondere Veränderungen des Blutdrucks, der Atmung und der Thermoregulation sind wesentliche Effekte jeder Allgemeinanästhesie<sup>23</sup>. Aus Sicht der Bewusstseinsforschung stellen diese Faktoren vor allem Störvariablen bei der Messung neuronaler Aktivität und damit des Bewusstseins dar.



Bereits seit vielen Jahrzehnten ist bekannt, dass Allgemeinanästhesie zu charakteristischen Veränderungen im EEG führt. Im Allgemeinen werden bei tieferer Narkose eine Zunahme niederfrequenter, hochamplitudiger Wellen aus delta-Band beobachtet. Gleichzeitig nimmt die Leistung aus dem alpha- und beta-Band ab. Wird die Narkose weiter vertieft treten zunächst Phasen hochamplitudiger delta-Wellen wechselnd mit flachen EEG-Abschnitten auf (Burst/Suppression), später geht dies in ein rein flaches EEG über (Suppression). Inwiefern diese Beobachtungen, die zum Beispiel unter Narkose mit Propofol oder Sevofluran auftreten, mit neuronalen Mechanismen zusammenhängen, die zum Aufrechterhalten von Bewusstsein notwendig sind, bleibt unklar. So führt Ketamin nicht zu einer Verlangsamung des EEG Grundrhythmus, steigert sogar die Bandleistungen im alpha-Band, und erzeugt dennoch eine Allgemeinanästhesie.<sup>23</sup> So bleibt festzuhalten, dass die Allgemeinanästhesie je nach Substanz zu reproduzierbaren EEG-Mustern führt, diese EEG-Muster umgekehrt aber nicht immer den Rückschluss auf Bewusstsein oder Bewusstlosigkeit zulassen.

Aufgrund dieses Problems und den theoretischen Überlegungen in 2.1 entstanden mehrere abstrakte Maße, um den lokalen Informationsgehalt des EEGs oder den Informationsfluss zwischen zwei Elektroden zu quantifizieren. Hier konnte mit mehreren Maßen gezeigt werden, dass in Propofolnarkose sowohl der Informationsfluss zwischen frontalen und parietalen Elektroden signifikant vermindert, ist als auch der Informationsgehalt in frontalen Elektroden abnimmt<sup>24-29</sup>. Dabei ist vor allem der Informationsfluss von frontal nach parietal (top down) reduziert. Dies konnte auch für Ketamin und Sevofluran gezeigt werden.<sup>30</sup>

Parallel konnten fMRT-Experimente im Ruhezustand zeigen, dass Propofolnarkose zu einer signifikant verminderten Konnektivität im Default Mode und Attention Netzwerk führt<sup>26,31</sup>. Zudem ist die Konnektivität dieser Netzwerke zum übrigen Gehirn signifikant

vermindert. Auch bei gleichzeitiger Ableitung der EEG- und fMRT-Maße korrelierten diese beiden Maße positiv<sup>26</sup>. Insgesamt lassen diese Experimente den Schluss zu, dass Allgemeinanästhesie vor allem durch einen Zusammenbruch der Kommunikation im frontoparietalen und Default Mode Netzwerk erzeugt wird.

## **5.2 Hirnschädigung als Paradigma**

Im Gegensatz zur Allgemeinnarkose stellt der Bewusstseinsverlust durch eine Hirnschädigung häufig eine irreversible oder teilreversible Form des Bewusstseinsverlustes dar. Zudem ist neben der Hirnfunktion auch häufig die Hirnanatomie gestört. Diese beiden Aspekte erschweren die Erforschung dieses Zustandes erheblich. Zusätzlich geht man bei Patienten mit gestörtem Bewusstsein davon aus, dass es im Gegensatz zur Narkose in einem bedeutenden Ausmaß Patienten gibt, die sich nicht einfach als bei Bewusstsein oder bewusstlos klassifizieren lassen, sondern in einem Zwischenstadium bleiben. Aus diesem Grund werden Patienten mit Hilfe der Coma Recovery Scale Revised (CRS-R) in einer Punkteskala bewertet und in die Kategorien Minimally Conscious State (MCS), Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS) und Koma kategorisiert. Trotz dieser Formalisierung geht man davon aus, dass ein wesentlicher Teil der Patienten so fehldiagnostiziert werden<sup>32,33</sup>.

Bereits seit vielen Jahrzehnten arbeitet man deshalb an Markern für erhaltenes Bewusstsein im EEG in dieser Patientengruppe. Viele Ansätze kamen aus der Narkoseforschung, die Ergebnisse konnten aber häufig nicht auf bewusstseinsgestörte Patienten übertragen werden, da sie überhaupt nicht reproduzierbar waren oder eine schlechte Sensitivität/Spezifität aufwiesen. Ein wesentlicher Fortschritt konnte erst durch eine Kombination von transkranieller

Magnetstimulation (TMS) und EEG erzielt werden.<sup>34-36</sup> Hier konnte gezeigt werden, dass die Komplexität der durch TMS erzeugten EEG-Veränderungen ein robuster Marker für den Grad des Bewusstseins ist. Eine weitere Verbreitung der Methode wird vor allem durch den technischen Aufwand und die geringe Verfügbarkeit von TMS-Geräten verhindert.

Ein weiterer Ansatz der sich auch in größeren Kohorten als robust erwiesen hat, ist die der Fluodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET). So konnte gezeigt werden, dass die regionale Verteilung der relativen Glukoseaufnahme im Gehirn die korrekte Diagnose von bewusstseinsgestörten Patienten wesentlich verbessert<sup>37</sup>. Die absolute Glukoseaufnahme im Gehirn konnte diese ebenso demonstrieren und war nicht auf eine Interpretation der Tracerverteilung im Gehirn angewiesen<sup>38,39</sup>. In den zitierten Studien wurde auch ein prognostischer Wert des FDG-PET suggeriert. Dieser wurde jedoch nicht prospektiv untersucht. Auch waren die Fallzahlen teils klein.

Eine weitere potenzielle Methode erhaltenes Bewusstsein zu detektieren ist die fMRT. Auch hier wurde zunächst versucht Ergebnisse aus der Narkoseforschung anzuwenden. Es konnte gezeigt werden, dass der Grad des Bewusstseins mit der Aktivität im Default Mode Netzwerk korreliert<sup>40</sup>. Eine klinische Anwendung war aber aufgrund der unzureichenden Trennung zwischen verschiedenen Graden des Bewusstseins nicht möglich. Auch vergleichbare Messungen des frontoparietalen Netzwerks konnten keine Trennung ermöglichen. Ursächlich für die mangelhafte Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus der Narkoseforschung sind wohl zwei verbundene Aspekte: (1) Die massiv veränderte Hirnanatomie variiert zwischen den bewusstseinsgestörten Patienten erheblich. (2) Bei der Allgemeinanästhesie kann man davon ausgehen, dass der Mechanismus, der zum Bewusstseinsverlust führt bei allen Probanden identisch ist, während bei bewusstseinsgestörten Patienten aufgrund

von (1) die Störungen in bestimmten Netzwerken erheblich variieren. Um diese Probleme zu umgehen wurde versucht die Kommunikation im gesamten Gehirn zu betrachten anstatt der Aktivität einzelner Netzwerke. Erst kürzlich konnte dieser Ansatz und die Analyse der Dynamik der Kommunikation im gesamten Gehirn zeigen, dass sowohl die globale Hirnkommunikation als auch deren Dynamik eine Klassifizierung der Bewusstseinsgrade erreichen<sup>41,42</sup>.

## 3 Methoden

### 3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT basiert auf der Messung von des Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Effektes.<sup>43,44</sup> Dabei nutzt eine Gradientenecho-Sequenz ferromagnetische Eigenschaften des Deoxyhämoglobins im Vergleich zu diamagnetischem Oxyhämoglobin aus. Dieses Molekül entsteht natürlicherweise durch oxidativen Stoffwechsel im Gehirn, dessen zeitliche Dynamik wesentlich von der Aktivität der Neurone abhängt. Dieser angenommene Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal und der zugrundeliegenden elektrischen Hirnaktivität ist die Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomographie, der am häufigsten verwendeten Technik in der funktionellen Bildgebung des menschlichen Gehirns. Insgesamt ist dieser Zusammenhang deutlich weniger erforscht als man auf den ersten Blick meinen sollte.

Auf regionaler Ebene konnte im visuellen Kortex von Affen eine Korrelation zwischen lokalen Feldpotentialen (LFPs) und dem BOLD-Signal nachgewiesen werden, während Ableitungen von Multi- und Einzeleinheiten am selben Ort eine weniger präzise Vorhersage der BOLD-Signaländerungen ergaben. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde die BOLD-Signaldynamik weitgehend so interpretiert, dass sie eher den Input in die kortikalen Neuronen als den Output widerspiegelt<sup>45-47</sup>. Die Korrelation von BOLD-Signalen mit EEG-Frequenzbändern konnte wiederholt eine Korrelation mit der Gamma-Band-Leistung gezeigt werden: durch pharmakologisch induzierte Steigerung neuronaler Aktivität im Kleinhirn<sup>48</sup>, durch visuelle Stimulation primärer visueller Areale<sup>49-51</sup> und auch im resting state zeigen<sup>52,53</sup>. Ebenso konnten gleichzeitige BOLD- und EEG-Messungen während bestimmter Aufgaben zeigen, dass aufgabeninduzierte BOLD-Signalfluktuationen positiv mit hoher Gamma-Leistung (60-

80 Hz) korrelierten, während sie negativ mit Alpha- und Beta-Leistung korrelierten.<sup>54</sup> Diese negative Korrelation von BOLD-Signaländerungen und EEG-Bandleistung unter 30 Hz konnte auch im resting state<sup>55</sup> sowie in Aufgabenparadigmen<sup>54</sup> in kombinierten EEG-BOLD-Messungen beobachtet werden. Insgesamt geht man also davon aus, dass neuronale Aktivität das BOLD-Signal erzeugt. Dieser Zusammenhang zwischen EEG und BOLD-Signal wird auch in Abb. 5 illustriert.

Es bleibt jedoch weiter ungeklärt wieso das BOLD-Signal in Kombination mit elektrophysiologischen Messungen nur mit bestimmten Frequenzbändern, aber nicht mit dem Feuerverhalten einzelner Neurone korreliert.

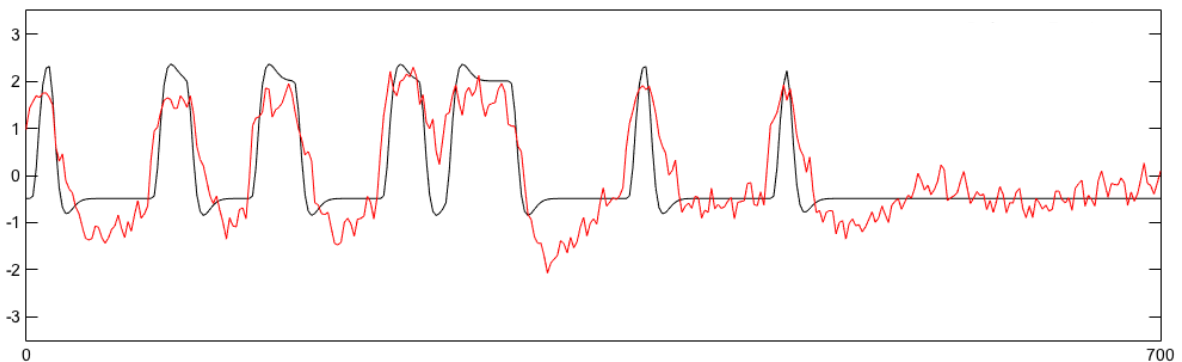


Abb. 6: Zusammenhang zwischen gemessenem BOLD-Signal (rot) und vom Modell vorhergesagten BOLD-Signal (schwarz) in % Signalveränderung. Das theoretische BOLD-Signal wurde auf dem Erscheinen hochamplitudiger delta-Wellen im EEG mit dazwischen liegenden Phasen elektrische Ruhe modelliert. Ein solches EEG wird in tiefer Narkose beobachtet und heißt Burst-Suppression-EEG. Die x-Achse zeigt die Zeit in Sekunden (Quelle: eigene Arbeit).

### 3.2 Fluorodeoxyglukose Positronenemissionstomographie (FDG-PET)

Die Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) ist ein medizinisches Bildgebungsverfahren, das radioaktiv markierte Fluorodesoxyglucose

nutzt und dessen Anreicherung im Gewebe mittels der abgegebenen Positronenstrahlung nachweist. Sie dient im Wesentlichen der Messung von Stoffwechselaktivität im menschlichen Gewebe und wird deshalb in verschiedenen Bereichen der Medizin eingesetzt, darunter in der Onkologie, Neurologie oder Kardiologie. Im Gehirn spielt die Methode deshalb eine Rolle, da dieses Organ fast seinen gesamten Energiebedarf mittels Glukose deckt. Somit lassen sich der regionale relative und auch der absolute Energieverbrauch im Gehirn mit dieser Methode direkt messen.

Technisch besteht die Messung aus zwei Komponenten: 1) Dem Radiopharmakon Fluodesoxyglucose, einem radioaktiven Analogon der Glukose. FDG enthält ein Positronen-emittierendes Isotop (in der Regel Fluor-18), das bei seinem Zerfall Positronen (positiv geladene Elektronen) aussendet. FDG ist strukturell der Glukose ähnlich und wird von den Zellen in ähnlicher Weise wie Glukose aufgenommen. Sobald es in der Zelle ist, wird es phosphoryliert, kann dann aber die Glykolyse nicht mehr durchlaufen, was zu seiner Anreicherung in der Zelle führt. 2) Aufzeichnung der emittierten elektromagnetischen Strahlung: Wenn ein Positron von FDG emittiert wird, kollidiert es mit einem Elektron im Körper. Diese Kollision führt zur gegenseitigen Annihilation von Positron und Elektron und erzeugt zwei Gammastrahlen, die sich in entgegengesetzte Richtungen bewegen. Der PET-Scanner ist mit Detektoren ausgestattet, die die während des Annihilationsprozesses erzeugten Gammastrahlen aufzeichnen können. Aufgrund der zirkulären Anordnung der Detektoren im Scanner können gleichzeitig aufgezeichnete Ereignisse räumlich zurückverfolgt und so der Glukosestoffwechsel des Gehirns dreidimensional rekonstruiert werden. Die räumliche Lokalisation des Zerfalls kann aus zwei Beobachtungen rekonstruiert werden: 1) Der Lokalisation der Detektoren im Detektorring und 2) der Latenzdifferenz zwischen den beiden gegenüberliegenden Detektoren.

Vor der FDG-PET-Untersuchung müssen die Patienten eine bestimmte Zeit lang nüchtern bleiben, um sicherzustellen, dass der Körper überwiegend FDG zur Energiegewinnung nutzt. Diese Nüchternzeit verbessert die Aufnahme von FDG durch stoffwechselaktive Gewebe. FDG wird dem Patienten intravenös verabreicht. Es verteilt sich über den Blutkreislauf im ganzen Körper, wobei sich höhere Konzentrationen in Geweben mit erhöhtem Glukosestoffwechsel, wie dem Gehirn, dem Herzen und bösartigen Tumoren, anreichern. Verglichen mit dem EEG oder dem fMRT laufen diese Stoffwechselprozesse sehr langsam ab. Typischerweise wird die Stoffwechselaktivität über einen Zeitraum von 45-60 min aufgezeichnet und dann in Form eines dreidimensionalen Datensatzes rekonstruiert. Die Stoffwechseldynamik kann nur eingeschränkt beurteilt werden und ist speziellen Analysemethoden vorbehalten. Im Folgenden wird hier eine statische bzw. über die gesamte Aufzeichnungszeit gemittelte Stoffwechselaktivität betrachtet. Die hier gezeigten Daten wurden mittels dem sogenannten Patlak Plot auf die tatsächlich zirkulierende Aktivität normiert, um die absolute Glukoseaufnahme im Gehirn zu bestimmen.

### **3.3 Elektroenzephalographie (EEG)**

Historisch betrachtet wurde die grundlegende Technik der Elektroenzephalographie vom deutschen Psychiater Hans Berger entwickelt. In den späten 1920er Jahren gelang es Berger, das EEG an der menschlichen Kopfhaut aufzuzeichnen und mittels Bleistiftes auf Papier aufzuzeichnen. Sein wesentliches Ziel die Gedankenübertragung naturwissenschaftlich nachzuweisen, gelang ihm nicht. Die von ihm entwickelte Technik mittels Oberflächenelektroden elektrische Hirnaktivität zu messen, wird jedoch heute mit digitalen Aufzeichnungsmethoden weiterverwendet. EEG-Elektroden werden in der Regel mit einem leitfähigen Gel oder einer Paste auf der Kopfhaut



angebracht. Diese Elektroden erfassen die aus der neuronalen Aktivität resultierenden Spannungsschwankungen. Die Platzierung der Elektroden folgt etablierten internationalen Standards, wie dem 10-20- oder 10-10-System, um eine einheitliche Aufzeichnungsposition zu gewährleisten. EEG-Signale sind schwach und daher anfällig für Rauschen. Verstärker werden eingesetzt, um die Spannung der EEG-Signale zu erhöhen, während Filter helfen, unerwünschte Frequenzen (z. B. Muskelartefakte, 50-Hz-Noise, etc) zu entfernen und die Klarheit des Signals zu verbessern. In den weiter unten beschriebenen Resultaten ist es dabei von besonderer Bedeutung, dass ein Teil der Aufzeichnungen im laufenden MRT stattfand. Die hierdurch entstandenen Artefakte sind um mehrere Potenzen größer als das tatsächlich gemessene Signal. Für die Fehlerbereinigung waren Algorithmen und visuelle Kontrolle der resultierenden Ergebnisse notwendig.

Entsprechend den fMRT-Messungen fanden alle EEG-Aufzeichnungen im Ruhezustand statt: Die Probanden wurden angewiesen, sich mit geschlossenen Augen zu entspannen. Während Phasen der Bewusstlosigkeit wurde die entsprechende Ruheaktivität aufgezeichnet.

Hinlänglich bekannte Limitierung der Methode ist die begrenzte räumliche Auflösung. Andererseits besitzt das EEG eine hohe zeitliche Auflösung, insbesondere verglichen mit den obigen bildgebenden Methoden. Aufgrund der gegenläufigen Vor- und Nachteile verglichen mit der funktionellen MRT-Bildgebung ergänzen sich beide Methoden sehr gut. Aufgrund der großen EEG-Artefakte durch die starke Magnetpulse im MRT ist die Analyse der generierten Daten aber sehr aufwendig.

Die annähernd ubiquitäre Verfügbarkeit der EEG hat dazu geführt, dass sowohl in der Narkoseforschung als auch im praktischen Narkosemonitoring im OP oder auf Intensivstationen diese Methode bei weitem am häufigsten eingesetzt wird. Auch bei

der Beurteilung von bewusstseinsgestörten Patienten spielen Ruhe-EEG aber auch evozierte Potentiale eine relevante Rolle im klinischen Alltag.

### **3.4. Independent Component Analysis (ICA)**

Die Independent Component Analysis (ICA) ist eine Analysemethode aus der Signalverarbeitung. Grundlegende Idee ist, dass ein gemessenes Signal aus eine Linearkombination statistisch unabhängiger Signale besteht. Beispielhaft besteht ein Funksignal aus dem von einem anderen Sender gesendeten Signal und verschiedenen Störsignalen. Man geht davon aus, dass sich die Signale linear, d.h. additiv, überlagern und statistisch unabhängig sind. Ein Empfänger kann nur dieses gestörte Signal empfangen. Die ICA dient nun dazu die verschiedenen Signale zu trennen und so Sender von Störsignalen zu differenzieren. Es können aber auch verschiedene statistisch unabhängige Sender identifiziert werden, ohne diese oder deren Anzahl vorher zu kennen. Mathematisch betrachtet handelt es sich um eine lineare Abbildung, die Ursprungssignale zu messbaren Signalen „vermischt“. Da es sich nur um endlich viele Ursprungssignale handelt wird diese „lineare Mischung“ durch eine Matrixmultiplikation  $M$  mit den Ausgangssignalen  $x$  dargestellt. Die gemessenen Signale sind  $y$ . Die mathematische Schwierigkeit liegt nun darin aus den gemessenen Daten  $y$   $M$  zu schätzen, ohne  $x$  zu kennen. Dies gelingt nur unter der Annahme der statistischen Unabhängigkeit der Sender mittels verschiedener Algorithmen. In unserem Fall dient diese Methode dazu das fMRT-Signal aus dem gesamten Gehirn in Sender zu zerlegen, die statistisch unabhängig senden, d.h. funktionell unabhängige Einheiten darstellen. In einem zweiten Schritt kann man die Aktivität und die Interaktion dieser Einheiten analysieren. Es ist wenig überraschend, dass die so erzeugten Einheiten eine gewisse Ähnlichkeit zu anatomischen

Untereinheiten, z.B. den Brodmann Arealen, haben. Man kann davon ausgehen, dass beide Methoden, anatomisch oder mittels fMRT, das Gehirn in funktionell unterschiedliche, spezifische Einheiten zerlegen.

### **3.5 Permutationsentropie und Symbolische Transferentropie**

Die Permutationsentropie ist ein nichtparametrisches, modellunabhängiges Maß, das den Grad der Unordnung oder Unregelmäßigkeit in einer Zeitreihe quantifiziert. Es stützt sich nicht auf die genauen Werte der Datenpunkte, sondern konzentriert sich auf die Reihenfolge oder Anordnung der Daten. Bei dieser Methode wird eine Zeitreihe in eine Folge von Ordinalmustern umgewandelt, indem jedem Datenpunkt ein Rang zugewiesen wird, der auf seiner relativen Größe im Vergleich zu anderen Datenpunkten beruht (siehe Abb. 7). Die daraus resultierenden ordinalen Symbole liefern Informationen über die zugrunde liegende Dynamik und die Vorhersagbarkeit des Systems. Der Grad der Vorhersagbarkeit der Abfolge der Symbole kann als Maß für den Informationsgehalt genutzt. Anschaulich heißt dies im Falle des EEGs, dass z.B. ein monomorph wiederkehrender Grundrhythmus leicht vorhersagbar ist, sprich geringen Informationsgehalt hat, wohingegen das EEG eines wachen Probanden in aller Regel schwer vorhersagbar ist, sprich einen hohen Informationsgehalt hat.

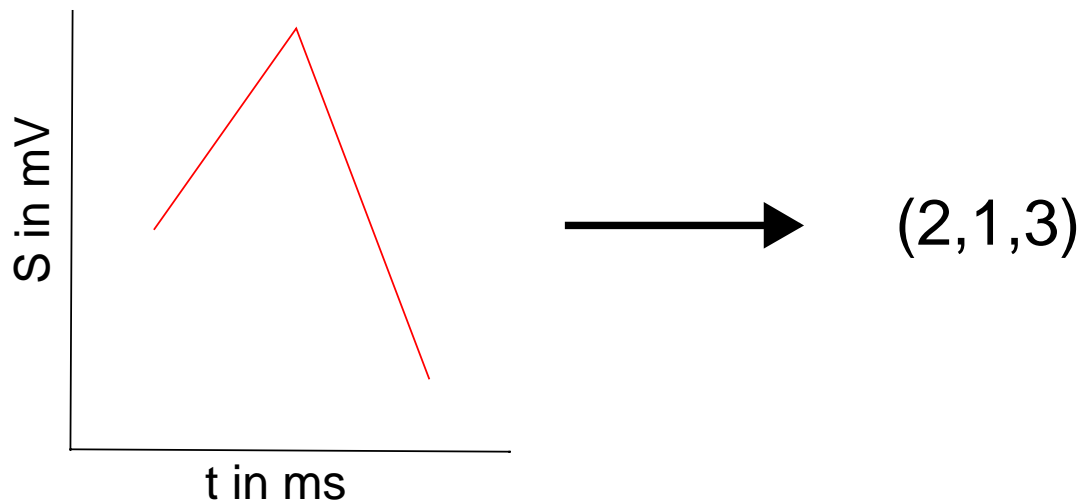


Abb. 7: Umwandlung eines kurzen EEG-Signals in ein sogenanntes Symbol. Aus einem EEG-Signal wird eine beliebige Anzahl  $n$  von aufeinanderfolgenden Datenpunkten (hier  $n=3$ ) betrachtet und eine Reihenfolge der Datenpunkte bestimmt. Der erste Datenpunkt ist hier der zweitgrößte, der zweite der größte und der dritte der kleinste Wert. Die Werte werden dann in eine Folge der Zahlen  $1, \dots, n$  umgewandelt und als Symbol bezeichnet. Sukzessive kann man so eine ganze EEG-Spur in Symbole umwandeln (Quelle: Eigene Arbeit).

Die Symbolische Transferentropie erweitert dieses Konzept auf mehrere Zeitreihen. Als Beispiel stelle man sich zwei Spuren A und B einer EEG-Aufzeichnung vor, die dann analog in die oben beschriebenen Symbole umgewandelt werden. Man bestimmt nun aber nicht die Vorhersagbarkeit der einzelnen Abfolge von Symbolen in A oder B, sondern bestimmt die Vorhersagbarkeit von A aus B und von B aus A. Das Ausmaß der Vorhersagbarkeit von A aus B wird nun als Maß für den Informationsfluss von B nach A interpretiert. Umgekehrt gilt dies genauso: Das Ausmaß der Vorhersagbarkeit von B aus A wird als Maß für den Informationsfluss A nach B betrachtet.

## 4 Zusammenfassung der wissenschaftlichen Arbeiten

Die vorliegende Habilitationsleistung wurde kumulativ mit in den Jahren 2012 bis 2022 durchgeführten wissenschaftlichen Studien erbracht. Dabei untersuchten wir kortikale Netzwerke, die beim Bewusstseinsverlust durch Narkose eine veränderte Aktivität zeigen. Anschließend analysierten wir globale Muster kortikaler Aktivität und deren Dynamik im Wachzustand und in Narkose. Die erzielten Ergebnisse wurden auf bewusstseinsgestörte Patienten übertragen. Zudem analysierten wir die zerebrale FDG-PET-Aufnahme in Hinblick auf ihren prognostischen Wert.

### 4.1 Netzwerkveränderung in Sevoflurannarkose

Dieses Kapitel bezieht sich auf folgende Originalarbeit:

Ranft, A., Golkowski, D., Kiel, T., Riedl, V., Kohl, P., Rohrer, G., ... & Ilg, R. (2016). Neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness identified by simultaneous functional magnetic resonance imaging and electroencephalography. *Anesthesiology*, 125(5), 861-872.

In der ersten wissenschaftlichen Arbeit haben wir uns mit netzwerkspezifischen Veränderungen durch Sevoflurannarkose befasst.

Bereits im Vorfeld wurden in unserer Gruppe sowohl netzwerkspezifische fMRT- als auch EEG-Veränderungen während propofolinduzierter Bewusstlosigkeit analysiert.<sup>26</sup> Hier konnte gezeigt werden, dass im EEG die Symbolische Transferentropie, eine richtungsspezifisches Maß für den Informationsfluss, ein signifikante Abnahme des Informationsflusses von frontal nach parietal und okzipital zeigte. Zudem war die Aktivität im Attention Netzwerk in einer Independent Component Analysis (ICA)

signifikant vermindert. Beide Effekte waren zudem zeitlich korreliert. In den primär sensorischen Arealen konnte keine verminderte Aktivität nachgewiesen werden. Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass der Bewusstseinsverlust durch Propofol auf der Netzwerkebene durch den Zusammenbruch frontoparietaler top-down Kommunikation gekennzeichnet ist.

Hierauf aufbauend wurde das experimentelle Setting zur Erforschung des Mechanismus der sevofluraninduzierter Bewusstlosigkeit entworfen. Wir führten bei 16 freiwilligen Probanden eine Sevoflurannarkose durch und leiteten parallel ein 64-Kanal-EEG und fMRT ab.<sup>56</sup> Wir untersuchten Wachheit, tiefe Narkose mit Burst-Suppression-EEG, 3 Volumenprozent und 2 Volumenprozent Sevofluran. Analog zu den Propofolexperimenten wurde die Symbolische Transferentropie berechnet. Hier zeigte sich erneut eine signifikante Abnahme der frontoparietaler top-down Konnektivität (Abb. 8).

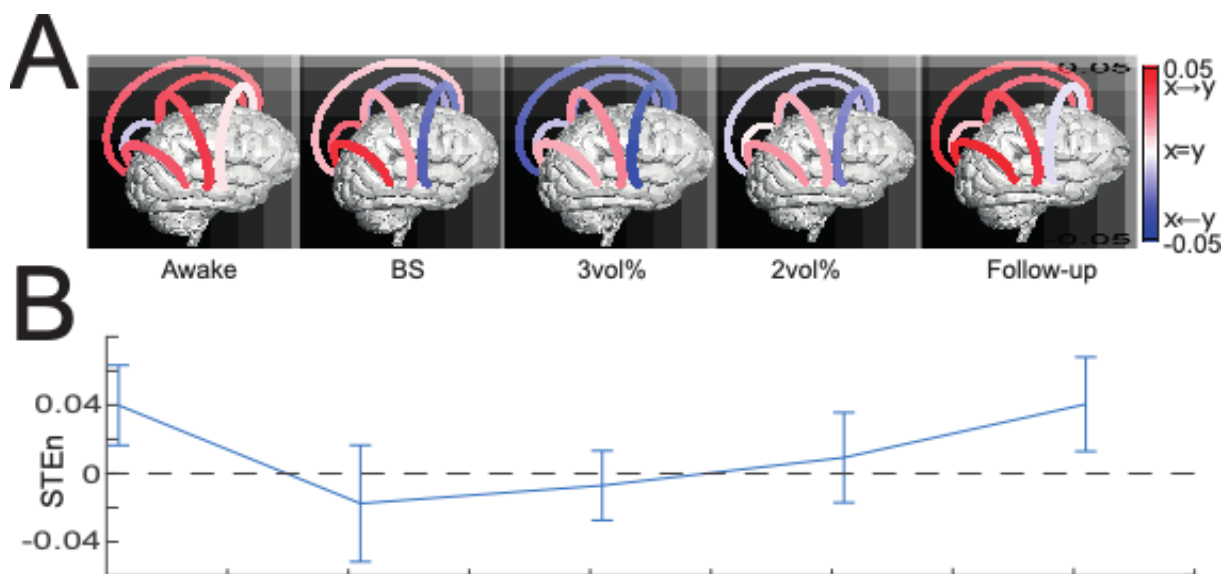


Abb. 8: Das Elektroenzephalogramm zeigt eine Unterbrechung des frontoparietalen Informationsflusses während der Narkose. (A) Gerichteter Informationsfluss, dargestellt durch symbolische Transferentropie zwischen frontalem, parietalem, temporalem und okzipitalem Kortex. Die Farbe der Schleifen kodiert die Richtung des

Informationsflusses (z.B. x->y zeigt den Informationsfluss von rostral nach kaudal an, z.B. frontal-zu-parietale Richtung in der frontoparietalen Verbindung). (B) Diagramm des frontoparietalen Informationsflusses (Symbolische Transferentropie, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). \* markiert eine signifikante Abnahme im Vergleich zum Wachzustand.

Zudem berechneten wir ein lokales Maß für den Informationsgehalt des EEG-Signals (Permutationsentropie). Dieses war global unter Narkose vermindert, mit einer Betonung frontaler Elektrode. Die ICA zeigte, wie erwartet, eine signifikant verminderte Aktivität im Attention Netzwerk in allen Narkosetiefen. Zusätzlich war die Aktivität im Default Netzwerk und im medialen Thalamus in allen Narkosetiefen vermindert und es konnte demonstriert werden, dass die Konnektivität vom medialen Thalamus zum Default Mode und Attention Netzwerk signifikant vermindert war. Im Wesentlichen zeigten die übrigen Netzwerke, unter anderem die primär sensorischen Netzwerke, in 2 Volumenprozentnarkose nicht dieses Verhalten. In den tieferen Narkosetiefen jedoch waren weitere, in Burst Suppression praktische alle Netzwerke in ihrer Aktivität vermindert (Siehe auch Abb. 9).

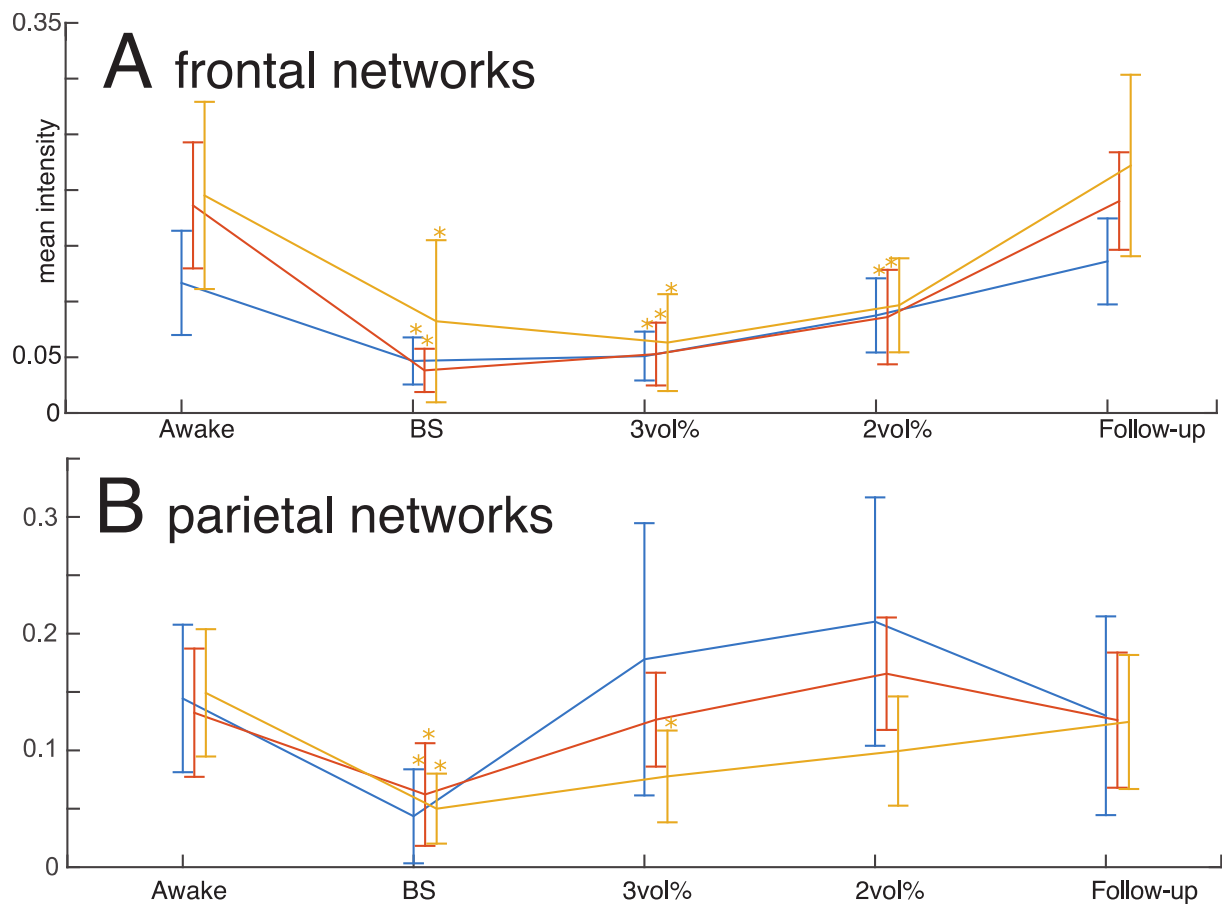


Abb. 9: Funktionell relevante Netzwerke zeigen eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Sevofluran. (Die durchschnittlichen z-Werte sind als Gruppenmittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben; signifikante Veränderungen im Vergleich zum Wachzustand sind mit einem Sternchen versehen). (A) Frontale Netzwerke. Blau: linkes anteriores frontoparietales Netzwerk, rot: rechtes anteriores frontoparietales Netzwerk, gelb: anteriores Default Mode Netzwerk. (B) Parietale Netzwerke. Blau: linkes dorsales frontoparietales Netzwerk, rot: rechtes dorsales frontoparietales Netzwerk, gelb: posteriores Default Mode Netzwerk.

Insgesamt konnte diese Analyse zeigen, dass die frontoparietale Kommunikation sowohl im EEG als auch im fMRT in allen Narkosetiefen signifikant vermindert war. Anders als in Propofolnarkose konnten auch wesentliche Veränderungen im medialen Thalamus beobachtet werden. Von diesem wird angenommen, dass er im



Wesentlichen in frontale Hirnareale projiziert und diese moduliert. Die Ergebnisse stehen in auch plausiblen Zusammenhang mit bekannten Beobachtungen in Sevoflurannarkose, so zum Beispiel dem verminderten Glukosestoffwechsel des Thalamus in Narkose mit halogenierten Ethern<sup>57</sup> und der Tatsache, dass Mikroinjektion von Nikotin in den Thalamus von Nagern eine Sevoflurannarkose aufheben kann.<sup>58</sup> Auch fMRT-Studien mit vergleichbarem Design konnten die genannten Effekte später zeigen.<sup>59</sup> Man kann also davon ausgehen, dass neben dem Zusammenbruch frontoparietaler Kommunikation der Konnektivität des medialen Thalamus zu frontalen Arealen bei der Sevoflurannarkose eine wesentliche mechanistische Rolle zukommt. Zudem scheint der Zusammenbruch frontoparietaler Kommunikation narkosemittelunabhängig den Bewusstseinsverlust zu vermitteln. Dies konnte nicht nur bei Propofol- und Sevofluran- sondern auch bei Dexmedetomidin-<sup>60</sup> und Ketamin-Narkose<sup>61</sup> gezeigt werden.

## **4.2 Globale Netzwerkveränderungen durch Propofol- und Sevoflurannarkose**

Dieses Kapitel bezieht sich auf folgende Originalarbeit:

Golkowski, D., Larroque, S. K., Vanhaudenhuyse, A., Plenevaux, A., Boly, M., Di Perri, C., ... & Ilg, R. (2019). Changes in whole brain dynamics and connectivity patterns during sevoflurane-and propofol-induced unconsciousness identified by functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology*, 130(6), 898-911.

Basierend auf den Postulaten der GWT und der Kritikalität gingen wir davon aus, dass neben den netzwerkspezifischen Effekten von Narkose auch globale Effekte des Bewusstseinsverlustes beobachtbar sein müssen. Insbesondere postuliert die GWT die Existenz globaler neuronaler Ensembles, die die bewusste Information

repräsentieren. Kritikalität sagt vorher, dass neben diesen komplexen Mustern von Hirnaktivität auch deren Dynamik im Wachzustand deutlich reicher sein müsste. In Hinblick auf diese beiden Aspekte analysierten wir sowohl die Propofol- als auch die Sevofluranexperimente erneut.

Zunächst führten wir analog zu den Vorgängerstudien eine ICA durch, um räumlich unabhängige Komponenten zu generieren.<sup>62</sup> Diese rekapitulierte die bekannten Ergebnisse in Bezug auf die netzwerkspezifische Aktivität und deren Modulation durch Narkose. Aus den parallel anfallenden Zeitreihen, die die zeitliche Modulation der einzelnen Komponenten zeigen, berechneten wir in Zeitfenstern von einer Minute Kovarianzmatrizen. Diese nutzten wir als Maß für die Kommunikation zwischen allen Netzwerken. Es zeigte sich bereits durch visuelle Inspektion, dass bei wachen Probanden rhythmische und geometrische Muster entstehen, während dies bei bewusstlosen Probanden, sowohl in Sevofluran- als auch in Propofolnarkose nicht der Fall war (Abb. 10).

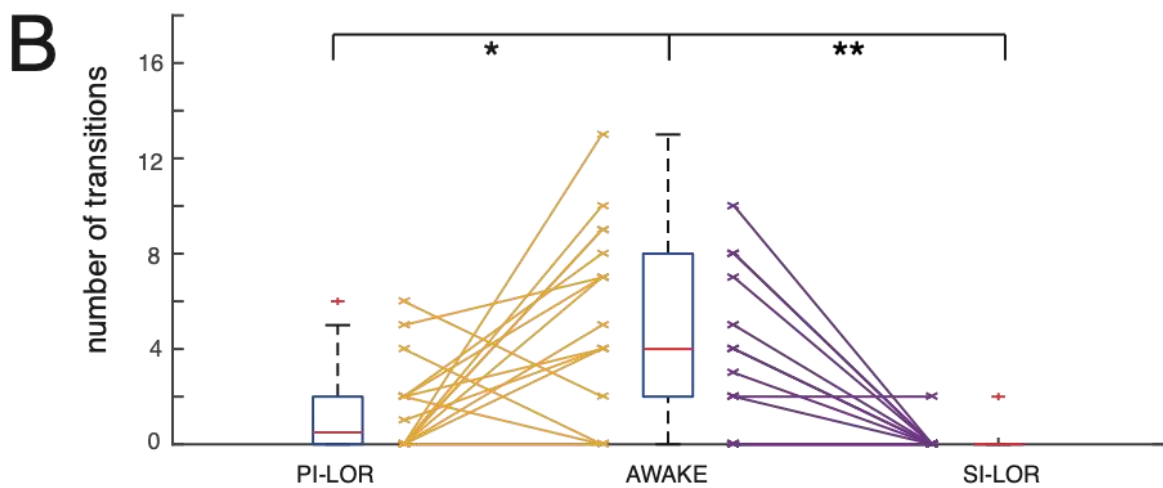
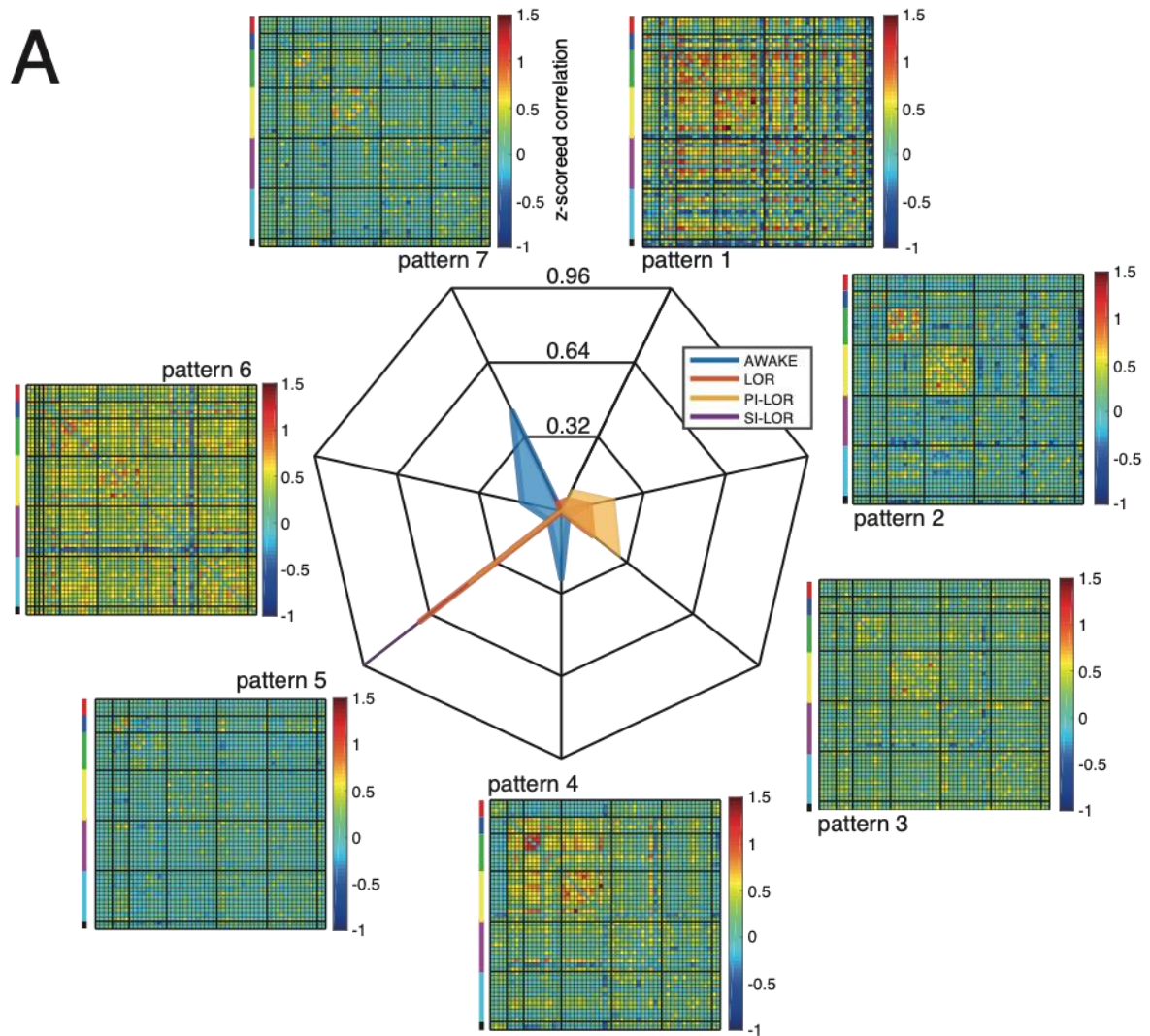


Abb. 10: Bewusstseinsverlust (LOR) war mit signifikant weniger Übergängen von Konnektivitätsmustern zwischen den Netzwerken und einer signifikanten Verschiebung der Verteilung der Konnektivitätsmuster zwischen den Netzwerken verbunden. (A) Radar-Diagramm, das die relative Anzahl von Konnektivitätsmatrizen

zwischen Netzwerken zeigt, die den 7 Konnektivitätsmustern zwischen Netzwerken durch den k-means-Algorithmus während AWAKE (blau), LOR (rot), PI-LOR (Propofol-induziertem LOR, gelb) und SI-LOR (Sevofluran-induziertem LOR, violett) zugeordnet wurden. Die 7 Konnektivitätsmuster zwischen den Netzwerken sind in verschiedenen Winkeln des Diagramms dargestellt. (B) Boxplot mit der absoluten Anzahl der Übergänge zwischen den Netzwerk-Konnektivitätsmustern. Die Kästchen zeigen die Mediane (rot) und das 25/75 Perzentil. Identische Probanden sind durch Linien verbunden. \* und \*\* markieren signifikante Veränderungen während PI-LOR ( $p < 0,05$ ) und SI-LOR ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu AWAKE.

Zur Objektivierung dieses Eindrucks nutzten wir einen Clusteringalgorithmus, das sogenannte k-means clustering, um 2 bis 10 Gruppen von Kovarianzmatrizen zu bilden. Unabhängig von der Zahl der Gruppen bestätigte sich der visuelle Eindruck. Der Algorithmus trennte zuverlässig Muster, die nur bei wachen Probanden auftraten von denen, die auch in Narkose zu sehen waren. Einige Gruppen von Matrizen, die nur bei wachen Probanden auftraten, waren durch eine hohe Korrelation sensorischer Areale gekennzeichnet. Um die auftretenden Muster in Hinblick auf ihr Potential zur Feststellung von Bewusstsein in einzelnen Probanden zu untersuchen, trennten wir die Datensätze zufällig in Trainings- und Testdatensätze. Wir ließen eine Support Vector Machine anhand von 7 Mustern, der Aktivität aller 56 identifizierten Hirnnetzwerke oder der Kombination beider die einzelnen Probanden klassifizieren. Die kombinierte Information und die 7 Muster allein trennten in etwa gleich gut bewusstlose von wachen Patienten und erzielten eine korrekte Klassifikation in 80-90% der Fälle, je nach Anzahl der eingeschlossenen Parameter. Die Information über die Aktivität der einzelnen Netzwerke trennte seltener korrekt, in knapp über 70% der Fälle. Zudem analysierten wir die zeitliche Dynamik der Muster. Hier konnte gezeigt

werde, dass in Sevoflurannarkose die dynamischen Wechsel zwischen den verschiedenen Mustern praktisch auf null reduziert werden. Dies war in Propofolnarkose nicht der Fall, die Reduktion der Wechsel zwischen den Mustern war jedoch signifikant. Die Werte zeigten eine große Überlappung zwischen bewusstlosen und wachen Probanden, so dass mit diesem Parameter keine Trennung der Gruppen signifikant über dem Zufallsniveau möglich war.

Insgesamt konnte so demonstriert werden, dass bestimmte Muster bzw. Typen von Kovarianzmatrizen hochspezifisch für wache Probanden sind. Diese Muster traten nie bei bewusstlosen Probanden auf. Zudem konnte gezeigt werden, dass diese Muster zumindest im Modell der Narkose wache von bewusstlosen Patienten trennen können.

#### **4.3 Zusammenhang zwischen elektrischer Hirnaktivität und BOLD Signal während Burst Suppression**

Dieses Kapitel bezieht sich auf folgende Originalarbeit:

Golkowski, D., Ranft, A., Kiel, T., Riedl, V., Kohl, P., Rohrer, G., ... & Jordan, D. (2017). Coherence of BOLD signal and electrical activity in the human brain during deep sevoflurane anesthesia. *Brain and behavior*, 7(7), e00679.

In einer weiteren Arbeit befassten wir uns speziell mit der sehr tiefen Narkose im Burst Suppression. Diese Narkosetiefe, die im Mittel bei 4,4 Volumenprozent Sevofluran erreicht wurde, ist durch einen zufälligen Wechsel zwischen hochamplitudiger delta-Aktivität und flachem EEG gekennzeichnet. Der Wechsel findet zufällig statt, die Narkosetiefe wurde so gewählt, dass beide EEG-Muster etwa 50% der Ableitzeit ausmachen. Diese, sonst nicht anzutreffende Situation, nutzten wir aus, um den Zusammenhang zwischen elektrischer Hirnaktivität und BOLD-Signal zu analysieren.

In Tierstudien konnte ein Zusammenhang zwischen BOLD und Local Field Potentials hergestellt werden.<sup>63</sup> Theoretische Überlegungen und Experimente mit sensorischen Stimuli und anschließender Mittelung konnten zeigen, dass das BOLD Signal mit einer gewissen Latenz und zeitlichen Unschärfe auf neuronale Aktivität folgt. Hieraus leitete man die sogenannte hämodynamische Antwortfunktion ab, die in allen wesentlichen Softwarepaketen (zum Beispiel Statistical Parametric Mapping) genutzt wird, um die theoretisch erwartete Antwort im BOLD Signal zu modellieren. Abweichungen von dieser Annahme konnten in der Vergangenheit bereits gezeigt werden.<sup>55,64,65</sup>

Um den Zusammenhang zwischen dem Einsetzen neuronaler Aktivität im Burst und BOLD Signal zu erforschen, mittelten wir das BOLD in Bezug auf den Burstbeginn. So konnten wir demonstrieren, dass im Stromgebiet der A. carotis interna das BOLD-Signal weitgehend der erwarteten hämodynamischen Antwortfunktion folgt. In der hinteren Zirkulation zeigte sich jedoch eine negative Korrelation zwischen elektrischer Hirnaktivität und BOLD-Signal. Eine plausible Erklärung dieses Phänomen gelang jedoch nicht. Vergleichbare Ergebnisse während Burst Suppression konnten auch in Makaken und Nagern nachgewiesen werden<sup>66</sup>.

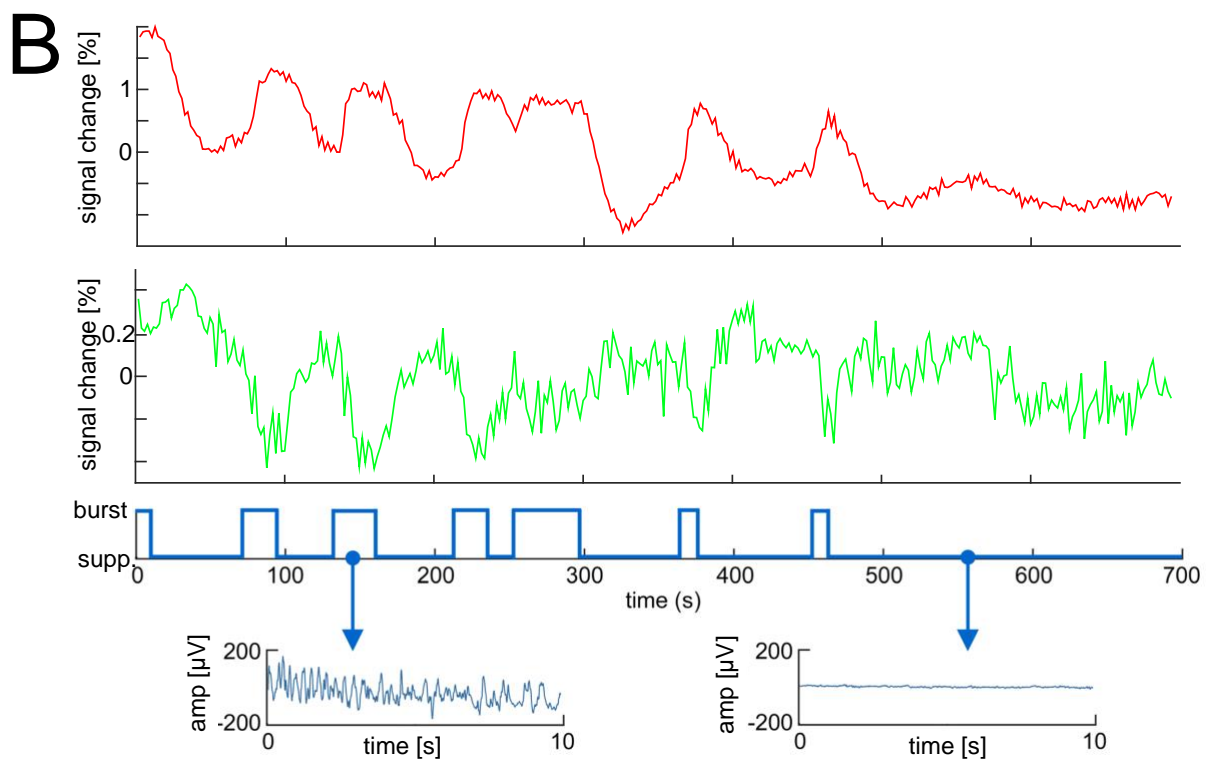
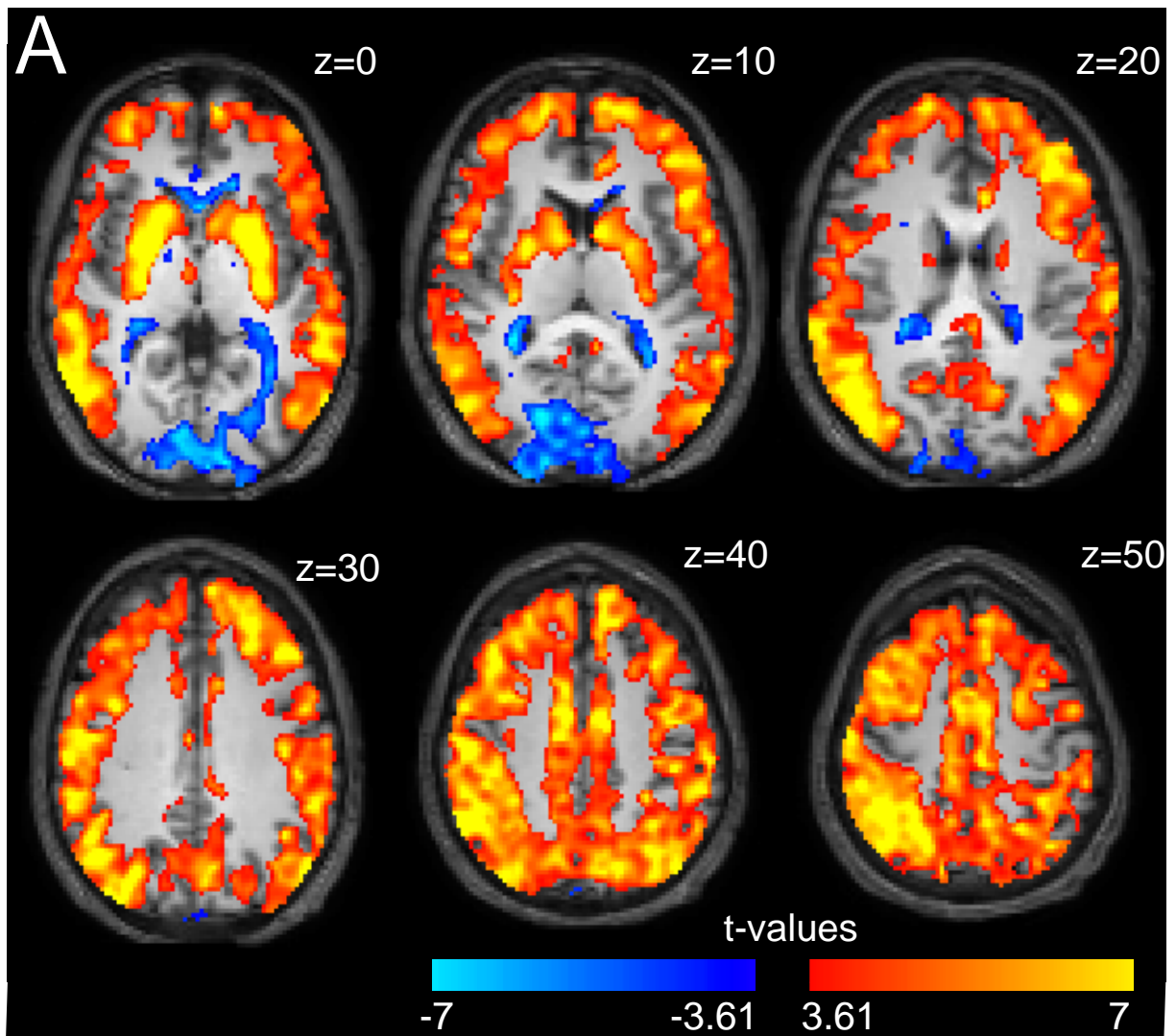


Abb. 11.: BOLD-Korrelation mit Burst und Suppression auf Einzelpersonen- und Gruppenebene. (A) Gruppenstatistiken ( $n = 19$ ), dargestellt als voxelweise t-Werte eines linearen Modells, das Burst auf dem EEG als Regressor von Interesse in einem 700-Sekunden-Datensatz in warmen Farben, und ein entgegengesetzter Kontrast ("1"), der antikorrelierten Signaländerungen in blauen Farben (350 Volumina, t-Test bei einer Stichprobe,  $p < 0,001$ , unkorrigiert). (B) Durchschnittliche Zeitverläufe von ROIs aus dem Harvard-Oxford-Atlas. Grüne Kurve: bilateraler intracalcariner Kortex. Rote Kurve: bilateraler Nucleus caudatus. Blaue Kurve: EEG-Klassifikation und Detailansicht der Aufzeichnung von einer okzipitalen Elektrode.

#### 4.4 Übertragung der Resultate auf bewusstseinsgestörte Patienten

Dieses Kapitel bezieht sich auf folgende Originalarbeiten:

Golkowski, D., Merz, K., Mlynarcik, C., Kiel, T., Schorr, B., Lopez-Rolon, A., ... & Ilg, R. (2017). Simultaneous EEG–PET–fMRI measurements in disorders of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis. *Journal of Neurology*, 264, 1986-1995.

Golkowski, D., Willnecker, R., Rösler, J., Ranft, A., Schneider, G., Jordan, D., & Ilg, R. (2021). Dynamic patterns of global brain communication differentiate conscious from unconscious patients after severe brain injury. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 625919.

Unser Ziel war es, die anhand des Paradigmas der Allgemeinanästhesie gewonnenen Erkenntnisse auf bewusstseinsgestörte Patienten zu übertragen. Diese bestehen im Wesentlichen aus drei Erkenntnissen: 1) netzwerkspezifischen Veränderungen im



frontoparietalen und Default Mode Netzwerk im fMRT und EEG, 2) veränderte, globale Mustern der Hirnkommunikation und 3) reduzierte Dynamik derer während Bewusstlosigkeit im Vergleich zur Wachheit.

Wir überprüften die netzwerkspezifischen Effekte und die EEG-Befunde zunächst bei 20 bewusstseinsgestörten Patienten, die im Zustand minimalen Bewusstseins, reaktionsloser Wachheit und im Koma lagen.<sup>67</sup> Zusätzlich wurden die Parameter Glukoseaufnahme im Gehirn gemessen im FDG-PET und die Bandstärken des EEG einbezogen und auf ihren diagnostischen Wert in Hinblick auf den Bewusstseinszustand und die Prognose evaluiert. Überraschenderweise konnten die Ergebnisse aus den Narkosestudien nicht übertragen werden. Sowohl die EEG-Maße für den Informationstransfer und die Komplexität des Signals als auch die Konnektivität des Default Mode und Attention Netzwerks im fMRT zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Grad des Bewusstseins oder der Prognose der Patienten. Die im Gehirn gemessene Glukoseaufnahme konnte, wie in vergleichbaren Studien anderer Gruppen, einen Zusammenhang zum Grad des Bewusstseins demonstrieren<sup>68</sup>.

In einer weiteren Studie evaluierten wir den Informationsgehalt dynamisch auftretender Muster globaler Hirnkommunikation analog zu den Studien in Narkose.<sup>62</sup> In dieser Analyse untersuchten wir neben den Probanden in Narkose 19 Patienten im Zustand reaktionsloser Wachheit oder im Koma, sowie 19 gesunde Kontrollen.<sup>68</sup> Hier konnte demonstriert werden, dass die Muster, die in Narkoseexperimenten hochspezifisch für erhaltenes Bewusstsein waren, auch in dieser Gruppe spezifisch für gesunde Kontrollen waren.

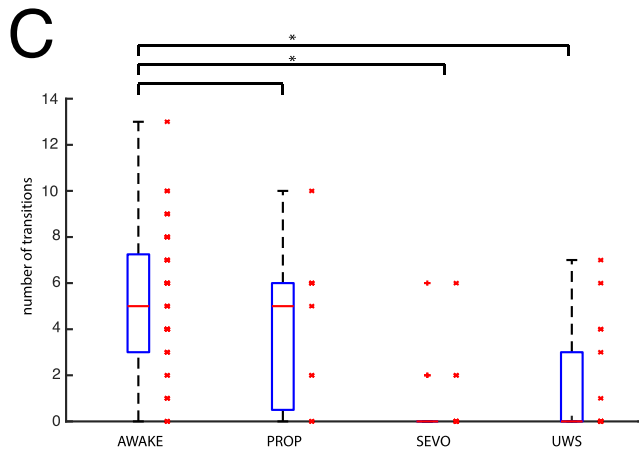
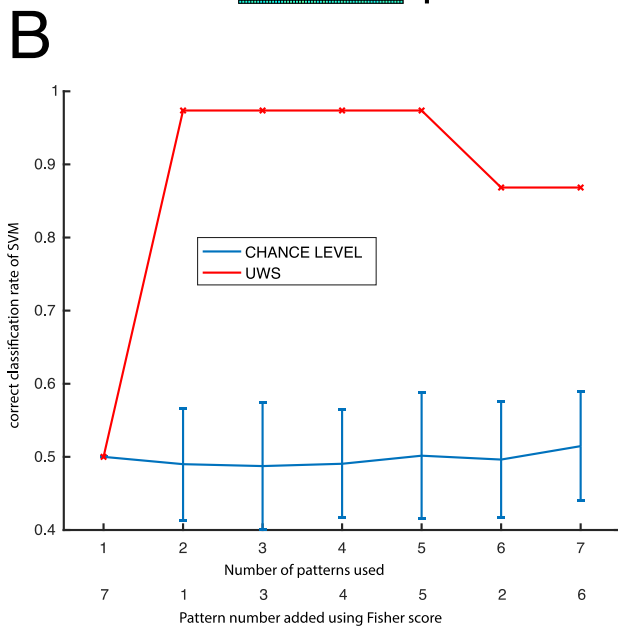
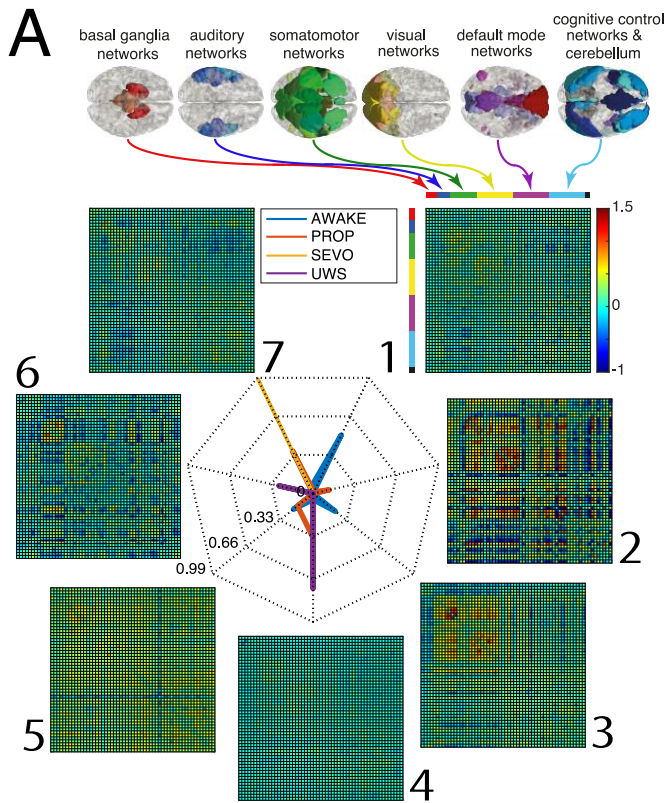


Abb. 12: Konnektivitätsmuster sind spezifisch für intaktes Bewusstsein. (A) Die Konnektivitätsmuster stellen die Korrelation zwischen verschiedenen funktionellen Netzwerken dar: Basalganglien, auditorische, somatomotorische, visuelle, Default Mode, frontoparietale und Kleinhirnnetzwerke. Der Radarplot zeigt die Muster (1-7) und ihre relative Verteilung des Auftretens in den verschiedenen Gruppen (AWAKE in blau, PROP in rot, SEVO in gelb und UWS in lila). (B) Korrekte Klassifikationsrate einer Support-Vector-Maschine, die mit Anästhesiedaten trainiert und an den UWS-Probanden (n=19) und 19 Kontrollen (rot) getestet wurde, im Vergleich zum Zufallswert bei einer zufälligen Gruppenzuweisung und 100 Wiederholungen (blau mit Standardfehlern). (C) Absolute Anzahl der Übergänge zwischen den Mustern in den 4 Gruppen. (\*= $p < 0,05$ , Mann-Whitney-Test, unkorrigiert).

Eine Support Vector Machine, die auf den Narkosedaten trainiert wurde konnte die Kohorte der Patienten und Kontrollen mit 97,5%iger Sicherheit klassifizieren. Eine gesunde Kontrollperson wurde fälschlicherweise als bewusstlos klassifiziert. Die Dynamik aller Muster, gemessen an der Gesamtzahl der Übergänge zwischen zwei Mustern, war in Narkose und bei bewusstseinsgestörten Patienten im Vergleich zu wachen Personen signifikant vermindert. Aufgrund der großen Streubreite bei den wachen Probanden war dieser Parameter aber nicht in der Lage die verschiedenen Gruppen auseinander zu halten. Wir konnten jedoch demonstrieren, dass Übergänge von unspezifischen in wachspezifische Muster nur von wachen Probanden getätigt werden. Zudem waren diese Übergänge und die Übergänge zwischen den beiden wachspezifischen Mustern die am häufigsten beobachteten Wechsel (Abb. 10).

## 4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Insgesamt konnten wir in der vorliegenden Arbeit auf zwei Feldern einen Erkenntnisgewinn erzielen.

Zum einen auf dem Gebiet der Narkoseforschung. Hier konnten wir demonstrieren, dass sowohl eine Propofol- als auch eine Sevoflurannarkose zum Zusammenbruch der frontoparietalen Kommunikation sowohl im frontoparietalen Netzwerk als auch im Default Mode Netzwerk führt. Dieses Grundprinzip des Bewusstseinsverlustes konnte von anderen Arbeitsgruppen sowohl mit anderen Narkosemitteln als auch im Schlaf nachgewiesen werden. Die Notwendigkeit einer intakten frontoparietalen Kommunikation in den beiden Netzwerken gilt mittlerweile als Voraussetzung für intaktes Bewusstsein. Diese Resultate und auch die Grundstruktur der Hirnkommunikation, die hierbei als essenziell betrachtet werden kann, konnte auch in praktisch allen bisher untersuchten Vertebraten nachgewiesen werden.

Diese Erkenntnis ist einerseits interessant, da sie einen Einblick in die Hirnfunktion liefert, die der subjektiven Phänomenologie von Bewusstsein zu Grunde liegt, und somit die intellektuelle Neugierde befriedigt. Andererseits hat sie aber auch praktische Anwendung. Naheliegende und teilweise bereits umgesetzte Anwendungen liegt im Narkosemonitoring während der Allgemeinanästhesie im OP. Hier kann eine kontinuierliche Überwachung mittels EEG und Auswertung der Permutationsentropie in frontalen Elektroden helfen ein Erwachen während der laufenden Operation zu verhindern. Dies ist selten, stellt aber für den relaxierten Patienten eine unangenehme und eventuell traumatische Erfahrung dar.

Eine andere Möglichkeit der praktischen Nutzung ist die Konstruktion höherwertiger neuraler Netze. Diese sind aktuell vor allem in der Lage bestimmte Hirnfunktionen nahe am menschlichen Funktionsniveau nachzubilden, so zum Beispiel in der

Bilderkennung, Übersetzung von Texten oder Generierung von Texten. Zukünftig könnte eine sinnvolle Vernetzung bestimmter neuraler Netze mit einer Ultrastruktur analog zum menschlichen Gehirn auch in der Lage seine höherwertigen kognitiven Funktionen wie zum Beispiel Handlungsplanung, kritische Überprüfung von ablaufenden Prozessen oder in der Robotik nachbilden. Gerade die Interaktion in einer natürlichen Umgebung setzt sowohl die Selektion äußerer Reize als auch deren Verknüpfung mit vorhandenen Erfahrungen voraus, um flexible, sinnvoll auf die Zukunft ausgerichtete Handlungen zu erzeugen.

Zum anderen konnten wir einen Beitrag zur Frage nach vorhandenem Bewusstsein nach schwerer Hirnschädigung und fehlender Kommunikation erzielen. Die Heterogenität der Schädigungen in Bezug auf die Ätiologie und auch die Veränderung der Hirnanatomie waren hier ein wesentlicher Faktor, der die Datenanalyse erschwerte. Dennoch gelang es einen Teil der Erkenntnisse aus den Narkoseexperimenten auf diese Kohorte zu übertragen. Insbesondere die globale Hirnkommunikation erwies als zuverlässiger Marker um intaktes Bewusstsein zu identifizieren. Die Übertragung dieser Erkenntnis auf bewusstseinsgestörte Patienten im klinischen Alltag würde die Entscheidung über Fortführen oder Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen bei schwer hirngeschädigten Patienten erleichtern. Die konkrete Anwendung der Erkenntnisse wird aber durch mehrere Faktoren erschwert: Die Datenanalyse der aufgezeichneten fMRT-Daten bedarf aufgrund der veränderten Hirnanatomie eines großen händischen und sachkundigen Aufwandes. Die entsprechende Arbeitsleistung steht in aller Regel nicht routinemäßig zu Verfügung. Auch ist die fMRT-Messung störanfällig und diese gelang im Studienkollektiv nur in circa 40-50% der Probanden in suffizienter Qualität. Diese niedrige Quote ist sicher nicht ausreichend, um sie im klinischen Alltag umzusetzen.

Auch sei an dieser Stelle erwähnt, dass wir in unserem Kollektiv von bewusstseinsgestörten Patienten mit Hilfe unserer Methoden keinen Patienten identifizieren konnten, der trotz fehlender Kommunikation Hirnaktivität zeigte, die mit intaktem Bewusstsein vereinbar gewesen wäre. Dies könnte der Fall gewesen sei, da alle Probanden auch tatsächlich bewusstlos waren, könnte aber auch hinweisend auf eine geringe Sensitivität der Methodik im untersuchten Patientenkollektiv sein. Die Überprüfung der Sensitivität und Spezifität stellt somit neben der Automatisierung der Analyseverfahren die wesentlichen Hemmnisse einer Implementierung im klinischen Alltag dar. Zukünftige Projekte sollte diese Probleme anhand größerer, multizentrischer Studienkollektive und automatisierten, online verfügbaren Analysetools adressieren.

## 5 Schriftenverzeichnis

### 5.1 Hauptautorenschaften in chronologischer Reihenfolge

1) Golkowski D, Friede T, Kieser M. Blinded sample size re-estimation in crossover bioequivalence trials. *Pharm Stat.* 2014 May-Jun;13(3):157-62. IF 1.276

2) Golkowski D, Witsch J, Hahn TT, Petrou S, Spors H. Cortical alterations in a model for absence epilepsy and febrile seizures: in vivo findings in mice carrying a human GABA(A)R gamma2 subunit mutation. *Neurobiol Dis.* 2015 May;77:62-70. IF 5.624

3) Golkowski D, Ranft A, Kiel T, Riedl V, Kohl P, Rohrer G, Pientka J, Berger S, Thul A, Maurer M, Preibisch C, Zimmer C, Mashour GA, Kochs EF, Jordan D, Ilg R. Neural Correlates of Sevoflurane-induced Unconsciousness Identified by Simultaneous Functional Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalography. *Anesthesiology.* 2016 Nov;125(5):861-872. IF 6.523

4) Golkowski D, Ranft A, Kiel T, Riedl V, Kohl P, Rohrer G, Pientka J, Berger S, Preibisch C, Zimmer C, Mashour GA, Schneider G, Kochs EF, Ilg R, Jordan D. Coherence of BOLD signal and electrical activity in the human brain during deep sevoflurane anesthesia. *Brain Behav.* 2017 May 17;7(7):e00679. IF 2.219

5) Golkowski D, Merz K, Mlynarcik C, Kiel T, Schorr B, Lopez-Rolon A, Lukas M, Jordan D, Bender A, Ilg R. Simultaneous EEG-PET-fMRI measurements in disorders

of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis. *J Neurol.* 2017 Sep;264(9):1986-1995. IF 3.578

6) Golkowski D, Larroque SK, Vanhauzenhuysse A, Plenevaux A, Boly M, Di Pierri C, Ranft A, Schneider G, Laureys S, Jordan D, Bonhomme V, Ilg R. Changes in whole brain dynamics and connectivity patterns during sevoflurane- and propofol-induced unconsciousness identified by functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology.* 2019. IF 6.523

7) Golkowski, Daniel, Rebecca Willnecker, Jennifer Rösler, Andreas Ranft, Gerhard Schneider, Denis Jordan, and Rüdiger Ilg. "Dynamic Patterns of Global Brain Communication Differentiate Conscious From Unconscious Patients After Severe Brain Injury." *Frontiers in Systems Neuroscience* 15 (2021).



## 5.2 Koautorenschaften in chronologischer Reihenfolge

1) Lee H, Golkowski D, Jordan D, Berger S, Ilg R; Lee J, Mashour GA, Relationship of critical dynamics, functional connectivity, and states of consciousness in large-scale human brain networks, *NeuroImage*, 2018 Dec. 5.423

2) Andrea I. Luppi, Daniel Golkowski, Andreas Ranft, Rüdiger Ilg, Denis Jordan, David K. Menon, Emmanuel A. Stamatakis, Brain network integration dynamics are associated with loss and recovery of consciousness induced by sevoflurane. *Human Brain Mapping* 42.9 (2021): 2802-2822.

3) Sirmipilatze, Nikoloz, Judith Mylius, Michael Ortiz-Rios, Jürgen Baudewig, Jaakko Paasonen, Daniel Golkowski, Andreas Ranft, Rüdiger Ilg, Olli Gröhn, and Susann Boretius. "Spatial signatures of anesthesia-induced burst-suppression differ between primates and rodents." *eLife* (2022).

4) Sirmipilatze N, Mylius J, Ortiz-Rios M, Baudewig J, Paasonen J, Golkowski D, Ranft A, Ilg R, Gröhn O, Boretius S. Spatial signatures of anesthesia-induced burst-suppression differ between primates and rodents. *Elife*. 2022 May 24

5) Luppi AI, Hansen JY, Adapa R, Carhart-Harris RL, Roseman L, Timmermann C, Golkowski D, Ranft A, Ilg R, Jordan D, Bonhomme V, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Jaquet O, Bahri MA, Alnagger NLN, Cardone P, Peattie ARD, Manktelow AE, de Araujo DB, Sensi SL, Owen AM, Naci L, Menon DK, Misic B, Stamatakis EA. In vivo mapping of pharmacologically induced functional reorganization onto the human brain's neurotransmitter landscape. *Sci Adv*. 2023 Jun 16;9(24)

## 6 Referenzen

- 1 Moruzzi, G. & Magoun, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1**, 455-473 (1949).
- 2 Fischer, D. B. *et al.* A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology* **87**, 2427-2434 (2016).  
<https://doi.org:10.1212/WNL.0000000000003404>
- 3 Kaufman, E. F. & Rosenquist, A. C. Efferent projections of the thalamic intralaminar nuclei in the cat. *Brain Res* **335**, 257-279 (1985).  
[https://doi.org:10.1016/0006-8993\(85\)90478-0](https://doi.org:10.1016/0006-8993(85)90478-0)
- 4 Jimenez Caballero, P. E. Bilateral paramedian thalamic artery infarcts: report of 10 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **19**, 283-289 (2010).  
<https://doi.org:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.07.003>
- 5 Kaisti, K. K. *et al.* Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* **99**, 603-613 (2003).  
<https://doi.org:10.1097/00000542-200309000-00015>
- 6 Dueck, M. H. *et al.* Propofol attenuates responses of the auditory cortex to acoustic stimulation in a dose-dependent manner: a FMRI study. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**, 784-791 (2005). <https://doi.org:10.1111/j.1399-6576.2005.00703.x>
- 7 Dehaene, S., Sergent, C. & Changeux, J. P. A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 8520-8525 (2003).  
<https://doi.org:10.1073/pnas.1332574100>

- 8 He, B. J. *et al.* Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron* **53**, 905-918 (2007). <https://doi.org:10.1016/j.neuron.2007.02.013>
- 9 Bellana, B., Liu, Z. X., Diamond, N. B., Grady, C. L. & Moscovitch, M. Similarities and differences in the default mode network across rest, retrieval, and future imagining. *Hum Brain Mapp* **38**, 1155-1171 (2017). <https://doi.org:10.1002/hbm.23445>
- 10 Koike, T., Kan, S., Misaki, M. & Miyauchi, S. Connectivity pattern changes in default-mode network with deep non-REM and REM sleep. *Neurosci Res* **69**, 322-330 (2011). <https://doi.org:10.1016/j.neures.2010.12.018>
- 11 Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L. & Shulman, G. L. Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *J Neurosci* **31**, 4407-4420 (2011). <https://doi.org:10.1523/JNEUROSCI.3335-10.2011>
- 12 Mashour, G. A., Roelfsema, P., Changeux, J. P. & Dehaene, S. Conscious Processing and the Global Neuronal Workspace Hypothesis. *Neuron* **105**, 776-798 (2020). <https://doi.org:10.1016/j.neuron.2020.01.026>
- 13 Dehaene, S. & Changeux, J. P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* **70**, 200-227 (2011). <https://doi.org:10.1016/j.neuron.2011.03.018>
- 14 van Vugt, B. *et al.* The threshold for conscious report: Signal loss and response bias in visual and frontal cortex. *Science* **360**, 537-542 (2018). <https://doi.org:10.1126/science.aar7186>
- 15 Hipp, J. F., Engel, A. K. & Siegel, M. Oscillatory synchronization in large-scale cortical networks predicts perception. *Neuron* **69**, 387-396 (2011). <https://doi.org:10.1016/j.neuron.2010.12.027>

- 16 Vanhaudenhuyse, A. *et al.* Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J Cogn Neurosci* **23**, 570-578 (2011). <https://doi.org:10.1162/jocn.2010.21488>
- 17 Dehaene, S., Kerszberg, M. & Changeux, J. P. A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 14529-14534 (1998). <https://doi.org:10.1073/pnas.95.24.14529>
- 18 Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D. & Chialvo, D. R. Criticality in large-scale brain fMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis. *Front Physiol* **3**, 15 (2012). <https://doi.org:10.3389/fphys.2012.00015>
- 19 Friedman, N. *et al.* Universal critical dynamics in high resolution neuronal avalanche data. *Phys Rev Lett* **108**, 208102 (2012). <https://doi.org:10.1103/PhysRevLett.108.208102>
- 20 Haimovici, A., Tagliazucchi, E., Balenzuela, P. & Chialvo, D. R. Brain Organization into Resting State Networks Emerges at Criticality on a Model of the Human Connectome. *Physical Review Letters* **110** (2013). <https://doi.org:ARTN 178101>
- 10.1103/PhysRevLett.110.178101
- 21 Tagliazucchi, E. *et al.* Large-scale signatures of unconsciousness are consistent with a departure from critical dynamics. *J R Soc Interface* **13**, 20151027 (2016). <https://doi.org:10.1098/rsif.2015.1027>
- 22 Kim, M. *et al.* Criticality Creates a Functional Platform for Network Transitions Between Internal and External Processing Modes in the Human Brain. *Front Syst Neurosci* **15**, 657809 (2021). <https://doi.org:10.3389/fnsys.2021.657809>
- 23 Brown, E. N., Lydic, R. & Schiff, N. D. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* **363**, 2638-2650 (2010). <https://doi.org:10.1056/NEJMra0808281>

- 24 Boly, M. *et al.* Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness. *J Neurosci* **32**, 7082-7090 (2012). <https://doi.org:10.1523/JNEUROSCI.3769-11.2012>
- 25 Purdon, P. L. *et al.* Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, E1142-1151 (2013). <https://doi.org:10.1073/pnas.1221180110>
- 26 Jordan, D. *et al.* Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology* **119**, 1031-1042 (2013). <https://doi.org:10.1097/ALN.0b013e3182a7ca92>
- 27 Ku, S. W., Lee, U., Noh, G. J., Jun, I. G. & Mashour, G. A. Preferential inhibition of frontal-to-parietal feedback connectivity is a neurophysiologic correlate of general anesthesia in surgical patients. *PLoS One* **6**, e25155 (2011). <https://doi.org:10.1371/journal.pone.0025155>
- 28 Lee, U. *et al.* The directionality and functional organization of frontoparietal connectivity during consciousness and anesthesia in humans. *Conscious Cogn* **18**, 1069-1078 (2009). <https://doi.org:10.1016/j.concog.2009.04.004>
- 29 Olofsen, E., Sleight, J. W. & Dahan, A. Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect. *Br J Anaesth* **101**, 810-821 (2008). <https://doi.org:10.1093/bja/aen290>
- 30 Lee, U. *et al.* Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology* **118**, 1264-1275 (2013). <https://doi.org:10.1097/ALN.0b013e31829103f5>
- 31 Boveroux, P. *et al.* Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced

- loss of consciousness. *Anesthesiology* **113**, 1038-1053 (2010).  
<https://doi.org:10.1097/ALN.0b013e3181f697f5>
- 32 van Erp, W. S. *et al.* The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and  
treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc* **16**, 85 e89-85 e14 (2015).  
<https://doi.org:10.1016/j.jamda.2014.10.014>
- 33 Schnakers, C. *et al.* Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally  
conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral  
assessment. *BMC Neurol* **9**, 35 (2009). <https://doi.org:10.1186/1471-2377-9-35>
- 34 Bodart, O. *et al.* Measures of metabolism and complexity in the brain of patients  
with disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* **14**, 354-362 (2017).  
<https://doi.org:10.1016/j.nicl.2017.02.002>
- 35 Casarotto, S. *et al.* Stratification of unresponsive patients by an independently  
validated index of brain complexity. *Ann Neurol* **80**, 718-729 (2016).  
<https://doi.org:10.1002/ana.24779>
- 36 Casali, A. G. *et al.* A theoretically based index of consciousness independent of  
sensory processing and behavior. *Sci Transl Med* **5**, 198ra105 (2013).  
<https://doi.org:10.1126/scitranslmed.3006294>
- 37 Stender, J. *et al.* Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in  
disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet* **384**, 514-522  
(2014). [https://doi.org:10.1016/S0140-6736\(14\)60042-8](https://doi.org:10.1016/S0140-6736(14)60042-8)
- 38 Stender, J. *et al.* Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish  
minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab*  
**35**, 58-65 (2015). <https://doi.org:10.1038/jcbfm.2014.169>
- 39 Stender, J. *et al.* The Minimal Energetic Requirement of Sustained Awareness  
after Brain Injury. *Curr Biol* **26**, 1494-1499 (2016).  
<https://doi.org:10.1016/j.cub.2016.04.024>

- 40 Demertzi, A. *et al.* Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain* **138**, 2619-2631 (2015). <https://doi.org:10.1093/brain/awv169>
- 41 Demertzi, A. *et al.* Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Sci Adv* **5**, eaat7603 (2019). <https://doi.org:10.1126/sciadv.aat7603>
- 42 Luppi, A. I. *et al.* Consciousness-specific dynamic interactions of brain integration and functional diversity. *Nat Commun* **10**, 4616 (2019). <https://doi.org:10.1038/s41467-019-12658-9>
- 43 Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**, 9868-9872 (1990). <https://doi.org:10.1073/pnas.87.24.9868>
- 44 Ogawa, S. *et al.* Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* **64**, 803-812 (1993). [https://doi.org:10.1016/S0006-3495\(93\)81441-3](https://doi.org:10.1016/S0006-3495(93)81441-3)
- 45 Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* **412**, 150-157 (2001). <https://doi.org:10.1038/35084005>
- 46 Rauch, A., Rainer, G. & Logothetis, N. K. The effect of a serotonin-induced dissociation between spiking and perisynaptic activity on BOLD functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 6759-6764 (2008). <https://doi.org:10.1073/pnas.0800312105>
- 47 Viswanathan, A. & Freeman, R. D. Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity. *Nat Neurosci* **10**, 1308-1312 (2007). <https://doi.org:10.1038/hn1977>

- 48 Thomsen, K., Offenhauser, N. & Lauritzen, M. Principal neuron spiking: neither necessary nor sufficient for cerebral blood flow in rat cerebellum. *J Physiol* **560**, 181-189 (2004). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.068072>
- 49 Goense, J. B. & Logothetis, N. K. Neurophysiology of the BOLD fMRI signal in awake monkeys. *Curr Biol* **18**, 631-640 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.03.054>
- 50 Kayser, C., Kim, M., Ugurbil, K., Kim, D. S. & Konig, P. A comparison of hemodynamic and neural responses in cat visual cortex using complex stimuli. *Cereb Cortex* **14**, 881-891 (2004). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh047>
- 51 Niessing, J. *et al.* Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* **309**, 948-951 (2005). <https://doi.org/10.1126/science.11110948>
- 52 Magri, C., Schridde, U., Murayama, Y., Panzeri, S. & Logothetis, N. K. The amplitude and timing of the BOLD signal reflects the relationship between local field potential power at different frequencies. *J Neurosci* **32**, 1395-1407 (2012). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3985-11.2012>
- 53 Scholvinck, M. L., Maier, A., Ye, F. Q., Duyn, J. H. & Leopold, D. A. Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 10238-10243 (2010). <https://doi.org/10.1073/pnas.0913110107>
- 54 Scheeringa, R. *et al.* Neuronal dynamics underlying high- and low-frequency EEG oscillations contribute independently to the human BOLD signal. *Neuron* **69**, 572-583 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.044>
- 55 Laufs, H. *et al.* Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *Neuroimage* **31**, 1408-1418 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.002>



- 56 Ranft, A. *et al.* Neural Correlates of Sevoflurane-induced Unconsciousness Identified by Simultaneous Functional Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalography. *Anesthesiology* **125**, 861-872 (2016). <https://doi.org:10.1097/ALN.0000000000001322>
- 57 White, N. S. & Alkire, M. T. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage* **19**, 402-411 (2003).
- 58 Alkire, M. T., McReynolds, J. R., Hahn, E. L. & Trivedi, A. N. Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology* **107**, 264-272 (2007). <https://doi.org:10.1097/01.anes.0000270741.33766.24>
- 59 Palanca, B., Avidan, M. & Mashour, G. Human neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness. *British Journal of Anaesthesia* **119**, 573-582 (2017).
- 60 Akeju, O. *et al.* Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness. *Elife* **3**, e04499 (2014). <https://doi.org:10.7554/eLife.04499>
- 61 Bonhomme, V. *et al.* Resting-state network-specific breakdown of functional connectivity during ketamine alteration of consciousness in volunteers. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* **125**, 873-888 (2016).
- 62 Golkowski, D. *et al.* Changes in Whole Brain Dynamics and Connectivity Patterns during Sevoflurane- and Propofol-induced Unconsciousness Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. *Anesthesiology* **130**, 898-911 (2019). <https://doi.org:10.1097/ALN.0000000000002704>
- 63 Logothetis, N. K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* **453**, 869-878 (2008). <https://doi.org:10.1038/nature06976>

- 64 Scheeringa, R. *et al.* Trial-by-trial coupling between EEG and BOLD identifies networks related to alpha and theta EEG power increases during working memory maintenance. *Neuroimage* **44**, 1224-1238 (2009). <https://doi.org:10.1016/j.neuroimage.2008.08.041>
- 65 Yuan, H. *et al.* Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements. *Neuroimage* **49**, 2596-2606 (2010). <https://doi.org:10.1016/j.neuroimage.2009.10.028>
- 66 Sirmipilatze, N. *et al.* Spatial signatures of anesthesia-induced burst-suppression differ between primates and rodents. *Elife* **11** (2022). <https://doi.org:10.7554/eLife.74813>
- 67 Golkowski, D. *et al.* Simultaneous EEG-PET-fMRI measurements in disorders of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis. *J Neurol* **264**, 1986-1995 (2017). <https://doi.org:10.1007/s00415-017-8591-z>
- 68 Golkowski, D. *et al.* Dynamic Patterns of Global Brain Communication Differentiate Conscious From Unconscious Patients After Severe Brain Injury. *Front Syst Neurosci* **15**, 625919 (2021). <https://doi.org:10.3389/fnsys.2021.625919>

## 8 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meiner Familie, insbesondere bei meiner Frau Dr. med. Lena Hauck, bedanken. Für deine Geduld und Ausdauer, ohne die ich nicht die vielen Stunden für diese Arbeit und die klinische Tätigkeit hätte aufbringen können.

Beruflich möchte ich an dieser Stelle besonders bei Prof. Dr. med. Rüdiger Ilg danken, ohne dessen Vorarbeiten diese Habilitation nicht entstanden wäre. Vielen Dank für deinen Zuspruch, dein wissenschaftliches und klinisches Mentorat waren mir ein Wegweiser.

Dank gebührt auch den Kollegen aus der Anästhesie: Dr. Andreas Ranft, Prof. Dr. Jürgen Schneider und Prof. Dr. Denis Jordan.

Ein Dank gebührt auch Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer, der bei wissenschaftlichen Projekten stets supportiv war und die strukturellen Voraussetzungen für wissenschaftliches Arbeit in der Neurologie des Klinikums rechts der Isar zu verdanken sind. Auch klinisch konnte ich mir so manches Werkzeug bei Ihnen anschauen.

## **9 Anhang: Originalarbeiten der Erstautorenschaften**