

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Wirkung von subanästhetischem S-Ketamin auf die  
funktionelle Konnektivität des gesunden Gehirns im  
Ruhezustand in der funktionellen  
Magnetresonanztomographie.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Müller

aus Berlin

Datum der Promotion: 04. Juni 2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstract</b>	<b>Seite</b>
1.1 English	4
1.2 Deutsch	5-6
<b>2. Abkürzungsverzeichnis</b>	7-8
<b>3. Aktueller Forschungsstand</b>	9- 13
<b>4. Methodik</b>	14- 23
4.1 Studienteilnehmer	14- 15
4.2 Studiendesign	15- 18
4.3 fMRT-Messung	18
4.4 Bewegungskorrektur	19
4.5 fMRT-Datenvorverarbeitung („Preprocessing“)	19- 20
4.6 fMRT-Analyse	20- 22
4.7 Vergleich der funktionellen Konnektivität mit den klinischen Scores PANSS und 5D-ASC	22- 23
<b>5. Ergebnisse</b>	24- 26
5.1 Ausschluss von Probanden aus der Studie	24
5.2 Kopfbewegungen	24
5.3 Veränderungen der funktionellen Konnektivität durch Ketamin	25
5.4 Korrelation mit klinischen Symptomscores	25- 26
<b>6. Diskussion</b>	27- 35
6.1 Ausschlusskriterien und Datenprozessierung	27
6.2 Kopfbewegungen	28
6.3 Funktionelle Konnektivität	29- 30
6.4 Korrelationstestung von klinischen Symptomscores und fMRT	30- 31
6.5 Vergleich mit Studienergebnissen bei Schizophrenie	32- 33
6.6 Zukünftige Fragestellungen	33- 35
6.7 Zusammenfassung	35

<b>7. Anhang</b>	36-49
7.1 Tabellen	36- 42
7.2 Grafiken	43- 49
<b>8. Quellenverzeichnis</b>	50- 55
<b>9. Publikationsliste</b>	56
<b>10. Originalpublikation</b>	57- 70
<b>11. Auszug aus der Journal Summary List</b>	71
<b>12. Lebenslauf</b>	72
<b>13. Eidesstattliche Versicherung</b>	73
<b>14. Anteilserklärung</b>	74
<b>15. Danksagung</b>	75

# 1. Abstract

## 1.1 Abstract (English)

*Background:* Subanesthetic dosages of the NMDAR antagonist S-Ketamine can cause changes in behavior in healthy subjects, which are similar to the state acute psychosis and are relevant in translational schizophrenia research. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) can be used for non-hypothesis-driven analysis of brain connectivity. The correlation between clinical behavioral scores and neuroimaging can help to characterize ketamine effects on healthy brains in resting state.

*Methods:* Seventeen healthy male subjects (mean: 27.42 years, SD: 4.42) were administered an infusion with S-Ketamine (initial bolus 1 mg/kg and continuous infusion of 0.015625 mg/kg-min with dosage reduction -10%/10min) or saline in a randomized, double-blind, cross-over study. During infusion resting state connectivity was measured and analyzed with a seed-to-voxel fMRI analysis approach. The seed regions were located in the posterior cingulate cortex, intraparietal sulcus, dorsolateral prefrontal cortex and fronto-insular cortex. Receiver operating characteristics (ROC) were calculated to assess the accuracy of the ketamine-induced functional connectivity changes. Bivariate Pearson correlation was used for correlation testing of functional connectivity changes with changes of clinical scores (PANSS, 5D-ASC).

*Results:* In the executive control network ketamine significantly increased the functional connectivity with parts of the anterior cingulum and superior frontal gyrus, but no significant correlations with clinical symptoms were found. Decreased connectivity between the salience network and the calcarine fissure was found, which is significantly correlated with negative symptoms (PANSS) ( $r^2 > 0.4$ ).

*Conclusion:* Decreased ketamine-induced functional connectivity in the salience network may qualify as an accurate and highly predictive biomarker for ketamine-induced negative symptoms.

*word count:* 247

## 1.2 Abstract (Deutsch)

*Hintergrund:* S-Ketamin ist ein NMDA-Rezeptorantagonist, der in subanästhetischen Dosen bei gesunden Probanden Verhaltensveränderungen verursachen kann, die vergleichbar mit dem Zustand einer akuten Psychose sind. Diese Eigenschaft macht es zu einer interessanten Modellschicht für die translationale Schizophrenieforschung. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) können durch Ketamin induzierte Veränderungen der Hirnaktivität ohne *a priori*-Hypothese analysiert werden. Mögliche Korrelationen zwischen klinischen Symptomen und Veränderungen von fMRT-Signalen können dabei helfen, die Wirkung von Ketamin auf das zentrale Nervensystem zu charakterisieren.

*Methoden:* Siebzehn gesunde männliche Probanden (Altersdurchschnitt: 27,42 Jahre, Standardabweichung 4,42) erhielten eine Infusion mit S-Ketamin (initialer Bolus 1mg/kg und weitere Infusion von 0,015625 mg/kg·min mit einer Dosisreduktion von -10%/ 10min) oder Natriumchlorid 0,9% Lösung in einer randomisierten, doppelblinden, Cross-over-Studie. Während der Infusion wurde die Konnektivität im Ruhezustand ("resting state") durch das fMRT gemessen und mit einem „seed-to-voxel“-Ansatz analysiert. Die „seed“-Regionen sind im posterioren Gyrus cinguli (Ruhezustandsnetzwerk), dem Sulcus intraparietalis (dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk), dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (exekutives Kontrollnetzwerk) und dem fronto-insulären Cortex (Saliensnetzwerk) lokalisiert. „Receiver operating characteristics“ (ROC)-Kurven werden verwendet um die Sensitivität und Spezifität von klinischen Scores (5D-ASC und PANSS) und funktioneller Konnektivität bezüglich der Unterscheidung zwischen Placebo und Ketamin zu bestimmen. Mittels bivariater Pearson Korrelationstestung werden fMRT-Signaländerungen und die klinischen Scores auf Korrelation untersucht.

*Ergebnisse:* Im exekutiven Kontrollnetzwerk erhöhte Ketamin signifikant die funktionelle Konnektivität zwischen Teilen des anterioren Cingulums und dem superioren Gyrus frontalis, jedoch trat keine signifikante Korrelation mit den klinischen Scores auf. Die Konnektivität zwischen dem Saliensnetzwerk und dem Sulcus calcarinus war signifikant mit der Negativsymptomskala (PANSS) korreliert ( $r^2 > 0,4$ ).

*Zusammenfassung:* Die reduzierte funktionelle Konnektivität im Saliennetzwerk könnte ein prädiktiver Biomarker für durch Gabe von Ketamin induzierte Negativsymptome sein.

*Wortzahl:* 269

## 2. Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch sortiert)

Abkürzung	Bedeutung
<b>5D-ASC</b>	"5-Dimensional Altered State of Consciousness Rating Scale" = fünf dimensionale Bewertungsskala des veränderten Bewusstseinszustandes nach Dittrich <i>et al</i> , 1998
<b>ACC</b>	"Anterior cingulate cortex"=Anteriorer cingulärer Kortex
<b>AUA</b>	"Auditive alterations"= auditive Veränderungen gemäß 5D-ASC
<b>AUC</b>	"Area under the curve"= Fläche unter der Kurve
<b>BOLD</b>	"Blood-oxygen-level dependent" Sequenz im fMRT
<b>DAN</b>	"Dorsal attention network"= dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
<b>DED</b>	"Dread of ego dissolution"= Angst vor Verlust des Egos gemäß 5D-ASC
<b>DLPFC</b>	"Dorsolateral prefrontal cortex"= dorsolateraler präfrontaler Kortex
<b>DMN</b>	"Default mode network" = Ruhezustandsnetzwerk
<b>DSM</b>	"Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders"= Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen als Klassifikationssystem in der Psychiatrie
<b>ECN</b>	"Executive control network"= Exekutives Kontrollnetzwerk
<b>EEG</b>	Elektroenzephalografie
<b>FDR</b>	"False detection rate"= Falscherkennungsrate
<b>fMRT</b>	Funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>FOV</b>	"Field of view"= Sichtfeld
<b>FWHM</b>	"Full Width at half maximum"= Halbwertsbreite
<b>GABA</b>	"Gamma-aminobutyric acid"= $\gamma$ -Aminobuttersäure

<b>MNI</b>	Montreal Neurological Institute
<b>NMDA(-R)</b>	N-Methyl-D-Aspartat Glutamat (-Rezeptor)
<b>OBN</b>	“Oceanic boundlessness“= ozeanische Grenzenlosigkeit gemäss 5D-ASC
<b>PANSS</b>	“Positive and negative syndrome scale“= Positiv und Negativ Syndrom Skala nach Kay <i>et al</i> , 1987
<b>PCC</b>	“Posterior cingulate cortex“= posteriorer cingulärer Kortex
<b>PFC</b>	“Prefrontal cortex“= Präfrontalkortex
<b>ROC</b>	“Receiver Operating Characteristic“= Operationscharakteristik eines Beobachters
<b>ROI</b>	“Region of interest“= Bereich von Interesse
<b>rs-fMRT</b>	“Resting state“ fMRT= Ruhezustandsmessung des fMRT bei geschlossenen Augen
<b>SPM</b>	“Statistical Parametric Mapping“ (Analysesoftware von Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London)
<b>SPSS</b>	“Statistical Package for the Social Sciences“ (Statistikanalysesoftware von IBM)
<b>VIR</b>	“Vigilance reduction“= Vigilanzminderung gemäss 5D-ASC
<b>Volume</b>	Eine vollständige Messung des fMRTs für das gesamte Gehirn
<b>VRS</b>	“Visionary restructuralization“= Visuelle Rekonstruktion gemäss 5D-ASC

### 3. Aktueller Forschungsstand

Der nicht kompetitive N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Glutamat-Rezeptorantagonist S-Ketamin ist ein im klinischen Einsatz weitverbreitetes Medikament mit analgetischer und anästhetischer Wirkung (Niesters *et al*, 2012). Nach Gabe subanästhetischer Dosen konnten bei gesunden Probanden Symptome beobachtet werden, welche mit den Positiv- und Negativsymptomen einer akuten Schizophrenie oder Psychose vergleichbar sind. Hierzu gehören zum Beispiel Wahnvorstellungen und Halluzinationen als Positivsymptome oder Antriebslosigkeit und Affektverflachung als Negativsymptome (Frohlich und Van Horn, 2014). Bei Gabe von Ketamin bei Patienten mit Schizophrenie konnte eine Verschlechterung der klinischen Symptome, speziell der Positivsymptome, gezeigt werden (Lahti *et al*, 2001). Diese Eigenschaften machen Ketamin zu einem möglichen pharmakologischen Modell für die Erforschung von veränderter Hirnaktivität bei Schizophrenie an gesunden Probanden. Es zeigen sich jedoch zwischen der Gabe von Ketamin und einer chronischen Schizophrenie Unterschiede in der klinischen Symptomatik. Probanden berichten nach Gabe von Ketamin häufiger über visuelle Halluzinationen und nur selten über auditorische Halluzinationen, die bei der chronischen Schizophrenie auftreten können (Frohlich und Van Horn, 2014). Die Wirkung von Ketamin in subanästhetischen Dosen wird in der Forschung durch eine Erhöhung der glutamatergen Transmission erklärt. Aufgrund der Blockade von inhibitorischen Interneuronen durch NMDA-Rezeptorblockade, welche in erhöhter Konzentration im Präfrontalkortex (PFC) auftreten, kommt es zu einer erhöhten Aktivierung von exzitatorischen Neuronen und einem erhöhten Metabolismus im PFC, Striatum und Thalamus (Maltbie *et al*, 2017).

Subanästhetische Dosen von Ketamin wurden neben der Forschung zur Schizophrenie auch bei anderen Erkrankungen wie etwa der therapierefraktären Depression eingesetzt. Die Gabe von Ketamin führte hierbei zu einer signifikanten Reduktion der depressiven Symptomatik der Studienteilnehmer (Berman *et al*, 2000). Auch in anderen klinischen Anwendungen, wie etwa bei der Behandlung von postoperativen sowie bei neuropathischem Schmerzen, Suizidgedanken und Drogenabhängigkeit wurde Ketamin erfolgreich eingesetzt, jedoch konnten bisher die

psychotomimetischen Effekte von Ketamin nicht eindeutig vom therapeutischen Effekt differenziert werden (Maltbie *et al*, 2017).

Die Charakterisierung der verschiedenen Effekte von Ketamin in Form einer veränderten Hirnaktivität könnte zu einem besseren Verständnis der beschriebenen Krankheitsbilder Schizophrenie, Depression und neuropathischer Schmerz beitragen. Signifikante und reproduzierbare Veränderungen der Hirnaktivität könnten zur Bestimmung dosisabhängiger Effekte genutzt werden. Im Falle einer signifikanten Korrelation zwischen klinischen Symptomen und Hirnaktivität könnte die Hirnaktivität als Surrogatparameter der Ketaminwirkung verwendet werden.

Ein in der aktuellen Forschung etabliertes nicht invasives Verfahren zur Messung von Konnektivität einzelner Hirnregionen oder des gesamten Gehirns ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), welche eine Charakterisierung von Hirnaktivität mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung erlaubt (Maltbie *et al*, 2017). Die Hirnaktivität kann hierbei indirekt durch das „blood-oxygen-level dependent“ (BOLD)-Signal gemessen werden, welches die Veränderung von lokaler arterieller Durchblutung im zeitlichen Verlauf bestimmen kann (Buxton, 2013).

Frühere Studien zeigten, dass der neuronale Metabolismus und die lokale Durchblutung bei Gabe von subanästhetischen Dosen von Ketamin korreliert sind (Langsjoe *et al*, 2004).

Die funktionelle Konnektivitätsanalyse von „resting state“ (Ruhezustand) fMRT (rs-fMRT) Daten ist ein Standardverfahren der explorativen Analyse von Hirnaktivität. Hierbei können intrinsische Netzwerke durch kohärente Änderungen des BOLD-Signals identifiziert werden. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass Analysen ohne *a priori*-Hypothesen bezüglich der Signalkorrelation zwischen einzelnen Hirnregionen möglich sind (Niesters *et al*, 2012).

In der aktuellen fMRT Forschung zur Wirkung von Ketamin können grundsätzlich zwei unterschiedliche Analysemethoden unterschieden werden: Die globale Hirnkonnektivitätsanalyse („global connectivity“- Analyse) und die Konnektivitätsanalyse mithilfe von definierten Einzelregionen, deren Konnektivität gegenüber allen übrigen Hirnregionen getestet wird („seed-to-voxel“ Analyse). Weitere Analyseverfahren wie die unabhängige Komponentenanalyse und die Graphentheorie-Analyse sind durch einzelne Forschungsgruppen verwendet worden (Maltbie *et al*, 2017).

In der globalen Konnektivitätsanalyse zeigte sich bei gesunden Probanden nach Gabe subanästhetischer Dosen von Ketamin eine globale Steigerung der „resting state“-Konnektivität. Diese Steigerung der Konnektivität war korreliert mit Positivsymptomen der „Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala“ (PANSS) (Driesen *et al*, 2013). Eine weitere Studie unter Verwendung der globalen Konnektivitätsanalyse bestätigte diesen Effekt, jedoch trat eine Steigerung der Konnektivität stärker in subkortikalen Regionen als in kortikalen Regionen auf (Joules *et al*, 2015).

Die „seed-to-voxel“ Analyse zur Charakterisierung der Effekte von subanästhetischen Dosen von Ketamin auf die „resting state“-Konnektivität bei gesunden Probanden wurde durch verschiedene Studien untersucht (Fleming *et al*, 2019, Bonhomme *et al*, 2016; Scheidegger *et al*, 2016; Grimm *et al*, 2015; Khalili-Mahani *et al*, 2015; De Simoni *et al* 2013; Niesters *et al*, 2012; Scheidegger *et al*, 2012). Die Experimente unterschieden sich in einerseits in der Dosierung des Ketamins von 0,25 mg/kg Körpergewicht (Scheidegger *et al*, 2012) bis 0,58 mg/kg (über max. 30min, Fleming *et al*, 2019). Eine abweichende Definition verwendete die Arbeitsgruppe um De Simoni *et al*, welche Plasmazielkonzentrationen von 50-75ng/ml definierte. Weitere Unterschiede bestehen in dem Zeitpunkt der fMRT-Messung nach Ketamingabe. In der Studie von Khalili-Mahani *et al* wurden akute Ketamineffekte durch simultane intravenöse Medikamentengabe und fMRT-Messung untersucht, während z.B. Scheidegger *et al* 2012 die Messungen 24h nach Ketamingabe durchführten. Unabhängig von festen Dosierungen wurde das rs-fMRT von Bonhomme *et al* untersucht. Die Forscher dosierten Ketamin in Abhängigkeit vom Sedierungsgrad der Probanden und konnten zeigen, dass die Konnektivität des Ruhezustandsnetzwerks („Default mode network“, DMN) bei tieferer Sedierung verändert wird: positive sowie negative Korrelationen des DMN mit anderen Hirnregionen nahmen ab. Das exekutive Kontrollnetzwerk („executive control network“, ECN) sowie auditorische und visuelle Netzwerke wurden nicht signifikant beeinflusst (Bonhomme *et al*, 2016).

Eine Studie zur Wirkung von S-Ketamin auf die Konnektivität der Amygdala im „resting state“ an gesunden Probanden nach Infusion von 0,25mg/ kg zeigte eine Reduktion der Konnektivität zwischen Amygdala und dem anterioren prägenualen cingulären Kortex. Diese Reduktion korreliert mit einer reduzierten Aktivierung der Amygdala bei Betrachtung negativer visueller Stimuli (Scheidegger *et al*, 2016). In einer früheren Studie konnten die Autoren vierundzwanzig Stunden nach Gabe der gleichen Dosis S-Ketamin innerhalb des DMN eine verringerte Konnektivität

zwischen den repräsentativen Regionen des posterioren cingulären Kortex (PCC) mit dem medialen PFC und dem anterioren cingulären Cortex (ACC) feststellen (Scheidegger *et al*, 2012).

Die Untersuchung der Konnektivität zwischen dorsolateralen PFC und Hippocampus an gesunden Probanden nach Gabe von 0,5 mg/kg Ketamin und im Tiermodell an Ratten nach Gabe von 25 mg/kg zeigte in beiden Spezies eine signifikante Steigerung der Konnektivität von Hippocampus und PFC (Grimm *et al*, 2015).

Khalili-Mahani *et al* untersuchten nach Ketamingabe von 20mg bzw 40mg/70kg/h einerseits die Kortisolspiegel von gesunden männlichen Probanden, sowie die rs-fMRT Konnektivität. Neben den Zeichen einer Stressantwort mit erhöhten Kortisolspiegeln konnte im fMRT eine Hyperkonnektivität zwischen dem Hippocampus sowie okzipitaler, cingulärer, precunealer und zeberellärer Regionen sowie Teilen der Basalganglien gezeigt werden (Khalili-Mahani *et al*, 2015). In einer Studie mit einem vergleichbaren Infusionsschema und zusätzlicher Verwendung von Schmerzstimuli durch Hitze konnten die Autoren eine durch Ketamin induzierte erhöhte Konnektivität zwischen Cerebellum und visuellen Kortex feststellen.

Weiterhin wurde eine Reduktion der Konnektivität zwischen dem auditorischen und somatosensorischen Netzwerk einerseits und Regionen der Schmerzempfindung wie Amygdala und Insula andererseits gefunden. Eine Korrelation zwischen Änderungen der Konnektivität und klinischen Schmerzscores trat unter anderem im ACC, der Insula, dem orbitofrontalen Kortex und der Hirnstamm auf (Niesters *et al*, 2012).

Unter Verwendung der höchsten initialen Ketamindosierungen in den aktuellen fMRT-Studien von bis zu 0,58mg/kg konnten Fleming *et al* nachweisen, dass Probanden bei verschiedenen klinische Symptomscores signifikant höhere Werte nach Ketamingabe erhielten. Getestet wurden hierbei die „Clinician-Administered Dissociative States Scale“, die „Brief Psychiatric Rating Scale“ und das „Profile of Mood States“. Weiterhin konnte eine erhöhte Konnektivität des DMN mit dem ACC, dem PCC, dem linken Nucleus accumbens, der Insula bilateral, dem rechten paracingulären Gyrus und dem rechten Frontalpol nachwiesen werden. Die Konnektivität zwischen dem gesamten DMN und dem SN war erhöht. Die Forscher berichten über eine Korrelation zwischen den klinischen Scores des „Profile of Mood States“ und der dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)-ACC-Konnektivität (Fleming *et al*, 2019).

De Simoni *et al*/ untersuchten die Retest-Reliabilität von Ketamineffekten mit Hilfe eines Studiendesigns ohne Placebokontrolle. Bei zweimaliger Gabe von Ketamin mit Zielplasmakonzentrationen von 50-75ng/ml konnte nachgewiesen werden, dass in die funktionelle Konnektivität folgenden Regionen erhöht wird: mittelliniennaher cingulärer und supracingulärer Kortex, Thalamus, Insula, anteriorer Temporallappen und ventrolateraler PFC. Eine Verringerung der funktionellen Konnektivität zeigte sich im subgenualen Teil des cingulären Kortex (De Simoni *et al*, 2013).

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Cross-over Medikamentenstudien an gesunden männlichen Probanden. Nachdem in verschiedenen Studien nachgewiesen werden konnte, dass subanästhetische Dosen von S-Ketamin die Ruhezustandsaktivität des gesunden Gehirns verändern, soll in dieser Studie untersucht werden, ob sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen klinischen Symptomscores für verändertes Bewusstsein im Allgemeinen („5-Dimensional Altered State of Consciousness Rating Scale“ (5D-ASC) nach Dittrich *et al*, 1998) und Symptomen der Schizophrenie im Speziellen (PANSS nach Kay *et al*, 1987) mit den Veränderungen im fMRT in vier vordefinierten großen Ruhezustandsnetzwerken zeigen lassen. Zur Beantwortung dieser Forschungsfrage wird die Vorannahme getroffen, dass sich die Ruhezustandsaktivität durch „höhere funktionelle Netzwerke“ charakterisiert wird, welche in früheren Studien zur Schizophrenieforschung, z.B. durch Woodward *et al* etabliert worden sind: das DMN, das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk („dorsal attention network“, DAN), das ECN und das Saliennetzwerk („salience network“, SN) (Woodward *et al*, 2011). Innerhalb dieser Netzwerke sollen ketamin-induzierte Veränderungen der funktionellen Konnektivität der repräsentativen Knotenpunkte mit dem übrigen Gehirn mittels „seed-to-voxel“-Analyse untersucht werden. Weiterhin werden die klinischen Symptomscores (5D-ASC und PANSS) vor und nach der Gabe von Ketamin bzw. des Placebos bestimmt. Zur Beantwortung der Hauptfragestellung wird untersucht, ob an der vorliegenden Studienpopulation und dem gewählten Medikamenteninfusionsschema signifikante Veränderungen im fMRT sowie klinischen Symptomscores auftreten.

# 4. Methodik

## 4.1 Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der gesunden männlichen Studienteilnehmer erfolgte über die Zeitung und das Internet. Vor Einschluss in die Studie musste eine vollständige schriftliche Einverständniserklärung für die Studie vorliegen sowie eine medizinische, neurologische und psychiatrische Untersuchung mit Befragung nach „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM)-IV Achse I/II Diagnosen durch einen Neurologen und Psychiater. Vierundzwanzig gesunde männliche Probanden wurden für die Studie rekrutiert. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden siebzehn Probanden (durchschnittliches Alter: 27,42 Jahre, Altersbereich 21-35 Jahre, Standardabweichung 4,42) in die Studie eingeschlossen. Alle Probanden waren Rechtshänder.

Als **Ausschlusskriterien** für die Studie wurde folgendes definiert:

Kategorie	Ausschlusskriterium
Probandencharakteristika	<ul style="list-style-type: none"><li>- Alter unter 18 Jahren</li><li>- Alter über 35 Jahren</li><li>- weibliches Geschlecht</li></ul>
Vorerkrankungen/ Medikamente	<ul style="list-style-type: none"><li>- Auftreten von internistischen, neurologischen, psychiatrischen oder ophthalmologischen Erkrankungen in der Anamnese</li><li>- Medikamenteneinnahme in den letzten vier Wochen vor der Studie</li><li>- Verwandte ersten oder zweiten Grades mit der Diagnose Schizophrenie</li><li>- Vorhandensein von Metallimplantaten (z.B. Prothesen oder Schrittmacher)</li></ul>
Drogenkonsum	<ul style="list-style-type: none"><li>- Drogenabusus in der Anamnese</li><li>- klinische Auffälligkeiten in den standardisierten Blut- und Drogentests</li></ul>

Verhalten der Probanden während der Messungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klaustrophobie</li> <li>- starke Kopfbewegungen während der RS-fMRT Messung (Bewegungsabweichungen &gt;3mm in der x,y,z- Achse gegenüber den Durchschnittskordinaten)</li> </ul>
Weitere Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fehlendes schriftliches Einverständnis für die Studie</li> <li>- mindestens ein fehlender Datensatz der fMRT-Messungen.</li> </ul>

## 4.2 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over-Studie. Für jeden Probanden erfolgten zwei fMRT Messungen zum Vergleich zwischen Placebo- und Ketamingabe. Vor Beginn der fMRT-Messungen erfolgte eine computergestützte Zufallszuteilung („random allocation“) in jeweils eine von zwei Gruppen, welche sich ausschließlich hinsichtlich der Reihenfolge der Gabe einer subanästhetische Gabe von S-Ketamin (Ketanest S, Pfizer Pharma PFE, Berlin, Deutschland) oder 0,9% NaCl-Lösung intravenös vor und während den entsprechenden fMRT-Messungen unterschieden. Beide Gruppen waren hinsichtlich der Probandenanzahl gleich. Es lag mindestens eine Woche zwischen den Messungen, um den Einfluss der Substanzgabe auf die jeweils andere Messung zu verhindern. Direkt vor und nach der fMRT-Messung erfolgte die Bestimmung der PANSS und 5D-ASC Ausgangswerte durch einen Facharzt für Psychiatrie. Der zeitliche Ablauf der Messungen ist in Grafik 1 dargestellt.

Folgende **Subkategorien der PANSS** wurden bestimmt (Kay *et al*, 1987):

Subkategorie	Beschreibung
„Positivsymptome“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wahnvorstellungen</li> <li>- Konzeptionelle Desorganisation</li> <li>- Halluzinationen</li> <li>- Aufregung</li> <li>- Grandiosität</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Misstrauen</li> <li>- Feindseligkeit</li> </ul>
„Negativsymptome“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abgeflachter Affekt</li> <li>- Emotionaler Rückzug</li> <li>- Schlechte Bindungen</li> <li>- Passiv-apathischer sozialer Rückzug</li> <li>- Schwierigkeiten im abstrakten Denken <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mangelnde Spontanität</li> <li>- Stereotypes Denken</li> </ul> </li> </ul>
„Generelle Psychopathologie“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somatische Sorge <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angst</li> </ul> </li> <li>- Schuldgefühle</li> <li>- Anspannung</li> <li>- Manierismus</li> <li>- Depression</li> <li>- Motorische Verlangsamung</li> <li>- Mangelnde Kooperation</li> <li>- Ungewöhnliche Gedankeninhalte <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desorientierung</li> </ul> </li> <li>- Reduzierte Aufmerksamkeit</li> <li>- Mangel an Urteilsfähigkeit</li> <li>- Störung der Volition</li> <li>- Reduzierte Impulskontrolle</li> <li>- Voreingenommenheit</li> <li>- Aktiver sozialer Rückzug</li> </ul>

In der **5D-ASC Testskala** wurden folgende Unterkategorien bestimmt (Studerus *et al*, 2010):

<b>Subkategorie</b>	<b>Beschreibung</b>
„Auditive Veränderungen“ (AUA)	Veränderung der auditiven Wahrnehmung, z.B. auditive Halluzinationen
“Ozeanische Grenzenlosigkeit“ (OBN)	Auflösung des Ichs bzw. Egos verbunden mit positiven Emotionen

„Angst vor der Auflösung des Egos“ (DED)	Belastende Erfahrung der Depersonalisierung, Denkstörung und Körperverlust
„Visionäre Restrukturierung“ (VRS)	z.B. visuelle Illusionen und Halluzinationen
„Vigilanzminderung“ (VIR)	Reduktion der Wahrnehmung und Aufmerksamkeit

Bei Gabe von Ketamin wurde ein Bolus von 0,1 mg/kg Körpergewicht S-Ketamin initial verabreicht. Anschließend wurde die Infusion für eine Minute pausiert und während der MRT-Messung mit näherungsweise 0,015 mg/kg·min über maximal eine Stunde mit einer Dosisreduktion von 10 % alle 10 Minuten fortgesetzt. Dies entspricht näherungsweise folgenden Infusionsraten während des Experiments:

Zeit	Infusionsrate in mg/kg·min (näherungsweise)
0-10 min	0,015
11-20 min	0,013
21-30 min	0,012
31-40 min	0,011
41-50 min	0,010
51-60 min	0,009

Bei Gabe des Placebos wurde eine volumenäquivalente Menge 0,9 % NaCl-Lösung infundiert. Das beschriebene Infusionsschema wurde gewählt, um einen gleichmäßigen Plasmaspiegel von S-Ketamin während der gesamten Messung zu ermöglichen, da Ketamin bei kontinuierlicher Gabe langsam im Plasma akkumuliert (Feng *et al*, 1995). Im vorliegenden Experiment wurden keine Ketamin-Plasmaspiegel bestimmt, jedoch wurde ein Infusionsschema aus einer früheren Studie verwendet, bei welcher bei vergleichbarem Infusionsregime stabile Plasmaspiegel erreicht wurden (Umbricht *et al*, 2000). Durch Verwendung der „STANPUMP“ Simulationssoftware wurde das Infusionsschema für einen beispielhaften 25-jährigen Probanden mit einer Körpergröße von 180 cm und einem Gewicht von 80 kg simuliert (Shafer, 2008). Unter Verwendung einer fixen Infusionsrate von 0,02 mg/kg·min, wobei eine genauere Kalkulation aufgrund der eingeschränkten Zahl an Dezimalstellen im Programm nicht möglich war, wurde ein Ketamin-Plasmaspiegel von 0,4 µg/ml nach einer Minute, der niedrigste Wert nach fünf Minuten mit 0,25µg/ml, sowie ein langsamer Anstieg auf 0,48µg/ml nach 90 min

Infusion berechnet. Es kann daher angenommen werden, dass die Ketamin-Plasmaspiegel unterhalb von 0,25µg/ml bis 0,48 µg/ml während des gesamten Experiments lagen, da die simulierte Infusionsrate höher war, als die im Experiment verwendeten Infusionsraten. Die intravenöse Gabe von Ketamin wurde während des Experiments durch einen Facharzt für Anästhesiologie überwacht. Zusätzlich wurden Vitalparameter wie nicht invasiver Blutdruck, periphere Sauerstoffsättigung und CO<sub>2</sub>-Partialdruck gemessen, jedoch nicht synchronisiert mit der fMRT-Messung gespeichert. Diese Daten standen daher nicht für weitere Korrelationstestungen mit den fMRT-Daten zur Verfügung.

### 4.3 fMRT-Messung

Die fMRT-Messungen wurden an 3-Tesla MRT Scanner (Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das MRT-Messprotokoll bestand aus den folgenden Sequenzen: Strukturelles MRT (0-7 min), Messung von ereignisbezogenen Potentialen ("oddball task", 8- 34 min, publiziert von Musso *et al*, 2011) und einer rs-fMRT-Messung über 20 min. Die strukturellen Daten wurden mit den folgenden Parametern gemessen: T1- gewichtete MRT-Sequenz: Repetitionszeit/ Echo-Zeit= 2250/ 3,03 ms, Kippwinkel= 90°, 176 sagittale Schichten, Sichtfeld ("field of view") 200x 200 mm, Matrix von 64x 64 Voxeln mit einer Größe von 1 x 1 x 1 mm. Für die echoplanare fMRT-Messung wurden die folgenden Einstellungen am MRT gewählt: 33 Schichten, aufsteigende Reihenfolge der Schichtenmessung, Schichtdicke= 3 mm, Sichtfeld (FOV) 200x 200 mm, 64x 64 Matrix, Voxelgröße 3 x 3 x 3 mm. Repetitionszeit 3400 ms, Echo Zeit 40 ms, Kippwinkel 90°.

Vorzeitig terminierte Messungen wurden als unvollständige Datensätze für die weitere Analyse verwendet. Die Länge der einzelnen Messungen für jeden Probanden sind in Tabelle 1 dargestellt. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Probanden wurden alle Datensätze auf dieselbe Messdauer gekürzt. Die kürzeste Messung umfasste 163 „Volumes“, wobei ein „Volume“ einer vollständigen Messung aller Schichten des Gehirns entspricht und jeweils die Dauer der Repetitionszeit (2,25s) benötigt. Alle Datensätze wurden auf dieselbe Länge von 150 „Volumes“, entsprechend einer Messdauer von 8 min 30s, für die weitere Analyse gekürzt. Die ersten fünf „Volumes“ pro Messung wurden entfernt, um

mögliche technische Artefakte des MRT-Scanners zu reduzieren (FEAT User guide, 2016).

#### 4.4 Bewegungskorrektur

Zum Vergleich von Kopfbewegung zwischen Ketamin- und Placebogabe wurden jeweils drei Bewegungskorrekturparameter für Translation (x,y,z) und die Rotationswinkel um die jeweiligen Achsen ( $\varphi$  Phi,  $\vartheta$  Theta,  $\psi$  Psi) bestimmt. Der mittlere Bewegungsumfang eines Probanden wurde als Durchschnitt aller Bewegungswerte der „Volumes“ im Vergleich zum Durchschnittswert einer Messsitzung definiert. Der Bewegungsumfang eines Probanden in Translation wurde als Betragsvektor nach der folgenden Formel berechnet:

$$D(\text{displacement}) = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

Um die Rotationen vergleichen zu können, wurde der Betrag des Eulerwinkels für jedes Volume berechnet und ein Durchschnittswert für jede Messsitzung eines Probanden berechnet. Der Eulerwinkel wurde mit folgender Formel bestimmt (Van Dijk *et al*, 2012):

$$\text{angle}(Euler) = \arccos\left(\frac{\cos(\varphi) \cdot \cos(\vartheta) + \cos(\varphi) \cdot \cos(\psi) + \cos(\vartheta) \cdot \cos(\psi) + \sin(\varphi) \cdot \sin(\psi) \cdot \sin(\vartheta) - 1}{2}\right)$$

Hierbei entspricht Phi der Rotation um die Z-Achse, Theta der Rotation um die Y-Achse und Psi der Rotation um die X-Achse.

#### 4.5 fMRT-Datenvorverarbeitung („Preprocessing“)

Die funktionellen fMRT-Rohdaten wurden für die weitere Analyse unter Verwendung der Software „Statistical Parametric Mapping 12“ (SPM 12, Wellcome Trust, London, UK) vorverarbeitet. Die Vorverarbeitung beinhaltete die folgenden Schritte:

Bei der *zeitlichen Korrektur der Schichtmessung* („*slice timing correction*“) wurden die einzelnen Schichten nicht entsprechend der Messreihenfolge, sondern entsprechend ihrer zeitlichen Abfolge sortiert. Da im fMRT nur eine Messung einzelner Schichten hintereinander möglich ist, besteht eine zeitliche Differenz zwischen den Daten eines

„Volumes“, welche maximal der Repetitionszeit entsprechen kann. Für die weitere Analyse wurde durch diesen Schritt der Messzeitpunkt für die Daten korrigiert. Anschließend erfolgte die *räumliche Neuausrichtung der Daten anhand der berechneten Bewegungskorrekturparameter („spatial realignment“)*. In diesem Schritt wurden die Durchschnittswerte für Translation und Rotation für jeden Datensatz bestimmt. Alle Daten wurden hinsichtlich ihrer Abweichung zum Durchschnittswert getestet. Die Abweichungen wurden für jedes „Volume“ bestimmt und nach den Ausschlusskriterien untersucht. Anschließend wurden alle Daten durch räumliche Verschiebung an den Durchschnittswert angepasst, um somit die Lokalisation des Gehirns im Koordinatensystem für jede Messung festzulegen. Nachfolgend wurde die *Koregistrierung mit den strukturellen fMRT-Messungen („coregistration“)* durchgeführt, wobei die Koordinaten der funktionellen Daten und des strukturellen fMRT-Bildes aneinander ausgerichtet wurden, um eine spätere Zuordnung von fMRT Daten an anatomische Strukturen zu ermöglichen. Bei der *Segmentierung der strukturellen Daten („segmentation“)* wurde die strukturellen Daten in die drei Hauptkompartimente (graue Substanz, weiße Substanz und Liquor) zerlegt und die Verteilungskarten für jedes Kompartiment definiert. Diese Informationen ermöglichten die Korrektur der fMRT-Analyse in Bereichen, in welchen neuronale Aktivität am ehesten einem Artefakt entspricht, etwa im Liquorsystem oder in der weißen Substanz. Bei der *räumlichen Normalisierung aller individuellen fMRT-Daten auf den Standardatlas („normalisation“)* wurden die koregistrierten Daten der individuellen Gehirne auf einen Standardatlas („MNI space“, Montreal Neurological Institute) angepasst, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Probanden in der Gruppenanalyse zu ermöglichen. Zusammen mit der Koregistrierung ermöglichte dieser Schritt für die spätere anatomische Zuordnung der fMRT-Analyseergebnisse. Bei der abschließenden *Glättung („smoothing“)* wurden alle Voxel mittels Kernel-Regression mit einem Gaußschen Kern und einer Halbwertsbreite (FWHM) von 8 x 8 x 8 mm korrigiert. Dadurch wurden die Werte einzelner Voxel an die benachbarten Voxel angeglichen und somit mögliche Störartefakte einzelner Voxel vor der fMRT-Analyse reduziert.

#### **4.6 fMRT-Analyse**

Die funktionelle Konnektivität wurde berechnet aus der Korrelation zwischen der „seed“-Region und der betrachteten Zielregion. Im Falle der „seed-to-voxel“ Analyse sind dies alle anderen Voxel über den Zeitverlauf der Messung. Hierfür wurden die Daten aus der Vorverarbeitung mittels der „CONN connectivity toolbox V15“ (Gabrieli Lab, Massachusetts, USA) analysiert. Die experimentellen Daten aller Probanden wurden in zwei Gruppen sortiert (Placebo und Ketamin). Die Bewegungsparameter jeder Messung aus der Vorverarbeitung wurden als Kovariaten für die Analyse definiert. Weitere Artefaktkorrekturen erfolgten gemäß den Standards der Analysesoftware. Hierzu zählten die Regression von Signalen aus der weißen Substanz und dem Liquor. Statistische Ausreißer im BOLD-Signal wurden mittels der Methode „Despiking“ identifiziert und entfernt. Unter Verwendung der Hauptkomponentenanalyse wurden BOLD-Signale mit starker Korrelation mit Bewegungsparametern entfernt (CompCor), alle fMRT-Daten erhielten eine Trendbereinigung und Bandbreitenfilterung (0,008 to 0,09 Hz). Diese Bandbreiten wurden in früheren Studien mit neuronaler BOLD-Aktivität assoziiert (Whitfield-Gabrieli und Nieto-Castanon, 2012). Eine weitere Korrektur für Mikrobewegungen wie etwa das komplette Entfernen von Daten mit erhöhten Bewegungskorrekturwerten oder die Bereinigung von statistischen Ausreißern durch Wavelet-Transformation wurde nicht durchgeführt.

Für die „seed-to-voxel“- Analyse wurden die „seeds“ als kugelförmige Bereiche um eine zentrale MNI-Koordinate mit einem Radius von 6 mm definiert. Eine ähnliche Definition der „seeds“ wurde auch bei Woodward *et al* verwendet. Die „seed“-Regionen waren in den folgenden Hirnregionen lokalisiert: posteriorer cingulärer Kortex (PCC) (MNI: 1, -55, 17) für das DMN, linker und rechter Sulcus intraparietalis (MNI: -25 -53 52 / 25 -57 52) für das DAN, der linke und rechte dorsolaterale PFC (MNI: -42 34 20 / 44 36 20) für das ECN und der linken und rechten fronto-insuläre Kortex (MNI: -32 26 -14 / 38 22 10) für das SN (Woodward *et al*, 2011). Für jeden Probanden wurden die durchschnittlichen BOLD-Signalverläufe extrahiert und mittels bivariater Pearson Korrelation mit allen übrigen Voxeln getestet. Die Korrelationskoeffizienten wurden berechnet und mit der Fisher's Z- Transformation für weitere Testungen umgewandelt. Dies diente der Überführung der Korrelationskoeffizienten in den Wertebereich -1 bis +1 und der Bildung einer annähernden Normalverteilung für die nachfolgende Statistik. Die Fisher's Z- Transformation wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$Z = \frac{1}{2} \cdot \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)$$

(Fisher's Z-Wert-Berechnung, r= Pearson Korrelationskoeffizient)

Die hieraus berechneten Karten mit Fisher Z- Werten für jeden „seed“ wurden in die Gruppenanalyse der CONN-Software überführt. Nach der beschriebenen Vorverarbeitung der Daten werden die Messungen für Ketamin und Placebo in der Gruppenanalyse mit Hilfe von Paardifferenztests verglichen. Für die Statistik wurden folgende Schwellenwerte definiert: Signifikanztest Falscherkennungsrate (FDR) der Clusterausdehnung mit p-Wert <0,05 und unkorrigierte Peak-Werte mit p< 0.001. Diese Schwellenwerte werden gemäß den Entwicklern als ausreichend angesehen, um für multiple Tests zu korrigieren (CONN FAQ, 2016).

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des „BrainNet viewer“ (Beijing Normal University, Beijing, China). Die vorhandenen Daten wurden für alle vier „seed“-Regionen unter Verwendung desselben Datensatzes berechnet, weshalb eine zusätzliche Alpha-Fehlerkumulation durch multiple Testung korrigiert wurde. Dies erfolgte durch die Reduktion des Clusterausdehnungsschwellenwerts mit FDR-Korrektur von p< 0,05 auf p< 0,0125 (Bonferroni Korrektur,  $\alpha$ -Wert 0,05 dividiert durch die Anzahl der Tests). Für alle signifikanten Cluster der Gruppenanalyse wurden die durchschnittlichen Z-Werte für die weitere Analyse extrahiert. Die weitere Statistik erfolgte mit SPSS Statistics Version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Es wurden Differenzwerte der Z-Werte (Ketamin- Placebo) gebildet. Diese Differenzwerte wurden in einer Statistik mit Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität für die Unterscheidung zwischen Placebo und Ketamin getestet. Hierfür wird die „Area under the curve“ (AUC) der ROC-Kurven zur Berechnung dieser Parameter verwendet.

#### **4.7 Vergleich der funktionellen Konnektivität mit den klinischen Scores PANSS und 5D-ASC**

Die PANSS und 5D- ASC Skalen mit den entsprechenden Unterkategorien wurden direkt vor und nach jeder MRT-Sitzung bestimmt. Mit Hilfe von Paardifferenztests wurde getestet, ob signifikante Unterschiede der Werte zwischen den Messsitzen

bestanden. Auch für diese Werte wurden Differenzscores (Ketamin- Placebo) bestimmt. Die insgesamt acht verschiedenen Unterkategorien beider Messskalen wurden auf Korrelation mit den signifikanten Ergebnissen der fMRT-Analyse mittels bivariater Pearson Korrelation und  $p < 0,00625$  getestet (Bonferroni-Korrektur, acht Tests).

Zusätzlich erfolgte eine Korrelationstestung zwischen den klinischen Scores und der ursprünglichen Dauer einer Messsitzung vor Kürzung der Messergebnisse auf eine einheitliche Länge mit bivariater Pearson Korrelation. Dies erlaubte Rückschlüsse darauf, ob ein Score signifikant mit dem vorzeitigen Abbruch einer Messung korrelierte und ob somit ein indirekter Einfluss der Bewegung auf die weitere Analyse bestand.

# 5. Ergebnisse

## 5.1 Ausschluss von Probanden aus der Studie

Die jeweils ersten fMRT-Messungen von zwei Probanden mussten vorzeitig beendet werden, da diese über klinische Symptome einer Panikattacke mit Tachykardie klagten, sodass die Messung durch die Studienleiter terminiert wurde. Ein Proband hatte S-Ketamin, der andere Proband das Placebo erhalten. Diese Probanden wurden bei einer fehlenden Messsitzung von der weiteren Studie ausgeschlossen. Bei fünf weiteren Probanden erfolgte ein Ausschluss bei der zweiten Messsitzung. Alle Probanden hatte Ketamin in dieser Messsitzung erhalten und wurden bei Auftreten von klinischen Symptomen wie etwa Halluzinationen unruhig, sodass vermehrt Bewegungen auftraten. Bei erhöhtem Verletzungsrisiko für die Probanden wurden die Messungen abgebrochen, bevor eine rs-fMRT-Messung möglich war. Von den verbliebenen siebzehn Probanden (N=17) konnten nur bei fünf Probanden alle 400 „Volumes“ der rs-fMRT-Messung nach Ketamingabe gemessen werden (siehe Tabelle 1). Bei allen weiteren Probanden wurde die Messung aufgrund vergleichbarer Symptome wie bei den exkludierten Probanden vorzeitig beendet. Auf Gruppenebene ließ sich mittels bivariater Pearsonkorrelation zwischen der veränderten Messdauer und der Veränderung der klinischen Symptomscores (Ketamin- Placebo) keine signifikante Korrelation nachweisen (siehe Tabelle 2). Die Länge der gekürzten analysierten rs-fMRT Messungen von acht Minuten und dreißig Sekunden ist vergleichbar mit anderen aktuell publizierten fMRT Studien (3-11 min) (Birn *et al*, 2013).

## 5.2 Kopfbewegungen

Die mittleren Bewegungsabweichungen in der Translation und Rotation unterschied sich auf Gruppenebene nicht signifikant zwischen den Ketamin- und Placebomessungen (Translation: p-Wert 0,9673 und Rotation: p-Wert 0,5259). Die mittleren Bewegungsabweichungen für die Translation und Rotation jedes Probanden sind in Tabelle 3-4 sowie grafisch mittels Boxplots für die Gruppen (Placebo und Ketamin) in Grafik 2 dargestellt.

### **5.3 Veränderungen der funktionellen Konnektivität durch Ketamin**

Die signifikanten Ergebnisse der Gruppenanalyse ohne Korrektur für multiple Testung (Bonferroni Korrektur) werden grafisch für jede „Seed“-Region jeweils für Ketamin- und Placebomessungen in Grafik 3 dargestellt. In der vorliegenden Analyse konnten ausschließlich positive Korrelationen nachgewiesen werden. Statistisch signifikante negative Korrelationen mit den „seed“-Regionen konnten nicht auftreten. Zur Visualisierung der Unterschiede zwischen Placebo- und Ketaminmessungen wurden Kontrastkarten berechnet, welche statistisch signifikante Unterschiede ohne Korrektur für multiple Testung (Bonferroni-Korrektur) zwischen den Placebo- und Ketaminmessungen für jede Seed-Region darstellen. Die Ergebnisse der Konnektivitätsanalyse sind in der Tabelle 5 und der Abbildung 4 dargestellt. Ohne Bonferroni-Korrektur konnte in allen untersuchten Ruhezustandsnetzwerken eine signifikante Veränderung der funktionellen Konnektivität nachgewiesen werden. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur waren folgende Korrelationen weiterhin statistisch signifikant: Eine erhöhte positive Korrelation zwischen dem Exekutivkontrollnetzwerk und linken anterioren Cingulum einerseits sowie dem linken Gyrus frontalis superior andererseits sowie eine verringerte positive Korrelation bei Ketamin zwischen dem Exekutivkontrollnetzwerk mit linken Sulcus calcarinus und zwischen dem Salienznetzwerk und dem rechten Sulcus calcarinus. Die Verteilung der Delta z-Werte im Gruppenvergleich ist in Boxplots in der Abbildung 5 dargestellt. Die vier statistisch signifikanten Korrelationen nach Bonferroni Korrektur wurden mittels ROC-Kurven hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität zur Unterscheidung zwischen Ketamin- und Placebogabe untersucht. Es ergaben sich folgende AUC-Werte: 0,934 für Exekutivkontrollnetzwerk- anteriores Cingulum, 0,869 für Exekutivkontrollnetzwerk- Gyrus frontalis superior, 0,818 für Exekutivkontrollnetzwerk- Sulcus calcarinus und 0,862 für Salienznetzwerk- Sulcus calcarinus (siehe auch Grafik 6).

### **5.4 Korrelation mit klinischen Symptomscores**

Die mittleren Differenzwerte der klinischen Parameter PANSS und 5D-ASC auf Gruppenebene sind jeweils für Ketamin und Placebo in der Tabelle 6 dargestellt. Alle Subkategorien der klinischen Parameter unterschieden sich statistisch signifikant

zwischen Ketamin und Placebo. Alle Skalenwerte zeigten höhere Werte nach Ketamingabe gegenüber dem Placebo.

Bei der Pearson- Korrelationstestung zwischen den Differenzwerten der klinischen Parameter und der funktionellen Konnektivität aus der fMRT-Analyse wurden ohne Korrektur für multiple Testung drei statistisch signifikante Korrelationen nachgewiesen: Negativsymptome (PANSS) mit der Konnektivität Exekutivkontrollnetzwerk- Sulcus calcarinus und Salienznetzwerk- Sulcus calcarinus. Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Konnektivität Ruhezustandsnetzwerk- superiorer Parietallappen mit der Subkategorie VIR (5D-ASC) nachgewiesen werden (siehe Tabelle 7).

Nach Bonferroni Korrektur war nur die Korrelation zwischen den Negativsymptomen (PANSS) und die funktionelle Konnektivität zwischen Salienznetzwerk und Sulcus calcarinus statistisch signifikant. Die Korrelation ist mittels Scatterplot in Grafik 7 dargestellt.

# 6. Diskussion

## 6.1 Ausschlusskriterien und Datenprozessierung

Der Ausschluss von weiblichen Probanden aus der Studie erfolgte zur Reduktion der notwendigen Screenings vor Studienbeginn, da bei weiblichen Probanden im Rahmen einer Medikamentenstudie zusätzlich eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden muss. Der Ausschluss von weiblichen Probanden reduziert die Aussagekraft der Studienergebnisse in Bezug auf die Gesamtbevölkerung, da aktuelle fMRT-Studien geschlechtsspezifische Unterschiede im rs-fMRT von gesunden Probanden, z.B. im PFC, nachweisen konnten (Zuo *et al*, 2010). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede der Ruhezustandsaktivität, welche unabhängig von der Wirkung von Ketamin auftreten, gehen jedoch über die Fragestellung der vorliegenden Studien hinaus. Es ist davon auszugehen, dass diese geschlechtsspezifischen Unterschiede eine mögliche Ursache für zusätzliche Varianz der Daten gewesen wären, welche die Sensitivität der Studienergebnisse bei begrenzter Probandenanzahl hätte reduzieren können.

Aufgrund von vermehrter Unruhe nach Gabe von Ketamin mussten einzelne Messungen vorzeitig terminiert werden, weshalb sich die rs-fMRT-Messdauern zwischen den Probanden unterschieden (siehe Tabelle 1). Zur weiteren Analyse wurden die Messungen auf eine einheitliche Dauer gekürzt, um die Messdauer als mögliche Ursache für die Varianz von Messwerten auszuschließen. Weiterhin wurde der statistische Einfluss von Wachheitsreduktion bei Probanden mit längeren Messungen reduziert, welche unabhängig von Ketamineffekten Veränderungen im fMRT induzieren kann (Liu *et al*, 2020). Andererseits wurden durch dieses Vorgehen Messwerte von Probanden entfernt, welche den vordefinierten Kriterien an das fMRT-Experiment entsprachen. Da im vorliegenden Experiment die rs-fMRT-Messungen der letzte Teil jeder Messsitzung waren, könnte auch die Gesamtdauer der Messung eine zusätzliche Ursache für eine vermehrte motorische Unruhe gewesen sein, welche unabhängig von der Ketaminwirkung auftrat und zwischen den Probanden unterschiedlich ausgeprägt war.

## 6.2 Kopfbewegungen

Kopfbewegungen sind eine wichtige Quelle von Artefakten in fMRT Studien, da sie Veränderungen des BOLD-Signals an den äußeren Kanten des Gehirns verursachen können, welche nicht neuronale Aktivität repräsentieren und somit falsch-positive Ergebnisse verursachen können (Havsteen *et al*, 2017). In der vorliegenden Studie mussten einzelne Messungen vorzeitig beendet werden, da vermehrte Kopfbewegungen in der Ketamingruppe aufgetreten waren. Die psychomimetischen Effekte von Ketamin wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen legen einen Zusammenhang zwischen Bewegung und Ketaminwirkung nahe (Maltbie *et al*, 2017). Das durchschnittliche Bewegungsausmaß der Probanden wurde für jede Messung berechnet und als Betragsvektor der Translation und für die Rotation als Eulerscher Winkel dargestellt (siehe Tabelle 3 und 4). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Ketamin- und Placebogruppe gefunden werden. Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass die Ergebnisse der fMRT-Analyse wenig durch Bewegungsartefakte beeinflusst wurden und signifikante Ergebnisse, auch in den Kantenbereichen des Gehirns wie dem Okzipitalhirn, Änderungen der neuronalen Aktivität repräsentieren. Einen fehlenden Einfluss der Gabe von Ketamin auf den Bewegungsumfang der Probanden wurde auch in anderen Studien beschrieben (Khalili-Mahani *et al*, 2015; Joules *et al*, 2015). Kopfbewegungen erscheinen aufgrund dessen kein sicherer Marker für die Wirkung von Ketamin zu sein. Eine Kopffixierung wäre eine mögliche zusätzliche Maßnahme zur Reduktion von Kopfbewegungen gewesen, um einzelne Messungen verlängern zu können, und die allgemeine Datenqualität durch die Verminderung von Bewegungsartefakten zu verbessern. Eine Kopffixierung wurde im vorliegenden Experiment nicht durchgeführt, da diese bei einzelnen Probanden unabhängig von der Medikamentenwirkung die Unruhe hätten verstärken können und zusätzlich durch Fixierung ein erhöhtes Risiko für Verletzungen bestanden hätte. Obwohl Ketamin in der klinischen Anwendung auch zur Sedation eingesetzt werden kann, war eine sedierende Wirkung in der vorliegenden Studie nur initial nach der ersten Bolusgabe und nicht während der rs-fMRT-Messung zu erwarten, da hierfür Dosierungen von etwa 1 mg/kg Körpergewicht notwendig sind (Reese *et al*, 2018).

### 6.3 Funktionelle Konnektivität

In der Gruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass ohne Korrektur für multiple Testung in allen Netzwerken Veränderungen der Konnektivität auftraten (siehe Tabelle 5, Grafik 2). Es konnten keine signifikanten negativen Korrelationen im Sinne einer Deaktivierung einer Hirnregion bei vermehrter Aktivierung der „seed“-Region gefunden werden, sodass alle signifikanten Korrelationen positiv waren. Am meisten veränderte Korrelationen ließen sich bei den vier „seed“-Regionen in Bezug zum ECN nachweisen. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit einer aktuellen Übersichtsarbeit zur rs-fMRT Experimenten zur Wirkung von Ketamin, bei der alle Studien Veränderungen der Konnektivität im Ruhezustand und die meisten Studien eine globale Zunahme der funktionellen Konnektivität nach Medikamentengabe nachweisen konnten (Haaf *et al*, 2018).

Die erhöhte funktionelle Konnektivität ist vereinbar mit der Wirkungstheorie von Ketamin durch die NMDA-Rezeptorblockade von inhibitorischen Interneuronen mit  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Rezeptoren (GABA) mit konsekutiver Aktivierung im Frontalhirn (Widman AJ und McMahon LL, 2018). Hierbei wird davon ausgegangen, dass Pyramidenzellen, welche in hoher Dichte im PFC vorkommen, physiologisch dauerhaft durch GABAerge Interneurone inhibiert werden und Medikamente, welche NMDA-Rezeptoren blockieren, diese Hemmung reduzieren. Als Folge treten eine vermehrte Exzitation und Projektion von neuronaler Aktivität in andere Hirnregionen auf. Ein Beispiel für diese Veränderung ist die Beziehung zwischen den großen Ruhenetzwerken: Es besteht eine physiologische Antikorrelation zwischen den „aufgabenaktivierten“ Netzwerken wie dem ECN, SN sowie DAN und dem „ruheaktivierten“ DMN (Fleming *et al*, 2019). Der Nachweis von vermehrter funktioneller Konnektivität des ECN und SN mit anderen Hirnregionen im vorliegenden Experiment könnte Ausdruck einer gestörten Regulation dieser Antikorrelation sein. Dies wäre vereinbar mit dem Nachweis von verminderter funktioneller Konnektivität im DMN nach Ketamin-Gabe in anderen fMRT-Studien (Bonhomme *et al* 2016, Scheidegger *et al* 2012). Im vorliegenden Experiment ließen sich keine negativen Korrelationen nachweisen, sodass eine Antikorrelation im Sinne einer Reduktion der funktionellen Konnektivität im DMN nicht nachweisbar war. Da die DMN-Konnektivität nur geringe Veränderungen nach Gabe von Ketamin im Vergleich zum Placebo zeigte, wäre es weiterhin denkbar, dass der gewählte „seed“

im PCC nicht vollständig repräsentativ für die gesamte funktionelle Konnektivität im DMN ist.

Der Ursprung der durch Ketamin induzierten Antikorrelation zwischen „aufgabenaktivierten“ und „ruheaktivierten“ Netzwerken ist bisher nicht vollständig untersucht. Aktuelle Forschungsergebnisse betonen hierbei die Rolle des ACC aufgrund der anatomischen Aufteilung in den dorsalen und subgenualen Anteil. Der dorsale Anteil zeigte eine Konnektivität mit dem PFC sowie Parietalkortex und wird durch Ketamin aktiviert. Der subgenuale Anteil, welcher mit vor allem mit subkortikalen Regionen wie der Amydala, Hippocampus oder Hypothalamus verbunden ist, wird hingegen durch Ketamin inaktiviert (Haaf *et al*, 2018). Dies könnte eine zusätzlich zur Disinhibitionstheorie im PFC eine Erklärung für die Erhöhung der funktionellen Konnektivität von „aufgabenaktivierten“ Regionen durch Ketamin sein.

#### **6.4 Korrelationstestung von klinischen Symptomscores und fMRT**

Die signifikanten Ergebnisse der fMRT-Analyse wurden bezüglich ihrer Korrelation mit den Veränderungen der klinischen Scores 5D-ASC und PANSS getestet. Hinsichtlich der Konnektivitätsveränderungen ist speziell der Sulcus calcarinus von Interesse, da dieser als Teil des Okzipitallappens räumlich weit vom Frontalhirn und somit vom SN und ECN getrennt ist. In einem aktuellen Review von Paneri *et al* wurde eine mögliche regulatorische Funktion des PFC in Hinblick auf die Aktivität des primären visuellen Kortex, zu welchem auch der Sulcus calcarinus zählt, berichtet (Paneri und Gregoriou, 2017). Hierbei zeigte sich in Elektroenzephalografie (EEG)-Studien eine Synchronisation zwischen dem visuellen Kortex und dem PFC mit Einfluss auf die visuelle Aufmerksamkeit der Probanden. In der vorliegenden Studie wurde die positive Korrelation durch Ketamin eher gemindert.

Nur eine Korrelation zwischen einem klinischen Symptomscore und der Änderung der funktionellen Konnektivität ist nach der Korrektur für multiple Testung signifikant. Es handelt sich hierbei um die Korrelation zwischen der verringerten funktionellen Konnektivität zwischen SN und dem Sulcus calcarinus rechts, sowie den Negativsymptomen der PANSS. Die Korrelation zwischen den Parametern ist invers. Probanden mit einem hohen Anstieg der Negativwerte des PANSS durch Ketamin zeigten geringe Änderungen der funktionellen Konnektivität und Probanden mit

größeren Änderungen der funktionellen Konnektivität nur geringe Änderungen der Symptomscores. Die verminderte Korrelation zwischen SN und Sulcus calcarinus könnte hierbei Zeichen für eine gestörte Steuerung des visuellen Kortex durch das Frontalhirn sein, welcher die Verarbeitung visueller Informationen und die Aufmerksamkeit steuert (Paneri und Gregoriou, 2017).

Eine inverse Korrelation ließ sich auch bei Ketamingabe in einer Studie an Patienten mit therapieresistenter Depression zwischen der funktionellen Konnektivität des subgenualen ACC und dem PFC sowie den PANSS-Werten nachweisen (Wong *et al*, 2016). Es ist daher möglich, dass die gefundene Veränderung der funktionellen Konnektivität über eine weitere Region, in diesem Fall dem ACC, vermittelt werden könnte. Der subgenuale Anteil des ACC wird bei Gesunden durch Ketamin gehemmt und ein antidepressiver Effekt durch Ketamin in dieser Region vermutet (De Simoni *et al*, 2013). Die Antikorrelation zwischen dem dorsalen Anteil, der für die Aufmerksamkeitssteuerung zuständig ist, und dem subgenualen Anteil konnte in Studien nachgewiesen werden (Haaf *et al*, 2018). Eine mögliche Erklärung für die gefundene inverse Korrelation der beiden Parameter in der vorliegenden Studie könnte daher die unterschiedliche Wirkung von Ketamin auf Bestandteile des ACC sein, welcher sich zwischen den einzelnen Probanden unterschieden haben könnte. Die Vermittlung über eine Zwischenregion wäre in diesem Zusammenhang auch eine mögliche Erklärung für die Korrelation zwischen den BOLD-Signalen zweier funktional getrennter Areale wie dem primären visuellen Kortex und dem Saliennetzwerk.

## 6.5 Vergleich mit Studienergebnissen bei Schizophrenie

Die Gabe von Ketamin bei gesunden Probanden kann Symptome bei gesunden Probanden verursachen, welche vergleichbar mit den Positiv- und Negativsymptomen einer Schizophrenie sind (Driesen *et al*, 2013). Eine zentrale Region zur Erforschung der Pathologie der Schizophrenie ist der DLPFC, da dieser mit Exekutivfunktionen, wie etwa dem Arbeitsgedächtnis, assoziiert ist, welche bei Schizophrenie eingeschränkt sind (Potkin *et al* 2009). Potkin *et al* untersuchten die funktionelle Konnektivität des DLPFC bei Patienten mit Schizophrenie in einer aufgabenbezogenen fMRT-Studie und konnten zeigen, dass Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Probanden bei gleicher Testperformance eine erhöhte Aktivierung im DLPFC zeigten. Die Autoren interpretieren dies als eine verminderte Effizienz der DLPFC-Aktivierung, welche sich in Form von Hypo- und Hyperaktivität in Abhängigkeit von der gewählten Aufgabe manifestieren kann. Ein möglicher Erklärungsansatz für die Diskrepanz zwischen DLPFC-Aktivierung und der Leistung in Tests des Arbeitsgedächtnisses wurden durch Krystal *et al* in Form der invertierten U-Kurve des kortikalen Outputs beschrieben (Krystal *et al* 2017). Dieses Modell besagt, dass das Verhältnis vom kortikalen Input zum Output, was z.B. einer erhöhten Leistung in Arbeitsgedächtnistests entsprechen kann, sich nur begrenzt steigern lässt und ab einem bestimmten Punkt der Aktivierung zu einem verminderten Output führt. Im frühen Krankheitsverlauf führt zu einer vermehrten Aktivierung des DLPFC zu einer Hyperkonnektivität, welches in späteren Stadien zur einer Herunterregulierung der synaptischen Verbindung mit konsekutiv reduzierter Konnektivität führt (Krystal *et al* 2017). Hinsichtlich der Hyperkonnektivität des DLPFC, welcher Teil des ECN ist, in der Frühphase der Erkrankung sind die vorliegenden Ergebnisse daher vergleichbar. Statistisch signifikant waren die erhöhte funktionelle Konnektivität mit dem Gyrus frontalis superior sowie dem anterioren Cingulum und die verminderte Konnektivität mit dem Sulcus calcarinus. Whitfield-Gabrieli *et al* untersuchten an gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie die Ruhezustandsaktivität und konnten neben der Hyperkonnektivität im DLPFC zusätzliche eine Hyperaktivität in Form einer eingeschränkten Hemmung des ECN durch das DMN nachweisen. Das Ausmaß der Einschränkung der Antikorrelation zwischen DMN und ECN war korreliert mit der Psychopathologie der Patienten (Whitfield-Gabrieli *et al*, 2009). Das Prinzip der Hyperaktivität wäre hierbei vergleichbar mit der vermehrten Aktivierung des DLPFC durch GABAerge

Disinhibition bei Ketamingabe. In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine Antikorrelation zwischen dem DMN und dem ECN nachgewiesen werden. Dies könnte einerseits daran liegen, dass die Hyperkonnektivität ähnlich wie bei akuter Medikamentengabe früher auftritt, als die Veränderungen der Netzwerkregulation bei Schizophrenie. Eine weitere Erklärung könnte die geringe Dosierung von Ketamin im vorliegenden Experiment sein, da bei Patienten mit Schizophrenie die Hyperaktivität mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert ist.

In der Studie von Woodward *et al* konnte bei Patienten mit Schizophrenie eine Veränderung der funktionellen Konnektivität des ECN und DMN nachgewiesen werden. Es konnte eine Überlappung der funktionellen Konnektivität zwischen ECN und DMN bei Patienten mit Schizophrenie bei gleichzeitig reduzierter funktioneller Konnektivität von ECN und DAN nachgewiesen werden. Das SN war nicht beeinflusst (Woodward *et al*, 2011). Vergleichbar mit den Ergebnissen der Hyperaktivität konnte im vorliegenden Experiment keine Veränderung der Konnektivität im DMN nachgewiesen werden, welche nach Korrektur für multiple Testung signifikant war. Aufgrund dessen ist die Aussagekraft der Studienergebnisse bezüglich Veränderungen im DMN eingeschränkt.

Veränderungen der funktionellen Konnektivität im SN wurden durch Woodward *et al* nicht nachgewiesen. Diese zeigten sich jedoch in der vorliegenden Studie sowie anderen Ketaminstudien (Fleming *et al* 2019). Auch in einer weiteren Schizophreniestudie konnte ein Einfluss der Erkrankung auf die Dysfunktion des SN als Kernsymptom beschrieben werden (Palaniyappan und Liddle, 2012).

## **6.6 Zukünftige Fragestellungen**

Hinsichtlich des Bewegungsumfanges der Probanden stellt sich für zukünftige Studien die Frage, ob längere rs-fMRT Messungen mit stärkeren Bewegungsartefakten analysiert werden können. Hierfür wären zusätzliche Korrekturmechanismen wie etwa die synchrone Aufzeichnung der Atembewegungen sinnvoll. Möglicherweise könnten Unterschiede zwischen Probanden mit stärkeren Kopfbewegungen auch Wirkunterschiede zwischen den gesunden Probanden zeigen, die bisher nicht differenziert werden konnten.

Zukünftige Studien zur Wirkung von Ketamin auf die funktionelle Konnektivität des gesunden Gehirns erfordern ein genaueres Verständnis der Dosis-

Wirkungsbeziehung des Medikaments. Bisherigen Studien verwendeten unterschiedliche Dosierungen und Zeitpunkte der fMRT-Messung, sodass ein Rückschluss auf entsprechende Plasmawirkungsspiegel erschwert ist. Bisherige Studien konnte keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Ketamin und den Veränderungen der Hirnkonnektivität nachweisen. Dies ist auch in der vorliegenden Studie eine Schwierigkeit, da ein Rückschluss auf die auftretenden Plasmaspiegel von Ketamin nur durch Kalkulation, etwa durch die Software „STANPUMP“ möglich ist. Zukünftige Studien könnten durch die Bestimmung von Ketaminplasmaspiegeln oder durch Infusionsregime mit entsprechenden festgelegten Zielkonzentrationen eine Untersuchung von Dosis-Wirkungsbeziehungen der funktionellen Konnektivität ermöglichen.

Weiterhin könnten durch Kombination des fMRTs mit anderen Untersuchungsmethoden, etwa dem EEG, zusätzliche Informationen gewonnen werden. Ein Beispiel hierfür sind BOLD-Signale von Regionen, die häufiger durch Bewegungsartefakte beeinflusst werden, wie beim Sulcus calcarinus bzw. dem Okzipitalhirn. Durch die Untersuchung der elektrischen Aktivität dieser Region könnte getestet werden, ob auch im EEG Korrelationen mit dem Frontalhirn auftreten und die gefundenen Korrelationen auch ein Korrelat in der neuronalen Aktivität beider Regionen haben.

Bei der Untersuchung der funktionellen Konnektivität durch die „seed-to-voxel“-Analyse reduziert die alpha-Fehlerkumulation durch multiple Testung die Sensitivität der Studienergebnisse. Es können in Abhängigkeit von der Anzahl der Probanden weniger Regionen untersucht werden bzw. bei einer hohen Anzahl von statistischen Tests müssten mehr Ergebnisse als statistisch nicht signifikant eingeschätzt werden. Eine mögliche Alternative könnte für zukünftige Studien die Reduktion auf weniger „seed“-Regionen, etwa dem SN sein. Diese Regionen könnten in verschiedenen Konzentrationen in mehreren Sitzungen untersucht werden, um somit eine Dosis-Wirkungsbeziehung aufzeigen zu können. Dieser Ansatz würde auch eine Retest-Reliabilitätstestung der bisherigen Studienergebnisse ermöglichen. Ein solcher Ansatz wurde bereits durch De Simoni *et al*/ publiziert, wobei Probanden unterschiedliche Zielplasmakonzentrationen (50 und 75ng/ml) Ketamin in zwei Sitzungen erhielten und die Stabilität der Ergebnisse überprüft wurde (De Simoni *et al*, 2013).

Eine weitere zukünftige Fragestellung ist, ob Korrelationen zwischen kortikalen Regionen nur ein indirekter Effekt, vermittelt durch die erhöhte Konnektivität mit subkortikalen Regionen wie etwa dem Thalamus sein könnten. So könnte etwa mit der „seed-to-voxel Analyse“ für Sulcus calcarinus und SN als „seeds“ erneut Konnektivitätskarten erzeugt und Überlappungen der Konnektivität gefunden werden. Diese Überlappungen der funktionellen Konnektivität könnten auf Regionen hindeuten, die beide Regionen aktivieren bzw. inhibieren.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Messung der klinischen Parameter vor und nach der MRT-Messung mit verschiedenen Messparadigmen, wobei die rs-fMRT Messung zum Ende des Experiments erfolgte. Dieser Studienaufbau erlaubte keine Messung der Ketamineffekte im Zeitverlauf. Auch in aktuellen Publikationen bestehen große Unterschiede in der Zeit zwischen der Ketamingabe und fMRT-Messung. Eine zukünftige Fragestellung wäre die Abhängigkeit der Effekte von Ketamin über den Zeitverlauf. Studien mit variablen Zeitpunkten der fMRT-Messungen können dabei helfen, den zeitlichen Verlauf der Wirkung von Ketamin auf das Gehirn genauer zu charakterisieren.

### **6.7 Zusammenfassung:**

In der vorliegenden Studie ließen sich signifikante Veränderungen der funktionellen Konnektivität sowie der klinischen Symptomscores zwischen Placebo und Ketamin nachweisen. Weiterhin ließ sich eine statistisch signifikante inverse Korrelation zwischen den klinischen Score für Negativsymptome des PANSS und der funktionellen Konnektivität zwischen SN und Sulcus calcarinus nachweisen.

# 7. Anhang:

## 7.1 Tabellen

**Tabelle 1.**

Anzahl der gemessenen Volumes für jeden Probanden in der Ketamin- und Placebomessung.

<b>Proband Nr.</b>	<b>Placebo (Zahl der Volumes)</b>	<b>Ketamin (Zahl der Volumes)</b>
1	400	400
2	400	400
3	400	202
4	400	204
5	400	320
6	400	315
7	400	199
8	400	290
9	400	163
10	400	200
11	400	400
12	400	400
13	315	320
14	400	241
15	400	200
16	400	302
17	400	400
<b>Kürzeste Messung</b>	315	163
<b>Durchschnitt</b>	395	291,53
<b>Paardifferenztest</b>	<b>p-Wert</b>	0,00025

**Tabelle 2.**

Korrelationstestung auf Gruppenebene zwischen Messdauer (Differenz der Volumes Placebo-Ketamin) und der Differenz der Werte der klinischen Symptomscores (Ketamin- Placebo) mittels bivariater Pearson-Korrelation ( $p < 0,05$ ) ohne Korrektur für multiple Testung.

<b>Parameter</b>	<b>Pearson Korrelation r</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
Positivsymptome	0,041	0,875
Negativsymptome	0,208	0,423
Summe	0,067	0,797
OBN	0,305	0,797
DED	0,224	0,388
VRS	0,053	0,84
AUA	0,0001	0,999
VIR	0,17	0,948

Abkürzungen: “oceanic boundlessness” (OBN), “dread of ego dissolution” (DED), “visionary restructuring” (VRS), “auditory alterations” (AUA) and “vigilance reduction” (VIR).

**Tabelle 3.**

Mittlere Bewegung in Translation aller Probanden berechnet als Mittelwert der Bewegungskorrekturparameter ( $D = \sqrt{(x^2 + y^2 + z^2)}$ ) in mm)

<b>Proband Nr.</b>	<b>Placebo</b>	<b>Ketamin</b>
1	0,317	0,637
2	0,619	0,393
3	0,416	0,93
4	0,336	0,264
5	0,295	0,325
6	1,435	0,614
7	0,234	0,285
8	0,223	0,756
9	1,294	0,455
10	1,518	0,9
11	0,316	0,216
12	0,422	0,756
13	1,089	0,499
14	0,327	1,447
15	0,406	0,256
16	0,382	0,7
17	0,543	0,651
<b>Mittelwert</b>	0,598	0,593
<b>Paardifferenztest</b>	<b>p-Wert</b>	0,967

**Tabelle 4.**

Mittlerer Euler Winkel der Rotation aller Probanden

(Eulerscher Winkel=  $\arccos((\cos(\phi) \cdot \cos(\theta) + \cos(\phi) \cdot \cos(\psi) + \cos(\theta) \cdot \cos(\psi) + \sin(\phi) \cdot \sin(\psi) \cdot \sin(\theta) - 1) / 2)$ )

<b>Proband Nr.</b>	<b>Placebo</b>	<b>Ketamin</b>
1	0,016	0,007
2	0,017	0,009
3	0,014	0,012
4	0,03	0,01
5	0,013	0,011
6	0,027	0,033
7	0,005	0,005
8	0,004	0,035
9	0,016	0,011
10	0,054	0,011
11	0,015	0,009
12	0,012	0,017
13	0,014	0,004
14	0,005	0,017
15	0,016	0,005
16	0,008	0,011
17	0,007	0,024
<b>Mittelwert</b>	0,016	0,014
<b>Paardifferenztest</b>	<b>p-Wert</b>	0,526

**Tabelle 5.**

Signifikante Änderungen der funktionellen Konnektivität im Vergleich zwischen Ketamin und Placebo nach Bonferroni Korrektur.

Netzwerk	Kontrast	Hirnregion	MNI Koordinaten			Cluster	Cluster	Peak		
			X	Y	Z	in Voxeln	p-FDR	p-Wert	T	Beta
Exekutives Kontrollnetzwerk	Ket>Pla	L. anteriores Cingulum	-9	50	14	109	0,000009	0,00002	6,40	0,25
		L. Gyrus frontalis superior	-24	59	11	47	0,003094	0,000139	5,82	0,22
		R. medialer Temporallappen	54	-25	-13	35	0,025101	0,000012	6,97	0,18
		R. Gyrus angularis	51	-46	32	32	0,037861	0,0000024	6,15	0,25
		R. superiorer Temporallappen	63	-10	8	25	0,041278	0,000012	6,44	0,22
	Ket<Pla	L. Sulcus calcarinus	-6	-79	14	58	0,000789	0,000003	5,51	0,29
		R. Sulcus calcarinus	21	-67	11	22	0,046823	0,000097	4,95	0,2
Salienznetzwerk	Ket>Pla	keine signifikante Ergebnisse	-	-	-	-				
		R. Sulcus calcarinus	3	-64	20	80	0,000065	0,000034	5,93	0,32
	Ket<Pla	L. Gyrus frontalis	-9	50	26	30	0,012562	0,000153	5,09	0,3
Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk	Ket>Pla	L. Gyrus Praecentralis	-45	8	38	39	0,018011	0,000003	6,39	0,26
	Ket<Pla	keine signifikante Ergebnisse	-	-	-	-				
Ruhezustandsnetzwerk	Ket>Pla	L. superiorer Parietallappen	-15	-70	44	22	0,047821	0,000048	6,18	0,15
	Ket<Pla	L. Rolandische Operculum	-60	11	5	29	0,040535	0,000055	5,87	0,27

Anmerkung: Abkürzungen: cluster p-FDR (Korrektur für multiple Korrektur „False discovery rate“), peak p-Wert (unkorrigierte p-Werte), T (einfacher t-Test), Beta (Fisher's Z-transformierte Korrelationskoeffizienten)

**Tabelle 6.**

Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Werte der klinischen Symptomscores auf Gruppenebene im Vergleich zwischen Placebo und Ketamin. Darstellung der Ergebnisse des Zweistichproben t-Tests zwischen beiden Gruppen mittels t-Wert und p-Wert.

Parameter	Placebo	Ketamin	T	P
	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittelwert (Standardabweichung)		
PANSS Summe	0 (0)	41,71 (19,40)	8,6	<0,0001
PANSS positiv	0 (0)	10,29 (6,65)	6,19	<0,0001
PANSS negativ	0 (0)	8 (4,98)	6,42	<0,0001
OBN	1,88 (5,10)	104,8 (56,31)	7,47	<0,0001
DED	2,43 (5,11)	79,59 (47,22)	5,99	<0,0001
VRS	1,60 (2,93)	55,56 (41,07)	4,49	<0,0001
AUA	1,25 (2,39)	41,23 (39,30)	4,32	<0,0001
VIR	4,14 (7,54)	60,96 (25,76)	5,19	<0,0001

**Tabelle 7.**

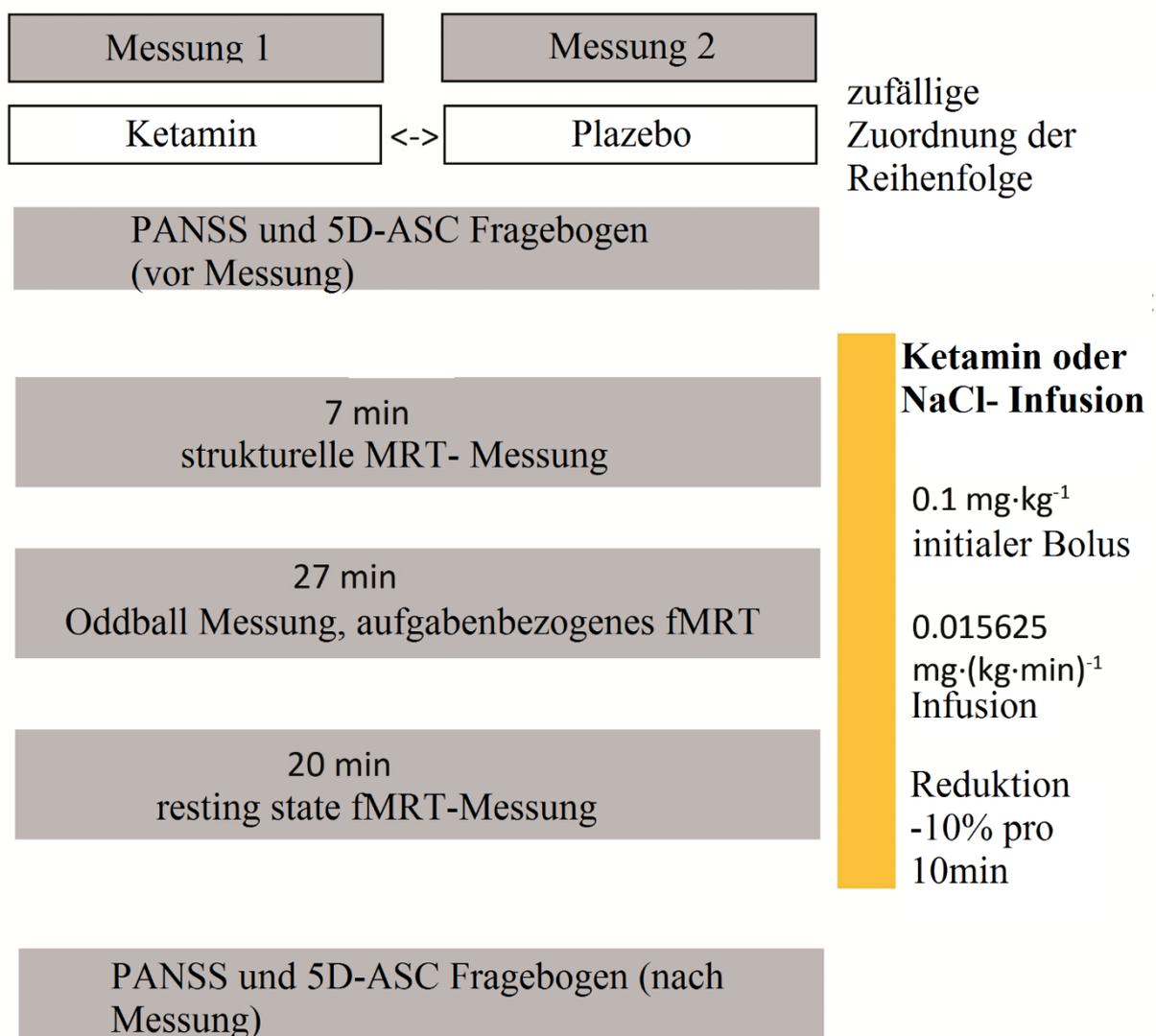
Korrelationstestung zwischen funktioneller Konnektivität und klinischen Symptomscores unter Verwendung bivariater Pearson Korrelation ( $p < 0,05$ ). Der graue Hintergrund zeigt Konnektivitäten nach Bonferroni Korrektur.

<b>Funktionelle Konnektivität (Netzwerk und Zielregion)</b>	<b>Klinischer Symptomscore</b>	<b>Pearson Korrelation r</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Exekutives Kontrollnetzwerk</b> und L. Sulcus calcarinus (21 -67 11)	Negative Symptome (PANSS)	0,511	0,036
<b>Salienznetzwerk</b> und R. Sulcus calcarinus (3 -64 20)	Negative Symptome (PANSS)	0,645	0,005
<b>Ruhezustandsnetzwerk</b> und L. superiorer Parietallappen (-15 -70 44)	„Visionäre Restrukturalisierung“ (5D-ASC)	0,526	0,03

## 7.2 Grafiken

### Grafik 1.

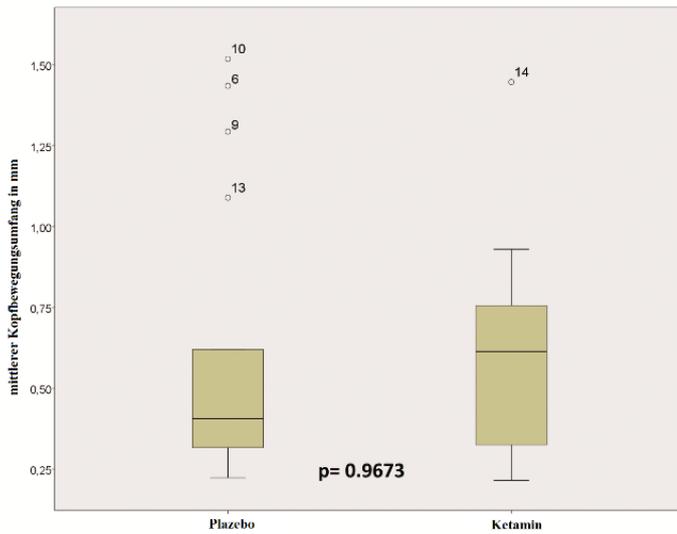
Grafische Darstellung des Ablaufs der fMRT-Messung. Jeder Proband durchlief eine Placebo- und Ketaminmessung, welche im Ablauf identisch waren. Die Zuordnung der Reihenfolge erfolgte zufällig. Die genannten Infusionsdosierungen von Ketamin und dem Placebo entsprechen den theoretischen Werten bei Studienplanung. Aufgrund der technischen Gegebenheiten (Präzision der Infusionspumpen) erfolgten eine Infusion mit gerundeten Dosierungen (siehe Methodenteil).



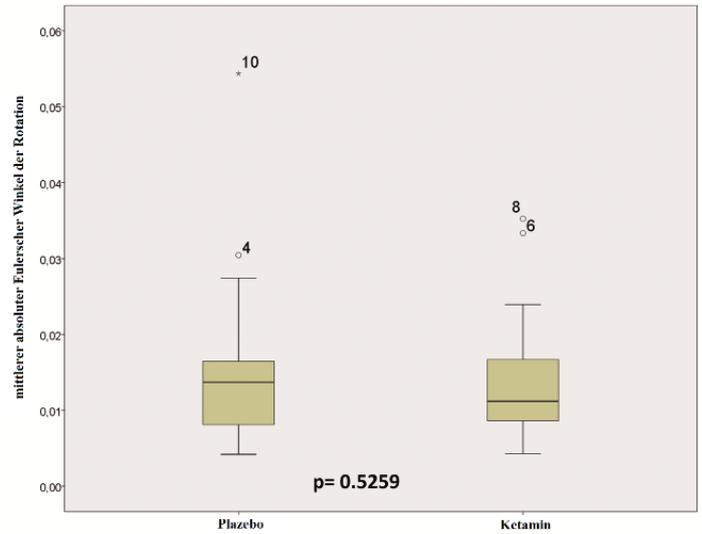
## Grafik 2.

Darstellung des mittleren Bewegungsumfangs im Gruppenvergleich zwischen Placebo und Ketamin. Die erste Tabelle zeigt den mittleren Beträgsvektor der Bewegung in der Translation. Die zweite Tabelle zeigt den durchschnittlichen absoluten Eulerschen Winkel der Rotationen.

Vergleich des mittleren Kopfbewegungsumfangs der Gesamtgruppe zwischen Placebo- und Ketaminmessungen

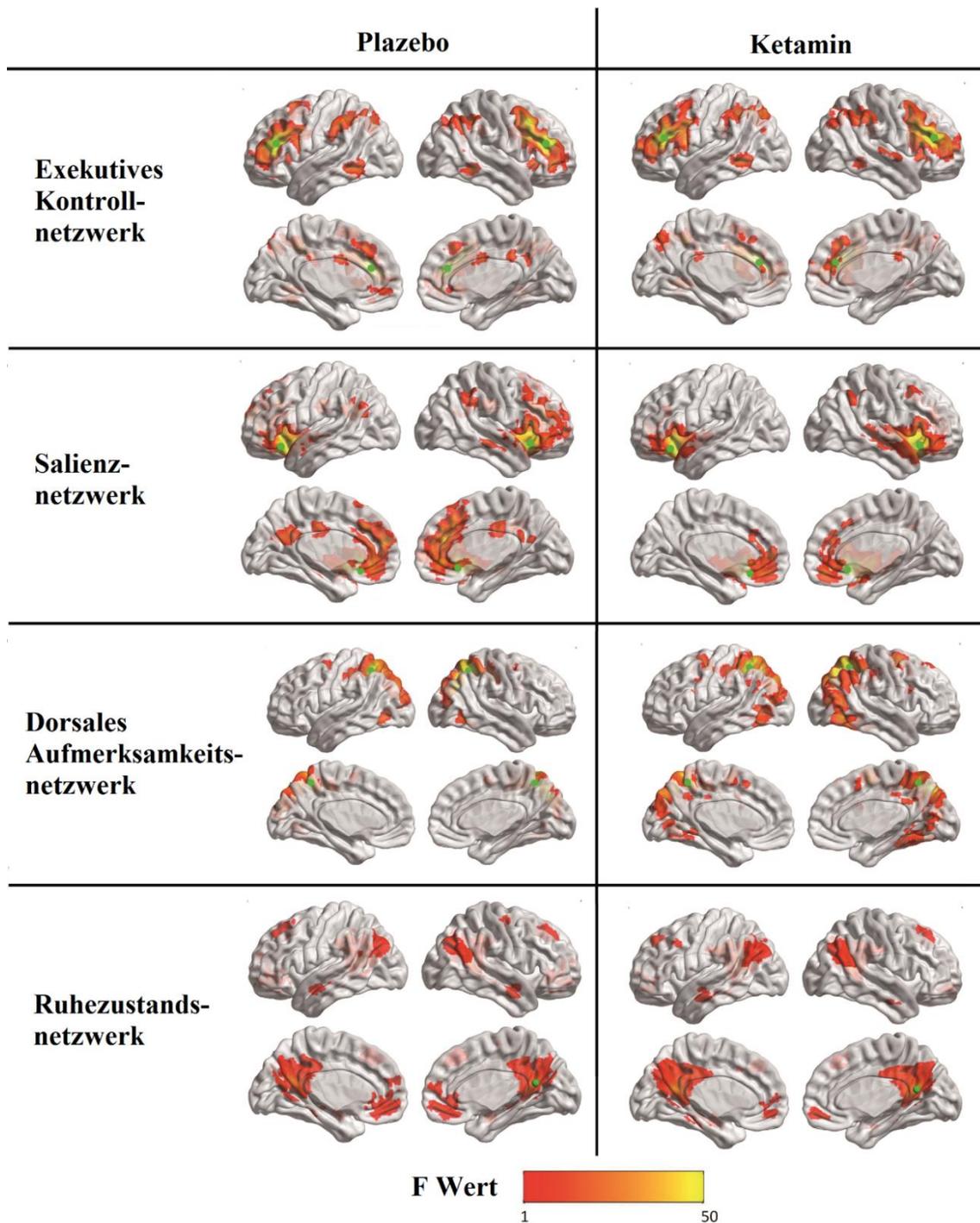


Vergleich des mittleren absoluten Eulerschen Winkels der Rotation der Gesamtgruppe zwischen Placebo- und Ketaminmessungen



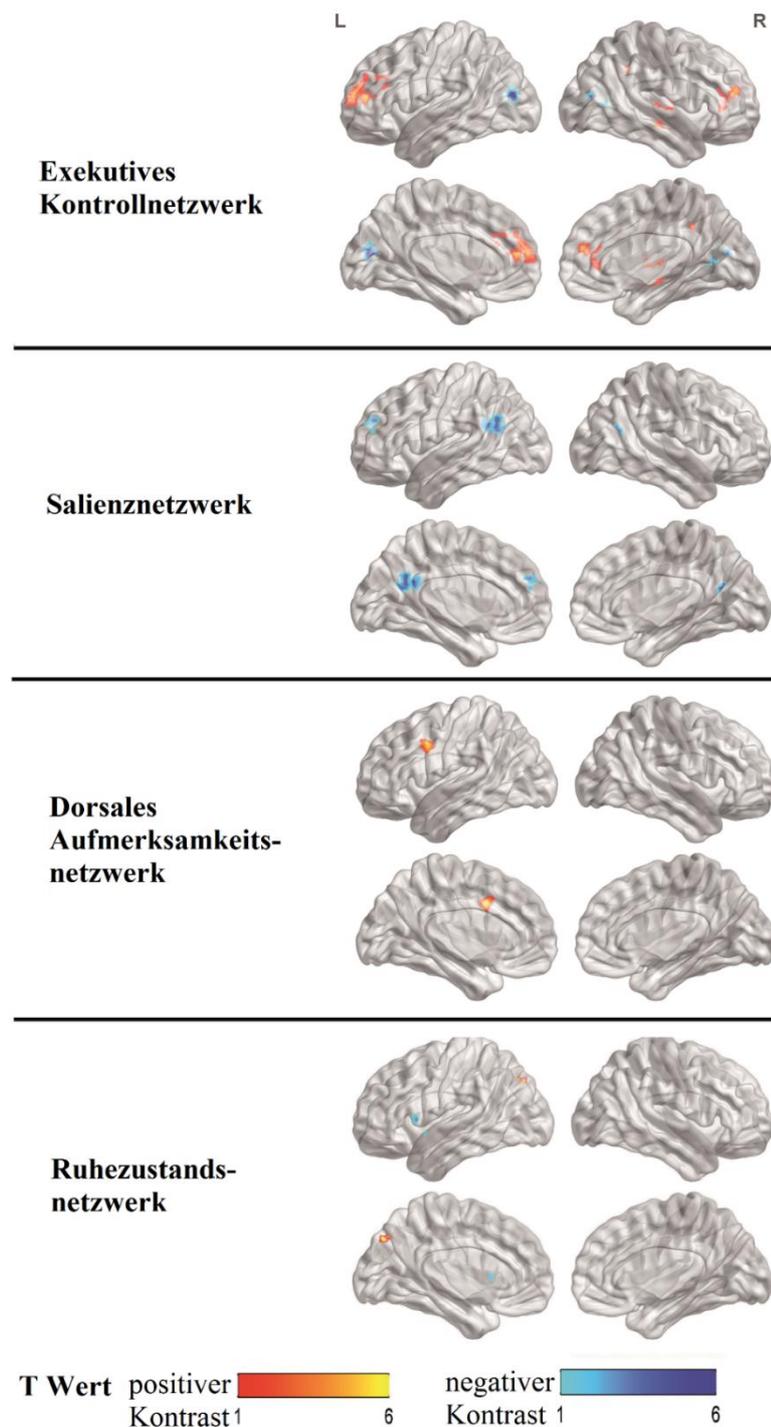
### Grafik 3.

Grafische Darstellung der funktionellen Konnektivität der seed-to-voxel Analyse zwischen der „Region of interest“ (ROI, grüner Punkt) und dem restlichen Gehirn. Es zeigten sich nur positive Korrelationen, welche in Abhängigkeit vom F-Wert von rot bis gelb dargestellt sind.



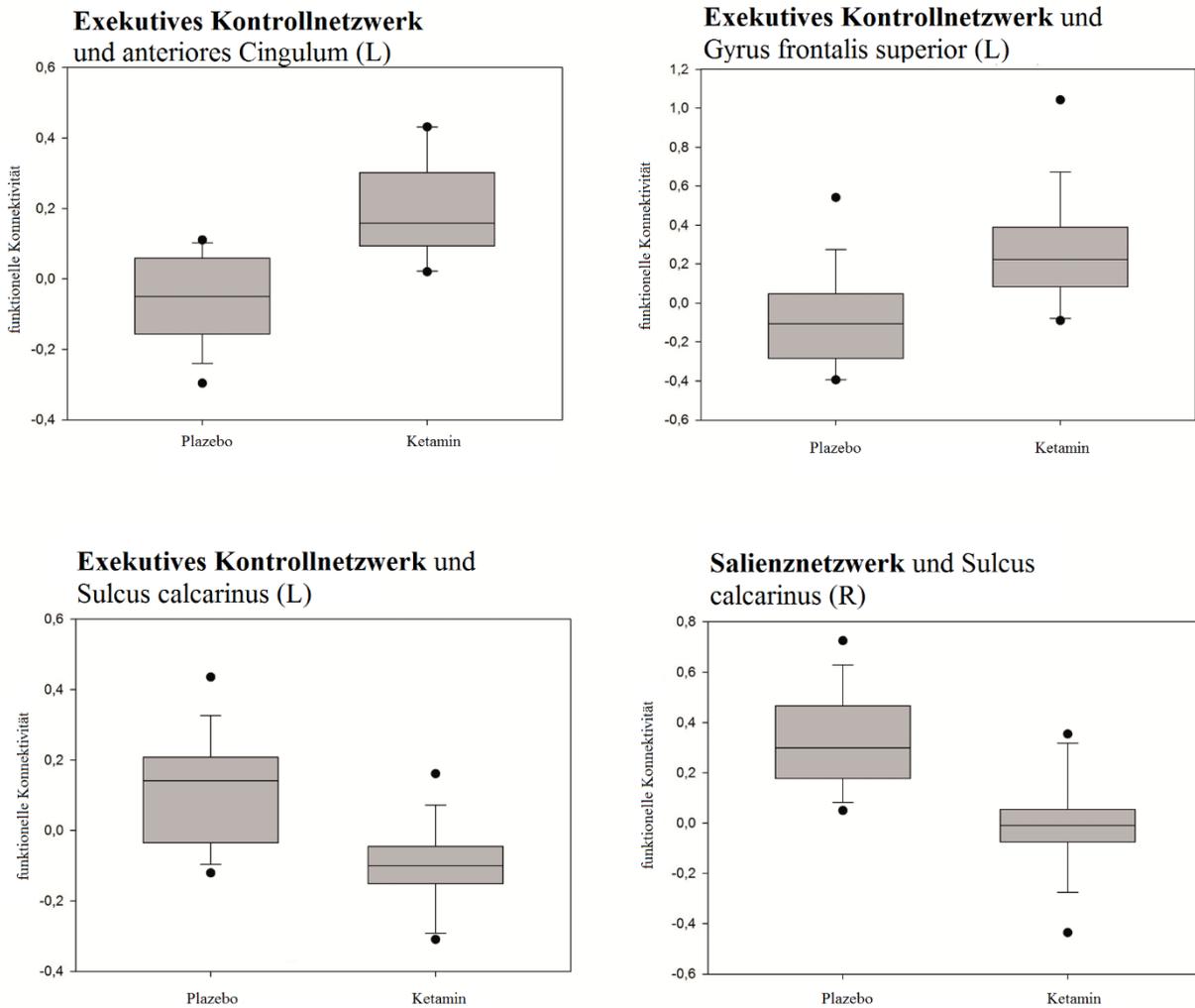
#### Grafik 4.

Grafische Darstellung der Differenzwerte der funktionalen Konnektivität (Ketamin-Placebo) für jedes Netzwerk. Die positiven Kontraste (Ketamin > Placebo) sind von rot bis gelb in Abhängigkeit vom T-Wert dargestellt. Die negativen Kontraste (Ketamin < Placebo) sind von hell- bis dunkelblau dargestellt.



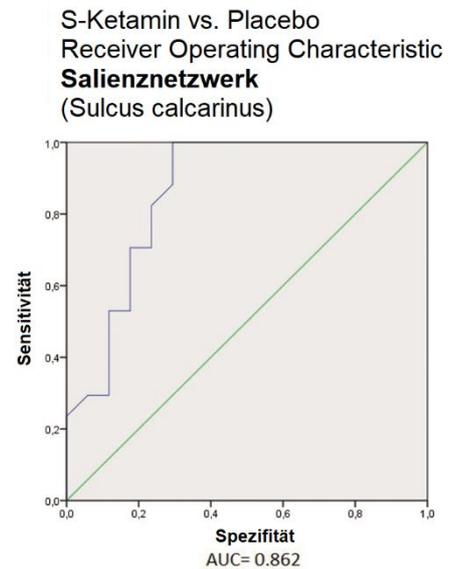
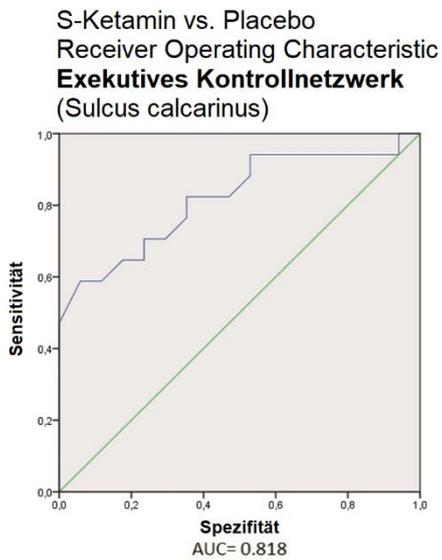
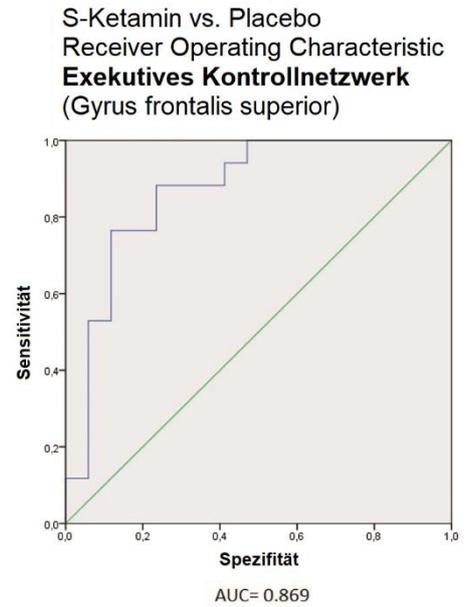
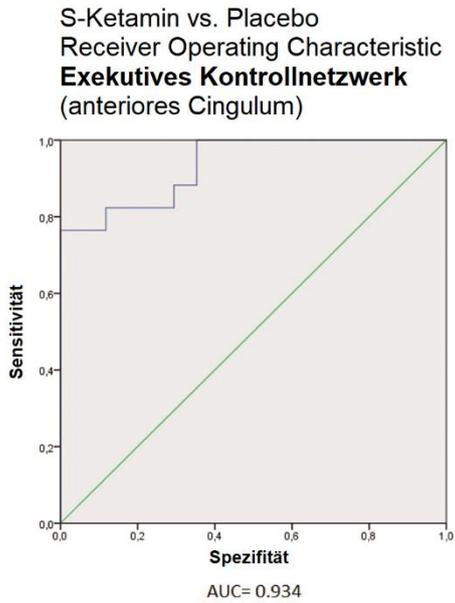
## Grafik 5.

Grafische Darstellung der funktionellen Konnektivität im Gruppenvergleich zwischen den signifikanten Veränderungen der funktionellen Konnektivität nach Korrektur für multiple Testung (Bonferroni-Korrektur) in Boxplots.



## Grafik 6.

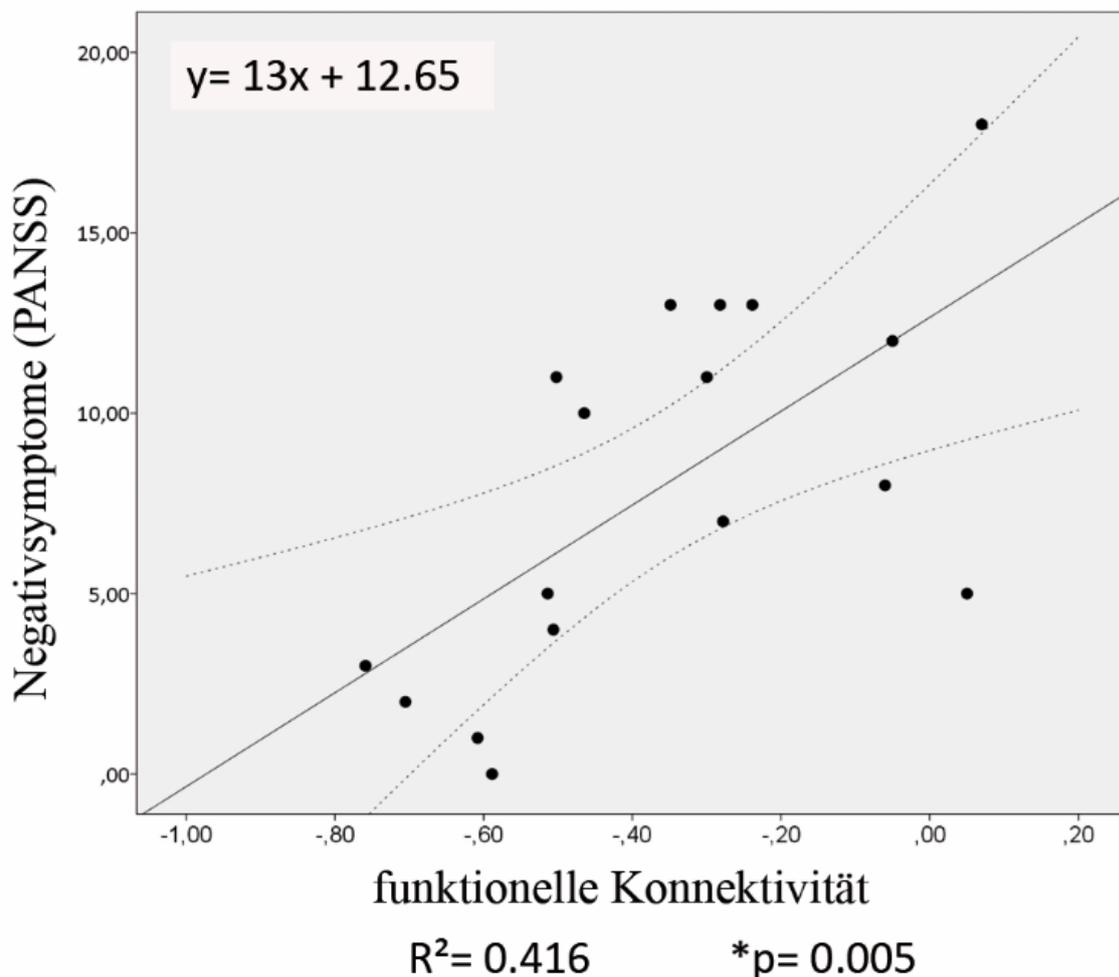
ROC Kurven zur Unterscheidung von Placebo und Ketamin für die vier signifikanten funktionellen Konnektivitätsveränderungen im Gruppenvergleich nach Bonferroni-Korrektur



### Grafik 7.

Signifikante Korrelation zwischen den Differenzwerten der Negativsymptome PANSS (Ketamin- Placebo) und der Differenz der funktionellen Konnektivität zwischen Saliensnetzwerk und rechtem Sulcus calcarinus. Das 95% Konfidenzintervall ist als gestrichelte Linien und die lineare Regression als durchgehende Linie dargestellt.

## Saliensnetzwerk und Sulcus calcarinus (rechts)



## 8. Quellenverzeichnis

Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH (2000): Antidepressant effects of ketamine in depressed patients, in: *Biological Psychiatry*, Nr. 47, S. 351-354.

Birn RM, Molloy EK, Patriat R, Parker T, Meier TB, Kirk GR, Nair VA, Meyerand ME, Prabhakaran V (2013): The effect of scan length on the reliability of resting-state fMRI connectivity estimates, in: *Neuroimage*, Nr. 83, S. 550-8.

Bonhomme V, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Bruno MA, Jaquet O, Bahri MA, Plenevaux A, Boly M, Boveroux P, Soddu A, Brichant JF, Maquet P, Laureys S (2016): Resting-state network-specific breakdown of functional connectivity during ketamine alteration of consciousness in volunteers, in: *Anesthesiology*, Nr. 125(5), S. 873-888.

Buxton RB (2013): The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI), in: *Reports on Progress in Physics*, Nr. 76(9), 096601.

De Simoni S, Schwarz AJ, O'Daly OG, Marquand AF, Brittain C, Gonzales C, Stephenson S, Williams SC, Mehta MA (2013): Test-retest reliability of the BOLD pharmacological MRI response to ketamine in healthy volunteers, in: *Neuroimage*, Nr. 64, S. 75-90.

Dittrich A (1998): The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans, in: *Pharmacopsychiatry*, Nr. 2, S. 80-4.

Driesen NR, McCarthy G, Bhagwagar Z, Bloch M, Calhoun V, D'Souza DC, Gueorguieva R, He G, Ramachandran R, Suckow RF, Anticevic A, Morgan PT, Krystal JH (2013): Relationship of resting brain hyperconnectivity and schizophrenia-

like symptoms produced by the NMDA receptor antagonist ketamine in humans, in: *Molecular Psychiatry*, Nr. 18(11), S. 1199–1204.

Feng N, Vollenweider FX, Minder EI, Rentsch K, Grampp T, Vonderschmitt DJ (1995): Development of a gas chromatography-mass spectrometry method for determination of ketamine in plasma and its application to human samples, in: *Therapeutic Drug Monitoring*, Nr. 17(1), S. 95-100.

Fleming LM, Javitt DC, Carter CS, Kantrowitz JT, Girgis RR, Kegeles LS, Ragland JD, Maddock RJ, Lesh TA, Tanase C, Robinson J, Potter WZ, Carlson MC, Wall MM, Choo TW, Grinband J, Lieberman J, Krystal JH, Corletta PR (2019): A multicenter study of ketamine effects on functional connectivity: Large scale network relationships, hubs and symptom mechanisms, in: *Neuroimage Clinical*, Nr 22, 101739.

Frohlich J, Van Horn JD (2014): Reviewing the ketamine model for schizophrenia, in: *Journal of Psychopharmacology*, Nr. 28(4), S. 287-302.

Grimm O, Gass N, Weber-Fahr W, Sartorius A, Schenker E, Spedding M, Risterucci C, Schweiger J, Böhringer A, Zang Z, Tost H, Schwarz AJ, Meyer-Lindenberg A (2015): Acute ketamine challenge increases resting-state prefrontal-hippocampal connectivity in both humans and rats, in: *Psychopharmacology (Berlin)*, Nr. 232(21-22), S. 4231-41.

Haaf M, Leicht G, Curic S, Mulert C (2018): Glutamatergic Deficits in Schizophrenia - Biomarkers and Pharmacological Interventions within the Ketamine Model, in: *Current pharmaceutical biotechnology*, 19(4), S. 293-307.

Havsteen I, Ohlhues A, Madsen KH, Nybing JD, Christensen H, Christensen A (2017): Are Movement Artifacts in Magnetic Resonance Imaging a Real Problem? A Narrative Review, in: *Frontiers in Neurology*, Nr. 8, S. 232.

Joules R, Doyle OM, Schwarz AJ, O'Daly OG, Brammer M, Williams SC, Mehta MA (2015): Ketamine induces a robust whole-brain connectivity pattern that can be differentially modulated by drugs of different mechanism and clinical profile, in: *Psychopharmacology (Berlin)*, Nr. 232(21-22), S. 4205–4218.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, in: *Schizophrenia Bulletin*, Nr. 13(2), S. 261-76.

Khalili-Mahani N, Niesters M, van Osch MJ, Oitzl M, Veer I, de Rooij M, van Gerven J, van Buchem MA, Beckmann CF, Rombouts SA, Dahan A (2015): Ketamine interactions with biomarkers of stress: a randomized placebo-controlled repeated measures resting-state fMRI and PCASL pilot study in healthy men, in: *Neuroimage*, Nr. 108, S. 396-409.

Krystal JH, Anticevic A, Yang GJ, Dragoi G, Driesen NR, Wang XJ, Murray JD (2017): Impaired tuning of neural ensembles and the pathophysiology of schizophrenia: a translational and computational neuroscience perspective, in: *Biol. Psychiatry*, Nr. 81(10), S.874–885.

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA (2001): Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers, in: *Neuropsychopharmacology*, Nr. 25(4), S. 455-67.

Langsjoe JW, Salmi E, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Viljanen T, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H (2004): Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans, in: *Anesthesiology*, Nr. 100(5), S. 1065-71.

Liu TT, Falahpour M (2020): Vigilance Effects in Resting-State fMRI, in: *frontiers in Neuroscience*, Nr. 14, S.321.

Maltbie EA, Kaundinya GS, Howell LL (2017): Ketamine and pharmacological imaging: use of functional magnetic resonance imaging to evaluate mechanisms of action, in: *Behavioural Pharmacology*, Nr.28(8), S. 610-622.

Musso F, Brinkmeyer J, Ecker D, London MK, Thieme G, Warbrick T, Wittsack HJ, Saleh A, Greb W, de Boer P, Winterer G (2011): Ketamine effects on brain function-- simultaneous fMRI/EEG during a visual oddball task, in: *Neuroimage*, Nr. 58(2), S. 508-25.

Niesters M, Khalili-Mahani N, Martini C, Aarts L, Van Gerven J, van Buchem MA, Dahan A, Rombouts S (2012): Effect of subanesthetic ketamine on intrinsic functional brain connectivity: a placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study in healthy male volunteers, in: *Anesthesiology*, Nr. 117(4), S. 868-77.

Nieto-Castanon A (2016): Conn toolbox FAQ, [online]  
<http://www.alfnie.com/software/conn#TOC-Results:-How-do-I-correct-for-multiple-comparisons-the-second-level-results-> [28.01.2018].

Palaniyappan, L, Liddle PF (2012): Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction, in: *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, Nr. 37(1), S.17–27.

Paneri S, Gregoriou GG (2017): Top-Down Control of Visual Attention by the Prefrontal Cortex. Functional Specialization and Long-Range Interactions, in: *frontiers in Neuroscience*, Nr. 11, S.545.

Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, Manoach DS, Belger A, Diaz M, Wible CG, Ford JM, Mathalon DH, Gollub R, Lauriello J, O'Leary D, van Erp TGM, Toga AW, Preda A, Lim KO (2009): Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study, in: *Schizophrenia Bulletin*, Nr. 35 (1), S. 19-31.

Reese JM, Sullivan VF, Boyer NL, Mount CA (2018): A Non-Comparative Prospective Pilot Study of Ketamine for Sedation in Adult Septic Shock, in: *Military Medicine*, Nr. 183, S.11-12.

Scheidegger M, Henning A, Walter M, Lehmann M, Kraehenmann R, Boeker H, Seifritz E, Grimm S (2016): Ketamine administration reduces amygdalo-hippocampal reactivity to emotional stimulation, in: *Human Brain Mapping*, Nr. 37(5), S.1941-52.

Scheidegger M, Walter M, Lehmann M, Metzger C, Grimm S, Boeker H, Boesiger P, Henning A, Seifritz E (2012): Ketamine decreases resting-state functional network connectivity in healthy subjects: implications for antidepressant drug action, in: *PLoS One*, Nr. 7(9), e44799.

Shafer S (2008). Stanpump, [online] <http://opentci.org/code/stanpump> [26.01.2018].

Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX (2010): Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV), in: *PLoS One*, Nr. 5(8), e12412.

Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC (2000): Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia, in: *Archives of General Psychiatry*, Nr. 57(12), S. 1139-47.

Van Dijk KR, Sabuncu MR, Buckner RL (2012): The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI, in: *Neuroimage*, Nr. 59(1), S. 431-8.

Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A (2012): Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks, in: *Brain Connectivity*, Nr. 2(3), S. 125-41.

Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, Shenton ME, Green AI, Nieto-Castanon A, LaViolette P, Wojcik J,

Gabrieli JDE, Seidman LJ (2009): Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Nr. 106(4), S.1279-84.

Widman AJ, McMahon LL (2018): Disinhibition of CA1 pyramidal cells by low-dose ketamine and other antagonists with rapid antidepressant efficacy, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Nr. 115(13), E3007-E3016.

Wong JJ, O'Daly O, Mehta MA, Young AH, Stone JM (2016): Ketamine modulates subgenual cingulate connectivity with the memory-related neural circuit—a mechanism of relevance to resistant depression?, in: *PeerJ*, Nr. 4, e1710.

Woodward ND, Rogers B, Heckers S (2011): Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia, in: *Schizophrenia Research*, Nr. 130(1-3), S. 86-93.

Zuo XN, Kelly C, Di Martino A, Mennes M, Margulies DS, Bangaru S, Grzadzinski R, Evans AC, Zang YF, Castellanos FX, Milham MP (2010): Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy, in: *Journal of Neuroscience*, Nr. 30, S. 15034-15043.

## 9. Publikationsliste

Mueller F, Musso F, London M, de Boer P, Zacharias N, Winterer G (2018):  
**Pharmacological fMRI: Effects of subanesthetic ketamine on resting-state functional connectivity in the default mode network, salience network, dorsal attention network and executive control network**, in Neuroimage Clinical, Nr.19, S. 745-757. (Impact Factor: 3,869)

## 10. Originalpublikation

Mueller F, Musso F, London M, de Boer P, Zacharias N, Winterer G (2018):  
Pharmacological fMRI: Effects of subanesthetic ketamine on resting-state functional connectivity in the default mode network, salience network, dorsal attention network and executive control network, in Neuroimage Clinical, Nr.19, S. 745-757.

PMID: 30003027 PMCID: PMC6040604 DOI: [10.1016/j.nicl.2018.05.037](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.037)



























# 11. Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions:  
 SCIE,SSCI Selected Categories: **“NEUROIMAGING”** Selected  
 Category Scheme: WoS **Gesamtanzahl: 14 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
2	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
3	NeuroImage-Clinical	4,242	3.869	0.019050
4	Brain Imaging and Behavior	1,928	3.719	0.006790
5	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	22,667	3.653	0.029840
6	Journal of NeuroInterventional Surgery	3,454	3.524	0.010930
7	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	949	2.706	0.001620
8	PSYCHIATRY RESEARCH-NEUROIMAGING	5,247	2.455	0.009550
9	NEURORADIOLOGY	5,420	2.346	0.007640
10	JOURNAL OF NEUROIMAGING	1,952	1.953	0.004640
11	CLINICAL EEG AND NEUROSCIENCE	888	1.807	0.001490
12	STEREOTACTIC AND FUNCTIONAL NEUROSURGERY	1,703	1.648	0.002360
13	NEUROIMAGING CLINICS OF NORTH AMERICA	1,102	1.275	0.001260
14	KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE	43	0.158	0.000030

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

## **12. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 13. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Die Wirkung von subanästhetischem S-Ketamin auf die funktionelle Konnektivität des gesunden Gehirns im Ruhezustand in der funktionellen Magnetresonanztomographie.“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik und den Resultaten (insbesondere Abbildungen und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 15.11.20

Felix Müller

## 14. Anteilserklärung

*Publikation 1:* Mueller F, Musso F, London M, de Boer P, Zacharias N, Winterer G (2018): Pharmacological fMRI: Effects of subanesthetic ketamine on resting-state functional connectivity in the default mode network, salience network, dorsal attention network and executive control network, in *Neuroimage Clinical*, Nr.19, S. 745-757

Der Doktorand, Felix Müller, war maßgeblich für die Analyse der „resting state“ fMRT- Daten der Ketaminstudie von Musso *et al* verantwortlich. In seiner Verantwortung lagen die Organisation und die Vorverarbeitung der vorhandenen fMRT-Rohdaten und klinischen Scores. Weiterhin oblag ihm die Recherche des aktuellen Forschungsstandes und Konzeption der Datenanalyse. Die Auswertung der Ergebnisse und die schriftliche sowie visuelle Darstellung der Studienergebnisse wurden durch ihn selbstständig durchgeführt. Herr Müller verfasste die Originalpublikation in englischer Sprache in konsensbasierter Zusammenarbeit mit allen Koautoren. Als korrespondierender Autor war er für den Publikationsprozess mit dem Journal *Neuroimage Clinical* verantwortlich. Im Rahmen der praktischen Arbeit in der BioCog-Studie der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Berlin war Herr Müller weiterhin an der Durchführung von simultanen EEG und „resting state“ fMRT-Messungen für eine nachfolgende Studie beteiligt.

Die Koautoren Herr Musso, Herr London und Herr De Boer waren für die Studienorganisation, Durchführung und fMRT-Messung zuständig. Im Rahmen des Publikationsprozesses wurden der Artikel durch Sie korrigiert und Ihre Anmerkungen wurden in Publikation umgesetzt. Herr Prof. Dr. Winterer und Herr Dr. Zacharias unterstützten Herrn Müller bei der technischen Umsetzung der fMRT-Analyse und gaben Hinweise zur Auswertung sowie Darstellung der Studienergebnisse. Die gesamte Promotionsarbeit wurde durch Sie begleitet.

Berlin, 15.11.20

Felix Müller

## 15. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank allen nachstehenden Personen zum Ausdruck bringen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Georg Winterer, der mir als Doktorvater dieses interessante und anspruchsvolle Promotionsthema überlassen hat. Trotz aller Schwierigkeiten und Frustrationsphasen dieser Arbeit schaffte er es immer wieder, mich zu motivieren und mit wertvollen Hinweisen auf den richtigen Weg zu bringen. Für das entgegengebrachte Vertrauen bedanke ich mich herzlich.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Norman Zacharias für die Unterstützung bei der praktischen Umsetzung der Datenvorverarbeitung und für die nützlichen Hinweise bezüglich der fMRT-Analyse. Seine genaue Analyse meines Vorgehens und die wertvollen Tipps für das weitere Vorgehen haben diese Arbeit maßgeblich geprägt.

Ich danke den weiteren Koautoren des Publikationsartikels Herrn De Boer, Herrn Musso und Herrn London für Ihre gewissenhafte praktische Arbeit und genaue Dokumentation der Studienergebnisse sowie für das Review meines Artikels.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die aufmunternden Worte und die große Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation danken.