



universität
wien

Diplomarbeit

Titel der Diplomarbeit

Koordinatenbasierte Meta-Analyse der anterioren Insula

Verfasser

Ole Jonas Böken

Angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, im Juli 2013

Studienkennzahl: 298

Studienrichtung: Psychologie

Betreuer: Dr. Jasminka Majdandžić

Abstract

Background: According to recent findings, the *anterior Insula* is functionally connected to the *cingulate cortex*. Furthermore, the *anterior Insula* can be subdivided in a *dorsal* and *ventral* subdivision. The literature suggests that these two subdivisions have several different functions. In relation to this, we analyzed whether these subdivisions would have different connectivity profiles with separate parts from *cingulate Cortex*. Finally, we investigated under which functional constraints these connectivity profiles occur. **Methodology:** In order to answer these questions, we performed a *coordinate-based* voxel-wise *meta-analysis*. This form of meta-analysis utilizes an internet-database called *Brainmap*, containing about 2000 neuroimaging studies. This meta-analytic tool uses the activation likelihood estimation (ALE) and has therefore the ability to identify common functional coactivation profiles across a large number of neuroimaging results and secondary to resolve problems with uncertainty of single fMRI-studies. In addition, we conducted a subtraction analysis in order to prevent overlapping between the coactivation profiles of *ventral* and *dorsal anterior Insula*. **Results:** We found clear coactivation patterns between *dorsal anterior Insula (dai)*, *midcingulate Cortex(MCC)* and the *supplementary-motor area(SMA)*. It seems generally that these areas work together under the constraints of *cognitive control*, *pain* and *empathy for pain*. Due to limitations of the study, the results regarding the *ventral subdivision* could not be generalized and therefore we could not really construe the different coactivation patterns between *dorsal* and *ventral Insula*. **Conclusion:** The *dAI*, the *MCC* and the *SMA* seem to be functionally connected. Based on the literature it can be concluded that the *dAI* is involved in the affective appraisal of a stimulus, via the *MCC* the attention is attracted to this stimulus and finally the *SMA* arranges the motor reaction due to the stimulus.

Keywords: *dorsal anterior Insula*, *ventral anterior Insula*, *cingulate cortex*, *coordinate-based meta-analysis*, *Brainmap*, *ALE*, *subtraction analysis*.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit geholfen haben.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Jasminka Majdandžić, für ihre kompetente Betreuung und fachliche sowie motivierende Unterstützung.

Mein persönlicher Dank richtet sich an all meine Freunde, die mich durch Korrekturlesen oder kritische Anregungen während dieser Arbeit unterstützt haben.

Abkürzungen	8
1. Einleitung	10
1.1 <i>Das Gehirn als Netzwerk</i>	10
1.2 <i>Die Insula</i>	13
1.2.1 <i>Lokalisation der Insula</i>	13
1.2.2 <i>Parzellierung der Insula</i>	14
1.2.3 <i>Funktionalität der Insula</i>	16
1.3 <i>Der cinguläre Kortex</i>	17
1.3.1 <i>Lokalisierung des cingulären Kortex</i>	18
1.3.2 <i>Parzellierung des cingulären Kortex</i>	19
1.3.2.1 <i>Parzellierung des cingulären Kortex: duale Sichtweise</i>	19
1.3.2.2 <i>Parzellierung des cingulären Kortex: Vier-Regionen Modell</i>	20
1.3.3 <i>Funktionalität des cingulären Kortex</i>	21
1.4 <i>Koaktivierung zwischen der Insula und dem cingulären Kortex</i>	23
1.5 <i>Forschungsfragen der Diplom-Arbeit</i>	25
2. Methoden	27
2.1 <i>Koordinatenbasierte Meta-Analysen und Brainmap</i>	27
2.2 <i>Scribe</i>	28
2.3 <i>Sleuth</i>	30
2.4 <i>GingerAle: Activation Likelihood Estimation</i>	33
2.4.1 <i>GingerAle: Subtraktionsanalyse</i>	35
2.5 <i>Berechnung der Behavioral Domains und der Paradigm Classes</i>	36
2.6 <i>Anatomy Toolbox</i>	37
2.7 <i>Neurosynth</i>	38

3.	Resultate	40
3.1	<i>Activation Likelihood Estimation</i>	40
3.1.1	<i>Activation Likelihood Estimation der dorsalen anterioren Insula</i>	40
3.1.1.1	<i>Rechte dorsale anteriore Insula</i>	40
3.1.1.2	<i>Linke dorsale anteriore Insula</i>	41
3.1.2	<i>Activation Likelihood Estimation der ventralen anterioren Insula</i>	42
3.1.2.1	<i>Rechte ventrale anteriore Insula</i>	42
3.1.2.2	<i>Linke ventrale anteriore Insula</i>	43
3.2	<i>Subtraktionsanalyse</i>	45
3.2.1	<i>Subtraktionsanalyse dorsale-ventrale anteriore Insula</i>	45
3.2.1.1	<i>Rechte Hemisphäre</i>	45
3.2.1.2	<i>Linke Hemisphäre</i>	46
3.2.2	<i>Subtraktionsanalyse ventrale-dorsale anteriore Insula</i>	47
3.2.2.1	<i>Rechte Hemisphäre</i>	47
3.2.2.2	<i>Linke Hemisphäre</i>	48
3.3	<i>Behavioral Domains und Paradigm Classes</i>	48
3.3.1	<i>Rechte dorsale anteriore Insula und linker posteriorer mittlerer cingulärer Kortex</i>	48
3.3.2	<i>Linke dorsale anteriore Insula und linker posteriorer mittlerer cingulärer Kortex</i>	49
3.3.3	<i>Rechte ventrale anteriore Insula und linker prägenualer cingulärer Kortex</i>	50
3.3.4	<i>Linke ventrale anteriore Insula und rechter prägenualer cingulärer Kortex</i>	40
4.	Diskussion	51
4.1	<i>Die Koaktivierungsmuster der dorsalen und der ventralen Insula</i>	51

4.1.1 <i>Unterschiede zwischen den Koaktivierungsmustern der dorsalen und der ventralen anterioren Insula</i>	55
4.2 <i>Koaktivierungsmuster zwischen der dorsalen anterioren Insula, dem mittleren cingulären Kortex, der rostralen cingulären Zone und dem supplementär-motorischen-Areal</i>	56
4.3 <i>Limitationen der Studie</i>	65
4.4 <i>Conclusio und Ausblick</i>	72
Appendix	75
Literaturverzeichnis	84
Abbildungsverzeichnis	91
Tabellenverzeichnis	92

Abkürzungen

ACC	anteriöer eingulärer Kortex
AI	anteriore Insula
ALE	activation likelihood estimation
aMCC	anteriöer mittlerer eingulärer Kortex
BD	Behavioral Domain
CC	eingulärer Kortex
dACC	dorsaler anteriöer eingulärer Kortex
dAI	dorsale anteriore Insula
dPCC	dorsaler posteriöer eingulärer Kortex
dRSC	dorsaler restrosphenialer Kortex
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalographie
FDR	false discovery rate
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
IFG	inferiöer frontaler Gyrus
MCC	mittlerer eingulärer Kortex
MEG	Magnetoenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
PCC	posteriöer eingulärer Kortex
PC	Paradigm Classes
pMCC	posteriöer mittlerer eingulärer Kortex
pACC	prägenualer anteriöer eingulärer Kortex
sACC	subgenualer anteriöer eingulärer Kortex

RCZ	rostale cinguläre Zone
RSC	retrosplenialer Kortex
SMA	supplementär-motorisches Areal
vAI	ventrale anteriore Insula
vPCC	ventraler posteriorer cingulärer Kortex
vRSC	ventraler retrosplenialer Kortex

Einleitung

1.1 *Das Gehirn als Netzwerk*

Van den Heuvel und Hulshof Pol (2010) bezeichnen das Gehirn als präzises Netzwerk, mit einer großen Anzahl verschiedener Regionen mit spezifischer Wirkweise und Funktion, die untereinander Informationen austauschen und bei bestimmten Konstellationen gemeinsam aktiv sind. Des Weiteren nennen Van den Heuvel und Hulshof Pol (2010) das Gehirn ein komplexes System, das unter anderem durch seine funktionelle und strukturelle Konnektivität definiert wird. Schätzungen zu Folge gibt es etwa 10^{11} Neuronen, die über circa 10^{15} Verbindungen miteinander verknüpft sind (Sporns, Tononi & Kötter, 2005). Sporns et al. (2005) schätzen, dass alleine im Kortex 10^{10} Neuronen mit 10^{13} Verbindungen existieren. Um ein solches System zu verstehen, ist es nach Sporns (2011) nicht nur wichtig die Charakteristika der einzelnen Elemente zu kennen, in dem Fall die der Neuronen, sondern auch deren Verbindungen untereinander. Da die einzelne Nervenzelle so vielschichtig sie auch aufgebaut ist, für sich selbst stehend nicht in der Lage ist komplexes Verhalten wie Denken herbeizuführen, vermutet Sporns (2011), dass die gemeinsame Aktivität von Neuronen, die über Axone und Synapsen in einem System miteinander verbunden sind, zu Vorgängen wie Denken und Bewusstsein führt. So postuliert er (Sporns, 2011.): „Cognition is a network phenomenon. It does not exist in synapses or single neurons. Instead, it is a collective property of very large numbers of neural elements that are interconnected in complex patterns(S. 181)“. Woraus sich ergibt, dass man über die Konnektivität im Gehirn viel über dessen Funktionsweise und Organisationsstruktur herausfinden kann. Dabei kann man die Konnektivität auf mehreren Ebenen betrachten (Sporns et al. 2005). Von einzelnen Zellen die über Axone und Synapsen in kohärenten Populationen vereint sind, der Mikroebene, zu Zellansammlungen die funktionell in Gehirnregionen verbunden sind, der Mesoebene, und schließlich von Gehirnregionen die über strukturelle oder funktionelle Verbindungen zu Systemen zusammengefasst werden, welche als Makroebene bezeichnet wird. Sporns (2011) schlägt vor, das Gehirn auf jeder dieser verschiedenen Ebenen zu

betrachten, um ein Verständnis über dessen Struktur und Funktion zu bekommen. In dieser Diplomarbeit sollte die Konnektivität auf der Makroebene untersucht werden. Dabei wird untersucht ob eine bestimmte Gehirnregion mit anderen Gehirnregionen über eine Vielzahl von Studien gemeinsam aktiv ist.

Laut Eickhoff et al. (2011) kann die Konnektivität auch etwas über die Eingrenzung und Parzellierung von Gehirnregionen aussagen. Es existieren mehrere Hinweise darauf, dass Neuronen kohärenter Gehirnregionen ähnliche extrinsische Projektionen und im Umkehrschluss Neuronen distinkter Gehirnregionen unterschiedliche Konnektivitätsmuster besitzen (Sporns, 2011). Dass die Konnektivität etwas über die Parzellierung des Kortex aussagen kann, erscheint zudem plausibel, da beispielsweise höhere kognitive Funktionen eher auf der Vernetzung von im Gehirn weit verstreuten Neuronen basieren, als auf der Arbeit isolierter kortikaler Areale (Anwander, Tittgemeyer, von Camron, Friederici & Knösche, 2007). Untersucht man demzufolge die Verbindungen von Neuronen und fasst solche mit homogenen Konnektivitätsmustern zusammen, lassen sich Aussagen über die Eingrenzung der betroffenen Gehirnregionen tätigen. Die spezifische Zytoarchitektonik einer Region liefert ebenfalls Anhaltspunkte über deren Einteilung. Dies wurde in der Vergangenheit (Brodmann, 1909, zit. Nach Eickhoff et al., 2011) und wird auch noch heutzutage (Zilles & Amunts, 2006) an den Zellschichten von post mortem Gehirnen untersucht. Sporns (2011) weist darauf hin, dass die Zytoarchitektur und die Konnektivität einer spezifischen Gehirnregion auf eine gewisse Art und Weise in Zusammenhang stehen. Er betont hierbei (2011): „Numerous lines of evidence suggest that regional microanatomy and interregional connectivity of the cortex are mutually related (S. 59)“. So lassen sich durch Konnektivitätsanalysen zytoarchitektonische Karten des Gehirns vervollständigen (Anwander et al., 2007; Eickhoff et al., 2011; Sporns, 2011). Denn es gibt Fälle in denen sich zytoarchitektonisch kohärente Regionen als funktionell differenzierbar herausgestellt haben, ebenso lässt sich die Konnektivität leichter untersuchen als die Zytoarchitektur einer Gehirnregion, da es bei erstgenanntem möglich ist non-invasive Techniken zu verwenden (Sporns, 2011).

Die Konnektivität beziehungsweise die Interaktion zwischen verschiedenen Gehirnregionen, lässt sich laut Eickhoff et al. (2010) über verschiedene Methoden definieren. Sporns (2011) unterscheidet zwischen der strukturellen und der funktionellen Konnektivität, sowie deren Unterform, der effektiven Konnektivität. Strukturelle Konnektivität beschreibt direkte anatomische Verbindungen zwischen Gehirnarealen. Dies kann mittels genauerer Analysen von post mortem Gehirnen untersucht werden, aber auch in vivo über bildgebende Verfahren wie Diffusion Tensor Imaging (DTI) (Sporns, 2011). DTI ist laut DeFelipe (2010) eine Methode, um die Nervenbahnen die zwischen zwei Gehirnregionen liegen aufzuspüren indem man im Grunde der Fließrichtung von Wassermolekülen folgt, die aufgrund der Anisotropie zumeist entlang von Nervenbahnen fließen. Die effektive Konnektivität beschreibt nach Sporns (2011) die kausale Beeinflussung zwischen neuronalen Elementen und wird mittels statistischer Methoden wie dem Dynamic Causal Modeling oder dem Structural Equation Modelling erhoben (Eickhoff et al, 2011). Die funktionelle Konnektivität basiert unter anderem auf den Daten von EEG (Elektroenzephalographie), MEG (Magnetoezephalographie) oder fMRI (funktionelle Magnetresonanztomographie) und beschreibt prinzipiell einen korrelativen, beziehungsweise einen nur bedingt kausalen Zusammenhang, der gleichzeitigen Aktivität zweier oder mehrerer Gehirnregionen (Sporns, 2011). Dementsprechend deklarieren Friston, Frith, Liddle und Frackowiak (1993): „Functional connectivity has been defined as the temporal correlation between neurophysiological (functional) measurements made in different brain areas (S.9)“.

In dieser Diplomarbeit sollte die funktionelle Konnektivität der Insula auf der Makroebene untersucht werden. Dabei kam eine koordinatenbasierte Form der Meta-Analyse zur Anwendung. Von a priori definierten Seed Regionen ausgehend, wurde über das gesamte Gehirn die Wahrscheinlichkeit für eine Koaktivierung verschiedener Gehirnareale berechnet, in dem Koordinaten aus einer Datenbank als Datengrundlage genutzt werden (Laird et al., 2009a). Im Detail wird diese Form der Metaanalyse im Abschnitt Methoden beschrieben. Als Seed Regionen für die koordinatenbasierte Meta-Analyse wurde dabei die anteriore Insula ausgewählt, die in bisherigen Studien über die Konnektivität und die Funktionalität der Insula, oftmals mit dem cingulären Kortex (CC) in Verbindung gebracht wird (Mesulam &

Mufson, 1982; Craig, 2009; Cauda et al., 2012a). Aus diesem Grund werden beide Gehirnareale in den nächsten Abschnitten näher beschrieben.

1.2 *Die Insula*

Erstmals beschrieben wurde die Insula laut Cauda et al. (2011) von J.C. Reil im Jahre 1809 als „Island of Reil“ (Cauda et al., 2011, S.8). Nach Craig (2010) stand sie jedoch wissenschaftlich bis vor kurzem kaum im Fokus. In Brodman's Kartierung des Gehirns bekam sie laut Craig (2010) keine eigene Nummer zugewiesen. So schreiben auch Cloutman, Binney, Drakesmith, Parker und Lambon Ralph (2011) in einer Studie über die Funktionalität und die strukturelle Konnektivität der Insula „Despite increasing interest and exploration into its structure and function, the insula remains an enigmatic and poorly understood region of the cortex“ (S. 3514). Erstmals in ihrer Funktion und ihren Assoziationen genauer beschrieben wurde sie von Mesulam & Mufson (1982). Diese erstellten zyto- und myeloarchitektonische Karten von Gehirnen von Halbweltaffen um somit mehr über ihre funktionelle Spezialisierung herauszufinden und um zu erforschen wie sie mit anderen Gehirnregionen anatomisch verbunden ist. Dies war bis dato laut Mesulam und Mufson (1982) kaum bekannt, beziehungsweise erst mit modernen Methoden der Traktographie analysierbar (Mufson, Sobreviela & Kordower, 1997). Von Augustine (1996) wurde sie in einem Review für den Primaten und für den Menschen exakter definiert und nach Funktionen aufgeteilt. Was nichts daran änderte, dass sie für viele Neurowissenschaftler bis zur Entwicklung moderner bildgebender Verfahren ein Rätsel blieb (Craig, 2010). Die Insula rückte jedoch in den letzten Jahren mehr und mehr in den Fokus, da sie in vielen Bildgebenden Experimenten aktiviert wird und das selbst, wenn sie nicht das zentrale Beobachtungsobjekt ist (Craig, 2010).

1.2.1 *Lokalisation der Insula*

In der kortikalen Karte nach Brodman (Brodman 1909, zit. nach Augustine, 1996) gehört die Insula zum fünften Lobus des Gehirns und liegt in den Arealen 13 bis 16 (siehe *Abbildung 1*). Beim Menschen erreicht sie ungefähr eine Länge von 7-8 Zentimetern (Mufson et al., 1997). Laut Cauda (2010) liegt die Insula versteckt innerhalb des lateralen Sulcus der Fissura Sylvii und hinter dem frontalen und dem temporalen Operculum. Die Insula wird laut Cauda et al. (2011) durch den sulcus insularis, der zentral durch die Insula entlang eines Zweiges der mittleren cerebralen Arterie (Flynn, 1999, zit. nach Cauda et al., 2011) verläuft, in eine anteriore und eine posteriore Hälfte geteilt. Laut Mutschler et al. (2009) ist die anteriore Subdivision größer als die posteriore.

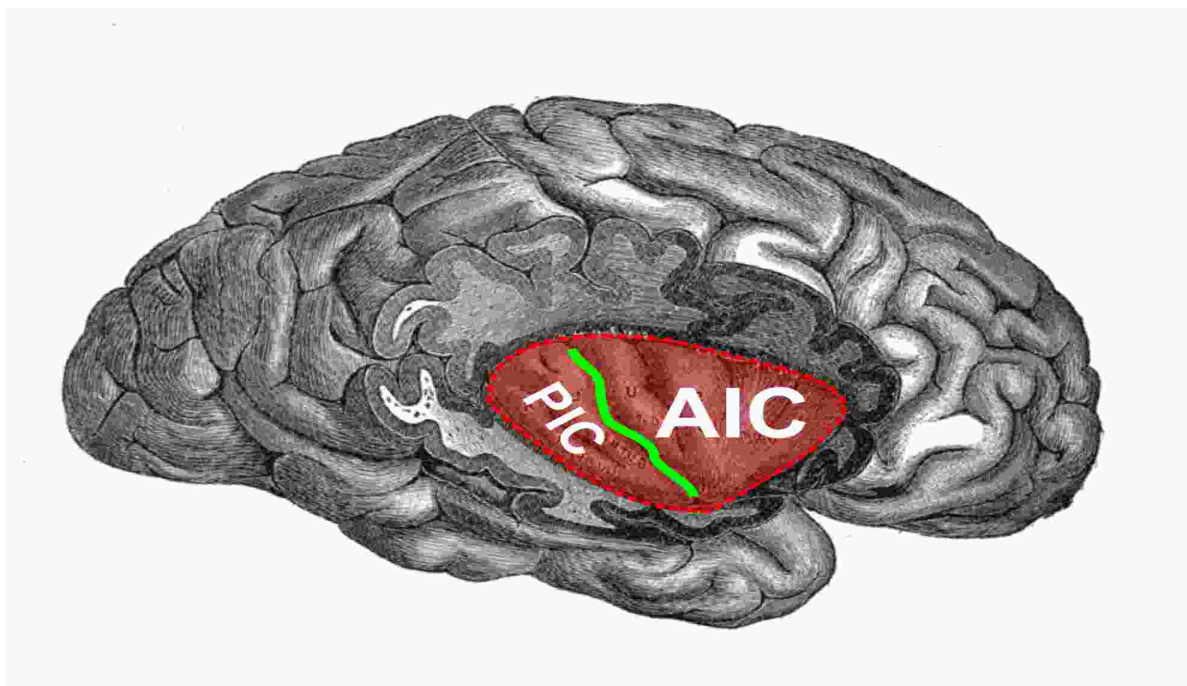


Abbildung 1: Lokalisation der Insula im menschlichen Gehirn. Die grüne Linie beschreibt die Lage des zentralen Sulcus der Insula, welcher die Insula in eine anteriore und eine posteriore Subdivision aufteilt. Quelle: Mutschler et al., 2009.

1.2.2 Parzellierung der Insula

Aufgrund zyto- und myelo-architektonischer Besonderheiten und der strukturellen Konnektivität, lässt sich die Insula nach Mesulam und Mufson (1982) bei Makaken in eine

agranulare, eine dysgranulare, sowie in eine granulare Zone aufteilen. Die agranulare Zone zieht sich beim Makaken durch die ventrale anteriore Insula (vAI), die dysgranulare Zone von der dorsalen anterioren Insula (dAI) zur mittleren Insula und die granulare Region von der mittleren zur posterioren Insula (Laut Deen, Pitskel und Pelphrey, 2011). Die Insula des Makaken und die des Menschen hat eine ähnliche Zytoarchitektur, weswegen die Forschungsergebnisse von Mesulam und Mufson (1982) im Grunde genommen auf den Menschen übertragbar sind. Außerdem erwähnen Kurth, Zilles, Fox, Laird und Eickhoff (2010), dass laut den Ergebnissen mehrerer unabhängig voneinander beim Menschen durchgeführter fMRI-Studien, eine funktionelle Differenzierung der Insula im Sinne der anatomischen Daten von Mesulam und Mufson sinnvoll sei. Es bleibt aber festzuhalten, dass die menschliche Insula deutlich größer als die der Halbweltaffen ist (Mesulam & Mufson, 1982). In einer weiteren Studie untersuchten Nanetti, Cerliani, Gazzola, Renken und Keysers (2009) die Parzellierung der Insula aufgrund ihrer Konnektivität mittels auf DTI basierender Traktographie. Die Klassifikation der Insula in eine ventrale, eine dorsale, sowie in eine posteriore Zone konnte hierbei ebenfalls beobachtet werden.

Wie weiter oben beschrieben, lässt sich die anteriore Insula in zwei weitere Subdivisionen aufgliedern: Die ventrale und die dorsale anteriore Insula. Diese beiden von der Zytoarchitektur unterscheidbaren Areale -der ventrale Bereich ist agranular und der dorsale Bereich dysgranular gekörnt (Lamm & Singer, 2010; Deen et al, 2011)- heben sich ebenfalls durch ihre Funktionalität (Lamm & Singer, 2010; Lamm, Decety & Singer, 2011) und durch ihre strukturellen und funktionellen Konnektivität voneinander ab (Touroutoglou, Hollenbeck, Dickerson & Barrett, 2012). Beide Subdivisionen spielen eine besondere Rolle in dieser Diplomarbeit, da sie als Seed Regionen für die koordinatenbasierte Meta-Analyse verwendet wurden.

1.2.3 *Funktionalität der Insula*

Die Insula spielt laut Lamm und Singer (2010) eine Rolle bei der Wahrnehmung des Körpers. Laut Mutschler et al. (2009) steht die Insula ebenfalls mit dem Temperaturempfinden sowie olfaktorischen, gustatorischen und vestibularen Sinnesempfindungen in Zusammenhang. Bezüglich der Interozeption beschreibt Craig (2009), dass die Insula häufig bei der Funktionsüberwachung der Blase, bei sexuellem Empfinden und beim Craving aktiviert wird. In vielen Studien über die Schmerzwahrnehmung (Henderson, Gandevia & Macefield 2007; Lamm, Nusbaum, Meltzoff & Decety, 2007; Lamm, Meltzoff & Decety, 2009) zeigt sich ebenfalls eine Aktivierung in der Insula und im Speziellen wenn man beobachtet, dass einer anderen Person Schmerzen zugefügt werden, was dem Paradigma Empathy for Pain zugeordnet wird. Empathische Reaktionen, wenn andere Schmerzen verspüren, offenbaren sich häufig in der anterioren und der posterioren Insula, wobei letztere eher bei dem eigenen Empfinden von Schmerzen und somit bei der Nozizeption eine Rolle spielt (Lamm & Singer, 2010). Weitere Bereiche bei denen die Insula laut Lamm und Singer (2010) wichtig ist, sind Empathie und Mitgefühl und das Wahrnehmen von Emotionen und bei sozialen Interaktionen. Die Insula ist jedoch nicht nur, wenn auch sehr häufig, bei emotionalen und affektiven Prozessen beteiligt sondern auch bei kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit, kognitive Kontrolle sowie bei der Überwachung der eigenen Leistung und Tätigkeit (Touroutoglou et al., 2012).

Zudem scheint laut Craig (2009) die Insula bei der Wahrnehmung der eigenen Person eine integrative Funktion zu übernehmen. Letzteres schildert er (Craig, 2009) mit dem Satz „The AIC contains the anatomical substrate for the evolved capacity of humans to be aware of themselves, others and the environment (S.66)“. Kurth et al. (2010) beschreiben in einer durchgeführten Meta-Analyse über die Insula ebenfalls die integrative Funktion der Insula. Diese spielt bei der Integration von Kognitionen, Sensomotorik, Sozialität und Emotionalität

und allgemeinen Sinneswahrnehmungen eine wichtige Rolle und erschafft dadurch ein subjektives, zusammengefügtes Bild der Welt. Cauda et al. (2012a) spekulieren ebenfalls über die integrative Funktion der Insula und schreiben über sie: „...it integrates external elements about the stimuli and internal information about individual cognitive, homeostatic and emotional states to organize behavior (S.344)“.

Innerhalb der anterioren Insula zeigen sich ebenfalls funktionelle Differenzierungen (Mutschler et al, 2009; Lamm & Singer, 2010; Touroutoglou et al., 2012). So wurde herausgefunden, dass die dorsale anteriore Insula besonders in auditive und sprachliche Prozesse involviert ist (Mutschler et al., 2009). Bei der Motorik und der Sensomotorik, soll hingegen die ventrale anteriore Insel aktiv sein. Lamm und Singer (2010) halten es für wahrscheinlich, dass der ventrale Bereich der anterioren Insula in interne körperliche und regulative Prozesse, wie bei der Aufrechterhaltung der Homöostase, involviert ist. Ferner wird vermutet, dass die ventrale Insula über Verbindungen zum orbitofrontalen Kortex und der Amygdala für die Verarbeitung von affektiven Informationen wichtig ist (Lamm et al., 2011). Die dorsale Subdivision soll bei exekutiven Prozessen und adaptiven Verhalten eine Rolle spielen (Lamm und Singer, 2010). Des Weiteren soll sie vor allem Verbindungen zu motorischen Arealen des Gehirns besitzen (Lamm et al., 2011).

1.3. *Der cinguläre Kortex*

Über einen langen Zeitraum wurde das gesamte Cingulum als funktionell uniforme Einheit gesehen (Vogt, Nimchinsky, Vogt & Hof, 2005). Diese Sichtweise änderte sich vorerst auch nicht durch Brodman's Aufteilung (Brodman, 1909, zit. nach Vogt et al., 2005) des Cingulums in zwei Subdivisionen. Brodman teilte das Cingulum auf Grund von Besonderheiten in der Zellzusammensetzung, ohne etwas über die genauere Funktion der beiden Subdivisionen zu wissen, in einen anterioren (ACC) und einen posterioren cingulären

Kortex (PCC) ein. Erst in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts begann sich nach Vogt (2005) die duale Sichtweise über die Parzellierung des Cingulums durchzusetzen. Diese duale Sichtweise hatte wiederum lange Bestand und wird von vielen Autoren nach wie vor verwendet um den cingulären Kortex zu unterteilen. Diese Sichtweise ist jedoch unter anderem aufgrund neuer funktioneller Daten nicht mehr haltbar (Vogt, 2005), worauf weiter unten näher eingegangen werden soll.

1.3.1 Lokalisation des cingulären Kortex

Laut Pinel (2007) ist der cinguläre Kortex ein großes innerhalb der beiden Hemisphären medial gelegenes Gebiet im Gyrus Cinguli welches ein Teil des limbischen Systems ist, direkt über dem Corpus Callosum liegt und den dorsalen Thalamus wie ein Gürtel umschließt (Bush, Luu & Posner., 2000). Nach der dualen Sichtweise (siehe *Abbildung 2*), befindet sich der anteriore cinguläre Kortex innerhalb der Areale 32 und 24 und der posteriore cinguläre Kortex innerhalb der Areale 31 und 23 (Vogt, 2005).

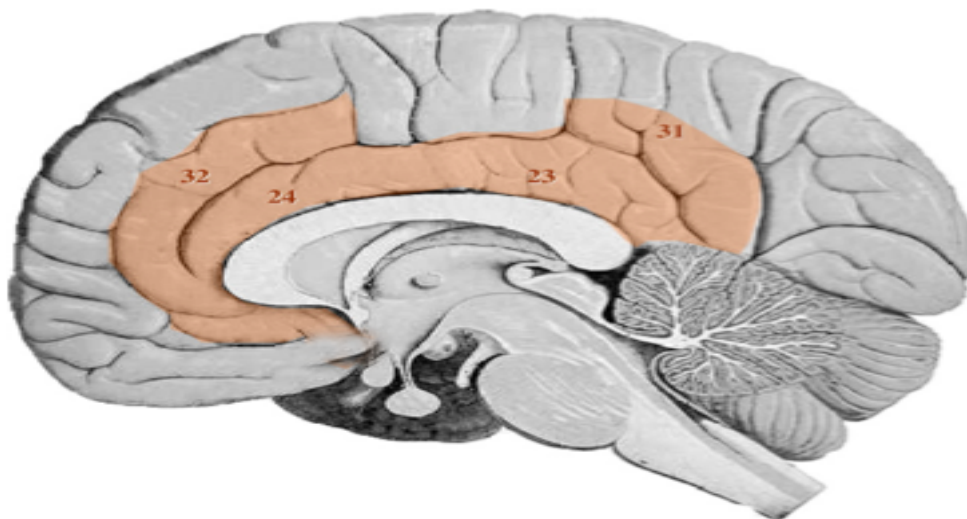


Abbildung 2: Der cinguläre Kortex nach der dualen Sichtweise. ACC: 24,32. PCC:23,31. Quelle: Fountoulakis, Giannakopoulos, Kövari und Bouras, 2008.

1.3.2 *Parzellierung des cingulären Kortex*

1.3.2.1 *Parzellierung: dualen Sichtweise*

Laut Bush et al. (2000) lässt sich der anteriore cinguläre Kortex vom posterioren cingulären Kortex auf Basis einer differenzierbaren Zytoarchitektonik, der Konnektivität und auf Grund der Funktionalität unterscheiden. Vogt et al. (1995) beschreiben den Sachverhalt ähnlich und unterscheiden den anterioren vom posterioren Bereich aufgrund von divergenten Zellschichten. So ist der anteriore cinguläre Kortex hauptsächlich durch agruläre Va und der posteriore in weiten Teilen durch granuläre II und IV Zellschichten definiert (Vogt et al, 1995). Des Weiteren besitzen beide Subdivisionen unterschiedliche Verbindungen zum Thalamus und zum Kortex (Vogt, Finch & Olson, 1992). Außerdem ist der anteriore cinguläre Kortex wechselseitig mit der Amygdala verbunden. Dies ist bei der posterioren Subdivision laut Vogt et al. (1992) nicht der Fall.

Funktionell lassen sich die beiden Teile des cingulären Kortex nach Bush et al. (2000) ebenfalls unterscheiden. Demzufolge soll die anteriore Subdivision vor allem exekutive Funktionen übernehmen und die posteriore evaluative. Die anteriore Subdivision des Cingulums steht vor allen Dingen mit exekutiven Funktionen im Zusammenhang, da sie Verbindungen zu viszeromotorischen, endokrinen und skeletomotorischen Systemen besitzt (Vogt et al., 1992). Die oftmals vorgebrachte Vermutung, dass der ACC primär bei emotionalen Prozessen eine Rolle spielt, steht damit laut Vogt et al. (1992) nicht im Widerspruch. Für den Ausdruck von Emotionen, wie durch die Mimik und Gestik, sind Effektoren ebenso wichtig.

Der PCC soll seine evaluative Funktion dadurch übernehmen, dass er eher für die Überwachung der Umwelt und bei Erinnerungsprozessen zuständig ist. Was sich bei ersterem dadurch zeigt, das bei Augenbewegungen und bei der räumlichen Orientierung häufig eine neuronale Antwort innerhalb des PCC beobachtet werden konnte (Vogt et al., 1992)

1.3.2.2 Parzellierung: Vier-Regionen Modell

Nach Vogt (2009) gibt es kaum funktionelle Studien die das gesamte Cingulum aktivieren oder auch nur die beiden Subdivisionen des Cingulums wie sie von Brodman definiert wurden. Ebenso erläutert er (2009), dass das Cingulum von der Zytoarchitektur und seiner Konnektivität weit heterogener als bisher gedacht ist, weswegen von Vogt (2009) eine Einteilung in ein Vier-Regionen Modell vorgeschlagen wird (siehe *Abbildung 3*). Demzufolge lässt sich das Cingulum aufgliedern in einen anterioren cingulären Kortex (ACC), der innerhalb der Areale 32 und 24 liegt, einen mittleren cingulären Kortex (MCC), innerhalb der Areale 32' und 24', einen posterioren cingulären Kortex (PCC), innerhalb der Areale 31 und 23, sowie den retrosplenialen Kortex (RSC), der sich innerhalb des posterioren cingulären Kortex befindet und zwischen den Arealen 31' und 23' lokalisiert ist (Vogt, 2009; Torta & Cauda, 2012). Diese Subdivisionen lassen sich weiter aufteilen. Der ACC lässt sich demgemäß in einen subgenualen ACC (sACC) und in einen prägenualen ACC (pACC), der MCC in einen anterioren MCC (aMCC) und einen posterioren MCC (pMCC), der PCC in einen dorsalen PCC (dPCC) und einen ventralen PCC (vPCC) und der RSC ebenfalls in einen dorsalen und einen ventralen RSC (dRSC, vRSC) differenzieren.

Der sACC ist nach Vogt (2009) von den Arealen 25, s24 und s32 durchzogen was ihn vom pACC unterscheidet der durch die Areale 24a-c sowie p32 und d32 definiert wird. Ebenso unterscheiden sich die beiden Subdivisionen auf Grund der Funktionalität, anatomischen Verbindungen und der Dichte von spezifischen Neurotransmitterrezeptoren (Vogt, 2009). Letzteres wird für wahrscheinlich gehalten da der sACC eine höhere Dichte an GABA_A, GABA_B, Benzodiazepine, Alpha 1 und Serotonin_{1A} Rezeptoren als der pACC besitzt (Vogt, 2009).

Der aMCC und der pMCC werden auf Basis ihrer Funktionalität unterschieden. So ist der aMCC besonders bei simplen Emotionen wie Angst aktiv, der pMCC hingegen wird mit

der skeleto-motorischen Orientierung in Verbindung gebracht (Vogt, 2009). Auch bezüglich der Zellzusammensetzung hebt sich der aMMC vom pMCC ab weswegen sie als distinkte Subregionen beschrieben werden sollten (Vogt, 2009).

Zwischen dem dPCC und dem vPCC gibt es laut Vogt (2009) Unterschiede in der Zytologie, in den anatomischen Verbindungen und wiederum aufgrund verschiedener Aktivierungsmustern in bildgebenden Studien und bezüglich der unterschiedlichen Dichte und Anzahl von spezifischen Neurotransmitterrezeptoren. Ersteres beschreibt Vogt (2009) in dem er deutlich macht, dass die Zellschichten III und V beim vPCC ausgeprägter sind als beim dPCC.

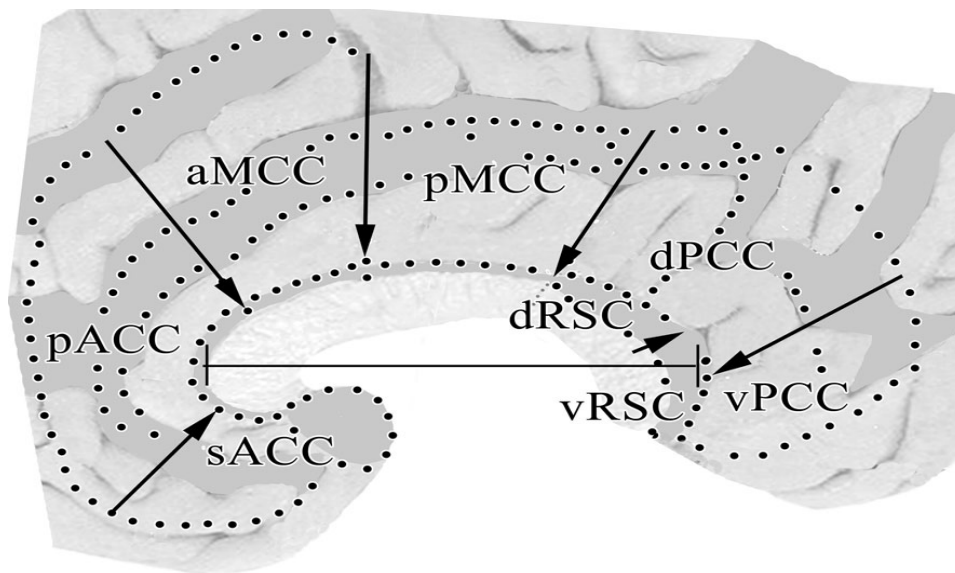


Abbildung 3: Parzellierung des Cingulären Kortex nach dem Vier-Regionen Modell. Quelle: Vogt et al. (2005)

1.3.3. Funktionalität des cingulären Kortex

Laut Torta und Cauda (2011) ist der anteriore cinguläre Kortex eine von vier Subregionen des cingulären Kortex und gleichzeitig eine Verbindungsstelle für diverse kognitive, sensomotorische, affektive und viszerale Funktionen. Letzteres erwähnt auch Vogt (2005), der den ACC ebenfalls an der Steuerung autonomer motorischer Funktionen beteiligt sieht. Weiters beschreiben Torta und Cauda (2011), dass der ACC beim conflict monitoring, beim Fehlererkennen und der Kontrolle und Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit involviert ist.

Vogt (2005) weist dem ACC zudem eine Rolle bei affektiven Prozessen zu. Genauer genommen ist der ACC an Kontrollfunktionen und beim Speichern von emotionalen Erinnerungen beteiligt (Vogt, 2005). In seinem Buch über das Cingulum schreibt Vogt (2009) in weiterer Folge, dass der ACC sowohl bei positiven als auch bei negativen Emotionen eine Rolle spielt. Unterteilt man den ACC weiter, so ergibt sich, dass der pACC bei Ersterem und der sACC bei Zweiterem aktiviert ist (Vogt, 2009).

Der mittlere cinguläre Kortex ist vor allen Dingen bei der skeleto-motorischen Regulation involviert (Torta und Cauda, 2011). Er ist aber auch an kognitiven Prozessen beteiligt. So zeigten sich wiederholt neuronale Antworten bei Aufgaben wie attention for action, response selection, error detection, competition monitoring, beim Arbeitsgedächtnis und bei der kognitiven Kontrolle (Shackman et al, 2011). Yu et al. (2010) postulieren dass der MCC bei Aufgaben aktiviert wird, bei denen Angst, Schmerz, Kognitionen und komplexere (aMCC) und simplere (pMCC) motorische Prozesse eine Rolle spielen. Nach Vogt (2005) ist der MCC für kognitive Prozesse wichtig die eine Belohnung für Verhaltensformen und den Wert eines Verhaltens abschätzen. Laut Vogt (2005) gab es in dieser Beziehung in funktionellen Studien die das Thema Angst untersucht haben ebenfalls eine Aktivierung innerhalb des aMCC. Meistens wenn es um Belohnungsprozesse ging bei der die Angst vor ausbleibender Belohnung für ein bestimmtes Verhalten hervorgehoben wird. Außerdem stellt der aMCC eine wichtige Verbindungsstelle im Gehirn dar, welche Schmerz und andere negative aversive Reize in Verbindung mit den motorischen Arealen bringen, die u.a. für das Ausdrücken der Emotion in den oberen Muskeln des Gesichtes oder der Koordination aversiv-motivierender Verhaltensweisen verantwortlich sind (Shackman et al., 2011). Einen wichtigen Teil des aMCC in dieser Hinsicht stellt die rostale cinguläre Zone dar (RCZ), die u.a. zum dorsalen Striatum, dem primären und dem prämotorischen Kortex sowie den motorischen Arealen projiziert und somit bei der Expression von Emotionen im Gesicht eine Rolle spielt. Der pMCC spielt bei Emotionen eine eher unterstützende Rolle und

ist bei der emotionalen Orientierung, bei der sensorischen Kontext Evaluierung und bei prämotorischen Funktionen beteiligt (Vogt, 2009).

Der PCC ist laut Torta und Cauda (2011) bei der visuell-räumlichen Orientierung und bei der Beurteilung der Lage des Körpers im Raum involviert. Außerdem gibt es Studien die den PCC mit der Selbstreflexion und mit dem autobiographischen Gedächtnis (Torta & Cauda, 2011) in Verbindung bringen. Vogt vermutet (2005) dass der dPCC bei der Orientierung des Körpers weg von schmerzvollen somatosensorischen Stimuli eine Rolle spielt. Eine weitere Funktion, die etwa der kognitiven Kontrolle entspricht, wird dem PCC von Pearson, Heilbronner, Barack, Hayden und Platt (2011) zugewiesen. Ihre Vermutungen beruhen auf der Annahme dass der PCC immer eine Rolle spielt, wenn wir in einer gewohnten Situation mit überraschenden Ereignissen konfrontiert werden und somit eine rasche und spontane Verhaltensänderung notwendig ist.

Den RSC betreffend gibt es laut Vogt (2005) bisher wenige Informationen über die Funktionalität. Er scheint aber bei dem Zugang zu dem Gedächtnis eine Rolle zu spielen. So führt eine Läsion oder eine Entfernung des RSC zu retrograden und anterograden Gedächtnisdefiziten (Vogt, 2005).

1.4 *Koaktivierung zwischen der Insula und dem cingulären Kortex*

Craig (2009) schreibt in einem Übersichtsartikel über die Funktion der Insula, dass die anteriore Insula in vielen bildgebenden Studien gemeinsam mit dem Cingulum aktiviert wird. So vermutet er (2009), dass sie gemeinsam innerhalb des limbischen Systems ein sensorisches und motorisches Netzwerk bilden, welches komplementär zueinander arbeitet. Funktionelle Koaktivierungen zwischen der anterioren Insula und dem ACC gibt es außerdem bei der Interozeption und der Nozizeption, dem Bewusstsein über Körperbewegungen, der Wahrnehmung des Selbst, bei Risiko und Unsicherheit, bei der zeitlichen Integration und Interpretation von auditiven und visuellen Stimuli, bei der

Aufmerksamkeit und bei der kognitiven Kontrolle (Craig, 2009). Deen et al. (2010) beschreiben in einer Studie über die funktionelle Konnektivität der Insula, die mittels einer Clusteranalyse berechnet wurde, ebenfalls ein Kontroll-Netzwerk, bestehend aus der ventralen und der dorsalen Insula und dem dorsalen anterioren cingulären Kortex. Craig (2009) bezieht sich in seinem Übersichtsartikel über die gemeinsame Funktion der Insula und des Cingulums auf Studien die besagen, dass die anteriore Insula mit dem ACC bei emotionalen Zuständen wie Angst, Liebe (romantisch und maternal), Wut, Fröhlichkeit, Ekel, Vertrauen, Empathie und sexueller Erregung gemeinsam aktiviert sind.

Taylor, Seminowicz und Davis (2009) untersuchten die Verknüpfung zwischen der Insula und dem Cingulum mittels einer Resting-State-Konnektivitätsanalyse. Sie fanden heraus (2009), dass zwischen dem pACC, dem aMCC und der anterioren Insula eine funktionelle Konnektivität vorliegt. Die mittleren und posterior lokalisierten Bereiche der Insula sind laut der von Taylor et al. (2009) durchgeführten Analyse, nur mit dem pMCC verbunden. Auf Grund dieser Daten und Ergebnissen aus vorherigen Studien vermuten die Autoren, dass das erstgenannte Netzwerk saliente emotionale und interozeptive Informationen miteinander verbindet, um eine subjektive Repräsentation des Körpers darzustellen. Das zweite Netzwerk ist vermutlich gemeinsam bei der Überwachung der Umgebung, der skeletomotorischen körperlichen Orientierung und bei der Reaktionswahl involviert. Cauda et al. (2012a) kamen mittels einer koordinatenbasierten Meta-Analyse zu einer ähnlichen Schlussfolgerung und postulieren dass die ventrale Insula mit dem anterior gelegenen cingulären Regionen verbunden ist wohingegen die posterior gelegene Subdivision des Cingulums eher mit somatosensorischen und motorischen Arealen des Gehirns.

Lamm und Singer (2010) bringen die Insula und das Cingulum mit der sogenannten pain matrix in Verbindung, die von ihnen definiert wird als „the network of brain areas responsive to pain experienced in oneself (S. 580)“. Die pain matrix kann weiters

differenziert werden, indem sie erstens mit Gehirnarealen assoziiert wird, die mit der Sensorik von Schmerzen verknüpft sind und zweitens mit Gehirnarealen die bei affektiven und motivationalen Schmerzprozessen eine Rolle spielen. Bezogen auf das Cingulum und die Insula, besteht das erste Netzwerk der pain matrix aus dem primären und dem sekundären somatosensorischen Kortex sowie aus der dorsalen posterioren Insula. Das zweite Netzwerk formt sich aus dorsalen anterioren Insula und dem dACC, die besonders mit den affektiven Komponenten der Schmerzwahrnehmung in Zusammenhang stehen (Lamm und Singer, 2010). In diesem Sinne umfasst die pain matrix beispielsweise nicht nur die Wahrnehmung von Schmerzen bei sich selbst, sondern auch die empathische Reaktion, wenn ein Gegenüber scheinbar oder tatsächlich schmerzhaften Stimuli ausgesetzt ist (Lamm & Singer, 2010). Ergänzend dazu finden sich laut Cauda (2009) viele bildgebende Studien über die Schmerzwahrnehmung bei sich und bei einer anderen Person, in denen eine gemeinsame Aktivierung zwischen der Insula und dem Cingulum gefunden werden konnte.

1.5 *Forschungsfragen der Diplom-Arbeit*

Bisher wurde die Konnektivität der Insula vor allen Dingen auf Basis von Resting State fMRI und DTI untersucht (Cauda et al., 2012a). Es gibt jedoch kaum Informationen über die Konnektivität der Insula, wenn Versuchspersonen in experimentelle Paradigmen involviert sind. Daher sollte in dieser Diplomarbeit mittels einer koordinatenbasierten Meta-Analyse untersucht werden wie die anteriore Insula funktionell mit dem Rest des Gehirnes verbunden ist. Aufgrund der Literatur in der man häufig eine Koaktivierung zwischen dem Cingulum und der Insula findet (Craig, 2009, Lamm & Singer, 2010), sollte zudem untersucht werden inwiefern die Insula speziell mit dem Cingulum verbunden ist. In mehreren Studien konnte beobachtet werden, dass sich die ventrale und die dorsale Insula funktionell voneinander abheben (Lamm & Singer, 2010; Lamm et al., 2011). Bezogen auf die von uns gewählten Seed Regionen, sollte daher analysiert werden, ob es einen generellen Unterschied in den Koaktivierungsmustern der ventralen und der dorsalen Insula gibt und ob beide Subdivisionen unterschiedliche Koaktivierungsmuster mit dem Cingulum besitzen. Wie

eingangs erwähnt, gibt es bisher nur wenige Informationen über die Konnektivität der Insula, wenn die Gehirnaktivität von Versuchsperson im Zusammenhang mit experimentellen Paradigmen gemessen wird. Daher wurde in dieser Diplomarbeit untersucht, ob Koaktivierungen zwischen der Insula und dem Cingulum in Verbindung mit bestimmten Verhaltensweisen und experimentellen Paradigmen vorhanden sind. Diese werden in der verwendeten Datenbank Behavioral Domains (BD) und Paradigm Classes (PC) genannt.

Fragestellung 1.1: Welche Koaktivierungen zeigen sich zwischen der dorsalen anterioren Insula und dem Rest des Gehirns?

Fragestellung 1.2: Welche Koaktivierungen zeigen sich zwischen der ventralen anterioren Insula und dem Rest des Gehirns?

Fragestellung 2.1: Gibt es Koaktivierungen zwischen der dorsalen anterioren Insula und dem cingulären Kortex?

Fragestellung 2.2: Gibt es Koaktivierungen zwischen der ventralen anterioren Insula und dem cingulären Kortex?

Fragestellung 3: Gibt es Unterschiede zwischen der ventralen und der dorsalen anterioren Insula, bezüglich der Koaktivierungsmuster mit dem cingulären Kortex?

Fragestellung 4.1: Unter welchen Bedingungen (Behavioral Domains, Paradigm Classes) treten die Koaktivierungen zwischen der dorsalen Insula und dem cingulären Kortex auf?

Fragestellung 4.2: Unter welchen Bedingungen (Behavioral Domains, Paradigm Classes) treten die Koaktivierungen zwischen der ventralen Insula und dem cingulären Kortex auf?

METHODEN

2.1 *Koordinatenbasierte Meta-Analysen und Brainmap*

Für die Beantwortung der Forschungsfragen wurde in dieser Diplomarbeit eine Form der koordinatenbasierten Meta-Analyse verwendet, die es ermöglicht Informationen aus einer Vielzahl von funktionellen Studien zu bündeln. Dabei wird als Basis mit Brainmap eine Internetdatenbank genutzt, in der mehrere Tausend funktionelle bildgebende Studien gespeichert, kodiert und abrufbar sind. Nach dem momentanen Stand befinden sich in der Datenbank 2238 Studien mit 10646 Experimenten und 42660 Versuchspersonen sowie 85007 Koordinaten.

Unabhängig von der Tatsache, dass man aus der Verwendung von bildgebenden Studien einen erheblichen Erkenntnisgewinn ziehen kann, besitzen einzelne fMRI-Studien gewisse Nachteile. Eickhoff, Nickl-Jockschat und Kurth (2010) postulieren in diesem Sinne, dass fMRI-Studien mit gewissen Schwächen zu kämpfen haben, welche die allgemeine Aussagekraft dieser Studien verringern können. Sie bergen nämlich den Nachteil, dass aus organisatorischen und finanziellen Gründen meist nur eine geringe Anzahl (im Durchschnitt circa 15-30) von Probanden inkludiert werden kann (Eickhoff et al., 2010). Es besteht außerdem oftmals nicht die Möglichkeit „Experimente zur Bestätigung und Absicherung der erhobenen Befunde durchzuführen (Eickhoff et al., 2010, S.32)“. Dies liegt an den Kosten und an dem Aufwand den die Organisation einer bildgebenden Studie mit sich bringt. In einer funktionellen Studie wird die Gehirnaktivität nur indirekt gemessen und diese Messergebnisse sind von technischen, biologischen und methodischen Bedingungen abhängig, was in weiterer Folge die Reliabilität der Ergebnisse einschränken kann (Eickhoff et al., 2010). Durch das Bündeln von Informationen einer Vielzahl von Studien und der damit einhergehenden Mittelung von Ergebnissen können daher Schwächen einzelner fMRI-Studien abgemildert werden (Eickhoff et al., 2010; Laird et al, 2011), denn je mehr Daten

man hat, desto höher ist die Aussagekraft einer solchen Analyse. Dementsprechend betonen, bezogen auf die eben erwähnten Schwächen von fMRI-Studien, Eickhoff et al. (2010): „Die Zusammenschau der Ergebnisse vieler individueller Bildgebungsstudien sollte somit in der Lage sein, die erwähnten Schwächen zu kompensieren und Einblicke in grundlegende Organisationsprinzipien des gesunden und erkrankten Gehirns zu liefern (S.33)“.

Somit ist es mit dieser Methode möglich, an neue, bisher unbekannte Erkenntnisse zu gelangen. Die Anwendung dieser Form der Meta-Analyse wird dadurch ermöglicht, dass sich schon früh ein Standard in der Auswertung funktioneller und anatomischer Bildgebungsdaten durchgesetzt hat. Dabei wurde ein Koordinatensystem entwickelt, welches die unterschiedliche Größe und Form der Gehirne einzelner Individuen berücksichtigt und die Ergebnisse verschiedener fMRI-Studien komparabel macht. Statistisch lässt sich mit der koordinatenbasierten Meta-Analyse laut Eickhoff et al (2010) die Frage beantworten, in welchen Bereichen des Gehirns über mehrere Studien eine überzufällige Konvergenz der Aktivität zu erwarten ist. Ein weiterer Vorteil der koordinatenbasierten Meta-Analyse ist der, dass man nicht nur die funktionelle Koaktivierung von Gehirnregionen auf Basis von Koordinaten berechnen kann sondern auch unter welchen experimentellen Bedingungen diese Koaktivierungen auftreten. Letztendlich lassen sich also Ergebnisse der koordinatenbasierten Meta-Analyse besser verallgemeinern, als die Ergebnisse einzelner fMRI-Studien, da auf eine große Anzahl von Probanden und Studien zurückgegriffen werden kann und die Ergebnisse auf der Mittelung von verschiedensten Messungen beruhen (Eickhoff et al., 2011).

2.2 *Scribe*

Um die Internetdatenbank Brainmap zu erweitern und um Artikel zu kodieren damit sie in die Datenbank eingefügt werden können, wird das Programm Scribe verwendet. Hierbei wird laut Laird, Lancaster und Fox (2005b) nach einem bestimmten Kodierungsschema

vorgegangen, damit die Daten und Informationen aus einem wissenschaftlichen Artikel abrufbar und mit anderen Artikeln vergleichbar sind. Die Informationen aus einem wissenschaftlicher Artikel werden dabei in mehreren Stufen in die Datenbank eingegeben. Nach Laird et al. (2005b) ist der Artikel auf drei Informationsebenen zu kodieren (siehe *Abbildung 4*). Es werden erst alle relevanten Informationen über die Autoren, das Erscheinungsdatum, den Ort der durchgeführten Analyse und die Versuchspersonen angegeben. Im nächsten Schritt werden alle wichtigen Informationen über die Durchführung der Experimente eingefügt.

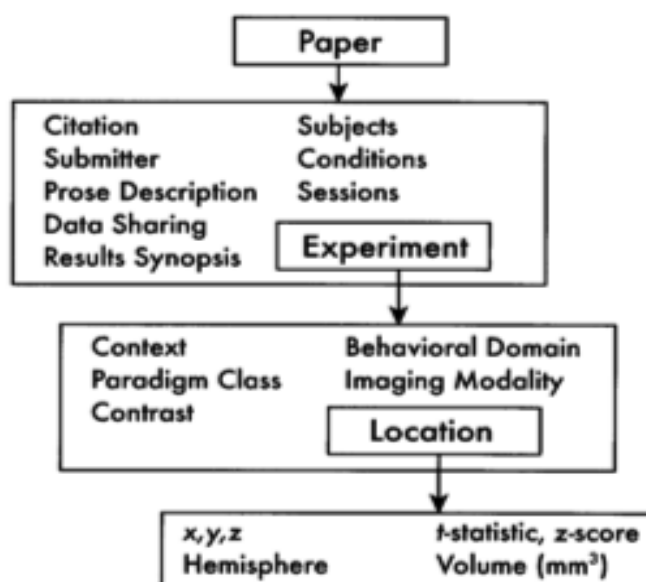


Abbildung 4: Kodierungsschema Scribe. Laird et al. (2005b).

Im letzten Abschnitt werden die Koordinaten einer fMRI-Studie in die Datenbank eingetragen. Die Koordinaten beziehen sich dabei auf die anatomische Lage funktioneller Aktivierungen innerhalb des Gehirns von Versuchspersonen, die aufscheinen während die Gehirnaktivität der Versuchspersonen unter diversen experimentellen Bedingungen gemessen wird. Diese funktionellen Aktivierungen werden als x,y,z- Koordinaten eingetragen und mit der zusätzlichen Information versehen, ob die linke oder die rechte Hemisphäre aktiviert

wurde, sowie mit der Information über den angewendeten statistischen Parameter (T-Statistik, Z-Score) und der Auskunft über das Volumen (in Kubikmillimeter) der Aktivierung (Laird et al, 2005b). Diese Informationen sind für diese Diplomarbeit besonders relevant, da die Koordinaten als Basis für die Berechnung der Meta-Analyse genutzt werden.

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden 80 wissenschaftliche Artikel in welchen entweder die Insula oder das Cingulum oder beide eine Aktivierung zeigten für die Datenbank kodiert. Die dafür notwendige Literatur wurde über das Suchprogramm Mendeley, sowie über die Literaturdatenbank Science Direct gefunden. Als Suchkriterium für die Datenbank Mendeley wurden die Begriffe anteriore Insula, Cingulate und aMCC verwendet. Bei Science Direct wurde die erweiterte Suche mit den Begriffen „fMRI“ und „Cingulate“ sowie „fMRI“ und „Insula“ durchgeführt.

2.3 *Sleuth*

Um an die in Brainmap gespeicherte Information zu gelangen, wird das Suchprogramm Sleuth verwendet. Mit diesem Programm ist es möglich zwischen einer Vielzahl von Suchkriterien zu wählen um die notwendige und relevante Information zu filtern. Im Fall dieser Diplomarbeit wurden im ersten Schritt Vorlagen basierend auf Insula Koordinaten erstellt um in der Datenbank nach Studien zu suchen in denen eine Koaktivierung mit diesen spezifischen Koordinaten aufscheint. Die Vorlagen wurden mit dem System des Montreal Neurological Institute (MNI) standardisiert. Die Koordinaten stammen aus einer von Lamm et al. (2011) durchgeführten Meta-Analyse über das Paradigma Empathy for Pain. Lamm et al. (2010) verwendeten dabei eine sogenannte image-based meta-analysis und eine koordinatenbasierte Form der Meta-Analyse. Für die koordinatenbasierte Analyse suchten Lamm et al. (2011) mit a priori definierten Suchbegriffen in der PubMed-Datenbank nach fMRI-Studien, die direkt mit der Empathie für körperliche Schmerzen im Zusammenhang

stehen und gewissen Ausschlusskriterien folgten (nur gesunde und erwachsene Versuchspersonen/Studien mit Angaben zu fMRI-Koordinaten und dem Kontrast „Empathy for Pain vs Baseline“ etc.). Für die Analyse der Daten wurden die Koordinaten (von 32 Studien mit 617 Foci) der Gehirnaktivität der einzelnen Versuchspersonen die an den fMRI-Studien teilgenommen haben verwendet, um mit den Daten eine activation likelihood estimation (ALE) zu berechnen (näheres zur ALE, siehe Abschnitt 2.4). In die image-based meta-analyses flossen die Aktivierungskarten von 9 fMRI-Studien ein, in denen den Versuchspersonen entweder Bilder von menschlichen Gliedmaßen in schmerzhaften Situationen (Fuß zwischen Tür eingeklemmt, Hand schmerzhafter Injektion ausgesetzt etc.) gezeigt wurden oder in denen Versuchspersonen (oder Personen die sich mit den Versuchspersonen in einem Raum befanden) Schmerz-Stimuli ausgesetzt waren. Der Gemeinsame Kern der in die Meta-Analyse inkludierten Studien bestand darin, dass die Versuchspersonen dazu aufgefordert sich in die andere Person und deren Schmerzerleben hineinzuversetzen. Anschließend wurden die Aktivierungskarten; welche die Gehirnaktivität der Probanden bei bestimmten Paradigmen zeigten; der experimentellen Konditionen Empathy for Pain vs Baseline und Empathy for No Pain vs Baseline; ausgewertet. Insgesamt wurde in der Studie den Fragen nachgegangen, welche Gehirnregionen über eine Vielzahl von Studien bei der Empathy for Pain aktiviert werden und, ob dies solche Gehirnregionen sind wie jene, die mit dem direkten Erleben von Schmerz zusammenhängen (Lamm et al. (2011)).

In der Studie von Lamm et al. (2011) konnte unter anderem gezeigt werden, dass die dorsale und die ventrale anteriore Insula funktionell unterschieden werden können. Die Studie von Lamm et al. (2011) bezieht sich jedoch in erster Linie auf das Paradigma Empathy for Pain, ein primäres Ziel dieser Diplomarbeit war jedoch zu überprüfen, ob sich generell und bei unterschiedlichen Klassen von Paradigmen über viele Studien hinweg ein

Unterschied in der funktionellen Konnektivität zwischen den Subdivision der anterioren Insula feststellen lässt. Deshalb sollte ohne a priori definierte Suchbegriffe, mit Hilfe der Datenbank Brainmap, in der über 2000 bildgebende Studien standardisiert gespeichert sind, eine koordinatenbasierte Meta-Analyse durchgeführt werden, um herauszufinden, ob sich explorativ über eine Vielzahl von Studien Unterschiede in den Koaktivierungsmustern der ventralen und der dorsalen anterioren Insula finden lassen.

Dabei wurden die **linke dorsale anteriore Insula** (dAI; $x=-33; y=21; z=0$), die **rechte dAI** ($x=33; y=21; z=0$) und die **linke ventrale anteriore Insula** (vAI; $x=-24; y=18; z=-12$) sowie die **rechte vAI** ($x=24; y=18; z=-12$) in dieser Diplomarbeit als Seed Regionen verwendet (siehe *Abbildung 5*). Der Durchmesser lag bei 14 mm. Weiters sollten nur gesunde Versuchspersonen, die das 17. Lebensjahr vollendet haben in die Meta-Analyse inkludiert werden. Obendrein wurden PET-Studien ausgeschlossen und der Fokus damit nur auf fMRI-Studien gelegt.

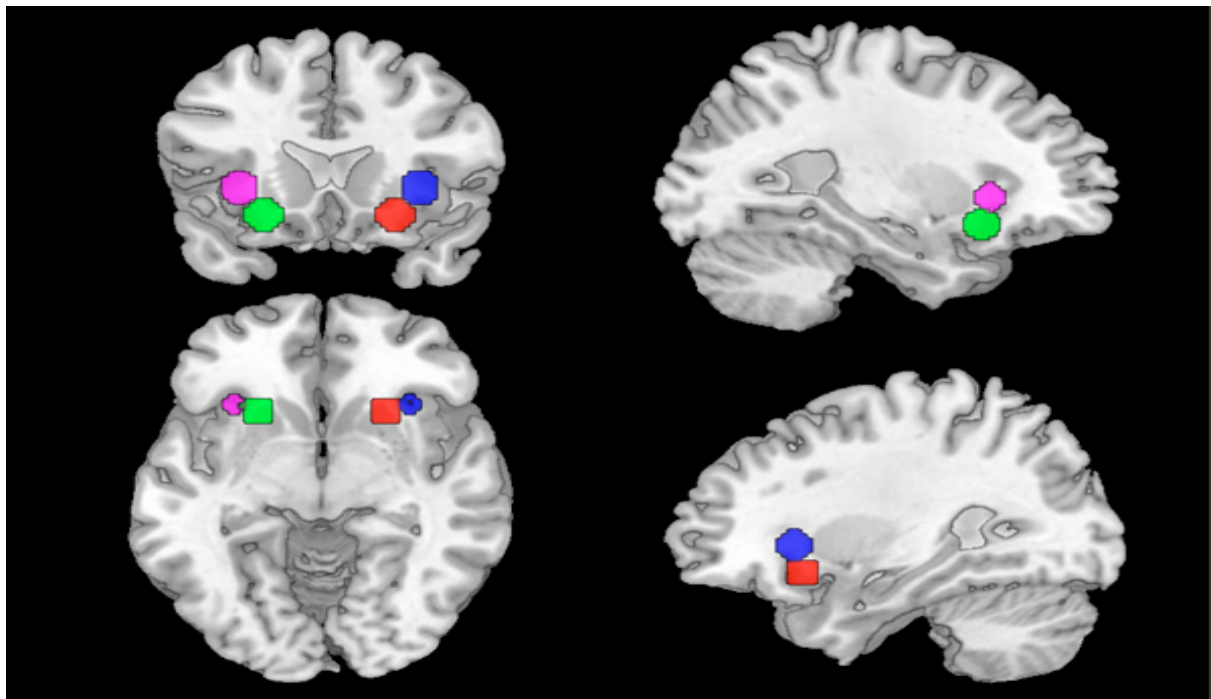


Abbildung 5: Bildliche Darstellung der in dieser Studie verwendeten Seed Regionen. **Pink:** Linke dorsale anteriore Insula; **Blau:** Rechte dorsale anteriore Insula; **Grün:** Linke ventrale anteriore Insula; **Rot:** Rechte ventrale anteriore Insula.

2.4 *GingerAle: Activation Likelihood Estimation*

Von Sleuth erhält man eine Textdatei in der alle Studien -und deren Koordinaten- aus der Datenbank aufgelistet sind, die den eingegebenen Suchkriterien entsprechen. Tägt man beispielsweise die Datenbankabfrage in Sleuth auf Basis einer Seed Region und beschränkt die Suche auf fMRI-Studien, bekommt man eine Liste mit fMRI-Studien in denen eine Aktivierung innerhalb der gewählten Seed Region stattgefunden hat. Zusätzlich erhält man die Information, welche Gehirnregionen parallel dazu aktiviert wurden, was ermöglicht, dass man die Koaktivierungsmuster dieser Seed Region über mehrere Studien hinweg analysieren kann. Diese Daten liegen wie in Abschnitt 2.2 beschrieben als Koordinaten (x, y, z) vor, und stehen für die lokalen Maxima der Aktivierungscluster (Laird et al., 2011).

Die erhaltene Textdatei dient als Basis um die statistische Analyse mit dem Programm GingerAle durchzuführen. GingerAle wurde entwickelt um eine activation likelihood estimation berechnen zu können. Die ALE ist nach Laird et al. (2005a) eine quantitative Methode der Meta-Analyse und wurde von Turkeltaub et al. (Turkeltaub et al., 2002, zit. nach Laird et al., 2005a) und Chein et al. (Chein et al., 2002, zit. nach Laird et al., 2005a) unabhängig voneinander entwickelt. Das Grundprinzip der ALE liegt darin, dass man die heruntergeladenen Koordinaten nicht als absolute Punkte im Raum betrachtet, „sondern als Zentren dreidimensionaler Wahrscheinlichkeitsverteilungen (Eickhoff et al, 2010, S. 35)“, da funktionelle Bildgebungsdaten stets eine gewisse Ungenauigkeit bergen (Eickhoff et al, 2010). Verantwortlich für diese Ungenauigkeit sind unter anderem die biologischen Unterschiede zwischen den Versuchspersonen, die dadurch bedingt sind, dass sich kaum ein Gehirn in Größe und Form gleicht, weswegen in fMRI-Studien mit mehreren Versuchspersonen „anatomisch identische Strukturen zunächst aufeinander zur Abbildung gebracht werden (Eickhoff et al., 2010, S.34)“, was dadurch geschieht, „dass die individuellen Gehirne in einen gemeinsamen Referenzraum angepasst werden (Eickhoff et al., 2010, S. 34)“. Das Transferieren der funktionellen Daten in den Standardreferenzraum kann zusätzlich für die Ungenauigkeit bezüglich der genauen Lokalisierung von Aktivierungspunkten sorgen. Dieser Ungenauigkeit wird mit der Gauß-Verteilungsfunktion begegnet, nach der die Daten modelliert werden (Laird, Lancaster und Fox, 2009b). Die

Koordinaten der inkludierten Studien werden bei diesem Verfahren als statistisches Maximum verwendet (Eickhoff et al., 2010). Die von dem Programm verwendete Gauß-Verteilungsfunktion nutzt diese statistischen Maxima als Schwerpunkte für die Berechnung und lässt die Unsicherheit über die wahre Lage der Koordinaten in die Berechnung mit einfließen, was dem Charakter der Modellierung entspricht. Aus den modellierten Koordinaten erhält man schließlich für jede inkludierte Studie Aktivierungskarten. Die Aktivierungskarten stehen für die Wahrscheinlichkeit mit der innerhalb einer Studie in bestimmten Regionen Aktivierungen stattfinden. Mittels des Vergleiches zwischen den verschiedenen Aktivierungskarten der im nächsten Schritt der Berechnung der ALE folgt, kann laut Eickhoff et al. (2010) noch nicht von einer statistisch signifikanten Konvergenz zwischen räumlich getrennten Ereignissen innerhalb des Gehirns ausgegangen werden, auch wenn ähnliche Koaktivierungsmuster vorliegen, denn die womöglich überzufällige Konvergenz zwischen Studien kann zu diesem Zeitpunkt der Berechnung laut Eickhoff et al. (2010) nicht von zufälligem Rauschen unterschieden werden. Um die für tatsächliche Aussagen erforderliche statistische Signifikanz zu gewährleisten verwendet das Programm GingerAle Permutationstests. Die ALE-Werte die man aus den Berechnungen erhält werden dabei laut Eickhoff et al. (2010) wiederholt mit einer Nullverteilung verglichen und auf ihre Signifikanz überprüft. Ein ALE-Wert beschreibt für jeden Voxel des Gehirnes die Wahrscheinlichkeit der Koaktivierung mit einem der Seed Voxel. Die Nullverteilung wiederum simuliert und gibt die Wahrscheinlichkeit für einen willkürlichen Zusammenhang der Koordinaten der einzelnen Aktivierungskarten an. Das Signifikanzniveau der ALE-Werte „entspricht hierbei der Wahrscheinlichkeit, mit der dieser (oder ein höherer) Wert in der Simulation des zufälligen räumlichen Zusammenhangs zwischen den einzelnen Studien beobachtet wurde (Eickhoff et al., 2010, S. 35)“. An die ALE-Karten wird anschließend mittels Korrektur für multiple Vergleiche ein Schwellenwert gelegt. Mit diesem Schwellenwert kann überprüft werden ob die gleichzeitige Aktivität räumlich getrennter neurophysiologischer

Ereignisse wirklich überzufällig konvergent ist beziehungsweise die Konvergenz signifikant ist. Liegt bei diesem Vergleich Signifikanz vor bleiben nur solche Regionen übrig, bei denen eine überzufällige Konvergenz gegeben ist. Konvergente Regionen mit statistischer Signifikanz werden anschließend mittels einer Clusteranalyse zu Clustern zusammengefasst. Dabei bedeutet Cluster in diesem Zusammenhang, dass Voxel aus den Seed Regionen über die Koaktivierung so zusammengefasst werden, dass sie mit solchen Voxeln die ähnliche Koaktivierungsmuster besitzen einen Cluster bilden und von solchen die komplett andere Koaktivierungsmuster besitzen, getrennt werden (Eickhoff et al., 2011).

In dieser Diplomarbeit wurde als Korrektur für multiple Vergleiche die false discovery rate (FDR) pN verwendet. Die FDR kam zum Einsatz um die Rate von falsch-positiven Ergebnissen auf einem möglichst geringen und vom Programm definierten Maß zu halten (Eickhoff, Bzdok, Laird, Kurth & Fox, 2012). Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0.01$. Die minimale Clustergröße richtete sich nach den vom Programm GingerAle berechneten und empfohlenen Werten. Bei Clustern die unterhalb dieses Wertes liegen, steigt die Chance falsch-positive Ergebnisse zu erhalten über den Prozentwert von Alpha, was bedeutet, dass die Chance für den Fehler 1. A erhöht wird. Deswegen wurden Cluster die unterhalb dieses von Ginger Ale berechneten Grenzwertes lagen, von der Analyse ausgeschlossen. Die ALE wurde bilateral für die dorsale und die ventrale anteriore Insula berechnet.

2.4.1 *GingerAle: Subtraktionsanalyse*

Neben der Berechnung der ALE's wurde in dieser Diplomarbeit eine Subtraktionsanalyse durchgeführt. Dieses Verfahren wurde angewendet damit man Unterschiede zwischen Koaktivierungsmustern der dorsalen und der ventralen anterioren Insula auf Signifikanz testen kann. Bezüglich der einzelnen ALE's sind Überlappungen der Koaktivierungsmuster zwischen den nahe beieinander Seed Regionen, wahrscheinlich. Deswegen werden mittels der Subtraktionsanalyse die Koaktivierungsmuster der beiden Seed Regionen jeweils voneinander abgezogen. Die Subtraktionsanalyse kann ebenfalls mit dem Programm GingerAle berechnet werden.

Für diese Studie wurde die Subtraktionsanalyse sowohl für die linke als auch die rechte dAI und die vAI berechnet. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$ und die Permutationsrate bei 10.000. Die minimale Clustergröße lag bei 0 mm^3 . Um die Koaktivierungsmuster der ALE's und der Subtraktionsanalysen darzustellen wurde das Programm MRICron verwendet.

2.5 Berechnung der Behavioral Domains und der Paradigm Classes

Sucht man in Sleuth explorativ nach Koaktivierungen einer bestimmten Seed Region, erhält man automatisch eine Liste mit Paradigm Classes und Behavioral Domains. Und zwar danach aufgelistet, bei wie vielen der in die Studien inkludierten Experimente Studien eine Aktivierung innerhalb der Seed Region in Kombination mit einer bestimmten Verhaltensweise oder einem experimentellen Paradigma stattgefunden hat. Behavioral Domains betreffen die Hauptkategorien *Action*, *Cognition*, *Emotion*, *Interoception* und *Perception* und *Pharmacology*. Die Paradigm Classes stehen unter anderem für experimentelle Paradigmen wie Go/No-Go, Flanker Task, Stroop Test (Für Eine vollständige Liste der BD und der PC siehe *Abbildung 17* und *Abbildung 18* im Appendix und auf <http://brainmap.org/scribe/>). Um herauszufinden in welche Behavioral Domains und Paradigm Classes die ventrale und die dorsale anteriore Insula gemeinsam mit Subdivisionen des cingulären Kortex involviert sind, wurde eine zweiter Suchvorgang in Sleuth gestartet, jeweils für die linke und die rechte dAI und vAI in Kombination mit Cingulum-Koordinaten aus der Subtraktionsanalyse. Da es momentan nicht möglich ist in Sleuth zwei MNI-Images gleichzeitig hochzuladen und als Suchkriterium zu verwenden, wurden die Koordinaten der cingulären Peak-Aktivierungen manuell in eine dafür vorgesehene Maske eingegeben. Die übrigen Parameter definierten sich, wie schon bei dem ersten Suchvorgang für die ALE.

Es wurde jedoch nicht die vollständige Liste der BD und PC in die Analyse miteinbezogen. Basierend auf der Literatur wurde untersucht ob die Behavioral Domains *Cognition*, *Social Cognition*, *Emotion*, *Interoception* und *Pain* in dieser Studie gegenüber der Datenbank überrepräsentiert vorliegen. Bezüglich der Paradigm Classes wurde das gleiche Verhältnis für *Affective Pictures*, *Go/No-Go*, *Pain Monitor*, *Reward Task*, *Stroop Task* und *Task Switching* untersucht. Es wurden ein lokaler und ein globaler Prozentwert miteinander verglichen. Der lokale Vergleich bezieht sich auf die prozentuale Relation zwischen der Anzahl der Insula-CC Koaktivierungen die in bestimmte BD und PC involviert sind und der Anzahl der Experimente welche die spezifische Insula-CC Koaktivierung betreffen. Als globaler Vergleich wurde die prozentuale Relation aller in der Datenbank befindlichen Experimente welche in ein bestimmtes PC oder BD involviert mit der Gesamtanzahl aller Experimente die sich in der Datenbank befinden, berechnet. In weiterer Folge wurde der lokale dem globalen Prozentwert gegenübergestellt. Kurz gesagt wird dabei die Verteilung der BD und PC innerhalb der Insula-CC Koaktivierungsmuster, mit der Verteilung der BD und PC über das gesamte Gehirn verglichen (Laird et al., 2009a).

Diese beiden Werte wurden schließlich mit dem One Proportion Z-Test, einer Form des Chi-Quadrat-Tests, mit $p < 0,05$ auf Signifikanz überprüft. Ist der lokale Wert eines BD oder eines PC größer als der globale Wert und ist dieser Vergleich Signifikant, gilt das einzelne BD oder PC als gegenüber der Datenbank überrepräsentiert, woraus sich schließen lässt, dass eine bestimmte Koaktivierung mit einem speziellen Paradigma oder einer bestimmten Verhaltenseigenschaft zusammenhängt.

2.6 *Anatomy Toolbox*

Um die Koordinaten aus den ALE's und der Subtraktionsanalysen Gehirnregionen zuzuordnen wurde die Anatomy Toolbox verwendet. Mit diesem Programm ist es laut

Eickhoff et al. (2005) möglich dreidimensionale probabilistische zytoarchitektonische Karten vom Menschlichen Gehirn zu benutzen um unter anderem Regionen auf Grund von MNI Koordinaten zu Lokalisieren und Benennen zu können.

2.7 *Neurosynth*

Zur Validierung der Ergebnisse der ALE's wurde für diese Diplomarbeit die Internetplattform Neurosynth genutzt. Mit dieser Meta-Analyse Plattform kann man im Internet per Knopfdruck die Koaktivierungskarte einer beliebigen Gehirnregion erstellen. Die Daten in Neurosynth basieren auf bereits veröffentlichten Neuroimaging-Artikeln und werden durch einen Parser automatisch in die Datenbank eingespeist. Dabei sucht das Programm laut Yarkoni, Poldrack, Nichols, Van Essen, Wager (2011) in einem ersten Schritt im Internet nach wissenschaftlichen Artikeln die beispielsweise einen bestimmten Term wie Schmerz, Emotion oder Arbeitsgedächtnis beinhalten und zwar mit einem Quotienten von >1 von 1000 Wörtern. Aus den gefundenen Artikeln werden die Koordinaten schließlich automatisch in die Datenbank transferiert. Um die Ergebnisse der ALE's zu validieren wurden die Koordinaten der Insula Subdivisionen als Seed Regionen benutzt um Koaktivierungskarten zu erstellen. Diese wurden dann in MRIcron mit den Nifti- Dateien der ALE's verglichen um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu Begutachten.

Der Vorteil von Neurosynth ist der, dass durch die automatische Kodierung von Artikeln und Koordinaten, eine sehr große Datenmenge vorhanden ist die stetig am Wachsen ist und der Umfang der Literatur ausführlich dargestellt werden kann. Der Nachteil gegenüber Brainmap liegt darin, dass die Eingabe der Artikel nicht einem manuell überprüfbareren Kodierungsschema unterliegt, wodurch ein Bias bezüglich der Auswahl der Koordinaten entstehen kann (Radua & Mataix-Cols, 2012). Dieser Bias kann daraus resultieren, dass automatisch alle Koordinaten eines Artikels in die Datenbank eingefügt

werden und nicht nur solche, die in den Tabellen von Studien zu finden sind, wo sie nach experimentellen Kontrasten geordnet vorliegen und von den Autoren einer Studie besonders hervorgehoben werden sollen. Außerdem inkludiert Neurosynth keine Metadaten über Studien und kann beispielsweise nicht zwischen Deaktivierungen und Aktivierungen von Koordinaten unterscheiden. Der wichtigste Unterschied aber ist der, dass man mit Neurosynth keine Signifikanztest durchführen kann, was einer der Gründe ist weswegen dieses Werkzeug eher als Ergänzung denn als Ersatz von manuellen Meta-Analysen gesehen werden sollte (Yarkoni et al, 2011)

RESULTATE

3.1 Activation Likelihood Estimation

Rechter dAI	Linker dAI	Rechter vAI	Linker vAI
130 Artikel	129 Artikel	24 Artikel	15 Artikel
173 Experimente	172 Experimente	25 Experimente	16 Experimente
2507 Personen	2679 Personen	334 Personen	286 Personen
2914 Foci	3393 Foci	394 Foci	199 Foci

Tabelle 1: Suchergebnisse in Sleuth→Seed Region „Insula“/ Gesunde Versuchspersonen/ Alter über 17/ nur fMRI Studien.

3.1.1 Activation Likelihood Estimation der dorsalen anterioren Insula

3.1.1.1 Rechte dorsale anteriore Insula

Die Suche in Sleuth ergibt für die rechte dAI 130 Artikel mit 173 Experimenten, 2914 Foci und 2507 Personen die an den Experimenten teilgenommen haben. Die empfohlene Clustergröße liegt bei 1216mm^3 . Das bedeutet, nur Cluster welche über diesem Level liegen, wurden in die Berechnung mit einbezogen. Die Berechnung der ALE's, ergibt sechs unterschiedlich große Cluster (siehe *Tabelle 5* im Appendix).

Bei dem größten Cluster liegt das Zentrum der Koaktivierung, in der rechten dorsalen anterioren Insula (siehe *Abbildung 6*). Das statistische Maximum liegt also im Mittelpunkt der Seed Region selbst. Es sind zudem Koaktivierungsmuster in der linken dorsalen anterioren Insula ($x=-34, y=26, z=-3$) zu finden. Dieser Cluster verläuft ebenfalls durch den präzentralen Gyrus, das rechte und das linke Pallidum, den rechten und linken Thalamus und durch den mittleren und den inferioreren frontalen Gyrus. Zudem gibt es in diesem Cluster Überschneidungen mit der rechten ($x=29, y=20, z=-12$) und der linken ($x=-29, y=20, z=-10$) ventralen anterioren Insula. Der zweitgrößte Cluster hat sein statistisches Maximum im linken supplementär-motorischen Areal (SMA). Der SMA füllt dabei die größte Fläche der Koaktivierungsmuster aus (siehe *Abbildung 6*). In dem Cluster befinden sich außerdem Koaktivierungsmuster mit dem linken ($x=-6, y=27, z=45$) und dem rechten superioren medialen Gyrus ($x=6, y=28, z=48$), dem linken ($x=-6, y=25, z=33$) und dem rechten aMCC

($x=-6, y=24, z=32$) und dem pMCC ($x=6, y=6, z=43$). Das Muster der Koaktivierung mit dem aMCC nimmt dabei die größere Fläche ein.

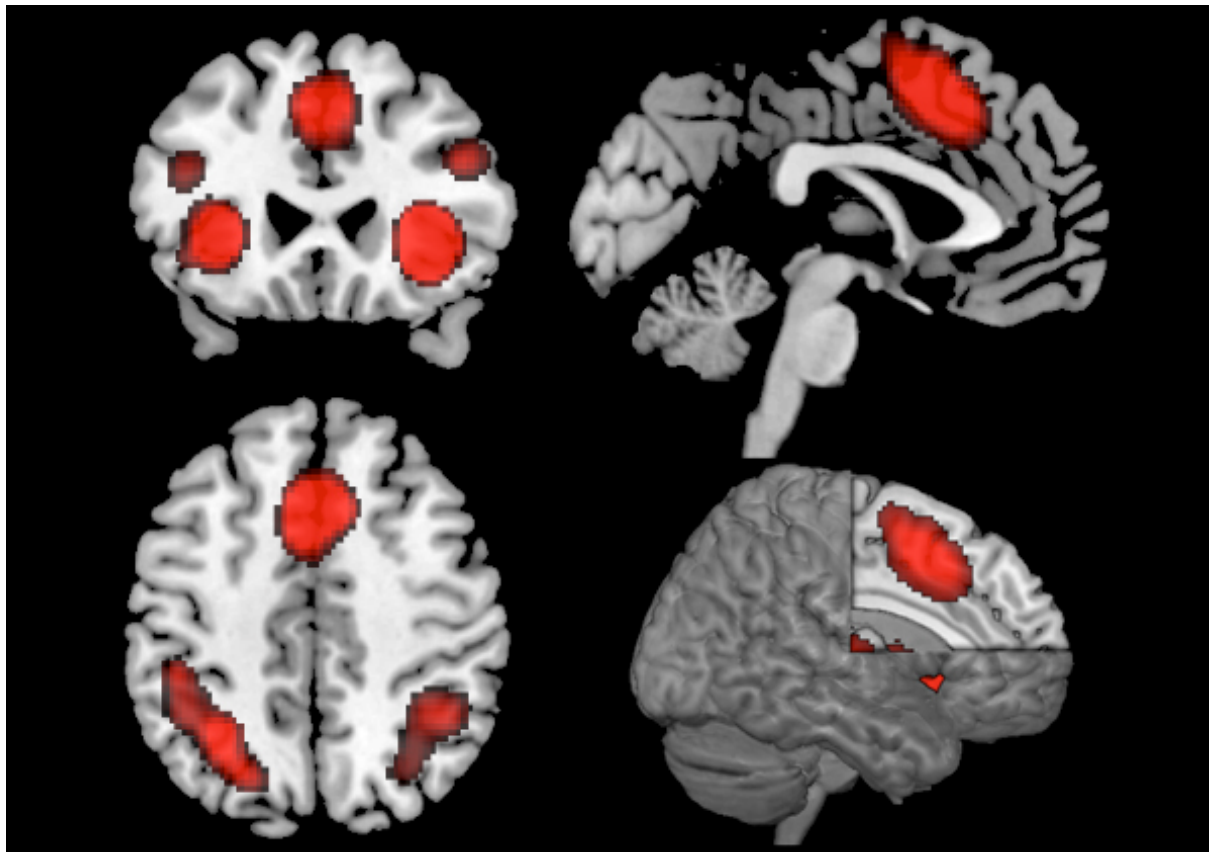


Abbildung 6: Cluster der ALE von der rechten dorsalen anterioren Insula.

3.1.1.2 Linke dorsale anteriore Insula

129 Artikel mit inkludierten 172 Experimenten und 3393 Foci, sowie 2679 Versuchspersonen, ergibt die Suche mit der Seed Region der linken dAI in Sleuth. Die empfohlene Clustergröße liegt bei 1360 mm^3 . Die Berechnung der ALE ergibt sechs unterschiedlich große Cluster (siehe *Tabelle 6* im Appendix).

Das Maximum des größten Cluster liegt in der linken dorsalen anterioren Insula (siehe *Abbildung 7*). Auch in der linken Hemisphäre liegt das statistische Maximum der Koaktivierung in der Seed Region selbst. Weitere Koaktivierungsmuster innerhalb dieses Clusters, zeigen sich in der rechten dorsalen anterioren Insula ($x=31, y=25, z=4$), sowie im linken Gyrus Praecentralis, dem rechten und linken Thalamus, dem linken Putamen und in

dem superioren, dem mittleren und dem inferioren frontalen Gyrus. Es finden sich zudem minimale Überlappungen mit der rechten($x=28, y=17, z=-8$) und der linken($x=-28, y=17, z=-9$) ventralen anterioren Insula. Das Maximum des zweitgrößten Clusters liegt im rechten superioren medialen Gyrus (siehe *Abbildung 7*). Es zeigen sich zudem großflächig Muster der Koaktivierung mit dem SMA und in kleineren Abschnitten Koaktivierungsmuster mit dem linken ($x=-3, y=30, z=31$) und dem rechten ($x=10, y=28, z=33$) aMCC und pMCC ($x=-3, y=9, z=44/x=-6, y=9, z=45$), wobei der größere Teil der Fläche der Insula-CC Koaktivierung im aMCC liegt.

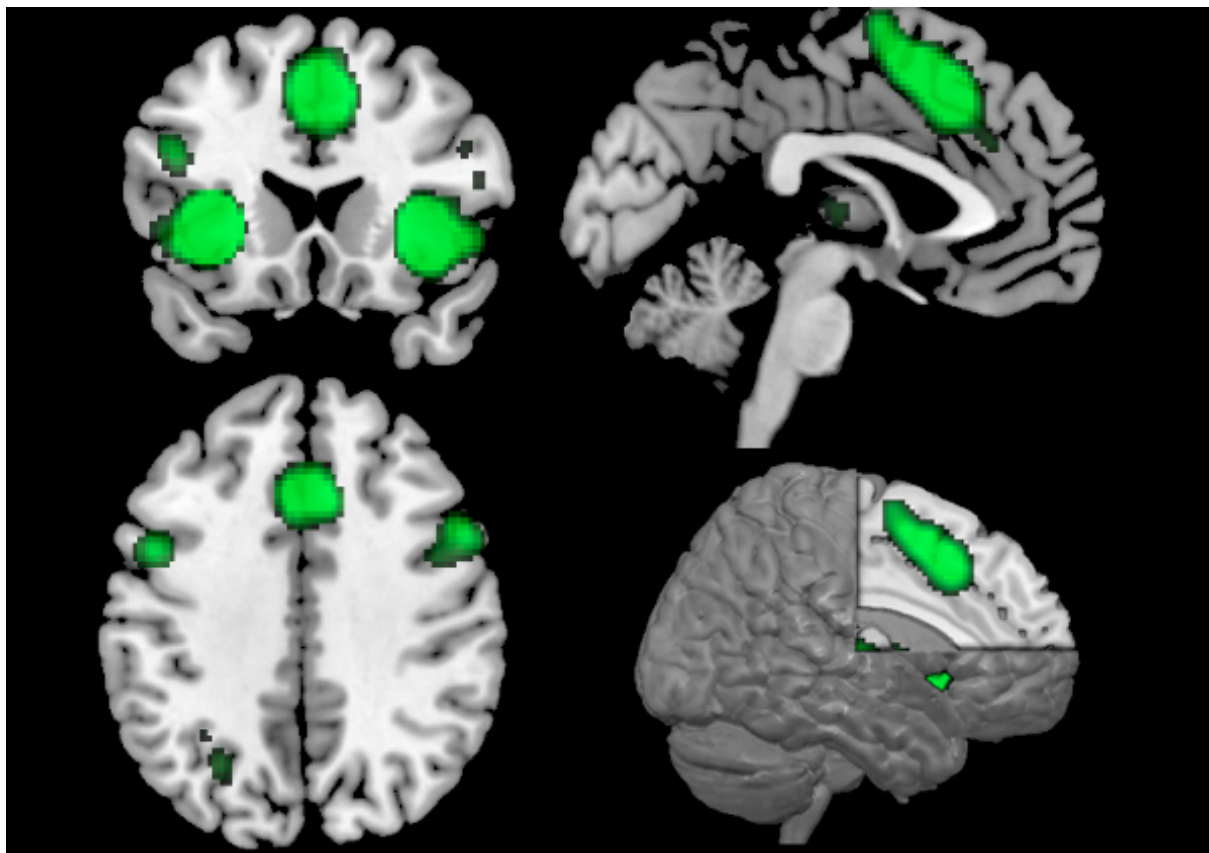


Abbildung 7: Cluster der ALE von der linken dorsalen anterioren Insula.

3.1.2. *Activation Likelihood Estimation der ventralen anterioren Insula*

3.1.2.1 *Rechte ventrale anteriore Insula*

Für die rechte vAI erhält man bei der Suche in Sleuth 24 wissenschaftliche Artikel, mit 25 Experimenten, 394 Foci und 334 Versuchspersonen. Die empfohlene Clustergröße liegt bei

144 mm³. Aus der Berechnung der ALE ergeben sich zehn in der Größe und der Lage unterschiedliche Cluster (siehe *Tabelle 7* im Appendix).

Das Maximum des größten Clusters befindet sich im rechten Putamen. Dieser Cluster liegt jedoch größtenteils in der rechten ventralen anterioren Insula (siehe *Abbildung 8*). Es zeigen sich zudem Überlappungen mit der rechten dAI ($x=32, y=19, z=-2$). Linksseitig zeigt sich im viertgrößten Cluster ebenfalls eine Aktivierung in der ventralen anterioren Insula ($x=-29, y=19, z=-10$). Eine Koaktivierung bei dem aMCC und dem pACC ($x=-4, y=30, z=33$) zeigt sich im achtgrößten Cluster (siehe *Abbildung 8*). Das Maximum des Clusters, befindet sich jedoch im linken superioren medialen Gyrus.

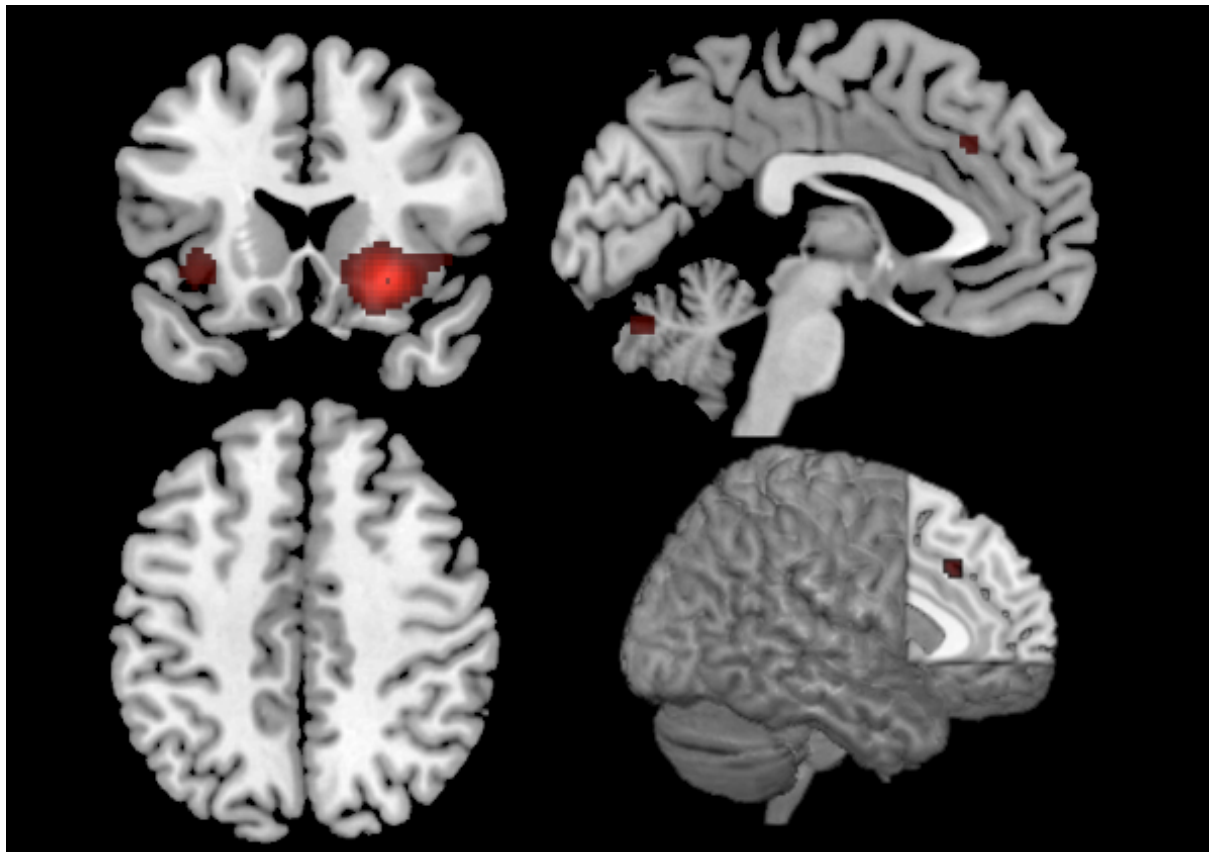


Abbildung 8: Cluster der ALE der rechten ventralen Insula.

3.1.2.2 Linke ventrale anteriore Insula

Für die Suche nach der linken vAI erhält man in Sleuth 15 Artikel mit 16 Experimenten, 199 Foci und 286 Versuchspersonen die an den einzelnen Studien teilgenommen haben. Das

bedeutet dass die Anzahl der Artikel dieser Seed Region nur knapp über der Grenze liegt, in der noch statistisch sinnvolle Aussagen möglich sind. Die minimale Anzahl die Ginger- Ale benötigt um in weiterer Folge die Subtraktionsanalyse zu berechnen liegt bei 15 Artikeln, die aus der Datenbank heruntergeladen werden. Die empfohlene Clustergröße liegt bei 72 mm^3 . Die Berechnung der ALE ergab acht unterschiedlich große Cluster (siehe *Tabelle 8* im Appendix).

Das Maximum des größten Clusters liegt in der linken vAI (siehe *Abbildung 9*). Es zeigen sich in diesem Cluster zudem Aktivierungen im linken Putamen und eine minimale Überlappung mit der linken dAI ($x=-31, y=19, z=-7$). Eine Koaktivierung mit dem MCC gab es ebenfalls. Das Maximum dieses Clusters befindet sich im linken superioren medialen Gyrus (siehe *Abbildung 9*) und es reicht bis zur Grenze zwischen dem aMCC und dem pACC ($x=0, y=29, x=33$). Im kleinsten der Cluster liegt das Maximum ebenfalls im superioren medialen Gyrus, dieser Cluster reicht aber nicht bis zum cingulären Kortex.

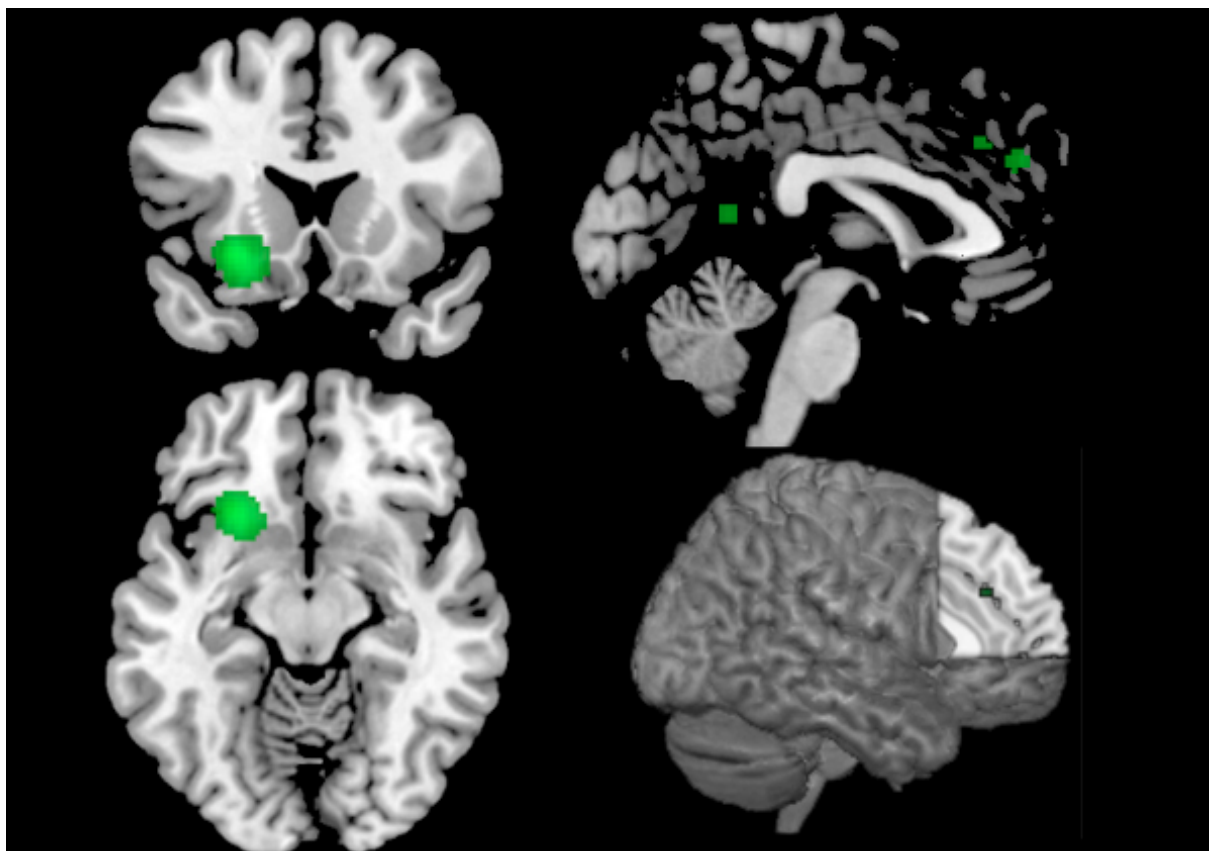


Abbildung 9: Cluster der ALE der linken ventralen Insula.

3.2 Subtraktionsanalyse

3.2.1 Subtraktionsanalyse dorsale-ventrale anteriore Insula

3.2.1.1 Rechte Hemisphäre

Das statistische Maximum der Subtraktionsanalyse zwischen den Koaktivierungskarten der rechten dorsalen und der ventralen anterioren Insula befindet sich im linken SMA (siehe *Tabelle 9* im Appendix). In diesem Cluster (siehe *Abbildung 10*) zeigen sich zudem Differenzkoaktivierungen in linken pMCC ($x=-6, y=3, z=43$) und im rechten pMCC ($x=6, y=3, z=44$). Es zeigen sich außerdem Koaktivierungen im linken aMCC ($x=-6, y=17, z=37$) und im rechten aMCC ($x=6, y=17, z=36$). Im zweitgrößten Cluster (siehe *Abbildung 10*) liegt das Maximum in der rechten dAI ($x=34, y=21, z=4$). Linkseitig ist die dAI im viertgrößten Cluster koaktiviert. Weitere Koaktivierungsmuster befinden sich im linken und rechten Lobus parietalis. Aus dem frontalen Bereich des Gehirns sind größere Cluster im Gyrus frontalis inferior, im Gyrus praecentralis und im mittleren frontalen Gyrus zu finden.

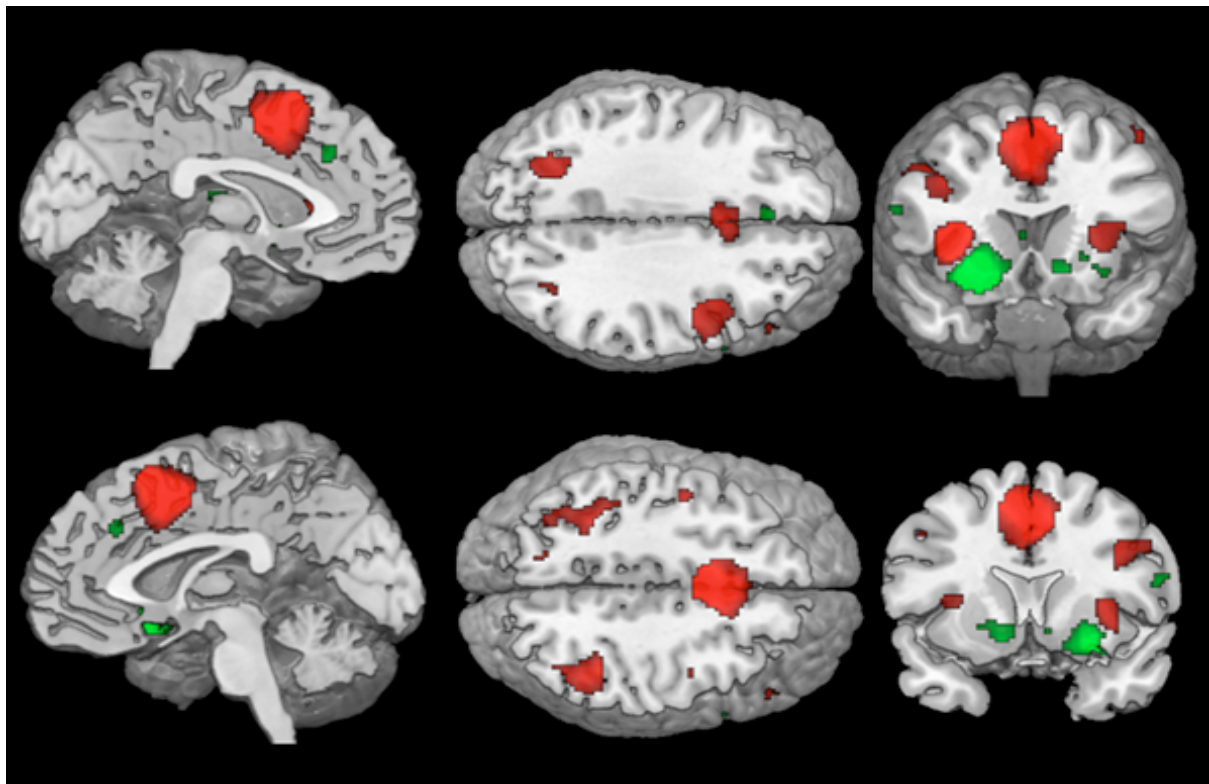


Abbildung 10: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse für die rechte Hemisphäre: **Rot:** dAI-vAI. **Grün:** vAI-dAI.

3.2.1.2 Linke Hemisphäre

Das statistische Maximum des größten Clusters (siehe *Abbildung 11*) der Subtraktionsanalyse (siehe *Tabelle 10* im Appendix) zwischen den Koaktivierungskarten der linken dorsalen und der ventralen anterioren Insula befindet sich in der linken dorsalen anterioren Insula selbst ($x=-38, y=19, z=2$). Der Peak im zweitgrößten Cluster (siehe *Abbildung 11*) liegt im rechten SMA ($x=8, y=12, z=48$). In diesem Cluster zeigen sich zudem Koaktivierungen im rechten aMCC ($x=10, y=20, z=42$), dem linken pMCC ($x=-5, y=8, z=47$) und dem rechten pMCC ($x=5, y=7, z=46$). Das Maximum des drittgrößten Cluster befindet sich in der rechten dAI ($x=40, y=22, z=0$). Ähnlich wie in der rechtseitig durchgeführten Subtraktionsanalyse zeigen sich weitere Koaktivierungen im linken und im rechten Lobus parietalis inferior, dem Gyrus frontalis inferior und dem mittleren frontalen Gyrus. Im linken und im rechten Cerebellum sind ebenfalls Koaktivierungsmuster zu beobachten. Im Unterschied zur rechtseitig durchgeführten Subtraktionsanalyse ist diese Seed Region laut der vorliegenden Daten mit dem rechten Thalamus und dem Gyrus postcentralis koaktiviert.

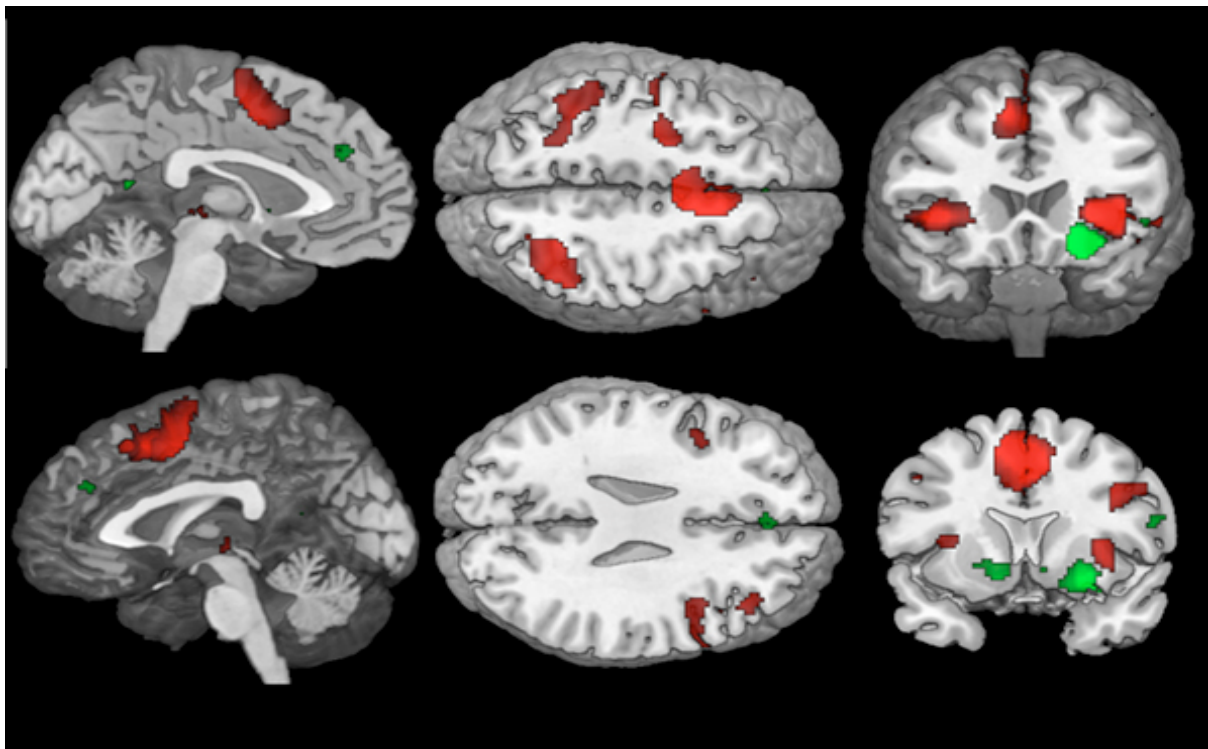


Abbildung 11: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse für die linke Hemisphäre: **Rot:** dAI-vAI
Grün: vAI-dAI.

3.2.2 Subtraktionsanalyse ventrale-dorsale anteriore Insula

3.2.2.1 Rechte Hemisphäre

Das Zentrum des größten Clusters (siehe *Tabelle 11* im Appendix und *Abbildung 10*) liegt in der rechten vAI selbst ($x=24, y=18, z=-12$). In diesem Cluster befinden sich zudem Koaktivierungen mit dem rechten Putamen ($x=18, y=13, z=-1$) und dem rechten Gyrus rectalis ($x=18, y=13, z=-8$). Im vierten Cluster sind zudem Koaktivierungsmuster in der linken vAI ($x=-32, y=20, z=-12$) zu erkennen. Im sechsten Cluster, dessen Peak im superioren medialen Gyrus liegt, sind zudem überlappende Koaktivierungsmuster im linken pACC ($x=-2, y=33, z=30$) erkennbar. Weitere Koaktivierungsmuster zeigen sich im mittleren frontalen Gyrus, dem linken Pallidum, dem linken Thalamus, dem nucleus Caudatus sowie dem Gyrus frontalis inferior.

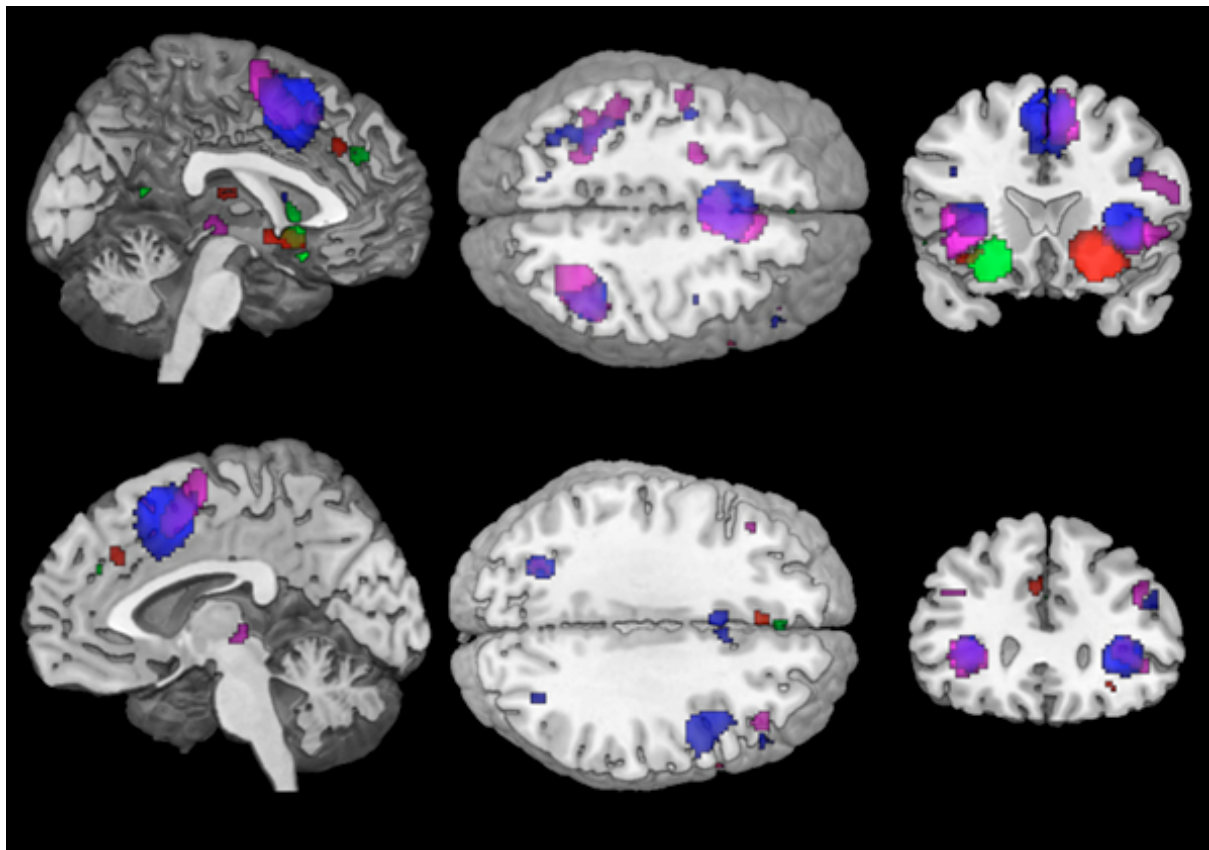


Abbildung 12: Gegenüberstellung der Cluster der Subtraktionsanalyse. **Blau:** Rechte dAI-vAI. **Violett:** Linke dAI-vAI. **Rot:** Rechte vAI-dAI. **Grün:** Linke vAI-dAI.

3.2.2.2 Linke Hemisphäre

Das Maximum des größten Clusters (siehe *Tabelle 12* im Appendix;) liegt im Gyrus orbitalis superior. Innerhalb von diesem Cluster sind außerdem Koaktivierungsmuster in der linken vAI (x=-24, y=18, z=10) erkennbar. Im sechsten Cluster befindet sich das Maximum im linken superioren medialen Gyrus (siehe *Abbildung 11*). Doch auch hier zeigen sich geringfügige Überschneidungen mit dem rechten pACC (x=1, y=41, z=26). Weitere Koaktivierungsmuster zeigen sich im linken und rechten mittleren frontalen Gyrus, dem rechten nucleus Caudatus, dem linken Gyrus praecentralis, dem Gyrus frontalis inferior und dem rechten Putamen.

3.3 Behavioral Domains und Paradigm Classes

Rechter dAI + Linker pMCC	Linker dAI + Linker pMCC	Rechter vAI + Linker pACC	Linker vAI + Rechter pACC
24 Artikel 28 Experimente	29 Artikel 48 Experimente	3 Artikel 3 Experimente	2 Artikel 2 Experimente

Tabelle 2: Suchergebnisse in Sleuth → Insula-CC Koaktivierungen/ Gesunde Versuchspersonen/ Alter über 17/ nur fMRI Studien.

3.3.1 Rechte dorsale anteriore Insula und linker posteriorer mittlerer cingulärer Kortex

Die Suche mit den Koordinaten der rechten dAI und dem linken pMCC ergibt in Sleuth eine Gesamtzahl von 24 Artikeln mit inkludierten 28 Experimenten (Siehe *Tabelle 2*). Das Auftreten der Behavioral Domains *Cognition* ($p=0,000<0,05$) und *Pain* ($p=0,004<0,05$) ist verglichen mit der Datenbank signifikant überrepräsentiert (Siehe *Tabelle 3*). Die Treffer bei *Emotion* sind hingegen verglichen mit der Datenbank unterrepräsentiert. Keine Treffer zeigen sich bei *Social Cognition* und bei *Interoception*.

Bei den Paradigm Classes treten *Pain Monitor/Discrimination* ($p=0,004<0,05$) und *Task Switching* ($0,000<0,05$) gegenüber der Datenbank signifikant überrepräsentiert auf.

Nicht signifikant ist das experimentelle Paradigma *Go/No-Go* ($p=0,860>0,05$). *Affective Pictures* und der *Stroop Task* sind laut der Literatur aus der Datenbank unter den verwendeten Suchkriterien nicht involviert.

Behavioral Domains	Paradigm Classes
<i>Cognition</i> (Überrepräsentiert)	<i>Affective Pictures</i> (Keine Treffer)
<i>Social Cognition</i> (Keine Treffer)	<i>Go/No-Go</i> (Nicht Signifikant)
<i>Emotion</i> (Unterrepräsentiert)	<i>Pain Monitor/Discrimination</i>
	(Überrepräsentiert)
<i>Interoception</i> (Keine Treffer)	<i>Reward Task</i> (Unterrepräsentiert)
<i>Pain</i> (Überrepräsentiert)	<i>Stroop Task</i> (Keine Treffer)
	<i>Task Switching</i> (Überrepräsentiert)

Tabelle 3: Liste der BD und PC für Rechte dAI-vAI + linke pMCC.

3.3.2 Linke dorsale anteriore Insula und linker posteriorer mittlerer cingulärer Kortex

Die Suche in Sleuth ergibt 39 Artikel mit inkludierten 48 Experimenten (siehe Tabelle 2). Einzig *Cognition* ($p=0,000<0,05$) ist bei den verwendeten Koaktivierungsmuster signifikant überrepräsentiert (siehe Tabelle 4). Unterrepräsentiert ist der Vergleich zwischen den Treffern bei *Social Cognition* und *Interoception* und ihrem Aufscheinen in der gesamten Datenbank. *Emotion* und *Pain* sind nicht in die Koaktivierungen zwischen der linken dAI und dem linken pMCC involviert.

Die PC *Affective Pictures* ($p=0,045<0,05$) und *Go/No-Go* ($p=0,005$) sind unter den verwendeten Suchkriterien signifikant überrepräsentiert. Nicht signifikant ist der Vergleich bei *Stroop Task* ($p=0,966>0,05$) und *Task Switching* ($p=0,740>0,05$). Gegenüber der

Datenbank Unterrepräsentiert ist der *Reward Task*. Keine Involvierung zeigt sich hingegen bei *Pain Monitor/Discrimination*.

Behavioral Domains	Paradigm Classes
<i>Cognition</i> (Überrepräsentiert)	<i>Affective Pictures</i> (Überrepräsentiert)
<i>Social Cognition</i> (Unterrepräsentiert)	<i>Go/No-Go</i> (Überrepräsentiert)
<i>Emotion</i> (Keine Treffer)	<i>Pain Monitor/Discrimination</i> (Keine Treffer)
<i>Interoception</i> (Unterrepräsentiert)	<i>Reward Task</i> (Unterrepräsentiert)
<i>Pain</i> (Keine Treffer)	<i>Stroop Task</i> (Überrepräsentiert)
	<i>Task Switching</i> (Überrepräsentiert)

Tabelle 4: Liste der BD und PC für linke dAI-vAI + linke pMCC.

3.3.3 Rechte ventrale anteriore Insula und linker prägenualer anteriorer cingulärer Kortex

Durch das Abfragen der Datenbank erhält man für dieses Koaktivierungsmuster nur 3 Artikel mit 3 Experimenten (siehe *Tabelle 2*). Aufgrund der mangelhaften Datenlage wurde von einer Berechnung der BD und der PC abgesehen.

3.3.4 Linke ventrale anteriore Insula und rechter prägenualer anteriorer cingulärer Kortex

In der Datenbank finden sich nur 2 Artikel und 2 Experimenten, die zu den eingegeben Suchkriterien passten (siehe *Tabelle 2*). Aufgrund der mangelnden Datenlage wurde von einer Berechnung der BD und der PC abgesehen.

DISKUSSION

In dieser koordinatenbasierten Meta-Analyse wurde untersucht, auf welche Art und Weise die dorsale und die ventrale anteriore Insula mit dem Rest des Gehirns funktionell verbunden sind. Insbesondere wurde analysiert, ob innerhalb von Brainmap und damit über eine große Anzahl von Studien, eine Koaktivierung zwischen dem cingulären Kortex und der dorsalen und der ventralen Insula vorliegt. Im weiteren Verlauf wurde überprüft ob sich die dAI-CC/vAI-CC Koaktivierungen voneinander unterscheiden. Im letzten Schritt wurden die Insula-CC Koaktivierungsmuster funktionell interpretiert.

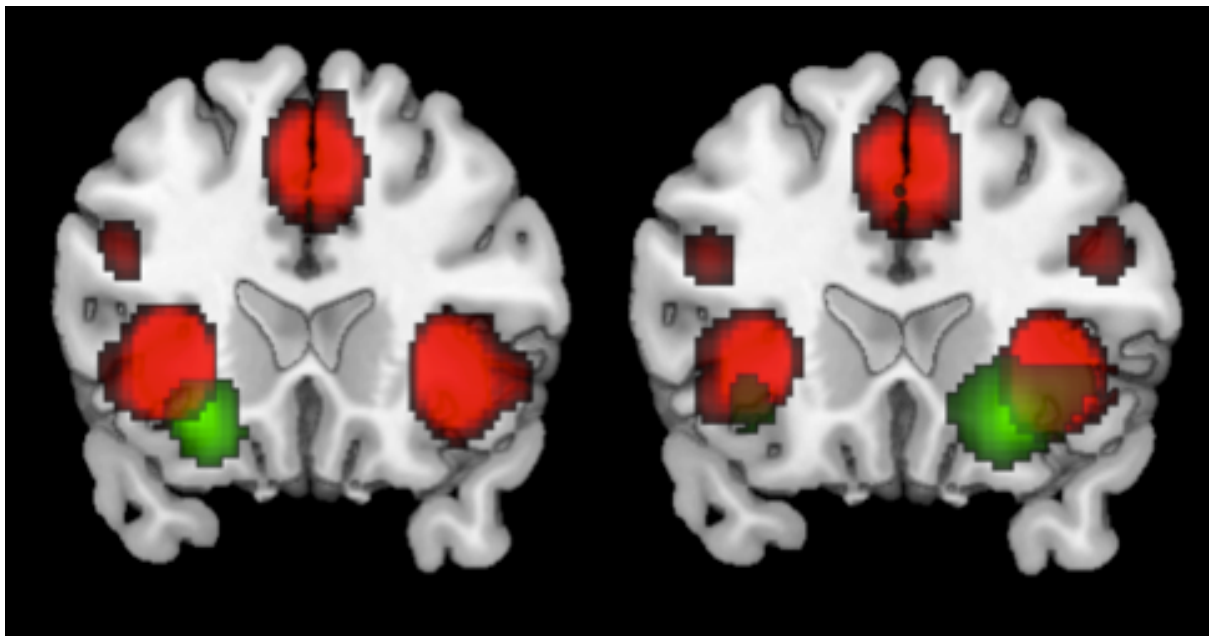


Abbildung 13: Überlappende Koaktivierungsmuster zwischen der dorsalen (Rot) und der ventralen (Grün) anterioren Insula für die linke und die rechte Hemisphäre (ALE).

4.1 *Die Koaktivierungsmuster der dorsalen und der ventralen anterioren Insula*

Bei den Auswertungen der ALE's zeigt sich primär, dass sich die Koaktivierungsmuster beider Subareale gegenseitig überlappen (siehe *Abbildung 13*). Dies liegt vermutlich daran, dass zwischen angrenzenden Bereichen zweier Subdivisionen selten eine strikte strukturelle und funktionelle Trennung vorliegt und dadurch in der Datenbank viele Studien mit überlappenden Aktivierungen zwischen der dorsalen und der ventralen anterioren Insula

existieren. Obwohl sich diese Ergebnisse in der Literatur widerspiegeln, schränkt die geringe vorhandene Datenmenge die Interpretation der Koaktivierungsmuster der ventralen anterioren Insula ein, weswegen die folgenden Ausführungen nur eine Tendenz beschreiben, in der sich die Interpretation der Koaktivierungsmuster der ventralen anterioren Insula bewegt. Auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse wird im Abschnitt „Limitationen der Studie“ näher eingegangen.

In der Literatur gibt es Hinweise bezüglich einer Asymmetrie in der Funktionalität und der Konnektivität zwischen der linken und der rechten Insula (Kelly et al., 2012). Die rechte Insula ist eher mit sympathischen Nervenfunktionen verbunden und reagiert stärker auf aversive Emotionen wie Ekel und Ängstlichkeit, die linke Insula wird hingegen stärker durch parasympathische Nervenfunktionen aktiviert und reagiert stärker auf positive Emotionen (Kelly et al., 2012). In dieser durchgeführten Meta-Analyse konnten jedoch keine gravierenden Unterschiede bezüglich der funktionellen Insula-Koaktivierung der linken und der rechten Hemisphäre gefunden werden. Denn bis auf wenige Ausnahmen in kleineren Clustern gleichen sich die Koaktivierungsmuster der linken und der rechten dorsalen anterioren Insula, sowie die der linken und der rechten ventralen anterioren Insula.

Für die linke und die rechte Seite der dAI zeigen sich jeweils großflächige Koaktivierungsmuster mit dem Maximum im jeweils ipsilateral gelegenen SMA. In diesem Cluster sind parallel dazu Koaktivierungsmuster mit dem pMCC und dem aMCC und dem superioren medialen Gyrus erkennbar, wie auch im Bereich der rostralen cingulären Zone (RCZ), eine somatotop organisierte prämotorische Region des Gehirns, die unter anderem bei negativem Affekt, Schmerz und kognitiver Kontrolle involviert ist (Shackman et al., 2011). Dies sind Domänen bei denen die anteriore Insula, respektive die dorsale Subdivision, ebenfalls eine Rolle spielt (Lamm und Singer, 2010).

Weiters finden sich in dieser Studie bilateral Konnektivitätsmuster mit dem Lobus parietalis inferior wider, bei dem sich in verschiedenen Studien zeigte (Radua et al, 2010) dass er für die Wahrnehmung von Emotionen die über das Gesicht ausgedrückt werden und bei der Interpretation von sensorischen Information wichtig ist. Weitere Gemeinsamkeiten zwischen der linken und der rechten dAI, deuten sich durch Koaktivierungsmuster mit dem inferioren frontalen Gyrus (IFG) an. Die Größe der Cluster und das häufige Auftreten der Koaktivierung innerhalb von Brainmap zwischen der anterioren Insula und dem IFG, sprechen dafür, dass es eine funktionelle Verbindung zwischen diesen beiden Regionen gibt. Dementsprechend zeigte sich in einer Studie von Budell, Jackson und Rainville (2010) eine gemeinsame Aktivierung zwischen der dorsalen Insula, dem IFG, dem Lobus parietalis inferior und mit posterioren Abschnitten des ACC bei der sogenannten Pain Expression, also wenn Schmerzen über die Mimik und Gestik ausgedrückt werden. Ebenso ist der IFG, gemeinsam mit der anterioren Insula und dem cingulären Kortex, in einer Studie von Aron, Robbins und Poldrack (2005) bei der kognitiven Kontrolle und speziell beim Go/ No-Go Paradigma aktiviert gewesen. Inwiefern der IFG mit beiden Regionen eine funktionelle Beziehung eingeht und welche Funktion er dabei genau übernimmt, könnte daher Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Der mittlere frontale Gyrus ist in dieser Studie ebenfalls mit der dorsalen anterioren Insula koaktiviert. Laut John et al. (2006) ist dieser unter anderem für exekutive Funktionen zuständig, wie die dorsale Insula auch (Lamm & Singer, 2010).

Zwischen der linken und der rechten ventralen anterioren Insula sind ebenfalls ähnliche Koaktivierungsmuster vorhanden. Bilateral existiert eine Verbindung mit dem jeweils ipsilateral gelegenen mittleren frontalen Gyrus sowie Koaktivierungsmuster mit dem Nucleus Caudatus. Linkseitig zeigt sich darüber hinaus eine Verbindung mit dem Putamen und rechtsseitig Koaktivierungsmuster mit dem Pallidum. Alle drei letztgenannten Strukturen sind Teil der Basalganglien, die laut Pinel (2007) wichtig bei der Ausführung von

willkürlichen Bewegungen sind. Zudem zeigen sich bilateral Koaktivierungsmuster mit dem Maximum im superioren medialen Gyrus. Innerhalb dieses Clusters existieren jedoch auf beiden Seiten minimale Überlappungen mit dem pACC.

Unterschiede zwischen der linken und der rechten vAI stellen sich durch Koaktivierungsmuster der linken vAI mit dem Precuneus und durch Koaktivierungsmuster der rechten vAI mit dem Thalamus, dar. Der Precuneus ist laut Cavanna und Trimble (2006) eine Gehirnstruktur die ähnlich wie die Insula eine integrative Funktion übernimmt. So vermuten sie (2006), dass der Precuneus Teil eines Netzwerkes ist, der für die Wahrnehmung des Selbst oder dem Erkennen des Selbst eine Rolle spielt. Wobei laut Craig (2009) bisher nicht gänzlich geklärt ist, welche Regionen genau für die sogenannte self-awareness zuständig sind. Denn es gibt sowohl Hinweise darauf, dass die anteriore Insula und der ACC gemeinsam diese Funktion übernehmen, aber auch Forscher die entdeckt haben, dass der Precuneus und der cinguläre Kortex gemeinsam für die self-awareness wichtig sind (Craig, 2009).

Der Thalamus dient der Funktionalität von sensorischen und motorischen Mechanismen (Herrero, Barcia und Navarro, 2002). Ein Läsion in diesem Bereich des Gehirns kann zu Störungen in der Schmerzwahrnehmung in der kontralateralen Körperhälfte führen (Herrero et al., 2002). Bei der Schmerzwahrnehmung und bei interozeptiven Prozessen ist die anteriore Insula ebenso involviert, was eventuell begründen kann, dass in dieser Studie Koaktivierungen zwischen beiden Regionen zu finden sind. Allerdings sind die Koaktivierungsmuster der vAI wie weiter oben beschrieben nur mit Vorsicht zu interpretieren. Sie können lediglich Ausdruck einer Tendenz in eine bestimmte Richtung der Koaktivierung sein, da Entsprechungen in der Literatur zu finden sind, die Datenlage aber darauf hindeutet, dass die Ergebnisse nicht generalisierbar sind.

4.1.1 *Unterschiede zwischen den Koaktivierungsmustern der dorsalen und der ventralen anterioren Insula*

Wie im letzten Abschnitt beschrieben, deuten sich in dieser Meta-Analyse, wie von Lamm & Singer (2011) und Lamm et al. (2010) beschrieben, generell unterschiedliche Koaktivierungen zwischen der ventralen und der dorsalen anterioren Insula an. Bezüglich der dritten Forschungsfrage dieser Diplomarbeit lässt sich sagen, dass sich die Insula-CC Koaktivierungen der beiden Subdivision voneinander abheben. Mit einer Tendenz wie sich auch in der Literatur zu finden ist.

Deen et al. (2010) untersuchten in einer Studie in der die funktionelle Konnektivität der Insula mittels einer Cluster Analyse untersucht wurde, die unterschiedlichen Konnektivitätsmuster der ventralen und der dorsalen Insula. In einem ersten Mini-Netzwerk, welches Deen et al. (2012) gefunden haben, war zu erkennen dass die dAI mit dem dACC funktionell verbunden ist. Ein weiteres Netzwerk bestand aus der ventralen Insula und dem prägenualen ACC (Deen et al., 2012). Autoren einer weiteren Studie (Touroutoglou et al., 2012) über die funktionelle Konnektivität kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Touroutoglou et al. (2012) konnten zeigen dass die dAI mit eher posterior gelegenen Abschnitten innerhalb des MCC und Teilen des SMA verbunden ist und die vAI mit dem aMCC, dem pACC und dem sACC, also anteriore gelegenen Bereichen des cingulären Kortex. Komparable Resultate bezüglich der dAI-CC und vAI-CC Koaktivierungsmuster gibt es hinsichtlich der in dieser Studie durchgeführten Subtraktionsanalyse zu verzeichnen. Wie im Abschnitt 3 „Resultate“ beschrieben, ist die dAI demnach mit Teilen des MCC/RCZ und dem SMA koaktiviert. Die ventrale Subdivision der anterioren Insula ist laut den Ergebnissen Subtraktionsanalyse funktionell hingegen eher mit dem pACC verbunden, wobei angemerkt werden muss, dass die größte Fläche dieses Clusters im superioren medialen Gyrus zu lokalisieren ist. Bei den Berechnungen ALE's (linke und rechte dAI; linke und rechte vAI)

kam es hingegen zu Überlappungen zwischen den Insula-Cingulo Koaktivierungen der beiden Subdivisionen, respektive liegen die Koaktivierungsmuster zwischen der ventralen anterioren Insula und dem pACC innerhalb des aMCC/dAI Clusters (Siehe *Abbildung 14*).

Zusammengenommen scheint, wie oben beschrieben, bezüglich der Subtraktionsanalyse eine Tendenz in den Differenzierungen der Insula-CC Koaktivierungen der beiden Subdivisionen erkennbar zu sein, die auch in der Literatur ihre Entsprechung finden (vergleiche Deen et al, 2012; Touroutoglou et al., 2012). Die Ergebnisse der ALE der ventralen anterioren Insula und damit auch der Subtraktionsanalyse sind allerdings aufgrund der geringen vorhandenen Datenmenge womöglich nicht generalisierbar, weswegen der Fokus im nächsten Abschnitt vor allen Dingen auf die Koaktivierungsmuster der dAI gerichtet ist. Bezüglich der dAI stellt sich die Datenlage nämlich als erschöpfend dar.

4.2 Koaktivierungsmuster zwischen der dorsalen anterioren Insula, dem mittleren cingulären Kortex, der rostralen cingulären Zone und dem supplementär-motorischen-Areal

In dieser Studie sind herausstechende Koaktivierungsmuster zwischen der dorsalen anterioren Insula, dem SMA und dem angrenzenden MCC zu erkennen, indem sich die rostrale cinguläre Zone befindet. Kann dies als Hinweis betrachtet werden, dass eine funktionelle Konnektivität zwischen diesen Gehirnarealen existiert? Die in Verbindung mit der dAI in der Datenbank enthaltene Anzahl von Studien spricht dafür, da die gebündelte Information von 130, beziehungsweise 129 Studien (siehe *Tabelle 1*) in die Berechnung mit eingeflossen ist und somit eine ausreichende Mittelung der Daten stattgefunden hat, denn es wurden die neuronalen Antworten von je circa 2500 Versuchspersonen miteinander verglichen. Ferner zeigte sich in mehreren Studien eine funktionelle Konnektivität zwischen der dAI, dem MCC und dem SMA (Yu et al., 2010; Touroutoglou et al., 2012). Nun bleibt die Frage offen, unter

welchen funktionellen Bedingungen diese Areale gemeinsam aktiviert werden. Hierauf wird in weiterer Folge näher eingegangen.

Schon Dosenbach et al. (2006) vermuten, dass die anteriore Insula, der dACC und der frontale Kortex mit dem präfrontalen Kortex und dem frontalen Operculum, die Teile des frontalen Kortex sind, als kognitives Kontroll-Netzwerk fungieren, welches bei der zielgerichteten Aufmerksamkeit eine Rolle spielt. Swick, Ashley und Turken (2011) führten parallel zwei ALE Meta-Analysen durch und verwendeten die experimentellen Paradigmen Stop Signal Task und Go/No-Go als Suchbegriffe für die Datenbankabfrage via Sleuth. Für beide Paradigmen konnten Koaktivierungsmuster zwischen der dAI, dem SMA und dem angrenzenden MCC aufgedeckt werden (Swick et al. 2011). Beide Paradigmen werden mit der kognitiven Kontrolle in Verbindung gebracht, sowie die dorsale Insula (Touroutoglou et al., 2012), der MCC und die rostale cinguläre Zone (Picard & Strick, 2001; Shackman et al. 2011). Hinweise darauf, dass die dorsale Insula und Teile des cingulären Kortex sowie der SMA gemeinsam bei Aufgaben der kognitiven Kontrolle aktiviert werden, zeigen sich zudem in einer Meta-Analyse von Nee, Wager und Jonides (2007). Laut den Autoren der Studie (Nee et al., 2007) sind die Insula und der ACC bei den Aufgaben Go/No-Go und Stroop Task involviert sowie der SMA und der ACC bei der Stimulus-Response compatibility aktiviert. Das bedeutet, dass der SMA und der ACC dann aktiviert werden, wenn die Versuchspersonen auf ungewohnte Stimuli adäquat reagieren müssen, wie wenn man auf einem Monitor einen Pfeil sieht der nach rechts zeigt und man in dem Moment aber die linke Taste drücken soll. Der prä-SMA ist zusätzlich in einer fMRI-Studie von Tabu, Mima, Aso, Takahashi und Fukuyama (2011) über die Response Inhibition, einem Teilaspekt der kognitiven Kontrolle, gemeinsam mit der dorsalen Insula, dem ventrolateralen präfrontalen Kortex und dem parietalen Kortex aktiviert. Die Autoren der Studie (Tabu et al., 2011) postulieren, dass der SMA konkret an der Auswahl einer adäquaten Antwort auf einen Reiz

beteiligt ist, beziehungsweise bei dem manuellen Unterdrücken einer Reaktion. Ein weiteren Hinweis auf die gemeinsame Funktion der Insula, des Cingulums und des SMA bei der kognitiven Kontrolle zeigte sich in einer Studie von Hilti et al. (2013) in der ein fronto-cingulate-insular-parietales-Kontroll-Netzwerk gefunden wurde, dass bei anhaltender zielgerichteter Aufmerksamkeit aktiviert ist. Bei solchen Probanden, bei denen sich in der Studie (Hilti et al., 2013) über einen längeren Zeitraum der zielgerichteten Aufmerksamkeit keine Verschlechterung der Reaktionszeit zeigte, waren unter anderem die dorsale anteriore Insula, der dorsale ACC, der SMA und die posteriore cinguläre Zone stärker aktiviert, als bei jenen Probanden, bei denen sich eine Verschlechterung der Reaktionszeit zeigte. Unter dieser Bedingung zeigte sich im SMA und der RCZ eine besonders hohe Aktivität. Daher schlagen die Autoren der Studie (Hilti et al., 2013) vor, dass beide Gehirnregionen zentrale Strukturen für anhaltende Wachsamkeit und Vigilanz sein könnten.

Im Einklang mit der Entdeckung, dass die dAI und der MCC eine Rolle bei der kognitiven Kontrolle spielen sind scheinbar die Ergebnisse der BD und der PC Analyse zu betrachten. So sind die linke und die rechte dorsale anteriore Insula und der pMCC jeweils in *Cognition* und beim *Task Switching* koaktiviert. Das linke Netzwerk zwischen der dorsalen anterioren Insula und dem pMCC ist laut der Ergebnisse bei den Paradigma *Go/No-Go*, beim *Stroop Task* und beim *Task Switching* involviert.

Einen anderen Ansatz verfolgen Fan et al. (2011) die vorschlagen, dass die dorsale Insula, der SMA und der dACC/aMCC Teil eines Netzwerkes sind, dass bei empathischen Prozessen involviert ist. Sie zeigten in einer fMRI-basierten quantitativen Meta-Analyse, dass die auch in dieser Studie koaktivierten Strukturen, dann reagieren wenn jemand gegenüber einer anderen Person empathisch ist. Zumeist in solchen Momenten wenn diese Schmerzen hat, ängstlich oder fröhlich ist oder Ekel verspürt. Fan et al. (2011) spekulieren in diesem Zusammenhang, dass dieses Netzwerk von Gehirnregionen bei der inneren Präsentation von

Gefühls- und Körperzuständen anderer eine zentrale Rolle spielt. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung gelangten Bzdok et al. (2012) und zwar dadurch, dass sie über viele Studien hinweg beobachten konnten, dass die anteriore Insula und der IFG, der aMCC und der SMA gemeinsam bei der Repräsentation von eigenen und fremden Gefühlszustände aktiviert sind.

Bezüglich der Empathie bei Angst und Schmerz zeigte sich in einer Studie von Morelli, Rameson und Lieberman (2012) innerhalb der dorsalen Insula, dem dACC und dem SMA eine simultane neuronale Tätigkeit. Botvinick, Bylsma, Fabian, Solomon & Prkachin (2005) fanden zudem heraus, dass die anteriore Insula und der ACC sowohl auf das alleinige Betrachten von schmerzerfüllten Gesichtsausdrücken, als auch auf das direkte Erleben von Schmerz reagieren. Weitere Hinweise darauf, dass die anteriore Insula, der aMCC und der SMA speziell bei Schmerz und den empathischen Prozessen die mit Schmerz zusammenhängen gemeinsam aktiviert sind, liefern Decety, Norman, Berntson und Cacioppo (2012). Diese zeigten Versuchspersonen Fotografien von Menschen mit schmerzerfüllten Gesichtern oder Bilder von verletzten Körperteilen. Im Nachhinein konnte gezeigt werden, dass die dAI, der aMCC und der SMA während die Versuchspersonen die Bilder betrachteten gemeinsam aktiviert waren (Decety et al., 2012). Lamm und Singer (2011) heben ebenfalls die Rolle der anterioren Insula bei der Empathie und bei der Empathy for Pain hervor. Craig (2009) betont, dass die AI und der ACC bei der Empathie gemeinsam aktiviert sind. Ebenso gibt es in der Literatur vermehrt Hinweise darauf (Craig, 2009; Lamm & Singer, 2010; Shackman et al.; 2011), dass die Insula und der cinguläre Kortex bei Ekel, Angst, Schmerz und Fröhlichkeit eine gemeinsame Rolle spielen und zwar auch in dem Fall, wenn man sich vorstellt oder wahrnimmt, dass ein Anderer diese körperlichen und emotionalen Zustände erlebt. Singer et al. (2004) und Lamm und Singer (2010) vermuten, dass die AI und der rACC besonders bei affektiven Komponenten der Schmerzwahrnehmung und der Empathy for Pain

eine Rolle spielen und dadurch zu dem Verständnis von Gefühlszuständen anderer einen Beitrag leisten.

Interessanterweise scheint der aMCC sowohl bei der kognitiven Kontrolle, als auch bei negativem Affekt und Schmerz eine besondere Funktion einzunehmen, da der rostrale Abschnitt des aMCC's diesbezüglich funktionell konvergent ist (Shackman et al., 2011). Individuen mit einem vergrößertem MCC neigen beispielsweise verstärkt dazu negativen Affekt zu erfahren und haben bei aversiver Konditionierung einen erhöhten Hautleitwiderstand, zeigen aber auch verringerte Beeinflussbarkeit beim Vollführen des Stroop Tasks (Shackman et al., 2011). Generell führt die Manipulation einer der Domänen dazu, dass sich auch die Aktivität der anderen ändert, dementsprechend kann sich das experimentelle Induzieren von negativem Affekt vermindern auf die Leistung bei der kognitiven Kontrolle auswirken, aber auch kognitive Kontrollaufgaben können die Intensität des Affekt- und Schmerzerlebens abschwächen (Shackman et al., 2011). Insgesamt scheint es so, dass dem negativen Affekt, dem Schmerzerleben und der kognitiven Kontrolle ähnliche Prozesse unterliegen und alle drei Domänen für das Lösen ähnlicher konzeptueller Probleme zuständig sind (Shackman et al., 2011).

Shackman et al. (2011) postulieren in ihrer Hypothese über die adaptive Kontrollfunktion des aMCC, dass besonders bei Unsicherheit und bedrohlichen Situationen sowohl Schmerz und negativer Affekt als auch die (gesteigerte) kognitive Kontrolle eine Rolle spielen. Der Bedarf an gesteigerter Kontrolle entsteht, wenn automatische Prozesse nicht zu einem zielgerichteten Verhalten führen können und dadurch Unsicherheit ausgelöst wird. Dies ist der Fall, wenn der Ausgang einer Handlung mit einem Risiko verknüpft ist (Scheitern, Bestrafung) oder in einer bestimmten Situation zwischen mehreren Wahlmöglichkeiten oder zwischen Aktivität und Inaktivität (Flucht oder Erstarren, go oder no-go) entschieden werden muss. Solche Situationen können in konkreten Fällen auch aus

körperlichen Bedrohungen (beispielsweise Schmerzreize oder aus evolutionärer Perspektive die Sichtung eines Fressfeindes) resultieren und mit negativem Affekt (Angst, Beklemmung) einhergehen. Das Individuum welches mit einer bedrohlichen oder unsicheren Situation konfrontiert ist, lenkt in weiterer Folge die Aufmerksamkeit auf den Stimulus um mit einer adäquaten Handlung adaptiv zu reagieren, damit zum Beispiel der Situation entkommen oder ein Vermeidungsverhalten eingeleitet werden kann. Dabei integriert der aMCC unter anderem Informationen der Insula und leitet sie an kortikale und subkortikale motorische Areale weiter (Shackman et al., 2011).

Sowohl der Bedarf für gesteigerte kognitive Kontrolle als auch negativer Affekt können dazu führen, dass eine zukünftige Entscheidung, Handlung oder Handlungsstrategie in einer unsicheren Situation dementsprechend beeinflusst wird, dass die Wahrscheinlichkeit für ein negatives Ergebnis (beispielsweise eine Bestrafung) welches aus einer bestimmten Verhaltensweise resultiert, verringert wird (Shackman et al., 2011). Dementsprechend schreiben die Autoren „Like cognitive control, it has been suggested that negative affect (for example, fear and anger) is goal-directed and flexibly coordinates anticipatory responses that decrease the likelihood for future punishments (S. 160)“. Das Individuum lernt aus einer Handlungsweise und nutzt diese Erfahrungen für zukünftige Situationen, in denen Unsicherheit herrscht. Der negative Affekt forciert in diesem Kontext beispielsweise zukünftiges Vermeidungsverhalten und der Bedarf gesteigerte kognitive Kontrolle anzuwenden kann ebenfalls zu erlerntem Vermeidungsverhalten führen. Daher formulieren Shackman et al. (2011), dass Signale, welche die gesteigerte kognitive Kontrolle auslösen, den rechnerischen Grundbau für negativen Affekt bilden könnten und vermutlich beiden Domänen ähnliche rechnerische Prozesse zugrunde liegen.

Die Rolle des SMA in diesem Netzwerk scheint in der Literatur bisher nicht gänzlich ersichtlich. Chung, Han, Jeong und Jack (2005) zeigten, dass der SMA an sensorischen und

motorischen Prozessen beteiligt ist. So ist er, wie die rostale cinguläre Zone auch, bei der Expression aber auch dem Erkennen von Gesichtsausdrücken involviert (Iwase et al., 2002; Saarela et al., 2007; Shackman et al., 2011). Die zentrale Funktion des SMA scheint jedoch vor allen Dingen in der Planung von Bewegung zu liegen (Bear, Connor & Paradiso, 2007). Der SMA ist laut Shackman et al. (2011) zudem strukturell mit der RCZ verbunden, die ebenfalls für die Bewegungsplanung zuständig sein soll. Friebe, Eickhoff und Lotze (2011) postulieren, dass der SMA bei der Flucht oder der Bewegung weg von einem schmerzhaften Reiz involviert ist.

Bezüglich der Analyse der Behavioral Domains ist überraschenderweise keines der untersuchten Mini-Netzwerke zwischen der dAI und dem pMCC in *Social Cognition* involviert und nur das rechte Netzwerk in *Pain*. Ähnlich inkonsistent waren die Ergebnisse der Analyse der Paradigm Classes. Das linke Mini-Netzwerk ist bei der *Pain Monitor/Discrimination* und das rechte nur bei *Affective Pictures* involviert, obwohl die Literatur darauf hindeutet, dass beide Netzwerke bilateral ähnliche Behavioral Domains und Paradigm Classes teilen sollten.

Im Vorfeld dieser Diplomarbeit wurde basierend auf Ergebnissen aus der Literatur vermutet, dass die dorsale Insula gemeinsam mit dem cingulären Kortex bei Interozeption eine Rolle spielt, also der Wahrnehmung innerer Körperzustände (Terasawa, Fukushima & Umeda 2013). Dies konnte in der vorliegenden Studie bezüglich der Analyse der BD und der PC nicht bestätigt werden, obwohl in der Literatur, häufig von einer Koaktivierung zwischen dem MCC und der anterioren Insula bezüglich der Interozeption die Rede ist (Craig, 2009).

Da Schmerz ein interozeptives Gefühl ist (Craig, 2009) und die dAI, der aMCC und der SMA in die Schmerzwahrnehmung involviert sind, könnte dafür sprechen, dass der SMA bei der Interozeption ebenfalls eine Rolle spielt. Cauda et al. (2012b) postulieren

beispielsweise, dass Gehirnareale, die bei der Schmerzverarbeitung involviert sind, oftmals auch bei der Interozeption aktiviert werden. In der von ihnen durchgeführten Meta-Analyse (Cauda et al., 2012b) waren der Thalamus, der aMCC, der SMA, der Prä-SMA, der Sensomotorische, der Prämotorische, der Supramarginale und der inferiore Parietale Kortex bei Schmerz, Gedächtnis, taktiler Stimulation, Interozeption, Aufmerksamkeit, Bewegungsausführung, Emotionen und Belohnungsprozessen über viele Studien hinweg gemeinsam beteiligt. Zudem zeigte sich in einer Studie von Critchley, Wiens, Rotshtein, Öhman und Dolan (2004) während der Aufmerksamkeit auf interozeptive Signale eine neuronale Aktivität innerhalb der Insula, des ACC und des SMA.

Es mehren sich jedoch Hinweise darauf, dass der SMA eher an Begleitprozessen der Interozeption beteiligt ist und nicht an der Wahrnehmung von inneren Körpersignalen selbst. Denn die Beteiligung an letzterem wird in der Literatur der anterioren Insula und dem MCC zugeschrieben (Craig, 2009). Beziehungsweise wird der MCC vor allen Dingen dann aktiv, wenn die Aufmerksamkeit auf einen interozeptiven Reiz gerichtet wird (Craig, 2009). Der SMA ist wohl eher für die adäquate motorische Reaktion auf einen interozeptiven aversiven Reiz zuständig (Decety und Lamm, 2006), respektive für die Planung und Initiierung dieser Reaktion (Nachev, Kennard & Husain, 2008).

Des Weiteren wird in der Literatur oft berichtet, dass der SMA ein Bindeglied zwischen Kognition und motorischer Reaktion ist (Nachev et al., 2008). Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie, lässt sich spekulieren dass der SMA diese Funktion eventuell auch für interozeptive, affektive und empathische Prozesse übernimmt. Denn er ist über viele Studien hinweg mit der AI und dem MCC funktionell verbunden und diese spielen bei der Interozeption (Craig, 2009), bei der affektiven Bewertung von Stimuli (Lamm und Singer, 2010) und bei der Empathie (Singer, 2004) eine besondere Rolle.

Die generelle Funktion des SMA in einem möglichen Netzwerk mit der dAI und dem MCC scheint in der Vorbereitung von motorischen Reaktionen auf interne Reize zu liegen, mit dem Fokus auf aversive Stimuli bei denen eine motorische Reaktion angebracht erscheint. Auf externe Stimuli scheint der SMA auch zu reagieren (Nachev et al., 2008), denn er ist beispielsweise gemeinsam mit der RCZ an dem Erkennen und der Expression von Gesichtsausdrücken beteiligt (Shackman et al., 2011). Saarela et al. (2007) spekulieren in diesem Zusammenhang, dass der SMA Fluchtreaktionen vorbereitet, wenn eine andere Person über die Mimik signalisiert, dass sie Schmerzen hat oder eine Gefahr droht. Durch die Beteiligung an der response Inhibition ist es zudem möglich, dass der SMA gemeinsam mit der RCZ bei Vermeidungsverhalten eine Rolle spielt. Besonders wenn es darum geht den Drang einer Bewegung zu unterdrücken. Dies kann wichtig sein wenn es besser ist zu verharren obwohl man den Impuls spürt sich bewegen zu wollen. Wie wenn man aus einem Versteck heraus, eine näher kommende Bedrohung entdeckt und es besser ist in dem Versteck zu bleiben, obwohl man den Impuls zur Flucht verspürt.

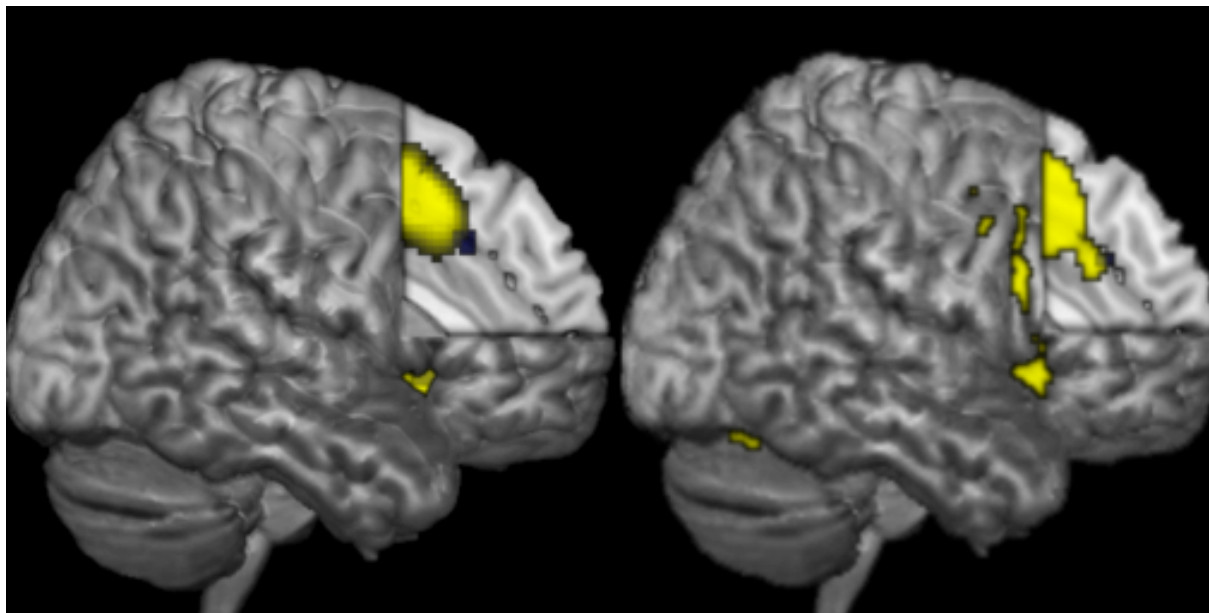


Abbildung 14: Überlappung der Insula-CC Koaktivierungsmuster der dorsalen (Gelb) und der ventralen (Blau) anterioren Insula für die linke und die rechte Hemisphäre (ALE).

4.3 Limitationen der Studie

Insgesamt konnten die Hauptfragen dieser Studie basierend auf den durchgeführten Analysen nur bedingt beantwortet werden. Aufgrund der geringen Anzahl von Studien bezüglich der ventralen anterioren Subdivision ist die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich dieser Subdivision nur eingeschränkt möglich. Die minimale Anzahl an Experimenten, bei der die ALE noch eine ausreichende statistische Macht besitzt liegt bei 10-15 (Friebel et al., 2011). Zweifel an der Interpretierbarkeit sind dadurch auch bei der Subtraktionsanalyse angebracht. Denn sowohl die Ergebnisse der ALE der dAI als auch die der vAI fließen in der Berechnung der Subtraktionsanalyse ein. Weiters wurden in diesem Fall jeweils zwei Datensätze mit einem erheblichen Größenunterschied verglichen (siehe *Tabelle 1*). Im Grunde stellt das kein Problem dar. Denn bei der Subtraktionsanalyse werden die beiden Datensätze für die Berechnung so gewichtet, dass sie vergleichbar gemacht werden und somit der Größenunterschied das Ergebnis nicht beeinflussen sollte (Eickhoff, 2011, Online). Dies gilt aber nur, wenn beide Datensätze eine Mindestanzahl von Studien beinhalten. Da aber die linke ventrale Insula nur in 15 Studien und 16 Experimenten aktiviert wird und dies die Untergrenze für die Berechnung einer Subtraktionsanalyse darstellt, kann davon ausgegangen werden, dass die Mindestanzahl von Studien nur knapp überschritten wurde und der Unterschied zwischen den Datensätzen, die Ergebnisse beeinflusst hat.

Betrachtet man nämlich die Größe der Cluster bezüglich der Subtraktionsanalyse, in der die Insula-Cingulum Koaktivierungen bei den beiden Subdivisionen auftreten im Detail (siehe *Abbildung 12*), dann wird auffällig, dass die dAI-vAI Koaktivierungsmuster deutlich großflächiger als die der vAI-dAI Subtraktionsanalyse sind. Im Unterschied zur Literatur, in der oft primär von Insula-CC Koaktivierungen berichtet wird, befinden sich zudem die Maxima der dAI-vAI+CC Cluster im SMA und gehen nur tendenziell in den cingulären Kortex über. Für die vAI-dAI Cluster gilt das Gleiche, denn dort liegen die Maxima der

Differenzkoaktivierungsmuster im superioren medialen Gyrus und berühren den pACC nur leicht. Obwohl nicht gänzlich geklärt werden kann, ob die geringe Anzahl von vAI-Studien, die in der Datenbank befindlich sind, die Ergebnisse der Subtraktionsanalyse dementsprechend beeinflusst oder verzerrt haben, bleibt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Subtraktionsanalyse aus diesem Grund zumindest solange in Frage zu stellen, bis sie unter anderen Bedingungen - beispielsweise wenn sich in der Datenbank mehr Studien befinden, die mit der vAI zusammenhängen - wiederholt oder widerlegt werden könnten.

Bezüglich der ALE's (linke und rechte vAI, linke und rechte dAI) ist der Trend des Insula-Cingulum Gradienten, welcher in der Literatur zu finden ist (dAI-MCC/vAI-pACC), ebenfalls nicht mehr eindeutig (siehe *Abbildung 14*), da unter anderem die Koaktivierungsmuster der dAI und der vAI innerhalb des cingulären Kortex, des SMA und des superioren marginalen Gyrus überlappen. Außerdem ist abermals ein enormer Größenunterschied zwischen den Clustern der dAI-CC und der vAI-CC Koaktivierungen zu erkennen. Dass es zwischen den beiden Insula Subdivisionen bezüglich ihrer Koaktivierung mit dem Cingulum zu Überlappungen kommt, kann aber auch daran liegen, dass bei der ALE Studien in die Berechnung mit einbezogen werden, in denen die dorsale und die ventrale anteriore Insula und der cinguläre Kortex gleichzeitig aktiviert werden. Diese Möglichkeit wurde jedoch im Vorfeld der Studie in Betracht gezogen, weswegen es zur Anwendung der Subtraktionsanalyse gekommen ist, bei der die Koaktivierungsmuster der ventralen anterioren Insula von den Koaktivierungsmustern der dorsalen anterioren Insula abgezogen werden (und vice versa), wodurch die Koaktivierungsmuster der beiden Insula Subdivisionen isoliert voneinander betrachten werden können. Unabhängig davon, muss man auch in diesem Fall die Frage zu stellen, inwiefern die geringe Größe des Datensatzes, die Ergebnisse der ALE der vAI letztendlich beeinflusst hat.

Wie weiter oben beschrieben, liegt zwischen den Datensätzen der vAI und denen der dAI ein erheblicher Größenunterschied vor, wofür es mehrere Gründe geben kann. Dieser Unterschied in der Anzahl der Studien zwischen der dAI und der vAI könnte dadurch bedingt sein, dass in der Datenbank weniger Studien zu finden sind, in denen eine Aktivierung innerhalb der ventralen Insula stattgefunden hat. Dies kann wiederum daran liegen, dass die ventrale Insula im allgemeinen in fMRI-Studien seltener eine Rolle spielt oder im Fokus liegt, sie in der Realität seltener aktiviert wird oder dass sie wie bereits erwähnt, einfach seltener in der Datenbank vorkommt. Letzteres haben Cauda et al. (2012b) bezogen auf ein allgemeines Problem der Datenbank erläutert und diskutiert. Cauda et al. (2012b) postulieren nämlich, dass Brainmap die Literatur nicht vollständig erschöpfend darstellt. Bzdock et al. (2012) haben errechnet, dass Brainmap in etwa nur 21% der gesamten Literatur abdeckt. Dies liegt vor allen Dingen an dem aufwendigen Prozess des Inkludierens von Studien in die Datenbank. Denn man braucht circa 30-60 Minuten um einen einzelnen Artikel in die Datenbank zu Transferieren. Wodurch die Datenbank langsamer wächst, als Studien veröffentlicht werden und es somit zu einer Diskrepanz zwischen der Verteilung der Information innerhalb der Datenbank und der Verteilung der Information innerhalb der gesamten Literatur kommt (Derrfuss & Mar, 2009). Dies wirkt sich darauf aus, dass unterschiedliche Kategorien von Studien unterschiedlich oft in der Datenbank vorkommen (Cauda et al., 2012b). Dies ermöglicht aber auch, dass einzelne Gehirnregionen in der gesamten Literatur zwar ähnlich im Fokus stehen, die Koordinaten dieser einzelnen Gehirnregionen aber eventuell in unterschiedlicher Häufigkeit in die Datenbank eingetragen werden, wodurch es zu einer Diskrepanz im Auftreten unterschiedlicher Studien mit unterschiedlichen Fokus kommen kann, was sich insbesondere auf die Verteilung der Behavioral Domains und Paradigm Classes in der Datenbank auswirkt (Cauda et al., 2012b). Da der Selektionsprozess, welche Studien in die Datenbank eingetragen werden und welche

nicht, weitgehend der Willkür unterliegt, ist demnach nicht davon auszugehen, dass unter den 21% der Studien (im Vergleich zur gesamten Literatur) die in Brainmap erfasst sind, alle Daten repräsentativ verteilt sind (Derrfuss & Mar, 2009). Allerdings wird durch dieses aufwändige Vorgehen auch für einen vergleichbaren Qualitätsstandard von koordinatenbasierten Meta-Analysen gesorgt (Laird, Lancaster & Fox, 2009).

In zukünftigen Studien könnte man, wenn die Koaktivierungsmuster mehrerer Subdivisionen miteinander verglichen werden sollen, im Voraus berechnen, ob die zu vergleichenden Subdivisionen einen ähnlichen Pool von Studien in der Datenbank besitzen, beziehungsweise ob die minimale Anzahl von Studien und Experimenten überstiegen wird. Andererseits könnte man selbstständig erweiternde, schneller wachsende und damit den Gesamtstudienpool besser widerspiegelnde Datenbanken wie Neurosynth (Yarkoni et al., 2011) verwenden, um die Verteilung der Studienanzahl bezüglich zweier Subdivisionen abschätzen zu können. Zusätzlich könnte man auch die Verteilungen der Studien innerhalb beider Datenbanken miteinander vergleichen um zu überprüfen, ob die Datenlage innerhalb von Brainmap die Literatur annähernd abdeckt, um damit herauszufinden, ob Diskrepanzen bezüglich der Anzahl von Studien zwischen zwei Subdivisionen systemimmanent sind oder ob sich die Datenlage in der gesamten Literatur widerspiegelt. Dies wäre für die Interpretation hilfreich, beziehungsweise würde man in dem Fall das Zentrum oder das Volumen der Seed Region so verändern können, dass sich mehr Studien finden lassen die mit dieser Seed Region in Verbindung stehen.

Bezüglich dieser Studie liegt in Neurosynth ebenfalls ein Ungleichgewicht zwischen der Anzahl der dAI- und vAI-Studien (814 für rechte dorsale anteriore Insula/214 für die rechte ventrale anteriore Insula; 849 für die linke dAI/253 für die linke vAI) vor, das in Relation zur Datenlage in Brainmap aber geringer ausfällt (rechte dAI 130/rechte vAI 24; linke dAI 129/linke vAI 15). Der Gradient der Insula-CC Koaktivierungsmuster (für die Seed

Region vAI sind Koaktivierungsmuster mit dem pACC und dem aMCC zu erkennen/ für die Seed Region dAI sind Koaktivierungsmuster mit dem aMCC, dem pMCC und dem SMA zu erkennen; siehe *Abbildung* 15 und 16) stellt sich ebenfalls ähnlich dar. Allerdings sind die vAI-CC Koaktivierungsmuster bei Neurosynth ausgeprägter und fallen im Vergleich zu den dAI-CC Koaktivierungsmustern von der Flächenausprägung im Verhältnis ebenfalls nicht so deutlich ab wie in der vorliegenden Diplomarbeit bei Brainmap (vergleiche *Abbildung* 15 und 16 mit den *Abbildungen* 3,4,5,6). Diese Beobachtungen sprechen zum einen dafür, dass in Neurosynth mehr Daten für beide Subdivisionen existieren als in Brainmap, aber auch, dass momentan in Brainmap bezüglich der ventralen Insula generell oder ausgehend von den verwendeten Koordinaten und Suchkriterien (vAI Seed Region/ $x=24, y=18, z=-12/x=-24, y=18, z=-12$, nur gesunde Versuchspersonen ab 18, nur fMRI) zu wenig Daten vorhanden sind um erschöpfende Aussagen über deren funktionelle Konnektivität zu treffen.

Des Weiteren konnten die in die Datenbank inkludierten Informationen über die BD und PC der dAI und der vAI nicht miteinander verglichen werden. Zwar gibt es in der Literatur vielfältige Hinweise darauf, dass sich die ventrale und die dorsale Insula nicht nur auf Grund der Konnektivität, sondern auch auf Grund der Funktionalität unterscheiden (Lamm & Singer, 2010; Mutschler et al.; 2010, Lamm et al.; 2011; Deen et al., 2011; Tourougrou et al., 2012), doch konnte dies in dieser Meta-Analyse nicht bestätigt beziehungsweise nicht untersucht werden. Denn bezüglich der vAI-pACC-Netzwerke sind in der Datenbank von Brainmap praktisch keine Studien vorhanden.

Die Analyse des dAI-MCC Netzwerkes bezüglich der BD und PC gestaltete sich ebenfalls als schwierig. Für das dAI-MCC liegen zwar Daten und Studien vor, jedoch bergen diese nicht genügend oder widersprüchliche Informationen, wodurch eine angemessene funktionelle Interpretation des Netzwerkes erschwert wurde - es kam beispielsweise zu heterogenen Ergebnissen, bezüglich der Verteilung von BD und PC bei dem linken und dem

rechten dAI-MCC (vergleiche *Tabelle 3* und *4*). Aus diesen Gründen wurde die funktionale Interpretation des gefundenen dAI-MCC-Netzwerkes hauptsächlich durch Recherche und Durchsicht bestehender Literatur verwirklicht und die Informationen über die Behavioral Domains und Paradigm Classes wurden, anders als ursprünglich geplant, lediglich als tendenzielle argumentative Ergänzung genutzt. Eingangs sollte die Information aus der Datenbank eine größere Rolle spielen, um analysieren zu können, bei welchen Paradigmen und Verhaltensweisen das Netzwerk zwischen der dAI und dem MCC über eine große Anzahl von Studien hinweg involviert ist.

Eine weitere Frage die sich stellt ist, weswegen sich die Funktionalität (BD, PC) in der Datenbank bezüglich der Insula-CC Koaktivierung entgegen der landläufigen Meinung in der Literatur darstellt. Denn in der Literatur finden sich starke Hinweise dahingehend, dass die anteriore Insula und der MCC gemeinsam bei Interozeption, Schmerz und Empathie involviert sind. In dieser Studie zeigte sich jedoch sowohl bei *Social Cognition*, bei *Interoception*, bei *Emotion* und bei *Pain* praktisch keine Involvierung der Insula-CC Netzwerke. Dies ist womöglich der geringen Datenmenge aller verwendeten Netzwerke geschuldet, was wiederum an der begrenzten Möglichkeit liegen könnte, innerhalb von Sleuth zwei Seed Regionen und deren Rolle bei PC's und BD's direkt miteinander zu vergleichen. Denn momentan ist es nicht möglich, die MNI-Images zweier Seed Regionen gleichzeitig in Sleuth zu laden und als Suchkriterien zu verwenden. Die Methode die Sleuth anbietet, ein MNI-Image mit einer selbst erstellten Rectangular-ROI zu kombinieren, hat sich dabei als nur bedingt wirkungsvoll erwiesen. Denn bei verschiedenen Suchansätzen innerhalb der Datenbank kam für das gleiche Koaktivierungsmuster, eine jeweils unterschiedliche Anzahl von Studien heraus- mit teilweise recht großem Unterschied. Letztendlich führte das auch in diesem Fall dazu, dass fast ausschließlich in der Literatur geschaut wurde, bei welchen Paradigmen die verwendeten Seed Regionen involviert sind.

Radua und Mataix-Cols (2012) betonen in einem Übersichtsartikel über datenbank-basierte Meta-Analysen, dass sich Brainmap in einem stetigen Erweiterungsprozess befindet, was die inhärente Statistik und Berechnungsmöglichkeiten sowie die Anzahl und Diversität der inkludierten Studien betrifft. Momentan ist es beispielsweise nicht möglich, dass Vorkommen der BD und der PC innerhalb der Datenbank auf Signifikanz zu überprüfen. Diese Funktion soll in Zukunft in Sleuth integriert werden (Radua & Mataix-Cols, 2012). Ein weiterer Vorteil wäre, wenn man einzelne Koaktivierungsmuster der ALE's und deren funktionelle Rolle (Behavioral Domains, Paradigm Classes) direkt in der Datenbank analysieren könnte. Denn bisher erhält man nur eine Liste von BD und PC, die mit dem Ergebnis der gesamten ALE in Zusammenhang steht (und demnach alle möglichen Koaktivierungsmuster mit einbezieht).

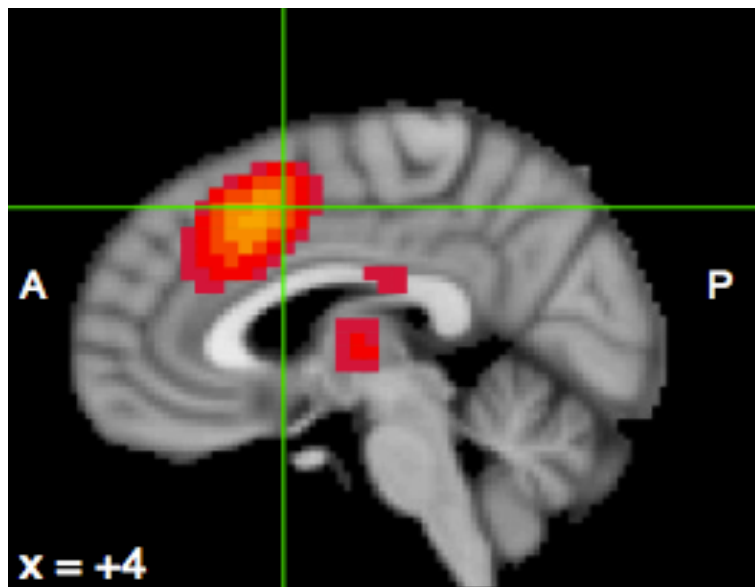


Abbildung 15: Koaktivierungskarte der rechten dAI (Seed Region) mit den Koordinaten $x=33$, $y=21$, $z=0$. Sichtbar sind unter anderem die Koaktivierungsmuster mit dem aMCC, pMCC und dem SMA bei Neurosynth.

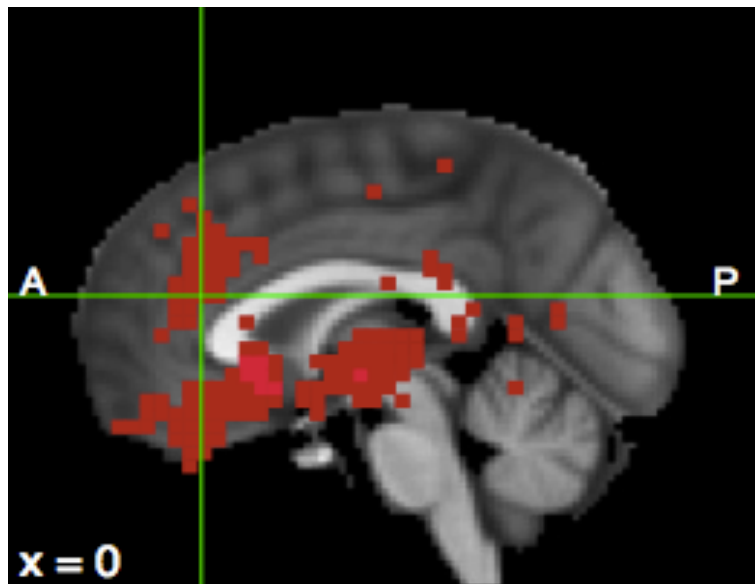


Abbildung 16: Koaktivierungskarte der rechten vAI (Seed Region) mit den Koordinaten $x=24$, $y=-18$, $z=-12$. Sichtbar sind unter anderem die Koaktivierungsmustern mit dem pACC und dem aMCC bei Neurosynth

4.4 *Conclusio und Ausblick*

In dieser Diplomarbeit wurde eine koordinatenbasierte Form der Meta-Analyse angewendet, um zu untersuchen, wie die ventrale und die dorsale anteriore Insula mit dem Rest des Gehirns funktionell verbunden sind. Sieht man von den Limitationen dieser Studie ab, konnte die schwache Tendenz gezeigt werden, dass sich die Koaktivierungsmuster der dorsalen anterioren Insula, von denen der ventralen anterioren Insula unterscheiden. Bezogen auf die Ergebnisse der Subtraktionsanalyse zeigte sich zudem ein Gradient in der Koaktivierung mit dem cingulären Kortex, der in der Literatur im Ansatz ebenfalls gefunden werden kann, bei dem die dorsale anteriore Insula eher mit dem mittleren cingulären Kortex verbunden ist und die ventrale anteriore Insula mit dem prägenualen anterioren cingulären Kortex. Aufgrund der Limitationen der Studie bleibt dennoch die Frage offen, inwiefern diese Ergebnisse generalisierbar sind, ein Aspekt auf den in zukünftigen Studien näher eingegangen werden sollte, da es in der Literatur starke Hinweise gibt, dass die ventrale und die dorsale Insula sich nicht nur auf Grund der Struktur unterscheiden, sondern auch aufgrund der Konnektivität und

der Funktionalität. Die Frage nach der Funktionalität dieser Netzwerke konnte auf Basis der in der Datenbank vorhandenen Studien nicht beantwortet werden, weswegen die funktionelle Interpretation der gefundenen Netzwerke fast ausschließlich auf einer Literaturrecherche basierte und die Hinweise aus der Analyse der Behavioral Domains und Paradigm Classes nur tendenziell herangezogen wurden. Demnach konnten nur unter Einschränkungen Schlüsse aus der direkten Analyse der Behavioral Domains und Paradigm Classes gezogen werden, um herauszufinden mit welchen experimentellen Paradigmen und Verhaltensweisen die gefunden Netzwerke zwischen der dAI und dem MCC, sowie der vAI und dem pACC über viele Studien hinweg zusammenhängen.

Das Hauptergebnis der Studie liest sich wie folgt: Die dAI, der pMCC, der aMCC und die rostale cinguläre Zone sowie der SMA sind über eine große Anzahl von Studien funktionell verbunden. Es zeigte sich, dass diese Gehirnregionen in der Literatur häufig gemeinsam bei der kognitiven Kontrolle, bei der Empathie und bei der Schmerzverarbeitung aktiviert sind. Da bereits einige Studien über die Koaktivierung der Insula und des cingulären Kortex existieren, könnte Gegenstand zukünftiger Forschung sein, welche Rolle der SMA in diesem Netzwerk spielt. Hinweise aus der Literatur sprechen dafür, dass der SMA vor allen Dingen bei der motorischen Reaktion auf interne Körpersignale und indirekt bei der Schmerzwahrnehmung (Durch Vorbereitung einer Fluchtreaktion) eine Rolle spielt. Daher bleibt die Frage offen, ob der SMA ein wirklicher Teil des Netzwerkes zwischen der dAI und dem MCC ist oder ob der SMA oftmals gleichzeitig mit der dAI und dem MCC aktiviert wird, da er an Begleitprozessen der Interozeption und der Schmerzwahrnehmung beteiligt ist.

Des Weiteren ist bisher nicht geklärt welche Funktion diese Areale in einem gemeinsamen Netzwerk einnehmen könnten, da es bisher kaum Studien gibt, welche diese Areale dezidiert auf ihre gemeinsame Funktion hin untersucht haben. Auf Basis bisheriger Studien lässt sich nur vermuten, dass die dAI und der MCC bei Interozeption der

Schmerzverarbeitung und der Empathy for Pain unter anderem die affektive Bewertung eines Reizes übernehmen. Ist ein aversiver Reiz durch interozeptive oder empathische Prozesse erkannt, wird durch die Beteiligung des aMCC die Aufmerksamkeit auf diesen Reiz gelegt. Durch die Verbindung zu dem SMA kann in weitere Folge eine adäquate motorische Reaktion folgen oder unterdrückt werden. Wie etwa durch eine Fluchtbewegung, einer Vermeidungsreaktion oder um einer anderen Person zu helfen, wenn man erkennt, dass diese unter Schmerzen leidet. Weiters könnte durch das Mitwirken des SMA die Aufmerksamkeit auf diesen Reiz gerichtet bleiben, da er bei der Vigilanz eine Rolle spielt. Zudem kann über die Expression von Gesichtsausdrücken, an denen der SMA und die RCZ ebenfalls beteiligt sind, einer anderen Person übermittelt werden, was man selbst in dem Moment fühlt oder empfindet. Dies würde dafür sprechen, dass dieses Netzwerk auch an sozialen Interaktionen beteiligt ist.

Appendix

BrainMap Behavioral Domains

Action Execution Speech Imagination Inhibition Motor Learning Observation Preparation Rest	Interoception Air-Hunger Baroregulation Bladder Hunger Osmoregulation Sexuality Sleep Thermoregulation Thirst
Cognition Attention Language Orthography Phonology Semantics Speech Syntax Memory Explicit Implicit Working Music Reasoning Soma Space Time	Perception Audition Gustation Olfaction Somesthesis Pain Vision Color Motion Shape
Emotion Anger Anxiety Disgust Fear Happiness Humor Sadness	Pharmacology Alcohol Amphetamines Caffeine Capsaicin Cocaine Ketamine Marijuana Nicotine NSAIDs Psychiatric Medications Anti-Depressants Anti-Psychotics Steroids and Hormones

Abbildung 17: Vollständige Liste der Behavioral Domains, Laird et al. (2009a)

BrainMap Paradigm Classes

Action Observation Acupuncture Anti-Saccades Braille Reading Breath-Holding Classical Conditioning Counting/Calculation Cued Explicit Recognition Deception Task Deductive Reasoning Delayed Match to Sample Divided Auditory Attention Drawing Eating Encoding Episodic Recall Face Monitor/Discrimination Film Viewing Finger Tapping Fixation Flanker Task Flashing Checkerboard Flexion/Extension Free Word List Recall Go/No-Go Grasping Imagined Movement Imagined Objects/Scenes Isometric Force Mental Rotation Micturition Task Music Comprehension/Production n-back Naming (Covert) Naming (Overt) Non-Painful Electrical Stimulation Non-Painful Thermal Stimulation Oddball Discrimination	Olfactory Monitor/Discrimination Orthographic Discrimination Pain Monitor/Discrimination Paired Associate Recall Passive Listening Passive Viewing Phonological Discrimination Pitch Monitor/Discrimination Pointing Posner Task Reading (Covert) Reading (Overt) Recitation/Repetition (Covert) Recitation/Repetition (Overt) Rest Reward Task Saccades Semantic Discrimination Sequence Recall/Learning Simon Task Spatial/Location Discrimination Sternberg Task Stroop Task Syntactic Discrimination Tactile Monitor/Discrimination Task Switching Theory of Mind Task Tone Monitor/Discrimination Transcranial Magnetic Stimulation Vibrotactile Monitor/Discrimination Visual Distractor/Visual Attention Visual Pursuit/Tracking Wisconsin Card Sorting Test Word Generation (Covert) Word Generation (Overt) Word Stem Completion (Covert) Word Stem Completion (Overt) Writing
---	---

Abbildung 18: Vollständige Liste der Paradigm Classes, Laird et al. (2009a).

Region	x	y	z	Volumen (mm³)	Extremwert
Dorsale anteriore Insula	34	22	0	74688	0,47418374
SMA	-2	12	50	11560	0,15768926
Lobus parietalis inferior	-30	-54	48	11824	0,11339856
Lobus parietalis inferior	40	-48	46	7496	0,08129086
Gyrus occipitalis inferior	-42	-64	-12	3328	0,062497403
Gyrus frontalis superior	26	-6	58	1512	0,054276273

Tabelle 5: ALE-Cluster der rechten dorsalen anterioren Insula. Koordinaten in MNI.

Region	x	y	z	Volumen (mm³)	Extremwert
Dorsale anteriore Insula	-34	22	2	85280	0,47806743
Superiorer medialer Gyrus	6	20	4	20664	0.15907912
Lobus parietalis inferior	-30	-54	50	12000	0,12074276
Lobus parietalis inferior	42	48	46	6488	0,09832499
Cerebellum	-28	-66	-26	4720	0,082600385
Cerebellum	32	-62	-26	2040	0,064488955

Tabelle 6: ALE-Cluster der linken dorsalen anterioren Insula. Koordinaten in MNI.

Region	x	y	z	Volumen (mm³)	Extremwert
Putamen	26	18	-10	7448	0,08449578
Putamen	-12	10	-6	1888	0,026683947
Thalamus	-12	-18	10	960	0,023498908
Ventrale anteriore Insula	-34	18	-6	904	0,025375728
Cerebellar Vermis	2	-74	-24	848	0,031113522
Thalamus	8	-4	8	504	0,022265902
Mittlerer frontaler Gyrus	-36	50	8	360	0,02687696
Superiorer Medialer Gyrus	0	28	36	344	0,021121318
Gyrus frontalis inferior (p. opercularis)	-46	8	8	264	0,02145251
Gyrus frontalis inferior (p. opercularis)	58	12	20	184	0,019701514

Tabelle 7: ALE-Cluster der rechten ventralen anterioren Insula. Koordinaten in MNI.

Region	x	y	z	Volumen (mm³)	Extremwert
Ventrale Anteriore Insula	-26	20	-10	4832	0,04403679
Mittlerer frontaler Gyrus	36	52	8	424	0,020731382
Gyrus Praecentralis	-42	6	42	248	0,016513512
Superiorer medialer Gyrus	0	42	20	240	0,016947174
Caudatus	10	8	-4	216	0,014407696
Precuneus	0	-52	12	176	0,016638339
Mittlerer Frontaler Gyrus	38	4	42	168	0,016564196
Superiorer Medialer Gyrus	0	30	34	80	0,014087923

Tabelle 8: ALE-Cluster der linken ventralen anterioren Insula. Koordinaten in MNI.

Region	x	y	z	Volumen (mm³)	Extremwert
SMA	-1	11	51	11072	38.905.919
Dorsale anteriore Insula	34	21	4	6104	38.905.919
Lobus parietalis inferior	-32	-44	46	5576	31.559.067
Dorsale anteriore Insula	-30	26	5	4712	38.905.919
Lobus parietalis inferior	38	-42	50	2784	37.190.166
Gyrus frontalis inferior (p. o.)	38	12	32	2728	30.114.539
Gyrus Praecentralis	-38	-12	52	2432	37.190.166
Mittlerer frontaler Gyrus	50	34	28	376	2.159.647
Mittlerer frontaler Gyrus	36	48	20	184	21.674.573
Gyrus frontalis inferior (p. triangularis)	-42	22	30	152	19.414.806
Gyrus Praecentralis	-46	8	42	80	18.634.428
Lobus parietalis superior	-14	-68	48	32	18.822.653
Nucleus Caudatus	-16	8	12	24	17.369.273
Gyrus Praecentralis	40	-2	48	16	17.125.248

Tabelle 9: Cluster der Subtraktionsanalyse rechts, dorsale-ventrale anteriore Insula. Koordinaten in MNI.

Region	x	y	z	Volumen (mm³)	Extremwert
Dorsale anteriore Insula	-38	19	2	11880	38.905.919
SMA	8	12	48	10320	38.905.919
Dorsale anteriore Insula	40	22	0	6280	38.905.919
Lobus parietalis inferior	38	-51	49	5256	34.316.144
Lobus parietalis inferior	-42	-42	56	4560	2.967.738
Gyrus frontalis inferior (p. opercularis)	51	12	20	3040	28.627.362
Gyrus frontalis superior	-20	-2	55	2392	37.190.166
Thalamus	8	-22	4	2048	26.874.495
Cerebellum	30	-66	-24	1864	2.894.304
Mittlerer frontaler Gyrus	34	36	20	1424	24.837.692
Cerebellum	-26	-66	-24	704	21.200.716
Gyrus postcentralis	-52	-12	44	664	2.536.396
Mittlerer frontaler Gyrus	-42	28	30	144	18.521.799

Tabelle 10: Cluster der Subtraktionsanalyse links, dorsale-ventrale anteriore Insula. Koordinaten in MNI.

Region	x	y	z	Volumen (mm³)	Extremwert
Ventrale anteriore Insula	24	18	-12	5280	38.905.919
Pallidium	-14	2	-8	1400	27.821.505
Mittlerer frontaler Gyrus	-34	52	8	360	25.689.743
Ventrale anteriore Insula	-32	20	-12	328	27.163.806
Thalamus	-16	-16	12	184	19.431.337
Superiorer medialer Gyrus	-6	30	32	176	31.369.753
Gyrus frontalis inferior (p. opercularis)	58	10	18	168	22.476.268
Nucleus Caudatus	8	10	-6	16	18.896.858
Gyrus frontalis inferior (p. Triangularis)	-48	38	18	8	17.707.638

Tabelle 11: Cluster der Subtraktionsanalyse rechts, ventrale-dorsale anteriore Insula.
Koordinaten in MNI.

Region	x	y	z	Volumen (mm³)	Extremwert
Gyrus orbitalis superior	-23	17	-12	4808	38.905.919
Mittlerer frontaler Gyrus	35	51	8	544	29.112.377
Nucleus Caudatus	8	10	-8	274	30.356.724
Gyrus praecentralis	-40	6	42	240	23.377.542
Mittlerer frontaler Gyrus	39	6	44	200	28.627.362
Superiorer medialer Gyrus	-2	40	28	192	2.068.426
Precuneus	-2	-54	14	176	27.163.806
Gyrus frontalis inferior	-50	26	-2	136	23.781.445
Putamen	22	10	-8	8	17.707.638

Tabelle 12: Cluster der Subtraktionsanalyse links, ventrale-dorsale anteriore Insula.
Koordinaten des Cluster Maximum in MNI.

Literaturverzeichnis

- Anwander, A., Tittgemeyer, M., von Cramon, D. Y., Friederici, A.D. & Knösche, T.R. (2007). Connectivity-Based Parcellation of Broca ' s Area. *Cerebral Cortex*, 17, 816-825.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 8(4), 170–7.
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and fictional aspects of the insular lobe in primates including humans, *Brain Research Reviews*, 22, 229–244.
- Bear, M., Connors, B. , Paradiso, M. (2007). *Neuroscience- Exploring the Brain*. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins.
- Botvinick, M., Jha, A. P., Bylsma, L. M., Fabian, S. a, Solomon, P. E., & Prkachin, K. M. (2005). Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *NeuroImage*, 25(1), 312–9.
- Budell, L., Jackson, P., & Rainville, P. (2010). Brain responses to facial expressions of pain: emotional or motor mirroring? *NeuroImage*, 53(1), 355–63.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex, *Trends in Cognitive Neuroscience*, 4(6), 215–222.
- Bzdok, D., Schilbach, L., Vogeley, K., Schneider, K., Laird, A. R., Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2012). Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain structure & function*, 217(4), 783–96.
- Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., & Vercelli, A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*, 55(1), 8–23.
- Cauda, F., Costa, T., Torta, D. M. E., Sacco, K., D'Agata, F., Duca, S., Geminiani, G., et al. (2012a). Meta-analytic clustering of the insular cortex: characterizing the meta-analytic connectivity of the insula when involved in active tasks. *NeuroImage*, 62(1), 343–55.
- Cauda, F., Torta, D. M.-E., Sacco, K., Geda, E., D'Agata, F., Costa, T., Duca, S., et al. (2012b). Shared “core” areas between the pain and other task-related networks. *PloS one*, 7(8), e41929.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*: a journal of neurology, 129(Pt 3), 564–83.
- Chung, G. H., Han, Y. M., Jeong, S. H., & Jack, C. R. (2005). Functional heterogeneity of the supplementary motor area. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 26(7), 1819–23.
- Cloutman, L. L., Binney, R. J., Drakesmith, M., Parker, G. J. M., & Lambon Ralph, M. a. (2012). The variation of function across the human insula mirrors its patterns of

- structural connectivity: evidence from in vivo probabilistic tractography. *NeuroImage*, 59(4), 3514–21.
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, *Nature Reviews Neuroscience*, 3.
- Craig, a D. B. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 59–70.
- Craig, a D. (2010). Once an island, now the focus of attention. *Brain structure & function*, 214(5-6), 395–6.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience*, 7(2), 189–95.
- Decety, J., & Lamm, C. (2006). Human empathy through the lens of social neuroscience. *The Scientific World Journal*, 6,
- Decety, J., Norman, G. J., Berntson, G. G., & Cacioppo, J. T. (2012). A neurobehavioral evolutionary perspective on the mechanisms underlying empathy. *Progress in neurobiology*, 98(1), 38–48.
- Deen, B., Pitskel, N. B., & Pelphrey, K. a. (2011). Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cerebral cortex (New York, N.Y. □: 1991)*, 21(7), 1498–506.
- DeFelipe, J. (2010). From the connectome to the synaptome: an epic love story. *Science, (New York, N.Y.)*, 330(6008), 1198–201.
- Derrfuss, J., & Mar, R. a. (2009). Lost in localization: the need for a universal coordinate database. *NeuroImage*, 48(1), 1–7.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. a, Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. a T., Fox, M. D., et al. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(26), 11073–8.
- Eickhoff S.B., Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K, Fox P.T.(2009) Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human Brain Mapping* 30, 2907-2926, 2009
- Eickhoff, S. B., Nickl-Jockschat, T., & Kurth, F. (2010). Meta-analyses in clinical brain research. *Der Nervenarzt*, 81(1), 32–8.
- Eickhoff, S. B. (2011). Number of experiments/foci in subtraction analysis. Online in Internet:URL:<http://www.brainmap.org/forum/viewtopic.php?f=3&t=286&sid=1620135764bc8df2391edbec72e68be8>. Stand13.03.2013.

- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Roski, C., Caspers, S., Zilles, K., & Fox, P. T. (2011). NeuroImage Co-activation patterns distinguish cortical modules , their connectivity and functional differentiation, *Neuroimage*. 57, 938–949.
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *NeuroImage*, 59(3), 2349–61.
- Fan, J., Gu, X., Liu, X., Guise, K. G., Park, Y., Martin, L., De Marchena, A., et al. (2011). Involvement of the anterior cingulate and frontoinsula cortices in rapid processing of salient facial emotional information. *NeuroImage*, 54(3), 2539–46.
- Fountoulakis, K. N., Giannakopoulos, P., Kövari, E., & Bouras, C. (2008). Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain research reviews*, 59(1), 9–21.
- Fox, P.T., Lancaster J.L. (2002) Mapping context and content: The BrainMap model. *Nature Reviews Neuroscience*. 3, 319-321
- Fox, P.T., Laird A.R., Fox S.P., Fox P.M., Uecker A.M., Crank M, Koenig S.F., & Lancaster J.L.(2005) BrainMap taxonomy of experimental design: Description and evaluation. *Human Brain Mapping*. 25, 185-198,
- Friebel, U., Eickhoff, S. B., & Lotze, M. (2011). Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *NeuroImage*, 58(4), 1070–80.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* □: *official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13(1), 5–14.
- Henderson, L. A., Gandevia, S.C. & Macefield V.G. (2007). Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex : A single-trial fMRI study, *PAIN*, 128, 20–30.
- Herrero, M.-T., Barcia, C., & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's nervous system* □: *ChNS* □: *official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 18(8), 386–404.
- Hilti, C. C., Jann, K., Heinemann, D., Federspiel, A., Dierks, T., Seifritz, E., & Cattapan-Ludewig, K. (2013). Evidence for a cognitive control network for goal-directed attention in simple sustained attention. *Brain and cognition*, 81(2), 193–202.
- Iwase, M., Ouchi, Y., Okada, H., Yokoyama, C., Nobezawa, S., Yoshikawa, E., Tsukada, H., et al. (2002). Neural Substrates of Human Facial Expression of Pleasant Emotion Induced by Comic Films: A PET Study. *NeuroImage*, 17(2), 758–768.
- John, J. P., Wang, L., Moffitt, A. J., Singh, H. K., Gado, M. H., & Csernansky, J. G. (2006). Inter-rater reliability of manual segmentation of the superior, inferior and middle frontal gyri. *Psychiatry research*, 148(2-3), 151–63.

- Kelly, C., Toro, R., Di Martino, A., Cox, C. L., Bellec, P., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2012). A convergent functional architecture of the insula emerges across imaging modalities. *NeuroImage*, 61(4), 1129–42.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain structure function*, 214(5-6), 519–534.
- Laird, A. R., Fox, P. M., Price, C. J., Glahn, D. C., Uecker, A. M., Lancaster, J. L., Turkeltaub, P. E., et al. (2005a). ALE Meta-Analysis : Controlling the False Discovery Rate and Performing Statistical Contrasts, *Human Brain Mapping*, 164(January), 155–164.
- Laird, A R, Lancaster, J. L. & Fox, P. T.(2005b). The Social Evolution of a Human Brain Mapping Database. *Neuroinformatics*. 3(1). 65-78.
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Kurth, F., Fox, P. M., Uecker, A. M., Turner, J. a, Robinson, J. L., et al. (2009a). ALE Meta-Analysis Workflows Via the Brainmap Database: Progress Towards A Probabilistic Functional Brain Atlas. *Frontiers in neuroinformatics*, 3(July), 23.
- Laird, A R, Lancaster, J. L. & Fox, P. T.(2009b). Lost in localization? The focus is meta-analysis. *Neuroimage*, 48 (1), 18-20.
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Fox, P. M., Uecker, A. M., Ray, K. L., Saenz, J. J., McKay, D. R., et al. (2011). The BrainMap strategy for standardization, sharing, and meta-analysis of neuroimaging data. *BMC research notes*, 4(1), 349.
- Lamm, C., Nusbaum, H. C., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2007). What Are You Feeling ? Using Functional Magnetic Resonance Imaging to Assess the Modulation of Sensory and Affective Responses during Empathy for Pain, *PLOS One*, 12.
- Lamm, C., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2009). How Do We Empathize with Someone Who Is Not Like Us ? A Functional Magnetic Resonance Imaging Study, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(2), 362–376.
- Lamm, C., & Singer, T. (2010). The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain structure & function*, 214(5-6), 579–91.
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, 54(3), 2492–502.
- Mesulam, M. M., & Mufson, E. J. (1982). Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *The Journal of comparative neurology*, 212(1), 1–22.
- Morelli, S. a, Rameson, L. T., & Lieberman, M. D. (2012). The neural components of empathy: Predicting daily prosocial behavior. *Social cognitive and affective neuroscience*.

- Mufson, E. J., & Mesulam, M. M. (1982). Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *The Journal of comparative neurology*, 212(1), 23–37.
- Mufson, E. J., & Sobreviela, T. & Kordower, J. H. (1997). Chemical neuroanatomy of the primate insula cortex : relationship to cytoarchitectonics , connectivity , function and neurodegeneration, In “*Handbook of Chemical Neuroanatomy: The Primate Nervous System*”(Bloom, F.E.,Björklund, A. & Hökfelt,eds) Vol 13. Part 1.pp. 377-453. Elsevier:Amsterdam.
- Mutschler, I., Wieckhorst, B., Kowalevski, S., Derix, J., Wentlandt, J., Schulze-Bonhage, A., & Ball, T. (2009). Functional organization of the human anterior insular cortex. *Neuroscience letters*, 457(2), 66–70.
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(11), 856–69.
- Nanetti, L., Cerliani, L., Gazzola, V., Renken, R., & Keysers, C. (2009). Group analyses of connectivity-based cortical parcellation using repeated k-means clustering. *NeuroImage*, 47(4), 1666–77.
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 7(1), 1–17.
- Pearson, J. M., Heilbronner, S. R., Barack, D. L., Hayden, B. Y., & Platt, M. L. (2011). Posterior Cingulate Cortex: Adapting Behavior to a Changing World. *Trends in Cognitive Science*, 15(4), 143-151.
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Current opinion in neurobiology*, 11(6), 663–72.
- Pinel, P. (2007). *Biopsychologie*. München: Pearson Studium.
- Radua, J., Phillips, M. L., Russell, T., Lawrence, N., Marshall, N., Kalidindi, S., El-Hage, W., et al. (2010). Neural response to specific components of fearful faces in healthy and schizophrenic adults. *NeuroImage*, 49(1), 939–46.
- Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2012). Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biology of mood & anxiety disorders*, 2(1), 6.
- Saarela, M. V, Hlushchuk, Y., Williams, A. C. D. C., Schürmann, M., Kalso, E., & Hari, R. (2007). The compassionate brain: humans detect intensity of pain from another’s face. *Cerebral cortex*, 17(1), 230–7.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V, Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(3), 154–167.

- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5661), 1157–62.
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS computational biology*, 1(4), e42.
- Sporns, O. (2011). *Networks of the Brain*. Cambridge: The MIT Press.
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*, 56(3), 1655–65.
- Tabu, H., Mima, T., Aso, T., Takahashi, R., & Fukuyama, H. (2011). Functional relevance of pre-supplementary motor areas for the choice to stop during Stop signal task. *Neuroscience research*, 70(3), 277–84.
- Taylor, K. S., Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2009). Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2731–2745.
- Terasawa, Y., Fukushima, H., & Umeda, S. (2013). How does interoceptive awareness interact with the subjective experience of emotion? An fMRI Study. *Human brain mapping*, 34(3), 598–612.
- Torta, D. M., & Cauda, F. (2011). Different functions in the cingulate cortex, a meta-analytic connectivity modeling study. *NeuroImage*, 56(4), 2157–72.
- Turkeltaub PE, Eickhoff SB, Laird AR, Fox M, Wiener M, Fox P. Minimizing within-experiment and within-group effects in activation likelihood estimation meta-analyses. *Human Brain Mapping* 33, 1-13, 2012.
- Touroutoglou, A., Hollenbeck, M., Dickerson, B. C., & Feldman Barrett, L. (2012). Dissociable large-scale networks anchored in the right anterior insula subserve affective experience and attention. *NeuroImage*, 60(4), 1947–58.
- Van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology* □: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 20(8), 519–34.
- Vogt, B.A., Finch, D.M. & Olson, C.R.(1992). Functional Heterogeneity in Cingulate Cortex: The Anterior Executive and Posterior Evaluative Regions. *Cerebral Cortex*, 2(6),435-443.
- Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J., & Hof, P. R. (1995). Human Cingulate Cortex : Surface Features , Flat Maps , and Cytoarchitecture, *Journal of Comparative Neurology* 506, 490–506.
- Vogt, B.A. (2005). PAIN AND EMOTION INTERACTIONS IN SUBREGIONS OF THE CINGULATE GYRUS. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 533-544.

- Vogt, B. (2009). *Cingulate Neurobiology and Disease*. Oxford: Oxford University Press.
- Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Nichols, T. E., Van Essen, D. C., & Wager, T. D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nature Methods*, 8(8), 665–670.
- Yu, C., Zhou, Y., Liu, Y., Jiang, T., Dong, H., Zhang, Y., & Walter, M. (2011). Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation. *NeuroImage*, 54(4), 2571–81.
- Zilles, K., & Amunts, K. (2010). Centenary of Brodmann's map-conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 139–45.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Lokalisation der Insula	14
<i>Abbildung 2:</i> Parzellierung des cingulären Kortex: Duale Sichtweise	18
<i>Abbildung 3:</i> Parzellierung des cingulären Kortex: Vier-Regionen Modell	21
<i>Abbildung 4:</i> Kodierungsschema Scribe. Laird et al. (2005b).	29
<i>Abbildung 5:</i> Bildliche Darstellung der in dieser Studie verwendeten Seed Regionen.	38
<i>Abbildung 6:</i> Cluster der ALE von der rechten dorsalen anterioren Insula.	41
<i>Abbildung 7:</i> Cluster der ALE von der linken dorsalen anterioren Insula.	42
<i>Abbildung 8:</i> Cluster der ALE der rechten ventralen Insula.	43
<i>Abbildung 9:</i> Cluster der ALE der linken ventralen Insula.	44
<i>Abbildung 10:</i> Ergebnisse der Subtraktionsanalyse für die rechte Hemisphäre:	45
<i>Abbildung 11:</i> Ergebnisse der Subtraktionsanalyse für die linke Hemisphäre:	46
<i>Abbildung 12:</i> Gegenüberstellung der Cluster der Subtraktionsanalyse.	47
<i>Abbildung 13:</i> Überlappende Koaktivierungsmuster zwischen der dorsalen und der ventralen anterioren Insula für die linke und die rechte Hemisphäre (ALE).	51
<i>Abbildung 14:</i> Überlappung der Insula-CC Koaktivierungsmuster der dorsalen und der ventralen anterioren Insula für die linke und die rechte Hemisphäre (ALE).	64
<i>Abbildung 15:</i> Koaktivierungskarte der rechten dAI (Neurosynth)	71
<i>Abbildung 16:</i> Koaktivierungskarte der rechten vAI (Neurosynth)	72
<i>Abbildung 17:</i> Vollständige Liste der Behavioral Domains, Laird et al. (2009a)	75
<i>Abbildung 18:</i> Vollständige Liste der Paradigm Classes, Laird et al. (2009a).	76

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Suchergebnisse in Sleuth→Seed Region „Insula“/ Gesunde Versuchspersonen/ Alter über 17/ nur fMRI Studien.	40
<i>Tabelle 2:</i> Suchergebnisse in Sleuth → Insula-CC Koaktivierungen/ Gesunde Versuchspersonen/ Alter über 17/ nur fMRI Studien.	48
<i>Tabelle 3:</i> Liste der BD und PC für Rechte dAI-vAI + linke pMCC.	49
<i>Tabelle 4:</i> Liste der BD und PC für Rechte dAI-vAI + linke pMCC.	50
<i>Tabelle 5:</i> ALE-Cluster der rechten dorsalen anterioren Insula. Koordinaten in MNI.	77
<i>Tabelle 6:</i> ALE-Cluster der linken dorsalen anterioren Insula. Koordinaten in MNI.	77
<i>Tabelle 7:</i> ALE-Cluster der rechten ventralen anterioren Insula. Koordinaten in MNI.	78
<i>Tabelle 8:</i> ALE-Cluster der linken ventralen anterioren Insula. Koordinaten in MNI.	79
<i>Tabelle 9:</i> Cluster der Subtraktionsanalyse rechts, dorsale-ventrale anteriore Insula. Koordinaten in MNI.	80
<i>Tabelle 10:</i> Cluster der Subtraktionsanalyse links, dorsale-ventrale anteriore Insula. Koordinaten in MNI.	81
<i>Tabelle 11:</i> Cluster der Subtraktionsanalyse rechts, ventrale-dorsale anteriore Insula. Koordinaten in MNI.	82
<i>Tabelle 12:</i> Cluster der Subtraktionsanalyse links, ventrale-dorsale anteriore Insula. Koordinaten des Cluster Maximum in MNI.	83

Zusammenfassung

Hintergrund: In vielen Studien zeigt sich eine funktionelle Konnektivität zwischen der *anterioren Insula* und dem *cingulären Kortex*. Die *anteriore Insula* kann des Weiteren in eine *dorsale (dAI)* und eine *ventrale (vAI)* Subdivision aufgegliedert werden. Diese beiden Subdivisionen haben laut der Literatur unterschiedliche Funktionalitäten, weswegen untersucht wurde ob beide Subdivisionen unterschiedliche Konnektivitätsmuster mit dem *cingulären Kortex* besitzen. Anschließend wurde analysiert ob sich diese Konnektivitätsmuster funktionell unterscheiden. **Methoden:** Um die Forschungsfragen zu beantworten wurde eine koordinatenbasierte Form der Meta-Analyse benutzt. Diese nutzt eine Internetdatenbank (*Brainmap*) die im Moment circa 2000 bildgebende Studien beinhaltet. Zur Berechnung wurde dabei die *activation likelihood estimation* verwendet welche die Ungenauigkeit einzelner fMRI-Studien einberechnet und somit in der Lage ist Informationen von einer Vielzahl von Studien zu bündeln und auszuwerten. Außerdem wurde eine *Subtraktionsanalyse* durchgeführt um zu testen, ob sich die Koaktivierungsmuster der *dorsalen* und der *ventralen anterioren Insula* unterscheiden. **Resultate:** Es wurden Koaktivierungsmuster zwischen der *dorsalen anterioren Insula*, dem *mittleren cingulären Kortex* und dem *supplementär-motorischen Areal* gefunden. Diese Gehirnregionen scheinen bei der kognitiven Kontrolle, bei Schmerz und bei der Schmerzempathie gemeinsam aktiviert zu werden. Wegen Limitationen der Studie, konnten die Ergebnisse der *ventralen anterioren Insula* nur bedingt interpretiert werden. Somit war es auch nur tendenziell möglich, die Koaktivierungsmuster der *dAI* und der *vAI* zu vergleichen. **Conclusio:** Zwischen dem *dAI*, dem *MCC* und der *SMA* scheint eine funktionelle Konnektivität zu existieren. Aus der Literatur lässt sich schließen, dass die *dAI* an der affektiven Bewertung eines Reizes beteiligt ist, über den *MCC* die Aufmerksamkeit auf diesen Reiz gelenkt wird und der *SMA* bei der Vorbereitung einer motorischen Reaktion auf diesen Reiz eine Rolle spielt.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Ole Jonas Böken

Geburtsdatum: 27.06.1984

Geburtsort: Ulm

Staatsbürgerschaft: Deutsch

Ausbildung:

- | | |
|-------|---|
| 2013: | Diplomarbeit mit dem Titel:
„Koordinatenbasierte Meta-Analyse der
anterioren Insula“ |
| 2011: | Pflichtpraktikum: Neuropsychologische Station
des Otto Wagner-Spitals, Wien |
| 2007: | Diplomstudium der Psychologie an der
Universität Wien.
<u>Schwerpunkte:</u>
<i>Klinische Psychologie</i>
<u>Wahlfach:</u>
<i>Biologische Psychologie</i> |
| 2006 | Diplomstudium der Biologie an der Universität
Wien |
| 2006 | Ausbildung zum Gesundheits-und
Krankenpfleger am ZSP Heppenheim. |
| 2005 | Zivildienst in der Diakonie Nieder-Ramstadt |
| 2004 | Abitur an der Bertolt-Brecht-Schule, Darmstadt |

