

**Aus dem C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. K. Zilles**

Struktur-Funktionsbeziehungen in der menschlichen Inselrinde

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Florian Kurth

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Karl Zilles
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Danksagung

In erster Linie möchte ich meinem Doktorvater Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles für die Hilfe und Unterstützung aber auch für die Freiräume und seine Geduld danken. Unsere Diskussionen, seine Denkanstöße und nicht zuletzt seine menschliche Art und sein Vertrauen haben einen tiefen und bleibenden Eindruck bei mir hinterlassen.

Des Weiteren möchte ich Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts und Herrn Dr. Ing. Axel Schleicher für die Unterstützung und die Hilfe insbesondere bei der zytoarchitektonischen Analyse und der Veröffentlichung meines ersten Forschungsartikels ganz herzlich danken.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. Peter Fox und Frau Professor Dr. Angela Laird vom Research Imaging Center der University of Texas at San Antonio, USA, die die Durchführung der Metaanalyse in der hier gezeigten Art erst ermöglicht und mich in einer bemerkenswerten Kooperation wesentlich unterstützt haben.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Simon Eickhoff möchte ich ganz besonders für die Unterstützung bei allen Projekten sowie für seine Freundschaft und sein Vertrauen danken.

Frau Barbara Elgawaghi, Frau Petra Engels und Frau Ursula Blohm möchte ich für Ihre technische Unterstützung bei der Realisierung der Experimente danken.

Danken möchte ich auch allen Probanden und den Körperspendern der Universität Düsseldorf, die durch ihr Vertrauen ein wissenschaftliches Arbeiten überhaupt erst möglich gemacht haben.

Von meinen Mitdoktoranden möchte ich ganz herzlich Milenko Kujovic, Svenja Caspers, Claudia Rottschy, Hendrik Ekamp, Christian Cremer, Filip Scheperjans, Martina Haeck, Oliver Jakobs, Anton Hensen, Ling Wang, Claudia Kossakowski, Felix Hoffstaedter, Edna Cieslik, Tanja Kellermann, Melanie Sternkopf, Veronika Müller und Robert Langner für eine schöne Zeit, den gemeinsamen Spaß und vor allem für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Daniel Krahwinkel und Eileen Lüders, die mit Ihrer freundschaftlichen Unterstützung diese Arbeit wesentlich vereinfacht haben.

Mein größter Dank aber gilt meinen Eltern Birgit und Volker Kurth sowie meinem Bruder Felix Kurth. Ohne ihre liebevolle und tatkräftige Unterstützung und Hilfe wäre weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1 Einleitung.....	3
1.1 Grundlegendes zur Inselrinde.....	3
1.2 Klassische Hirnkarten.....	4
1.3 Funktion der Inselrinde und Problem der Zuordnung	7
1.4 Tasten und die hintere Inselrinde.....	10
1.5 Aufbau und Ziel dieser Arbeit.....	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Metaanalyse zur Funktion der Inselrinde.....	13
2.1.1 Auswahl der Originalarbeiten und verwendete Datenbanken.....	13
2.1.2 Definition der Kategorien und Domänen	14
2.1.3 Statistische Auswertung	17
2.1.4 Konventionelle Activation Likelihood Estimation (ALE) Analyse.....	18
2.1.5 Kartierung spezifischer funktioneller Aktivierungen.....	18
2.1.6 Auswertung und Interpretation.....	19
2.2 Zytoarchitektonische Analyse.....	23
2.2.1 Histologische Aufbereitung der Gehirne	23
2.2.2 Untersucher-unabhängige Kartierung kortikaler Areale.....	24
2.2.3 Interareale, interhemisphärische und interindividuelle Unterschiede.....	27
2.2.4 Rekonstruktion und räumliche Normalisierung.....	28
2.2.5 Berechnung von Wahrscheinlichkeitskarten	29
2.3 Sensomotorische Integration	31
2.3.1 Experimentelles Design und Stimuli.....	31
2.3.2 Funktionelle Magnet Resonanz Tomographie (fMRT).....	32
2.3.3 Verarbeitung und statistische Analyse der MRT-Bildsequenzen	32
2.3.4 Anatomische Zuordnung.....	35
3 Ergebnisse.....	37
3.1 Metaanalyse zur Funktion der Inselrinde.....	37
3.1.1 Lokalisation der Aktivierungsmaxima der untersuchten Kategorien	37
3.1.2 Funktionelle Differenzierung	43
3.1.3 Funktionelle Integration	43
3.2 Zytoarchitektonische Analyse.....	46
3.2.1 Allgemeiner Überblick und Nomenklatur der Areale.....	46
3.2.2 Zytoarchitektonische Beschreibung	47
3.2.3 Lokalisierung der Areale und zytoarchitektonische Grenzen.....	50
3.2.4 Interindividuelle Variabilität der Areale.....	55
3.2.5 Wahrscheinlichkeitskarten	56
3.2.6 Vergleich mit den Ergebnissen der Metaanalyse	58
3.3 Sensomotorische Integration	61
3.3.1 Verhalten und Überblick	61
3.3.2 Überblick über die aktivierten Gehirnregionen	61
3.3.3 Fühlen, Bewegen und Tasten – Repräsentationen auf der Insel.....	63

4 Diskussion	67
4.1 Einordnung der Ergebnisse in die Literatur	67
4.1.1 Die Untersuchung und Unterteilung einer Hirnregion.....	67
4.1.2 Vergleich mit klassischen Hirnkarten	68
4.1.3 Konnektivitätsuntersuchungen der Inselrinde	70
4.1.4 Eine funktionelle Differenzierung der Inselrinde.....	71
4.1.5 Die Organisation des posterioren Anteils der Inselrinde	73
4.1.6 Funktionelle Integration	75
4.2 Ein mögliches Konzept der menschlichen Inselrinde	77
4.3 Schlussfolgerungen	80
4.4 Ausblick – offene Fragen und Perspektiven	81
Übersicht über häufige Abkürzungen	84
Literaturverzeichnis	85
Lebenslauf	96

Zusammenfassung

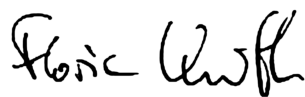
In der vorliegenden Arbeit wurde die funktionelle Organisation der Inselrinde untersucht, das Ergebnis mit der anatomischen Organisation der hinteren Inselrinde verglichen und in einer funktionellen Studie überprüft. Hierbei wurde die Arbeitshypothese verfolgt, dass die Inselrinde funktionell differenziert ist. Weiter wurde angenommen, dass der posteriore Bereich der Inselrinde durch eine eigene Zytoarchitektonik und eine bevorzugte somatosensorische Verarbeitung charakterisiert ist und sich dadurch von den vorderen Bereichen abgrenzen lässt.

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine Metaanalyse funktioneller Bildgebungsstudien durchgeführt. Dazu wurden 1768 Experimente aus 13 funktionellen Kategorien mittels einer neuen, modifizierten Activation Likelihood Estimation (ALE) Analyse untersucht und auf der Inselrinde kartiert. Es zeigte sich eine Differenzierung der Inselrinde in eine sensomotorische, eine limbische, eine olfakto-gustatorische und eine kognitive Domäne. Die sensomotorische Domäne war im mid-posterioren Anteil lokalisiert. Die genaue Ausdehnung und eine mögliche Lateralisierung der somatosensorischen Verarbeitung waren jedoch nicht eindeutig interpretierbar. In der anterior-dorsalen Inselrinde wurden eine Überlagerung und damit eine potentielle Integration zwischen den untersuchten funktionellen Domänen gefunden.

Im zweiten Teil wurden Lage, Größe und histologischer Aufbau von drei zytoarchitektonisch definierten Arealen (Ig1, Ig2 und Id1) in einer Stichprobe von zehn post-mortem Gehirnen beschrieben. Es konnten zwei granuläre (Ig1 und Ig2), sowie ein dysgranuläres Areal (Id1) in der hinteren Inselrinde abgegrenzt werden. Die Areale reichten in keinem Fall bis in den Sulcus centralis insulae, der in klassischen Karten als die Grenze zwischen der hinteren und der vorderen Insel beschrieben wurde. Im Vergleich mit den Ergebnissen des ersten Teils konnte den kartierten granulären Arealen der hinteren Inselrinde zwar eine Rolle in der Schmerzverarbeitung, aber nicht in der Verarbeitung somatosensorischer Stimuli zugewiesen werden.

Im dritten Teil der Arbeit wurde die Lokalisierung von somatosensorischen und sensomotorischen Prozessen auf der Inselrinde untersucht und mit den Ergebnissen der ersten beiden Teile verglichen. Die somatosensorische Verarbeitung wurde eindeutig bilateral und anterior zu den kartierten Arealen der hinteren Inselrinde lokalisiert. Hierdurch konnte die Hypothese endgültig widerlegt werden, dass die posterioren (granulären) Areale der Inselrinde an einer somatosensorischen Verarbeitung beteiligt sind. Es wurde darüber hinaus deutlich, dass Somatosensorik und sensomotorische Integration auf der Inselrinde benachbart verarbeitet werden und motorische Aktivität bei somatosensorischer Testung zu einer Verzerrung und möglichen Lateralisierung des Ergebnisses führt.

Die Inselrinde ist somit eine funktionell und strukturell stark differenzierte Region, die in verschiedene funktionelle Domänen unterteilt werden kann und zumindest in ihrem posterioren Anteil eine weitergehende und feinere Differenzierung aufweist als es bisher angenommen wurde. Zusätzlich zur gefundenen Differenzierung wurde die anterior-dorsale Inselrinde als mögliche Integrationsstation zwischen sensorischen Systemen, Emotionen und kognitiver Verarbeitung identifiziert. Die Kombination verschiedener funktioneller Bildgebungsstudien mit moderner Neuroanatomie begründet damit eine neue, differenziertere Sicht auf die Rolle der menschlichen Inselrinde.



Florian Kurth



Prof. Dr. med. Karl Zilles

1 Einleitung

1.1 Grundlegendes zur Inselrinde

Die Inselrinde ist ein Teil der Großhirnrinde, der beim Betrachten eines Gehirns von außen vollständig verborgen bleibt. Sie liegt auf dem Grunde der lateralen Fissur (Fissura Sylvii), wo sie durch Temporal-, Parietal- und Frontallappen vollständig bedeckt wird. Die Inselrinde wurde 1809 von Johann Christian Reil erstmals als „Insel“ beschrieben (Reil, 1809a; Reil, 1809b) und hat ihren Namen als „Island of Reil“ bis heute beibehalten. Durch ihre versteckte Lokalisation blieb sie lange Zeit schwer zugänglich, wodurch eine genauere Untersuchung entsprechend limitiert wurde. Obwohl sich dies durch die Einführung moderner bildgebender Verfahren änderte, ist Ihre genaue anatomische und funktionelle Organisation bis heute weitgehend ungeklärt.

In Ihrer Entwicklung bleibt die Inselrinde im Wachstum hinter den sie umgebenden Strukturen zurück, während die sie umgebenden Strukturen ein massives Wachstum aufweisen, die frontalen, parietalen und temporalen Opercula bilden und die Insel zum Zeitpunkt der Geburt vollständig in der Sylvischen Fissur verdecken. In der fetalen Entwicklung bilden sich in der 13. bis 17. Woche die begrenzenden Sulci aus, die später als Sulcus circularis anterior, superior und inferior die Inselrinde begrenzen werden (Afif et al., 2007; Mesulam und Mufson, 1985; Zilles, 2004). Entsprechend ähnelt die Form der Inselrinde später auch einer auf den Kopf gestellten Pyramide, deren Basis der dorsale Rand ist und deren Spitze als Inselpol bezeichnet wird. Dieser Inselpol wird auch als Limen insulae bezeichnet und bildet die anterior-basale Begrenzung der Insel (Naidich et al., 2004; Shelley und Trimble, 2004). Zwischen der 20. und 22. Woche beginnen sich die Sulci der Inselrinde zu bilden und zum Zeitpunkt der Geburt ist das Faltungsmuster der Inselrinde nahezu ausgereift (Afif et al., 2007; Mesulam und Mufson, 1985). Im Erwachsenen verlaufen normalerweise 5-7 Sulci radiär zum Inselpol hin (Morgane et al., 1980; Naidich et al., 2004; Ono et al., 1990; vgl. Abb.1). Diese unterteilen die Inselrinde in zwei lange, 2-3 kurze und einen variablen akzessorischen Gyrus. Der Sulcus centralis insulae wird im Allgemeinen als Grenze zwischen der größeren vorderen und der kleineren hinteren Insel angesehen. Die hintere Inselrinde besteht dabei aus den beiden langen Gyri, die durch den Sulcus postcentralis insulae getrennt werden (Naidich et al., 2004; von Economo und Koskinas, 1925).

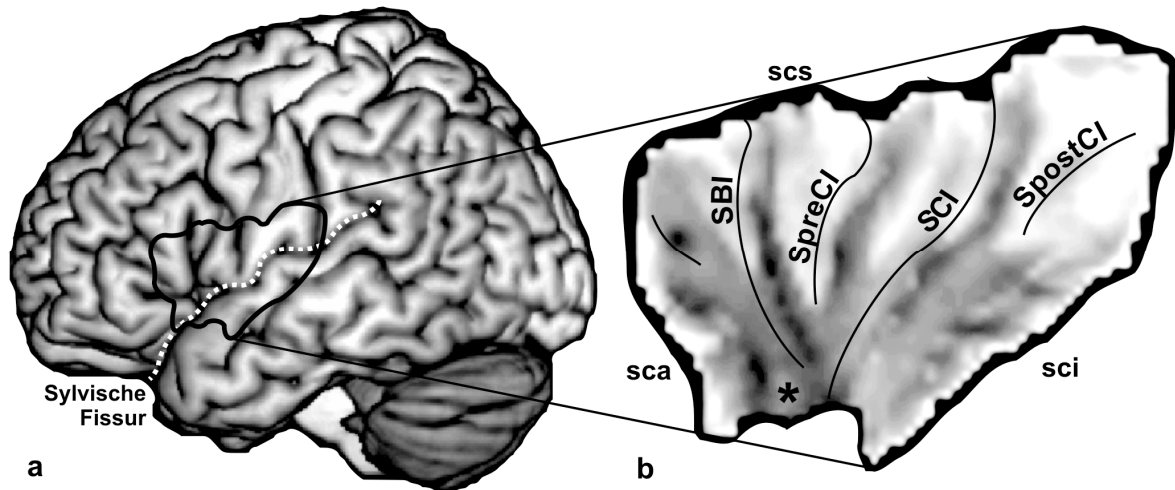


Abb.1: Anatomie der Inselrinde; **a** die Insel liegt verborgen in der Sylvischen Fissur und wird von den Opercula verdeckt. **b** Topographie: SBI Sulcus brevis insulae; SpreCI Sulcus präcentralis insulae; SCI Sulcus centralis insulae; SpostCI Sulcus postcentralis insulae; sca Sulcus circularis anterior; scs Sulcus circularis superior; sci Sulcus circularis inferior; * Inselpol.

Die menschliche Inselrinde unterscheidet sich in Ihrer Struktur nicht fundamental von der Inselrinde in nicht menschlichen Primaten, so dass eine prinzipielle Vergleichbarkeit zwischen diesen Spezies gegeben ist (Mesulam und Mufson, 1985). Die Inselrinde der meisten Affen hat im Gegensatz zur menschlichen jedoch nur eine orbitoinsuläre Einkerbung oder ist sogar vollkommen glatt (Shelley und Trimble, 2004), was sie makroanatomisch deutlich von der gyrifizierten menschlichen Insel unterscheidet. Trotz dieser Unterschiede in der Makroanatomie stammen Daten zur Konnektivität der Inselrinde fast ausschließlich von Untersuchungen in Affen. Auch die Einteilung der Mikrostruktur orientiert sich an Untersuchungen in diesen Tieren (Augustine, 1996; Mesulam und Mufson, 1985). Aufgrund der dünnen Datenlage ist diese Vergleichbarkeit zwangsläufig wichtig. Sie muss aber in jedem Fall mit Vorsicht beurteilt werden.

1.2 Klassische Hirnkarten

Über die letzten zwei Jahrhunderte hinweg wurde die Inselrinde wiederholt in ihrer Mikrostruktur untersucht (Bailey und von Bonin, 1951; Brodmann, 1909; Mesulam und Mufson, 1985; Rose, 1928; Vogt und Vogt, 1919; von Economo und Koskinas, 1925). Dies geschah in der Annahme, dass die Großhirnrinde nicht homogen aufgebaut ist und dass verschiedene Aufbauten derselben auch einer unterschiedlichen Funktion zugrunde liegen würden. Heutzutage ist diese Annahme nicht nur allgemein akzeptiert, sondern spiegelt sich auch in den Ergebnissen von funktionellen Bildgebungsstudien wieder, die mit einer zytoarchitektonischen Parzellierung übereinstimmen. Ein regelmäßiges, allerdings oftmals

- Einleitung -

nicht explizit erwähntes Kriterium zur mikrostrukturellen Einteilung der Inselrinde war das Kriterium der Granularität, also der Ausprägung und Charakteristik der Lamina granularis interna. Frühe Karten teilten die Inselrinde in einen granulären hinteren und einen agranulären vorderen Teil ein (Brodmann, 1909) oder beschrieben noch ein zusätzliches präzentrales dysgranuläres Areal (von Economo und Koskinas, 1925 vgl. Abb. 2). Andere Karten dagegen beschreiben eine deutlich feinere Parzellierung dieser Region (Rose, 1928; Vogt und Vogt, 1919).

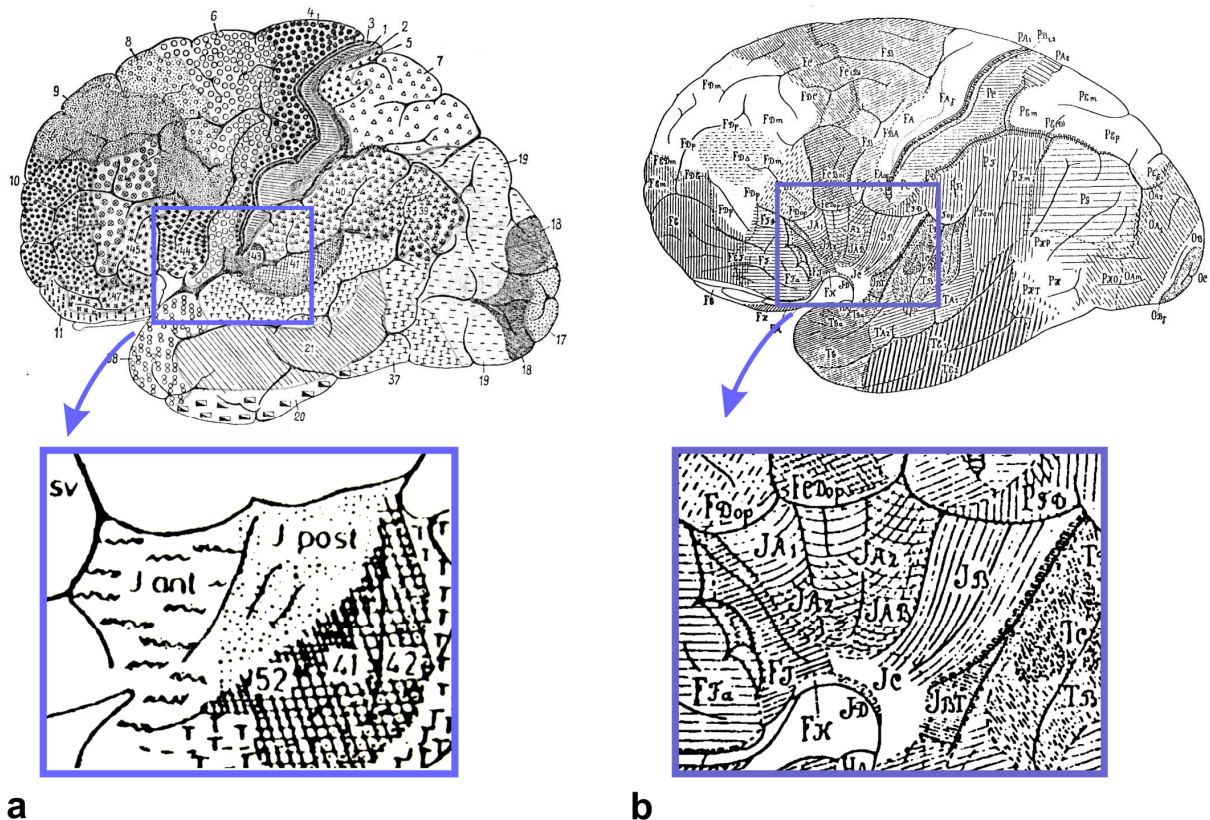


Abb. 2: Die klassischen zytoarchitektonischen Hirnkarten von **a** Brodmann (1909) und **b** von Economo und Koskinas (1925). **a** Die Inselrinde wird in eine vordere (agranuläre) und eine hintere (granuläre) Region unterteilt. **b** Auf der vorderen Inselrinde findet sich zusätzlich ein dysgranuläres Areal I_A.

In einer jüngeren, sehr einflussreichen Arbeit, die auf Untersuchungen an Affen basiert, wurde das Konzept der Granularität dann als Hauptkriterium für die mikrostrukturelle Differenzierung der Inselrinde explizit vorgeschlagen (Mesulam und Mufson, 1982). Die so entstandene Karte beschreibt eine zirkuläre Anordnung der kortikalen Areale um den Inselepol herum (vgl. Abb. 3). Diese Anordnung besteht aus einer allokortikalen polaren Region, die von einer agranulären Region gürtelförmig umgeben wird. Diese wird wiederum von einer dysgranulären Region ebenfalls gürtelförmig umschlossen. Die posteriore

- Einleitung -

Inselrinde besteht aus einer granulären Region, die an den dysgranulären Gürtel anschließt.

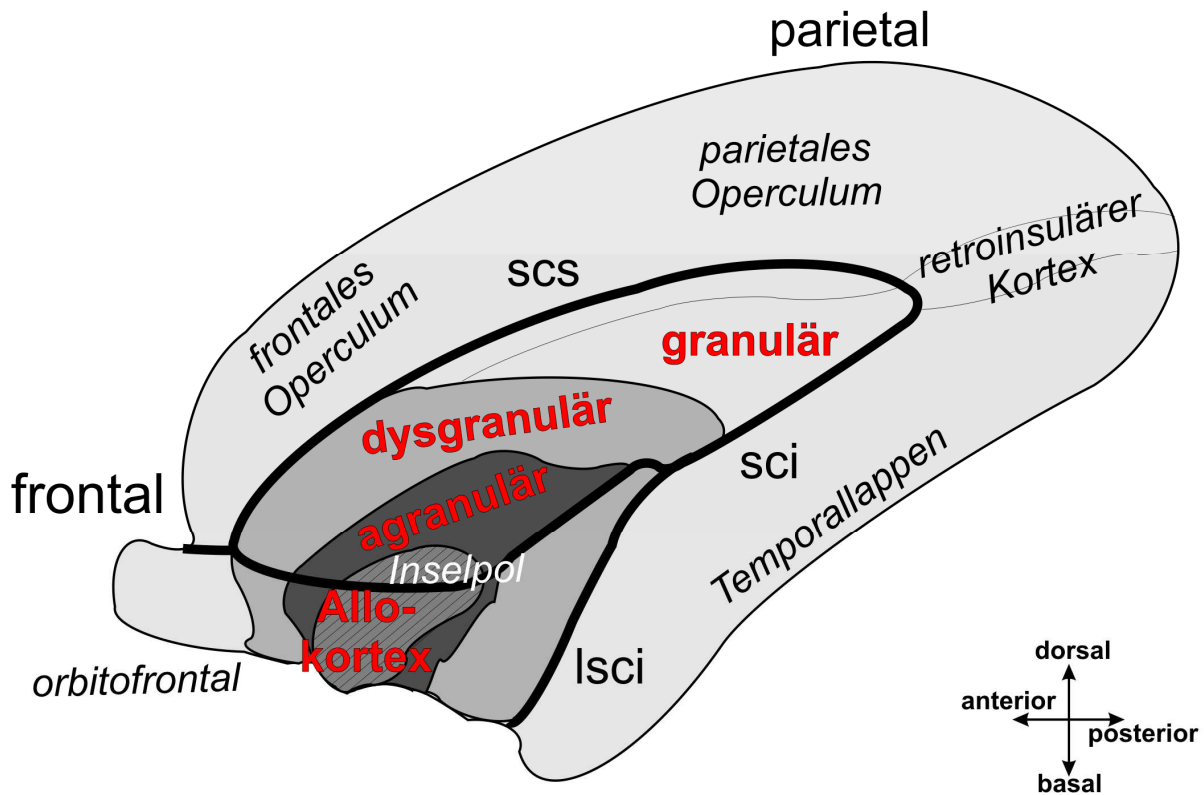


Abb. 3: Schematische zytoarchitektonische Karte der Inselrinde in Makaken nach Mesulam und Mufson (1982) mit Angabe der Nachbarschaftsbeziehungen. Die zytoarchitektonischen Entitäten sind in rot zugeordnet; scs Sulcus circularis superior; sci Sulcus circularis inferior; Isci lateraler Abzweig des Sulcus circularis inferior

Die Frage, ob diese mikrostrukturelle Unterteilung eine funktionelle Differenzierung der Inselrinde widerspiegelt, ist derzeit aus verschiedenen Gründen noch ungelöst. Zwar gibt es zahlreiche Daten zur Funktion der Insel, jedoch wurde bislang keine eindeutige funktionelle Differenzierung beschrieben (hierauf soll später eingegangen werden). Zum anderen ist der Vergleich zwischen konventionellen Hirnkarten und funktionellen Daten an sich schon problematisch. Erstens beruhen alle klassischen Hirnkarten ausschließlich auf einer visuellen Untersuchung von histologischen Schnitten aus extrem kleinen Stichproben. Dadurch sind diese Untersuchungsergebnisse höchst subjektiv und extrem von der Erfahrung der Untersucher abhängig. Unterschiede in den verwendeten Untersuchungskriterien und die biologische Variabilität zwischen den untersuchten Gehirnen führten dann wahrscheinlich zu den oben beschriebenen Unterschieden in den klassischen Karten, zumal die Stichproben zum großen Teil aus individuellen Gehirnen bestehen. Solche Unterschiede stellen aber ganz offensichtlich die Generalisierbarkeit

- Einleitung -

dieser Karten als anatomische Referenz in Frage (Zilles et al., 2003). Zweitens sind alle klassischen Hirnkarten nur als zweidimensionale Schemazeichnungen erhältlich. Sie können daher nicht problemlos mit den dreidimensionalen Datensätzen aus funktionellen Bildgebungsstudien verglichen werden. Darüber hinaus geben diese Atlanten keine Informationen zur interindividuellen Variabilität in Größe und Ausdehnung der verschiedenen Areale wieder, so dass der falsche Eindruck erweckt wird, dass eine bestimmte Stelle auf dem Kortex immer und in jedem Gehirn einem entsprechenden bestimmten Areal zugeordnet ist. Zuletzt muss noch darauf hingewiesen werden, dass viele anatomische Informationen aus Studien an Affen stammen. Dies trifft zum einen sicherlich auf nahezu alle Konnektivitätsstudien zu, betrifft aber auch die einflussreichste zytoarchitektonische Karte der Inselrinde (Mesulam und Mufson, 1982; Mesulam und Mufson, 1985). Obwohl eine grundsätzliche Vergleichbarkeit zwischen Menschen und anderen Primaten angenommen werden kann, so ist eine Extrapolation zwischen den Spezies – wie schon beschrieben – nicht unproblematisch und sollte daher mit Vorsicht betrachtet werden.

1.3 Funktion der Inselrinde und Problem der Zuordnung

Das Gefühl einer warmen Tasse Kaffee in der Hand lässt uns anderen Menschen gegenüber eine stärkere zwischenmenschliche Wärme fühlen und ihre Absichten als freundlicher einschätzen (Williams und Bargh, 2008). Wir können ebenfalls sensorische Reize aus unserem Körperinneren bewusst fühlen, die uns normalerweise verborgen bleiben, wie zum Beispiel unseren Herzschlag, den wir mit externen Rhythmen vergleichen können (Critchley et al., 2004). Zu guter Letzt können Borderline-Patienten kein Gefühl von Vertrauen in ein ökonomisches Handelsspiel einbringen. Sie untergraben damit eine mögliche Kooperation und verhindern folglich ein konstruktives Ergebnis (King-Casas et al., 2008). Auf den ersten Blick klingen diese drei Untersuchungsergebnisse vollkommen zusammenhanglos. Auf den zweiten Blick mag man vielleicht erkennen, dass sie alle die mehr oder weniger erfolgreiche Integration von Informationen aus verschiedenen funktionellen Systemen beschreiben. Beim Lesen der Studien fällt schließlich auf, dass alle drei die Inselrinde als Korrelat dieser Integration diskutieren.

Die Beteiligung der Inselrinde an der Verarbeitung einer großen Vielzahl von verschiedenen Stimuli wurde in zahlreichen Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronenemissionstomographie (PET) vor allem indirekt untersucht. Indirekt deswegen, weil die Insel selbst fast nie den Focus der Fragestellung darstellte, sondern meistens als „Nebenbefund“ mitberichtet wurde. Insbesondere wurde für diese Region dabei eine Beteiligung in der Schmerzverarbeitung (Alkire et al., 2004; Baumgartner et al.,

- Einleitung -

2006; Frot und Mauguiere, 2003; Ostrowsky et al., 2002), des Tastens (Deuchert et al., 2002; Kitada et al., 2005), des Temperaturempfindens (Craig et al., 2000; Hua et al., 2005), der Sprachverarbeitung (Bamiou et al., 2003), des Gleichgewichts (Fasold et al., 2002; Fink et al., 2003), in motorischen Aufgaben (Carey et al., 2005; Johansen-Berg und Matthews, 2002; Loubinoux et al., 2007), bei Gedächtnisaufgaben (Mayer et al., 2007; Soros et al., 2007), in der Geschmacks- und Geruchsempfindung (Kringelbach et al., 2004; Small und Prescott, 2005) sowie in der Verarbeitung von Emotionen und Empathie (Dolan, 2002; Phillips et al., 2003) gezeigt. Die Verarbeitung solch zahlreicher und unterschiedlicher Reize und Aufgaben in einem relativ kleinen Teil des Gehirns ist überraschend, mag aber zum Teil durch eine Integration von Informationen aus verschiedenen funktionellen Systemen erklärt werden. Integration bedeutet in diesem Falle, dass eine Region in der Verarbeitung vieler verschiedener Aufgaben aktiv ist. Dies kann zum Beispiel als grundlegende und allen Aufgaben gemeinsame Funktion, als Relais- und Verbindungsfunktion zwischen funktionellen Systemen oder als Zusammenfassen von Informationen zur gemeinsamen Repräsentation erklärt werden. Eine solche funktionelle Integration zwischen verschiedenen funktionellen Systemen wurde tatsächlich auch regelmäßig in der Inselrinde beschrieben (Chen, 2007; Craig, 2002; Critchley et al., 2004; Critchley, 2005; Dolan, 2002; Frith und Singer, 2008; Johansen-Berg und Matthews, 2002). Die Vielfalt an verarbeiteten Paradigmen und die nachgewiesene Rolle in der Integration verschiedener funktioneller Systeme führten sogar dazu, dass die Inselrinde als ein strukturelles Korrelat für das Bewusstsein interpretiert wurde (Craig, 2009).

Obwohl die Integration von Informationen aus verschiedenen Systemen für die Inselrinde vielfach beschrieben ist, gibt es ebenfalls Hinweise auf eine Differenzierung. Das bedeutet, dass die Inselrinde wahrscheinlich keine globale Funktion aufweist, sondern verschiedene Regionen der Insel bei unterschiedlichen Aufgaben aktiviert sind. Darauf deuten Untersuchungsergebnisse aus der Zytoarchitektonik und Konnektivität bei Affen sowie weitere funktionelle Bildgebungsstudien hin. So wurde berichtet, dass somatosensorische Stimuli eher auf der hinteren Inselrinde verarbeitet werden, wogegen olfaktorische oder emotionale Stimuli eher die vordere Inselrinde aktivieren (Augustine, 1996; Dolan, 2002; Dupont et al., 2003; Mesulam und Mufson, 1985; Ostrowsky et al., 2002; Shelley und Trimble, 2004; Wager und Barrett, 2004). Diese Zuordnung erfolgt meist entsprechend Brodmanns Arbeit, die die Inselrinde in einen vorderen und einen hinteren Teil aufteilt (Brodmann, 1909). Da eine genaue Zuordnung von Struktur und Funktion in der Inselrinde – wie beschrieben – bislang nicht eindeutig möglich ist, wird die Insel analog auch makroanatomisch in einen vorderen und einen hinteren Anteil aufgeteilt und die Aktivierungen entsprechend zugewiesen. Da die Zuteilung in einen vorderen und einen

- Einleitung -

hinteren Anteil einerseits sehr grob ist und andererseits nur bei einem Teil aller Studien angewendet wird, ist eine genauere Differenzierung jedoch schwierig.

In letzter Zeit haben erste Metaanalysen eine funktionelle Differenzierung der Inselrinde berichtet (Mutschler et al., 2009; Wager und Barrett, 2004). Die Ergebnisse unterlagen jedoch noch verschiedenen Problemen: Zum einen wurden in diesen Studien jeweils nur sehr wenige funktionelle Kategorien untersucht. Dies wird der beschriebenen Vielfalt an Funktionen in dieser Region aber kaum gerecht. Des Weiteren gab es in diesen Studien keine Möglichkeit, auf funktionelle Spezifität zu testen. Der Begriff der Spezifität wird hier gebraucht, da eine Region einerseits in mehrere funktionelle Kategorien involviert sein kann oder andererseits relativ spezifisch in der Verarbeitung einer bestimmten Kategorie involviert ist. Insbesondere gibt es sogenannte Hub-Regionen, die in einer Vielzahl von Aufgaben aktiv sind und wahrscheinlich Informationen zwischen verschiedenen funktionellen Systemen integrieren, weiterleiten und so deren weitere Verarbeitung indirekt steuern. Da gerade die Inselrinde als eine Region mit diesen Eigenschaften beschrieben wurde, sollte dies entsprechend berücksichtigt werden. Eine konventionelle Metaanalyse kann dies jedoch nicht, da hier nur die Beteiligung einer Region an einer Aufgabe untersucht wird. Trotz aller Hinweise auf eine funktionelle Differenzierung der Inselrinde bleibt ihre Organisation daher weitgehend unbekannt.

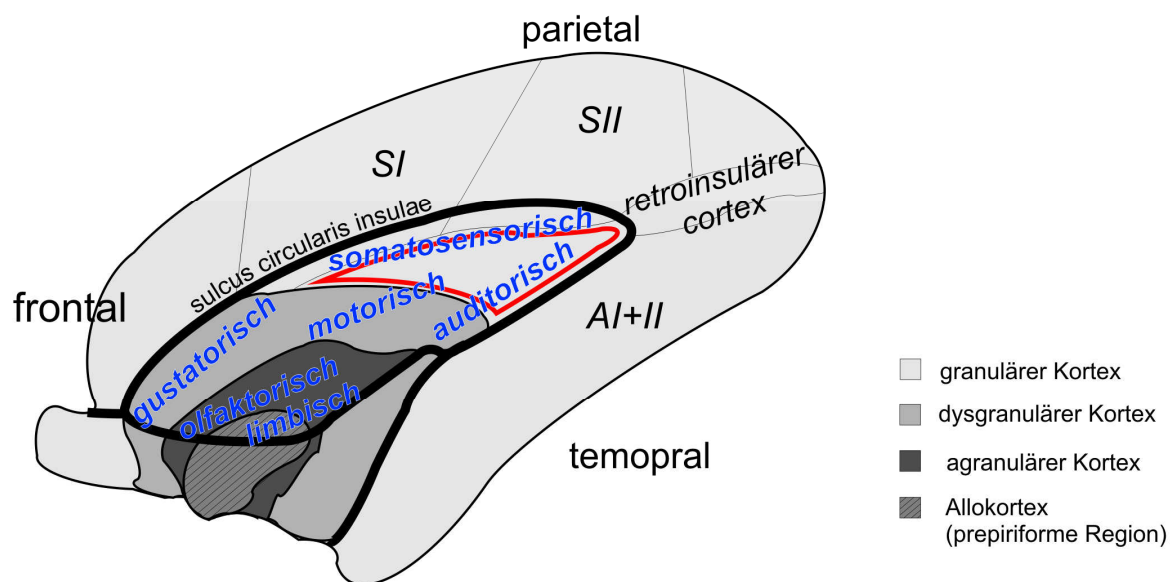


Abb. 4: Schematische Karte nach Mesulam und Mufson (1985) mit Bezug der vermuteten Funktionen zur Zytoarchitektonik. AI+II primärer und sekundärer auditorischer Kortex; SI+SII primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex. Die posteriore, granuläre Inselrinde ist in rot markiert

1.4 Tasten und die hintere Inselrinde

Metaanalysen stellen eine hervorragende Herangehensweise zur Untersuchung einer unbekanntem Differenzierung einer Hirnregion dar, da sie die Möglichkeit bieten, sehr viele verschiedene funktionelle Kategorien zu kartieren und direkt miteinander zu vergleichen. Darüber hinaus hat diese Methode durch die Untersuchung von Daten aus verschiedenen Bedingungen, Stimuli und Probanden eine hohe Reliabilität, da Ausreißer und Variationen weniger ins Gewicht fallen (Derrfuss et al., 2005; Joseph, 2001; Nickel und Seitz, 2005). Trotzdem gibt es methodische Grenzen, die eine Interpretation der Ergebnisse erschweren. So sind Metaanalysen zwangsläufig direkt abhängig von den Studien, die in die Analyse einbezogen wurden. Manche Stimuli sind jedoch nur schwer einzelnen Kategorien zuzuordnen oder unterliegen einer Verzerrung durch eine bevorzugte oder allgemein übliche Art der Untersuchung. Ein Beispiel hierfür ist das Tasten, also die Kombination aus Bewegen und Fühlen.

Für die hintere Inselrinde ist eine Beteiligung an somatosensorischer Verarbeitung beschrieben (Augustine, 1996; Dijkerman und de Haan, 2007; Mesulam und Mufson, 1985; Shelley und Trimble, 2004). Jedoch sind zahlreiche Studien nicht nur auf reines passives Fühlen beschränkt, sondern beinhalten zu einem mehr oder weniger großen Umfang auch motorische Komponenten (Deuchert et al., 2002; Kitada et al., 2005; Reed et al., 2004). Diese motorischen Komponenten sind zum Teil durch ein aktives Abtasten oder sogar nur durch einen Gegendruck zum Stimulus bedingt. Ähnliche Effekte gelten auch für motorische Studien. Hier ist nicht nur die Propriozeption eine ständige Quelle sensorischer Verarbeitung, sondern auch das zwangsläufige sensorische Feedback, das zum Beispiel beim Drücken eines Knopfes auftritt. Ein zusätzliches Problem für Metaanalysen ergibt sich dadurch, dass somatosensorische Studien meistens durch Stimulation der rechten Hand getestet werden. Dies ist im Prinzip bei Rechtshändern und einer entsprechenden Fragestellung eine adäquate Methode zur Testung, führt aber in Metaanalysen zu einem starken Bias mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine falsch positive Lateralisierung. Eine absolut saubere Trennung von Sensorik, Motorik sowie eine mögliche Lateralisierung kann daher in Metaanalysen nicht problemlos untersucht werden. Die Untersuchung kann hier hauptsächlich Hinweise geben, aber aufgrund der Studienlage kaum vollständige Ergebnisse liefern.

Interessant ist dieses Dilemma auch im Hinblick auf die Zuordnung zu zytoarchitektonisch definierten Arealen. So wurde insbesondere der granulären Inselrinde eine Funktion in der Verarbeitung somatosensorischer Stimuli regelmäßig zugeordnet (Augustine, 1996; Mesulam und Mufson, 1985; Shelley und Trimble, 2004). Diese Zuordnung beruht darauf,

dass Aktivierungen durch somatosensorische Stimuli meist hinter dem Sulcus centralis insulae oder um ihn herum lokalisiert sind. Zudem konnte durch Einzelzelleitungen in Affen für die hintere Inselrinde und zum Teil für den granulären Anteil diese somatosensorische Verarbeitung gezeigt werden (Coq et al., 2004; Robinson und Burton, 1980; Schneider et al., 1993; Zhang et al., 1999). Interessanterweise gibt es jedoch auch Studien, die eine motorische Aktivität eher auf der zentralen Inselrinde berichten (Mesulam und Mufson, 1985 (siehe Abb. 4); Mutschler et al., 2009). Zudem wurde in einer anderen Studie für die hintere Inselrinde eine größere Rolle in der Schmerzverarbeitung als in der Verarbeitung somatosensorischer Stimuli beschrieben (Frot et al., 2007). Es stellt sich daher die Frage, ob Sensorik, Motorik und Sensomotorik zum einen im granulären Anteil der Insel repräsentiert sind und zum anderen auf der Inselrinde getrennt werden können. Zur genaueren Untersuchung sowie zur Charakterisierung der hinteren Inselrinde wäre in diesem Fall eine hochauflösende funktionelle Bildgebungsstudie erforderlich, die explizit Motorik, Sensorik und Sensomotorik testet.

1.5 Aufbau und Ziel dieser Arbeit

In Übereinstimmung mit verschiedenen funktionellen Studien kann man annehmen, dass die Inselrinde keine funktionell homogene Region darstellt. Dies spiegelt sich auch in einer konsistent beschriebenen mikrostrukturellen Differenzierung wider. Jedoch ist die Organisation dieser funktionellen Differenzierung der Inselrinde weitgehend unbekannt und Daten über die mikrostrukturelle Differenzierung der menschlichen Inselrinde sind uneinheitlich und nicht direkt mit funktionellen Erkenntnissen vergleichbar. In der vorliegenden Arbeit sollen daher mittels eines multimodalen Ansatzes Struktur-Funktionsbeziehungen in der Inselrinde untersucht werden, um die Frage nach einer Differenzierung der Inselrinde sowie ihrer funktionellen Integration zu beantworten. Da insbesondere dem posterioren Anteil – wie beschrieben – sowohl eine Beteiligung an somatosensorische Verarbeitung (Augustine, 1996; Dijkerman und de Haan, 2007; Mesulam und Mufson, 1985) als auch eine eigene zytoarchitektonische Entität (Brodmann, 1909; Mesulam und Mufson, 1985; von Economo und Koskinas, 1925) zugeschrieben wurde, wird der Focus der Untersuchung auf diese Region gelegt.

Im ersten Teil wird die Untersuchung der funktionellen Differenzierung und Integration mittels einer sehr großen Metaanalyse dargestellt. Dazu wurden 1768 Experimente aus 13 Kategorien mittels einer konventionellen Aktivations Likelihood Estimation (ALE) Analyse und einer neuen, modifizierten ALE-Analyse, die auf funktionelle Spezifität testet, untersucht. Die Kategorien wurden auf der Inselrinde kartiert und sowohl zu funktionellen Domänen zusammengefasst als auch auf Überlagerung (also funktionelle Integration) hin untersucht.

- Einleitung -

Anschließend wurde sowohl eine Kartierung der Differenzierung der Inselrinde in diese Domänen als auch eine Kartierung der funktionellen Integration durchgeführt.

Im zweiten Teil wird die strukturelle Differenzierung und Charakterisierung der hinteren Inselrinde untersucht. Dazu wurden in zehn post-mortem Gehirnen zellkörpergefärbte Paraffinschnitte einer untersucherunabhängigen quantitativen zytoarchitektonischen Analyse unterzogen (Schleicher et al., 2005). Die Resultate dieser Kartierung wurden dann in einen stereotaktischen Referenzraum überführt und quantitative dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten berechnet, die direkt mit funktionellen Daten verglichen werden können (Toga et al., 2006; Zilles et al., 2002).

Im dritten Teil wurde schließlich das oben beschriebene Problem des Tastens untersucht. Wie beschrieben, ist es wahrscheinlich, dass die Metaanalyse zur genauen Lokalisierung und Trennung von Fühlen, Bewegen und Tasten keine eindeutige Aussage machen kann. Genau diese Trennung und Lokalisierung wäre aber für einen Vergleich mit der zytoarchitektonischen Karte der hinteren Inselrinde von besonderem Interesse. Daher wurde eine fMRT-Studie an 31 Probanden durchgeführt, in der Fühlen, Bewegen und Tasten getrennt waren und jeweils für die rechte, die linke und beide Hände untersucht wurde. Die resultierenden Daten wurden dann mit denen der Metaanalyse und den strukturellen Karten verglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Arbeitshypothese verfolgt, dass die Inselrinde funktionell differenziert ist und der hintere Teil besonders an sensomotorischer Verarbeitung beteiligt ist. Weiter wurde angenommen, dass die hintere Inselrinde durch eine granuläre Mikrostruktur und eine bevorzugte somatosensorische Verarbeitung charakterisiert ist und sich dadurch von den vorderen Anteilen abgrenzen lässt.

2 Material und Methoden

2.1 Metaanalyse zur Funktion der Inselrinde

2.1.1 Auswahl der Originalarbeiten und verwendete Datenbanken

Eine Metaanalyse stellt – wie beschrieben – eine hervorragende Methode dar, um die funktionelle Differenzierung und Integration in einer Hirnregion zu untersuchen. Jedoch ist das Ergebnis direkt von der Auswahl und der Anzahl der Studien sowie der Güte der Untersuchungen abhängig. Folglich war die Grundlage des vorliegenden Experimentes sowohl eine sorgfältige Auswahl an Originalarbeiten als auch eine ausreichende Menge derselben. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden sowohl die BrainMap-Datenbank (Fox et al., 2005; Laird et al., 2005b; Laird et al., 2009; www.brainmap.org) als auch PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) nach Experimenten durchsucht, die die funktionellen Kategorien untersucht haben, an denen wir interessiert waren.

PubMed ist eine Datenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI) der US National Library of Medicine und des National Institute of Health (NIH), in der nahezu alle Forschungsarbeiten im Feld der Neurowissenschaften aufgeführt sind. BrainMap ist eine frei zugängliche Datenbank des Research Imaging Centers am University of Texas Health Science Center at San Antonio (UTHSCSA), in der funktionelle Bildgebungsstudien speziell für Metaanalysen zugänglich sind. Diese Datenbank macht es sich zu Nutze, dass in Veröffentlichungen funktioneller Bildgebungsstudien die Maxima der gefundenen Aktivierungen in Form von stereotaktischen Koordinaten berichtet werden. Diese Koordinaten werden mit einer Beschreibung des Experiments zur weiteren koordinatenbasierten Metaanalyse gespeichert. Diese Beschreibung besteht aus der Definition ihrer Paradigmen, ihrer experimentellen Bedingungen, Informationen über die Probanden (Anzahl, Alter, Geschlecht, ggf. Erkrankungen) und einer Zuordnung zu einer Ontologie von verschiedenen Verhaltensdomänen (wie zum Beispiel „Kognition“ oder „Perzeption“ als erste Ebene mit weiteren spezifischeren Unterteilungen auf zweiter und dritter Ebene). Hierdurch und mittels einer zusätzlichen kurzen Beschreibung können einzelne Experimente mit Ihren Koordinaten gezielt gesucht und zusammengefasst werden (Fox et al., 2005; Laird et al., 2009). Dadurch, dass diese Datenbank keine inhaltliche Beschränkung der funktionellen Bildgebungsstudien (und damit keine Spezialisierung auf eine bestimmte funktionelle Kategorie) hat, repräsentiert sie einen breiten Querschnitt an veröffentlichten Bildgebungsstudien. In BrainMap waren zum Zeitpunkt der Studie insgesamt 7156 Experimente gelistet. Alle Studien, die für diese Analyse zusätzlich aus

PubMed extrahiert wurden, wurden in die BrainMap Datenbank eingegeben und sind in den 7156 dort gelisteten Experimenten bereits enthalten.

2.1.2 Definition der Kategorien und Domänen

Von allen hier untersuchten Kategorien war a priori regelmäßig berichtet worden, dass sie den insulären Kortex aktivieren. Eine Kategorie wird durch die Schnittmenge aller Studien und Paradigmen beschrieben, die in sie eingehen. So enthält z.B. eine Kategorie „Schmerzverarbeitung“ nur Studien, die auf irgendeine Art und Weise die Verarbeitung von Schmerzreizen untersuchen. Alle Studien waren normale Kartierungsstudien, d.h. es wurde die normale Gehirnfunktion bei gesunden erwachsenen Probanden ohne Einfluss von Medikamenten oder Drogen untersucht. Untersucht wurden sowohl Baselinekontraste (d.h. es wurde die Aktivität während einer Aufgabe mit der Aktivität in Ruhe verglichen) als auch relative Kontraste (dabei wird die jeweilige Aktivität zweier Aufgaben verglichen). Die relativen Kontraste mussten dabei eindeutig die zu untersuchende Kategorie widerspiegeln. So wurde zum Beispiel „Fingertippen gegen Ruhe“ als Baselinekontrast angesehen, der motorische Aktivität widerspiegelt, während „Fingertippen als Antwort auf Aufmerksamkeitsaufgaben gegen zufälliges Fingertippen“ als relativer Kontrast, der Aufmerksamkeit beschreibt, gewertet wurde. „Fingertippen als Antwort auf Aufmerksamkeit gegen Ruhe“ wurde dagegen als Experiment nicht berücksichtigt, da sich in diesem Paradigma motorische Aktivität und Aktivität bei Aufmerksamkeit nicht trennen lassen. Für die hier beschriebene Metaanalyse wurden so insgesamt 1768 Experimente mit 11796 Probanden aus 811 Forschungsartikeln gesammelt, was im Vergleich zu bisherigen Metaanalysen eine sehr große Menge darstellt. Die untersuchten Kategorien sind in Tabelle 1 aufgelistet.

- *Material und Methoden* -

Kategorie	Anzahl Forschungsartikel	Anzahl Probanden	Anzahl Experimente
Emotionen	83	1383	195
Empathie	46	657	120
Geruchssinn	12	175	31
Geschmackssinn	13	162	31
Interozeption	43	638	106
Schmerzverarbeitung	46	573	79
Somatosensorik	34	421	46
Motorik	64	731	125
Aufmerksamkeit	125	1918	264
Sprache	129	1704	297
Sprechen	51	709	130
Arbeitsgedächtnis	96	1537	213
Gedächtnis	69	1188	131
Summe	811	11796	1768

Tab. 1: In der Analyse untersuchte Kategorien und die Anzahl der einzelnen Forschungsartikel, Probanden und Experimente.

Emotionen: Alle Experimente, die diese Kategorie definierten, lösten Emotionen in den Probanden aus. Dies wurde erreicht, indem den Probanden emotionale Bilder präsentiert wurden, mit denen z.B. Angst, Ekel oder Freude ausgelöst werden können oder indem sich die Probanden Situationen vorstellten bzw. sich an solche erinnerten, die Emotionen auslösten. In keinem Falle sollten Emotionen anderer Personen beurteilt werden.

Empathie: Diese Kategorie wurde definiert durch das Erkennen von Emotionen in anderen. Empathie als das Einfühlen oder Mitfühlen wurde ausgelöst, indem Emotionen aus Gesichtern abgelesen werden sollten, sich die Probanden in eine emotionale Situation anderer versetzen sollten oder indem in anderen Menschen Schmerzen ausgelöst wurden.

Geruchssinn: Für diese Kategorie wurden Studien gesammelt, in denen den Probanden Gerüche präsentiert wurden. In keinem Falle wurden jedoch Geruchsstoffe präsentiert, die eine trigeminale Reizung und damit Brennen oder Schmerzen auslösen und somit nicht von somatosensorischen oder schmerzhaften Reizen trennbar wären.

Geschmackssinn: Zur Untersuchung des Geschmackssinnes wurden Studien gesammelt, in denen die Probanden verschiedene Geschmacksstoffe in Lösung zu testen bekamen.

Interozeption: Allgemein als das Empfinden von körperlichen Zuständen verstanden wurde Interozeption hier definiert als viszerale Empfindungen, Hunger, Durst, sexuelle Erregung, Luftnot oder die Änderung der Körperkerntemperatur durch Überwärmung oder Unterkühlung. Interozeption ist damit klar von somatosensorischen Empfindungen als auch von Emotionen getrennt.

Schmerzverarbeitung: Alle Experimente, in denen den Probanden Schmerzreize appliziert wurden, wurden in diese Kategorie aufgenommen. Als klare Abgrenzung zu Empathie

- Material und Methoden -

wurden dabei Situationen, in denen die Probanden Bilder von schmerzhaften Situationen oder Schmerzen anderer Personen sahen, ausgeschlossen.

Somatosensorik: Alle Studien, die taktile nicht schmerzhaft empfindungen untersuchten, wurden in diese Kategorie eingeschlossen. Jegliche viszerale Stimulation wurde ausgeschlossen, um eine klare Abgrenzung zur Interozeption zu garantieren. Unglücklicherweise wird in den meisten Studien zur taktilen Verarbeitung die rechte Seite getestet, sei es in taktilen Diskriminierungsaufgaben, die hier nur als Baselinekontraste mit einbezogen wurden oder bedingt durch aufwendige Aufbauten, die die Untersuchung der Somatosensorik in der funktionellen Bildgebung erschweren. Jegliche Lateralisierung muss daher vorerst als Artefakt gewertet werden und bedarf zusätzlicher Untersuchung. Unter Berücksichtigung dieser Problematik sind die Ergebnisse trotzdem gut interpretierbar.

Motorik: Alle Paradigmen, in denen sich die Probanden bewegen mussten, wurden in diese Kategorie aufgenommen, solange die Bewegung der einzige getestete Unterschied zwischen den untersuchten Bedingungen war. Da die Größe der Bewegungen in der funktionellen Bildgebung eingeschränkt ist, handelt es sich fast ausschließlich um Feinmotorik. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei jeder Bewegung eine sensorische Kontrolle vorliegt, sei es durch Propriozeption oder durch sensorische Stimuli beim Fingertippen. Diese zwangsläufige Kombination bedingt, dass das sensorische und das motorische System nur unzureichend voneinander trennbar sind. Auch diese Kategorie bedarf zur Interpretation einer weiteren Untersuchung.

Aufmerksamkeit: Aufmerksamkeit wurde durch Aufgaben definiert, bei denen eine bestimmte Aufgabe korrekt und trotz möglicher Ablenkungen ausgeführt werden sollte. Dazu gehören Standardtests wie Stroop, Flanker, Go/No-Go, Switching tasks und cued tasks, sowie Sortieren, Vergleichen und räumliche Aufmerksamkeit. Natürlich muss bei all diesen Tests die Aufgabenstellung im Gedächtnis behalten werden, jedoch wird eigentlich keine Gedächtnisleistung abgefragt, sondern das konstante und möglichst fehlerfreie Anwenden dieser Aufgabenstellung über eine längere Zeit.

Sprache: Sprache wurde in diesem Experiment definiert als jegliche Art von Sprachleistung, die nicht mit dem motorischen Sprechakt zu tun hat. Dazu gehörten syntaktische, semantische, phonologische und orthographische Entscheidungen, so wie das Hören von Sprache. In verschiedenen linguistischen Modellen und Theorien werden diese hier eingeschlossenen Experimente zum Teil sehr fein unterteilt, was in einer außerordentlich komplexen Definition und Charakterisierung der Sprachverarbeitung resultiert. Eine solche Feinunterteilung kann und soll aber nicht Ziel dieser Arbeit sein, die eine grundsätzliche Untersuchung der Inselrinde anstrebt. Vielmehr soll hier der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die Inselrinde in der Sprachverarbeitung im Allgemeinen (Bamiou et al., 2003;

Price, 2000) eine Rolle spielt. Besonderer Wert wurde aber auf eine strikte Trennung zwischen Sprachverarbeitung und dem Sprechakt gelegt. Diese wurde dadurch erzielt, dass jegliche Experimente, in denen aktives Sprechen gegen Ruhe verglichen wurde, dem Sprechakt zugewiesen wurden. Alle Experimente, in denen Sprechen keine Rolle spielte oder in denen eine gesprochene Aufgabe mit einer gesprochenen Kontrollaufgabe verglichen wurde, wurden dagegen in diese Sprachkategorie aufgenommen.

Sprechen: Diese Kategorie wurde definiert durch Aufgaben, die jegliche Art von aktivem Sprechen gegen Ruhe verglichen. Eingeschlossen wurden alle Experimente, die jegliche Artikulation von Texten, Sätzen, Wörtern oder Silben testeten.

Arbeitsgedächtnis: Arbeitsgedächtnis wurde definiert durch Experimente, in denen Probanden für kurze Zeit Informationen encodieren und richtig wiedergeben mussten. Die Menge der neu gelernten Informationen konnte dabei beträchtlich sein, da keine Notwendigkeit bestand, sich diese über einen längeren Zeitraum zu merken. Experimente, die diese Kategorie definierten, testeten folglich das Kurzzeitgedächtnis, Encodierung und Abrufen von Informationen. Ein Beispiel dafür ist der n-back Task, in dem eine Sequenz an Informationen gezeigt wird und die Probanden die aktuelle Information mit einer vorhergehenden vergleichen müssen.

Gedächtnis: Die Definition dieser Kategorie erfolgte durch Experimente, die das Abrufen gelernter Informationen testeten. Im Gegensatz zu der Definition von Arbeitsgedächtnis wurden hierbei Informationen abgefragt, die die Probanden vor dem Experiment gelernt hatten. Dazu gehörten das Abfragen von Allgemeinwissen sowie das Abfragen von Begriffen, die die Probanden vor dem Experiment sahen oder auswendig lernen mussten.

2.1.3 Statistische Auswertung

Innerhalb jeder Kategorie wurden die in den einzelnen Experimenten berichteten Koordinaten auf signifikante Konvergenz untersucht. Dies geschah mit Hilfe der Activation Likelihood Estimation (ALE) Methode (Turkeltaub et al., 2002): Als zu Grunde liegende Idee werden die zu untersuchenden Koordinaten nicht als eindeutige Punkte im Raum gewertet, sondern stellen das Zentrum einer Wahrscheinlichkeitsverteilung der Lokalisation der „echten“ Aktivierungsmaxima dar. Diese Wahrscheinlichkeitsverteilung wird mittels einer dreidimensionalen Gauß'schen Funktion modelliert (Laird et al., 2005a). Durch diese Darstellung wird zum einen berücksichtigt, dass die Koordinate das Maximum einer dreidimensionalen Aktivierung darstellt. Zum anderen wird hierdurch berücksichtigt, dass die Lokalisation dieses Maximums per se mit einer Unsicherheit verbunden ist. So ist die Lokalisation der berichteten Koordinaten immer beeinflusst durch die inter-individuelle Variabilität der Lokalisation in den einzelnen Probanden sowie durch die Variabilität

verschiedener Normalisierungsstrategien. Sowohl der Anteil der Variabilität, der von der Stichprobengröße abhängig ist, als auch der Anteil, der relativ konstant durch verschiedene Normalisierungsstrategien verursacht wird, beeinflussen damit die Größe der Unsicherheit. Entsprechend wird die Wahrscheinlichkeitsverteilung anhand dieser Faktoren modelliert (Eickhoff et al., 2009). Diese Modellierung wird durch eine Anpassung der Größe des FWHM (Full Width Half Maximum – beschreibt die Größe der Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsverteilung) erreicht und hängt direkt von der Anzahl der Probanden pro Experiment ab. Sie wird daher für jedes Experiment einzeln berechnet (Eickhoff et al., 2009). Anschließend wird aus allen Experimenten einer zu untersuchenden Kategorie eine „Activation Likelihood Estimate“ (ALE), also die Schätzung der Wahrscheinlichkeit einer Aktivierung, für jeden Voxel berechnet. Diese Schätzung der Wahrscheinlichkeit über alle Experimente ist dabei die Vereinigungsmenge der Wahrscheinlichkeiten der einzelnen Experimente. Die so berechneten ALE-Karten wurden dann auf überzufällige Aktivierungen getestet.

2.1.4 Konventionelle Activation Likelihood Estimation (ALE) Analyse

Die ALE-Karten der Kategorien wurden bei der konventionellen Analyse auf statistisch signifikante Konvergenz der Voxel, die in der Verarbeitung der Aufgabe involviert waren, untersucht. Die Nullhypothese, gegen die die ALE-Karten getestet wurden, stellte den Fall dar, dass es keinen Zusammenhang zwischen den Aktivierungen der einzelnen getesteten Experimente gibt (Eickhoff et al., 2009). In diesem Fall haben die Ergebnisse der Experimente gar keine räumliche Konvergenz und folglich eine zufällige Beziehung zueinander. Um diese Hypothese zu schätzen, wurde aus jedem Experiment ein zufälliger Voxel gezogen und der ALE-Wert für diese gezogenen Voxel berechnet. Dies wurde 200.000×10^5 Mal wiederholt (1×10^5 Mal für jeden der ~ 200.000 Voxel pro Experiment), um eine zufällige Nullverteilung zu generieren, gegen die die ALE-Karten dann getestet werden konnten (Eickhoff et al., 2009). Für die resultierenden ALE-Wahrscheinlichkeitskarten wurde dann ein Schwellenwert von $p < 0.05$ gesetzt, der für multiple Vergleiche Clusterlevel korrigiert wurde.

2.1.5 Kartierung spezifischer funktioneller Aktivierungen

Die ALE-Karten wurden ebenfalls auf eine statistisch höhere Konvergenz der Aktivierungen untersucht, als es zwischen zufällig ausgewählten Studien aus der BrainMap-Datenbank zu erwarten wäre. Diese Datenbank beinhaltet – wie beschreiben – eine große, vielfältige und randomisierbare Auswahl an Studien. Die Nullhypothese stellte hier den Fall dar, dass die Konvergenz zwischen den getesteten Experimenten genauso groß sei wie zwischen zufällig

ausgewählten Experimenten. Eine Konvergenz zwischen zufällig ausgewählten Experimenten wird in Regionen bestehen, die in die Verarbeitung vieler verschiedener Aufgaben involviert und damit nicht spezifisch für eine bestimmte Kategorie sind. Hierdurch wird das Vorkommen von Hub-Arealen berücksichtigt. Diese Areale sind an zahlreichen Aufgaben beteiligt und dienen wahrscheinlich der Weiterleitung und Integration von Informationen aus verschiedenen Kategorien. Folglich werden sie in einem Teil der Studien – bedingt durch bestimmte Paradigmen oder weniger streng gefasste Kontraste – aktiviert sein, obwohl sie nicht spezifisch für die getestete Kategorie sind. Hierdurch sind sie in der zu testenden Kategorie unterrepräsentiert, während sie in einer zufälligen Auswahl aus Experimenten überrepräsentiert sind. Folglich können sie durch eine Null-Verteilung aus zufällig gezogenen Experimenten kontrolliert werden. Um die Null-Verteilung zu generieren wurde die gleiche Anzahl an Experimenten, die auch untersucht werden sollte, zufällig aus der Datenbank gezogen, eine ALE-Karte berechnet und gespeichert. Dieser Vorgang wurde 1×10^5 Mal wiederholt, und die zu testende ALE-Karte anschließend gegen die so generierte Null-Verteilung getestet. Auch hier wurde für die resultierenden ALE-Wahrscheinlichkeitskarten ein Schwellenwert von $p < 0.05$ gesetzt, der für multiple Vergleiche Clusterlevel korrigiert wurde.

2.1.6 Auswertung und Interpretation

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde eine anatomische Maske der Inselrinde herangezogen, die ausschließlich die graue Substanz der Insel umfasst. Diese wird durch den anterioren, den superioren und inferioren Teil des Sulcus circularis insulae, die Capsula extrema, sowie die Inselzisterne begrenzt. Aktivierungen innerhalb dieser Maske wurden dann auf das MNI-Referenzgehirn (MNI-Single-Subject-Template (Collins et al., 1994; Evans et al., 1992; Holmes et al., 1998)) projiziert. Von diesem Referenzgehirn wurden der Temporallappen sowie das parietale und frontale Operculum entfernt, um einen freien Blick auf die Inselrinde zu erhalten und so unmittelbar die topographischen Beziehungen zwischen den gefundenen Aktivierungen auf der Insel untersuchen zu können (siehe Abb. 5). Alle Aktivierungen wurden zusätzlich mit Hilfe der Anatomy Toolbox (Eickhoff et al., 2005) auf ein tatsächliches Maximum auf der Inselrinde untersucht, um Spillover-Effects (Aktivierungen in benachbarten Regionen, die in die zu untersuchende Region ausstrahlen, ohne dass diese beteiligt wäre) zu kontrollieren.

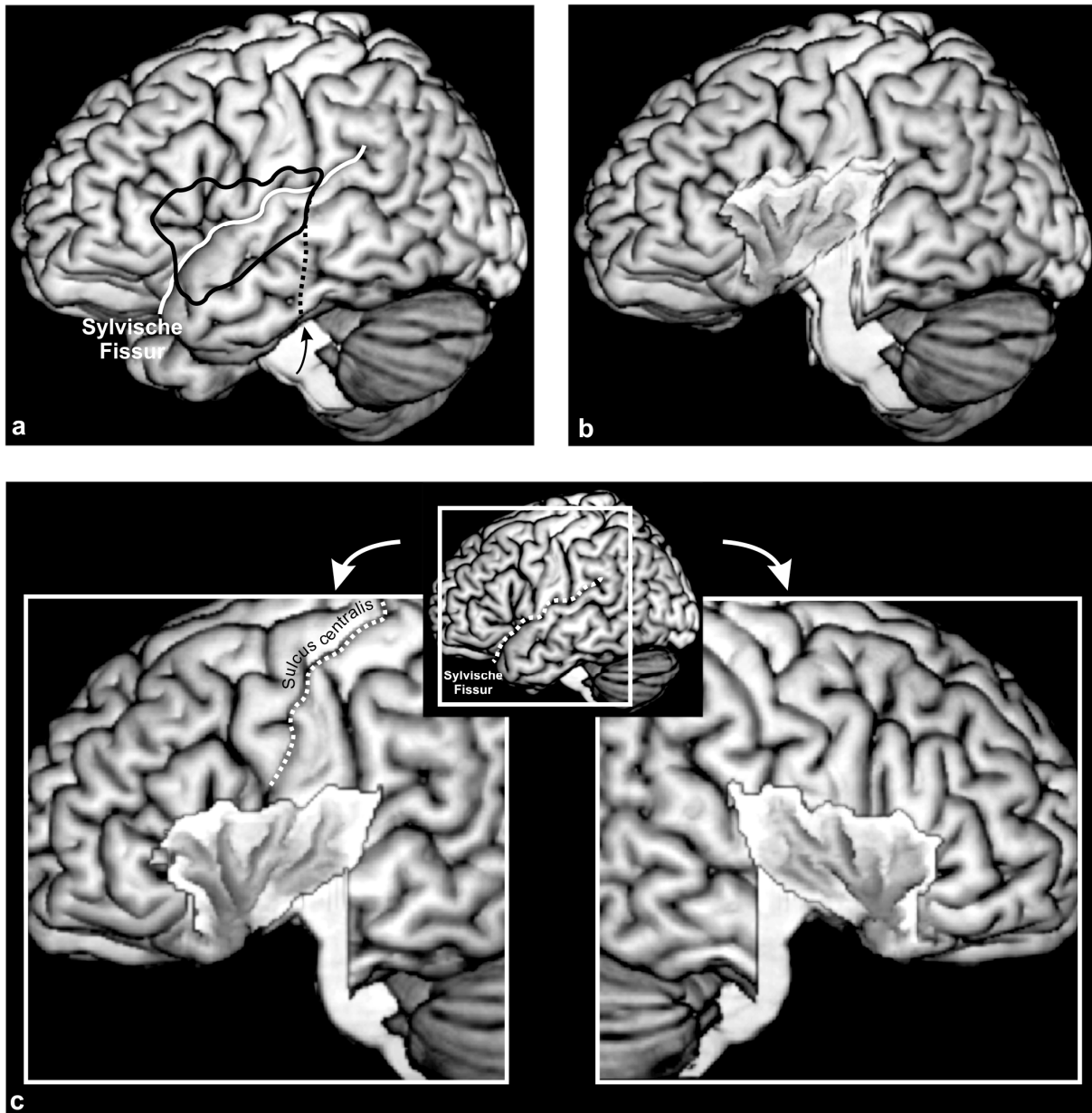


Abb. 5: Visualisierung der Inselrinde. **a** Die schwarze Umgrenzungslinie zeigt die Ausdehnung der Insel. Temporallappen, frontales und parietales Operculum wurden entfernt (siehe Pfeil, gestrichelte Linie und Umgrenzungslinie), um **b** die Insel sichtbar zu machen. Die resultierende Ansicht **c** kann dann dazu verwendet werden, um Ergebnisse zur weiteren Analyse auf die Insel zu projizieren.

Bei der Untersuchung auf eine funktionelle Differenzierung muss man davon ausgehen, dass sich bestimmte Kategorien per se sehr ähnlich sind und einen sich ergänzenden Charakter haben, da sie zu einem gemeinsamen funktionellen System gehören. So ergänzen sich zum Beispiel Geruchs- und Geschmackssinn beim Genuss eines gesüßten Kaffees zu einem kompletten „Geschmackserlebnis“. Da zwischen einzelnen Kategorien eines funktionellen Systems folglich zum Teil deutliche funktionelle Schnittstellen existieren, wurden sie weiterhin zu Domänen zusammengefasst. Diese Sichtweise entspricht einer in den Neurowissenschaften allgemein akzeptierten Ontologie. Dies wird der Tatsache

- Material und Methoden -

gerecht, dass zum Beispiel die unter Kognition zusammengefassten Kategorien Gedächtnisleistungen und Sprache nicht nur gemeinsame Schnittstellen haben, sondern beide zum Teil durch gleiche Paradigmen getestet werden können. So ist Semantik nicht nur ein Begriff aus der Sprachforschung, sondern semantische Tests können auch verwendet werden, um das Langzeitgedächtnis zu testen (Frackowiak et al., 1997). Auf dieser Grundlage wurden vier Domänen definiert und die assoziierten Aktivierungen auf der Inselrinde kartiert. Die Zuordnung der einzelnen Kategorien zu den funktionellen Domänen ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Domäne	Kategorien
Limbisch	Emotionen und Empathie
chemische Sinne	Geschmackssinn und Geruchssinn
Kognitiv	Aufmerksamkeit, Sprache, Sprechen, Arbeitsgedächtnis, Gedächtnis
Sensomotorisch	Interozeption, Somatosensorik, Schmerzverarbeitung, Motorik

Tab. 2: Zuordnung der Kategorien zu den Domänen. Diese repräsentieren wiederum funktionelle Systeme.

Um eine mögliche Differenzierung der Inselrinde durch die Aktivierungen der Domänen zu berechnen, wurden die spezifischen Aktivierungen der Kategorien aufsummiert und die Lokalisation der resultierenden Aktivierungen untereinander verglichen. Die spezifischen Aktivierungen geben die Regionen wieder, die höchstwahrscheinlich unmittelbar an der Verarbeitung der Paradigmen beteiligt sind und daher signifikant häufiger aktiviert sind als dies bei einer zufälligen Auswahl von Studien der Fall wäre. Hierdurch werden Integrationsareale – wie z.B. Hub Regionen – nicht in der Analyse berücksichtigt. Um eine mögliche Differenzierung zu untersuchen ist genau dieser Effekt gewünscht, da die in der konventionellen Analyse enthaltenen Integrationsareale wahrscheinlich in mehreren Domänen aktiviert sind. Diese Eigenschaft der Integrationsareale vermeidet daher die Untersuchung einer möglichen Differenzierung. Um das gesamte Ausmaß der durch die Domänen spezifisch aktivierten Regionen kartieren zu können, wurden die spezifischen Aktivierungen aufsummiert. Eine Konjunktion würde dagegen nur die Gemeinsamkeiten berechnen, die die durch die Domänen spezifisch aktivierten Regionen unterschätzen würde (z.B. durch mögliche Somatotopieeffekte). Verbleibende Überlagerungen zwischen den Domänen wurden keiner Domäne zugewiesen. So wird die Geschmacksverarbeitung durch Applikation von Flüssigkeiten in den Mund getestet, was eine somatosensorische Aktivierung bedingt. Solche Überschneidungen (also Regionen, die nicht eindeutig einer Kategorie zuzuordnen waren) wurden durch Binarisierung und nachfolgende Subtraktion der Überlagerungen aus der Karte entfernt. Die Ergebnisse wurden dann mittels MRICron (www.mricron.org) auf das bearbeitete MNI-Referenzgehirn (vgl. Abb. 5) projiziert.

- Material und Methoden -

Neben einer möglichen funktionellen Differenzierung der Inselrinde wurde für diese Region auch eine Rolle in der Integration zwischen den Kategorien beschrieben. Entsprechend wurde hierfür eine Konjunktion über die Ergebnisse der konventionellen Analyse gerechnet. Hierdurch können diejenigen Regionen identifiziert werden, die in allen untersuchten Kategorien aktiviert sind. Es wurden zwei verschiedene Konjunktionsanalysen durchgeführt. Die eine Analyse untersuchte, welche Areale in allen untersuchten Kategorien aktiviert waren. Eine zweite Analyse umfasste alle Kategorien mit Ausnahme von Somatosensorik und Motorik. Im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Kategorien gibt es bei diesen Kategorien keine zwangsläufige Notwendigkeit zur Integration. So haben weder die motorische noch die somatosensorische Kategorie zwangsläufig eine emotionale oder kognitive Komponente, wie es z.B. bei Interozeption oder Schmerz der Fall ist (Chen, 2007; Craig, 2002; Damasio, 1994). Dadurch können diese beiden sehr grundlegenden Kategorien auch ohne Integration (und damit ohne eine notwendige Überschneidung) mit anderen Domänen verarbeitet werden. Die Ergebnisse dieser beiden Analysen wurden mit der Anatomy Toolbox (Eickhoff et al., 2005) untersucht und zugeordnet.

2.2 Zytoarchitektonische Analyse

2.2.1 Histologische Aufbereitung der Gehirne

Für die zytoarchitektonische Kartierung der hinteren Inselrinde wurden 10 post-mortem Gehirne aus dem Körperspender Programm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf untersucht. Keiner der Körperspender zeigte eine neurologische oder psychiatrische Auffälligkeit in den klinischen Unterlagen, die Händigkeit war nicht bekannt. Da eine Häufigkeit für Rechtshändigkeit von 90% angenommen werden kann (Annett, 1973), ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil rechtshändig war.

Fall	Alter	Geschlecht	Todesursache	Fixierungsmittel
4	75	m	toxische Glomerulonephritis	Formalin
5	59	f	kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin
6	54	m	Myokardinfarkt	Formalin
7	37	m	Rechtsherzinsuffizienz	Formalin
9	79	f	kardiorespiratorische Insuffizienz	Bodian
10	85	f	Mesenterialarterieninfarkt	Bodian
11	74	m	Myokardinfarkt	Formalin
12	43	f	Lungenembolie	Formalin
13	39	m	Ertrinken	Formalin
14	86	f	kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin

Tab. 3: Übersicht der für die Analyse untersuchten Gehirne

Die Autopsie wurde innerhalb 24 Stunden nach Todeseintritt durchgeführt und die Gehirne danach für mindestens sechs Monate in 4% Formaldehyd oder Bodian's Lösung (100 ml Lösung bestehen aus 90ml 80%-Ethanol, 5ml Glutaraldehyd und 5ml konzentrierte Essigsäure) fixiert. Dabei wurden sie an der Arteria basilaris frei schwebend in der Fixierlösung aufgehängt, um Artefakte durch Kompression oder Distorsion zu verhindern. Mittels einer MRT-Aufnahme mit einer T1 gewichteten 3D FLASH Sequenz (TE = 5ms, TR = 40ms, Flip Winkel = 40°, Schichtdicke 1,17mm mit 1x1mm Auflösung in der Schicht) wurde für die so fixierten Gehirne dann ein 3D-Datensatz erstellt, der für die spätere Rekonstruktion der zytoarchitektonisch definierten Areale im dreidimensionalen Raum notwendig war. Die Gehirne wurden anschließend in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert, in Paraffin eingebettet und mit einem Großschnittmikrotom in koronarer Ausrichtung in Serie geschnitten (Schnittdicke: 20 µm). Durch eine Kamera (XC – 75, Sony/Japan, 256x256 Pixel, 256 Graustufen) über dem Mikrotom wurde nach jedem 60. Schnitt ein Bild des Paraffinblocks aufgenommen. Diese Bilder dienten neben dem MRT-Datensatz als Referenz für die spätere digitale Rekonstruktion des histologischen Volumens. Die Schnitte wurden auf einen Objektträger aufgezogen und mit einer

modifizierten Nisslfärbung (Merker, 1983), welche einen guten Kontrast zwischen Zellkörpern (schwarz) und Neuropil (hell) erzielt, gefärbt.

2.2.2 Untersucher-unabhängige Kartierung kortikaler Areale

Die mikrostrukturell unterschiedlichen kortikalen Areale wurden mit einer Untersucher-unabhängigen Methode (Schleicher et al., 2005) an den gefärbten histologischen Schnitten kartiert. Dazu wurden rechteckige Analysefelder (regions of interest (ROIs), siehe Abb. 6) definiert, die den posterioren insulären Kortex mitsamt benachbarten Strukturen beinhalteten. Diese Analysefelder wurden mit einem automatisierten, computergesteuerten Mikroskop (Universal Microscope, Fa. Zeiss, Oberkochen), das an eine Digitalkamera mit Autofocuseinrichtung (XC – 75, Sony/Japan) angeschlossen war, meanderförmig photographiert und so für die weitere Auswertung digitalisiert. Durch den Vergrößerungsfaktor des Mikroskops von 6.3×10 hatte jedes Bild dabei eine Auflösung von $1,01 \times 1,01 \mu\text{m}/\text{Pixel}$.

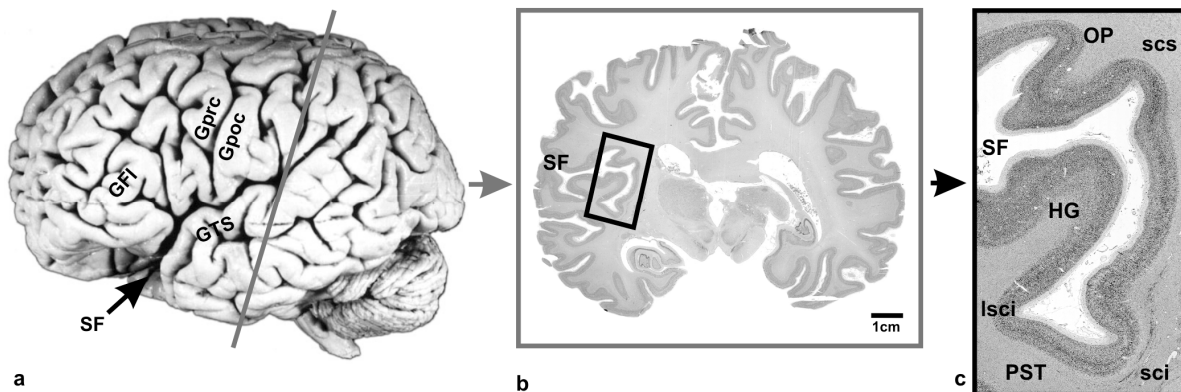


Abb. 6: **a** Post-mortem Gehirn (Fall 7) mit koronarer Schnittrichtung, **b** auf Zellkörper gefärbter histologischer Schnitt ($20\mu\text{m}$ Dicke) aus demselben Gehirn. Die Position des Schnittes ist in **a** angegeben, das Analysefeld (ROI) ist in schwarz gezeigt. **c** ROI mit beschrifteten anatomischen Landmarken.

GFI Gyrus frontalis inferior, Gpoc Gyrus postcentralis, Gprc Gyrus praecentralis, GTS Gyrus temporalis superior, SF Sylvische Fissur, Isci lateraler Ast des Sulcus circularis inferior, PST Planum supratemporale, sci Sulcus circularis inferior, scs sulcus circularis superior, HG Heschl-Gyrus, OP Operculum

Zur weiteren Verarbeitung der digitalisierten Analysefelder wurde das Programm „KS 400“ Version 3.0 (Zeiss) verwendet. Dabei wurden im ersten Schritt die Bilder in sogenannte GLI- (grey level index) Bilder (Wree et al., 1982) umgewandelt. In diesen Bildern kodiert der Grauwert eines einzelnen Pixels den Anteil an Zellkörpern pro Fläche (Schleicher und Zilles, 1990). Für diese Information wurde jedes Bild in kleine Flächen von $16 \times 16 \mu\text{m}$ Größe unterteilt, in denen der Anteil der schwarz gefärbten Zellkörper am Gesamtvolumen mittels adaptiver Schwellenwertbestimmung berechnet wurde. Dieser Anteil wurde so mit

- *Material und Methoden* -

einem entsprechenden Grauwert kodiert, dass Flächen, die ausschließlich Neuropil enthielten, den Wert 0 (= schwarz) und solche, die einen Zellkörperanteil von 100% enthielten, den Wert 255 (= weiß) zugeordnet bekamen. Diese Methode ermöglicht es, Farbinhomogenitäten zwischen verschiedenen Schnitten weitgehend auszugleichen (Schleicher et al., 2000; Wree et al., 1982).

Die GLI-Bilder ermöglichten nun eine Berechnung von untereinander vergleichbaren, senkrecht zur Gehirnrinde verlaufenden Dichteprofilen. Diese wurden mit Hilfe von zwei Konturlinien aus den Bildern extrahiert, die die Grenzen zwischen Lamina I und II und Lamina VI und dem Marklager beschrieben. Zwischen diesen beiden Konturlinien wurden mit einem automatisierten Verfahren (Annese et al., 2004; Jones et al., 2000; Schleicher et al., 2005; Schmitt und Böhme, 2002), das auf der Laplace-Diffusions-Gleichung beruht, äquidistante Traversen generiert, die senkrecht zu den kortikalen Schichten lagen (siehe Abb. 7a). Entlang dieser Traversen wurden die Dichteprofile extrahiert, die somit den Anteil an Zellkörpern pro Fläche senkrecht zu den kortikalen Schichten und damit entlang der Zellkolumnen beschreiben. Da die Kortexdicke variiert, waren die Profile unterschiedlich lang und wurden durch lineare Interpolation auf eine einheitliche Länge von 100 Punkten standardisiert. Die Form jedes Profils und damit die GLI-Verteilung wurde durch zehn Parameter beschrieben (Mittelwerte in x- und y-Richtung, Standardabweichung, Schiefe und Verteilungsbreite der Profilkurve sowie ihrer ersten Ableitung), die durch einen Vektor ausgedrückt wurden und so statistisch miteinander verglichen werden konnten (Amunts et al., 1999; Dixon et al., 1988; Zilles et al., 2002). Da die Profile die lokale Zellverteilung und damit die Zytoarchitektur beschreiben, spiegeln Unterschiede zwischen den Profilen folglich Unterschiede im lokalen Aufbau des Kortex wieder. Diese Unterschiede zwischen Profilen wurden mittels der Mahalanobis-Distanz D^2 (Mahalanobis et al., 1949) gemessen, die für große Unterschiede große Werte und für kleine Unterschiede kleine Werte liefert. Um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wurden anstatt einzelner Profile aneinander angrenzende Blöcke von b ($8 \leq b \leq 20$) Profilen miteinander verglichen. Dazu wurden bei einer Blockweite b der Mittelwert x_1 aus den Profilen 1 bis b und der Mittelwert x_2 aus den angrenzenden Profilen $(b+1)$ bis $2b$ gebildet, die Mahalanobis-Distanz D^2 zwischen diesen beiden Mittelwerten berechnet und gespeichert. Danach wurden die Profilblöcke um ein Profil verschoben, D^2 zwischen den beiden neuen Mittelwerten berechnet und gespeichert („sliding window“). Die gespeicherten Werte für D^2 entsprechen dabei also einer Distanzfunktion der Profilposition, deren Maxima die Positionen anzeigen, an denen die Zytoarchitektur zwischen den benachbarten Profilblöcken die größten Unterschiede aufweist (Abb. 7b). Die statistische Signifikanz dieser Unterschiede wurde mittels des Hotelling's T^2 Tests ermittelt und nach der Bonferroni-Methode für multiple

Vergleiche korrigiert. Die Ergebnisse für die verschiedenen gemessenen Blockweiten b wurden zur Überprüfung der Reliabilität in einer zweidimensionalen Darstellung kartiert, in der die signifikanten Maxima der Distanzfunktionen der einzelnen Blockweiten in Abhängigkeit zu den Profilen aufgetragen wurden (Abb. 7c).

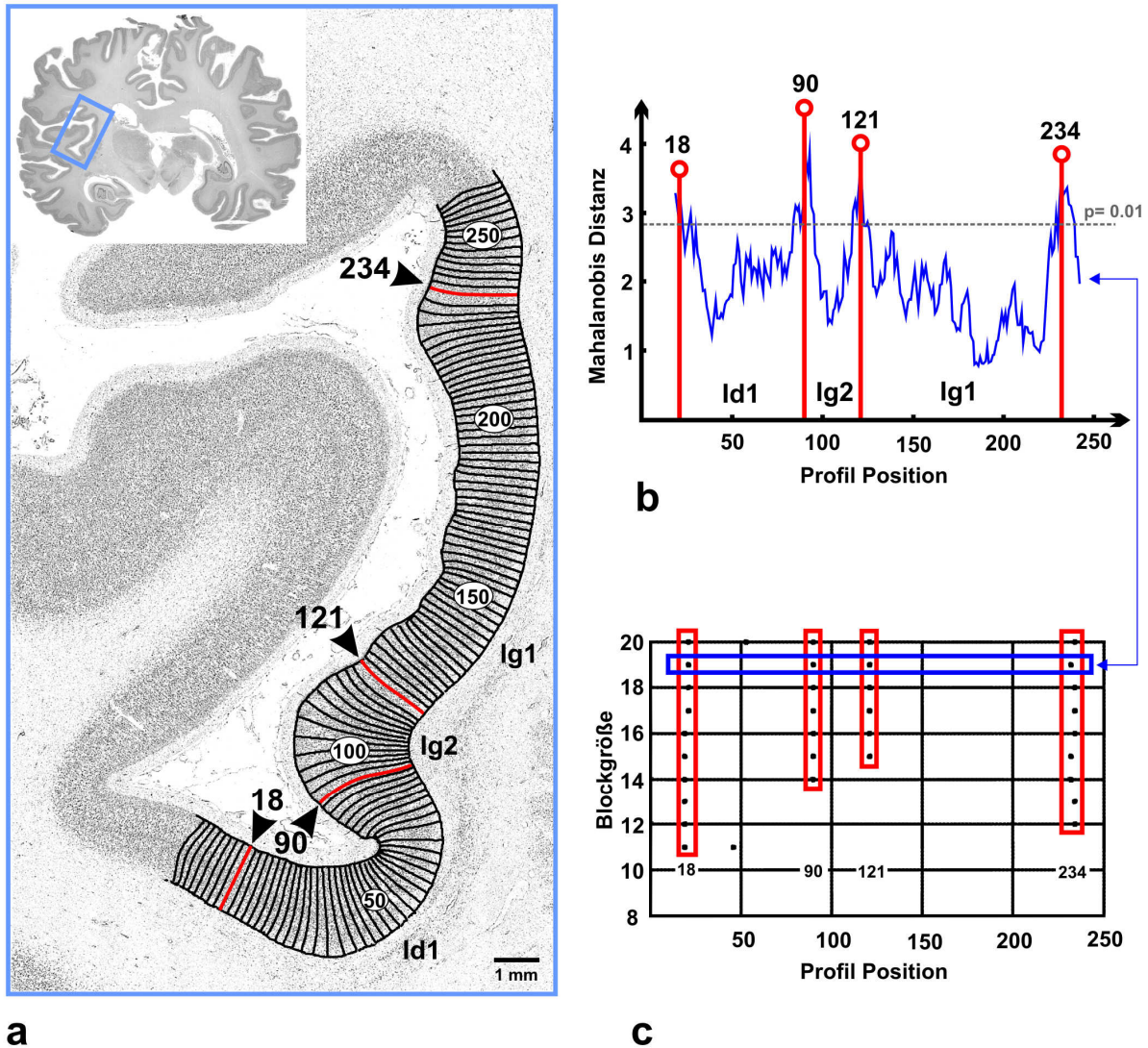


Abb. 7: Algorithmus-basierte Grenzfindung. **a** Curvilineare Traversen wurden rechtwinklig zu den kortikalen Schichten berechnet. Entlang dieser Traversen wurden dann die GLI-Profile zur Grenzfindung extrahiert (Grenzen sind in rot markiert, siehe **b** und **c**). **b** Die Mahalanobis Distanzen zwischen benachbarten Blöcken von GLI-Profilen wurden berechnet (Blockgröße = 19). Signifikante Maxima wurden an den Positionen 18, 90, 121, und 234 entdeckt. **c** Diese Maxima wurden an vergleichbaren Positionen gefunden, selbst wenn verschiedene Blockgrößen untersucht wurden. Nur diese Maxima wurden als Grenzen akzeptiert, welche an vergleichbarer Position in verschiedenen Blockgrößen Maxima aufwiesen (vergleiche **a** - **c**).

Nur diejenigen Maxima wurden als kortikale Grenzen angenommen, die erstens über verschiedene Blockweiten an der gleichen Position lokalisiert waren, zweitens keine höheren Maxima innerhalb einer Blockweite Abstand auf jeder Seite hatten und drittens in angrenzenden Schnitten an vergleichbaren Stellen reproduziert werden konnten. Die Anwendung dieser Methodik unter den genannten Kriterien ermöglichte es, lokale Inhomogenitäten in der kortikalen Architektur auszuschließen und nur statistisch reproduzierbare Grenzen zwischen verschiedenen kortikalen Arealen zu kartieren. Die so berechneten Grenzen wurden anschließend mit den Zellmustern der auf Zellkörper gefärbten Schnitte verglichen, um eine endgültige anatomische Zuordnung vornehmen zu können.

2.2.3 Interareale, interhemisphärische und interindividuelle

Unterschiede

Um die mikrostrukturell abgegrenzten Areale weiter zu charakterisieren und weitere vergleichende Aussagen zu treffen, wurden Unterschiede im anatomischen Aufbau sowie in der Größe der einzelnen Areale bestimmt. Zur Analyse der anatomischen Unterschiede wurden aus jedem zu untersuchenden Areal jeder Hemisphäre von allen Gehirnen 80 individuelle Profile extrahiert, die gleichmäßig und repräsentativ über das jeweilige Areal verteilt waren. Alle diese Profile wurden an Stellen entnommen, die frei von Artefakten und im rechten Winkel zur Gehirnoberfläche angeschnitten waren, so dass die Profile sowohl repräsentativ für das jeweilige Areal als auch untereinander vergleichbar waren. Die Form dieser Profile wurde dann wieder durch die beschriebenen zehn Parameter in Form eines Vektors ausgedrückt. Es wurden die kartierten Areale und zusätzlich ein angrenzendes agranuläres Areal untersucht und pro Areal, Hemisphäre und Gehirn ein mittlerer Vektor gebildet. Es resultierten 80 beschreibende Vektoren, um den Ähnlichkeitsgrad dieser einzelnen Areale untereinander sowie interindividuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede zu bestimmen. Die Bestimmung des Ähnlichkeitsgrades erfolgte dabei mittels einer hierarchischen Clusteranalyse. Hierzu wurden die extrahierten Vektoren in Z-Werte transformiert und für jedes Areal und jede Seite gemittelt. Dies resultierte in acht beschreibenden mittleren Vektoren für jedes Areal. Die hierarchische Clusteranalyse wurde dann mittels des Euklidischen Abstandsmaßes und der Ward-Prozedur (Amunts et al., 2007; Dombrowski et al., 2001) durchgeführt. Um die resultierenden Cluster statistisch zu etablieren, wurde der Root-Mean-Square-Standard-Deviation-Index (RMSSTD-Index) angewendet (Sharma, 1995) und das Euklidische Abstandsmaß für Intra- und Inter-Clusterabstände verwendet. Interareale und interindividuelle Unterschiede in der Mikrostruktur wurden anschließend mittels einer multivariaten ANOVA mit Messwiederholungen bestimmt. Das Design dieser Analyse beinhaltete zwei Faktoren: i) Seite (links/rechts) und ii) Areal (lg1 / lg2 / ld1 / lag1).

- Material und Methoden -

Der Gruppierungsfaktor war „Individuum“ und das Signifikanzniveau lag bei $p < 0.05$. Mögliche konfundierende Variablen wie Alter, Geschlecht und Seite wurden in einer zweiten ANOVA und einer multivariaten Regressionsanalyse untersucht. Durch den Vergleich der kartierten Areale mit dem angrenzenden agranulären Areal konnte der Effekt des Hauptkriteriums für Unterschiede zwischen insulären Regionen, nämlich das Vorhandensein und die Ausprägung der vierten Schicht, der Lamina granularis interna, direkt auf Relevanz überprüft werden.

Zusätzlich zur Analyse der zytoarchitektonischen Profile, welche eine Aussage über den Aufbau der Hirnrinde ermöglichen, wurden die histologischen Volumina der einzelnen kartierten Areale ermittelt, um eine Aussage über die Größenverhältnisse der Areale treffen zu können. Diese Volumina wurden aus Flächenmessungen in den histologischen Schnitten errechnet, indem den gemessenen Flächen für jedes Areal in den einzelnen histologischen Schnitten eine räumliche Tiefe zugewiesen wurde. Dazu wurde die Formel $V = s \times x \times y \times \sum A_i \times F$ verwendet, in der s der Abstand zwischen zwei benachbarten Schnitten (1,2 mm) darstellt und damit die benötigte räumliche Information liefert. Die gemessene Fläche wurde berechnet als Summe aller Pixel ($\sum A_i$), die zu einem Areal zugeordnet wurden und die Größe dieser Pixel entsprechend der Auflösung mit $x = 0.02116$ mm für die Breite und $y = 0.02116$ mm für die Höhe der Pixel angegeben. Da die Gehirne bei der histologischen Verarbeitung durch die Dehydratation in aufsteigenden Alkoholreihen und der Einbettung in Parafin unweigerlich schrumpfen, wurden die Volumina für jedes Hirn noch mit dem individuellen Schrumpfungsfaktor F korrigiert. F wird dazu aus dem Verhältnis zwischen dem nativen Gehirnvolumen vor der histologischen Aufarbeitung und dem Volumen nach der Aufarbeitung berechnet. Die so berechneten und korrigierten Volumina wurden dann mittels einer ANOVA mit Messwiederholungen auf geschlechtsspezifische und interhemisphärische Unterschiede als auch auf Größenunterschiede zwischen den einzelnen Arealen untersucht. Das Design dieser Analyse beinhaltete die drei Faktoren: i) Seite (links/rechts), ii) Geschlecht (männlich / weiblich) und iii) Areal (Ig1 / Ig2 / Id1). Der Gruppierungsfaktor war „Individuum“ und das Signifikanzniveau lag bei $p < 0.05$.

2.2.4 Rekonstruktion und räumliche Normalisierung

Um eine dreidimensionale Kartierung der untersuchten histologischen Areale zu erreichen, wurden die Gehirne mit Hilfe des dreidimensionalen Datensatzes sowie von Bildern der einzelnen Schnitte rekonstruiert. Dazu wurde jeder 60. histologische Schnitt zuerst auf einem Leuchtpult mit einer CCD Kamera (256 x 256 Pixel, 256 Graustufen) digitalisiert und diese Schnitte an „block-face“ Bilder, d.h. Bilder derselben Schnitte als Aufsicht auf die

- Material und Methoden -

Schnittfläche des Gehirns, angepasst, um durch das Schneiden bedingte Verzerrungen und Kompressionen auszugleichen. Die resultierenden Schnitte wurden dann an den zuvor aufgenommenen MR-Datensatz angepasst, um sowohl eine dreidimensionale Rekonstruktion der Mikrostruktur zu ermöglichen als auch eine entsprechende Transformationsanleitung für jeden histologischen Schnitt zu bestimmen. Die zytoarchitektonisch definierten Grenzen wurden auf die histologischen Schnitte übertragen und entsprechend dieser Transformationsanleitung in den dreidimensionalen Raum gebracht.

Um der interindividuellen Variabilität bezüglich Größe, Form und Konfiguration der Gyri und Sulci gerecht zu werden, wurden die individuellen Gehirne in den durch das Montreal Neurological Institute (MNI) definierten Referenzraum (Collins et al., 1994; Evans et al., 1992; Holmes et al., 1998) normalisiert und die Gehirne untereinander vergleichbar gemacht (Hoemke, 2006). Dazu wurden die rekonstruierten individuellen Volumina erst durch eine affine, zwölfdimensionale Transformation an das Referenzgehirn angeglichen, wodurch Unterschiede in Größe, Translation, Rotation und Scherung ausgeglichen wurden. Die so angepassten individuellen Gehirne wurden danach mittels nicht linearer Registrierung auf das Referenzgehirn feinangepasst. Für die Basis dieser Feinanpassung wurde ein sogenanntes „fluid elastic warping“ verwendet, in dem jeder Voxel als ein elastisches verformbares Volumenelement angesehen wird. Dieses Modell wurde zu einem Bewegungsmodell für hochdimensionale Transformationen mit über 24 Millionen Freiheitsgraden erweitert, um auch größere Deformationen zu berücksichtigen und damit eine genaue Anpassung und höchstmögliche Vergleichbarkeit zwischen den individuellen Gehirnen zu erreichen (Amunts et al., 2004). Da der Ursprung des MNI-Referenzsystems von der anterioren Kommissur, die der Hauptorientierungspunkt in der klassischen Neuroanatomie darstellt, um 4 mm nach kaudal (y-Achse) und 5 mm nach dorsal (z-Achse) verschoben ist, wurden die resultierenden Gehirne um diesen Abstand in einen „anatomischen MNI-Referenzraum“ verschoben (Amunts et al., 2005). Dadurch konnte die anteriore Kommissur als Ursprung des Referenzsystems erhalten werden, wie es bereits in anderen zytoarchitektonischen Studien der Standard ist (z.B. Amunts et al., 2005; Eickhoff et al., 2006c; Malikovic et al., 2007; Rottschy et al., 2007)

2.2.5 Berechnung von Wahrscheinlichkeitskarten

Da sowohl die individuellen Gehirne als auch die mikrostrukturell definierten zytoarchitektonischen Areale in den Referenzraum normalisiert und makroanatomische Unterschiede damit ausgeglichen wurden, sind Variabilitäten in der Mikrostruktur direkt zwischen den Gehirnen vergleichbar (z.B. Amunts et al., 2005; Eickhoff et al., 2006c; Grefkes et al., 2001;

- Material und Methoden -

Malikovic et al., 2007; Rottschy et al., 2007). Für diesen Vergleich wurden alle zehn kartierten Gehirne überlagert und so eine Wahrscheinlichkeitskarte (probabilistic map, „pmap“) erzeugt. Diese Wahrscheinlichkeitskarte beschreibt für jeden Voxel des Gehirns die Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes kartiertes Areal, indem die Anzahl der Überlagerungen der individuellen Areale für jeden Voxel bestimmt und farbkodiert dargestellt werden (Eickhoff et al., 2007b; Zilles et al., 2002). Dabei wurde eine Spektralfarbskala angewandt, bei der dunkelrot für eine Überlagerung von allen 10 individuellen Arealen (dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit für das Areal von 100% für diesen Voxel) und dunkelblau für keine Überlagerung und somit ein einzelnes individuelles Areal steht (dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit für 10% für dieses Areal). Aufgrund der interindividuellen Variabilität in Größe und Lokalisation der einzelnen Areale ergibt sich somit eine räumliche Wahrscheinlichkeitsverteilung für jedes einzelne Areal.

Da bei den Wahrscheinlichkeitskarten einerseits die interindividuelle Variabilität für jeden Voxel dargestellt wird und besonders in den Randbereichen der einzelnen Areale nur geringe Wahrscheinlichkeiten für das jeweilige Areal zu finden sind, andererseits aber in den individuellen Gehirnen die Areale direkt aneinander angrenzen, ist nur eine Darstellung eines einzelnen Areals pro Karte möglich. Dies ist der Fall, da sich gerade bei geringen Wahrscheinlichkeiten angrenzende Areale zwangsläufig überlappen (eine Wahrscheinlichkeit von 10%, dass in einem bestimmten Voxel Areal A lokalisiert ist, bedingt zwangsläufig eine Gegenwahrscheinlichkeit von 90%, dass dort ein anderes Areal lokalisiert sein muss). Um dieser Situation Rechnung zu tragen wurden Maximale Wahrscheinlichkeitskarten (maximum probability maps, MPMs) berechnet, die für jeden Voxel das wahrscheinlichste Areal zeigen (Eickhoff et al., 2005; Eickhoff et al., 2006b). Dafür wurde für jeden Voxel das Areal bestimmt, das an dieser Stelle die höchste Überlagerung zeigte. Für den Fall, dass für einen Voxel zwei Areale die gleiche Wahrscheinlichkeit aufwiesen, wurde dieser Voxel dem Areal zugeordnet, das in den 26 umgebenden Voxeln die höhere durchschnittliche Wahrscheinlichkeit aufwies. Die resultierende Karte zeigt ähnlich wie die klassischen Hirnkarten die verschiedenen aneinander angrenzenden Areale. Im Gegensatz zu den klassischen Hirnkarten beruht diese jedoch auf 10 individuellen Gehirnen und zeigt im MNI-Referenzraum die Wahrscheinlichkeit für den mikrostrukturellen Aufbau der Hirnrinde. Da der MNI-Raum auch als Referenzraum für funktionelle Bildgebungsstudien dient, können deren Ergebnisse direkt mit der anatomisch definierten Mikrostruktur verglichen werden (Eickhoff et al., 2005; Eickhoff et al., 2007b).

2.3 Sensomotorische Integration

2.3.1 Experimentelles Design und Stimuli

Obwohl es zahlreiche Berichte über somatosensorische (Augustine, 1996; Mesulam und Mufson, 1985; Shelley und Trimble, 2004) und motorische Verarbeitung (Augustine, 1996; Johansen-Berg und Matthews, 2002; Mesulam und Mufson, 1985) auf der Inselrinde gibt, ist die Frage, wie Somatosensorik und Motorik auf der Inselrinde verarbeitet werden, nicht einfach zu beantworten. Zum einen ist es nicht sicher, ob sich diese beiden funktionellen Kategorien auf der Inselrinde trennen lassen und wo diese auf der Insel lokalisiert wären. Zum anderen besteht die Frage, ob eine funktionelle Lateralisierung auf der Inselrinde besteht. Eine lateralisierte oder bilaterale Verarbeitung ist dabei für jede der Möglichkeiten (Motorik, Sensorik, sensomotorische Integration) vorstellbar. Diese Fragen lassen sich mit Hilfe einer Metaanalyse – wie in Kapitel 1.4 beschrieben – wahrscheinlich nicht ausreichend klären. Es wurden daher 31 gesunde Probanden (16 Frauen und 15 Männer) ohne bekannte neurologische oder psychiatrische Krankheitsgeschichte im Rahmen eines fMRT Experiments untersucht. Das mittlere Alter lag bei $28 \pm 10,3$ Jahren. Alle Probanden waren starke Rechtshänder $LQ = 84.5 \pm 18.6$, was mit dem Edinburgh-Handedness-Inventory (Oldfield, 1971) überprüft wurde. Zur sensorischen Stimulation wurden weiche, großflächige Pinsel verwendet. Durch diese Pinsel war es möglich eine ausreichende sensorische Stimulation zu erreichen, ohne einen Druck auf die Hand zu übertragen. Dadurch konnte das wesentliche Problem des motorischen Gegenhaltens in der sensorischen Testung umgangen werden, wie es zum Beispiel bei Schwämmen oder harten Gegenständen der Fall gewesen wäre.

Während des Experimentes lagen die Probanden auf dem Rücken, bekamen Anweisungen über einen LCD-Bildschirm und hatten ihre Handflächen offen und nach oben ausgerichtet. Das Experiment selbst hatte drei Bedingungen, die jeweils für die linke, die rechte und beide Hände gemessen wurden. Die erste Bedingung, Fühlen, war dabei definiert als ein passives Bestreichenlassen der Hände durch den Untersucher. Bewegen als zweite Bedingung war definiert durch Winkbewegungen der Hände von rechts nach links und zurück. Die dritte Bedingung, Tasten als Kombination aus der ersten und zweiten Bedingung, war definiert durch ein aktives Bestreichen der Pinsel durch den Probanden. Hierbei wurden dieselben Pinsel, die für die Stimulation bei der ersten Bedingung (Fühlen) benutzt wurden, durch den Probanden mittels der Bewegung aus der Bewegungsaufgabe bestrichen. Die Stimulation und die Bewegung erfolgten mit einer Frequenz von ~ 2 Hz. Insgesamt wurden so neun Bedingungen in pseudorandomisierter Reihenfolge mit jeweils sechzehn Wiederholungen getestet.

2.3.2 Funktionelle Magnet Resonanz Tomographie (fMRT)

Funktionelle MR-Aufnahmen wurden mittels eines Siemens Trio 3T Scanner und einer EPI-Sequenz („EchoPlanar Imaging“) aufgenommen, in der die räumliche Auflösung 30 Schichten mit 3 X 3 X 3 mm pro Schicht und die TR 1820ms betrug. Dadurch war zu Gunsten einer höheren zeitlichen Auflösung nicht das gesamte Hirnvolumen auf den Bildern. Aus diesem Grunde wurden zusätzlich Ganzhirn-Referenzaufnahmen mit einer EPI-Sequenz (46 Schichten mit 3 X 3 X 3 mm pro Schicht und einer TR von 2790ms) sowie eine T₁ gewichtete anatomische Aufnahme mit einer MP-RAGE (Magnetization-prepared, rapid acquisition gradient echo) Sequenz aufgenommen. Die einzelnen Bedingungen dauerten jeweils sechs Sekunden und wurden von sieben Sekunden langen Pausen (randomisiert zwischen fünf und neun Sekunden dauernd) getrennt. Die Anordnung der einzelnen Bedingungen war pseudorandomisiert und ausbalanciert. Die anatomischen Aufnahmen wurden zum Ausschluss von möglichen strukturellen Auffälligkeiten genutzt, während die EPI-Sequenzen die Grundlage zur weiteren Auswertung der Daten darstellten. Da bei allen Probanden weder strukturelle Auffälligkeiten noch plötzliche Bewegung während des Experimentes beobachtet wurden, konnten sie ohne Ausnahme in die weitere Auswertung eingeschlossen werden.

2.3.3 Verarbeitung und statistische Analyse der MRT-Bildsequenzen

Die EPI-Sequenzen wurden mit der Software SPM5 (Statistic Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neurology, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) ausgewertet. Zuerst wurde eine Bewegungskorrektur („Realignement“) in allen sechs Raumachsen (drei Achsen für Rotation und drei für Translation) durchgeführt (Ashburner und Friston, 2007c). Die EPI-Bilder der funktionellen Aufnahmen wurden dann mit den Ganzhirn-EPI-Bildern registriert („Coregistration“). Die räumliche Normalisierung auf das Standardgehirn des Montreal Neurological Institutes (MNI-Single-Subject-Template (Collins et al., 1994; Evans et al., 1992; Holmes et al., 1998)) wurde dann über einen Zwischenschritt direkt aus den EPI Bildern erreicht. Dieser Zwischenschritt ist nötig, da nur T₁-gewichtete Bilder direkt auf das MNI Single Subject Template normalisiert werden können (Ashburner und Friston, 2007a). Hierfür wurden die Ganzhirn-EPI-Bilder zuerst mittels Wahrscheinlichkeitskarten („Tissue Probability Maps (TPMs)“) segmentiert (d.h. in die verschiedenen Gewebetypen graue Substanz, weiße Substanz und Liquor unterteilt) und gleichzeitig auf diese Wahrscheinlichkeitskarten, die bereits im standardisierten MNI-152 Raum (der standardisierte stereotaktische Raum, der in SPM5 verwendet wird) registriert sind, linear und nicht-linear angepasst (Ashburner und Friston, 2007b; Ashburner und Friston, 2005). Im Gegensatz zum MNI-Single-Subject-Template, das ein einzelnes

- Material und Methoden -

Gehirn mit allen individuellen Besonderheiten darstellt, besteht der MNI-152 Raum aus einem Mittel aus 152 Gehirnen, die sich alle im selben stereotaktischen Raum befinden und dadurch eine wesentlich unschärfere und keine individuelle Anatomie mehr haben. Der Prozess des Segmentierens erfolgte iterativ, d.h. die Gewebetypen wurden mittels Histogrammen und ihrer Lokalisation bestimmt und das zu segmentierende Bild an die Wahrscheinlichkeitskarten angepasst. Dieser Prozess wurde wiederholt, bis das Optimum der Anpassung und der Einteilung in Gewebetypen erreicht war. Die resultierende Transformationsvorschrift (das Deformationsfeld, welches das zu normalisierende individuelle EPI-Bild in den standardisierten MNI-Raum bringt) wurde gespeichert. Diese für jeden Probanden individuelle Transformationsvorschrift wurde dann mit der Transformationsvorschrift, die die Normalisierung vom MNI-152 Raum auf das MNI-Single-Subject-Template beschreibt, kombiniert und auf die funktionellen EPI-Bilder angewandt. Dies war möglich, da einerseits die zweite Transformationsvorschrift durch einfache Normalisierung des MNI-152 Gehirnes auf das MNI-Single-Subject-Template erhalten werden kann (beide sind T_1 -gewichtet) und andererseits im vorhergehenden Schritt die funktionellen Bilder auf die Ganzhirn-EPI-Bilder registriert wurden. Durch die Transformation wurden die EPI-Bilder auf eine Auflösung von 2 X 2 X 2 mm hochskaliert. Anschließend wurden die normalisierten EPI-Bilder mit einer in SPM integrierten Glättungsfunktion („Smoothing“), einer dreidimensionalen Gauß Filterung (8mm FWHM), unterzogen, um die statistischen Voraussetzungen für das generelle lineare Modell, das von SPM5 verwendet wird, zu erfüllen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels eines allgemeinen linearen Modells, wie es in SPM implementiert ist. Hierzu wurden die zeitliche Abfolge der Aktivierungsblöcke mit der hämodynamischen Antwortkurve verrechnet, und darauf für jeden Probanden die Haupteffekte für jede experimentelle Bedingung berechnet. Diese Haupteffekte auf Probandenebene wurden als einfache Baselinekontraste zwischen der jeweiligen Bedingung und der Ruhebedingung bestimmt. Die individuellen Kontraste wurden dann in einer Gruppenanalyse mittels einer ANOVA (Faktor: Bedingung, Gruppierungsfaktor: Individuum) als Random-Effects-Modell ausgewertet (Penny und Holmes, 2003). Für die resultierenden SPM(T)-Karten wurde eine Schwelle von $p < 0.05$ gesetzt. Da es sich bei dieser Testung um multiple Vergleiche handelt, wurde eine Korrektur für diese multiplen Vergleiche durchgeführt („Family-wise Error Correction“, in SPM5 implementiert).

- Material und Methoden -

	Linke Hand	Rechte Hand	Beide Hände
Fühlen	F _L	F _R	F _B
Bewegen	B _L	B _R	B _B
Tasten	T _L	T _R	T _B

Tab. 4: Experimentelle Bedingungen und verwendete Nomenklatur.

Bei der Analyse der Daten gab es zwei Schwerpunkte. Zum einen bestand die Frage, ob die Inselrinde direkt in die Verarbeitung von Sensorik, Motorik oder Sensomotorik involviert ist, also ob sich diese Kategorien auf der Insel getrennt voneinander nachweisen lassen. Zum anderen sollte überprüft werden, ob es bei einer Lokalisation dieser Funktionen auf der Inselrinde eine funktionelle Lateralisierung gibt. Da Sensorik und Motorik nur schwer zu trennen sind und benachbarte Regionen aktivieren, ist also besonders von Interesse, wo eines mehr verarbeitet wird als das andere, also wo zum Beispiel das Fühlen mit der linken Hand stärker verarbeitet wird als das Bewegen derselben. Diese Vergleiche wurden als entsprechende Kontraste der geschätzten ANOVA-Parameter gerechnet. Hierbei waren besonders die Regionen von Interesse, die sowohl in der Bedingung an sich (zum Beispiel „Fühlen links“) als auch im entsprechenden Kontrast (entsprechend „Fühlen links > Bewegen links“) signifikant aktiv waren, da der Kontrast alleine nur einen relativen Vergleich darstellt. Dieser relative Kontrast kann positiv werden ohne mit der Bedingung selbst korreliert zu sein (beispielsweise wenn im oben genannten Beispielkontrast eine signifikante Deaktivierung für Bewegen vorliegt). Diese zusammengesetzten Bedingungen wurden als logische Konjunktion der einzelnen Bedingungen gerechnet. Auf diese Art und Weise wurden nur Voxel als signifikant aktiviert angesehen, wenn sie beide Bedingungen mit der beschriebenen, für multiple Vergleiche korrigierten Wahrscheinlichkeit erfüllten (Friston et al., 1999; Friston et al., 2005; Price und Friston, 1997). Die so berechneten Bedingungen und ihre zu Grunde liegenden Kontraste sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Bedingung	Kontrast
Fühlen > Bewegen links	$F_L \cap (F_L > B_L) \cap (T_L > B_L)$
Fühlen > Bewegen rechts	$F_R \cap (F_R > B_R) \cap (T_R > B_R)$
Bewegen > Fühlen links	$B_L \cap (B_L > F_L) \cap (T_L > F_L)$
Bewegen > Fühlen rechts	$B_R \cap (B_R > F_R) \cap (T_R > F_R)$
Tasten > (Fühlen / Bewegen) links	$T_L \cap (T_L > F_L) \cap (T_L > B_L)$
Tasten > (Fühlen / Bewegen) rechts	$T_R \cap (T_R > F_R) \cap (T_R > B_R)$
Fühlen (unabhängig von der Seite):	$F_{[L,R,B]} \cap (F_{[L,R,B]} > B_{[L,R,B]}) \cap (T_{[L,R,B]} > B_{[L,R,B]})$
Bewegen (unabhängig von der Seite):	$B_{[L,R,B]} \cap (B_{[L,R,B]} > F_{[L,R,B]}) \cap (T_{[L,R,B]} > F_{[L,R,B]})$
Tasten (unabhängig von der Seite):	$T_{[L,R,B]} \cap (T_{[L,R,B]} > F_{[L,R,B]}) \cap (T_{[L,R,B]} > B_{[L,R,B]})$

Tab. 5: Beschreibung der untersuchten Kontraste.

2.3.4 Anatomische Zuordnung

Die Lokalisation der einzelnen Aktivierungen wurde mittels der Anatomy Toolbox (Eickhoff et al., 2005; Eickhoff et al., 2007b) untersucht. Mit dieser Toolbox ist es möglich, die Ergebnisse funktioneller Studien direkt mit den maximalen Wahrscheinlichkeitskarten der in Teil 2 kartierten Areale der hinteren Inselrinde zu vergleichen. Darüber hinaus greift diese Toolbox in Regionen, für die keine maximalen Wahrscheinlichkeitskarten existieren, auf den Harvard-Oxford-Atlas (Kennedy et al., 1998; Makris et al., 1999) zurück, der zum Beispiel in FSL (FMRIB Centre, University of Oxford; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl), einer weiteren Software zur Auswertung funktioneller und struktureller Bildgebungsstudien, implementiert ist. Dieser Atlas beschreibt die wahrscheinliche Lokalisation von makroanatomischen Landmarken aus 37 gesunden Probanden im stereotaktischen Referenzraum. Dadurch können die in dieser Studie gefundenen Aktivierungen direkt mit den kartierten zytoarchitektonischen Arealen als auch mit der Makroanatomie in Beziehung gesetzt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Metaanalyse zur Funktion der Inselrinde

3.1.1 Lokalisation der Aktivierungsmaxima der untersuchten Kategorien

Durch die Untersuchung von dreizehn funktionellen Kategorien mittels einer modifizierten ALE-Metaanalyse war die Kartierung einer funktionellen Differenzierung der Inselrinde sowie einer funktionellen Integration möglich. Die Analyse auf Spezifität zeigte umschriebene Aktivierungen, die eine Differenzierung der Inselrinde in verschiedene funktionelle Regionen anzeigt. Die konventionelle Analyse zeigte größere Aktivierungen und eine deutliche Überlappung zwischen den untersuchten Kategorien. Im Folgenden werden die gefundenen Aktivierungen auf der Inselrinde für jede Kategorie beschrieben. Die insulären Maxima der Aktivierungen sind in Tabelle 6 (Seite 42) aufgeführt. Die Abbildungen der Kategorien sind in ihren Domänen zusammengefasst (Seite 39-41; vgl. Tab. 2, S. 21).

Emotionen: Die gesamte anteriore Inselrinde war in die Verarbeitung der Stimuli involviert. Rechts erstreckte sich die Aktivierung zusätzlich bis auf den zentralen Anteil der Insel. Der Test auf Spezifität zeigte verbleibende Aktivierungen in der anterior-basalen Inselrinde beidseits, sowie eine kleine Aktivierung in der rechten zentralen Insel (vgl. Abb. 8a).

Empathie: Die anterior-dorsale Insel war beidseits an der Verarbeitung der Stimuli beteiligt. Zusätzlich wurden Aktivierungen in dem linken anterior-basalen Anteil und beidseits in dem posterior basalen Anteil gefunden. Der Test auf Spezifität beließ die Aktivierung im posterior-basalen Anteil in der linken Hemisphäre. Die Aktivierung der rechten Hemisphäre ist wahrscheinlich durch Spill-over Effekte bedingt, da ein lokales Aktivierungsmaximum mittels der Anatomy Toolbox nicht nachgewiesen werden konnte. (vgl. Abb. 8b).

Geruchssinn: Eine Beteiligung an der Verarbeitung von Geruchsreizen wurde für die anterior-dorsale Inselrinde beidseits beobachtet. In der rechten Hemisphäre erstreckte sich die Aktivierung bis in den anterior-zentralen Anteil. Lediglich dieser anterior-zentrale Anteil blieb nach dem Test auf Spezifität bestehen (vgl. Abb. 9a).

Geschmackssinn: In dieser Analyse wurde eine Beteiligung der anterior-dorsalen und mid-dorsalen Anteile der Inselrinde beidseits sowie eine Ausdehnung der Aktivierungen in die rechte antero-basale Inselrinde in der Verarbeitung von Geschmacksreizen beobachtet. Der Test auf Spezifität beließ den rechten anterior-zentralen Anteil sowie die bilateralen mid-dorsalen Anteile (vgl. Abb. 9b).

- Ergebnisse -

Interozeption: Die anterior-dorsale und mittlere Inselrinde waren bilateral und der posteriore Anteil rechts lateralisiert an der Verarbeitung interozeptiver Stimuli beteiligt. Der Test auf Spezifität beließ die Aktivierungen im mittleren Anteil (vgl. Abb. 10a).

Schmerzverarbeitung: Die Verarbeitung von Schmerzreizen erfolgte in der kompletten Inselrinde mit Ausnahme des Inselpols. Dieser Befund blieb auch nach dem Test auf Spezifität signifikant (vgl. Abb. 10b).

Somatosensorische Verarbeitung: Diese Analyse zeigte links eine Beteiligung mittleren und rechts der anterior-dorsalen Inselrinde an der Verarbeitung von somatosensorischen Stimuli. Die Aktivierung in der linken mittleren Inselrinde blieb nach dem Test auf Spezifität bestehen. Da die meisten Studien eine Stimulation der rechten Hand untersuchten, kann die hier gefundene Lateralisierung nicht direkt interpretiert werden (vgl. Abb. 10c).

Motorik: Eine Beteiligung an motorischen Aufgaben wurde in der mittleren Inselrinde beidseits beobachtet und befand sich links nahe der Lokalisation somatosensorischer Verarbeitung. Nach der Testung auf Spezifität blieb kein insuläres Aktivierungsmaximum signifikant, trotzdem strahlten benachbarte Aktivierungen auf die Insel aus. Da Motorik und Sensorik – wie beschrieben – nur schwer zu trennen sind, sind diese Ergebnisse ebenfalls nicht endgültig interpretierbar und bedürfen weiterer Analyse (vgl. Abb. 10d).

Aufmerksamkeit: Die anterior-dorsale Inselrinde war beidseits in die Verarbeitung von Aufmerksamkeitsaufgaben involviert. Der Test auf Spezifität beließ keine signifikanten Aktivierungen auf der Inselrinde (vgl. Abb. 11a).

Sprache: In dieser Analyse wurde für die Verarbeitung von Sprache eine beidseitige Beteiligung der anterior-dorsalen Inselrinde gefunden. Es blieb nach dem Test auf Spezifität kein Aktivierungsmaximum in der Inselrinde bestehen. In den Abbildungen dargestellte Aktivierungen sind wahrscheinlich durch Spill-over Effekte aus dem direkt benachbarten auditorischen Kortex (Areae TE1.0 und TE1.1) bedingt (vgl. Abb. 11b).

Sprechen: Eine Beteiligung in Sprechaufgaben wurde in der anterior-dorsalen Inselrinde beidseits gefunden. Nach dem Test auf Spezifität blieb die linke anterior-dorsale Inselrinde signifikant. Die gefundenen dorsalen Aktivierungen sind wahrscheinlich ebenfalls auf Spill-over Effekte aus dem primären auditorischen Kortex zurückzuführen (vgl. Abb. 11c).

Arbeitsgedächtnis: Die anterior-dorsale Inselrinde beidseits war an der Verarbeitung der Aufgaben beteiligt und blieb auch nach der Testung auf Spezifität signifikant (vgl. Abb. 11d).

Gedächtnis: Gedächtnisaufgaben zeigten eine Beteiligung der anterior-dorsalen Inselrinde beidseits. Nach der Testung auf Spezifität blieb die rechte anterior-dorsale Insel signifikant aktiviert (vgl. Abb. 11e).

- Ergebnisse -

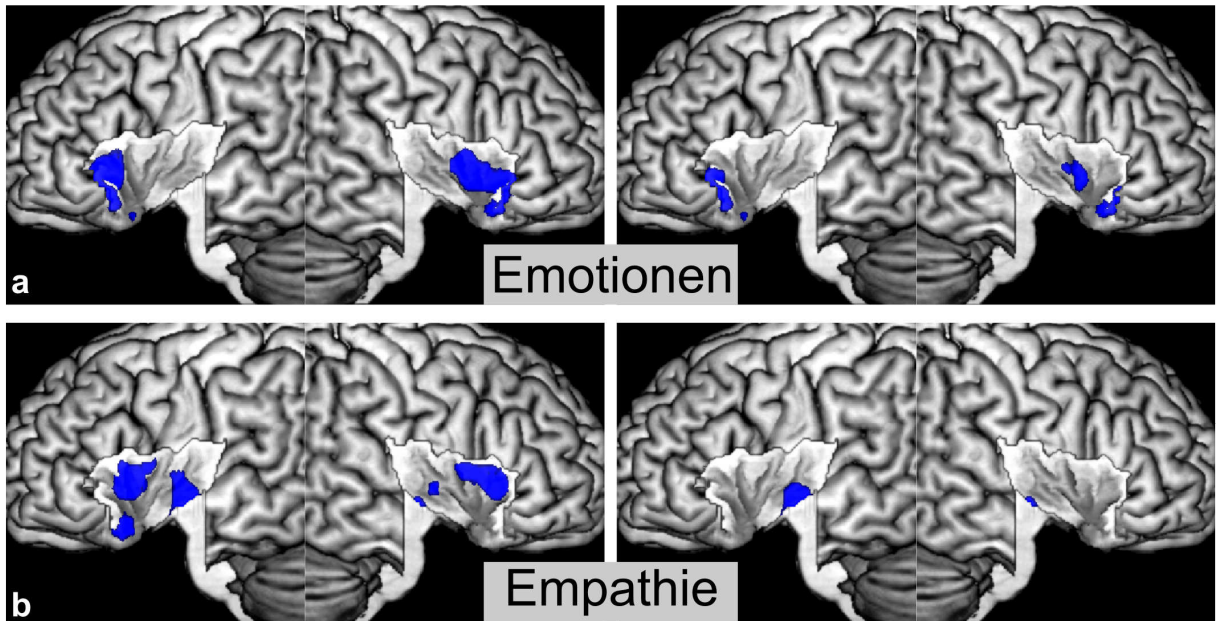


Abb. 8: Lokalisation der Aktivierungen in der limbischen Domäne. **a** Aktivierungen durch Emotionen, **b** Aktivierungen durch die Verarbeitung von Emotionen in Anderen (Empathie). Die Ergebnisse der konventionellen Analyse sind links, die der Spezifitätsanalyse rechts dargestellt.

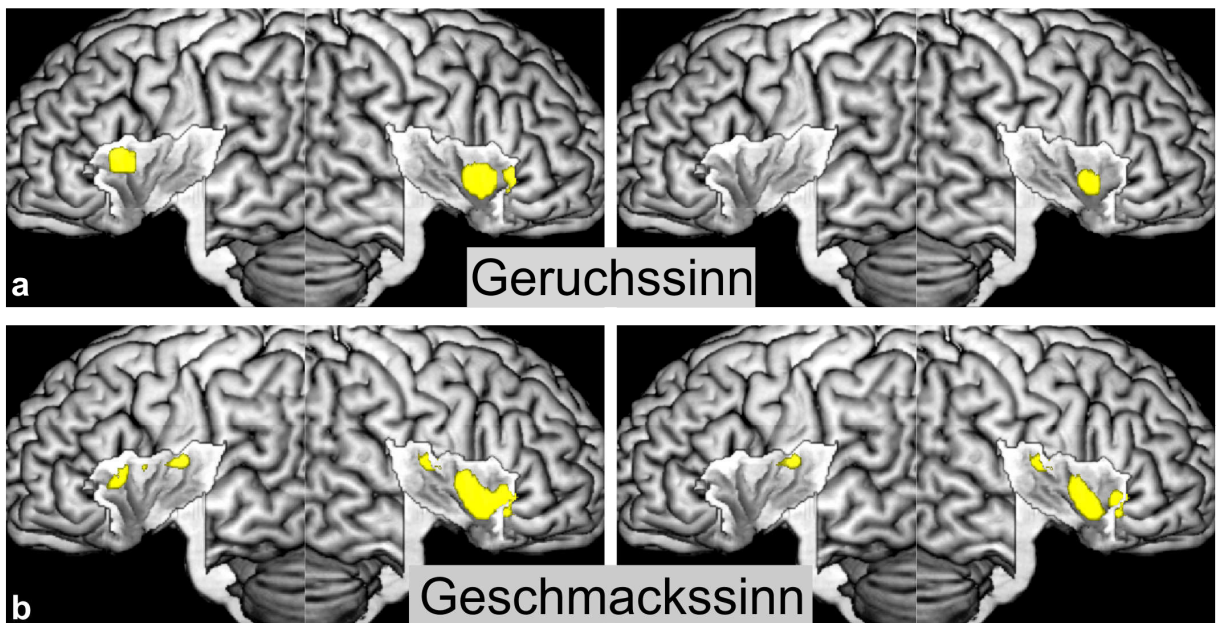


Abb. 9: Lokalisation der Aktivierungen in der Domäne der chemischen Sinne. **a** Aktivierungen durch Geruchsempfindungen, **b** Aktivierungen durch die Geschmacksempfindungen. Die Ergebnisse der konventionellen Analyse sind links, die der Spezifitätsanalyse rechts dargestellt.

- Ergebnisse -

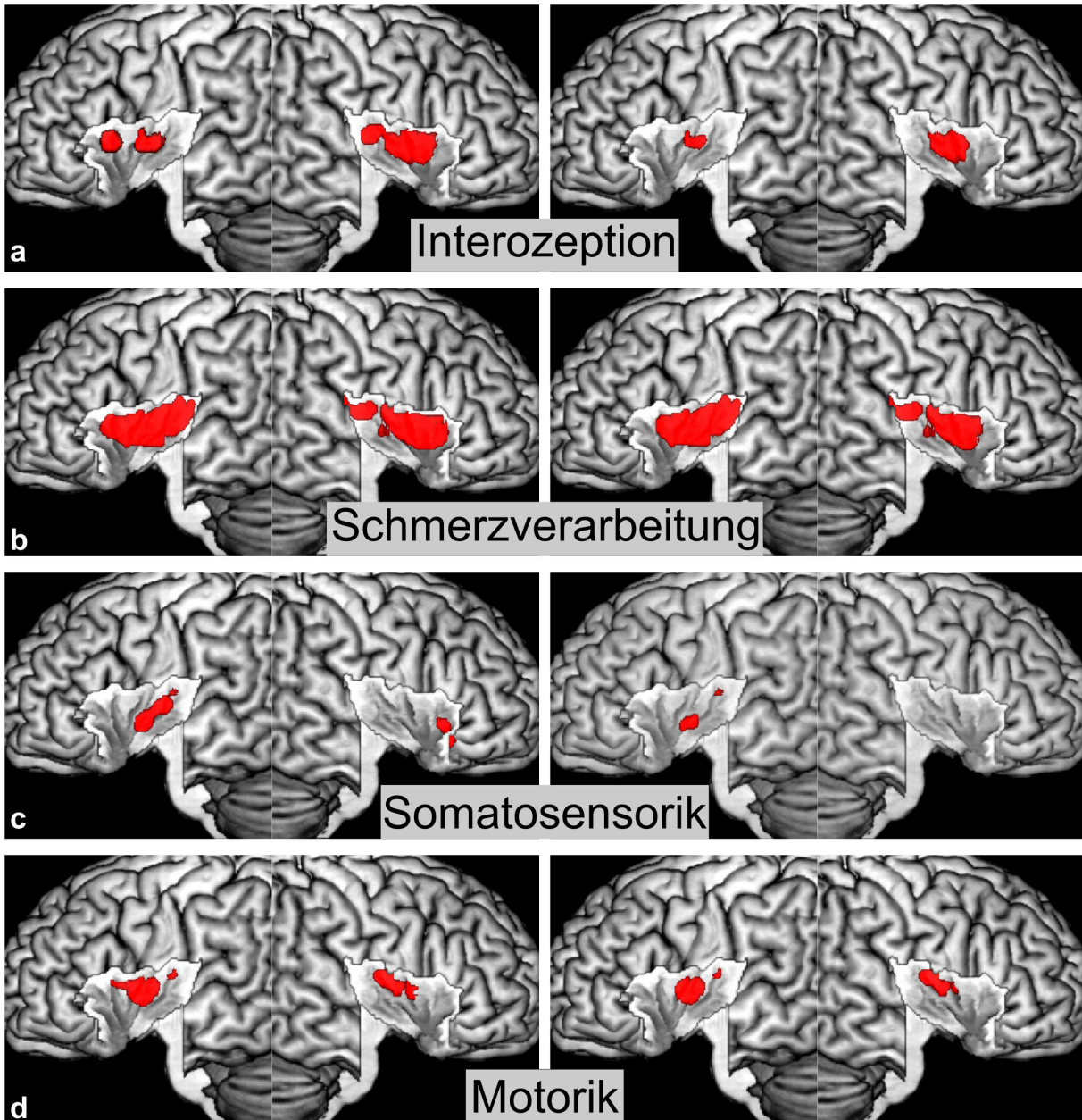


Abb. 10: Lokalisation der Aktivierungen in der sensomotorischen Domäne. **a** Aktivierungen durch Interozeption, **b** durch Schmerzverarbeitung, **c** durch somatosensorische Stimulation, **d** durch Bewegung. Die Ergebnisse der konventionellen Analyse sind links, die der Spezifitätsanalyse rechts dargestellt.

- Ergebnisse -

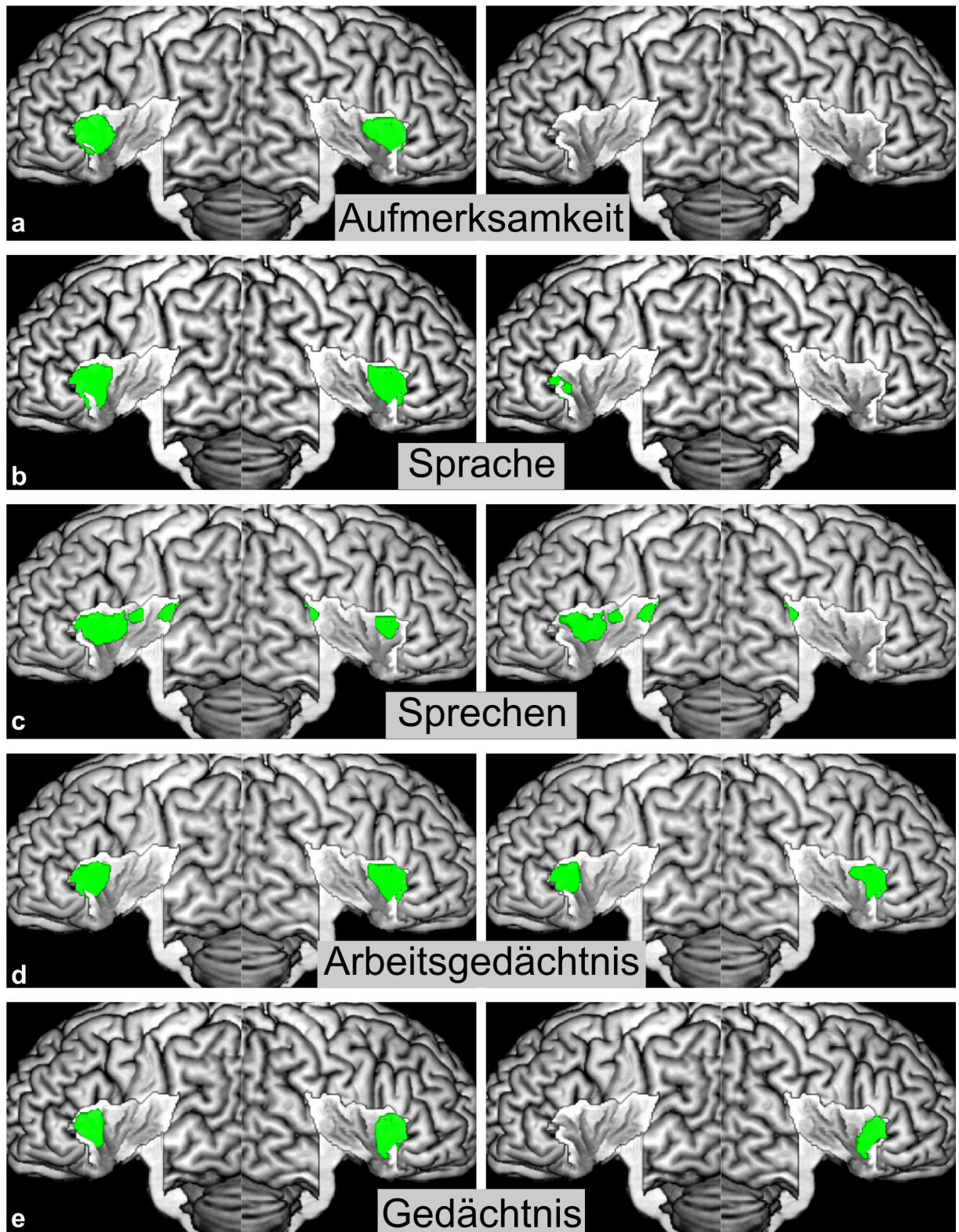


Abb. 11: Lokalisation der Aktivierungen in der kognitiven Domäne. **a** Aktivierungen durch Aufmerksamkeit, **b** durch Sprache, **c** durch Sprechen, **d** durch Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisaufgaben, **e** durch Gedächtnisaufgaben. Die Ergebnisse der konventionellen Analyse sind links, die der Spezifitätsanalyse rechts dargestellt.

- Ergebnisse -

Konventionelle Analyse					Spezifische Analyse					
Kategorie:	x	y	z	T	Kategorie:	x	y	z	T	
Emotionen	-31	20	1	6.13	Emotionen	-31	20	-1	5.77	
	-30	18	15	2.25		28	13	-10	4.42	
	42	11	2	4.96		42	4	-1	3.32	
	39	3	5	4.54		44	6	1	3.03	
	28	13	-10	4.42						
Empathie	-40	11	8	5.38	Empathie	-35	-15	-2	4.69	
	-31	12	-14	4.04						
	-41	-11	9	3.25						
	39	15	8	5.11						
	37	4	12	4.76						
	46	-10	4	3.37						
Geruchssinn	-30	12	10	4.10	Geruchssinn	42	9	1	5.96	
	42	9	1	5.96						
Geschmackssinn	-35	16	10	3.67	Geschmackssinn	-33	-4	17	3.07	
	-36	6	16	3.60		42	22	-1	4.68	
	-33	-4	16	3.09		44	5	6	4.15	
	44	20	0	4.79		39	8	-2	4.10	
	44	5	7	4.17		47	3	11	3.22	
	40	8	-1	4.12						
Interozeption	-43	-7	11	5.94	Interozeption	-43	-7	11	5.94	
	-38	11	12	4.99		41	-2	8	5.18	
	41	-2	8	5.18						
	38	11	12	4.76						
	35	-17	14	3.56						
Schmerzverarbeitung	-39	-22	18	6.73	Schmerzverarbeitung	-39	-22	18	6.73	
	-44	-2	12	6.66		-44	-2	12	6.66	
	34	-24	19	5.58		42	5	1	3.97	
Somatosensorik	-37	-15	10	3.50	Somatosensorik	-37	-6	1	3.34	
	-39	-4	1	3.46						
	-38	-8	6	3.10						
	41	17	0	3.39						
Motorik	-29	8	14	3.85	Motorik	-	-	-	-	
	-41	-17	18	3.57						
Aufmerksamkeit	-35	14	12	6.35	Aufmerksamkeit	-	-	-	-	
	-33	14	0	6.22						
	36	15	8	7.98						
Sprache	-33	16	8	8.13	Sprache	-	-	-	-	
	-35	18	7	8.13						
	36	16	4	7.84						
Sprechen	-34	16	12	8.13	Sprechen	-34	16	12	8.13	
	36	14	10	5.10						
Arbeitsgedächtnis	-30	20	8	8.13	Arbeitsgedächtnis	-32	20	9	8.13	
	-33	16	6	8.13		-32	16	6	8.13	
	36	17	6	7.78		-34	17	6	8.12	
					34	17	6	7.69		
					39	17	6	7.57		
Gedächtnis	-32	18	8	6.27	Gedächtnis	35	17	5	7.07	
						36	13	-2	5.56	

Tab. 6: Maxima der insulären Aktivierungen jeder Kategorie (im anatomischen MNI-Raum). Die Ergebnisse der konventionellen Analyse sind links, die der Spezifitätsanalyse rechts dargestellt.

3.1.2 Funktionelle Differenzierung

Für diese Untersuchung und Kartierung einer funktionellen Differenzierung wurden die Ergebnisse des Tests auf Spezifität einer jeden Kategorie zu Domänen aufsummiert, um einen Überblick über das entsprechende Netzwerk zu erhalten. Diese Netzwerke der Domänen, die auf dem gesamten Gehirn kartiert wurden, entsprachen den in der Literatur beschriebenen funktionellen Systemen (Corbetta et al., 2008; Kandel et al., 1991; Phillips et al., 2003). Es fand sich eine funktionelle Differenzierung der Inselrinde in vier verschiedene Domänen (vgl. Abb. 12). Die mid-posteriore Inselrinde war der insuläre Focus für eine sensomotorische Domäne. Diese Region erstreckte sich von der hinteren Inselrinde nach anterior bis zu dem Gyrus brevis posterior insulae. Die basale Inselrinde war der Focus für die limbische Domäne und enthielt nicht zusammenhängende Aktivierungen, die um den Insempol herum angeordnet waren. Der anterior-dorsale Anteil der Inselrinde war spezifisch für die kognitive Domäne. Dieser Teil umfasste den dorsalen Teil der Gyri brevis anterior et medius insulae. Zuletzt war auf der rechten Inselrinde auf dem zentralen Gyrus brevis medius eine Region spezifisch für die chemischen Sinne.

3.1.3 Funktionelle Integration

Während der Test auf Spezifität eine Differenzierung der Inselrinde ermöglichte, zeigte die konventionelle Analyse für nahezu alle Kategorien eine Beteiligung der anterior-dorsalen Inselrinde. Die Konjunktion über alle Kategorien ergab keine signifikante Aktivierung im gesamten Gehirn, d.h. es wurde kein Areal gefunden, das an der Verarbeitung aller hier getesteten Kategorien beteiligt ist. Die zweite Konjunktionsanalyse, bei der die motorische und die sensomotorische Kategorie – wie im Methodenteil beschrieben – nicht mit einbezogen wurden, ergab eine Aktivierung auf der anterior-dorsalen Inselrinde beidseits (vgl. Abb.13). Keine andere Region im gesamten Gehirn war zusätzlich aktiviert.

- Ergebnisse -

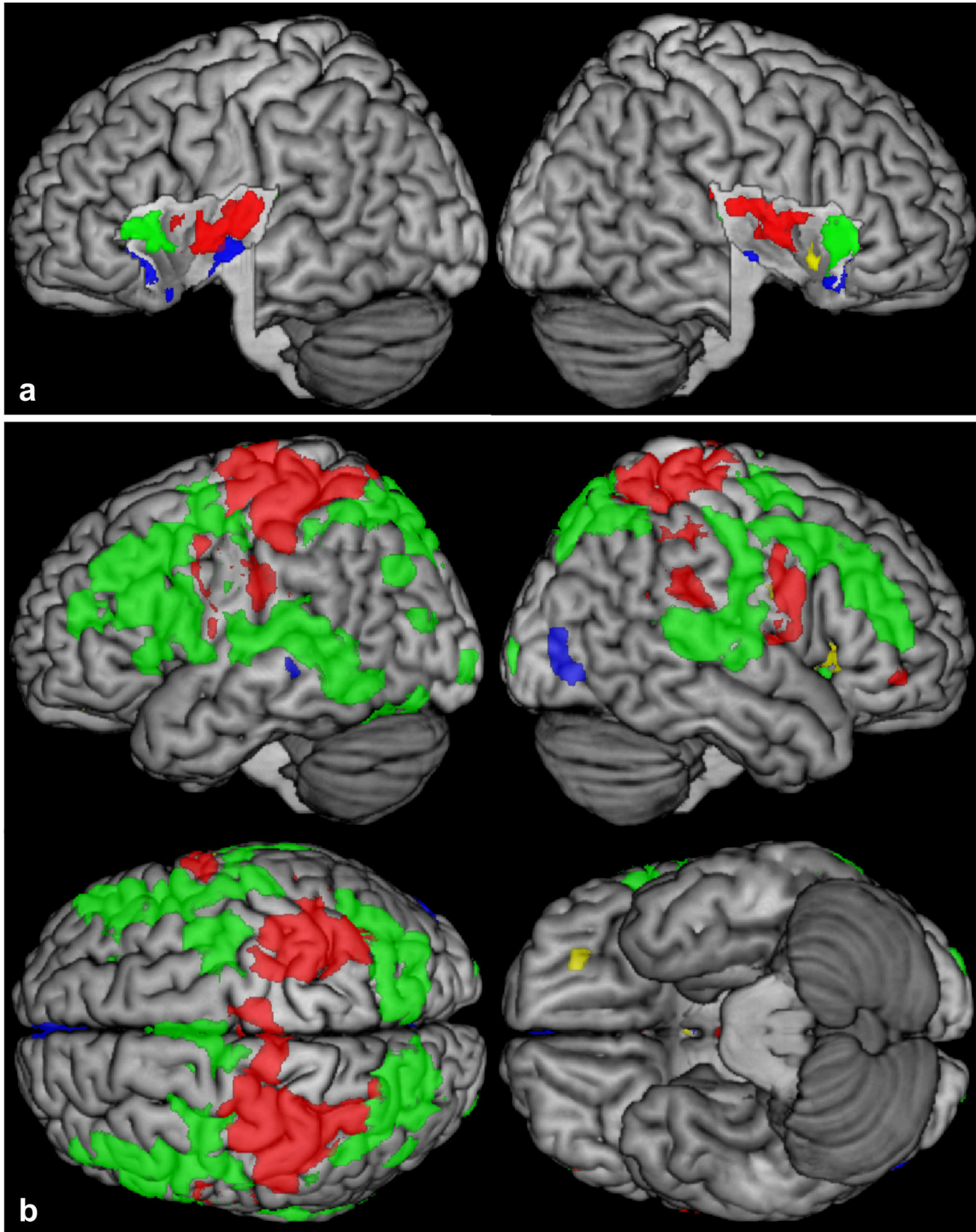


Abb. 12: Funktionelle Domänen und ihre Lokalisation. **a** Funktionelle Differenzierung der Inselrinde in die verschiedenen Domänen. Die ausgesparten Regionen sind durch Überlagerungen der Domänen bzw. mangelnde Spezifität verursacht. **b** Lokalisation der Domänen im gesamten Gehirn. Die Domänen geben hierbei die Lokalisation der entsprechenden funktionellen Systeme wieder. Rot = sensomotorische Domäne, grün = kognitive Domäne, gelb = Domäne der chemischen Sinne, blau = limbische Domäne.

- Ergebnisse -

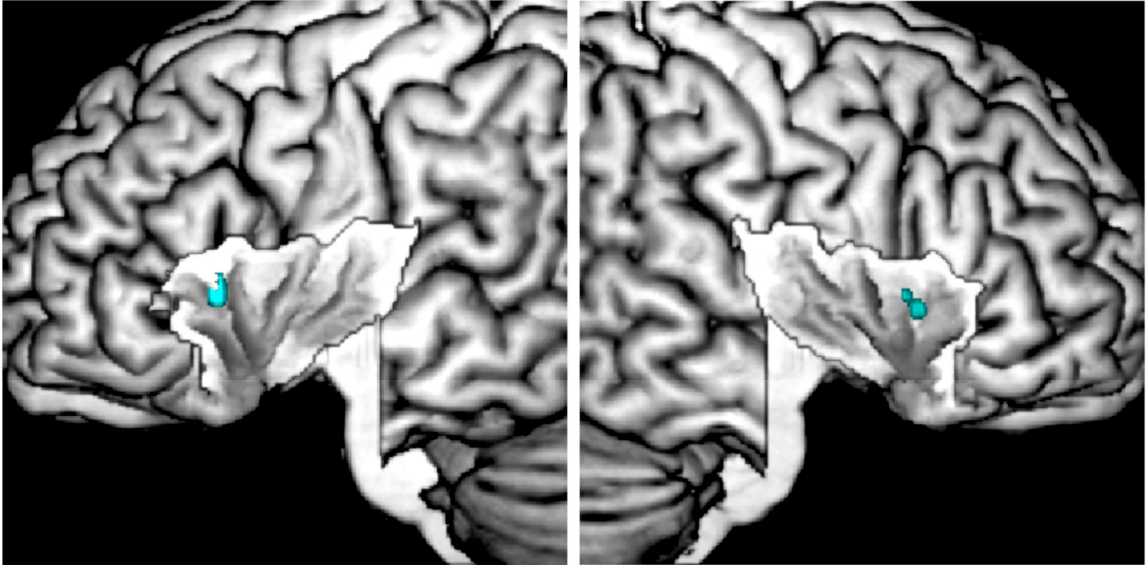


Abb. 13: Lokalisation der Überlagerung der einzelnen Kategorien mit Ausnahme von Motorik und Somatosensorik. Die anterior-dorsale Inselrinde stellt damit wahrscheinliche ein Integrationsareal zwischen den funktionellen Systemen dar.

3.2 Zytoarchitektonische Analyse

3.2.1 Allgemeiner Überblick und Nomenklatur der Areale

Es wurden drei Areale auf der hinteren Inselrinde, also dem Anteil hinter dem Sulcus centralis insulae, in zehn menschlichen post-mortem Gehirnen identifiziert und nachfolgend kartiert (siehe Abb. 14). Wie bereits beschrieben, wurde in der derzeit einflussreichsten Arbeit zur Zytoarchitektonik der Inselrinde das Kriterium der Granularität als Hauptkriterium zur mikrostrukturellen Unterteilung definiert (Mesulam und Mufson, 1982). In der vorliegenden Arbeit konnte die Bedeutung der Granularität als Hauptkriterium bestätigt werden, so dass dies in der Nomenklatur der hier identifizierten Areale entsprechend berücksichtigt wurde.

Von den drei auf der hinteren Inselrinde identifizierten Arealen hatten zwei eine gut ausgebildete Lamina granularis interna (Lamina IV), wodurch sie eindeutig dem granulären Anteil der Inselrinde zugeordnet werden können. In dem dritten identifizierten Areal war die Lamina IV dagegen dünn und wesentlich weniger ausgeprägt, da sie von Pyramidenzellen aus den angrenzenden Laminae durchsetzt wurde. Dieses Areal muss daher definitionsgemäß als dysgranulär eingeordnet werden. Anterior zu diesem dysgranulären Areal wurde noch ein Areal identifiziert, das keine Lamina IV aufwies und daher als agranulär einzuordnen ist. Da es aber nicht auf die hintere Insel begrenzt war, wurde es nicht mehr kartiert.

Die Namen von allen Arealen beginnen mit einem großen „I“ für „Insula“. Nach dieser makroanatomischen Zuordnung wurde die Zugehörigkeit zum granulären („g“), dysgranulären („d“) oder agranulären („ag“) Anteil der Inselrinde beschrieben. Da diese Anteile jeweils aus mehreren Arealen bestanden, wurden die Areale von posterior nach anterior durchnummeriert. So wurde dann das hintere granuläre Areal als Ig1 und das vordere entsprechend als Ig2 bezeichnet.

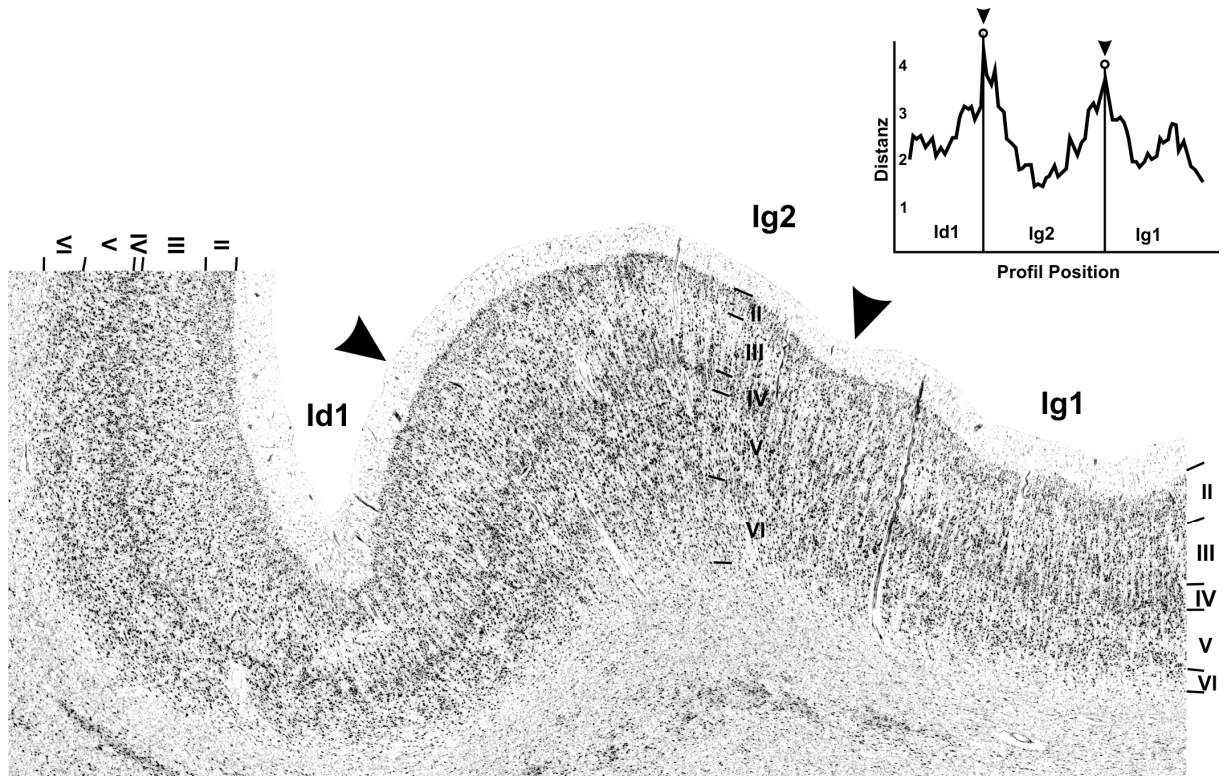


Abb. 14: Die Grenzen zwischen den insulären Arealen Ig1, Ig2 und Id1. Die Grenze zwischen Ig1 und Ig2 ist charakterisiert durch eine Zunahme der Zelldichte, insbesondere in den infragranulären Schichten von Ig2. In Ig2 werden in Lamina IIIc prominente Pyramidenzellen sichtbar, während Lamina II schmaler wird. Die Grenze zwischen Ig2 und Id1 ist charakterisiert durch eine deutlich schmalere und weniger auffällige Lamina IV in Id1.

3.2.2 Zytoarchitektonische Beschreibung

Area Ig1 wird als granuläres Areal durch eine gut ausgeprägte Lamina IV charakterisiert, was sich durch eine Spitze an der entsprechenden Stelle im GLI-Profil darstellt (vgl. Abb. 15). Das GLI-Profil ist der fraktionierte Zellkörperanteil pro Fläche über die Kortexdicke gemessen. Der Kortex ist für insuläre Verhältnisse dick und hat einen größeren supra- als infragranulären Anteil. Er besteht hauptsächlich aus kleineren Zellen mit einer relativ hohen Zellpackungsdichte. Lamina II ist verhältnismäßig breit und die Grenze zu Lamina III verwischt. Lamina III wiederum besteht aus vielen kleinen und eng gepackten Pyramidenzellen und zeigt keine Unterteilungen oder entsprechende Zellgröße oder Zelldichtegradien. Auf die gut ausgeprägte Lamina IV folgt eine locker gepackte und aus kleineren Zellen bestehende Lamina V. Lamina VI zeigt im Vergleich zu Lamina V keine auffälligen Unterschiede in der Zelldichte. Die Grenze zur weißen Substanz ist verhältnismäßig scharf. Dieses laminäre Muster wurde durch das dazugehörige GLI-Profil quantifiziert. Dieses zeigte einen relativ homogenen Grauwertindex mit einer einzigen deutlichen Spitze, die Lamina IV entspricht.

- Ergebnisse -

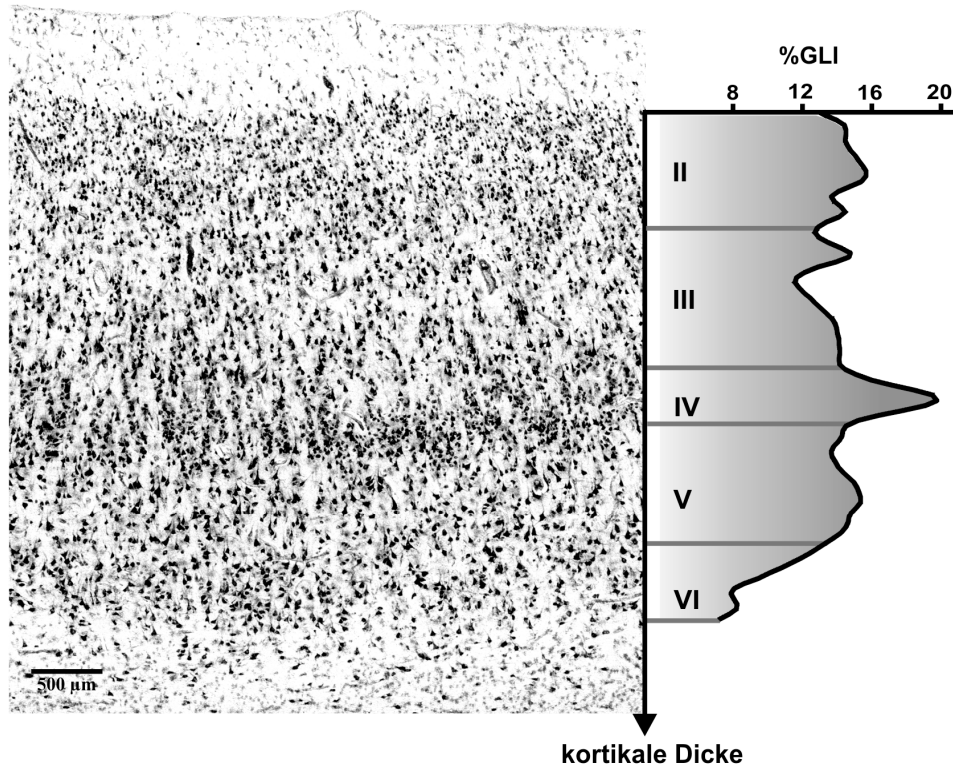


Abb. 15: Zytoarchitektur des Areals Ig1. Dieses granuläre Areal ist besonders durch eine gut entwickelte Lamina IV charakterisiert, was sich im GLI-Profil widerspiegelt.

Area Ig2 wird als granuläres Areal ebenfalls durch seine ausgeprägte und eindeutig abgrenzbare Lamina IV charakterisiert (vgl. Abb. 16). Auf eine dicht gepackte Lamina II folgt eine deutlich unterteilte Lamina III. Der äußere Anteil (Lamina IIIa und b) besteht aus einem relativ zellarmen Teil, der innere Anteil (Lamina IIIc) aus größeren Pyramidenzellen. Lamina IV ist gut ausgebildet und eindeutig von den angrenzenden Pyramidenzellen der Laminae IIIc und V abgrenzbar. Die infragranulären Schichten zeigen in diesem Areal generell eine höhere Zellpackungsdichte als die supragranulären. Lamina V besteht aus mittelgroßen und dicht gepackten Pyramidenzellen. Der Übergang zwischen Lamina VI und der weißen Substanz ist schließlich durch radiäre Zellsäulen verwischt und unscharf. Die zytoarchitektonischen Eigenarten dieses Areals spiegeln sich auch im GLI-Profil wider, das eine höhere Zelldichte in den infragranulären Schichten, eine auffällige Unterteilung der Lamina III und eine deutliche Spitze für Lamina IV zeigt.

- Ergebnisse -

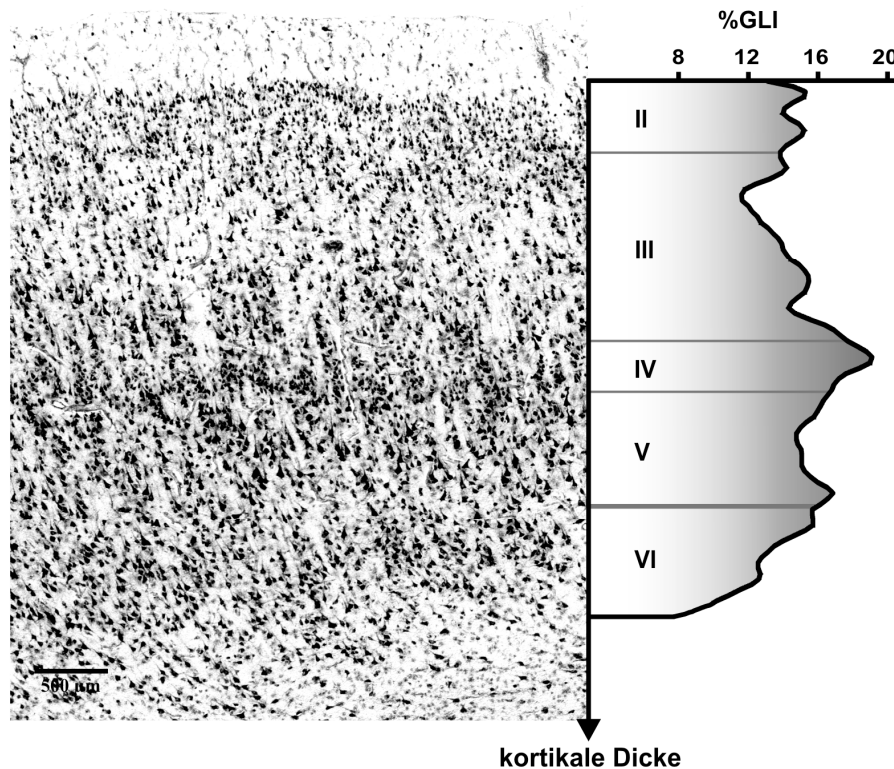


Abb. 16: Zytoarchitektur von Area Ig2. Es zeigt sich ebenfalls eine deutliche Lamina IV.

Area Id1 zeigt im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Arealen eine geringere Zelldichte und eine deutlich weniger ausgeprägt entwickelte Lamina IV, die dieses Areal als dysgranulär identifiziert (vgl. Abb. 17). Wie in Ig2 ist die Zelldichte in den infragranulären Schichten höher. Lamina II ist breit und locker mit kleinen Granulazellen gepackt. Die Grenze zu Lamina IV, die aus gleichmäßig verteilten, kleinen und ebenfalls locker gepackten Zellen besteht, ist undeutlich. Im Gegensatz zu Ig1 und Ig2 ist Lamina IV dünn, zellarm und von Pyramidenzellen aus den angrenzenden Laminae III und V durchsetzt. Trotz dieser Befunde ist die Lamina granularis interna eindeutig vorhanden, so dass Area Id1 den Kriterien für eine dysgranuläre Region entspricht. Lamina V besteht im Vergleich zu Lamina III aus größeren, dichter gepackten Pyramidenzellen und kann kaum von der angrenzenden Lamina VI auseinandergehalten werden. Letztere zeigt keine scharfe Grenze zur weißen Substanz. Das GLI-Profil spiegelt die allgemein niedrigere Zelldichte – besonders in den supragranulären Anteilen – wider und bestätigt die im Vergleich zu den beiden granulären Arealen weniger prominente Ausprägung von Lamina IV.

- Ergebnisse -

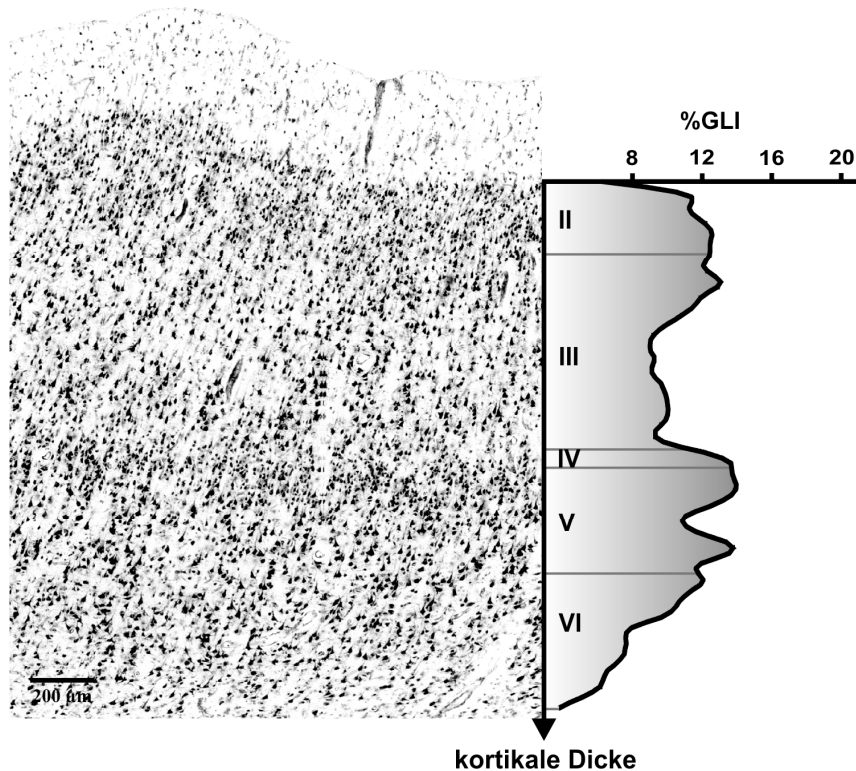


Abb.17.: Zytoarchitektur von Area Id1. Lamina IV ist dünn und von Pyramidenzellen durchsetzt.

3.2.3 Lokalisierung der Areale und zytoarchitektonische Grenzen

Beide granulären Areale (Ig1 und Ig2) sind im hinteren Teil der Inselrinde gelegen und werden ventral und anterior von dysgranulären insulären Arealen begrenzt, wie es die schematische Übersichtskarte (Abb. 18) wiedergibt. Das posteriore Areal Ig1 liegt auf dem Gyrus longus posterior, nahe dem Sulcus circularis insulae, wo es an den retroinsulären Kortex (RI) grenzt. RI unterscheidet sich von Ig1 durch eine geringere Zelldichte in den Laminae III und V, sowie prominenteren Pyramidenzellen in Lamina IIIc. Ig1 hat ebenfalls eine gemeinsame Grenze mit dem parietalen opercularen Areal OP2 (siehe Eickhoff et al., 2006c), welches auf die hintere Inselrinde ragt und in allen zehn untersuchten Gehirnen den Sulcus circularis bedeckte. OP2 hat im Vergleich zu Areal Ig1 eine geringere Kortexdicke und einen generellen Anstieg in der Zelldichte (vgl. Abb 19). Nach ventral grenzt Area Ig1 an das dysgranuläre Areal Id1 und den temporalen Kortex, nach rostral an Area Ig2 (vgl. Abb. 18).

- Ergebnisse -

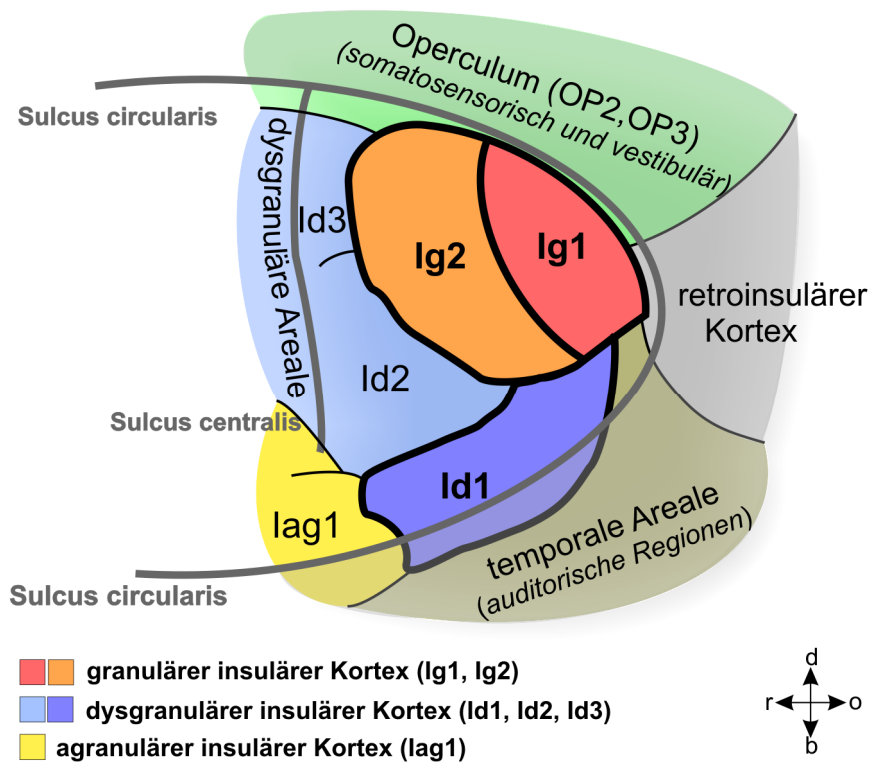


Abb. 18: Die schematische Übersichtskarte zeigt die hier kartierten Areale der hinteren Inselrinde mit Ihren Nachbarschaftsbeziehungen. Funktionelle Zuordnungen der benachbarten Regionen sind (soweit bekannt) entsprechend aufgeführt.

Richtungsangaben:
d dorsal,
o occipital,
b basal,
r rostral

Die dorsale Grenze von Area Ig2 wird von den beiden Arealen OP2 und OP3 (Eickhoff et al., 2006c, vgl. Abb. 20a) gebildet. Diese Grenze zwischen Ig2 und OP3 ist charakterisiert durch größere und mehr Pyramidenzellen in Lamina V des Areals Ig2. Dieses Areal bedeckt den dorsalen Teil des Sulcus postcentralis insulae und erstreckt sich auf den Gyrus postcentralis, erreicht aber nie den Sulcus centralis insulae. Ig2 grenzt nach temporal an das dysgranuläre Areal Id1 und nach rostral an zwei weitere dysgranuläre Areale (Id2 und Id3, siehe Abb. 20b, c), die zwar identifiziert aber nicht kartiert wurden und in jedem Fall über den Sulcus centralis insulae hinausreichten. Die Grenze zwischen Ig2 und Id3 zeigt sich durch eine Abnahme der kortikalen Dicke und einer Degenerierung der Lamina IV in dem dysgranulären Areal Id3. Die Grenze zwischen Ig2 und Id2 ist charakterisiert durch eine Abnahme der Zelldichte in Lamina III und einer weniger deutlichen Lamina IV in Area Id2.

- Ergebnisse -

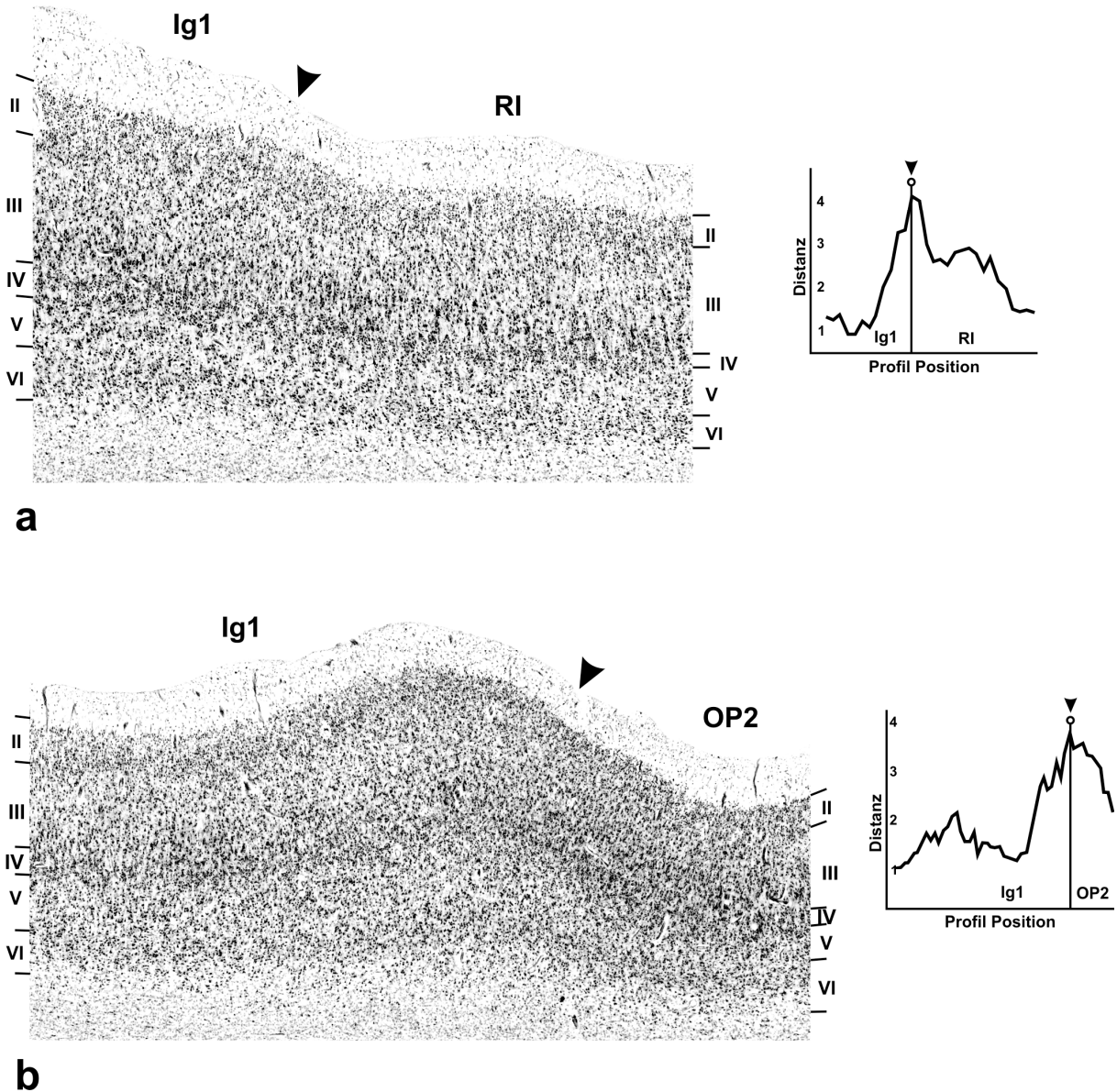
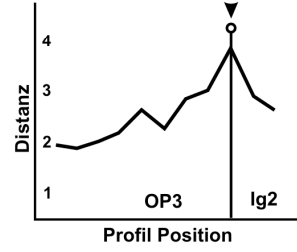
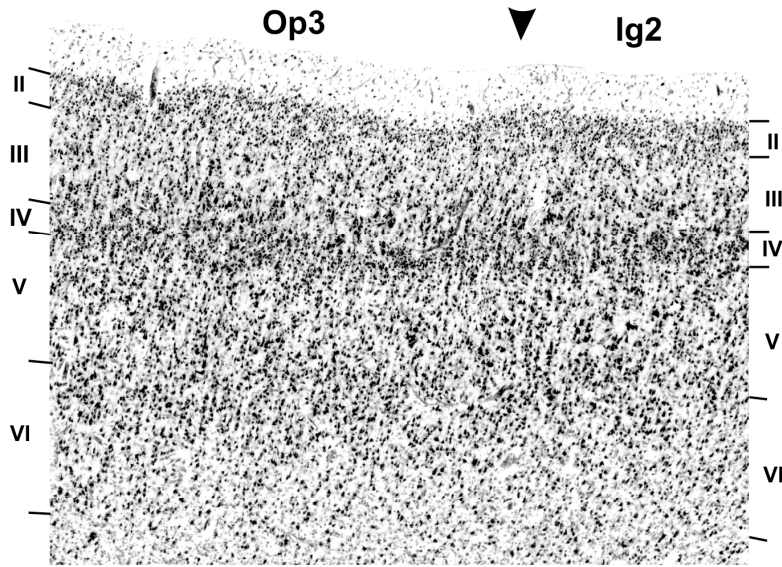


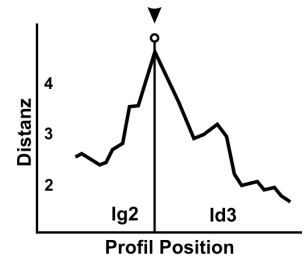
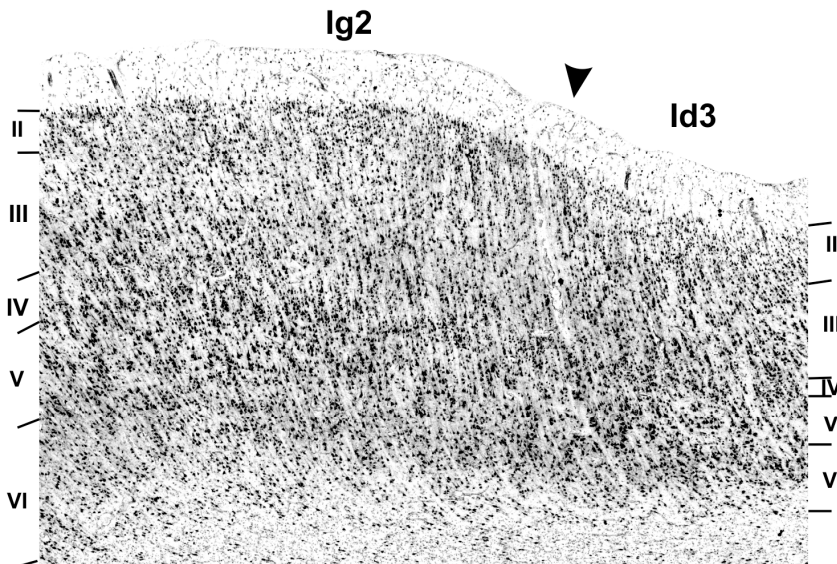
Abb. 19: Grenzen zwischen **a** dem granulären Areal Ig1 und dem retroinsulären Kortex und **b** zwischen Ig1 und dem parietal opercularen Areal OP2. RI unterscheidet sich von Ig1 durch eine niedrigere Zelldichte in Laminae III und V, sowie hervorstechenden Pyramiden in Lamina IIIc. Die Grenze zwischen Ig1 und OP2 ist charakterisiert durch eine Verkleinerung der Kortexdicke und eine generelle Zelldichteerhöhung in OP2.

Abb. 20 (siehe folgende Seite): Grenzen zwischen Ig2 und dem opercularen Areal OP3 (a), zwischen Ig2 und einem angrenzenden eher dorsal gelegenen dysgranulären Areal Id3 (b) sowie einem weiteren angrenzenden mehr ventral gelegenen dysgranulären Areal Id2 (c). **a** OP3 unterscheidet sich von Ig2 durch kleinere und weniger häufige Pyramidenzellen in Lamina V. **b** Die Grenze zwischen Ig2 und Id3 ist charakterisiert durch eine Verkleinerung der Kortexdicke und eine deutliche Reduzierung der Lamina IV in Id3. **c** Die Grenze zwischen Ig2 und Id2 ist bestimmt durch einen Abfall der Zelldichte in Lamina III, sowie eine Reduzierung der Lamina IV in Id2. →

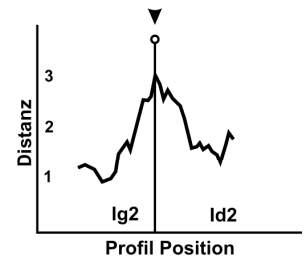
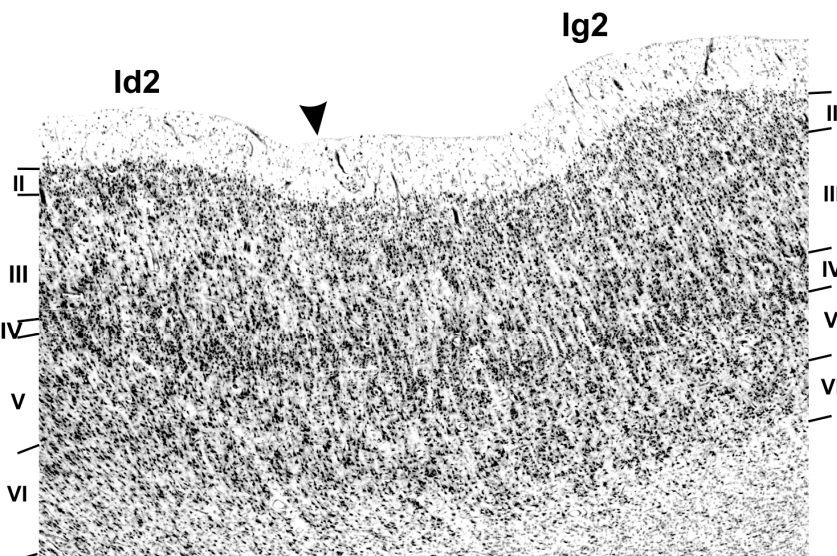
- Ergebnisse -



a

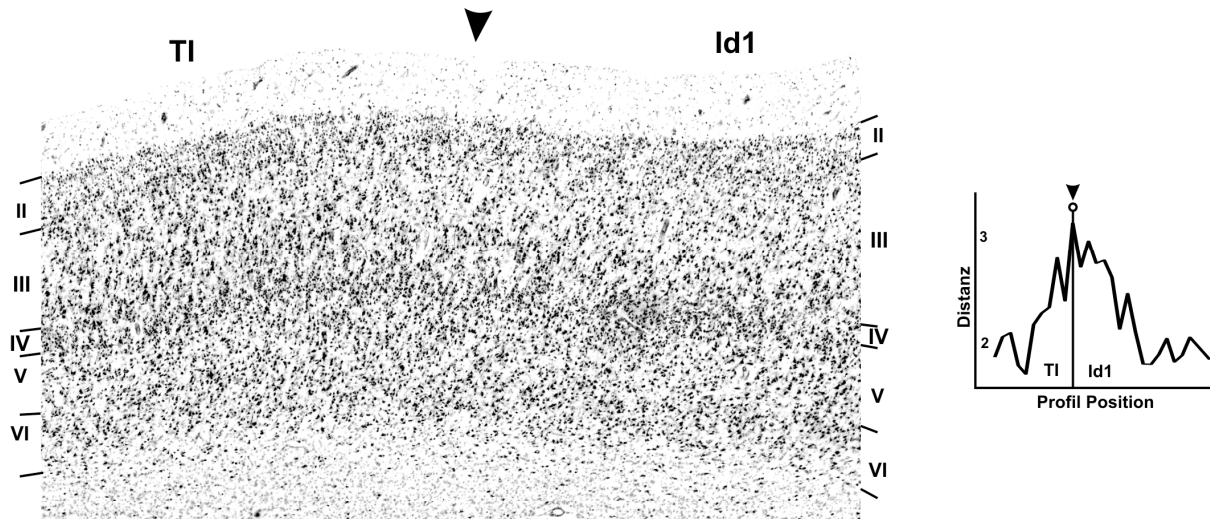


b

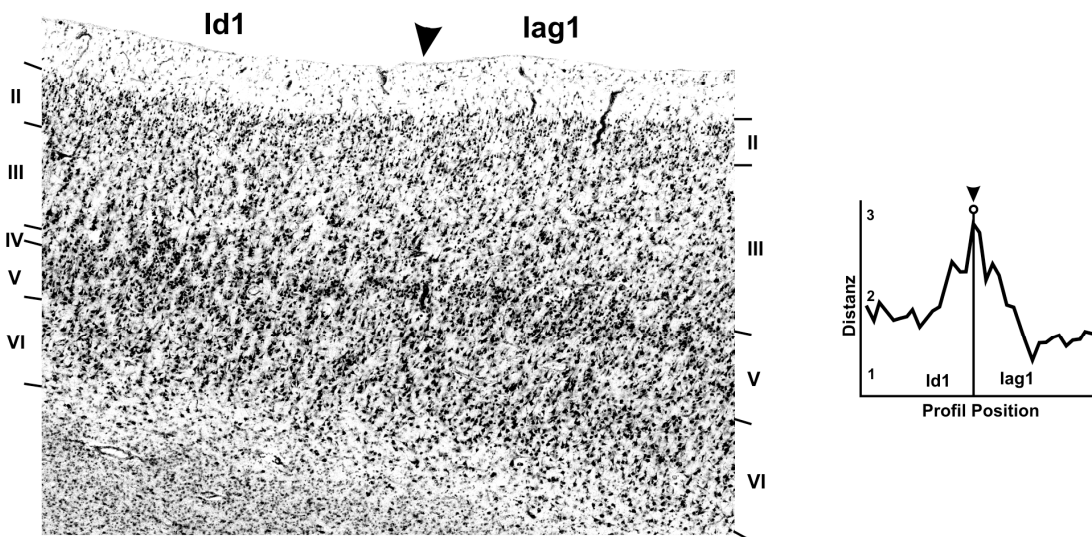


c

- Ergebnisse -



a



b

Abb. 21: Grenzen zwischen Id1 und dem temporo-insulären Areal TI (a) sowie zwischen Id1 und dem agranulären insulären Areal lag1 (b). **a** TI unterscheidet sich von Id1 durch eine höhere Zelldichte in Lamina III von TI. **b** Die Grenze zwischen Id1 und lag1 ist charakterisiert durch einen Verlust von Lamina IV eine geringere Zelldichte in Lamina II des Areals lag1.

Das Areal Id1 liegt hauptsächlich im posterioren Anteil des Sulcus circularis inferior und bedeckt den temporalen Teil der hinteren Inselrinde. Dieses Areal erstreckte sich in allen zehn Gehirnen über den Sulcus circularis hinaus auf das Planum supratemporale, erreichte aber nie Heschl's Gyrus. Auf dem Planum supratemporale grenzt Id1 an den temporo-insulären Kortex, der es von den primär auditorischen Arealen (Morosan et al., 2001) trennt. TI unterscheidet sich von Id1 durch eine höhere Zelldichte in Lamina III in TI (vgl. Abb. 21a). Nach dorsal wird das Areal von Ig1, Ig2 und Id2 begrenzt. Die rostrale Begrenzung wird von

- Ergebnisse -

einem agranulären Areal (lag1) gebildet. Diese Grenze ist charakterisiert durch einen totalen Verlust von Lamina IV und einer geringeren Zelldichte in Lamina II des Areals lag1 (vgl. Abb. 21b).

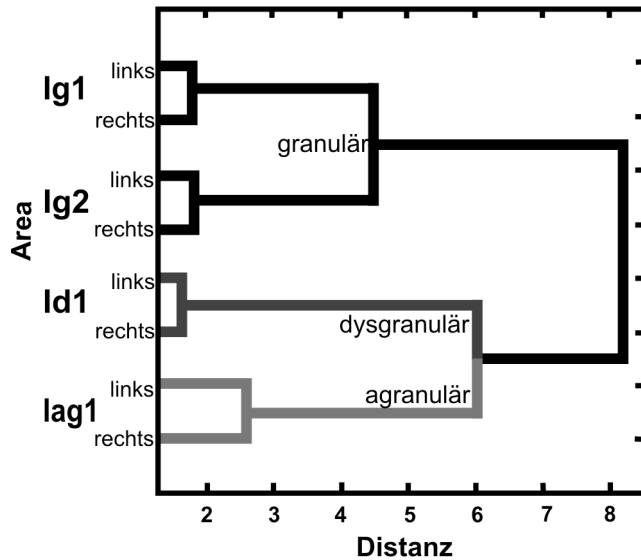


Abb. 22: Clusteranalyse der mittleren Profile der Areale lg1, lg2, ld1, lag1. Die Unterschiede zwischen den Arealen sind wesentlich größer als die Seitenunterschiede. Das Cluster der zwei granulären Areale ist in sich ähnlicher als das andere Cluster.

3.2.4 Interindividuelle Variabilität der Areale

Um zu überprüfen, ob die vorgenommene Einteilung in granulär, dysgranulär und agranulär durch eine quantitative Untersuchung gestützt wird und um auf interindividuelle, interareale und Geschlechtsunterschiede zu testen, wurden aus den Arealen lg1, lg2, ld1 und dem angrenzenden Areal lag1 zytoarchitektonische Profile extrahiert. Um die Beziehungen zwischen den Arealen zu untersuchen wurde eine Clusteranalyse durchgeführt, die die vorgeschlagene Klassifizierung bestätigte: Die Analyse zeigte, dass die granulären Areale lg1 und lg2 ein eigenes Cluster bildeten, das – basierend auf dem Root-Mean-Square-Standard-Deviation-Index (RMSSTD-index; Sharma, 1995) – deutlich von dem Cluster der Areale ld1 und lag1 getrennt war. Das dysgranuläre Areal war dem agranulären ähnlicher als den granulären und die Hemisphären bilden deutliche Cluster. Die Intra-Clusterdistanz im granulären Cluster betrug dabei 4,50, die im anderen Cluster 6,00. Die Inter-Clusterdistanz lag bei 8,20.

Area	Mittleres Volumen [mm ³]	Standardabweichung [mm ³]
ld1 links	346,065	107,745
ld1 rechts	356,274	161,587
lg1 links	244,422	98,858
lg1 rechts	221,155	74,440
lg2 links	473,193	207,011
lg2 rechts	456,364	156,652

Tab. 7: Die histologischen Volumina der Areale in den zehn kartierten Gehirnen.

- Ergebnisse -

Die zusätzlich durchgeführten Analysen der architektonischen Unterschiede mittels einer ANOVA zeigten keinen Effekt der putativ konfundierenden Variablen Alter, Geschlecht und Seite. Die Unterschiede zwischen den Arealen waren jedoch signifikant ($p < 0,01$), was bestätigt, dass Unterschiede zwischen den Arealen auch trotz interindividueller Unterschiede verifiziert werden können. Die Volumina der einzelnen Areale, die von den histologischen Schnitten berechnet wurden (siehe Tabelle 7), wurden mittels einer separaten ANOVA untersucht. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gehirnen ($f_{941}=5.5$; $p=0.0001$), was auf Unterschiede in der individuellen Hirngröße schließen lässt. Darüber hinaus zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Arealen ($f_{241}=5.26$; $p=0.0093$), was die unterschiedlichen Arealgrößen widerspiegelt. Alle anderen Effekte, so wie Seitenunterschiede ($f_{141}=0.09$; $p=0.77$), Interaktion zwischen Areal und Seite ($f_{241}=1.25$; $p=0.3$), Interaktion zwischen Geschlecht und Areal ($f_{241}=1.25$; $p=0.3$) sowie Interaktionen zwischen Geschlecht, Areal und Seite ($f_{241}=0.13$; $p=0.88$) waren nicht signifikant.

3.2.5 Wahrscheinlichkeitskarten

Durch Überlagerung der räumlich normalisierten Lokalisationen der kartierten Areale wurden Wahrscheinlichkeitskarten für die einzelnen Areale erstellt. Diese Karten geben die Wahrscheinlichkeit basierend auf den zehn untersuchten Gehirnen an, dass ein bestimmtes Areal an einer bestimmten Position im MNI-Raum zu finden ist. Sie beschreiben damit Lokalisation, räumliche Ausdehnung und interindividuelle Ausdehnung für jedes Areal in einem Standard-Referenz-System. Bei genauerer Betrachtung der Karten wird deutlich, dass eine hohe Überlagerung der individuellen Areale nur für verhältnismäßig kleine Bereiche beobachtet werden konnte (siehe Abb. 23). Trotzdem waren die hier kartierten Areale der hinteren Inselrinde – obwohl sie im direkten Vergleich zu anderen kartierten Arealen verhältnismäßig klein sind (vgl. Amunts et al., 2000; Amunts et al., 1999) und eine kleine Arealgröße bei gleicher interindividueller Variabilität zu einer kleineren Überlagerung führt – sehr stabil in ihrer Lokalisation, d.h. die interindividuelle Variabilität war vergleichsweise gering. Im Gegensatz dazu ist die interindividuelle Variabilität im parietalen Kortex, insbesondere in der Region des Sulcus intraparietalis wesentlich höher (Choi et al., 2006). Für den Vergleich mit funktionellen Bildgebungsdaten und klassischen Hirnkarten ist jedoch eine kontinuierliche Karte wünschenswert, die für jeden Voxel das wahrscheinlichste Areal angibt. Um diese Information wiederzugeben, wurde eine Maximale Wahrscheinlichkeitskarte („Maximum Probability Map“ (MPM); siehe Abb. 24) berechnet.

- Ergebnisse -

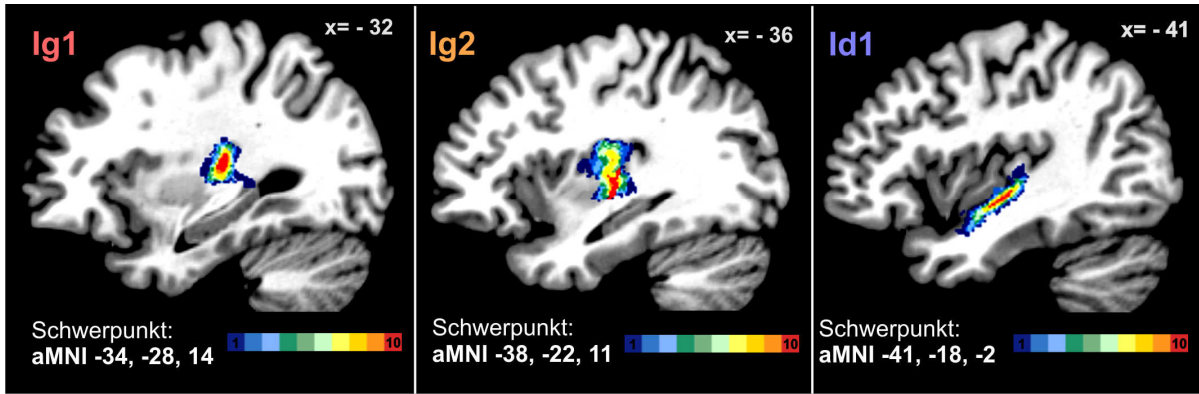


Abb. 23: Die Wahrscheinlichkeitskarten der Areale Ig1, Ig2, Id1 zeigen die inter-individuelle Variabilität über alle zehn kartierten Gehirne im anatomischen MNI-Referenzraum. Der Grad der Überlagerung ist farbkodiert (siehe Farbskala). Die stereotaktischen x-Koordinaten der hier dargestellten Schnittflächen sind oben rechts angegeben, die Schwerpunkte der Überlagerungen unten links.

Areal		Schwerpunkt			Überlagerung
		x	y	z	
Ig1 links	Individuell	-34.6 ± 1.1	-27.6 ± 1.2	14.0 ± 2.7	66%
	MPM	-33	-29	13	
	p-map	-34	-28	14	
Ig1 rechts	Individuell	34.5 ± 1.9	-26.5 ± 1.3	11.5 ± 3.1	59.50%
	MPM	34	-27	11	
	p-map	35	-27	11	
Ig2 links	Individuell	-38.0 ± 1.1	-22.0 ± 2.7	11.0 ± 2.6	60.80%
	MPM	-38	-22	11	
	p-map	-38	-22	11	
Ig2 rechts	Individuell	37.2 ± 1.9	-21.4 ± 1.7	10.2 ± 2.8	54.60%
	MPM	38	-20	11	
	p-map	38	-21	10	
Id1 links	Individuell	-41.4 ± 1.9	-18.1 ± 3.5	-2.6 ± 2.7	58.90%
	MPM	-41	-18	-3	
	p-map	-41	-18	-2	
Id1 rechts	individuell	40.6 ± 1.3	-16.7 ± 3.8	-5.4 ± 4.2	56.70%
	MPM	41	-17	-5	
	p-map	41	-17	-5	

Tab. 8: Die stereotaktischen Schwerpunkte der einzelnen Areale (aMNI) sowie die minimale Überlagerung, die zur Berechnung der Maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (MPMs) verwendet wurde. Die angegebenen Koordinaten sind sowohl für jedes individuelle Gehirn, als auch für die Wahrscheinlichkeitskarten (p-maps) und MPMs gegeben.

Eine MPM gibt, basierend auf den oben beschriebenen Wahrscheinlichkeitskarten, eine kontinuierliche und nicht überlappende Einteilung einer kortikalen Region in verschiedene Areale wieder und hat damit eine starke Ähnlichkeit mit klassischen Hirnkarten. Es ist aber wichtig, sich in Erinnerung zu halten, dass diese MPM nicht die Einteilung einer individuellen oder „typischen“ Hemisphäre zeigen, wie es bei klassischen Karten der Fall ist (z.B. Brodmann, 1909). Sie zeigen vielmehr für jede Position im stereotaktischen Raum das

- Ergebnisse -

wahrscheinlichste Areal aus einer Stichprobe von zehn Gehirnen (vgl. Abb. 25). Diese Karte bestätigt wieder, dass alle Areale posterior des Sulcus centralis insulae lokalisiert sind und keins diese Landmarke erreicht. Sie zeigt auch erneut die Beobachtung, dass weder Ig1 noch Ig2 den Sulcus circularis superior erreichen. Ein Vergleich der Schwerpunktkoordinaten der MPMs der Areale und derer der Areale in den individuellen Gehirnen zeigte eine gute stereotaktische Repräsentation, da alle bis auf eine Koordinate der MPMs innerhalb einer Standardabweichung der individuellen Areale lokalisiert waren. Die entsprechenden Koordinaten sind in Tabelle 8 aufgeführt.

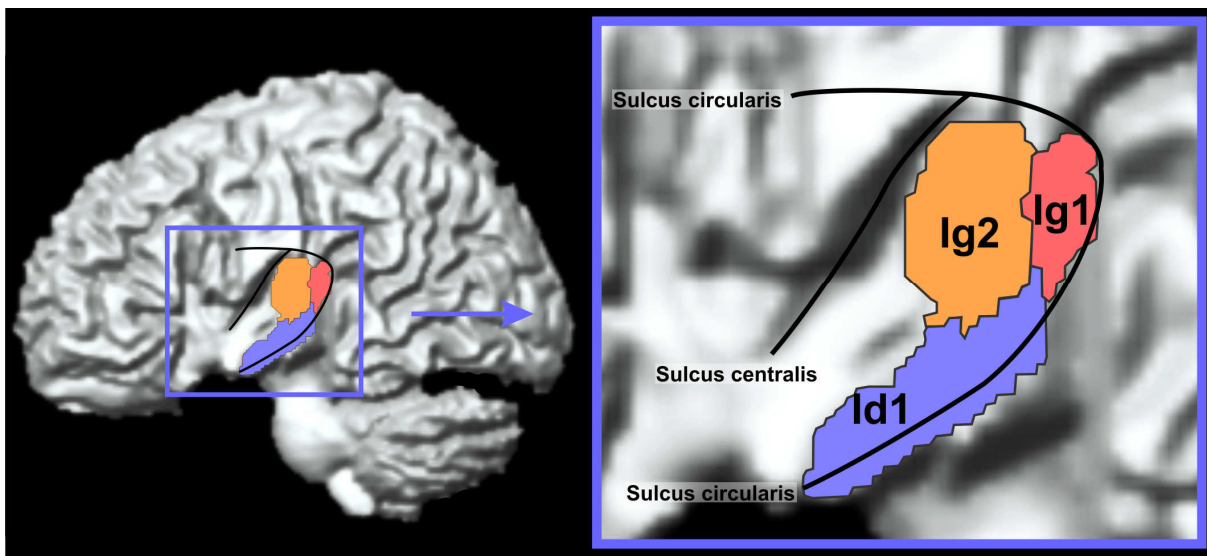


Abb. 24: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte der hinteren Inselrinde. Für jeden Voxel ist das wahrscheinlichste Areal angegeben. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde der Temporallappen entfernt, das Operculum blieb bestehen.

3.2.6 Vergleich mit den Ergebnissen der Metaanalyse

Im direkten Vergleich zu den Ergebnissen der Metaanalyse fällt auf, dass die granuläre Inselrinde kaum Überlagerungen mit den funktionellen Daten zeigt. Insbesondere somatosensorische Aktivierungen, die für den granulären Anteil diskutiert wurden (Augustine, 1996; Mazzola et al., 2006; Mesulam und Mufson, 1985; Ostrowsky et al., 2002; Penfield und Faulk, Jr., 1955; Shelley und Trimble, 2004), liegen weiter anterior und somit wahrscheinlich in den Arealen Id2 und Id3. Dagegen zeigte die Analyse schmerzhafter Stimuli ein Maximum in der linken Area Ig2, das auch nach dem Test auf Spezifität erhalten blieb (siehe Abb. 26a). Ein Maximum auf der rechten hinteren Inselrinde war in Area OP2 lokalisiert, strahlte aber in Ig2 aus. Eine beidseitige Verarbeitung von Schmerzreizen auf der hinteren Insel wäre wahrscheinlich, kann aber hier leider nicht endgültig bestätigt werden. Bei der Analyse von Interozeption wurde im rechten Areal Ig2 ein Maximum gefunden, das nach dem Test gegen die Datenbank nicht erhalten blieb (siehe Abb. 26b).

- Ergebnisse -

Auf der linken Inselrinde lag eine Aktivierung durch interozeptive Stimuli deutlich weiter anterior. Diese Lateralisierung ist vorerst unklar und kann anhand der vorliegenden Daten nicht interpretiert werden. Die Analyse von motorischer Verarbeitung zeigte ein Maximum im linken Areal OP3, jedoch wurde die dazugehörige Aktivierung dem Areal Ig2 zugewiesen (vgl. Abb. 26c). Hier stellt sich die Frage, ob diese Aktivierung durch sensorische Komponenten der motorischen Aufgaben entstanden sein könnte. Zuletzt wurde noch ein Maximum bei der Analyse von Empathie nahe des linken Areals Id1 gefunden (vgl. Abb. 26d). Die möglichen Aktivierungen auf der hinteren Inselrinde, die bei der Analyse von Sprechen gefunden wurden, konnten mittels der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten eindeutig beidseits den auditorischen Arealen Te1.1 zugewiesen werden.

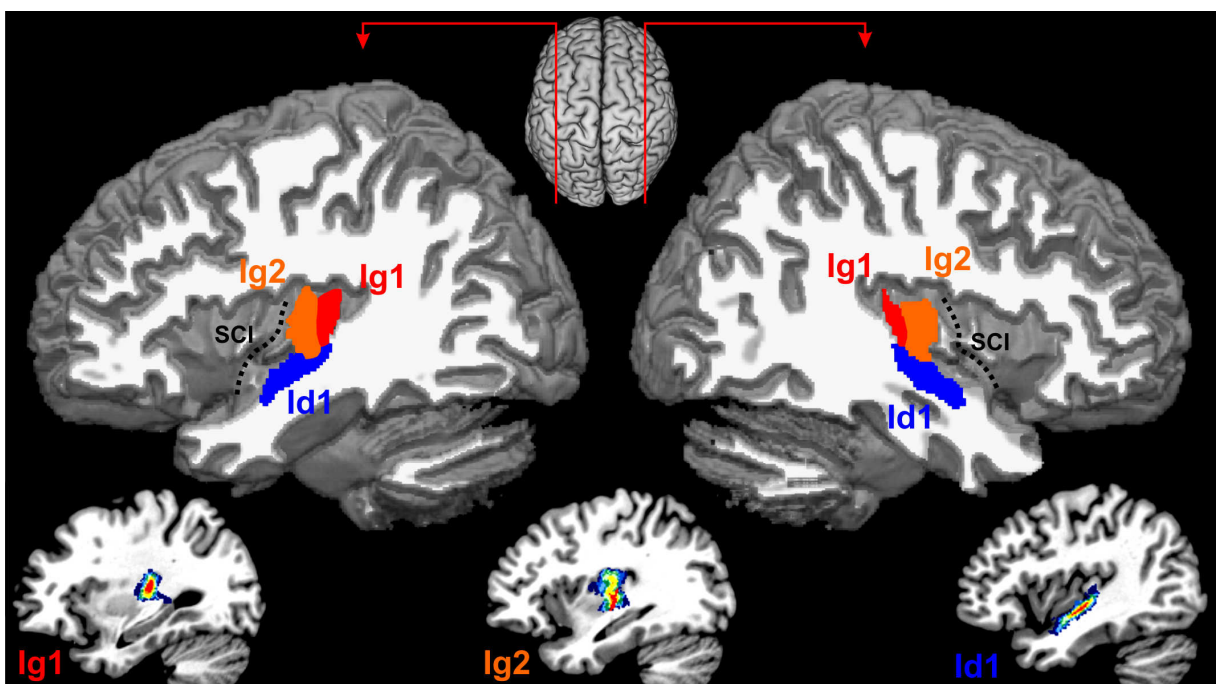
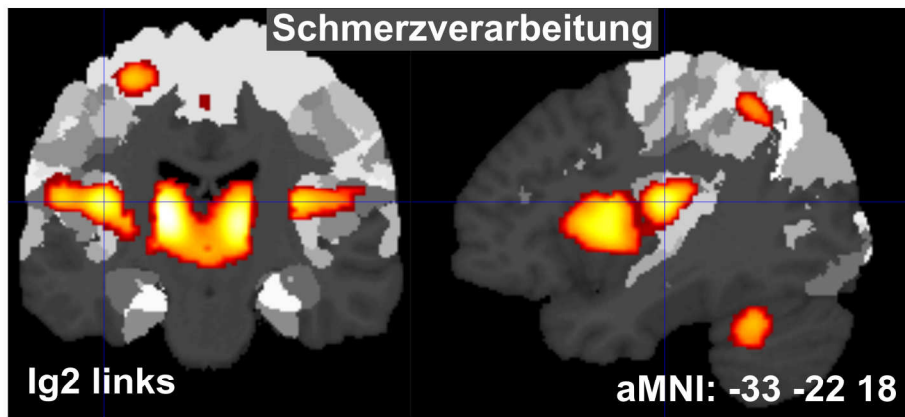
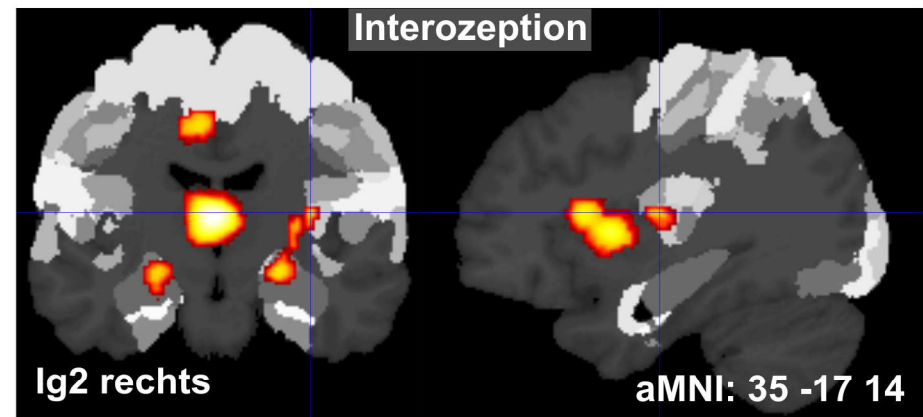


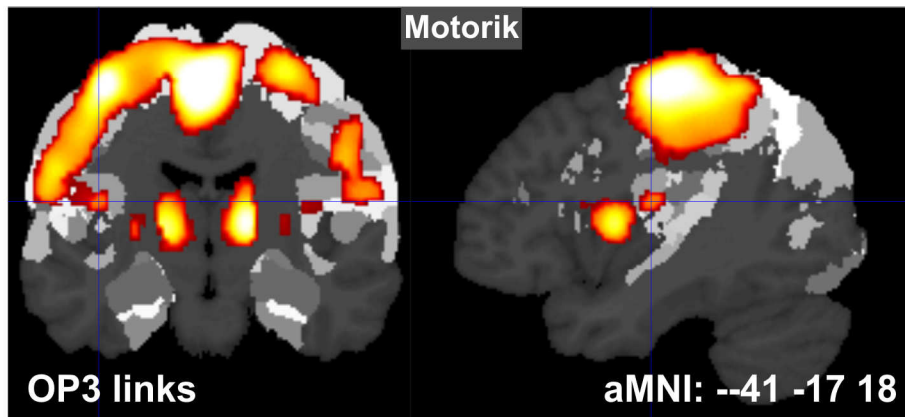
Abb. 25: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM) und Wahrscheinlichkeitskarten (p-maps) der Areale der hinteren Inselrinde. Für die Aufsicht auf die MPM wurde links und rechts ein Teil des Temporal-, Parietal- und Frontallappens abgeschnitten (entlang der roten Pfeile; oben). Die MPMs links und rechts sind in der Mitte dargestellt und Farbkodiert. Die p-maps (siehe Abb. 23) der einzelnen Areale sind in der unteren Reihe dargestellt. SCI = Sulcus centralis insulae



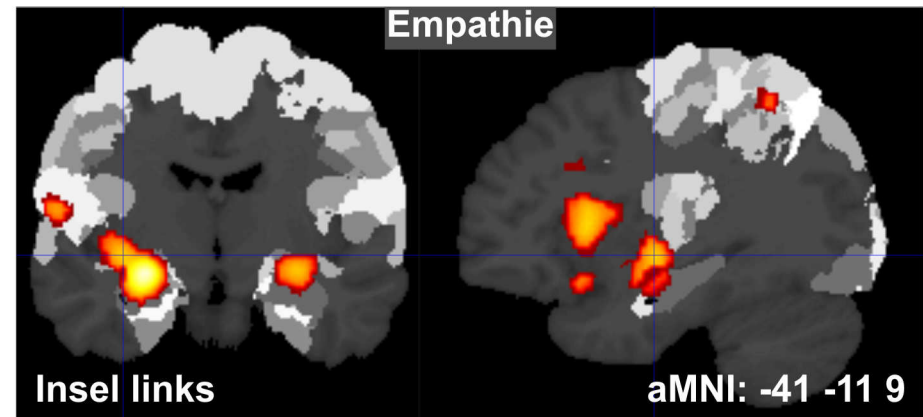
a



b



c



d

Abb. 26: Anatomische Lokalisierung der Ergebnisse der Metaanalyse. Angegeben ist jeweils oben die funktionelle Kategorie, links unten die Lokalisation des Maximums, rechts unten die entsprechende stereotaktische Koordinate. **a** Schmerzverarbeitung zeigt ein Maximum in der linken Area Ig2, **b** Interozeption ein Maximum im Areal Ig2 rechts. **c** Das Maximum der Aktivierung bei Motorik liegt in OP3 links, die Aktivierung wurde dem angrenzenden Areal zugewiesen. **d** Empathie strahlt in das Areal Id1 links aus.

3.3 Sensomotorische Integration

3.3.1 Verhalten und Überblick

Nach der Durchführung des Experimentes zur sensomotorischen Integration gaben alle Probanden an, dass die applizierten Stimuli (passives Bestreichenlassen der Fingerspitzen und aktive Selbststimulation mittels eines Pinsels) jedes Mal deutlich zu spüren waren. Darüber hinaus seien die aktiven Aufgaben (Bewegen und Tasten) problemlos zu erfüllen gewesen. Alle Probanden kamen den visuell präsentierten Instruktionen während der Durchläufe prompt nach. Passive Stimulation (Fühlen), aktive Bewegung der Hand (Bewegen) und aktive Selbststimulation (Tasten) erfolgten mit einer Frequenz von ca. 2 Hz.

Die statistische Analyse der aufgenommenen fMRI-Datensätze zeigte eine kontralaterale Aktivierung des primären sensorischen und primär motorischen Kortex. Diese Beobachtung ist insofern wichtig, da sie entsprechend der Literatur reproduzierbar und höchst reliabel den applizierten Stimuli zugrunde liegt (Kandel et al., 1991) und für die Effektivität und Spezifität der hier getesteten Stimuli spricht. Grundsätzlich wurden zur Unterteilung von Sensorik, Motorik und Sensomotorik die Kontraste [Fühlen > Bewegen], [Bewegen > Fühlen] und [Tasten > (Fühlen und Bewegen)] untersucht. Im Folgenden werden diese Kontraste als reines Fühlen, reines Bewegen und reines Tasten bezeichnet. Die einzelnen Kontraste sind in Tabelle 5 (Seite 34), die verwendeten Abkürzungen der Bedingungen in Tabelle 4 (Seite 34).

3.3.2 Überblick über die aktivierten Gehirnregionen

Die Untersuchung der Areale, die reines Fühlen verarbeiteten (vgl. Abb. 27), zeigte kontralaterale Aktivierungen der primär sensorischen Areale 2, 1 und 3b. Im parietalen Operculum wurde eine bilaterale Aktivierung gefunden, die in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus Somatotopiestudien auf der Grenze zwischen den Arealen des sekundär somatosensorischen Kortex lokalisiert war (Burton et al., 1995; Eickhoff et al., 2007a; Krubitzer et al., 1995). Dabei wurde kontralaterale Aktivität für die rechte Hand den Arealen OP1 und OP3 und für die linke Hand dem Areal OP3 zugewiesen. Ipsilaterale Aktivität wurde für die rechte Hand dem Areal OP4 und für die linke Hand den Arealen OP3 und OP1 zugeordnet. Zusätzlich zum Operculum fanden sich ipsilaterale Aktivierungen in einem kleinen Anteil der Area 1. Die eigentlich zu erwartende Aktivität im Thalamus war schwächer als in den Motor- oder Sensorimotoraufgaben, so dass sie in diesem Kontrast nicht auftauchte.

- Ergebnisse -

Reines Bewegen war ebenfalls sowohl uni- als auch bilateral lokalisiert (vgl. Abb. 27). Kontralaterale Aktivierungen fanden sich in der primär motorischen Area 4, der prämotorischen Area 6, den Arealen 7A und 5L des oberen Parietallappens sowie im Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus und dem Thalamus. Bilateral waren die SMA und das mittlere Operculum aktiviert. Die Aktivierung des Operculums strahlte beidseits bis in die Insel aus und umfasste ipsilateral zusätzlich Area 44. Eine direkte Aktivierung der Inselrinde war aufgrund der direkten Nachbarschaft zum Operculum nicht konsistent nachweisbar, da keine zytoarchitektonischen Karten dieser Region existieren. Die mittels dem Harvard-Oxford-Atlas (Kennedy et al., 1998; Makris et al., 1999) zugeordnete anatomische Lokalisation variierte unsystematisch zwischen Operculum und Inselrinde. Da die Aktivierungen unabhängig von der stimulierten Seite bilateral lokalisiert waren, wurde der Kontrast „Bewegen unabhängig von der Seite“ untersucht. Dieser zeigte eine eindeutige Zuordnung zum Operculum.

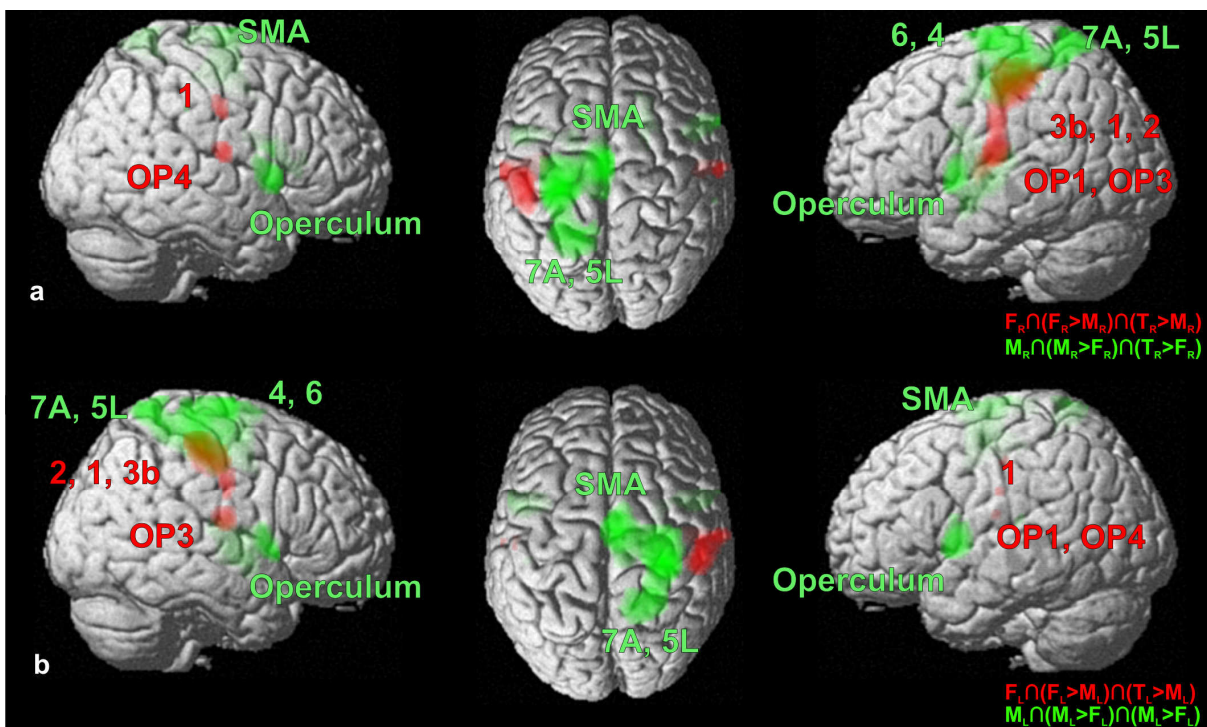


Abb. 27: Aktivierungen durch reines Fühlen (in rot) und reines Bewegen (in grün) **a** der rechten Hand und **b** der linken Hand.

Keine Region im Gehirn war stärker durch Bewegen oder Fühlen aktiviert als durch Tasten. Umgekehrt aktivierte Tasten als Integration von Fühlen und Bewegen einige Areale stärker als reines Fühlen oder Bewegen (vgl. Abb. 28). Reines Tasten aktivierte kontralateral die primären Areale 6, 4a, 3, 1, 2, einen im Sulcus centralis insulae gelegenen Focus sowie den Thalamus. Bilaterale Aktivierungen wurden in dem sekundär sensorischen Areal OP1,

- Ergebnisse -

der dorsalen Inselrinde, dem inferior parietalen Areal Pft sowie auf dem ventralen Teil des Gyrus praecentralis zwischen den Arealen 44 und 6 gefunden.

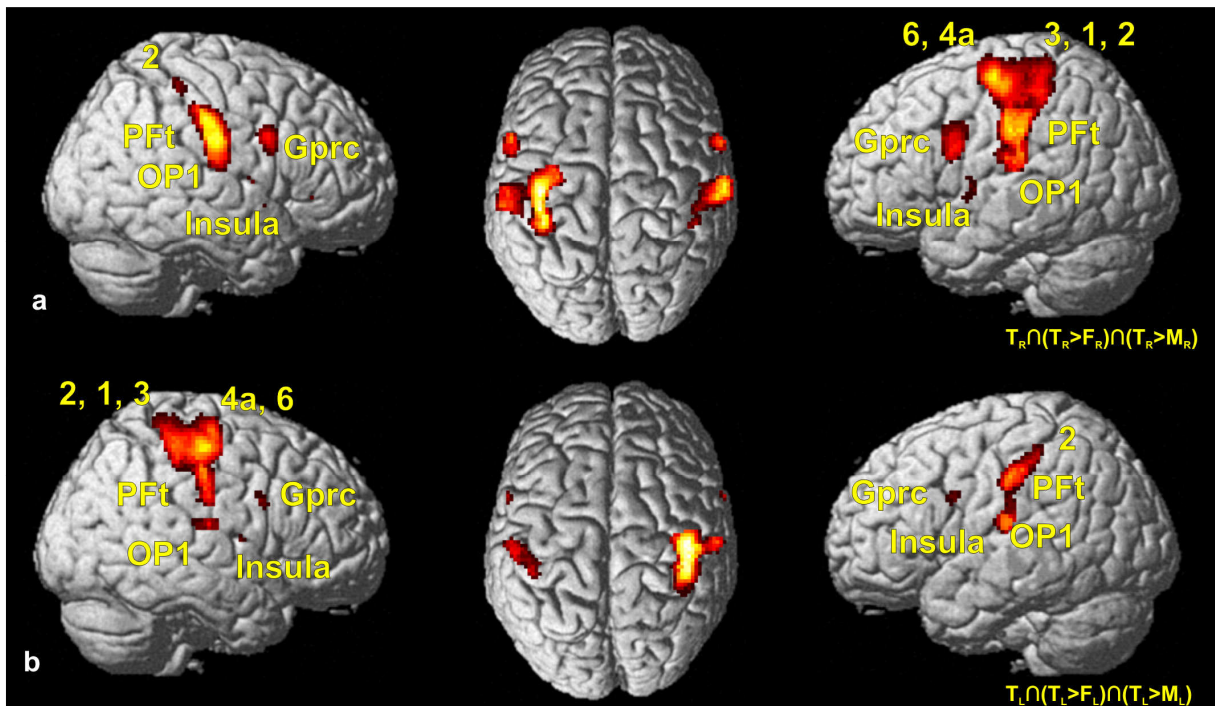


Abb. 28: Aktivierungen durch reines Tasten (der Integration von Fühlen und Bewegungen) mit **a** der rechten und **b** der linken Hand.

3.3.3 Fühlen, Bewegen und Tasten – Repräsentationen auf der Insel

Da für die hintere Inselrinde rein somatosensorische Aktivierungen zum Teil bilateral beschrieben wurden (Ferretti et al., 2007; Manganotti et al., 2009; Mazzola et al., 2006), wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine solche Aktivierung unabhängig von der stimulierten Seite vorliegt. Auf Grund dieser Hypothese wurde der Kontrast „Fühlen unabhängig von der Seite“ mit einer „Small-Volume-Correction (SVC)“ untersucht. Dafür wurde um das in der Metaanalyse gefundene Maximum aMNI -37 -15 10 und um dieselbe Koordinate auf der rechten Hemisphäre (aMNI 37 -15 10) ein kugelförmiger Raum mit einem Durchmesser von 20mm definiert, in welchem dann auf Signifikanz getestet werden konnte. Dieser Raum um das erwartete Maximum umschloss die hintere Inselrinde und konnte entsprechend der Hypothese mit weniger multiplen Vergleichen (und damit einer weniger konservativen Korrektur) auf signifikante Aktivierungsmaxima untersucht werden. Tatsächlich fand sich auf beiden Hemisphären ein Maximum, das direkt anterior des Areals Ig2, und damit wahrscheinlich im nicht kartierten, aber identifizierten Areal Id3 lag. Auf der linken Hemisphäre war dieses Maximum bei aMNI -40 -10 6 ($p = 0.022$; FWE korr.; SVC) und auf der rechten Hemisphäre bei aMNI 42 -12 12 ($p = 0.001$; FWE korr.; SVC) lokalisiert (vgl. Abb. 29).

- Ergebnisse -

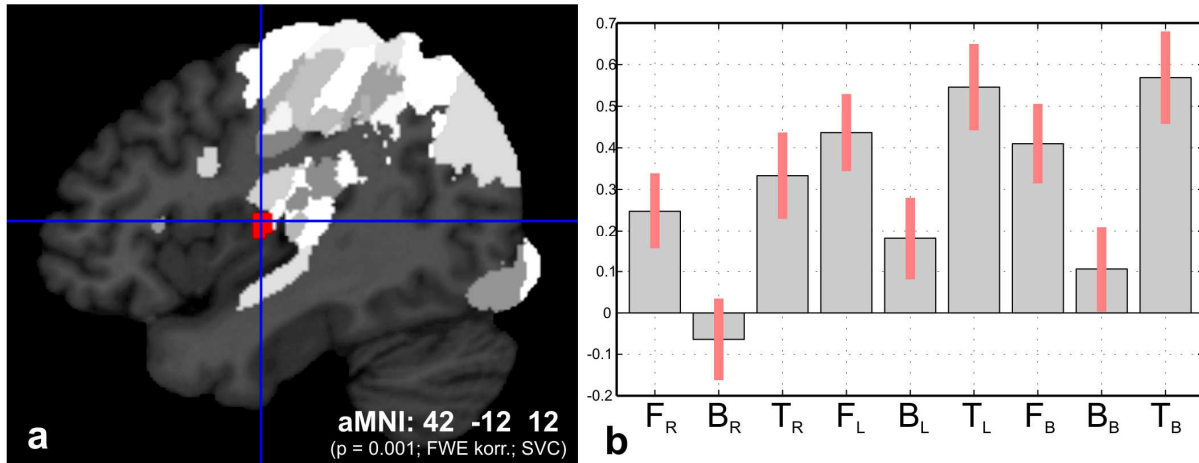


Abb. 29: **a** Somatosensorische Verarbeitung auf der rechten hinteren Inselrinde. Die Aktivierung liegt im Sulcus centralis insulae anterior zu Ig2. **b** Die Effektstärken für jede Bedingung zeigen eine deutliche Aktivierung bei sensorischer Stimulation (Fühlen) der rechten, linken oder beider Hände. Die Aktivität durch Fühlen ist stärker als die durch Bewegen. Zwischen Fühlen und Tasten bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Bilaterale Aktivierungen durch Tasten waren im Sulcus circularis insulae lokalisiert und erstreckten sich auf den dorsalen Anteil des Gyrus brevis posterior insulae. Zusätzlich wurde jeweils auf der kontralateralen Seite im Sulcus centralis insulae mit Ausstrahlung auf den Gyrus longus anterior insulae eine Aktivierung gefunden (vgl. Abb. 30). Alle Aktivierungen durch Tasten erreichten jedoch nicht das zytoarchitektonische Areal Ig2. In einer zusätzlichen Analyse des Kontrasts „Tasten unabhängig von der Seite“ blieben die Aktivierungen im Sulcus circularis insulae bestehen.

Im Vergleich mit der in der Metaanalyse gefundenen nach links lateralisierten Aktivierung durch Somatosensorik (Kapitel 3.1.1) zeigt sich, dass die in der Metaanalyse gefundene Aktivierung direkt angrenzend zwischen den hier identifizierten rein sensorischen und sensomotorischen Aktivierungen liegt (vgl. Abb. 31). Aktivierungen durch reine Bewegung lagen anterior zu denen durch Tasten und strahlten jeweils auf den Gyrus brevis medius insulae aus. Dort wurden in der Metaanalyse Aktivierungen durch Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Sprechen gefunden.

- Ergebnisse -

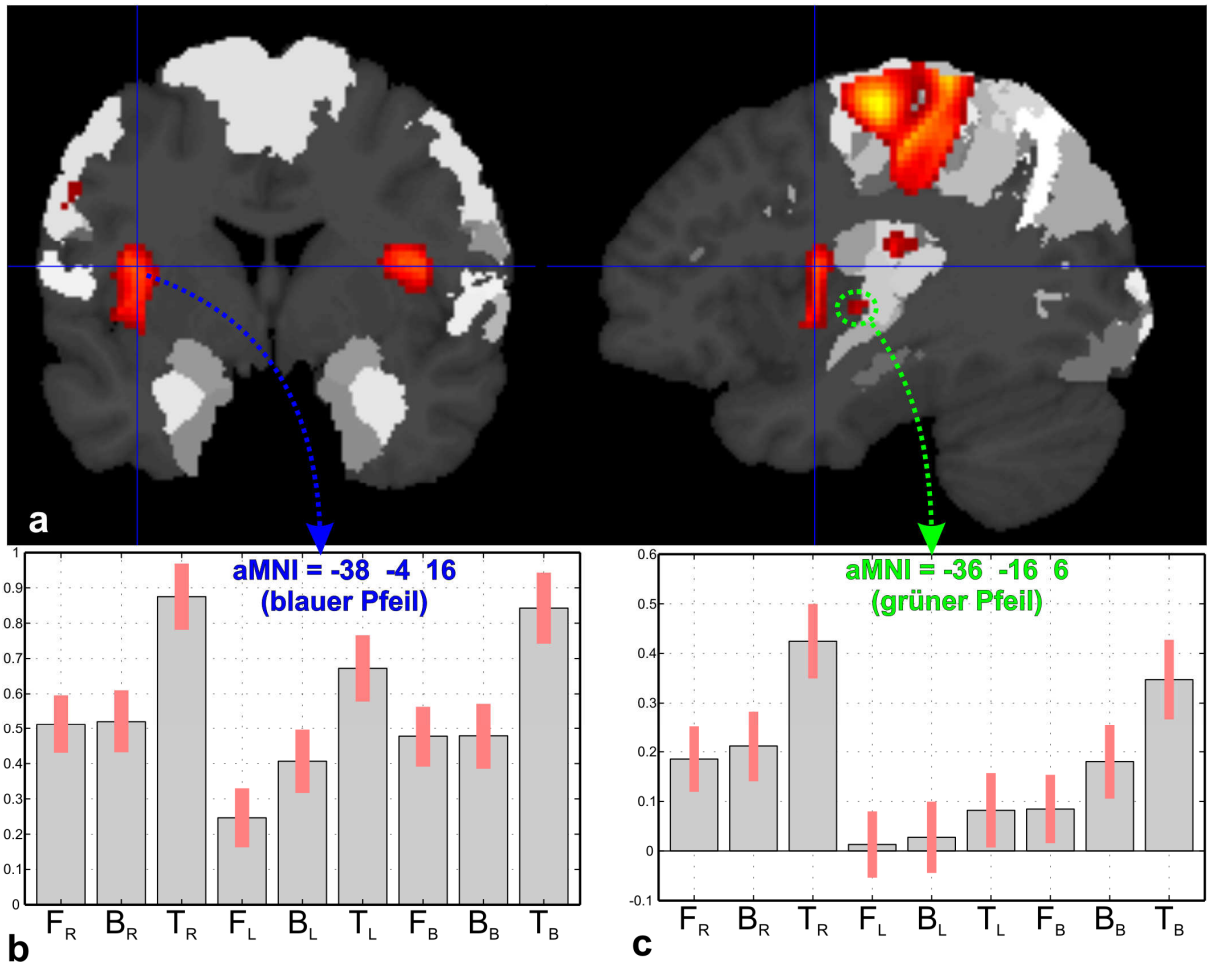


Abb. 30: Sensomotorische Verarbeitung auf der Inselrinde. **a** Lokalisation auf der kontralateralen Insel bei Stimulation der rechten Hand. Das Maximum an der Position des Fadenkreuzes liegt im Sulcus circularis und strahlt in die Insel aus. **b** zeigt die dazugehörigen Aktivierungsstärken für jede Bedingung. Kontralateral nahe dem Sulcus centralis insulae (Basis des grünen Pfeils) liegt eine weitere Aktivierung, deren Aktivierungsstärken in **c** gezeigt werden.

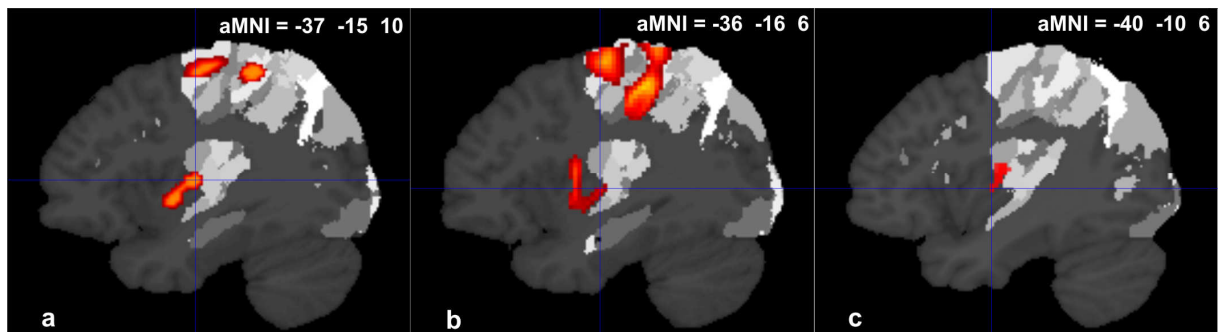


Abb. 31: Vergleich somatosensorischer Aktivierungen. **a** In der Metaanalyse war der Sulcus centralis insulae links aktiviert. Die funktionelle Studie zeigte direkt benachbart **b** eine kontralaterale sensomotorische und **c** eine bilaterale somatosensorische Aktivierung.

4 Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse in die Literatur

4.1.1 Die Untersuchung und Unterteilung einer Hirnregion

Durch die Beobachtung und Dokumentation von Läsionen in Patienten (z.B. Broca, 1861), mikrostrukturelle Untersuchungen (z.B. Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925; Zilles und Amunts, 2009), elektrophysiologische Studien (z.B. Penfield und Faulk, Jr., 1955; Penfield und Rasmussen, 1952) und seit Ende des letzten Jahrhunderts auch moderne Bildgebungsstudien (z.B. Fox und Raichle, 1984; Frackowiak et al., 1997) wurde deutlich, dass verschiedene Gehirnregionen unterschiedliche Funktionen haben und dass funktionelle Unterschiede mit Unterschieden im mikrostrukturellen Aufbau korrelieren. Grundsätzlich ist die Gehirnrinde durch Unterschiede in der regionalen zyto- und chemoarchitektonischen Mikrostruktur, der regionalen Konnektivität und funktionellen Entitäten differenziert (Amunts et al., 2007; van Essen et al., 2001; Zilles und Amunts, 2009). Da aus praktischen Gründen nicht immer alle Kriterien untersucht werden können, wurde in dieser Studie der Schwerpunkt auf eine mikrostrukturelle Untersuchung durch zytoarchitektonische Kartierung und eine funktionelle Untersuchung durch eine Metaanalyse mit anschließender funktioneller Folgestudie gesetzt. Die Ergebnisse sollen jedoch in Bezug auf die drei Aspekte Funktion, Zytoarchitektur und Konnektivität diskutiert werden. Zuvor muss jedoch noch kurz auf verschiedene Besonderheiten von Konnektivitätsstudien und Metaanalysen eingegangen werden.

Nahezu alle Studien zur Konnektivität der Inselrinde wurden in Makaken durchgeführt. Dadurch konnte mit Hilfe des axonalen Transportes von Indikatoren (v.a. Meerrettichperoxidase und radioaktiv markierte Aminosäuren (Mesulam und Mufson, 1982)) eine sehr genaue Untersuchung dieser Konnektivität inklusive der Verbindungsrichtungen erfolgen (Augustine, 1996; Mesulam und Mufson, 1985). Diese Ergebnisse wurden dann in Bezug zu der zytoarchitektonischen Einteilung von Mesulam und Mufson (Mesulam und Mufson, 1982) gesetzt. Obwohl diese Ergebnisse eine Differenzierung der Insel unterstützen, erschweren die direkte Zuordnung und die Tatsache, dass die Extrapolation der Ergebnisse von Makaken auf Menschen nicht unkritisch ist, eine Unterteilung der Insel aufgrund ihrer Konnektivität.

- Diskussion -

Eine große Metaanalyse vieler funktioneller Studien stellt zwar eine sehr effiziente Methode zur Untersuchung einer unbekanntenen funktionellen Differenzierung dar, unterliegt aber verschiedenen Einschränkungen. So hat eine Metaanalyse besonders dann Vorteile, wenn sie (i) viele Studien pro Kategorie untersucht, (ii) nur Studien in eine Kategorie bringt, die diese auch wirklich beschreiben und (iii) ausreichend Kategorien untersucht, um eine Antwort auf diese Fragestellung geben zu können. Der entscheidende Vorteil von Metaanalysen besteht dann darin, dass Daten aus einer extrem großen Anzahl an Probanden, Bedingungen und Stimuli untersucht werden können, die sich alle im zu untersuchenden Kriterium überschneiden. Hierdurch hat diese Untersuchung eine hohe Reliabilität, da eine Variabilität der Untersuchungsbedingungen, Variationen und Ausreißer in den Ergebnissen in jeder einzelnen Studie am Ende weniger ins Gewicht fallen (Derrfuss et al., 2005; Joseph, 2001; Nickel und Seitz, 2005). Gleichzeitig kann eine Vielzahl von funktionellen Kategorien untersucht und direkt miteinander verglichen werden. Eine wichtige Einschränkung von Metaanalysen liegt darin, dass häufige Tests auch stärker das Ergebnis beeinflussen als seltenere und so zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass eine einzelne Region in mehreren Kategorien aktiv sein kann. Dies trifft besonders auf die sogenannten Hub-Regionen zu, die verschiedene Netzwerke verbinden, Informationen integrieren und folglich auch in sehr vielen verschiedenen funktionellen Kategorien aktiv sind. In dieser Arbeit werden die beschriebenen Einschränkungen der Metaanalyse daher durch die Testung auf Spezifität, den Vergleich mit der Zytoarchitektur und die Überprüfung durch eine zusätzliche fMRT-Studie kontrolliert.

4.1.2 Vergleich mit klassischen Hirnkarten

Ab dem späten 19. Jahrhundert wurde es durch neue technische Entwicklungen wie zum Beispiel histologische Färbetechniken und Markscheidenfärbungen möglich, das Gehirn mikrostrukturell zu untersuchen. Diese zyto- und myeloarchitektonischen Untersuchungen zeigten eine unterschiedlich feine Parzellierung der Großhirnrinde in verschiedene Areale (Bailey und von Bonin, 1951; Brodmann, 1909; Vogt und Vogt, 1919). Die bekannteste und bis heute einflussreichste klassische Hirnkarte zeigt eine Einteilung der Großhirnrinde in mehr als fünfzig mikrostrukturell definierte Areale (Brodmann, 1909). Sie unterteilt die Inselrinde aber nur grob in einen vorderen agranulären und hinteren granulären Anteil. Als Grenze wurde der Sulcus centralis insulae angesehen, der hier als Verlängerung des Sulcus centralis und damit der Grenze zwischen motorischen und sensorischen Arealen beschrieben wurde. Eine andere bekannte Arbeit beschreibt ebenfalls den Sulcus centralis insulae als Grenze zwischen hinterer und vorderer Insel. Zusätzlich wurde jedoch noch ein dysgranuläres Areal auf der vorderen Inselrinde identifiziert (von Economo und Koskinas,

- Diskussion -

1925). In einer späteren Arbeit wurden drei Areale auf der Inselrinde abgegrenzt, während große Teile des Kortex als so ähnlich beschrieben wurden, dass eine detaillierte Differenzierung nicht möglich sei (Bailey und von Bonin, 1951). Entsprechend wurden Temporal- und Parietallappen als eine große zusammenhängende Region mit granulärem Charakter beschrieben. Die hintere Inselrinde wurde zu dieser großflächigen temporo-parietalen Region hinzugerechnet und von einer dysgranulären und einer allokortikalen insulären Region abgegrenzt. Eine sehr detaillierte Karte stellte eine Vielzahl von verschiedenen Arealen auf der Inselrinde dar (Rose, 1928). Diese Areale werden dabei grob anhand des Kriteriums der Granularität unterschieden und danach weiter unterteilt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass alle diese Hirnkarten die menschliche Inselrinde mindestens in einen anterioren agranulären und posterioren granulären Anteil unterteilen. Die zusätzliche Abgrenzung eines dazwischen liegenden dysgranulären Anteils sowie die genaue Festlegung der Grenzen zwischen diesen einzelnen Regionen variiert dagegen deutlich.

Neuere und einflussreichere Karten in Bezug auf die Inselrinde, die die Mikrostruktur in Makaken (Mesulam und Mufson, 1982) und später Menschen (Mesulam und Mufson, 1985) beschreiben, führten dann das Kriterium der Granularität explizit ein und unterteilten die Inselrinde in vier konzentrische Regionen. In Affen so wie in Menschen wurde eine zirkuläre Organisation der Inselrinde um ihren allokortikalen Insempol als Zentrum herum vorgeschlagen. In diesem Schema umrahmt eine agranuläre Zone diesen Pol, die wiederum von einem dysgranulären Gürtel umschlossen wird. Auf diesen dysgranulären Gürtel folgt eine granuläre Zone, die die hintere obere Inselrinde bedeckt. Diese Karte entspricht damit in groben Zügen dem unausgesprochenen Konzept der klassischen Hirnkarten mit einer posterioren granulären und anterioren agranulären Region. Zusätzlich zeigt sie – wie die Karte von Rose (Rose, 1928) – eine posterior-basale dysgranuläre Zone und legt darüber hinaus das Hauptkriterium früherer Untersucher genau fest.

Der Befund der vorliegenden Studie, der auf der posterioren Inselrinde eine granuläre Region beschreibt, stimmt in diesem Punkt mit den klassischen Karten überein. Darüber hinaus wurde entsprechend den detaillierten und einflussreichen Karten (Mesulam und Mufson, 1985; Rose, 1928) ein dysgranuläres Areal identifiziert, das nach ventral und anterior an die granuläre Region anschließt. Über diese Gemeinsamkeiten hinaus revidiert die hier dargestellte Karte jedoch die klassische Einteilung der hinteren Inselrinde, da mehrere anatomisch abgrenzbare Areale innerhalb dieser granulären und dysgranulären Region bestimmt werden können. Da verschiedene zytoarchitektonische Areale wahrscheinlich verschiedene funktionelle Prozesse verarbeiten, impliziert diese feinere

- Diskussion -

Unterteilung eine größere Anzahl an funktionellen Einheiten in der Inselrinde als bisher angenommen wurde (Kurth et al. in press). Darüber hinaus zeigt diese Karte, dass die granulären Areale den Sulcus centralis insulae nicht erreichen. Dies stellt die Rolle dieser Landmarke als Grenze einer zweigeteilten Insel mit einem anterioren und einem posterioren Anteil in Frage. Die Ergebnisse dieser zytoarchitektonischen Studie legen daher nahe, dass eine zukünftige Interpretation insulärer Funktionen vor dem Hintergrund einer deutlich komplexeren Organisation stattfinden muss.

4.1.3 Konnektivitätsuntersuchungen der Inselrinde

Untersuchungen der Konnektivität der Inselrinde in Affen zeigten ebenfalls eine Differenzierung dieser Region. Insbesondere wurden Unterschiede zwischen dem anterior-basalen, dem anterior-dorsalen und dem posterioren Anteil beschrieben (Augustine, 1996; Mesulam und Mufson, 1985). Zusätzlich zu diesen Unterschieden zeichneten sich alle Regionen der Inselrinde durch intensive Verbindungen untereinander und zur Amygdala aus. Die Ergebnisse dieser Konnektivitätsuntersuchungen wurden dann jedoch hauptsächlich der zytoarchitektonischen Unterteilung zugeordnet, so dass eine konnektivitätsbasierte Unterteilung der Insel schwierig ist. Im Folgenden soll daher die Konnektivität zusammen mit ihrer zytoarchitektonischen Zuordnung in nicht-menschlichen Primaten diskutiert werden.

Die anterior-basale Inselrinde ist durch einen agranulären und allokortikalen Aufbau charakterisiert und zeigt intensive Verbindungen zur Amygdala, dem periamygdaloiden und perirhinalen Kortex, sowie zum Temporalpol, orbitofrontalen und anterioren cingulären Kortex. Das gesamte Netzwerk, aber insbesondere die intensiven Verbindungen zur Amygdala, einer Kernregion in der Emotionsverarbeitung, weisen auf eine starke emotionsverarbeitende Komponente dieser Region hin (Augustine, 1996; Mesulam und Mufson, 1985; Phillips et al., 2003). Verbindungen zwischen dieser Region und dem piriformen olfaktorischen Kortex wurden darüber hinaus als möglicher Hinweis auf eine Integration von Geruchs- und Geschmacksverarbeitung diskutiert (Mesulam und Mufson, 1985).

Der anterior dorsale Anteil der Inselrinde ist durch einen dysgranulären Aufbau gekennzeichnet und weist beim Menschen als eine von wenigen Regionen von Economo Neurone auf. Dies sind Spindelzellen, die bisher nur bei Menschen, Menschenaffen, Walen und Elefanten in der anterior dorsalen Inselrinde und dem angrenzenden frontalen Operculum, sowie in dem anterioren Cingulum, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und frontopolen Arealen beschrieben wurden (Craig, 2009; Butti et al., 2009; Fajardo et al.,

2008; Hakeem et al., 2009; von Economo und Koskinas, 1925). Ihr Vorkommen wurde mit komplexen sozialen Verhaltensweisen und einer schnellen und direkten Konnektivität zwischen diesen Arealen in Verbindung gebracht (Allman et al., 2005; Craig, 2009). In Makaken hat der anterior-dorsale Anteil der Inselrinde intensive Verbindungen zu dem frontalen granulären Kortex, dem Cingulum und dem Hippocampus sowie ebenfalls zur Amygdala und dem periamygdaloiden und perirhinalen Kortex (Augustine, 1996; Mesulam und Mufson, 1985). Damit ist eine gewisse Rolle dieser Region in der Emotionsverarbeitung zwar nicht unwahrscheinlich, jedoch legen die Verbindungen ebenfalls Gedächtnisleistungen und komplexere kognitive Funktionen nahe.

Die hinteren (granulären) und mittleren (dysgranulären) Regionen der Inselrinde haben intensive Verbindungen zu sensorischen und motorischen Arealen einerseits und limbischen Arealen andererseits. Zu den sensorischen Arealen zählen neben dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex die somatosensorischen Assoziationsareale 5 (PE) und 7b (PF), sensorische Thalamuskern und der auditorische Kortex. Zu den motorischen Arealen zählen SMA und pre-SMA, und zu den eher limbischen und höheren Assoziationsarealen der präfrontale und cinguläre Kortex sowie die Amygdala, der perirhinale Kortex und der Hippocampus (Augustine, 1996; Mesulam und Mufson, 1985). Entsprechend wurde den Arealen der hinteren und mittleren Insel auch eine Funktion in der Verknüpfung von sensorischen Arealen mit dem limbischen System bzw. eine Funktion im sensorischen Lernen zugeschrieben (Augustine, 1996; Dijkerman und de Haan, 2007; Friedman et al., 1986; Mesulam und Mufson, 1985; Shelley und Trimble, 2004).

4.1.4 Eine funktionelle Differenzierung der Inselrinde

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Metaanalyse beschreiben eine basale Region, die vor allem in die Emotionsverarbeitung involviert ist, eine mid-posteriore Region, die besonders an sensomotorischer Verarbeitung beteiligt ist, eine besonders in kognitive Funktionen eingebundene anterior-dorsale Region und eine Region auf der vorderen Inselrinde, die zum olfaktogustatorischen Netzwerk gehört. Diese Ergebnisse passen sowohl zu den Daten aus Konnektivitätsstudien an nicht menschlichen Primaten als auch zu den Ergebnissen aus zahlreichen funktionellen Arbeiten. Verschiedene Übersichtsarbeiten beschreiben, dass die anterior-basale Inselrinde eine Rolle in der Emotionsverarbeitung einnimmt. Diese Rolle besteht in der Bildung und Vermittlung eines Gefühlszustandes, der als Antwort und als Bewertung von äußeren Stimuli und inneren affektiven Zuständen angesehen wird (Adolphs, 2002; Dolan, 2002; Frith und Singer, 2008; Phillips et al., 2003; Singer und Lamm, 2009). Dies beschreibt eine direkte Rolle in der Entstehung und Verarbeitung eigener Emotionen und im Abgleich von externen

- Diskussion -

Informationen mit dem eigenen inneren Milieu. Dieser Abgleich ist dabei auch auf andere Personen übertragbar. So wurde die anteriore Insel als eine Verbindung zwischen dem Spiegelneuronsystem und der emotionalen Verarbeitung beschrieben, was als Grundvoraussetzung für Empathie angesehen wurde (Iacoboni und Dapretto, 2006). Entsprechend ist diese Region auch wichtig für die Erkennung von Emotionen in Gesichtern (Phillips et al., 2003) und das Mitfühlen von Schmerzen anderer (Frith und Singer, 2008; Singer et al., 2006). Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die beschriebene Rolle in der Emotionsverarbeitung und zeigen, dass diese Region spezifisch an der Verarbeitung dieser Stimuli beteiligt ist.

Neben einer Rolle in der Verarbeitung von Emotionen wurde für die anteriore Inselrinde ebenfalls eine Rolle in der Verarbeitung von Geruchs- und Geschmacksreizen beschrieben (Rolls, 2006; Small und Prescott, 2005; Verhagen, 2007). Diese Rolle umfasste sowohl eine Gewöhnung und emotionale Bewertung von Gerüchen (Poellinger et al., 2001; Royet und Plailly, 2004), eine Bewertung von Textur und Geschmack von Speisen und Getränken (Rolls, 2008; Small und Prescott, 2005) sowie die Integration von beiden (Mesulam und Mufson, 1985; Small und Prescott, 2005). Die hier gefundene Verarbeitung und Überlappung dieser Kategorien in der vorderen Insel sowie die sich ebenfalls überlagernde Spezifität für beide Kategorien unterstützen die Integration von Geruchs- und Geschmackssinn in dieser Region.

Auf dem anterior-dorsalen Anteil der Inselrinde fanden sich in der vorliegenden Studie nahezu alle untersuchten Kategorien wieder. Eine Spezifität konnte bilateral nur für Arbeitsgedächtnisaufgaben nachgewiesen werden, während Langzeitgedächtnisaufgaben nach rechts und Sprechaufgaben nach links lateralisiert waren. In der anterior-dorsalen Inselrinde wurden additive BOLD-Effekte für Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit nachgewiesen, was impliziert, dass sich die Netzwerke dieser beiden Aufgaben dort überlappen und potentiell interagieren (Mayer et al., 2007; Soros et al., 2007). Darüber hinaus wurde diese Region dem inferioren fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk zugeordnet. Dieses ist eher bei verhaltensrelevanten als bei erwarteten Stimuli aktiviert und für eine Neuausrichtung des Focus der Aufmerksamkeit zuständig (Corbetta et al., 2008). Auch in Untersuchungen von Sprach- und Sprechaufgaben wird dieser Teil der Inselrinde regelmäßig erwähnt und diskutiert (McCarthy et al., 1993; Price, 2000; Riecker et al., 2000). Besonders die linke anterior-dorsale Region ist dabei in Sprechaufgaben regelmäßig aktiviert.

Im Gegensatz zu den Regionen der vorderen Inselrinde sind mittlere und hintere Inselrinde eher in sensomotorische Aufgaben eingebunden. Funktionelle Bildgebungsstudien, elektrophysiologische Studien und direkte elektrische Stimulation haben wiederholt eine Verarbeitung von schmerzhaften, somatosensorischen und interozeptiven Stimuli demonstriert (Chen, 2007; Dupont et al., 2003; Mazzola et al., 2006; Ostrowsky et al., 2002; Penfield und Faulk, Jr., 1955; Peyron et al., 2000; Peyron et al., 2002; Shelley und Trimble, 2004). Zusätzlich zu dieser offensichtlichen Beteiligung in sensorischer Verarbeitung konnten auch Bewegungen durch elektrische Stimulation direkt ausgelöst werden (Showers und Lauer, 1961). Während in der Metaanalyse die mid-posteriore Inselrinde der sensomotorischen Domäne zugeordnet werden konnte, zeigten sowohl die Zytoarchitektur als auch die weitere funktionelle Untersuchung eine komplexere Organisation dieser Region. Daher soll im Folgenden auf die Organisation dieser Region genauer eingegangen werden.

4.1.5 Die Organisation des posterioren Anteils der Inselrinde

Die sensomotorische Domäne wurde in dieser Arbeit durch Somatosensorik, Motorik, Schmerzverarbeitung und Interozeption definiert. Obwohl für die hintere (granuläre) Inselrinde eine wahrscheinliche Rolle in allen diesen funktionellen Kategorien regelmäßig beschrieben wurde, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine mikrostrukturelle Differenzierung dieser Region und damit eine teilweise neue Zuordnung zwischen Struktur und Funktion. Insbesondere wird in der Literatur der granulären Inselrinde eine Rolle in somatosensorischer Verarbeitung zugeschrieben (Augustine, 1996; Mazzola et al., 2006; Mesulam und Mufson, 1985; Ostrowsky et al., 2002; Penfield und Faulk, Jr., 1955; Shelley und Trimble, 2004). In diesem Zusammenhang wurde die posteriore Insel als Teil eines ventralen somatosensorischen Netzwerkes beschrieben. Dieses führt von den primären und sekundären somatosensorischen Kortizes über die hintere Insel zum Hippocampus und frontalen Arealen und dient sowohl dem sensorischen Lernen als auch einer bewussten Wahrnehmung (Augustine, 1996; Dijkerman und de Haan, 2007; Friedman et al., 1986). Aktivierungen durch somatosensorische Stimuli wurden jedoch sowohl in der Metaanalyse als auch in der funktionellen Studie zur sensomotorischen Integration anterior zum Areal Ig2 gefunden, so dass eine Lokalisation in den dysgranulären Arealen Id2 und Id3 angenommen werden muss. Diese Diskrepanz kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen bestand in früheren Studien keine direkte Vergleichsmöglichkeit mit mikrostrukturellen Daten, so dass eine Aktivierung um den Sulcus centralis insulae entsprechend der schematischen Hirnkarten von Brodmann oder Mesulam und Mufson (Brodmann, 1909; Mesulam und Mufson, 1985) durchaus der granulären Inselrinde zugeordnet werden konnte. Zum anderen liegt die granuläre Insel direkt benachbart zum parietalen Operculum,

- Diskussion -

dessen Areale OP2 und OP3 sich über den Sulcus circularis superior bis auf die Inselrinde erstrecken (Eickhoff et al., 2006c). Insbesondere die Areale OP1, OP3 und OP4 wurden dabei als strukturelles Korrelat des sekundären somatosensorischen Kortex identifiziert (Eickhoff et al., 2006a; Eickhoff et al., 2007a) und sind durch ihre räumliche Nähe nur schwer von den insulären Strukturen zu trennen.

Die lateralisierte Aktivierung um den Sulcus centralis insulae, die in der Metaanalyse für somatosensorische Stimuli gefunden wurde, überlagerte räumlich mit den in der fMRT-Studie identifizierten Lokalisationen für somatosensorische Verarbeitung und sensomotorische Integration (siehe Abb. 31, S. 64). Es ist wahrscheinlich, dass die beobachtete lateralisierte Aktivierung der Metaanalyse auf vermehrte Untersuchungen an der rechten Hand und eine zum Teil weniger strikte Trennung von Somatosensorik und Sensomotorik zurückzuführen ist. Die insuläre Aktivierung durch motorische Aufgaben in der Metaanalyse wurde in der fMRT-Studie am ehesten durch sensomotorische Aktivierung erklärt. Die Ausdehnung der reinen motorischen Aktivierung nach vorne auf den Gyrus brevis medius insulae überlagert sich mit Aktivierungen der kognitiven Domäne in der Metaanalyse und wird dadurch am ehesten durch vermehrte Aufmerksamkeit bei der Bewegung im MRT bedingt sein.

Die Metaanalyse zeigte Aktivierungen durch Schmerzreize auf der gesamten Inselrinde und unterstützt damit die in der Literatur berichteten Befunde (Chen, 2007; Craig et al., 1994; Peyron et al., 2000). Diese berichten, dass der posteriore Teil mit der sensorischen Verarbeitung assoziiert ist, während der anteriore Anteil eine Rolle in der emotionalen Verarbeitung von Schmerz spielt. Damit sind sich die posteriore Insel und das angrenzende parietale Operculum funktionell sehr ähnlich. Mittels intrakortikaler Ableitung konnte jedoch für die posteriore Inselrinde eine Verarbeitung von Schmerzintensität beschrieben werden, während der angrenzende sekundär somatosensorische Kortex auf Schmerzzunahme keine Aktivitätszunahme mehr zeigte. Eine Verarbeitung somatosensorischer Stimuli in der Inselrinde wurde in dieser Studie weiter anterior gefunden (Frot et al., 2007). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Befunde. So fand sich ein Aktivierungsmaximum durch schmerzhafte Stimuli in dem linken Areal Ig2. Auf der rechten Seite fand sich ein Maximum im insulären Anteil des Areals OP3, dessen Aktivität in Ig2 ausstrahlte. Beide Maxima blieben nach dem Test auf Spezifität bestehen.

Abgesehen von Schmerzreizen wurde auch für Interozeption eine Aktivierung der hinteren Inselrinde gefunden. Das Maximum der Aktivierung war dabei in der rechten Area Ig2 lokalisiert. Weitere insuläre Aktivierungen durch Interozeption waren beidseits weiter

anterior auf der mittleren Insel lokalisiert. Die Aktivierung in der rechten Area Ig2 blieb nach dem Testen auf Spezifität nicht bestehen. Interozeptive Repräsentationen auf der Inselrinde wurden in funktionellen Bildgebungsstudien durch Luftanhalten sowie durch Dehnungsreize im distalen Ösophagus gefunden (Aziz et al., 2000; McKay et al., 2008). Untersuchungen an Patienten zeigten, dass auf der Inselrinde lokalisierte Epilepsien viszerale und respiratorische Symptome aufweisen können (Guenot und Isnard, 2008) und dass bei Schlaganfallpatienten mit Läsion der rechten Insel eine höhere Gefahr für kardiale Komplikationen besteht (Colivicchi et al., 2004). Diese Befunde decken sich mit den Beschreibungen einer kompletten kortikalen Repräsentation des autonomen Nervensystems auf der Inselrinde (Oppenheimer, 2006; Penfield und Faulk, Jr., 1955). Hierbei ist sympathische Aktivität auf die rechte Inselrinde und parasympathische Aktivität auf die linke Insel lateralisiert (Oppenheimer, 2006; Shelley und Trimble, 2004). Die gefundene Lateralisierung in der granulären Insel könnte dabei auf diese unterschiedliche Repräsentation des autonomen Nervensystems zurückzuführen sein, jedoch bedarf diese Interpretation noch weiterer Folgeuntersuchungen.

4.1.6 Funktionelle Integration

Die vorliegenden Daten implizieren eine Differenzierung der Inselrinde in verschiedene Domänen, die wiederum funktionellen Systemen zugeordnet werden können. Die mid-posteriore Inselrinde (die sensomotorische Domäne) ist zytoarchitektonisch und funktionell noch weiter unterteilt und es ist anzunehmen, dass Vergleichbares auch für die anderen Domänen gilt. Trotz dieser Differenzierung wird die Inselrinde regelmäßig im Zusammenhang mit funktioneller Integration zwischen diesen Systemen diskutiert. Sowohl für die gegenseitige Beeinflussung von sensorischen Stimuli und Emotionen (Chen, 2007; Craig, 2002; Jasmin et al., 2003; Oppenheimer, 2006; Penfield und Faulk, Jr., 1955; Shelley und Trimble, 2004; Williams und Bargh, 2008), der Integration von Sensorik und Kognition (Critchley et al., 2004; Ehrsson et al., 2004; Johansen-Berg und Matthews, 2002; Tsakiris et al., 2007) als auch der Interaktion zwischen Kognition und Emotionsverarbeitung (Critchley, 2005; Frith und Singer, 2008; King-Casas et al., 2008; Singer, 2007) wurde die Insel als ein mögliches Korrelat beschrieben.

Insbesondere die Integration von sensorischer emotionaler Verarbeitung wird regelmäßig als Funktion der Inselrinde diskutiert. Die Verbindung zwischen Interozeption – also autonomen körpereigenen Stimuli – und Emotionen wurde besonders im Zusammenhang mit der James-Lange-Theorie und Damasio's „somatic marker hypothesis“ betont (Craig, 2002; Damasio, 1994). Diese Theorien beschreiben Emotionen im Extremfall als Folge einer körperlichen Reaktion oder zumindest als direktes Wechselspiel. Demnach entsteht

- Diskussion -

zum Beispiel Angst durch eine vermehrte Sympathikusaktivierung mit Schwitzen, beschleunigtem Herzschlag und erweiterten Pupillen, die in der Folge als Emotion interpretiert wird. Die Inselrinde ist durch ihre intensiven Verbindungen zu emotionsverarbeitenden Arealen und ihre kortikale Repräsentation von interozeptiven Stimuli ein sehr wahrscheinliches Korrelat für diese funktionelle Integration (Craig, 2002; Critchley, 2005; Mesulam und Mufson, 1985). Aber nicht nur die Integration von sensorischer und emotionaler Verarbeitung, sondern auch die Integration sensorischer und kognitiver Prozesse scheint in dieser Region lokalisiert zu sein. So wird auf der Inselrinde die Aufmerksamkeit auf sensorische Stimuli wie zum Beispiel die Aufmerksamkeit auf Berührung oder auf den eigenen Herzschlag verarbeitet (Critchley et al., 2004; Johansen-Berg und Matthews, 2002). Darüber spielt die Insel eine Rolle in der Zuordnung von sensorischen Stimuli zu eigen oder fremd. Diese Rolle wurde durch Untersuchung der „Rubberhand Illusion“ beschrieben (Ehrsson et al., 2004; Tsakiris et al., 2007). Bei diesem Experiment ist eine künstliche Hand für den Probanden sichtbar, während die eigene Hand verborgen ist. Es kann nun zum Beispiel an der Ausrichtung der künstlichen Hand oder mit synchroner / asynchroner Stimulation der Hände experimentiert werden. Wenn die künstliche Hand aus der Ich-Perspektive zu sehen ist und synchron mit der eigenen stimuliert wird, dann wird sie als eigen wahrgenommen. Die Verarbeitung der Information „eigen“ wurde in diesen Experimenten auf der posterioren Inselrinde lokalisiert. Zuletzt ist die Inselrinde auch in die Integration zwischen Kognition und Emotionen involviert (Critchley, 2005; Frith und Singer, 2008; King-Casas et al., 2008; Singer, 2007). So bestimmt die kognitive Situation die emotionale Bewertung und umgekehrt. Diese Interaktion ist gut bekannt durch den emotionalen Einfluss auf kognitive Prozesse oder eine mögliche kognitive Kontrolle von Emotionen und Motivation. Sie bestätigt, dass diese beiden Systeme eher eng miteinander verbunden arbeiten als dass sie Gegenspieler darstellen würden (Critchley, 2005; Frith und Singer, 2008; Pessoa, 2008). Die Inselrinde wurde bei diesem Zusammenspiel wiederum als Teil des aktiven Netzwerkes berichtet.

Es stellt sich nun die Frage, wie diese Integration zwischen den funktionellen Systemen mit einer funktionell differenzierten Inselrinde in Übereinstimmung gebracht werden kann. Hierzu gibt es zwei mögliche und sich ergänzende Erklärungen. Zum einen sind die einzelnen Regionen der Inselrinde extrem gut miteinander verbunden, wie durch Konnektivitätsstudien in nicht-menschlichen Primaten gezeigt werden konnte (Augustine, 1996). Diese Verbindungen können als strukturelle Grundlage für einen schnellen und intensiven Informationsaustausch zwischen den einzelnen Domänen interpretiert werden. Zum anderen wurde in der vorliegenden Arbeit eine Überlappung aller untersuchten Kategorien mit Ausnahme der rein motorischen und rein sensorischen auf der anterior-

dorsalen Inselrinde gefunden. Diese Überlagerung kann als Korrelat einer funktionellen Integration interpretiert werden. Gemeinsam mit den dichten Verbindungen zwischen den insulären Regionen deutet diese funktionelle Überlagerung eine außergewöhnliche Position der Inselrinde in der Informationsflussregulation und Informationsintegration zwischen den einzelnen funktionellen Systemen an.

4.2 Ein mögliches Konzept der menschlichen Inselrinde

Die Befunde dieser Studie zeigen eine funktionell und strukturell differenzierte Inselrinde, die im posterioren Teil eher an sensomotorischen Funktionen beteiligt ist, und im anterior-basalen Anteil besonders in die Emotionsverarbeitung integriert ist. Im anterior-dorsalen Anteil zeigte sich eine Überlagerung fast aller untersuchten funktionellen Kategorien bis auf Motorik und Somatosensorik. Dies wurde als mögliche funktionelle Integration zwischen den funktionellen Systemen, denen die einzelnen Domänen der Inselrinde zugerechnet werden können, interpretiert. Es stellt sich nun die Frage, ob diese Daten in ein mögliches Gesamtkonzept der Inselrinde passen, das mit bisherigen Kenntnissen übereinstimmt, diese ggf. ergänzt und so eine klare Ausgangshypothese für weitere Untersuchungen gibt.

Zuerst muss diskutiert werden, warum die beiden Kategorien Somatosensorik und Motorik nicht wie alle anderen Kategorien zu einer Überlagerung auf der anterior-dorsalen Inselrinde beigetragen haben. Dies lässt sich durch eine hierarchisch organisierte Verarbeitung in der Insel erklären (Craig, 2009). In dieser Theorie wird rein sensorische Information von der posterioren Inselrinde an in aufsteigender Komplexität verarbeitet und endet mit einer kompletten Repräsentation des empfindenden Selbst auf dem anterior-dorsalen Anteil. Weitere Hinweise stützen diese Interpretation. In einer Studie, die das Wandern von Gedanken während einer Aufgabe untersuchte, wurde sowohl das Default Netzwerk, das beim „Nichtstun“ aktiv ist, als auch die mid-posteriore Inselrinde gefunden (Mason et al., 2007). In dem zugrundeliegenden Experiment wurde eine einfache Aufgabe untersucht, während welcher die Probanden nicht vollkommen aufmerksam sein mussten und mit den Gedanken abdrifteten. Dieser Befund kann so interpretiert werden, dass die mid-posteriore Inselrinde an der „automatischen“ Bearbeitung dieser Aufgabe beteiligt ist, die weder emotional noch kognitiv ausgiebig bewertet werden muss. Weiterhin wurde für die mid-posteriore Inselrinde eine Funktion in der Unterscheidung zwischen selbst und fremd gefunden, wobei erhöhte Aktivität mit dem Gefühl von „eigen“ korreliert (Ehrsson et al., 2004; Tsakiris et al., 2007). Dies unterstützt die Theorie einer hierarchischen Organisation in dem Sinne, dass die posteriore Insel eine sensomotorische Grundlage für die weiter anterior liegende vollständige Repräsentation des empfindenden Selbst darstellen könnte. Der Befund der Metaanalyse, der eine grundlegende sensomotorische Funktion auf der

- Diskussion -

mid-posterioren Insel zeigt, während kognitive und emotionale Verarbeitung im anterioren Teil stattfindet, fügt sich gut in dieses Bild ein.

Die hier gefundene Differenzierung der sensomotorischen Domäne in einen granulären und einen dysgranulären Anteil unterstützt ebenfalls diese Interpretation, da sensorische Areale sich durch einen granulären Charakter auszeichnen, während Assoziationsareale durchaus dysgranulär sein können. Für die granuläre Inselrinde wurde eine Rolle in der Schmerzverarbeitung und einer Verarbeitung interozeptiver Stimuli gefunden. Dabei ist insbesondere die Rolle in der Schmerzverarbeitung, die als eine Kodierung der Schmerzintensität beschrieben wurde, relativ grundlegend (Frot et al., 2007). Diese Intensitätsverarbeitung wurde aber weder im primären noch im sekundären somatosensorischen Kortex beschrieben. Dagegen wurden für die somatosensorische Verarbeitung, die anterior zu den granulären Arealen gefunden wurde, in dieser Studie eine Integration von Sensorik und Motorik gefunden. In der Literatur wurden darüber hinaus zusätzlich komplexere Funktionen wie z. B. sensorisches Lernen und die Unterscheidung zwischen eigen und fremd diskutiert (Augustine, 1996; Dijkerman und de Haan, 2007; Ehrsson et al., 2004; Friedman et al., 1986; Tsakiris et al., 2007).

Die anterior-dorsale Inselrinde wurde dagegen als Assoziationsareal für eine generelle Aufgabenverarbeitung diskutiert (Dosenbach et al., 2006). Die Autoren suchten in zehn verschiedenen funktionellen Bildgebungsstudien nach Arealen, die beim Beginnen, Ausführen und Beenden von Aufgaben aktiv waren (Task Set Netzwerk). Die Analyse zeigte eine Aktivität der anterior-dorsalen Inselrinde und dem supplementär motorischen Kortex. In einer zweiten Studie, die funktionelle Konnektivität in Ruhe untersuchte („resting state connectivity“), wurden diese Areale als ein abgrenzbares Netzwerk gefunden. In einem Vergleich mit dem dorsalen und ventralen fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (Corbetta et al., 2008; Dosenbach et al., 2007) zeigte sich eine klare Abgrenzung vom dorsalen Netzwerk, das vor allem zielgetriebene Aufmerksamkeit auf der Basis von Erwartungen verarbeitet (Corbetta und Shulman, 2002). Dagegen wurde eine Überschneidung mit dem ventralen Netzwerk, das in einer Neuorientierung auf hervorstechende Stimuli involviert ist, auf der Inselrinde gefunden (Corbetta et al., 2008). Dieser Fund unterstützt die Hypothese eines Task-Set-Netzwerkes, das einem Beginnen, Ausführen, Beenden und gegebenenfalls Neu-Orientieren von Aufgaben zu Grunde liegt. In diesem Zusammenhang lässt sich der Befund der Metaanalyse zur Aufmerksamkeitsverarbeitung auf der Inselrinde interpretieren. Da einerseits die meisten Aufmerksamkeits-tests eine zielgetriebene und erwartungsbasierte Aufmerksamkeit testen (dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk) und andererseits die anterior-dorsale Inselrinde als Teil des

- Diskussion -

davon getrennten Task-Set-Netzwerkes in zahlreiche verschiedene Aufgaben eingebunden ist, lässt sich erklären, warum Aufmerksamkeit in der Metaanalyse nicht als spezifische Funktion dieser Region getestet wurde.

In einer neueren Veröffentlichung wurde vorgeschlagen, dass die anterior-dorsale Inselrinde ein mögliches Korrelat des Bewusstseins darstelle (Craig, 2009). Dieses steht am Ende einer hierarchischen Verarbeitung, die auf der posterioren Insel beginnt und nach anterior hin immer komplexer wird. Diese Sichtweise stellt eine extreme Art der Interpretation der bisher bekannten Befunde dieser Region dar. Die Argumentation verfolgt die Sichtweise, dass im anterior-dorsalen Anteil der Inselrinde Informationen über eigene Gefühle, die sensorische Umwelt und die motivationsbedingten, lustgetriebenen und sozial relevanten Wechselbeziehungen zwischen diesen beiden Aspekten zusammen repräsentiert sind (Craig, 2009). Dies stellt eine vollständige Repräsentation des empfindenden Selbst dar, die in einzelnen Momentaufnahmen festgehalten wird. Die einzelnen Momentaufnahmen werden dann zu einer subjektiven Zeitreihe zusammengefügt, die schließlich als Bewusstsein interpretiert wurde (Craig, 2009).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Theorie insofern, als dass sie sich zum einen in eine hierarchische Organisation der Inselrinde einordnen ließen, an deren Anfang eine einfache Repräsentation sensorischer Stimuli in den granulären Arealen steht. In den direkt anterior angrenzenden dysgranulären Arealen könnte dann eine weitere Interpretation wie zum Beispiel der Bezug zum Selbst (Ehrsson et al., 2004; Tsakiris et al., 2007) und eine sensomotorische Integration stehen. Im anterior-dorsalen Anteil wurde in der Metaanalyse eine spezifische Aktivierung für Arbeitsgedächtnisaufgaben gefunden, was die Theorie einer möglichen subjektiven Zeitreihe unterstützt. Gleichzeitig wurde in dieser Region auch die Überlagerung aller komplexeren Kategorien der Metaanalyse gefunden, was auf eine mögliche gemeinsame Repräsentation schließen lässt. Die mögliche Repräsentation eines empfindenden Selbst, so wie eine mögliche zeitliche Verarbeitung wird von den hier gefundenen Daten daher unterstützt.

Trotz der hier präsentierten Befunde ist die Interpretation dieser Region als ein mögliches Korrelat von Bewusstsein sicherlich extrem und bedarf ausgiebigster Untersuchungen. Grundsätzlich ist es a priori eher unwahrscheinlich, dass eine Art Bewusstsein mit einer einzigen umschriebenen Region auf der Inselrinde korreliert, zumal auch nach chirurgischer Entfernung der Inselrinde nicht die fundamentalen und dramatischen Ausfälle beobachtet wurden, die bei einer solchen Funktion zu erwarten gewesen wären (Penfield und Faulk, Jr., 1955). Darüber hinaus spiegeln sich kognitive Prozesse am wahrscheinlichsten in

Netzwerken wider (Mesulam, 1998), so dass dies auch für eine Repräsentation von Bewusstsein angenommen werden kann. Wahrscheinlicher ist daher, dass diese Region Teil eines Netzwerkes ist, das unter anderem Wechselbeziehungen zwischen sensorischen Stimuli, emotionaler Bewertung und kognitiven Prozessen verarbeitet sowie an einem generellen „Task Set“, also dem Starten, Aufrechterhalten und Beenden von bestimmten Aufgaben in einem Kontext beteiligt ist (Corbetta et al., 2008; Dosenbach et al., 2006; Dosenbach et al., 2007).

4.3 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit untersucht Struktur-Funktionsbeziehungen in der Inselrinde, um die Frage nach einer Differenzierung der Inselrinde sowie Ihrer funktionellen Integration zu beantworten. Dabei wurde der Schwerpunkt auf den posterioren Anteil der Inselrinde gelegt. Im ersten Teil konnte gezeigt werden, dass sich die Inselrinde in verschiedene Regionen einteilen lässt, die große funktionelle Systeme widerspiegeln. In der anterior-dorsalen Region wurde zudem eine Überlagerung zwischen diesen Systemen gefunden. Diese stellt ein mögliches Korrelat für eine Verbindung und Integration zwischen diesen funktionellen Systemen dar. Dies steht im Gegensatz zu einer mehr grundlegenden sensomotorischen Verarbeitung im mid-posterioren Anteil und unterstützt somit die Hypothese einer hierarchischen Informationsverarbeitung in der Inselrinde. In der folgenden zytoarchitektonischen Studie wurde eine Unterteilung des posterioren Anteils, der im ersten Teil einer sensomotorischen Region zugeordnet wurde, in mindestens drei verschiedene Areale gefunden. Dadurch wurde die bisherige Einteilung in granulär und dysgranulär weiter unterteilt. Diese Areale zeigen Unterschiede in Ihrer Funktion, wie durch die Kombination der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten mit Ergebnissen aus der funktionellen Bildgebung gezeigt werden konnte. Weiter konnte gezeigt werden, dass weder somatosensorische noch motorische Verarbeitung in der granulären Inselrinde stattfindet. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Organisation der Inselrinde wesentlich komplexer ist, als es bisher angenommen wurde. Eine reine Interpretation als Integrationsareal oder die direkte Extrapolation von Ergebnissen aus Studien an Affen muss vor diesem Hintergrund kritisch hinterfragt werden.

4.4 Ausblick – offene Fragen und Perspektiven

Die vorliegende Arbeit zeigt mittels der Kombination aus funktionellen Bildgebungsdaten und zytoarchitektonischer Analyse eine komplexe Differenzierung der Inselrinde, die deutlich feiner ist, als bisher angenommen wurde. Daraus ergeben sich zwangsläufig neue Fragen und Arbeitshypothesen. So lässt die hier gezeigte feine mikrostrukturelle Parzellierung der hinteren Inselrinde einen ähnlichen Befund auch für weiter anterior gelegene Regionen erwarten. Eine weitere mikrostrukturelle Kartierung der mittleren und vorderen Inselrinde würde daher eine wesentlich bessere und genauere Interpretation der funktionellen Ergebnisse ermöglichen. Darüber hinaus konnte in dieser Studie nicht allen kartierten Arealen eine funktionelle Rolle zugewiesen werden. Insbesondere das Areal Ig1, das zwischen dem auditorischen Kortex und dem vestibulären Areal OP2 gelegen ist, bleibt in seiner Funktion weiterhin unklar. Aber selbst das Areal Ig2, das zumindest lateralisiert der Verarbeitung von Schmerzreizen und Interozeption zugewiesen werden konnte, wurde in seiner Rolle sicherlich noch nicht endgültig eingeordnet. So ist nicht nur die beobachtete Lateralisierung unklar sondern auch die Antwort auf die Frage, in welchem Zusammenhang das parietale Operculum und die hintere Inselrinde stehen (beide Regionen verarbeiten wahrscheinlich ähnliche sensorische Informationen). Schließlich ist auch die Rolle der anterior-dorsalen Inselrinde weitgehend unbekannt, so dass weitere detaillierte Untersuchungen der Funktion notwendig sind.

Eine interessante und wichtige Ergänzung zu weiteren funktionellen und mikrostrukturellen Untersuchungen ist eine Analyse der insulären Konnektivität. Eine Möglichkeit hierfür bietet das Diffusion-Tensor-Imaging (DTI), welches eine nicht-invasive Kartierung von zerebralen Faserbahnen in vivo erlaubt (Behrens und Johansen-Berg, 2005). Da sich für diese Methodik derzeit ein quantitativer Ansatz entwickelt, könnten verschiedene Bereiche der Inselrinde somit direkt in Ihren Verbindungen auf signifikante Unterschiede getestet werden (Behrens et al., 2003; Behrens et al., 2007; Woolrich et al., 2009). Als a priori Informationen bieten sich hierfür insbesondere die anatomischen Karten aber auch funktionelle Aktivierungen an, um eine genauere Charakterisierung der Konnektivität verschiedener Areale der Inselrinde zu erhalten. Eine derzeitige Limitierung stellt jedoch die räumliche Einschränkung in der Capsula extrema dar, in der die Verbindungen der Inselrinde verlaufen. Diese liegt zwischen Inselrinde und Claustrum und ist zum einen verhältnismäßig schmal (die diffusionsgewichteten Aufnahmen, die für DTI verwendet werden, haben eine relativ grobe räumliche Auflösung). Zum anderen ist die Capsula extrema von einem großen occipitofrontalen Trakt durchzogen, wodurch die Anwendung des DTI derzeit wesentlich erschwert wird. Wenn jedoch durch probabilistische Traktographie eine tragfähige Lösung für dieses Problem gefunden werden kann, würde diese Methode

- Diskussion -

wichtige und wertvolle Informationen liefern können. Alternativ zur in vivo Traktographie wird derzeit an einer Untersuchung der Faserbahnen mittels polarisierten Lichts in post-mortem Gehirnen gearbeitet (Dammers et al., 2009). Diese Methode hat eine hervorragende räumliche Auflösung und würde es somit ermöglichen, die Konnektivität der Inselrinde ohne die beim DTI beschriebenen Schwierigkeiten detailliert zu untersuchen. Wenn die Ergebnisse dieser post-mortem Analyse direkt mit mikrostrukturellen und funktionellen Ergebnissen verglichen werden können, so ist dies ein äußerst vielversprechender Ansatz.

Zur genaueren Differenzierung und Charakterisierung der Funktion der Inselrinde sind weiterhin räumlich hochauflösende funktionelle Untersuchungen sowie eine Testung spezifischer Paradigmen notwendig. Im Rahmen dieser Untersuchungen wäre eine Testung der effektiven Konnektivität zum Beispiel mittels Dynamic Causal Modeling (DCM; vgl. Friston et al., 2003) anhand von funktionellen Bildgebungsstudien möglich. Dadurch könnten verschiedene Modelle der Beeinflussung einzelner Areale untereinander direkt getestet und die funktionelle Rolle der Inselrinde weiter spezifiziert werden.

Zweifellos wäre eine direkte Testung der effektiven Konnektivität auf elektrophysiologischem Niveau am aufschlussreichsten und aussagekräftigsten. Leider besteht bei Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetenzephalographie (MEG) das Problem einer schlechten räumlichen Auflösung, was die Anwendung dieser Methoden im Bereich der Inselrinde, die sich räumlich direkt benachbart zum funktionell ähnlichen Operculum befindet, extrem einschränkt. Zwar könnte durch eine Kombination aus EEG und fMRT sowie einer entsprechenden Analyse der effektiven Konnektivität diese Einschränkung behoben werden, jedoch sind diese Methoden noch in der Entwicklung (Kiebel et al., 2008; Kiebel und Friston, 2004).

Zur Beantwortung der hier kurz angerissenen Fragen wird zweifellos eine Kombination aller methodischen Aspekte sowie ebenfalls eine weitere methodische Weiterentwicklung notwendig sein, um Elektrophysiologie, Traktographie, mikrostrukturelle Befunde und hochauflösende fMRT-Befunde in einen gemeinsamen Zusammenhang zu bringen, der die Interaktion zwischen einzelnen Arealen in funktionellen Systemen beschreibt. Zweifellos wird dabei den anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten eine hohe Bedeutung zufallen, da sie für einen notwendigen gemeinsamen Referenzrahmen sorgen können. Jedoch werden auch die hier vorgestellten, räumlich weniger genau definierten Ergebnisse der Metaanalyse weiterhin eine wichtige Ausgangsbasis für Arbeitshypothesen darstellen.

Übersicht über häufige Abkürzungen

ALE	Activation Likelihood Estimation
aMNI	anatomischer MNI Referenzraum; Ursprung liegt in der anterioren Kommissur
ANOVA	Analysis of Variance
DTI	Diffusion Tensor Imaging
BOLD-Signal	Blood-Oxygen-Level-Dependent-Signal (gibt indirekt die Stärke lokaler Aktivität wieder)
EPI	Echoplanar Imaging (MRT-Sequenz für funktionelle Aufnahmen)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family-Wise Error
FWHM	Full-Width-Half-Maximum (beschreibt Größe eines Gauß-Filters)
GLI	Grey Level Index
Iag1	posteriores agranuläres Areal der Inselrinde
Id1	posteriores dysgranuläres Areal der Inselrinde
Id2	dysgranuläres Areal der mittleren Inselrinde
Id3	dysgranuläres Areal der mittleren Inselrinde
Ig1	posteriores granuläres Areal der Inselrinde
Ig2	anteriores granuläres Areal der Inselrinde
Isci	lateraler Abzweig des Sulcus circularis inferior
MNI	Montreal Neurological Institute; auch Bezeichnung für einen stereotaktischen Referenzraum
MPM	zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte verschiedener Areale
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
OP1	Zytoarchitektonisches Areal des parietalen Operculums (vermutlich Teil von SII)
OP2	Zytoarchitektonisches Areal des parietalen Operculums (vermutlich Teil von SII)
OP3	Zytoarchitektonisches Areal des parietalen Operculums (vermutlich Teil von SII)
Pft	zytoarchitektonisches Areal des inferioren Parietallappens
p-map	zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte eines Areals
RMSSTD	Root Mean Square Standard Deviation
ROI	Region of Interest
SBI	Sulcus brevis insulae
sca	Sulcus circularis anterior
SCI	Sulcus centralis insulae
sci	sulcus circularis inferior
scs	Sulcus circularis superior
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sekundärer somatosensorischer Kortex
SpostCI	Sulcus postcentralis insulae
SpreCI	Sulcus präcentralis insulae
TI	tempotoinsuläres Areal

Literaturverzeichnis

- Adolphs, R. 2002. Neural systems for recognizing emotion. *Curr.Opin.Neurobiol.* 12: 169-177.
- Afif, A., Bouvier, R., Buenerd, A., Trouillas, J., Mertens, P. 2007. Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Struct.Funct.* 212: 335-346.
- Alkire, M.T., White, N.S., Hsieh, R., Haier, R.J. 2004. Dissociable brain activation responses to 5-Hz electrical pain stimulation: a high-field functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology.* 100: 939-946.
- Allman, J.M., Watson, K.K., Tetreault, N.A., Hakeem, A.Y. 2005. Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cogn Sci.* 9: 367-373.
- Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N.J., Habel, U., Schneider, F., Zilles, K. 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat.Embryol.(Berl).* 210: 343-352.
- Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., Zilles, K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable? *Neuroimage.* 11: 66-84.
- Amunts, K., Schleicher, A., Burgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H.B., Zilles, K. 1999. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J.Comp Neurol.* 412: 319-341.
- Amunts, K., Schleicher, A., Zilles, K. 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex--more than localization. *Neuroimage.* 37: 1061-1065.
- Amunts, K., Weiss, P.H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J.M., Marshall, J.C., Shah, N.J., Fink, G.R., Zilles, K. 2004. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space - The roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage.* 22: 42-56.
- Annese, J., Pitiot, A., Dinov, I.D., Toga, A.W. 2004. A myelo-architectonic method for the structural classification of cortical areas. *Neuroimage.* 21: 15-26.
- Annett, M. 1973. Handedness in families. *Ann.Hum.Genet.* 37: 93-105.
- Ashburner, J., Friston, K. 2007a. Non-linear registration. In: Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., Penny, W. (Eds.). *Statistical Parametric Mapping.* 1 ed. Elsevier. London, pp. 63-80.
- Ashburner, J., Friston, K. 2007b. Segmentation. In: Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., Penny, W. (Eds.). *Statistical Parametric Mapping.* 1 ed. Elsevier. London, pp. 81-91.
- Ashburner, J., Friston, K. 2007c. Rigid Body Registration. In: Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., Penny, W. (Eds.). *Statistical Parametric Mapping.* 1 ed. Elsevier. London, pp. 49-62.
- Ashburner, J., Friston, K.J. 2005. Unified segmentation. *Neuroimage.* 26: 839-851.

- Literaturverzeichnis -

- Augustine, J.R. 1996. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 22: 229-244.
- Aziz, Q., Thompson, D.G., Ng, V.W.K., Hamdy, S., Sarkar, S., Brammer, M.J., Bullmore, E.T., Hobson, A., Tracey, I., Gregory, L., Simmons, A., Williams, S.C.R. 2000. Cortical processing of human somatic and visceral sensation. *J. Neurosci.* 20: 2657-2663.
- Bailey, P., von Bonin, G. 1951. *The Isocortex of Man.* University of Illinois Press Urbana, Illinois.
- Bamiou, D.E., Musiek, F.E., Luxon, L.M. 2003. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. Literature review. *Brain Res. Rev.* 42: 143-154.
- Baumgärtner, U., Tiede, W., Treede, R.D., Craig, A.D. 2006. Laser-evoked potentials are graded and somatotopically organized anteroposteriorly in the operculoinsular cortex of anesthetized monkeys. *J. Neurophysiol.* 96: 2802-2808.
- Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H. 2005. Relating connective architecture to grey matter function using diffusion imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 360: 903-911.
- Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Jbabdi, S., Rushworth, M.F.S., Woolrich, M.W. 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage.* 34: 144-155.
- Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M.W., Smith, S.M., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Boulby, P.A., Barker, G.J., Sillery, E.L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A.J., Brady, J.M., Matthews, P.M. 2003. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci.* 6: 750-757.
- Broca, M.P. 1861. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (Perte la parole). *Anat. Paris.* 36: 330-357.
- Brodmann, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.* Leipzig: Barth J.A.
- Burton, H., Fabri, M., Alloway, K. 1995. Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: A revised interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys. 355 ed, pp. 539-562.
- Butti, C., Sherwood, C.C., Hakeem, A.Y., Allman, J.M., Hof, P.R. 2009. Total number and volume of Von Economo neurons in the cerebral cortex of cetaceans. *J. Comp Neurol.* 515: 243-259.
- Carey, L.M., Abbott, D.F., Egan, G.F., Bernhardt, J., Donnan, G.A. 2005. Motor impairment and recovery in the upper limb after stroke: behavioral and neuroanatomical correlates. *Stroke.* 36: 625-629.
- Chen, L.M. 2007. Imaging of pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 45: 39-57.
- Choi, H.J., Zilles, K., Mohlberg, H., Schleicher, A., Fink, G.R., Armstrong, E., Amunts, K. 2006. Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. *J. Comp Neurol.* 495: 53-69.

- Literaturverzeichnis -

- Colivicchi, F., Bassi, A., Santini, M., Caltagirone, C. 2004. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke*. 35: 2094-2098.
- Collins, D.L., Neelin, P., Peters, T.M., Evans, A.C. 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 18: 192-205.
- Coq, J.O., Qi, H., Collins, C.E., Kaas, J.H. 2004. Anatomical and functional organization of somatosensory areas of the lateral fissure of the new world titi monkey (*Callicebus moloch*). *J. Comp. Neurol.* 476: 363-387.
- Corbetta, M., Patel, G., Shulman, G.L. 2008. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. 58: 306-324.
- Corbetta, M., Shulman, G.L. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 3: 201-215.
- Craig, A.D. 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat.Rev.Neurosci.* 3: 655-666.
- Craig, A.D. 2009. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat.Rev.Neurosci.* 10: 59-70.
- Craig, A.D., Bushnell, M.C., Zhang, E.T., Blomqvist, A. 1994. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*. 372: 770-773.
- Craig, A.D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E.M. 2000. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat.Neurosci.* 3: 184-190.
- Critchley, H.D. 2005. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J.Comp Neurol.* 493: 154-166.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., Dolan, R.J. 2004. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat.Neurosci.* 7: 189-195.
- Damasio, A.R. 1994. *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. Putnam's Sons New York.
- Dammers, J., Axer, M., Grassel, D., Palm, C., Zilles, K., Amunts, K., Pietrzyk, U. 2009. Signal enhancement in polarized light imaging by means of independent component analysis. *Neuroimage*.
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J., von Cramon, D.Y. 2005. Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies. *Hum.Brain Mapp.* 25: 22-34.
- Deuchert, M., Ruben, J., Schwiemann, J., Meyer, R., Thees, S., Krause, T., Blankenburg, F., Villringer, K., Kurth, R., Curio, G., Villringer, A. 2002. Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation. *Neuroreport*. 13: 365-369.
- Dijkerman, H.C., de Haan, E.H. 2007. Somatosensory processes subserving perception and action. *Behav.Brain Sci.* 30: 189-201.
- Dixon, W.J., Brown, M.B., Engelman, L., Hill, M.A., Jennrich, R.I. 1988. *BMDP Statistical Software Manual*. University of California Press, Berkley.

- Literaturverzeichnis -

- Dolan, R.J. 2002. Emotion, cognition, and behavior. *Science*. 298: 1191-1194.
- Dosenbach, N.U., Fair, D.A., Miezin, F.M., Cohen, A.L., Wenger, K.K., Dosenbach, R.A., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E. 2007. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 104: 11073-11078.
- Dosenbach, N.U., Visscher, K.M., Palmer, E.D., Miezin, F.M., Wenger, K.K., Kang, H.C., Burgund, E.D., Grimes, A.L., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E. 2006. A core system for the implementation of task sets. *Neuron*. 50: 799-812.
- Dupont, S., Boullieret, V., Hasboun, D., Semah, F., Baulac, M. 2003. Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. *Surg.Radiol.Anat.* 25: 113-119.
- Ehrsson, H.H., Spence, C., Passingham, R.E. 2004. That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science* 305: 875-877.
- Eickhoff, S.B., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K. 2006a. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb.Cortex*. 16: 268-279.
- Eickhoff, S.B., Grefkes, C., Zilles, K., Fink, G.R. 2007a. The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum. *Cereb.Cortex*. 17: 1800-1811.
- Eickhoff, S.B., Heim, S., Zilles, K., Amunts, K. 2006b. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage*. 32: 570-582.
- Eickhoff, S.B., Laird, A.R., Grefkes, C., Wang, L.E., 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. *Hum.Brain Mapp.* 30: 2907-2926
- Eickhoff, S.B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M.H., Evans, A.C., Zilles, K., Amunts, K. 2007b. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage*. 36: 511-521.
- Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K. 2006c. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb.Cortex*. 16: 254-267.
- Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K. 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*. 25: 1325-1335.
- Evans, A.C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., Bub, D. 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage*. 1: 43-53.
- Fajardo, C., Escobar, M.I., Buritica, E., Arteaga, G., Umbarila, J., Casanova, M.F., Pimienta, H. 2008. Von Economo neurons are present in the dorsolateral (dysgranular) prefrontal cortex of humans. *Neurosci.Lett.* 435: 215-218.
- Fasold, O., von, B.M., Kuhberg, M., Ploner, C.J., Villringer, A., Lempert, T., Wenzel, R. 2002. Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 17: 1384-1393.

- *Literaturverzeichnis* -

- Ferretti, A., Babiloni, C., Arienzo, D., Del, G.C., Rossini, P.M., Tartaro, A., Romani, G.L. 2007. Cortical brain responses during passive nonpainful median nerve stimulation at low frequencies (0.5-4 Hz): an fMRI study. *Hum.Brain Mapp.* 28: 645-653.
- Fink, G.R., Marshall, J.C., Weiss, P.H., Stephan, T., Grefkes, C., Shah, N.J., Zilles, K., Dieterich, M. 2003. Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications. *Neuroimage.* 20: 1505-1517.
- 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. *Hum.Brain Mapp.* 25: 185-198.
- Fox, P.T., Raichle, M.E. 1984. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J.Neurophysiol.* 51: 1109-1120.
- Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., Mazziotta, J.C. 1997. *Human Brain Function.* Academic Press San Diego.
- Friedman, D.P., Murray, E.A., O'Neill, J.B., Mishkin, M. 1986. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J.Comp Neurol.* 252: 323-347.
- Friston, K.J., Harrison, L., Penny, W. 2003. Dynamic causal modelling. *Neuroimage.* 19: 1273-1302.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Price, C.J., Buchel, C., Worsley, K.J. 1999. Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage.* 10: 385-396.
- Friston, K.J., Penny, W.D., Glaser, D.E. 2005. Conjunction revisited. *Neuroimage.* 25: 661-667.
- Frith, C.D., Singer, T. 2008. The role of social cognition in decision making. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 363: 3875-3886.
- Frot, M., Magnin, M., Mauguiere, F., Garcia-Larrea, L. 2007. Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb.Cortex.* 17: 610-620.
- Frot, M., Mauguiere, F. 2003. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain.* 126: 438-450.
- Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P., Zilles, K. 2001. Human somatosensory area 2: Observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage.* 14: 617-631.
- Guenot, M., Isnard, J. 2008. [Epilepsy and insula]. *Neurochirurgie.* 54: 374-381.
- Hakeem, A.Y., Sherwood, C.C., Bonar, C.J., Butti, C., Hof, P.R., Allman, J.M. 2009. Von Economo neurons in the elephant brain. *Anat.Rec.(Hoboken.).* 292: 242-248.
- Hoemke, L. 2006. A multigrid method for anisotropic PDE's in elastic image registration. *Numer Lin Algebra Appl.* 13: 215-229.
- Holmes, C.J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A.W., Evans, A.C. 1998. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 22: 324-333.

- *Literaturverzeichnis* -

- Hua, I.H., Strigo, I.A., Baxter, L.C., Johnson, S.C., Craig, A.D. 2005. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* 289: R319-R325.
- Iacoboni, M., Dapretto, M. 2006. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat.Rev.Neurosci.* 7: 942-951.
- Jasmin, L., Rabkin, S.D., Granato, A., Boudah, A., Ohara, P.T. 2003. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature.* 424: 316-320.
- Johansen-Berg, H., Matthews, P.M. 2002. Attention to movement modulates activity in sensori-motor areas, including primary motor cortex. *Exp Brain Res.* 142: 13-24.
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R., Aharon, I. 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum Brain Mapp.* 11: 12-32.
- Joseph, J.E. 2001. Functional neuroimaging studies of category specificity in object recognition: a critical review and meta-analysis. *Cogn Affect.Behav.Neurosci.* 1: 119-136.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. 1991. *Principles of Neural Science.* Appleton & Lange East Norwalk, CT.
- Kennedy, D.N., Lange, N., Makris, N., Bates, J., Meyer, J., Caviness, V.S. 1998. Gyri of the human neocortex: An MRI-based analysis of volume and variance. *Cereb Cortex.* 8: 372-384.
- Kiebel, S.J., Friston, K.J. 2004. Statistical parametric mapping for event-related potentials: I. Generic considerations. *Neuroimage.* 22: 492-502.
- Kiebel, S.J., Garrido, M.I., Moran, R.J., Friston, K.J. 2008. Dynamic causal modelling for EEG and MEG. *Cogn Neurodyn.* 2: 121-136.
- King-Casas, B., Sharp, C., Lomax-Bream, L., Lohrenz, T., Fonagy, P., Montague, P.R. 2008. The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science.* 321: 806-810.
- Kitada, R., Hashimoto, T., Kochiyama, T., Kito, T., Okada, T., Matsumura, M., Lederman, S.J., Sadato, N. 2005. Tactile estimation of the roughness of gratings yields a graded response in the human brain: An fMRI study. 25 ed, pp. 90-100.
- Kringelbach, M.L., de, A., I, Rolls, E.T. 2004. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage.* 21: 781-788.
- Krubitzer, L., Clarey, J., Tweedale, R., Elston, G., Calford, M. 1995. A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci.* 15: 3821-3839.
- Kurth, F., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., Amunts, K. 2009. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb.Cortex.* in press.
- Laird, A.R., Eickhoff, S.B., Kurth, F., Fox, P.M., Uecker, A.M., Turner, J.A., Robinson, J.L., Lancaster, J.L., Fox, P.T. 2009. ALE Meta-Analysis Workflows Via the Brainmap Database: Progress Towards A Probabilistic Functional Brain Atlas. *Front Neuroinformatics.* 3: 23.

- Literaturverzeichnis -

- Laird, A.R., Fox, P.M., Price, C.J., Glahn, D.C., Uecker, A.M., Lancaster, J.L., Turkeltaub, P.E., Kochunov, P., Fox, P.T. 2005a. ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum.Brain Mapp.* 25: 155-164.
- Laird, A.R., Lancaster, J.L., Fox, P.T. 2005b. BrainMap: the social evolution of a human brain mapping database. *Neuroinformatics.* 3: 65-78.
- Loubinoux, I., chaumont-Palacin, S., Castel-Lacanal, E., De, B., X, Marque, P., Pariente, J., Albucher, J.F., Berry, I., Chollet, F. 2007. Prognostic value of fMRI in recovery of hand function in subcortical stroke patients. *Cereb.Cortex.* 17: 2980-2987.
- Mahalanobis, P.C., Majumda, D.N., Rao, D.C. 1949. Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankhya.* 9: 89-324.
- Makris, N., Meyer, J.W., Bates, J.F., Yeterian, E.H., Kennedy, D.N., Caviness, V.S. 1999. MRI-based topographic parcellation of human cerebral white matter and nuclei II. Rationale and applications with systematics of cerebral connectivity. *Neuroimage.* 9: 18-45.
- Malikovic, A., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Eickhoff, S.B., Wilms, M., Palomero-Gallagher, N., Armstrong, E., Zilles, K. 2007. Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region of V5/MT+: a probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *Cereb.Cortex.* 17: 562-574.
- Manganotti, P., Formaggio, E., Storti, S.F., Avesani, M., Acler, M., Sala, F., Magon, S., Zoccatelli, G., Pizzini, F., Alessandrini, F., Fiaschi, A., Beltramello, A. 2009. Steady-state activation in somatosensory cortex after changes in stimulus rate during median nerve stimulation. *Magn Reson.Imaging.*
- Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., Macrae, C.N. 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science.* 315: 393-395.
- Mayer, J.S., Bittner, R.A., Nikolic, D., Bledowski, C., Goebel, R., Linden, D.E. 2007. Common neural substrates for visual working memory and attention. *Neuroimage.* 36: 441-453.
- Mazzola, L., Isnard, J., Mauguiere, F. 2006. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex.* 16: 960-968.
- McCarthy, G., Blamire, A.M., Rothman, D.L., Gruetter, R., Shulman, R.G. 1993. Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 90: 4952-4956.
- McKay, L.C., Adams, L., Frackowiak, R.S., Corfield, D.R. 2008. A bilateral cortico-bulbar network associated with breath holding in humans, determined by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 40: 1824-1832.
- Merker, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J.Neurosci.Methods.* 9: 235-241.
- Mesulam, M.M. 1998. From sensation to cognition. *Brain.* 121 (Pt 6): 1013-1052.
- 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. *J.Comp Neurol.* 212: 1-22.

- *Literaturverzeichnis* -

- Mesulam, M.M., Mufson, E.J. 1985. The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity and function. In: A.Peters, E.G.Jones (Eds.). *Cerebral Cortex*. Plenum Press. New York, pp. 179-226.
- Morgane, P.J., Jacobs, M.S., McFarland, W.L. 1980. The Anatomy of the brain of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*): surface configurations of the telencephalon of the bottlenose dolphin with comparative anatomical observations in four other cetacean species. Ankho International Fayetteville, N.Y.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., Zilles, K. 2001. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage*. 13: 684-701.
- Mutschler, I., Wieckhorst, B., Kowalevski, S., Derix, J., Wentlandt, J., Schulze-Bonhage, A., Ball, T. 2009. Functional organization of the human anterior insular cortex. *Neurosci.Lett*. 457: 66-70.
- Naidich, T.P., Kang, E., Fatterpekar, G.M., Delman, B.N., Gultekin, S.H., Wolfe, D., Ortiz, O., Yousry, I., Weismann, M., Yousry, T.A. 2004. The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. *AJNR Am.J.Neuroradiol*. 25: 222-232.
- Nickel, J., Seitz, R.J. 2005. Functional clusters in the human parietal cortex as revealed by an observer-independent meta-analysis of functional activation studies. *Anat.Embryol.(Berl)*. 210: 463-472.
- Oldfield, R.C. 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 9: 97-113.
- Ono, M., Kubik, S., Abernathey, C.D. 1990. *Atlas of the Cerebral Sulci*. Thieme Stuttgart.
- Oppenheimer, S. 2006. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin.Auton.Res*. 16: 6-11.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Rylvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., Mauguiere, F. 2002. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb.Cortex*. 12: 376-385.
- Penfield, W., Faulk, M.E., Jr. 1955. The insula; further observations on its function. *Brain*. 78: 445-470.
- Penfield, W., Rasmussen, T. 1952. *The Cerebral Cortex of Man*. Macmillan New York.
- Penny, W.D., Holmes, A.P. 2003. Random effects analysis. In: Frackowiak, R.S., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., Price, C.J., Ashburner, J., Penny, W.D., Zeki, S. (Eds.). *Human Brain Function*. 2 ed. Academic Press, pp. 843–850.
- Pessoa, L. 2008. On the relationship between emotion and cognition. *Nat.Rev.Neurosci*. 9: 148-158.
- Peyron, R., Frot, M., Schneider, F., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Barral, F.G., Sindou, M., Laurent, B., Mauguiere, F. 2002. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage*. 17: 1336-1346.
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol.Clin*. 30: 263-288.

- Literaturverzeichnis -

- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. 2003. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol.Psychiatry*. 54: 504-514.
- Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., Lee, A., Makris, N., Rosen, B.R., Kwong, K.K. 2001. Activation and habituation in olfaction--an fMRI study. *Neuroimage*. 13: 547-560.
- Price, C.J. 2000. The anatomy of language: Contributions from functional neuroimaging. *J Anat*. 197: 335-359.
- Price, C.J., Friston, K.J. 1997. Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *Neuroimage*. 5: 261-270.
- Reed, C.L., Shoham, S., Halgren, E. 2004. Neural substrates of tactile object recognition: An fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 21: 236-246.
- Reil, J.C. 1809b. Die sylvische Grube. *Arch.Physiol.(Halle)* 9: 195-208.
- Reil, J.C. 1809a. Untersuchungen über den Bau des großen Gehirns im Menschen... Vierte Fortsetzung VIII. *Arch.Physiol.(Halle)* 9: 136-146.
- Riecker, A., Ackermann, H., Wildgruber, D., Dogil, G., Grodd, W. 2000. Opposite hemispheric lateralization effects during speaking and singing at motor cortex, insula and cerebellum. *Neuroreport*. 11: 1997-2000.
- Robinson, C.J., Burton, H. 1980. Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsula, postauditory and granular insula of *M. fascicularis*. *J.Comp Neurol*. 192: 69-92.
- Rolls, E.T. 2008. The affective and cognitive processing of touch, oral texture, and temperature in the brain. *Neurosci.Biobehav.Rev*.
- Rolls, E.T. 2006. Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci*. 361: 1123-1136.
- Rose, M. 1928. Die Inselrinde des Menschen und der Tiere. *J.Psychol.Neurol*. 37: 467-624.
- Rottschy, C., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Mohlberg, H., Kujovic, M., Zilles, K., Amunts, K. 2007. Ventral visual cortex in humans: cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum.Brain Mapp*. 28: 1045-1059.
- Royet, J.P., Plailly, J. 2004. Lateralization of olfactory processes. *Chem.Senses*. 29: 731-745.
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Kowalski, T., Schormann, T., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K. 2000. A stereological approach to human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas. *J.Chem.Neuroanat*. 20: 31-47.
- Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S.B., Kowalski, T., de, V.K., Amunts, K., Zilles, K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat.Embryol.(Berl)*. 210: 373-386.
- Schleicher, A., Zilles, K. 1990. A quantitative approach to cytoarchitectonics: Analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Microsc*. 157: 367-381.

- Literaturverzeichnis -

- Schmitt, O., Böhme, M. 2002. A robust transcortical profile scanner for generating 2-D traverses in histological sections of richly curved cortical courses. *Neuroimage*. 16: 1103-1119.
- Schneider, R.J., Friedman, D.P., Mishkin, M. 1993. A modality-specific somatosensory area within the insula of the rhesus monkey. *Brain Res.* 621: 116-120.
- Sharma, SC. 1995. *Applied multivariate techniques*. John Wiley & Sons New York.
- Shelley, B.P., Trimble, M.R. 2004. The insular lobe of Reil--its anatomico-functional, behavioural and neuropsychiatric attributes in humans--a review. *World J.Biol.Psychiatry*. 5: 176-200.
- Showers, M.J., Lauer, E.W. 1961. Somatovisceral motor patterns in the insula. *J.Comp Neurol.* 117: 107-115.
- Singer, T. 2007. The neuronal basis of empathy and fairness. *Novartis.Found.Symp.* 278: 20-30.
- Singer, T., Lamm, C. 2009. The social neuroscience of empathy. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1156: 81-96.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J.P., Stephan, K.E., Dolan, R.J., Frith, C.D. 2006. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*. 439: 466-469.
- Small, D.M., Prescott, J. 2005. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp.Brain Res.* 166: 345-357.
- Soros, P., Marmurek, J., Tam, F., Baker, N., Staines, W.R., Graham, S.J. 2007. Functional MRI of working memory and selective attention in vibrotactile frequency discrimination. *BMC.Neurosci.* 8: 48.
- Toga, A.W., Thompson, P.M., Mori, S., Amunts, K., Zilles, K. 2006. Towards multimodal atlases of the human brain. *Nat.Rev.Neurosci.* 7: 952-966.
- Tsakiris, M., Hesse, M.D., Boy, C., Haggard, P., Fink, G.R. 2007. Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb.Cortex.* 17: 2235-2244.
- Turkeltaub, P.E., Eden, G.F., Jones, K.M., Zeffiro, T.A. 2002. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage*. 16: 765-780.
- Van, E., Lewis, J.W., Drury, H.A., Hadjikhani, N., Tootell, R.B., Bakircioglu, M., Miller, M.I. 2001. Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases. *Vision Res.* 41: 1359-1378.
- Verhagen, J.V. 2007. The neurocognitive bases of human multimodal food perception: consciousness. *Brain Res.Rev.* 53: 271-286.
- Vogt, C., Vogt, O. 1919. *Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung*. *J.Psychol.Neurol.* 25: 279-262.
- von Economo, C., Koskinas, G.N. 1925. *Die Cytoarchitectonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer Verlag Berlin.

- *Literaturverzeichnis* -

- Wager, T.D., Barrett, L.F. 2004. From affect to control: Functional specialization of the insula in motivation and regulation.
Online: http://www.columbia.edu/cu/psychology/tor/Papers/Wager_Feldman_Barrett_2004_Insula_meta-analysis.pdf
- Williams, L.E., Bargh, J.A. 2008. Experiencing physical warmth promotes interpersonal warmth. *Science*. 322: 606-607.
- Woolrich, M.W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C., Jenkinson, M., Smith, S.M. 2009. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*. 45: S173-S186.
- Wree, A., Schleicher, A., Zilles, K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J.Neurosci.Methods*. 6: 29-43.
- Zhang, Z.H., Dougherty, P.M., Oppenheimer, S.M. 1999. Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. *Neuroscience*. 94: 351-360.
- Zilles, K. 2004. Architecture of the human cerebral cortex. Regional and laminar organization. In: Paxinos G (Ed.). *The Human Nervous System*. 2nd ed. Elsevier. San Diego, CA, pp. 997-1055.
- Zilles, K., Amunts, K. 2009. Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Curr.Opin.Neurol*. 22: 331-339.
- Zilles, K., Eickhoff, S., Palomero-Gallagher, N. 2003. The human parietal cortex: a novel approach to its architectonic mapping. *Adv.Neurol*. 93: 1-21.
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K. 2002. Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: Mazziotta J, Toga A (Eds.). *Brain Mapping: The Methods*. 2nd ed. Elsevier. San Diego, CA, pp. 573-602.

Lebenslauf

Name: Florian Kurth
Geburtsdatum / -ort: 13.08.1980 in Haan (Rheinland)

Schulbildung:

1987-1991 Besuch der Grundschule Meigen in Solingen
1991-2000 Besuch des August-Dicke-Gymnasiums in Solingen

Zivildienst:

August 2000 bis Juni 2001 bei der Arbeiterwohlfahrt in Solingen

Hochschulstudium:

Oktober 2001- November 2008 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Auslandsaufenthalt: Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie,
Spital Davos, Schweiz, Februar bis Juni 2007

Stipendien und Vorträge:

Juni 2007 Travel Award der „Organisation for Human Brain Mapping“
Juni 2007 Kongressreisekosten Beihilfe der DFG zur Reise nach
Chicago, USA
Juni 2007 Vortrag auf dem Kongress der „Organisation for Human
Brain Mapping“ in Chicago, USA
Juni 2008 Kongressreisekosten Beihilfe der DFG zur Reise nach
Melbourne, Australien
September 2008 Vortrag am Research Imaging Center, University of Texas
Health Science Center San Antonio, USA
April 2009 Vortrag auf der Spring School of Systems Biology, Seeon,
Deutschland

Publikationen:

1. **Kurth F**, Eickhoff SB, Schleicher A, Hoemke L, Zilles K, Amunts K. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cerebral Cortex in press*
2. Laird AR, Eickhoff SB, **Kurth F**, Fox PM, Uecker AM, Turner JA, Robinson JL, Lancaster JL, Fox PT (2009). ALE meta-analysis workflows via the BrainMap database: Progress towards a probabilistic functional brain atlas. *Front Neuroinformatics*. 3:23. Epub 2009 Jul 9.

Konferenzbeiträge:

1. **Kurth F**, Zilles K, Wang LE, Dafotakis M, Amunts K, Eickhoff SB (2009). Organization of sensorimotor integration during active touch: an fMRI study. Human Brain Mapping Conference (San Francisco, USA)
2. Cieslik E, Pomjanski W, **Kurth F**, Zilles K, Eickhoff SB (2009). Dissociable bottom-up and top-down processes in the intraparietal sulcus revealed by a stimulus-response compatibility task. Human Brain Mapping Conference (San Francisco, USA)
3. Kossakowski CA, Schleicher A, Molberg H, Eickhoff SB, **Kurth F**, Ng YB, Zilles K, Amunts K (2009). Cytoarchitectonic mapping of human middle insula. Human Brain Mapping Conference (San Francisco, USA)
4. **Kurth F**, Laird AR, Fox PT, Amunts K, Zilles K, Eickhoff SB (2009). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. Winterconference for Brain Research (Copper Mountain, USA)
5. **Kurth F**, Eickhoff SB, Amunts K, Zilles K (2008). Functional differentiation of the human insula revealed by ALE meta-analysis. Human Brain Mapping Conference (Melbourne, Australia)
6. **Kurth F**, Amunts K, Eickhoff SB, Schleicher A, Hoemke L, Zilles, K (2007). Cytoarchitectonic mapping of the human posterior insula. Human Brain Mapping Conference (Chicago, USA)