

Aus dem Institut für Anatomie I  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

**Zytoarchitektonische Kartierung und  
Analyse der menschlichen posterioren und  
dorsal anterioren Inselrinde**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Julian Tobias Quabs  
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff

**Meinen Eltern gewidmet:**  
Matthias Karl Ernst Quabs  
Daniela Quabs, geb. Schröter

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

Quabs, J., Caspers, S., Schöne, C., Mohlberg, H., Bludau, S., Dickscheid, T., Amunts, K., 2022. Cytoarchitecture, probability maps and segregation of the human insula. *Neuroimage*. 260, 119453. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119453

## Zusammenfassung

Die menschliche Inselrinde wurde erstmals 1809 von Johann Christian Reil in der Tiefe des *Sulcus lateralis* beschrieben und ist seit jeher Gegenstand neurowissenschaftlicher Untersuchungen. Besonders die komplexe Funktionalität dieser Hirnregion erweckte in den letzten Dekaden großes Interesse. Moderne Bildgebungsstudien konnten zeigen, dass sie nicht nur in die Verarbeitung aller sensorischer Entitäten und insbesondere in der Interozeption involviert ist, sondern auch in die sozio-emotionale Integration von Informationen und höheren kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit und Entscheidungsfindung. Es wird angenommen, dass die zytoarchitektonische Organisation einer Hirnregion das biologische Substrat für solche Funktionen darstellt. Das wirft die Frage auf, wie genau sich die komplexe Multifunktionalität der Insel in ihrem mikrostrukturellen Aufbau widerspiegelt. In der Vergangenheit wurden für die Inselrinde verschiedene mikrostrukturelle Parzellierungen beschrieben, welche sich aber nicht ohne Weiteres mit der funktionalen Modalität vergleichen lassen. Grund dafür ist zum einen, dass die vorhandenen mikrostrukturellen Karten der Insel bislang nicht in einem 3D-Referenzraum für Vergleichsstudien zur Verfügung stehen und zum anderen unterschiedliche Ergebnisse liefern. Es ist nicht klar, ob diese Unterschiede auf einer feineren Parzellierung beruhen oder auf subjektiven histologischen Kriterien und der interindividuellen Variabilität der untersuchten Gehirne. Daher ist es Ziel dieser Doktorarbeit, eine neue Kartierung der Insula zu erstellen, welche auf statistischer Evidenz basiert, in einem 3D-Referenzraum verfügbar ist und die interindividuelle Variabilität des menschlichen Gehirns berücksichtigt. Die resultierende Parzellierung soll eine quantifizierbare Grundlage bereitstellen, um zukünftig Vergleiche zwischen der Zytoarchitektur und anderen Modalitäten wie der Funktion in der menschlichen Inselrinde zu ermöglichen. Zu diesem Zweck untersuchten wir histologische Hirnschnitte aus vierzehn *post mortem* Gehirnen. Zunächst wurden die Schnitte digitalisiert und die Grenzen der mikrostrukturellen Areale mittels Bildanalyse in zehn Gehirnen statistisch nachgewiesen. Vier weitere Gehirne wurden ergänzend lichtmikroskopisch kartiert. Die so entdeckten Areale analysierten wir hinsichtlich ihrer topografischen Lage, der zytoarchitektonischen Zusammensetzung, ihres Volumens und geschlechter- sowie hemisphärenspezifischer Unterschiede. Jedes Areal wurde zudem in einem 3D-Referenzraum als Wahrscheinlichkeitskarte rekonstruiert. Zusätzlich nutzten wir eine Clusteranalyse, um übergeordnete strukturelle Gemeinsamkeiten und Unterschiede der neuen Areale sowie bekannter insulärer Areale aus früheren Studien zu untersuchen. Fünf neue Areale von granulärer (Ig3), dysgranulärer (Id4-Id6) und agranulärer (Ia1) Zytoarchitektur wurden in der mittleren posterioren und dorsal anterioren Inselrinde identifiziert und die bereits kartierten Areale Id2 und Id3 entsprechend der neuen Informationen der angrenzenden Gebiete aktualisiert. Die Clusteranalyse zeigte eine strukturell übergeordnete Dreiteilung der posterioren und dorsal anterioren Insel in einen i) granulären-dysgranulären, posterioren Sektor, ii) dysgranulären-agranulären, posterioren Sektor und iii) dysgranulären, dorsalen anterioren Sektor. Auf Grundlage der Ergebnisse können wir konstatieren, dass die mikrostrukturelle Organisation der Insula durch einen hohen Grad an Diversität mit vielen unterschiedlichen Arealen gekennzeichnet ist und gleichzeitig auf einem übergeordneten strukturellen Organisationsprinzip beruht. Insbesondere der *Sulcus centralis insulae* stellt eine wichtige mikrostrukturelle Trennlinie dar. Sowohl die spezifischen Areale als auch die Cluster werden durch mikrostrukturelle Eigenschaften über alle sechs Schichten hinweg charakterisiert und reflektieren möglicherweise die komplexe Multifunktionalität der Insula. Da alle Areale in einem 3D-Standardreferenzraum verfügbar sind, liefert diese Studie eine umfassende mikroanatomische Datenbasis für die Entwicklung integrativer, multimodaler Konzepte in dieser hochkomplexen und multifunktionalen Region des menschlichen Neokortex.

## Abstract

First described by Johann Christian Reil in the depth of the lateral sulcus in 1809, the human insular cortex has been subjected to neuroscientific investigation ever since. In particular, the functional modality was the focus of considerable research attention over the last few decades. Neuroimaging studies reported that functions include not only the processing of all sensory entities and especially interoception, but also socio-emotional integration of information and higher cognitive functions such as attention and decision-making. Considering the long-held assumption that cytoarchitectonic areas provide the biological substrate for specific functions, how does the microstructural organization of the insula reflect its functional diversity? In the past, the insular cortex has been divided into various microstructural parcellation schemes, which are, however, difficult to compare to the functional modality. On the one hand, this is because mainly atlases in a 3D-reference space are used as a basis for such a comparison, which are not yet available for the human insular cortex. On the other hand, the existing maps provide a large variety of different results. It is not clear whether these differences are due to more detailed or less fine-grained parcellation, subjective mapping criteria, or interindividual variability of the brains used in the respective study. Therefore, this study aims to provide a new parcellation of the insular cortex that is based on statistical evidence, is available in a 3D-reference space, and considers the interindividual variability of the human brain. Consequently, the resulting map provides a quantitative cytoarchitectonic basis for comparing structure and other modalities in the human insular cortex. For this purpose, we investigated histological sections from fourteen *post mortem* brains. The sections were digitized and the boundaries of the microstructural areas were statistically proven by means of image analysis in ten brains. Subsequently, four additional brains were mapped using light microscopy. The identified areas were further analyzed according to their topography, cytoarchitectonic composition, volume, as well as gender- and hemisphere-specific differences. Additionally, each area was reconstructed as a probability map in a 3D-reference space. We also used cluster analyses to assess structural similarities and differences between the new areas, as well as already mapped insular areas from previous studies of our research group. Five new areas with granular (Ig3), dysgranular (Id4-Id6) and agranular (Ia1) cytoarchitecture were identified in the middle posterior and dorsal anterior insular cortex. The already mapped areas Id2 and Id3 have been revised in this study in accordance with the new information from surrounding areas. Cluster analysis revealed a structural tripartition of the posterior and dorsal anterior insula into a i) granular-dysgranular, posterior sector, ii) dysgranular-agranular, posterior sector, and iii) dysgranular, dorsal anterior sector. Based on our findings, we can state that the microstructural organization of the insula on the one hand is characterized by a high degree of diversity and numerous different areas, while on the other hand is also based on a superordinate structural organization principle. A particularly important microstructural landmark for differentiation was the sulcus centralis insulae. The specific areas and the clusters are distinguished by microstructural features across all six layers, possibly reflecting the complex multifunctionality of the insular cortex. With all areas available in a standard 3D-reference space, this study provides a comprehensive microanatomical foundation for the development of integrative, multimodal concepts in this highly complex and multifunctional region of the human neocortex.

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>II</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Neuroanatomie der menschlichen Inselrinde.....	1
1.2 Funktion der Inselrinde.....	3
1.3 Mikrostrukturelle Organisation der menschlichen Inselrinde .....	6
1.3.1 Historische Karten .....	6
1.3.2 Aktuelle Karten.....	9
1.4 Mikrostrukturelle Konzepte der Insel: Probleme und Herausforderungen.....	11
1.5 Moderne Hirnkartierungen am Beispiel des Julich-Brain Atlas.....	13
1.6 Zielsetzung der Arbeit .....	15
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1 Post mortem Gehirne und histologische Aufbereitung.....	16
2.2 Die Quantifizierung der Zytoarchitektur .....	17
2.3 Statistische Lokalisierung zytoarchitektonischer Grenzen.....	19
2.4 Clusteranalyse.....	23
2.5 Interhemisphärische und geschlechterspezifische Unterschiede .....	24
2.6 3D-Rekonstruktion und Wahrscheinlichkeitskarten.....	25
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
3.1 Mikrostrukturelle Eigenschaften der insulären Areale .....	27
3.2 Grenzen zwischen den insulären Arealen und umliegenden Regionen.....	31
3.3 Clusteranalyse.....	38
3.4 Volumenanalyse.....	39
3.5 Zytoarchitektonische Variabilität der Areale.....	40
3.6 Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Raum .....	43
3.7 Topografie.....	47
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>50</b>
4.1 Zytoarchitektonische Grundprinzipien der Inselrinde .....	50
4.1.1 Der granuläre <i>Shift</i> – Neubewertung eines etablierten mikrostrukturellen Konzepts.....	50
4.1.2 Duale Perspektiven der insulären Zytoarchitektur – strukturelle Gruppen oder zytoarchitektonische Areale?.....	53
4.2 Vergleich mit anderen Kartierungen.....	53
4.2.1 Frühere mikrostrukturelle Kartierungen der menschlichen Insel .....	53
4.2.2 Vergleich mit multimodalen Parzellierungen .....	55
4.3 Limitationen.....	59
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick .....	60
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>63</b>

## Abbildungsverzeichnis

## Seite

Abbildung 1: Makroskopische Anatomie der Inselrinde .....	2
Abbildung 2: Ein funktionelles Modell der menschlichen Inselrinde .....	3
Abbildung 3: Die klassischen mikrostrukturellen Kartierungen der Insel .....	8
Abbildung 4: Aktuelle mikrostrukturelle Konzepte der menschlichen Inselrinde .....	10
Abbildung 5: Beispiel für die spezifische Aktivierung der anterioren Inselrinde .....	13
Abbildung 6: Moderne Hirnkartierung im 3D-Rererenzraum .....	14
Abbildung 7: Digitalisierung und <i>Gray Level Index</i> .....	18
Abbildung 8: Statistische Kartierung mikrostruktureller Grenzen .....	21
Abbildung 9: Weitere Beispiele für die statistische Grenzfindung .....	22
Abbildung 10: Zytoarchitektur der neu kartierten Areale .....	29-31
Abbildung 11: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Ig3/Ig2 und Id4/Ig3 .....	32
Abbildung 12: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Ig3/Id2 und Op3/Ig3.....	32
Abbildung 13: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Id4/Id5 und Id4/Id6 .....	33
Abbildung 14: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Id4/Id2 und OP5/Id4 .....	34
Abbildung 15: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Id5/Id6 und Id5/Ia1 .....	35
Abbildung 16: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Id6/Id7 und Id6/OP7 .....	36
Abbildung 17: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Id6/Id9 und Id3/Ia1 .....	36
Abbildung 18: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Ia1/Ia3 .....	37
Abbildung 19: Clusteranalyse der insulären Areale .....	39
Abbildung 20: strukturelle Variabilität der zytoarchitektonischen Areale .....	41-43
Abbildung 21: Wahrscheinlichkeitskarten der insulären Areale .....	44
Abbildung 22: Wahrscheinlichkeiten der insulären Areale .....	46
Abbildung 23: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte der insulären Areale.....	47
Abbildung 24: Die Topografie der insulären Areale .....	48
Abbildung 25: Die mikrostrukturelle Rolle des Sulcus centralis insulae .....	49
Abbildung 26: Überlagerung der mikrostrukturellen Cluster mit exemplarischen Funktionen aus einer Metaanalyse.....	56
Abbildung 27: Multimodaler Vergleich mit den mikrostrukturellen Clustern .....	58



## **Tabellenverzeichnis**

## **Seite**

Tabelle 1: Übersicht der kartierten Gehirne sowie Geschlecht, Alter und Todesursache der Körperspender.....	17
Tabelle 2: Volumen und Variationskoeffizient der insulären Areale .....	40
Tabelle 3: Schwerpunktkoordinaten der insulären Areale.....	45

## Abkürzungsverzeichnis

PLG	posteriorer langer ( <i>long</i> ) Gyrus
ALG	anteriorer langer ( <i>long</i> ) Gyrus
PSG	posteriorer kurzer ( <i>short</i> ) Gyrus
MSG	mittlerer kurzer ( <i>short</i> ) Gyrus
ASG	anteriorer kurzer ( <i>short</i> ) Gyrus
AC	akzessorischer Gyrus
postCS	Sulcus postcentralis insulae
CS	Sulcus centralis insulae
preCS	Sulcus precentralis insulae
SIS	kurzer ( <i>short</i> ) insulärer Sulcus
ROI	<i>Region of interest</i>
GLI	<i>Gray Level Index</i>
MNI	Montreal Neurological Institute
MPM	maximale Wahrscheinlichkeitskarte
Ig1-3	Areal Insula granulär 1-3
Id1-7	Areal Insula dysgranuläre 1-7
Ia1-3	Areal Insula agranulär 1-3
OP3-7	operkuläre Areale 3-7
MRT	Magnet Resonanz Tomographie

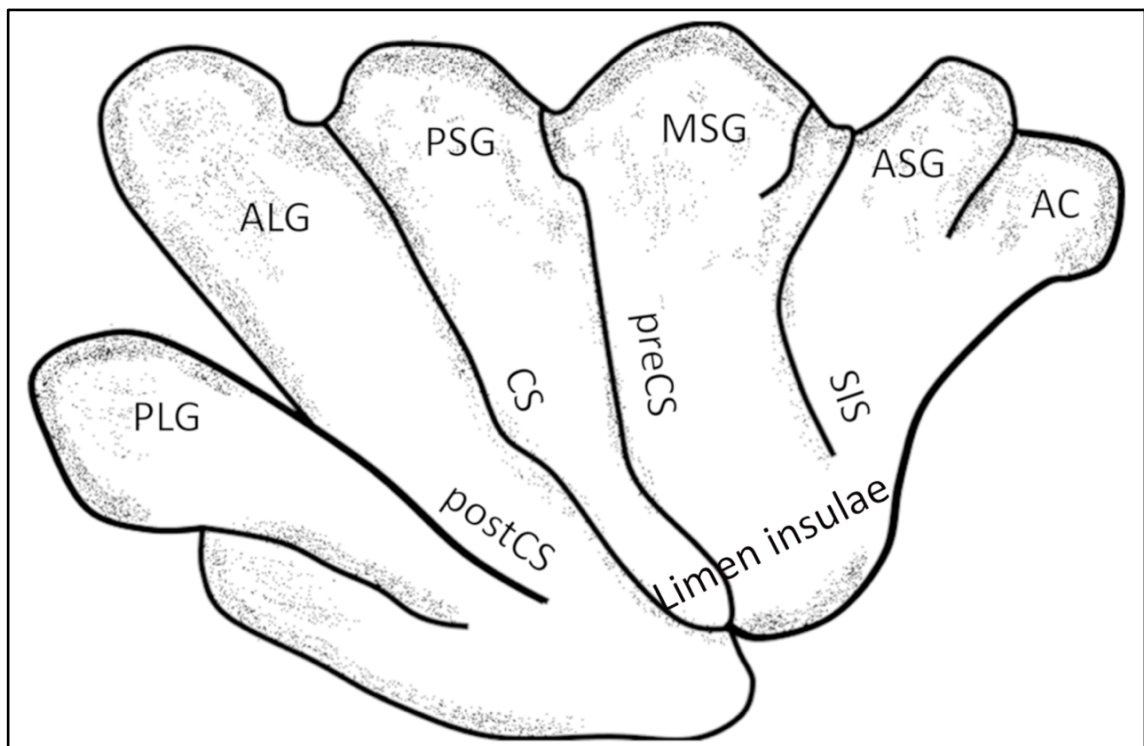
# 1 Einleitung

Interozeption, Empathie, Schmerzempfindung, Geschmack, Entscheidungsfindung, Aufmerksamkeit – Hirnfunktionen, für die man zunächst kein gemeinsames neuroanatomisches Korrelat vermuten würde. Bildgebungsstudien kommen zu einem anderen Ergebnis. Die menschliche Inselrinde scheint in all diese und viele weitere Funktionen involviert zu sein. Heutzutage nimmt man an, dass zytoarchitektonische Areale die neurobiologische Grundlage solcher Hirnfunktionen bilden. Die strukturelle Organisation kann folglich als Ausgangspunkt genutzt werden, um ein fundiertes strukturelles/funktionelles Konzept einer Hirnregion zu entwickeln. Ein Ansatz, der auch für die komplexe und in Gänze bislang unverstandenen Funktionalität der Inselrinde vielversprechend scheint. Wie genau also spiegelt sich die Multifunktionalität der Insel in ihrem mikrostrukturellen Aufbau wider? Eine Fragestellung, die mit bisherigen zytoarchitektonischen Parzellierungen nicht vollständig beantwortet werden kann. Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die neuroanatomische Grundlage der Inselrinde, ihrer Funktion und den bisherigen mikrostrukturellen Kartierungen gegeben. Anschließend wird das oben genannte Problem spezifiziert sowie Lösungsansätze erläutert.

## 1.1 Neuroanatomie der menschlichen Inselrinde

Der Kortex insularis wurde erstmals 1809 von Johann Christian Reil beschrieben (Reil, 1809) und ist bis heute auch unter dem Eponym *island of reil* bekannt. Zunächst stand die makroanatomische Topografie im Vordergrund der Untersuchungen (Abb.1). Der Inselappen wird neben dem Okzipital-, Temporal-, Parietal- und Frontallappen zu den fünf Großhirnlappen des Telencephalons gezählt und ist als Teil des Neokortex in der Tiefe des Sulcus lateralis zu verorten. Bei oberflächlicher Betrachtung des Gehirns ist sie nicht sichtbar, da sie von kranial durch das Operculum frontale und parietale sowie von kaudal durch das Operculum temporale komplett bedeckt wird. Diese besondere topografische Situation ist auf die Ontogenese zurückzuführen. Ab Woche 18 der fetalen Entwicklung wächst der periinsuläre Kortex deutlich schneller als die Inselrinde. Nach 28 Wochen bedecken die Opercula die Insel vollständig und bilden den Sulcus lateralis. Zu diesem Zeitpunkt sind auch die charakteristischen Sulci und Gyri der Insel bereits entwickelt (Afif et al., 2007). Der Sulcus circularis grenzt die Inselrinde dabei in vier Richtungen (anterior, posterior, superior und inferior) von den umgebenden Opercula ab und definiert ihre trapezoide Form (Afif and Mertens, 2010). Der insuläre Sulcus centralis bildet eine

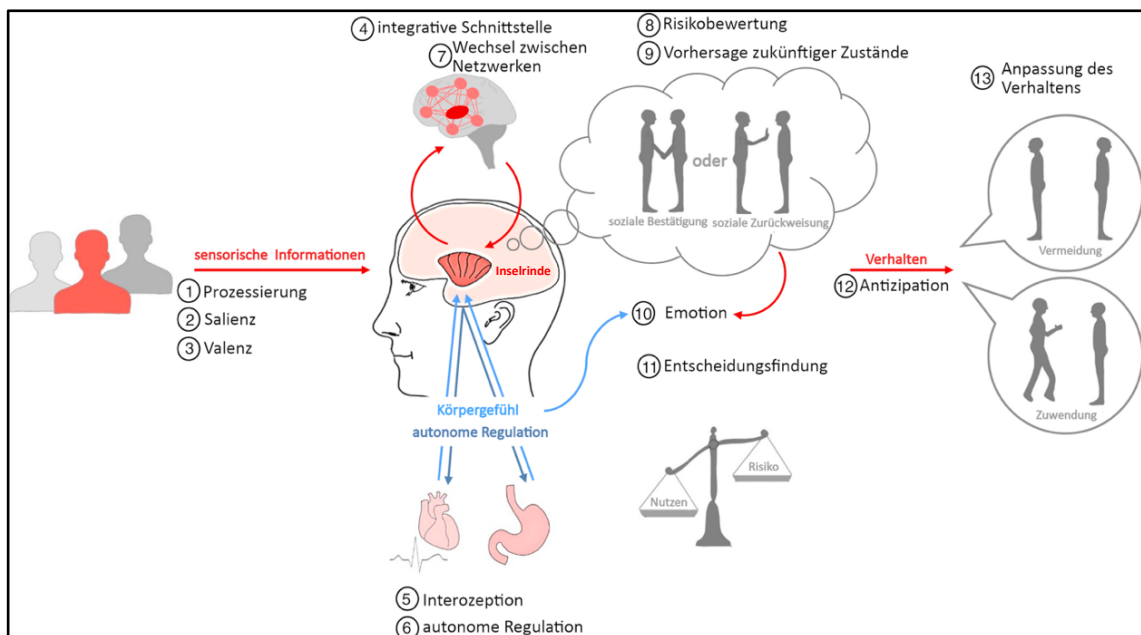
gedachte Verlängerung des zerebralen Sulcus centralis und teilt die Inselrinde in einen posterioren und anterioren Anteil (Naidich et al., 2004; Afif and Mertens, 2010; Faillenot et al., 2017). Die posteriore Insel besteht aus einem anterioren und einem posterioren langen Gyrus, welche durch den Sulcus postcentralis insula getrennt werden. Die anteriore Insel besteht aus einem posterioren, mittleren und anterioren kurzen Gyrus, welche durch den Sulcus präcentralis und einem anterioren insulären Sulcus begrenzt werden. 10% der Menschen besitzen zusätzlich einen variablen Gyrus accesorius in der anterioren Insel (Afif and Mertens, 2010). Der anteriore basale Pol wird als einziger Abschnitt der Insel nicht vom Sulcus circularis begrenzt. Er bildet stattdessen einen transitionalen Übergang zur Substantia perforata anterior, welcher auch als Limen insulae bezeichnet wird (Naidich et al., 2004).



**Abbildung 1: Makroskopische Anatomie der Inselrinde:** posteriorer langer Gyrus (PLG), anteriorer langer Gyrus (ALG), posteriorer kurzer Gyrus (PSG), mittlerer kurzer Gyrus (MSG), anteriorer kurzer Gyrus (ASG), akzessorischer Gyrus (AC), postcentraler Sulcus (postCS), Sulcus centralis insulae (CS), präcentraler Sulcus (preCS), kurzer insulärer Sulcus (SIS). Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.1)

## 1.2 Funktion der Inselrinde

Mit der Entwicklung bildgebender Verfahren rückte die Funktion des Lobus insularis in den Fokus der Untersuchungen. Dabei weckte insbesondere die anteriore Inselrinde das Interesse der Neurowissenschaftler:innen, da sie zu den am häufigsten aktivierten Hirnregionen in funktionellen Studien zählt (Nelson et al., 2010). Heutzutage geht man davon aus, dass der insuläre Kortex in eine Vielzahl unterschiedlicher Funktionen involviert ist wie zum Beispiel Interozeption, Schmerz, Motorik, Aufmerksamkeit, Emotionen, soziale Interaktion und Entscheidungsfindung. Dies war vor allem in Relation zu ihrer Größe mit einem prozentualen Anteil an der kortikalen Gesamtoberfläche von weniger als 2 % ein bemerkenswerter Befund (Nieuwenhuys, 2012). Auch wenn ein ganzheitliches funktionelles Modell bislang nicht vollständig etabliert werden konnte, gilt es als wahrscheinlich, dass die Inselrinde eine Schnittstelle für die Integration zwischen internen und externen Stimuli, Emotionen und Verhalten darstellt (Abb. 2) (Gogolla, 2017).



**Abbildung 2: Ein funktionelles Modell der menschlichen Inselrinde:** Sensorische Informationen werden in der Inselrinde prozessiert und hinsichtlich ihrer Salienz und Valenz bewertet (1-3). Die interozeptive Wahrnehmung wird primär in der Inselrinde repräsentiert (5). Sie hat ebenfalls einen Einfluss auf die Modulation des autonomen Nervensystems (6). Die Integration dieser Informationen (4) bildet die Grundlage für Emotionen (10) und höhere kognitive Prozesse wie Risikobewertung (8), Fehlervorhersage (9), Entscheidungsfindung (11) und Sozialverhalten (12,13). Quelle: (Gogolla, 2017, Abb.3)

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Interozeption und Emotionen wurde bereits 1884 von William James im Rahmen der James-Lang Theorie diskutiert, laut welcher Gefühle eine kausale Folge von Veränderungen der physiologischen Prozesse im Körper seien (James, 1884). Eine Idee, die später auch von Antonio Damasio in der *somatic marker* Hypothese aufgegriffen wurde (Damasio et al., 1996). Damasio postulierte ähnlich wie Lang, dass physiologische Veränderungen wie zum Beispiel eine erhöhte Herzfrequenz in eine Emotion transferiert werden, welche dann als Basis für eine Entscheidung, eine Handlung oder ein zielgerichtetes Verhalten fungiert. In allen Entitäten spielt die Insula nach aktuellem Stand der Forschung eine zentrale Rolle und könnte somit ein mögliches neuroanatomisches Korrelat für die oben genannten Hypothesen darstellen.

Interozeptive Informationen wie zum Beispiel Herzklopfen oder ein starker Pulsschlag werden primär in der posterioren Inselrinde repräsentiert (Craig, 2003; Stephani et al., 2011; Garfinkel et al., 2015; Sagliano et al., 2019; Namboodiri und Stuber, 2020) und können dort teilweise auch reguliert werden (Aleksandrov und Aleksandrova, 2015; Chouchou et al., 2019). Weiterhin wird vor allem die anteriore Inselrinde mit emotionalen Empfindungen wie Mitgefühl (Lamm and Singer, 2010; Immordino-Yang et al., 2014; Li et al., 2020), aber auch allen Basisemotionen wie Angst, Ekel, Trauer und Wut assoziiert (Damasio, 2003; Phillips et al., 2003; Craig, 2010; Gasquoine, 2014; Gogolla, 2017). In diesem Zusammenhang zeigte sich auch eine enge strukturelle Verknüpfung zwischen der Inselrinde und Regionen des limbischen Systems (Augustine, 1996; Shah et al., 2009; Medford and Critchley, 2010). Craig vermutete diesbezüglich im Sinne der James Lang Theorie, dass interozeptive Informationen in der posterioren Insel zunächst repräsentiert und dann in der anterioren Insula zu einem global emotionalen Momentum integriert werden (Craig, 2009). Weiterhin postulierte er, dass nicht nur die Interozeption sondern viele verschiedene externe und interne Stimuli in der Inselrinde prozessiert werden (Evrard und Craig, 2015). Auch für diese Hypothese lieferten Bildgebungsstudien immer wieder stichhaltige Evidenz. So ist die Inselrinde ebenfalls in motorische Prozesse (Mutschler et al., 2009; Tinaz et al., 2018), auditorische (Bamiou et al., 2003; Zhang et al., 2019) und visuelle (Baier et al., 2020; Cera et al., 2020; Cazzoli et al., 2021) Wahrnehmung, dem Gleichgewichtssinn (Frank und Greenlee, 2018; Nagai et al., 2020), Geschmack (Small, 2010; Rolls, 2016; Avery et al., 2020) und Geruch (Veldhuizen, 2010; Mazzola et al., 2017), Epikritik (Hu et al., 2015; Kirsch et al., 2020), Nozizeption (Starr et al., 2009; Segerdahl et al., 2015; Lu et al., 2016; Bastuji et al., 2018), und Thermosensorik (Craig et al., 2000; Oi et al., 2017) involviert.

Im Kontext der *somatic marker* Hypothese wird die Inselrinde neben somatomotorischen und sozio-emotionalen Funktionen auch mit einer Reihe höherer kognitiver Prozesse assoziiert wie zum Beispiel Entscheidungsfindungen (Droutman et al., 2015), Risikobewertung (Bossaerts, 2010; Livneh et al., 2020), Zeitwahrnehmung (Kosillo und Smith, 2010), Arbeitsgedächtnis (Levens and Phelps, 2010) und Sprache (Ackermann and Riecker, 2010; Woolnough et al., 2019). Außerdem ist sie ein zentraler Bestandteil des *salience network*, welches neue externe und interne Stimuli identifiziert, diese hinsichtlich ihrer Relevanz für die körpereigene Homöostase bewertet und die Aufmerksamkeit auf Stimuli mit hoher Relevanz lenkt (Menon und Uddin, 2010; Uddin, 2015). Wie genau die Inselrinde und das *salience network* Verhalten beeinflussen und motivieren, ist noch nicht abschließend geklärt. Klinische Studien zu suchtkranken Patient:innen liefern jedoch überzeugende Evidenz, dass die Insel eine zentrale Hirnregion für die Motivation menschlichen Verhaltens darstellt (Naqvi und Bechara, 2009; Garavan, 2010; Naqvi et al., 2014). So zeigte sich, dass nikotinsüchtige Patient:innen nach einem Schlaganfall im Bereich der Insel kein Verlangen mehr nach Nikotin verspürten und aufhörten zu rauchen (Naqvi et al., 2007). Ein Befund, der im Tierexperiment für verschiedene Suchtmittel repliziert werden konnte (Contreras et al., 2007; Chang et al., 2020; Haaranen et al., 2020). Daher wurde die Inselrinde bereits als mögliches Ziel für die tiefe Hirnstimulation bei suchtkranken Patient:innen diskutiert (Wang et al., 2018; Ibrahim et al., 2019).

Weiterhin sehen einige Wissenschaftler:innen die Insel sogar als neurobiologisches Korrelat für das eigene Selbst. Craig (2010) formulierte zum Beispiel die Hypothese des „materiellen Ichs“ laut welcher der insuläre Kortex eine Zusammenfassung und Bewertung aller physiologisch relevanter Stimuli vornimmt und diese dann als allgemeines Bewusstsein über sich Selbst und den eigenen Körper repräsentiert. Auch die Arbeitsgruppe von George Northoff vermutete auf Grund der Assoziation zwischen der Insel und komplexen psychiatrischen Erkrankungen und Entwicklungsstörungen wie Depression (Wiebking, 2015; Scalabrini et al., 2020), Angststörungen (Alvarez et al., 2015), Schizophrenie (Wylie und Tregellas, 2010), Anorexia nervosa (Kerr et al., 2016) und Autismus (Lian und Northoff, 2021) eine zentrale Rolle der Insel in der Repräsentation eines interozeptiven Selbst (Qin, 2020). So zeigte sich bei Patient:innen mit Depression eine Hypoaktivierung der Insel, eine erhöhte funktionelle Konnektivität des *salience networks* und eine deutlich gesteigerte Aktivität des *default mode networks* (Wiebking, 2015; Scalabrini et al., 2020). Die Gruppe folgerte auf Grundlage der strukturellen und funktionellen Befunde, dass depressive Patient:innen von ihrem

interozeptiven Selbst in der Insel abgekoppelt und durch eine erhöhte Aktivität des *default mode networks* in ihren negativen Gedanken gefangen sind. Patient:innen mit Angststörungen auf der anderen Seite, zeigten eine Hyperaktivierung der Insula, welche möglicherweise das Korrelat für eine gesteigerte Fixierung auf das interozeptive Selbst darstellt (Cui et al., 2020). Ein Beispiel sind Patient:innen mit einer kardiophoben Angststörung, welche trotz fehlender medizinischer Diagnose permanent fürchten, einen Herzinfarkt zu erleiden. In diesem Beispiel dominiert in der Theorie das interozeptive Selbst in der Insel die Gedanken und Handlungen der erkrankten Person.

Zusammenfassend handelt es sich bei der Insula also um eine komplexe Hirnregion, welche in zahlreiche, unterschiedliche Funktionen aus den Bereichen Somatomotorik, Emotion und Kognition involviert ist. Evidenz aus klinischen Studien und funktioneller Bildgebung unterstützt die Hypothese, dass die Inselrinde eine integrative Schnittstelle zwischen diesen Funktionen darstellt und vielleicht sogar das materielle Selbst im Bewusstsein repräsentiert.

## **1.3 Mikrostrukturelle Organisation der menschlichen Inselrinde**

### **1.3.1 Historische Karten**

„Die menschliche Inselrinde wurde in der Vergangenheit immer wieder zytoarchitektonisch eingeteilt, klassifiziert und kartiert (Brodmann, 1909; Vogt und Vogt, 1919; von Economo und Koskinas, 1925; Rose, 1928; Brockhaus, 1940; Bailey und von Bonin, 1951; Mesulam und Mufson, 1985; Bonthius et al., 2005; Morel et al., 2013)“ (Quabs et al., 2022). Grundlage hierfür ist die Annahme, dass die mikrostrukturelle Organisation des Gehirns nicht homogen ist, sondern aus differenzierbaren Arealen besteht. Um diese zu identifizieren, stellte im Bereich des insulären Kortex bislang die Lichtmikroskopie den Goldstandard auf diesem Gebiet dar. Dabei wurden zunächst die Perikarya der Neuronen auf Hirnschnitten mit unterschiedlichen Methoden angefärbt. Der nun sichtbare strukturelle Aufbau des Kortex wurde anschließend mittels visueller, histologischer Inspektion analysiert und beschrieben. Dabei achteten die Untersucher besonders auf Veränderungen im Aufbau des Kortex wie zum Beispiel Größe und Form der Perikarya, Dichte und Weite der einzelnen Schichten oder der Übergang zwischen diesen Schichten. Einer der ersten Pioniere auf diesem Gebiet war Korbinian Brodmann, dessen Einteilung des menschlichen Gehirns auch heute noch weit verbreitet ist. Für die Inselrinde beschrieb er eine Zweiteilung, welche vor allem auf der Präsenz und Dichte von Schicht

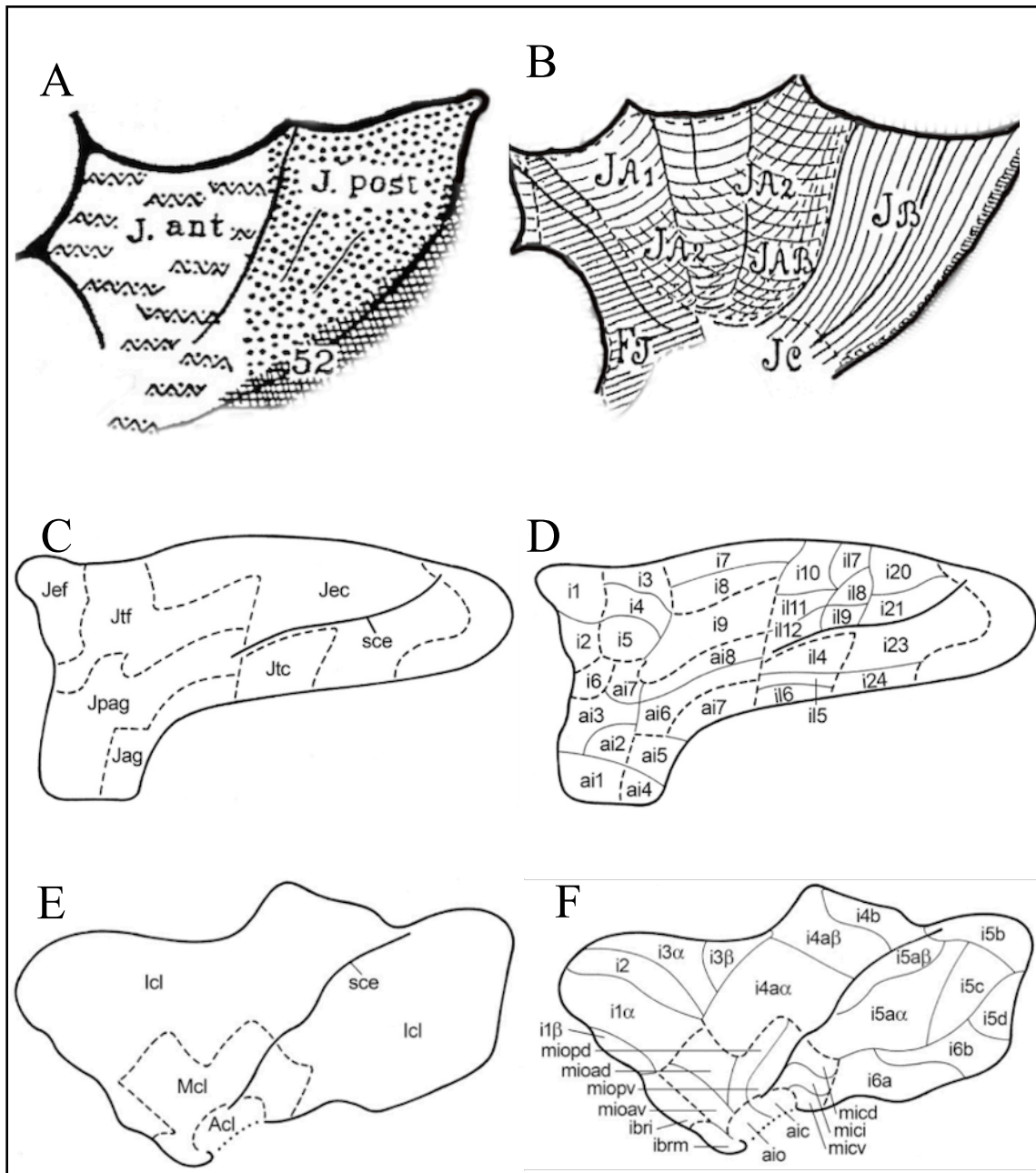


IV beruhte (Abb. 3A) (Brodmann, 1909). Dabei grenzte er die anteriore Inselrinde mit einer nicht vorhandenen Schicht IV (agranulär) von der posterioren Insel mit einer stark ausgeprägten Schicht IV (granulär) ab. Allerdings betont er, dass eine weitergehende Einteilung in feinere Areale möglich sei und weiterer Forschung bedürfe.

Von Economo und Koskinas schlugen 1925 eine erweiterte Parzellierung vor (Abb. 3B) (von Economo und Koskinas, 1925). Neben der Unterteilung von Brodmann (hier JA= area praecentralis insulae und JB= area postcentralis insulae) differenzierten sie ein weiteres agranuläres Areal im vorderen Pol der Insel (hier FJ= frontoinsularis area) mit spezifischen bipolaren Neuronen in Schicht V. In der anterioren Insel erkannten sie, anders als Brodmann, eine geringe Granularität in Schicht IV, die je nach Lokalisation unterschiedliche Ausprägung zeigte (JA 1, JA2, JAB).

Maksymilian Rose, ein Schüler Brodmanns, veröffentlichte 1928 eine umfassende Arbeit über die Zytoarchitektur der menschlichen Inselrinde (Abb. 3C-D) (Rose, 1928). Ähnlich zu seinen Vorgängern nutzte er unter anderem das Kriterium der Granularität und entdeckte eine Regio insularis agranularis, eine Regio insularis propeagranularis und eine Regio insularis granularis. Letztere wurde zusätzlich in vier Unterregionen unterteilt. Insgesamt detektierte er 31 unterschiedliche Areale in den Regionen. Er zeigte somit nicht nur, dass die Granularität der Inselrinde verschiedene Abstufungen enthält, sondern auch, dass die entdeckten Regionen anhand weiterer mikrostruktureller Kriterien untergliedert werden können.

Zwölf Jahre später veröffentlichte Brockhaus ebenfalls eine umfangreiche Arbeit über den insulären Kortex (Abb. 3E-F) (Brockhaus, 1940). Anders als die bisherigen Einteilungen orientierte er sich nicht primär an der Granularität, sondern an der Art des Kortex. Er differenzierte eine allokortikale und mesokortikale Region in der ventralen anterioren Inselrinde und eine isokortikale Region in der posterioren und dorsal anterioren Insel. Alle Regionen wurden weiter unterteilt in insgesamt 26 Areale, wobei die Granularität bei der isokortikalen Region wieder besondere Berücksichtigung fand. Auch der Sulcus centralis insulae war bei Brockhaus ähnlich zu der vorherigen Parzellierung eine mikrostrukturelle Trennlinie zwischen den Arealen. Übereinstimmend zeigten die historischen Kartierungen also, dass die Granularität ein entscheidendes Kriterium für die mikrostrukturelle Einteilung der Insel ist und der Sulcus centralis eine mikrostrukturelle Grenze darstellt.



**Abbildung 3: Die klassischen mikrostrukturellen Kartierungen der Insel:** A) Brodmann teilte die Inselrinde in einen posterioren, granulären und einen anterioren, agranulären Anteil (Brodmann, 1909). B) Von Economo und Koskinas unterteilten die anteriore Inselrinde zusätzlich in vier Sektoren mit verschiedenen Abstufungen der Granularität (JA1, JA2, JAB, FJ) (von Economo und Koskinas, 1925). C-D) Rose beschrieb eine übergeordnete Regio agranularis (Jag), Regio propeagranularis (Jpag), und eine Regio granularis. Letztere untergliederte sich wiederum in zwei eugranuläre (Jef, Jec) sowie zwei tenuigranuläre (Jtf, Jtc) Subregionen. Insgesamt kartierte er 31 weitere Areale in den Regionen (Rose, 1928). E-F) Brockhaus identifizierte eine Area allocorticalis (Acl), mesocorticalis (Mcl) und isocorticalis (Icl). Diese gliederte er anhand weiterer zytoarchitektonischer Kriterien in insgesamt 26 Unterareale (Brockhaus, 1940). Quelle: (Nieuwenhuys, 2012, Abb. 4(a), Abb. 4(c), Abb. 5(a), Abb. 5(b), Abb. 5(d), Abb. 5(e))

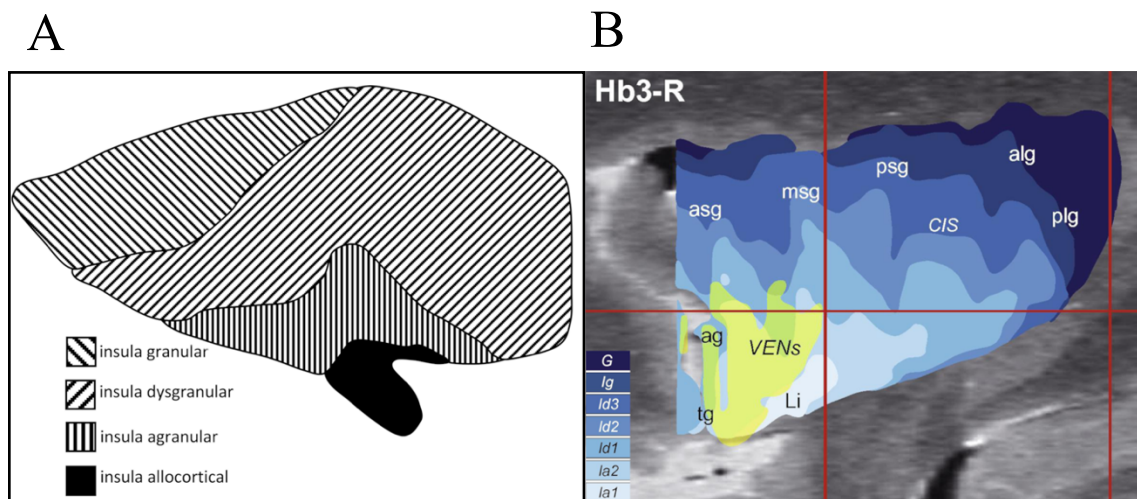
Die Arbeiten von Rose und Brockhaus ließen aber bereits erahnen, dass die Zytoarchitektur der Inselrinde vielfältiger sein könnte als bisher gedacht und neben der Schicht IV weitere histologisch relevante Kriterien bei den Kartierungen der Insel zu berücksichtigen sind. Die Karten von Rose und Brockhaus zeigen außerdem, dass die mikroskopische Parzellierung der Insel viel detaillierter zu sein scheint, als es die makroskopische Anatomie (siehe Kapitel 1.1) vermuten lässt. Auch die Grenzen der Areale stimmen nicht zwangsläufig mit den makroskopischen Grenzen überein. Das legt nahe, dass man eine biologisch relevante Parzellierung der Insel nicht allein auf Grundlage der makroanatomischen Beschreibung erstellen kann. Eine Erkenntnis, die nach heutigem Wissenstand auf viele Hirnregionen zutrifft (Amunts und Zilles, 2015).

### **1.3.2 Aktuelle Karten**

„Ähnlich zu den historischen Parzellierungen, fand auch in den aktuellen Kartierungen die Abnahme der zellulären Dichte in Schicht IV, der sogenannte granuläre *Shift*, besondere Berücksichtigung. Auf Grundlage dieses Prinzips beschrieben Mesulam und Mufson (1985) eine Vierteilung der Inselrinde (Abb. 4A). Sie unterschieden i) einen granulären Sektor in der superioren posterioren Insel, ii) einen dysgranulären Sektor, der die mittlere posteriore und den Großteil der anterioren Insel umfasst, iii) einen agranulären Sektor in der inferioren posterioren und anterioren Insel iiiii) sowie einen allokortikalen Sektor, welcher im inferioren Pol der Insel lokalisiert war“ (Quabs et al., 2022). Die Einteilung als dysgranulär spiegelte dabei eine geringe Ausprägung der Lamina granularis interna wider, welche im Vergleich zum granulären Sektor deutlich weniger prägnant, aber dennoch sichtbar war. Obwohl die Studie von Mesulam und Mufson hauptsächlich auf der histologischen Analyse von Makakengehirnen beruht, prägt ihr Konzept auch das Verständnis des mikrostrukturellen Aufbaus der menschlichen Inselrinde bis heute maßgeblich. „2005 wurde diese Parzellierung dann auch an fünf Gehirnen für die menschliche Inselrinde umfassend untersucht und mit Ausnahme des allokortikalen Anteils bestätigt (Bonthuis et al., 2005). Neuere Untersuchungen zeigten eine Erweiterung dieses Konzepts, welches sich sowohl für den Makaken (Gallay et al., 2012; Evrard, 2019) als auch für den Menschen (Morel et al., 2013) in weitere Areale unterteilen ließ“ (Quabs et al., 2022). Morel präsentierte dahingehend das bis heute aktuellste mikrostrukturelle Gesamtkonzept der menschlichen Insel (Abb. 4B) (Morel et al., 2013). Sie zeigte eine weitere Parzellierung des granulären Sektors in zwei granuläre Areale (G, Ig), des dysgranulären Sektors in drei dysgranuläre Areale (Id1, Id2, Id3) und

des agranulären Sektors in zwei agranuläre Areale (Ia1, Ia2). Dabei berücksichtigte sie neben der Granularität besonders die Dichte und Verteilung der spezifischen bipolaren von Economo Neurone in der Inselrinde (Allman et al., 2010).

Zusammenfassend zeigte sich also auch in den aktuellen Untersuchungen zur Zytoarchitektur der Inselrinde das Kriterium der Granularität als entscheidendes Merkmal zur weiteren Einteilung. Im Unterschied zu den historischen Karten wurde der Sulcus centralis der Insel jedoch nicht mehr als mikrostrukturelle Grenze beschrieben. Außerdem wurde die teilweise geringe Ausprägung einiger granulärer Areale, welche sich bereits in den historischen Kartierungen zeigte, als eigenständige dysgranuläre Klassifizierung in das mikrostrukturelle Gesamtkonzept der Inselrinde integriert.



**Abbildung 4: Aktuelle mikrostrukturelle Konzepte der menschlichen Inselrinde:** A) Mesulam und Mufson identifizierten vier mikrostrukturelle Sektoren in der Inselrinde: einen i) granulären Sektor in der posterioren superioren Insel, ii) dysgranulären Sektor in der posterioren und anterioren Insel, iii) agranulären Sektor in den ventralen posterioren und anterioren Insel, iiiii) allocortikalen Sektor im inferioren Pol der Insel (Mesulam und Mufson, 1985). B) Morel beschrieb eine weitergehende Einteilung auf Basis der Kartierung von Mesulam und Mufson in zwei granuläre (G, Ig), drei dysgranuläre (Id1, Id2, Id3) und zwei agranuläre (Ia1, Ia2) Areale. Besondere Berücksichtigung fanden in ihrer Arbeit die Lokalisation der bipolaren von Economo Neurone (VENs) (Morel et al., 2013). Quelle: Abb. 4A (Mesulam und Mufson, 1982, Abb. 1A), Abb. 4B (Morel et al., 2013, Abb. 7)

## **1.4 Mikrostrukturelle Konzepte der Insel: Probleme und Herausforderungen**

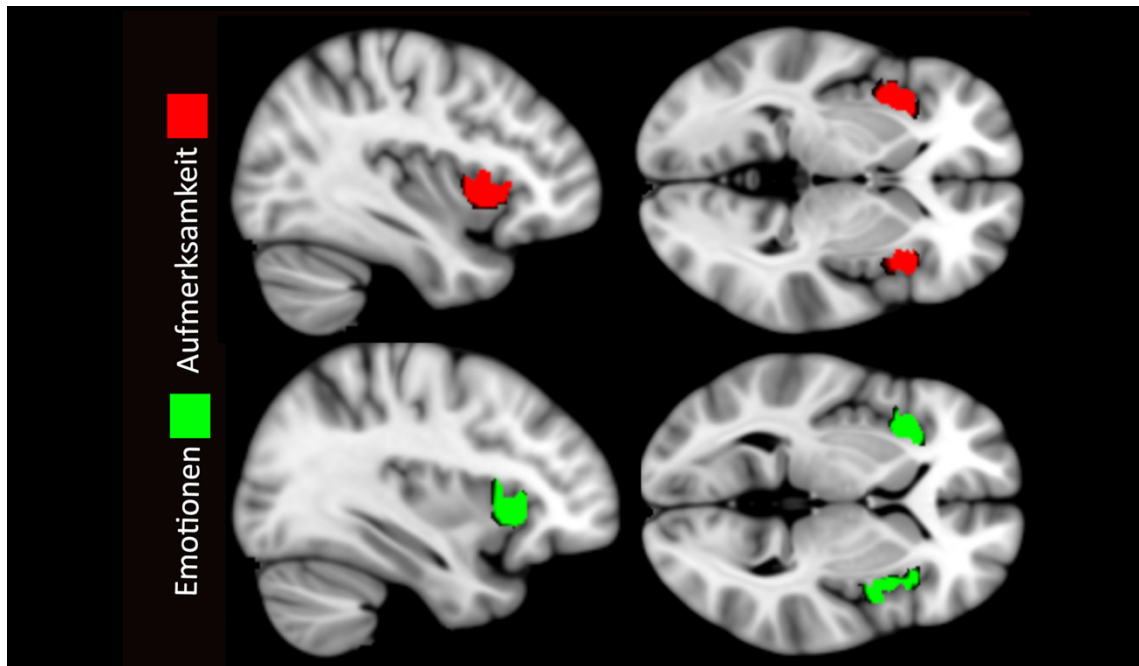
Das menschliche Gehirn kann heutzutage auf vielen verschiedenen Ebenen untersucht werden. Das reicht von der molekularen Architektur eines einzelnen Neurons in Nanometerbereich bis hin zur Analyse neuronaler Netzwerke mittels Bildgebung auf der makroskopischen Skala. Ein Ziel der modernen Neurowissenschaften ist es, die verschiedenen Skalen und Daten zu integrieren und so ein multimodales Gesamtkonzept des Gehirns zu entwickeln (Amunts et al., 2016). Die mikrostrukturelle Parzellierung kann in diesem Kontext als Brücke zwischen den einzelnen Modalitäten fungieren, da sie sowohl für molekulare Befunde (Bludau et al., 2018) als auch für strukturelle (Caspers et al., 2013) und funktionelle Befunde (Eickhoff et al., 2007) eine biologisch bedeutsame Einheit darstellt. Gerade für die bislang in Gänze unverstandene, komplexe Funktionalität der Inselrinde ist ein solcher Ansatz vielversprechend. Mithilfe der Zytoarchitektur könnte man so ein strukturelles/funktionelles Konzept der Insel erstellen oder bestimmte Funktionen genauer lokalisieren.

Obwohl eine Vielzahl funktioneller Studien und mikroanatomischer Kartierungen der Insel existieren, konnte ein solches Konzept bislang nie etabliert werden, da die Funktion der Inselrinde sich mit verfügbaren mikrostrukturellen Parzellierungen nicht ohne Weiteres vergleichen lässt. Dies hat verschiedene Gründe. Zunächst stellt sich die Frage, welche der zahlreichen mikrostrukturellen Parzellierungen man für einen solchen Vergleich auswählt. Wie in Kapitel 1.3 dargelegt, variieren diese Parzellierungen in teilweise großem Ausmaß zwischen zwei (Brodmann, 1909) und 31 verschiedenen Arealen (Rose, 1928). „Dabei ist häufig nicht klar, ob die Kartierungen überlagert werden können und detailliertere Einteilungen der anderen Kartierungen darstellen oder die Unterschiede auf subjektive Kartierungskriterien der Untersucher und einer großen Variabilität zwischen den untersuchten Gehirnen zurückzuführen ist“ (Quabs et al., 2022). Zwar wurden die Ergebnisse häufig von den Wissenschaftler:innen im Vergleich mit anderen Kartierungen diskutiert, ob und wie genau sich bestimmte Parzellierungen aber tatsächlich überlagern lassen, bleibt unklar. So stellt zum Beispiel der Sulcus centralis insulae in den historischen Kartierungen eine mikrostrukturelle Grenze dar, während diese Landmarke in den aktuellen zytoarchitektonischen Konzepten keine Berücksichtigung mehr findet. Weiterhin unterscheidet sich auch die Anzahl der untersuchten Gehirne in den Studien. Während Brodmann seine Kartierungen an einem Gehirn durchführte (Brodmann, 1909),

untersuchten beispielsweise Mesulam und Mufson insgesamt sechzehn Gehirne (Mesulam und Mufson, 1982). „Ein statistischer Ansatz, der die Grenzfindung objektiviert und die interindividuelle Variabilität des Gehirns berücksichtigt, ist somit obligat für ein einheitliches Konzept der insulären Zytoarchitektur“ (Quabs et al., 2022). Darüber hinaus stellt sich die Frage, wie man eine strukturelle/funktionelle Beziehung methodisch realisieren kann. In den modernen Neurowissenschaften werden Atlanten für einen solchen Vergleich genutzt (Devlin und Poldrack, 2007; Toga et al., 2006; Amunts und Zilles, 2015). „Diese sind in einem gemeinsamen 3D-Referenzraum verfügbar und können so mit Ergebnissen aus funktionellen Studien überlagert werden“ (Quabs et al., 2022). Die Kartierungen der Inselrinde hingegen sind bislang fast ausschließlich als zweidimensionale Übersichtszeichnungen verfügbar und daher nicht oder nur sehr eingeschränkt in einem solchen Referenzraum nutzbar. So konnte zwar die Kartierung von Korbinian Brodmann (Brodmann, 1909) im Talairach Atlas (Talairach et al., 1988) rekonstruiert werden, stellte aber eher eine Annäherung anhand der makroanatomischen Landmarken in Brodmanns Karte dar. Eine Übertragung der 2D-Karten in den 3D-Referenzraum ist also ohne genaue Rekonstruktion der untersuchten Gehirne und Kenntnisse über die exakte Lokalisation der mikrostrukturellen Grenzen auf dem histologischen Schnitt nur sehr eingeschränkt möglich.

Besonders aktuelle mikrostrukturelle Kartierungen der menschlichen Insel weisen außerdem eine gewisse Inkongruenz zu funktionellen und strukturellen Befunden auf, welche immer wieder eine Zweiteilung der Inselrinde in einen anterioren und posterioren Anteil beschreiben (Abb. 5). „Diese spiegelt sich in den aktuellen Karten von Mesulam und Mufson (Mesulam und Mufson, 1985), Bonthius (Bonthius et al., 2005) und Morel (Morel et al., 2013) nicht wider, in den historischen Kartierungen (z.B. von Economo und Koskinas, 1925) hingegen schon“ (Quabs et al., 2022). „So ist die posteriore Insula vor allem in somatosensorischen Stimuli wie Schmerz (Segerdahl et al., 2015; Tan et al., 2017), Temperatur (Oi et al., 2017) und Berührung (Limanowski et al., 2019) involviert, während die anteriore Insula mit höheren kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit (Uddin, 2015; Wang et al., 2019; Cazzoli et al., 2021), Fehlervorhersage (Billeke et al., 2020; Loued-Khenissi et al., 2020) oder sozio-emotionale Verarbeitung (Lamm und Singer, 2010; Lau et al., 2020; Li et al., 2020) assoziiert wird“ (Quabs et al., 2022). „Auch anderen Arbeiten zur funktionellen Konnektivität (Deen et al., 2011; Nomi et al., 2016) und eine funktionelle Metaanalyse (Kurth et al., 2010a) lieferten übereinstimmende Evidenz, dass die Insel neben einer Differenzierung von dorsal/ventral vor allem auch in

einen posterioren bis mittleren und anterioren Anteil unterteilt werden kann“ (Quabs et al., 2022). Um diese Diskrepanz hinreichend aufzuklären, ist ebenfalls ein statistischer, quantifizierbarer Kartierungsansatz notwendig. So geben die bestehenden mikrostrukturellen Parzellierungen zwar einen guten Überblick über die wesentliche zytoarchitektonische Organisation der Inselrinde, sind aber hinsichtlich ihrer Nutzbarkeit für die Etablierung eines multimodalen Gesamtkonzepts limitiert.

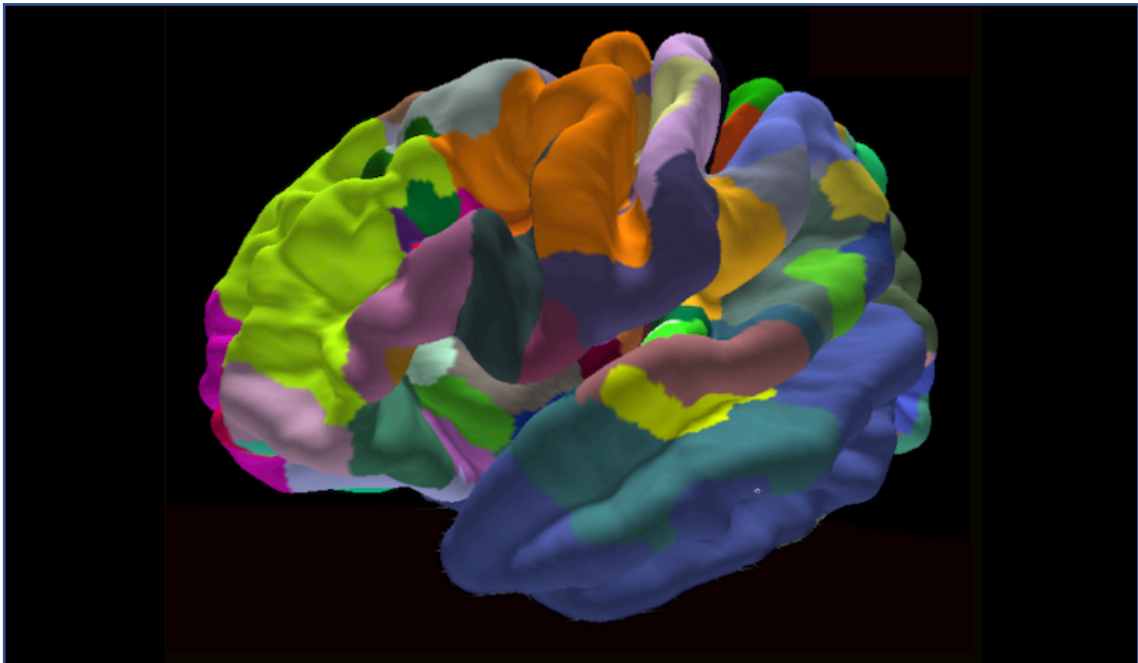


**Abbildung 5: Beispiel für die spezifische Aktivierung der anterioren Inselrinde:** Wie unter anderem die Ergebnisse einer funktionellen Metaanalyse zeigen (Kurth et al., 2010a) (Daten heruntergeladen von der Plattform ANIMA (Reid et al., 2016)), werden beispielsweise kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit oder emotionale Verarbeitung insbesondere mit der anterioren Insel assoziiert. Diese klare Zuordnung von funktionellen Befunden zur anterioren Insel spiegelt sich in den aktuellen mikrostrukturellen Kartierungen der Insel nicht wider (vergleiche Abb. 4). Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.2B)

## 1.5 Moderne Hirnkartierungen am Beispiel des Julich-Brain Atlas

Problemstellungen, wie im letzten Abschnitt beschrieben, zeigten sich in ähnlicher Art und Weise für die zytoarchitektonische Kartierung vieler Hirnregionen (Amunts und Zilles, 2015). Um diese Herausforderungen anzugehen, wurde vor mehr als 25 Jahren das Projekt Julich-Brain Atlas ins Leben gerufen (Amunts et al., 2020). Ziel dieses Atlas ist es, den gesamten menschlichen Kortex und die subkortikal gelegenen Kerngebiete mikrostrukturell zu kartieren und in einem 3D-Referenzraum für die Öffentlichkeit zur Verfü-

gung zu stellen. Dabei wurde methodisch sowohl die interindividuelle Variabilität des Gehirns berücksichtigt als auch eine statistische Methode zur zytoarchitektonischen Grenzfindung verwendet. Zunächst wurden die untersuchten Gehirne digital rekonstruiert, in 20 µm dünne Scheiben geschnitten und histologisch aufbereitet. Die resultierenden Hirnschnitte wurden digitalisiert und die mikrostrukturellen Grenzen mittels statistischer Bildanalyse quantifiziert. Dieses Prozedere wurde an insgesamt zehn Gehirnen durchgeführt und die detektierten zytoarchitektonischen Areale wurden anschließend in einem 3D-Referenzraum als Wahrscheinlichkeitskarten rekonstruiert (Abb. 6). Der Atlas kann somit als mikrostrukturelle Vorlage für einen Vergleich mit verschiedenen Modalitäten wie zum Beispiel Funktion, Myeloarchitektur, Genexpression oder Neurotransmittern genutzt werden und ermöglicht es so ausgehend von der Zytoarchitektur integrative Konzepte einer Hirnregion zu entwickeln. Auch die vorliegende Dissertation zur Mikrostruktur der Inselrinde ist Bestandteil des Julich-Brain Atlases und soll in diesem Kontext den insulären Kortex neben bereits kartierten Bereichen (Kurth et al., 2010b; Grodzinsky et al., 2020; Kossakowski, 2012) weiter erschließen.



**Abbildung 6: Moderne Hirnkartierung im 3D-Referenzraum:** Die mikrostrukturellen Areale sind in einer pialen Oberflächenrekonstruktion dargestellt und stehen der Öffentlichkeit über das Human Brain Project (HBP) (Amunts et al., 2016) oder dem Julich-Brain Atlas (Amunts et al., 2020) in einem 3D-Referenzraum zur Verfügung.



## 1.6 Zielsetzung der Arbeit

Der insuläre Kortex ist eine komplexe, multifunktionelle Hirnregion, für welche ein multimodales Gesamtkonzept auf mikrostruktureller Basis bislang nicht etabliert werden konnte. Mit den bisherigen zytoarchitektonischen Kartierungen kann nicht hinreichend untersucht werden wie sich beispielsweise die funktionelle Vielfalt auf mikrostruktureller Ebene widerspiegelt und ob sich daraus ein strukturelles/funktionelles Konzept ableiten lässt. Das liegt sowohl an der limitierten methodischen Nutzbarkeit der verfügbaren Parzellierungen für einen solchen Vergleich als auch an der großen Anzahl unterschiedlicher Ergebnisse. Ziel dieser Arbeit ist es daher, zum einen die mikrostrukturelle Organisation der menschlichen Insel weiter zu erschließen und die bislang uneinheitliche Darstellung der Zytoarchitektur um ein quantifizierbares, einheitliches Konzept zu erweitern. Zum anderen soll die resultierende Kartierung als mikrostrukturelle Basis für ein integratives Modell der Inselrinde nutzbar sein. So können beispielsweise die diversen Funktionen klar definierten zytoarchitektonischen Arealen zugeordnet werden, um ein umfassendes strukturelles/funktionelles Konzept zu erstellen. Weiterhin sollen auf Grundlage unserer Parzellierung bislang ungeklärte Fragen zur Zytoarchitektur der Insel wie zum Beispiel die mikrostrukturelle Bedeutung des Sulcus centralis insulae evidenzbasiert beantwortet werden.

Zu diesem Zweck analysierten wir in einem ersten Schritt den mikrostrukturellen Aufbau der mittleren posterioren und dorsal ventralen Inselrinde anhand von vierzehn *post mortem* Gehirne mit einem statistischen Kartierungsverfahren. Ziel des Experiments war es, herauszufinden aus wie vielen abgrenzbaren Arealen die Inselrinde besteht. In einem zweiten Schritt wurde dann anhand der Volumengrößen für jedes Areal ermittelt, ob es geschlechter- oder hemisphärenspezifische Unterschiede gibt. In einem dritten Schritt untersuchten wir den Aufbau der Inselrinde hinsichtlich eines übergeordneten strukturellen Organisationsprinzips mittels Clusteranalyse unter Berücksichtigung bereits beschriebener Areale (Kurth et al., 2010b; Grodzinsky et al., 2020; Kossakowski, 2012). „Abschließend wurden die detektierten Areale als Wahrscheinlichkeitskarte in einem 3D-Referenzraum rekonstruiert. Zusammenfassend soll die vorliegende Arbeit also eine neue, einheitliche mikrostrukturelle Kartierung der posterioren und dorsal anterioren Inselrinde auf quantifizierbarer Basis bereitstellen, welche als Ausgangspunkt für zukünftige Vergleiche zwischen der Struktur und anderen Modalitäten der Inselrinde wie zum Beispiel der Funktion genutzt werden kann“ (Quabs et al., 2022).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Post mortem Gehirne und histologische Aufbereitung

„Wir untersuchten vierzehn *post mortem* Gehirne in einer Altersspanne zwischen 37 und 85 Jahren (sieben männlich/sieben weiblich). Alle Gehirne stammen aus dem Körperspendeprogramm des Anatomischen Instituts der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die Durchführung zytoarchitektonischer Studien an den entnommenen Gehirnen wurde durch das lokale Ethikkomitee der Universität bewilligt (Nummer #4863). Keine:r der Spender:innen zeigte Hinweise auf eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung“ (Quabs et al., 2022). Tabelle 1 gibt genaue Informationen über Alter, Geschlecht und Todesursache jeder Körperspende. „Alle Gehirne wurden innerhalb von 24 Stunden nach dem klinischen Tod entfernt und zunächst für drei bis sechs Monate in 4-prozentiger Formaldehydlösung oder Bodian'scher Lösung (90 ml 80-prozentiges Ethanol, 5 ml 37-prozentiges Formaldehyd, 5 ml Eisessig) fixiert“ (Quabs et al., 2022). Dieser Vorgang härtete das Gewebe und verhinderte die Autolyse. Um Verformungen durch das Eigengewicht vorzubeugen, wurde jedes Gehirn in einem Kunststoffbehälter an der *Arteria basilaris* aufgehängt. „Nach Ablauf der Zeit wurde von jedem Gehirn ein T1 gewichtetes Kernspintomogramm in seiner Originalgröße generiert (MRT; technische Daten: 3-D FLASH Sequenz (FLASH: fast low angle shot), Flip-Winkel = 40°, TR = 40 ms, TE = 5 ms, Größe eines Voxels = 1,17 mm (x) x 1 mm (y) x 1 mm (z)), um Formveränderungen durch das weitere Prozedere später in der 3D-Rekonstruktion korrigieren zu können“ (Quabs et al., 2022). Für eine verbesserte Orientierung im Präparat wurden zusätzlich fotografische Aufnahmen von links lateral, rechts lateral, dorsal und ventral aufgenommen. Anschließend wurde Alkohol hinzugegeben, um das Gewebe zu dehydrieren und für hydrophobe Substanzen zugänglich zu machen. „Zuletzt wurde das Gehirn in Paraffin eingebettet und mit einem Großschnitt-Mikrotom in 20 um dicke Schnitte zerteilt“ (Quabs et al., 2022). Für jedes Gehirn wurde so entweder eine sagittale, koronare oder transversale Schnittserie mit 6000 bis 7500 Schnitten erstellt. Jeder 60. Schnitt wurde mit einer CCD-Kamera (XC-75, Sony, Japan, Bildmatrix: 256 x 256 Pixel, Farbtiefe: 256 Graustufen) als *block face image* für die 3D-Rekonstruktion digitalisiert, bevor er geschnitten wurde. „Jeder 15. Schnitt wurde auf einen Glasträger aufgezogen und mit einer modifizierten Versilberung nach Merker angefärbt (Merker, 1983)“ (Quabs et al., 2022). Die Färbung erlaubte eine gute Abgrenzbarkeit der dunkel gefärbten Zellkörper gegenüber der weißen Substanz und ermöglichte so die nachfolgende Analyse

der mikrostrukturellen Organisation des insulären Kortex. „Wir analysierten jeden 30. bis 60. Schnitt auf einem horizontal geschnitten Gehirn und 13 koronar geschnittenen Gehirnen“ (Quabs et al., 2022). Insgesamt untersuchten wir 308 Hirnschnitte aus zehn Gehirnen lichtmikroskopisch und mit einem statistischen Kartierungsverfahren und analysierten zusätzlich 101 Hirnschnitte aus vier Gehirnen mittels Lichtmikroskopie.

Gehirn	Geschlecht	Alter [Jahre]	Gehirngewicht [g]	Todesursache
382_81	weiblich	59	1142	kardiorespiratorische Insuffizienz
16_96	männlich	54	1622	Herzinfarkt
146_86	männlich	37	1437	akutes Rechtsherzversagen
56_94	weiblich	72	1216	Nierenversagen
68_95	weiblich	79	1110	kardiorespiratorische Insuffizienz
139_95	männlich	74	1381	Herzinfarkt
14_94	weiblich	43	1198	rezidivierende Lungenembolien
32_97	weiblich	50	1328	Herzinfarkt
39_03	männlich	65	1392	kardiorespiratorische Insuffizienz, Prostata-Ca
496_92	männlich	30	1409	Bronchopneumonie, Rezidiv eines Morbus Hodgkin, tiefe Beinvenenthrombose
2_95*	weiblich	85	1046	Dünndarmileus, Mesenterialinfarkt
544_91*	weiblich	79	1350	Harnblasen-Ca
24_31*	männlich	39	1234	Ertrinken
207_84*	männlich	75	1349	nekrotisierende Glomerulonephritis

\*zusätzliche Gehirne, welche lichtmikroskopisch analysiert wurden.

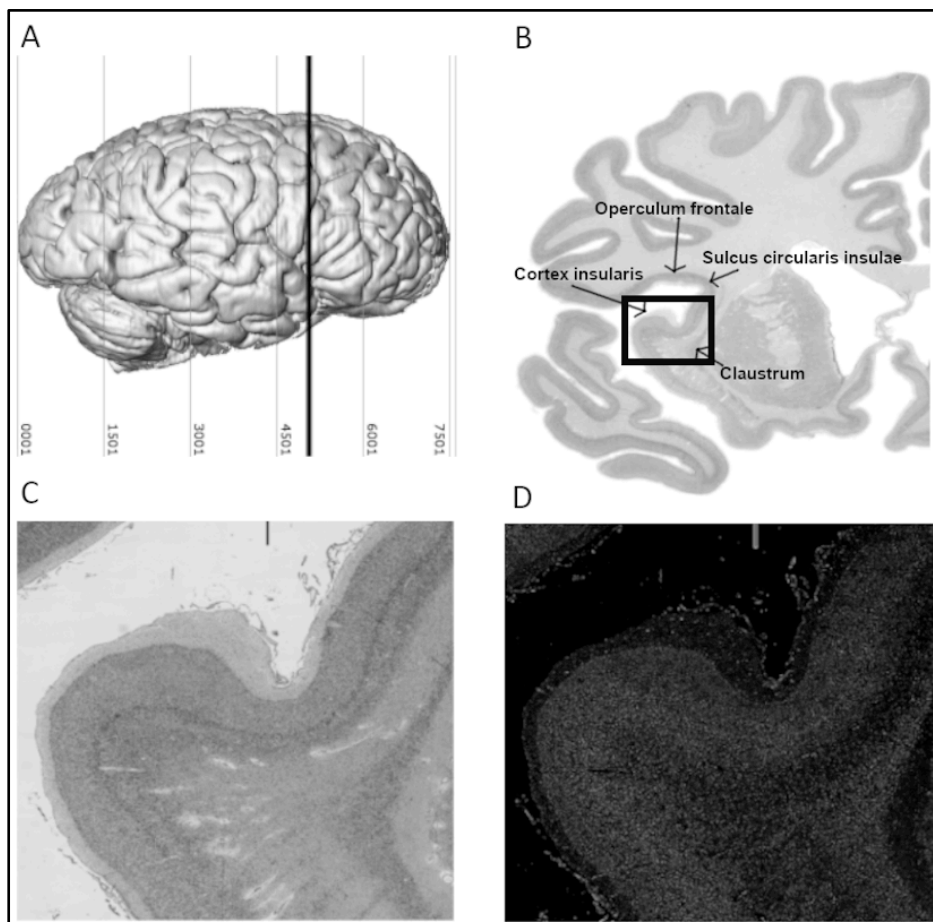
**Tabelle 1: Übersicht der kartierten Gehirne sowie Geschlecht, Alter und Todesursache der Körperspender.** Quelle: (Quabs et al., 2022, Tabelle 1)

## 2.2 Die Quantifizierung der Zytoarchitektur

Um die Hirnschnitte für eine statistische Auswertung nutzen zu können, mussten wir diese zunächst digitalisieren. „Zu diesem Zweck markierten wir auf jedem Schnitt den insulären Kortex und benachbarte Hirnregionen als *Region of interest* (ROI) (Abb. 7A-B)“ (Quabs et al., 2022). Zur Differenzierung dieser Hirnstrukturen nutzten wir makroskopische Leitstrukturen wie zum Beispiel den Sulcus circularis (Afif and Mertens, 2010), welcher die Inselrinde klar erkennbar gegen den Temporal-, Frontal- und Parietallappen abgrenzt. „Die ROI wurde im Folgenden mit einer CCD-Kamera (Axiocam MRm, ZEISS, Deutschland) in Kombination mit einem Lichtmikroskop (Axioplan 2 imaging, ZEISS, Deutschland) eingescannt und digitalisiert (Abb. 7C) (Software: KS400 (Version 3.0) und Axiovision (Version 4.6))“ (Quabs et al., 2022).

Um im weiteren statistischen Prozedere die Zytoarchitektur verschiedener kortikaler Abschnitte miteinander vergleichen zu können, mussten wir außerdem den mikrostrukturellen Aufbau quantifizierbar machen. „Dafür wurde jedes digitale Bild (Auflösung 1.02 um pro Pixel) mittels MATLAB® Software (The Math Works Inc., Natick, MA, USA) in ein

*Gray Level Index (GLI)* Bild konvertiert (Abb. 7D)(Schleicher et al., 1999, 2005, 2009)“ (Quabs et al., 2022). Das Programm benutze einen Gauß-Filter und ein adaptives Schwellenwertverfahren, um zuerst eine binäre Ansicht der Zellkörper (weiß) und dem umgebenden Gewebe (schwarz) zu erzeugen. Das binäre Bild wurde dann mit einem Gitter überlagert (16x16 Pixel pro Messfeld). „In jedem Messfeld ermittelte die Software die annäherungsweise Fläche der Zellkörper und setzte diese in ein Verhältnis zur Gesamtfläche des Messfeldes (Wree et al., 1982). Der resultierende Wert ist der GLI gemessen in Prozent und farbcodiert als 8 bit Grauwert“ (Quabs et al., 2022). Ein Messfeld, welches beispielsweise ausschließlich weiße Substanz und keine Zellkörper enthält, hat einen GLI-Wert von 0 % (schwarz). Ein Messfeld, welches hingegen ausschließlich Zellkörper enthält, hat einen GLI-Wert von 100 % (weiß). Jeder Pixel auf dem resultierenden GLI Bild korreliert also mit der Zelldichte aus dem entsprechenden Messfeld (16x16 Pixel) des Originalbildes (Bludau et al., 2014).



**Abbildung 7: Digitalisierung und *Gray Level Index*:** Auf jedem 30. bis 60. Schnitt im Bereich der Insula (A) wurde eine ROI ausgewählt (B) und digitalisiert (C). Aus der ROI wurde anschließend ein GLI-Bild generiert (D).

„Auf dem GLI Bild zeichneten wir anschließend mittels MATLAB® Software (The Math Works Inc., Natick, MA, USA) die Grenzen des Kortex mit einer inneren (zwischen Schicht VI/weißer Substanz) und äußeren (zwischen Schicht I/Schicht II) Konturlinie ein (Schleicher et al., 2005). Zwischen den Konturlinien wurden auf Grundlage des Modells zur Theorie elektrischer Felder (Jones et al., 2000) annähernd parallel zum Kortex verlaufende, kurvilineare Traversen berechnet (Abb. 8A). Entlang dieser Traversen wurden die GLI-Werte von außen (Schicht II) nach innen (Schicht VI) gemessen und gegen die standardisierte kortikale Dicke (0-100 %) aufgetragen. Das resultierende GLI-Profil repräsentiert also annäherungsweise die Änderung der Zelldichte entlang der kortikalen Schichten und spiegelt somit die mikrostrukturelle Organisation des jeweiligen kortikalen Abschnitts wider. Damit kann das GLI-Profil als quantitativer Parameter genutzt werden, um den zytoarchitektonischen Aufbau verschiedener kortikaler Abschnitte zu erfassen und zu vergleichen. Für jedes GLI-Profil wurden zu diesem Zweck zusätzlich der Merkmalsvektor  $X$  mit zehn Elementen berechnet, welcher sich aus der Lage des Schwerpunkts auf der  $x$ - und  $y$ -Achse, der Standardabweichung, der Schiefe und der Kurtosis des jeweiligen Profils sowie seiner ersten Ableitung zusammensetzt“ (Quabs et al., 2022).

### **2.3 Statistische Lokalisierung zytoarchitektonischer Grenzen**

Auf Basis der GLI-Profile und dem dazugehörigen Merkmalsvektor  $X$  konnten wir nun die Grenze zwischen zwei mikrostrukturellen Arealen mit einem untersucherunabhängigen Kartierungsverfahren detektieren (Zilles et al., 2002; Schleicher et al., 2005, 2009). Das grundlegende Konzept hinter dieser Methode ist die Annahme, dass GLI-Profile innerhalb eines Areals ähnliche Charakteristika aufweisen, während sich Profile aus unterschiedlichen Arealen in ihrer Form unterscheiden. Folglich ist eine mikrostrukturelle Grenze an der Stelle lokalisiert, wo sich die Struktur der GLI-Profile signifikant verändert. Um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wurden dazu zunächst benachbarte Profile zu einem gemeinsamen Block zusammengefasst und aus den jeweiligen Merkmalsvektoren  $X$  der einzelnen Profile wurde ein mittlerer Merkmalsvektor  $X_1$  berechnet. Die Anzahl der berücksichtigten Profile wird dabei als Blockgröße  $b$  bezeichnet. „Im folgenden Schritt wurden dann die mittleren Merkmalsvektoren  $X_1$  und  $X_2$  von zwei angrenzenden Blöcken gleicher Blockgröße mittels eines *sliding window* Verfahrens (Schleicher et al., 2009) und der Mahalanobis Distanz (Mahalanobis et al., 1949) verglichen (Abb. 8A-B)“ (Quabs et al., 2022). Für eine Blockgröße von 20 wurden so

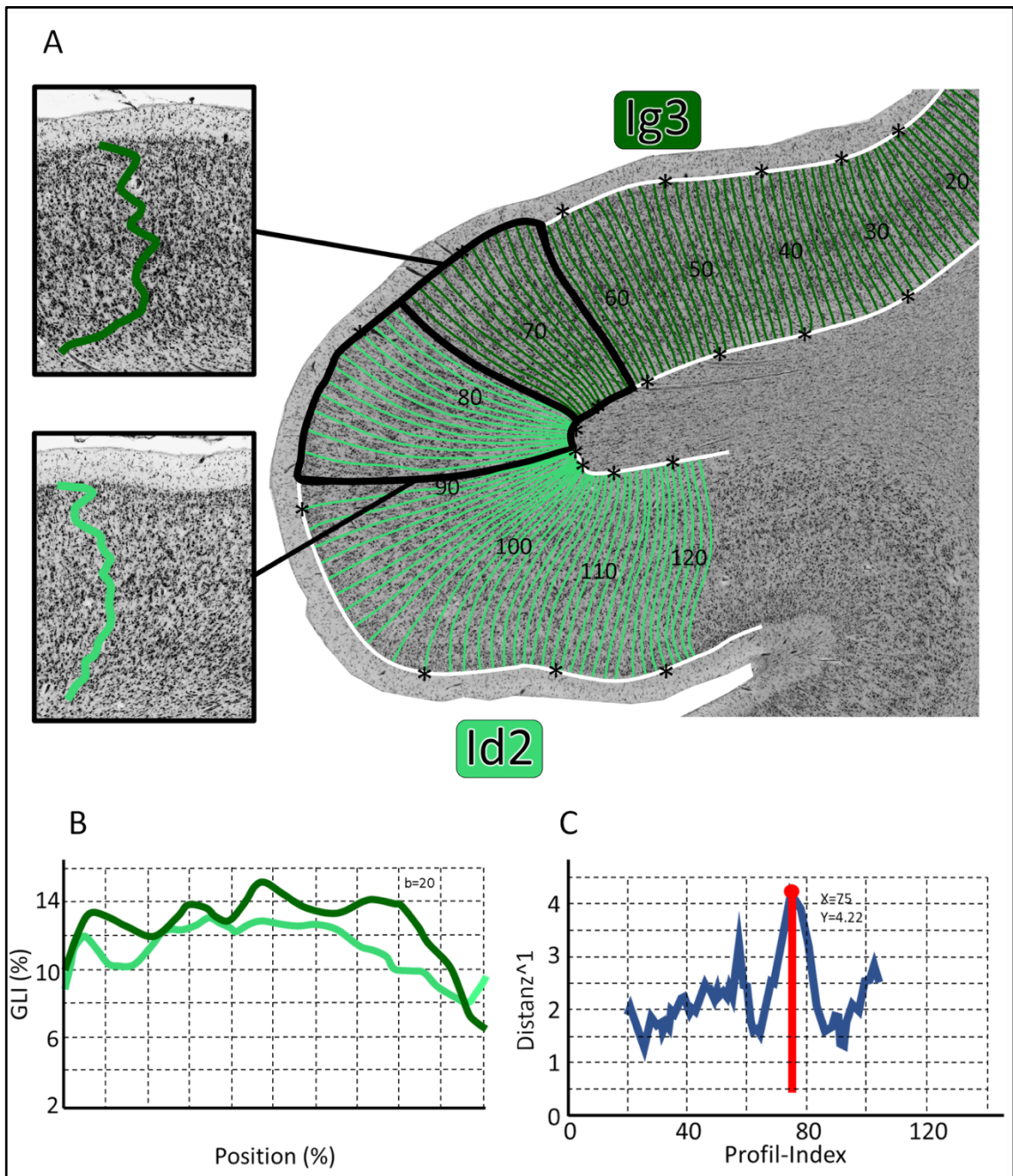
beispielsweise die Profile 1 bis 20 sowie 21 bis 40 zu zwei Blöcken zusammengefasst und die Ähnlichkeit der beiden mittleren Merkmalsvektoren  $X_1$  und  $X_2$  mit Hilfe der Mahalanobisdistanz  $D^2$  berechnet:

$$D^2_i = (X_i - X_{i+1})' * C^{-1}_{i,i+1} * (X_i - X_{i+1})$$

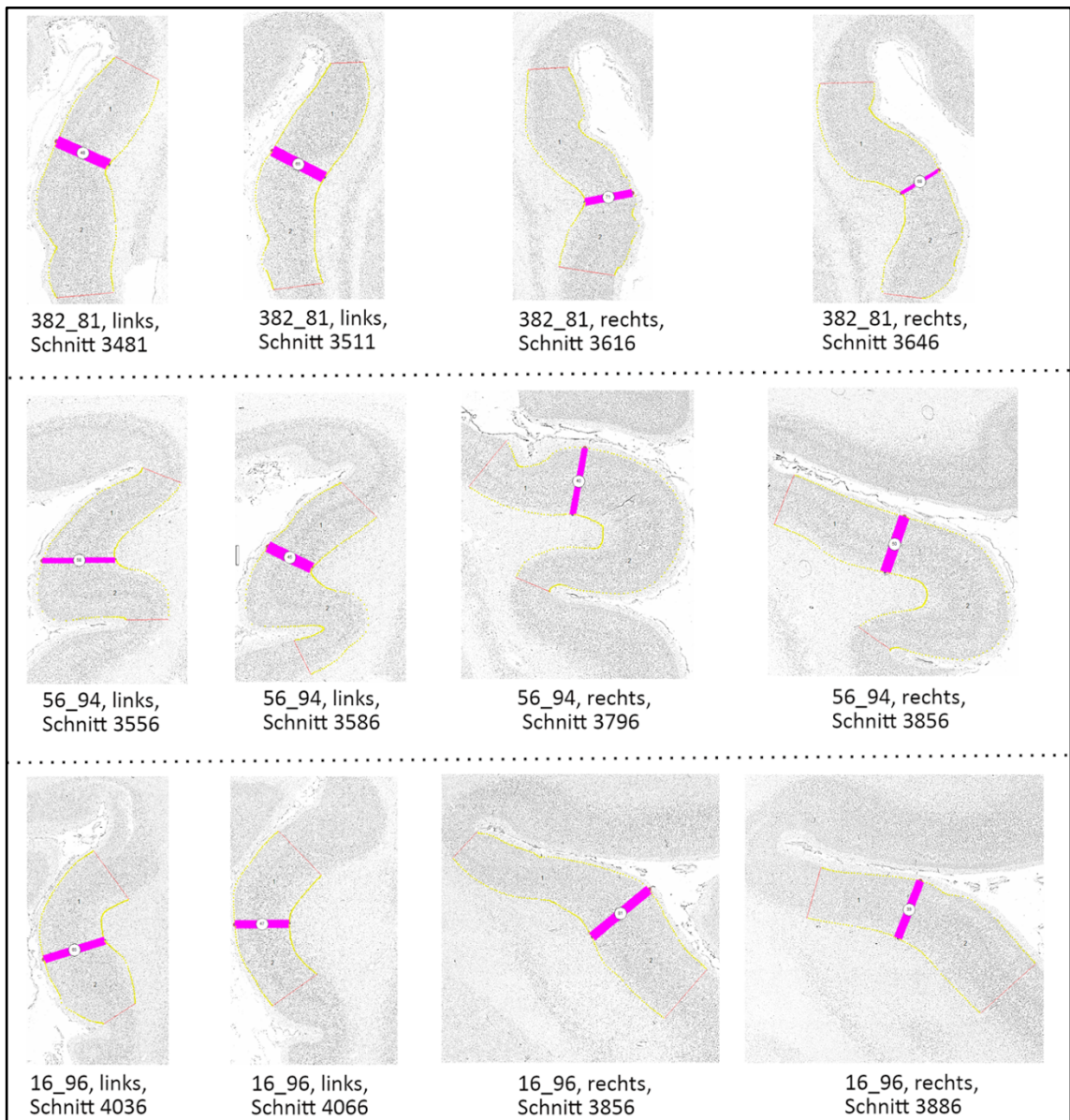
Der Distanzwert  $D^2$  wurde dabei umso größer, desto stärker sich die mittleren Merkmalsvektoren  $X_1$  und  $X_2$  unterschieden. Anschließend wurde das *sliding window* um eine Position auf dem Profilindex verschoben und die Mahalanobisdistanz zwischen den Profilblöcken 2 bis 21 sowie 22 bis 41 ermittelt. „Das Prozedere wurde so lange fortgesetzt, bis für jede mögliche Position auf dem Profilindex ein Distanzwert errechnet war.

Eine grundlegende Veränderung der Profilstruktur und folglich eine zytoarchitektonische Grenze war an den Stellen im Profilindex zu vermuten, an welchen sich in der dazugehörigen Distanzfunktion ein lokales Maximum zeigte (Abb. 8C). Um die Maxima auf statistische Signifikanz zu testen, führten wir einen Hotelling  $T^2$ -Test ( $p=0.05$ ) mit Bonferroni-Korrektur (Dixon et al., 1988) durch. Das Verfahren wurde für verschiedene Blockgrößen ( $b=12-30$ ) wiederholt. Wir akzeptierten eine zytoarchitektonische Grenze, wenn ein signifikantes Maximum für verschiedene Blockgrößen in mindestens drei aufeinanderfolgenden Hirnschnitten nachgewiesen werden konnte (Abb. 9).

Zusätzlich wurde jede Grenze lichtmikroskopisch kontrolliert“ (Quabs et al., 2022). Zum einen konnten wir so Artefakte wie Beschädigungen am Kortex oder Blutgefäße im Bereich der mikrostrukturellen Grenze nachweisen und den dazugehörigen Schnitt exkludieren. Zum anderen konnten wir die detektierten Areale unter Hinzunahme der GLI-Profile näher hinsichtlich Größe und Form der Zellen, Dichte und Weite der einzelnen Schichten sowie dem Übergang zwischen diesen Schichten charakterisieren. Dieser Schritt war notwendig, da die GLI-Profile zwar die Zelldichte entlang der Schichten abbilden, jedoch keine Aussage über die Morphologie der Neurone treffen. Die so identifizierten Areale wurden ergänzend auf vier weiteren Gehirnen histologisch/visuell detektiert (Tabelle 1), um die zytoarchitektonischen Eigenschaften der Areale für eine höhere Fallzahl zu validieren. In drei Fällen konnte die Grenze auf Grund von Artefakten und Beschädigung nicht ausreichend oft detektiert werden (146\_86/Ig3 (kraniale und kaudale Grenze), 56\_96/Id6 (kaudale Grenze), 68\_95/Id6 (kaudale Grenze)). In diesen Fällen wurde die Grenzen an einem den vier histologischen Gehirnen auf mindestens drei konsekutiven Schnitten nachbestimmt (207\_84/Ig3 (kraniale und kaudale Grenze), 24\_31/Id6 (kaudale Grenze), 2\_95/Id6 (kaudale Grenze)).



**Abbildung 8: Statistische Kartierung mikrostruktureller Grenzen:** A) Entlang des Kortex wurde zunächst eine innere und äußere Konturlinie eingezeichnet und dazwischen kurvilineare Traversen berechnet. Für jede Seite des *sliding windows* wurde anschließend ein gemittelter Vektor bzw. ein gemittelt GLI-Profil errechnet. B) Die gemittelten Profile wurden anschließend mittels Mahalanobis Distanz (Mahalanobis et al., 1949) verglichen. C) Das Prozedere wurde so lange wiederholt, bis für jede Position auf dem Profilindex ein Distanzwert bestimmt war. Ein signifikantes Maximum in der Distanzfunktion entsprach der Position einer mikrostrukturellen Grenze. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.3)



**Abbildung 9: Weitere Beispiele für die statistische Grenzfindung:** Dargestellt ist die statistisch detektierte Grenze zwischen den Arealen Ig3/Id2 (Kossakowski, 2012) für drei exemplarische Gehirne (zwei Schnitte pro Hemisphäre). Die statistische Grenzfindung wurde für jedes Areal an insgesamt zehn Gehirnen (beide Hemisphären) durchgeführt. Eine Grenze wurde akzeptiert, wenn sie auf mindestens drei aufeinanderfolgenden Hirnschnitten an vergleichbarer Lokalisation nachgewiesen werden konnte. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.4)



## 2.4 Clusteranalyse

„Die identifizierten Areale wurden weiterhin auf übergeordnete strukturelle Gemeinsamkeiten und Unterschiede hin untersucht. Dazu verwendeten wir eine hierarchische Clusteranalyse. Um den vollständigen Umfang der posterioren und dorsal anterioren Insel zu erfassen, berücksichtigten wir zusätzlich die bereits kartierten Areale Id1, Ig1, Ig2 (Kurth et al., 2010b), Id2, Id3 (Kossakowski, 2012) und Id7 (Grodzinsky et al., 2020) in der Analyse. Für jedes Areal wurden zunächst je 15 bis 20 Profile aus zwei bis drei Hirnschnitten pro Hemisphäre aus zehn Gehirnen extrahiert und daraus ein mittleres GLI-Profil errechnet“ (Quabs et al., 2022). Wir verwendeten vorzugsweise Gehirne, welche mit dem statistischen Kartierungsverfahren analysiert wurden. In Fällen, in denen der Kortex im Bereich des entsprechenden Areals beschädigt und somit nicht repräsentativ war (beispielsweise Gehirn 148\_86/Ig3), nutzten wir ergänzend Hirnschnitte aus einem der vier histologisch kartierten Gehirne. Die zu extrahierenden kortikalen Abschnitte wurden so gewählt, dass sie keine Artefakte enthielten und die zytoarchitektonischen Charakteristika des entsprechenden Areals repräsentativ abbildeten. Aus den mittleren GLI-Profilen pro Gehirn und Hemisphäre wurde wiederum für jedes Areal ein 10-dimensionaler Merkmalsvektor gemittelt. „Die Entfernung zwischen den Merkmalsvektoren wurde mittels der Euklidischen Distanz berechnet, auf deren Basis die Areale anschließend über das *ward linkage* Verfahren in verschiedene Cluster gruppiert wurden (Ward, 1963). Das Ergebnis wurde in einem Dendrogramm dargestellt. Eine geringe Euklidische Distanz zwischen zwei gemittelten Merkmalsvektoren implizierte einen ähnlichen mikrostrukturellen Aufbau der Areale, welche somit einem gemeinsamen Cluster zugeordnet wurden. Eine große Euklidische Distanz hingegen implizierte eine unähnliche zytoarchitektonische Organisation der Areale und die Zuordnung zu verschiedenen Clustern. Um weiterhin die mikrostrukturellen Eigenschaften der detektierten Cluster zu untersuchen, generierten wir für jedes Cluster ein gemittelttes Profil aus den dazugehörigen Arealen. Das Profil wurde mittels zehn gleichmäßig über die kortikalen Schichten verteilten bins beschrieben. So enthielt zum Beispiel der erste Datenpunkt auf dem Profil den gemittelten GLI-Wert für die standardisierte kortikale Dicke von 10 % und der zweite Datenpunkt den gemittelten GLI-Wert für die standardisierte kortikale Dicke von 20 %. Da zwei bins ungefähr einer kortikalen Schicht entsprechen, kann das gemittelte GLI-Profil des Clusters benutzt werden, um laminäre Unterschiede zwischen den einzelnen Clustern zu untersuchen“ (Quabs et al., 2022).

## 2.5 Interhemisphärische und geschlechterspezifische Unterschiede

„Weiterhin bestimmten wir das Volumen jedes Areals pro Hemisphäre für jedes der 14 Gehirne, um geschlechts- und hemisphärenspezifische Unterschiede innerhalb eines Areals zu untersuchen. Zunächst wurde jedes Areal und die entsprechenden Grenzen auf dem digitalisierten Schnitt markiert. Die Berechnungen wurden dann auf Grundlage des Cavalieri Prinzips durchgeführt (Gundersen et al., 1988):

$$V = s \cdot T \cdot x \cdot y \cdot \sum A_i \cdot F$$

Das Volumen  $V$  (in  $\text{mm}^3$ ) ist dabei das Produkt aus der Gesamtfläche des Areals in Pixeln ( $A$ ) aufsummiert über alle gemessenen Schnitte ( $i$ ), der Breite ( $x$ ) und Höhe ( $y$ ) eines Pixels (21.2  $\mu\text{m}$ ), der Dicke eines Schnitts ( $T$ , 20  $\mu\text{m}$ ), der Anzahl an Zwischenschnitten ( $s$ , z.B. 60, wenn jeder 60. Schnitt benutzt wurde) und dem Schrumpfungsfaktor ( $F$ ). Letzterer errechnet sich aus dem Verhältnis zwischen dem Volumen des frisch entfernten Gehirns sowie dem Volumen des histologisch aufbereiteten Gehirns und ermöglicht es, das Volumen jedes Areals in Bezug auf Schrumpfungartefakte zu korrigieren (Amunts et al., 2007)“ (Quabs et al., 2022). Zusätzlich wurde die Volumenvariabilität jedes Areals mittels Variationskoeffizient erfasst:  $CV = s / X$  ( $X$  = das gemittelte Volumen eines Areals aus allen 14 Gehirnen,  $s$  = die Standardabweichung). Die Volumina wurden außerdem als Verhältnis zwischen Volumenfläche/Gesamtvolumen des Gehirns in Prozent angegeben, um die Daten der verschiedenen Gehirne vergleichbar zu machen.

„Um die Ergebnisse hinsichtlich eines Geschlechts- oder Seitenunterschieds zu untersuchen, benutzten wir einen Permutationstest (Bludau et al., 2014). Dafür wurden die korrigierten und normalisierten Volumina zunächst ihren entsprechenden Gruppen zugeordnet (Mann, Frau, linke Hemisphäre, rechte Hemisphäre) und ein Kontrast zwischen den Gruppen errechnet. Um herauszufinden, ob dieser Kontrast signifikant ist, wurde die Nullverteilung mittels Monte Carlo Simulation abgeschätzt. Dafür wurden die Volumenwerte diesmal zufällig auf die Gruppen verteilt und erneut ein Kontrast zwischen den Gruppen berechnet. Das Prozedere wurde 1.000.000 mal wiederholt. Wenn der wahre Kontrast größer als 95 % der zufälligen Kontraste war, akzeptierten wir den Unterschied zwischen den Gruppen als signifikant ( $p=0.05$ )“ (Quabs et al., 2022).

## 2.6 3D-Rekonstruktion und Wahrscheinlichkeitskarten

Um die Zytoarchitektur der Inselrinde mit anderen Modalitäten wie zum Beispiel der Funktion vergleichen zu können (siehe Kapitel 1.4), wurden die Gehirne und Areale in einem 3D-Referenzraum rekonstruiert. Dabei wurden nur die zehn Gehirne berücksichtigt, für welche auch das statistische Kartierungsverfahren durchgeführt wurde. Das lag daran, dass die Areale anschließend in den Julich-Brain Atlas integriert wurden (Amunts et al., 2020) und das Standardverfahren für den Atlas auf zehn Gehirnen basiert. Um eine einheitliche Methodik zu gewährleisten, wurden daher auch für die Integration der insulären Areale ausschließlich die zehn Gehirne verwendet, welche mittels statistischem Kartierungsverfahren analysiert wurden. „Für die Rekonstruktion der Gehirne wurden drei Datensätze verwendet (Amunts et al., 2020): (i) ein T1-gewichtetes Kernspintomogramm des Gehirns vor der histologischen Aufbereitung (technische Daten: 3-D FLASH Sequenz (FLASH: fast low angle shot), Flip-Winkel =  $40^\circ$ , TR = 40 ms, TE = 5 ms, Größe eines Voxels = 1,17 mm (x) x 1 mm (y) x 1 mm (z)), (ii) die *block face images* des in Paraffin eingebetteten Gehirns und (iii) und die digitalisierten, histologischen Schnitte. Die Rekonstruktion wurde anschließend in den Montreal Neurological Institute (MNI) Referenzraum übertragen und mittels linearer und nichtlinearer Transformation (Hömke, 2006) auf das “Colin 27” (Holmes et al., 1998) und “ICBM 2009c Nonlinear Asymmetric”(Fonov et al., 2009, 2011; Evans et al., 2012) Gehirn registriert. Zusätzlich wurden die Daten um 4 mm in der y-Achse und 5mm in der z-Achse in den anatomischen MNI-Referenzraum verschoben, um die anteriore Kommissur als Ursprung des Koordinatensystems festzulegen (Amunts et al., 2005)“ (Quabs et al., 2022).

Als Nächstes wurden die Areale auf die rekonstruierten Gehirne transformiert. Dafür zeichneten wir die Grenzen der Areale mittels des im Forschungszentrum Jülich eigens dafür entwickelten Programms *Section Tracer* auf dem digitalen Schnitt ein. Die Einzeichnungen wurden dann dem entsprechenden Schnitt in der 3D-Rekonstruktion zugeordnet und die dazwischenliegenden Schnitte ohne Einzeichnung interpoliert. Die individuelle 3D-Ausdehnung des Areals auf jedem Gehirn im MNI-Referenzraum wurde anschließend zu einer farbcodierten Wahrscheinlichkeitskarte überlagert. Jeder Voxel erhielt eine Wahrscheinlichkeit, mit welcher das entsprechende Areal in dem Voxel lokalisiert war. Bei einer Wahrscheinlichkeit von 100 % war das Areal also in jedem kartierten Gehirn in diesem Voxel vorhanden. Bei einer Wahrscheinlichkeit von 50 % konnte das Areal hingegen nur in der Hälfte aller Gehirne in diesem Voxel lokalisiert

werden. Die Wahrscheinlichkeitskarten erfassen also die interindividuelle Variabilität des Areal und erlauben eine genaue Lokalisierung im MNI-Referenzraum.

Betrachtet man gleichzeitig mehrere benachbarte Areale, fällt auf, dass sich die Wahrscheinlichkeitskarten teilweise überlappen und ein Voxel eine Wahrscheinlichkeit für mehrere Areale besitzt. „Aus diesem Grund berechneten wir zusätzlich maximale Wahrscheinlichkeitskarten (MPM) (Eickhoff et al., 2005). Dafür wurde jeder Voxel nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip dem Areal mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zugeordnet. Durch die MPMs können die Areale also in einer zusammenhängenden, nicht überlappenden Karte visualisiert werden und ermöglichen weiterhin eine bessere Vergleichbarkeit mit funktionellen Befunden, da jeder Voxel nur einem Areal zugeordnet ist. Alle Areale sind öffentlich über die EBRAINS Plattform<sup>1</sup> oder den Julich-Brain *Zytoviewer*<sup>2</sup> verfügbar. Darüber hinaus wurden alle MPMs im Freesurfer Referenzraum als Oberflächenkarte rekonstruiert<sup>3</sup>“ (Quabs et al., 2022).

---

<sup>1</sup> <https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas/>

<sup>2</sup> <https://jubrain.fz-juelich.de/apps/cytoviewer2/cytoviewer-maintenance.php##mitte>

<sup>3</sup> [https://atlases.ebrains.eu/viewer/#/a:juelich:iav:atlas:v1.0.0:1/t:minds:core:referencespace:v1.0.0:tmp-fsaverage/p:minds:core:parcellationatlas:v1.0.0:94c1125b-b87e-45e4-901c-00daee7f2579-290/@:0.0.0.-W000..2\\_6TiA.-4Cb8.-IA5k.2\\_LJAn..3q8-.0.0.0..1](https://atlases.ebrains.eu/viewer/#/a:juelich:iav:atlas:v1.0.0:1/t:minds:core:referencespace:v1.0.0:tmp-fsaverage/p:minds:core:parcellationatlas:v1.0.0:94c1125b-b87e-45e4-901c-00daee7f2579-290/@:0.0.0.-W000..2_6TiA.-4Cb8.-IA5k.2_LJAn..3q8-.0.0.0..1)

### 3 Ergebnisse

„Wir identifizierten insgesamt fünf neue Areale in der posterioren und dorsal anterioren Inselrinde. Jedes Areal zeigte unterschiedliche mikrostrukturelle Eigenschaften. Besonders die Präsenz und Dichte der Schicht IV eignete sich wie schon in vorherigen Kartierungen beschrieben als übergeordnetes Kriterium zur Klassifizierung der Areale (siehe Kapitel 1.3). Somit konnten wir drei unterschiedliche Arealtypen identifizieren: (i) Areale mit einer deutlich ausgeprägten Schicht IV wurden als granulär klassifiziert (Ig3), (ii) Areale mit einer schwachen Ausprägung und einem inkonsistenten Verlauf der Schicht IV wurden als dysgranulär eingestuft (Id4, Id5, Id6), (iii) Areale mit einer nicht erkennbaren Schicht IV waren agranulär (Ia1). Die Nomenklatur der Areale orientiert sich an dieser Einteilung, wobei **I** für Insula, **g** für granulär, **d** für dysgranulär und **a** für agranulär steht“ (Quabs et al., 2022). Areale ähnlicher Granularität konnten zusätzlich anhand weiterer mikrostruktureller Kriterien differenziert werden und wurden dementsprechend nummeriert. Die Reihenfolge der bereits kartierten Areale Id2 und Id3 (Kossakowski, 2012) wurde getauscht, um eine topografisch sinnvolle Nummerierung beizubehalten. Das ehemalige Areal Id2 wird also in dieser Arbeit und dem Julich-Brain Atlas fortan unter dem Namen Id3 beschrieben und das Areal Id3 unter dem Namen Id2. Beide Areale wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit überarbeitet. Die aktualisierten Wahrscheinlichkeitskarten, Volumendaten und die topografische Lage werden in den Kapiteln 3.4, 3.6 und 3.7 ergänzend besprochen.

#### 3.1 Mikrostrukturelle Eigenschaften der insulären Areale

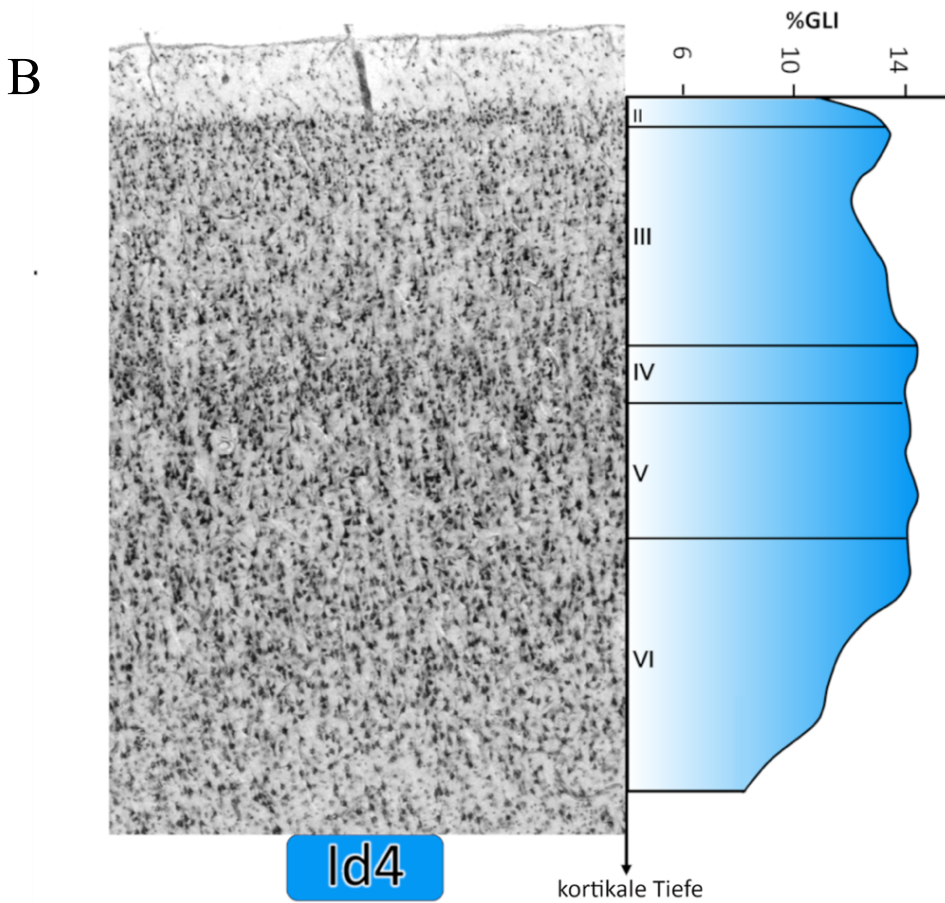
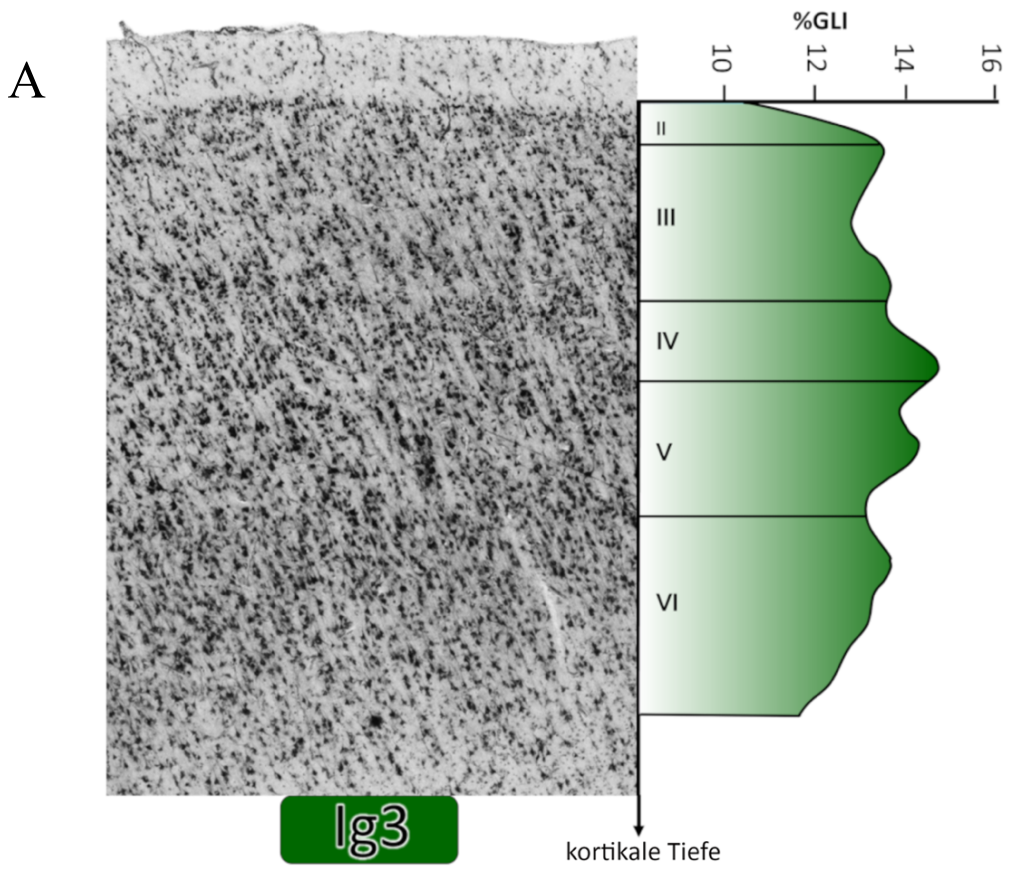
„Das Areal **Ig3** (Abb. 10A) wird vor allem durch eine stark ausgeprägte Schicht IV und eine dünne aber kompakte Schicht II charakterisiert. Die Schichten III und V zeigten ein homogenes Verteilungsmuster mit ähnlicher Zellgröße ohne Differenzierung in weitere Unterschichten. Die Lamina multiformis war die breiteste Schicht des Areals und zeigte ebenfalls ein homogenes Verteilungsmuster der Zellkörper. Während die einzelnen Schichten untereinander klar voneinander abgrenzbar waren, zeigte sich zwischen Schicht VI und der weißen Substanz ein fließender, unscharf abgrenzbarer Übergang. Das dysgranuläre Areal **Id4** (Abb. 10B) zeichnete sich durch eine homogene Schicht V mit vergleichsweise großen Pyramidenzellen und eine breite Schicht III aus, welche sich anhand von kleinen bis mittelgroßen, locker gepackten Neuronen in der Schicht IIIa und IIIb und einer prominenten Schicht IIIc mit großen Pyramidenzellen weiter unterteilen

ließ. Die Lamina II war dicht und gut von der Schicht IIIa abzugrenzen. Die Schicht IV hingegen war insgesamt nur schwach ausgeprägt und nicht mehr eindeutig von der Schicht III und V zu differenzieren. Auch die breite, homogene Schicht VI zeigte einen unscharfen Übergang zu Schicht V sowie der weißen Substanz.

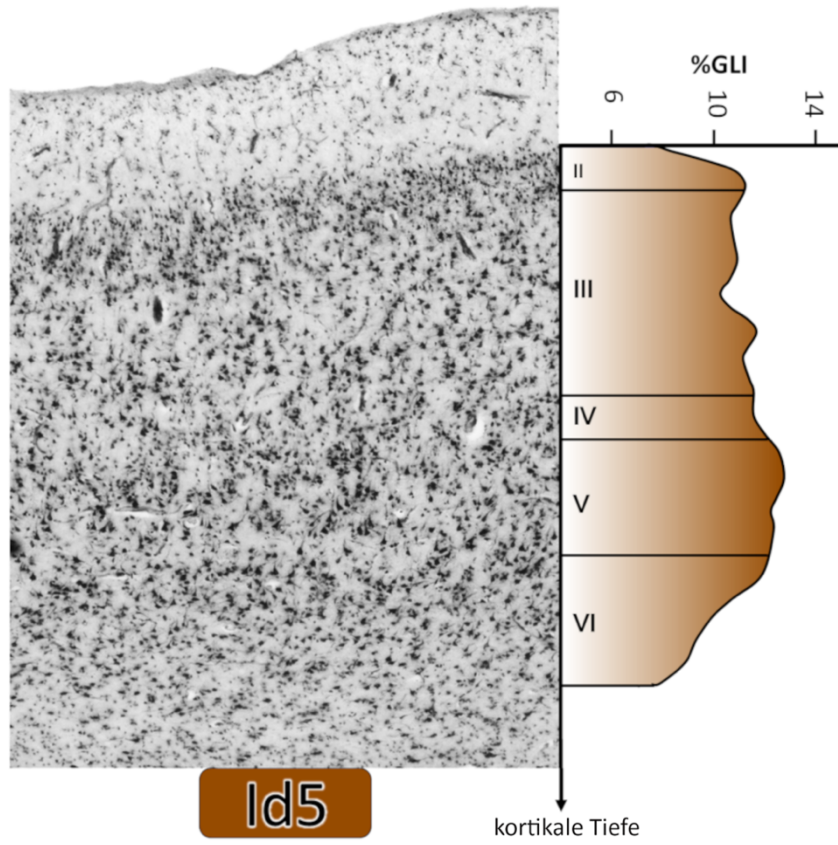
Areal **Id5** (Abb. 10C) fiel besonders durch ein schichtenübergreifendes, locker gepacktes, homogenes Verteilungsmuster auf. Im Gegensatz zu den anderen Arealen war keine Schicht besonders prominent ausgeprägt oder zeigte weitergehende zytoarchitektonische Charakteristika wie zum Beispiel auffällige Zellmorphologien. Die Schichten waren gut voneinander abgrenzbar. Auf eine dünne Lamina II folgte eine breite Lamina III, welche insgesamt auch die breiteste Schicht in dem Areal repräsentierte. Die Körnerzellen in Schicht IV waren im Vergleich zu den anderen dysgranulären Arealen nur sehr schwach ausgeprägt und kaum noch erkennbar. Schicht V und VI waren beide schmal und Schicht VI ließ sich gut von der weißen Substanz differenzieren.

Areal **Id6** (Abb. 10D) nahm eine Sonderstellung unter den Arealen ein, da seine kontrastreiche Schicht V bereits bei makroskopischer Betrachtung des Hirnschnitts ohne lichtmikroskopische Vergrößerung als dünnes Band sichtbar war. Dieser Kontrast entstand durch eine sehr dichte, kräftig angefärbte Schicht Va, welche im Vergleich zu den ansonsten locker und homogen gepackten Schichten III, Vb und VI klar herausstach. Das GLI-Profil zeigte einen prominenten Peak bei Lamina Va, der die GLI-Werte der anderen Schichten deutlich überstieg. Die Schicht II war dünn und dicht gepackt, Schicht III breit und klar zu Lamina II abgrenzbar. Die dysgranuläre Schicht IV war zwischen den Schichten III und V nicht mehr klar zu differenzieren im Gegensatz zu einer schmalen, gut abgrenzbaren Lamina VI.

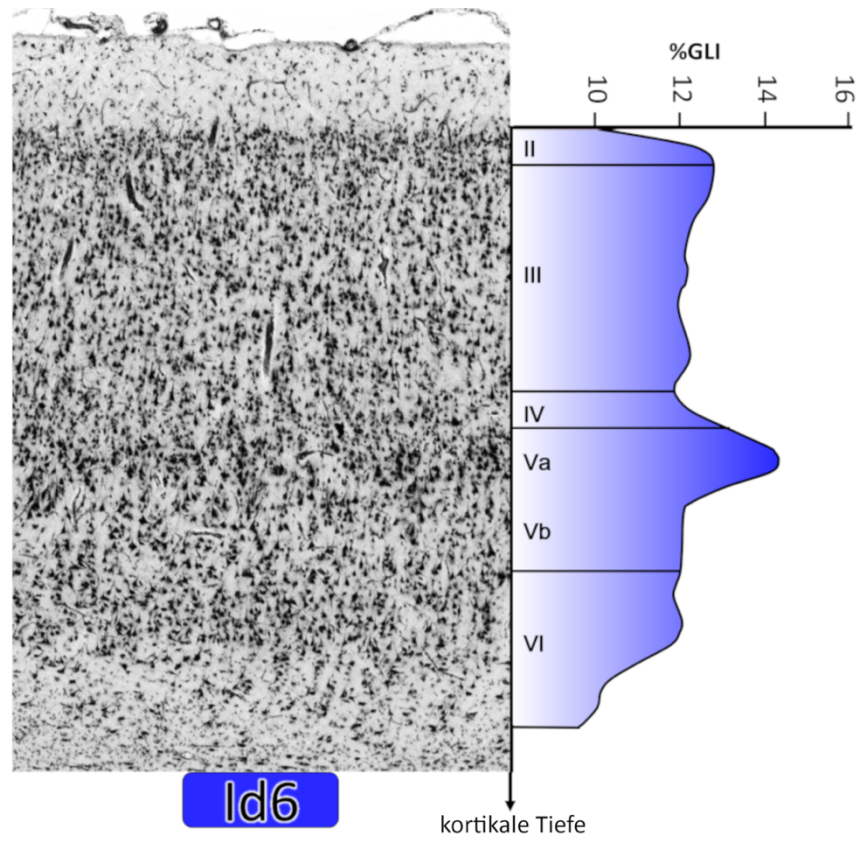
Das agranuläre Areal **Ia1** (Abb. 10E) unterschied sich von den anderen Arealen zunächst durch das Fehlen von Körnerzellen zwischen Lamina III und V. Eine Lamina granularis interna war folglich nicht vorhanden. Die Schicht V teilte sich ähnlich wie bei Areal Id6 in eine dichte Schicht Va und eine locker gepackte Schicht Vb auf. Die dünne, klar abgrenzbare Schicht VI zeigte eine ähnliche Dichte wie Lamina Va. Die höhere Dichte der beiden Schichten im Vergleich zu Lamina II, III und Vb war als histologisch sichtbares Doppelbandmuster in den inferioren Schichten erkennbar und zeigte sich im GLI-Profil als Doppelpick. Schicht II und III waren gut abgrenzbar und locker, homogen gepackt, wobei Schicht III die breiteste Schicht des Areals darstellte“ (Quabs et al., 2022).



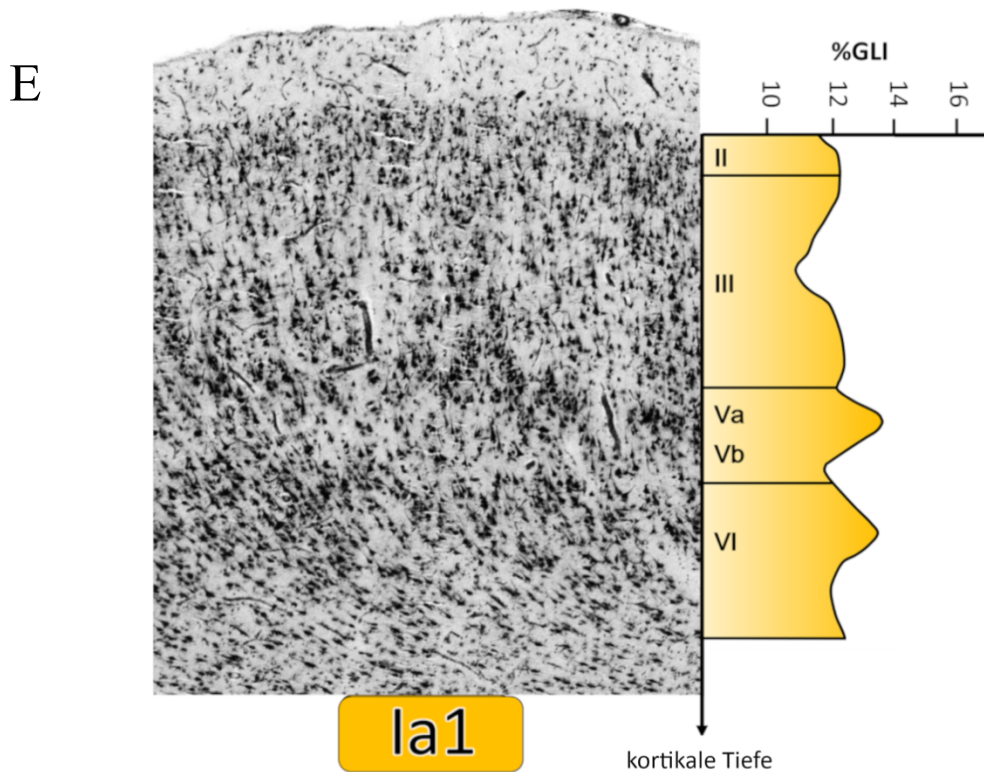
C



D





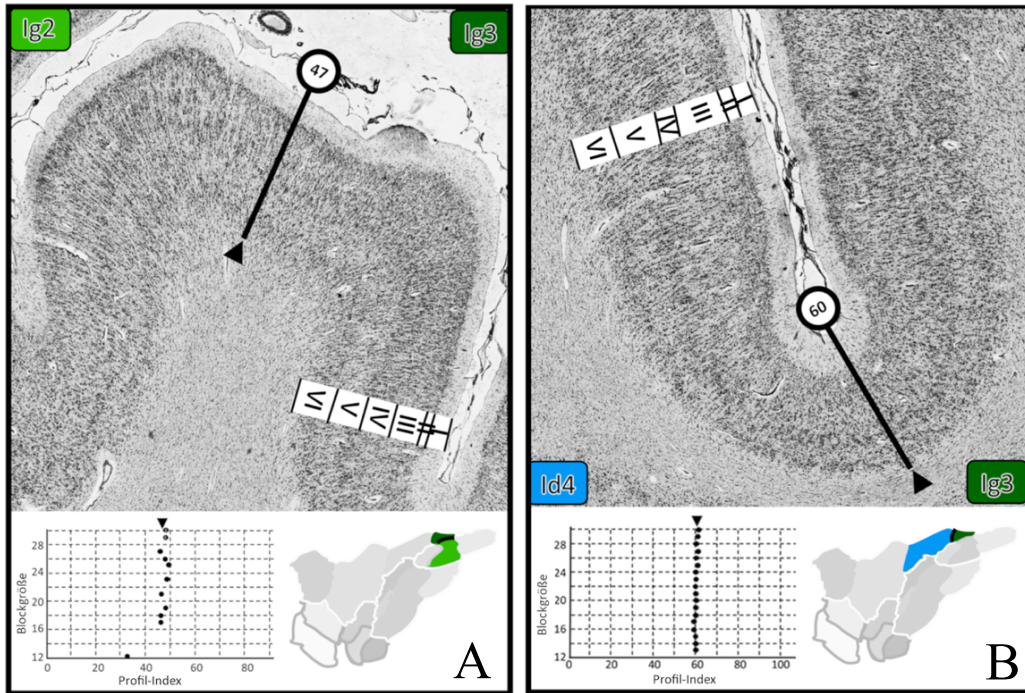


**Abbildung 10: Zytoarchitektur der neu kartierten Areale:** Exemplarisches Bild des mikrostrukturellen Aufbaus der neu kartierten Areale A) Ig3, B) Id4, C) Id5, D) Id6, E) Ia1.

Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.5)

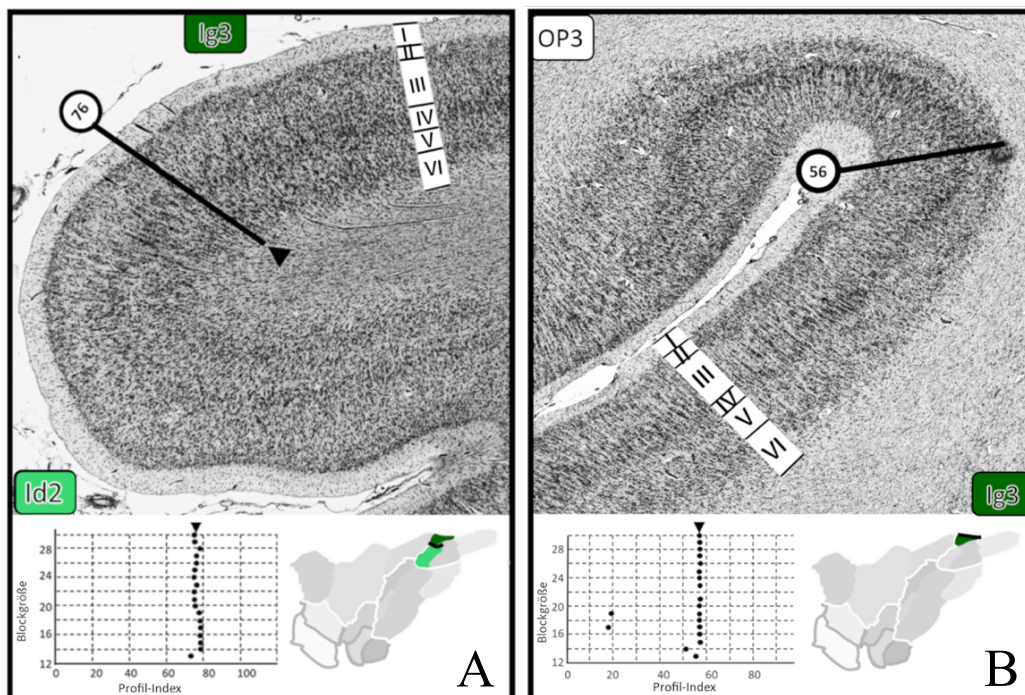
### 3.2 Grenzen zwischen den insulären Arealen und umliegenden Regionen

„Das granuläre Areal **Ig3** grenzte in posteriorer Richtung an das granuläre Areal Ig2 (Kurth et al., 2010b), welches sich vor allem durch eine breitere Schicht II und einen Größengradienten der Zellkörper in Schicht III von Areal Ig3 unterschied (Abb. 11A). Weiterhin war die Schicht IV und VI des Areals Ig2 (Kurth et al., 2010b) in deutlich erkennbaren kortikalen Säulen strukturiert, welche in Areal Ig3 nicht vorhanden waren. Das anterior angrenzende Areal Id4 (Abb. 11B) sowie das inferior lokalisierte Areal Id2 (Abb. 12A) (Kossakowski, 2012) konnten schon allein durch die wesentlich schwächer ausgeprägte Schicht IV von dem granulären Areal Ig3 separiert werden. Beide Areale zeigten zusätzlich eine breitere Schicht II sowie einen zellulären Größengradient in Schicht III, der sich deutlich von dem homogenen Verteilungsmuster der Schicht III in Areal Ig3 abgrenzte. In superiorer Richtung konnten wir weiterhin eine gemeinsame Grenze mit dem Areal OP3 (Abb. 12B) (Eickhoff et al., 2006) auf dem parietalen Operculum nachweisen. Die Areale konnten durch eine höhere Dichte der Lamina IV und eine breitere Schicht VI in Areal Ig3 differenziert werden.



**Abbildung 11: Mikrostrukturelle Grenze zwischen A) Areal Ig3/Ig2 (Kurth et al., 2010b) und B) Id4/Ig3:** Unten links ist ein Ameisenplot dargestellt. Jeder Punkt im Plot stellt ein signifikantes Maximum in der Distanzfunktion für die entsprechende Blockgröße dar. Die schematische Darstellung der Insel unten rechts verdeutlicht die topografische Lage der jeweiligen Grenze.

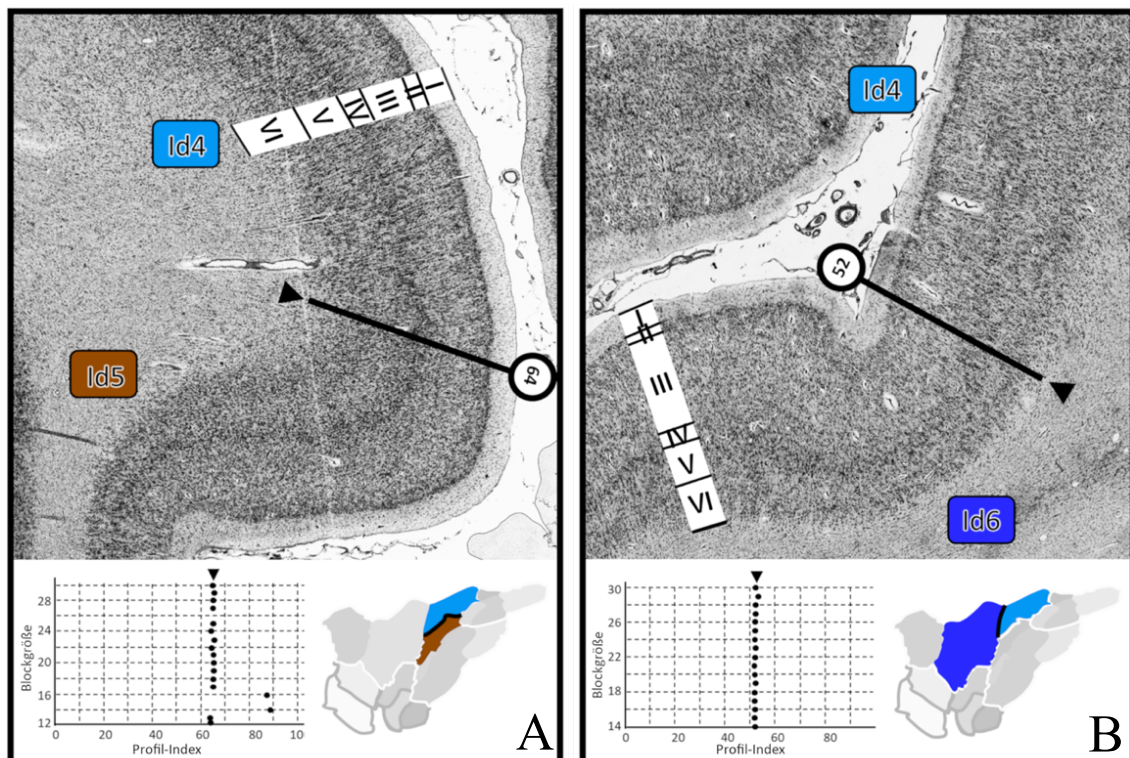
Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.7B, Supplements 2A)



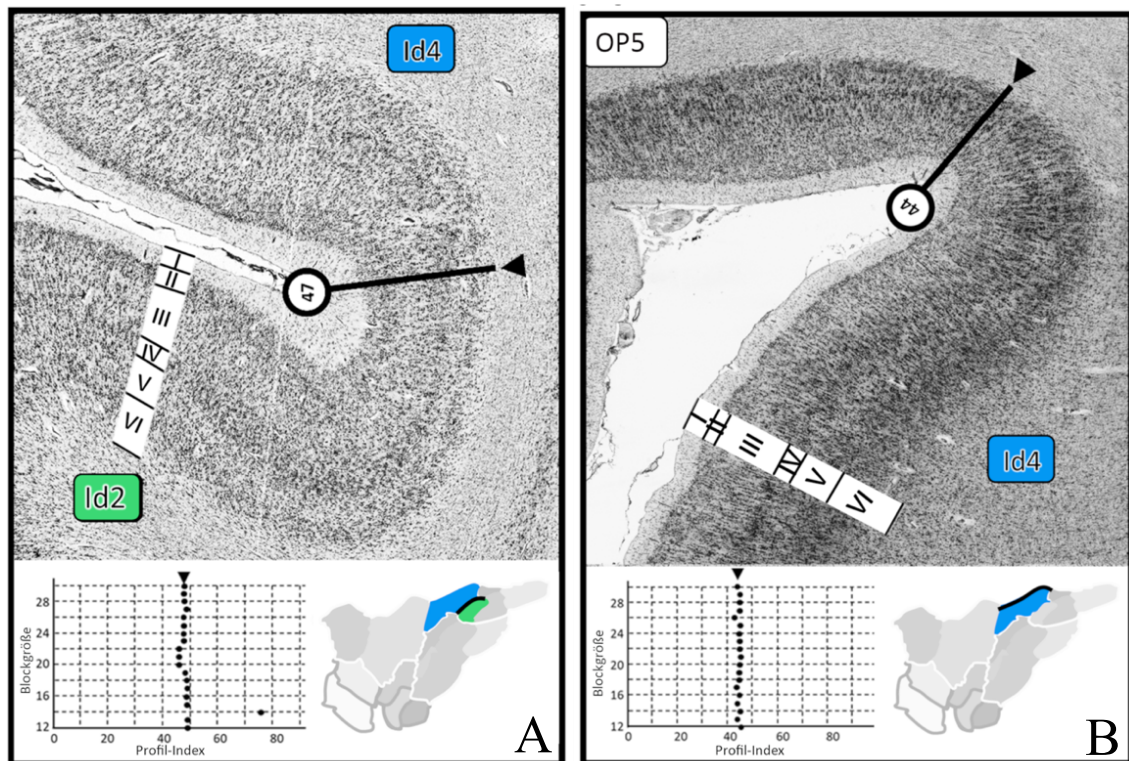
**Abbildung 12: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal A) Ig3/Id2 (Kossakowski, 2012) und B) OP3 (Eickhoff et al., 2006)/Ig3:** Für die Abbildungslegende siehe Abb. 11.

Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.6B, Supplements 3C)

Das dysgranuläre Areal **Id4** grenzte neben dem oben beschriebenen Areal Ig3 auch an die Areale Id6, Id5, Id2 (Kossakowski, 2012) und OP5 (Unger et al., 2020a) an. Areal Id5 zeigte besonders in den supragranulären Schichten eine geringere Dichte als Areal Id4 und teilte sonst auch keine der mikrostrukturellen Besonderheiten von Areal Id4 wie zum Beispiel einen zellulären Größengradient in Schicht III (Abb. 13A). Mittels Mahalanobis Distanz konnten wir auch eine Grenze zu dem anterior lokalisierten Areal Id6 an Profil Nummer 52 nachweisen. Das Areal Id6 zeigte ebenso wie Areal Id5 keinen zellulären Größengradient in Schicht III und konnte darüber hinaus durch seine prominente Schicht Va von Areal Id4 abgegrenzt werden (Abb. 13B). Das in posteriorer Richtung anschließende Areal Id2 (Kossakowski, 2012) zeigte zwar einen ähnlichen Aufbau der Schicht III, konnte jedoch durch eine breitere Schicht II und kleinere Pyramidenzellen in der Schicht V differenziert werden (Abb. 14A). An der superioren Grenze zu Areal OP5 (Unger et al., 2020a) nahm vor allem die Dichte in Schicht IV zu und die Breite und Dichte in Schicht VI ab, was Areal Id4 und OP5 (Unger et al., 2020a) voneinander separierte (Abb. 14B).

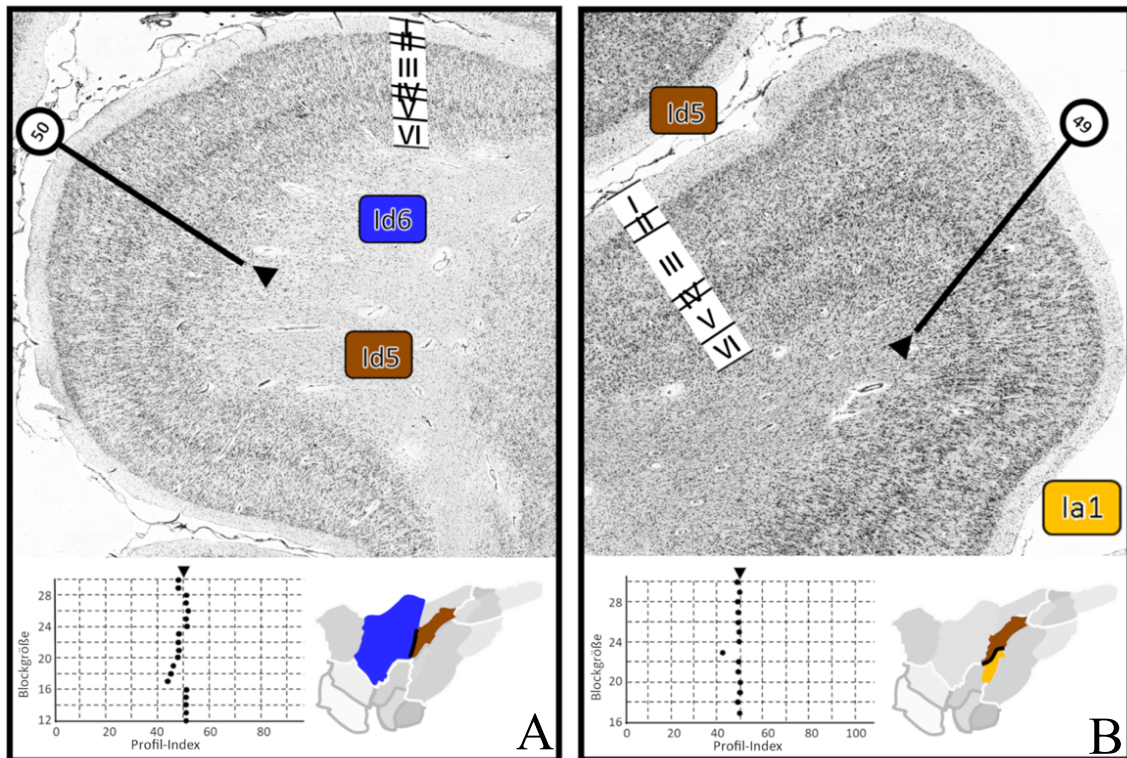


**Abbildung 13: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal A) Id4/Id5 und B) Id4/Id6:** Für die Abbildungslegende siehe Abb. 11. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.7C, Abb.8B).



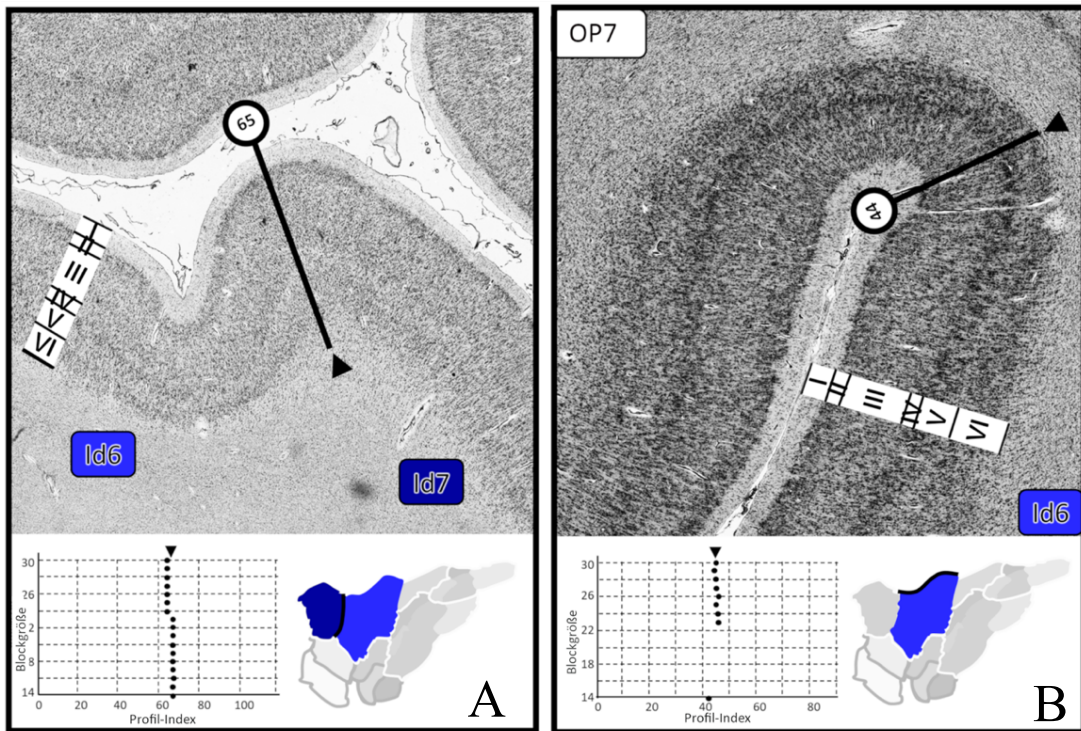
**Abbildung 14: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal A) Id2 (Kossakowski, 2012)/Id4 und B) OP5 (Unger et al., 2020a)/Id4.** Für die Abbildungslegende siehe Abb. 11. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.6C, Abb.7A)

Das dysgranuläre Areal **Id5** war neben Areal Id4 umgeben von Areal Id6, Id2 und Id3 (Kossakowski, 2012) sowie Ia1. Während das anterior lokalisierte Areal Id6 durch eine höhere Dichte in den supragranulären Schichten und die deutlich prominente Schicht Va von Areal Id5 abgegrenzt werden konnte (Abb. 15A), unterschieden sich die posterior lokalisierten Areale Id2 und Id3 (Kossakowski, 2012) vor allem durch eine höhere zelluläre Dichte in den infragranulären Schichten. Areal Id2 (Kossakowski, 2012) konnte zusätzlich durch den zellulären Größengradient in Lamina III differenziert werden, während Areal Id3 anders als Areal Id5 eine sehr prominente Lamina V zeigte. Die Lamina pyramidalis interna war bei Areal Id5 im Vergleich zu den umgebenden dysgranulären Arealen außerdem am schwächsten ausgeprägt. An der inferioren Grenze zu Areal Ia1 löste sich die Lamina IV dann schließlich ganz auf (Abb. 15B, an Profilposition 49). Weiterhin war das Areal Ia1 durch das charakteristische Doppelppeak im GLI-Profil in Lamina Va und VI eindeutig von Areal Id5 zu unterscheiden.

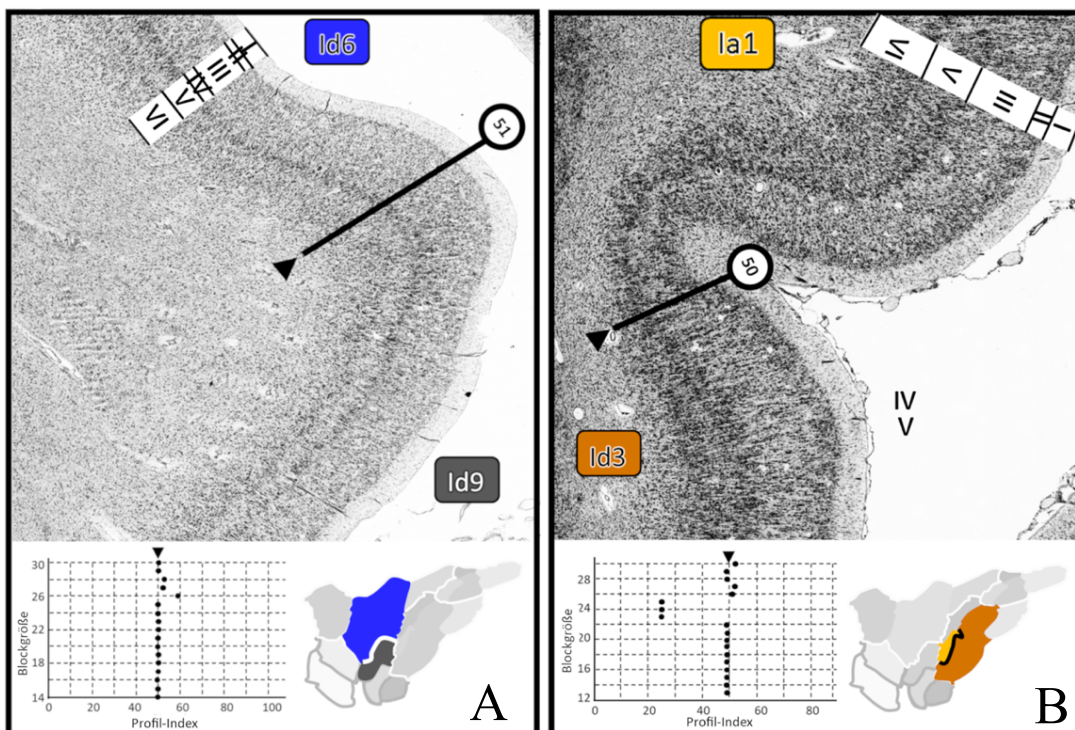


**Abbildung 15: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal A) Id5/Id6 und B) Id5/Id1:** Für die Abbildungslegende siehe Abb.11. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.9C, Supplements 3A)

Areal **Id6** konnte durch die prominente Schicht Va neben Areal Id5 und Id4 ebenfalls von Areal Id7 (Abb. 16A) (Grodzinsky et al., 2020), OP7 (Abb. 16B) (Unger et al., 2020b) und Id9 (Abb. 17A) (Hein et al., 2021a) differenziert werden. An der superioren Grenze von Areal Id6 zu Areal OP7 (Unger et al., 2020b) löste sich das homogene Verteilungsmuster in Schicht III auf und wurde durch einen zellulären Größengradient ersetzt. Das anterior angrenzende Areal Id7 (Grodzinsky et al., 2020) zeigte eine deutlich dichtere, tiefe Lamina III und eine prominenter ausgeprägte Schicht VI. Zu dem inferior lokalisierten Areal Id9 (Hein et al., 2021a) konnten an Profilposition 51 eine Grenze nachgewiesen werden (Abb. 17A). Areal Id9 (Hein et al., 2021a) zeigte im Vergleich eine diskontinuierliche Lamina II, eine schwächer ausgeprägte Lamina IV und spezielle bipolare Neurone (Allman et al., 2010) in Lamina V, welche in Areal Id6 nicht zu finden waren.

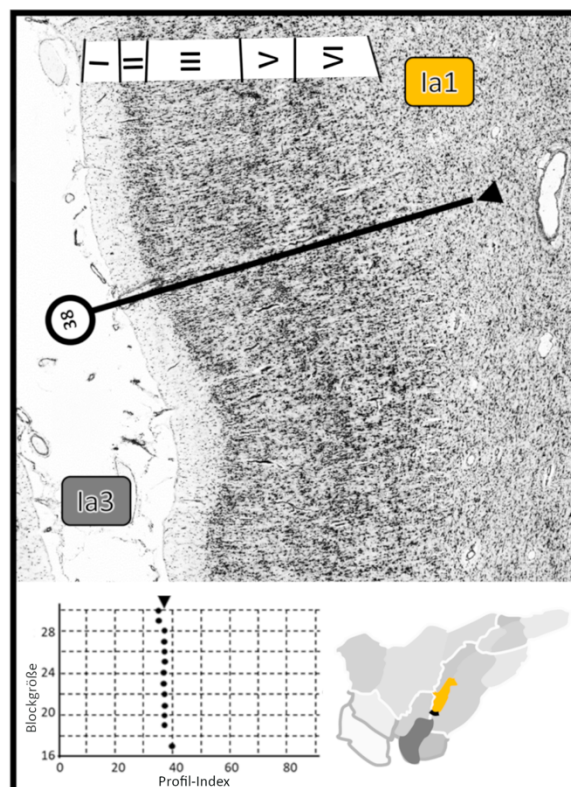


**Abbildung 16: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal A) Id6/Id7 und B) Id6/OP7 (Unger et al., 2020b):** Für die Abbildungslegende siehe Abb. 11. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.8A, Supplements 3B)



**Abbildung 17: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal A) Id6/Id9 (Hein et al., 2021a) und B) Ia1/Id3 (Kossakowski, 2012):** Für die Abbildungslegende siehe Abb. 11. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.8C, Abb.9A)

Das agranuläre Areal **Ia1** konnte bereits durch seine nicht vorhandene Lamina pyramidalis interna gut von den umgebenden dysgranulären Arealen Id3 (Kossakowski, 2012), Id5, und Id9 (Hein et al., 2021a) separiert werden. Die charakteristischen bipolaren Neurone aus dem anterior benachbarten Areal Id9 (Hein et al., 2021a) waren in Areal Ia1 sowie bei Areal Id6 nicht nachweisbar. Außerdem zeigte die Lamina II in Areal Ia1 einen deutlich kontinuierlicheren Verlauf. Das bereits erwähnte charakteristische Doppelpeak der Lamina Va und VI im GLI-Profil erlaubte eine weitere Differenzierung zu Areal Id9 (Hein et al., 2021a) ebenso wie zu Areal Id5 (Abb. 15B) und dem posterior lokalisierten Areal Id3 (Abb. 17B) (Kossakowski, 2012). Areal Id3 (Kossakowski, 2012) zeigte zudem eine deutlich höhere Zelldichte in den infragranulären Schichten. Das ebenfalls agranuläre, inferior gelegene Areal Ia3 (Hein et al., 2021b) konnte wiederum durch eine Auflösung des charakteristischen Doppelpicks im GLI-Profil von Areal Ia1 unterschieden werden (Abb. 18)“ (Quabs et al., 2022).



**Abbildung 18: Mikrostrukturelle Grenze zwischen Areal Ia1/Ia3 (Hein et al., 2021b):** Für die Abbildungslegende siehe Abb. 11. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.9B)

### 3.3 Clusteranalyse

„Die Untersuchung struktureller Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen allen bisher kartierten insulären Arealen mittels hierarchischer Clusteranalyse ergab eine Dreiteilung der posterioren und dorsal anterioren Inselrinde in ein i) granuläres- dysgranuläres, superiores posteriores Cluster in der superioren posterioren Inselrinde, ii) dysgranuläres- agranuläres, inferiores posteriores Clusters in der inferioren posterioren Inselrinde und iii) dysgranuläres, dorsales anteriores Cluster, welches auf dem oberen Anteil des posterioren, mittleren und anterioren kurzen Gyrus der Insel lokalisiert ist (Abb. 19A). Der Sulcus centralis insulae bildete dabei eine mikrostrukturelle Grenze zwischen den Clustern der posterioren und anterioren Inselrinde, wobei das Areal Id5 im Sulcusgrund lokalisiert ist und dieser daher noch teilweise der posterioren Insel zugeschrieben wird.

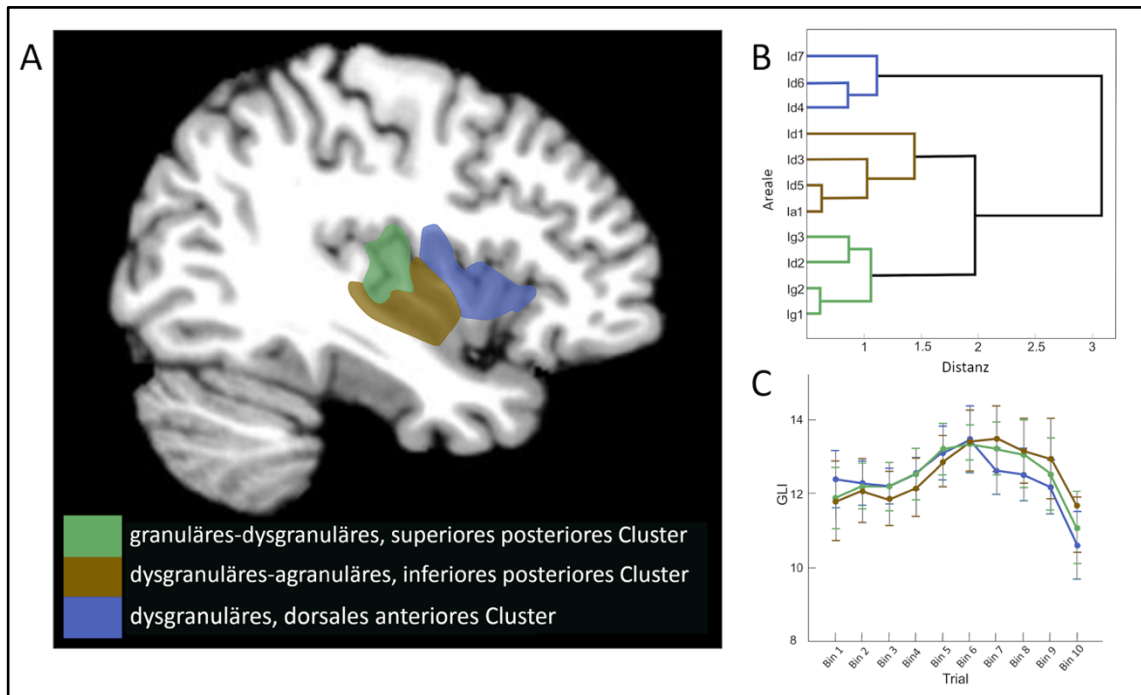
Das **granuläre-dysgranuläre, superiore posteriores Cluster** besteht aus den Arealen Ig1 (Kurth et al., 2010b), Ig2 (Kurth et al., 2010b), Ig3 und Id2 (Kossakowski, 2012). Die granulären Areale Ig1 (Kurth et al., 2010b), Ig2 (Kurth et al., 2010b) und Ig3 wiesen dabei alle eine prominente Lamina pyramidalis interna auf. Diese war in Areal Id2 (Kossakowski, 2012) deutlich geringer ausgeprägt. Besonders in den infragranulären Schichten zeigte sich jedoch eine große strukturelle Ähnlichkeit, vor allem mit Areal Ig3. Areal Ig1 (Kurth et al., 2010b) hingegen zeigte eine größere Nähe zu Areal Ig2 (Kurth et al., 2010b) und formte mit diesem ein eigenes *Subcluster* (Abb. 19B). Im Vergleich mit dem *Subcluster* Ig3/Id2 (Kossakowski, 2012) waren die Schichten II und III in den Areale Ig1/Ig2 (Kurth et al., 2010b) breiter angelegt.

Das **dysgranuläre-agranuläre, inferiore posteriores Cluster** besteht aus den Arealen Id1 (Kurth et al., 2010b), Id3 (Kossakowski, 2012), Id5 und Ia1. Die Analyse der cluster-gemittelten GLI-Profile ließ erkennen, dass die supragranulären Schichten dieses Clusters weniger stark ausgeprägt waren im Vergleich mit dem granulären-dysgranulären, superioren posterioren und dem dysgranulär, dorsal anterioren Cluster (Abb. 19C). Die infragranulären Schichten hingegen wiesen im Mittel höhere GLI-Werte auf, besonders im direkten Vergleich mit dem dysgranulär, dorsal anterioren Cluster. Das Areal Ia1 mit seinem charakteristischen Doppelpeak in Lamina Va und VI war am ähnlichsten zu Areal Id5. Areal Id1 (Kurth et al., 2010b) zeigte insgesamt die größte euklidische Distanz innerhalb des Clusters und war damit den anderen Arealen am unähnlichsten.

Das **dysgranuläre, dorsale anteriore Cluster** besteht aus den Arealen Id4, Id5 und Id6. Im gemittelten GLI Profil fällt eine deutlich geringere Dichte der infragranulären Schich-



ten im Vergleich zu den Clustern der posterioren Insel auf. Die Areale Id4 und Id6 haben eine kleinere Euklidische Distanz zueinander als zu Areal Id7 (Grodzinsky et al., 2020) (Abb. 19B). Areal Id4 und Id6 bilden daher ein gemeinsames *Subcluster*“ (Quabs et al., 2022).



**Abbildung 19: Clusteranalyse der insulären Areale:** A) Übersicht der drei Cluster. B) Das Dendrogramm. C) Das gemittelte GLI-Profil für jedes Cluster. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.10)

### 3.4 Volumenanalyse

„Die Ergebnisse der korrigierten, gemittelten Volumina aller Areale und die dazugehörigen Variabilitätskoeffizienten werden in Tabelle 2 dargestellt. Die Analyse zeigte, dass Areal Id6 mit Abstand das größte Areal war mit einem mittleren Volumen von 1268.9 +/- 255.6 mm<sup>3</sup> (links) und 1239.1 +/- 267.7 mm<sup>3</sup> (rechts). Das kleinste Areal war Areal Ia1 mit einem korrigierten mittleren Volumen von 150.6 +/- 52.6 mm<sup>3</sup> (links) und 173.9 +/- 54.8 mm<sup>3</sup> (rechts). Die anderen Areale variierten zwischen einem mittleren Volumen von 228 mm<sup>3</sup> und 446 mm<sup>3</sup>“ (Quabs et al., 2022). Die geringste Volumenvariabilität zeigte das Areal Id6 mit einem Variationskoeffizienten von 0.2 (links) und 0.22 (rechts). Die Areale Id2 (Kossakowski, 2012) auf der rechten Hemisphäre und Ig3 auf der linken Hemisphäre hatten mit einem Variationskoeffizienten von 0.6 und 0.54 die höchste Variabilität. Die größeren Areale wie Areal Id6 oder Id3 (Kossakowski, 2012) wiesen also insgesamt eine geringere Volumenvariabilität auf. „Der Permutationstest detektierte

weder geschlechtsspezifische noch signifikante interhemisphärische Unterschiede zwischen den Volumina der Areale“ (Quabs et al., 2022).

Areal	korrigiertes mittleres Volumen [mm <sup>3</sup> ] ± SD		Variationskoeffizient	
	linke Hemisphäre	rechte Hemisphäre	linke Hemisphäre	rechte Hemisphäre
Ig3	228,4 ± 123,1	254,4 ± 105,2	0,54	0,41
Ia1	150,6 ± 52,6	173,9 ± 54,8	0,35	0,32
Id2	324,3 ± 133,4	315,8 ± 189,4	0,41	0,6
Id3	427,7 ± 109,7	446,4 ± 120,67	0,26	0,27
Id4	432,7 ± 177,9	410,2 ± 178,7	0,41	0,44
Id5	412,1 ± 157,8	448,4 ± 147,7	0,38	0,33
Id6	1268,9 ± 255,6	1239,1 ± 267,7	0,2	0,22

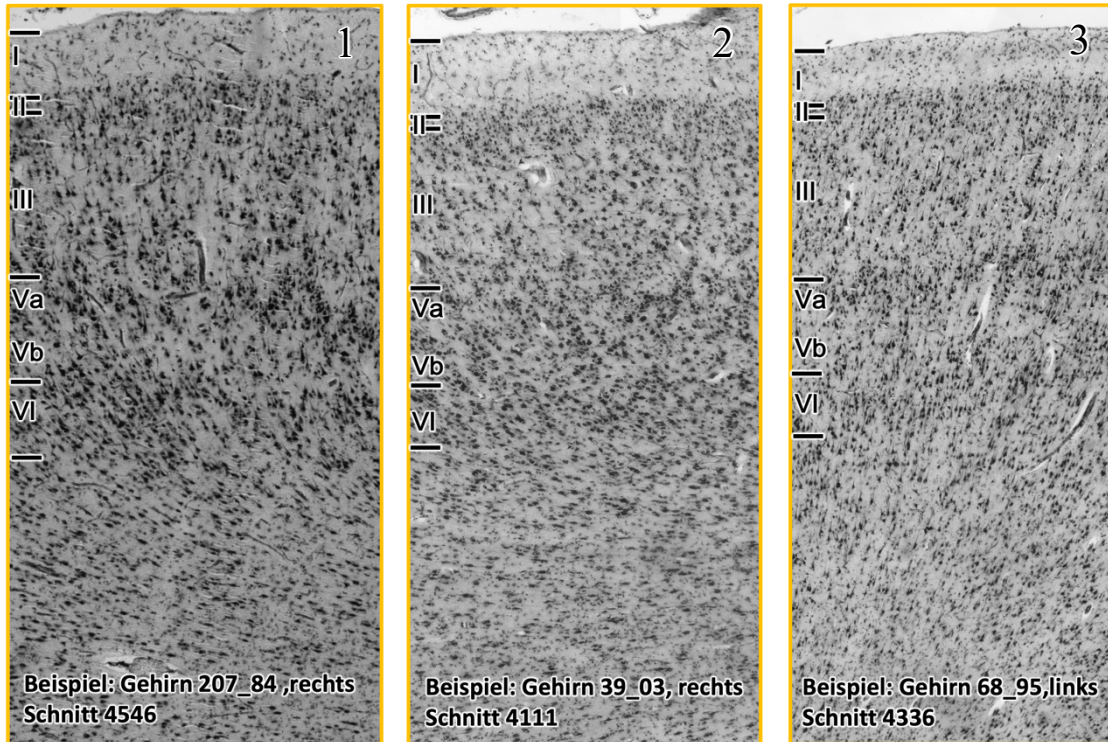
**Tabelle 2: Volumen und Variationskoeffizient der insulären Areale:** Dargestellt ist das korrigierte mittlere Volumen (mm<sup>3</sup>) mit der dazugehörigen Standardabweichung sowie der Variationskoeffizienten des Volumens für jedes Areal. Quelle: (modifiziert nach Quabs et al., 2022, Tabelle 3)

### 3.5 Zytoarchitektonische Variabilität der Areale

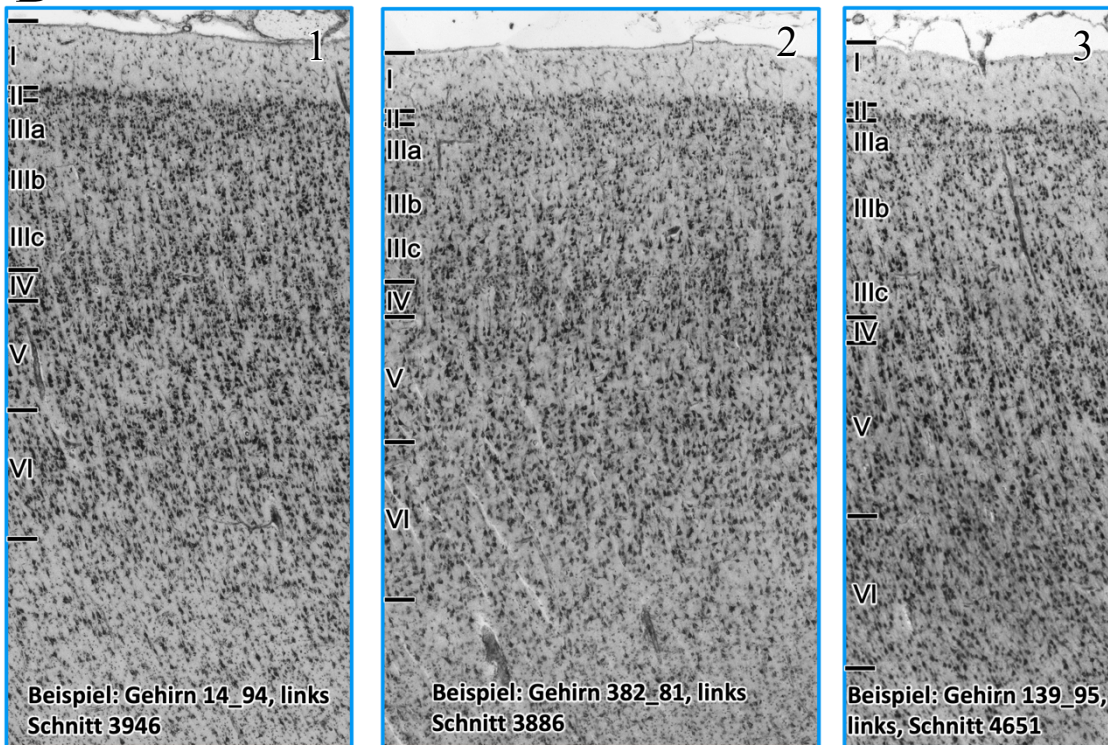
Die zytoarchitektonischen Eigenschaften und die Relation der Schichten zueinander waren konsistent über alle 14 Gehirne hinweg zu finden, wohingegen die Gesamtdichte der Areale zwischen den Gehirnen variierte (Abb. 20). So zeigte sich beispielsweise, dass das Areal Ia1 in Gehirn 207\_84 (Abb. 20A1) eine geringere Dichte über alle Schichten hinweg aufwies als im Gehirn 68\_95 (Abb. 20A3). Das Verhältnis der Schichten zueinander und somit der mikrostrukturelle Aufbau des Areals blieb aber über alle Gehirne hinweg erhalten. So war das Areal Ia1 in allen Gehirnen agranulär und zeigte ein charakteristisches Doppelbandmuster, welches durch den Kontrast zwischen einer dicht gepackten Schicht Va und VI zu einer locker gepackten Schicht Vb hervorgerufen wurde (vgl. Abb. 20A1-3). Auch für die anderen Areale blieben die mikrostrukturellen Charakteristika über alle Gehirne erhalten. So war in Areal Id4 über alle Gehirne hinweg beispielsweise eine Abstufung der Zellkörpergröße in Schicht III zu beobachten (vgl. Abb. 20B1-3). Areal Id5 zeigte in allen Gehirnen ein locker gepacktes, homogenes Verteilungsmuster in allen Schichten (vgl. Abb. 20C1-3), wobei zum Beispiel in Gehirn 146\_86 (Abb. 20 B2) eine höhere Gesamtdichte des Areals im Vergleich zu Gehirn 39\_03 zu erkennen war (Abb. 20B1). Das Areal Id6 konnte vor allem wegen des starken Kontrasts zwischen einer dichten Schicht Va und einer locker gepackten Schicht Vb in allen Gehirnen zuverlässig identifiziert werden (vgl. Abb. 20D1-3). Auch hier zeigten sich Unterschiede in der Gesamtdichte des Areals (vgl. Abb. 20D2 und 20D3). Das Areal Ig3 wies ebenfalls Unterschiede in der Gesamtdichte auf (vgl. Abb. 20E1 und 20E2), konnte

aber ansonsten sicher in allen Gehirnen durch eine granuläre Schicht IV und eine homogene Schicht III und V von den umliegenden Arealen abgegrenzt werden.

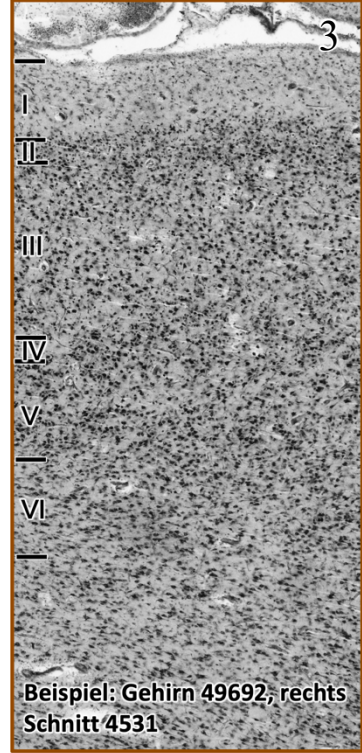
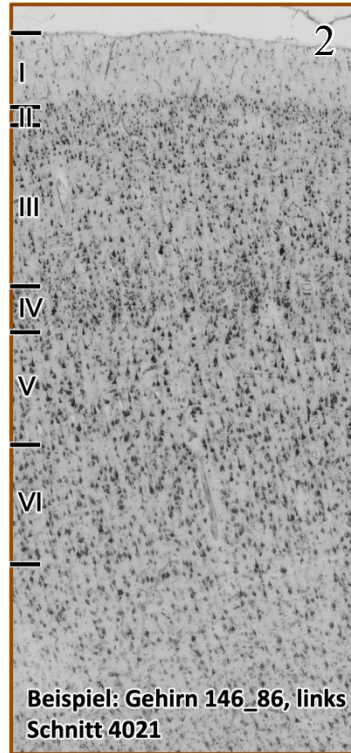
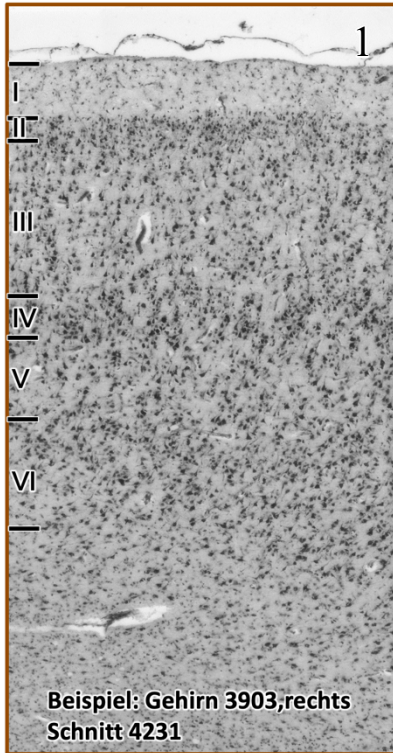
## A



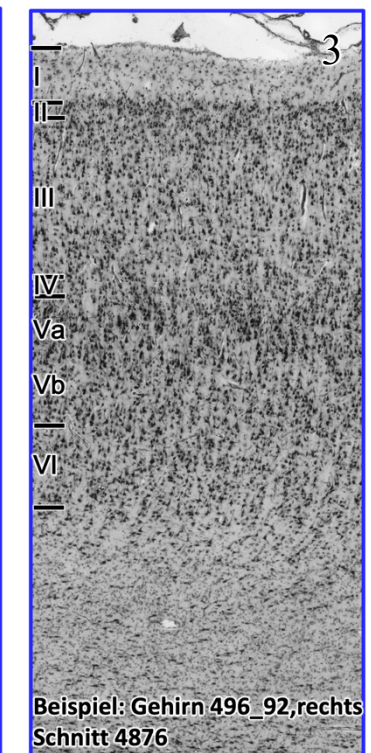
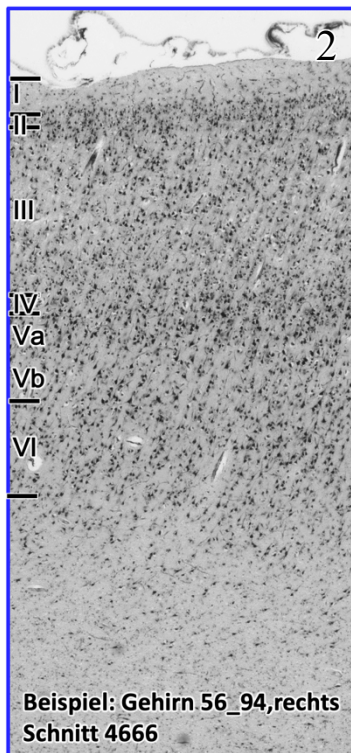
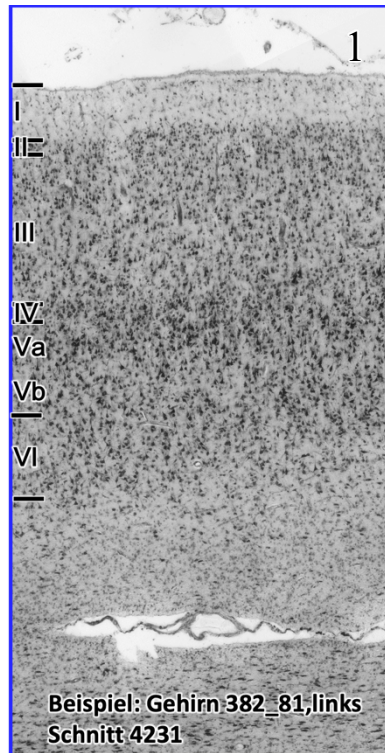
## B



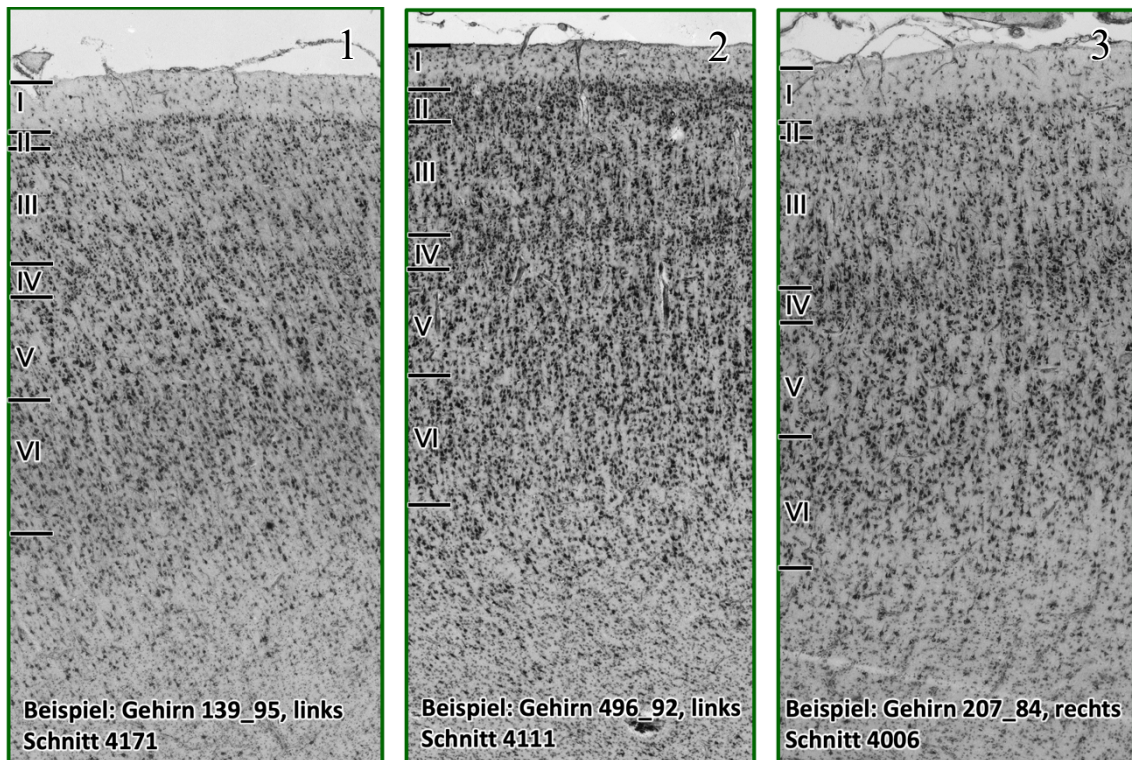
C



D



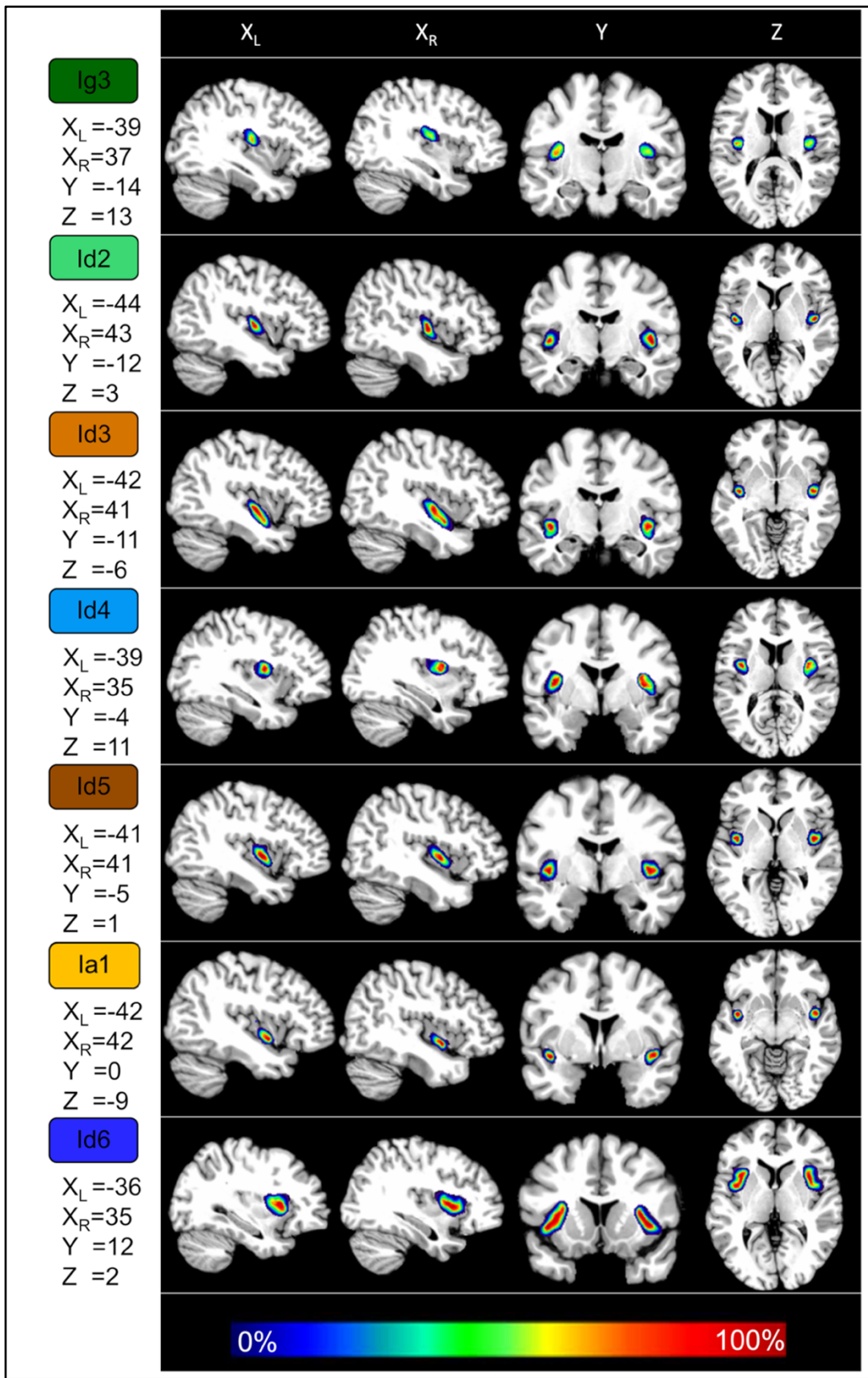
## E



**Abbildung 20: Strukturelle Variabilität der zytoarchitektonischen Areale:** Die Gesamtdichte der Areale A) Ia1, B) Id4, C) Id5, D) Id6, E) Ig3 konnte zwischen den einzelnen Gehirnen variieren. Die Relation der Schichten zueinander und der mikrostrukturelle Aufbau eines Areals blieb jedoch über alle Gehirne hinweg erhalten. Quelle: (modifiziert nach Quabs et al., 2022, Supplements 1)

### 3.6 Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Raum

„Für jedes Areal wurde eine Wahrscheinlichkeitskarte im MNI-Referenzraum berechnet und auf das Colin-27 Gehirn (Holmes et al., 1998) und das ICBM 2009c Nonlinear Asymmetric Gehirn (Fonov et al., 2009, 2011; Evans et al., 2012) registriert. Die Wahrscheinlichkeitskarten geben Auskunft über die interindividuelle Variabilität und die Lokalisation der Areale im stereotaktischen Raum (Abb. 21)“ (Quabs et al., 2022). Die Farbcodierung in der NIH Farbskala repräsentiert dabei für jeden Voxel die Häufigkeit, wie oft das entsprechende Areal über alle berücksichtigten Gehirne in diesem Voxel gefunden wurde. Die Kernbereiche sind in Gelb bis Rot eingefärbt und zeigen somit, dass das entsprechende Areal in diesem Voxel in vielen Gehirnen präsent war. Die Randbereiche hingegen sind in Grün bis Blau eingefärbt und zeigen, dass das entsprechende Areal in diesem Voxel nur in wenigen Gehirnen lokalisiert war.



**Abbildung 21: Wahrscheinlichkeitskarten der insulären Areale:** Dargestellt sind Ig3, Id4, Id5, Id6, Ia1 und die überarbeiteten Areale Id2 und Id3 (Kossakowski, 2012). Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.12)

Die Schwerpunktkoordinaten für jedes Areal werden in Tabelle 3 dargestellt. Abbildung 22 veranschaulicht die Variabilität jedes Areals getrennt nach linker und rechter Hemisphäre. Es fiel auf, dass besonders die kleinen Areale wie Ig3 oder Id2 (Kossakowski, 2012) beidseits eine hohe Variabilität aufwiesen.

Größere Areale wie Id6 oder Id5 waren hingegen deutlich stabiler und zeigten für manche Voxel sogar eine Überlappung in allen zehn Gehirnen. Die meisten Voxel aller Areale hatten eine Wahrscheinlichkeit zwischen 10 % und 50 %.

„Da bei gemeinsamer Betrachtung der Areale jeder Voxel eine Wahrscheinlichkeit für mehrere Areale aufweist, berechneten wir zusätzlich eine maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM) (Abb. 23) (Eickhoff et al., 2005). Das erlaubte eine parallele, übersichtliche Visualisierung aller Areale und eine bessere Zuordnung funktioneller Befunde“ (Quabs et al., 2022). Da die Inselrinde in der Tiefe des Sulcus lateralis lokalisiert ist und somit auf den herkömmlichen Oberflächenrekonstruktionen kaum sichtbar ist, wurden die MPMs außerdem auf das fsaverage-Gehirn (Fischl, 2012) registriert und in der *inflated surface view* visualisiert. So konnten wir die topografischen Verhältnisse der insulären Areale und der umgebenden Regionen veranschaulichen. „Alle Karten sind öffentlich verfügbar und können über den Julich-Brain Atlas<sup>4</sup> oder die EBRAINS Plattform des Human Brain Projekts<sup>5</sup> heruntergeladen werden“ (Quabs et al., 2022).

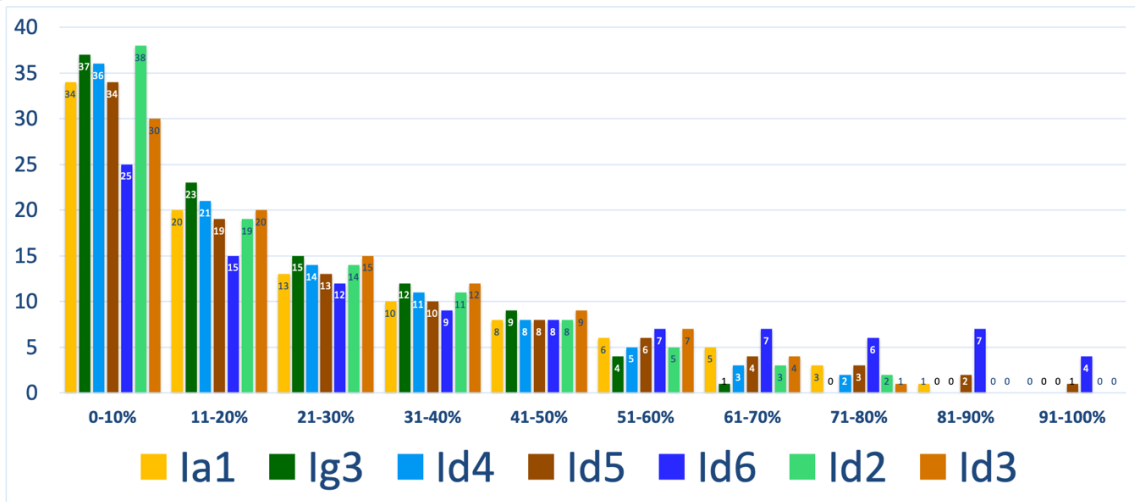
Areal	Colin 27						anatomischer MNI					
	linke Hemisphäre			rechte Hemisphäre			Links			rechts		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z
Ig3	-38	-14	14	38	-14	14	-38	-18	19	38	-18	19
Ia1	-41	-2	-8	43	0	-8	-41	-6	-3	43	-4	-3
Id2	-41	-12	4	42	-10	3	-41	-16	9	42	-14	8
Id3	-41	-8	-9	41	-6	-9	-41	-12	-4	41	-10	-4
Id4	-38	-4	11	39	-3	9	-38	-8	16	39	-7	14
Id5	-40	-3	0	41	-2	0	-40	-7	5	41	-6	5
Id6	-36	10	4	38	11	3	-36	6	9	38	7	8

**Tabelle 3: Schwerpunktkoordinaten der insulären Areale:** Die Koordinaten sind sowohl im klassischen „Colin 27“ Referenzraum berechnet als auch im anatomischen MNI-Raum. Quelle: (Quabs et al., 2022, Tabelle 4)

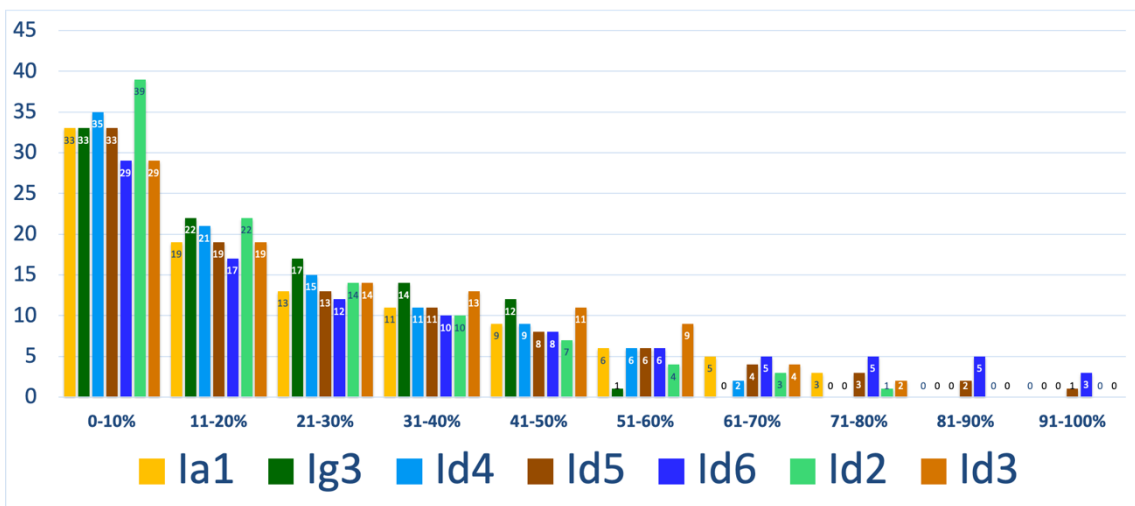
<sup>4</sup> <https://jubrain.fz-juelich.de/apps/cytoviewer2/cytoviewermaintenance.php##mitte>

<sup>5</sup> [https://atlases.ebrains.eu/viewer/#/a:juelich:iav:atlas:v1.0.0:1/t:minds:core:referencespace:v1.0.0:tmp-fsaverage/p:minds:core:parcellationatlas:v1.0.0:94c1125b-b87e-45e4-901c-00daee7f2579-290/@:0.0.0.-W000..2\\_6TiA.-4Cb8.-IA5k.2\\_LJAn..3q8-..0.0.0..1](https://atlases.ebrains.eu/viewer/#/a:juelich:iav:atlas:v1.0.0:1/t:minds:core:referencespace:v1.0.0:tmp-fsaverage/p:minds:core:parcellationatlas:v1.0.0:94c1125b-b87e-45e4-901c-00daee7f2579-290/@:0.0.0.-W000..2_6TiA.-4Cb8.-IA5k.2_LJAn..3q8-..0.0.0..1)

A

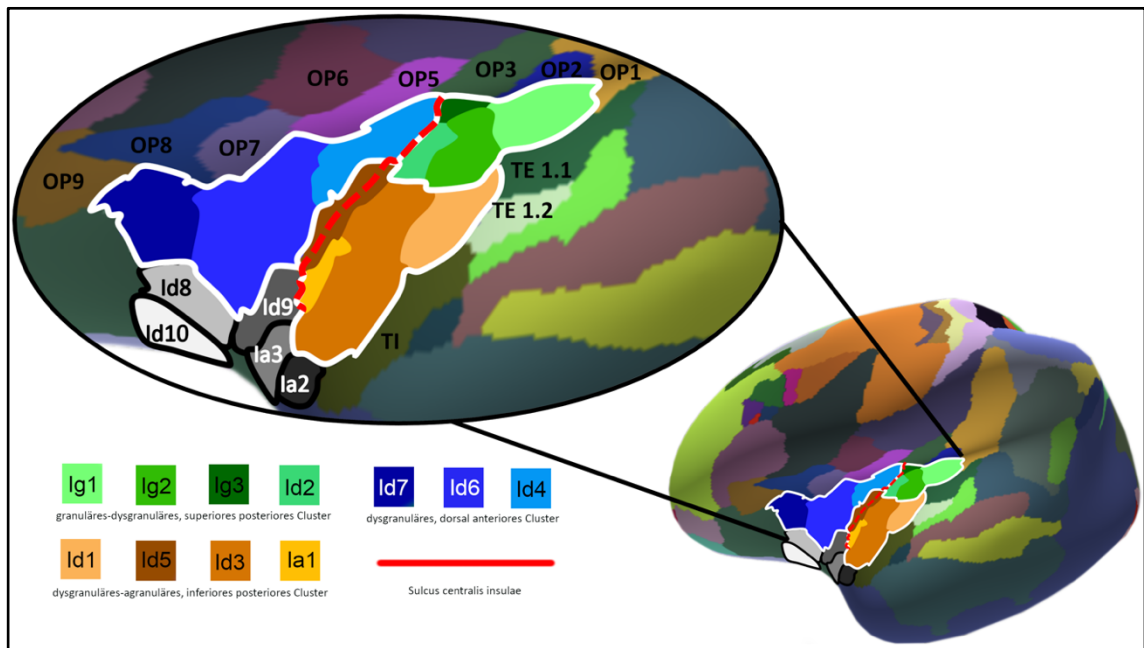


B



**Abbildung 22: Wahrscheinlichkeiten der insulären Areale:** Aufgetragen ist für die linke (A) und rechte (B) Hemisphäre die prozentuale Menge der Voxel eines Areals gegen eine Wahrscheinlichkeit zwischen 0-10 % (das Areal war für diese Voxel nur in einem Gehirn lokalisiert) und 91-100 % (das Areal war für diese Voxel in allen Gehirnen lokalisiert). Für eine Wahrscheinlichkeit von 71-80 % bedeutet Id6=5 % beispielsweise, dass 5 % der Voxel des Areals Id6 eine Wahrscheinlichkeit von 80 % besitzen und das entsprechende Areal somit für diese Voxel in acht Gehirnen präsent war.



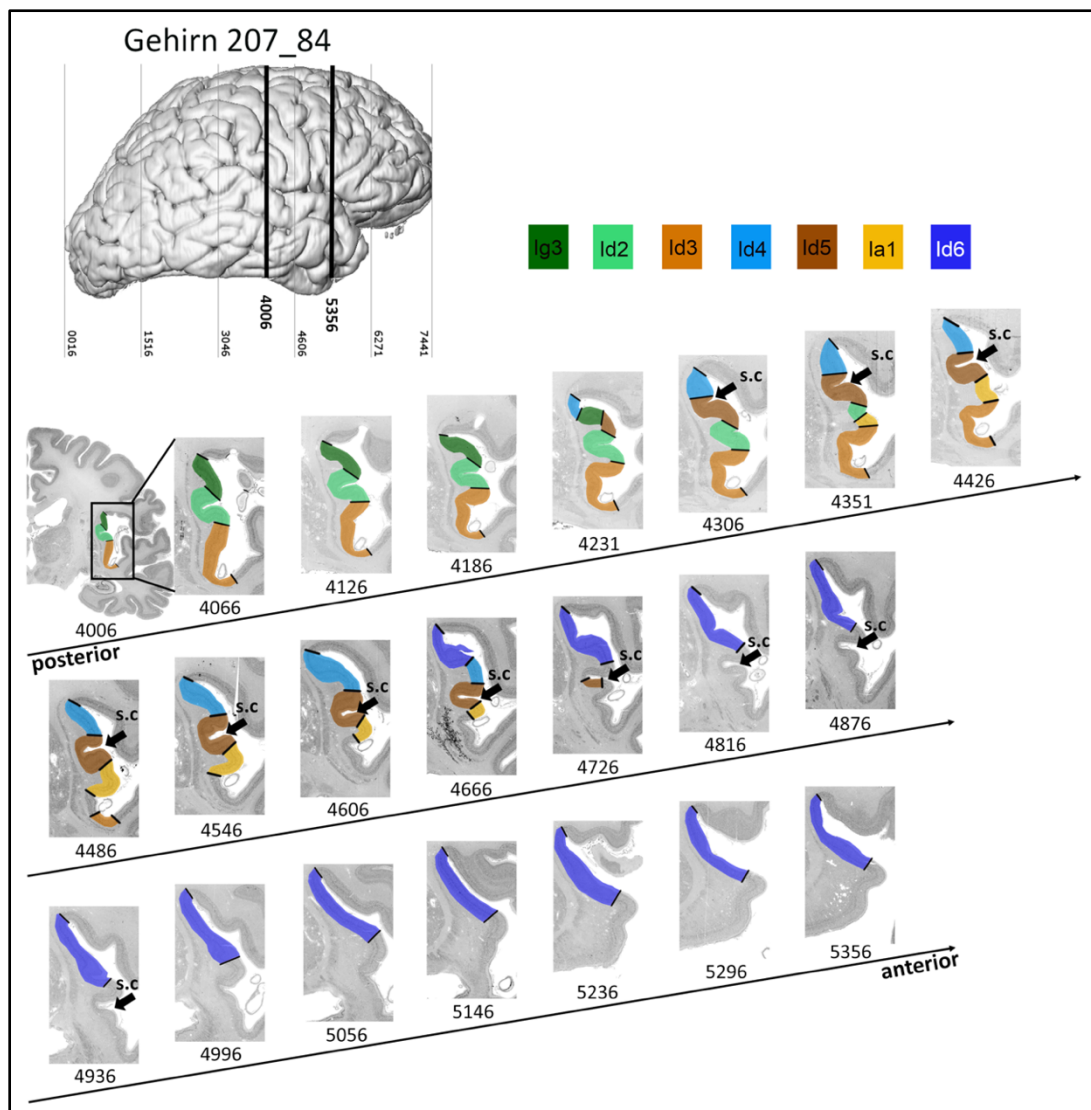


**Abbildung 23: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte der insulären Areale:** Die menschliche posteriore und dorsal anteriore Inselrinde kann insgesamt in elf Areale und drei strukturelle Cluster unterteilt werden. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.13)

### 3.7 Topografie

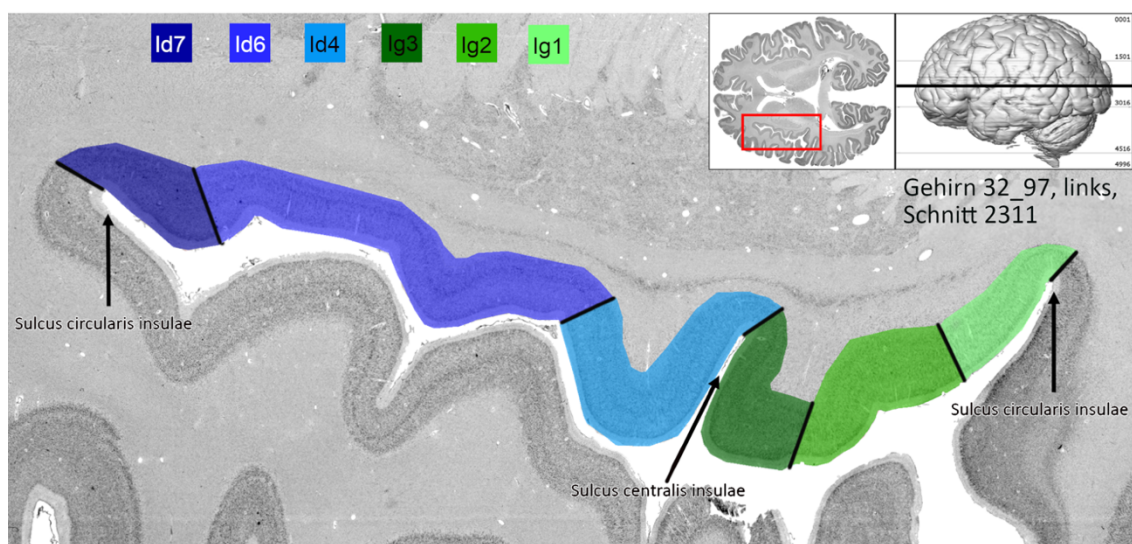
„Die Oberflächenrekonstruktion im Julich-Brain Atlas sowie die histologische Identifizierung wichtiger makroskopischer Landmarken ermöglichte eine genaue topografische Zuordnung der neu entdeckten und überarbeiteten Areale Ig3, Id2 und Id3 (Kossakowski, 2012), Id4, Id5, Id6, Ia1 sowie benachbarter Regionen (Abb. 23). Die Topografie zwischen den insulären Arealen wird zusätzlich in Abb. 24 illustriert. Das granuläre Areal Ig3 liegt auf dem superioren Anteil des anterioren, langen Gyrus der Insel und grenzt in posteriorer Richtung an das Areal Ig2 (Kurth et al., 2010b) und in anteriorer Richtung an das Areal Id4. In allen untersuchten Gehirnen stellt der makroskopische Sulcus centralis insulae gleichsam die mikroskopische Grenze zum anterior gelegenen Areal Id4 dar. Der Sulcus circularis superior stellt ebenfalls eine annäherungsweise Grenze zu dem superior lokalisierten Areal OP3 dar (Eickhoff et al., 2006), bildet aber nicht in allen untersuchten Gehirnen auch die exakte mikroskopische Grenze. Das nach inferior angrenzende Areal Id2 (Kossakowski, 2012) liegt auf dem Mittelteil des anterioren, langen Gyrus und grenzt in posteriorer Richtung an das Areal Ig2 (Kurth et al., 2010b), wobei es ungefähr dem Verlauf des Sulcus postcentralis insulae folgte. Areal Id3 (Kossakowski, 2012) ist inferior von Areal Id2 (Kossakowski, 2012) lokalisiert und bedeckt hauptsächlich den Mittelteil des posterioren, langen Gyrus. Ebenso wie das

posterior angrenzende Areal Id1 (Kurth et al., 2010b) überschreitet es dabei den makroskopischen Sulcus circularis inferior und grenzt an den temporo-insulären Kortex (Zachlod et al., 2020). Das agranuläre Areal Ia1 liegt rostral von Areal Id3 (Kossakowski, 2012) und bildet zusammen mit den Arealen Ia3 (Hein et al., 2021b) und Ia2 (Hein et al., 2021c) den inferioren Pol der posterioren Insel. Das superior benachbarte Areal Id5 ist im Sulcus centralis insulae lokalisiert und grenzt nach posterior an die Areale Id2 und Id3 an (Kossakowski, 2012). Areal Id4 ist in der dorsalen anterioren Inselrinde auf dem superioren Anteil des posterioren kurzen Gyrus zu finden. Es grenzt von superior an Areal Id5 und folgt mit seiner posterioren Grenze zu Areal Id3 in allen Gehirnen dem Sulcus centralis insulae.



**Abbildung 24: Die Topografie der insulären Areale:** Dargestellt sind Id1, Id2, Id3, Id4, Id5, Id6 sowie die überarbeiteten Areale Ia1, Ia2, Ia3 (Kossakowski, 2012). Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.15)

Das anterior angrenzende Areal Id6 bedeckt den Großteil der dorsalen anterioren Insel inklusive des posterioren kurzen, mittleren kurzen und anterioren kurzen Gyrus. Anterior grenzt es an das am weitesten rostral lokalisierte Areal der Insel Id7 (Grodzinsky et al., 2020). Ähnlich zu Areal Ig3 grenzen sowohl Areal Id6 mit Areal OP7 (Unger et al., 2020b) als auch Areal Id4 mit Areal OP5 (Unger et al., 2020a) an Areale des Operculums. Der Sulcus circularis superior stellt auch hier eine annäherungsweise Grenze dar, welche aber wiederum nicht in allen untersuchten Gehirnen die exakte mikroskopische Grenze bildete“ (Quabs et al., 2022). Weiterhin veranschaulicht Abb. 25 die besondere Rolle des Sulcus circularis insulae für die mikroskopische Parzellierung der Insel. Er stellt nicht nur eine zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen der Insel dar, sondern auch zwischen den übergeordneten mikrostrukturellen Clustern. Areal Id5 mit seiner topografischen Lage im Sulcusgrund nahm dabei eine Sonderrolle ein.



**Abbildung 25: Die mikrostrukturelle Rolle des Sulcus centralis insulae:** Der Sulcus centralis insulae stellt sowohl zwischen den einzelnen Arealen der Insel als auch zwischen den übergeordneten Clustern eine feste zytoarchitektonische Grenze dar. Quelle: (Quabs et al., 2022, Abb.14)

## 4 Diskussion

„Die vorliegende Arbeit zur Zytoarchitektur der Inselrinde, welche sowohl auf einer statistischen Kartierungsmethode beruht als auch die interindividuelle Variabilität des Gehirns berücksichtigt, zeigte im Wesentlichen zwei Ergebnisse:

1) Neben den bereits kartierten insulären Arealen Ig1, Ig2, Id1 (Kurth et al., 2010b), Id2 und Id3 (Kossakowski, 2012) sowie Id7 (Grodzinsky et al., 2020) entdeckten wir insgesamt fünf neue Areale vom granulären (Ig3), dysgranulären (Id4, Id5, Id6) und agranulären Typ (Ia1). Alle Areale sind als Wahrscheinlichkeitskarte im MNI-Referenzraum öffentlich verfügbar“ (Quabs et al., 2022). Die Wahrscheinlichkeitskarten der schon kartierten Areale Id2 und Id3 (Kossakowski, 2012) wurden von uns zusätzlich auf Basis der neu entdeckten, statistisch nachgewiesenen Grenzen aktualisiert.

2) „Die hierarchische Clusteranalyse, für welche sowohl die neu entdeckten Areale als auch die bereits veröffentlichten Areale berücksichtigt wurden, zeigte eine Dreiteilung der posterioren und dorsal anterioren Insula in ein i) granuläres-dysgranuläres, superiores posteriores Cluster, ii) dysgranuläres-agranuläres, inferiores posteriores Cluster, iii) ein dysgranuläres, dorsal anteriore Cluster“ (Quabs et al., 2022).

### 4.1 Zytoarchitektonische Grundprinzipien der Inselrinde

#### 4.1.1 Der granuläre *Shift* – Neubewertung eines etablierten mikrostrukturellen Konzepts

„Der granuläre Shift ist wie in Kapitel 1.3 dargestellt ein etabliertes Grundprinzip der mikrostrukturellen Architektur der Inselrinde (Mesulam und Mufson, 1985)“ (Quabs et al., 2022). Dieser beschreibt die Abnahme der Dichte und Präsenz der Lamina pyramidalis interna von der superioren posterioren Insel ausgehend in Richtung inferior und beinhaltet insgesamt drei Sektoren: granulär, dysgranulär und agranulär (Abb. 4A). Dieses Grundkonzept wurde sowohl für die menschliche Inselrinde (Bonthius et al., 2005; Morel et al., 2013) als auch für nicht-menschliche Primaten (Gallay et al., 2012; Evrard, 2019) in der Vergangenheit immer wieder aufgegriffen und bestätigt. Insbesondere für die multifunktionelle menschliche Inselrinde stellt sich jedoch die Frage, ob dieses Konzept alleine für einen Struktur-Funktionsvergleich ausreicht. Studienergebnisse aus einer funktionellen Metaanalyse (Kurth et al., 2010a) und Konnektivitätsanalyse (Nomi et al., 2016) lassen beispielsweise eine übergeordnete Vierteilung der Insel in einen posteriores bis mittleres, mittleres, dorsales anteriores und ventrales anteriores

Kompartiment vermuten. Vor allem die funktionelle Differenzierung zwischen anteriorer und posteriorer Insel kann durch einen Dichtegradienten der Lamina IV von superiorer in inferiorer Richtung mikrostrukturell nicht hinreichend erklärt werden. „Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit legen nahe, dass das klassische Konzept des granulären *Shifts* erweitert werden muss“ (Quabs et al., 2022).

Die hierarchische Clusteranalyse liefert diesbezüglich Evidenz für zwei neue zytoarchitektonische Gradienten: i) eine Abnahme der Dichte in den supragranulären Schichten von dorsal posterior und anterior in Richtung der inferioren posterioren Insel; ii) eine deutliche Abnahme der Dichte in den infragranulären Schichten des dorsal anterioren Clusters im Vergleich mit den Clustern der posterioren Inselrinde (Abb. 19C). Die Zytoarchitektur der dorsal anterioren, mittleren posterioren und superioren posterioren Insel scheint sich also grundlegend zu unterscheiden. Jedes Cluster zeigte dabei spezifische zytoarchitektonische Eigenschaften über alle Schichten hinweg. Der granuläre *Shift* ist für ein übergeordnetes strukturelles Konzept der Insel also notwendig, aber nicht hinreichend und sollte um die neu entdeckten Gradienten ergänzt werden.

Insbesondere der Sulcus centralis insulae stellt diesbezüglich eine feste Grenze zwischen dem anterioren und den posterioren Clustern dar, welche sich vor allem in einer Abnahme der infragranulären Schichten und weniger in einer Veränderung der Lamina IV zeigte. Wie in Kapitel 1.4 beschrieben, wurde der Sulcus centralis insulae in den historischen Karten ebenfalls als mikrostrukturelle Trennlinie gesehen (Brodmann, 1909; von Economo and Koskinas, 1925; Rose, 1928; Brockhaus, 1940), während er in den aktuellen mikrostrukturellen Kartierungen zur Inselrinde (Mesulam und Mufson, 1985; Bonthius et al., 2005; Morel et al., 2013) keine Rolle spielte. „Im Kontext dieser Diskrepanz liefern unsere Ergebnisse Hinweise, dass der Sulcus centralis insulae nicht nur eine makroskopische Landmarke, sondern auch eine wichtige mikroskopische Grenze zwischen einzelnen Arealen und den strukturellen Clustern darstellt (Abb. 25), wobei das Areal Id5 mit seiner Lokalisation im Sulcusgrund eine Sonderstellung einnahm. Folglich sollte das vorherrschende Konzept zur Zytoarchitektur der Insel (Mesulam und Mufson, 1985; Bonthius et al., 2005) erweitert werden, da insbesondere der von Mesulam und Mufson sowie Bonthius beschriebene dysgranuläre Sektor diese Landmarke überschreitet und eine einheitliche zytoarchitektonische Grundstruktur der posterioren und anterioren dysgranulären Insula impliziert (Abb. 4A). Unsere Ergebnisse hingegen liefern quantitative Evidenz, dass der bislang vereinheitlichte dysgranuläre Sektor in der menschlichen Insel entlang des Sulcus centralis insulae zweigeteilt werden muss (Abb. 19C).

Da Mesulam und Mufson für ihre Arbeit primär die Gehirne von Makaken verwendeten (Mesulam und Mufson, 1985), könnte das grundlegende Unterschiede im mikrostrukturellen Aufbau der Insel zwischen Affen und Menschen widerspiegeln. Generell sind zytoarchitektonische Kartierungen möglicherweise nicht ohne Weiteres auf andere Arten übertragbar. Für die Inselrinde im Speziellen zeigten sich bereits makroskopisch große Unterschiede zwischen Ausdehnung, Form und Verlauf der Gyri und Sulci verschiedener Spezies (Shelley und Trimble, 2004; Butti und Hof, 2010; Buchanan und Johnson, 2011). Der Makake besitzt beispielsweise im Vergleich zum Menschen keine nennenswerte Gyrfizierung der Insel und auch keinen *Suclus centralis insulae*, sondern nur eine glatte Oberfläche mit einer ventralen Verdickung (Evrard, 2019). Somit wären auch mikrostrukturelle Unterschiede zwischen den Spezies nicht überraschend und sind möglicherweise Ausdruck einer unterschiedlich stark differenzierten Funktionalität der Inselrinde“ (Quabs et al., 2022).

„Auch die weitere Unterteilung der Cluster in insgesamt elf verschiedene Areale (Abb. 23) wirft die Frage auf, ob der granuläre *Shift* alleine ausreicht, um die mikrostrukturelle Beschaffenheit der Inselrinde vollständig zu erfassen. Zum einen zeigte unsere Analyse in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten zur mikrostrukturellen Organisation der Insel (Brodmann, 1909; Mesulam und Mufson, 1985; Bonthius et al., 2005), dass jedes Areal anhand seiner Granularität klassifiziert werden kann. Auf der anderen Seite zeigte jedes Areal auch mikrostrukturelle Eigenschaften, welche über die isolierte Betrachtung der Lamina pyramidalis interna hinausgingen“ (Quabs et al., 2022). Zum Beispiel hatte das dysgranuläre Areal Id6 (Abb. 10D) eine stark ausgeprägte Lamina Va, welche bereits ohne visuelle Vergrößerung als dünnes Band auf dem histologischen Schnitt zu erkennen war. Areal Id4 (Abb. 10B) hingegen zeichnete sich besonders durch homogen verteilte, große Pyramidenzellen in der Schicht V und einen zellulären Größengradient zwischen Lamina IIIa und IIIc aus. In Areal Id5 (Abb. 10C) war die Lamina III und V homogen verteilt. An diesem Beispiel wird deutlich, dass die Areale zwar alle als „dysgranulär“ klassifiziert werden können, jedoch darüber hinaus viele weitere mikrostrukturelle Eigenschaften aufweisen. „Insbesondere ein Struktur-Funktionsvergleich ist mit nur einem mikrostrukturellen Kriterium kaum durchführbar, da die Funktion eines Areals auf einer Integration aller Schichten beruht und somit unterschiedliche Funktionen auch unterschiedliche mikrostrukturelle Eigenschaften über alle Schichten hinweg vermuten lassen. Der granuläre *Shift* vermittelt also ein grundlegendes zytoarchitektonisches

Organisationsprinzip, welches aber alleine nicht ausreicht, um die vollständige mikrostrukturelle Vielfalt der Inselrinde zu erfassen“ (Quabs et al., 2022).

#### **4.1.2 Duale Perspektiven der insulären Zytoarchitektur – strukturelle Gruppen oder zytoarchitektonische Areale?**

Im Vergleich der bisherigen Kartierungen zum mikrostrukturellen Aufbau des insulären Kortex fällt auf, dass sich die Parzellierungen vor allem in der Anzahl der Areale stark unterscheiden. Einige Wissenschaftler:innen teilten die Insel anhand des granulären *Shifts* in zwei bis sechs große Sektoren ein (Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925; Mesulam und Mufson, 1985; Bonthius et al., 2005). Andere beschrieben eine deutlich höhere Anzahl an Arealen, welche durch weitere mikrostrukturelle Kriterien differenziert werden konnten (Rose, 1928; Brockhaus, 1940; Gallay et al., 2012; Morel et al., 2013; Evrard et al., 2014). Das wirft die Frage auf, ob die Areale eine detaillierte Einteilung der Sektoren darstellen oder die Unterschiede auf subjektive Kartierungskriterien und/oder Unterschiede zwischen den untersuchten Gehirnen zurückzuführen sind. Die vorliegende Arbeit ist diesbezüglich die erste, welche ein duales Konzept des mikrostrukturellen Aufbaus der Insula auf quantitativer Basis vorschlägt (Abb. 23). So konnten wir zeigen, dass die Inselrinde zum einen aus übergeordneten strukturellen Clustern mit ähnlicher zytoarchitektonischer Organisation besteht. Zum anderen lassen sich die Cluster der posterioren und dorsal anterioren Insel in elf weitere Areale unterteilen. Alle Areale eines Clusters haben bestimmte Gemeinsamkeiten, aber sind durch spezifische mikrostrukturelle Charakteristika klar voneinander abgrenzbar. Areal Id6 zeigt zum Beispiel strukturelle Ähnlichkeit mit Areal Id4 und Id7 (Grodzinsky et al., 2020), lässt sich aber durch seine dichte Lamina Va von den anderen Arealen auf quantitativer Basis unterscheiden.

Zusammenfassend können die Areale der Insula also sowohl als eigenständige Einheit gesehen werden, als auch in übergeordneten Clustern mit ähnlicher Struktur gruppiert werden.

## **4.2 Vergleich mit anderen Kartierungen**

### **4.2.1 Frühere mikrostrukturelle Kartierungen der menschlichen Insel**

„Neben der vorliegenden Arbeit wurde die menschliche Inselrinde in der Vergangenheit immer wieder mikrostrukturell klassifiziert (Brodmann, 1909; Vogt und Vogt, 1919; von

Economo und Koskinas, 1925; Rose, 1928; Brockhaus, 1940; Mesulam und Mufson, 1985; Bonthius et al., 2005; Morel et al., 2013). Die klassischen Hirnkarten von Brodmann (1909), Vogt und Vogt (1919) und von Economo und Koskinas (1925) (Abb. 3A-B) zeigten dabei übereinstimmend eine Zweiteilung der Inselrinde entlang des Sulcus centralis insulae mit einer weitergehenden Einteilung der beiden Sektoren anhand der Granularität“ (Quabs et al., 2022). Für die mikrostrukturelle Rolle des Sulcus centralis insulae lieferte die vorliegende Arbeit nun erstmals quantitative Evidenz (Abb. 19C), wobei das Areal Id5 genau im Sulcusgrund lokalisiert war und dieser daher in der vorliegenden Arbeit teilweise noch der posterioren Insel zugeordnet wurde. Auch die unterschiedlichen Abstufungen der Granularität in den Karten von Economo und Koskinas von granulärer Zytoarchitektur in der posterioren Insel und weniger granulären bis agranulären Arealen in der anterioren Insel konnten wir anhand unserer Kartierung bis zu einem gewissen Grad nachvollziehen. Allerdings vereinheitlichte sowohl Brodmann als auch von Economo und Koskinas die posteriore Insel als ein zusammenhängendes granuläres Areal. Unsere Clusteranalyse und die Kartierung der einzelnen Areale verdeutlichen hingegen, dass auch die posteriore Insel Abstufungen der Lamina IV von granulär bis agranulär enthält und keinen einheitlichen Sektor darstellt. Insgesamt zeigte unsere Kartierung sowohl für die posteriore als auch für die anteriore Insel eine Parzellierung in deutlich mehr Areale, da wir über die Schicht IV hinaus zahlreiche weitere differenzierbare, mikrostrukturelle Charakteristika identifizierten. Rose hingegen schlug 1928 ebenfalls eine feinere Parzellierung in drei übergeordnete Sektoren und 31 Areale vor (Rose, 1928) (Abb. 3C-D). Ähnlich zu unserer Kartierung machte er in der posterioren Insel verschiedene Abstufungen der Granularität von granulären Arealen in der superioren posterioren bis agranulären Arealen im Pol der posterioren Insel aus. Die anteriore Insel zeigte laut Rose jedoch teilweise ebenfalls stark granuläre Anteile, was sich in unseren Karten nicht bestätigte. Weiterhin identifizierte er insgesamt deutlich mehr Areale. Während die vorliegende Kartierung die posteriore und dorsal anteriore Insel in insgesamt elf Areale unterteilt, beschrieb Rose allein in der posterioren Insel 14 verschiedene Areale. Brockhaus, der wie Rose am Institut von Cecile und Oscar Vogt arbeitete, veröffentlichte 1940 ebenfalls eine detaillierte Kartierung der Insel (Brockhaus, 1940) (Abb. 3E-F). Er beschrieb 26 Areale und damit wie Rose mehr Areale als wir mit unserem statistischen Analyseverfahren identifizieren konnten. Ähnlich zu unserer Kartierung beschrieb er jedoch ebenfalls den Sulcus centralis insulae als mikrostrukturelle Grenze, eine unterschiedliche Abstufung der Granularität in der posterioren

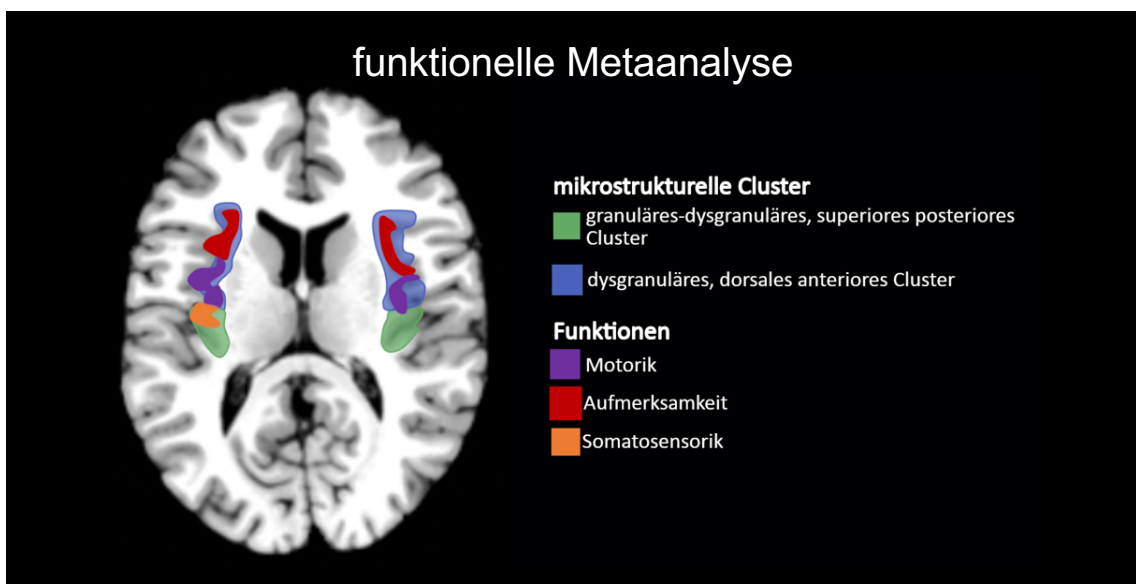


Insel und eine Differenzierung der dorsal anterioren von der ventral anterioren Insel. Auch die Areale zeigten teilweise eine ähnliche Topografie wie beispielsweise die Areale I4b und I4aß, welche an der Position unseres Areals Id4 lokalisiert waren. „Auch wenn die Parzellierungen nicht an jeder Stelle vergleichbar waren, waren die Karten von Brockhaus unserer Kartierung insgesamt am ähnlichsten. Neben den bereits diskutierten Karten von Mesulam, Mufson und Bonthius (Mesulam und Mufson, 1985; Bonthius et al., 2005) präsentierten Morel et al. die bisher aktuellste Einteilung des insulären Kortex (Abb. 4B) (Morel et al., 2013). Sie identifizierte sieben Areale unterschiedlicher Granularität (G, Ig, Id1, Id2, Id3, Ia1, Ia2). Die granulären Areale G und Ig differenzierten sie anhand einer dichteren und breiteren Lamina II und IV in Areal G. Eine ähnliche Differenzierung spiegelt sich in unserer Parzellierung zwischen Areal Ig1/Ig2 (Kurth et al., 2010b) und Ig3 wider. Die dysgranulären Areale Id1, Id2 und Id3 zeigen eine ähnliche topografische Lokalisation wie unsere dysgranulären Areale Id1-Id7. Morel beschreibt allerdings weder für die granulären noch für die dysgranulären Areale den Sulcus centralis insulae als mikrostrukturelle Grenze. Stattdessen ziehen die Areale gürtelförmig von der posterioren Insel bis in die äußersten Bereiche der anterioren Insel. Unsere Ergebnisse zeigen hingegen auf quantitativer Basis, dass dieser Sulcus eine wichtige zytoarchitektonische Grenze darstellt. Insbesondere für die Areale des dorsalen anterioren Clusters Id4, Id6 und Id7 (Grodzinsky et al., 2020) finden sich in der Kartierung von Morel et al. keine vergleichbaren Areale“ (Quabs et al., 2022).

#### **4.2.2 Vergleich mit multimodalen Parzellierungen**

Neben dem zytoarchitektonischen Ansatz ermöglichte besonders die Entwicklung der modernen Bildgebung die Parzellierung der Inselrinde anhand weiterer Modalitäten. „Die Ergebnisse unserer Clusteranalyse scheinen für viele dieser Befunde eine mikrostrukturelle Basis darzustellen (Abb. 26 und Abb. 27). Kurth teilte den insulären Kortex mittels Metaanalyse in vier verschiedene funktionelle Gruppen ein (Kurth et al., 2010a). Sensorische und motorische Prozesse schrieb er der posterioren bis mittleren Insel zu, wobei die chemischen Sinne Geruch und Geschmack eine eigenständige Gruppe in der rechten, mittleren posterioren Insel bildeten. Emotionen wie Mitgefühl führten zu einer Aktivierung der ventralen anterioren Inselrinde, während die dorsal anteriore Insel eine Beteiligung an höheren kognitiven Funktionen zeigte“ (Quabs et al., 2022). Unter Berücksichtigung der hier nicht inkludierten Areale der ventralen Insel spiegelt unsere Clusterlösung die Einteilung von Kurth et al., (2010a) besonders für die dorsal anteriore

Inselrinde recht genau wider. Die posteriore-mittlere somatomotorische Domäne hingegen überschreitet den Sulcus centralis und scheint sich so zunächst nicht mit den mikrostrukturellen Grenzen unserer Cluster zu decken. Bei der Überlagerung der mikrostrukturellen Cluster und bestimmter Funktionen aus der Metaanalyse zeigte sich allerdings, dass insbesondere der motorische Anteil aus der sensomotorischen Domäne in der anterioren Insula lokalisiert ist. Vergleicht man die Grenzen zwischen motorischen und sensorischen Funktionen in der Insel, decken sich die Ergebnisse wieder sehr genau mit der posterior/anterior Grenze unserer Cluster entlang des Sulcus centralis insulae (Abb. 26). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass motorische Funktionen in der Insula besonders mit dem anterioren Anteil assoziiert sind und somit eine gemeinsame somatomotorische Domäne zwangsläufig die Grenzen der posterioren/anterioren Insula überschreitet.

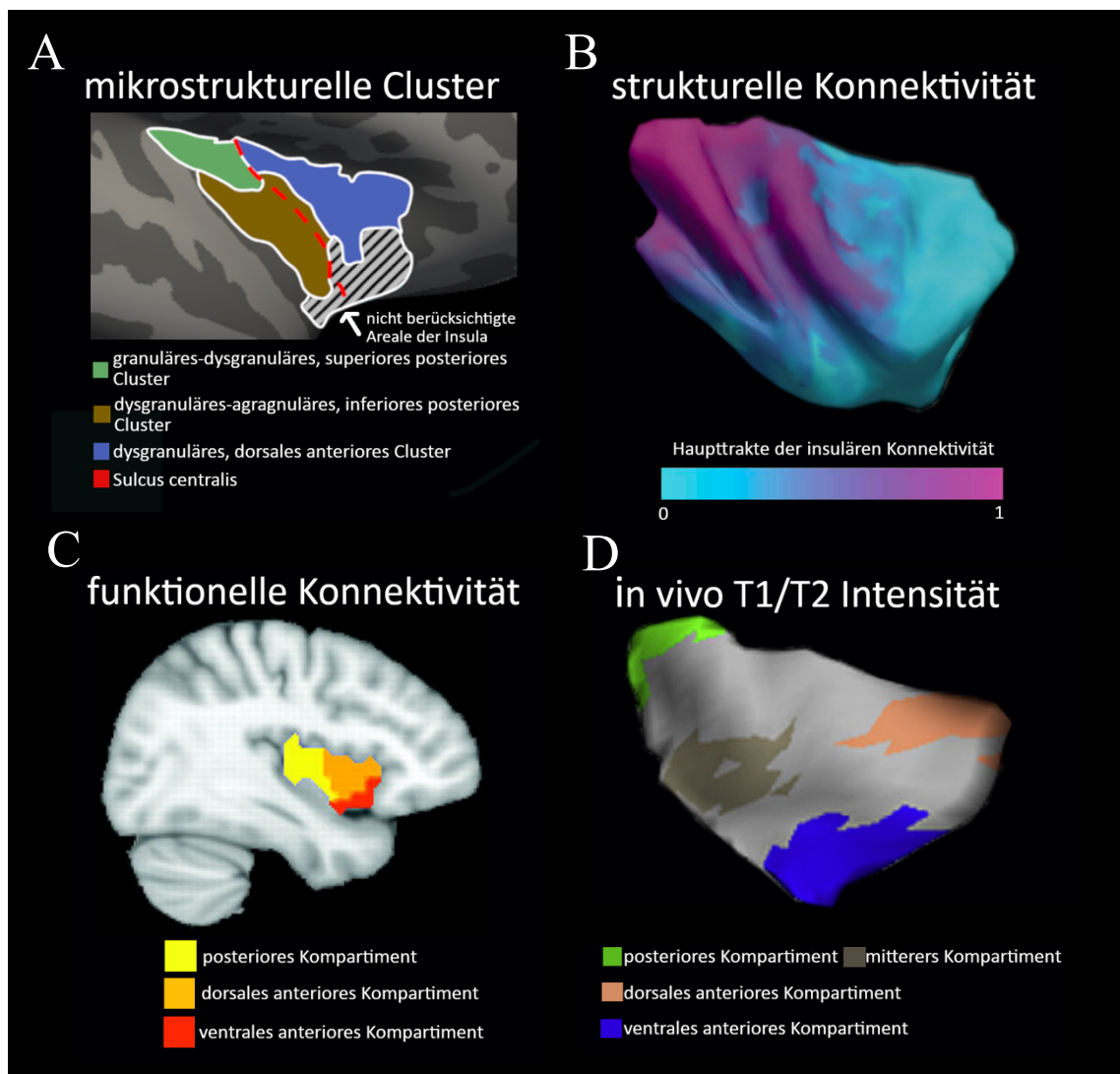


**Abbildung 26: Überlagerung der mikrostrukturellen Cluster mit exemplarischen Funktionen aus einer Metaanalyse (Kurth et al., 2010a):** Das dorsale anteriore Cluster scheint in Motorik und höhere kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit involviert zu sein. Das posteriore superiore Cluster ist auf der linken Hemisphäre mit somatosensorischen Funktionen verknüpft. Die Grenze des posterioren superiores/dorsalen anterioren, mikrostrukturellen Clusters spiegelt die funktionelle Grenze zwischen Somatosensorik vs. Motorik/Aufmerksamkeit auf der linken Hemisphäre wider. Die Funktionen Motorik und Aufmerksamkeit stimmen auch für die rechte Hemisphäre genau mit den Grenzen unserer Cluster überein. Die funktionellen Daten wurden heruntergeladen von der Plattform ANIMA (Reid et al., 2016).

Die mikrostrukturelle Differenzierung der Cluster und Areale entlang des Sulcus centralis insulae wurde auch für weitere Modalitäten nachgewiesen. Cauda beschrieb eine Zweiteilung der Insel in einen posterioren sensomotorischen und einen anterioren emotional-kognitiven Bereich in einer Untersuchung zur funktionellen Konnektivität der Insel im *resting state* (Cauda et al., 2011). Die anteriore Insel war mit dem Temporallappen, dem anterioren cingulären Kortex und weiteren Regionen im Limbischen System verknüpft. Die posteriore Insel hingegen zeigte hauptsächlich Verbindung zu motorischen und sensorischen Regionen sowie dem posterioren cingulären Kortex (Cauda et al., 2011). Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in einer Metaanalyse zur funktionellen Konnektivität der Insel in aktiven Aufgaben (Cauda et al., 2012), einer Traktografiestudie (Cerliani et al., 2012) (Abb. 27B) sowie einer Untersuchung der funktionellen Konnektivität der Insel an Kindern (Alcauter et al., 2015). „Weitere Studien zur funktionellen Konnektivität zeigten eine Dreiteilung in einen posterioren, ventral anterioren und dorsal anterioren Anteil (Deen et al., 2011; Chang et al., 2013) (Abb. 27C) oder eine Vierteilung mit einer zusätzlichen Unterteilung der posterioren Insel in einen posterioren und einen mittleren posterioren Anteil (Nomi et al., 2016). Strukturelle in vivo MRT Studien beschrieben eine ähnliche Parzellierung. Menon et al. (2020) fand eine mikrostrukturelle Dreiteilung der Insel, ähnlich zu den Ergebnissen von Deen et al. (2011). Royer et al. (2020) beschrieb wiederum vier Kompartimente ähnlich zu Nomi et al. (2016) und zwei mikrostrukturelle Gradienten von posteriorer in anteriorer Richtung und von dorsal anteriorer in ventral anteriorer und posteriorer Richtung (Abb. 27D). Auch mit diesen Parzellierungen stimmte unsere mikroanatomische Clustereinteilung sehr genau überein. Weiterhin zeigte Royer et al. eine höhere Signalstärke der infragranulären Schichten in dem mittleren posterioren Cluster, was ebenfalls mit den Ergebnissen unserer Analyse übereinstimmt.

Kelly zeigte in einer multimodalen Analyse zur strukturellen Kovarianz, intrinsischen funktionellen Konnektivität und Koaktivierung in kognitiven Aufgaben, verschiedene Clusterlösungen für die Parzellierung der Inselrinde ( $k=2-15$ ) (Kelly et al., 2012). Die Clusterlösungen für  $k=2$  bis  $k=4$  bestätigten die topografische Lokalisation und die Ausdehnung der Cluster aus den oben beschriebenen Arbeiten. Die meisten Bildgebungsstudien zur Funktion, Struktur und Konnektivität zeigen somit übereinstimmend eine Aufteilung der Insel in ein anteriores und posteriores Kompartiment. Zudem ist eine weitere Zweiteilung der anterioren und posterioren Insel in jeweils ein oberes und unteres Kompartiment wahrscheinlich. Unsere mikrostrukturelle Clusteranalyse re-

flektiert diese Einteilung und lässt weiterhin eine zytoarchitektonische Interpretation der Befunde zu“ (Quabs et al., 2022). So scheint beispielsweise die superiore posteriore Inselrinde besonders mit sensorischen Funktionen und Hirnregionen verknüpft zu sein, was sich möglicherweise in der deutlichen Granularität einiger Areale des granulären-dysgranulären, superioren posterioren Clusters widerspiegelt.



**Abbildung 27: Multimodaler Vergleich mit den mikrostrukturellen Clustern:** A) mikrostrukturelle Clusterlösung: die vorliegende Studie hat gezeigt, dass die Inselrinde in ein i) granuläres-dysgranuläres, superiores posteriores Cluster, ii) dysgranuläres-agranuläres, inferiores posteriores Cluster und iii) ein dysgranuläres, dorsal anteriores Cluster unterteilt werden kann. Die Areale der ventralen anterioren Inselrinde wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. B) strukturelle Konnektivität: Cerliani et al., (2012) zeigten mittels Traktografie eine unterschiedliche strukturelle Konnektivität der posterioren und anterioren Inselrinde. C) funktionelle Konnektivität: Deen et al. (2011) beschrieben eine Dreiteilung der Insel auf Grundlage der funktionellen Konnektivität. Ähnlich wie die mikrostrukturellen Cluster grenzte er dabei ein posteriores Kompartiment von einem

dorsalen anterioren Kompartiment ab (vgl. Abb. 27A). D) in vivo T1/T2 Intensität: Royer et al. (2020) untersuchten die Struktur der Insel mittels T1/T2-gewichteter Intensitätsprofile. Die Analyse der vertexbasierten Kovarianz ergab eine Einteilung der Inselrinde in ein i) posteriores, ii) mittleres, iii) dorsales anteriores und iiiii) ventrales anteriores Kompartiment. Die Lokalisation der Kompartimente spiegelt sich in unserer mikrostrukturellen Clusterlösung wider (vgl. Abb. 27A). Quelle: Abb. 27B (Cerliani et al., 2012, Abb.4), Abb. 27C (Deen et al., 2011, Abb.1), Abb. 27D (Royer et al., 2020, Abb.1C)

### 4.3 Limitationen

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt zehn Gehirne mittels statistischem Kartierungsverfahren und zusätzlich vier weitere Gehirne mittels Lichtmikroskop kartiert, um die interindividuelle Variabilität der Zytoarchitektur im menschlichen Gehirn zu erfassen. Im Vergleich mit anderen Parzellierungen der menschlichen Inselrinde (Brodman, 1909; Brockhaus, 1940; Bonthius et al., 2005; Morel et al., 2013) ist unsere Arbeit die bislang umfangreichste und erlaubt daher mit einer Fallzahl von  $n=14$  eine stabile Abschätzung der Variabilität der Areale. Die Wahrscheinlichkeitskarten können somit für einen Vergleich mit anderen Modalitäten genutzt werden. Für weitere Fragestellungen wie zum Beispiel eine Geschlechts- oder Seitendifferenz ist eine Fallzahl von  $n=14$  hingegen nicht optimal. Statistische Tests mit sehr kleinen Stichproben weisen häufig das Problem auf, dass sie nur eine geringe Teststärke haben. Die Wahrscheinlichkeit einen realen Effekt mit dieser Stichprobe zu entdecken, ist also gering. Das Risiko, einen statistischen Fehler 2. Art zu begehen und die  $H_1$  Hypothese fälschlicherweise zu verwerfen, steigt hingegen mit sinkender Teststärke. Um dies bei der nur schwer möglichen Steigerung der post mortem Fallzahlen zu adressieren, besteht jedoch die Möglichkeit, die Areale auf eine 3D-Rekonstruktion aus T1 gewichteten MRT Aufnahmen des Gehirns zu übertragen (beispielsweise mittels der Software Freesurfer (Fischl, 2012)) und somit Daten über die kortikale Dicke oder das Volumen für jedes Areal in hoher Fallzahl generiert werden. Methodisch sind die mikrostrukturellen Parzellierungen vorheriger und der aktuellen Arbeit zum insulären Kortex (Kurth et al., 2010b; Grodzinsky et al., 2020; Kossakowski, 2012) die ersten, welche in dieser Hirnregion ein statistisches Kartierungsverfahren verwendeten. Die GLI-Methode ist diesbezüglich der subjektiven histologischen Kartierung in Bezug auf Objektivität und Reliabilität überlegen, weist jedoch auch Grenzen auf. Da der GLI-Wert auf einem 2D-Schnitt gemessen wird, hängt das Volumen eines Zellkörpers in einem Messfeld unter anderem von der Schnittführung im Mikrotom ab. Eine Pyramidenzelle kann beispielsweise in einem Messfeld zu einem hohen GLI-Wert führen, wenn

sie genau in der Mitte angeschnitten wurde und somit ein großes Zellvolumen besitzt. Dieselbe Zelle kann allerdings auch zu einem kleineren GLI-Wert führen, wenn das Zell-soma in einem Randbereich angeschnitten wurde und die Zelle somit ein scheinbar kleineres Volumen besitzt. Ein weiteres Problem waren die sogenannten Tangentialschnitte, in welchen die Kortexschichten nicht orthogonal, sondern parallel zur Schnittrichtung verliefen und somit ein repräsentativer Anschnitt über alle Schichten hinweg nicht möglich war. Bei der Auswahl der ROI wurden daher orthogonal getroffene Kortexanschnitte verwendet, in welchen die zytoarchitektonische Organisation gut zur Darstellung kam. Insgesamt wurde die Grenze dann auf mindestens drei konsekutiven Schnitten nachgewiesen und das GLI-Profil über mehrere Blöcke hinweg gemittelt, um das Ergebnis von möglichen Anschnittphänomenen auf einzelnen Schnitten unabhängig zu machen. Insbesondere im Bereich des insulären Kortex mit geringer Ausdehnung der Areale und der starken Gyrifizierung im insulären Kortex stellte dies eine Herausforderung dar. Weiterhin repräsentiert das GLI-Profil zwar die zelluläre Dichte über die kortikalen Schichten hinweg, erfasst aber nicht die zu Grunde liegende Zellmorphologie. Beispielsweise kann eine große Pyramidenzelle denselben Volumenanteil an einem Messfeld haben wie mehrere kleine Zellen. Vom GLI-Wert des Messfeldes lässt sich anschließend nicht mehr auf die Zellgröße schließen. Somit eignet sich der GLI-Wert als quantitative Maßzahl, um die Grenze zwischen Arealen statistisch nachzuweisen. Um die detektierten Areale dann aber weiter zu charakterisieren, muss das jeweilige GLI-Profil auf Grundlage der lichtmikroskopischen Analyse des jeweiligen histologischen Schnitts interpretiert werden. So können beispielsweise spezielle bipolare Neurone wie sie in der ventralen anterioren Inselrinde beschrieben wurden (Allman et al., 2010) vom GLI-Profil alleine nicht erfasst werden. Eine voll automatisierte Charakterisierung eines zytoarchitektonischen Areals ist bislang nicht verfügbar, könnte aber in der Zukunft mithilfe künstlicher Intelligenz und *Deep learning networks* möglicherweise realisiert werden.

#### **4.4 Schlussfolgerung und Ausblick**

„Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit kommen wir zu dem Schluss, dass der insuläre Kortex eine mikrostrukturell hoch diverse Hirnregion ist. Er wird dabei von einer großen Vielzahl oftmals kleiner Areale charakterisiert, welche möglicherweise die integrative Multifunktionalität in der Insel widerspiegeln. Dabei weist jedes Areal eine indivi-

duelle zytoarchitektonische Organisation und besondere mikrostrukturelle Eigenschaften auf, welche über alle Schichten hinweg zu finden sind. Das bisher vorherrschende Klassifizierungsprinzip des granulären *Shifts* muss also insbesondere für einen Struktur-Funktionsvergleich in der menschlichen Inselrinde erweitert werden. Weiterhin lassen sich alle Areale in übergeordnete strukturelle Cluster zusammenfassen. Da ähnliche Cluster bereits in Studien zu anderen Modalitäten beschrieben wurden, scheint die Inselrinde zusätzlich zu ihrer hohen funktionellen und zytoarchitektonischen Diversität auf einem übergeordneten Struktur/Konnektivität/Funktions-Organisationsprinzip zu beruhen“ (Quabs et al., 2022). Der Sulcus centralis insulae ist diesbezüglich nicht nur eine makroskopische Landmarke, sondern stellt eine wichtige mikroskopische Grenze zwischen den Clustern und Arealen dar. Die mikrostrukturellen Differenzen zwischen der anterioren und posterioren Insel reflektieren diesbezüglich möglicherweise die vielfach beschriebenen funktionellen Unterschiede beider Entitäten. In der Zukunft kann beispielsweise ein integratives Modell der Insel dazu beitragen, diese komplexe Struktur und Funktionalität weiter zu entschlüsseln. Wie im Kapitel 1.4 beschrieben, kann die Zytoarchitektur in einem solchen Modell als Brücke zwischen den verschiedenen Modalitäten fungieren. „Die vorliegende Arbeit ist in diesem Kontext die erste, welche eine vollständige zytoarchitektonische Parzellierung der posterioren und dorsal anterioren Insel in einem 3D-Referenzraum öffentlich verfügbar macht. Somit kann unsere Kartierung als mikrostruktureller Ansatzpunkt genutzt werden, um ein solches multimodales Konzept des insulären Kortex in Zukunft zu entwickeln“ (Quabs et al., 2022). „Zunächst könnte man auf Basis unserer Kartierung einen quantitativen Struktur-Funktionsvergleich durchführen (Eickhoff et al., 2005) und die mikrostrukturellen Cluster und Areale mit anderen funktionellen Clustern (z.B. Kurth et al., 2010a) oder spezifischen Funktionen überlagern. So ließe sich testen, ob es in der Inselrinde ein übergeordnetes Organisationsprinzip von Struktur und Funktion gibt und wie genau die Multifunktionalität der Insel sich auf mikrostruktureller Basis widerspiegelt. Grodzinsky et al. zeigten zum Beispiel bereits eine enge Verknüpfung zwischen dem Areal Id7 und höheren kognitiven Funktionen (Grodzinsky et al., 2020). Weiterhin könnten unsere Areale als *Seed-Region* in Bildgebungsstudien zur strukturellen und funktionellen Konnektivität verwendet werden (Caspers et al., 2013), um die Verbindung zwischen dem insulären Kortex und anderen kortikalen und subkortikalen Regionen weiter zu erschließen. Auf der molekularen Ebene bietet das JuGex-Projekt eine etablierte Plattform, um zytoarchitektonische Befunde hinsichtlich eines spezifischen Genexpressionsmuster weiter zu untersuchen (Bludau et al.,

2018). Insbesondere im Rahmen der mikrostrukturellen und funktionellen Diversität der Inselrinde könnte man so analysieren, wie und ob sich diese Vielfalt auch auf molekularer Ebene widerspiegelt“ (Quabs et al., 2022). Auch eine Rezeptoranalyse liefert in Kombination mit den mikrostrukturellen Daten möglicherweise weitere Erkenntnisse über die molekulare Architektur der Inselrinde und konnte in anderen Hirnregionen wie zum Beispiel dem Hippocampus bereits erfolgreich eingesetzt werden (Palomero-Gallagher et al., 2020). „Da unsere Parzellierung neben dem MNI-Referenzraum auch im Freesurfer-Referenzraum verfügbar ist (Fischl, 2012), können für jedes Areal strukturelle Parameter wie kortikale Dicke, Volumen oder Oberflächengröße für eine große Anzahl an Probanden gewonnen werden. Anhand dieser Parameter lässt sich dann beispielsweise eine Korrelation zwischen der insulären Zytoarchitektur und Geschlecht, Alter oder Lebensstil untersuchen. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit bietet die Analyse der strukturellen Parameter im Zusammenhang mit den zahlreichen Erkrankungen, welche mit der Inselrinde assoziiert sind“ (Quabs et al., 2022). Studien zeigen beispielsweise eine Assoziation mit Pathologien wie Alzheimer (Bonthius et al., 2005), Parkinson (Criaud et al., 2016), Schizophrenie (Tian et al., 2019) oder Suchterkrankungen (Naqvi et al., 2007; Garavan, 2010; Abdolahi et al., 2015). Mittels eines multimodalen Ansatzes (z.B. Konnektivität, molekular, funktionell) könnte man so auch die Pathogenese bestimmter Erkrankungen in der Inselrinde auf der Ebene eines einzelnen Areals weiter erschließen. Im Rahmen von Suchterkrankungen könnte eine Assoziation mit einem spezifischen Areal beispielsweise für zukünftige Therapiekonzepte von großem Nutzen sein, da die Tiefe Hirnstimulation des insulären Kortex in diesem Kontext zwar bereits diskutiert wurde (Wang et al., 2018; Ibrahim et al., 2019), aber eine mögliche *Targetregion* in der Insel bislang nicht bekannt ist.



## Literaturverzeichnis

- Abdolahi, A., Williams, G.C., Benesch, C.G., Wang, H.Z., Spitzer, E.M., Scott, B.E., Block, R.C., van Wijngaarden, E., 2015. Damage to the insula leads to decreased nicotine withdrawal during abstinence: Insular damage and withdrawal during abstinence. *Addiction* 110, 1994–2003. <https://doi.org/10.1111/add.13061>
- Ackermann, H., Riecker, A., 2010. The contribution(s) of the insula to speech production: a review of the clinical and functional imaging literature. *Brain Struct. Funct.* 214, 419–433. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0257-x>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0161-1>
- Afif, A., Mertens, P., 2010. Description of sulcal organization of the insular cortex. *Surg. Radiol. Anat.* 32, 491–498. <https://doi.org/10.1007/s00276-009-0598-4>
- Alcauter, S., Lin, W., Keith Smith, J., Gilmore, J.H., Gao, W., 2015. Consistent Anterior–Posterior Segregation of the Insula During the First 2 Years of Life. *Cereb. Cortex.* 25, 1176–1187. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht312>
- Aleksandrov, V.G., Aleksandrova, N.P., 2015. The role of the insular cortex in the control of visceral functions. *Hum. Physiol.* 41, 553–561. <https://doi.org/10.1134/S0362119715050023>
- Allman, J.M., Tetreault, N.A., Hakeem, A.Y., Manaye, K.F., Semendeferi, K., Erwin, J.M., Park, S., Goubert, V., Hof, P.R., 2010. The von Economo neurons in frontoinsula and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Struct. Funct.* 214, 495–517. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0254-0>
- Alvarez, R.P., Kirlic, N., Misaki, M., Bodurka, J., Rhudy, J.L., Paulus, M.P., Drevets, W.C., 2015. Increased anterior insula activity in anxious individuals is linked to diminished perceived control. *Transl. Psychiatry.* 5, e591. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.84>
- Amunts, K., Armstrong, E., Malikovic, A., Homke, L., Mohlberg, H., Schleicher, A., Zilles, K., 2007. Gender-Specific Left-Right Asymmetries in Human Visual Cortex. *J. Neurosci.* 27, 1356–1364. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4753-06.2007>

- Amunts, K., Ebell, C., Muller, J., Telefont, M., Knoll, A., Lippert, T., 2016. The Human Brain Project: Creating a European Research Infrastructure to Decode the Human Brain. *Neuron*. 92, 574–581.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.10.046>
- 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.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-005-0025-5>
- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., Zilles, K., 2020. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain’s cytoarchitecture. *Science*. 369, 988–992.  
<https://doi.org/10.1126/science.abb4588>
- Amunts, K., Zilles, K., 2015. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*. 88, 1086–1107.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Augustine, R., 1996. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res. Rev.* 22, 229-244.  
[https://doi.org/10.1016/S01650173\(96\)00011-2](https://doi.org/10.1016/S01650173(96)00011-2)
- Avery, J.A., Liu, A.G., Ingeholm, J.E., Gotts, S.J., Martin, A., 2020. Tasting Pictures: Viewing Images of Foods Evokes Taste-Quality-Specific Activity in Gustatory Insular Cortex (preprint). *Neuroscience*.  
<https://doi.org/10.1101/2020.10.14.307454>
- Baier, B., Cuvencus, H.S., Müller, N., Birklein, F., Dieterich, M., 2020. The importance of the insular cortex for vestibular and spatial syndromes. *Eur. J. Neurol.* 28, 1774-1778. <https://doi.org/10.1111/ene.14660>
- 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, 143-145.  
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00172-3)
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Hagiwara, K., Garcia-Larrea, L., 2018. Convergence of sensory and limbic noxious input into the anterior insula and the emergence of pain from nociception. *Sci. Rep.* 8, 13360. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31781-z>

- Billeke, P., Ossandon, T., Perrone-Bertolotti, M., Kahane, P., Bastin, J., Jerbi, K., Lachaux, J.-P., Fuentelba, P., 2020. Human Anterior Insula Encodes Performance Feedback and Relays Prediction Error to the Medial Prefrontal Cortex. *Cereb. Cortex.* 30, 4011–4025. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa017>
- Bludau, S., Eickhoff, S.B., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage.* 93, 260–275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.052>
- Bludau, S., Mühleisen, T.W., Eickhoff, S.B., Hawrylycz, M.J., Cichon, S., Amunts, K., 2018. Integration of transcriptomic and cytoarchitectonic data implicates a role for MAOA and TAC1 in the limbic-cortical network. *Brain Struct. Funct.* 223, 2335–2342. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1620-6>
- Bonthius, D.J., Solodkin, A., Van Hoesen, G.W., 2005. Pathology of the Insular Cortex in Alzheimer Disease Depends on Cortical Architecture: *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 64, 910–922. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000182983.87106.d1>
- Bossaerts, P., 2010. Risk and risk prediction error signals in anterior insula. *Brain Struct. Funct.* 214, 645–653. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0253-1>
- Brockhaus, H., 1940. Die Cyto- und Myeloarchitektonik des Cortex claustralis und des Claustrum beim Menschen. Sonderdruck aus *J. Psychol. Neurol., Leipzig: Barth, J. A.* 49(4-6).
- Brodman, K., 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde.* Leipz. Barth.
- Buchanan, K.J., Johnson, J.I., 2011. Diversity of spatial relationships of the claustrum and insula in branches of the mammalian radiation: Claustrum and insula diversity in mammals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1225, E30–E63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06022.x>
- Butti, C., Hof, P.R., 2010. The insular cortex: a comparative perspective. *Brain Struct. Funct.* 214, 477–493. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0264-y>
- Caspers, S., Eickhoff, S.B., Zilles, K., Amunts, K., 2013. Microstructural grey matter parcellation and its relevance for connectome analyses. *NeuroImage.* 80, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.003>
- Cauda, F., Costa, T., Torta, D.M.E., Sacco, K., D’Agata, F., Duca, S., Geminiani, G., Fox, P.T., Vercelli, A., 2012. Meta-analytic clustering of the insular cortex. *NeuroImage.* 62, 343–355. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.012>

- Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., Vercelli, A., 2011. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*. 55, 8–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.049>
- Cazzoli, D., Kaufmann, B.C., Paladini, R.E., Müri, R.M., Nef, T., Nyffeler, T., 2021. Anterior insula and inferior frontal gyrus: where ventral and dorsal visual attention systems meet. *Brain Commun.* 3, fcaa220. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa220>
- Cera, N., Castelhana, J., Oliveira, C., Carvalho, J., Quinta Gomes, A.L., Peixoto, M.M., Pereira, R., Janssen, E., Castelo-Branco, M., Nobre, P., 2020. The role of anterior and posterior insula in male genital response and in visual attention: an exploratory multimodal fMRI study. *Sci. Rep.* 10, 18463. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74681-x>
- Cerliani, L., Thomas, R.M., Jbabdi, S., Siero, J.C.W., Nanetti, L., Crippa, A., Gazzola, V., D'Arceuil, H., Keysers, C., 2012. Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2005–2034. <https://doi.org/10.1002/hbm.21338>
- Chang, H., Gao, C., Sun, K., Xiao, L., Li, X., Jiang, S., Zhu, C., Sun, T., Jin, Z., Wang, F., 2020. Continuous High Frequency Deep Brain Stimulation of the Rat Anterior Insula Attenuates the Relapse Post Withdrawal and Strengthens the Extinction of Morphine Seeking. *Front. Psychiatry.* 11, 577155. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.577155>
- Chang, L.J., Yarkoni, T., Khaw, M.W., Sanfey, A.G., 2013. Decoding the Role of the Insula in Human Cognition: Functional Parcellation and Large-Scale Reverse Inference. *Cereb. Cortex.* 23, 739–749. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs065>
- Chouchou, F., Mauguière, F., Vallayer, O., Catenoix, H., Isnard, J., Montavont, A., Jung, J., Pichot, V., Rheims, S., Mazzola, L., 2019. How the insula speaks to the heart: Cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum. Brain Mapp.* 40, 2611–2622. <https://doi.org/10.1002/hbm.24548>
- Clark, T.E., 1896. The comparative anatomy of the insula. *J. Comp. Neurol.* 6, 59–100. <https://doi.org/10.1002/cne.910060202>
- Contreras, M., Ceric, F., Torrealba, F., 2007. Inactivation of the Interoceptive Insula Disrupts Drug Craving and Malaise Induced by Lithium. *Science.* 318, 655–658. <https://doi.org/10.1126/science.1145590>

- Craig, A.D., 2003. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 500–505. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00090-4)
- Craig, A.D., 2010. The sentient self. *Brain Struct. Funct.* 214, 563–577. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0248-y>
- Craig, A.D., 2009. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Craig, A.D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E.M., 2000. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat. Neurosci.* 3, 184–190. <https://doi.org/10.1038/72131>
- Criaud, M., Christopher, L., Boulinguez, P., Ballanger, B., Lang, A.E., Cho, S.S., Houle, S., Strafella, A.P., 2016. Contribution of insula in Parkinson’s disease: A quantitative meta-analysis study: Contribution of Insula in Parkinson’s Disease. *Hum. Brain Mapp.* 37, 1375–1392. <https://doi.org/10.1002/hbm.23109>
- Cui, H., Zhang, B., Li, W., Li, H., Pang, J., Hu, Q., Zhang, L., Tang, Y., Yang, Z., Wang, J., Li, C., Northoff, G., 2020. Insula shows abnormal task-evoked and resting-state activity in first-episode drug-naïve generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 37(7), 632–644. [10.1002/da.23009](https://doi.org/10.1002/da.23009). Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196828
- Damasio, A., 2003. Feelings of Emotion and the Self. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1001, 253–261. <https://doi.org/10.1196/annals.1279.014>
- Damasio, A.R., Everitt, B.J., Bishop, D., Roberts, A.C., Robbins, T.W., Weiskrantz, L., 1996. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 351, 1413–1420. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0125>
- Deen, B., Pitskel, N.B., Pelphrey, K.A., 2011. Three Systems of Insular Functional Connectivity Identified with Cluster Analysis. *Cereb. Cortex.* 21, 1498–1506. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq186>
- Devlin, J.T., Poldrack, R.A., 2007. In praise of tedious anatomy. *NeuroImage.* 37, 1033–1041. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.055>
- Dixon, W., Brown, M., Engelman, L., Hill, M., Jennrich, 1988. BMDP statistical software. Berkeley Univ. Calif. Press.
- Droutman, V., Bechara, A., Read, S.J., 2015. Roles of the Different Sub-Regions of the Insular Cortex in Various Phases of the Decision-Making Process. *Front. Behav. Neurosci.* 9, 309. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00309>

- Eickhoff, S.B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M.-H., Evans, A.C., Zilles, K., Amunts, K., 2007. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage*. 36, 511–521.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.060>
- Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., 2006. The Human Parietal Operculum. I. Cytoarchitectonic Mapping of Subdivisions. *Cereb. Cortex*. 16, 254–267. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi105>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>
- Evans, A.C., Janke, A.L., Collins, D.L., Baillet, S., 2012. Brain templates and atlases. *NeuroImage*. 62, 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.024>
- Evrard, H.C., 2019. The Organization of the Primate Insular Cortex. *Front. Neuroanat*. 13, 43. <https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00043>
- Evrard, H.C., Craig, A.D., 2015. Insular Cortex, in: *Brain Mapping*. Elsevier, 387–393. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00237-2>
- Evrard, H.C., Logothetis, N.K., Craig, A.D., 2014. Modular architectonic organization of the insula in the macaque monkey: Architectonic organization of macaque insula. *J. Comp. Neurol*. 522, 64–97. <https://doi.org/10.1002/cne.23436>
- Faillenot, I., Heckemann, R.A., Frot, M., Hammers, A., 2017. Macroanatomy and 3D probabilistic atlas of the human insula. *NeuroImage*. 150, 88–98.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.073>
- Fischl, B., 2012. FreeSurfer. *NeuroImage*. 62, 774–781.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Fonov, V., Evans, A., McKinstry, R., Almlí, C., Collins, D., 2009. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *Organ. Hum. Brain Mapp*. 2009 Annu. Meet. 47, S102. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70884-5)
- Fonov, V., Evans, A.C., Botteron, K., Almlí, C.R., McKinstry, R.C., Collins, D.L., 2011. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*. 54, 313–327. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.033>

- Frank, S.M., Greenlee, M.W., 2018. The parieto-insular vestibular cortex in humans: more than a single area? *J. Neurophysiol.* 120, 1438–1450.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00907.2017>
- Gallay, D.S., Gallay, M.N., Jeanmonod, D., Rouiller, E.M., Morel, A., 2012. The Insula of Reil Revisited: Multiarchitectonic Organization in Macaque Monkeys. *Cereb. Cortex.* 22, 175–190. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr104>
- Garavan, H., 2010. Insula and drug cravings. *Brain Struct. Funct.* 214, 593–601.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-010-0259-8>
- Garfinkel, S.N., Seth, A.K., Barrett, A.B., Suzuki, K., Critchley, H.D., 2015. Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol. Psychol.* 104, 65–74.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.11.004>
- Gasquoine, P.G., 2014. Contributions of the Insula to Cognition and Emotion. *Neuropsychol. Rev.* 24, 77–87. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9246-9>
- Gogolla, N., 2017. The insular cortex. *Curr. Biol.* 27, R580–R586.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.05.010>
- Grodzinsky, Y., Deschamps, I., Pieperhoff, P., Iannilli, F., Agmon, G., Loewenstein, Y., Amunts, K., 2020. Logical negation mapped onto the brain. *Brain Struct. Funct.* 225, 19–31. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01975-w>
- Gundersen, H., Bendtsen, T., Korbo, L., Marcussen, N., Møller, A., Nielsen, K., Nyengaard, J., Pakkenberg, B., Sørensen, F., Vesterby, A., 1988. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 96, 379–394.  
<https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1988.tb05320.x>
- Haaranen, M., Scuppa, G., Tambalo, S., Järvi, V., Bertozzi, S.M., Armirotti, A., Sommer, W.H., Bifone, A., Hyytiä, P., 2020. Anterior insula stimulation suppresses appetitive behavior while inducing forebrain activation in alcohol-preferring rats. *Transl. Psychiatry.* 10, 150. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0833-7>
- Hein, M., Mohlberg, H., Bludau, S., Quabs, J., Amunts, K., 2021a. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Id9 (Insula) (v4.0) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/JMCR-ZNQ

- Hein, M., Mohlberg, H., Bludau, S., Quabs, J., Amunts, K., 2021b. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ia3 (Insula) (v4.0) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/JMCR-ZNQ
- Hein, M., Mohlberg, H., Bludau, S., Quabs, J., Amunts, K., 2021c. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ia2 (Insula) (v4.0) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/JMCR-ZNQ
- 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. <https://doi.org/10.1097/00004728-199803000-00032>
- Hömke, L., 2006. A multigrid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numer. Linear Algebra Appl.* 13, 215–229. <https://doi.org/10.1002/nla.477>
- Hu, L., Zhang, L., Chen, R., Yu, H., Li, H., Mouraux, A., 2015. The primary somatosensory cortex and the insula contribute differently to the processing of transient and sustained nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs: Cortical Processing to Somatosensory Inputs. *Hum. Brain Mapp.* 36, 4346–4360. <https://doi.org/10.1002/hbm.22922>
- Ibrahim, C., Rubin-Kahana, D.S., Pushparaj, A., Musiol, M., Blumberger, D.M., Daskalakis, Z.J., Zangen, A., Le Foll, B., 2019. The Insula: A Brain Stimulation Target for the Treatment of Addiction. *Front. Pharmacol.* 10, 720. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00720>
- Immordino-Yang, M.H., Yang, X.-F., Damasio, H., 2014. Correlations between social-emotional feelings and anterior insula activity are independent from visceral states but influenced by culture. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 728. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00728>
- James, W., 1884. What is an Emotion? *Mind os-IX*, 34, 188–205. <https://doi.org/10.1093/mind/os-IX.34.188>
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R., Aharon, I., 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation 21. *Hum Brain Mapp.* 11, 12-32. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200009\)11:1%3C12::aid-hbm20%3E3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200009)11:1%3C12::aid-hbm20%3E3.0.co;2-k)



- Kelly, C., Toro, R., Di Martino, A., Cox, C.L., Bellec, P., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2012. A convergent functional architecture of the insula emerges across imaging modalities. *NeuroImage*. 61, 1129–1142.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.021>
- Kerr, K.L., Moseman, S.E., Avery, J.A., Bodurka, J., Zucker, N.L., Simmons, W.K., 2016. Altered Insula Activity during Visceral Interoception in Weight-Restored Patients with Anorexia Nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 41, 521–528.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.174>
- Kirsch, L.P., Besharati, S., Papadaki, C., Crucianelli, L., Bertagnoli, S., Ward, N., Moro, V., Jenkinson, P.M., Fotopoulou, A., 2020. Damage to the right insula disrupts the perception of affective touch. *eLife*. 9, e47895.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.47895>
- Kossakowski, C., 2012. Zytoarchitektonische Analyse der menschlichen dysgranulären Inselrinde. Dissertation, medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2012. <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=22325>
- Kosillo, P., Smith, A.T., 2010. The role of the human anterior insular cortex in time processing. *Brain Struct. Funct.* 214, 623–628. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0267-8>
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P.T., Laird, A.R., Eickhoff, S.B., 2010a. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct. Funct.* 214, 519–534.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-010-0255-z>
- Kurth, F., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Hoemke, K., Zilles, K., Amunts, K., 2010b. Cytoarchitecture and Probabilistic Maps of the Human Posterior Insular Cortex. *Cereb. Cortex*. 20, 1448–1461. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp208>
- Lamm, C., Singer, T., 2010. The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct. Funct.* 214, 579–591. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0251-3>
- Lau, T., Gershman, S.J., Cikara, M., 2020. Social structure learning in human anterior insula. *eLife*. 9, e53162. <https://doi.org/10.7554/eLife.53162>
- Levens, S.M., Phelps, E.A., 2010. Insula and Orbital Frontal Cortex Activity Underlying Emotion Interference Resolution in Working Memory. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2790–2803. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21428>

- Li, Y., Zhang, T., Li, W., Zhang, J., Jin, Z., Li, L., 2020. Linking brain structure and activation in anterior insula cortex to explain the trait empathy for pain. *Hum. Brain Mapp.* 41, 1030–1042. <https://doi.org/10.1002/hbm.24858>
- Lian, F., Northoff, G., 2021. The Lost Neural Hierarchy of the Autistic Self—Locked-Out of the Mental Self and Its Default-Mode Network. *Brain Sci.* 11(5), 574. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050574>
- Limanowski, J., Lopes, P., Keck, J., Baudisch, P., Friston, K., Blankenburg, F., 2019. Action-Dependent Processing of Touch in the Human Parietal Operculum and Posterior Insula. *Cereb. Cortex.* 30(2), 607–617. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz111>
- Livneh, Y., Sugden, A.U., Madara, J.C., Essner, R.A., Flores, V.I., Sugden, L.A., Resch, J.M., Lowell, B.B., Andermann, M.L., 2020. Estimation of Current and Future Physiological States in Insular Cortex. *Neuron.* 105, 1094-1111.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.027>
- Loued-Khenissi, L., Pfeuffer, A., Einhäuser, W., Preusschoff, K., 2020. Anterior insula reflects surprise in value-based decision-making and perception. *NeuroImage.* 210, 116549. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116549>
- Lu, C., Yang, T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., Xie, Y., Xu, H., 2016. Insular Cortex is Critical for the Perception, Modulation, and Chronification of Pain. *Neurosci. Bull.* 32, 191–201. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0016-y>
- Mahalanobis, P.C., Majumdar, D.N., Rao, C.R., 1949. Anthropometric Survey of the United Provinces, 1941: A Statistical Study. *Popul. Fr. Ed.* 5, 186. <https://doi.org/10.2307/1523944>
- Mazzola, L., Royet, J.-P., Catenoix, H., Montavont, A., Isnard, J., Mauguière, F., 2017. Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula: Taste-Odor and Insula. *Ann. Neurol.* 82, 360–370. <https://doi.org/10.1002/ana.25010>
- Medford, N., Critchley, H.D., 2010. Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct. Funct.* 214, 535–549. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0265-x>
- Menon, V., Gallardo, G., Pinsk, M.A., Nguyen, V.-D., Li, J.-R., Cai, W., Wassermann, D., 2020. Microstructural organization of human insula is linked to its macrofunctional circuitry and predicts cognitive control. *eLife.* 9, e53470. <https://doi.org/10.7554/eLife.53470>

- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214, 655–667.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Merker, B., 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J. Neurosci. Methods.* 9, 235–241. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(83\)90086-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(83)90086-9)
- Mesulam, M.-M., Mufson, E.J., 1985. The Insula of Reil in Man and Monkey, in: Peters, A., Jones, E.G. (Eds.), *Association and Auditory Cortices*. Springer US, Boston, MA, pp. 179–226. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9619-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9619-3_5)
- Mesulam, M.-M., Mufson, E.J., 1982. Insula of the old world monkey. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J. Comp. Neurol.* 212, 1–22. <https://doi.org/10.1002/cne.902120102>
- Morel, A., Gallay, M.N., Baechler, A., Wyss, M., Gallay, D.S., 2013. The human insula: Architectonic organization and postmortem MRI registration. *Neuroscience.* 236, 117–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.076>
- 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.03.101>
- Nagai, M., Scheper, V., Lenarz, T., Förster, C.Y., 2020. The insular cortex as a vestibular area in relation to autonomic function. *Clin. Auton. Res.* 31, 179-185.  
<https://doi.org/10.1007/s10286-020-00744-8>
- 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(2):222-232.
- Namboodiri, V.M.K., Stuber, G.D., 2020. Interoceptive Inception in Insula. *Neuron.* 105, 959–960. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.02.032>
- Naqvi, N.H., Bechara, A., 2009. The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci.* 32, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.009>
- Naqvi, N.H., Gaznick, N., Tranel, D., Bechara, A., 2014. The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk: The insula: craving and drug seeking under conflict and risk. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1316, 53–70. <https://doi.org/10.1111/nyas.12415>

- Naqvi, N.H., Rudrauf, D., Damasio, H., Bechara, A., 2007. Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science*. 315, 531–534. <https://doi.org/10.1126/science.1135926>
- Nelson, S.M., Dosenbach, N.U.F., Cohen, A.L., Wheeler, M.E., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2010. Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Struct. Funct.* 214, 669–680. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0260-2>
- Nieuwenhuys, R., 2012. The insular cortex: A review. *Prog. Brain Res.* 195, 123–163. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53860-4.00007-6>
- Nomi, J.S., Farrant, K., Damaraju, E., Rachakonda, S., Calhoun, V.D., Uddin, L.Q., 2016. Dynamic functional network connectivity reveals unique and overlapping profiles of insula subdivisions: Dynamic Connections of Insula Subdivisions. *Hum. Brain Mapp.* 37, 1770–1787. <https://doi.org/10.1002/hbm.23135>
- Oi, H., Hashimoto, T., Nozawa, T., Kanno, A., Kawata, N., Hirano, K., Yamamoto, Y., Sugiura, M., Kawashima, R., 2017. Neural correlates of ambient thermal sensation: An fMRI study. *Sci. Rep.* 7, 11279. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11802-z>
- Palomero-Gallagher, N., Kedo, O., Mohlberg, H., Zilles, K., Amunts, K., 2020. Multimodal mapping and analysis of the cyto- and receptorarchitecture of the human hippocampus. *Brain Struct. Funct.* 225, 881–907. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-02022-4>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00168-9)
- Qin, P., 2020. Linking bodily, environmental and mental states in the self—A three-level model based on a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 115, 77-95. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.05.004
- Quabs, J., Caspers, S., Schöne, C., Mohlberg, H., Bludau, S., Dickscheid, T., Amunts, K., 2022. Cytoarchitecture, probability maps and segregation of the human insula. *Neuroimage.* 260, 119453. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119453

- Reid, A.T., Bzdok, D., Genon, S., Langner, R., Müller, V.I., Eickhoff, C.R., Hoffstaedter, F., Cieslik, E.-C., Fox, P.T., Laird, A.R., Amunts, K., Caspers, S., Eickhoff, S.B., 2016. ANIMA: A data-sharing initiative for neuroimaging meta-analyses. *NeuroImage*. 124, 1245–1253. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.060>
- Reil, J.C., 1809. Die sylvische Grube. *Arch.Physiol.(Halle)*. 9, 195-208.
- Rolls, E.T., 2016. Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. *Brain Cogn*. 110, 4–19. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.07.002>
- Rose, M., 1928. Die Inselrinde des Menschen und der Tiere. *J.Psychol.Neurol*. 37, 467-624.
- Royer, J., Paquola, C., Larivière, S., Vos de Wael, R., Tavakol, S., Lowe, A.J., Benkarim, O., Evans, A.C., Bzdok, D., Smallwood, J., Frauscher, B., Bernhardt, B.C., 2020. Myeloarchitecture gradients in the human insula: Histological underpinnings and association to intrinsic functional connectivity. *NeuroImage*. 216, 116859. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116859>
- Sagliano, L., Magliacano, A., Parazzini, M., Fiocchi, S., Trojano, L., Grossi, D., 2019. Modulating interoception by insula stimulation: A double-blinded tDCS study. *Neurosci. Lett*. 696, 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.022>
- Scalabrini, A., Vai, B., Poletti, S., Damiani, S., Mucci, C., Colombo, C., Zanardi, R., Benedetti, F., Northoff, G., 2020. All roads lead to the default-mode network—global source of DMN abnormalities in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 45(12), 2058-2069. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0785-x>
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., Zilles, K., 1999. Observer-Independent Method for Microstructural Parcellation of Cerebral Cortex: A Quantitative Approach to Cytoarchitectonics. *NeuroImage*. 9, 165–177. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0385>
- Schleicher, A., Morosan, P., Amunts, K., Zilles, K., 2009. Quantitative Architectural Analysis: A New Approach to Cortical Mapping. *J. Autism Dev. Disord*. 39, 1568–1581. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0790-8>
- Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S.B., Kowalski, T., Vos, K. de, Amunts, K., Zilles, K., 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat. Embryol. (Berl.)*. 210, 373–386. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0028-2>

- Segerdahl, A.R., Mezue, M., Okell, T.W., Farrar, J.T., Tracey, I., 2015. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat. Neurosci.* 18, 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn.3969>
- Shah, S.G., Klumpp, H., Angstadt, M., Nathan, P.J., Phan, K.L., 2009. Amygdala and insula response to emotional images in patients with generalized social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 34(4), 296-302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19568481>
- 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. <https://doi.org/10.1080/15622970410029933>
- Small, D.M., 2010. Taste representation in the human insula. *Brain Struct. Funct.* 214, 551–561. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0266-9>
- Starr, C.J., Sawaki, L., Wittenberg, G.F., Burdette, J.H., Oshiro, Y., Quevedo, A.S., Coghill, R.C., 2009. Roles of the Insular Cortex in the Modulation of Pain: Insights from Brain Lesions. *J. Neurosci.* 29, 2684–2694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5173-08.2009>
- Stephani, C., Fernandez-Baca Vaca, G., Maciunas, R., Koubeissi, M., Lüders, H.O., 2011. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct. Funct.* 216, 137–149. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0296-3>
- Talairach, J., Tournoux, P., Rayport, M., 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging.* Stuttgart: Thieme.
- Tan, L.L., Pelzer, P., Heintz, C., Tang, W., Gangadharan, V., Flor, H., Sprengel, R., Kuner, T., Kuner, R., 2017. A pathway from midcingulate cortex to posterior insula gates nociceptive hypersensitivity. *Nat. Neurosci.* 20, 1591–1601. <https://doi.org/10.1038/nn.4645>
- Tian, Y., Zalesky, A., Bousman, C., Everall, I., Pantelis, C., 2019. Insula Functional Connectivity in Schizophrenia: Subregions, Gradients, and Symptoms. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 4, 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.12.003>

- Tinaz, S., Para, K., Vives-Rodriguez, A., Martinez-Kaigi, V., Nalamada, K., Sezgin, M., Scheinost, D., Hampson, M., Louis, E.D., Constable, R.T., 2018. Insula as the Interface Between Body Awareness and Movement: A Neurofeedback-Guided Kinesthetic Motor Imagery Study in Parkinson's Disease. *Front. Hum. Neurosci.* 12, 496. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00496>
- 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. <https://doi.org/10.1038/nrn2012>
- Uddin, L.Q., 2015. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 55–61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Unger, N., Bludau, S., Mohlberg, H., Caspers, S., Amunts, K., 2021a. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area OP5 (Frontal Operculum) (v3.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/KN1A-YX4
- Unger, N., Bludau, S., Mohlberg, H., Caspers, S., Amunts, K., 2021b. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area OP7 (Frontal Operculum) (v3.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/KN1A-YX4
- Veldhuizen, M., Nachtigal, D., Teulings, L., Gitelman, D., Small, D., 2010. The Insular Taste Cortex Contributes to Odor Quality Coding. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 58. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00058>
- Vogt, C., Vogt, O., 1919. Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J.Psychol.Neurol.* 25, 279–262.
- von Economo, C., Koskinas, G.N., 1925. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Wien Berl. Springer.
- Wang, T.R., Moosa, S., Dallapiazza, R.F., Elias, W.J., Lynch, W.J., 2018. Deep brain stimulation for the treatment of drug addiction. *Neurosurg. Focus.* 45, E11. <https://doi.org/10.3171/2018.5.FOCUS18163>
- Wang, X., Wu, Q., Egan, L., Gu, X., Liu, P., Gu, H., Yang, Y., Luo, J., Wu, Y., Gao, Z., Fan, J., 2019. Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention. *eLife.* 8, e42265. <https://doi.org/10.7554/eLife.42265>
- Ward, J.H., 1963. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *J. Am. Stat. Assoc.* 58, 236–244. <https://doi.org/10.1080/01621459.1963.10500845>
- Wiebking, C., 2015. Neural activity during interoceptive awareness and its associations with alexithymia—An fMRI study in major depressive disorder and non-psychiatric controls. *Front. Psychol.* 6, 16.

- Woolnough, O., Forseth, K.J., Rollo, P.S., Tandon, N., 2019. Uncovering the functional anatomy of the human insula during speech. *eLife*. 8, e53086.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.53086>
- Wree, A., Schleicher, A., Zilles, K., 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J. Neurosci. Methods*. 6, 29–43.  
[https://doi.org/10.1016/0165-0270\(82\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(82)90014-0)
- Wylie, K.P., Tregellas, J.R., 2010. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 123, 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.027>
- Zachlod, D., Rüttgers, B., Bludau, S., Mohlberg, H., Langner, R., Zilles, K., Amunts, K., 2020. Four new cytoarchitectonic areas surrounding the primary and early auditory cortex in human brains. *Cortex*. 128, 1–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.02.021>
- Zhang, Y., Zhou, W., Wang, S., Zhou, Q., Wang, H., Zhang, B., Huang, J., Hong, B., Wang, X., 2019. The Roles of Subdivisions of Human Insula in Emotion Perception and Auditory Processing. *Cereb. Cortex*. 29, 517–528.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhx334>
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., 2002. Quantitative Analysis of Cyto- and Receptor Architecture of the Human Brain. *Brain Mapping: The Methods*, 573–602. <https://doi.org/10.1016/B978-012693019-1/50023-X>



## **Danksagung**

**Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers** danke ich für ihre hervorragende Betreuung und Expertise während der gesamten Dauer meiner Doktorarbeit. Besonders in der ersten Phase des Projektes hat ihr Feedback maßgeblich dazu beigetragen, dass ich die anfänglichen Hürden schnell meistern konnte und nie die Motivation für dieses Projekt verloren habe. Die Gespräche mit ihr haben meine Begeisterung für die Wissenschaft stets gefördert und waren mitverantwortlich dafür, dass ich mir die Wissenschaft auch als berufliche Perspektive vorstellen konnte. Außerdem möchte ich mich für ihre Unterstützung und das rhetorische Training im Vorfeld des OHBM Kongresses 2019 herzlich bedanken

**Prof. Dr. med. Katrin Amunts** danke ich für die Unterstützung in allen Phasen des Projekts. Ihr Rat und ihre Expertise haben mich stets motiviert und meine Faszination für die Zytoarchitektur des menschlichen Gehirns maßgeblich mitgeprägt.

Herrn **Diplom-Mathematiker René Hübbers** und Herrn **Ulrich Opfermann** möchte ich für die vielfältige technische und logistische Unterstützung danken.

Herrn **Dr. rer. medic. Sebastian Bludau** und Herrn **Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg** danke ich für ihre Hilfestellung und Expertise bei statistischen und technischen Fragestellungen und insbesondere für die Berechnung der Clusteranalyse sowie der 3D-Rekonstruktion der identifizierten Areale.

Frau **Lena Totzke**, Herrn **Marten Hein** und Frau **Katharina Klütting** möchte ich für die seelische Grundunterstützung danken, ohne die man ein solches Projekt nur schwer meistern kann.

Allen Menschen, die ihren Körper der Wissenschaft gespendet haben, möchte ich von ganzem Herzen für ihre Spende danken. Ohne sie wäre wissenschaftlicher Fortschritt im Bereich der menschlichen Anatomie nicht möglich.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern **Matthias Quabs** und **Daniela Quabs**, die mich stets in allen Belangen unterstützt haben und ohne die weder die Dissertation noch das Studium der Humanmedizin möglich gewesen wäre. Ihnen, meiner Schwester **Janina Quabs** und meiner gesamten Familie bin ich für den andauernden Rückhalt und Glaube an mich sehr dankbar.