

Aus dem Institut für Neurophysiologie
am Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN)
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Simon Wiegert)

Somatotope Repräsentation nozizeptiver und taktiler Reize
in der Inselrinde des Menschen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Maike Irmgard Paul

aus
Oberkirch
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Ulf Baumgärtner

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Das somatosensorische System	3
1.1.1 Nozizeption und Schmerz	3
1.1.2 Mechanorezeption	4
1.2 Der insuläre Kortex	6
1.2.1 Die Insula und Schmerz	6
1.2.2 Die Insula und taktile Reize	7
1.3 Somatotopie	8
1.3.1 Somatotopie von nozizeptivem Input in der Insula	9
1.3.2 Somatotopie von nicht-nozizeptivem Input in der Insula	9
1.4 Fragestellung	10
2 MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 Studienteilnehmende	12
2.2 Stimulationsapparaturen und Messinstrumente	12
2.2.1 Laser	12
2.2.2 Taktile Stimulation	13
2.2.3 Ratings und Fragebögen	14
2.3 Datenerfassung mittels fMRT	15
2.4 Experimentelles Design	15
2.5 Versuchsablauf	16
2.6 Statistische Analyse	18
2.6.1 Ratings	18
2.6.2 fMRT-Auswertung	18

3	ERGEBNISSE	24
3.1	Demografie	24
3.2	Ratings von Laser- und taktilen Reizen.....	24
3.3	Gruppenanalyse	27
3.3.1	Whole-Brain-Analyse	27
3.3.2	ROI-Analyse	31
3.4	Single-subject-Analyse	41
4	DISKUSSION	54
4.1	Laser- und taktile Stimulation sowie die Aktivierung im Gehirn	54
4.2	Somatotopie in der Insula	56
4.3	Differenzielle Repräsentation von Laser und Taktile in der Insula	62
4.4	Stärken, Limitationen und Ausblick	66
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	69
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	71
7	LEBENS LAUF	78
8	DANKSAGUNG	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3D	Dreidimensional
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
BOLD	Blood oxygen level dependent
CT	C tactile
EHl	Edinburgh Handedness Inventory
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family-wise error
M	Mittelwert
n.s.	Nicht signifikant
NRS	Numerische Rating-Skala
PAG	Periaquäduktale Graue
PC	Pacini Corpuscle
RA	Rapidly Adapting
ROI	Region of Interest
S1	Primärer somatosensorischer Kortex
S2	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SA1	Slowly Adapting Type 1
SA2	Slowly Adapting Type 2
SD	Standardabweichung
SPM	Statistical Parametric Mapping
STAI	State-Trait-Angstinventar
SFB	Sonderforschungsbereich
VMpo	Posteriorer Teil des ventromedialen Thalamuskerns

1 EINLEITUNG

Es sticht, es brennt, es schmerzt – wahrscheinlich jeder kennt die Sinnesempfindung, die entsteht, wenn man mit der Hand versehentlich an eine heiße Pfanne gekommen ist. Schmerz ist laut der International Association for the Study of Pain (IASP) ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder einer solchen ähnelt (Raja et al., 2020).

Der Schmerz in der Hand nach einem kurzen Hitzereiz lässt rasch nach, doch für etwa 23 Mio. Deutsche sind chronische Schmerzen ein ständiger Begleiter (Wörz et al., 2022). Eine epidemiologische Studie fand eine Prävalenz erheblicher Schmerzen im Erwachsenenalter in Deutschland von 17%, hierbei entfielen 54% der Fälle auf intermittierende und 46% auf konstante Schmerzen (Breivik et al., 2006).

Um Schmerzen zukünftig besser behandeln zu können, ist es von großer Bedeutung, zusätzliche Erkenntnisse über Schmerz und Nozizeption, also die Verarbeitung und Weiterleitung der durch Nozizeptoren detektierten tatsächlichen oder potenziell gewebeschädigenden Reize, zu gewinnen. Im Gehirn werden nozizeptive Reize in verschiedenen Arealen verarbeitet, die als Schmerznetzwerk zusammengefasst werden können (Apkarian et al., 2005). Erst unter Berücksichtigung kognitiver und emotionaler Bewertungen der nozizeptiven Signale entsteht das bewusste, subjektive Sinneserlebnis des Schmerzes (Magerl & Treede, 2017). Obgleich der insuläre Kortex, ein verdeckter Teil der Großhirnrinde in der Tiefe des lateralen Sulcus, eine Schlüsselrolle im Schmerznetzwerk und damit der Schmerzverarbeitung übernimmt (Jensen et al., 2016), ist er weiterhin eine der am wenigsten verstandenen Hirnregionen (Uddin et al., 2017). Die vorliegende Arbeit befasst sich mit folgenden noch offenen Fragen: Wie sind die Repräsentationen schmerzhafter Reize im insulären Kortex organisiert, wie im Vergleich dazu die Repräsentationen nicht-schmerzhafter taktiler Reize?

Um eine Einführung in das Thema und einen Überblick über den bisherigen Forschungsstand zu bieten, soll im Folgenden auf das somatosensorische System (Kapitel 1.1), den insulären Kortex (Kapitel 1.2) und die Somatotopie (Kapitel 1.3) eingegangen werden. Hierbei wird jeweils der Fokus auf schmerzhafte sowie nicht-schmerzhafte somatosensorische Stimulation gelegt.

1.1 Das somatosensorische System

Neben der Nozizeption, der Erkennung (potenziell) noxischer Reize, werden vier weitere Sinnesfunktionen zum somatosensorischen System gezählt (Feigenspan, 2017; Treede & Baumgärtner, 2019). Während die Mechanorezeption oder mechanische Oberflächensensibilität Informationen über Berührung, Druck, Spannung und Vibration registriert, ist die Propriozeption Grundlage für die Wahrnehmung der Lage des Körpers im Raum. Die Thermorezeption vermittelt Informationen über die Umgebungstemperatur. Darüber hinaus registriert die Viszerozeption Signale aus den Eingeweiden.

Das Augenmerk in der vorliegenden Arbeit liegt auf der Nozizeption und dem Schmerz sowie der Mechanorezeption, welche im Folgenden genauer vorgestellt werden.

1.1.1 Nozizeption und Schmerz

Die Verarbeitung und Weiterleitung schädigender und potenziell schädigender Reize findet über spezialisierte Rezeptoren statt, den Nozizeptoren. Diese Rezeptoren sind freie Nervenendigungen, die durch thermische, mechanische und chemische Reize aktiviert werden und neben der Haut auch im Bewegungsapparat und den Eingeweideorganen vorkommen (Baumgärtner, 2010). Die Erregung der Nozizeptoren wird über Nervenfasern zunächst an das Rückenmark weitergeleitet. Dabei wird zwischen zwei wesentlichen Fasertypen unterschieden, den myelinisierten A δ -Fasern mit einer höheren Leitgeschwindigkeit von ca. 5-30 m/s sowie den langsameren, marklosen C-Fasern mit einer Leitgeschwindigkeit von ca. 0,5-2 m/s. So führen thermische und mechanische noxische Reize zu einer doppelten Schmerzempfindung (Magerl & Treede, 2017). Der erste Schmerz nach einem kurzen Hitzereiz hat einen scharfen, stechenden Charakter und ist auf die schnelleren Antworten der hochschwelligen A δ -Nozizeptoren zurückzuführen, während die langsamere Antwort der C-Nozizeptoren zum zweiten Schmerz mit dumpfen, brennenden Empfindungen führt.

Im Rückenmark werden die nozizeptiven Signale über das spinothalamische System in Richtung Gehirn weitergeleitet. Innerhalb dieses Systems gibt es zwei wesentliche Verarbeitungswege: das laterale und das mediale nozizeptive System (Melzack & Casey, 1968). Das laterale System verarbeitet die sensorisch-diskriminativen Aspekte des Schmerzes, wie die genaue Lokalisation, Dauer sowie Intensität, und verfügt über Verbindungen zu lateralen Thalamuskernen. Von dort aus projiziert es hauptsächlich

in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S1 und S2) sowie in die hintere Inselrinde. Diese Bahnen sind entscheidend für die genaue räumliche und zeitliche Erkennung von Schmerz. Das mediale System hingegen ist für die affektiv-motivationale Schmerzkomponente verantwortlich, welche das emotionale Erleben und die Motivation zur Schmerzvermeidung prägt. Die Übertragung erfolgt über die medialen Thalamuskern an das limbische System, wie den anterioren Gyrus cinguli (ACC), und an den insulären Kortex. Im Gegensatz zum lateralen System verfügt das mediale System über eine schlechte räumliche Auflösung.

Neben der sensorisch-diskriminativen und der affektiv-motivationalen Komponente gibt es noch weitere zentrale Schmerzkomponenten (Schaible, 2019). Die kognitiv-evaluative Komponente beschreibt die kognitive Einordnung des Schmerzes, welche durch Aspekte wie frühere Schmerzerfahrungen und die Bewertung des situativen Kontextes beeinflusst wird. Eine besonders wichtige Rolle für diese kognitive Einordnung des Schmerzes spielt der präfrontale Kortex. Die vegetative Komponente umfasst unbewusste, körperliche Reaktionen auf Schmerzreize, wie Veränderungen des Herzschlags, Blutdruckanstieg, Schwitzen oder Übelkeit. Diese Prozesse werden vom autonomen Nervensystem gesteuert, welches teilweise über die Inselrinde reguliert wird (Chouchou et al., 2019). Die motorische Komponente bezieht sich auf Reflexe und Schutzreaktionen auf noxische Reize.

Deutlich wird hierbei, dass Schmerz als subjektives Erlebnis über eine rein sensorische Erfahrung hinausgeht und erst durch die Integration kognitiver, emotionaler, motivationaler sowie vegetativer und motorischer Elemente ermöglicht wird.

Zusätzlich zu den aufsteigenden Bahnen, die Schmerzsignale an das Gehirn vermitteln, können absteigende Bahnen den Schmerz hemmen. Ausgangspunkt hierfür ist das periaquäduktale Grau (PAG) im Mittelhirn, welches eine hohe Dichte an Opiatrezeptoren aufweist und zum Hirnstamm projiziert. Von dort aus modulieren absteigende serotonerge und adrenerge Bahnen die Eingangsempfindlichkeit der Interneurone im Rückenmark (Magerl & Treede, 2017).

1.1.2 Mechanorezeption

Die Mechanorezeption umfasst die Wahrnehmung und Weiterleitung mechanischer Reize, wie Berührung, Druck und Vibration. Diese Reize werden von spezialisierten

Mechanorezeptoren detektiert, die sich in der Haut (und teilweise in den Gelenkkapseln) befinden. Vier verschiedene Typen registrieren dabei aufgrund ihrer sich unterscheidenden Adaptationsgeschwindigkeit und Größe der rezeptiven Felder unterschiedliche taktile Reize (Feigenspan, 2017; Treede & Baumgärtner, 2019). Meissner-Körperchen reagieren auf leichte Berührungen und zeigen ein schnelles Adaptationsverhalten (Rapidly Adapting, RA). Sie sind besonders empfindlich für schnelle Änderungen der Reizintensität, wie bei Vibrationen im tieferen Frequenzbereich. Aufgrund ihrer kleinen rezeptiven Felder verfügen sie über ein hohes räumliches Auflösungsvermögen. Ebenfalls zu den schnell adaptierenden Rezeptoren zählen die Pacini-Körperchen (Pacini Corpuscle, PC). Sie registrieren vor allem höherfrequente Vibrationsreize, die von anderen Objekten auf die Haut übertragen werden, und sind damit die empfindlichsten Mechanosensoren der Haut. Sie besitzen große rezeptive Felder und damit eine geringe räumliche Auflösung. Merkel-Endigungen zeichnen sich durch ein langsames Adaptationsverhalten aus (Slowly Adapting Type 1, SA1) und liefern aufgrund ihrer kleinen rezeptiven Felder genaue Informationen für die räumliche Diskrimination. Diese Rezeptoren reagieren daher auf kontinuierlichen Druck und sind für die Wahrnehmung feiner Details, etwa die Erkennung von Oberflächenstrukturen, verantwortlich. Ruffini-Körperchen sind ebenfalls langsam adaptierende Rezeptoren und reagieren auf Hautdehnung (Slowly Adapting Type 2, SA2). Mit ihren großen rezeptiven Feldern tragen sie zur Erkennung der Form und Bewegung von Objekten bei und sind bedeutend für die Propriozeption.

Bei der Mechanorezeption gibt es Hautareale mit erhöhter Auflösung, wie die Fingerspitzen, die Lippen und die Zunge (Treede & Baumgärtner, 2019). Die von den Mechanorezeptoren aufgenommenen Informationen werden über myelinisierte A β -Fasern, die eine hohe Leitungsgeschwindigkeit aufweisen, weitergeleitet. Im Rückenmark kreuzen die Signale auf die kontralaterale Seite und ziehen als Lemniscus medialis zum Thalamus. In dessen ventroposterioren Kerngebieten werden sie umgeschaltet und erreichen dann den somatosensorischen Kortex (Feigenspan, 2017). Neben den A β -Fasern gibt es in der Haut zudem eine Subgruppe von C-Fasern, die keinen Schmerz, sondern emotionale Aspekte von Berührung, etwa durch leichtes Streicheln, leiten (C tactile, CT-Fasern; Löken et al., 2009).

1.2 Der insuläre Kortex

Der insuläre Kortex, auch als Inselrinde oder Insula bezeichnet, ist eine multifunktionale Hirnregion (Craig, 2009), die sowohl in sensorische als auch in sozio-emotionale, kognitive und vegetative Prozesse involviert ist. So ist die Insula an einer Vielzahl von Funktionen beteiligt, wie der somatosensorischen Verarbeitung, den viszerale Empfindungen und der Interozeption, der auditiven Wahrnehmung, der Emotionsverarbeitung, der Empathie, der Entscheidungsfindung in riskanten Situationen sowie der Sprachverarbeitung (Uddin et al., 2017).

Anatomisch lässt sich die Insula in eine anteriore und eine posteriore Region unterteilen, die durch den zentralen Sulcus der Insula voneinander getrennt sind (Naidich et al., 2004). Obwohl die Anzahl der insulären Gyri variiert, besteht der vordere Teil der Insula typischerweise aus den vorderen, mittleren und hinteren kurzen insulären Gyri. Der hintere Teil der Insula umfasst den vorderen und hinteren langen insulären Gyrus. Wie Konnektivitätsstudien zeigen konnten, besitzt die Insula enge Verbindungen zu anderen Hirnarealen (Cerliani et al., 2012; Ghaziri et al., 2015). So ist die anteriore Insula intensiv mit limbischen Strukturen und präfrontalen Regionen verbunden. Die posteriore Insula steht dagegen vorrangig mit sensorischen und motorischen Arealen in Verbindung.

Dies deckt sich mit funktionellen Unterscheidungen, wonach die anteriore Insula mit emotionalen und kognitiven Prozessen assoziiert wird, während die posteriore Insula eine zentrale Rolle in der Verarbeitung sensorischer Reize, insbesondere viszeraler und somatosensorischer Wahrnehmung, spielt (Craig, 2009).

Schmerzhafte und nicht-schmerzhafte somatosensorische Reaktionen sind Teil der hervorgerufenen Empfindungen nach insulärer elektrischer Stimulation (Mazzola et al., 2019). Diese beiden Funktionen der Insula werden im Folgenden genauer betrachtet.

1.2.1 Die Insula und Schmerz

Zu den kortikalen Arealen des Schmerznetzwerks werden die somatosensorischen Kortizes (S1 und S2), die Inselrinde, der ACC, der Thalamus sowie Areale des präfrontalen Kortex gezählt (Apkarian et al., 2005). Die entscheidende Rolle der Insula in diesem Netzwerk wird deutlich, wenn man Erkenntnisse aus elektrophysiologischen Studien betrachtet. Von allen bisher untersuchten Hirnregionen sind die Insula und das benachbarte mediale parietale Operkulum die einzigen Areale, bei denen elektrische

Stimulation zur Auslösung von Schmerz führte (Mazzola, Isnard, et al., 2012). Bestätigt wird die Bedeutung der Insula für die Schmerzverarbeitung auch durch Untersuchungen zu Läsionen. So führten Läsionen in der Insula zu einer Veränderung der Schmerzwahrnehmung (Garcia-Larrea et al., 2010). Bei Personen mit Läsionen in der Insula wurden erhöhte Schmerzbewertungen beschrieben (Starr et al., 2009), ebenso wie ein fehlender motorischer Rückzug und eine fehlende emotionale Reaktion auf schmerzhaft Reize (Berthier et al., 1988). Des Weiteren zeigten Isnard et al. (2011) in einer Fallstudie, dass eine Dysplasie in der posterioren Insula zu schmerzhaften epileptischen Anfällen führte; nach Entfernung der Läsion mittels Thermokoagulation traten diese schmerzhaften Anfälle langfristig nicht mehr auf. Auch bildgebende Studien zeigen eine bilaterale Aktivierung des insulären Kortex nach einem nozizeptiven Reiz (Frot et al., 2014; Garcia-Larrea & Peyron, 2013).

Der anterioren und posterioren Insula werden dabei unterschiedliche Aspekte bei der Verarbeitung von Schmerz zugeschrieben. Der posteriore insuläre Kortex ist hauptsächlich an der Kodierung der Schmerzintensität beteiligt (Segerdahl et al., 2015). Die anteriore Insula dagegen spielt bei der emotionalen Verarbeitung von Schmerzen (Stancak & Fallon, 2013) und der kognitiven Bewertung von nozizeptiven Reizen (Kong et al., 2006) eine zentrale Rolle. Demnach könnte man die posteriore Insula dem lateralen und die anteriore Insula dem medialen Schmerzsystem zuordnen (Baumgärtner, 2010).

1.2.2 Die Insula und taktile Reize

Der insuläre Kortex ist auch für die Verarbeitung und Wahrnehmung von nicht-schmerzhaften somatosensorischen Reizen von großer Bedeutung. So führt taktile Stimulation zu einer Aktivierung des insulären Kortex (Kurth et al., 2010; Mazzola, Faillenot, et al., 2012; zu Eulenburg et al., 2013). Die wichtigsten Areale, die durch passive, nicht schmerzhaft elektrische Stimulation aktiviert wurden, waren das kontralaterale S1-Areal, die bilateralen S2-Areale sowie die bilaterale Insula (Ferretti et al., 2007). Auch in Untersuchungen zu Läsionen wurde gezeigt, dass der insuläre Kortex für die Wahrnehmung von Berührung wichtig ist und Läsionen in diesem Bereich mit einer Hypästhesie, einer Sensibilitätsstörung mit herabgesetzter Berührungsempfindung, in Verbindung gebracht werden (Preusser et al., 2014).

In der Insula werden sowohl angenehme als auch emotional neutrale taktile Stimuli verarbeitet. So aktivierten in einer Studie von Davidovic et al. (2017) sowohl Streicheln als auch Vibration die hintere und vordere Insula kontralateral zum Reiz. In der ipsilateralen Insula unterschied sich das Aktivierungsmuster zwischen Streicheln und Vibration: Streicheln aktivierte die hinteren und mittleren Teile, Vibration die vordere Insula. Das Streicheln wurde von den Autoren als angenehmer Reiz eingeordnet, der durch CT-Fasern vermittelt wird, Vibration dagegen als neutraler Reiz, der durch A β -Fasern weitergeleitet wird.

Es wurde zudem gefunden, dass das Fühlen affektiver Berührungen die posteriore Insula aktiviert, während die Vorstellung affektiver Berührungen die anteriore Insula aktiviert (de Haan & Dijkerman, 2020). Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die Aktivität in der anterioren Insula mit subjektiven Bewertungen von Wärmegefühlen korreliert (Olausson et al., 2005).

1.3 Somatotopie

Bereits Mitte des letzten Jahrhunderts wurde im S1 eine somatotope Repräsentation für somatosensorische, nicht-nozizeptive Reize festgestellt, also eine Organisation entsprechend einer Karte der Körperoberfläche (Penfield & Rasmussen, 1950). Diese Karte wird als somatosensorischer Homunkulus bezeichnet. Die Abbildung ist dabei verzerrt, wobei Hand- und Gesichtsregionen stark betont sind. Auch für nozizeptive Reize wurde eine Somatotopie in gleicher Orientierung im S1 gefunden mit dem Handareal in der Mitte der Konvexität der Hemisphäre und dem Fußareal in der Nähe der Mantelkante (Bingel et al., 2004).

Im S2 besteht ebenfalls eine somatotope Gliederung. Auch hier wird eine lateromediale Orientierung angenommen mit der Hand lateral und dem Fuß medial (Disbrow et al., 2000). Die räumliche Präzision ist dabei geringer als im S1 (Sanchez Panchuelo et al., 2018). Auch für Schmerzreize konnte eine Somatotopie im S2 in gleicher Orientierung gefunden werden (Baumgärtner et al., 2010; Bingel et al., 2004), wobei die Repräsentation von schmerzhaften Reizen als posterior liegend verglichen mit der Repräsentation von nicht-schmerzhaften Reizen beschrieben wurde (Ferretti et al., 2003). Für die Insula bestehen ebenfalls Befunde zur Somatotopie, welche im Folgenden dargestellt werden.

1.3.1 Somatotopie von nozizeptivem Input in der Insula

Bisherige Studien deuten darauf hin, dass in der posterioren Insula eine Somatotopie für noxische Reize in anteroposteriorer Orientierung (Hand anterior, Fuß posterior) besteht. Dies steht im Kontrast zur oben beschriebenen lateromedialen Orientierung im S1 und S2. Die anteroposteriore Orientierung in der Insula konnte in elektrophysiologischen Untersuchungen sowohl an Affen (Baumgärtner et al., 2006) als auch am Menschen (Vogel et al., 2003) nachgewiesen werden. Auch in Untersuchungen zu direkter elektrischer Stimulation der Insula wurde gezeigt, dass schmerzhafte Empfindungen im Gesicht weiter anterior von schmerzhaften Empfindungen an den Gliedmaßen repräsentiert werden (Mazzola et al., 2009; Ostrowsky et al., 2002; Penfield & Faulk Jr, 1955).

Bildgebungsstudien liefern zusätzliche Evidenz für eine anteroposteriore Somatotopie für noxische Reize. So fanden Brooks et al. (2005) eine Aktivierung in der posterioren Insula durch schmerzhafte Wärmereize, wobei das durch die Gesichtsstimulation aktivierte Gebiet anterior des durch Hand- und Fußstimulationen aktivierten Gebiets lag. Hua et al. (2005) applizierten abgestufte Kältereize und beobachteten, dass der Hals anterior von der Hand repräsentiert war. Auch Henderson et al. (2007) fanden eine anteroposteriore Somatotopie (Arm anterior und lateral von Bein) hervorgerufen durch Injektionen von hypertoner Kochsalzlösung. In einer weiteren Untersuchung zeigten sie, dass sogar innerhalb der Gliedmaßen eine feine Darstellung von Schmerzen besteht, die Somatotopie in der posterioren Insula also nicht als grob angesehen werden kann (Henderson et al., 2011). Baumgärtner et al. (2010) applizierten mittels Laser und Pinprick zwei verschiedene Arten von Schmerzreizen; für beide konnten sie ebenfalls eine anteroposteriore Somatotopie (Hand anterior von Fuß) in der kontralateralen posterioren Insula zeigen. Zusätzlich fanden sie eine somatotope Repräsentation in gleicher Orientierung auch in der kontralateralen anterioren Insula.

1.3.2 Somatotopie von nicht-nozizeptivem Input in der Insula

Deutlich weniger Befunde bestehen zur Somatotopie von nicht-nozizeptivem somatosensorischen Input. Björnsdotter et al. (2009) untersuchten, ob die Insula eine somatotope Organisation für die Verarbeitung von sanften Berührungen aufweist. Sie verwendeten leichte Bürstenreize, die durch taktile C-Fasern vermittelt werden. Hierbei stellten sie in der kontralateralen posterioren Insula eine ähnliche Somatotopie fest wie

sie bereits bei Schmerzreizen gefunden wurde; der Unterarm war anterior vom Oberschenkel repräsentiert.

In den oben bereits erwähnten Studien von Penfield und Faulk Jr (1955) sowie Ostrowsky et al. (2002) wurden durch direkte elektrische Stimulation der Insula neben schmerzhaften Empfindungen auch nicht-schmerzhafte somatosensorische Empfindungen ausgelöst. Auch hier zeigte sich die Repräsentation des Gesichts anterior von Repräsentationen der Gliedmaßen.

1.4 Fragestellung

Zur Somatotopie in der Insula bei Schmerz liegen bereits einige Befunde vor (u.a. Baumgärtner et al., 2010; Brooks et al., 2005; Henderson et al., 2007), ausstehend sind jedoch Vergleiche zur Aktivierung durch nicht-schmerzhafte somatosensorische Reize. Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es keine fMRT-Studie, in der die Somatotopie von taktilen Stimuli, die durch A β -Fasern vermittelt werden, in der Insula untersucht wurde. Um diese Forschungslücke zu schließen, wird in der vorliegenden Arbeit die Repräsentation nozizeptiver Laserreize und taktiler Druckreize mittels fMRT untersucht. Zur Analyse werden unter anderem die individuellen, nicht-normalisierten fMRT-Bilder herangezogen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es,

- 1) die bisherigen Befunde zur Somatotopie nozizeptiver Reize in der Insula zu replizieren (Baumgärtner et al., 2010),
- 2) erstmalig die Somatotopie nicht-nozizeptiver somatosensorischer Reize, die durch A β -Fasern vermittelt werden, in der Insula zu untersuchen sowie
- 3) die Repräsentation nozizeptiver und nicht-nozizeptiver somatosensorischer Reize in der Insula zu vergleichen.

Daraus lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

- Hypothese 1: Laserstimulation führt zu einer bilateralen Aktivierung der Insula.
- Hypothese 2: Taktile Stimulation führt zu einer bilateralen Aktivierung der Insula.
- Hypothese 3: In der kontralateralen posterioren Insula wird die Laserstimulation der Hand anterior von der des Fußes repräsentiert.

Hypothese 4: In der kontralateralen anterioren Insula wird die Laserstimulation der Hand anterior von der des Fußes repräsentiert.

Hypothese 5: In der kontralateralen posterioren Insula wird die nicht-schmerzhafte taktile Stimulation der Hand anterior von der des Fußes repräsentiert.

Auf explorativer Ebene wird zudem untersucht, ob in der zum Reiz ipsilateralen Insula ebenfalls eine Somatotopie besteht. Des Weiteren soll überprüft werden, inwieweit die Repräsentationen der Laserreize mit denen der taktilen Reize in der Insula überlappen bzw. ob Unterschiede in der Lokalisation festgestellt werden können.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienteilnehmende

Die als Grundlage dieser Arbeit dienende Untersuchung war ein Teilprojekt des Forschungsprojekts B05 des SFB 1158. Die Rekrutierung der Versuchsteilnehmenden fand an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg durch Ausgänge statt. Zweiundzwanzig gesunde Freiwillige nahmen an dem Experiment teil, das aus einer zweistündigen Sitzung bestand. Die Probandinnen und Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 15 Euro pro Stunde. Die Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren und die Bereitschaft, leichten Schmerz zu ertragen. Ausschlusskriterien waren diagnostizierte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, eine regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie eine Allergie gegen Capsaicin. Zudem führten die allgemeinen MRT-Kontraindikationen zum Ausschluss, wie Platzangst, Metallteile im oder am Körper oder große Tattoos mit metallischen Farbpartikeln. Zwei Teilnehmende wurden ausgeschlossen, da sie sich während der fMRT-Messungen zu stark bewegten. Somit wurden 20 Teilnehmende in die Studie aufgenommen. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg genehmigte das Versuchsprotokoll an Probanden gemäß der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki.

2.2 Stimulationsapparaturen und Messinstrumente

2.2.1 Laser

Schmerzhafte Infrarothitzereize wurden mit einem Infrarot-Neodym-Yttrium-Aluminium-Perowskit-Laser (Nd:YAP; Modell Stimul 1340; El En, Florenz, Italien, www.elengroup.com; siehe Abb. 1) mit einer Wellenlänge von 1340 nm erzeugt. Die Stimulusintensität betrug 1,5 J. Der Spotdurchmesser des Laserstrahls wurde mit Hilfe von Fokussierlinsen auf 5 mm eingestellt, die bestrahlte Fläche umfasste damit etwa 19,6 mm². Die Pulsdauer betrug 2 ms. Die Pulse wurden über einen Computer gesteuert und von der Versuchsleiterin über ein Fußpedal ausgelöst. Zur Sicherheit trugen die Probandinnen und Probanden sowie die Versuchsleitenden im Scannerraum Schutzbrillen. Über eine optische Faser wurde der Laserstrahl in den Scannerraum übertra-

gen und auf das zu stimulierende Hautareal gerichtet. Um eine Ermüdung oder Sensibilisierung der Nozizeptoren zu vermeiden, wurde der Laserstrahl nach jedem Stimulus leicht bewegt.

2.2.2 Taktile Stimulation

Nicht-schmerzhaft taktile Reize wurden mit einem pneumatischen Stimulator erzeugt (siehe Abb. 2). Dies erfolgte mittels eines Clips mit einer beweglichen Membran, der mit einem medizinischen Klebeband auf der Haut angebracht wurde. Dabei wurde darauf geachtet, dass ein guter und stabiler Hautkontakt besteht, was vor jeder Messung nochmals überprüft wurde. Über einen dünnen Schlauch aus Polyurethan war der außerhalb des Scannerraums befindliche Stimulator mit dem Clip verbunden. Der Druckluftstoß führte zu einer Vorwölbung der Membran, was ein taktiles, schmerzloses Gefühl erzeugte. Die Reize bestanden demnach aus kurzen mechanischen Impulsen. Die Anstiegszeit betrug 20 ms, die Dauer etwa 40 ms (vgl. Özcan et al., 2005). Die Gummimembran hatte einen Durchmesser von etwa 0,5 cm². Die Luftdruckimpulse wurden mit 5 bar Druck erzeugt. Diese Impulse wurden von allen Probanden wahrgenommen.



Abb. 1: Nd:YAP Laser-Stimulator mit einer Wellenlänge von 1340 nm.

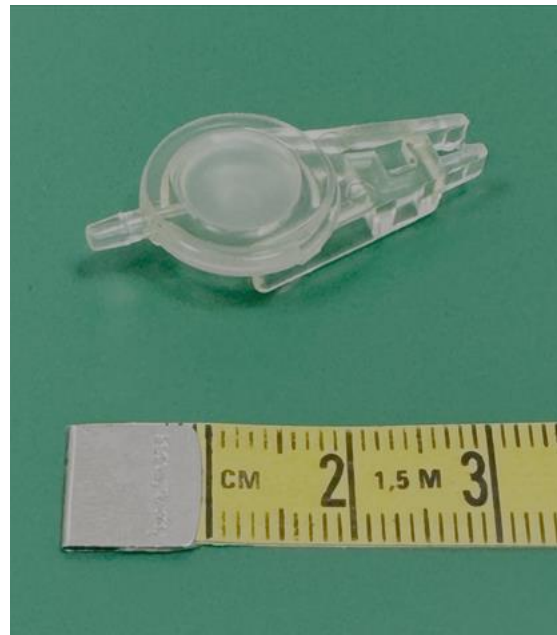


Abb. 2: Clip mit Gummimembran des pneumatischen Stimulators.

2.2.3 Ratings und Fragebögen

Im Folgenden werden die Ratings und Fragebögen vorgestellt, die in der Studie verwendet wurden.

Numerische Rating-Skala (NRS)

Numerische Rating-Skalen sind eindimensionale metrische Skalen zur Beurteilung eines subjektiv empfundenen Ausmaßes anhand einer Zahlenfolge. Um das Empfinden der Laserreize und taktilen Reize quantifizieren und interindividuell vergleichen zu können, wurden die Teilnehmenden gebeten, ihre Empfindungen auf einer Skala von 0 bis 100 zu bewerten. Hierbei wurde nach der Intensität, der Unangenehmheit sowie der Salienz der Reize gefragt. Das Rating der Intensität wurde wie folgt erklärt: „Bei einer Angabe von Null spürt man nichts, 100 hingegen ist der stärkste Hitze- oder Druckreiz, den man sich vorstellen kann“. Bezüglich der Unangenehmheit wurde erklärt: „Bei einer Angabe von Null ist der Reiz gar nicht unangenehm, bei einer Angabe von 100 ist es der unangenehmste Reiz, den man sich vorstellen kann“. Die Salienz wurde beschrieben als Frage, wie auffällig der Reiz ist, wie sehr er hervorsteht und wie sehr er die Aufmerksamkeit bindet. Es wurde erklärt: „Eine Angabe von Null bedeutet, der Reiz ist gar nicht auffällig, eine Angabe von 100 hingegen, dass der Reiz maximal auffällig ist“.

State-Trait-Angstinventar

Das State-Trait-Angstinventar (STAI; Laux et al., 1981) ist ein psychologisches Messinstrument, das zur Erfassung von Angst bei Erwachsenen dient. Es unterscheidet zwischen Zustandsangst (State-Angst), die sich auf einen vorübergehenden, situationsabhängigen emotionalen Zustand bezieht, und Eigenschaftsangst (Trait-Angst), die eine generelle und langfristige Neigung zu Angstreaktionen widerspiegelt. Das Inventar besteht aus zwei separaten Selbstbeurteilungsskalen mit 20 Items für die Zustandsangst und 20 Items für die Eigenschaftsangst. Die Befragten bewerten auf einer vierstufigen Likert-Skala, inwieweit sie der jeweiligen Aussage zustimmen. Hierbei deuten höhere Werte auf ein höheres Angstniveau hin. Bezüglich der Zustandsangst wird ein Score von 40 oder höher als Hinweis auf ein hohes Maß an aktueller Angst angesehen. Die Eigenschaftsangst betreffend, deutet ein Score von 40 oder höher auf ein chronisch hohes Angstniveau hin. Scores unter 40 gelten als klinisch unauffällig (Addolorato et al., 1999; Knight et al., 1983).

Händigkeitinventar

Das Edinburgh Handedness Inventory (EHI; Oldfield, 1971) ist ein psychologisches Testverfahren, das verwendet wird, um festzustellen, ob eine Person rechts-, links- oder beidhändig ist. Der Test besteht aus einer Liste von Tätigkeiten, wie Schreiben, Werfen und Zähneputzen. Die Person gibt an, welche Hand sie für die jeweilige Tätigkeit bevorzugt. Die Antworten werden auf einer fünfstufigen Skala bewertet, wobei die Angabe von stark rechts bis stark links variieren kann. Die Auswertung erfolgt durch die Analyse der Antworten auf die einzelnen Items und die Berechnung eines Lateralityquotienten ($[(R-L)/(R+L)] \times 100$).

2.3 Datenerfassung mittels fMRT

Die fMRT-Untersuchungen wurden in einem 3-Tesla-Ganzkörpertomographen (MAGNETOM TimTrio; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 32-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Vor der Aufnahme der funktionellen Daten wurden T1-gewichtete anatomische Aufnahmen erstellt (MPRAGE= 3D magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, Voxelgröße $0,94 \times 0,94 \times 0,9 \text{ mm}^3$, Dauer ca. 6 Minuten). Die Aufnahmeparameter waren eine Echozeit (TE) von 2,13 ms, eine Repetitionszeit (TR) von 1900 ms und ein Flipwinkel von 9° .

Während der 32-minütigen Stimulation mit Laser- und taktilen Reizen wurden BOLD-sensitive EPI-Sequenzen (echo-planar imaging, Voxelgröße $2,29 \times 2,29 \times 3,25 \text{ mm}^3$, Kontrast T2) aufgezeichnet. Die Parameter dieser Sequenzen waren eine TE von 23 ms, eine TR von 2,21 s und ein Flipwinkel von 90° . Pro Volumen wurden 36 Schichten in absteigender Reihenfolge aufgenommen, mit einer Schichtdicke von 3 mm, einem Field of View von 220 mm^2 und einer Matrix-Auflösung von 96×96 Pixeln. Es wurden für jeden Teilnehmenden vier Durchgänge à 240 EPI-Volumina erfasst, von denen jeweils die ersten vier Aufnahmen verworfen wurden, um anfängliche Anpassungen des Scanners zu berücksichtigen.

2.4 Experimentelles Design

Die nozizeptiven und taktilen Reize wurden auf den rechten Handrücken und den rechten Fußrücken der Versuchsperson in einem Design mit vier Blöcken zu je 40 Reizen und acht Minuten Dauer appliziert. Jeweils zwei Blöcke bestanden aus Laserreizen,

die anderen beiden aus taktilen Druckreizen. Innerhalb jedes Blockes wurde die Stimulation der Hand und des Fußes gemischt dargeboten. Die Abfolge von Hand und Fuß war randomisiert, wobei die Randomisierung durch das Programm optseq (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/optseq/>) generiert wurde. Das mittlere Intervall zwischen den Stimuli betrug 12 Sekunden mit einer Spanne von zehn bis 14 Sekunden. Daraus ergaben sich 40 Stimuli derselben Modalität (Laser oder Pneumatik) für dieselbe Körperregion (Hand oder Fuß). Insgesamt wurden 160 Stimuli an jede Versuchsperson abgegeben. Bezüglich der Reihenfolge der Blöcke gab es zwei Varianten: Laser-Taktil-Laser-Taktil sowie Taktil-Laser-Taktil-Laser. Die Abfolge der Blöcke war zwischen den Versuchspersonen balanciert randomisiert. Als Beispiel ist in Abbildung 3 eine Stimulationssequenz für eine Versuchsperson dargestellt.

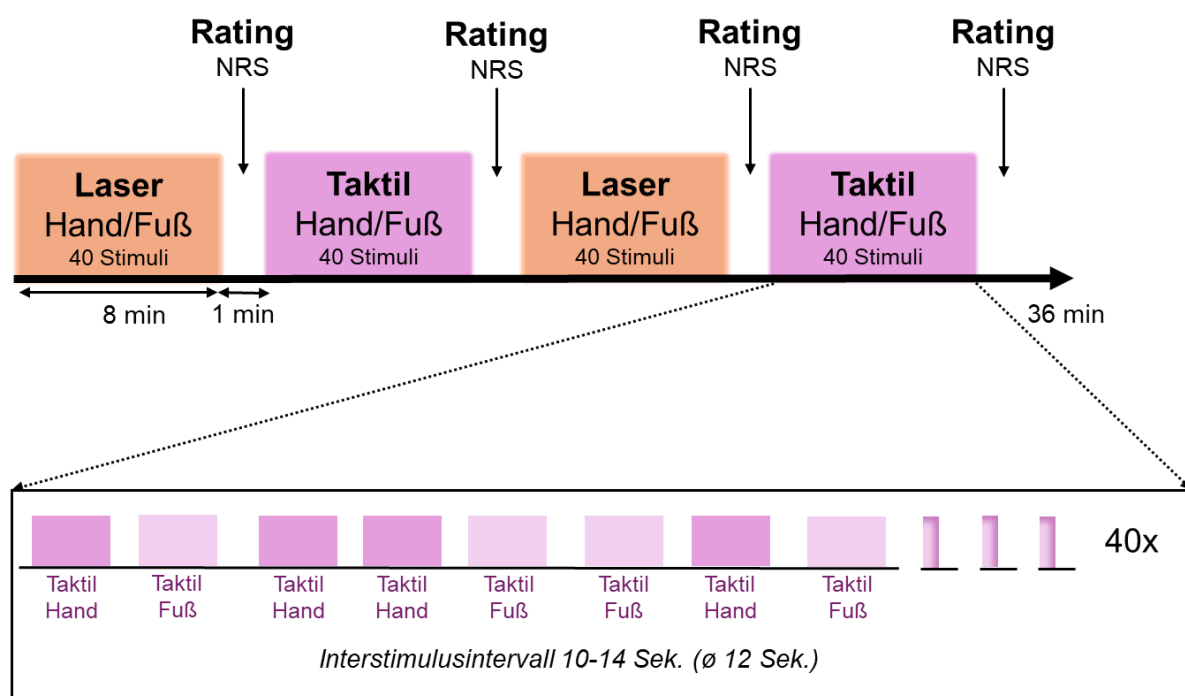


Abb. 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs.

2.5 Versuchsablauf

Der Versuch fand in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg statt. Nach der Begrüßung der Versuchsperson wurde diese über den Versuchsablauf aufgeklärt. Die Probandeninformation mit Ein-

willigungserklärung wurde besprochen und mögliche Fragen beantwortet. Alle Teilnehmenden unterzeichneten die Erklärung. Es wurde ein Anamnesebogen ausgefüllt und jede Person wurde nach Metall im und am Körper befragt. Anschließend füllten die Teilnehmenden eine deutsche Version des Edinburgh Handedness Inventory (EHI) und das State-Trait-Angstinventar (STAI) aus. Ein zweiter MRT-Tauglichkeitscheck fand durch die radiologisch-technische Assistentin (RTA) mündlich und schriftlich statt. Allen Teilnehmenden wurde die Instruktion zur NRS vorgelesen (s.o.). Die Versuchspersonen wurden angewiesen, ihre Aufmerksamkeit auf die Reize zu richten, ohne eine spezifische Diskriminierungsaufgabe zu erfüllen, und die Augen zu schließen.

Im Scannerraum wurden die Clips des pneumatischen Stimulators mit medizinischem Klebeband am Handrücken und Fußrücken befestigt. Die Laser- und taktilen Reize wurden probeweise appliziert und das Rating beispielhaft erprobt. Da die Studie ein Teilprojekt eines größeren Forschungsprojekts war, wurde die Laserintensität vorab bei allen Versuchsteilnehmenden einheitlich festgelegt. Eine individuelle Schwellenbestimmung der Versuchspersonen sollte zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen eines anderen Teilprojekts durchgeführt werden. Die Versuchspersonen bekamen Ohrstöpsel aus Schaumstoff als Lärmschutz und eine Laserschutzbrille. Die teilnehmende Person wurde anschließend auf der Liege platziert und es wurde darauf geachtet, dass sich der Kopf mittig in der Kopfspule befand. Die Versuchsperson bekam den Alarmknopf in die linke Hand und sollte den Alarm vor jeder Messung zum Test betätigen. Die Versuchsleiterin verließ nun den Scannerraum und nahm im Beobachtungsraum Platz, dort versicherte sie sich über das Mikrofon, ob sie von der Versuchsperson verstanden wurde.

Zu Beginn der Messung wurden anatomische, T1-gewichtete Aufnahmen durchgeführt. Die Dauer dieser Session betrug sechs Minuten. Anschließend betrat eine studentische Hilfskraft mit einer Schutzbrille den Scannerraum. Die Versuchsleiterin startete die Steuerungsdateien für den Laser und den pneumatischen Stimulator und trat in Absprache mit der Hilfskraft auf das Laserpedal, damit der Laser ausgelöst werden konnte. Die Hilfskraft im Scannerraum bekam mittels einer Audiodatei über Kopfhörer Kommandos für die Reize und applizierte bei der entsprechenden Aufforderung die Laser- und taktilen Reize. Die Anweisungen wurden zuvor mittels eines Aufnahmeprogramms (<http://www.audacityteam.org/>) durch die Versuchsleiterin aufgenommen. Über eine Triggerbox wurden sowohl die Output- als auch die Input-Impulse zeitlich koordiniert.

Nach jedem der insgesamt vier Stimulationsblöcke gab die Versuchsperson mündlich eine durchschnittliche Bewertung getrennt für Hand und Fuß ab (NRS 0-100). Hierbei wurden nach jedem Block über den Lautsprecher jeweils für Hand und Fuß die folgenden drei Fragen gestellt: „Wie intensiv waren die Reize im Mittel?“, „Wie unangenehm waren die Reize im Mittel?“ und „Wie auffällig waren die Reize im Mittel?“. Nach dem Rating wurde die Versuchsperson informiert, dass nun der nächste Block beginnt und gefragt, ob alles in Ordnung ist.

Nachdem die Messung beendet war und die teilnehmende Person den Scannerraum verlassen hatte, wurde sie nach ihrem Befinden gefragt und ob es Besonderheiten gab. Abschließend zog sich die Versuchsperson um und wurde verabschiedet.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Ratings

Die Bewertungen von Intensität, Unangenehmheit und Salienz der Laser- sowie taktilen Reize erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistics; Version 29). Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Reizmodalität und Reizort gerechnet. Zudem wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Bewertungen im Laufe des Experiments veränderten. Gepaart wurden jeweils die Ratings von Intensität, Unangenehmheit und Salienz der ersten Hälfte des Experiments mit den Ratings der zweiten Hälfte. Wie in Abbildung 3 dargestellt, wurde zweimal abwechselnd Laser und Taktile (oder vice versa) stimuliert. Somit wurde jede Modalität sowohl in der ersten als auch in der zweiten Hälfte des Experiments dargeboten und es konnte überprüft werden, ob sich die Ratings im Sinne einer Gewöhnung über den Verlauf hinweg signifikant unterschieden. Auch die grafische Darstellung erfolgte in SPSS.

2.6.2 fMRT-Auswertung

Die fMRT-Daten wurden mithilfe der Software SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; Version 12) ausgewertet, welche in MATLAB (TheMathworks, Inc., Natick, Massachusetts, USA; Version 8.6/R2015b) ausgeführt wird.

Vorverarbeitung

Die funktionellen Daten wurden vorverarbeitet, um sie für die statistische Analyse vorzubereiten. Dieser Prozess umfasste mehrere Schritte. Zunächst wurde eine zeitliche Korrektur (slice timing) durchgeführt, um Verzerrungen durch unterschiedliche Aufnahmezeiten der einzelnen Schichten innerhalb eines Scans zu korrigieren. Danach folgte die Bewegungskorrektur (realignment), um Artefakte, die durch abweichende Kopfpositionen während des Scannens verursacht wurden, zu entfernen. Die Koregistrierung (coregistration) ermöglichte es, die funktionellen Bilder an die strukturellen Bilder anzupassen. Die darauffolgende Segmentierung (segmentation) unterteilte die strukturellen Bilddaten in graue Substanz, weiße Substanz sowie Cerebrospinalflüssigkeit. Aufgrund der interindividuellen Unterschiede in der Anatomie war eine Normalisierung (normalization) erforderlich. Die Daten wurden hierbei auf ein Standard-Gehirn ausgerichtet. Als standardisiertes Referenzgehirn wurde das MNI Template (Montreal Neurological Institute) verwendet. Dieser Schritt machte die Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Versuchspersonen und damit eine Gruppenanalyse möglich. Die Voxelgröße betrug nach der Normalisierung $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Im letzten Vorverarbeitungsschritt, dem Glätten (smoothing), wurde ein möglichst gutes Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio, SNR) angestrebt. Dazu erfolgte eine räumliche Glättung der Daten mithilfe eines isotropen Gauß-Kernels der Größe 6 mm FWHM (Full Width at Half Maximum), angepasst an die vorliegende Voxelgröße.

First-level-Analyse

Die First-level-Analyse ermöglicht die Untersuchung der Gehirnaktivität eines einzelnen Probanden in Reaktion auf die verschiedenen Bedingungen. Zudem stellt sie die Grundlage für die Durchführung einer Gruppenanalyse dar. Für jeden Durchgang, der aus 236 Bildern bestand, lagen individuelle Onsets vor, die aus den Logfiles ausgelesen wurden. Da es sich um kurze Einzelreize handelte, wurde ein ereigniskorreliertes (event-related) Design angewendet. Parameter für das allgemeine lineare Modell (ALM bzw. GLM für general linear model) wurden definiert, um die Haupteffekte jeder Person zu berechnen. Hierzu wurden die folgenden vier Hauptkontraste erstellt: Laser Hand, Laser Fuß, Taktile Hand sowie Taktile Fuß. Die in der Bewegungskorrektur ermittelten Regressoren, die Bewegungsparameter, wurden ebenfalls als Kovariaten miteinbezogen.

Zwei Versuchspersonen mussten aufgrund zu großer Bewegungsartefakte ausgeschlossen werden, da sie sich im Scanner mehr als eine Schichtdicke (3mm) bewegt hatten. Nach der Schätzung des GLM für die Daten, wurden statistische Tests durchgeführt. Hierbei wurde die geeignete Korrektur für Mehrfachvergleiche ausgewählt. Die First-level-Analyse wurde sowohl mit normalisierten und geglätteten als auch mit unnormalisierten und ungeglätteten Daten durchgeführt.

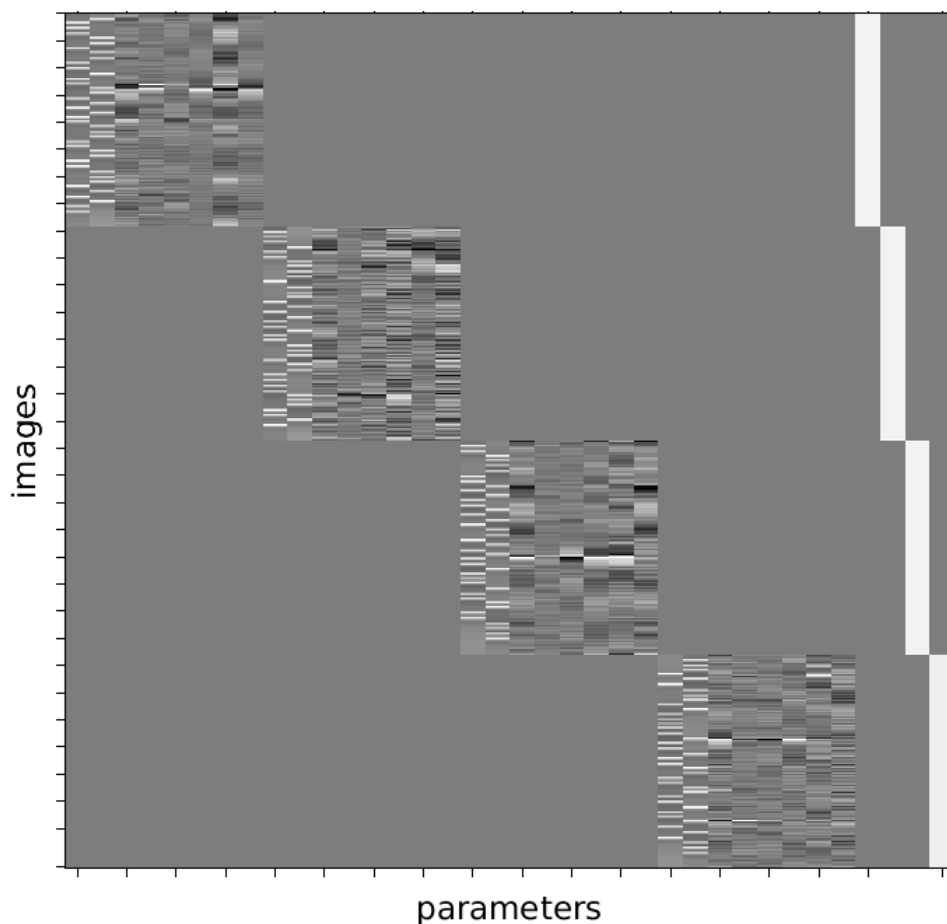


Abb. 4: Beispiel einer Designmatrix der First-level-Analyse. Zu sehen sind die vier Stimulationsblöcke. Innerhalb jedes Blockes sind in den ersten beiden Spalten die zwei Bedingungen (Hand und Fuß) und in den folgenden sechs Spalten die Bewegungsparameter dargestellt. Die letzten vier Spalten repräsentieren die Konstanten.

Second-level-Analyse

Aufbauend auf den Ergebnissen der First-Level-Analyse wurden bei der Second-level-Analyse die Daten aller 20 Versuchspersonen zusammengefasst und in Bezug auf die experimentellen Bedingungen untersucht. Es wurden Einstichproben-t-Tests (one-sample t-tests) für jeden der vier Hauptkontraste durchgeführt. Die Bestimmung von Kontrasten in der First-level-Analyse, die anschließend in der Second-level-Analyse übernommen werden, ist das empfohlene Vorgehen für SPM (Henson, 2015; McFarquhar, 2019). Es wurde eine Clustergröße von mindestens $k = 4$ verwendet.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit MRICroGL und SPM. Die Regionen wurden mithilfe des in SPM implementierten Neuromorphometrics Atlas gelabelt.

Zusätzlich wurden Regressionen mit der individuellen Bewertung der Händigkeit der Versuchsperson gerechnet.

ROIs

Der Fokus dieser Arbeit wurde auf die beidseitigen insulären Kortizes gelegt. Hierbei wurde wie in Abbildung 5 dargestellt die jeweilige Insula in zwei Areale unterteilt (vgl. Afif et al., 2009; Baumgärtner et al., 2010; Bense et al., 2001): Der anteriore Teil umfasst die drei kurzen anterioren Gyri, der posteriore Teil die beiden langen posterioren Gyri. Für die Gruppenanalyse wurde der in SPM verfügbare Neuromorphometrics Atlas verwendet. Für die Single-subject-Analyse wurden die ROIs auf den individuellen strukturellen Bildern jeder einzelnen Versuchsperson in MRICroGL manuell definiert.

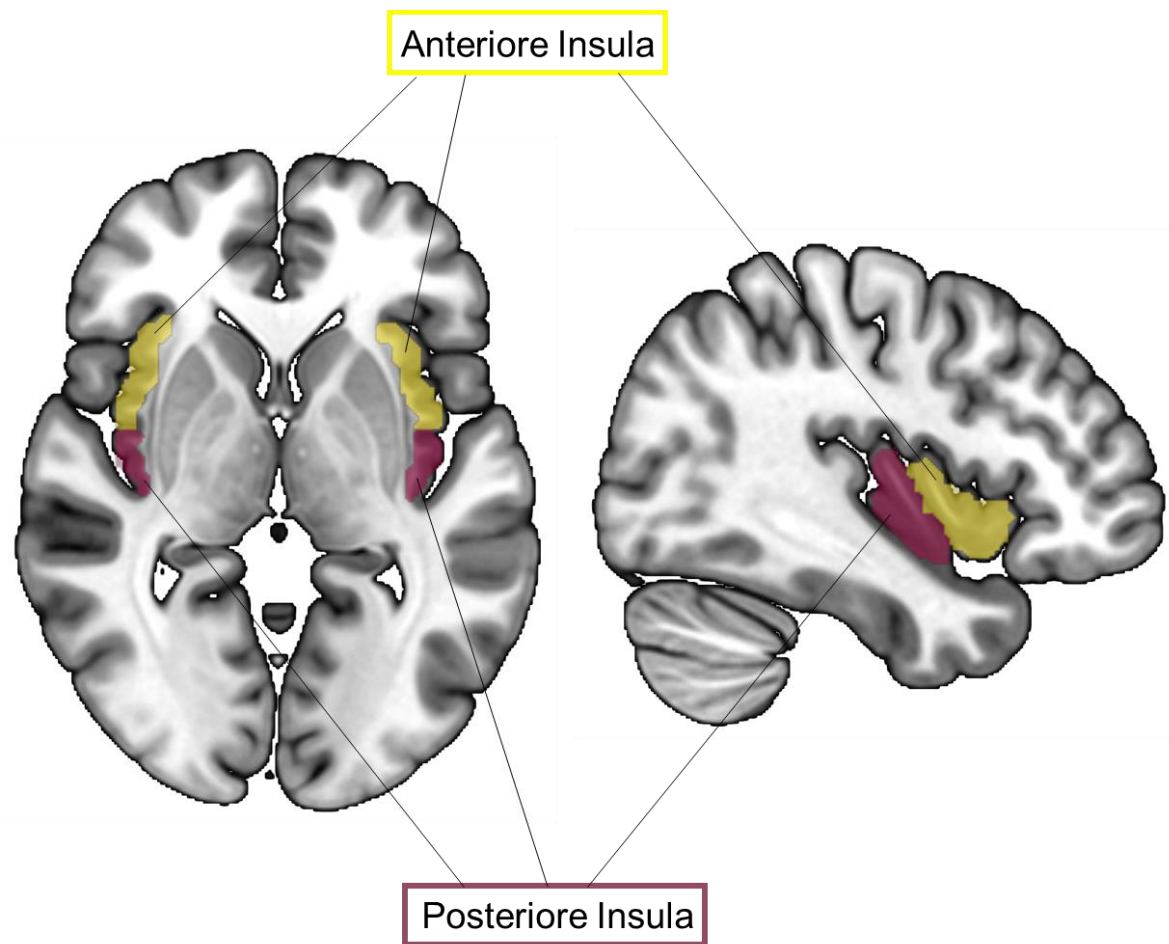


Abb. 5: Darstellung der bilateralen hinteren (rot) und vorderen (gelb) Insulae, entsprechend der vier ROIs.

Single-subject-Analyse

Zusätzlich zur Gruppenanalyse wurde eine individuelle Analyse mit Schwerpunkt auf dem insulären Kortex auf nicht-normalisierten und ungeglätteten Bildern durchgeführt, um eine Verringerung der Sensitivität zur Identifikation von Lokalisationsunterschieden durch Normierungseffekte zu vermeiden. Um das Vorhandensein einer Hand-Fuß-Somatotopie und differenzieller Repräsentationen von Laser- und taktilen Reizen zu überprüfen, wurden die Unterschiede in den x-, y- und z-Koordinaten zwischen den Peak-Z-Wert-Aktivierungen für jede Person berechnet. Hierfür wurden zunächst die ROIs individuell in MRICroGL identifiziert. Für jede der vier ROIs wurde mit einer Schwelle von $p_{\text{(unkorrigiert)}} < 0,01$ das Peak Voxel notiert, d.h. das Voxel mit dem höchsten Z-Wert. Diese Identifizierung wurde von zwei Versuchsleitern durchgeführt. Die einzelnen Koordinatenmatrizen wurden an der jeweils individuellen vorderen Kommissur und der AC-PC-Ebene ausgerichtet und die Differenz in den Koordinaten (x, y, z) für die vier

Bedingungen (Laser, Taktile, Hand, Fuß) berechnet. Diese Differenzen in den Koordinaten wurden mittels Einstichproben t-Test gegen Null auf Signifikanz geprüft. Des Weiteren wurden dreidimensionale (3D) Distanzen der x-, y- und z-Koordinaten berechnet (Quadratwurzel $[x^2 + y^2 + z^2]$) und ebenfalls durch einen Einstichproben t-Test geprüft, ob sich diese signifikant von Null unterscheiden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demografie

Die Stichprobe setzte sich zu gleichen Teilen aus Männern und Frauen zusammen. Damit wurden zehn Männer und zehn Frauen in die Studie aufgenommen. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmenden war 21,73 ($SD = 2,49$; Altersspanne 19-28 Jahre). Fünf der 20 Teilnehmenden waren linkshändig (Lateralitätsquotient < -40), die restlichen 15 Teilnehmenden rechtshändig (Lateralitätsquotient > 40). Es zeigte sich keine klinisch relevante Ängstlichkeit bei den Teilnehmenden, gemessen durch den STAI (State-Ängstlichkeit: $M = 31,6$; $SD = 5,4$; Trait-Ängstlichkeit: $M = 31,2$; $SD = 5,5$).

3.2 Ratings von Laser- und taktilen Reizen

Im Folgenden werden die Bewertungen von Intensität, Unangenehmheit und Salienz der Laser- sowie taktilen Stimulation beschrieben. Eine Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen ist in Tabelle 1 zu finden.

Tab. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Ratings von Laser- und taktilen Reizen.

Modalität	Reizort		Intensität	Unangenehmheit	Salienz
Laser	Hand	Mittelwert	29,75	32,99	39,33
		SD	15,65	19,16	21,63
	Fuß	Mittelwert	23,58	25,88	28,83
		SD	16,74	20,52	22,96
Taktile	Hand	Mittelwert	16,69	7,58	26,04
		SD	11,11	8,01	18,00
	Fuß	Mittelwert	14,96	6,85	22,05
		SD	10,79	6,94	15,17

Für die Intensität ergab die zweifaktorielle Varianzanalyse einen signifikanten Haupteffekt der Modalität (höhere Werte für die Laserstimulation im Vergleich zur taktilen Stimulation; $F(1, 76) = 12,284$, $p < 0.001$), keinen signifikanten Haupteffekt für den Reizort ($F(1, 76) = 1,632$, $p = 0.205$) und keine signifikante Interaktion ($F(1, 76) = 0,518$, $p = 0.474$; Abb. 6).

Für die Unangenehmheit ergab die zweifaktorielle Varianzanalyse ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt der Modalität (höhere Werte für die Laserstimulation im Vergleich zur taktilen Stimulation; $F(1, 76) = 43,848$, $p < 0.001$), keinen signifikanten Haupteffekt für den Reizort ($F(1, 76) = 1,364$, $p = 0.246$) und keine signifikante Interaktion ($F(1, 76) = 0,906$, $p = 0.344$; Abb. 7).

Auch für die Salienz ergab die zweifaktorielle Varianzanalyse einen signifikanten Haupteffekt der Modalität (höhere Werte für die Laserstimulation im Vergleich zur taktilen Stimulation; $F(1, 76) = 5,196$, $p = 0,025$), keinen signifikanten Haupteffekt für den Reizort ($F(1, 76) = 2,710$, $p = 0,104$) und keine signifikante Interaktion ($F(1, 76) = 0,548$, $p = 0,462$; Abb. 8).

Die durchschnittlichen Ratings für Intensität, Unangenehmheit und Salienz blieben über den Verlauf des Experiments hinweg stabil. Im Einzelnen bedeutet dies für die Intensität: $M_{\text{erste Hälfte}} = 21,31$; $SD_{\text{erste Hälfte}} = 16,13$; $M_{\text{zweite Hälfte}} = 21,17$; $SD_{\text{zweite Hälfte}} = 15,33$; $t(79) = 0,120$; $p = 0,904$.

Unangenehmheit: $M_{\text{erste Hälfte}} = 18,96$; $SD_{\text{erste Hälfte}} = 20,32$; $M_{\text{zweite Hälfte}} = 17,69$; $SD_{\text{zweite Hälfte}} = 18,70$; $t(79) = 0,985$; $p = 0,328$.

Salienz: $M_{\text{erste Hälfte}} = 30,37$; $SD_{\text{erste Hälfte}} = 22,95$; $M_{\text{zweite Hälfte}} = 27,81$; $SD_{\text{zweite Hälfte}} = 21,16$; $t(79) = 1,329$; $p = 0,188$.

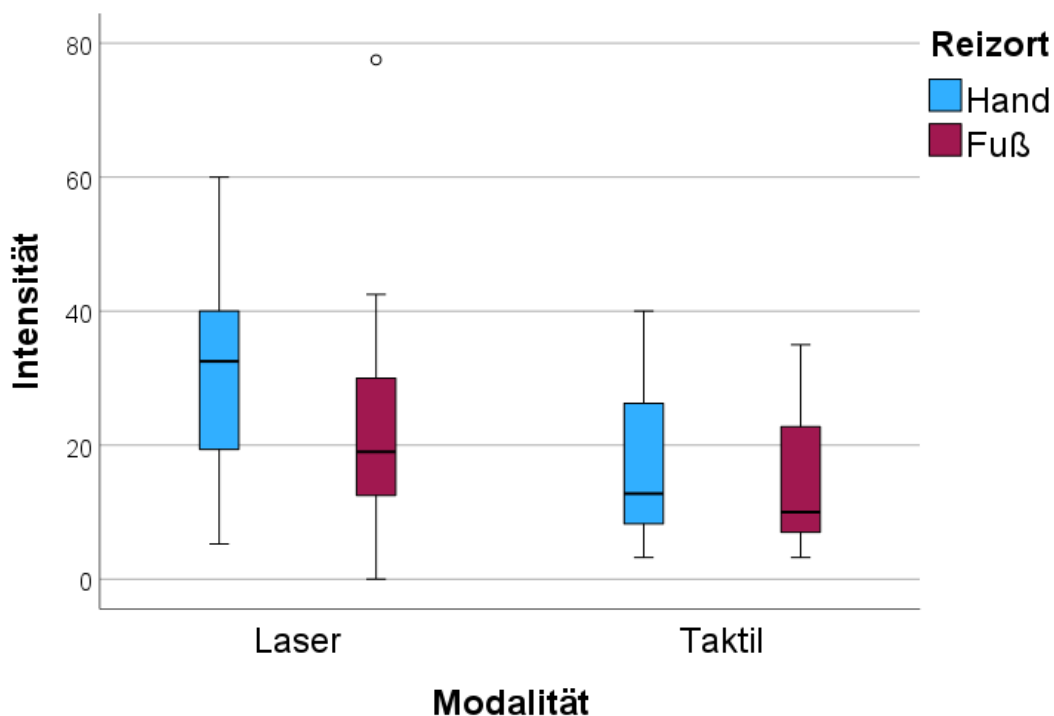


Abb. 6: Boxplot der Intensitäts-Ratings. Dargestellt sind die Mediane und die Interquartilsabstände. Der Haupteffekt der Modalität war mit $p < 0,001$ signifikant.

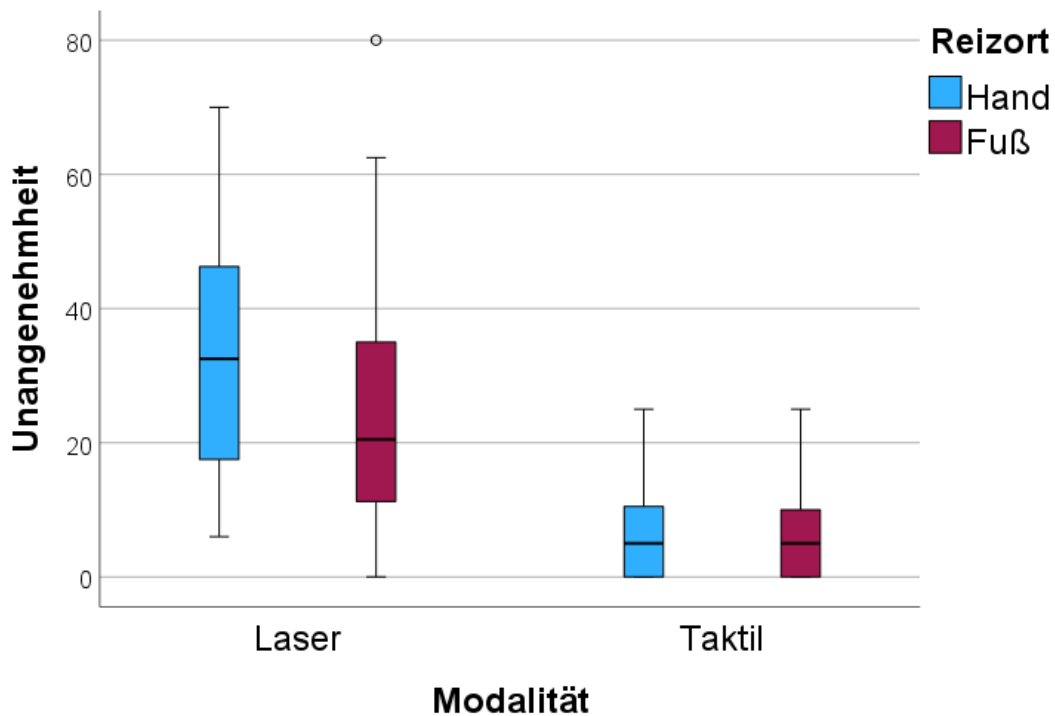


Abb. 7: Boxplot der Unangenehmheits-Ratings. Dargestellt sind die Mediane und die Interquartilsabstände. Der Haupteffekt der Modalität war mit $p < 0,001$ signifikant.

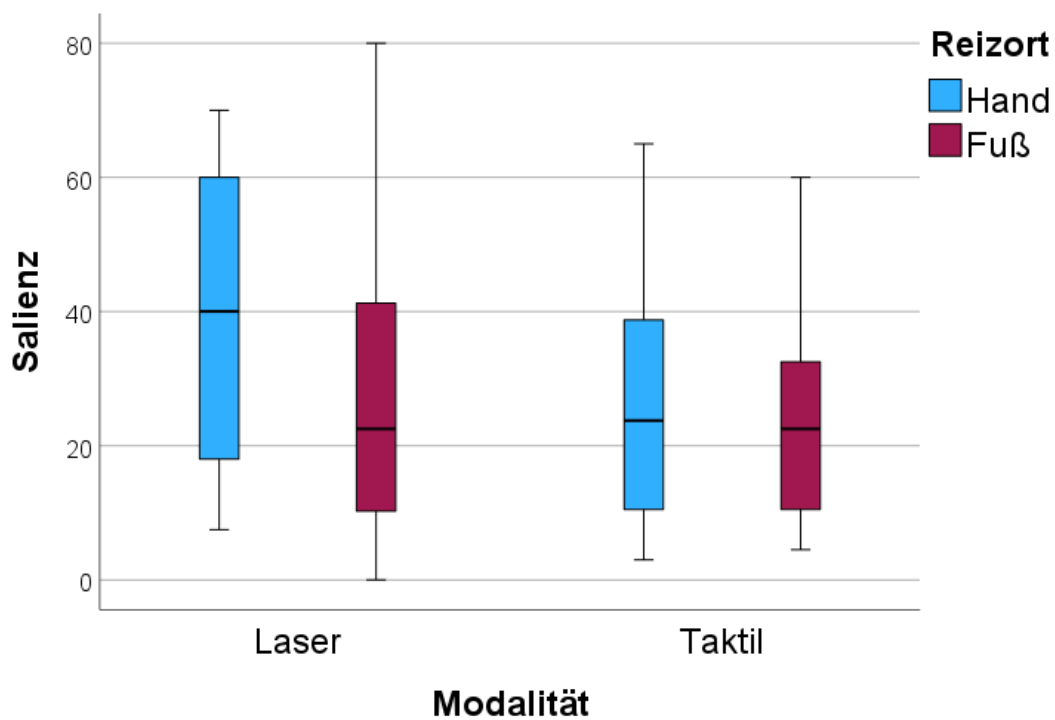


Abb. 8: Boxplot der Salienz-Ratings. Dargestellt sind die Mediane und die Interquartilsabstände. Der Haupteffekt der Modalität war mit $p = 0,025$ signifikant.

3.3 Gruppenanalyse

Als Grundlage der Gruppenanalyse dienten die vorverarbeiteten Daten der 20 Versuchspersonen. Im Gegensatz zur Single-subject-Analyse (siehe Kapitel 3.4) wurden hier die normalisierten und geglätteten Daten zugrunde gelegt. Im Folgenden wird die Aktivierung im ganzen Gehirn (whole-brain) sowie in den vier ROIs (linke hintere und vordere Insula sowie rechte hintere und vordere Insula) betrachtet und dargestellt.

3.3.1 Whole-Brain-Analyse

Sowohl die Stimulation mit dem Laser als auch mit dem pneumatischen Stimulator riefen eine Aktivierung in mehreren Gehirnarealen hervor. Die zunächst angesetzte Schwelle von $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$ führte zu keiner signifikanten Aktivierung in der Bedingung „Laser Fuß“. Daher wurde die Schwelle auf $p_{\text{(unkorrigiert)}} < 0,00001$ herabgesetzt. In Abbildung 9 sind die signifikanten Aktivierungen für die vier Bedingungen (Laser Hand, Laser Fuß, Taktile Hand sowie Taktile Fuß) dargestellt.

In Tabelle 2 (für Laserstimulation) und Tabelle 3 (für taktile Stimulation) ist ein Überblick über alle aktivierten Areale zu finden, die auf dem Clusterlevel $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$ signifikant wurden.

Die größte Anzahl signifikanter Voxel zeigte sich in der Bedingung „Taktile Fuß“, die geringste Anzahl signifikanter Voxel zeigte sich in der Bedingung „Laser Fuß“.

Am zuverlässigsten aktiv für alle vier Bedingungen war die linke hintere Insula, der linke Gyrus postcentralis sowie das linke Operkulum. Für die Bedingungen „Laser Fuß“ sowie für die Bedingung „Taktile Hand“ zeigte sich keine signifikante Aktivierung im ipsilateralen (rechten) insulären Kortex. Im Gegensatz zur Laserstimulation war bei taktile Stimulation (sowohl für Hand als auch für Fuß) der ipsilaterale (rechte) supplementärmotorische Kortex signifikant aktiviert.

Bei der zusätzlichen Berechnung einer Regression mit der Händigkeit als Kovariate wurde weder eine signifikante positive noch eine signifikante negative Korrelation zwischen der Aktivierung und der Händigkeit gefunden. Eine Aufnahme der Händigkeit als Kovariate veränderte die Aktivierung und damit das Ergebnis der Gruppenanalyse demnach nicht.

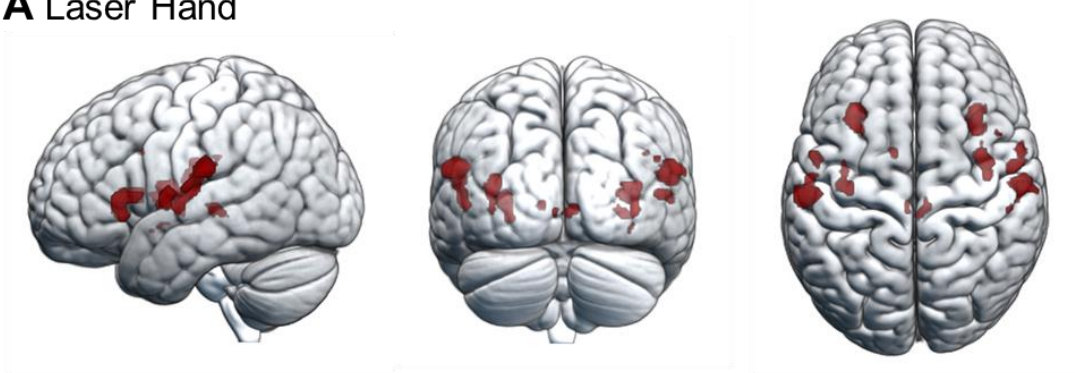
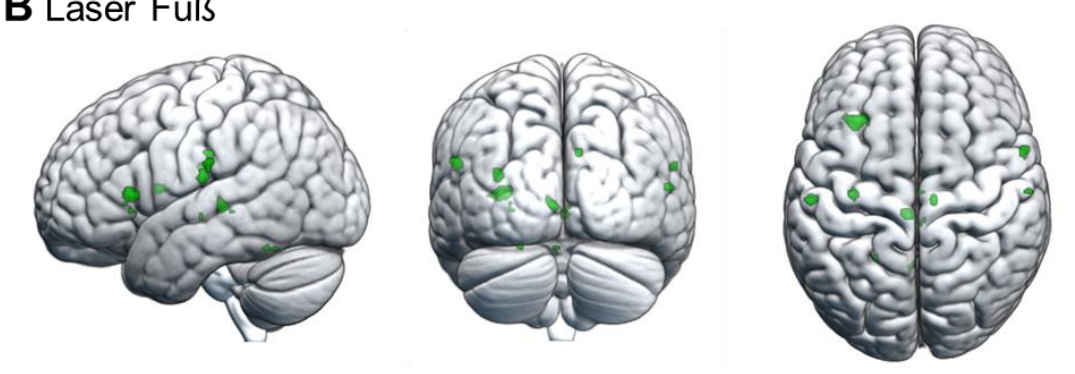
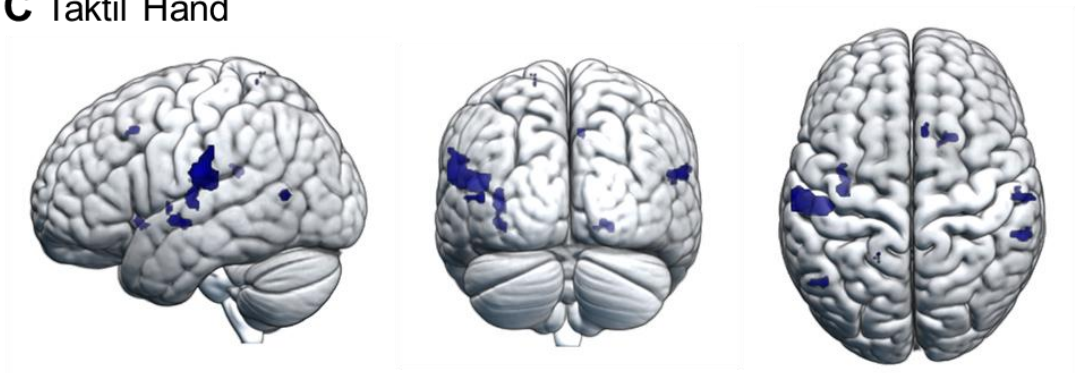
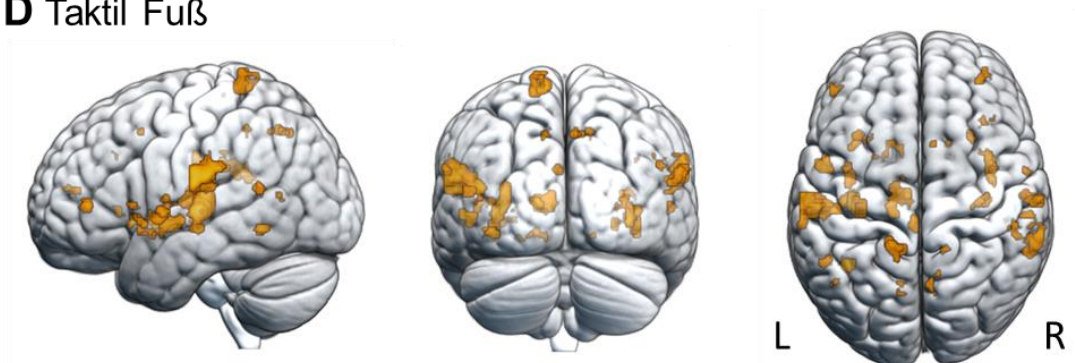
A Laser Hand**B Laser Fuß****C Taktile Hand****D Taktile Fuß**

Abb. 9: Aktivierung ($n = 20$; $p_{\text{(unkorrigiert)}} < 0,00001$; Clusterschwelle > 4) im gesamten Gehirn bei Laserstimulation der Hand (rot), Laserstimulation des Fußes (grün), taktiler Stimulation der Hand (blau) sowie taktiler Stimulation des Fußes (gelb). Zur einfachen visuellen Darstellung wurden die aktivierten Cluster auf die Oberfläche projiziert. Stimuliert wurde auf der rechten Seite.

Tab. 2: Hirnregionen, die bei den Bedingungen „Laser Hand“ und „Laser Fuß“ signifikant aktiviert waren ($n = 20$; auf Clusterlevel $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4). „k“ steht hierbei für die Clustergröße. Die Reihenfolge richtet sich absteigend nach der Signifikanz der Peak Voxel.

Bedingung	p (FWE-korr.) Cluster-level	k	Region (Neuromorphometrics Atlas)	MNI Koordinaten		
				x	y	z
Laser Hand	0.000	156	Left postcentral gyrus Left central operculum Left parietal operculum	-58	-22	20
	0.000	88	Left posterior insula	-36	-16	12
	0.000	132	Left anterior insula	-30	24	6
	0.000	117	Right central operculum	58	-14	18
	0.000	126	Right posterior insula	40	-8	-2
	0.002	27	Right thalamus	6	-28	0
	0.000	41	Left central operculum	-54	0	4
	0.000	67	Right anterior insula	6	-28	0
	0.000	52	Right central operculum	52	-4	8
	0.001	35	Right anterior insula	34	26	-4
	0.028	11	Left thalamus	-4	-28	-2
	0.019	13	Left pallidum Left caudate	-12	2	4
Laser Fuß	0.009	21	Left thalamus	-6	-28	2
	0.017	16	Right precentral gyrus	58	8	10
	0.043	10	Right middle cingulate gyrus	10	-20	30
	0.000	52	Left frontal operculum Left anterior insula	-32	22	8
	0.009	21	Left posterior insula	-34	-16	16
	0.011	19	Left postcentral gyrus Left central operculum	-56	-20	22

Tab. 3: Hirnregionen, die bei den Bedingungen „Taktile Hand“ und „Taktile Fuß“ signifikant aktiviert waren ($n = 20$; auf Clusterlevel p (FWE-korrigiert) $< 0,05$; Clusterschwelle > 4). „k“ steht hierbei für die Clustergröße. Die Reihenfolge richtet sich absteigend nach der Signifikanz der Peak Voxel.

Bedingung	p (FWE-korr.) Cluster-level	k	Region (Neuromorphometrics Atlas)	MNI Koordinaten		
				x	y	z
Taktile Hand	0.000	288	Left postcentral gyrus Left central operculum	-60	-14	20
	0.001	23	Right putamen Right anterior insula	24	16	-8
	0.000	43	Left posterior insula	-38	-12	6
	0.000	30	Right superior temporal gyrus Right supramarginal gyrus	62	-38	20
	0.000	37	Left posterior insula	-36	-8	-6
	0.011	12	Right supplementary motor cortex	8	16	44
	0.001	21	Left middle temporal gyrus	-48	-64	8
	0.000	31	Right supramarginal gyrus	62	-18	22
	0.000	233	Left posterior insula	-36	-16	2
Taktile Fuß	0.000	89	Left postcentral gyrus	-10	-44	70
	0.000	84	Right postcentral gyrus	64	-18	24
	0.000	319	Left postcentral gyrus	-62	-16	22
	0.000	27	Left fusiform gyrus	-38	-52	-8
	0.006	15	Right putamen Right anterior insula	26	18	-4
	0.000	131	Right supramarginal gyrus	62	-38	24
	0.000	55	Right posterior insula	36	-18	0
	0.000	138	Left thalamus	-14	-24	8
	0.001	23	Left posterior cingulate gyrus	-4	-28	26
	0.000	105	Right anterior insula	38	4	-2
	0.001	23	Left anterior insula	-36	12	-4
	0.025	9	Right precuneus	12	-44	48
	0.012	12	Left precuneus	-10	-62	-46
	0.000	48	Left central operculum	-54	2	0
	0.002	21	Right precuneus	6	-60	44
	0.025	9	Left anterior insula	-40	0	8
	0.002	21	Right middle frontal gyrus	34	52	14
	0.000	30	Left accumbens area	-10	8	-10
	0.012	12	Right central operculum	58	-2	4
	0.045	7	Left middle temporal gyrus	-46	-62	10
	0.015	11	Right anterior insula	34	26	2
	0.001	24	Left superior temporal gyrus	-50	-50	16
	0.009	13	Left frontal operculum	-34	18	6
	0.045	7	Right supplementary motor cortex	6	12	46

3.3.2 ROI-Analyse

Die ROI-Analyse wurde durchgeführt, um sowohl eine Übersicht über die Überlappung bzw. Trennung der aktivierten Cluster zu erlangen als auch die Lokalisation der signifikantesten Voxel innerhalb der ROIs zu vergleichen. Die statistische Auswertung erfolgte im Rahmen der individuellen Analyse (siehe Kapitel 3.4).

Die vier ROIs (bilaterale anteriore und posteriore Insulae) waren bei allen vier Bedingungen (Laser Hand, Laser Fuß, Taktile Hand sowie Taktile Fuß) auf dem Niveau $p_{(FWE\text{-korrigiert})} < 0,05$ signifikant aktiviert. In Abbildung 10 ist zu sehen, dass für die drei Bedingungen „Laser Hand“, „Laser Fuß“ sowie „Taktile Fuß“ in allen vier ROIs eine deutliche signifikante Aktivierung auftrat. Bei „Taktile Hand“ war dagegen in der hinteren linken Insula eine deutlich größere Anzahl signifikanter Voxel als in den restlichen drei ROIs zu finden. Zudem ist zu sehen, dass bei der Laserstimulation in der rechten hinteren Insula im Vergleich zur linken auch der ventrale Teil signifikant aktiviert war.

Zur besseren Veranschaulichung werden in den Abbildungen 11 – 14 exemplarisch für die linke (kontralaterale) hintere Insula jeweils zwei Bedingungen übereinandergelegt. So ist zu erkennen, dass die Cluster der signifikant aktivierten Voxel in der linken hinteren Insula zwar überlappten, aber dennoch unterschiedlich lokalisiert waren.

Bei der Laserstimulation befand sich das Cluster „Hand“ lateral, anterior und inferior des Clusters „Fuß“ (Abb. 11). Bei der taktilen Stimulation war das Cluster „Hand“ ebenfalls anterior zum Cluster „Fuß“ angeordnet (Abb. 12). Sowohl bei der Stimulation der Hand (Abb. 13) als auch des Fußes (Abb. 14) war das Cluster „Taktile“ lateral, anterior und inferior des Clusters „Laser“ angeordnet.

Auch in den anderen ROIs (linke vordere Insula, rechte hintere Insula, rechte vordere Insula) befand sich bei der Laserstimulation das Cluster „Hand“ inferior des Clusters „Fuß“. Ebenfalls übereinstimmend zwischen allen vier ROIs ist, dass sowohl bei der Stimulation der Hand als auch des Fußes das Cluster „Taktile“ lateral und inferior des Clusters „Laser“ lag.

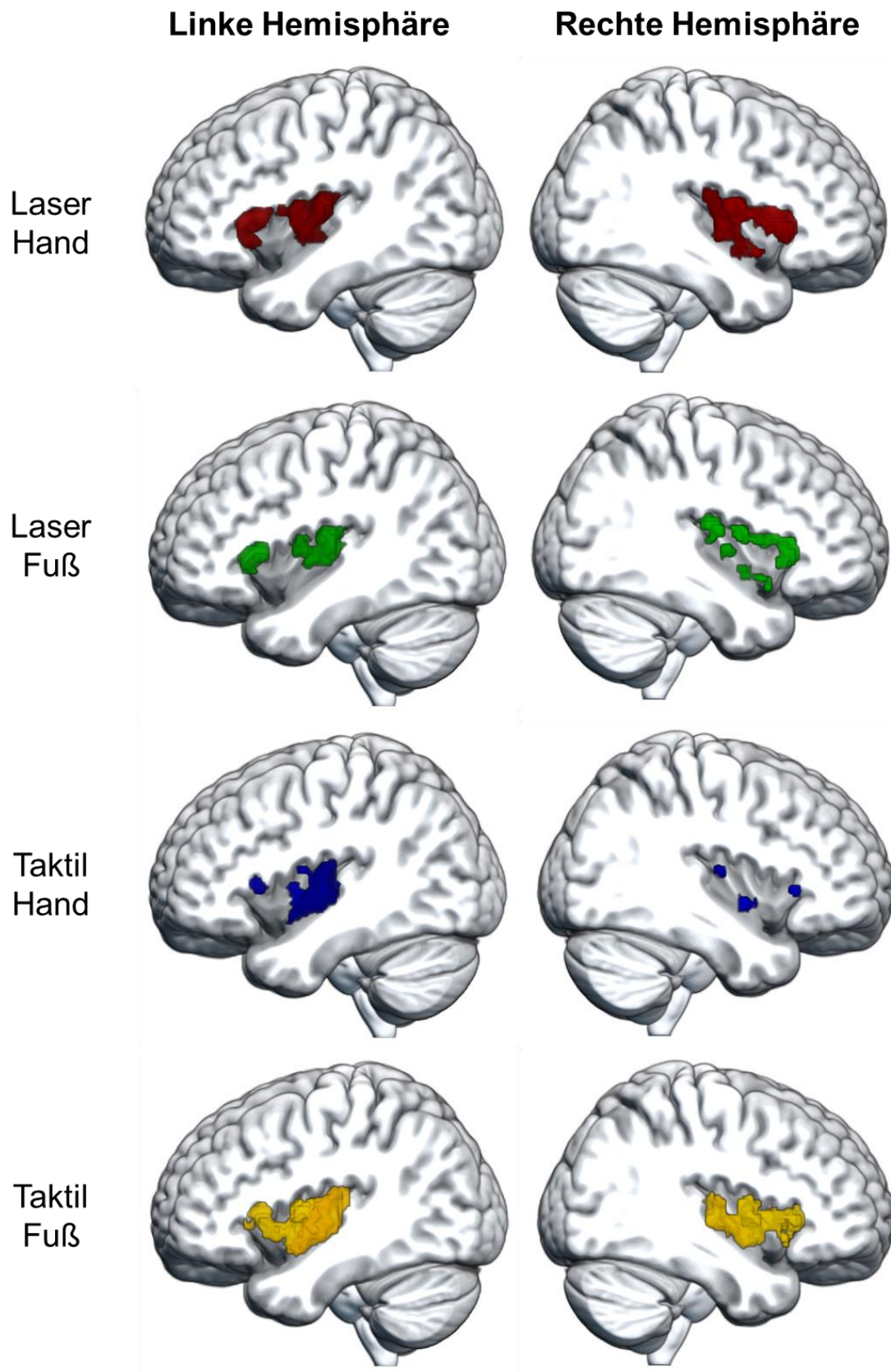


Abb. 10: Darstellung der signifikanten Aktivierung in den vier ROIs (bilaterale anteriore und posteriore Insulae; $n = 20$; p (FWE-korrigiert) $< 0,05$; Clusterschwelle > 4). Zur einfachen visuellen Darstellung wurden die aktivierten Cluster auf eine Schicht projiziert. Stimuliert wurde auf der rechten Seite.

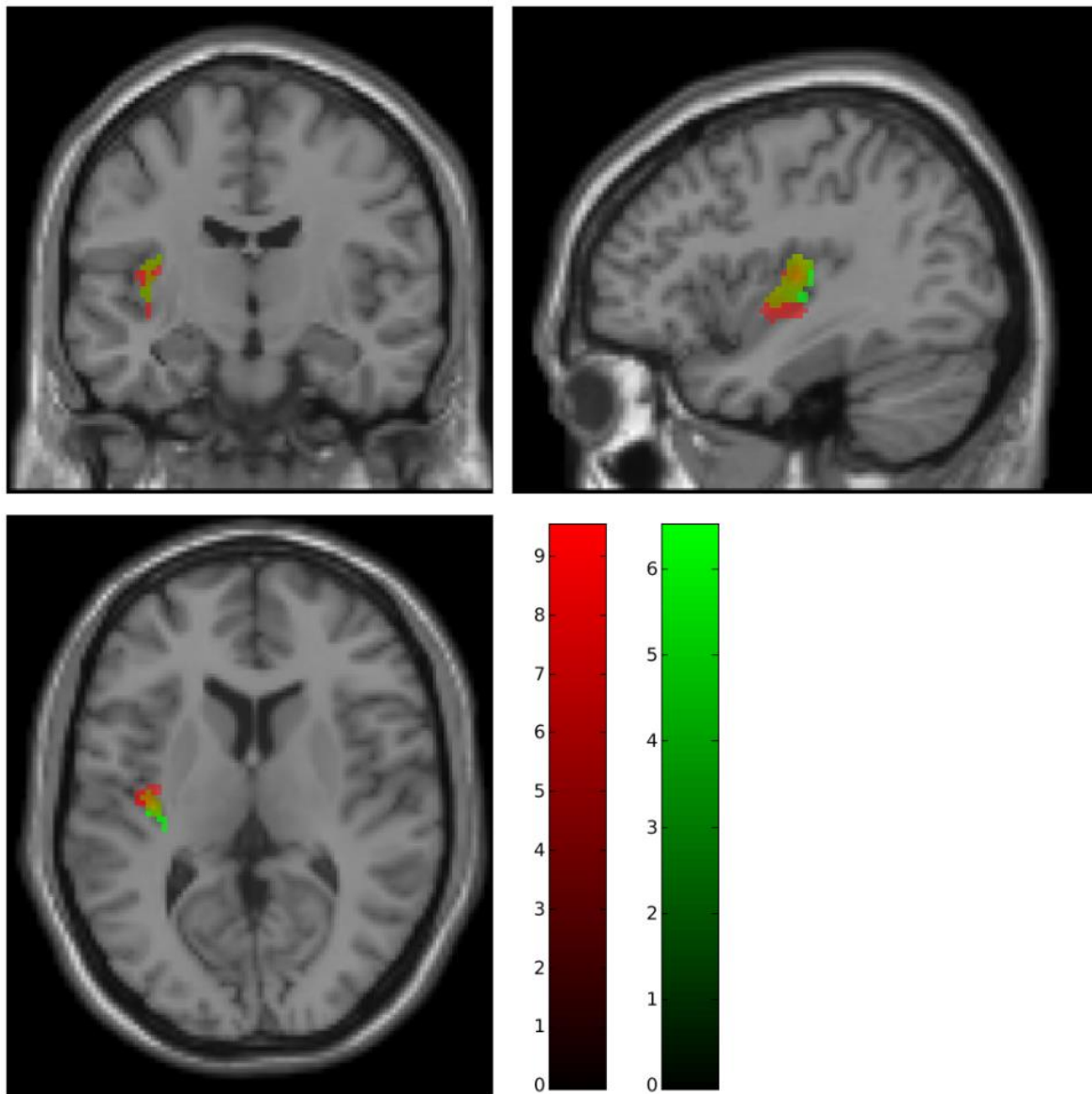


Abb. 11: Darstellung der Aktivierung in der linken posterioren Insula ($n = 20$; $p_{\text{FWE-korrigiert}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4). Die Bedingungen „Laser Hand“ (rot) und „Laser Fuß“ (grün) wurden übereinandergelegt. Stimuliert wurde auf der rechten Seite. Farbbalken repräsentieren die T-Werte. Man beachte, dass das Cluster „Laser Hand“ lateral, anterior und inferior des Clusters „Laser Fuß“ liegt.

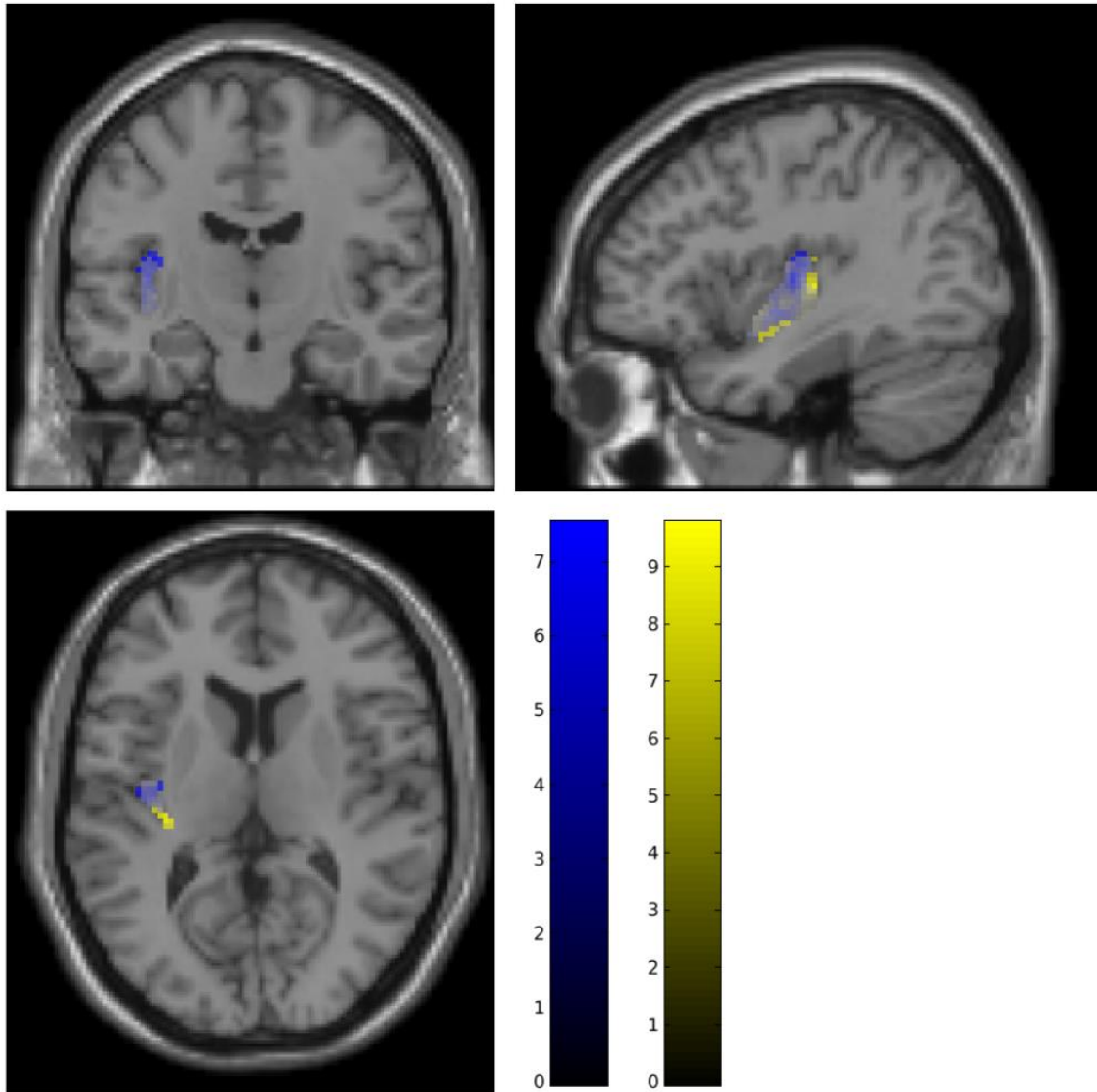


Abb. 12: Darstellung der Aktivierung in der linken posterioren Insula ($n = 20$; $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4). Die Bedingungen „Taktile Hand“ (blau) und „Taktile Fuß“ (gelb) wurden übereinandergelegt. Stimuliert wurde auf der rechten Seite. Farbbalken repräsentieren die T-Werte. Man beachte, dass das Cluster „Taktile Hand“ anterior des Clusters „Taktile Fuß“ liegt.

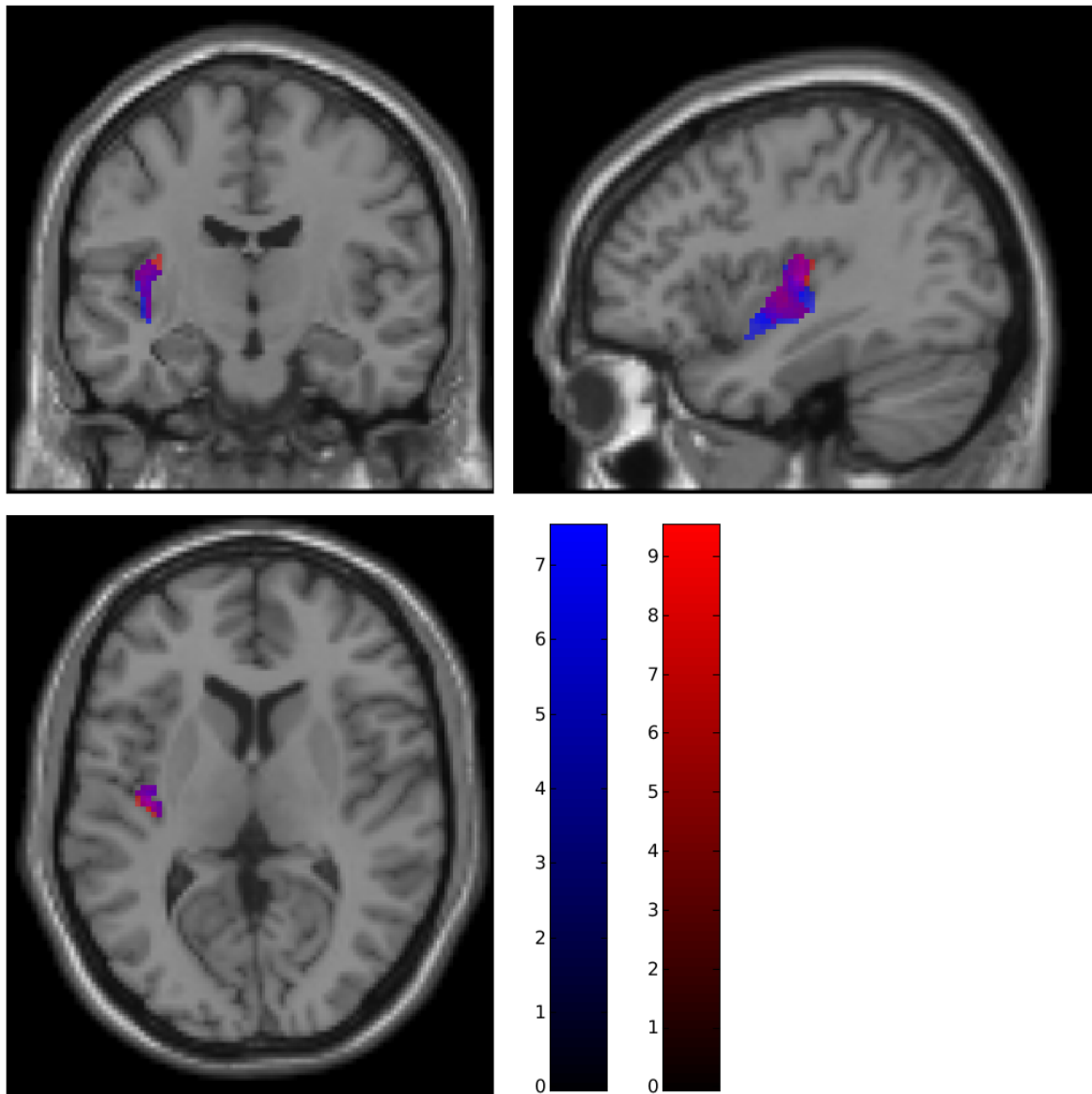


Abb. 13: Darstellung der Aktivierung in der linken posterioren Insula ($n = 20$; $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4). Die Bedingungen „Taktile Hand“ (blau) und „Laser Hand“ (rot) wurden übereinandergelegt. Stimuliert wurde auf der rechten Seite. Farbbalken repräsentieren die T-Werte. Man beachte, dass das Cluster „Taktile Hand“ lateral, anterior und inferior des Clusters „Laser Hand“ liegt.

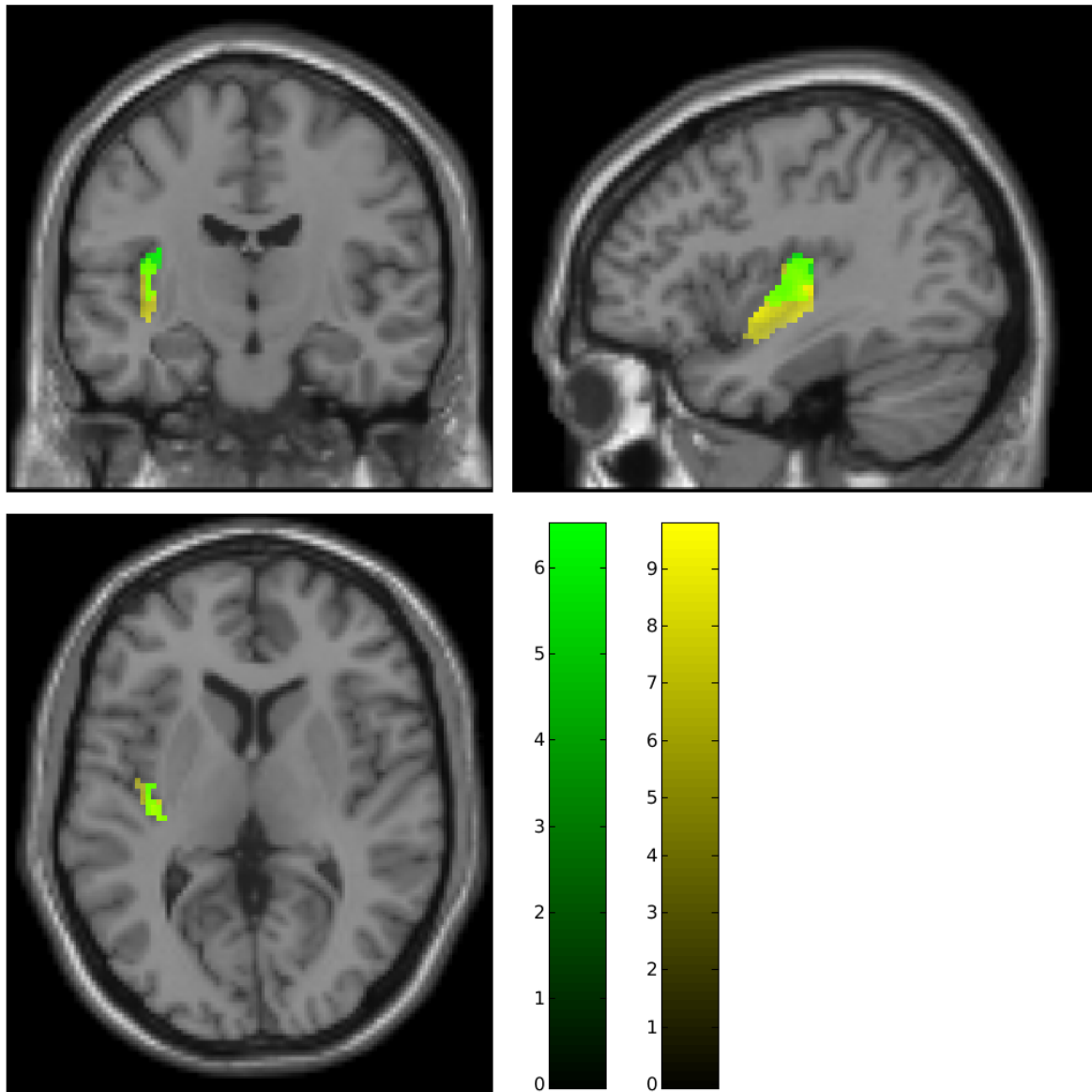


Abb. 14: Darstellung der Aktivierung in der linken posterioren Insula ($n = 20$; $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4). Die Bedingungen „Laser Fuß“ (grün) und „Taktile Fuß“ (gelb) wurden übereinandergelegt. Stimuliert wurde auf der rechten Seite. Farbbalken repräsentieren die T-Werte. Man beachte, dass das Cluster „Taktile Fuß“ lateral, anterior und inferior des Clusters „Laser Fuß“ liegt.

Analyse der Peak Voxel

Im Rahmen der ROI-Analyse wurde zusätzlich zur Betrachtung der signifikanten Cluster untersucht, wo die signifikantesten Aktivierungen (Peak Voxel) in den vier definierten ROIs lokalisiert waren. In jeder ROI und für jede der vier Bedingungen konnten mit einer Schwelle von 0,05 (FWE-korrigiert) Peak Voxel gefunden werden.

Tab. 4: Peak Voxel in der linken hinteren Insula (ROI Analyse; $n = 20$; p (FWE-korrigiert) $< 0,05$; Clusterschwelle > 4) für die Bedingungen „Laser Hand“ (LH), „Laser Fuß“ (LF), „Taktile Hand“ (TH) und „Taktile Fuß“ (TF).

	p (FWE-korr.)	T	Z	MNI Koordinaten		
				x	y	z
LH	0.000	9.48	5.69	-36	-16	12
LF	0.000	6.48	4.65	-34	-16	16
TH	0.000	7.49	5.05	-38	-12	6
TF	0.000	9.73	5.76	-36	-16	2

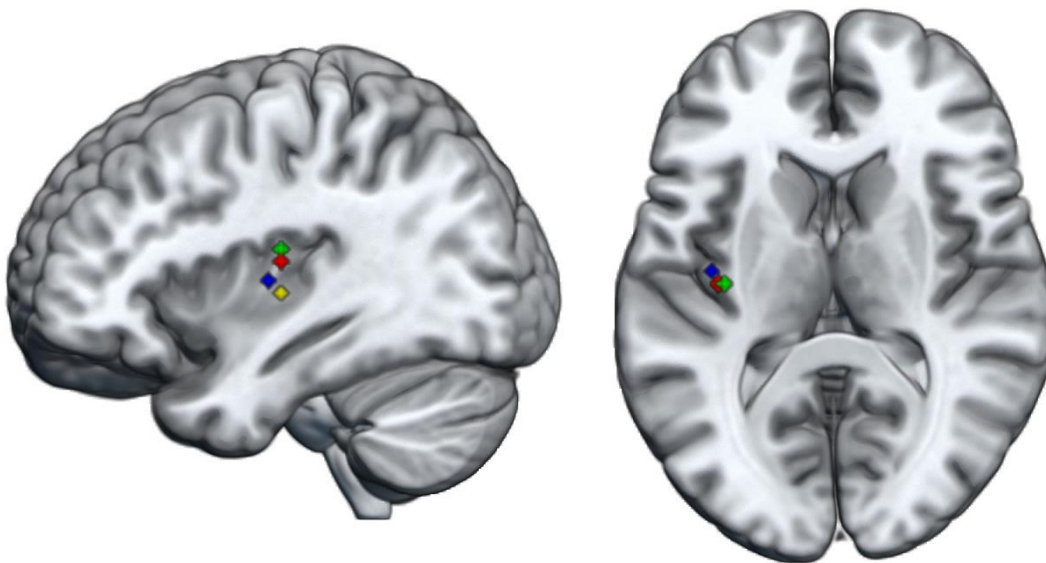


Abb. 15: Darstellung der Peak Voxel in der linken hinteren Insula (ROI Analyse; $n = 20$; p (FWE-korrigiert) $< 0,05$; Clusterschwelle > 4) für die Bedingungen „Laser Hand“ (rot), „Laser Fuß“ (grün), „Taktile Hand“ (blau) und „Taktile Fuß“ (gelb). Zur einfachen visuellen Darstellung wurden die Peak Voxel auf eine Schicht projiziert. Stimuliert wurde auf der rechten Seite.

In der linken hinteren Insula (Tab. 4; Abb. 15) waren die signifikantesten Aktivierungen für Laserreize der Hand lateral und inferior von denen des Fußes angeordnet, hier war keine anteroposteriore Somatotopie nachweisbar. Bei taktilen Reizen war die Hand lateral, anterior und superior im Vergleich zum Fuß lokalisiert. Wurde die Hand stimuliert, waren die signifikantesten Aktivierungen für taktile Reize lateral, anterior und inferior verglichen mit denen für Laserreize zu finden. Wurde der Fuß stimuliert, waren die signifikantesten Aktivierungen für taktile Reize lateral und inferior von denen für Laserreize angeordnet.

Tab. 5: Peak Voxel in der linken vorderen Insula (ROI Analyse; $n = 20$; $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4) für die Bedingungen „Laser Hand“ (LH), „Laser Fuß“ (LF), „Taktile Hand“ (TH) und „Taktile Fuß“ (TF).

	$p_{\text{(FWE-korr.)}}$	T	Z	MNI Koordinaten		
				x	y	z
LH	0.000	9.10	5.58	-30	24	6
LF	0.001	6.69	4.74	-30	22	8
TH	0.001	6.83	4.80	-36	0	4
TF	0.000	7.43	5.03	-36	12	-4

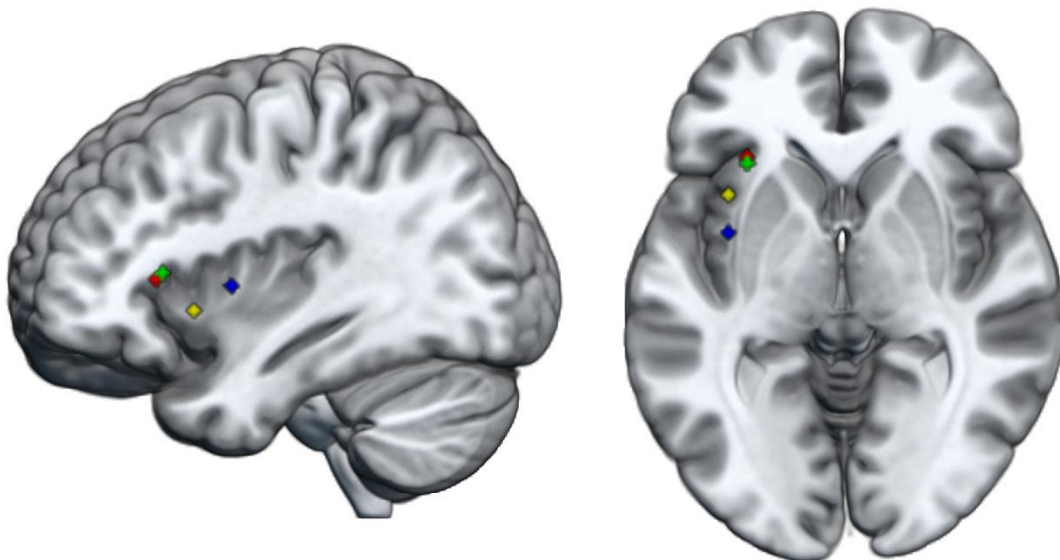


Abb. 16: Darstellung der Peak Voxel in der linken vorderen Insula (ROI Analyse; $n = 20$; $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4) für die Bedingungen „Laser Hand“ (rot), „Laser Fuß“ (grün), „Taktile Hand“ (blau) und „Taktile Fuß“ (gelb). Zur einfachen visuellen Darstellung wurden die Peak Voxel auf eine Schicht projiziert. Stimuliert wurde auf der rechten Seite.

In der linken vorderen Insula (Tab. 5; Abb. 16) waren die signifikantesten Aktivierungen für Laserreize der Hand anterior und inferior von denen des Fußes angeordnet. Bei taktilen Reizen war die Hand posterior und superior im Vergleich zum Fuß lokalisiert. Wurde die Hand stimuliert, waren die signifikantesten Aktivierungen für taktile Reize lateral, posterior und inferior verglichen mit denen für Laserreize zu finden. Wurde der Fuß stimuliert, waren die signifikantesten Aktivierungen für taktile Reize lateral, posterior und inferior von denen für Laserreize angeordnet.

Tab. 6: Peak Voxel in der rechten hinteren Insula (ROI Analyse; $n = 20$; $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4) für die Bedingungen „Laser Hand“ (LH), „Laser Fuß“ (LF), „Taktile Hand“ (TH) und „Taktile Fuß“ (TF).

	p (FWE-korr.)	T	Z	MNI Koordinaten		
				x	y	z
LH	0.000	8.38	5.36	40	-8	-2
LF	0.002	5.52	4.21	34	-16	18
TH	0.002	5.67	4.29	38	-2	-6
TF	0.000	7.65	5.11	36	-18	0

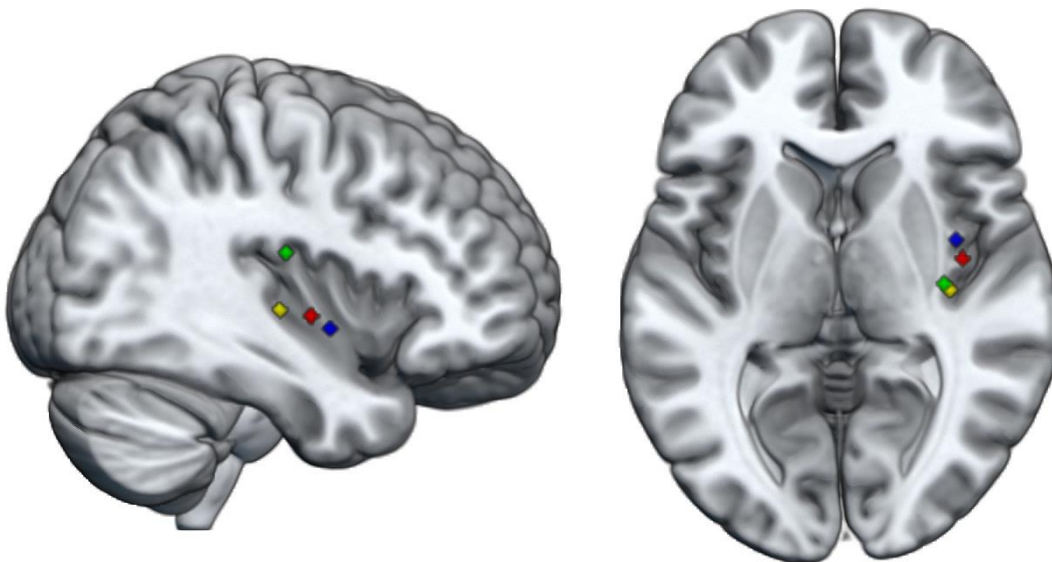


Abb. 17: Darstellung der Peak Voxel in der rechten hinteren Insula (ROI Analyse; $n = 20$; $p_{\text{(FWE-korrigiert)}} < 0,05$; Clusterschwelle > 4) für die Bedingungen „Laser Hand“ (rot), „Laser Fuß“ (grün), „Taktile Hand“ (blau) und „Taktile Fuß“ (gelb). Zur einfachen visuellen Darstellung wurden die Peak Voxel auf eine Schicht projiziert. Stimuliert wurde auf der rechten Seite.

In der rechten hinteren Insula (Tab. 6; Abb. 17) waren die signifikantesten Aktivierungen für Laserreize der Hand anterior und inferior von denen des Fußes angeordnet. Bei taktilen Reizen war die Hand lateral, posterior und inferior im Vergleich zum Fuß lokalisiert. Wurde die Hand stimuliert, waren die signifikantesten Aktivierungen für taktile Reize medial, anterior und inferior verglichen mit denen für Laserreize zu finden. Wurde der Fuß stimuliert, waren die signifikantesten Aktivierungen für taktile Reize lateral, posterior und inferior von denen für Laserreize angeordnet.

Tab. 7: Peak Voxel in der rechten vorderen Insula (ROI Analyse; $n = 20$; p (FWE-korrigiert) $< 0,05$; Clusterschwelle > 4) für die Bedingungen „Laser Hand“ (LH), „Laser Fuß“ (LF), „Taktile Hand“ (TH) und „Taktile Fuß“ (TF).

	p (FWE-korr.)	T	Z	MNI Koordinaten		
				x	y	z
LH	0.000	7.31	4.98	32	18	8
LF	0.002	5.84	4.37	40	-2	12
TH	0.002	5.61	4.26	36	24	0
TF	0.000	7.42	5.03	38	6	-2

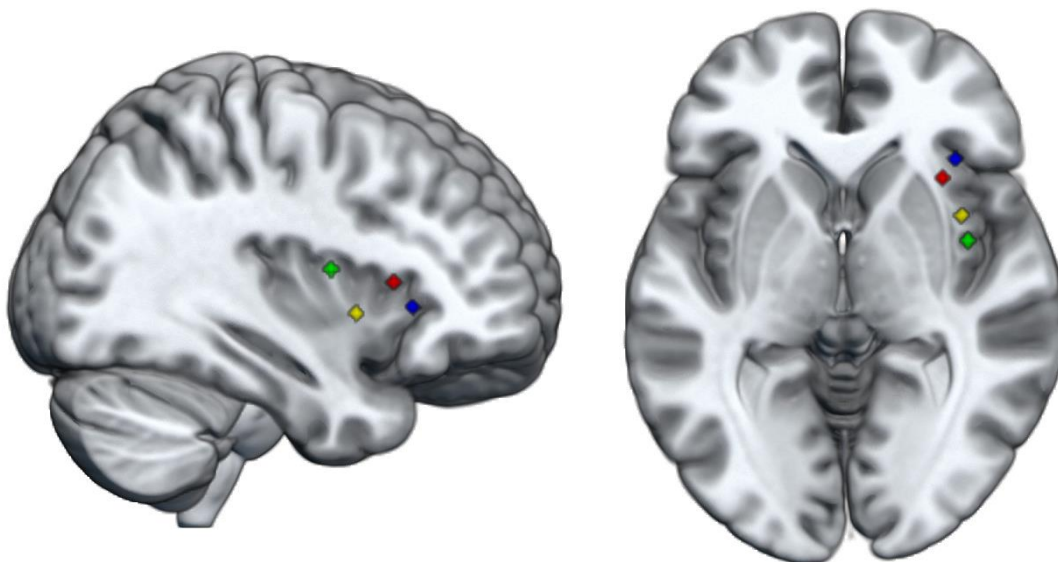


Abb. 18: Darstellung der Peak Voxel in der rechten vorderen Insula (ROI Analyse; $n = 20$; p (FWE-korrigiert) $< 0,05$; Clusterschwelle > 4) für die Bedingungen „Laser Hand“ (rot), „Laser Fuß“ (grün), „Taktile Hand“ (blau) und „Taktile Fuß“ (gelb). Zur einfachen visuellen Darstellung wurden die Peak Voxel auf eine Schicht projiziert. Stimuliert wurde auf der rechten Seite.

In der rechten vorderen Insula (Tab. 7; Abb. 18) waren die signifikantesten Aktivierungen für Laserreize der Hand medial, anterior und inferior von denen des Fußes angeordnet. Bei taktilen Reizen war die Hand medial, anterior und superior im Vergleich zum Fuß lokalisiert. Wurde die Hand stimuliert, waren die signifikantesten Aktivierungen für taktile Reize lateral, anterior und inferior verglichen mit denen für Laserreize zu finden. Wurde der Fuß stimuliert, waren die signifikantesten Aktivierungen für taktile Reize medial, anterior und inferior von denen für Laserreize angeordnet.

3.4 Single-subject-Analyse

Für die Analyse der Daten auf individueller Ebene dienten die nicht-normalisierten, ungeglätteten Daten als Grundlage. In jeder der 320 ROI-Analysen (4 ROIs x 4 Bedingungen x 20 Versuchspersonen = 320 Analysen) konnten bei einer Signifikanzschwelle von $p_{\text{(unkorrigiert)}} < 0,01$ signifikante Voxel gefunden werden. Die Z-Werte der Peak Voxel reichten von $Z = 2,35$ bis $Z = 10,5$.

Unterschiede in der Lage der Peak Voxel für alle ROIs zwischen den Reizorten (Hand und Fuß) in jeder der beiden Modalitäten sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Unterschiede in der Lage der Peak Voxel für alle ROIs zwischen den Reizmodalitäten (Laser und Taktile) sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Ergebnisse sind jeweils für die einzelnen Dimensionen (x: medial-lateral, y: anterior-posterior, z: superior-inferior) sowie als 3D-Abstand angegeben. Sternchen kennzeichnen signifikante Unterschiede. Alle 3D-Distanzen unterschieden sich signifikant von Null ($p < 0.001$).

Tab. 8: Unterschiede in der Lokalisation der Peak Voxel bei Stimulation der Hand und des Fußes berechnet durch Subtraktion der Fußwerte von den Handwerten. Dargestellt sind die Mittelwerte der individuellen Differenzen. PI steht für posteriore Insula, AI für anteriore Insula; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ (Einstichproben t-Test).

Laser-Stimulation	Linke PI	Linke AI	Rechte PI	Rechte AI
x, mm	-0,5	1,5	1,0	-1,0
y, mm	1,8	2,1	6,6*	1,5
z, mm	-1,0	1,2	-3,8	5,5*
3D, mm	6,5**	11,9**	11,9**	12,2**
Taktile Stimulation				
x, mm	-0,4	-1,0	0,7	-2,0*
y, mm	3,6	-4,6	4,4*	1,5
z, mm	-1,5	-0,8	-4,1	5,2*
3D, mm	15,1**	12,9**	11,9**	13,3**

Tab. 9: Unterschiede in der Lokalisation der Peak Voxel bei Laser- und taktiler Stimulation berechnet durch Subtraktion der Laserwerte von den taktilen Werten. Dargestellt sind die Mittelwerte der individuellen Differenzen. PI steht für posteriore Insula, AI für anteriore Insula; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ (Einstichproben t-Test).

Hand-Stimulation	Linke PI	Linke AI	Rechte PI	Rechte AI
x, mm	2,3*	2,6*	-0,3	0,2
y, mm	-8,5*	6,8*	-0,2	-1,2
z, mm	12,7**	5,5*	2,5	4,8
3D, mm	19,5**	17,4**	16,5**	12,5**
Fuß-Stimulation				
x, mm	2,4*	0,2	-0,5	-0,9
y, mm	-6,6*	0,2	-2,3	-1,2
z, mm	12,2**	3,5	2,2	4,5
3D, mm	17,2**	12,1**	12,2**	18,5**

Zur Veranschaulichung der räumlichen Streuung individueller kortikaler Aktivierungen im 3D-Raum zeigt Abbildung 19 die individuellen Peak Voxel der Bedingung „Laser Hand“ (rote Symbole), „Laser Fuß“ (grüne Symbole), „Taktile Hand“ (blaue Symbole) sowie „Taktile Fuß“ (violette Symbole) innerhalb der ROI „hintere linke Insel“, projiziert auf das Gehirn eines der Teilnehmer der Studie. Die durchschnittlichen Lokalisationen (große Symbole) zeigten eine Verschiebung der Hand- und Fußrepräsentation in anterior-posteriorer Richtung, wobei die Handrepräsentation sowohl für Laser als auch für Taktile weiter anterior lag. Zudem kann die Verschiebung der Repräsentation von Laser- und taktiler Stimulation sowohl in inferior-superiorer Richtung als auch in anterior-posteriorer Richtung dargestellt werden, wobei die Repräsentation der taktilen Stimulation weiter inferior und anterior lag.

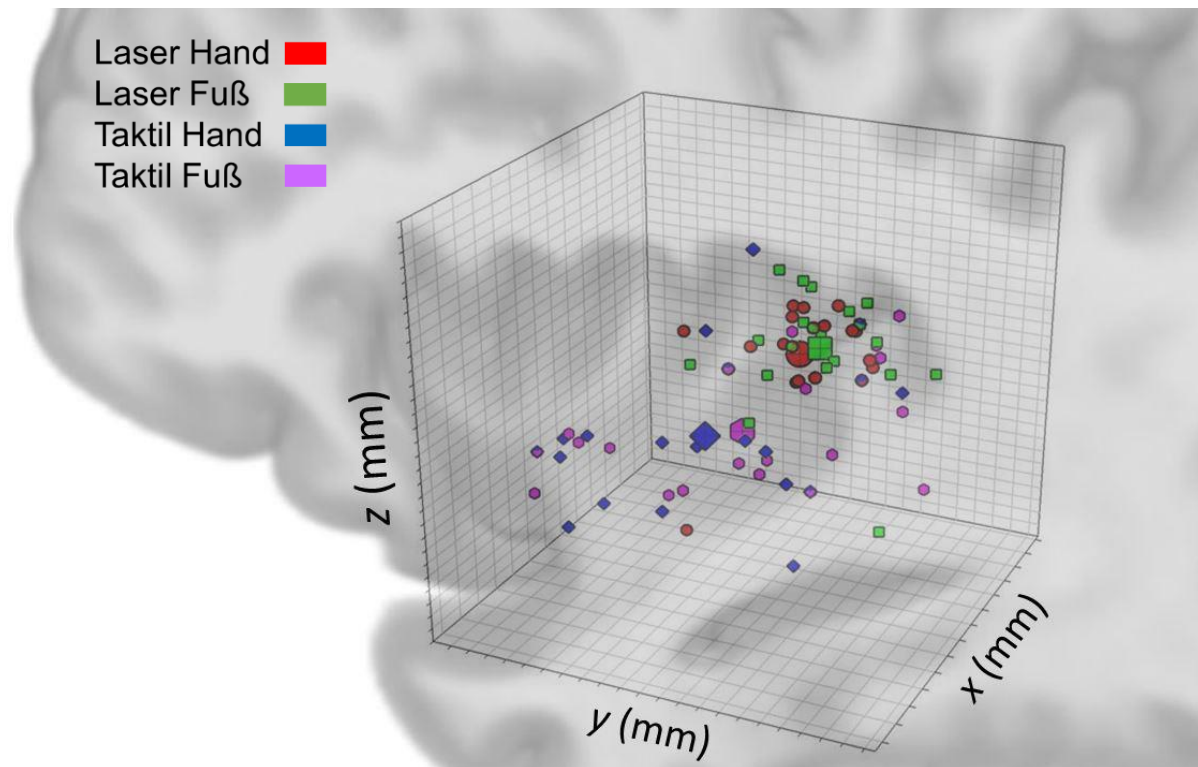


Abb. 19: Koordinaten einzelner Versuchspersonen (kleine Symbole) sowie durchschnittliche Koordinaten (große Symbole) für die signifikantesten Voxel nach Stimulation von „Laser Hand“ (rot), „Laser Fuß“ (grün), „Taktile Hand“ (blau) und „Taktile Fuß“ (violett) in der linken (kontralateralen) hinteren Insula (ROI Analyse). Auflösung des 3D-Gitters: 2 x 2 x 2 mm. Projektion auf den strukturellen MRT-Scan einer Versuchsperson.

Zur besseren visuellen Veranschaulichung sind in den Abbildungen 20-27 die Distanzen der x-, y- und z-Koordinaten für alle Versuchspersonen dargestellt. Für jede der vier ROIs ist sowohl der Vergleich zwischen den Reizorten (Hand vs. Fuß; Abb. 20, 22, 24, 26) als auch der Vergleich zwischen den Modalitäten (Laser vs. Taktile; Abb. 21, 23, 25, 27) abgebildet.

In der kontralateralen (linken) posterioren Insula lag die Handrepräsentation sowohl für die Bedingung „Laser“ (Abb. 20, Spalte A-E) als auch für die Bedingung „Taktile“ (Abb. 20, Spalte B-F) lateral (für „Laser“: 0,5 mm; für „Taktile“: 0,4 mm), anterior (für „Laser“: 1,8 mm; für „Taktile“: 3,6 mm) und inferior (für „Laser“: 1 mm; für „Taktile“: 1,5 mm) zur Fußrepräsentation (n.s.). Auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war, wies die Hand-Fuß-Somatotopie damit in die erwartete Richtung (Hand anterior zu Fuß). Der 3D-Abstand betrug hierbei für die Laserstimulation 6,5 mm und für die taktile

Stimulation 15,1 mm (siehe Tabelle 8). Bezüglich der Handstimulation (Abb. 21, Spalte A-E) wurde ein signifikanter Unterschied in der Lokalisation von Laserrepräsentation und taktiler Repräsentation in der linken hinteren Insula gefunden; die Laserrepräsentation lag 2,3 mm medial ($p < 0,05$), 8,5 mm posterior ($p < 0,05$) und 12,7 mm superior ($p < 0,001$) der taktilen Repräsentation und der 3D-Abstand betrug 19,5 mm (siehe Tabelle 9). Bezüglich der Fußstimulation (Abb. 21, Spalte B-F) wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied gefunden; die Laserrepräsentation lag 2,4 mm medial ($p < 0,05$), 6,6 mm posterior ($p < 0,05$) und 12,2 mm superior ($p < 0,001$) der taktilen Repräsentation und der 3D-Abstand betrug 17,2 mm (siehe Tabelle 9). Alle 3D-Distanzen unterschieden sich signifikant von Null ($p < 0.001$).

Bezüglich der Hand-Fuß-Somatotopie in der kontralateralen (linken) vorderen Insula zeigten sich folgende Differenzen: Für die Bedingung „Laser“ (Abb. 22, Spalte A-E) lag die Handrepräsentation 1,5 mm medial (n.s.), 2,1 mm anterior (n.s.) und 1,2 mm (n.s.) superior von Fuß; die 3D-Distanz betrug 11,9 mm (siehe Tabelle 8). Für die Bedingung „Taktile“ (Abb. 22, Spalte B-F) lag die Handrepräsentation 1 mm lateral (n.s.), 4,6 mm posterior (n.s.) und 0,8 mm inferior (n.s.) von Fuß; die 3D-Distanz betrug 12,9 mm (siehe Tabelle 8). Bezüglich der Handstimulation (Abb. 23, Spalte A-E) wurde ein signifikanter Unterschied in der Lokalisation von Laserrepräsentation und taktiler Repräsentation in der linken vorderen Insula gefunden; die Laserrepräsentation lag 2,6 mm medial ($p < 0,05$), 6,8 mm anterior ($p < 0,05$) und 5,5 mm superior ($p < 0,05$) der taktilen Repräsentation und der 3D-Abstand betrug 17,4 mm (siehe Tabelle 9). Bezüglich der Fußstimulation (Abb. 23, Spalte B-F) lag die Laserrepräsentation 0,2 mm medial (n.s.), 0,2 mm anterior (n.s.) und 3,5 mm superior (n.s.) der taktilen Repräsentation und der 3D-Abstand betrug 12,1 mm (siehe Tabelle 9). Alle 3D-Distanzen unterschieden sich signifikant von Null ($p < 0.001$).

Bezüglich der Hand-Fuß-Somatotopie in der ipsilateralen (rechten) hinteren Insula zeigten sich folgende Differenzen: Für die Bedingung „Laser“ (Abb. 24, Spalte A-E) lag die Handrepräsentation 1,0 mm lateral (n.s.), 6,6 mm anterior ($p < 0,05$) und 3,8 mm inferior (n.s.) von Fuß; die 3D-Distanz betrug 11,9 mm (siehe Tabelle 8). Für die Bedingung „Taktile“ (Abb. 24, Spalte B-F) lag die Handrepräsentation 0,7 mm lateral (n.s.), 4,4 mm anterior ($p < 0,05$) und 4,1 mm inferior (n.s.) von Fuß; die 3D-Distanz betrug 11,9 mm (siehe Tabelle 8). Bezüglich der Handstimulation (Abb. 25, Spalte A-E) lag

die Laserrepräsentation 0,3 mm medial (n.s.), 0,2 mm posterior (n.s.) und 2,5 mm superior (n.s.) der taktilen Repräsentation und der 3D-Abstand betrug 16,5 mm (siehe Tabelle 9). Bezüglich der Fußstimulation (Abb. 25, Spalte B-F) lag die Laserrepräsentation 0,5 mm medial (n.s.), 2,3 mm posterior (n.s.) und 2,2 mm superior (n.s.) der taktilen Repräsentation und der 3D-Abstand betrug 12,2 mm (siehe Tabelle 9). Alle 3D-Distanzen unterschieden sich signifikant von Null ($p < 0.001$).

Bezüglich der Hand-Fuß-Somatotopie in der ipsilateralen (rechten) vorderen Insula zeigten sich folgende Differenzen: Für die Bedingung „Laser“ (Abb. 26, Spalte A-E) lag die Handrepräsentation 1,0 mm medial (n.s.), 1,5 mm anterior (n.s.) und 5,5 mm superior ($p < 0,05$) von Fuß; die 3D-Distanz betrug 12,2 mm (siehe Tabelle 8). Für die Bedingung „Taktile“ (Abb. 26, Spalte B-F) lag die Handrepräsentation 2,0 mm medial ($p < 0,05$), 1,5 mm anterior (n.s.) und 5,2 mm superior ($p < 0,05$) von Fuß; die 3D-Distanz betrug 13,3 mm (siehe Tabelle 8). Bezüglich der Handstimulation (Abb. 27, Spalte A-E) lag die Laserrepräsentation 0,2 mm lateral (n.s.), 1,2 mm posterior (n.s.) und 4,8 mm superior (n.s.) der taktilen Repräsentation und der 3D-Abstand betrug 12,5 mm (siehe Tabelle 9). Bezüglich der Fußstimulation (Abb. 27, Spalte B-F) lag die Laserrepräsentation 0,9 mm medial (n.s.), 1,2 mm posterior (n.s.) und 4,5 mm superior (n.s.) der taktilen Repräsentation und der 3D-Abstand betrug 18,5 mm (siehe Tabelle 9). Alle 3D-Distanzen unterschieden sich signifikant von Null ($p < 0.001$).

Linke posteriore Insula

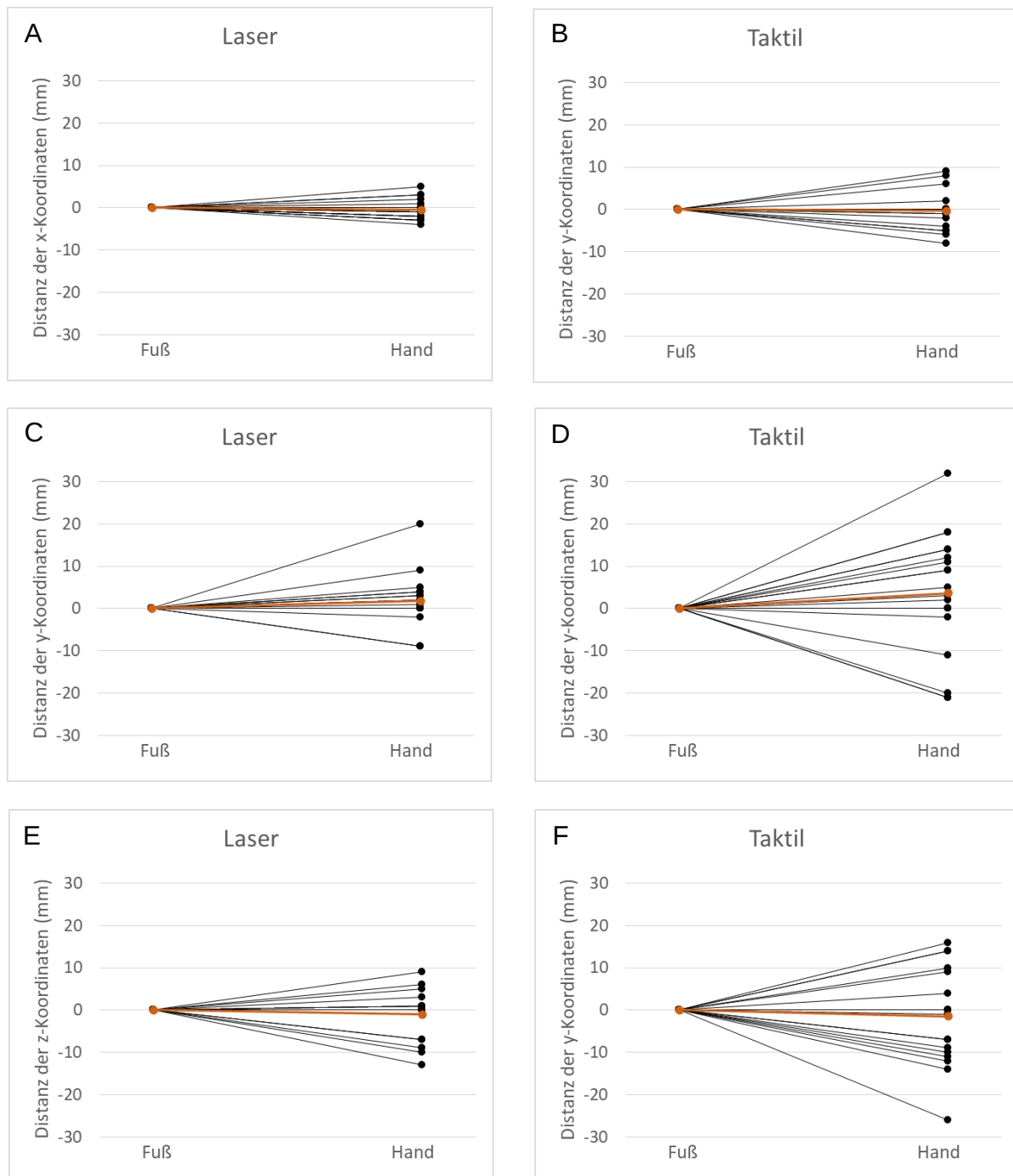


Abb. 20: Relative Lage der Peak Voxel in der kontralateralen (linken) hinteren Insula auf der x-Achse (A und B; positiver Wert bedeutet weiter medial, negativer Wert weiter lateral), der y-Achse (C und D; positiver Wert bedeutet weiter anterior, negativer Wert weiter posterior) sowie der z-Achse (E und F; positiver Wert bedeutet weiter superior, negativer Wert weiter inferior) im Vergleich zwischen den Reizorten (Hand vs. Fuß; für Laser Spalte A-E; für Taktile Spalte B-F). Die Mittelwerte sind orange markiert. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Linke posteriore Insula

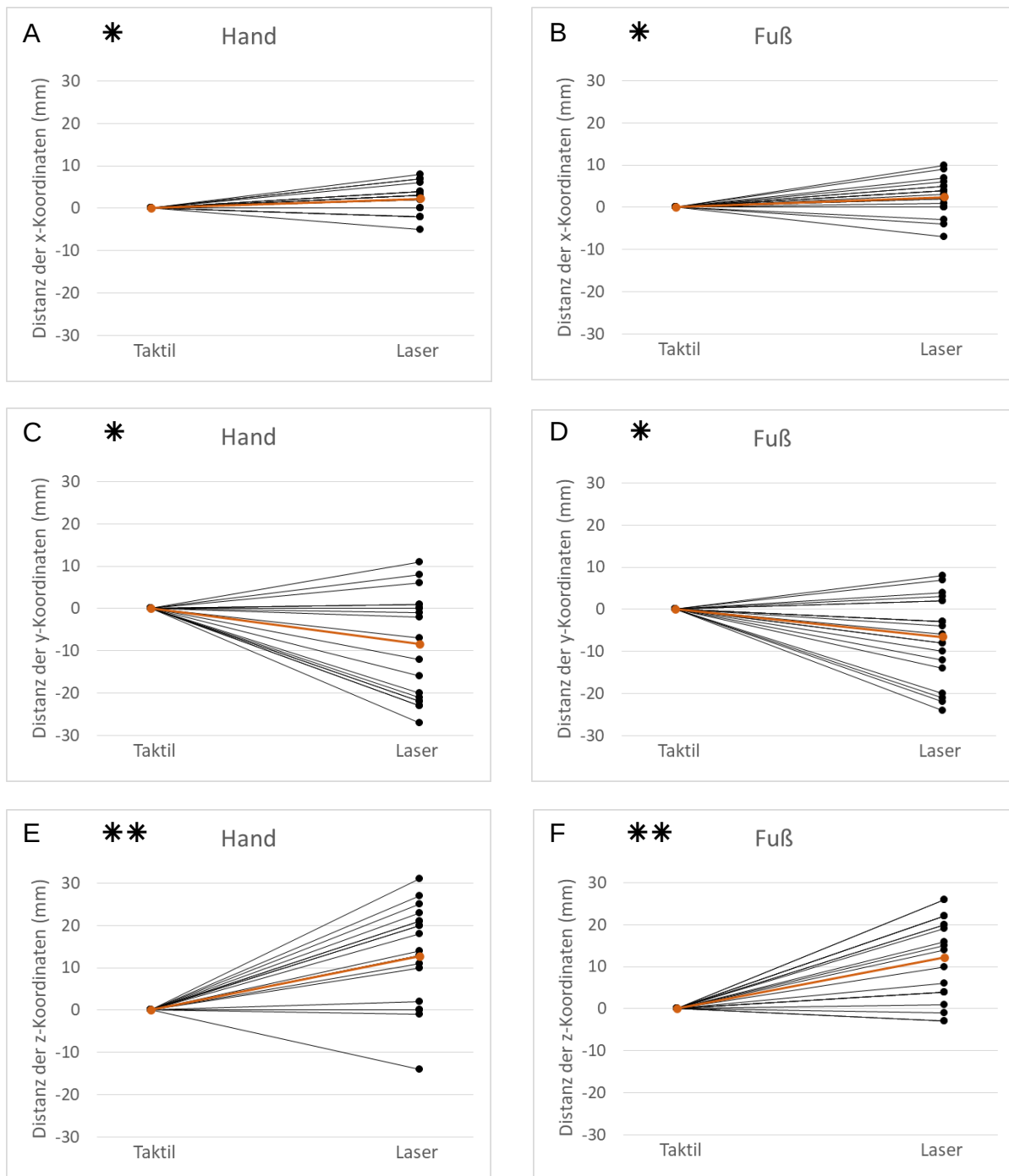


Abb. 21: Relative Lage der Peak Voxel in der kontralateralen (linken) hinteren Insula auf der x-Achse (A und B; positiver Wert bedeutet weiter medial, negativer Wert weiter lateral), der y-Achse (C und D; positiver Wert bedeutet weiter anterior, negativer Wert weiter posterior) sowie der z-Achse (E und F; positiver Wert bedeutet weiter superior, negativer Wert weiter inferior) im Vergleich zwischen den Modalitäten (Laser vs. Taktile; für Hand Spalte A-E; für Fuß Spalte B-F). Die Mittelwerte sind orange markiert. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Linke anteriore Insula

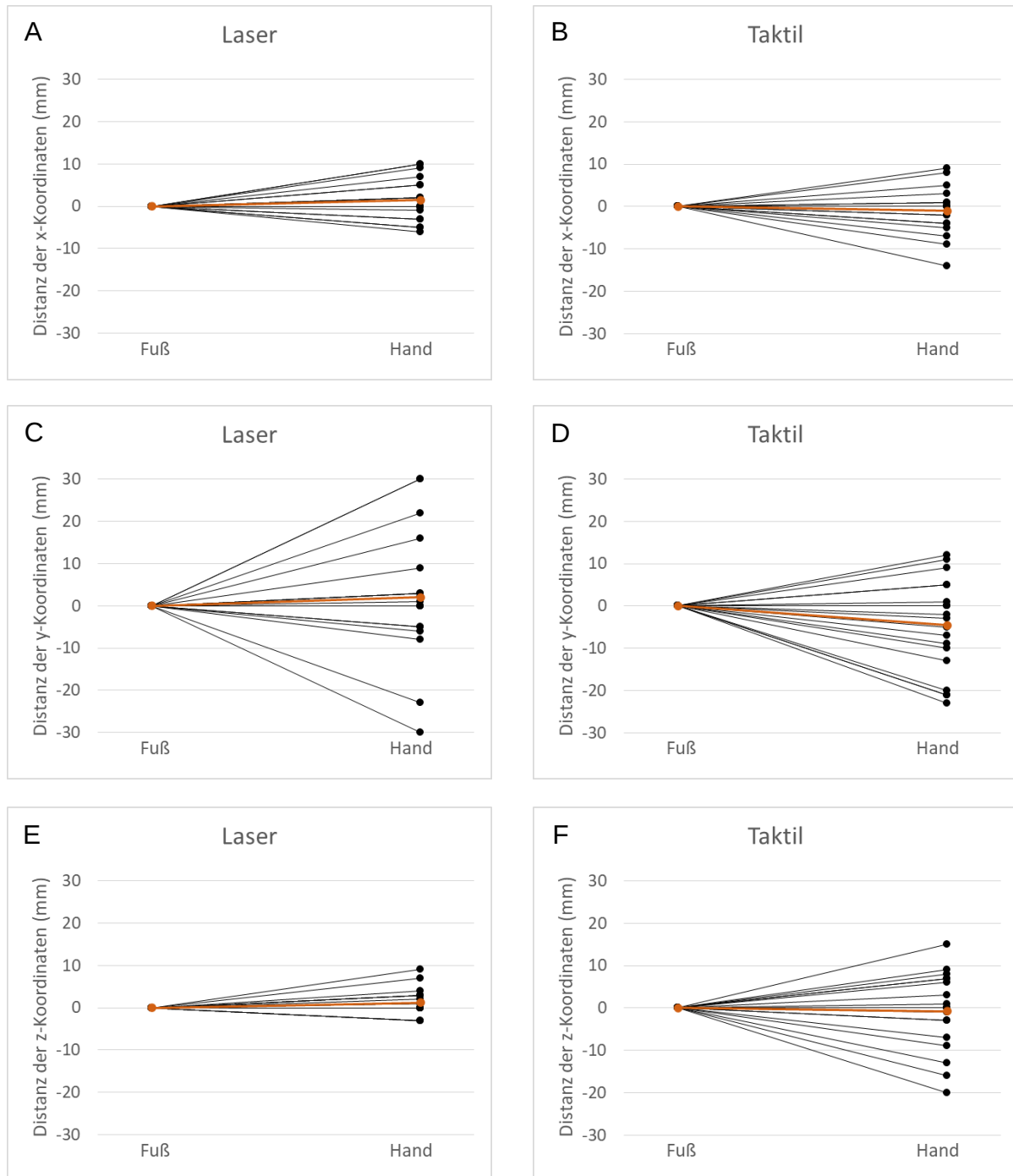


Abb. 22: Relative Lage der Peak Voxel in der kontralateralen (linken) vorderen Insula auf der x-Achse (A und B; positiver Wert bedeutet weiter medial, negativer Wert weiter lateral), der y-Achse (C und D; positiver Wert bedeutet weiter anterior, negativer Wert weiter posterior) sowie der z-Achse (E und F; positiver Wert bedeutet weiter superior, negativer Wert weiter inferior) im Vergleich zwischen den Reizorten (Hand vs. Fuß; für Laser Spalte A-E; für Taktile Spalte B-F). Die Mittelwerte sind orange markiert. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Linke anteriore Insula

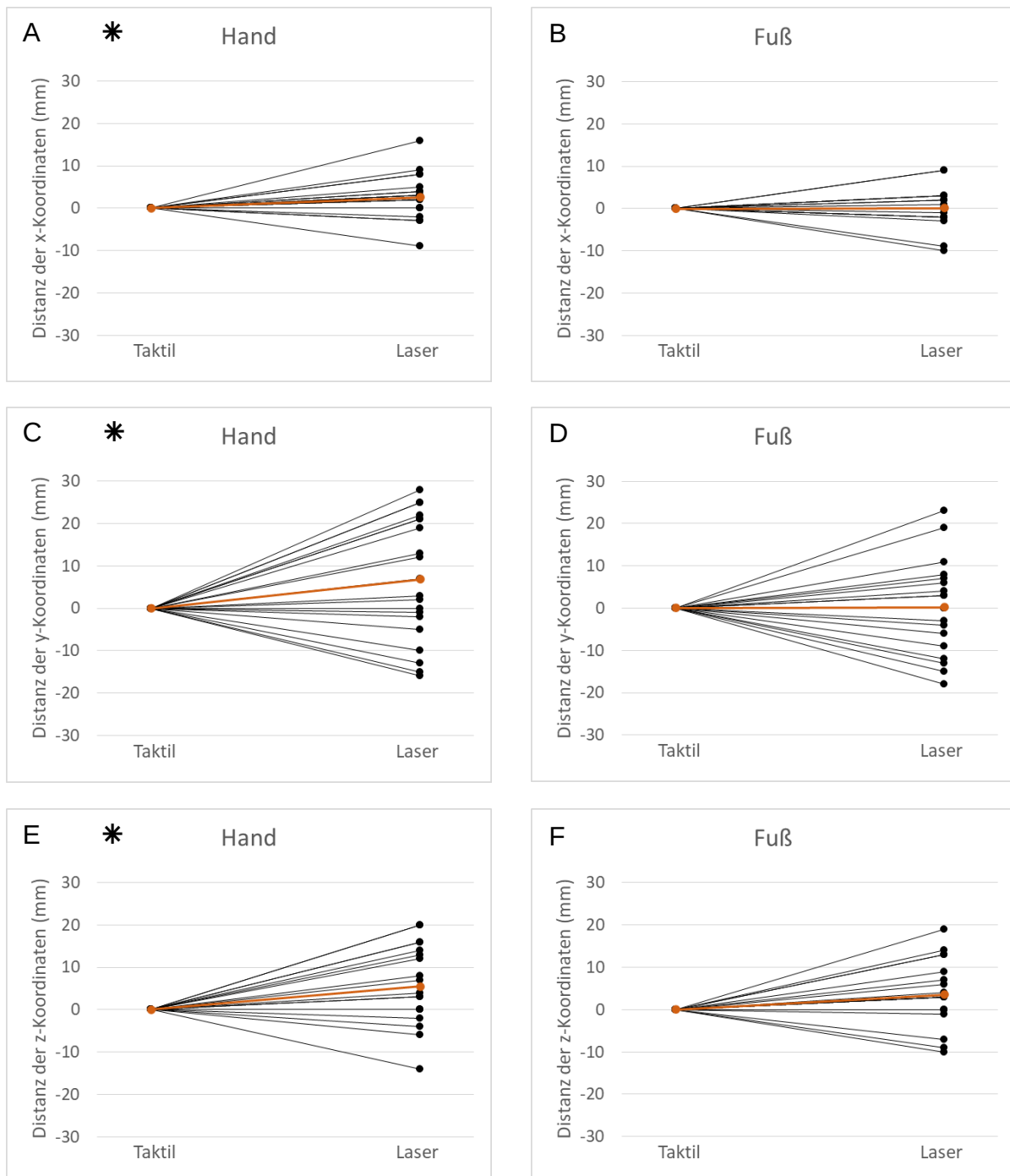


Abb. 23: Relative Lage der Peak Voxel in der kontralateralen (linken) vorderen Insula auf der x-Achse (A und B; positiver Wert bedeutet weiter medial, negativer Wert weiter lateral), der y-Achse (C und D; positiver Wert bedeutet weiter anterior, negativer Wert weiter posterior) sowie der z-Achse (E und F; positiver Wert bedeutet weiter superior, negativer Wert weiter inferior) im Vergleich zwischen den Modalitäten (Laser vs. Taktile; für Hand Spalte A-E; für Fuß Spalte B-F). Die Mittelwerte sind orange markiert. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Rechte posteriore Insula

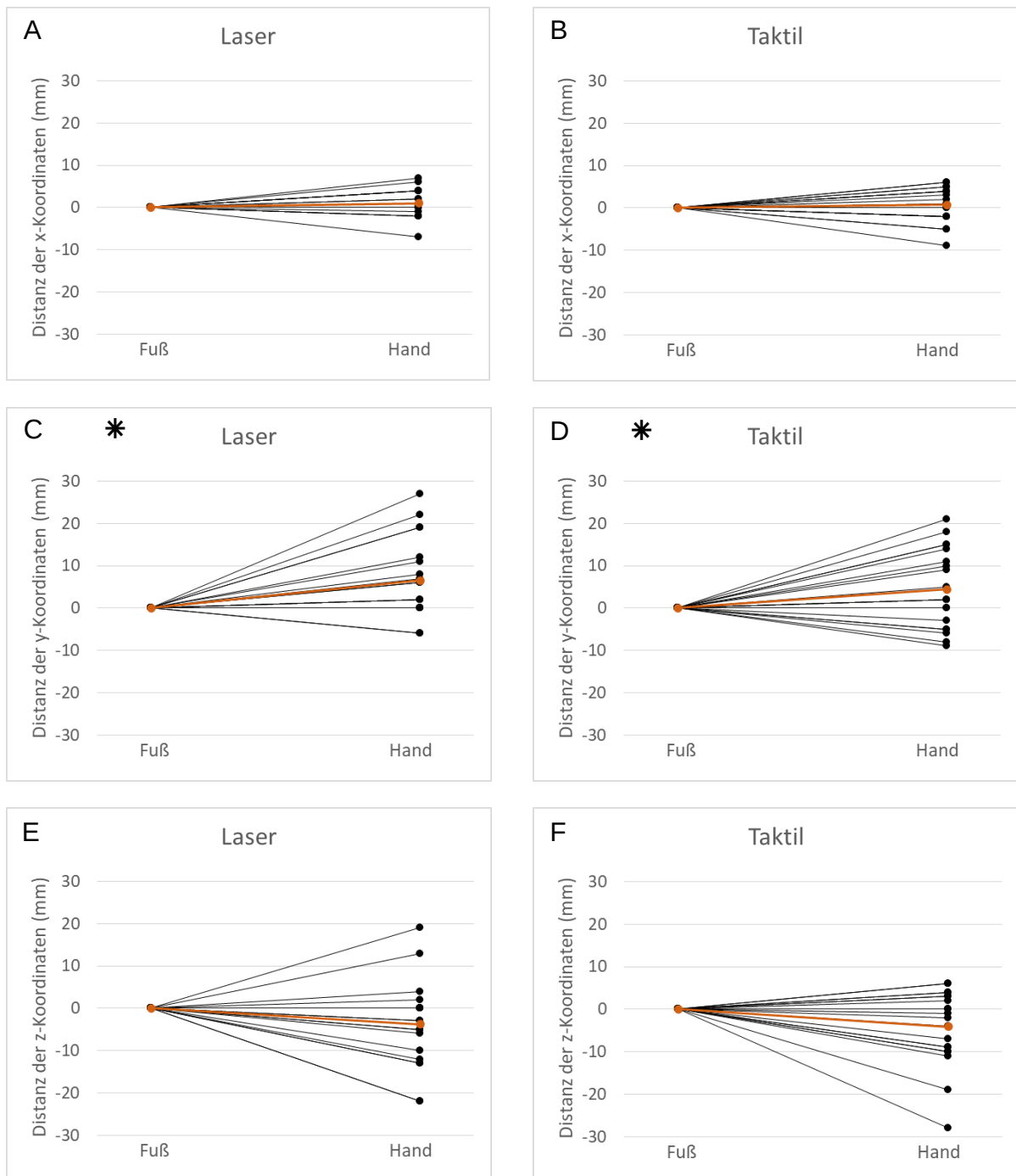


Abb. 24: Relative Lage der Peak Voxel in der ipsilateralen (rechten) hinteren Insula auf der x-Achse (A und B; positiver Wert bedeutet weiter medial, negativer Wert weiter lateral), der y-Achse (C und D; positiver Wert bedeutet weiter anterior, negativer Wert weiter posterior) sowie der z-Achse (E und F; positiver Wert bedeutet weiter superior, negativer Wert weiter inferior) im Vergleich zwischen den Reizorten (Hand vs. Fuß; für Laser Spalte A-E; für Taktile Spalte B-F). Die Mittelwerte sind orange markiert. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Rechte posteriore Insula

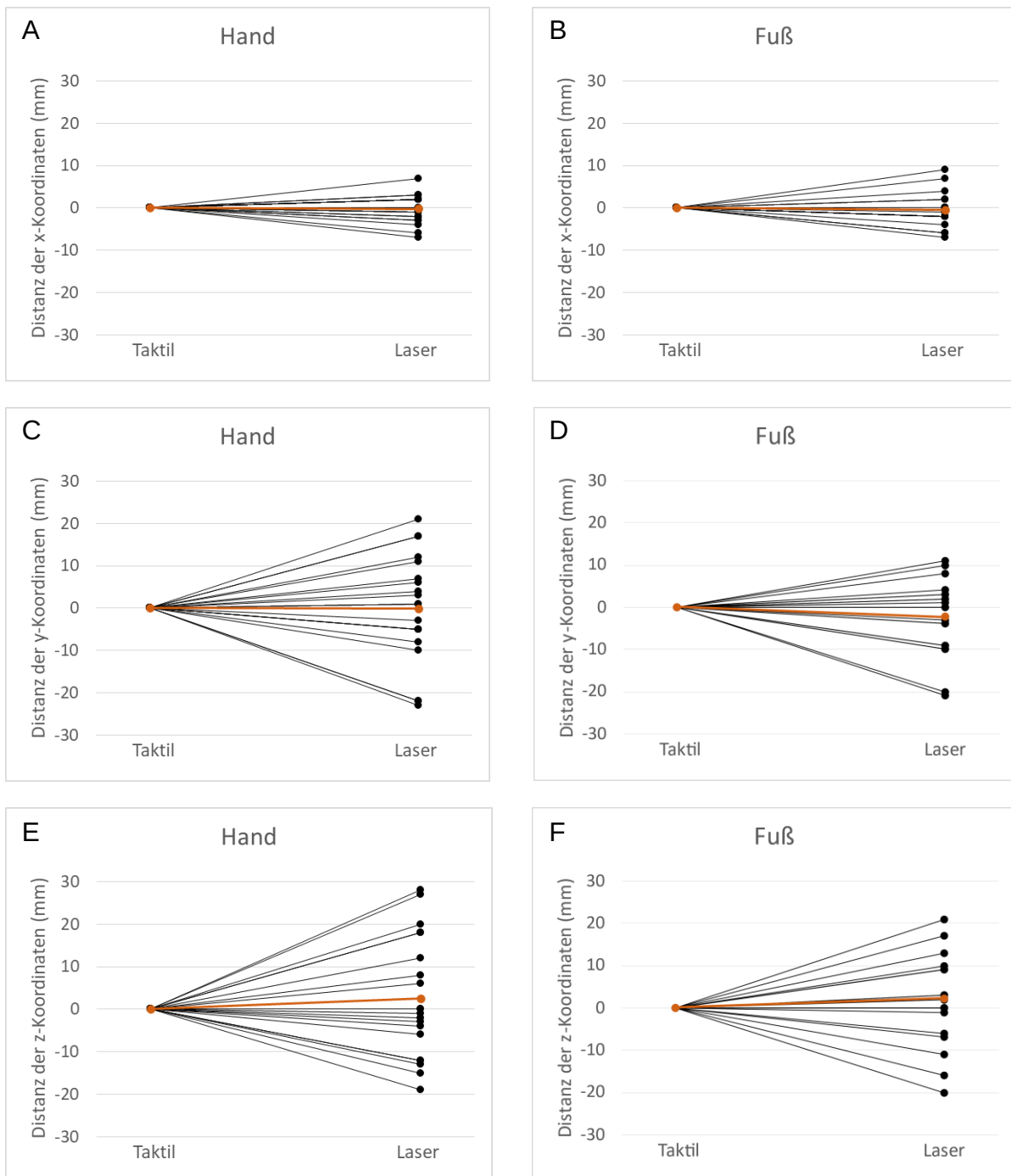


Abb. 25: Relative Lage der Peak Voxel in der ipsilateralen (rechten) hinteren Insula auf der x-Achse (A und B; positiver Wert bedeutet weiter medial, negativer Wert weiter lateral), der y-Achse (C und D; positiver Wert bedeutet weiter anterior, negativer Wert weiter posterior) sowie der z-Achse (E und F; positiver Wert bedeutet weiter superior, negativer Wert weiter inferior) im Vergleich zwischen den Modalitäten (Laser vs. Taktile; für Hand Spalte A-E; für Fuß Spalte B-F). Die Mittelwerte sind orange markiert. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Rechte anteriore Insula

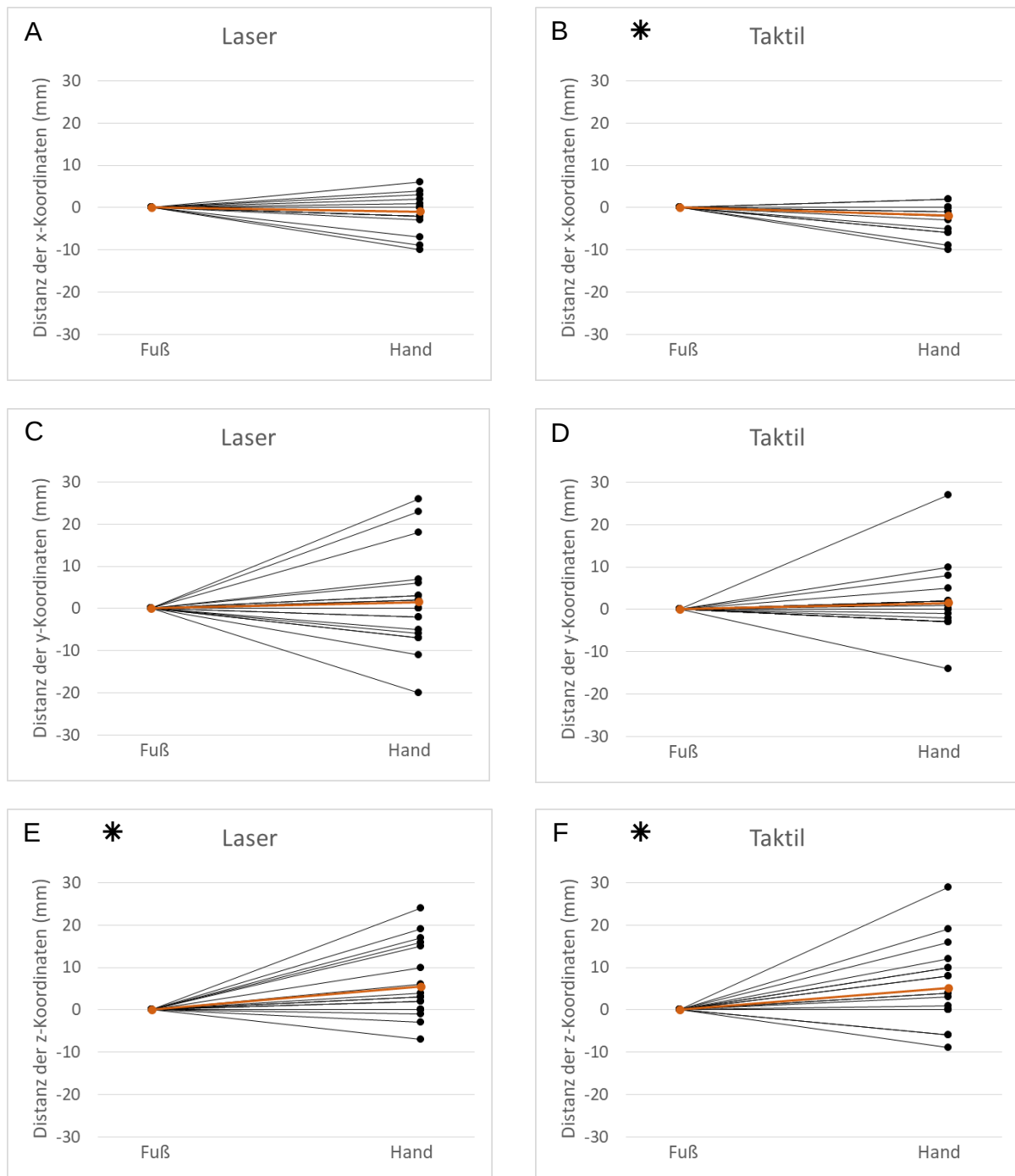


Abb. 26: Relative Lage der Peak Voxel in der ipsilateralen (rechten) vorderen Insula auf der x-Achse (A und B; positiver Wert bedeutet weiter medial, negativer Wert weiter lateral), der y-Achse (C und D; positiver Wert bedeutet weiter anterior, negativer Wert weiter posterior) sowie der z-Achse (E und F; positiver Wert bedeutet weiter superior, negativer Wert weiter inferior) im Vergleich zwischen den Reizorten (Hand vs. Fuß; für Laser Spalte A-E; für Taktile Spalte B-F). Die Mittelwerte sind orange markiert. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Rechte anteriore Insula

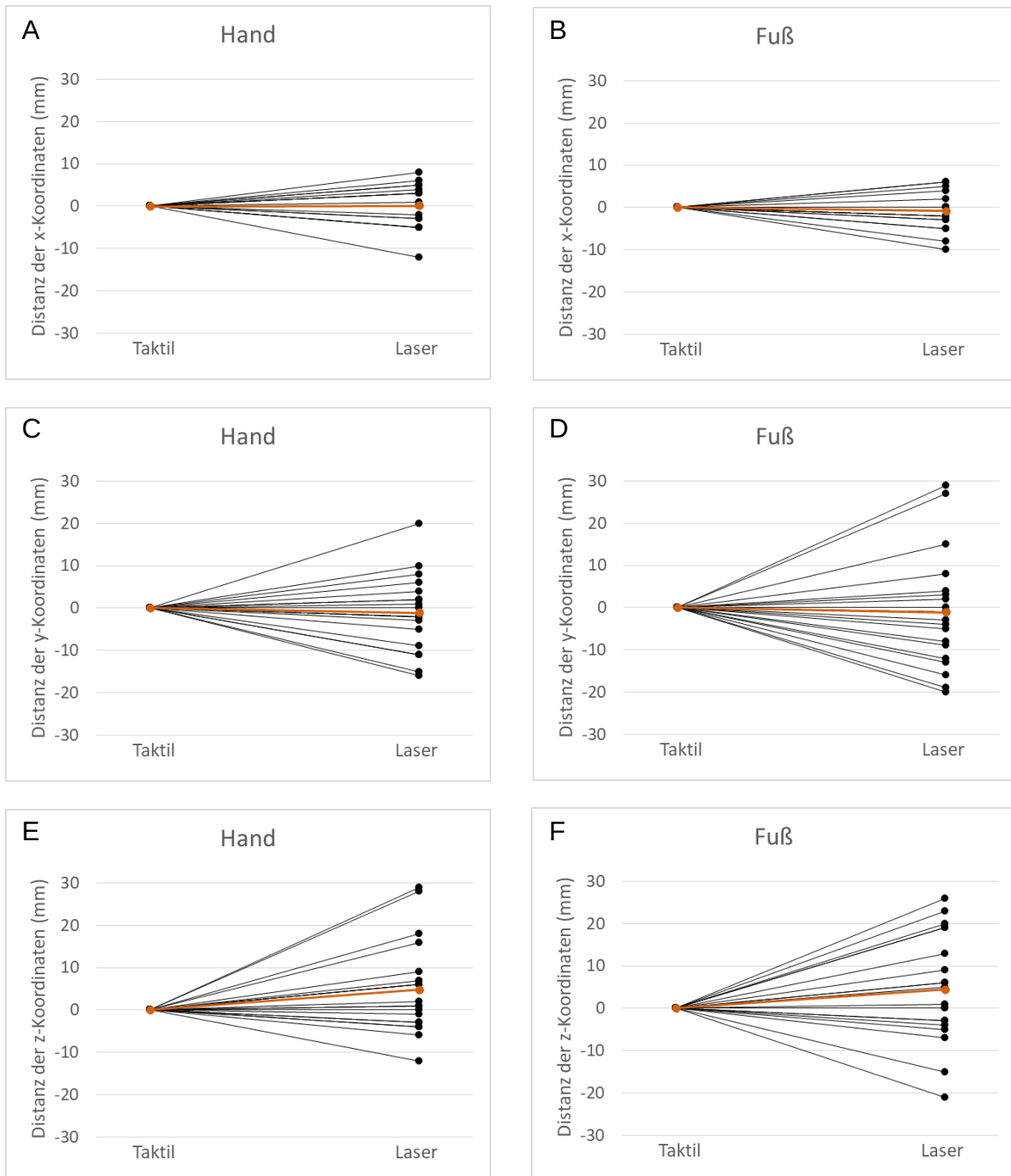


Abb. 27: Relative Lage der Peak Voxel in der ipsilateralen (rechten) vorderen Insula auf der x-Achse (A und B; positiver Wert bedeutet weiter medial, negativer Wert weiter lateral), der y-Achse (C und D; positiver Wert bedeutet weiter anterior, negativer Wert weiter posterior) sowie der z-Achse (E und F; positiver Wert bedeutet weiter superior, negativer Wert weiter inferior) im Vergleich zwischen den Modalitäten (Laser vs. Taktile; für Hand Spalte A-E; für Fuß Spalte B-F). Die Mittelwerte sind orange markiert. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

4 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit trägt zu einem besseren Verständnis sowohl der Schmerzverarbeitung als auch der Verarbeitung taktiler Reize in der Insula bei. Untersucht wurde die somatotope Repräsentation schmerzhafter Laserreize und nicht-schmerzhafter taktiler Reize an 20 Probandinnen und Probanden mittels hochauflösender fMRT in vier ROIs (bilaterale anteriore und posteriore Insulae). Neben einer Gruppenanalyse wurde eine präzisere Single-subject-Analyse durchgeführt, welche auf den individuellen, nicht transformierten anatomischen und funktionellen Daten basierte. Es zeigten sich schwerpunktmäßig unterschiedliche Orte für die Repräsentation der Hand verglichen mit der Repräsentation des Fußes in allen vier ROIs. Des Weiteren wurde erstmalig eine differenzielle Repräsentation der Modalität, d.h. eine Verschiebung der Laser- im Vergleich zur taktilen Repräsentation, gefunden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse erläutert, die eingangs aufgestellten Hypothesen geprüft sowie die Befunde interpretiert und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet.

4.1 Laser- und taktile Stimulation sowie die Aktivierung im Gehirn

Mittels fMRT wurde die Aktivierung während Laser- und taktiler Stimulation der rechten Hand und des rechten Fußes untersucht. Zunächst wird auf die Laserstimulation eingegangen, darauffolgend auf die taktile Stimulation.

In der vorliegenden Arbeit wurden Infrarothitzereize verwendet, da diese zu einer selektiven Aktivierung der A δ - und C-Fasern führen ohne dabei taktile kutane Rezeptoren zu erregen (Treede et al., 1995). Die Laserstimulation kann somit als zuverlässige Methode zur Untersuchung der Schmerzverarbeitung angesehen werden (Bromm & Treede, 1991; Plaghki & Mouraux, 2003). Auch in der vorliegenden Arbeit erzeugte das Applizieren der Laserreize auf dem Hand- und Fußrücken bei allen 20 Probandinnen und Probanden subjektiv unangenehme Empfindungen. Durch die zufällige Verteilung der Reize auf Hand und Fuß wurde darauf abgezielt, die räumlich orientierte Erwartungshaltung zu verringern. Dies war wichtig, da sich die Schmerzrepräsentation durch Erwartungen verändern kann (Sawamoto et al., 2000).

In der Gruppenanalyse zur Laserstimulation wurde zunächst die Aktivierung im gesamten Gehirn betrachtet. Dabei zeigten sich signifikante Aktivierungen in kortikalen Arealen des Schmerznetzwerks (vgl. Apkarian et al., 2005), wie im Thalamus, der bilateralen Insula, dem linken (kontralateralen) Gyrus postcentralis (S1) sowie dem bilateralen Operkulum (umfasst u.a. S2).

In der ROI-Analyse auf Gruppenebene wurde der Fokus auf die beidseitigen insulären Kortizes gelegt. Hierbei wurde für die Laserstimulation eine signifikante bilaterale Aktivierung in den anterioren und posterioren Insulae gefunden. Die Hypothese 1 „Laserstimulation führt zu einer bilateralen Aktivierung der Insula“ kann somit als bestätigt angesehen werden. Dies deckt sich mit Befunden zahlreicher Studien, in denen ebenfalls eine bilaterale Aktivierung bei Schmerzreizen gefunden wurde (Frot et al., 2014; Garcia-Larrea & Peyron, 2013).

In der hier vorgestellten Arbeit war eine stärkere Aktivierung während der Handstimulation im Vergleich zur Fußstimulation zu beobachten. Dies stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein, in denen die Laserstimulation des Fußes ebenfalls signifikant kleinere Signale hervorrief als die Stimulation der Hand (Bingel et al., 2004; Spiegel et al., 2000). Da in vorherigen Studien zudem bereits gefunden wurde, dass die insuläre Aktivierung positiv mit der wahrgenommenen Intensität des nozizeptiven Reizes korreliert (Iannetti et al., 2005), könnten die Unterschiede in der Aktivierung zwischen Hand und Fuß in der vorliegenden Arbeit darauf zurückzuführen sein, dass die Handstimulation intensiver als die Fußstimulation wahrgenommen wurde. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant, was gegen diese Vermutung spricht.

Pneumatische Stimulation wird in der Regel als nicht schmerzhaft wahrgenommen und führt zu einer Aktivierung von Mechanorezeptoren, welche für die Diskrimination von Berührungen verantwortlich sind, mit Leitung über A β -Fasern (Iggo & Muir, 1969). So wurde auch in der vorliegenden Arbeit die taktile Stimulation im Vergleich zur Laserstimulation als signifikant weniger unangenehm wahrgenommen, obgleich im Mittel ein leichtes Unangenehmheits-Empfinden von 7,2 (NRS 0-100) angegeben wurde.

In der Gruppenanalyse des gesamten Gehirns zur taktilen Stimulation zeigten sich signifikante Aktivierungen in Bereichen, die für die Verarbeitung taktiler Reize relevant sind (vgl. Grefkes et al., 2013), wie im Thalamus, der linken (kontralateralen) Insula, dem bilateralen Gyrus postcentralis sowie dem bilateralen Operkulum. Zusätzlich war das rechte (ipsilaterale) supplementär-motorische Areal mitaktiviert. Ein Mitaktivierung

motorischer Areale bei passiver somatosensorischer Stimulation konnte auch in anderen Studien beobachtet werden (Ackerley et al., 2012).

In der ROI-Analyse auf Gruppenebene mit Fokus auf den beidseitigen insulären Kortex wurde für die taktile Stimulation ebenfalls eine signifikante bilaterale Aktivierung in den anterioren und posterioren Insulae gefunden. Die Hypothese 2 „Taktile Stimulation führt zu einer bilateralen Aktivierung der Insula“ kann somit ebenfalls als bestätigt angesehen werden. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien (Davidovic et al., 2017; Ferretti et al., 2007; zu Eulenburg et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit rief die taktile Stimulation des Fußes größere Signale hervor als die Stimulation der Hand. Dieses überraschende Ergebnis lässt sich schwer in bisherige Forschung einordnen. In einer Studie zur taktilen, durch CT-Fasern vermittelten Stimulation des Unterarms sowie des Oberschenkels, wurde kein solcher Unterschied in der Signalstärke zwischen Arm und Bein berichtet (Björnsdotter et al., 2009).

Zusammenfassend ließ sich in der vorliegenden Arbeit eine bilaterale Aktivierung der insulären Kortexes sowohl bei Laser- als auch taktiler Stimulation feststellen. Dies fügt sich in Befunde bisheriger Forschung ein, welche zeigten, dass es sich bei der Insula um eine multimodale Region handelt (Craig, 2009; Liberati et al., 2016; zu Eulenburg et al., 2013). Die hier aufgeführten Ergebnisse bestätigen diese Multimodalität. Genauer wird auf die Überlappung der Aktivierungsmuster im Kapitel 4.3 zur differenziellen Repräsentation von Laser- und taktilen Reizen eingegangen.

4.2 Somatotopie in der Insula

Zur Bestimmung der Somatotopie wurden drei verschiedene Analysemethoden angewendet. Die ROI-Analyse auf Gruppenebene zeigte, wie die Cluster der signifikantesten Aktivierung angeordnet und ausgedehnt waren. Als weitere Analyse wurden in der ROI die Peak Voxel betrachtet, also die Voxel mit dem höchsten Z-Wert in den jeweiligen Clustern. Um Lokalisationunterschiede noch besser identifizieren zu können, wurde zusätzlich eine ROI-Analyse der Peak Voxel auf individueller Ebene durchgeführt und die Ergebnisse statistisch ausgewertet. Hierbei wurden die nicht-normalisierten und ungeglätteten fMRT-Bilder verwendet und paarweise Vergleiche der Koordinaten innerhalb eines Individuums berechnet, was zu einer schärferen Trennung und besseren räumlichen Auflösung führt (vgl. Baumgärtner et al., 2010).

Im Folgenden werden die Ergebnisse für jede einzelne ROI zusammengefasst, interpretiert und in die bisherige Datenlage eingeordnet.

Zunächst soll auf die Somatotopie bei Laserstimulation eingegangen werden. Zur somatotopischen Repräsentation nozizeptiver Reize in der kontralateralen Insula bestehen bereits einige Befunde (u.a. Baumgärtner et al., 2010; Brooks et al., 2005; Henderson et al., 2007; Hua et al., 2005) und ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diese Befunde zu replizieren.

In der kontralateralen (linken) posterioren Insula zeigte sich ein nahezu einheitliches Bild über die drei Analysen hinweg. Zusammengenommen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich die Lokalisation der Handrepräsentation von der der Fußrepräsentation unterscheidet. So zeigten sich in der Single-subject-Analyse signifikante 3D-Abstände der Peak Voxel und auch in der ROI-Analyse war eine Verschiebung der Cluster zu beobachten. Dies weist darauf hin, dass eine Somatotopie für nozizeptive Reize besteht. Die Orientierung der Peak Voxel war in der Gruppenanalyse und der individuellen Analyse konsistent. So war die Handrepräsentation lateral, anterior und inferior der Fußrepräsentation angeordnet. Auch wenn die Differenzen der individuellen Koordinaten nicht signifikant waren, wiesen sie doch in die erwartete Richtung. Die Hypothese 3 „In der kontralateralen posterioren Insula wird die Laserstimulation der Hand anterior von der des Fußes repräsentiert“ kann somit zumindest teilweise als bestätigt angesehen werden: Eine Somatotopie wurde anhand der signifikanten 3D-Abstände bestätigt, die Richtung kann lediglich auf deskriptiver Ebene als zutreffend angesehen werden. Dieser Befund fügt sich in das Bild der vorangegangenen Arbeiten zur kontralateralen posterioren Insula ein, in denen eine anteroposteriore Somatotopie (Hand anterior, Fuß posterior) für nozizeptive Reize festgestellt worden war (u.a. Baumgärtner et al., 2010; Brooks et al., 2005; Henderson et al., 2007; Hua et al., 2005). Hervorzuheben ist, dass Henderson et al. (2007) neben der Somatotopie auf der y-Achse zusätzlich auch eine Somatotopie auf der medial-lateralen x-Achse fanden; der Arm war anterior und lateral des Beines repräsentiert. Auch die vorliegenden Ergebnisse deuten auf deskriptiver Ebene in diese Richtung.

In der linken anterioren Insula zeigte sich ebenfalls ein signifikanter 3D-Abstand zwischen den Koordinaten der Peak Voxel für die Bedingungen „Laser Hand“ und „Laser

Fuß“. Während die Ergebnisse der Orientierung für die x- und z-Achsen weniger einheitlich waren, war die Orientierung auf der y-Achse über alle drei Analysen hinweg konsistent. Diese Differenz, wenn auch nicht signifikant, könnte auf eine Somatotopie mit der Handrepräsentation anterior der Fußrepräsentation hindeuten. Die Hypothese 4 „In der kontralateralen anterioren Insula wird die Laserstimulation der Hand anterior von der des Fußes repräsentiert“ kann damit ebenfalls als teilweise bestätigt angesehen werden. Auch hier wurde eine Somatotopie anhand der signifikanten 3D-Abstände gefunden, die Richtung kann lediglich auf deskriptiver Ebene als zutreffend angesehen werden. Die Orientierung stimmt mit dem Ergebnis von Baumgärtner et al. (2010) überein, die sowohl für Laser- als auch für Pinprickstimulation eine somatotope Repräsentation in gleicher Orientierung in der kontralateralen anterioren Insula fanden.

Über eine Somatotopie in der Inselrinde ipsilateral zum Reiz ist bisher wenig bekannt. Während Baumgärtner et al. (2010) in der Insula ipsilateral zum Reiz keine Somatotopie fanden, stellten Henderson et al. (2007) eine Somatotopie in der ipsilateralen vorderen Insula für Muskelschmerz fest. In der vorliegenden Arbeit wurde daher explorativ auch die ipsilaterale (rechte) Insula mituntersucht. Hier zeigte sich auf deskriptiver Ebene ebenfalls als konsistentes Ergebnis, dass auf der y-Achse die Handrepräsentation anterior der Fußrepräsentation lokalisiert war, sowohl im vorderen als auch hinteren Teil der Insula. Diese Differenz war in der individuellen Analyse für die rechte posteriore Insula signifikant. Für die rechte anteriore Insula war die Differenz nicht signifikant, wies jedoch in die gleiche Richtung. Auch die 3D-Abstände der Koordinaten waren sowohl in der vorderen als auch der hinteren rechten Insula signifikant, was sich als das Vorliegen einer Somatotopie deuten lässt. In der rechten vorderen Insula war zusätzlich auch die Differenz auf der z-Achse signifikant mit der Handrepräsentation superior der Fußrepräsentation. Dieses Ergebnis war allerdings inkonsistent mit den Ergebnissen der ROI-Analyse auf Gruppenebene. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern damit Hinweise darauf, dass neben der kontralateralen auch in der zum Reiz ipsilateralen Insula eine anteroposteriore Somatotopie für nozizeptive Reize bestehen könnte.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, erstmals die Somatotopie nicht-nozizeptiver somatosensorischer Reize, die durch A β -Fasern vermittelt werden, in der Insula zu untersuchen. Bisherige Befunde zu nicht-nozizeptiver taktiler Stimulation beziehen sich auf durch CT-Fasern übermittelten Input (Björnsdotter et al., 2009).

In der kontralateralen (linken) posterioren Insula wurde als konsistentes Ergebnis über alle Analysen hinweg auf deskriptiver Ebene ein Unterschied in der Repräsentation festgestellt mit der Hand anterior des Fußes. Sowohl die Gruppenanalyse als auch die individuelle Analyse der Peak Voxel deuten auf deskriptiver Ebene zudem darauf hin, dass die Handrepräsentation lateral der Fußrepräsentation lokalisiert war. Die signifikanten 3D-Abstände zwischen den individuellen Peak Voxeln geben Hinweise auf eine vorhandene Somatotopie. Auch wenn die Differenzen der individuellen Koordinaten nicht signifikant waren, wiesen sie doch in die erwartete Richtung. Die in der Einleitung vorgestellte Hypothese 5 „In der kontralateralen posterioren Insula wird die nicht-schmerzhafte Druckstimulation der Hand anterior von der des Fußes repräsentiert“ kann somit zumindest teilweise als bestätigt angesehen werden: Eine Somatotopie wurde anhand der signifikanten 3D-Abstände bestätigt, die Richtung kann lediglich auf deskriptiver Ebene als zutreffend angesehen werden. Die hier präsentierten Ergebnisse weisen in die Richtung der von Björnsdotter et al. (2009) gefundenen Somatotopie von taktilen Input vermittelt durch CT-Fasern.

Explorativ wurden auch die kontralaterale (linke) vordere sowie die hintere und vordere Insula in der ipsilateralen (rechten) Hemisphäre untersucht. Hier zeigte sich in der ROI-Analyse ein deutlicher Unterschied in der Aktivierung zwischen den Bedingungen „Taktile Hand“ und „Taktile Fuß“ mit mehr Aktivierung und größerer Ausdehnung für die Fußstimulation, wodurch sich die Verschiebung der Cluster nicht gut beurteilen ließ. In den Analysen der Peak Voxel in der linken (kontralateralen) anterioren Insula ließ sich beobachten, dass sowohl in der Gruppen- als auch der individuellen Analyse die Hand posterior des Fußes angeordnet war, wobei lediglich die 3D-Distanzen signifikant wurden.

In der ipsilateralen (rechten) posterioren Insula war wiederum eine anteroposteriore Somatotopie mit der Hand vor dem Fuß zu beobachten. Sowohl diese Differenz als auch die 3D-Abstände waren signifikant.

Auch in der ipsilateralen (rechten) anterioren Insula war konsistent, dass die Hand anterior zum Fuß angeordnet war, diese Differenz war jedoch nicht signifikant. Zudem zeigte sich als signifikante Differenz in der Single-subject-Analyse, dass die Hand medial und superior vom Fuß repräsentiert war. Auch die signifikanten 3D-Distanzen zwischen den Koordinaten deuteten auf eine vorliegende Somatotopie hin.

Nimmt man die Ergebnisse der explorativen Analysen zusammen, lässt sich von einer vorliegenden Somatotopie für taktile Reize in allen ROIs ausgehen.

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse darauf hin, dass trotz der partiellen Überlappung der Aktivierung sowohl für Laser- als auch taktile Stimulation eine Hand-Fuß-Somatotopie in der Insula besteht; hierauf weisen insbesondere die signifikanten 3D-Abstände hin. In der ipsilateralen (rechten) posterioren Insula war die Handrepräsentation anterior der Fußrepräsentation angeordnet; sowohl für Laser- als auch für taktile Stimulation. Nimmt man die Ergebnisse auf deskriptiver Ebene hinzu, könnte von einer anteroposterioren Somatotopie (Hand anterior, Fuß posterior) auch in weiteren Subarealen der Insula ausgegangen werden. Dies müsste jedoch noch weiter erforscht werden, um eine verlässliche Aussage treffen zu können. Im Folgenden werden Überlegungen zur Erklärung der Somatotopie in der Insula aufgestellt. Zur Interpretation werden neben den signifikanten auch die nicht-signifikanten, deskriptiven Ergebnisse zur Orientierung miteinbezogen.

In mehreren Studien wurde für die Areale S1 und S2 eine übereinstimmende Somatotopie zwischen nozizeptiven und nicht-nozizeptiven somatosensorischen Reizen gefunden; angenommen wurde hierbei eine lateromediale Orientierung (Baumgärtner et al., 2010; Bingel et al., 2004; Disbrow et al., 2000; Ferretti et al., 2004). Auch in der vorliegenden Arbeit gibt es auf Grundlage der deskriptiven Ergebnisse Hinweise auf eine multimodal einheitliche Hand-Fuß-Somatotopie; hier in anteroposteriorer Orientierung und somit um 90° gedreht im Vergleich zu S1/S2.

Auch der hintere Teil des schmerz- und temperaturspezifischen ventromedialen Kerns (VMpo) des Thalamus weist eine Somatotopie vergleichbar der bereits beschriebenen in der Insula auf (Gesicht anterior, Fuß posterior; Craig, 1995) und unterscheidet sich damit von der Organisation in S1/S2. Craig et al. (1994) schlugen vor, dass die kontralaterale dorsale posteriore Insula nozizeptiven Input von Lamina I des Rückenmarks über den VMpo erhält. Angenommen wird somit, dass die somatotope Organisation der afferenten Fasern vom Körper über den VMpo zur posterioren Insula erhalten bleibt.

Lange ging man davon aus, dass Informationen über den Ort und die Intensität des nozizeptiven Reizes über den lateralen spinothalamischen Trakt zum S1 führen

(Kenshalo Jr et al., 1988). Neuere Theorien beschreiben zusätzlich den eben aufgeführten direkten Pfad vom VMpo zur posterioren Insula als parallele Schmerzbahn (Blomqvist et al., 2000). Gestützt wird diese Annahme dadurch, dass die Insula nozizeptiven Input genauso früh oder sogar früher als S1 erhält (Frot & Mauguiere, 2003). Zudem wurde eine parallele Projektion von Rückenmarksneuronen beim Affen sowohl auf die Insula als auch auf den somatosensorischen Kortex gefunden (Dum et al., 2009). Die Frage der Rolle und Existenz des VMpo wird allerdings kontrovers diskutiert und ist noch nicht abschließend geklärt, weshalb weitere Forschung notwendig ist (Jones, 2002; Willis & Westlund, 1997).

Die aufgeführten Befunde beziehen sich auf Schmerzbahnen und die übereinstimmende Somatotopie im VMpo und der Insula für nozizeptive Reize. Neben der Somatotopie für nozizeptive Reize gibt es jedoch auch Befunde zur Somatotopie für angenehme taktile, über CT-Fasern vermittelte Reize in der Insula (Björnsdotter et al., 2009). Die vorliegende Arbeit ergänzt dies wiederum um erste Hinweise auf eine Somatotopie in der Insula für taktile, über A β -Fasern vermittelte Reize. Bezieht man auch hier wieder die deskriptiven Ergebnisse zur Orientierung mit ein, weisen alle drei Modalitäten eine vergleichbare anteroposteriore Somatotopie mit der Handrepräsentation anterior der Fußrepräsentation auf. Daher lässt sich die Annahme aufstellen, dass sowohl nozizeptive als auch nicht-nozizeptive somatosensorische Reize über einen direkten Pfad vom Thalamus in die kontralaterale posteriore Insula gelangen und nicht zunächst über S1/S2, welche eine davon abweichende Somatotopie aufweisen. Für zukünftige Forschung wäre die Frage interessant, ob das direkte System für nicht-nozizeptive somatosensorische Reize ebenfalls über den VMpo verläuft und der VMpo damit nicht nur spezifisch für Schmerz und Temperatur ist. Gestützt wird die Annahme des direkten Pfades für nicht-nozizeptive somatosensorische Reize durch Beobachtungen von Olausson et al. (2008), wonach Personen, denen A β -Fasern fehlten, dennoch leichte grobe Berührungen lokalisieren konnten. Dabei fand keine Erhöhung der Signalintensität in S1 oder S2 statt (Olausson et al., 2008).

Baumgärtner et al. (2010) fanden eine anteroposteriore Hand-Fuß-Somatotopie in der kontralateralen anterioren Insula für nozizeptive Reize. In der vorliegenden Arbeit weisen die Ergebnisse deskriptiv in die gleiche Richtung, wurden aber nicht signifikant. Geht man davon aus, dass ein direkter Pfad vom VMpo in die kontralaterale hintere

Insula besteht (Craig, 2009), könnte es sich bei der Somatotopie in der anterioren Insula um eine Re-repräsentation handeln. Auch die gefundene Somatotopie in der ipsilateralen posterioren Insula könnte dadurch erklärt werden, dass die kontralaterale posteriore Insula den Input aus dem VMpo in die ipsilaterale Insula projiziert (Craig, 2004).

Abschließend stellt sich die Frage, weswegen eine somatotope Organisation und damit eine räumliche Diskrimination in der Insula sowohl für nozizeptive als auch für taktile Reize bestehen könnte. Eine somatotope Organisation in der Insula für nozizeptive sowie angenehme und neutrale taktile Reize könnte dazu beitragen, dass angemessene Verhaltensweisen auf schädliche und nicht schädliche Reize ausgerichtet werden können. Wenn man davon ausgeht, dass nicht nur parallele Schmerzbahnen (eine sequentielle über S1/S2 und eine direkte über den VMpo in die Insula), sondern auch parallele Bahnen für die taktile Verarbeitung existieren, könnte dies darauf hindeuten, dass es sich bei der direkten Bahn um einen Sicherheitspfad für alle somatosensorischen Reize handelt. Dieser könnte dazu beitragen, rasch einzuordnen, ob der Reiz schädlich oder unschädlich sowie emotional angenehm oder neutral ist. Da die Insula für eine Interaktion zwischen sensorischen und limbischen Aktivitäten verantwortlich gemacht wird, erscheint es plausibel, dass diese erste Einordnung in der Insula vorgenommen wird. Im Zusammenspiel mit S1 und S2 könnte schließlich eine genaue Reizlokalisation sowie eine sensomotorische Integration ermöglicht werden.

4.3 Differenzielle Repräsentation von Schmerz und Taktile in der Insula

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, explorativ die Repräsentation nozizeptiver und nicht-nozizeptiver somatosensorischer Reize in der Insula zu vergleichen. Für S2 liegen bereits Befunde einer differenziellen Repräsentation vor, wonach schmerzhafte Reize posterior von nicht-schmerzhaften Reizen repräsentiert werden (Ferretti et al., 2003).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der drei hier durchgeführten Analysen (auf Gruppenebene Vergleich der Cluster und der Peak Voxel sowie auf individueller Ebene Vergleich der Peak Voxel) für jede ROI zusammengefasst und eingeordnet.

Das überraschendste und gleichzeitig deutlichste Ergebnis der vorliegenden Arbeit betraf die kontralaterale (linke) posteriore Insula. Für beide Reizorte lag eine Verschiebung der Repräsentation von Laser- und taktiler Stimulation vor. So war in der ROI-Analyse zu beobachten, dass die Aktivierungen überlappten, das Cluster „Taktile“ jedoch lateral, anterior und inferior des Clusters „Laser“ angeordnet war. Dies bestätigte sich auch in den Analysen der Peak Voxel auf Gruppen- und individueller Ebene. Sowohl die Differenzen auf allen drei Achsen als auch die 3D-Abstände waren signifikant, dies war für Hand und Fuß der Fall. Dieser konsistente und signifikante Befund gibt erstmals Hinweise auf eine sich unterscheidende Repräsentation von Laser- und taktiler Stimulation in der kontralateralen posterioren Insula.

Für die kontralaterale (linke) anteriore Insula zeigte sich ebenfalls ein konsistentes Bild über die drei Analysen hinweg: Sowohl für die Hand als auch für den Fuß lag die Repräsentation von taktiler Stimulation lateral, posterior und inferior der Laserstimulation. Dieser Unterschied sowie die 3D-Abstände erwiesen sich für die Handstimulation als signifikant. Für die Fußstimulation waren lediglich die 3D-Abstände signifikant, die Differenzen auf den einzelnen Achsen waren nicht signifikant.

Baumgärtner et al. (2010) untersuchten die Repräsentation von Laser- und Pinprickreizen und fanden in der kontralateralen anterioren Insula ebenfalls eine signifikant unterschiedliche Aktivierung, wobei die Repräsentation von Hitzeschmerz weiter anterior lag als die Repräsentation von mechanischem Schmerz. Interessant ist hierbei, dass Pinprickreize zu einer Mitaktivierung von A β -Fasern führen und auch die taktilen Reize in der vorliegenden Arbeit A β -Fasern aktivieren. Die Ergebnisse beider Studien sind somit möglicherweise vergleichbar und stimmen hinsichtlich der Orientierung der Verschiebung überein. Darüber hinaus zeigte sich in der vorliegenden Arbeit wie bei Baumgärtner et al. (2010) ein signifikanter Unterschied lediglich bei der Handrepräsentation. Für die Fußrepräsentation war die Differenz in dieser Arbeit nicht signifikant, wies jedoch in die gleiche Richtung. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die im Alltag größere Bedeutung der Hand für die Erkennung von schädlichen Reizen und damit auch für eine potentielle Reaktion sein als die des Fußes. Da die anteriore Insula für die Integration der sensorischen mit emotionalen, kognitiven und motivationalen Signalen verantwortlich gemacht wird (Craig, 2009), könnte dies für die Repräsentation eine Rolle spielen.

Die Ergebnisse für die vom Reizort ipsilaterale (rechte) anteriore und posteriore Insula deuteten aufgrund der signifikanten 3D-Abstände ebenfalls auf eine Verschiebung der Aktivität zwischen Laser- und taktiler Stimulation hin. In der rechten posterioren Insula waren in allen Analysen die taktilen Repräsentationen sowohl für die Hand also auch den Fuß weiter inferior verglichen mit den Laserrepräsentationen zu finden; die Differenzen auf den einzelnen Achsen wurden jedoch nicht signifikant. Auch in der rechten anterioren Insula waren die Differenzen auf den einzelnen Achsen nicht signifikant. Die Anordnung der Peak Voxel auf Gruppen- und individueller Ebene wies in die Richtung, dass die taktile Repräsentation anterior und inferior der Laserrepräsentation lag.

Bisherige Studien, welche die Repräsentation nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Reize in der Insula gemeinsam in einer Arbeit untersuchten, stellten eine Überlappung beider Aktivitäten fest. So untersuchten zu Eulenburg et al. (2013) die Repräsentation taktiler, nozizeptiver und vestibulärer Reize in der Insula und fanden eine gemeinsame Aktivierung durch alle drei Reize in der dorsalen posterioren Insula. Auch Mouraux et al. (2011) untersuchten mittels fMRT nozizeptive und nicht-nozizeptive somatosensorische sowie auditorische und visuelle Reize und berichteten von sich überschneidenden Aktivierungen in der Insula. Liberati et al. (2016) fanden mittels direkter intrazerebraler Ableitung bei schmerzhafter und nicht-schmerzhafter Stimulation eine übereinstimmende räumliche Verteilung im posterioren und anterioren insulären Kortex. Des Weiteren fanden Ostrowsky et al. (2002) nach direkter elektrischer Stimulation der Insula, welche subjektiv schmerzhaft sowie nicht-schmerzhaft wahrgenommene Körperempfindungen auslöste, eine Überlappung der schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Repräsentationen im insulären Kortex. Die mittleren Koordinaten der nicht-schmerzhaften insulären Repräsentation unterschieden sich nicht signifikant von denen der Schmerzrepräsentation.

Das Ergebnis der überlappenden Repräsentation nozizeptiver und nicht-nozizeptiver somatosensorischer Reize in der Insula, welches in all diesen Studien gefunden wurde, kann von der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt werden. Die vorliegende Studie ist nach aktuellem Kenntnisstand die erste, in der darüber hinaus auch mithilfe individueller Analysen paarweise Vergleiche der Koordinaten durchgeführt und damit die Überlappung genauer verglichen wurde. Dabei wurden Unterschiede festgestellt, die in der kontralateralen Insula signifikant waren (taktile Stimulation lateral, anterior und inferior von Laserstimulation in der posterioren Insula; taktile Stimulation lateral,

posterior und inferior von Laserstimulation in der anterioren Insula). In der ipsilateralen Insula waren die Unterschiede auf den einzelnen Achsen nicht signifikant, wiesen aber in die gleiche Richtung (taktile Stimulation inferior von Laserstimulation). Im Folgenden sollen mögliche Erklärungen dieser Unterschiede zwischen Laser- und taktiler Stimulation aufgeführt werden.

Da in der posterioren Insula die Repräsentation der taktilen Reize weiter inferior angeordnet war als die der Laserreize, lässt sich schlussfolgern, dass es ein kleines Subareal in der Insula gab, nämlich in der dorsalen posterioren Insula, welches hauptsächlich durch Laserreize aktiviert wurde. Der dorsalen posterioren Insula wurde bereits eine zentrale Rolle in der Schmerzverarbeitung zugesprochen (Craig, 2003). Eine mögliche Erklärung für die Verschiebung könnte somit sein, dass es sich bei der dorsalen posterioren Insula um eine schmerzspezifische Region handelt. Schon Segerdahl et al. (2015) stellten die Annahme auf, dass die dorsale posteriore Insula spezifisch für die Schmerzverarbeitung ist und damit nur durch nozizeptive Reize aktiviert wird. Hierfür untersuchten sie das Ausmaß der Fluktuationen des regionalen zerebralen Blutflusses in der dorsalen posterioren Insula und stellten eine Korrelation mit dem Ausmaß des evozierten Schmerzes fest. Davis et al. (2015) wiesen allerdings darauf hin, dass das experimentelle Design sowie die Datenanalyse der Studie von Segerdahl et al. (2015) die Schlussfolgerung der Schmerzspezifität nicht zuließe. Gegen die Theorie eines schmerzspezifischen Areals in der dorsalen posterioren Insula spricht zudem, dass auf Grundlage zahlreicher Forschung nicht von spezifischen Schmerzarealen gesprochen werden kann. Vielmehr führt ein ganzes Netzwerk aus kortikalen schmerz-unspezifischen Prozessen zu Schmerzerleben (Davis et al., 2015; Iannetti & Mouraux, 2010; Mouraux et al., 2011).

Eine weitere mögliche Erklärung für die festgestellten Unterschiede in der Lokalisation könnten die Unterschiede in der wahrgenommenen Salienz zwischen Laser- und taktilen Reizen darstellen. So wurden die Laserreize signifikant salienter bewertet als die taktilen Druckreize. Erkenntnisse aus der Forschung deuten darauf hin, dass es eine große Überschneidung des Schmerznetzwerks mit Aktivierungen gibt, die die Salienz eines Reizes abbilden. Die Insula scheint hierbei ein Indikator für die Stimulussalienz zu sein (Mouraux et al., 2011). Gegen diesen Erklärungsansatz könnte jedoch sprechen, dass sich vor allem die anteriore Insula als wichtiger Teil des Salienznetzwerks

herausgestellt hat (Uddin, 2015), Unterschiede in der Lokalisation aber auch in der kontralateralen posterioren Insula festgestellt wurden. Da ein Informationsfluss von posterior nach anterior in der Insula vorgeschlagen wurde (Craig, 2009; Frot et al., 2014), erscheint die Salienz als einzige Erklärung eher unplausibel.

Denkbar könnte darüber hinaus sein, dass die Differenzen in der Lokalisation auf Unterschiede in der Intensität zurückzuführen sind, da die Laserreize signifikant intensiver bewertet wurden als die taktilen Druckreize. Hierfür spricht, dass die Insula bekanntermaßen an der Kodierung der Schmerzintensität beteiligt ist (Craig et al., 2000; Iannetti et al., 2005). Gerade Aktivierungen in der hinteren Insula spiegeln hierbei die tatsächliche Reizintensität wider (Gélébart et al., 2023). Möglicherweise könnte die stärkere Intensität der Laserreize zu einer Verschiebung der Repräsentation in der kontralateralen posterioren Insula beigetragen haben.

Abschließend lässt sich anhand der in diesem Kapitel aufgeführten Befunde festhalten, dass nozizeptive und nicht-nozizeptive somatosensorische Reize in der Insula, anders als für S2 gefunden (Ferretti et al., 2003), nicht komplett unabhängig voneinander repräsentiert sind. Trotz der großen Überlappung wurden jedoch auch erstmals signifikante Unterschiede in der Repräsentation gefunden, welche auf Intensitätsunterschiede der Reize zurückzuführen sein könnten. Dies wiederum könnte bedeuten, dass unterschiedlich starke Reize an unterschiedlichen Orten in der Insula repräsentiert werden.

4.4 Stärken, Limitationen und Ausblick

Eine besondere Stärke der vorliegenden Arbeit stellt die erstmalige Untersuchung einer somatotopen Repräsentation nicht-nozizeptiver taktiler Druckstimulation in der Insula dar. Diese wurde erstmals mit der Repräsentation nozizeptiver Reize verglichen. Hierzu wurden zusätzlich zur Gruppenanalyse individuelle Analysen der nicht-normalisierten und ungeglätteten fMRT-Bilder durchgeführt, was einen bedeutenden Vorteil für die Detektion von Unterschieden der Aktivierungsmaxima bietet. Die Wichtigkeit der Individualebene wurde auch schon von anderen Forschern hervorgehoben (z.B. Zhao et al., 2022) und in der vorliegenden Arbeit beachtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit sollten einige Einschränkungen bezüglich der Versuchsdurchführung und des Designs berücksichtigt werden.

Die Stichprobengröße von 20 Probandinnen und Probanden ist relativ klein, gleichzeitig wurden auch hier bereits konsistente, signifikante Ergebnisse gefunden. So bietet die vorliegende Arbeit erstmals Hinweise auf eine differenzielle Repräsentation nozizeptiver und taktiler Reize. Es wäre interessant, dies an einer größeren Stichprobe weiter zu untersuchen.

Darüber hinaus wurde vor der Messung keine Schmerzschwellenbestimmung durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit der Stimulation über die Teilprojekte hinweg zu gewährleisten. Eine Schwellenbestimmung in zukünftigen Untersuchungen könnte zu einheitlicheren Schmerzempfindungen führen und damit weitere Klarheit über die Aktivierungsmuster in der Insula schaffen.

Laser- und taktile Reize wurden hinsichtlich der Intensität und Salienz unterschiedlich bewertet. So wurden die Laserreize als signifikant intensiver und salienter als die taktilen Reize wahrgenommen. Um eine Spezifität von Schmerz optimal ermitteln zu können, wäre eine Vergleichsbedingung mit ähnlich intensiven und salienten Reizen in zukünftigen Studien wünschenswert.

Des Weiteren soll auf einige Einschränkungen bezüglich der Datenanalyse hingewiesen werden.

Zur Durchführung der ROI-Analysen wurde eine Einteilung der Insula anhand ihrer anatomischen Struktur in einen anterioren und einen posterioren Teil vorgenommen. Diese Einteilung wurde bereits vielfach angewendet (u.a. Afif et al., 2009; Baumgärtner et al., 2010; Bense et al., 2001). Die Teilbereiche der Insula sind hierdurch klar zu definieren und damit gut vergleichbar. Eine feinere Einteilung, z.B. anhand der Zytoarchitektur, ist ebenfalls möglich (Faillenot et al., 2017) und könnte für zukünftige Untersuchungen in Betracht gezogen werden.

Bei der Single-subject-Analyse wurde keine Korrektur für Mehrfachvergleiche durchgeführt, da größtenteils explorativ vorgegangen wurde und sich zunächst ein erster Überblick über die Anwendbarkeit der Methode verschafft werden sollte.

Zudem wurden nicht-signifikante Ergebnisse und Abstände zwischen den Koordinaten, welche kleiner als die Voxelgröße waren, der Vollständigkeit halber ebenfalls beschrieben. Für diese Ergebnisse ist es nicht möglich, Schlussfolgerungen zu ziehen, die über die unmittelbaren Daten hinausgehen.

Generell bietet die Untersuchung der somatotopen Repräsentation nozizeptiver und taktiler Reize in der Insula noch viele Möglichkeiten für weitere Forschung. Interessant wäre es beispielsweise, geschlechtsspezifische Unterschiede zu untersuchen, da bekannt ist, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die Schmerzverarbeitung und die Aktivierung im Gehirn hat (Henderson et al., 2008).

Eine weitere interessante Thematik für zukünftige Forschung könnte die Feinheit der Somatotopie in der Insula für nozizeptive und taktile Reize sein. Für nozizeptive Reize gibt es bereits erste Hinweise darauf, dass die Somatotopie nicht wie zuvor angenommen als grob anzusehen ist (Henderson et al., 2011). Hierfür könnte sich beispielsweise die Stimulation mehrerer Reizorte an einem Körperteil oder auch der einzelnen Finger eignen.

Die weitere Untersuchung der Insula erscheint auch vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz chronischer Schmerzen äußerst relevant (Breivik et al., 2006). Es ist bekannt, dass Veränderungen der insulären Aktivität und Konnektivität bei verschiedenen chronischen Schmerzzuständen bestehen (für eine Übersicht siehe McBenedict et al., 2024). Die somatotope Organisation in der Insula auch an klinischen Stichproben zu untersuchen, stellt daher ebenfalls eine interessante Möglichkeit für zukünftige Forschung dar.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Inselrinde, auch als insulärer Kortex oder Insula bezeichnet, ist eine multifunktionale Hirnregion des Menschen, die sowohl in sensorische als auch emotionale, kognitive und vegetative Prozesse involviert ist. Als Teil des Schmerznetzwerks übernimmt die Insula eine Schlüsselrolle in der Schmerzverarbeitung und auch nicht-schmerzhafte somatosensorische Reize führen zu einer insulären Aktivierung. Eine somatotopische Organisation der Insula wurde bereits für nozizeptive Reize (vermittelt über A δ - und C-Fasern) sowie für angenehme taktile Reize (vermittelt über CT-Fasern) festgestellt. Hierbei war die Handrepräsentation anterior der Fußrepräsentation lokalisiert. Für taktile Reize, die über A β -Fasern vermittelt werden, bestehen noch keine Untersuchungen zur Somatotopie in der Insula.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig die Repräsentation nozizeptiver Reize mit der Repräsentation nicht-nozizeptiver taktiler Reize (vermittelt über A β -Fasern) in der Insula an 20 Probandinnen und Probanden mittels hochauflösender funktioneller Magnetresonanztomografie untersucht. Hierfür wurden taktile Reize mithilfe eines pneumatischen Stimulators sowie Infrarot-Laserpulse auf dem rechten Hand- und Fußrücken in einem balancierten Design appliziert. Die Probandinnen und Probanden bewerteten die Intensität, Unangenehmheit und Salienz der Reize auf einer numerischen Ratingskala. Neben einer Gruppenanalyse wurde eine Single-subject-Analyse durchgeführt, welche auf den individuellen, nicht transformierten anatomischen und funktionellen Daten basierte. Die Lokalisation der aktivierten Cluster sowie der Peak Voxel wurde zwischen den Reizorten (Hand vs. Fuß) und Modalitäten (Laser- vs. taktile Stimulation) in vier Regions of Interest verglichen, nämlich den bilateralen anterioren und posterioren insulären Kortizes.

Es wurde eine bilaterale Aktivierung der Insula sowohl bei Laser- als auch taktiler Stimulation gefunden. Hierbei zeigten sich signifikant unterschiedliche Orte für die Repräsentation der Hand verglichen mit der Repräsentation des Fußes in allen vier Regions of Interest. Bezüglich der Richtung kann lediglich in der ipsilateralen (rechten) Insula eine Aussage getroffen werden. In der ipsilateralen posterioren Insula war die Handrepräsentation anterior der Fußrepräsentation angeordnet; sowohl für Laser- als auch für taktile Stimulation. In der ipsilateralen anterioren Insula war für die Laserstimulation die Handrepräsentation superior der Fußrepräsentation lokalisiert; für die taktile Stimulation war die Handrepräsentation medial und superior der Fußrepräsentation

angeordnet. In den übrigen Regions of Interest wurden die Differenzen auf den einzelnen Achsen nicht signifikant, wiesen aber größtenteils in eine anteroposteriore Richtung (Hand anterior, Fuß posterior).

Des Weiteren wurde erstmalig trotz teilweiser Überlappung der Cluster eine differenzielle Repräsentation der Modalität, d.h. eine Verschiebung der Laser- im Vergleich zur taktilen Repräsentation, in der Insula gefunden. Diese Verschiebung war in der kontralateralen (linken) Insula signifikant (in der posterioren Insula Repräsentation der taktilen Stimulation lateral, anterior und inferior der Laserstimulation; in der anterioren Insula Repräsentation der taktilen Stimulation lateral, posterior und inferior der Laserstimulation). In der ipsilateralen Insula waren die Unterschiede auf den einzelnen Achsen nicht signifikant, wiesen aber in die gleiche Richtung (Repräsentation taktiler Stimulation inferior der Laserstimulation).

Die Ergebnisse deuten auf eine multimodale Somatotopie in der Insula hin. Diese könnte zu einer raschen Einordnung aller somatosensorischen Reize bezüglich Schädlichkeit, Ort der Schädigung und emotionaler Valenz beitragen. Des Weiteren weisen die Ergebnisse auf eine differenzielle Repräsentation von Laser- und taktilen Reizen in der Insula hin, welche auf Intensitätsunterschiede der Reize zurückzuführen sein könnte. Die vorliegende Arbeit liefert damit neue Erkenntnisse, die zu einem besseren Verständnis sowohl der Schmerzverarbeitung als auch der Verarbeitung taktiler Reize in der Insula beitragen könnten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Ackerley, R., Hassan, E., Curran, A., Wessberg, J., Olausson, H., & McGlone, F. (2012). An fMRI study on cortical responses during active self-touch and passive touch from others. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00051>
- Addolorato, G., Ancona, C., Capristo, E., Graziosetto, R., Di Rienzo, L., Maurizi, M., & Gasbarrini, G. (1999). State and trait anxiety in women affected by allergic and vasomotor rhinitis. *Journal of Psychosomatic Research*, 46(3), 283-289. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(98\)00109-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3999(98)00109-3)
- Afif, A., Hoffmann, D., Becq, G., Guenot, M., Magnin, M., & Mertens, P. (2009). MRI-based definition of a stereotactic two-dimensional template of the human insula. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 87(6), 385-394.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain*, 9(4), 463-463.
- Baumgärtner, U. (2010). Nozizeptives System. *Der Schmerz*, 24(2), 105-113. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0904-4>
- Baumgärtner, U., Iannetti, G. D., Zambreau, L., Stoeter, P., Treede, R.-D., & Tracey, I. (2010). Multiple somatotopic representations of heat and mechanical pain in the operculo-insular cortex: a high-resolution fMRI study. *Journal of neurophysiology*, 104(5), 2863-2872.
- Baumgärtner, U., Tiede, W., & Treede, R.-D. (2006). Laser-evoked potentials are graded and somatotopically organized anteroposteriorly in the operculoinsular cortex of anesthetized monkeys. *Journal of neurophysiology*, 96(5), 2802-2808.
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T., & Dieterich, M. (2001). Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *Journal of neurophysiology*, 85(2), 886-899.
- Berthier, M., Starkstein, S., & Leiguarda, R. (1988). Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology*, 24(1), 41-49. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ana.410240109>
- Bingel, U., Lorenz, J., Glauche, V., Knab, R., Gläscher, J., Weiller, C., & Büchel, C. (2004). Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage*, 23(1), 224-232.
- Björnsdotter, M., Loken, L., Olausson, H., Vallbo, A., & Wessberg, J. (2009). Somatotopic organization of gentle touch processing in the posterior insular cortex. *J Neurosci*, 29(29), 9314-9320. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0400-09.2009>
- Blomqvist, A., Zhang, E.-T., & Craig, A. (2000). Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain*, 123(3), 601-619.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain*, 10(4), 287-333. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Bromm, B., & Treede, R. D. (1991). Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients. *Revue Neurologique*, 147(10), 625-643. <http://europepmc.org/abstract/MED/1763252>

- Brooks, J., Zambreanu, L., Godinez, A., & Tracey, I. (2005). Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage*, 27(1), 201-209.
- Cerliani, L., Thomas, R. M., Jbabdi, S., Siero, J. C., 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(9), 2005-2034.
- 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(9), 2611-2622. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hbm.24548>
- Craig, A. (1995). Supraspinal projections of lamina I neurons. In J. Besson & G. GOH (Eds.), *Forebrain areas involved in pain processing* (pp. 13-26). John Libbey.
- Craig, A., Bushnell, M., Zhang, E.-T., & Blomqvist, A. (1994). A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*, 372(6508), 770-773.
- Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current opinion in neurobiology*, 13(4), 500-505.
- Craig, A. D. (2004). Human feelings: why are some more aware than others? *Trends in Cognitive Sciences*, 8(6), 239-241.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel—now? the anterior insula and human awareness. *Nature reviews neuroscience*, 10(1).
- Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D., & Reiman, E. M. (2000). Thermosensory activation of insular cortex. *Nature Neuroscience*, 3(2), 184-190. <https://doi.org/10.1038/72131>
- Davidovic, M., Starck, G., & Olausson, H. (2017). Processing of affective and emotionally neutral tactile stimuli in the insular cortex. *Developmental Cognitive Neuroscience*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.12.006>
- Davis, K. D., Bushnell, M. C., Iannetti, G. D., St Lawrence, K., & Coghill, R. (2015). Evidence against pain specificity in the dorsal posterior insula. *F1000Res*, 4, 362. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6833.1>
- de Haan, E. H. F., & Dijkerman, H. C. (2020). Somatosensation in the Brain: A Theoretical Re-evaluation and a New Model. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(7), 529-541. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.04.003>
- Disbrow, E., Roberts, T., & Krubitzer, L. (2000). Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV. *Journal of Comparative Neurology*, 418(1), 1-21.
- Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2009). The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *Journal of Neuroscience*, 29(45), 14223-14235.
- 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/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.073>
- Feigenspan, A. (2017). Somatosensorik. In *Prinzipien der Physiologie: Grundlegende Mechanismen und evolutionäre Strategien* (pp. 639-666). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54117-3_15
- Ferretti, A., Babiloni, C., Arienzo, D., Del Gratta, C., Rossini, P. M., Tartaro, A., & Romani, G. L. (2007). Cortical brain responses during passive nonpainful median nerve stimulation at low frequencies (0.5–4 Hz): An fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 28(7), 645-653. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hbm.20292>
- Ferretti, A., Babiloni, C., Del Gratta, C., Caulo, M., Tartaro, A., Bonomo, L., Rossini, P. M., & Romani, G. L. (2003). Functional topography of the secondary

- somatosensory cortex for nonpainful and painful stimuli: an fMRI study. *Neuroimage*, 20(3), 1625-1638.
- Ferretti, A., Del Gratta, C., Babiloni, C., Caulo, M., Arienzo, D., Tartaro, A., Rossini, P. M., & Luca Romani, G. (2004). Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *Neuroimage*, 23(3), 1217-1225. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.003>
- Frot, M., Faillenot, I., & Mauguière, F. (2014). Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans. *Hum Brain Mapp*, 35(11), 5486-5499. <https://doi.org/doi:10.1002/hbm.22565>
- Frot, M., & Mauguière, F. (2003). Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain*, 126(2), 438-450.
- Garcia-Larrea, L., Perchet, C., Creac'h, C., Convers, P., Peyron, R., Laurent, B., Mauguière, F., & Magnin, M. (2010). Operculo-insular pain (parasyllian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain*, 133(9), 2528-2539. <https://doi.org/10.1093/brain/awq220>
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *PAIN®*, 154, S29-S43.
- Gélébart, J., Garcia-Larrea, L., & Frot, M. (2023). Amygdala and anterior insula control the passage from nociception to pain. *Cerebral Cortex*, 33(7), 3538-3547.
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Houde, J.-C., Boucher, O., Gilbert, G., Descoteaux, M., Lippé, S., Rainville, P., & Nguyen, D. K. (2015). The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cerebral Cortex*, 27(2), 1216-1228. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv308>
- Grefkes, C., Eickhoff, S. B., & Fink, G. R. (2013). Somatosensorisches System. In F. Schneider & G. R. Fink (Eds.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 375-392). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4_23
- Henderson, L. A., Gandevia, S. C., & Macefield, V. G. (2007). Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: A single-trial fMRI study. *Pain*, 128(1), 20-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.013>
- Henderson, L. A., Gandevia, S. C., & Macefield, V. G. (2008). Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data. *Neuroimage*, 39(4), 1867-1876. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.045>
- Henderson, L. A., Rubin, T. K., & Macefield, V. G. (2011). Within-limb somatotopic representation of acute muscle pain in the human contralateral dorsal posterior insula. *Hum Brain Mapp*, 32(10), 1592-1601. <https://doi.org/10.1002/hbm.21131>
- Henson, R. (2015). Analysis of variance (ANOVA). *Brain Mapping: an encyclopedic reference*. Elsevier, 477-481.
- Hua, L. H., Strigo, I. A., Baxter, L. C., & Johnson, S. C. (2005). Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(2), R319-R325.
- Iannetti, G., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2005). Operculoinular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, 131(1), 199-208.

- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental brain research*, 205(1), 1-12.
- Iggo, A., & Muir, A. R. (1969). The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. *J Physiol*, 200(3), 763-796. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1969.sp008721>
- Isnard, J., Magnin, M., Jung, J., Mauguière, F., & Garcia-Larrea, L. (2011). Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain*, 152(4), 946-951. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.025>
- Jensen, K. B., Regenbogen, C., Ohse, M. C., Frasnelli, J., Freiherr, J., & Lundström, J. N. (2016). Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain*, 157(6), 1279-1286. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000517>
- Jones, E. G. (2002). A pain in the thalamus. *The Journal of Pain*, 3(2), 102-104. <https://doi.org/10.1054/jpai.2002.122952>
- Kenshalo Jr, D. R., Chudler, E. H., Anton, F., & Dubner, R. (1988). SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain research*, 454(1-2), 378-382.
- Knight, R. G., Waal-Manning, H. J., & Spears, G. F. (1983). Some norms and reliability data for the State-Trait Anxiety Inventory and the Zung Self-Rating Depression scale. *British Journal of Clinical Psychology*, 22(4), 245-249. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1983.tb00610.x>
- Kong, J., White, N. S., Kwong, K. K., Vangel, M. G., Rosman, I. S., Gracely, R. H., & Gollub, R. L. (2006). Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Hum Brain Mapp*, 27(9), 715-721. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hbm.20213>
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis [journal article]. *Brain Structure and Function*, 214(5), 519-534. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0255-z>
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. (1981). Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2). Beltz. In: Weinheim.
- Liberati, G., Klöcker, A., Safronova, M. M., Santos, S. F., Vaz, J.-G. R., Raftopoulos, C., & Mouraux, A. (2016). Nociceptive local field potentials recorded from the human insula are not specific for nociception. *PLoS Biol*, 14(1), e1002345.
- Löken, L. S., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., & Olausson, H. (2009). Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nature Neuroscience*, 12(5), 547-548. <https://doi.org/10.1038/nn.2312>
- Magerl, W., & Treede, R.-D. (2017). Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In B. Kröner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger, & P. Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen – Diagnostik – Krankheitsbilder – Behandlung* (pp. 31-72). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50512-0_3
- Mazzola, L., Faillenot, I., Barral, F.-G., Mauguière, F., & Peyron, R. (2012). Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex. *Neuroimage*, 60(1), 409-418. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.072>
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Guenot, M., & Mauguiere, F. (2009). Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain*, 146(1), 99-104.

- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., & Mauguière, F. (2012). Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*, 135(2), 631-640. <https://doi.org/10.1093/brain/awr265>
- Mazzola, L., Mauguière, F., & Isnard, J. (2019). Functional mapping of the human insula: Data from electrical stimulations. *Revue Neurologique*, 175(3), 150-156. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.12.003>
- McBenedict, B., Petrus, D., Pires, M. P., Pogodina, A., Arrey Agbor, D. B., Ahmed, Y. A., Castro Ceron, J. I., Balaji, A., Abrahão, A., & Lima Pessoa, B. (2024). The Role of the Insula in Chronic Pain and Associated Structural Changes: An Integrative Review. *Cureus*, 16(4), e58511. <https://doi.org/10.7759/cureus.58511>
- McFarquhar, M. (2019). Modeling group-level repeated measurements of neuroimaging data using the univariate general linear model. *Frontiers in neuroscience*, 13, 352.
- Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses*, 1, 423-443.
- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M. C., Wise, R. G., & Iannetti, G. D. (2011). A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage*, 54(3), 2237-2249.
- 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. *American Journal of Neuroradiology*, 25(2), 222-232. <https://www.ajnr.org/content/ajnr/25/2/222.full.pdf>
- Olausson, H., Charron, J., Marchand, S., Villemure, C., Strigo, I. A., & Bushnell, M. C. (2005). Feelings of warmth correlate with neural activity in right anterior insular cortex. *Neurosci Lett*, 389(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.06.065>
- Olausson, H., Cole, J., Rylander, K., McGlone, F., Lamarre, Y., Wallin, B. G., Krämer, H., Wessberg, J., Elam, M., & Bushnell, M. C. (2008). Functional role of unmyelinated tactile afferents in human hairy skin: sympathetic response and perceptual localization. *Experimental brain research*, 184, 135-140.
- Olausson, H. W., Cole, J., Vallbo, Å., McGlone, F., Elam, M., Krämer, H. H., Rylander, K., Wessberg, J., & Bushnell, M. C. (2008). Unmyelinated tactile afferents have opposite effects on insular and somatosensory cortical processing. *Neuroscience letters*, 436(2), 128-132.
- Oldfield, R. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., & Mauguière, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex*, 12(4), 376-385.
- Özcan, M., Baumgärtner, U., Vucurevic, G., Stoeter, P., & Treede, R.-D. (2005). Spatial resolution of fMRI in the human parasyllian cortex: comparison of somatosensory and auditory activation. *Neuroimage*, 25(3), 877-887.
- Penfield, W., & Faulk Jr, M. (1955). The insula: further observations on its function. *Brain*, 78(4), 445-470.
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function*. Macmillan.
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 33(6), 269-277.

- Preusser, S., Thiel, S. D., Rook, C., Roggenhofer, E., Kosatschek, A., Draganski, B., Blankenburg, F., Driver, J., Villringer, A., & Pleger, B. (2014). The perception of touch and the ventral somatosensory pathway. *Brain*, 138(3), 540-548. <https://doi.org/10.1093/brain/awu370>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Sanchez Panchuelo, R. M., Besle, J., Schluppeck, D., Humberstone, M., & Francis, S. (2018). Somatotopy in the Human Somatosensory System. *Frontiers in human neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00235>
- Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., & Shibasaki, H. (2000). Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 20(19), 7438-7445.
- Schaible, H.-G. (2019). Nozizeption und Schmerz. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Eds.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (pp. 666-682). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_51
- 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. *Nature Neuroscience*, 18, 499. <https://doi.org/10.1038/nn.3969>
<https://www.nature.com/articles/nn.3969#supplementary-information>
- Spiegel, J., Hansen, C., & Treede, R.-D. (2000). Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 111(4), 725-735.
- Stancak, A., & Fallon, N. B. (2013). Emotional modulation of experimental pain: a source imaging study of laser evoked potentials. *Frontiers in human neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00552>
- 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. *The Journal of Neuroscience*, 29(9), 2684-2694. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5173-08.2009>
- Treede, R.-D., & Baumgärtner, U. (2019). Das somatosensorische System. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Eds.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (pp. 644-665). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_50
- Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N., & Campbell, J. N. (1995). Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *The Journal of Physiology*, 483(3), 747-758. <https://doi.org/https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020619>
- Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction [Perspective]. *Nature reviews neuroscience*, 16, 55. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and Function of the Human Insula. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 34(4), 300-306. <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000377>

- Vogel, H., Port, J. D., Lenz, F. A., Solaiyappan, M., Krauss, G., & Treede, R.-D. (2003). Dipole Source Analysis of Laser-Evoked Subdural Potentials Recorded From Parasyllvian Cortex in Humans. *Journal of neurophysiology*, 89(6), 3051-3060. <https://doi.org/10.1152/jn.00772.2002>
- Willis, W. D., & Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways That Modulate Pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14(1), 2-31. https://journals.lww.com/clinicalneurophys/fulltext/1997/01000/neuroanatomy_of_the_pain_system_and_of_the.2.aspx
- Wörz, R., Horlemann, J., & Müller-Schwefe, G. H. H. (2022). Auswirkungen, Chronifizierung, Epidemiologie, zeitgemäße Diagnostik. *Schmerzmedizin*, 38(4), 46-50. <https://doi.org/10.1007/s00940-022-3350-3>
- Zhao, R., Su, Q., Song, Y., Yang, Q., Wang, S., Zhang, J., Qin, W., Yu, C., & Liang, M. (2022). Brain-activation-based individual identification reveals individually unique activation patterns elicited by pain and touch. *Neuroimage*, 260, 119436. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811922005535?via%3Dihub>
- zu Eulenburg, P., Baumgärtner, U., Treede, R.-D., & Dieterich, M. (2013). Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: tactile, nociceptive and vestibular representations. *Neuroimage*, 83, 75-86.

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Paul, Maike Irmgard

Geburtsdatum: 14.01.1989

Geburtsort: Oberkirch

SCHULISCHER WERDEGANG

1995 – 1999 Grundschule Achern

1999 – 2008 Gymnasium Achern

17.06.2008 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

10/2008 – 07/2009 Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

10/2009 – 07/2013 Bachelorstudium der Psychologie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

08.07.2013 Abschluss B.Sc. Psychologie

10/2013 – 07/2015 Masterstudium der Klinischen Psychologie und Kognitiven Neurowissenschaft an der Ludwig-Maximilians-Universität München

13.07.2015 Abschluss M.Sc. Klinische Psychologie und Kognitive Neurowissenschaft

10/2015 – 05/2022 Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin am Zentrum für Psychologische Psychotherapie Mannheim

03/2016 – 06/2019 Tätigkeit als Akademische Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Neurophysiologie, Centrum für Biomedizin und Medizintechnik (CBTM), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

31.05.2022 Approbation als Psychologische Psychotherapeutin (Verhaltenstherapie)

8 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ulf Baumgärtner sehr herzlich danken. Ich fühlte mich während der gesamten Zeit hervorragend betreut. Besonders bedanken möchte ich mich für seine Ansprechbarkeit zu jeder Zeit, seine Geduld, sein Verständnis und dass er mich stets mit äußerst hilfreichen Ratschlägen und Korrekturen unterstützte. Danken möchte ich auch dafür, dass er mir das interessante Thema dieser Arbeit überließ.

Ganz herzlich danken möchte ich zudem Frau Dr. Traute Demirakca für ihre Unterstützung bei der Einarbeitung in SPM sowie die Beratung bei der Auswertung. Außerdem danke ich ihr für ihre umfangreiche Unterstützung bei meinem Wiedereinstieg nach der Elternzeit. Sowohl fachlich als auch menschlich war sie mir eine sehr große Hilfe.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Markus Sack für seine tatkräftige Unterstützung mit dem Setup und seine sehr hilfreiche Beratung bei technischen Fragen während der gesamten Zeit.

Mein großer Dank gilt auch Frau Büsra Avci für das gemeinsame Erheben der Daten und den Austausch bei der Planung der Studie sowie der Auswertung.

Zudem danke ich Frau Katrin Koziel sehr für die Unterstützung und Durchführung bei den MRT-Messungen. Auch danke ich Herrn Prof. Dr. Schönberg und Frau Prof. Dr. Ulrike Attenberger dafür, die Möglichkeit erhalten zu haben, in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg die Daten zu erheben. Weiterer Dank gebührt Frau Ebru Imren und Herrn Sven Reutter, die als studentische Hilfskräfte bei der Datenerhebung unterstützten.

Herrn Prof. Dr. Rolf-Detlef Treede sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Neurophysiologie der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg danke ich für die freundliche Unterstützung, den Austausch und die interessanten Gespräche.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. André Rupp sowie Herrn Prof. Dr. Andreas Draguhn und ihren Teams für die regelmäßigen Treffen, die Hilfestellungen und den Austausch. Dem gesamten Team des SFB 1158 danke ich dafür, die Möglichkeit erhalten zu haben, mich wissenschaftlich fortzubilden und viel Spannendes zu lernen.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei allen Probandinnen und Probanden, die an dieser Studie teilnahmen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung in allen Lebenslagen und zu jeder Zeit.

Mein größter Dank geht an meinen Mann und unsere beiden Kinder – ihr seid das Allerwichtigste für mich!