

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

**Überlappungen zerebraler Verarbeitungsprozesse von  
Schmerz und negativen Emotionen: eine Metaanalyse aus 138  
fMRT-Studien**

Andrea Schulze

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen
2. Univ.-Prof. Dr. H. Gündel,  
Universität Ulm

Die Dissertation wurde am 02.12.2009 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.07.2010  
angenommen.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1. Inhaltliche Hinführung.....	1
1.2. Aktueller Wissensstand .....	4
1.3. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	6
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>8</b>
2.1. Literatursuche .....	8
2.2. Ergebnisse der Literatursuche und Einschlusskriterien.....	8
2.3. Datenextraktion.....	10
2.4. Datenanalyse.....	13
2.5. Statistische Methoden.....	17
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>20</b>
3.1. Gesamtüberblick .....	20
3.2. Emotionsverarbeitung.....	21
3.3. Schmerzverarbeitung .....	22
3.4. Datenvergleiche .....	23
3.4.1. Überblick .....	23
3.4.2. Angst vs. Schmerz - 1. Vergleich .....	24
3.4.3. Wut vs. Schmerz - 2. Vergleich.....	27
3.4.4. Ekel vs. Schmerz - 3. Vergleich .....	31
3.4.5. Traurigkeit vs. Schmerz - 4. Vergleich.....	34
3.4.6. Mischung negativer Emotionen vs. Schmerz - 5. Vergleich .....	37
3.4.7. Summe aller Emotionsdaten vs. Schmerz - 6. Vergleich .....	40
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
4.1. Überblick .....	42
4.2. Anteriorer cingulärer Kortex .....	44
4.3. Posteriorer cingulärer Kortex .....	46
4.4. Amygdala.....	48
4.5. Insel.....	51

4.6. Thalamus.....	56
4.7. Basalganglien.....	59
4.8. Temporalkortex.....	62
4.9. Okzipitalkortex .....	65
4.10. Parietalkortex .....	67
4.11. Cerebellum.....	71
4.12. Präfrontalkortex .....	74
4.13. Verwendung und Anwendungsgrenzen von Metaanalysen im Bereich der neuronalen Bildgebung.....	77
4.14. Schlussfolgerungen.....	78
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>79</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>81</b>
6.1. Literatur zur Durchführung der Metaanalyse .....	81
6.2. Verzeichnis der zitierten Literatur .....	91
<b>7. DANKSAGUNG .....</b>	<b>110</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Inhaltliche Hinführung**

Das Empfinden von Schmerzen löst beim Menschen Gefühle aus - meistens negative Gefühle. Schmerzerfahrung und negativer Affekt lassen sich schwer voneinander trennen. Aus neurophysiologischer Sicht stellt sich deshalb die Frage, ob Schmerzwahrnehmung und negative Emotionen in ähnlichen Arealen des menschlichen Gehirns verarbeitet werden. Schmerz wird fast immer als unangenehm empfunden, löst Angst oder auch Ärger und Wut aus, bei chronischen Schmerzen später oft Depressionen, Verzweiflung und Enttäuschung (Radvila, 2001). Im Grunde enthält jede Schmerzerfahrung neben nozizeptiven auch affektive Komponenten. Weiterhin bestehen Schmerzempfindungen aus Erwartungshaltung und Angst, Erinnerungen an vorangegangenes Schmerzerleben, kognitive Komponenten sowie Wertungen zur Situationsanalyse. Demzufolge gestaltet sich die Durchführung einer strikten Trennung affektiver und nozizeptiver Prozesse als schwierig. Craig (2003) geht sogar soweit, Schmerz als eine homöostatische Emotion, wie Hunger, Durst, Juckreiz, Temperaturwahrnehmung usw., darzustellen.

Sowohl Affekt- als auch Schmerzstudien beschäftigen sich seit vielen Jahren mit der Erforschung grundlegender Mechanismen neuronaler Verarbeitung dieser beiden Wahrnehmungen. Klinische Studien und Läsionsberichte haben in der Vergangenheit viel zum Verständnis der Arbeitsweise des menschlichen Gehirns beigetragen (z.B. (Aggleton, 1993; Angrilli et al., 1996; Calder et al., 2004; Schmahmann und Sherman, 1998). Seitdem es jedoch die funktionelle Bildgebung gibt, steigt die Anzahl der Studien auf diesem Gebiet exponentiell. Speziell die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erzielt Aufnahmen des Gehirns in hoher räumlicher Auflösung und ermöglicht die Darstellung von Stoffwechselprozessen, die auf Grund biologischer Aktivität entstehen (Cohen et al., 1993; Shulman et al., 1993).

Die Möglichkeit, verschiedene Aktivitätszustände in einem Bild wiederzugeben, wird durch den BOLD-Effekt (blood oxygen level dependent) verursacht (Ogawa et al., 1990). Dieser Effekt bedient sich der magnetisch unterschiedlichen Eigenschaften oxygenierten und desoxygenierten Blutes. Wird ein Kortexareal auf Grund eines neuronalen Verarbeitungsprozesses aktiviert, steigt die Durchblutung des betreffenden Bereichs und somit proportional der Anteil oxygenierten Blutes. Dadurch kann die Kortexaktivität im funktionellen MRT sichtbar gemacht werden. Außerdem handelt es sich bei der

Bildgebung mit fMRT um eine nicht-invasive Darstellung des Gehirns (Moonen, 1997), im Gegensatz zu nuklearmedizinischen funktionellen Bildgebungen wie PET (Positronenemissionstomographie) oder SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Auf Grund dieser Eigenschaften empfiehlt sich das fMRT zur Erforschung neuronaler Aktivität des menschlichen Gehirns während der Wahrnehmung verschiedener Reize, komplexer kognitiver Aufgaben oder auch zur Darstellung von Veränderungen der Gehirnaktivität bei neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen.

Funktionelle MRT-Bildgebung findet auch Anwendung bei der Untersuchung neuronaler Verarbeitungsmechanismen der menschlichen Schmerzwahrnehmung. Diese kann in drei Hauptkomponenten aufgeteilt werden: die Schmerzempfindung, die Lokalisation des Ursprungs und die darauf folgende Reaktion bzw. Abwehrhandlung (Albe-Fessard et al., 1985). Um ein komplexes Verständnis dieser Vorgänge zu erhalten, muss die Erforschung jeder Komponente erfolgen und die jeweiligen Ergebnisse müssen miteinander verknüpft werden. Von der IASP<sup>1</sup> wird Schmerz als unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis definiert, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebeschädigung einhergeht oder von dem Betroffenen als solche beschrieben wird. Diese Definition beinhaltet neben der Sinneswahrnehmung, der Nozizeption, auch eine affektive Komponente des Schmerzgeschehens. Bereits vor vielen Jahren (1968) beschrieben Melzack und Casey, sowie später im Jahre 1985 auch Albe-Fessard und ihre Kollegen in diesem Zusammenhang die Theorie der Aufteilung der neuronalen Schmerzverarbeitung in ein laterales und ein mediales System. Diese Einteilung wurde in bildgebenden Studien wiederholt bestätigt (Apkarian, 1995; Draganski et al., 2008; Peyron et al., 2000; Youell et al., 2004) und beruht nicht nur auf unterschiedlicher Lokalisation im Kortex, sondern auch auf inhaltlichen Unterschieden. Die mediale Verarbeitung bezieht sich dabei hauptsächlich auf die affektiv-motivationalen Komponenten der Schmerzwahrnehmung (Rainville et al., 1999), während das laterale System für den sensorisch-diskriminativen Anteil zuständig ist (Derbyshire et al., 1997; Treede et al., 1999).

Das mediale Schmerzsystem wird im Gehirn durch die Strukturen des medialen Thalamus, der Amygdala, Bereichen des Präfrontalkortex und Teilen des limbischen Systems, wie der anterioren Insel und dem anterioren cingulären Kortex repräsentiert. Es besteht aus polysynaptischen und damit langsam leitenden neuronalen Verschaltungen und entspricht nicht einer somatotopon Anordnung (Vogt und Sikes, 2000). Dieses System hat die Aufgabe, den Sinneseindruck des Schmerzerlebens zu verarbeiten und zu

---

<sup>1</sup> IASP = International Association for the Study of Pain

verändern sowie emotional zu besetzen. Damit werden das Gefühl der Unangenehmheit, Schmerzaufmerksamkeit und auch die Schmerzintensität moduliert. Das laterale Schmerzsystem verarbeitet die sensorischen und diskriminativen Schmerzkomponenten hauptsächlich im primären und sekundären somatosensorischen Kortex sowie in den lateralen Thalamuskernen. Es entspricht einer somatotopen Gliederung und besitzt schnell leitende neuronale Verbindungen (Andersson et al., 1997; Bushnell et al., 1999). Die Hauptaufgabe dieses lateralen Systems besteht in der Wahrnehmung der Schmerzintensität, der Schmerzdauer und außerdem der Orientierung in Bezug auf die Schmerzquelle.

Auch wenn bereits die Schmerzempfindung in mehrere Komponenten zerlegt werden kann, stellt die Wahrnehmung von Gefühlen ein noch komplexeres Geschehen auf neuronaler Ebene dar. Es existiert schließlich nicht das Gefühl an sich, sondern verschiedene Emotionen und deren Komponenten müssen differenziert betrachtet werden. Eine Definition von Emotionen ist nicht eindeutig zu formulieren, da es sich dabei im Grunde um ein hypothetisches Konstrukt handelt. Allgemein formuliert bezieht sich der Begriff Emotion auf ein komplexes Antwortverhalten des menschlichen Körpers in Reaktion auf eine Situation oder auf einen spezifischen Reiz (Ekman und Davidson, 1994). Dabei ist die Wahrnehmung stark von subjektiven Empfindungen und persönlichen Vorstellungen und Erinnerungen abhängig. Vielfach wurden verschiedene Definitionsansätze formuliert, die sich bedingt überschneiden (Kleinginna und Kleinginna, 1981).

Für die neurowissenschaftliche Erforschung von Emotionen bedeutet diese Vielfalt an Definitionen und Wahrnehmungsmöglichkeiten eine Herausforderung. Betrachtet man die neuronaler Ebene, kann somit angenommen werden, dass nicht nur ein einziges neuronales Netzwerk für die Affektverarbeitung existiert. Verschiedene Schaltkreise bestehen und arbeiten dabei parallel. Auch hier spielt die Verwendung funktioneller Bildgebung eine maßgebliche Rolle für ein besseres Verständnis. Die meisten Studien untersuchen eine oder mehrere der Basisemotionen wie Angst, Wut, Traurigkeit, Freude, Überraschung oder Ekel (Ekman, 1992). Das Empfinden von Angst wurde dabei am häufigsten und besten erforscht, da dieses Gefühl mit Hilfe der Angstkonditionierung nach Pavlov (Pavlov, 1926) strukturiert untersucht werden kann (z.B. Bradley et al., 2003; Canli et al., 2005; einen Überblick gibt LeDoux, 2000; Williams et al., 2006). Im Zentrum der Aufmerksamkeit der durchgeführten Angststudien stand vielfach die Amygdala (Banks et al., 2007; Davis und Whalen, 2001; Phelps, 2004). Auch andere

Strukturen des limbischen Systems im menschlichen Gehirn, wie zum Beispiel der Hippocampus, Thalamuskern oder der cinguläre Kortex, werden als Teile dieses Netzwerks zur Emotionswahrnehmung angesehen. Außerdem spielen Bereiche des Präfrontalkortex bei der Affektverarbeitung eine entscheidende Rolle (Banks et al., 2007; Phan et al., 2002).

Die funktionelle Bildgebung erforscht sowohl Schmerz- als auch Affektverarbeitung und ihre einzelnen Komponenten. Aus psychosomatischer Sicht ist die Untersuchung dieser beider Wahrnehmungen von theoretischer und klinischer Bedeutung. Allerdings ist auch eine mögliche Überlappung dieser Verarbeitungsprozesse von Interesse. In der klinischen Beobachtung und Therapie psychosomatischer Erkrankungen verdeutlicht sich der Zusammenhang zwischen Schmerzerfahrung und Psyche eines Menschen (Keefe et al., 2002; Montoya et al., 2005a). Gerade bei Patienten mit chronischen Schmerzen liegt das Zusammenwirken nahe, und die Schmerzwahrnehmung ist oft von dem psychischen Gemütszustand des Patienten abhängig (Dersh et al., 2002; Fishbain et al., 1997; McWilliams et al., 2003). Andererseits leiden häufiger Patienten mit psychischen bzw. psychiatrischen Erkrankungen an chronischen Schmerzsyndromen, wie zum Beispiel an Fibromyalgie, als Menschen, die keine psychische Komorbidität aufweisen (Benjamin et al., 2000; Imbierowicz und Egle, 2003; Montoya et al., 2005b). Es stellt sich dabei die Frage, ob die Entstehung physischer Schmerzen auch auf neuronaler Ebene mit negativem Affekterleben assoziiert werden kann, d.h., „seelische“ und „primär somatische“ Schmerzen speziell auch überlappende neuronale Areale aktivieren können. Diese Fragestellung soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

## **1.2. Aktueller Wissensstand**

Der erste Schritt, um der Antwort auf diese Frage näher zu kommen, wird durch Schmerzstudien beantwortet, die einzelne Komponenten der Schmerzerfahrung untersuchen. So wird beispielsweise nur der affektive, der erwartende oder der sensorische Teil des Schmerzerlebnisses untersucht und die an der Verarbeitung beteiligten Hirnregionen für diesen Anteil identifiziert. Die Schmerzerwartung wird beispielsweise den zerebralen Strukturen des Präfrontalkortex, des perigenualen ACC und der anterioren Insel zugeordnet (Koyama et al., 2005; Ploghaus et al., 1999; Sawamoto et al., 2000). Das Forschungsteam von Ploghaus signalisierte den Probanden mit einem

Lichtzeichen, ob sie warme und schmerzhaft Reize zu erwarten hatten. Ein Vergleich der fMRT-Aufnahmen, die während dieser Erwartungsphase erstellt wurden, ergab die oben genannten Gehirnstrukturen in Zusammenhang mit der Schmerzerwartung.

In Hinblick auf die Verbindung zwischen Affekt- und Schmerzwahrnehmung existieren zahlreiche Studien, die speziell die affektiven Schmerzkomponenten untersuchen (Carlsson et al., 2006; Rainville et al., 1999; Tölle et al., 1999). Rainville und seine Kollegen trennten durch einen Versuchsaufbau unter Hypnose die sensorische Schmerzerfahrung von der affektiven. Mehrere Studien untersuchen die affektiven Schmerzkomponenten auch in Hinblick auf die neuronale Verarbeitung von Mitgefühl. So sind die Gehirnregionen, die der affektiven Schmerzwahrnehmung zugeordnet werden, auch während der Beobachtung von Schmerzzuständen anderer Mitmenschen aktiv (Morrison et al., 2004; Singer et al., 2004). Hirnregionen, die die sensorisch-diskriminativen Komponenten des Schmerzerlebnisses verarbeiten, zeigen laut Singer in dieser Versuchsanordnung keine Aktivität.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Komplexität einer subjektiv erlebten Schmerzerfahrung und die Schwierigkeiten bei deren Analyse. Eine zerebrale Aktivierung, die während eines Schmerzreizes gemessen wird, bedeutet noch nicht eine direkte Involvierung der nozizeptiven Wahrnehmung. Es ist demnach schwierig, von Schmerzstudien mit einem Studiendesign, das Schmerzen ohne Differenzierung seiner unterschiedlichen Verarbeitungsschritte verursacht, auf aktivierte Hirnregionen während einzelner Komponenten der Schmerzwahrnehmung zu schließen. In Bezug auf diese Studien sollten neuere Forschungsprojekte versuchen, mit Hilfe eines angepassten Versuchsaufbaus die einzelnen Komponenten zu reduzieren und sich auf einen möglichst geringen Aspekt des Schmerzerlebens zu konzentrieren. Für das Gesamtverständnis der Schmerzverarbeitungsprozesse im menschlichen Gehirn ist es von Bedeutung, möglichst viele Einzelheiten genau zu kennen.

Auch emotionale Prozesse können in einzelne Aspekte zerlegt werden, was im Versuchsaufbau allerdings schwieriger zu definieren und umzusetzen ist. Zunächst wird in den meisten fMRT-Studien zu diesem Thema versucht, Gehirnaktivierungen für eine der Basisemotionen darzustellen. Zur Auslösung der jeweiligen Gefühlswahrnehmung werden meistens emotionale Gesichter verwendet, aber auch andere visuelle Reize, wie affektvolle Wörter oder Bilder, die emotionale Szenen darstellen (Maddock und Buonocore, 1997; Schäfer et al., 2005; Schienle et al., 2002). Ferner können Gefühle durch akustische Reize ausgelöst werden (Dolan et al., 2001; Stark et al., 2005). Neben



der Analyse einzelner Basisemotionen fokussiert sich die wissenschaftliche Forschung momentan auf weitere Komponenten jeder dieser Emotionen. So wird beispielsweise das Zusammenspiel zwischen Gefühlsempfinden und kognitiven Funktionen, vor allem Gedächtnisfunktionen untersucht (Cahill et al., 2004; Dolcos et al., 2005; Nelson et al., 2003). Der Zusammenhang zwischen Emotionen und Gedächtnisfunktionen ist essentiell für die Interpretation verschiedener Affekte, denn ohne Erinnerungen hätten die Gefühle eines Menschen eine andere Bedeutung oder im Extremfall sogar gar keine persönliche Relevanz (Kleinginna und Kleinginna, 1981).

Abgesehen von den Studien, die affektive Schmerzkomponenten erforschen, beschäftigen sich bislang wenige Untersuchungen speziell mit der Frage nach Überlappungsbereichen neuronaler Netzwerke während der Schmerz- und der Emotionswahrnehmung. Vor allem existiert keine Studie, die derartige neuronale Überlappungen im gesamten menschlichen Gehirn prüft. Eisenberger und Kollegen zeigten in ihrer Studie Gemeinsamkeiten zwischen den neuronalen Prozessen während der Zurückweisung auf sozialer Ebene und während des Erlebens körperlicher Schmerzen (Eisenberger et al., 2003). Vogt (2005) hat eine Studie durchgeführt, die das Zusammenwirken von Schmerz und negativen Emotionen untersucht. Er konzentriert sich in seiner Arbeit ausdrücklich auf den Bereich des cingulären Kortex während der Verarbeitung von Schmerz und negativen Emotionen. Überlappungen der Hirnaktivität durch Schmerz- und Emotionsstimulation finden sich nach dieser Studie vorwiegend im anterioren Teil des cingulären Kortex. Vogt kommt zu dem Ergebnis, dass es sich eher um ein komplexes Zusammenwirken beider Prozesse als um schlichte Überlappungen handelt. Diese Frage gilt es zukünftig in weiteren Studien zu klären.

### **1.3. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Mehrere Metaanalysen von funktionellen MRT- Studien geben Aufschluss über die prozentual am häufigsten aktivierten Regionen im menschlichen Gehirn während des Erlebens von Schmerz oder auch negativen Emotionen (Kober et al., 2008; Vogt, 2005; Youell et al., 2004). Der hier formulierten Hypothese zufolge überlappen sich diese Verarbeitungsprozesse in mehreren Bereichen auf neuronaler Ebene. Die durchgeführten statistischen Analysen, vor allem der Äquivalenztest, dienen dazu, diese Bereiche aufzudecken.

Vergleicht man Emotions- und Schmerzstudien, zeigen in beiden Studientypen u.a. drei Gehirnregionen konstant neuronale Aktivität: die Insel, der anteriore cinguläre Kortex und der Präfrontalkortex. Diese Regionen erweisen sich anhand ihrer Funktionen als vielversprechend für die vorliegende Analyse. Der hier formulierten Hypothese nach werden sich bei einem Vergleich der Verarbeitungsprozesse von Schmerz und negativen Emotionen am ehesten in diesen drei multifunktionellen Hirnarealen Bereiche mit signifikant überlappender Aktivität zeigen. Weiterhin könnten im Bereich des Thalamus, des Parietal- und des Okzipitalkortex zusätzliche Überlappungen der neuronalen Aktivität während der untersuchten Verarbeitungsprozesse aufzufinden sein. Um die Untersuchung nicht zu sehr an diesen Erwartungen zu orientieren, wurden statistische Analysen für alle Hirnbereiche durchgeführt, für die genügend Aktivierungsmaxima zu Verfügung standen. Das Gesamtziel dieser Arbeit liegt demnach darin, mögliche neuronale Überlappungspunkte zu finden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Literatursuche

Als Grundlage der hier vorliegenden Metaanalyse erfolgte eine strukturierte Literatursuche mit Hilfe der elektronischen Datenbanken von „MEDLINE“ und „PsycINFO“. Das Ziel bestand darin, fMRT-Studien zu finden, die zerebrale Schmerz- oder Emotionsverarbeitungsprozesse untersuchten. Dazu wurden alle Artikel dieser Datenbanken mit einem Veröffentlichungsdatum bis einschließlich Februar 2007 in die Suche mit einbezogen. Gesucht wurde den Studieninhalt betreffend mit Hilfe relevanter Schlüsselwörter (MeSH)<sup>2</sup> oder Wörtern im freien Text wie z.B. „emotion“, „pain“ oder „interpersonal“. Diese Suche wurde ergänzt mit methodischen Schlüsselwörtern wie „fMRI“ oder „functional magnetic resonance imaging“. Letztendlich diente die Auswahl der Schlüsselwörter einer möglichst genauen Eingrenzung der Suchergebnisse auf Artikel der zerebralen Schmerz- oder Affektverarbeitung, deren Datenerhebungen auf funktioneller Bildgebung beruhten.

### 2.2. Ergebnisse der Literatursuche und Einschlusskriterien

Auf diese Weise wurden 795 für diese Metaanalyse potentiell relevante Artikel identifiziert und vollständig auf inhaltliche sowie auf methodische Details überprüft. Die Studien mussten dabei definierten Einschlusskriterien entsprechen, um in dieser Arbeit Verwendung zu finden. Zunächst wurden nur Studien eingeschlossen, die ihre Messungen und Berechnungen der Koordinaten mit Hilfe einer fMRT durchführten. Im Versuchsaufbau gemessene Gehirnaktivität sollte dabei entweder durch einen Schmerzreiz oder die Wahrnehmung negativer Emotionen ausgelöst werden. BOLD-Aktivierungen, die auf diese Weise erzeugt und protokolliert wurden, sollten in einem Kontrast zu einer definierten neutralen Grundaktivität verglichen werden. Die Teilnahme an den Studien sollte durch gesunde Probanden erfolgen, die keine regelmäßige Medikamenteneinnahme aufweisen. Weiterhin wurde hier die Angabe der Gehirnaktivierungen in Form von exakten stereotaktischen Standardkoordinaten

---

<sup>2</sup> Von der „National Library of Medicine“ systematisch zugeordnete Schlüsselwörter sind die sog. „Medical Subject Headings“ = MeSH.

vorausgesetzt, die entweder als MNI-<sup>3</sup> oder Talairach-Koordinaten<sup>4</sup> vorliegen konnten. Viele Arbeiten verwendeten Brodman Areale oder veröffentlichten überhaupt keine Koordinatenangaben. Somit wurden sie aus der hier vorliegenden Studie ausgeschlossen. Zusammengefasst lauteten die Einschlusskriterien wie folgt:

1. fMRT-Studie und
2. Schmerzstudie mit auslösenden Schmerzreizen oder
3. Emotionsstudie mit Reizen zur Auslösung negativer Emotionen und
4. Koordinatenberechnung im Vergleich mit neutralen Bedingungen und
5. Ergebnisse in Form von MNI- oder Talairach-Koordinaten und
6. Aktivierungen (Deaktivierungen wurden nicht mit aufgenommen) und
7. gesunde erwachsene Probanden ohne regelmäßige Medikamenteneinnahme.

Anhand dieser Kriterien wurden die 795 Referenzen analysiert und alle Studien, die in einer oder mehreren Bedingungen abwichen, wurden von dieser Literaturanalyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden auf diese Weise 657 Artikel verworfen. So wurden 26 Duplikate, 13 Bücher und 32 Artikel, die nicht in englischer Sprache verfasst sind, ausgeschlossen. Auch Studien mit Teilnehmern, die an psychiatrischen Erkrankungen oder anderen, nicht schmerzspezifischen Krankheiten litten, wurden entfernt (n = 93). Insgesamt wurden weitere 126 Reviews, Kommentare, Ausblicke, Errata, Leitartikel, Metaanalysen, Fallberichte oder methodische Studien nicht in Betracht gezogen. Manche Studien benutzten keine fMRT zur Datenerhebung (n = 9) oder wiesen keinen eindeutigen Vergleich mit einer neutralen Bedingung zum Vergleich mit gemessenen Schmerz- oder Emotionsaktivierungen auf (n = 26). Außerdem wurden 11 Studien ausgeschlossen, die keine Bedingungen unter Schmerzen oder während der Empfindung von Emotionen beschrieben. Weitere 2 Artikel erhoben ihre Daten mit pädiatrischen Studienteilnehmern und weitere 17 in Tierexperimenten. Drogen- oder Medikamenteneinnahme schlossen, sofern kein eindeutiger Vergleich ohne Medikation existierte, 19 zusätzliche Referenzen aus der Analyse aus. Ebenso wurden Studien, die statt einer eindeutigen Emotionswahrnehmung, kognitive Verarbeitungsmechanismen der menschlichen Gedächtnisfunktion, Konditionierung, Erwartungshaltung oder Aufmerksamkeit untersuchten (n = 97), aus der hier vorliegenden Datenerhebung entfernt. Zudem wurden Artikel, die sich mit der neuronalen Verarbeitung von

---

<sup>3</sup> Montreal Neurologic Institute = MNI.

<sup>4</sup> Talairach and Tournoux, 1998.

Entscheidungsfindung, Gedankenlesen, Assoziationsmechanismen und rein fiktiven Schmerzzuständen beschäftigten, hier nicht verwendet (n = 17). Studien, die sich mit sozialen Normen oder Sozialverhalten beschäftigten (n = 10), rassen- oder geschlechtsspezifische Artikel (n = 4), Forschungsberichte über Semantik und Sprechen (n = 3) sowie 5 Studien aus der Biochemie fanden keine Verwendung für diese Analyse. Weitere Artikel untersuchten angenehme Berührungswahrnehmung (n = 10) oder Akupunktur (n = 6), anstatt schmerzspezifische Aktivierung zu messen. Außerdem wurden 70 Arbeiten, die, statt Koordinaten zu benutzen, ROIs<sup>5</sup>, Brodmanareale oder überhaupt keine Positionsangaben verwendeten, ebenso wie 10 Doktorarbeiten als irrelevant eingestuft. Manche Autoren erforschten nur die neuronalen Prozesse während der Wahrnehmung positiver emotionaler Reize (n = 19) oder einer Mischung aus positiven und negativen Stimuli (n = 32), ohne einen separaten Kontrast allein für negative Emotionen in ihrem Studiendesign aufzuweisen. Diese Studien konnten aus inhaltlichen Gründen auch keine Verwendung in der hier vorliegenden Arbeit finden. Letztendlich erfüllten Daten aus 138 Artikeln alle inhaltlichen und methodischen Ansprüche und wurden folglich für diese Metaanalyse herangezogen.

### **2.3. Datenextraktion**

Die Datenauswertung dieser Arbeit zielte darauf ab, ähnliche oder unterschiedliche neuronale Verarbeitungsmuster im Prozess der Schmerz- und Emotionswahrnehmung aufzudecken. Bildgebende Studien geben gemessene Gehirnaktivität bzw. deren gemittelte Maxima in Form von exakten Koordinatenpositionen an. Für die Berechnungen der hier vorliegenden Arbeit wurden diese Ergebniskoordinaten der einzelnen Studien analysiert und systematisch in verschiedene Rubriken eingeteilt. Zunächst erfolgte die Aufteilung in Koordinaten aus Schmerz- oder Emotionsstudien. Die Sortierung der Schmerzkoordinaten war damit abgeschlossen. Für die Affektstudien ergaben sich vier einzelne Bereiche aus wiederholt untersuchten negativen Emotionen: Angst (fear), Wut (anger), Traurigkeit (sadness) und Ekel (disgust). Außerdem wurden einige Studien einer fünften Rubrik zugeordnet, die eine Mischung verschiedener negativer Emotionen darstellt. Sie beinhaltet Arbeiten, deren Ergebnisse auf der

---

<sup>5</sup> Region of interest = ROI

Wahrnehmung unterschiedlicher negativer Emotionsreize beruhen und diese nicht separat nach einzelnen negativen Emotionen analysieren.

Eines der Hauptkriterien zur korrekten Datenentnahme waren Ergebniswerte, die in MNI- oder Talairach-Koordinaten angegeben waren. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden alle Daten, die in Talairach-Koordinaten angegeben waren, in MNI-Werte umgerechnet. Hierzu wurde das numerische Programmsystem MATLAB 6,5 benutzt.

Ein weiteres wichtiges Kriterium war die Unterscheidung zwischen angegebenen Aktivierungen und Deaktivierungen. Mehrere Studien berichteten über beide dieser Formen von Veränderung der neuronalen Aktivität. Diese Metaanalyse bezog sich nur auf Arbeiten, die Ergebnisse in Form von positiver neuronaler Aktivität aufwiesen, da die Relevanz von Deaktivierungen, die in der funktionellen Bildgebung errechnet und gemessen werden, bis heute nicht geklärt ist (Hutchinson et al., 1999). Koordinaten aus Emotionsstudien wurden nur berücksichtigt, wenn sie sich ausschließlich auf negative Affekte bezogen. Somit fielen alle positiven Emotionsdaten aber auch gemischte Kontraste, bei denen eine generelle emotionale Stimulation mit positiven sowie negativen Reizen erfolgte, aus der Wertung.

Insgesamt konnten aus 54 Schmerz- und aus weiteren 84 Emotionsstudien Koordinaten bestimmt werden. Die Auflistung dieser Daten erfolgte mit Hilfe einer Tabelle, um weitere Berechnungen zu ermöglichen. Da jedes Studiendesign verschiedene Signifikanzkriterien beinhaltet, wurden die Koordinaten in Bezug auf die jeweiligen speziellen Kriterien betrachtet. Erfüllten Aktivierungsmaxima diese Kriterien und wurden demnach durch den jeweiligen Autor als signifikant eingestuft, wurden sie in diese Metaanalyse mit aufgenommen. Aus den hier betrachteten 54 Schmerzstudien konnten auf diese Weise 988 Aktivierungen mit den exakten Koordinatenangaben entnommen werden. Bei den 84 Emotionsarbeiten ergaben sich nach diesen Maßstäben 823 Koordinatenpositionen.

Die 84 Emotionsstudien ließen sich weiter in einzelne Untersuchungen aufteilen, je nachdem, welche spezifische Emotion im Versuchsaufbau analysiert wurde. Für diese Arbeit ergaben sich relevante Koordinaten aus 34 Angststudien und aus 9 Wutstudien. In 14 Arbeiten wurden die Aktivierungen durch Traurigkeit (sadness) ausgelöst, in 13 durch Ekel, und 37 Artikel präsentierten Ergebnisse, die auf Grund einer Mischung negativer Emotionen entstanden. Dabei konnten auch mehrere Kontraste aus ein und derselben Studie stammen, wie es zum Beispiel bei Bradley et al. (2003) der Fall ist. Deren

Untersuchung beschäftigt sich sowohl mit neuronalen Verarbeitungsprozessen von Angst-, als auch Wut- und Ekelempfinden. Für jede dieser Untersuchungen wurden von Bradley und ihren Kollegen separate Koordinaten angegeben.

Um eine systematische Betrachtung zu ermöglichen, wurden im Voraus 25 verschiedene Gehirnregionen festgelegt, für die eine Datenanalyse in dieser Metaanalyse durchgeführt werden sollte. Die Datenextraktion aus den 138 Artikeln erfolgte demnach nur bei Koordinaten, die sich in den zuvor definierten Regionen befanden. Die Festlegung der Gehirnregionen, die für die hier untersuchte Fragestellung von Bedeutung sein könnten, geschah in Anlehnung an die Metaanalyse von Phan und seinen Kollegen (2002). Sie analysierten zerebrale Aktivierungen in 20 Hirnregionen aus 55 Emotionsstudien (PET und fMRT) in Hinblick auf deren Aktivierungsmuster während der Wahrnehmung spezifischer Emotionen wie Freude, Angst, Wut, Traurigkeit und Ekel. Außerdem führten sie Berechnungen durch, um den Zusammenhang zwischen Aktivierungslokalisation und Stimulationsart (akustisch, visuell) oder kognitiven emotionalen Aufgaben aufzudecken.

Wenn in einer Studie mehrere signifikante Aktivierungen in der gleichen Hirnregion dokumentiert waren, erfolgte die Aufnahme aller gemessenen Aktivierungen in diese Metaanalyse. Eine zweite Möglichkeit bestünde darin, wie Phan et al. (2002) es in ihrer Arbeit gezeigt haben, jede Region pro Studie als aktiviert zu betrachten, wenn mindestens eine Aktivierung dort als signifikant registriert wurde. Da in der vorliegenden Arbeit jedoch die einzelnen Koordinatenwerte die Grundlage für die statistische Berechnung bildeten, wäre eine Betrachtung der Grundaktivität (gilt eine Region als aktiviert oder nicht) nicht exakt genug gewesen. Genaue Koordinatenangaben in möglichst hoher Anzahl waren hier die Basis für die folgenden statistischen Analysen.

Bei den betrachteten Hirnregionen handelt es sich um folgende: die Amygdala, den Hippocampus, den somatosensorischen Kortex I (SI), den somatosensorischen Kortex II (SII), den Hypothalamus, den Thalamus, den Orbitofrontalkortex, den medialen und lateralen Präfrontalkortex, den Gyrus subcallosus, den anterioren cingulären Kortex (ACC), den posterioren cingulären Kortex (PCC), die Insel, den Temporalpol, den Prämotorikortex, den Temporalikortex, den Parietalkortex, den Okzipitalkortex, die Basalganglien, das Cerebellum und den Hirnstamm. Es erfolgte eine weitere Unterteilung für die Insel und den ACC.

Die Insel wurde in einen anterioren, einen medialen, und einen posterioren Teil gespalten. Die Einteilung erfolgte anhand der y-Koordinate nach der Arbeit von Brooks

et al. (2005), in der die somatotope Organisation der Insel beschrieben wird. Der anteriore Anteil beinhaltet y-Koordinaten im MNI-Format zwischen 13 und 26, der mediale von -3 bis 12 und der posteriore von -26 bis -4. Der ACC wurde in einen rostralen bzw. perigenualen Teil (rACC), einen medialen (mACC) und einen dorsalen (dACC) Anteil anhand der y-Koordinate gegliedert. Der rACC wurde durch MNI y-Werte zwischen 35 und 50, der mACC zwischen 10 und 34 und der dACC zwischen -29 und 9 festgelegt. Diese Einteilung wurde mit Hilfe der Arbeit von Vogt et al. (2003) und MATLAB 6,5 erstellt. Die Region posterior des dACC wird als PCC bezeichnet und beinhaltet y-Werte von -30 und weniger.

Da nicht in jeder der hier analysierten Arbeiten eindeutig zwischen medialem und lateralem Präfrontalkortex unterschieden wird, erfolgte auch für diese Hirnregion eine Einteilung. Der mediale Anteil beinhaltet MNI x-Werte zwischen -24 und +24 und der laterale Werte die größer als +25 bzw. kleiner als -25 waren. Auch der Orbitofrontalkortex wurde in einigen Studien nicht eindeutig benannt. Somit erfolgte auch hierfür eine Zuordnung mit Hilfe von MATLAB 6,5 anhand der z-Koordinate, die zwischen -2 und -26 liegen sollte.

## 2.4. Datenanalyse

Als Grundlage statistischer Berechnungen wurden alle Koordinaten in einer Tabelle vermerkt. Diese enthielt den Namen der Autoren, das Publikationsjahr, das Studiendesign, die Anzahl der Studienteilnehmer, die Art der Koordinaten (MNI oder Talairach), und jeweils eine Spalte für x-, y- und z-Koordinaten pro Gehirnregion. Tabelle 1 gibt einen Überblick über alle 138 analysierten Schmerz- und Emotionsstudien, ohne dabei die einzelnen Aktivierungskordinaten aufzulisten. Die Anzahl der angegebenen Kontraste bezieht sich nur auf solche, die in dieser Metaanalyse Verwendung fanden.

**Tabelle 1: Gesamtüberblick über eingeschlossene Studien**

Erstautor	Jahr	Kontraste	Probanden	Studienart	Emotionsart
Apkarian	2000	2	7	Schmerz	
Bantick	2002	1	8	Schmerz	
Baron	1999	1	9	Schmerz	
Becerra	1999	2	6	Schmerz	
Becerra	2001	2	8	Schmerz	
Berman	2006	1	13	Schmerz	



Bertolino	2005	2	14	Emotion	Mischung
Bierman	2002	1	10	Emotion	Angst
Bingel	2002	1	14	Schmerz	
Bingel	2006	1	16	Schmerz	
Binkofski	1998	4	5	Schmerz	
Bishop	2004	1	27	Emotion	Angst
Bleich-Cohen	2006	3	18	Emotion	Mischung
Bornhövd	2002	3	9	Schmerz	
Borsook	2003	1	7	Schmerz	
Botvinick	2005	2	12	Schmerz	
Bradley	2003	3	18	Emotion	Angst, Wut, Ekel
Britton	2006a	3	12	Emotion	Ekel, Traurigkeit, Mischung
Britton	2006b	4	12	Emotion	Angst, Wut, Traurigkeit
Brooks	2002	2	17, 18	Schmerz	
Brooks	2005	3	14	Schmerz	
Canli	1998	1	14	Emotion	Mischung
Canli	2002	1	24	Emotion	Mischung
Canli	2005a	2	29	Emotion	Angst, Traurigkeit
Canli	2005b	1	41	Emotion	Mischung
Carlsson	2006	1	9	Schmerz	
Choi	2006	2	18	Schmerz	
Dannlowski	2007	1	23	Emotion	Mischung
Davis	2002	1	7	Schmerz	
de Gelder	2004	1	7	Emotion	Angst
de Leeuw	2006	1	9	Schmerz	
Derbyshire	2004	4	8	Schmerz	
Dolan	2001	1	12	Emotion	Angst
Dolcos	2004	1	16	Emotion	Mischung
Downar	2003	1	10	Schmerz	
Drabant	2006	1	101	Emotion	Mischung
Dunckley	2005	3	10	Schmerz	
Erk	2006	1	14	Emotion	Mischung
Fairhurst	2006	1	12	Schmerz	
Ferretti	2004	2	8	Schmerz	
Fischer	2005	2	22, 24	Emotion	Angst
Fitzgerald	2006	4	20	Emotion	Angst, Wut, Ekel, Traurigkeit
Fossati	2003	1	10	Emotion	Mischung
Garrett	2006	1	9	Emotion	Mischung
Gelnar	1999	1	9	Schmerz	
Giesecke	2004	6	11, 16	Schmerz	
Goldin	2005	1	13	Emotion	Traurigkeit
Gracely	2002	3	13, 16, 29	Schmerz	
Grosbras	2006	2	20	Emotion	Wut
Gündel	2003	2	8	Emotion	Traurigkeit
Habel	2005	1	26	Emotion	Traurigkeit
Hadjikhani	2003	1	7	Emotion	Angst
Hamann	2002	1	14	Emotion	Mischung
Harenski	2006	1	10	Emotion	Mischung
Hariri	2000	2	16	Emotion	Mischung
Hariri	2003	2	11	Emotion	Angst
Helmchen	2006	1	16	Schmerz	
Hofer	2006a	1	38	Emotion	Mischung
Hofer	2006b	1	38	Emotion	Mischung
Hoffman	2004	1	8	Schmerz	
Hutcherson	2005	2	14	Emotion	sadness
Iidaka	2001	1	12	Emotion	Mischung

lidaka	2002	2	12	Emotion	Mischung
Keltner	2006	1	16	Schmerz	
Kensingler	2006	3	21	Emotion	Mischung
Kesler/West	2001	3	21	Emotion	Angst, Wut, Traurigkeit
Klein	2003	1	10	Emotion	Mischung
Kong	2006	1	16	Schmerz	
Koyama	2003	2	9	Schmerz	
Koyama	2005	1	10	Schmerz	
Kuniecki	2003	1	16	Emotion	Mischung
LaBar	2003	3	10	Emotion	Angst, Wut, Mischung
Lang	1998	1	20	Emotion	Angst
Lewis	2006	1	19	Emotion	Mischung
Lu	2004	1	10	Schmerz	
Maddock	1997	1	10	Emotion	Angst
Maddock	2003	1	8	Emotion	Mischung
Maihöfner	2005a	2	12	Schmerz	
Maihöfner	2005b	2	12	Schmerz	
Maihöfner	2006	2	14	Schmerz	
Mantani	2005	1	10	Emotion	Traurigkeit
Mathews	2004	1	22	Emotion	Angst
Mériaux	2006	1	23	Emotion	Mischung
Moll	2002	1	7	Emotion	Mischung
Moll	2005	1	13	Emotion	Ekel
Nakic	2006	1	13	Emotion	Mischung
Ochsner	2006	1	13	Schmerz	
Ogino	2007	1	10	Emotion	Angst
Osaka	2004	1	20	Schmerz	
Pelletier	2003	1	9	Emotion	Traurigkeit
Pessoa	2006	1	19	Emotion	Angst
Petrovic	2005	1	15	Emotion	Mischung
Peyron	2002	1	8	Schmerz	
Phan	2003	2	8	Emotion	Mischung
Phan	2004	1	7	Emotion	Ekel
Phillips	2003	1	8	Emotion	Angst
Pine	2001	1	16	Emotion	Angst
Ploghaus	1999	1	12	Schmerz	
Ploghaus	2001	1	8	Schmerz	
Qiu	2006	1	13	Schmerz	
Raij	2005	1	14	Schmerz	
Ray	2005	1	24	Emotion	Mischung
Rémy	2003	1	12	Schmerz	
Rolls	2003	1	8	Schmerz	
Ruehle	2006	2	15	Schmerz	
Sambatoro	2006	1	24	Emotion	Ekel
Sander	2005	1	15	Emotion	Wut
Sato	2004	2	11	Emotion	Angst
Schäfer	2005	4	20	Emotion	Angst, Ekel
Schienze	2002	2	12	Emotion	Angst, Ekel
Schienze	2006	2	12	Emotion	Angst, Ekel
Schneider	2001	1	6	Schmerz	
Schulz-Stübner	2004	1	12	Schmerz	
Shirao	2005	1	26	Emotion	Mischung
Simpson	2000	1	17	Emotion	Mischung
Sprenger	2006	1	12	Schmerz	
Stark	2003	2	19	Emotion	Angst, Ekel
Stark	2005	2	15	Emotion	Angst, Ekel
Staud	2006	3	11	Schmerz	
Sterpenich	2006	1	30	Emotion	Mischung

Strauss	2005	1	8	Emotion	Wut
Symonds	2006	2	9	Schmerz	
Tessitore	2005	2	15	Emotion	Mischung
Tracey	2000	2	6	Schmerz	
Ueda	2003	1	15	Emotion	Mischung
Valet	2004	1	7	Schmerz	
Vuilleumier	2003	1	13	Emotion	Angst
Wang	2006	1	20	Emotion	Traurigkeit
Whalen	1998	1	8	Emotion	Angst
Wiech	2005	1	15	Schmerz	
Wild	2003	1	9	Emotion	Traurigkeit
Williams	2005	2	19	Emotion	Angst
Williams	2006	2	15	Emotion	Angst
Winston	2003	1	13	Emotion	Angst
Wright	2004	3	8	Emotion	Angst, Ekel
Wright	2006	1	36	Emotion	Angst
Yamasaki	2002	1	10	Emotion	Mischung
Yang	2002	3	17	Emotion	Angst, Wut, Traurigkeit

Tabelle 2 stellt die einzelnen hier untersuchten Gehirnregionen dar und listet die Anzahl der jeweiligen Aktivierungen für die einzelnen Studientypen auf. Außerdem wird aus dieser Darstellung auch die Summe der Aktivierungen aller Schmerz- bzw. Emotionsstudien sowie die Gesamtanzahl der Aktivierungen aller Emotionsstudien pro Hirnregion (Spalte: Summe Emotion) ersichtlich. Für manche Regionen zeigten sich überhaupt keine oder eine sehr geringe Anzahl an Aktivierungen in der hier verwendeten Auswahl an Studien. Statistische Analysen konnten in diesen Regionen somit auf Grund fehlender Koordinatenwerte nicht durchgeführt werden.

**Tabelle 2: Verteilung der dokumentierten Koordinaten**

	Angst	Wut	Ekel	Traurigkeit	Mischung	Summe Emotion	Schmerz
<b>Amygdala</b>	43	7	10	10	46	116	8
<b>Hippocampus</b>	9	4	0	1	10	24	7
<b>SI</b>	0	0	0	0	0	0	50
<b>SII</b>	0	0	0	0	0	0	88
<b>Hypothalamus</b>	0	1	0	0	2	3	2
<b>Thalamus</b>	8	5	2	7	10	32	80
<b>Orbitofrontalkortex</b>	12	2	9	5	17	45	14
<b>m. Präfrontalkortex</b>	9	4	8	12	27	60	28
<b>lat. Präfrontalkortex</b>	20	3	5	2	44	74	77
<b>Gyrus subcallosus</b>	0	0	0	0	1	1	0
<b>rACC</b>	5	1	0	3	4	13	13
<b>mACC</b>	8	0	1	2	9	20	51
<b>dACC</b>	8	0	0	2	6	16	61
<b>PCC</b>	4	0	0	3	9	16	11

<b>a. Insel</b>	5	3	9	2	3	22	44
<b>m. Insel</b>	5	0	3	1	3	12	69
<b>d. Insel</b>	0	0	1	2	4	7	70
<b>Temporalpol</b>	1	0	0	1	4	6	2
<b>Prämotorkortex</b>	0	0	0	0	1	1	20
<b>Temporalkortex</b>	33	21	4	21	52	131	37
<b>Parietalkortex</b>	16	6	1	4	13	40	96
<b>Okzipitalkortex</b>	43	9	13	5	23	93	13
<b>Basalganglien</b>	5	2	2	4	23	36	45
<b>Cerebellum</b>	6	7	3	11	15	42	86
<b>Hirnstamm</b>	5	0	0	4	2	11	16
<b>Summe</b>	<b>245</b>	<b>75</b>	<b>71</b>	<b>102</b>	<b>328</b>	<b>823</b>	<b>988</b>

## 2.5. Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket SPSS Version 15.0 sowie unter Zuhilfenahme des Standardprogramms Microsoft Excel vorgenommen.

Um bivariate Assoziationen zwischen kategorialen Merkmalen zu prüfen, wurde der Chi<sup>2</sup>-Test verwendet. So wurde mittels dieses Tests die Häufigkeitsverteilung der tabellierten Aktivierungen auf die Hirnregionen zwischen Schmerz- und Emotionsstudien verglichen. Hierbei erhielt man einen p-Wert von 0,326, der bedeutete, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Aktivierungshäufigkeiten der beiden Studientypen Schmerz und Emotion besteht. Eine Vergleichbarkeit war somit gegeben und weitere Analysen konnten durchgeführt werden.

Um zu prüfen, ob schmerz- und emotionsbedingte Aktivierungen in der Nähe ähnlicher oder gleicher Hirnzentren liegen, wurden zwei Analysewege eingeschlagen. Mit Hilfe von Clusteranalysen wurden zunächst nur für die Koordinaten der Schmerzaktivierungen hirnregionsspezifische Clusterzentren bestimmt. Anschließend wurden die euklidischen Distanzen der emotionsbedingten Aktivierungen zu diesen „Schmerzzentren“ berechnet. Ein Vergleich dieser Distanzen mit den räumlichen Abständen der Schmerzaktivierungen zu den berechneten Zentren sollte Aufschluss über die Nähe von emotions- und schmerzbedingten Aktivierungen liefern. Große Differenzen in den Abständen würden gegen die Hypothese eines gemeinsamen Aktivierungszentrums sprechen. Pro Hirnregion wurden dabei zwei Clusterzentren bestimmt, um der Aufteilung in zwei Hemisphären gerecht zu werden.

Der Vorteil der Clusterzentrenanalyse besteht darin, dass vor Beginn Initialwerte für Clusterzentren eingegeben werden können. Da es im Grunde um die Frage geht, ob sich

die Zentren der Punktwolken für Schmerz und negative Emotionen decken oder nicht, muss besonderer Wert auf den Abstand der Punkte vom jeweiligen Zentrum gelegt werden. So können bei der zweiten Berechnung, die mit den Emotionsdaten erfolgt, die Koordinaten der Schmerzclusterzentren aus der ersten Berechnung eingegeben und demnach die Abstände verglichen werden.

Um die Distanzen der Untersuchungsgruppen zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Als nicht-parametrisches Verfahren ist dieser Test unabhängig von jeglichen Verteilungsannahmen und ermöglicht somit einen nicht-restriktiven Vergleich der euklidischen Distanzen. Ergaben sich bei diesem Test p-Werte, die kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau von 5% waren, konnte die Nullhypothese „gleiche Distanzen der Emotions- und Schmerzaktivierungen zum Schmerzzentrum“ verworfen werden, so dass zumindest mit 95-prozentiger Sicherheit die Aussage getroffen werden konnte, dass Emotionen und Schmerzen nicht das gleiche Aktivierungszentrum besitzen. Andererseits folgte aus p-Werten größer 0,05 nicht unmittelbar die Bestätigung der Nullhypothese. Hierzu bedurfte es so genannter Äquivalenztests, welche im zweiten Analyseansatz verwendet wurden.

Der in dieser Arbeit verwendete Äquivalenztest basiert auf dem Vergleich von Konfidenzintervallen mit einem vorgegebenen festen Toleranzbereich, der die aus klinischer Sicht maximal vertretbare Abweichung zur Äquivalenzhypothese enthält. Für die gemessenen euklidischen Distanzen der Schmerzaktivierungen zum Schmerzzentrum wurde ein Toleranzbereich von 8mm definiert (Mittelwert der Abstände zum Clusterzentrum für Schmerzkoordinaten  $\pm 4\text{mm}$ ). Lagen die 90%- Konfidenzintervalle der gemittelten Abstände der Emotionskoordinaten innerhalb dieser vorgegebenen Toleranzgrenzen, konnte Äquivalenz gefolgert werden. Das 90%- Konfidenzintervall für einen Mittelwert berechnet sich dabei wie folgt:  $\text{Mittelwert} \pm 1.64 \cdot \text{Standardabweichung} / \sqrt{n}$ . Ergebnisse, die außerhalb des Konfidenzintervalls lagen, ließen nicht automatisch auf eine Ungleichheit der Verarbeitungsprozesse schließen. Klinisch betrachtet waren die Ergebnisse des Äquivalenztests von größerer Relevanz als die des Mann-Whitney-U-Tests. Letzterer diente durch Analyse der Ungleichheit vornehmlich zur Kontrolle der Äquivalenzberechnungen.

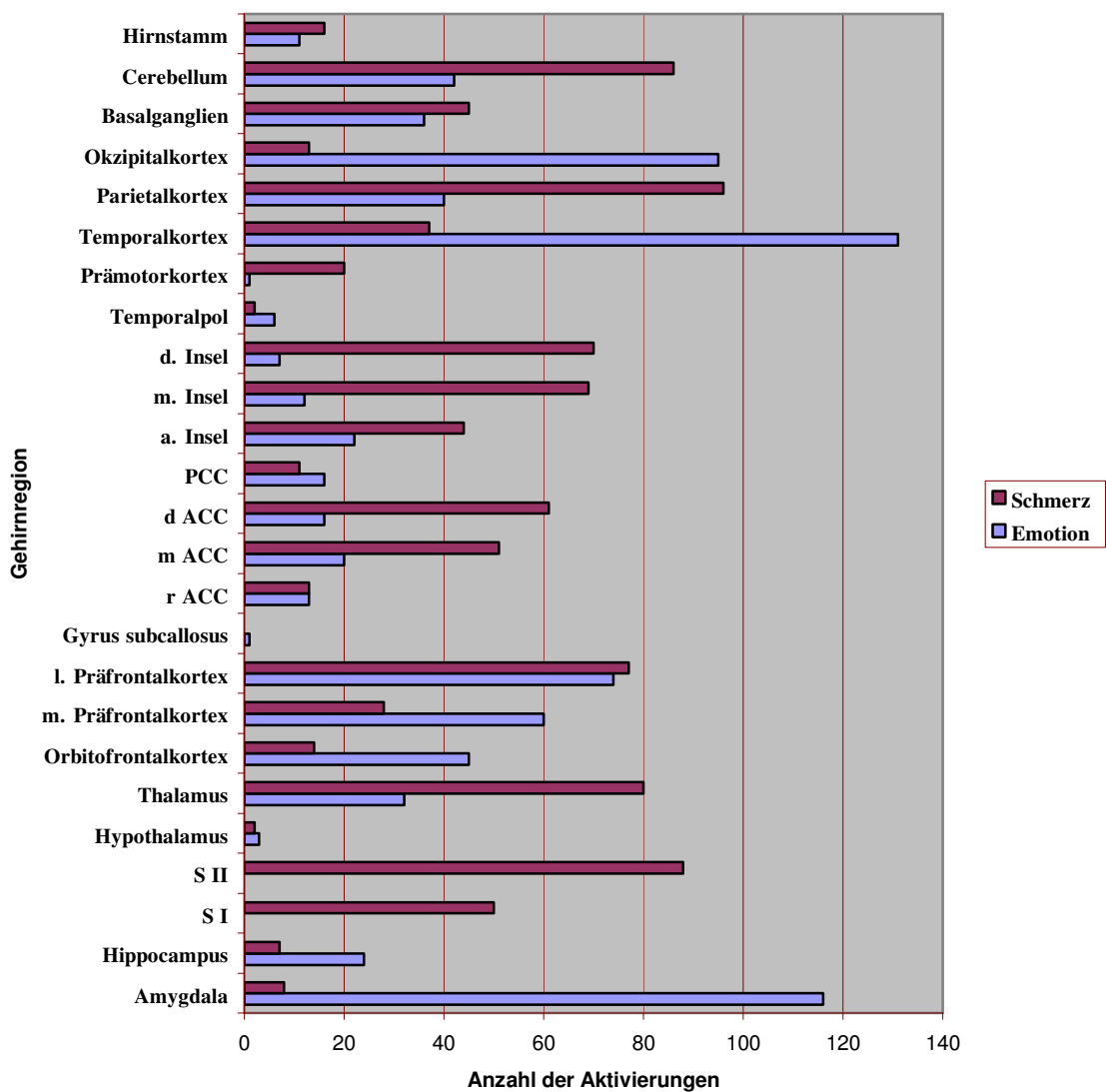
Ein möglicher zusätzlicher Faktor für die statistische Auswertung wäre eine Gewichtung nach der Anzahl der Probanden der einzelnen Studien gewesen. Allerdings standen die einzelnen Aktivierungsdaten nicht zur Verfügung, da es sich methodisch um eine Metaanalyse aus Literaturdaten handelt. Für diese Art von Analyse kann nur auf die

Aktivierungsmaxima zurückgegriffen werden, die der jeweilige Autor nach eigenen Signifikanzkriterien veröffentlicht hat. Einerseits wäre die Anzahl der Studienteilnehmer eine wichtige Information, welche die Aussagekraft der einzelnen Koordinaten, abhängig von der Studiengröße, relativieren würde. Andererseits handelt es sich aber bereits um Aktivierungsmaxima, die über eine bestimmte Probandenanzahl gemittelt wurden. Aus diesem Grund blieb die Teilnehmeranzahl für diese Arbeit außer Betracht.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Gesamtüberblick

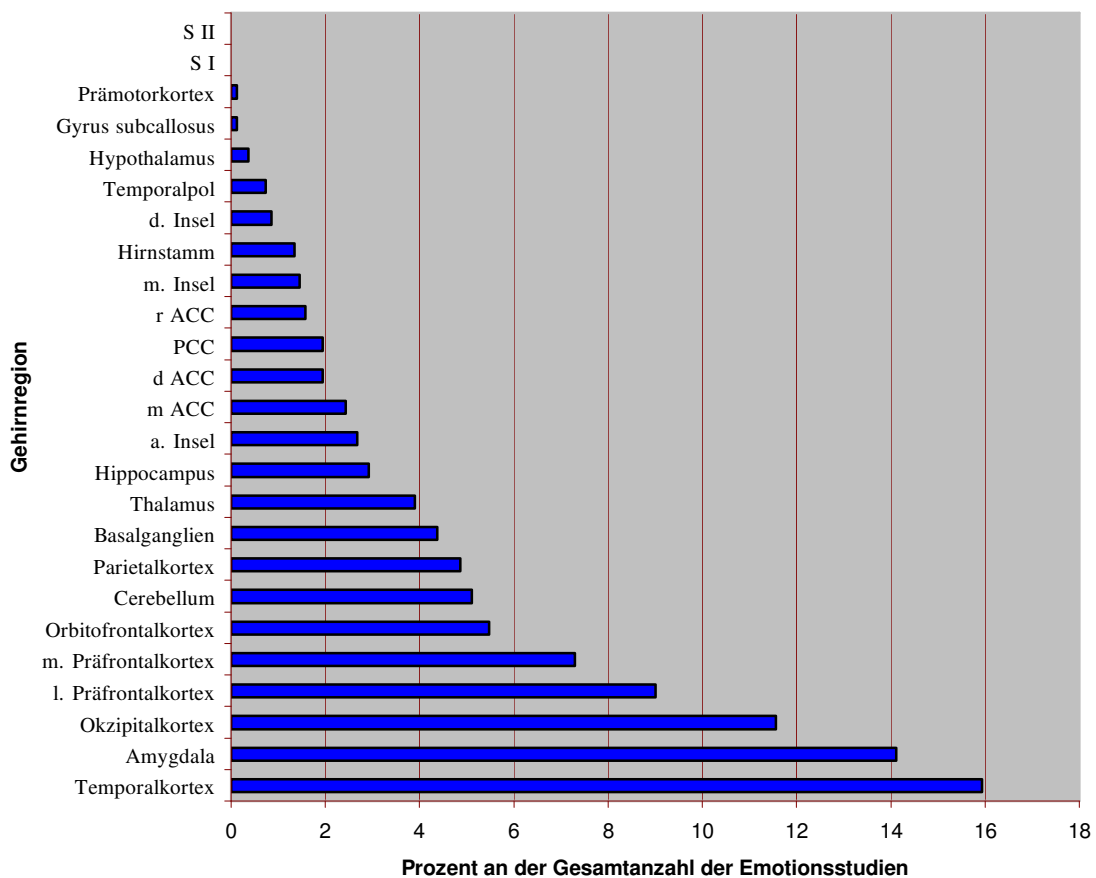
Im Ganzen variierte die Anzahl der analysierten Aktivierungen pro Studientyp und auch pro Gehirnregion stark. Abbildung 1 stellt die Anzahl einzelner Aktivierungsmaxima dar und gibt damit einen Überblick über die Verteilung der gesamten Schmerz- (rot) und Emotionsdaten (blau) in allen untersuchten Arealen des Gehirns.



**Abb. 1:** Gesamtüberblick über die Häufigkeiten der Schmerz- (rot dargestellt) und Emotionsaktivierungen (blau dargestellt).

### 3.2. Emotionsverarbeitung

Die neuronalen Verarbeitungsmechanismen von Emotionswahrnehmungen benötigen, wie bereits erwähnt, eine große Anzahl unterschiedlicher zerebraler Strukturen. Abbildung 2 stellt die prozentuale Häufigkeit der Aktivierungen, die durch emotionale Reize ausgelöst wurden, als Anteil an der Gesamtanzahl von Emotionsaktivität dar. Im Bereich des Temporalkortex wurde die größte Anzahl an Aktivierungen registriert. Auch die Amygdala, der Okzipitalkortex, und Teile des frontalen Kortex wie der laterale und mediale Präfrontalkortex sowie der Orbitofrontalkortex wiesen insgesamt häufige Aktivierungen auf. Die Abbildung verdeutlicht auch, dass die für diese Arbeit ausgewählten Studien im Bereich des SI und SII überhaupt keine neuronale Aktivität während der Wahrnehmung verschiedener negativer Emotionen beschrieben. Somit scheinen sie keine Rolle für die neuronale Verarbeitung eines negativen Emotionsreizes zu spielen. Allerdings stellen diese beiden Gehirnregionen einen wichtigen Teil des Schmerzverarbeitungssystems dar.

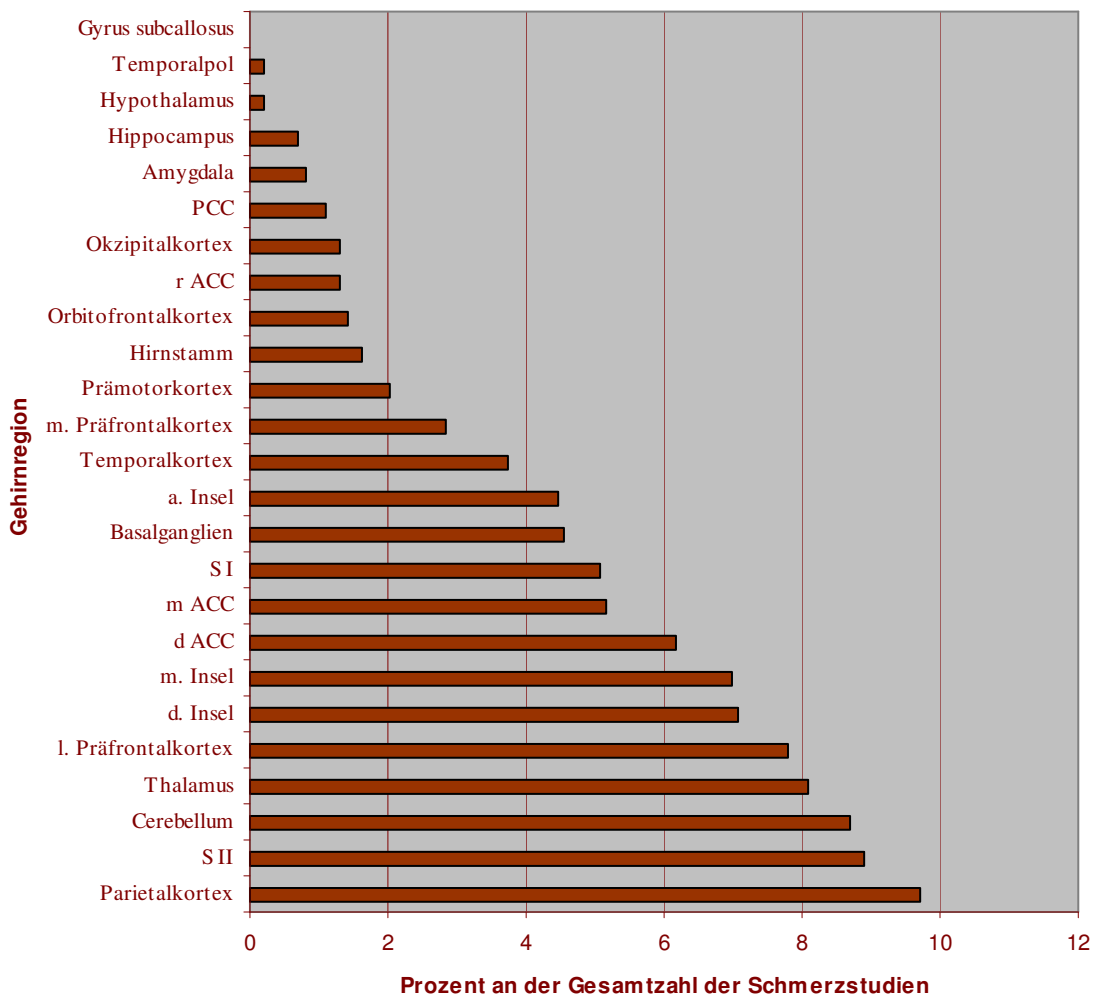


**Abb. 2:** Die Häufigkeit aller Aktivierungen aus Emotionsstudien nach ihrem prozentualen Anteil an allen Emotionskoordinaten geordnet und für jede Gehirnregion aufgelistet.



### 3.3. Schmerzverarbeitung

Auch das menschliche System der neuronalen Schmerzverarbeitung beinhaltet komplexe Vorgänge und Verschaltungen zahlreicher Gehirnstrukturen. Einige davon entsprechen zumindest lokalisatorisch denen der Emotionsverarbeitung, andere nicht. Abbildung 3 gibt eine Übersicht, welche Bereiche des menschlichen Gehirns während Prozessen der Schmerzwahrnehmung prozentual am häufigsten in bildgebenden Studien aktiviert waren. Der Parietalkortex, der somatosensorische Kortex II, das Cerebellum, der Thalamus und der laterale Präfrontalkortex zeigen konstante Aktivierungen im Gesamtbild aller Schmerzstudien. Im Vergleich mit Abbildung 2 zeigt sich, dass nur der laterale Präfrontalkortex in beiden Studientypen ähnlich häufige Aktivierungsmuster aufweist. So repräsentiert zum Beispiel die Amygdala eine Gehirnstruktur, die für die Emotionsverarbeitung eine Schlüsselrolle einnimmt. Diese wird bei der zerebralen Verarbeitung des Schmerzes viel seltener verwendet.



**Abb. 3:** Die Häufigkeit aller Aktivierungen aus Schmerzstudien nach ihrem prozentualen Anteil an allen Schmerzkoordinaten geordnet und für jede Gehirnregion aufgelistet

### 3.4. Datenvergleiche

#### 3.4.1. Überblick

Für die hier vorliegende Metaanalyse wurden stereotaktische Koordinaten aus Schmerz- und Emotionsstudien entnommen. Die Emotionsdaten wurden entsprechend des auslösenden emotionalen Reizes separat analysiert und mit den Daten der Schmerzstudien verglichen. Bei den untersuchten Emotionen handelt es sich um Angst, Wut, Ekel, Traurigkeit und eine Mischung negativer Emotionen für Studien, die verschiedene negative emotionale Stimuli zur Reizauslösung verwenden. Jede einzelne dieser Kategorien und der Vergleich der gesamten Daten, ergaben insgesamt sechs verschiedene Kontraste:

1. Angst vs. Schmerz
2. Wut vs. Schmerz
3. Ekel vs. Schmerz
4. Traurigkeit vs. Schmerz
5. Mischung negativer Emotionen vs. Schmerz
6. Summe aller Emotionsdaten vs. Schmerz

Nicht in jedem dieser sechs Vergleiche war die Durchführung statistischer Analysen für jede Gehirnregion möglich und sinnvoll, da die Datenmenge jeweils stark variiert. Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben die Ergebnisse der Analysen, die durchgeführt wurden.

Insgesamt konnte in 5 der 25 zuvor festgelegten Hirnregionen für keinen Vergleich eine statistische Berechnung durchgeführt werden. Für die beiden Regionen des somatosensorischen Kortex I und II wurden nur Koordinaten aus Schmerzstudien entnommen, da diese Bereiche in keiner der Emotionsstudien eine Aktivität aufwiesen. Außerdem wurden im Bereich des Gyrus subcallosus, des Hypothalamus und des Temporalpol keine statistischen Analysen durchgeführt, da für jeden der sechs Vergleiche innerhalb dieser Regionen insgesamt zu wenig Koordinaten in den hier untersuchten Studien angegeben waren.

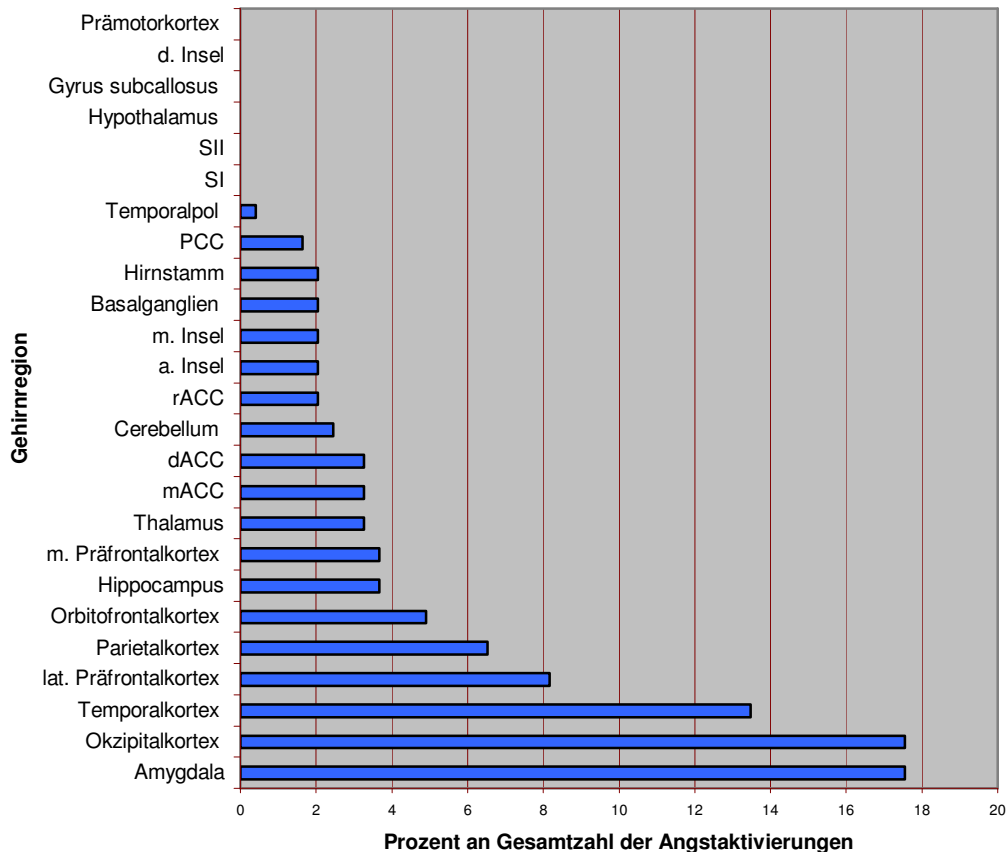
Die sechs festgelegten Vergleiche wurden mit zwei verschiedenen statistischen Verfahren analysiert. Zunächst wurde ein Äquivalenztest durchgeführt, der mit einem Toleranzbereich von 8mm 20 verschiedene Clusterzentren berechnete, die in 12 unterschiedlichen Hirnregionen lagen. In diesen Zentren überlappen sich die angegebenen Koordinaten von Schmerz- und Emotionsstudien, so dass die Lokalisierung dieser als äquivalent angenommen werden kann. Bei den Hirnregionen handelt es sich um die Amygdala, den Thalamus, den rostralen, medialen und dorsalen Anteil des ACC, den PCC, die anteriore Insel, den Temporalkortex, den Parietalkortex, den Okzipitalkortex, die Basalganglien sowie das Cerebellum.

Weiterhin wurden Analysen zur Sicherstellung der Unterschiedlichkeit durchgeführt. Hierfür bediente man sich einem Mann-Whitney-U-Test, der die Abstände einzelner Koordinaten beider Studientypen vom berechneten Clusterzentrum bestimmen sollte. 32 Clusterzentren in 14 Hirnregionen wiesen nach den festgelegten Signifikanzkriterien Unterschiede auf, und deuteten daher auf eine getrennte Verarbeitung von Schmerz- und Affektwahrnehmung in der entsprechenden Struktur des Gehirns hin. Bei folgenden Gehirnregionen ergab sich ein signifikanter Unterschied von Clusterkoordinaten aus Schmerz- und Emotionsstudien: im Thalamus, im medialen und lateralen präfrontalen Kortex, im Orbitofrontalkortex, im rostralen, medialen und dorsalen ACC, in der anterioren und medialen Insel, im Temporalkortex, im Parietalkortex, im Okzipitalkortex, in den Basalganglien und im Hirnstamm.

#### 3.4.2. Angst vs. Schmerz - 1. Vergleich

Betrachtet man die bildgebenden Studien mit separaten Kontrasten für einzelne Emotionen, wurde am häufigsten mit Angst auslösenden Reizen gearbeitet und währenddessen die korrespondierende Gehirnaktivierung aufgezeichnet. Für den Vergleich Angst vs. Schmerz stand, gemessen an den Koordinaten für die anderen negativen Emotionen, die größte Anzahl von Aktivierungen für eine Analyse zur Verfügung. 245 der 823 Aktivitätsmaxima aus Emotionsstudien wurden durch Angstreize ausgelöst. Daher konnten in vielen Gehirnregionen statistische Berechnungen durchgeführt werden. Wie der Tabelle 2 und Abbildung 4 entnommen werden kann, zeigen sich Aktivierungen in Angststudien überwiegend in den Bereichen der Amygdala, des Okzipitalkortex, des Temporalkortex, des lateralen Präfrontalkortex, des Parietalkortex und des Orbitofrontalkortex. Abbildung 4 stellt graphisch die prozentuale

Häufung gemessener Angstaktivierungen im Vergleich mit der Gesamtzahl der Koordinaten aus allen Angststudien dar. Hieraus wird außerdem ersichtlich, dass die Regionen des Prämotorkortex, der dorsalen Insel, des Gyrus subcallosus, des Hypothalamus, des SII und des SI keinerlei Aktivität in den hier ausgewählten Studien während der Wahrnehmung von Angst aufwiesen.



**Abb. 4:** Prozentuale Häufigkeit der Angstaktivierungen in verschiedenen Gehirnregionen, gemessen an der Gesamtzahl der Angstaktivierungen.

Insgesamt ergaben sich 34 Kontraste, die für die Wahrnehmung von Angst ein separates Experiment durchführten und eigene Koordinaten veröffentlichten. In diesen Studien fanden sich 245 Aktivierungen, die innerhalb von 19 der hier definierten Gehirnregionen lagen. Diese wurden anhand der oben beschriebenen statistischen Methoden mit den Schmerzkoordinaten des entsprechenden Hirnareals verglichen. Der Chi<sup>2</sup>-Test bestätigte mit einem Ergebnis von 0,227 die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Koordinatenanzahlen pro Hirnregion bei Schmerz- und Emotionsstudien. In zwei Bereichen war eine Berechnung auf Grund einer zu geringen Koordinatenanzahl nicht möglich: in der dorsalen Insel und im Prämotorkortex.

Die Daten der restlichen Gehirnregionen wurden mit Hilfe statistischer Tests analysiert. Zunächst wurden als Berechnungsgrundlage zwei Clusteranalysen durchgeführt, anschließend ein Mann-Whitney-U-Test (Analyse 1), um die Abstände aller Koordinaten zum jeweiligen Clusterzentrum auf signifikante Unterschiede zu überprüfen. Letztendlich erfolgte ein Äquivalenztest (Analyse 2). Tabelle 3 listet die Ergebnisse dieser Berechnungen für den Vergleich von Angst und Schmerz auf. Bei Analyse 1 bedeutete ein geringerer p-Wert, als das Signifikanzniveau von 0,05, signifikante Unterschiede bei den Abständen der Koordinaten zum jeweiligen Clusterzentrum. Dies ergab sich für den medialen Präfrontalkortex, den rechten lateralen Präfrontalkortex, die rechte mediale Insel, den rechten Temporalkortex und das linke Clusterzentrum im Bereich des Hirnstamms. Das bedeutet eine getrennte neuronale Verarbeitung von Schmerz- und Angstwahrnehmung in diesen Regionen. Auch die Ergebnisse des Äquivalenztest sind Tabelle 3 zu entnehmen. Für die zweite Analyse bedeutet „ja“ in der Tabelle, dass die Werte innerhalb des Konfidenzintervalls lagen. Der Äquivalenztest der zweiten Analyse ergab für den linken Thalamus, sowie den rACC (BA 22), mACC und den dACC mit 90%iger Wahrscheinlichkeit gleiche Verarbeitungszentren für Angst- und Schmerzempfinden. Dies wird in Abbildung 5 dreidimensional verdeutlicht.

**Tabelle 3: Ergebnisse des Vergleichs Angst vs. Schmerz**

Gehirnregionen	Analyse 1: Mann-Whitney -U-Test p-Werte		Analyse 2: Äquivalenztest	
	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>
<b>Amygdala</b>	0,948	0,194	nein	nein
<b>Hippocampus</b>	-	0,157	-	nein
<b>Thalamus</b>	0,373	0,392	<b>ja</b>	nein
<b>Orbitofrontalkortex</b>	0,064	0,100	nein	nein
<b>m. Präfrontalkortex</b>	<b>0,014</b>	0,146	nein	nein
<b>l. Präfrontalkortex</b>	<b>0,035</b>	0,108	nein	nein
<b>rACC</b>	0,841	-	<b>ja</b>	
<b>mACC</b>	0,083	0,686	nein	<b>ja</b>
<b>dACC</b>	0,059	0,910	nein	<b>ja</b>
<b>PCC</b>	-	0,527	-	nein
<b>a. Insel</b>	0,100	0,100	nein	nein
<b>m. Insel</b>	0,123	<b>0,027</b>	nein	nein
<b>Temporalkortex</b>	<b>0,002</b>	0,452	nein	nein
<b>Parietalkortex</b>	0,328	0,152	nein	nein
<b>Okzipitalkortex</b>	0,818	0,163	nein	nein
<b>Basalganglien</b>	0,057	0,616	nein	nein
<b>Cerebellum</b>	-	0,743	-	nein

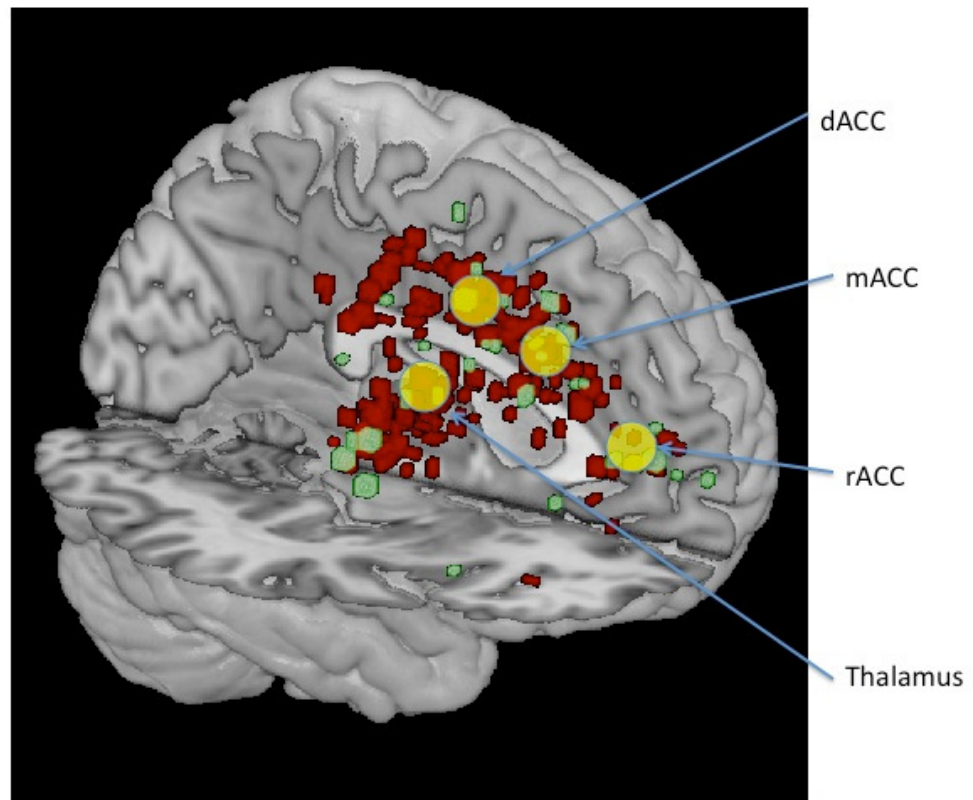
<b>Hirnstamm</b>	<b>0,039</b>	-	nein	-
------------------	--------------	---	------	---

### Anmerkungen zu Tabelle 3.1.

Analyse 1: Berechnete p-Werte des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests, dargestellt für Cluster 1 und 2. Festgelegtes Signifikanzniveau liegt bei 0,05. Durch Fettdruck hervorgehobene Werte liegen unterhalb des Signifikanzniveaus.

Analyse 2: Ergebnisse des Äquivalenztest, dargestellt für Cluster 1 und 2. „Nein“ bedeutet, dass die gemittelten Abstände nicht innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls liegen, „ja“ bedeutet, dass sie innerhalb liegen und Äquivalenz gefolgert wird. Letztere Werte werden durch Fettdruck hervorgehoben.

Cluster, bei denen die Datenmenge für statistische Berechnungen nicht ausreichend war, sind durch fehlende Werte erkennbar.



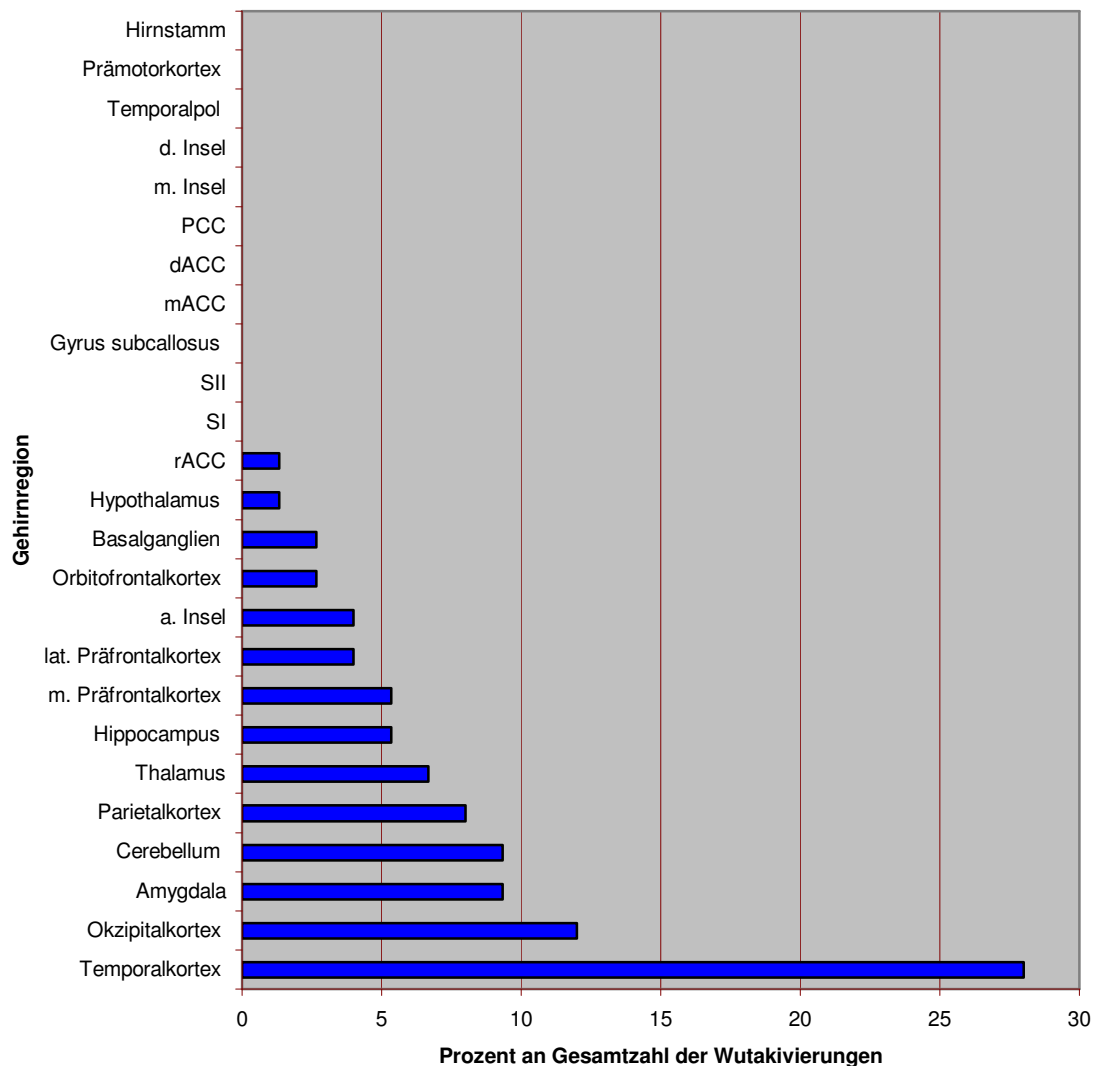
**Abb. 5:** Abbildung der Aktivierungen in den Gehirnanlagen Thalamus, rostraler ACC, medialer ACC und dorsaler ACC. In rot sind die Koordinaten der Schmerzstudien und in grün die der Angststudien dargestellt. Die gelben Kreise zeigen die berechneten Überlappungszentren.

### 3.4.3. Wut vs. Schmerz - 2. Vergleich

Der größte Teil der hier untersuchten Emotionsstudien enthielt keinen separaten Kontrast zur Analyse der neuronalen Verarbeitung von Wut. Viele Experimente enthielten Wut

auslösende Reize als einen von mehreren verschiedenen negativen Emotionsreizen. Demnach konnten, gemessen an Angstaktivierungen, nicht so viele Koordinaten für die Empfindung von Wut identifiziert werden. Ein Chi<sup>2</sup>-Test sollte die Vergleichbarkeit der Koordinatenanzahlen feststellen und zeigte mit einem p-Wert von 0,141, dass die Aktivierungen beider Studientypen nicht in signifikant unterschiedlicher Anzahl vorhanden und somit miteinander vergleichbar waren. Infolgedessen konnten komparative statistische Tests durchgeführt werden, wobei die Ergebnisse der Analysen des Vergleichs Wut vs. Schmerz in der Tabelle 4 aufgelistet werden.

Abbildung 6 stellt dar, welche Gehirnregionen während der Wahrnehmung von Wut prozentual am häufigsten aktiviert waren. Im Bereich des Temporalkortex wurden demnach mit Abstand die meisten Aktivierungen registriert. Auch der Okzipitalkortex, die Amygdala, das Cerebellum und der Parietalkortex wiesen relativ häufig eine Gehirnaktivität auf. In 11 der hier untersuchten Hirnregionen berichtet keine der Wutstudien über kortikale Aktivität während der Reizverarbeitung. Bei diesen Regionen handelt es sich um den Hirnstamm, den Prämotorkortex, den Temporalpol, die dorsale und mediale Insel, den PCC, den dorsalen und medialen ACC, den Gyrus subcallosus und die zwei somatosensorischen Kortizes I und II, die in keiner Emotionsstudie aktiviert waren.



**Abb. 6:** Prozentuale Häufigkeit der Wutaktivierungen in verschiedenen Gehirnregionen, gemessen an der Gesamtzahl der Wutaktivierungen.

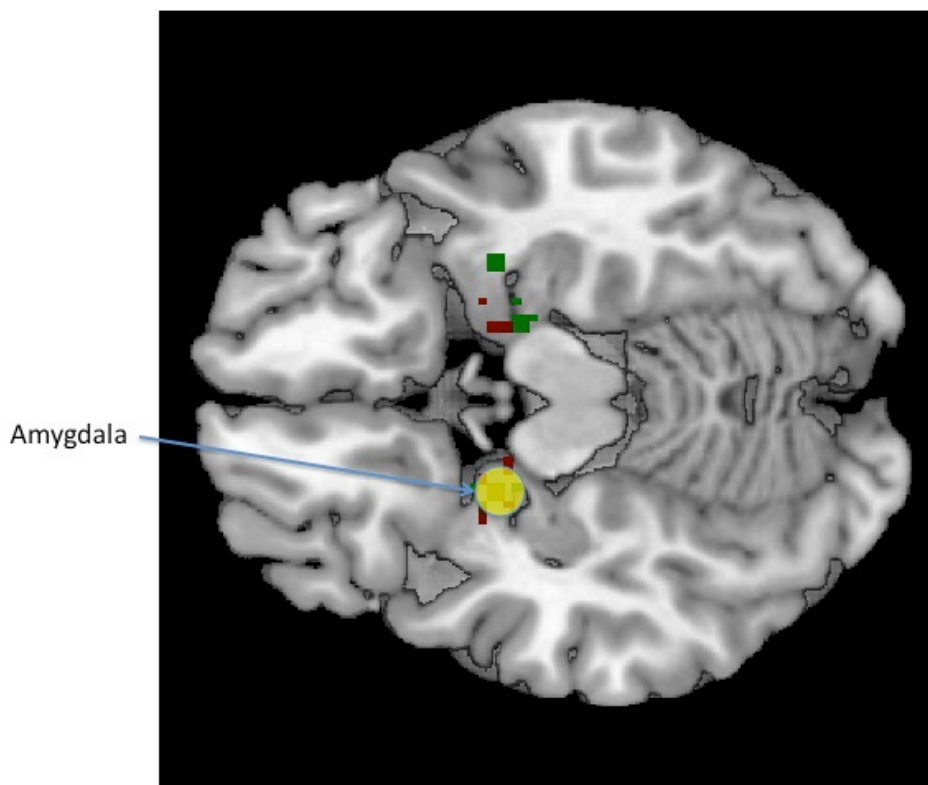
Die hier bearbeitete Literatur zeigte 9 verschiedene Kontraste, in denen Wut als separate Emotion analysiert werden konnte. Diesen Kontrasten wurden insgesamt 75 Aktivierungskordinaten entnommen. Aus Tabelle 4 geht hervor, dass der Mann-Whitney-U-Test zwei verschiedene Cluster identifizierte, deren p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 liegen. Diese Clusterzentren befinden sich im linken Parietalkortex (BA 40) und im rechten Okzipitalkortex. In diesen Bereichen ergibt sich demnach ein signifikanter Unterschied zwischen den Abständen von Schmerzkoordinaten zum Clusterzentrum und den Koordinaten der Wutstudien zum selben Zentrum. Somit kann hier davon ausgegangen werden, dass die Verarbeitung von Wut und Schmerz nicht im selben Bereich dieser Hirnregionen stattfindet. Der Äquivalenztest ergibt zwei Clusterzentren, in denen sich der Koordinatenabstand beider Studientypen innerhalb des



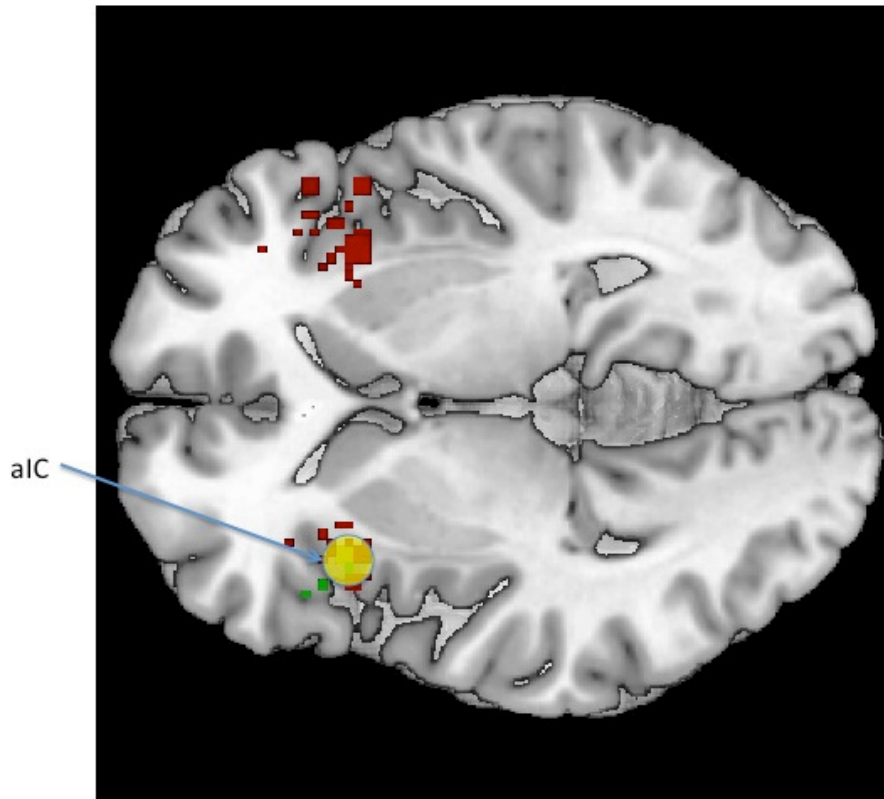
90%-Konfidenzintervalls befand. Im Bereich der linken Amygdala und der linken anterioren Insel (BA 13) wurden demnach die Koordinaten von Wut- und Schmerzstudien durch diese Analyse einem gleichen Aktivitätszentrum zugeordnet. Abbildung 7 und 8 stellen die berechneten Überlappungszentren für die linke Amygdala und die linke anteriore Insel sowie die dazugehörigen Koordinaten graphisch dar.

**Tabelle 4: Ergebnisse des Vergleichs Wut vs. Schmerz**

Gehirnregionen	Analyse 1: Mann-Whitney-U-Test p-Werte		Analyse 2 : Äquivalenztest	
	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>
<b>Amygdala</b>	0,248	0,721	nein	<b>ja</b>
<b>Hippocampus</b>	-	0,521	-	nein
<b>Thalamus</b>	0,419	-	nein	-
<b>m. Präfrontalkortex</b>	0,166	-	nein	-
<b>a. Insel</b>	0,920	-	<b>ja</b>	-
<b>Temporalkortex</b>	0,090	0,785	nein	nein
<b>Parietalkortex</b>	<b>0,046</b>	0,247	nein	nein
<b>Okzipitalkortex</b>	0,463	<b>0,021</b>	nein	nein
<b>Cerebellum</b>	-	0,386	-	nein



**Abb. 7:** Abbildung der Aktivierungen der Amygdala für Schmerz- und Wutstudien. In rot sind die Koordinaten der Schmerzstudien und in grün die der Wutstudien dargestellt. Der gelbe Kreis zeigt das berechnete Überlappungszentrum.



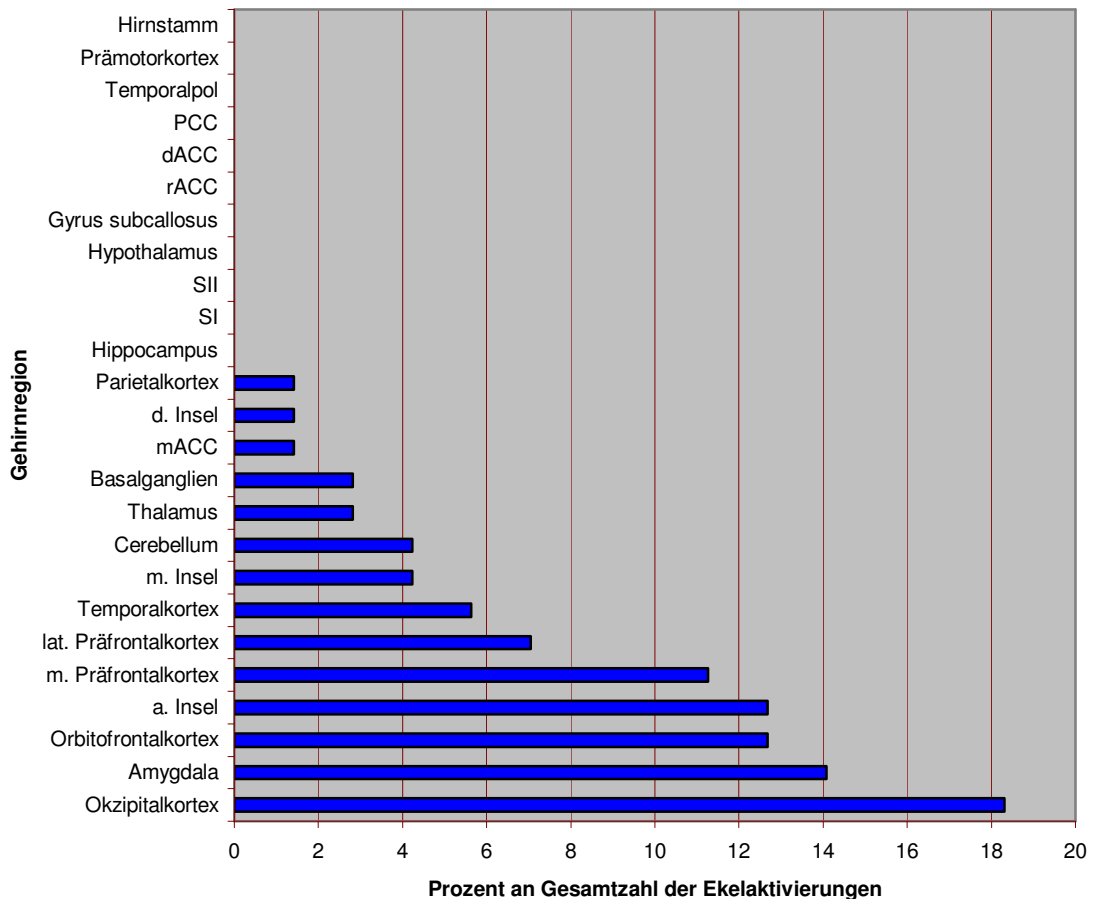
**Abb. 8:** Abbildung der Aktivierungen der anterioren Insel für Schmerz- und Wutstudien. In rot sind die Koordinaten der Schmerzstudien und in grün die der Wutstudien dargestellt. Der gelbe Kreis zeigt das berechnete Überlappungszentrum.

#### 3.4.4. Ekel vs. Schmerz - 3. Vergleich

Die separate neuronale Verarbeitung von Ekelempfinden wurde in 12 der hier betrachteten Studien untersucht, aus denen insgesamt 71 Aktivierungsmaxima mit dazugehörigen Koordinaten entnommen wurden. Wieder wurde der Chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt, um die Vergleichbarkeit der vorliegenden Datenmengen zu prüfen. Der p-Wert ergab 0,211 und lag daher oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Somit konnten die Daten aus beiden verschiedenen Studientypen (Ekel bzw. Schmerz) ausgewertet und miteinander verglichen werden.

Die Darstellung der prozentualen Häufigkeit der aktivierten Hirnregionen kann Abbildung 9 entnommen werden. Die größte Anzahl an Aktivierungen weisen demnach der Okzipitalkortex, die Amygdala, der Orbitofrontalkortex, die anteriore Insel und der

mediale Präfrontalkortex auf. Insgesamt berichteten Wutstudien in 11 der hier definierten Hirnregionen über keine gemessenen Gehirnaktivierungen. Bei diesen Regionen handelt es sich um den Hirnstamm, den Prämotorkortex, den Temporalpol, den PCC, den dorsalen und rostralen ACC, den Gyrus subcallosus, den Hypothalamus, der Hippocampus und den SI sowie den SII.



**Abb. 9:** Prozentuale Häufigkeit der Wutaktivierungen in verschiedenen Gehirnregionen, gemessen an der Gesamtzahl der Wutaktivierungen.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der beiden statistischen Berechnungen abzulesen. Analyse 1 weist mit Hilfe der Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests signifikante p-Werte für Clusterzentren im Orbitofrontalkortex, im medialen Präfrontalkortex, im rechten Temporalkortex (BA 22), sowie im lateralen Präfrontalkortex beider Hemisphären auf. Für diese Gehirnregionen kann somit angenommen werden, dass die Verarbeitung von Ekel- und Schmerzempfinden in verschiedenen Zentren innerhalb der jeweiligen Region stattfindet. Mit Hilfe des Äquivalenztests konnte kein Areal

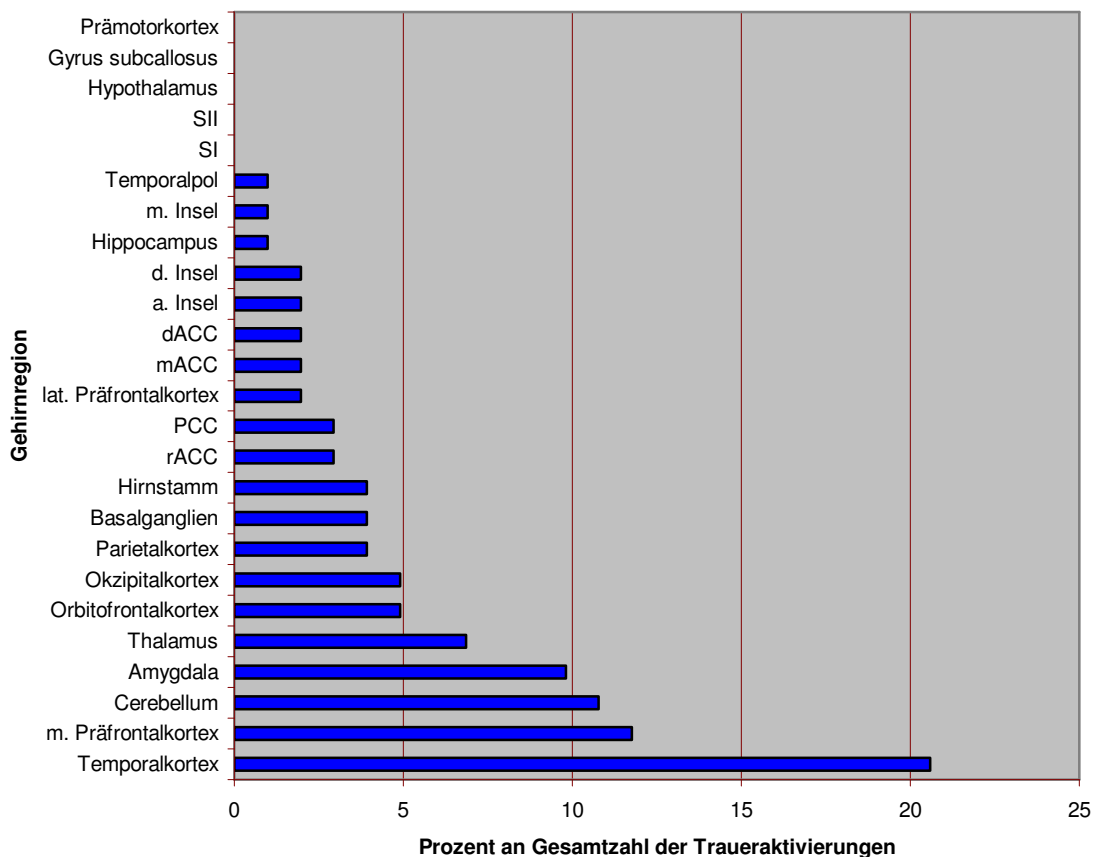
identifiziert werden, in dem sich die Abstände der Koordinaten aus Ekel- und Schmerzverarbeitung zum entsprechenden Clusterzentrum innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls befanden. Demzufolge kann in keiner Gehirnregion die Annahme gleicher Verarbeitungszentren für den Vergleich Ekel vs. Schmerz bestätigt werden.

**Tabelle 5: Ergebnisse des Vergleichs Ekel vs. Schmerz**

Gehirnregionen	Analyse 1: Mann-Whitney-U-Test p-Werte		Analyse 2 : Äquivalenztest	
	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>
<b>Amygdala</b>	0,084	0,077	nein	nein
<b>Orbitofrontalkortex</b>	<b>0,013</b>	0,136	nein	nein
<b>m. Präfrontalkortex</b>	-	<b>0,022</b>	-	nein
<b>l. Präfrontalkortex</b>	<b>0,040</b>	<b>0,045</b>	nein	nein
<b>a. Insel</b>	0,133	0,110	nein	nein
<b>Temporalkortex</b>	<b>0,026</b>	0,764	nein	nein
<b>Okzipitalkortex</b>	0,153	0,831	nein	nein

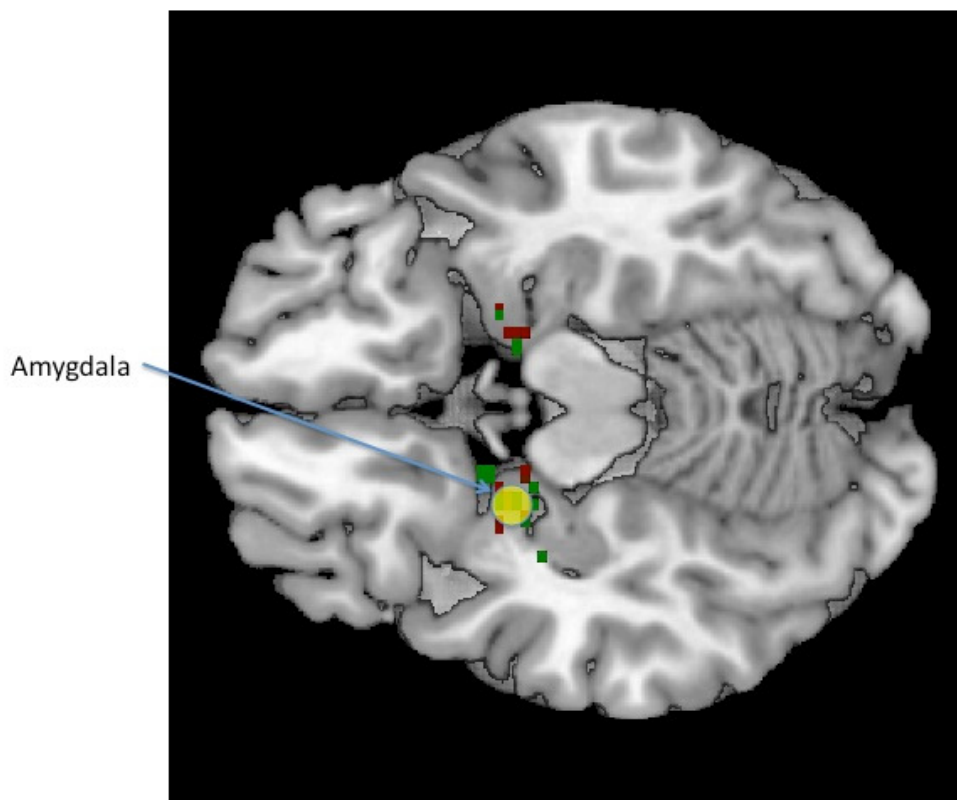
## 3.4.5. Traurigkeit vs. Schmerz - 4. Vergleich

In 14 der hier untersuchten Studien stellte das Empfinden von Traurigkeit bzw. Traurigkeit einen eigenständigen Kontrast dar. Es konnten 102 Koordinatenangaben in 20 verschiedenen Hirnregionen notiert werden. Allerdings wurden statistische Berechnungen lediglich für 13 dieser Regionen durchgeführt, da in den anderen eine zu geringe Datenmenge vorlag. Abbildung 10 verdeutlicht, welche Gehirnregionen während der Verarbeitung von Traurigkeit in den analysierten Studien am häufigsten aktiviert waren. Die meisten Trauerstudien identifizierten Aktivierungen für die Bereiche des Temporalkortex, des medialen Präfrontalkortex, des Cerebellum, der Amygdala und des Thalamus, wobei der Temporalkortex mit Abstand am häufigsten als aktiviert registriert wurde. Von den hier untersuchten 25 Hirnregionen wurden in 5 der Trauerstudien überhaupt keine neuronale Aktivität während der Verarbeitung dieser Emotion festgestellt.

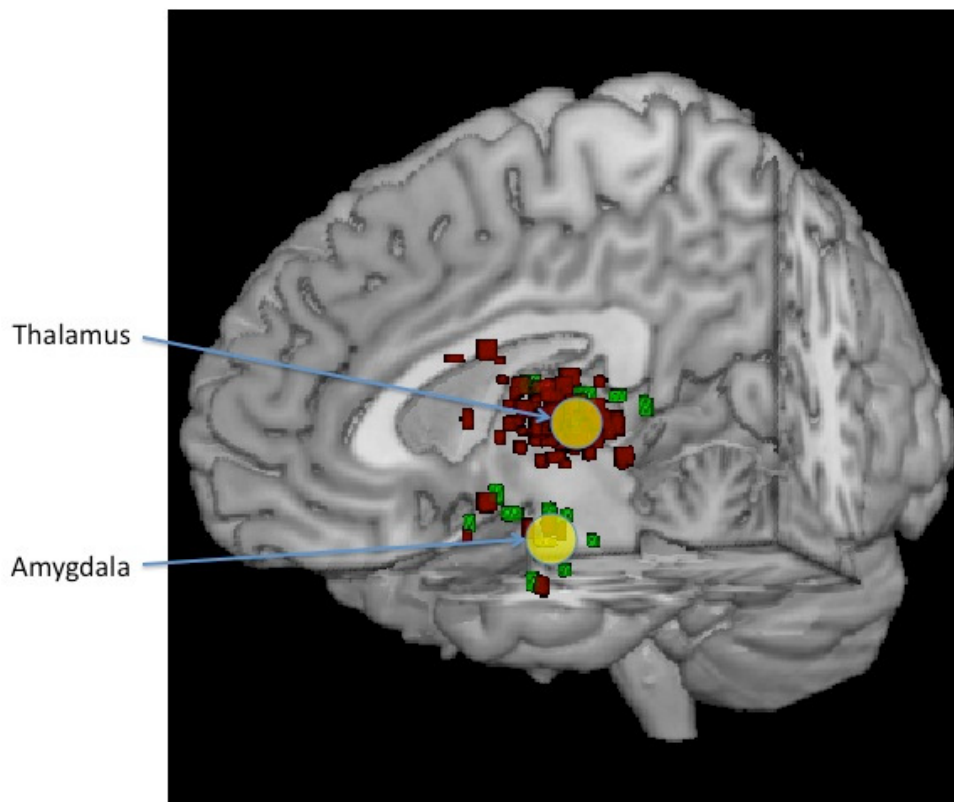


**Abb. 10:** Prozentuale Häufigkeit der Traurigkeitsaktivierungen in verschiedenen Gehirnregionen, gemessen an der Gesamtzahl der Traurigkeitsaktivierungen

Für die Durchführung statistischer Berechnungen wurde wiederum ein  $\chi^2$ -Test angewendet, der mit einem p-Wert von 0,305 die Vergleichbarkeit der Daten bestätigte. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Analysen. Im Mann-Whitney-U-Test ergeben sich p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus im Bereich des rechten Thalamus, des medialen Präfrontalkortex (BA 8), und in beiden Clusterzentren des Hirnstamm. Diese Gebiete weisen demnach ein signifikant unterschiedliches Verarbeitungszentrum für Traurigkeit- und Schmerzwahrnehmung auf. Tabelle 6 gibt außerdem Auskunft über die Ergebnisse der zweiten statistischen Analyse. Der Äquivalenztest zeigt, dass Koordinaten im Bereich der linken Amygdala und des linken Thalamus innerhalb des 90% Konfidenzintervalls liegen, und somit in diesen Bereichen überlappende Verarbeitungszentren angenommen werden. Diese Überlappungsareale werden in den Abbildungen 11 und 12 aus unterschiedlichen Perspektiven veranschaulicht.



**Abb. 11:** Abbildung der Aktivierungen in der Amygdala für Schmerz- und Traurigkeitsstudien. In rot sind die Koordinaten der Schmerzstudien und in grün die der Traurigkeitsstudien dargestellt. Der gelbe Kreis zeigt das berechnete Überlappungszentrum.



**Abb. 12:** Abbildung der Aktivierungen der linken Amygdala und des linken Thalamus für Schmerz- und Traurigkeitsstudien. In rot sind die Koordinaten der Schmerzstudien und in grün die der Traurigkeitsstudien dargestellt. Die gelben Kreise zeigen die berechneten Überlappungszentren.

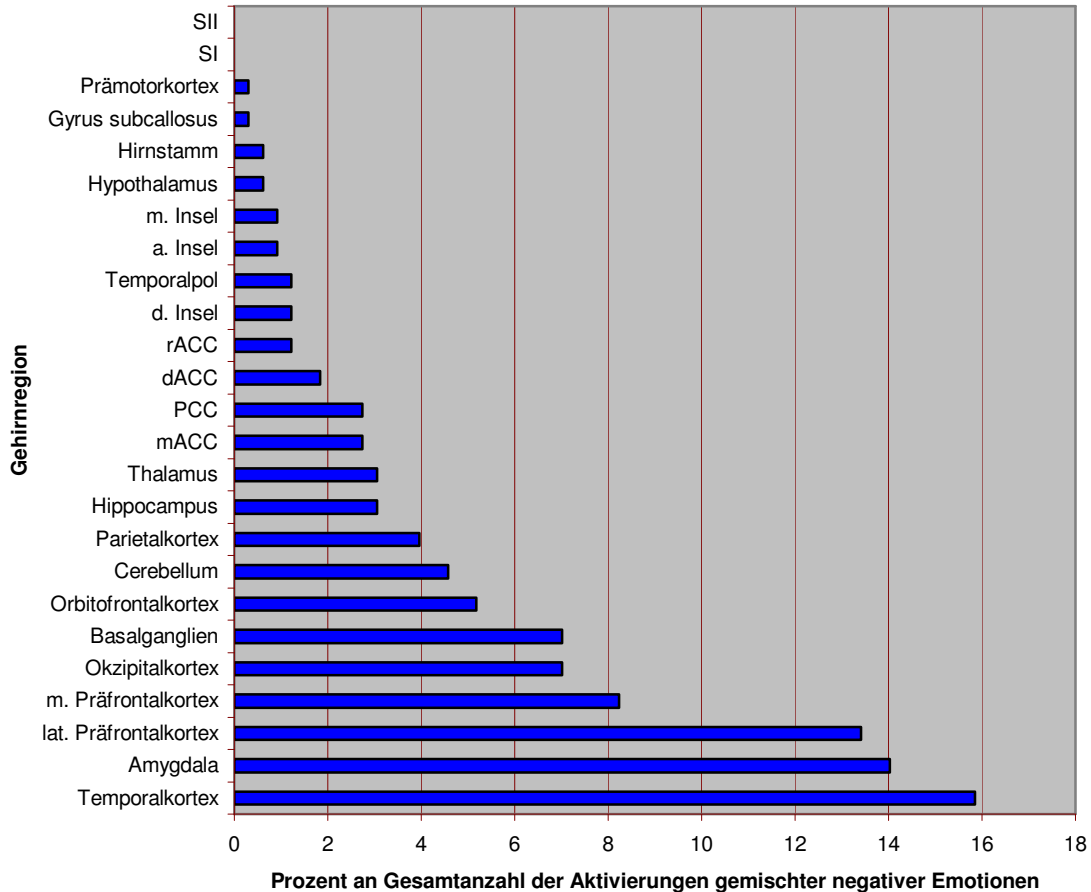
**Tabelle 6:** Ergebnisse des Vergleichs Traurigkeit vs. Schmerz

Gehirnregionen	Analyse 1: Mann-Whitney-U-Test p-Werte		Analyse 2 : Äquivalenztest	
	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>
<b>Amygdala</b>	0,060	0,496	nein	<b>ja</b>
<b>Thalamus</b>	0,887	<b>0,030</b>	<b>ja</b>	nein
<b>Orbitofrontalkortex</b>	0,497	-	nein	-
<b>m. Präfrontalkortex</b>	<b>0,001</b>	0,516	nein	nein
<b>rACC</b>	0,238	-	nein	-
<b>PCC</b>	0,769	-	nein	-
<b>p. Insel</b>	0,089	-	nein	-
<b>Temporalkortex</b>	0,195	0,830	nein	nein
<b>Parietalkortex</b>	1,000	0,189	nein	nein
<b>Okzipitalkortex</b>	0,518	0,060	nein	nein
<b>Basalganglien</b>	0,802	0,097	nein	nein
<b>Cerebellum</b>	-	0,930	-	nein
<b>Hirnstamm</b>	<b>0,033</b>	<b>0,040</b>	nein	-

#### 3.4.6. Mischung negativer Emotionen vs. Schmerz - 5. Vergleich

Bei den untersuchten Studien zeigten sich 37 Kontraste, die Aktivierungen durch Reize verschiedener negativer Emotionen auslösten und Koordinaten für die gesamte Aktivität und nicht für separate Emotionskontraste angaben. So wurde zum Beispiel allgemein die Verarbeitung negativer Affekte untersucht und diese anhand von angst- und wutauslösenden Bildern gemessen. Wichtig war hier die Auswahl der Artikel, die eine Mischung negativer Reize zur Emotionsauslösung benutzten und ein Ausschluss derjenigen Studien, die negative mit positiven Emotionen zusammen testeten. Die Ergebnisse ersterer Studien wurden hier zu einer Gruppe zusammengefasst, die als „Mischung negativer Emotionen“ bezeichnet wurde. Diese Kontraste resultierten in 328 Aktivierungsmaxima in 23 der für diese Arbeit festgelegten Hirnregionen. Abbildung 13 demonstriert die prozentuale Verteilung der Hirnregionen, in denen für diesen Vergleich Aktivierungen gefunden wurden. Es wird ersichtlich, dass drei Bereiche mit Abstand die häufigsten Aktivierungen aufweisen: der Temporalkortex, die Amygdala und der laterale Präfrontalkortex. Auch im medialen Präfrontalkortex, im Okzipitalkortex und in den Basalganglien wurden zahlreiche Aktivierungsmaxima in den hier untersuchten Studien berechnet.





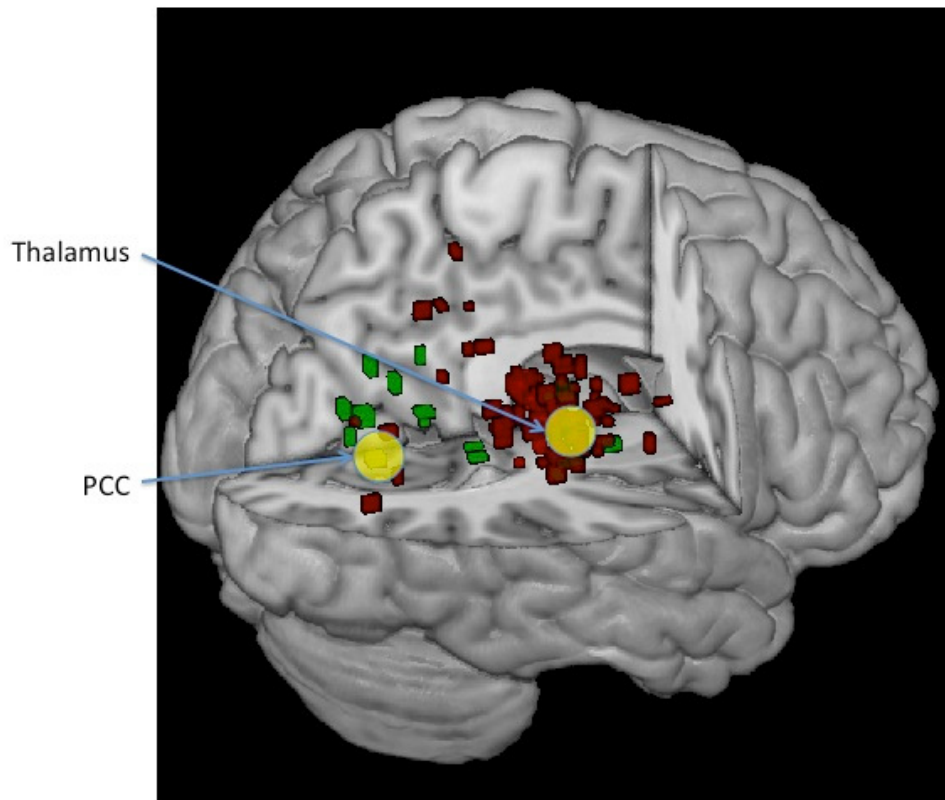
**Abb. 13:** Prozentuale Häufigkeit der Aktivierungen gemischter negativer Emotionen in verschiedenen Gehirnregionen gemessen an der Gesamtzahl der Aktivierungen dieses Vergleichs

Um die Durchführung statistischer Berechnungen zu ermöglichen, wurde zunächst ein Chi<sup>2</sup>-Test verwendet, der mit einem p-Wert oberhalb des Signifikanzniveaus keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl von Aktivierungskoordinaten fand und somit die Vergleichbarkeit von Schmerz- und Emotionsstudien belegte. Infolgedessen wurden die zwei Analysen durchgeführt und deren Ergebnisse in Tabelle 7 protokolliert. Der Mann-Whitney-U-Test ergab für sieben Hirnregionen einen p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Demnach zeigten sich im medialen Präfrontalkortex, im rechten lateralen Präfrontalkortex, im rostralen, medialen und dorsalen Anteil des ACC, im rechten Okzipitalkortex sowie im linken Clusterzentrum der Basalganglien signifikante Unterschiede in der Lokalisation von Verarbeitungszentren für Schmerz und gemischte negative Emotionen. Der Äquivalenztest resultierte für die Bereiche des rechten Thalamus und des PCC in Koordinatenabständen zum jeweiligen Clusterzentrum, die innerhalb des definierten Konfidenzintervalls lagen. Somit wird für diese zwei

Gehirnbereiche eine neuronale Verarbeitung von Schmerz und gemischten negativen Emotionen in identischen Zentren angenommen.

**Tabelle 7: Ergebnisse des Vergleichs Mischung negativer Emotionen vs. Schmerz**

Gehirnregionen	Analyse 1: Mann-Whitney-U-Test p-Werte		Analyse 2 : Äquivalenztest	
	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>
<b>Amygdala</b>	0,680	0,299	nein	nein
<b>Hippocampus</b>	-	0,278	-	nein
<b>Thalamus</b>	0,373	0,392	nein	<b>ja</b>
<b>Orbitofrontalkortex</b>	0,064	0,100	nein	nein
<b>m. Präfrontalkortex</b>	<b>0,014</b>	0,146	nein	nein
<b>l. Präfrontalkortex</b>	<b>0,035</b>	0,108	nein	nein
<b>rACC</b>	<b>0,013</b>	-	nein	-
<b>mACC</b>	<b>0,008</b>	0,348	nein	nein
<b>dACC</b>	<b>0,018</b>	0,570	nein	nein
<b>PCC</b>	0,831	0,137	<b>ja</b>	nein
<b>a. Insel</b>	0,212	-	nein	-
<b>m. Insel</b>	-	0,167	-	nein
<b>p. Insel</b>	0,673	-	nein	-
<b>Temporalkortex</b>	0,112	0,548	nein	nein
<b>Parietalkortex</b>	0,188	0,762	nein	nein
<b>Okzipitalkortex</b>	0,121	<b>0,026</b>	nein	nein
<b>Basalganglien</b>	0,175	<b>0,039</b>	nein	nein
<b>Cerebellum</b>	-	0,551	-	nein



**Abb. 14:** Abbildung der Aktivierungen des Thalamus und des PCC für Schmerzstudien und Studien gemischter negativer Emotionen. In rot sind die Koordinaten der Schmerzstudien und in grün die der Studien gemischter negativer Emotionen dargestellt. Die gelben Kreise zeigen die berechneten Überlappungszentren.

#### 3.4.7. Summe aller Emotionsdaten vs. Schmerz - 6. Vergleich

Der sechste Vergleich dieser Arbeit beinhaltete die gesamte Datenmenge der hier ausgewählten Schmerz- und Emotionsverarbeitungsstudien. Demnach werden 823 Aktivierungsmaxima aus Emotionsstudien mit 988 Aktivierungen aus Schmerzstudien verglichen. Der Chi<sup>2</sup>-Test belegte mit einem p-Wert von 0,201 oberhalb des Signifikanzniveaus eine Vergleichbarkeit der Datenmenge. Die Häufigkeitsverteilung der Emotionskoordinaten wurde in Abbildung 2 aufgelistet und im Textabschnitt 3.2. ausführlich behandelt. Die Anzahl und Verteilung der Schmerzaktivierungen ist Abbildung 3 zu entnehmen und wurde im Textabschnitt 3.3. beschrieben.

Die berechneten Ergebnisse der durchgeführten statistischen Analysen wurden in Tabelle 8 aufgelistet. Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich für die Regionen des medialen Präfrontalkortex, des rechten lateralen Präfrontalkortex, der linken anterioren (BA 13)

Insel, der linken medialen Insel, der linken Basalganglien und beiden Clusterzentren des Thalamus ein p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus. Somit besteht die neuronale Datenverarbeitung in diesen Bereichen innerhalb unterschiedlicher Zentren und kann als signifikant unterschiedlich betrachtet werden. Die Durchführung der zweiten Analyse, des Äquivalentstests, resultierte in 10 Clusterzentren verschiedener Hirnregionen, bei denen Äquivalenz angenommen werden kann. Die rechte Amygdala, der rostrale und mediale ACC, der PCC, die rechte anteriore Insel (BA 13), der rechte Temporalkortex (BA 22), der linke Parietalkortex sowie der linke Okzipitalkortex erfüllen die festgelegten Signifikanzkriterien. Daher befinden sich die Koordinaten dieser Hirnregionen für den Vergleich aller Schmerz- und Emotionsdaten mit dem festgelegten 90%-Konfidenzintervall jeweils innerhalb desselben Überlappungsgebietes im Umkreis eines Clusterzentrums.

**Tabelle 8: Ergebnisse des Vergleichs Summe aller Emotionsdaten vs. Schmerz**

Gehirnregionen	Analyse 1: Mann-Whitney-U-Test p-Werte		Analyse 2 : Äquivalenztest	
	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>
<b>Amygdala</b>	0,225	0,672	<b>ja</b>	nein
<b>Hippocampus</b>	-	0,070	-	nein
<b>Thalamus</b>	<b>0,031</b>	<b>0,007</b>	nein	nein
<b>Orbitofrontalkortex</b>	0,304	0,317	nein	nein
<b>m. Präfrontalkortex</b>	<b>0,004</b>	0,111	nein	nein
<b>l. Präfrontalkortex</b>	<b>0,001</b>	0,090	nein	nein
<b>rACC</b>	0,569	0,348	<b>ja</b>	nein
<b>mACC</b>	0,880	0,696	<b>ja</b>	nein
<b>dACC</b>	0,227	0,663	nein	nein
<b>PCC</b>	0,908	0,865	nein	<b>ja</b>
<b>a. Insel</b>	<b>0,042</b>	0,377	nein	<b>ja</b>
<b>m. Insel</b>	0,315	<b>0,008</b>	nein	nein
<b>p. Insel</b>	0,426	0,890	nein	nein
<b>Temporalkortex</b>	0,376	0,662	nein	<b>ja</b>
<b>Parietalkortex</b>	0,382	0,059	<b>ja</b>	nein
<b>Okzipitalkortex</b>	0,844	0,080	<b>ja</b>	nein
<b>Basalganglien</b>	<b>0,014</b>	0,372	nein	<b>ja</b>
<b>Cerebellum</b>	-	0,859	-	<b>ja</b>
<b>Hirnstamm</b>	<b>0,015</b>	0,040	nein	nein

## 4. Diskussion

### 4.1. Überblick

Die vorliegende Arbeit versucht, mit Hilfe einer Metaanalyse über bildgebende Literatur Gehirnregionen zu identifizieren, in denen Schmerz- und Emotionsverarbeitungsprozesse in überlappenden Bereichen stattfinden. Hierzu erfolgte eine Literaturrecherche nach fMRT-Studien, die sich entweder mit Schmerz oder der Verarbeitung von negativen Affekten beschäftigten. Diesen Studien wurden stereotaktische Koordinaten im MNI- oder Talairach-Format entnommen und mit Hilfe eines Äquivalenztests verglichen. Daraus ergaben sich zwölf verschiedene Bereiche im Gehirn, in denen sich nach dieser Berechnung Schmerz- und Affektverarbeitung überlappen.

Über die Jahre haben zahlreiche bildgebende Studien, sowohl PET als auch fMRT-Darstellungen, ein solides Grundverständnis der generellen zentralnervösen Schmerzverarbeitung bewirkt (z.B. Peyron et al., 2000). Demzufolge wird das Schmerzsystem in ein mediales und einen laterales System unterteilt. Das mediale System besteht aus den medialen thalamischen Kernen, dem anterioren cingulären Kortex und der anterioren Insel und dient vorwiegend den affektiven Komponenten von Schmerzempfindungen. Der laterale Teil der Schmerzverarbeitung hingegen kontrolliert hauptsächlich räumliche Orientierungsprozesse und Intensitätswahrnehmungen und erfolgt vorwiegend in lateralen Thalamuskernen, aber auch im primären und im sekundären somatosensorischen Kortex (Andersson et al., 1997; Bushnell et al., 1999; Derbyshire, 1999; Vogt und Sikes, 2000; Youell et al., 2004).

Auch mit der zerebralen Verarbeitung negativer Emotionen beschäftigte man sich in den letzten Jahren ausführlich. Demzufolge stellen die Amygdala, die Inselrinde, der medial frontale und präfrontale Kortex und der anteriore cinguläre Kortex einen entscheidenden Komplex in der Verarbeitung von emotionalen Prozessen dar (Phan et al., 2004; Phan et al., 2002). Außerdem haben Metaanalysen der aktuellen bildgebenden Literatur gezeigt, dass noch weitere Regionen im menschlichen Gehirn während emotionaler aber auch schmerzverarbeitender Prozesse aktiv sind. Daher wurde eine Auswahl von 25 verschiedenen Gehirnregionen (angelehnt an Phan et al., 2002) getroffen, für die Koordinaten aus den ausgewählten Studien extrahiert wurden.

In verschiedenen Studiendesigns wurde wiederholt versucht, je nach Fragestellung möglichst nur einen spezifischen Aspekt einer emotionalen oder schmerzhaften

Stimulation durch Gehirnaktivität sichtbar zu machen. Jedoch ist dieses Vorhaben oft schwer zu realisieren, und so können Koordinaten nicht unbedingt nur exakt einem Aspekt (wie z.B. Empfindung von Angst) zugeordnet werden. Durch methodische Schwierigkeiten und auch durchaus unterschiedliche und subjektive Reaktionen der Probanden auf die dargebotenen Reize liegt es nahe, dass bei der Schmerzverarbeitung z.B. auch affektive Komponenten oder Erinnerungen an bereits erfahrene Schmerzerlebnisse in die gemessene Gehirnaktivität mit einfließen. Zerebrale Verarbeitungsmechanismen aktivieren meist ganze Ketten verschiedener Hirnregionen, und daher stellt die Metaanalyse ein sinnvolle Variante dar, zum Verständnis diverser Verschaltungsmustern beizutragen.

Denn die Netzwerke für Schmerz- und Emotionsverarbeitung im menschlichen Gehirn zeigen Überlappungen (vgl. Tabelle 2), welche bereits in zahlreichen Studien belegt wurden (Kober et al., 2008; Vogt, 2005; Youell et al., 2004). Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt, entsprechend der hier formulierten Hypothese, primär auf drei Gehirnregionen: der Inselrinde, dem anterioren cingulären Kortex und dem Präfrontalkortex. Demzufolge sollten zumindest in diesen drei multifunktionellen Bereichen des Gehirns signifikante Überlappungen von Aktivierungen beim Vergleich der Verarbeitung negativer Emotionen und Schmerz gefunden werden. Dies bestätigte sich für die anteriore Region der Inselrinde und für den anterioren cingulären Kortex. Für den Präfrontalkortex konnte in dieser Arbeit kein Zentrum gleicher Aktivität für Schmerz und negativen Affekt aufgezeigt werden.

Für die psychosomatische Schmerzforschung spielt der Vergleich von Traurigkeit- mit Schmerzstudien eine zentrale Rolle. Ähnliche oder gar identische Verarbeitungen von Traurigkeits- und Schmerzsignalen könnten neues Licht auf physische Symptome bei Erkrankungen wie Depressionen werfen und eventuell sogar zu deren Erklärung beitragen. In dieser Arbeit konnte ein Zentrum für überlappende Gehirnaktivität während Schmerz- und Traurigkeitgeschehen nur im Bereich des Thalamus gefunden werden. Allerdings war die Anzahl der Studien, die Traurigkeit als separaten Kontrast analysierten, sehr gering und somit basieren diese Ergebnisse auf längst nicht so vielen Daten wie die Ergebnisse für den allgemeinen Vergleich von negativen Emotionen und Schmerz. Zukünftige Arbeiten werden die hier vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf Verarbeitung isolierter Emotionen (z.B. nur Traurigkeit) erweitern müssen. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit in Zusammenhang mit aktueller Literatur betrachtet und jede Hirnregion, in der Überlappungen auffindbar waren, ausführlich diskutiert.

## 4.2. Anteriorer cingulärer Kortex

Die durchgeführten Äquivalenztests ergaben für den ersten Vergleich (Angst vs. Schmerz) drei Zentren, in denen sich die gesammelten Aktivierungen überlappten: im anterioren, im medialen und im dorsalen ACC. Für Vergleich 6 (alle Emotionsdaten vs. Schmerz) zeigen sich Überlappungen der Verarbeitungsprozesse im anterioren und im medialen Bereich des ACC, nicht jedoch im dorsalen Teil. Beim Vergleich der restlichen Emotionsdaten (aus Traurigkeit-, Wut- und Ekelstudien) mit den Schmerzaktivierungen konnten keine Gemeinsamkeiten innerhalb des ACC nachgewiesen werden.

Der ACC gehört zum limbischen System. Sein Aufbau, seine verschiedenen Funktionen und seine Verbindungen zu anderen Gehirnregionen beschäftigen seit Jahren die internationale Forschung. Er nimmt eine Schlüsselrolle für Schmerz- und auch Emotionsverarbeitung ein. Der ACC besteht hauptsächlich aus multifunktionalen Neuronen und kann daher sowohl auf schmerzhaft als auch auf andere sensorische Reize reagieren (Vogt, 2005). Außerdem gehören kognitive Fähigkeiten, Gedächtnisintegration, Lernen und Affektverarbeitung zu seinen Aufgaben. Hier wird hauptsächlich auf die Mitwirkung des ACC bei der Nozizeption und der Emotionswahrnehmung eingegangen.

Wiederholt haben verschiedenste Studien die Wichtigkeit des ACC für emotionale Wahrnehmungsprozesse und Regulierungsvorgänge belegt (Asami et al., 2008; Drevets et al., 1998; Hornak et al., 2003). Demnach spielt der ACC bei Krankheiten mit Symptomen der Affektkontrolle wie z.B. Panikstörungen (Asami et al., 2008), posttraumatisches Stresssyndrom (Hamner et al., 1999) oder Depressionen (Johansen-Berg et al., 2008) eine entscheidende Rolle. Ebenso hat die Funktion des ACC auf die reguläre Schmerzwahrnehmung (Hutchison et al., 1999; Rolls et al., 2003) wie auch für die Regulation chronischer Schmerzen (Wei und Zhuo, 2008; Zhao et al., 2006) wichtige Auswirkungen.

Mit der Zeit wurden mehrere räumliche Klassifizierungen des ACC vorgeschlagen. Vogt et al. (2003) teilten den ACC ihren Funktionen entsprechend in zwei Hauptbereiche ein. So entspricht der einen Hälfte die kognitive Verarbeitung und der anderen die Regulation emotionaler Prozesse. Rolls und Kollegen (2003) wiesen stärkere Aktivierungen für Schmerzreize im dorsalen Teil des ACC nach und assoziierten den rostralen Bereich mit nicht-schmerzhaften Reizen wie angenehmen Berührungen. Im Jahre 2005 schlugen Vogt et al. das Modell eines viergeteilten cingulären Kortex vor, das eine anteriore, eine midcinguläre, eine posteriore und eine retrospleniale Komponente beinhaltet. Demnach kann der anteriore cinguläre Kortex weiter in einen subgenualen und einen prägenualen

Anteil und der midcinguläre Kortex in einen anterioren und einen posterioren Bereich unterteilt werden. Für die hier vorliegende Arbeit wurde der ACC in ein rostrales, ein mediales und ein dorsales Areal unterteilt, und für jeden Bereich wurden separat Koordinaten aus der Literatur zugeordnet.

Hinsichtlich der hier gezeigten Ergebnisse lagen die errechneten MNI-Koordinaten für das gemeinsame Zentrum von Angst- und Schmerzverarbeitung entsprechen für den rostralen Teil  $x = -3$ ,  $y = 51$ ,  $z = 9$ , für den medialen Bereich  $x = -4$ ,  $y = 23$ ,  $z = 29$  und im dorsalen ACC liegt das Zentrum der Überlappung bei  $x = 2$ ,  $y = 4$ ,  $z = 31$ . Unter experimentellen Bedingungen kann bei schmerzhaften Stimulationen nicht nur die Wahrnehmung des Schmerzes unabhängig von emotionalen Einflüssen ausgelöst werden. Zusätzlich spielen oft auch Angstkomponenten eine Rolle und die Angst als solche gilt als wichtiger Faktor für das Erlernen von Schmerzantwort und Schmerzabwehrverhalten und deren Kodierung im Gedächtnis. Der ACC übernimmt außerdem Aufgaben im Bereich der Erwartungshaltung und der Aufmerksamkeit (Aarts et al., 2008; Bush et al., 2000). Diese beiden Funktionen sind entscheidend für die Verarbeitung von sowohl Schmerz als auch Angst. Daher liegen ähnliche zerebrale Verarbeitungsprozesse für Angst- und Schmerzempfinden nahe. Beim Vergleich aller Emotionsdaten mit den gesammelten Schmerzkoordinaten ergab sich ein rostrales Zentrum mit den MNI-Koordinaten  $x = -1$ ,  $y = 45$ ,  $z = 8$  und ein Zentrum im medialen ACC mit  $x = 1$ ,  $y = 20$  und  $z = 34$ .

Auf zytoarchitektonischer Ebene besteht der ACC aus Schichten verschiedenster Neurone. So erhalten z.B. Nervenzellen der Schicht II - III sensorische Afferenzen vom Thalamus, der eine wichtige Rolle in der Schmerzverarbeitung spielt. Ebenso weist der ACC besonders im medialen Anteil (Vogt und Pandya, 1987) Verbindungen mit der Amygdala auf, die auf seine entscheidende Funktion in der affektiven Verarbeitung von Angst auslösenden Reizen hinweisen (Zhuo, 2007). Vogt et al. (2005) fanden heraus, dass der dorsale ACC in Zusammenarbeit mit dem posterioren cingulären Kortex (PCC) eine wichtige Komponente des Schmerzverarbeitungssystems darstellt, allerdings nicht für emotionale Prozesse zuständig sei. In dieser Metaanalyse wurden dennoch im Bereich des dorsalen ACC und des PCC neben Schmerzaktivierungen auch Aktivierungen aus Studien über negative Emotionswahrnehmung gefunden. Im Bereich des dorsalen ACC wurde ein Überlappungszentrum speziell für die Verarbeitung von Angst und Schmerz berechnet, allerdings nicht für die anderen untersuchten negativen Emotionen oder den Vergleich des kompletten Datensatzes.



Für die Interpretation der überlappenden Aktivität von Angst- und Schmerzverarbeitung im dorsalen ACC muss berücksichtigt werden, dass Angst ein sehr komplexes emotionales Geschehen darstellt und nicht als simpler emotionalen Zustand betrachtet werden kann. Wissenschaftler haben vielfach versucht, für jeden einzelnen Gefühlszustand ein eigenes Verarbeitungsmuster zu identifizieren. Bildgebende Studien scheitern oft an den Schwierigkeiten dieses Vorhabens und bislang konnte keine der Basisemotionen wie Angst, Wut, Traurigkeit, Ekel oder Freude gänzlich unabhängig von anderen Wahrnehmungen und Integrationsvorgängen dargestellt werden. Anstatt diverse Unterschiede in Verarbeitungsmustern herauszustellen, sollte sich die Forschung auch auf Ähnlichkeiten konzentrieren, um ein ganzheitliches Verständnis von emotionaler Wahrnehmung zu erhalten. In einer aktuellen Metaanalyse versuchten sich Kober et al. (2008) von der Einteilung in „Basisemotionen“ zu distanzieren und untersuchten bildgebende neurologische Studien verstärkt unter einem allgemeinen Gesichtspunkt. Ihr Ziel bestand darin, eine Konstanz in den Verteilungsmustern von Aktivierungen im Gehirn festzustellen

Die hier errechneten Überlappungen von Gehirnaktivitäten weisen auf eine Verbindung von affektiver und nozizeptiver Verarbeitung im rostralen, medialen und auch im dorsalen ACC hin. Diese Verbindung könnte in der kognitiven Komponente beider Wahrnehmungen liegen. Zum Beispiel ist ein Abrufen von Gedächtnisinhalten vielfach als Funktion des ACC diskutiert worden (Cabeza und Nyberg, 2000). Vielleicht kann aber auch Angst im Vergleich mit den anderen „Basisemotionen“ eine spezielle Position zugewiesen werden. Das Abrufen des Gedächtnisspeichers und das Folgen einer logischen Handlungsweise müssen möglichst schnell als Antwort auf eine Angst auslösende Situation erfolgen, um mögliche Gefahr abzuwenden. Demnach muss der Verarbeitungsprozess für Angst im Gegensatz zu dem anderer Emotionen vergleichsweise schnell erfolgen, was eine Parallele zur relativ schnellen neuronalen Schmerzverarbeitung darstellt.

### **4.3. Posteriorer cingulärer Kortex**

Der Äquivalenztest aus den Daten von Vergleich 5 (Mischung verschiedener negativer Emotionen vs. Schmerz) ergab ein Überlappungszentrum innerhalb des PCC mit folgenden MNI-Koordinaten:  $x = 5$ ,  $y = -56$ ,  $z = 13$ . Zusätzlich ließ sich für den Vergleich

6 (alle Emotionsdaten vs. Schmerz) eine signifikante Ähnlichkeit der Koordinaten errechnen und im Zentrum mit  $x = 2$ ,  $y = -56$  und  $z = 13$  konzentrieren. Dieser Vergleich schloss alle Emotionsdaten mit ein. Da die Region des PCC in vielen Studien nicht aktiviert war, konnten nicht genügend Daten gesammelt werden, um Vergleiche einzelner Emotionen mit Schmerzdaten zu ermöglichen. Demnach entsprach die Datenauswahl für Vergleich Nr. 5 in diesem Fall fast dem 6. Vergleich.

Der posteriore cinguläre Kortex (PCC) gehört ebenfalls zum medialen limbischen System und beteiligt sich sowohl an schmerzhafter als auch an nicht-schmerzhafter Reizwahrnehmung. Der PCC wird als wichtige Struktur für Leistungen, die räumliche Orientierung benötigen, und ebenso für die Abfrage des Gedächtnisses beschrieben (Ries et al., 2006; Sugiura et al., 2005; Vogt et al., 2006). Außerdem wird die Funktionsfähigkeit dieser Gehirnregion mit frühen Stadien der Alzheimer Erkrankung assoziiert (Zhang et al., 2008). Kober et al. (2008) schreiben dem PCC eine Umschaltfunktion zu, die durch seine engen neuronalen Verknüpfungen mit dem ACC, dem Präfrontalkortex, dem ventralen Striatum, der medialen Inselrinde und dem Hippocampus ermöglicht wird.

Vogt (2005) beschrieb den PCC als eine vorbereitende Station („emotional pre-processor“) für die Verarbeitung emotionaler Wahrnehmung. Seine Aufgabe bestehe darin, die Entscheidung zu treffen, welche Informationen mit emotionalem Inhalt zum anterioren cingulären Regionen weitergeleitet werden sollten. Dies geschehe je nach persönlicher Erfahrung und Wertung der jeweiligen Situation. Da die hier vorliegenden Ergebnisse ein gleiches Zentrum innerhalb des PCC für negative Affekt- und Schmerzverarbeitung nahelegen, könnte diese Gehirnregion nicht nur die vorbereitenden Maßnahmen der Emotionswahrnehmung, sondern auch solche für das Schmerzempfinden und eine adäquates Antwortverhalten auf Schmerzreize treffen. Der cinguläre Kortex spielt eine zentrale Rolle im Abwehrverhalten als Reaktion auf einen entsprechenden Schmerzreiz. Demnach könnte dem PCC die Rolle zufallen, die Wichtigkeit eines spezifischen Schmerzreizes zu eruieren. Weiterhin könnte er sogar für die Entscheidung zuständig sein, diesen Reiz mit einer affektiven Komponente oder Gedächtnisinhalten zu verknüpfen.

#### 4.4. Amygdala

Ein besonderer Fokus liegt in der internationalen Hirnforschung auf der Amygdala, eine der bis dato am häufigsten untersuchten Regionen des menschlichen Gehirns. Dennoch konnte ihre Funktion in der Regulation von Emotionswahrnehmung und -erfahrung bislang noch nicht vollständig geklärt werden.

Die errechneten Ergebnisse weisen für drei verschiedene Vergleiche ein Zentrum überlappender Aktivierungen in der Amygdala auf: Vergleich 2 (Wut vs. Schmerz), Vergleich 4 (Traurigkeit vs. Schmerz) und Vergleich 6 (alle Emotionsdaten vs. Schmerz). Das errechnete Zentrum für den Vergleich von Wut und Schmerz besitzt dabei die Koordinaten  $x = -22$ ,  $y = -2$  und  $z = -18$ , das Traurigkeit-Schmerz Zentrum  $x = -22$ ,  $y = -5$  und  $z = -16$  und für den Vergleich aller Daten ergaben sich die Koordinaten  $x = 20$ ,  $y = -4$  und  $z = -5$ .

Die Amygdala kann in mehrere Unterregionen aufgeteilt werden und steht durch ein komplexes Netzwerk aus Efferenzen und Afferenzen mit zahlreichen Hirnregionen wie den Thalamuskernen, den präfrontalen und orbitofrontalen Regionen, dem cingulären Kortex, dem Striatum und dem Hippocampus in Verbindung. Angesichts der Tatsache, dass die Amygdala einen derart komplexen Aufbau aus heterogenen Kernen aufzeigt, ist ihr Mitwirken in multiplen Aufgabenbereichen der Verarbeitung biologisch relevanter Reize unabhängig ihrer Wertigkeit nicht verwunderlich (Hamann et al., 2002). Ein besonderes Augenmerk wurde vielfach auf die Rolle der Amygdala für die Entstehung und Verarbeitung von Angst gelegt (de Gelder et al., 2004; LeDoux, 2000).

Allerdings stellt Angst nicht die einzige Aufgabe dieser Hirnregion im Sinne affektiver Reizwahrnehmung dar. Patienten mit beidseitigen Amygdalaschäden weisen eingeschränktes Erkennungsvermögen negativer Gesichtsausdrücke auf. Dabei handelt es sich nicht nur um ängstliche Gesichter, sondern um den Ausdruck verschiedenster negativer Emotionen (Adolphs et al., 1999). Mittlerweile wurde in der Literatur die Rolle der Amygdala vielfach von einer hauptsächlich Angst verarbeitenden Struktur auf ein breiteres Funktionsspektrum ausgeweitet. Demnach steht die Wahrnehmung weiterer negativer Emotionen wie Traurigkeit, Ekel und Wut unter ihrem Einfluss. Aber auch für positive Emotion wie Freude spielt die Amygdala eine entscheidende Rolle (z.B. Whalen et al., 1998). Allgemein führt die Erfahrung negativer Reize zu einem intensiverem Gefühlserleben als das Erleben positiver Reize (Ito et al., 1998). Außerdem zeigen Ergebnisse bildgebender Studien aus der Hirnforschung, dass auf negative Stimuli eine

verstärkte Antwort mit höherer Gehirnaktivität folgt. Dementsprechend wurde auch im Bereich der Amygdala stärkere Aktivierung durch negative Emotionsreize erzielt. Allerdings bleibt bislang ungeklärt, ob diese Intensitätszunahme auf Grund der emotionalen Wertigkeit oder eben auf Grund der intensiveren Wahrnehmung, die mit negativen Denkinhalten assoziiert ist, erfolgt.

Außerdem entstehen Amygdalaaktivierungen vorzugsweise während der Präsentation neuer Reize. Denn sie unterliegen starken Gewöhnungsmechanismen (Fischer et al., 2003). Aus diesem Grund wird angenommen, dass die Amygdala unbekannte Reize ortet und bevorzugt mit dem Ziel verarbeitet, die Aufmerksamkeit zu steigern. Nach diesem Modell könnten möglichst viele Informationen über unbekannte Wahrnehmungen erhalten werden und ein sinnvolles Antwortverhalten könnte richtig durchgeführt und abgespeichert werden (Barrett et al., 2007).

Weiterhin hat die Amygdala großen Einfluss auf die Koordination und das Abrufen gespeicherter Gedächtnisinhalte mit affektivem Inhalt, und sie evaluiert zudem unbewusste sensorische Eindrücke, die mit dem Belohnungssystem assoziiert sind (Cunningham et al., 2004). Demzufolge kann angenommen werden, dass die Amygdala Emotionen nicht isoliert verarbeitet, sondern in Zusammenarbeit mit höheren kortikalen Zentren und dem limbischen System agiert. Eine einfache Affektwahrnehmung existiert so gesehen nicht, sondern es entsteht ein Gesamteindruck, der die Wertung des Reizes, Gedächtnisinhalte, sensorische Wahrnehmung sowie Lernvorgänge miteinander verknüpft.

Neben ihrer Schlüsselrolle für die Emotionsverarbeitung beteiligt sich die Amygdala auch an der Weiterleitung und Wahrnehmung von Schmerzen. Bildgebende Schmerzstudien des menschlichen Gehirns haben wiederholt Aktivierungen, ausgelöst durch verschiedenste Schmerzreize, in dieser Gehirnregion dokumentiert. Schneider et al. (2001) berichteten über eine Konzentration von Amygdalaaktivierungen innerhalb der rechten Hemisphäre. Sie interpretieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass diese Aktivität die affektiven Komponenten von vaskulären Schmerzen widerspiegeln. Sowohl durch schmerzhaft Reizung der Haut mit einer Wärmequelle (Becerra et al., 1999; Bingel et al., 2002), als auch durch schmerzhaft kolorektale Distension (Bonaz et al., 2002) ließ sich gesteigerte Amygdalaaktivierung auslösen. Dennoch existieren zahlreiche bildgebende Schmerzstudien, die keine Aktivierung im Bereich der Amygdala nachweisen konnten. Eine Erklärung dafür könnte die teilweise unzureichende Auflösung von MRT-Geräten darstellen, die für solche Studien herangezogen wurden.

Neben der rein nozizeptiven Komponente in der Schmerzwahrnehmung existiert auch eine eher affektive Ebene. Auf dieser beruhen z.B. das Leiden und die Angst vor Schmerzen. Die Amygdala besitzt starke und vielfache Verbindungen zum anterioren cingulären Kortex, der eine wichtige Rolle für Regulationsmechanismen von Affektkomponenten übernimmt. Neugebauer et al. (2004) fanden heraus, dass die Amygdala sowohl für die Verstärkung als auch die Unterdrückung von Schmerzempfindungen und Schmerzantwortverhalten zuständig ist. Sie interpretierten ihre Funde dahingehend, dass die Reaktion der Amygdala vom Kontext der Situation, vom emotionalen Zustand der jeweiligen Person, von der Schmerzsituation an sich und vom Level der Aktivität innerhalb der Amygdala abhinge.

Bei den errechneten Überlappungskordinaten fällt auf, dass die Zentren der einzelnen Emotionsvergleiche, also Wut und Traurigkeit, in der linken<sup>6</sup> Amygdala liegen, wobei bei einem Vergleich aller Daten ein Überlappungszentrum innerhalb der rechten Hemisphäre gefunden wurde. Keightley et al. (2003) beschrieben eine verstärkte Beteiligung der linken Amygdala an Prozessen der Gesichtswahrnehmung und eine entscheidende Rolle der rechten Amygdala für die Konditionierung von Antworten auf Angstempfinden. Betrachtet man Studien über Gehirnläsionen zeigt sich, dass beeinträchtigte Gesichtererkennung vermehrt beschrieben wird, wenn es sich bei der geschädigten Region eher um die linke als um die rechte Amygdala handelt (Adolphs et al., 1995). Allerdings wird die rechte Amygdala mit raschen Gewöhnungsprozessen nach Präsentation von emotionalen Stimuli assoziiert, während die linke eher andauernde Aktivierung aufweist. Die Reaktionen der linken Seite auf negative Reize sind im Gegensatz zu positiven signifikant stärker ausgeprägt (Wright et al., 2001). Zusammen könnten diese Ergebnisse auf unterschiedliche Verarbeitungsmechanismen der Amygdala in beiden Hemisphären hinweisen. Die rechte Seite könnte mittels rascher Gewöhnungsvorgänge und ihrem Aufgabenbereich in der Konditionierung von Angsterleben und Antworten auf Angstempfinden eine wichtige Rolle dabei spielen, die Aufmerksamkeit während der Wahrnehmung unbekannter emotionaler Reize, auch der von affektiven Schmerzkomponenten, zu steigern. Die Aufgabe der linken Seite könnte anhand der andauernden Aktivierung und der Spezialisierung auf emotionale Gesichtswahrnehmung (vor allem für negative Emotionen) als koordinativ bezeichnet werden. Die linke Amygdala stünde demnach in einer zentralen Position zur Koordination verschiedenster Gehirnareale untereinander, die während bestimmter

---

<sup>6</sup> bei MNI-Koordinaten bedeuten negative x-Werte eine Position in der linken Hemisphäre des menschlichen Gehirns, positive x-Werte in der rechten.

Verarbeitungsprozesse für negative affektive Stimuli, aber auch für Schmerz gemeinsam agieren.

Die Beteiligung verschiedener Amygdalaregionen an Schmerz- und auch Emotionsverarbeitung wurde wiederholt in bildgebenden Studien belegt. Auch ihre Einteilung in verschiedene Kerngebiete wurde in der Literatur detailliert erfasst. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen Überlappungen der Gehirnaktivitäten, die durch neuronale Verarbeitungsprozesse für Schmerz und negative Emotionen entstehen, innerhalb des gleichen Kerngebiets der Amygdala vermuten. Da die Amygdala eine sehr wichtige Struktur in Verarbeitungskreisläufen von Schmerz und Affekt darstellt, weisen diese Ergebnisse auf die Notwendigkeit einer ganzheitlichen Betrachtungsweise zerebraler Prozesse hin. Um Verbindungen und Interaktionen der Regionen des menschlichen Gehirns untereinander verstehen zu können, werden noch viele weitere Studien und neue Studiendesigns vonnöten sein.

#### **4.5. Insel**

Die Berechnung der Daten dieser Metaanalyse ergab ein Zentrum überlappender Aktivität im Bereich der anterioren Insel in der rechten Hemisphäre. Dieses Ergebnis beruht auf den Vergleich Nummer 6 (alle Emotionsdaten vs. Schmerz) und weist für das errechnete Zentrum die MNI-Koordinaten  $x = 38$ ,  $y = 20$  und  $z = 2$  auf.

Die Inselrinde, auch der „fünfte Lappen des Gehirns“ genannt, liegt im Zentrum des menschlichen Gehirns unter dem Sulcus lateralis und wird vom Operculum parietale, frontale und temporale bedeckt. Sie lässt sich grob in einen anterioren, einen mittleren und einen posterioren Bereich unterteilen. Die Insel besitzt eine Vielzahl an neuronalen Verschaltungen mit verschiedensten Hirnregionen. So ist sie z.B. mit dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex, dem anterioren cingulären Kortex, der Amygdala, dem Hippocampus, dem präfrontalen Kortex, dem superioren Temporalkortex, dem Temporalpol, dem orbitofrontalen Kortex, dem frontalen und parietalen Operculum, dem primären auditorischen Kortex und dem Motorkortex verbunden (Augustine, 1996). In Anbetracht dieser enormen Anzahl von Verschaltungsmöglichkeiten erklärt sich eine mögliche funktionelle Vielfalt von selbst. Viele Studien haben die Bedeutung der Insel für die zerebrale Verarbeitung von Schmerz, Emotionen, viszeralen Funktionen, Bewegung, Gleichgewicht, Temperatur und Sprache

herausgearbeitet (Craig, 2002; Nagai et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit werden speziell die emotionalen und nozizeptiven Verarbeitungsprozesse betrachtet und analysiert.

Im Rahmen der Erforschung emotionaler Wahrnehmung wurde der Insel mehrfach eine Sonderrolle bei der Verarbeitung der Empfindung von Ekel beigemessen (Jabbi et al., 2008; Phillips et al., 1997; Stark et al., 2007). Aber Ekel allein stellt nicht die einzige Aufgabe der Insel im Bereich der Emotionsverarbeitung dar. Eine Vielzahl aktueller Studien berichtet über Inselaktivierungen während einer Präsentation mit sowohl positiven als auch negativen emotionalen Reizen. Das Empfinden von Freude, Wut, Angst, Traurigkeit und Ekel löste wiederholt Gehirnaktivität im Bereich der Insel aus (Damasio et al., 2000; Morris et al., 1999; Phillips et al., 1997). Andere Studien konzentrierten sich auf die Fähigkeit dieser Hirnregion, Emotionen mit kognitiven Prozessen und Verhaltensweisen zu vernetzen (Nitschke et al., 2006). Auch klinische Studien beschäftigen sich unter verschiedensten Aspekten mit der Insel. Patienten mit Angststörungen zeigen veränderte Funktionsfähigkeit ihrer Inselregion (Paulus und Stein, 2006). Zuvor wurde bereits eine veränderte Amygdalafunktion bei pathologischer Angstwahrnehmung beschrieben (Rauch et al., 2003). Da diese beiden Hirnregionen sehr eng miteinander verknüpft sind, kann auch die Insel für Erklärungsmodelle psychiatrischer Erkrankungen, die Affektwahrnehmung und -regulierung betreffen, herangezogen werden. Eine diesbezügliche Forschung beschreibt z.B. reduzierten zerebralen Blutfluss beidseitig im Bereich der Insel während Symptomprovokation bei Patienten mit Phobien oder Posttraumatischem Stresssyndrom (Rauch et al., 1997). Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit Panikstörungen GABAa-Rezeptoren in der rechten Inselrinde herunter reguliert worden sind (Malizia et al., 1998). Eine weitere Funktion der Insel besteht in der Wahrnehmung interozeptiver Signale, die eine emotionale Bedeutung besitzen (Critchley et al., 2004). Die Bedeutung von Interozeption liegt in der Wahrnehmung bzw. im bewussten Empfinden von Zuständen und Veränderungen im Körperinneren. Sie beinhaltet die Propriozeption, also Vorgänge, die mit Muskeln, Sehnen und Gelenken zusammenhängen sowie die Viszerozeption, die den Zustand innerer Organe wahrnimmt (wie z.B. Hunger, Durst, etc.). Betrachtet man nun die Tatsache, dass die Empfindung von Ekel mit viszeralen Komponenten einhergeht (wie z.B. Übelkeit), könnten teilweise Inselaktivierungen in Ekelstudien auf dem physischen Anteil von Emotionen beruhen. Forscher wie Schienle et al. (2002) oder Damasio et al. (2000) haben die Insel eher als eine Art allgemeinen Prozessor für

Emotionen betrachtet, und sie nicht speziell mit einer bestimmten affektiven Komponente in Zusammenhang gebracht. Diese Interpretation deckt sich mit der These, dass die Aufgabe der Insel in der Interozeption liegt und sie damit unsere inneren Veränderungen wahrnimmt - unsere Gefühle.

Nicht nur die Verarbeitung emotionaler Reize, sondern auch nozizeptive Vorgänge lösten in bildgebenden Hirnstudien vielfach Inselaktivierungen aus. Wager et al. (2004) wiesen unter Gabe einer Placebomedikation mit angeblich analgetischer Wirkung reduzierte Aktivität im schmerzverarbeitenden anterioren Teil der Insel nach. Eine andere Studie berichtete über Aktivierung der Inselregion von Probanden, während diese beobachteten, wie einer ihnen nahe stehenden Person Schmerzen zugefügt wurden (Singer et al., 2004). Die Empfindung von Schmerzen kann als Teil interozeptiver Wahrnehmung angesehen werden. Diese Ansicht konstruierte eine Verbindung zwischen Emotions- und Schmerzverarbeitung in der Inselrinde. Weiterhin kann die Schmerzwahrnehmung an sich in einzelne Komponenten zerlegt werden. Singer et al. (2004) haben verschiedene Schmerzkomponenten isoliert und fanden dadurch in posterioren Inselbereichen Aktivierungen während der sensorischen Schmerzwahrnehmung. Die affektive Schmerzkomponente, wie Erwartungshaltung und Angst, aktivierte eher die anteriore Insel.

Die errechneten Ergebnisse zeigen Überlappungen im vorderen Bereich der Insel wohingegen für den Bereich der mittleren und posterioren Insel kein Überlappungszentrum gefunden werden konnte. Diese Resultate stimmen mit den Ergebnissen aus aktuellen Studien überein (Singer et al., 2004). Eine Überlappung in posterioren Inselregionen hätte deren These widersprochen, dass dieser Teil speziell die sensorische Schmerzkomponente verarbeitet und nicht die affektive. Eine Verbindung von Emotions- und Schmerzverarbeitung innerhalb der Insel kann nach deren Ergebnissen nur im anterioren Teil, der Schmerzaffekte verarbeitet, möglich sein. Die hier gefundene Überlappung in der rechten anterioren Insel weist auf eine weitere Verbindungsstelle zwischen den Schaltkreise für Schmerzwahrnehmung wie auch dem Empfinden negativer Emotionen hin. Demnach werden sowohl Schmerz als auch Emotionen im gleichen Bereich der vorderen Insel verschaltet. Craig (2003) beschreibt Schmerz als eine homöostatische Emotion, wie auch Hunger, Durst, Juckreiz oder Temperaturwahrnehmung, die ein entsprechendes Antwortverhalten erfordert. Dieses Empfinden wird durch Interozeption mit Hilfe der rechten vorderen Insel hervorgerufen.



Außerdem berechnete sich für den Vergleich 2 (Wut vs. Schmerz) ein Clusterzentrum mit identisch lokalisierter Gehirnaktivität im Bereich der linken anterioren Insel. Allerdings berichteten Studien, die isoliert die zerebralen Prozesse von Wutverarbeitung erforschen, nicht oft über Aktivierungen im Bereich der Insel (siehe Tabelle 2). Demnach konnten für diese Analyse in der anterioren Insel nur eine kleine Anzahl von Aktivierungen gesammelt werden. Die Interpretation dieser Ergebnisse sollte folglich mit Bedacht geschehen.

Wiederholt wurde in der Forschung versucht eine systematische Lateralisierung von zerebralen Schmerz- oder Emotionsverarbeitungsprozessen nachzuweisen. Verschiedenste Thesen wurden im Laufe der Jahre zu dieser Frage aufgestellt. Einige Forschergruppen betrachten die rechte Hemisphäre als die dominante für Emotionswahrnehmung (z.B. Adolphs et al., 1996; Borod et al., 1998). Im Gegensatz dazu fand eine Metaanalyse, die 106 Emotionsstudien analysierte, keine Bestätigung für asymmetrische Verarbeitung emotionaler Reize. Sie berichteten über eine fast identische Anzahl von Aktivierungen innerhalb der rechten und linken Gehirnhälfte (Murphy et al., 2003). Zum selben Ergebnis kamen auch Wager et al. (2003) und Nitschke et al. (2006). Sie konnten keinen Anhalt für allgemeine Lateralisierungsvorgänge während der Verarbeitung emotionaler Inhalte feststellen. Nicht allgemein über das gesamte Gehirn betrachtet, sondern speziell nur für den Bereich der Insel, stellten Heinzl et al. (2005) während der Präsentation von negativen Bildern eine verstärkte Aktivität innerhalb der linken Inselregion fest. Andererseits zeigten viele bildgebende Studien auch eine Inselaktivität in der rechten Hemisphäre während der Wahrnehmung emotionaler Reize (Garrett und Maddock, 2006; Phan et al., 2004; Sambataro et al., 2006; Schäfer et al., 2005; Wright et al., 2004). Ebenso wurde in Schmerzstudien wiederholt über Aktivierungen in der rechten Insel berichtet (Binkofski et al., 1998; Carlsson et al., 2006; Helmchen et al., 2006; Singer et al., 2004). Den hier dargelegten Ergebnissen zufolge kann eine Verbindung von Affekt- und Schmerzverarbeitung in der vorderen Insel der rechten Hemisphäre angenommen werden.

Auch funktionelle Einteilungen der Insel wurden von Neurowissenschaftlern im Laufe der Zeit vorgenommen (Mesulam und Mufson, 1982a, b). Mit Bezug auf diese Arbeiten kann die Insel in einen anterioren agranulären und einen anterioren dysgranulären Teil, einen mittleren dysgranulären Teil und einen posterioren Abschnitt, der Anteile des somatosensorischen Kortex II und des parietalen Operculums mit einschließt, unterteilt werden. Demzufolge kann in der anterioren Insel zwischen einem ventralen agranulären

und einem superioren dorsalen dysgranulären Anteil unterschieden werden. Der agranuläre Inselanschnitt beinhaltet keine granulären Sternzellen. Ihm wird eine funktionelle Beteiligung bei der Verarbeitung von Zuständen des Körperinneren, wie Hunger, und deren Einschätzung in Bezug auf Bedrohungen oder Belohnungssituationen im Sinne des Selbstschutzes zugesprochen. Mesulam und Mufson beschreiben die Zytoarchitektur des dorsalen superioren dysgranulären Abschnitts der vorderen Insel als nicht komplett geschichtet, und ordnen ihn somit zwischen der agranulären Struktur des Paleokortex und dem vollständig entwickelten Neokortex ein. Auch funktionell steht dieser Teil zwischen der agranulären Insel, die in Hinsicht auf die Evolution eine alte Gehirnstruktur darstellt, und dem lateralen präfrontalen Kortex. Dessen Hauptaufgaben stellen die Kontrolle der Aufmerksamkeit und die Umwandlung unkoordinierter Impulse in spezifische Handlungspläne dar.

Auch für Erinnerungsprozesse spielt die anteriore Insel eine wichtige Rolle. Wager and Barrett (2004) zeigten in ihrer Metaanalyse, dass Emotionen, die durch Erinnerungsprozesse generiert werden, oftmals zu Aktivierungen im ventralen agranulären Bereich der Insel der linken Hemisphäre führen. Gleichzeitig finden diese Forscher keinen Hinweis auf Schmerzverarbeitung oder Aufmerksamkeitslenkung durch diesen Teil der anterioren Insel. Sie vermuten daher, dass dieser Bereich einen essentiellen Bestandteil für die Wahrnehmung afferenter homöostatischer Informationen zum Zweck subjektiver Evaluationsprozesse darstellt. Zusätzlich sehen Wager und Barrett die anterioren Inselregionen im Funktionsbereich der emotionalen Wahrnehmung eher mit allgemeinen Aufgaben betraut. Die dorsale anteriore Insel hingegen ist beteiligt an ganz gezielten Handlungsstrategien, um auf emotionale Eindrücke reagieren zu können, z.B. die Veränderung von einer falschen Antworthandlung in eine korrekte. Um Evaluationsmechanismen und Selbstverteidigung zu gewährleisten, sind beide Inselanteile vonnöten. Schmerzverarbeitung, Lenkung der Aufmerksamkeit sowie Gedächtnisleistungen werden dem dorsalen superioren dysgranulären Teil der anterioren Insel zugeschrieben. Diesen Ergebnissen zufolge ist eine getrennte Verarbeitung von Schmerz sowie dessen affektiven Komponenten und Emotionswahrnehmung an sich anzunehmen. Diese Erkenntnisse stehen im Widerspruch zu den hier beschriebenen Ergebnissen, die eine Überlappung von Aktivität durch Schmerz- und Emotionsprozesse in der rechten anterioren Insel vermuten lassen. Ebenso weisen die Ergebnisse von Craig (2003) dieser Hirnregion eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Schmerz als homöostatische Emotion zu.

#### 4.6. Thalamus

Drei Vergleiche wiesen Aktivitätsüberlappungen im Bereich des Thalamus auf: Vergleich 1 (Angst vs. Schmerz), Vergleich 4 (Traurigkeit vs. Schmerz) und Vergleich 5 (Mischung verschiedener negativer Emotionen vs. Schmerz). Für den Angstvergleich ergaben sich die Koordinaten  $x = -3$ ,  $y = -27$  und  $z = 12$ , für den Vergleich mit Traurigkeit  $x = -5$ ,  $y = -24$  und  $z = 11$  und das Zentrum für den Vergleich der gemischten negativen Emotionen konnte mit Hilfe der Koordinaten  $x = 11$ ,  $y = -14$  und  $z = 2$  lokalisiert werden.

Der Thalamus stellt eine paarige Struktur dar, die sich in der Mittellinie vereinigt und sich rostral im Diencephalon befindet. Eine generelle Einteilung kann in zwei Hauptregionen vorgenommen werden, den ventralen und den dorsalen Bereich des Thalamus. Beide Regionen bestehen aus einer großen Anzahl verschiedener Kerngebiete und weisen eine unterschiedliche Zytoarchitektur auf. Einzelne Kerngebiete besitzen funktionelle Spezialisierungen. Sie arbeiten in zahlreichen Verbänden zusammen und bilden insgesamt ein großes Netzwerk, behalten aber dennoch ihre spezielle Funktion (Edelman, 2000 Seite 44-45). Heidbreder and Groenewegen (2003) teilten den präfrontalen Kortex in verschiedene Untereinheiten auf und fanden zum Thalamus vor allem zu mediodorsalen thalamischen Kerngebieten primäre Verbindungen.

Sowohl funktionell als auch anatomisch lässt sich die Struktur des Thalamus zwischen der des Hirnstamms und der des Telencephalon anordnen. Der Thalamus besitzt durch seine Lage eine strategische Position für zerebrale Verarbeitungsmechanismen. Jegliche Informationen, die den Kortex erreichen, passieren thalamische Kerngebiete. Eine grobe Einteilung besagt, dass das hintere thalamo-kortikale System verschiedensten Wahrnehmungen dient, während sich das vordere hauptsächlich mit Planen und Handeln beschäftigt.

Der Thalamus wird häufig als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet, da er den weitaus wichtigsten Eingang zum Neokortex darstellt. Die Hauptfunktion des Thalamus, entsprechend seiner Lage, besteht darin, ankommende Informationen auf dem Weg zum Kortex zu filtern und anzupassen (Sherman und Guillery, 2006). Es erfolgt eine Umschaltung der Afferenzen auf die jeweiligen Kortexareale. Eine Anpassung der afferenten Informationen auf der Ebene der thalamischen Kerne ist effektiver und nützlicher, als wenn diese erst im Neokortex erfolgen würde. So können Aufmerksamkeit

und spezifisches Verhalten als Antwort auf äußere Reize optimal gelenkt werden. Der Thalamus kann somit als eine Art „Umschaltstation“ für den afferenten Informationsfluss des menschlichen Gehirns betrachtet werden (Sherman und Guillery, 2006). Diese Verschaltung findet mit Hilfe so genannter Relais-Zellen (Umschaltzellen) statt. Interneuronen können diese Relais-Zellen mittels GABA<sub>A</sub> hemmen, was einer Modifizierung zerebraler Informationen dient. Der Thalamus fungiert nicht nur als Zwischenschaltung in der Mitte von subkortikalem und kortikalem Informationsfluss, sondern kann auch im Sinne einer kortiko-thalamo-kortikalen Schaltung eine Verbindung zwischen verschiedenen kortikalen Arealen herstellen (siehe Byne et al., 2008). Hieraus lässt sich die Einbettung des Thalamus in ein komplexes kortikales Netzwerk erahnen. Seine Aufgabe im Bereich der Modifikation von sensorischen Reizen und deren Verarbeitung ist zum heutigen Tag nicht vollständig geklärt und wird auch in Zukunft weiter erforscht werden müssen.

Eine große Anzahl an Studien berichtete über Thalamusaktivität während der Wahrnehmung unterschiedlicher sensorischer Reize. Darunter fanden sich viele Schmerz- und auch Emotionsstudien (siehe Reviews von Peyron et al., 2000; Phan et al., 2002). In Schmerzstudien wurden oft Aktivierungen im Thalamus beider Hemisphären beschrieben. Dies würde eine globalere Funktion dieser Gehirnregion für die Schmerzverarbeitung nahelegen, da eine rein nozizeptive Reizverarbeitung eher eine einseitige, kontralaterale Aktivität erwarten ließe. Antworten des Thalamus auf Schmerzreize deuten auf Rekrutierung von Netzwerken hin, die sich mit diskriminativen Komponenten der Schmerzwahrnehmung oder Lenken der Aufmerksamkeit beschäftigen (Peyron et al., 2000). Außerdem zeigen sie die Verwendung des medialen Schmerzsystems (Sewards und Swards, 2002).

Allerdings besteht die Hauptaufgabe des Thalamus nicht in Schmerzverarbeitung, sondern er spielt zusätzlich eine große Rolle in der Wahrnehmung und Verarbeitung von verschiedenen Emotionen. Swards und Swards (2003) beschrieben seine Aufgabe im Bereich der Angstwahrnehmung und lokalisierten diesen Prozess ungefähr im paraventriculären und mediodorsalen Kerngebiet. Patienten mit Schädigungen im Bereich des Thalamus zeigten eine beeinträchtigte Wahrnehmungs- und Wiedererkennungsgabe von traurigen Gesichtern (Cheung et al., 2006). Bildgebende Studien des menschlichen Gehirns haben außerdem thalamische Aktivität während des Betrachtens von wütenden Gesichtern oder Szenen und Gesichtern, die Ekel ausdrücken, aufgezeigt (z.B. Kimbrell et al., 1999; Lane et al., 1997). Betrachtet man neuropathologische Studien, wurden

Patienten mit Läsionen im Bereich des Thalamus oft mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert, wie zum Beispiel Schizophrenie, die Fehlfunktionen im Bereich emotionaler Verarbeitung aufweisen (Byne et al., 2008).

In dieser Metaanalyse zeigten sich Thalamusaktivierungen aus vielen Schmerzstudien und zusätzlich solche, die in verschiedenen Emotionsstudien entstanden (siehe Tabelle 2). Die Überlappungen für Angst und Traurigkeit mit Schmerzdaten befinden sich in der linken Hemisphäre, wohingegen das Überlappungszentrum für den Vergleich von einer Mischung negativer Emotionen mit Schmerz im rechten Thalamus liegt. Für den Vergleich Traurigkeit vs. Schmerz zeigte sich zusätzlich zu der Überlappung im linken Thalamus eine signifikant unterschiedliche Verarbeitung auf der rechten Seite (siehe Tabelle 6).

Angesichts der Tatsache, dass sich die Verarbeitungsprozesse von negativem Affekt mit dem von Schmerzwahrnehmung in einem gemeinsamen Zentrum innerhalb des Thalamus überlappen, könnte diese subkortikale Hirnstruktur an der Entstehung von psychosomatischen Erkrankungen beteiligt sein. Betrachtet man den Thalamus als „Umschaltstation“ des Gehirns, wäre er durchaus in der Lage, bestimmte negative Gefühle oder auch die Empfindung von Schmerzen zu verstärken. Mit Hilfe seiner zahlreichen Vernetzungen zu präfrontalen Gehirnregionen könnte er die Aufmerksamkeit gezielt auf einen bestimmten Reiz lenken. In einer Studie mit Patienten die an Fibromyalgie (einem psychosomatischen Schmerzsyndrom) litten, zeigten Derbyshire et al. (2008) stärkere Aktivierung des Thalamus während eines nicht-hypnotisierten im Gegensatz zu einem hypnotisierten Zustandes. Unter Hypnose berichteten die Patienten außerdem über eine geringere Schmerzwahrnehmung. Die Reduktion des Schmerzempfindens während des hypnotisierten Zustandes leiteten die Forscher primär von der veränderten Thalamusaktivität ab. Andere Studien zeigten eine reduzierte Aktivität des Thalamus bei Fibromyalgiepatienten (Cook et al., 2004; Gracely et al., 2004). Betrachtet man die inhibierenden neuronalen thalamischen Verbindungen und deren mögliche regulierende Wirkung, könnten diese Neurone die Schmerzwahrnehmung sowie die Affektempfindung beeinflussen. Eine erhöhte Aktivität im Bereich des Thalamus würde demnach eine verstärkte Inhibition bedeuten und wäre somit mit einer Reduktion des Schmerzerlebens verknüpft.

Aktuelle Ergebnisse von Mollet et al. (2007) weisen auf eine Lateralisierung von Netzwerken innerhalb des Thalamus hin. Demnach würden negative Emotionen in der linken und positive Emotionen in der rechten Hemisphäre verarbeitet werden. Für

spezielle negative Affekte (Angst und Traurigkeit) ergab sich in der hier vorliegenden Metaanalyse ein Überlappungszentrum im linken Thalamus. Allerdings zeigte der Vergleich gemischter negativer Emotionen mit Schmerzdaten ein gemeinsames Zentrum in der rechten Hemisphäre. Youell et al. (2004) untersuchten eine mögliche Lateralisierung in Bezug auf Schmerzverarbeitung im menschlichen Gehirn. Im Thalamus finden sie bilaterale Aktivität mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit, dass die Aktivierung kontralateral zum gesetzten Schmerzreiz entstand. Diese Ergebnisse weisen auf eine Rolle des Thalamus innerhalb des lateralen Schmerzsystems und dessen sensorisch-diskriminativen Aufgaben für die Schmerzwahrnehmung hin. Bilaterale Thalamusaktivität während der Verarbeitung nozizeptiver Reize spricht eher für eine Beteiligung des medialen Schmerzsystems. Das mediale System verarbeitet die affektiv-motivationale Komponente der Schmerzerfahrung (Bingel et al., 2002) und somit auch das Lenken von Aufmerksamkeit auf den bestimmten Schmerzreiz.

Durch intensive Forschung versteht man heute die komplexen Aufgaben des Thalamus, die zentrale Funktionen zerebraler Verarbeitungsmechanismen darstellen, bereits sehr viel besser und wie es Sherman und Guillery (2006, Seite 403) ausdrücken: „Der zerebrale Kortex ohne den Thalamus wäre wie eine großartige Kirchenorgel ohne Organisten: Faszinierend aber nutzlos.“

#### **4.7. Basalganglien**

In dieser Metaanalyse ergab sich ein Zentrum überlappender Aktivität innerhalb der Basalganglien für einen Vergleich: Vergleich 6 (alle negativen Emotionen vs. Schmerz). MNI-Koordinaten dieses Zentrums betragen  $x = 18$ ,  $y = 1$  und  $z = 5$ . Diese Position liegt gemäß MATLAB 6,5 innerhalb des rechten Nucleus lentiformis (somit entweder im Bereich des Pallidum oder Putamen). Im Gegensatz zu der Überlappung auf der rechten Seite, ergab der Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich aller Emotionsdaten mit den Schmerzdaten signifikante Unterschiede in der neuronalen Verarbeitung der Basalganglien auf der linken Seite.

Die Basalganglien bestehen aus einer Gruppe subkortikaler Kerne. Zu ihnen gehören der Nucleus caudatus, Putamen und Pallidum (diese beiden werden zusammen als Nucleus lentiformis bezeichnet), der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra. Das Striatum ist das größte dieser Kerngebiete und beinhaltet das Putamen und den Nucleus caudatus. Dieser Teil der Basalganglien dient gemeinsam mit dem Nucleus subthalamicus

hauptsächlich dem Empfang von Informationen. Er ist direkt mit verschiedensten Gehirnregionen verknüpft (McHaffie et al., 2005; Nakano, 2000), wie z.B. mit zahlreichen Arealen des Neokortex, der Amygdala, dem Hippocampus und ist auch indirekt mit dem Hirnstamm über den Thalamus verbunden.

Die Basalganglien sind an verschiedenen Vorgängen beteiligt und bilden einen wichtigen Teil des komplexen extrapyramidalen Systems (Herrero et al., 2002). Daher stellen motorische Funktionen, wie Planung und Ausführung von Bewegungsabläufen einen Hauptteil der Funktionen dieser Kerne dar. Allerdings beschränken sich die Aufgaben nicht ausschließlich auf motorische Kontrolle. Bei der Schmerzverarbeitung regulieren die Basalganglien die Motorantwort und koordinieren somit Abwehr- oder Vermeidungsverhalten als Reaktion auf Schmerzreize. Außerdem beeinflussen sie die persönliche Schmerzwahrnehmung des Menschen. Aktuelle Studien belegen eine Verbindung zwischen auftretender Gehirnaktivität im rechten ventralen Striatum und der subjektiven Schmerzerfahrung eines Menschen (Lorenz et al., 2003).

Ebenso sind die Basalganglien an der Verarbeitung von affektiven, assoziativen und kognitiven Inhalten, sowie an Fehlerkorrekturen beteiligt (Brown et al., 1999; Garavan et al., 2002; Rolls, 1994). Für diese Metaanalyse stand besonders die Aufgabe dieser Gehirnregion bei der Verarbeitung negativer Emotionen im Vordergrund. Klinische Studien zeigen wiederholt die Funktion der Basalganglien bei affektiven Wahrnehmungsprozessen. Biseul et al. (2005) berichteten über Patienten, die an Parkinson leiden und mit einer Tiefenhirnstimulation im Bereich des Nucleus subthalamicus behandelt wurden. Diese Patienten wiesen eine verminderte Angstwahrnehmung auf. Weiterhin führten Gehirnläsionen im Bereich des ventralen Striatum zu Defiziten beim Erkennen von verärgerten Gesichtsausdrücken (Calder et al., 2004). In vergangenen Jahren wurden Schäden der Basalganglien hauptsächlich durch Beeinträchtigung von Bewegungsabläufen charakterisiert. Aktuellere Studien belegen aber zusätzlich eine Auswirkung von Fehlfunktionen dieser Gehirnregion auf kognitive und auch affektive Symptome neurologischer Erkrankungen wie Schizophrenie, Chorea Huntington, Parkinson und dem Tourette Syndrom (Fakra et al., 2008; Smith et al., 2008). In einer Metaanalyse über bildgebende Emotionsstudien aus der Gehirnforschung, beschreiben Kober et al. (2008) Gehirnaktivität in verschiedenen subkortikalen Regionen, u.a. auch im ventralen Striatum und der Substantia nigra während der Wahrnehmung von Emotionen. Phan et al. (2002) führten eine weitere Metaanalyse von Emotionsaktivierungen durch. Sie ergab eine direkte Verbindung von Aktivität der

Basalganglien und emotionalen Reizen im Sinne von (Gesichts-) Ausdrücken, die Ekel oder Freude darstellten. Des Weiteren sollen die Basalganglien für die Regulierung von emotionalem Verhalten, wie z.B. Ausdrücken von Emotionen durch Lachen oder Weinen, und für allgemeine Antwortmechanismen auf emotionale Reize, wie Zu- oder Abwendung, verantwortlich sein (Adolphs, 2001). Betrachtet man die zahlreichen Aufgaben der Basalganglien im Bereich der Bewegungskontrolle, passt die Koordination emotionalen Verhaltens sehr gut in diesen Aufgabenbereich hinein, indem hier die affektive Wahrnehmung mit der korrekten Verhaltensantwort verknüpft wird.

Eine weitere zentrale Aufgabe der Basalganglien besteht in der Auswahl einer adäquaten Handlungsweise als Antwort auf spezifische Reize (Humphries et al., 2006; McHaffie et al., 2005). Um diese komplexe Aufgabe durchführen zu können, bestehen die Basalganglien auf neuronaler Ebene aus einer großen Anzahl paralleler Schleifen oder Kanäle, die alle verschiedene Anfragen für spezifische Handlungen übermitteln (Alexander und Crutcher, 1990; Draganski et al., 2008). Der größte Anteil, der transportierten Informationen muss unterdrückt werden, um eine effektive Koordination des Verhaltens zu gewährleisten. Somit darf nur ein geringer Anteil an Informationen höhere kortikale Ebenen erreichen, damit nur eine bestimmte Handlung ausgeführt wird (Prescott et al., 2006). Die Basalganglien treffen die Entscheidung darüber, welche der Bewegungsprogramme aktiviert wird, um in einer bestimmten Situation angemessen reagieren zu können. Um einen effektiven Entscheidungsprozess sicherzustellen, ist ein komplexes Netzwerk, bestehend aus zahlreichen Verbindungen zu anderen Gehirnregionen, unablässig. Weiterhin wird wiederholt ein zusätzlicher Aufgabenbereich der Basalganglien, der eine Beteiligung an Lernprozessen und an Funktionen des Belohnungssystems beinhaltet, diskutiert (Schultz, 2006; Schultz et al., 1997).

Das oben beschriebene Strukturmodell der Basalganglien erwähnt explizit eine Informationsverarbeitung in separaten Kanälen. Zwar besteht die Möglichkeit einer Verknüpfung verschiedener Informationsschleifen, dennoch scheinen diese Ergebnisse etwas überraschend (Draganski et al., 2008). Gewiss beweisen die hier durchgeführten Berechnungen nicht eine identische Verarbeitung von Schmerz und negativen Emotionen auf der Ebene einzelner Neurone. Allerdings scheinen Affekt- und Schmerzwahrnehmung in solch räumlicher Nähe stattzufinden, dass der Äquivalenztest diese als identisch betrachtet. Dies würde bedeuten, dass die anatomischen Verhältnisse einen Austausch von Schmerz- und Affektinformationen ermöglichen. Sowohl Schmerzreize als auch die Wahrnehmung negativer Emotionen erfordern spezifische Verhaltensantworten und auch



adäquate Verhaltensauswahl. Die Erforschung dieser möglichen Verbindung stellt einen interessanten Ansatz für künftige Studien dar, die sich mit affektiven Symptomen auf Grund von Schäden der Basalganglien und sich daraus ergebenden neurologischen Krankheiten beschäftigen. Auch für zukünftige Untersuchungen psychosomatischer Erkrankungen kann diese Verbindung zwischen dem Empfinden von Schmerzen und der Wahrnehmung negativer Emotionen eine wichtige Rolle spielen.

#### **4.8. Temporalkortex**

Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen ein identisches Zentrum für Schmerz- und Affektverarbeitung im rechten Temporalkortex mit den Koordinaten  $x = 51$ ,  $y = -36$  und  $z = -1$ . Dieses Überlappungszentrum entstand aus Daten des sechsten Vergleichs (alle negativen Emotionen vs. Schmerz).

Der Temporallappen vereinigt eine inhomogene Gruppe von Strukturen und deren entsprechende Aufgaben. Brodman hat in dieser Gehirnregion zehn verschiedene Areale identifiziert. Eine grobe Einteilung erfolgt in einen superioren, einen mittleren und einen inferioren Temporalkortex, sowie mediale Temporalstrukturen (McCarley et al., 1993). Der superiore Gyrus temporalis beinhaltet den primären und den sekundären auditorischen Kortex, die für initiale Wahrnehmung akustischer Reize zuständig sind. Auch Areale, welche die Sprachverarbeitung steuern, wie z.B. das Wernicke Areal, das so genannte sensorische Sprachzentrum, liegen innerhalb des superioren Anteils. Die Aufgaben des mittleren und inferioren Gyrus temporalis bestehen in der weiteren Verarbeitung auditorischer und visueller Reize in so genannten Assoziationskortexen. Die medialen Strukturen des Temporallappens, wie der Hippocampus, der parahippocampale und der entorhinale Kortex, stehen in Verbindung mit (Langzeit-) Gedächtnisfunktionen. Auch die Amygdala gehört zum medialen Teil des Temporallappens.

Bei Rechtshändern ist der linke Temporalkortex auf Funktionen des deklarativen (Sprach-) Gedächtnisses spezialisiert, indem er Sprache verarbeitet und interpretiert (Maddock und Buonocore, 1997). Dahingegen besteht die Hauptfunktion der rechten Seite in Musikwahrnehmung und dem Verarbeiten von Inhalten des nicht-deklarativen Gedächtnisses (Limb, 2006; Steinbeis und Koelsch, 2008; Wager und Smith, 2003; Wildgruber et al., 2006). Der Kortex temporalis ist mit vielen Bereichen des menschlichen Gehirns verknüpft, u.a. mit präfrontalen Arealen, dem orbitofrontalen

Kortex, dem Okzipitalkortex, dem Parietalkortex, dem Hippocampus, der Amygdala, der Insel und den Basalganglien.

Viele bildgebende Studien weisen Aktivierungen im temporalen Kortex während der Wahrnehmung emotionaler Reize auf (z.B. Britton et al., 2006; Hadjikhani und de Gelder, 2003; Murphy et al., 2003). Mit wachsender Anzahl bildgebender Emotionsstudien entstand eine Hypothese der Lateralisierung von Aktivierungen im Temporalkortex entsprechend ihrer emotionalen Wertigkeit (Borod et al., 2002). Dieser Hypothese zufolge werden positive Emotionen wie Freude in der linken Hemisphäre und negative wie Traurigkeit, Angst, Wut oder Ekel im rechten Temporalkortex verarbeitet (Wildgruber et al., 2006).

Die meisten dieser bildgebenden Emotionsstudien verwenden Bilder mit emotionalen Gesichtern, um einen bestimmten negativen Affekt bei ihren Probanden auszulösen. Britton et al. (2006) stellten stärkere Aktivierungsmuster im superioren Temporalkortex, der Insel und dem anterioren cingulären Kortex fest, wenn die Studienteilnehmer emotionale Gesichter statt Bilder mit emotionalen Szenen sahen. Somit wird den temporalen Arealen eine spezielle Rolle bei der Erkennung von Gesichtsausdrücken zugeschrieben (siehe Vuilleumier und Pourtois, 2007). Weitere wichtige Funktionen des temporalen Kortex stellen die visuelle Wahrnehmung und die assoziative Verarbeitung optischer Reize dar. Dies geschieht mit Hilfe des Gedächtnisses, um die jeweiligen Eindrücke richtig interpretieren zu können. Speziell dem superioren Sulcus temporalis wird wiederholt die Rolle eines multimodalen Assoziationskortex zugesprochen, dessen Hauptaufgaben allgemein in der Verarbeitung optischer Eindrücke auf höherem Niveau und außerdem in der Evaluation visueller Reize mit emotionalem Inhalt bestehen (z.B. Ethofer et al., 2006; Macaluso und Driver, 2001).

Auch bildgebende Schmerzstudien berichteten regelmäßig über temporale Gehirnaktivität auf Grund von Schmerzreizen (Becerra et al., 2001; Bingel et al., 2006; Schulz-Stübner et al., 2004). Allerdings ist der Temporalkortex nicht mit dem klassischen System der Schmerzverarbeitung assoziiert. Brown et al. (2008) zeigen signifikante Aktivierung des Temporalkortex während gesicherter Schmerzerwartung verglichen mit der Versuchsreihe unsicherer Erwartungshaltung. Wenn sowohl Schmerzerwartung als auch die eigentliche Schmerzwahrnehmung, Aktivität in derselben Temporalregion auslösen, könnte das die Verbindung zwischen Schmerzempfinden und Gedächtnisfunktion darstellen. Gedächtnisstrukturen des menschlichen Gehirns sind für Assoziationen und Interpretationen jeglicher Eindrücke unabdingbar. Mehrere Studien belegen, dass

Schmerzprozesse und Gedächtnisfunktionen dieselben temporalen Areale aktivieren (Gerlach et al., 2002).

Mediale Temporalstrukturen, insbesondere der Hippocampus, spielen eine grundlegende Rolle bei der Verarbeitung und dem Abrufen von Gedächtnisinhalten und stehen häufig in Verbindung mit neuropathologischen Prozessen des menschlichen Gehirn. Dickerson und Kollegen (Dickerson et al., 2004; Dickerson und Sperling, 2008) untersuchten die Beziehung zwischen Fehlfunktionen des Temporalkortex und Ergebnissen von Gedächtnistests bei Patienten mit milden kognitiven Einbußen. Sie beschrieben eine Korrelation zwischen der Stärke der Aktivierung des medialen Temporallappens, den Leistungen bei Gedächtnistests und dem klinischen Zustand der Patienten. Bei Menschen, die an Alzheimer leiden, auch wenn es sich um sehr frühe Stadien handelt, kann eine Unterbrechung der neuronalen Verbindungen zwischen Hippocampus und Regionen des Neokortex nachgewiesen werden, die auf Grund von Zellverlusten und Pathologien der Neurofibrillen im medialen Temporalkortex auftreten (Van Hoesen et al., 2000). Auch bei Schizophreniepatienten treten regelmäßig Abnormalitäten des Temporalkortex auf (siehe Übersicht von McCarley et al., 1999). Zu den Symptomen der Schizophrenie zählt häufig das Fehlen adäquater emotionaler Reaktionen, wie z.B. spontane Gesichtsausdrücke.

Ein weiteres interessantes Phänomen, das nach temporalen Läsionen auftritt, ist das so genannte Kluver-Bucy-Syndrom. Nach bilateraler temporaler Lobektomie bei Rhesus-Affen beobachteten Kluver und Bucy (1937) zahlreiche Veränderungen. Hierzu zählen u.a. der gänzliche Verlust von Angst- und Wutverhalten, erhöhte sexuelle Aktivität und psychische Blindheit. Letzteres bedeutet, dass der Betroffene bei intakter visueller Wahrnehmung zwar sehen kann, aber keine Menschen mehr erkennen und auch die Bedeutung von Gegenständen nicht mehr begreifen kann. Diese Ergebnisse lassen sich auch bei Menschen rekonstruieren. Fallberichte bei Patienten mit Temporalkortexschäden beschreiben emotionale Veränderungen, die besonders mit dem Verlust von Angst- und Wutwahrnehmung einhergehen (Yoneoka et al., 2004).

MATLAB 6,5 lokalisierte die Aktivitätsüberlappung der hier berechneten Zentren im rechten mittleren Gyrus temporalis. Die oben erklärte Lateralisierungshypothese (Borod et al., 2002) wird durch die Lokalisation des gefundenen Zentrums in der rechten Hemisphäre bestätigt. Da sich diese Metaanalyse nur auf Emotionsdaten beschränkt, die aus Studien mit negativen Emotionen stammen, erwartet man, der Hypothese von Borod entsprechend, ein Überlappungsgebiet in der rechten Hemisphäre. Im Allgemeinen betrachtet, benötigt die zerebrale Verarbeitung von negativem Affekt wie auch von

Schmerzen assoziative Gedächtnisfunktionen, um aus erlebten negativen Erfahrungen zu lernen. Über den mittleren Temporalkortex können neuronale Prozesse der Schmerz- wie auch der Emotionswahrnehmung auf gespeicherte Gedächtnisinhalte sowie auf damit verbundene Assoziationen zurückgreifen.

#### 4.9. Okzipitalkortex

In dieser Metaanalyse ergab sich für den Vergleich 6 (alle Emotionsdaten vs. Schmerz) ein Zentrum überlappender Aktivität im Okzipitalkortex mit den Koordinaten  $x = -31$ ,  $y = -77$  und  $z = 0$ .

Der Okzipitallappen stellt das kortikale Zentrum für die Verarbeitung visueller Reize dar und beinhaltet den primären visuellen Kortex und den visuellen Assoziationskortex. Diese Gehirnregion weist viele Verbindungen zu anderen Strukturen des menschlichen Gehirns auf, wie zum Beispiel dem Parietalkortex, dem Temporalkortex, der Amygdala und dem anterioren cingulären Kortex. Außer der visuellen Verarbeitung zeigt der Okzipitalkortex weitere Funktionen. Viele bildgebende Emotionsstudien beschreiben Aktivität in dieser Gehirnregion während der Wahrnehmung von sowohl negativen als auch positiven emotionalen Reizen (Bradley et al., 2003; z.B. de Gelder et al., 2004; Ogino et al., 2007; für einen Überblick siehe Phan et al., 2002). Lang et al. (1998) zeigten stärkere Aktivierung okzipitaler Areale, vor allem des sekundären Assoziationskortex, während der Präsentation von emotionalen Bildern mit positiven und negativen Inhalten verglichen mit neutralen Bildern. Außerdem löste bereits die Vorstellung emotionaler Reize ohne jeglichen visuellen Input eine erhöhte okzipitale Aktivität aus (Kosslyn und Ochsner, 1994; Pietrini et al., 2000). Auf Grund dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass die erhöhte Aktivierung des Okzipitalkortex während der Präsentation emotionaler Reize nicht allein auf die visuelle Wahrnehmung der Reize zurückzuführen ist. Bradley et al. (2003) vermuten vielmehr, dass diese Aktivitätssteigerung eine direkte Beteiligung an emotionalen Verarbeitungsprozessen darstellt.

Gesteigerte Aufmerksamkeit und Gefühlswahrnehmung können den Okzipitalkortex stimulieren und außerdem seine Empfindlichkeit für afferente visuelle Reize erhöhen (Lane et al., 1999). Bradley und Kollegen (2003) diskutierten zwei mögliche neurophysiologische Erklärungsmodelle für die Aktivierung okzipitaler Areale während der Verarbeitung von Emotionen. Die erste Hypothese basiert auf reziproken neuronalen

Verbindungen zwischen der Amygdala und dem visuellem Kortex. Demnach spiegeln okzipitale Aktivierungen während affektiver Verarbeitung die Beteiligung dieser reziproken Neuronenschleifen wider und zeigen das Mitwirken von Faktoren der Motivationskontrolle, die durch emotionale Reize ausgelöst werden (Aggleton, 1992). Auch Morris et al. (1998) beschrieben eine starke Korrelation zwischen Aktivierungen im Okzipitalkortex und der Amygdala für negative Emotionen und schlugen daher eine regulierende Rolle der Amygdala beim Prozess der Verarbeitung von negativen Gefühlen vor. Die zweite Hypothese bedient sich des anterioren cingulären Kortex. Dieser weist enge neuronale Verbindungen zum Okzipitalkortex auf und lenkt die Aufmerksamkeit und die Verarbeitungsvorgänge des sensorischen Systems (Posner und Petersen, 1990).

Wiederholt berichteten bildgebende Schmerzstudien über okzipitale Aktivierung während der Wahrnehmung von Schmerzreizen (Choi et al., 2006; Lu et al., 2004; Remy et al., 2003). Trotzdem wird dieser Gehirnbereich nicht zum klassischen Schmerzverarbeitungssystem gezählt. Manche Forscher erklären die okzipitale Aktivierung während der Wahrnehmung von Schmerzen durch das Vorhandensein visueller Reize, die in bestimmten Experimenten an der Schmerzauslösung beteiligt sind (Botvinick et al., 2005). Nach diesem Modell würde also der Okzipitalkortex nur durch visuelle Komponenten mitaktiviert werden und nicht an der eigentlichen Schmerzverarbeitung beteiligt sein. Ein weiteres Erklärungsmodell liefern Forscher, die eine okzipitale Aktivität während Schmerzstimulation mit höheren kognitiven Anforderungen registrieren. Sie bringen den Okzipitalkortex daher nicht mit der eigentlichen Schmerzwahrnehmung, sondern mit der dem experimentellen Aufbau entsprechenden kognitiven Leistung in Zusammenhang (Wiech et al., 2005).

Klinische Studien zeigen, dass sowohl visuelle Dysfunktionen wie Hemianopsie, Palinopsie, Metamorphosie, Blindheit, etc. als auch Beteiligungen an verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen durch Schäden des Okzipitalkortex ausgelöst werden können. Philpot et al. (1993) berichteten über reduzierte regionale Gehirndurchblutung in linken Okzipitalregionen bei älteren depressiven Patienten, gemessen während eines Ruhezustands im Vergleich zu den Messwerten während einer verbalen Aufgabe. Neuere Literatur bestätigt den Beitrag des Okzipitalkortex an der Entstehung von Depressionen. Es wurde in diesem Zusammenhang bereits über verminderte Konzentrationen von GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) und erhöhte Glutamatkonzentrationen in okzipitalen Bereichen bei Patienten mit Gemütskrankungen (Bhagwagar et al., 2007), oder Depressionserkrankungen (Sanacora et al., 2004) berichtet.

Onitsuka et al. (2007) finden eine signifikante Volumenreduktion des Okzipitalkortex bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Post-mortem-Studien von Patienten mit Schizophrenie belegten eine veränderte Zytoarchitektur des Okzipitallappens und deuten speziell auf eine neuronale Verdichtung im Brodman-Areal 17 hin (Selemon et al., 1995). Die klinische Relevanz dieser Funde in Bezug auf Diagnostik und eine mögliche Therapie wird sich erst mit weiteren Studien zeigen. Aber sie beweisen klar die Bedeutung des Okzipitalkortex für zahlreiche Funktionen außerhalb der rein visuellen Wahrnehmung.

Laut MATLAB 6,5 befindet sich das berechnete Überlappungszentrum im linken mittleren Gyrus okzipitalis. Die meisten Emotions- und auch Schmerzstudien berichteten über eine bilaterale Aktivierung in okzipitalen Bereichen (z.B. Bradley et al., 2003). Allerdings ergaben sich aus den hier verglichenen Schmerzstudien mehr Aktivierungen im linken Okzipitalkortex als im rechten. Daher könnte die Datenmenge eventuell für die Berechnung eines Überlappungszentrums in der rechten Hemisphäre nicht ausgereicht haben.

Auch wenn die Bedeutung von okzipitaler Aktivität für Schmerzverarbeitungsprozesse noch nicht eindeutig geklärt ist, deutet dieses Überlappungszentrum doch auf eine größere Beteiligung dieser Hirnregion an der Schmerzwahrnehmung hin, als eine reine Komponente des visuellen Systems darzustellen. Die Erfahrung von Schmerzen und auch das Empfinden negativer Emotionen erhöhen die Aufmerksamkeit eines Menschen und rufen subjektive Gefühle und Gedächtnisinhalte hervor. Die Regulierung der Aufmerksamkeit wird, wie oben beschrieben, auch durch Verbindungen zur Amygdala und dem anterioren cingulären Kortex gewährleistet. Demnach könnte diese Überlappung der Aktivierungen von Affekt- und Schmerzwahrnehmung im Okzipitalkortex auf erhöhter Aufmerksamkeit beruhen und somit eine weitere Verbindung bzw. Schnittstelle dieser zwei Empfindungen darstellen.

#### **4.10. Parietalkortex**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen ein Zentrum überlappender Aktivität im linken Parietalkortex, das durch die Koordinaten  $x = -27$ ,  $y = -64$  und  $z = 41$  festgelegt ist. Dieses Zentrum entstammt dem Vergleich 6 (alle negativen Emotionen vs. Schmerz).

Die Einteilung des Parietalkortex kann anatomisch erfolgen und ist sehr komplex. Dabei kann der posteriore Anteil grob in zwei Systeme unterteilt werden (Cabeza et al., 2008). Der Parietalkortex wird in einen Bereich, der sich posterior des Sulcus centralis befindet, und einen der dahinter liegt unterteilt. Letzterer wird posteriorer Parietalkortex genannt und beinhaltet ein mediales und ein laterales Gebiet. Eine zweite Einteilung des posterioren Parietalkortex erfolgt in einen ventralen Bereich, der den Gyrus supramarginalis und den Gyrus angularis beinhaltet, und einen dorsalen Anteil, der den superioren Parietallappen und den Precuneus mit einschließt. Studien zeigen starke neuronale Verbindungen des Parietalkortex mit dem Präfrontalkortex, dem Temporal- und Okzipitalkortex, dem cingulären Kortex, dem Thalamus, der Insel, dem Hippocampus und dem motorischen System, insbesondere dem Cerebellum und den Basalganglien (Clower et al., 2001; Lewis und Van Essen, 2000; Rockland und Van Hoesen, 1999).

Über die Jahre wurden dem Parietalkortex verschiedenste Funktionen zugesprochen, u.a. die Verarbeitung visueller Reize, räumliche Orientierungs- und Bewegungsaufgaben, die Organisation des Arbeitsgedächtnisses, die Regulierung der Aufmerksamkeit und die Wahrnehmung von Emotionen, Berührungen und schmerzhaften Reizen (Feinstein et al., 2002; Lang et al., 1998; Sato et al., 2004; Wendelken et al., 2008). Die Forschungsgruppe um Feinstein vermutet, dass der Parietalkortex im Anschluss an die Wahrnehmung eines Reizes im visuellen Kortex jedem Gesichtsausdruck je nach emotionaler Bewertung eine gewisse Gewichtung zuordnet.

Wiederholt wurde in zahlreichen bildgebenden Emotionsstudien über parietale Aktivität berichtet (z.B. Sander et al., 2005; Sato et al., 2004; Schienle et al., 2006; Williams et al., 2006). Für einzelne negative Emotionen wie Angst, Wut, Ekel oder Traurigkeit liegen Studien vor, die sich explizit nur einer dieser Gefühlslagen widmen und Aktivierungen im Parietalkortex beschreiben (Grosbras und Paus, 2006; Gündel et al., 2003; Pine et al., 2001; Wright et al., 2004). Schienle et al. berichteten über erhöhte Aktivität in parietalen Regionen, wenn sie den Probanden Bilder mit erhöhtem Potenzial zur emotionalen Erregung vorlegten. Sie folgerten daher, dass die erhöhte Aufmerksamkeit eine gesteigerte Aktivierung auslösen kann. Allerdings sollte auch die Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses als Grund für die Aktivitätszunahme in Betracht gezogen werden. Parietale Regionen wie z.B. der Precuneus haben Anteil an Gedächtnisleistungen und emotionale Reize können u.a. das Abrufen persönlicher Gedächtnisinhalte aktivieren (Wendelken et al., 2008).

Das zerebrale System der Schmerzverarbeitung besteht aus verschiedenen Hirnregionen (u.a. dem Parietalkortex) die für unterschiedliche Aspekte der Schmerzwahrnehmung verantwortlich sind (Apkarian et al., 1999; Peyron et al., 2000). Verschiedenste bildgebende Studien beweisen seine Beteiligung an diesem Schmerzsystem (z.B. Brooks et al., 2005; Derbyshire et al., 2004; Gracely et al., 2002). Dem Parietalkortex wird innerhalb dieses Netzwerks der Schmerzwahrnehmung die Rolle zugewiesen, visuelle und räumliche Aufmerksamkeit auf den Schmerz auslösenden Reiz zu lenken (Corbetta et al., 2000; Peyron et al., 1999). Außerdem schlugen Bornhövd et al. (2002) vor, dass der Parietalkortex die kognitive Komponente einer Schmerzempfindung verarbeiten könnte. In ihren Versuchen löste ein Schmerzreiz parietale Aktivierung aus, die allerdings nicht mit steigender Schmerzintensität zunahm. Daher folgerten sie, dass der Parietalkortex zusammen mit dem Präfrontalkortex eine kognitive Aufgabe ausübt, indem er die Aufmerksamkeit auf den Entstehungsort des Schmerzreizes lenkt. Dies dient dem Zweck der räumlichen Orientierung und zusätzlich beinhaltet diese kognitive Funktion eine Integration von Inhalten des Arbeitsgedächtnissen in dem Prozess der Schmerzverarbeitung.

Klinische Beobachtungen und Studien zeigen komplexe neurologische Ausfälle bei Patienten mit Schäden des Parietalkortex, die in ihrer Art und Ausprägung von der genauen Lokalisation und von der betroffenen Hemisphäre sind abhängig. Schäden des rechten Parietallappens, vor allem in inferioren Bereichen, verursachen eine Halbseitenneglekt. Dies bedeutet Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsdefizite der kontralateralen (linken) Seite, wodurch Gegenstände und Personen im linken Gesichtsfeld überhaupt nicht wahrgenommen werden (Milner und McIntosh, 2005; Vuilleumier et al., 2002). Ist die parietale Schädigung im linken Lappen im Bereich des Gyrus angularis lokalisiert, kann dies ein „Gerstmann-Syndrom“ verursachen. Dieses Syndrom besteht aus vier Hauptsymptomen: Rechts-Links-Desorientierung, Fingeragnosie, Agraphie und Akalkulie. Diese Symptome können alle gemeinsam oder in beliebigen Kombinationen auftreten und häufig leiden die Patienten zusätzlich an einer Aphasie und Problemen bei der räumlichen Orientierung (Carota et al., 2004; Gold et al., 1995).

Betrifft die parietale Schädigung beide Hemisphären, kann es zur Ausprägung des so genannten „Balint-Syndroms“ kommen. Dieser Symptomkomplex beinhaltet Störungen der visuellen Aufmerksamkeit und der Bewegungskontrolle. Patienten mit dieser Erkrankung können unter optischer Kontrolle nicht korrekt einen Gegenstand ergreifen (optische Ataxie), die willkürliche Koordination der Augenbewegungen (okuläre



Apraxie) und der räumliche Orientierungssinn sind betroffen, und es besteht eine Unfähigkeit, komplexe Szenen zu verstehen (Simultanagnosie), d.h. mehrere Objekte gleichzeitig wahrzunehmen und in Zusammenhang zu bringen (Balint, 1909; Karnath et al., 2003; Rizzo und Vecera, 2002). Ferner berichten neuere Studien über Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit bilateralen Schäden des Parietalkortex (Berryhill und Olson, 2008; Berryhill et al., 2007; Cabeza et al., 2008).

Das berechnete Überlappungszentrum entstammt dem Vergleich aller Studien und befindet sich laut MATLAB 6,5 im dorsalen Anteil des linken posterioren Parietalkortex bzw. im linken Precuneus. Für dieses Ergebnis liefert die aktuelle Literatur zwei mögliche Interpretationen. Die erste Erklärung beruht auf erhöhter Aufmerksamkeit und deren Koordinationsprozesse, die durch negative emotionale Reize sowie durch Schmerzreize ausgelöst werden. Häufig wurde über Aktivierungen im Parietalkortex, vor allem in seinen inferioren Bereichen, berichtet, die mit Lenkung der räumlichen Aufmerksamkeit in Zusammenhang stehen (Corbetta et al., 2000; Peyron et al., 1999). Außerdem zeigten klinische Studien von Patienten mit Schäden in parietalen Arealen keine Beeinträchtigung der Schmerzwahrnehmung, aber meistens Symptome, die mit Aufmerksamkeitsverlusten und räumlichen Orientierungsstörungen zusammenhängen. Auch der Neglekt beinhaltet keine motorischen oder sensorischen Ausfälle und kann als reiner Aufmerksamkeitsverlust betrachtet werden (Vuilleumier, 2002; Vuilleumier et al., 2002). Da dies eines der häufigsten Symptome bei Schädigungen des Parietalkortex darstellt, bestätigen klinische Studien die Hypothese, dass der Parietalkortex eine zentrale Aufgabe im Bereich der Aufmerksamkeitskoordination übernimmt.

Eine zweite mögliche Interpretation bezieht sich auf die Rolle des Precuneus und seiner Verantwortung bei der Organisation und dem Abrufen von Gedächtnisinhalten (Fletcher et al., 1995; Mechelli et al., 2004; Wagner et al., 2005; Wiesmann und Ishai, 2008). Speziell der linke posteriore Parietalkortex wird durch bildgebende Studien wiederholt mit Funktionen des episodischen Gedächtnisses in Zusammenhang gebracht (für einen Überblick siehe Ciaramelli et al., 2008; oder Wagner et al., 2005). Das episodische Gedächtnis trägt für Inhalte des Langzeitspeichers und das mögliche Abrufen persönlicher Begebenheiten Verantwortung. Dadurch ermöglicht es eine Verbindung von vergangenen Erfahrungen mit aktuellen Geschehnissen und trägt somit zu Lernvorgängen bei. Lundstrom et al. (2005; 2003) berichteten über eine Zunahme von Aktivität im Precuneus, die mit dem Wiedererkennen von relevanten Informationen und auch mit dem

korrekten Zuordnen der Informationsquelle assoziiert war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der linke Precuneus zusammen mit dem linken präfrontalen Kortex je nach persönlicher Relevanz wichtige Aufgaben bei der Speicherung und dem Abrufen episodischer Gedächtnisinhalte wahrnimmt. Ein Überlappungszentrum im Bereich des linken Precuneus für Aktivierungen, die durch Schmerz und auch durch negative Gefühle entstehen, legt eine Verbindung beider Wahrnehmungen mit dem episodischen Gedächtnis in derselben Gehirnregion nahe. Da beide dieser Wahrnehmungen als unangenehm empfunden werden, ist es sinnvoll, Erfahrungen aus der Vergangenheit effektiv in die Gegenwart zu integrieren, um möglichst schnell das richtige Antwortverhalten zu finden und auszuüben.

Beide dieser Interpretationsmöglichkeiten wären sinnvoll und können mit aktueller Literatur belegt werden. Eine weitere Option wäre eine Interaktion beider Prozesse. Mittlerweile existieren viele Untersuchungen, die das Zusammenarbeiten von Aufmerksamkeitskontrolle und Gedächtnisfunktionen darlegen (Awh et al., 2006; Chun und Turk-Browne, 2007; Olivers, 2008). Aufmerksamkeit wird oft als „Schleusenwärter“ (Gate-keeper) für Gedächtnisprozesse beschrieben, da die Kapazität des visuellen Arbeitsspeichers unseres Gehirns limitiert ist (Luck und Vogel, 1997; Vogel et al., 2001). Daher sollte sich zukünftige Forschung mit der Beteiligung des superioren Parietalkortex an der Modulation von Gedächtnisinhalten und Aufmerksamkeit für Schmerz- und auch für Affektregulation befassen.

#### **4.11. Cerebellum**

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Zentrum sich überlappender Aktivierungen für Vergleich 6 (alle Emotionsdaten vs. Schmerz) im rechten posterioren Cerebellum mit den MNI-Koordinaten  $x = 1$ ,  $y = -68$  und  $z = -33$  gefunden.

Das Cerebellum (Kleinhirn) befindet sich in der hinteren Schädelgrube und besteht aus zahlreichen Kernen, die unterschiedliche Funktionen regulieren. Seine Hauptaufgabe wird in der Bewegungskontrolle gesehen. Um motorisches Antwortverhalten effektiv zu koordinieren, ist das Cerebellum eng mit dem Motorkortex und dem Tractus spinocerebellaris verbunden, welche eine Rückmeldung über die aktuelle Körperhaltung liefern. Das Kleinhirn kann in drei Abschnitte aufgeteilt werden: den Lobus flocculonodularis, den anterioren sowie den posterioren Lappen. Letzterer kann weiter in einen medialen Bereich und einen lateralen in jeder Hemisphäre, mit dem Kleinhirnwurm

(Vermis) in der Mitte liegend unterteilt werden. Das Kleinhirn weist vielseitige neuronale Verbindungen u.a. zu präfrontalen Regionen, dem orbitofrontalen Kortex, dem Hypothalamus und dem Thalamus auf (Schmahmann, 1996).

Auch wenn die Kleinhirnfunktionen primär im Bereich der Bewegungskoordination liegen, zeigen aktuelle Studien und Läsionsberichte eine sehr viel komplexere Rolle dieser Hirnregion und berichten über eine Beteiligung an der Verarbeitung kognitiver Aufgaben, an sensorischen Wahrnehmungsprozesse, am Schmerzempfinden und auch an der Emotionsverarbeitung des Menschen (Gündel et al., 2003; Imaizumi et al., 2004; Imamizu et al., 2003; Schmahmann und Sherman, 1998; Wiech et al., 2005). Generell nimmt das Cerebellum eher eine regulierende als eine primär produktive Funktion wahr (Snider und Maiti, 1976).

Zahlreiche Emotionsstudien berichten über Kleinhirnaktivität unter funktioneller Bildgebung während der Wahrnehmung emotionaler Reize (z.B. siehe Gündel et al., 2003; Iidaka et al., 2002; für einen Überblick: Schutter und van Honk, 2005). Gündel et al. vermuteten eine Beteiligung des Kleinhirnwurms sowie des posterioren und anterioren Kleinhirnlappens an der Koordination von emotionalen und kognitiven Aufgaben bei der Trauerverarbeitung. In ihrer Metaanalyse berichteten Kober et al. (2008) über wiederholte Kleinhirnaktivierungen in zahlreichen bildgebenden Studien, die sich mit Emotionsverarbeitung beschäftigen. Eine weitere Metaanalyse, die Emotionsstudien der funktionellen Bildgebung untersuchte, versuchte emotionale Verarbeitungsprozesse nach Wertung, Geschlecht und Lateralität aufzuteilen (Wager et al., 2003). Diese Arbeitsgruppe bestätigte einen Zusammenhang zwischen dem Empfinden negativer Affekte und neuronaler Aktivität im Kleinhirn. Weiterhin untersuchten sie in ihrer Studie Aspekte der Annäherung und des Rückzugs als Reaktionen auf die Erfahrung negativer emotionaler Reize. Dabei erhielten sie Ergebnisse, die eine Assoziation zwischen cerebellärer Aktivität und Rückzugsverhalten bewiesen.

Allerdings wird die Kleinhirnaktivierung nicht ausschließlich mit negativen Emotionen in Zusammenhang gebracht. Auch Freude verursacht neuronale Aktivität dieser Hirnregion (Habel et al., 2005). Aber eine Verbindung zwischen der Verarbeitung einer spezifischen Emotion und cerebellärer Aktivierung konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Phan et al. (2002) analysierten Studien funktioneller Bildgebung und versuchten Hirnregionen zu identifizieren, die mit einzelnen Emotionen wie Freude, Angst, Wut, Ekel oder Traurigkeit in speziellem Zusammenhang stehen. Bei dieser Metaanalyse konnte keine

Korrelation zwischen Kleinhirnaktivierung und der Verarbeitung einer bestimmten Emotion nachgewiesen werden.

Fehlfunktionen des Kleinhirns verursachen oft motorische Beeinträchtigungen. Typischerweise tritt eine Ataxie auf, die durch unkoordinierte Bewegungsabläufe und Gangunsicherheiten, Artikulationsschwierigkeiten, Störungen der Augenbewegungen und Schluckschwierigkeiten charakterisiert ist. Allerdings gibt es auch Berichte über Kleinhirnschädigungen, die neben motorischen Beeinträchtigungen auch andere betroffene Aufgabenbereiche wie zum Beispiel gestörte Affektverarbeitung, verminderte kognitive Funktionen und Änderungen der Persönlichkeit beschreiben (Duggal, 2005; Levisohn et al., 2000; einen Überblick gibt Schmahmann, 2004). Schmahmann und Sherman (1998) berichteten über Symptome von Patienten mit Kleinhirnschädigungen und benannten den gefundenen Symptomkomplex als kognitiv-affektives Kleinhirnsyndrom (CCAS).<sup>7</sup> Dieses Syndrom weist verschiedene Symptome auf. Betroffene Bereiche stellen exekutive Funktionen, wie z.B. Planen, abstraktes Denken, die Verwendung des Arbeitsgedächtnisses, flüssige Sprache und Persönlichkeitsveränderungen, die sich durch affektive Beeinträchtigung und unangepasstes Verhalten äußern, dar. Weitere Defizite treten bei der visuellen räumlichen Orientierung, dem räumlichen Verständnis und der Gedächtnisfunktion auf und es sind Sprachstörungen wie Agrammatismus oder Aprosodie beschrieben.

Es gibt keinen Anhalt dafür, dass Schäden in Kleinhirnregionen für Fehlfunktionen bei der Schmerzwahrnehmung verantwortlich sein könnten. Im Bereich der Schmerzverarbeitung wird dem Cerebellum primär die Rolle der Bewegungsvorbereitung und der Abwehrhandlungen als Reaktion auf Schmerzreize zugeteilt (Toni et al., 1998; Weiller et al., 1996). Jedoch zeigten Dey und Ray (1982) in Studien mit Ratten, dass das Kleinhirn nicht nur motorische Abläufe von Schmerzprozessen koordiniert. Mikroinjektionen mit Morphin in den anterioren Kleinhirnteil bewirkten in ihren Untersuchungen eine umfassende Analgesie. Zahlreiche Studien der funktionellen Bildgebung präsentierten eine Aktivierung des Cerebellum während unterschiedlichen Schmerzzuständen (z.B. Becerra et al., 2001; Botvinick et al., 2005; einen Überblick gibt Peyron et al., 2000). Diese Aktivität wird auf unterdrückte Bewegungsantworten wie Rückzugsreaktionen zurückgeführt. Schneider et al. (2001) berichteten über Kleinhirnaktivierung während der bloßen Vorstellung eines Schmerzzustandes. Ploghaus et al. (2000) demonstrierten cerebelläre Aktivität bei Probanden während eines

---

<sup>7</sup> CCAS = Cerebellar cognitive affective syndrome.

Versuchsaufbaus, der v.a. das Nichtübereinstimmen von Ergebnis und Erwartungen beinhaltete und dadurch Neuerlernen und Speichern von Gedächtnisinhalten untersuchte. Schmerzreize lösen meistens zerebrale Aktivität auf der Seite aus, die kontralateral zum applizierten Schmerz liegt. Bingel et al. (2002) beschrieben hauptsächlich ipsilaterale cerebelläre Repräsentation nozizeptiver Reize. In Zukunft werden eventuell weitere Forschungsprojekte eine Antwort darauf geben können, ob Kleinhirnaktivierungen während der menschlichen Schmerzwahrnehmung reine Nozizeption, eine Bewegungskoordination, Schmerzerwartung, Lernvorgänge oder auch eine Kombination aller oder mehrerer dieser Komponenten darstellen.

MATLAB 6,5 lokalisierte die Position des gefundenen Überlappungszentrums im rechten posterioren Kleinhirnlappen bzw. im Kleinhirnwurm. In diesem Teil des Cerebellum wird in der Literatur wiederholt über Aktivität während der Verarbeitung emotionaler Erfahrungen berichtet. Läsionsberichte (Schmahmann und Sherman, 1998) bestätigen, dass Patienten mit Schädigungen des posterioren Kleinhirnbereichs Störungen in der Affektwahrnehmung sowie Persönlichkeitsveränderungen zeigen. Im Bereich der Schmerzverarbeitung steht das posteriore Cerebellum eher in Zusammenhang mit dem Prozess der Schmerzerwartung als mit der reinen nozizeptiven Empfindung. Letztere aktiviert überwiegend den anterioren Kleinhirnlappen (Ploghaus et al., 1999). Schmahman (2000) zieht in Betracht, dass die Erwartungshaltung gegenüber einer Schmerzwahrnehmung die Stimmungsunterschiede und die Verhaltensänderungen verursachen kann, die das Leiden bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen erhöhen. Er deutet auch speziell auf die Funktion des Kleinhirns innerhalb dieses neuronalen Verschaltungssystems hin. Somit zeigt ein Überlappungsgebiet für Aktivierungen durch Schmerz- und Affektverarbeitung im posterioren Kleinhirnlappen eine Schnittstelle dieser beiden Wahrnehmungsprozesse und lässt auch ein Beteiligung des Kleinhirns an der Entstehung psychosomatischer Erkrankungen in Erwägung ziehen.

#### **4.12. Präfrontalkortex**

Der Präfrontalkortex stellt den evolutionsgeschichtlich jüngsten Anteil unseres Gehirns dar und bildet die höchste kortikale Ebene. Er wird als oberstes Kontrollzentrum für die Steuerung von situationsgerechten Handlungen angesehen und ist demnach auch für hohe kognitive Aufgaben wie Planung, Voraussicht, Situationseinschätzung, etc.

verantwortlich. Außerdem ist diese Region intensiv an der Regulation emotionaler Prozesse beteiligt (Kesler-West et al., 2001; Ochsner et al., 2004). Der Präfrontalkortex nimmt eine große Fläche des Kortex ein und kann grob in einen medialen und einen lateralen Bereich unterteilt werden. Der mediale Anteil beinhaltet zudem den Orbitofrontalkortex. Der Präfrontalkortex weist u.a. starke neuronale Verbindungen zum ACC, zur Amygdala, zur Inselrinde, zum Thalamus und zu verschiedenen sensorischen Assoziationskortexen auf.

Bildgebende Studien haben vielfach gezeigt, dass die Affektwahrnehmung vom Präfrontalkortex beeinflusst wird (z.B. de Gelder et al., 2004; Hariri et al., 2003; Tessitore et al., 2005). Phan et al. (2002) führten eine Metaanalyse über neuroradiologische Emotionsstudien durch und berichteten über Aktivität im medialen Bereich des Präfrontalkortex in den meisten der analysierten Studien. Diese Aktivierungen ließen sich nicht mit einer bestimmten Emotion assoziieren, sondern stammten aus Studien mit unterschiedlichen emotionalen Reizen. Daher wiesen Phan und seine Kollegen dieser Hirnregion eher eine allgemeine Aufgabe bei der Verarbeitung von Emotionen zu.

Auch im Bereich der Schmerzverarbeitung wurde vielfach präfrontale Aktivität registriert. Diese Hirnregion gehört zum bereits erwähnten medialen Schmerzsystem. Viele Studien berichten über Schmerz assoziierte Aktivierung des Präfrontalkortex und interpretieren diese als kognitive Komponente des Schmerzgeschehens (Apkarian et al., 2005; Baliki et al., 2006; Peyron et al., 2000; Tracey, 2005). So wird der Präfrontalkortex allgemein mit Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, mit Aufmerksamkeitsprozessen und Problemlösung in Zusammenhang gebracht, was als kognitive Schmerzdimension beschrieben werden kann (Casey et al., 1998; Kensinger und Corkin, 2004; Peyron et al., 1999; Porro et al., 2003).

Vielfach wurde versucht eine funktionelle Aufteilung für den Präfrontalkortex zu definieren, wie es z.B. für den ACC geschehen ist (siehe Vogt et al., 2003). Metaanalysen ergaben, dass eine einfache Aufteilung in Bereiche mit affektiven und solche mit kognitiven Aufgaben für den Präfrontalkortex nicht nachweisbar ist (Cabeza und Nyberg, 2000; Duncan und Owen, 2000; Phan et al., 2002; Wager et al., 2003). Duncan und Owen beschrieben, dass verschiedenste Aufgaben jeweils dieselben Anteile des Präfrontalkortex beanspruchten und vermuteten daher ein bestimmtes präkortikales Netzwerk zur Problemlösung bei verschiedensten kognitiven Beanspruchungen. Wager und Kollegen fanden in ihrer Metaanalyse heraus, dass unterschiedliche Subregionen des Präfrontalkortex in Emotionsstudien aktiv waren. Dabei war die Lokalisation der

Aktivität davon abhängig, ob es sich im Antwortverhalten der Probanden auf dargebotene Reize eher um ein Herangehen oder ein Abgestoßenwerden handelte. Sie unterstützen daher die These, dass der Präfrontalkortex, entsprechend seiner Funktionen, in Unterregionen eingeteilt werden kann.

Der für diese Arbeit formulierten Hypothese zufolge wurden Überlappungen der neuronalen Aktivität aus Schmerz- und Emotionsstudien innerhalb des Präfrontalkortex erwartet. Die Abstände der Koordinaten zum jeweiligen Clusterzentrum errechneten sich jedoch nicht innerhalb des 90%-Konfidenzintervalls und wurden somit nicht als äquivalent betrachtet. Dies galt sowohl für den medialen als auch für den lateralen Bereich des Präfrontalkortex. Stattdessen ergab der Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede bei der Verarbeitung von Schmerz und negativen Emotionen in dieser Gehirnregion. Im medialen Präfrontalkortex ergaben sich für alle Kontraste außer Wut vs. Schmerz signifikante p-Werte und für den lateralen Präfrontalkortex zeigten sich die Vergleiche Angst vs. Schmerz, Ekel vs. Schmerz, Mischung negativer Affekte vs. Schmerz und alle Emotionsdaten vs. Schmerz als signifikant unterschiedlich. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den erwarteten.

Betrachtet man Abbildung 2 im Textabschnitt 3.2. wird deutlich, dass mediale und laterale Präfrontalaktivierungen zusammen mit den Aktivierungen in orbitofrontalen Regionen des Präfrontalkortex mehr als 20% der Gesamtaktivierungen bei den Emotionsstudien ausmachen. Abbildung 3 kann die Beteiligung der präfrontalen Regionen an Schmerzverarbeitungsprozessen entnommen werden. Die Gesamtregion des Präfrontalkortex beansprucht einen großen Teil des menschlichen Kortex. Angesichts der umfangreichen Fläche dieses Areals im Vergleich zu anderen hier untersuchten Gehirnregionen hätte man bei den hier durchgeführten Berechnungen eventuell die Clusterzentrenanalyse stärker an die anatomischen Verhältnisse anpassen müssen. So wäre vielleicht eine größere Anzahl von Clustern vonnöten gewesen, um der Lokalisation der umfangreichen Datenmenge gerecht zu werden. Die oben erwähnte mögliche funktionelle Aufteilung des Präfrontalkortex (Duncan und Owen, 2000; Wager und Smith, 2003) würde diese Vermutung bestätigen. Um die Frage zu beantworten, ob Schmerz und negative Emotionen innerhalb gleicher oder unterschiedlicher Zentren des Präfrontalkortex verarbeitet werden, sind demnach weitere Untersuchungen notwendig.

### **4.13. Verwendung und Anwendungsgrenzen von Metaanalysen im Bereich der neuronalen Bildgebung**

Die Verwendung einer Metaanalyse zur Untersuchung literarischer Daten bietet auf Grund einer großen Datenmenge die Möglichkeit, Berechnungen mit größerer statistischer Aussagekraft durchzuführen, als es für eine Einzelstudie der Fall wäre. Gerade im Bereich der neuronalen Bildgebung wurde der Einsatz von Metaanalysen vielfach genutzt, um komplexe Sachverhalte anhand größerer Studienzahlen zu überprüfen (z.B. Kober et al., 2008; Phan et al., 2002; Wager und Smith, 2003). Speziell für diesen Forschungsbereich stellen Metaanalysen ein sehr hilfreiches Verfahren dar.

Mit Hilfe der funktionellen MRT können zwar ziemlich genaue Aussagen über aktivierte Hirnregionen getroffen werden, allerdings ist es schwierig, von den Werten einer einzelnen Studie auf Aktivierungsmuster zu schließen. So können zwar Aktivierungen sehr genau bestimmt werden, jedoch kann keine sichere Aussage über die nicht aktivierten Regionen getroffen werden. Eine Nicht-Aktivierung ist demnach nicht unbedingt gleichbedeutend mit fehlender Beteiligung am untersuchten Verarbeitungsprozess. Das Fehlen einer Aktivierung kann ebenso gut auf Problemen im Studienaufbau wie Bewegungsartefakten, geringer Auflösung oder niedriger Probandenzahl beruhen. In dieser Situation erfüllen Metaanalysen den Zweck, den Vergleich aller Studien, die ähnliche Wahrnehmungsprozesse erforschen, zu ermöglichen. Diese Art der Literaturanalyse kann dazu beitragen, die oben erwähnten Fehler zu reduzieren und die Wichtigkeit einzelner Hirnregionen durch Aktivierungsmuster, die über eine große Anzahl von Aktivierungen gemittelt wurden, darzulegen.

Das Hauptprobleme einer Metaanalyse stellt die eingeschränkte Vergleichbarkeit der verschiedenen Bildgebungsstudien dar. Emotions- und Schmerzstudien können in Studienaufbau, Stimulationsart, Anzahl der Studienteilnehmer, statistischen Analysen, Bildgebungsmethoden, räumlicher Auflösung, etc. stark variieren. So wird zum Beispiel Angst in einigen Studien durch visuelle in anderen durch akustische Reize ausgelöst. Beide Studien gehören aber der Rubrik Angststudie an und die errechneten Koordinaten werden gemeinsam analysiert. Die Ergebnisse der Studien werden in einer Metaanalyse trotz abweichender Parameter miteinander verglichen und es werden Schlussfolgerungen daraus gezogen. In dieser Arbeit erfolgte eine Einteilung nach verschiedenen Emotionen wie Wut, Traurigkeit, Angst und Ekel. Allerdings variierten die Anzahl der Studien zu den jeweiligen Studien stark. So ergaben sich ganz andere Voraussetzungen für die



statistischen Berechnungen z.B. der Wutstudien mit denen der Angststudien, da die Anzahl der Angststudien weitaus größer war. Außerdem konnte für manche Hirnregionen überhaupt keine statistische Auswertung erfolgen, da die Datenmenge nicht ausreichte.

Insgesamt stellt die Metaanalyse eine notwendige Methode dar, die große Anzahl funktioneller Bildgebungsstudien in Hinblick auf eine spezielle Fragestellung zu untersuchen. So kann sie als wichtiges Werkzeug für die Bestätigung bestehender Hypothesen zur neuronalen Verarbeitung angesehen werden. Sie ermöglicht außerdem, neue Hypothesen zu formulieren und andere zu verwerfen. Trotz bestehender Nachteile findet sie daher wiederholt Verwendung in der Erforschung und Interpretation zerebraler Prozesse.

#### **4.14. Schlussfolgerungen**

Die vorgelegte Metaanalyse zeigte auf systematische Weise Ähnlichkeiten in zerebralen Verarbeitungsprozessen von Schmerz verglichen mit denen von negativen Emotionen. Diese Ergebnisse deuten eine Interaktion zwischen körperlichen Schmerzen und verschiedenen negativen Emotionen an, die weitaus spezifischer sein könnte, als bislang angenommen wurde. Demnach wären die regionalen Überlappungen in der Emotionsverarbeitung mit dem Netzwerk der Schmerzverarbeitung abhängig von der Art der negativen Emotion. Aufgrund dieser Ergebnisse sollten zukünftige neuronale Bildgebungsstudien auch spezifische Emotionen mit einbeziehen, die während einer Schmerzstimulation relevant erscheinen. Dies würde die Aussagekraft der induzierten Schmerzaktivität erhöhen.

## 5. Zusammenfassung

Neuronale Verarbeitungsprozesse der menschlichen Schmerzwahrnehmung und der Empfindung negativer Emotionen wurden in den letzten Jahren mit Hilfe funktioneller Bildgebungsmethoden eingehend untersucht. Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit bestand darin, Ähnlichkeiten in diesen Verarbeitungsnetzwerken aufzudecken. Dafür wurde eine Metaanalyse durchgeführt, die Daten aus 138 verschiedenen fMRT-Studien analysierte.

Ein funktionelles MRT kann zerebrale Prozesse während der Bewältigung verschiedenster kognitiver Aufgaben, sowie Schmerz- oder Emotionswahrnehmung, mit Hilfe des BOLD-Effekts zur Darstellung bringen. In Gehirnregionen, die zur Verarbeitung eines konkreten Reizes benutzt werden, kann dadurch der Aktivitätszustand sichtbar gemacht werden. Die gemessene Gehirnaktivität kann auf Grund der hohen räumlichen Auflösung moderner MRT-Geräte anhand von exakten Koordinatenangaben lokalisiert werden. Diese Koordinatenangaben aus Schmerz- und Affektstudien bildeten die Grundlage der Berechnungen für diese Arbeit.

Zunächst erfolgte eine Literaturrecherche, die Studien bis einschließlich Februar 2007 mit einschloss. Durch die Anwendung definierter Einschlusskriterien ergab die Suche 84 Emotionsarbeiten, die sich ausschließlich mit negativen Affekten beschäftigten, sowie 54 Schmerzstudien. Für zuvor festgelegte 25 Gehirnregionen wurden aus diesen Studien Koordinaten entnommen, die als Grundlage jeglicher Berechnungen dienten. Emotionsarbeiten wurden anhand der verwendeten affektiven Stimuli weiter unterteilt und jeweils mit den Schmerzkoordinaten verglichen. Angst, Wut, Ekel, Traurigkeit und gemischte negative Emotionen wurde separat betrachtet und zusätzlich wurden die gesamten Emotions- mit den Schmerzdaten verglichen. Auf diese Weise ergaben sich 6 verschiedene Vergleiche, die jeweils statistisch analysiert wurden.

Die Grundlage der statistischen Berechnungen bildete eine Clusterzentrenanalyse, die jeder Gehirnregion, basierend auf den Schmerzkoordinaten, Clusterzentren zuordnete. Die Abstände der Schmerzkoordinaten zum jeweiligen Clusterzentrum wurden mit den Abständen der Emotionskoordinaten zum selben Zentrum verglichen. Anhand dieser Abstände wurden zwei Analysen vorgenommen: ein Test zur Überprüfung auf Unterschiedlichkeit und einer zum Aufdecken von Gleichheit. Die Gleichheit bzw. Ähnlichkeit der Abstände wurde mit dem Äquivalenztest überprüft und die Unterschiedlichkeit mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Letzter diente in dieser Arbeit

zur Kontrolle der Ergebnisse des Äquivalenztests. Befanden sich die berechneten Abstände von Schmerz- und Emotionskoordinaten innerhalb eines 90%-Konfidenzintervalls im durchgeführten Äquivalenztest, konnte auf überlappende neuronale Verarbeitungsprozesse beider Vorgänge geschlossen werden. Die Koordinaten aus Schmerz- und Affektstudien konnten demnach dem gleichen Clusterzentrum zugeordnet werden.

Das Ziel dieser Arbeit lag darin, auf systematische Weise Gehirnregionen zu identifizieren, in denen ein räumlicher Zusammenhang zwischen der Verarbeitung von Schmerzreizen und der Wahrnehmung negativer Emotionen zu errechnen war. Folgende Bereiche des Gehirns wiesen in einem oder mehreren der analysierten Vergleiche diese überlappenden Aktivierungen auf: die Amygdala, der Thalamus, der rostrale, mediale und dorsale Anteil des anterioren cingulären Kortex, der posteriore cinguläre Kortex, die anteriore Insel, der Temporalkortex, der Parietalkortex, der Okzipitalkortex, die Basalganglien sowie das Cerebellum.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die regionalen Überlappungen in der Emotionsverarbeitung mit dem Netzwerk der Schmerzverarbeitung abhängig von der Art der negativen Emotion sein könnten. Daher sollten zukünftige Studien im Bereich der neuronalen Bildgebung auch spezifische negative Emotionen mit einbeziehen, die während einer Schmerzstimulation neben reinem Schmerzempfinden ausgelöst werden können. Dies würde wohl die Aussagekraft der gemessenen Schmerzaktivierungen erhöhen.

## 6. Literaturverzeichnis

### 6.1. Literatur zur Durchführung der Metaanalyse

1. Apkarian, A.V., Gelnar, P.A., Krauss, B.R., Szeverenyi, N.M. Cortical responses to thermal pain depend on stimulus size: a functional MRI study. *J Neurophysiol* 83 (2000) 3113-3122
2. Bantick, S.J., Wise, R.G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S.M., Tracey, I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 125 (2002) 310-319
3. Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E., Roberts, T.P. Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology* 53 (1999) 548-557
4. Becerra, L., Breiter, H.C., Wise, R., Gonzalez, R.G., Borsook, D. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 32 (2001) 927-946
5. Becerra, L.R., Breiter, H.C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A.R., Gonzalez, R.G., Borsook, D. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med* 41 (1999) 1044-1057
6. Berman, S.M., Naliboff, B.D., Suyenobu, B., Labus, J.S., Stains, J., Bueller, J.A., Ruby, K., Mayer, E.A. Sex differences in regional brain response to aversive pelvic visceral stimuli. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291 (2006) R268-276
7. Bertolino, A., Arciero, G., Rubino, V., Latorre, V., De Candia, M., Mazzola, V., Blasi, G., Caforio, G., Hariri, A., Kolachana, B., Nardini, M., Weinberger, D.R., Scarabino, T. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5-HTTLPR genotype and personality style. *Biol Psychiatry* 57 (2005) 1517-1525
8. Bierman, D.J., Scholte, H.S. (Eds.), 2002. Anomalous anticipatory brain activation preceding exposure of emotional and neutral pictures. Cary, NC: Parapsychological Association.
9. Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., Buchel, C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 120 (2006) 8-15
10. Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., Buchel, C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 99 (2002) 313-321
11. Binkofski, F., Schnitzler, A., Enck, P., Frieling, T., Posse, S., Seitz, R.J., Freund, H.J. Somatic and limbic cortex activation in esophageal distention: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 44 (1998) 811-815
12. Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., Lawrence, A.D. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat Neurosci* 7 (2004) 184-188

13. Bleich-Cohen, M., Mintz, M., Pianka, P., Andelman, F., Rotshtein, P., Hendler, T. Differential stimuli and task effects in the amygdala and sensory areas. *Neuroreport* 17 (2006) 1391-1395
14. Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Buchel, C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125 (2002) 1326-1336
15. Borsook, D., DaSilva, A.F., Ploghaus, A., Becerra, L. Specific and somatotopic functional magnetic resonance imaging activation in the trigeminal ganglion by brush and noxious heat. *J Neurosci* 23 (2003) 7897-7903
16. Botvinick, M., Jha, A.P., Bylsma, L.M., Fabian, S.A., Solomon, P.E., Prkachin, K.M. Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *Neuroimage* 25 (2005) 312-319
17. Bradley, M.M., Sabatinelli, D., Lang, P.J., Fitzsimmons, J.R., King, W., Desai, P. Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behav Neurosci* 117 (2003) 369-380
18. Britton, J.C., Phan, K.L., Taylor, S.F., Welsh, R.C., Berridge, K.C., Liberzon, I. Neural correlates of social and nonsocial emotions: An fMRI study. *Neuroimage* 31 (2006) 397-409
19. Britton, J.C., Taylor, S.F., Sudheimer, K.D., Liberzon, I. Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage* 31 (2006) 906-919
20. Brooks, J.C., Nurmikko, T.J., Bimson, W.E., Singh, K.D., Roberts, N. fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage* 15 (2002) 293-301
21. Brooks, J.C., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A.D., Tracey, I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage* 27 (2005) 201-209
22. Canli, T., Congdon, E., Gutknecht, L., Constable, R.T., Lesch, K.P. Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation. *J Neural Transm* 112 (2005) 1479-1485
23. Canli, T., Desmond, J.E., Zhao, Z., Gabrieli, J.D. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (2002) 10789-10794
24. Canli, T., Desmond, J.E., Zhao, Z., Glover, G., Gabrieli, J.D. Hemispheric asymmetry for emotional stimuli detected with fMRI. *Neuroreport* 9 (1998) 3233-3239
25. Canli, T., Omura, K., Haas, B.W., Fallgatter, A., Constable, R.T., Lesch, K.P. Beyond affect: a role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (2005) 12224-12229
26. Carlsson, K., Andersson, J., Petrovic, P., Petersson, K.M., Ohman, A., Ingvar, M.

Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain. *Neuroimage* 32 (2006) 1804-1814

27. Choi, J.C., Park, S.K., Kim, Y.H., Shin, Y.W., Kwon, J.S., Kim, J.S., Kim, J.W., Kim, S.Y., Lee, S.G., Lee, M.S. Different brain activation patterns to pain and pain-related unpleasantness during the menstrual cycle. *Anesthesiology* 105 (2006) 120-127
28. Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Kugel, H., Arolt, V., Heindel, W., Suslow, T. Amygdala reactivity predicts automatic negative evaluations for facial emotions. *Psychiatry Res* 154 (2007) 13-20
29. Davis, K.D., Pope, G.E., Crawley, A.P., Mikulis, D.J. Neural correlates of prickle sensation: a percept-related fMRI study. *Nat Neurosci* 5 (2002) 1121-1122
30. de Gelder, B., Snyder, J., Greve, D., Gerard, G., Hadjikhani, N. Fear fosters flight: a mechanism for fear contagion when perceiving emotion expressed by a whole body. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (2004) 16701-16706
31. de Leeuw, R., Davis, C.E., Albuquerque, R., Carlson, C.R., Andersen, A.H. Brain activity during stimulation of the trigeminal nerve with noxious heat. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102 (2006) 750-757
32. Derbyshire, S.W., Whalley, M.G., Stenger, V.A., Oakley, D.A. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* 23 (2004) 392-401
33. Dolan, R.J., Morris, J.S., de Gelder, B. Crossmodal binding of fear in voice and face. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (2001) 10006-10010
34. Dolcos, F., LaBar, K.S., Cabeza, R. Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 23 (2004) 64-74
35. Downar, J., Mikulis, D.J., Davis, K.D. Neural correlates of the prolonged salience of painful stimulation. *Neuroimage* 20 (2003) 1540-1551
36. Drabant, E.M., Hariri, A.R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K.E., Mattay, V.S., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Weinberger, D.R. Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry* 63 (2006) 1396-1406
37. Dunckley, P., Wise, R.G., Aziz, Q., Painter, D., Brooks, J., Tracey, I., Chang, L. Cortical processing of visceral and somatic stimulation: differentiating pain intensity from unpleasantness. *Neuroscience* 133 (2005) 533-542
38. Erk, S., Abler, B., Walter, H. Cognitive modulation of emotion anticipation. *Eur J Neurosci* 24 (2006) 1227-1236
39. Fairhurst, M., Wiech, K., Dunckley, P., Tracey, I. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain* 128 (2007) 101-110
40. Ferretti, A., Del Gratta, C., Babiloni, C., Caulo, M., Arienzo, D., Tartaro, A.,

- Rossini, P.M., Romani, G.L. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *Neuroimage* 23 (2004) 1217-1225
41. Fischer, H., Sandblom, J., Gavazzeni, J., Fransson, P., Wright, C.I., Backman, L. Age-differential patterns of brain activation during perception of angry faces. *Neurosci Lett* 386 (2005) 99-104
42. Fitzgerald, D.A., Angstadt, M., Jelsone, L.M., Nathan, P.J., Phan, K.L. Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage* 30 (2006) 1441-1448
43. Fossati, P., Hevenor, S.J., Graham, S.J., Grady, C., Keightley, M.L., Craik, F., Mayberg, H. In search of the emotional self: an FMRI study using positive and negative emotional words. *Am J Psychiatry* 160 (2003) 1938-1945
44. Garrett, A.S., Maddock, R.J. Separating subjective emotion from the perception of emotion-inducing stimuli: an fMRI study. *Neuroimage* 33 (2006) 263-274
45. Gelnar, P.A., Krauss, B.R., Sheehe, P.R., Szeverenyi, N.M., Apkarian, A.V. A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage* 10 (1999) 460-482
46. Giesecke, T., Gracely, R.H., Grant, M.A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D.A., Clauw, D.J. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 50 (2004) 613-623
47. Goldin, P.R., Hutcherson, C.A., Ochsner, K.N., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., Gross, J.J. The neural bases of amusement and sadness: a comparison of block contrast and subject-specific emotion intensity regression approaches. *Neuroimage* 27 (2005) 26-36
48. Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M., Clauw, D.J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 46 (2002) 1333-1343
49. Grosbras, M.H., Paus, T. Brain networks involved in viewing angry hands or faces. *Cereb Cortex* 16 (2006) 1087-1096
50. Gündel, H., O'Connor, M.F., Littrell, L., Fort, C., Lane, R.D. Functional neuroanatomy of grief: an FMRI study. *Am J Psychiatry* 160 (2003) 1946-1953
51. Habel, U., Klein, M., Kellermann, T., Shah, N.J., Schneider, F. Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *Neuroimage* 26 (2005) 206-214
52. Hadjikhani, N., de Gelder, B. Seeing fearful body expressions activates the fusiform cortex and amygdala. *Curr Biol* 13 (2003) 2201-2205
53. Hamann, S., Mao, H. Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport* 13 (2002) 15-19

54. Harenski, C.L., Hamann, S. Neural correlates of regulating negative emotions related to moral violations. *Neuroimage* 30 (2006) 313-324
55. Hariri, A.R., Bookheimer, S.Y., Mazziotta, J.C. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 11 (2000) 43-48
56. Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Fera, F., Weinberger, D.R. Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychiatry* 53 (2003) 494-501
57. Helmchen, C., Mohr, C., Erdmann, C., Binkofski, F., Buchel, C. Neural activity related to self- versus externally generated painful stimuli reveals distinct differences in the lateral pain system in a parametric fMRI study. *Hum Brain Mapp* 27 (2006) 755-765
58. Hofer, A., Siedentopf, C.M., Ischebeck, A., Rettenbacher, M.A., Verius, M., Felber, S., Fleischhacker, W.W. Gender differences in regional cerebral activity during the perception of emotion: a functional MRI study. *Neuroimage* 32 (2006) 854-862
59. Hofer, A., Siedentopf, C.M., Ischebeck, A., Rettenbacher, M.A., Verius, M., Felber, S., Wolfgang Fleischhacker, W. Sex differences in brain activation patterns during processing of positively and negatively valenced emotional words. *Psychol Med* 37 (2007) 109-119
60. Hoffman, H.G., Richards, T.L., Coda, B., Bills, A.R., Blough, D., Richards, A.L., Sharar, S.R. Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evidence from fMRI. *Neuroreport* 15 (2004) 1245-1248
61. Hutcherson, C.A., Goldin, P.R., Ochsner, K.N., Gabrieli, J.D., Barrett, L.F., Gross, J.J. Attention and emotion: does rating emotion alter neural responses to amusing and sad films? *Neuroimage* 27 (2005) 656-668
62. Iidaka, T., Okada, T., Murata, T., Omori, M., Kosaka, H., Sadato, N., Yonekura, Y. Age-related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces as revealed by fMRI. *Hippocampus* 12 (2002) 352-362
63. Iidaka, T., Omori, M., Murata, T., Kosaka, H., Yonekura, Y., Okada, T., Sadato, N. Neural interaction of the amygdala with the prefrontal and temporal cortices in the processing of facial expressions as revealed by fMRI. *J Cogn Neurosci* 13 (2001) 1035-1047
64. Keltner, J.R., Furst, A., Fan, C., Redfern, R., Inglis, B., Fields, H.L. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 26 (2006) 4437-4443
65. Kensinger, E.A., Schacter, D.L. Processing emotional pictures and words: effects of valence and arousal. *Cogn Affect Behav Neurosci* 6 (2006) 110-126
66. Kesler-West, M.L., Andersen, A.H., Smith, C.D., Avison, M.J., Davis, C.E., Kryscio, R.J., Blonder, L.X. Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res* 11 (2001) 213-226



67. Klein, S., Smolka, M.N., Wrase, J., Grusser, S.M., Mann, K., Braus, D.F., Heinz, A. The influence of gender and emotional valence of visual cues on fMRI activation in humans. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3 (2003) S191-194
68. Kong, J., White, N.S., Kwong, K.K., Vangel, M.G., Rosman, I.S., Gracely, R.H., Gollub, R.L. Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Hum Brain Mapp* 27 (2006) 715-721
69. Koyama, T., McHaffie, J.G., Laurienti, P.J., Coghill, R.C. The single-epoch fMRI design: validation of a simplified paradigm for the collection of subjective ratings. *Neuroimage* 19 (2003) 976-987
70. Koyama, T., McHaffie, J.G., Laurienti, P.J., Coghill, R.C. The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (2005) 12950-12955
71. Kunięcki, M., Urbanik, A., Sobiecka, B., Kozub, J., Binder, M. Central control of heart rate changes during visual affective processing as revealed by fMRI. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 63 (2003) 39-48
72. LaBar, K.S., Crupain, M.J., Voyvodic, J.T., McCarthy, G. Dynamic perception of facial affect and identity in the human brain. *Cereb Cortex* 13 (2003) 1023-1033
73. Lang, P.J., Bradley, M.M., Fitzsimmons, J.R., Cuthbert, B.N., Scott, J.D., Moulder, B., Nangia, V. Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology* 35 (1998) 199-210
74. Lewis, P.A., Critchley, H.D., Rotshtein, P., Dolan, R.J. Neural correlates of processing valence and arousal in affective words. *Cereb Cortex* 17 (2007) 742-748
75. Lu, C.L., Wu, Y.T., Yeh, T.C., Chen, L.F., Chang, F.Y., Lee, S.D., Ho, L.T., Hsieh, J.C. Neuronal correlates of gastric pain induced by fundus distension: a 3T-fMRI study. *Neurogastroenterol Motil* 16 (2004) 575-587
76. Maddock, R.J., Buonocore, M.H. Activation of left posterior cingulate gyrus by the auditory presentation of threat-related words: an fMRI study. *Psychiatry Res* 75 (1997) 1-14
77. Maddock, R.J., Garrett, A.S., Buonocore, M.H. Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp* 18 (2003) 30-41
78. Maihofner, C., Forster, C., Birklein, F., Neundorfer, B., Handwerker, H.O. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 114 (2005) 93-103
79. Maihöfner, C., Handwerker, H.O. Differential coding of hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. *Neuroimage* 28 (2005) 996-1006
80. Maihöfner, C., Herzner, B., Otto Handwerker, H. Secondary somatosensory cortex is important for the sensory-discriminative dimension of pain: a functional MRI study. *Eur J*

Neurosci 23 (2006) 1377-1383

81. Mantani, T., Okamoto, Y., Shirao, N., Okada, G., Yamawaki, S. Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 57 (2005) 982-990
82. Mathews, A., Yiend, J., Lawrence, A.D. Individual differences in the modulation of fear-related brain activation by attentional control. *J Cogn Neurosci* 16 (2004) 1683-1694
83. Meriau, K., Wartenburger, I., Kazzner, P., Prehn, K., Lammers, C.H., van der Meer, E., Villringer, A., Heekeren, H.R. A neural network reflecting individual differences in cognitive processing of emotions during perceptual decision making. *Neuroimage* 33 (2006) 1016-1027
84. Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Eslinger, P.J., Bramati, I.E., Mourao-Miranda, J., Andreiuolo, P.A., Pessoa, L. The neural correlates of moral sensitivity: a functional magnetic resonance imaging investigation of basic and moral emotions. *J Neurosci* 22 (2002) 2730-2736
85. Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F.T., Ignacio, F.A., Bramati, I.E., Caparelli-Daquer, E.M., Eslinger, P.J. The moral affiliations of disgust: a functional MRI study. *Cogn Behav Neurol* 18 (2005) 68-78
86. Nakic, M., Smith, B.W., Busis, S., Vythilingam, M., Blair, R.J. The impact of affect and frequency on lexical decision: the role of the amygdala and inferior frontal cortex. *Neuroimage* 31 (2006) 1752-1761
87. Ochsner, K.N., Ludlow, D.H., Knierim, K., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G.C., Mackey, S.C. Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain* 120 (2006) 69-77
88. Ogino, Y., Nemoto, H., Inui, K., Saito, S., Kakigi, R., Goto, F. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 17 (2007) 1139-1146
89. Osaka, N., Osaka, M., Morishita, M., Kondo, H., Fukuyama, H. A word expressing affective pain activates the anterior cingulate cortex in the human brain: an fMRI study. *Behav Brain Res* 153 (2004) 123-127
90. Pelletier, M., Bouthillier, A., Levesque, J., Carrier, S., Breault, C., Paquette, V., Mensour, B., Leroux, J.M., Beaudoin, G., Bourgouin, P., Beauregard, M. Separate neural circuits for primary emotions? Brain activity during self-induced sadness and happiness in professional actors. *Neuroreport* 14 (2003) 1111-1116
91. Pessoa, L., Japee, S., Sturman, D., Ungerleider, L.G. Target visibility and visual awareness modulate amygdala responses to fearful faces. *Cereb Cortex* 16 (2006) 366-375
92. Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K., Ingvar, M. Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 46 (2005) 957-969

93. Peyron, R., Frot, M., Schneider, F., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Barral, F.G., Sindou, M., Laurent, B., Mauguiere, F. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage* 17 (2002) 1336-1346
94. Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Gao, K., Moore, G.J., Tancer, M.E., Posse, S. Real-time fMRI of cortico-limbic brain activity during emotional processing. *Neuroreport* 15 (2004) 527-532
95. Phan, K.L., Taylor, S.F., Welsh, R.C., Decker, L.R., Noll, D.C., Nichols, T.E., Britton, J.C., Liberzon, I. Activation of the medial prefrontal cortex and extended amygdala by individual ratings of emotional arousal: a fMRI study. *Biol Psychiatry* 53 (2003) 211-215
96. Phillips, M.L., Gregory, L.J., Cullen, S., Coen, S., Ng, V., Andrew, C., Giampietro, V., Bullmore, E., Zelaya, F., Amaro, E., Thompson, D.G., Hobson, A.R., Williams, S.C., Brammer, M., Aziz, Q. The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain* 126 (2003) 669-684
97. Pine, D.S., Grun, J., Zarahn, E., Fyer, A., Koda, V., Li, W., Szeszko, P.R., Ardekani, B., Bilder, R.M. Cortical brain regions engaged by masked emotional faces in adolescents and adults: an fMRI study. *Emotion* 1 (2001) 137-147
98. Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C.F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., Matthews, P.M., Rawlins, J.N., Tracey, I. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci* 21 (2001) 9896-9903
99. Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J.S., Clare, S., Menon, R.S., Matthews, P.M., Rawlins, J.N. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284 (1999) 1979-1981
100. Qiu, Y., Noguchi, Y., Honda, M., Nakata, H., Tamura, Y., Tanaka, S., Sadato, N., Wang, X., Inui, K., Kakigi, R. Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex* 16 (2006) 1289-1295
101. Raij, T.T., Numminen, J., Narvanen, S., Hiltunen, J., Hari, R. Brain correlates of subjective reality of physically and psychologically induced pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (2005) 2147-2151
102. Ray, R.D., Ochsner, K.N., Cooper, J.C., Robertson, E.R., Gabrieli, J.D., Gross, J.J. Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cogn Affect Behav Neurosci* 5 (2005) 156-168
103. Remy, F., Frankenstein, U.N., Mincic, A., Tomanek, B., Stroman, P.W. Pain modulates cerebral activity during cognitive performance. *Neuroimage* 19 (2003) 655-664
104. Rolls, E.T., O'Doherty, J., Kringelbach, M.L., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F. Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate

cortices. *Cereb Cortex* 13 (2003) 308-317

105. Rühle, B.S., Handwerker, H.O., Lennerz, J.K., Ringler, R., Forster, C. Brain activation during input from mechanosensitive versus polymodal C-nociceptors. *J Neurosci* 26 (2006) 5492-5499

106. Sambataro, F., Dimalta, S., Di Giorgio, A., Taurisano, P., Blasi, G., Scarabino, T., Giannatempo, G., Nardini, M., Bertolino, A. Preferential responses in amygdala and insula during presentation of facial contempt and disgust. *Eur J Neurosci* 24 (2006) 2355-2362

107. Sander, D., Grandjean, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Scherer, K.R., Vuilleumier, P. Emotion and attention interactions in social cognition: brain regions involved in processing anger prosody. *Neuroimage* 28 (2005) 848-858

108. Sato, W., Kochiyama, T., Yoshikawa, S., Naito, E., Matsumura, M. Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 20 (2004) 81-91

109. Schafer, A., Schienle, A., Vaitl, D. Stimulus type and design influence hemodynamic responses towards visual disgust and fear elicitors. *Int J Psychophysiol* 57 (2005) 53-59

110. Schienle, A., Schafer, A., Hermann, A., Walter, B., Stark, R., Vaitl, D. fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neurosci Lett* 393 (2006) 174-178

111. Schienle, A., Stark, R., Walter, B., Blecker, C., Ott, U., Kirsch, P., Sammer, G., Vaitl, D. The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Neuroreport* 13 (2002) 2023-2026

112. Schneider, F., Habel, U., Holthusen, H., Kessler, C., Posse, S., Müller-Gärtner, H.W., Arndt, J.O. Subjective ratings of pain correlate with subcortical-limbic blood flow: an fMRI study. *Neuropsychobiology* 43 (2001) 175-185

113. Schulz-Stubner, S., Krings, T., Meister, I.G., Rex, S., Thron, A., Rossaint, R. Clinical hypnosis modulates functional magnetic resonance imaging signal intensities and pain perception in a thermal stimulation paradigm. *Reg Anesth Pain Med* 29 (2004) 549-556

114. Shirao, N., Okamoto, Y., Mantani, T., Yamawaki, S. Gender differences in brain activity generated by unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study. *Br J Psychiatry* 186 (2005) 48-53

115. Simpson, J.R., Ongur, D., Akbudak, E., Conturo, T.E., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., Gusnard, D.A., Raichle, M.E. The emotional modulation of cognitive processing: an fMRI study. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 2 (2000) 157-170

116. Sprenger, T., Valet, M., Woltmann, R., Zimmer, C., Freynhagen, R., Kochs, E.F., Tolle, T.R., Wagner, K.J. Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. *Anesth Analg* 103 (2006) 729-737

117. Stark, R., Schienle, A., Sarlo, M., Palomba, D., Walter, B., Vaitl, D. Influences of disgust sensitivity on hemodynamic responses towards a disgust-inducing film clip. *Int J*

Psychophysiol 57 (2005) 61-67

118. Stark, R., Schienle, A., Walter, B., Kirsch, P., Sammer, G., Ott, U., Blecker, C., Vaitl, D. Hemodynamic responses to fear and disgust-inducing pictures: an fMRI study. *Int J Psychophysiol* 50 (2003) 225-234
119. Staud, R., Craggs, J.G., Robinson, M.E., Perlstein, W.M., Price, D.D. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 129 (2007) 130-142
120. Sterpenich, V., D'Argembeau, A., Deseilles, M., Baetens, E., Albouy, G., Vandewalle, G., Degueldre, C., Luxen, A., Collette, F., Maquet, P. The locus ceruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans. *J Neurosci* 26 (2006) 7416-7423
121. Strauss, M.M., Makris, N., Aharon, I., Vangel, M.G., Goodman, J., Kennedy, D.N., Gasic, G.P., Breiter, H.C. fMRI of sensitization to angry faces. *Neuroimage* 26 (2005) 389-413
122. Symonds, L.L., Gordon, N.S., Bixby, J.C., Mande, M.M. Right-lateralized pain processing in the human cortex: an FMRI study. *J Neurophysiol* 95 (2006) 3823-3830
123. Tessitore, A., Hariri, A.R., Fera, F., Smith, W.G., Das, S., Weinberger, D.R., Mattay, V.S. Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in the elderly. *Psychiatry Res* 139 (2005) 9-18
124. Tracey, I., Becerra, L., Chang, I., Breiter, H., Jenkins, L., Borsook, D., Gonzalez, R.G. Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 288 (2000) 159-162
125. Ueda, K., Okamoto, Y., Okada, G., Yamashita, H., Hori, T., Yamawaki, S. Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport* 14 (2003) 51-55
126. Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Wiloeh, F., Rummey, E., Conrad, B., Erhard, P., Tolle, T.R. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 109 (2004) 399-408
127. Vuilleumier, P., Armony, J.L., Driver, J., Dolan, R.J. Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nat Neurosci* 6 (2003) 624-631
128. Wang, L., LaBar, K.S., McCarthy, G. Mood alters amygdala activation to sad distractors during an attentional task. *Biol Psychiatry* 60 (2006) 1139-1146
129. Whalen, P.J., Rauch, S.L., Etcoff, N.L., McInerney, S.C., Lee, M.B., Jenike, M.A. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18 (1998) 411-418
130. Wiech, K., Seymour, B., Kalisch, R., Stephan, K.E., Koltzenburg, M., Driver, J., Dolan, R.J. Modulation of pain processing in hyperalgesia by cognitive demand. *Neuroimage* 27 (2005) 59-69

131. Wild, B., Erb, M., Eyb, M., Bartels, M., Grodd, W. Why are smiles contagious? An fMRI study of the interaction between perception of facial affect and facial movements. *Psychiatry Res* 123 (2003) 17-36
132. Williams, L.M., Barton, M.J., Kemp, A.H., Liddell, B.J., Peduto, A., Gordon, E., Bryant, R.A. Distinct amygdala-autonomic arousal profiles in response to fear signals in healthy males and females. *Neuroimage* 28 (2005) 618-626
133. Williams, L.M., Liddell, B.J., Kemp, A.H., Bryant, R.A., Meares, R.A., Peduto, A.S., Gordon, E. Amygdala-prefrontal dissociation of subliminal and supraliminal fear. *Hum Brain Mapp* 27 (2006) 652-661
134. Winston, J.S., Vuilleumier, P., Dolan, R.J. Effects of low-spatial frequency components of fearful faces on fusiform cortex activity. *Curr Biol* 13 (2003) 1824-1829
135. Wright, C.I., Wedig, M.M., Williams, D., Rauch, S.L., Albert, M.S. Novel fearful faces activate the amygdala in healthy young and elderly adults. *Neurobiol Aging* 27 (2006) 361-374
136. Wright, P., He, G., Shapira, N.A., Goodman, W.K., Liu, Y. Disgust and the insula: fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neuroreport* 15 (2004) 2347-2351
137. Yamasaki, H., LaBar, K.S., McCarthy, G. Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (2002) 11447-11451
138. Yang, T.T., Menon, V., Eliez, S., Blasey, C., White, C.D., Reid, A.J., Gotlib, I.H., Reiss, A.L. Amygdalar activation associated with positive and negative facial expressions. *Neuroreport* 13 (2002) 1737-1741

## 6.2. Verzeichnis der zitierten Literatur

1. Aarts, E., Roelofs, A., van Turenout, M. Anticipatory activity in anterior cingulate cortex can be independent of conflict and error likelihood. *J Neurosci* 28 (2008) 4671-4678
2. Adolphs, R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 11 (2001) 231-239
3. Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A.R. Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. *J Neurosci* 16 (1996) 7678-7687
4. Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., Damasio, A.R. Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 15 (1995) 5879-5891

5. Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A.W., Calder, A.J., Phelps, E.A., Anderson, A., Lee, G.P., Damasio, A.R. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 37 (1999) 1111-1117
6. Aggleton, J.P. *The amygdala; neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* Wiley-Liss, 1992,
7. Aggleton, J.P. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *Trends Neurosci* 16 (1993) 328-333
8. Albe-Fessard, D., Berkley, K.J., Kruger, L., Ralston Iii, H.J., Willis Jr, W.D. Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Research Reviews* 9 (1985) 217-296
9. Alexander, G.E., Crutcher, M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13 (1990) 266-271
10. Andersson, J.L., Lilja, A., Hartvig, P., Langstrom, B., Gordh, T., Handwerker, H., Torebjork, E. Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Exp Brain Res* 117 (1997) 192-199
11. Angrilli, A., Mauri, A., Palomba, D., Flor, H., Birbaumer, N., Sartori, G., di Paola, F. Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain* 119 ( Pt 6) (1996) 1991-2000
12. Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta, J.K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9 (2005) 463-484
13. Apkarian, A.V., Darbar, A., Krauss, B.R., Gelnar, P.A., Szeverenyi, N.M. Differentiating cortical areas related to pain perception from stimulus identification: temporal analysis of fMRI activity. *J Neurophysiol* 81 (1999) 2956-2963
14. Apkarian, V.A. Functional imaging of pain: new insights regarding the role of the cerebral cortex in human pain perception. *Seminars in Neuroscience* 7 (1995) 279-293
15. Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., Yamasue, H., Uehara, K., Otsuka, T., Roppongi, T., Nihashi, N., Inoue, T., Hirayasu, Y. Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 62 (2008) 322-330
16. Augustine, J.R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22 (1996) 229-244
17. Awh, E., Vogel, E.K., Oh, S.-H. Interactions between attention and working memory. *Neuroscience* 139 (2006) 201-208
18. Baliki, M.N., Chialvo, D.R., Geha, P.Y., Levy, R.M., Harden, R.N., Parrish, T.B., Apkarian, A.V. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 26 (2006) 12165-12173

19. Balint, R. Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit [Psychic paralysis of gaze, optic ataxia, and spatial disorder of attention]. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 25 (1909) 51-81
20. Banks, S.J., Eddy, K.T., Angstadt, M., Nathan, P.J., Phan, K.L. Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2 (2007) 303-312
21. Barrett, L.F., Bliss-Moreau, E., Duncan, S.L., Rauch, S.L., Wright, C.I. The amygdala and the experience of affect. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2 (2007) 73-83
22. Becerra, L., Breiter, H.C., Wise, R., Gonzalez, R.G., Borsook, D. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 32 (2001) 927-946
23. Becerra, L.R., Breiter, H.C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A.R., Gonzalez, R.G., Borsook, D. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med* 41 (1999) 1044-1057
24. Benjamin, S., Morris, S., McBeth, J., Macfarlane, G.J., Silman, A.J. The association between chronic widespread pain and mental disorder: a population-based study. *Arthritis Rheum* 43 (2000) 561-567
25. Berryhill, M.E., Olson, I.R. The right parietal lobe is critical for visual working memory. *Neuropsychologia* 46 (2008) 1767-1774
26. Berryhill, M.E., Phuong, L., Picasso, L., Cabeza, R., Olson, I.R. Parietal lobe and episodic memory: bilateral damage causes impaired free recall of autobiographical memory. *J Neurosci* 27 (2007) 14415-14423
27. Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezard, P., Evans, J., Ashworth, F., Sule, A., Matthews, P.M., Cowen, P.J. Reduction in occipital cortex gamma-aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* 61 (2007) 806-812
28. Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., Buchel, C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 120 (2006) 8-15
29. Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., Buchel, C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 99 (2002) 313-321
30. Binkofski, F., Schnitzler, A., Enck, P., Frieling, T., Posse, S., Seitz, R.J., Freund, H.J. Somatic and limbic cortex activation in esophageal distention: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 44 (1998) 811-815
31. Biseul, I., Sauleau, P., Haegelen, C., Trebon, P., Drapier, D., Raoul, S., Drapier, S., Lallement, F., Rivier, I., Lajat, Y., Verin, M. Fear recognition is impaired by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43 (2005) 1054-1059
32. Bonaz, B., Baciú, M., Papillon, E., Bost, R., Gueddah, N., Le Bas, J.F., Fournet, J., Segebarth, C. Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Am J Gastroenterol* 97 (2002) 654-661



33. Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Buchel, C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125 (2002) 1326-1336
34. Borod, J.C., Bloom, R.L., Brickman, A.M., Nakhutina, L., Curko, E.A. Emotional processing deficits in individuals with unilateral brain damage. *Appl Neuropsychol* 9 (2002) 23-36
35. Borod, J.C., Cicero, B.A., Obler, L.K., Welkowitz, J., Erhan, H.M., Santschi, C., Grunwald, I.S., Agosti, R.M., Whalen, J.R. Right Hemisphere Emotional Perception: Evidence Across Multiple Channels. *Neuropsychology* 12 (1998) 446-458
36. Botvinick, M., Jha, A.P., Bylsma, L.M., Fabian, S.A., Solomon, P.E., Prkachin, K.M. Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *NeuroImage* 25 (2005) 312-319
37. Bradley, M.M., Sabatinelli, D., Lang, P.J., Fitzsimmons, J.R., King, W., Desai, P. Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behav Neurosci* 117 (2003) 369-380
38. Britton, J.C., Taylor, S.F., Sudheimer, K.D., Liberzon, I. Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *NeuroImage* 31 (2006) 906-919
39. Brooks, J.C., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A.D., Tracey, I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *NeuroImage* 27 (2005) 201-209
40. Brown, C.A., Seymour, B., Boyle, Y., El-Deredy, W., Jones, A.K.P. Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain* 135 (2008) 240-250
41. Brown, J., Bullock, D., Grossberg, S. How the basal ganglia use parallel excitatory and inhibitory learning pathways to selectively respond to unexpected rewarding cues. *J Neurosci* 19 (1999) 10502-10511
42. Bush, G., Luu, P., Posner, M.I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4 (2000) 215-222
43. Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Hofbauer, R.K., Ha, B., Chen, J.I., Carrier, B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (1999) 7705-7709
44. Byne, W., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Kemether, E. The thalamus and schizophrenia: current status of research. *Acta Neuropathol* (2008)
45. Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I.R., Moscovitch, M. The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci* 9 (2008) 613-625
46. Cabeza, R., Nyberg, L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12 (2000) 1-47

47. Cahill, L., Uncapher, M., Kilpatrick, L., Alkire, M.T., Turner, J. Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn Mem* 11 (2004) 261-266
48. Calder, A.J., Keane, J., Lawrence, A.D., Manes, F. Impaired recognition of anger following damage to the ventral striatum. *Brain* 127 (2004) 1958-1969
49. Canli, T., Congdon, E., Gutknecht, L., Constable, R.T., Lesch, K.P. Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation. *J Neural Transm* 112 (2005) 1479-1485
50. Carlsson, K., Andersson, J., Petrovic, P., Petersson, K.M., Öhman, A., Ingvar, M. Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain. *NeuroImage* 32 (2006) 1804-1814
51. Carota, A., Di Pietro, M., Ptak, R., Poglia, D., Schnider, A. Defective spatial imagery with pure Gerstmann's syndrome. *Eur Neurol* 52 (2004) 1-6
52. Casey, B.J., Cohen, J.D., O'Craven, K., Davidson, R.J., Irwin, W., Nelson, C.A., Noll, D.C., Hu, X., Lowe, M.J., Rosen, B.R., Truwitt, C.L., Turski, P.A. Reproducibility of fMRI results across four institutions using a spatial working memory task. *NeuroImage* 8 (1998) 249-261
53. Cheung, C.C., Lee, T.M., Yip, J.T., King, K.E., Li, L.S. The differential effects of thalamus and basal ganglia on facial emotion recognition. *Brain Cogn* 61 (2006) 262-268
54. Choi, J.C., Park, S.K., Kim, Y.H., Shin, Y.W., Kwon, J.S., Kim, J.S., Kim, J.W., Kim, S.Y., Lee, S.G., Lee, M.S. Different brain activation patterns to pain and pain-related unpleasantness during the menstrual cycle. *Anesthesiology* 105 (2006) 120-127
55. Chun, M.M., Turk-Browne, N.B. Interactions between attention and memory. *Curr Opin Neurobiol* 17 (2007) 177-184
56. Ciaramelli, E., Grady, C.L., Moscovitch, M. Top-down and bottom-up attention to memory: a hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia* 46 (2008) 1828-1851
57. Clower, D.M., West, R.A., Lynch, J.C., Strick, P.L. The Inferior Parietal Lobule Is the Target of Output from the Superior Colliculus, Hippocampus, and Cerebellum. *J. Neurosci.* 21 (2001) 6283-6291
58. Cohen, J.D., Noll, D.C., Schneider, W. Functional magnetic resonance imaging: Overview and methods for psychological research. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 25 (1993) 101-113
59. Cook, D.B., Lange, G., Ciccone, D.S., Liu, W.C., Steffener, J., Natelson, B.H. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 31 (2004) 364-378
60. Corbetta, M., Kincade, J.M., Ollinger, J.M., McAvoy, M.P., Shulman, G.L. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci* 3 (2000) 292-297

61. Craig, A.D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3 (2002) 655-666
62. Craig, A.D. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 26 (2003) 303-307
63. Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., Dolan, R.J. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 7 (2004) 189-195
64. Cunningham, W.A., Raye, C.L., Johnson, M.K. Implicit and explicit evaluation: FMRI correlates of valence, emotional intensity, and control in the processing of attitudes. *J Cogn Neurosci* 16 (2004) 1717-1729
65. Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L., Parvizi, J., Hichwa, R.D. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3 (2000) 1049-1056
66. Davis, M., Whalen, P.J. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 6 (2001) 13-34
67. de Gelder, B., Snyder, J., Greve, D., Gerard, G., Hadjikhani, N. Fear fosters flight: a mechanism for fear contagion when perceiving emotion expressed by a whole body. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (2004) 16701-16706
68. Derbyshire, S.W. Meta-Analysis of Thirty-Four Independent Samples Studied Using PET Reveals a Significantly Attenuated Central Response to Noxious Stimulation in Clinical Pain Patients. *Curr Rev Pain* 3 (1999) 265-280
69. Derbyshire, S.W., Jones, A.K., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., Firestone, L.L. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 73 (1997) 431-445
70. Derbyshire, S.W., Whalley, M.G., Oakley, D.A. Fibromyalgia pain and its modulation by hypnotic and non-hypnotic suggestion: An fMRI analysis. *Eur J Pain* (2008)
71. Derbyshire, S.W., Whalley, M.G., Stenger, V.A., Oakley, D.A. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *NeuroImage* 23 (2004) 392-401
72. Dersh, J., Polatin, P.B., Gatchel, R.J. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 64 (2002) 773-786
73. Dey, P.K., Ray, A.K. Anterior cerebellum as a site for morphine analgesia and post-stimulation analgesia. *Indian J Physiol Pharmacol* 26 (1982) 3-12
74. Dickerson, B.C., Salat, D.H., Bates, J.F., Atiya, M., Killiany, R.J., Greve, D.N., Dale, A.M., Stern, C.E., Blacker, D., Albert, M.S., Sperling, R.A. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 56 (2004) 27-35
75. Dickerson, B.C., Sperling, R.A. Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* 46 (2008) 1624-1635

76. Dolan, R.J., Morris, J.S., de Gelder, B. Crossmodal binding of fear in voice and face. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (2001) 10006-10010
77. Dolcos, F., LaBar, K.S., Cabeza, R. Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (2005) 2626-2631
78. Draganski, B., Kherif, F., Klöppel, S., Cook, P.A., Alexander, D.C., Parker, G.J., Deichmann, R., Ashburner, J., Frackowiak, R.S. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci* 28 (2008) 7143-7152
79. Drevets, W.C., Ongur, D., Price, J.L. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry* 3 (1998) 220-226, 190-221
80. Duggal, H.S. Cognitive affective psychosis syndrome in a patient with sporadic olivopontocerebellar atrophy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17 (2005) 260-262
81. Duncan, J., Owen, A.M. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23 (2000) 475-483
82. Edelman, G.M., 2000. A universe of consciousness - how matter becomes imagination. Basic Books, New York.
83. Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D., Williams, K.D. Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science* 302 (2003) 290-292
84. Ekman, P. An argument for basic emotions. *Cogn. Emotion*. 6 (1992) 169-200
85. Ekman, P., Davidson, R.J. The nature of emotion: fundamental questions. (1994)
86. Ethofer, T., Pourtois, G., Wildgruber, D. Investigating audiovisual integration of emotional signals in the human brain. *Prog Brain Res* 156 (2006) 345-361
87. Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Hariri, A.R., Blin, O. Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 100 (2008) 191-205
88. Feinstein, J.S., Goldin, P.R., Stein, M.B., Brown, G.G., Paulus, M.P. Habituation of attentional networks during emotion processing. *Neuroreport* 13 (2002) 1255-1258
89. Fischer, H., Wright, C.I., Whalen, P.J., McInerney, S.C., Shin, L.M., Rauch, S.L. Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: a functional MRI study. *Brain Res Bull* 59 (2003) 387-392
90. Fishbain, D.A., Cutler, R., Rosomoff, H.L., Rosomoff, R.S. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 13 (1997) 116-137
91. Fletcher, P.C., Frith, C.D., Baker, S.C., Shallice, T., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J. The mind's eye-precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage* 2 (1995) 195-200

92. Garavan, H., Ross, T.J., Murphy, K., Roche, R.A., Stein, E.A. Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *NeuroImage* 17 (2002) 1820-1829
93. Garrett, A.S., Maddock, R.J. Separating subjective emotion from the perception of emotion-inducing stimuli: an fMRI study. *NeuroImage* 33 (2006) 263-274
94. Gerlach, C., Aaside, C.T., Humphreys, G.W., Gade, A., Paulson, O.B., Law, I. Brain activity related to integrative processes in visual object recognition: bottom-up integration and the modulatory influence of stored knowledge. *Neuropsychologia* 40 (2002) 1254-1267
95. Gold, M., Adair, J.C., Jacobs, D.H., Heilman, K.M. Right-left confusion in Gerstmann's syndrome: a model of body centered spatial orientation. *Cortex* 31 (1995) 267-283
96. Gracely, R.H., Geisser, M.E., Giesecke, T., Grant, M.A., Petzke, F., Williams, D.A., Clauw, D.J. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 127 (2004) 835-843
97. Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M., Clauw, D.J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 46 (2002) 1333-1343
98. Grosbras, M.H., Paus, T. Brain networks involved in viewing angry hands or faces. *Cereb Cortex* 16 (2006) 1087-1096
99. Gündel, H., O'Connor, M.F., Littrell, L., Fort, C., Lane, R.D. Functional neuroanatomy of grief: an FMRI study. *Am J Psychiatry* 160 (2003) 1946-1953
100. Habel, U., Klein, M., Kellermann, T., Shah, N.J., Schneider, F. Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *Neuroimage* 26 (2005) 206-214
101. Hadjikhani, N., de Gelder, B. Seeing fearful body expressions activates the fusiform cortex and amygdala. *Curr Biol* 13 (2003) 2201-2205
102. Hamann, S.B., Ely, T.D., Hoffman, J.M., Kilts, C.D. Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychol Sci* 13 (2002) 135-141
103. Hamner, M.B., Lorberbaum, J.P., George, M.S. Potential role of the anterior cingulate cortex in PTSD: review and hypothesis. *Depress Anxiety* 9 (1999) 1-14
104. Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Fera, F., Weinberger, D.R. Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychiatry* 53 (2003) 494-501
105. Heidbreder, C.A., Groenewegen, H.J. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27 (2003) 555-579
106. Heinzl, A., Bermpohl, F., Niese, R., Pfennig, A., Pascual-Leone, A., Schlaug, G., Northoff, G. How do we modulate our emotions? Parametric fMRI reveals cortical

- midline structures as regions specifically involved in the processing of emotional valences. *Brain Res Cogn Brain Res* 25 (2005) 348-358
107. Helmchen, C., Mohr, C., Erdmann, C., Binkofski, F., Buchel, C. Neural activity related to self- versus externally generated painful stimuli reveals distinct differences in the lateral pain system in a parametric fMRI study. *Hum Brain Mapp* 27 (2006) 755-765
108. Herrero, M.T., Barcia, C., Navarro, J.M. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 18 (2002) 386-404
109. Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E.T., Morris, R.G., O'Doherty, J., Bullock, P.R., Polkey, C.E. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain* 126 (2003) 1691-1712
110. Humphries, M.D., Stewart, R.D., Gurney, K.N. A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J Neurosci* 26 (2006) 12921-12942
111. Hutchinson, M., Schiffer, W., Joseffer, S., Liu, A., Schlosser, R., Dikshit, S., Goldberg, E., Brodie, J.D. Task-specific deactivation patterns in functional magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 17 (1999) 1427-1436
112. Hutchison, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R., Dostrovsky, J.O. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2 (1999) 403-405
113. Iidaka, T., Okada, T., Murata, T., Omori, M., Kosaka, H., Sadato, N., Yonekura, Y. Age-related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces as revealed by fMRI. *Hippocampus* 12 (2002) 352-362
114. Imaizumi, S., Homma, M., Ozawa, Y., Maruishi, M., Muranaka, H. Gender differences in emotional prosody processing - an fMRI study. *PSYCHOLOGIA* 47 (2004) 113-124
115. Imamizu, H., Kuroda, T., Miyauchi, S., Yoshioka, T., Kawato, M. Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (2003) 5461-5466
116. Imbierowicz, K., Egle, U.T. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain* 7 (2003) 113-119
117. Ito, T.A., Larsen, J.T., Smith, N.K., Cacioppo, J.T. Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *J Pers Soc Psychol* 75 (1998) 887-900
118. Jabbi, M., Bastiaansen, J., Keysers, C. A common anterior insula representation of disgust observation, experience and imagination shows divergent functional connectivity pathways. *PLoS ONE* 3 (2008) e2939
119. Johansen-Berg, H., Gutman, D.A., Behrens, T.E., Matthews, P.M., Rushworth, M.F., Katz, E., Lozano, A.M., Mayberg, H.S. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex* 18 (2008) 1374-1383

120. Karnath, H.O., Himmelbach, M., Perenin, M.T. Neglect-like behavior in healthy subjects: dissociation of space exploration and goal-directed pointing after vestibular stimulation. *Exp Brain Res* 153 (2003) 231-238
121. Keefe, F.J., Lumley, M.A., Buffington, A.L.H., Carson, J.W., Studts, J.L., Edwards, C.L., Macklem, D.J., Aspnes, A.K., Fox, L., Steffey, D. Changing Face of Pain: Evolution of Pain Research in Psychosomatic Medicine. *Psychosom Med* 64 (2002) 921-938
122. Keightley, M.L., Winocur, G., Graham, S.J., Mayberg, H.S., Hevenor, S.J., Grady, C.L. An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. *Neuropsychologia* 41 (2003) 585-596
123. Kensinger, E.A., Corkin, S. Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (2004) 3310-3315
124. Kesler-West, M.L., Andersen, A.H., Smith, C.D., Avison, M.J., Davis, C.E., Kryscio, R.J., Blonder, L.X. Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res* 11 (2001) 213-226
125. Kimbrell, T.A., George, M.S., Parekh, P.I., Ketter, T.A., Podell, D.M., Danielson, A.L., Repella, J.D., Benson, B.E., Willis, M.W., Herscovitch, P., Post, R.M. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biological Psychiatry* 46 (1999) 454-465
126. Kleinginna, P.R., Kleinginna, A.M. A categorized list of motivation definitions, with a suggestion for a consensual definition. *Motivation and Emotion* 5 (1981) 263-291
127. Kluver, H., Bucy, P.C. "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *American Journal of Physiology* 119 (1937) 352-353
128. Kober, H., Barrett, L.F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., Wager, T.D. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage* 42 (2008) 998-1031
129. Kosslyn, S.M., Ochsner, K.N. In search of occipital activation during visual mental imagery. *Trends Neurosci* 17 (1994) 290-292
130. Koyama, T., McHaffie, J.G., Laurienti, P.J., Coghill, R.C. The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (2005) 12950-12955
131. Lane, R., Reiman, E., Ahern, G., Schwartz, G., Davidson, R. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 154 (1997) 926-933
132. Lane, R.D., Chua, P.M., Dolan, R.J. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* 37 (1999) 989-997
133. Lang, P.J., Bradley, M.M., Fitzsimmons, J.R., Cuthbert, B.N., Scott, J.D., Moulder, B., Nangia, V. Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology* 35 (1998) 199-210

134. LeDoux, J.E. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23 (2000) 155-184
135. Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., Schmahmann, J.D. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 123 ( Pt 5) (2000) 1041-1050
136. Lewis, J.W., Van Essen, D.C. Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 428 (2000) 112-137
137. Limb, C.J. Structural and functional neural correlates of music perception. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 288 (2006) 435-446
138. Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K.L. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126 (2003) 1079-1091
139. Lu, C.L., Wu, Y.T., Yeh, T.C., Chen, L.F., Chang, F.Y., Lee, S.D., Ho, L.T., Hsieh, J.C. Neuronal correlates of gastric pain induced by fundus distension: a 3T-fMRI study. *Neurogastroenterol Motil* 16 (2004) 575-587
140. Luck, S.J., Vogel, E.K. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* 390 (1997) 279-281
141. Lundstrom, B.N., Ingvar, M., Petersson, K.M. The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *NeuroImage* 27 (2005) 824-834
142. Lundstrom, B.N., Petersson, K.M., Andersson, J., Johansson, M., Fransson, P., Ingvar, M. Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic memory: activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *NeuroImage* 20 (2003) 1934-1943
143. Macaluso, E., Driver, J. Spatial attention and crossmodal interactions between vision and touch. *Neuropsychologia* 39 (2001) 1304-1316
144. Maddock, R.J., Buonocore, M.H. Activation of left posterior cingulate gyrus by the auditory presentation of threat-related words: an fMRI study. *Psychiatry Res* 75 (1997) 1-14
145. Malizia, A.L., Cunningham, V.J., Bell, C.J., Liddle, P.F., Jones, T., Nutt, D.J. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 55 (1998) 715-720
146. McCarley, R.W., Niznikiewicz, M.A., Salisbury, D.F., Nestor, P.G., O'Donnell, B.F., Hirayasu, Y., Grunze, H., Greene, R.W., Shenton, M.E. Cognitive dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4 (1999) 69-82
147. McCarley, R.W., Shenton, M.E., O'Donnell, B.F., Nestor, P.G. Uniting Kraepelin and Bleuler: the psychology of schizophrenia and the biology of temporal lobe abnormalities. *Harv Rev Psychiatry* 1 (1993) 36-56



148. McHaffie, J.G., Stanford, T.R., Stein, B.E., Coizet, V., Redgrave, P. Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends Neurosci* 28 (2005) 401-407
149. McWilliams, L.A., Cox, B.J., Enns, M.W. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 106 (2003) 127-133
150. Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J., Ishai, A. Where bottom-up meets top-down: neuronal interactions during perception and imagery. *Cereb Cortex* 14 (2004) 1256-1265
151. Melzack, R., Casey, K.L. Sensory motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo, D. (Ed.), *The skin senses*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, pp. 423-443., 1968,
152. Mesulam, M.M., Mufson, E.J. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 212 (1982a) 1-22
153. Mesulam, M.M., Mufson, E.J. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol* 212 (1982b) 38-52
154. Milner, A.D., McIntosh, R.D. The neurological basis of visual neglect. *Curr Opin Neurol* 18 (2005) 748-753
155. Mollet, G.A., Harrison, D.W., Walters, R.P., Foster, P.S. Asymmetry in the emotional content of lateralised multimodal hallucinations following right thalamic stroke. *Cognitive Neuropsychiatry* 12 (2007) 422 - 436
156. Montoya, P., Pauli, P., Batra, A., Wiedemann, G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 9 (2005a) 293-303
157. Montoya, P., Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N., Collado, D. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 67 (2005b) 957-963
158. Moonen, C. Basic principles of fMRI. *European Psychiatry* 12 (1997) 107s-107s
159. Morris, J.S., Friston, K.J., Buchel, C., Frith, C.D., Young, A.W., Calder, A.J., Dolan, R.J. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 121 ( Pt 1) (1998) 47-57
160. Morris, J.S., Scott, S.K., Dolan, R.J. Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia* 37 (1999) 1155-1163
161. Morrison, I., Lloyd, D., di Pellegrino, G., Roberts, N. Vicarious responses to pain in anterior cingulate cortex: is empathy a multisensory issue? *Cogn Affect Behav Neurosci* 4 (2004) 270-278
162. Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I., Lawrence, A.D. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3 (2003) 207-233
163. Nagai, M., Kishi, K., Kato, S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *Eur Psychiatry* 22 (2007) 387-394

164. Nakano, K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev* 22 Suppl 1 (2000) S5-16
165. Nelson, E.E., McClure, E.B., Monk, C.S., Zarahn, E., Leibenluft, E., Pine, D.S., Ernst, M. Developmental differences in neuronal engagement during implicit encoding of emotional faces: an event-related fMRI study. *J Child Psychol Psychiatry* 44 (2003) 1015-1024
166. Neugebauer, V., Li, W., Bird, G.C., Han, J.S. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 10 (2004) 221-234
167. Nitschke, J.B., Sarinopoulos, I., Mackiewicz, K.L., Schaefer, H.S., Davidson, R.J. Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *NeuroImage* 29 (2006) 106-116
168. Ochsner, K.N., Knierim, K., Ludlow, D.H., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G., Mackey, S.C. Reflecting upon feelings: an fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *J Cogn Neurosci* 16 (2004) 1746-1772
169. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (1990) 9868-9872
170. Ogino, Y., Nemoto, H., Inui, K., Saito, S., Kakigi, R., Goto, F. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 17 (2007) 1139-1146
171. Olivers, C.N. Interactions between visual working memory and visual attention. *Front Biosci* 13 (2008) 1182-1191
172. Onitsuka, T., McCarley, R.W., Kuroki, N., Dickey, C.C., Kubicki, M., Demeo, S.S., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Shenton, M.E. Occipital lobe gray matter volume in male patients with chronic schizophrenia: A quantitative MRI study. *Schizophr Res* 92 (2007) 197-206
173. Paulus, M.P., Stein, M.B. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 60 (2006) 383-387
174. Pavlov, I.P. Die höchste Nerventätigkeit (das Verhalten) von Tieren; eine zwanzigjährige Prüfung der objektiven Forschung ; bedingte Reflexe ; Sammlung von Artikeln, Berichten, Vorlesungen und Reden Bergmann, 1926,
175. Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M.C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguiere, F., Michel, D., Laurent, B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 122 ( Pt 9) (1999) 1765-1780
176. Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 30 (2000) 263-288
177. Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Gao, K., Moore, G.J., Tancer, M.E., Posse, S. Real-time fMRI of cortico-limbic brain activity during emotional processing. *Neuroreport* 15 (2004) 527-532

178. Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., Liberzon, I. Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 16 (2002) 331-348
179. Phelps, E.A. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 14 (2004) 198-202
180. Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A.J., Bullmore, E.T., Perrett, D.I., Rowland, D., Williams, S.C., Gray, J.A., David, A.S. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389 (1997) 495-498
181. Philpot, M.P., Banerjee, S., Needham-Bennett, H., Costa, D.C., Ell, P.J. 99mTc-HMPAO single photon emission tomography in late life depression: a pilot study of regional cerebral blood flow at rest and during a verbal fluency task. *J Affect Disord* 28 (1993) 233-240
182. Pietrini, P., Guazzelli, M., Basso, G., Jaffe, K., Grafman, J. Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *Am J Psychiatry* 157 (2000) 1772-1781
183. Pine, D.S., Grun, J., Zarahn, E., Fyer, A., Koda, V., Li, W., Szeszko, P.R., Ardekani, B., Bilder, R.M. Cortical brain regions engaged by masked emotional faces in adolescents and adults: an fMRI study. *Emotion* 1 (2001) 137-147
184. Ploghaus, A., Tracey, I., Clare, S., Gati, J.S., Rawlins, J.N., Matthews, P.M. Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (2000) 9281-9286
185. Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J.S., Clare, S., Menon, R.S., Matthews, P.M., Rawlins, J.N. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284 (1999) 1979-1981
186. Porro, C.A., Cettolo, V., Francescato, M.P., Baraldi, P. Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *NeuroImage* 19 (2003) 1738-1747
187. Posner, M.I., Petersen, S.E. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13 (1990) 25-42
188. Prescott, T.J., Montes Gonzalez, F.M., Gurney, K., Humphries, M.D., Redgrave, P. A robot model of the basal ganglia: behavior and intrinsic processing. *Neural Netw* 19 (2006) 31-61
189. Radvila, A. Emotion und Schmerz. *Primary Care* 1 (2001) 169-172
190. Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R.K., Bushnell, M.C., Duncan, G.H. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82 (1999) 159-171
191. Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., Fischman, A.J., Jenike, M.A. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 42 (1997) 446-452

192. Rauch, S.L., Shin, L.M., Wright, C.I. Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci* 985 (2003) 389-410
193. Remy, F., Frankenstein, U.N., Mincic, A., Tomanek, B., Stroman, P.W. Pain modulates cerebral activity during cognitive performance. *NeuroImage* 19 (2003) 655-664
194. Ries, M.L., Schmitz, T.W., Kawahara, T.N., Torgerson, B.M., Trivedi, M.A., Johnson, S.C. Task-dependent posterior cingulate activation in mild cognitive impairment. *NeuroImage* 29 (2006) 485-492
195. Rizzo, M., Vecera, S.P. Psychoanatomical substrates of Balint's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72 (2002) 162-178
196. Rockland, K.S., Van Hoesen, G.W. Some temporal and parietal cortical connections converge in CA1 of the primate hippocampus. *Cereb Cortex* 9 (1999) 232-237
197. Rolls, E.T. Neurophysiology and cognitive functions of the striatum. *Rev Neurol (Paris)* 150 (1994) 648-660
198. Rolls, E.T., O'Doherty, J., Kringelbach, M.L., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F. Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex* 13 (2003) 308-317
199. Sambataro, F., Dimalta, S., Di Giorgio, A., Taurisano, P., Blasi, G., Scarabino, T., Giannatempo, G., Nardini, M., Bertolino, A. Preferential responses in amygdala and insula during presentation of facial contempt and disgust. *Eur J Neurosci* 24 (2006) 2355-2362
200. Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C.N., Wu, Y.T., Appel, M., Rothman, D.L., Krystal, J.H., Mason, G.F. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61 (2004) 705-713
201. Sander, D., Grandjean, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Scherer, K.R., Vuilleumier, P. Emotion and attention interactions in social cognition: brain regions involved in processing anger prosody. *NeuroImage* 28 (2005) 848-858
202. Sato, W., Kochiyama, T., Yoshikawa, S., Naito, E., Matsumura, M. Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 20 (2004) 81-91
203. Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., Shibasaki, H. 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. *J Neurosci* 20 (2000) 7438-7445
204. Schäfer, A., Schienle, A., Vaitl, D. Stimulus type and design influence hemodynamic responses towards visual disgust and fear elicitors. *Int J Psychophysiol* 57 (2005) 53-59

205. Schienle, A., Schafer, A., Hermann, A., Walter, B., Stark, R., Vaitl, D. fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neurosci Lett* 393 (2006) 174-178
206. Schienle, A., Stark, R., Walter, B., Blecker, C., Ott, U., Kirsch, P., Sammer, G., Vaitl, D. The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Neuroreport* 13 (2002) 2023-2026
207. Schmahmann, J.D. From movement to thought: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human Brain Mapping* 4 (1996) 174-198
208. Schmahmann, J.D. The role of the cerebellum in affect and psychosis. *Journal of Neurolinguistics* 13 (2000) 189-214
209. Schmahmann, J.D. Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome  
10.1176/appi.neuropsych.16.3.367. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16 (2004) 367-378
210. Schmahmann, J.D., Sherman, J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121 ( Pt 4) (1998) 561-579
211. Schneider, F., Habel, U., Holthusen, H., Kessler, C., Posse, S., Muller-Gartner, H.W., Arndt, J.O. Subjective ratings of pain correlate with subcortical-limbic blood flow: an fMRI study. *Neuropsychobiology* 43 (2001) 175-185
212. Schultz, W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57 (2006) 87-115
213. Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275 (1997) 1593-1599
214. Schulz-Stübner, S., Krings, T., Meister, I.G., Rex, S., Thron, A., Rossaint, R. Clinical hypnosis modulates functional magnetic resonance imaging signal intensities and pain perception in a thermal stimulation paradigm. *Reg Anesth Pain Med* 29 (2004) 549-556
215. Schutter, D.J., van Honk, J. The cerebellum on the rise in human emotion. *Cerebellum* 4 (2005) 290-294
216. Sowards, T.V., Sowards, M.A. The medial pain system: neural representations of the motivational aspect of pain. *Brain Res Bull* 59 (2002) 163-180
217. Sowards, T.V., Sowards, M.A. Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain. *Brain Res Bull* 61 (2003) 25-49
218. Sherman, S.M., Guillery, R.W. *Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function* MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2006, 2nd edition
219. Shulman, R.G., Blamire, A.M., Rothman, D.L., McCarthy, G. Nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 (1993) 3127-3133

220. Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303 (2004) 1157-1162
221. Smith, Y., Raju, D., Nanda, B., Pare, J.F., Galvan, A., Wichmann, T. The thalamostriatal systems: Anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states. *Brain Res Bull* (2008)
222. Snider, R.S., Maiti, A. Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J Neurosci Res* 2 (1976) 133-146
223. Stark, R., Schienle, A., Sarlo, M., Palomba, D., Walter, B., Vaitl, D. Influences of disgust sensitivity on hemodynamic responses towards a disgust-inducing film clip. *Int J Psychophysiol* 57 (2005) 61-67
224. Stark, R., Zimmermann, M., Kagerer, S., Schienle, A., Walter, B., Weygandt, M., Vaitl, D. Hemodynamic brain correlates of disgust and fear ratings. *NeuroImage* 37 (2007) 663-673
225. Steinbeis, N., Koelsch, S. Comparing the processing of music and language meaning using EEG and fMRI provides evidence for similar and distinct neural representations. *PLoS ONE* 3 (2008) e2226
226. Sugiura, M., Shah, N.J., Zilles, K., Fink, G.R. Cortical representations of personally familiar objects and places: functional organization of the human posterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci* 17 (2005) 183-198
227. Tessitore, A., Hariri, A.R., Fera, F., Smith, W.G., Das, S., Weinberger, D.R., Mattay, V.S. Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in the elderly. *Psychiatry Res* 139 (2005) 9-18
228. Tölle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgansberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B., Bartenstein, P. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 45 (1999) 40-47
229. Toni, I., Krams, M., Turner, R., Passingham, R.E. The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *NeuroImage* 8 (1998) 50-61
230. Tracey, I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 15 (2005) 478-487
231. Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H., Jones, A.K. The cortical representation of pain. *Pain* 79 (1999) 105-111
232. Van Hoesen, G.W., Augustinack, J.C., Dierking, J., Redman, S.J., Thangavel, R. The parahippocampal gyrus in Alzheimer's disease. Clinical and preclinical neuroanatomical correlates. *Ann N Y Acad Sci* 911 (2000) 254-274
233. Vogel, E.K., Woodman, G.F., Luck, S.J. Storage of features, conjunctions and objects in visual working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 27 (2001) 92-114

234. Vogt, B.A. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6 (2005) 533-544
235. Vogt, B.A., Berger, G.R., Derbyshire, S.W. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci* 18 (2003) 3134-3144
236. Vogt, B.A., Pandya, D.N. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 262 (1987) 271-289
237. Vogt, B.A., Sikes, R.W. The medial pain system, cingulate cortex, and parallel processing of nociceptive information. *Prog Brain Res* 122 (2000) 223-235
238. Vogt, B.A., Vogt, L., Laureys, S. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *NeuroImage* 29 (2006) 452-466
239. Vuilleumier, P. Perceived gaze direction in faces and spatial attention: a study in patients with parietal damage and unilateral neglect. *Neuropsychologia* 40 (2002) 1013-1026
240. Vuilleumier, P., Armony, J.L., Clarke, K., Husain, M., Driver, J., Dolan, R.J. Neural response to emotional faces with and without awareness: event-related fMRI in a parietal patient with visual extinction and spatial neglect. *Neuropsychologia* 40 (2002) 2156-2166
241. Vuilleumier, P., Pourtois, G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 45 (2007) 174-194
242. Wager, T.D., Barrett, L.F. From affect to control: Functional specialization of the insula in motivation and regulation. . Published online at PsycExtra. (2004)
243. Wager, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I., Taylor, S.F. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage* 19 (2003) 513-531
244. Wager, T.D., Rilling, J.K., Smith, E.E., Sokolik, A., Casey, K.L., Davidson, R.J., Kosslyn, S.M., Rose, R.M., Cohen, J.D. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303 (2004) 1162-1167
245. Wager, T.D., Smith, E.E. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3 (2003) 255-274
246. Wagner, A.D., Shannon, B.J., Kahn, I., Buckner, R.L. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci* 9 (2005) 445-453
247. Wei, F., Zhuo, M. Activation of Erk in the anterior cingulate cortex during the induction and expression of chronic pain. *Mol Pain* 4 (2008) 28
248. Weiller, C., Juptner, M., Fellows, S., Rijntjes, M., Leonhardt, G., Kiebel, S., Muller, S., Diener, H.C., Thilmann, A.F. Brain representation of active and passive movements. *NeuroImage* 4 (1996) 105-110

249. Wendelken, C., Bunge, S.A., Carter, C.S. Maintaining structured information: An investigation into functions of parietal and lateral prefrontal cortices. *Neuropsychologia* 46 (2008) 665-678
250. Whalen, P.J., Rauch, S.L., Etcoff, N.L., McInerney, S.C., Lee, M.B., Jenike, M.A. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18 (1998) 411-418
251. Wiech, K., Seymour, B., Kalisch, R., Stephan, K.E., Koltzenburg, M., Driver, J., Dolan, R.J. Modulation of pain processing in hyperalgesia by cognitive demand. *NeuroImage* 27 (2005) 59-69
252. Wiesmann, M., Ishai, A. Recollection- and familiarity-based decisions reflect memory strength. *Front Syst Neurosci* 2 (2008) 1
253. Wildgruber, D., Ackermann, H., Kreifelts, B., Ethofer, T. Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. *Prog Brain Res* 156 (2006) 249-268
254. Williams, L.M., Liddell, B.J., Kemp, A.H., Bryant, R.A., Meares, R.A., Peduto, A.S., Gordon, E. Amygdala-prefrontal dissociation of subliminal and supraliminal fear. *Hum Brain Mapp* 27 (2006) 652-661
255. Wright, C.I., Fischer, H., Whalen, P.J., McInerney, S.C., Shin, L.M., Rauch, S.L. Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport* 12 (2001) 379-383
256. Wright, P., He, G., Shapira, N.A., Goodman, W.K., Liu, Y. Disgust and the insula: fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neuroreport* 15 (2004) 2347-2351
257. Yoneoka, Y., Takeda, N., Inoue, A., Ibuchi, Y., Kumagai, T., Sugai, T., Takeda, K.I., Ueda, K. Human Kluver-Bucy syndrome following acute subdural haematoma. *Acta Neurochir (Wien)* 146 (2004) 1267-1270
258. Youell, P.D., Wise, R.G., Bentley, D.E., Dickinson, M.R., King, T.A., Tracey, I., Jones, A.K.P. Lateralisation of nociceptive processing in the human brain: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage* 23 (2004) 1068-1077
259. Zhang, H.Y., Wang, S.J., Xing, J., Liu, B., Ma, Z.L., Yang, M., Zhang, Z.J., Teng, G.J. Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* (2008)
260. Zhao, M.G., Ko, S.W., Wu, L.J., Toyoda, H., Xu, H., Quan, J., Li, J., Jia, Y., Ren, M., Xu, Z.C., Zhuo, M. Enhanced presynaptic neurotransmitter release in the anterior cingulate cortex of mice with chronic pain. *J Neurosci* 26 (2006) 8923-8930
261. Zhuo, M. A synaptic model for pain: long-term potentiation in the anterior cingulate cortex. *Mol Cells* 23 (2007) 259-271



## 7. Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht breite Unterstützung und Hilfe bekommen hätte.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Peter Henningsen für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Technischen Universität München verwirklichen zu können.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. med. Harald Gündel, Ärztlicher Direktor der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover, für die Anregung des Themas, seine zuverlässige Unterstützung und Hilfestellung in allen Fragen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Michael Valet, Assistenzarzt der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München, für die Einweisung in das Programm Matlab, die vielen Anregungen und die immer schnelle und zuverlässige Unterstützung sowie die konstruktive Kritik.

Außerdem danke ich Ph.D. Mary-Frances O'Connor, Mitarbeiterin des Cousins Center für Psychoneuroimmunologie an der Universität von Kalifornien in Los Angeles (UCLA), für die Hilfe bei der Literatursuche und dem Einstieg in die Thematik.

Weiterer Dank gilt Dr. rer. nat. Afra Wohlschläger, wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilung für Neuroradiologie der Technischen Universität München, für die Unterstützung und Ermöglichung der statistischen Auswertungen.

Auch gilt mein Dank Tibor Schuster, Mitarbeiter des Instituts für Statistik der Technischen Universität München, für seine schnelle und kompetente Hilfe in allen statistischen Fragen.

Zuletzt möchte ich mich auch herzlich bei meiner Familie, meinen Eltern, meinem Bruder Stephan, meinem Mann Horst und meiner Tochter Hannah bedanken. Durch stetige Unterstützung leisteten sie einen großen Anteil zur Fertigstellung dieser Arbeit.