Fakultät für Ingenieurwissenschaften, Informatik und Psychologie
Institut für Psychologie und Pädagogik
Abteilung Klinische und Gesundheitspsychologie
Leiterin: Prof. Dr. Dr. Olga Pollatos

Neuronale Substrate im Wechselspiel von Interozeption, Emotionen und Körperbild

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. nat. der Fakultät für Ingenieurwissenschaften, Informatik und Psychologie der Universität Ulm

vorgelegt von

Sandra Antonie Mai-Lippold (geb. Mai)

aus Werneck

2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr.-Ing. Maurits Ortmanns

Gutachter/in:

Prof. Dr. Dr. Olga Pollatos

Prof. Dr. Andreas Schwerdtfeger

Prof. Dr. Beate M. Herbert

Tag der Promotion: 25.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 1
Danksagung 4
Zusammenfassung 6
Abstract 10
Abbildungsverzeichnis 13
Tabellenverzeichnis 15
Abkürzungsverzeichnis 16
1. Einführung und theoretischer Hintergrund 18
1.1 Einführung 18
1.2 Theoretische und neurobiologische Grundlagen der Interozeption 19
1.2.1 Definition der Interozeption 19
1.2.2 Taxonomie der Interozeption: Dimensionen und Modelle 21
1.2.3 Parameter der Interaktion mit interozeptiven Prozessen 33
1.2.4 Neuroanatomische Grundlagen der Interozeption 36
1.3 Theoretische und neurobiologische Grundlagen des Wechselspiels von Interozeption und von Emotion 44
1.3.1 Theorien zum Zusammenspiel von Interozeption und von Emotionen 44
1.3.2 Neuroanatomische Grundlagen von Interozeption und von Emotionen 50
1.3.3 Interindividuelle Unterschiede in interozeptiven Prozessen und deren Zusammenspiel mit Emotionen 54
1.3.4 Predictive Coding-Modelle zur Erklärung interozeptiver und emotionaler Prozesse 55
1.3.5 Essstörungen als Prototyp eines beeinträchtigten Wechselspiels von Interozeption und von Emotion 65
1.4 Ausgewählte neurowissenschaftliche Methoden zur Untersuchung des Zusammenspiels der kortikalen Verarbeitung von Interozeption und von Emotion 70
1.4.1 Herzschlagevozierte Potenziale zur Untersuchung der kortikalen interozeptiven Verarbeitung 70
1.4.2 Methoden zur Untersuchung der emotionalen Verarbeitung 78

1.4.3 Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) zur Untersuchung von Gehirnstrukturen ... 81
1.5 Ziele des Promotionsprojektes ... 86
2. Empirische Studien ... 89
2.1 Das HEP als Index der interozeptiven Verarbeitung bei Jugendlichen (Studie I) ... 91
2.1.1 Theoretische Grundlagen ... 91
2.1.2 Methode ... 93
2.1.3 Ergebnisse ... 94
2.1.4 Implikationen ... 96
2.2 Die Veränderung interozeptiver Prozesse durch rTMS (Studie II) ... 97
2.2.1 Theoretische Grundlagen ... 97
2.2.2 Methode ... 99
2.2.3 Ergebnisse ... 104
2.2.4 Implikationen ... 110
2.3 Die Veränderung emotionaler Prozesse durch rTMS (Studie III) ... 110
2.3.1 Theoretische Grundlagen ... 110
2.3.2 Methode ... 113
2.3.3 Ergebnisse ... 114
2.3.4 Implikationen ... 119
2.4 Die Untersuchung der kognitiv-affektiven Verarbeitung von Körperreizen bei Bulimie (Studie IV) ... 120
2.4.1 Theoretische Grundlagen ... 120
2.4.2 Methode ... 122
2.4.3 Ergebnisse ... 123
2.4.4 Implikationen ... 128
3. Diskussion ... 129
3.1 Bewertung der Studien hinsichtlich der Ziele des Promotionsprojektes ... 129
3.2 Das HEP als Index der automatischen interozeptiven Verarbeitung ... 133
3.2.1 Charakterisierung des HEP ... 134
3.2.2 Das HEP als Marker automatischer Signalverarbeitung und dessen Modulation durch interozeptive Prozesse ... 139
3.2.3 Die Bedeutung von Aufmerksamkeitsprozessen für das HEP ... 142
3.2.4 Bewertung des HEP als Marker für interozeptive Prozesse ... 145

3.2.5 Interpretation des HEP im Sinne des Predictive Coding 148
3.3 Die Relevanz des neuronalen interozeptiven Netzwerkes für interozeptive und für emotionale Prozesse 149
3.3.1 Einordnung der TMS-Befunde in Modelle des Predictive Coding 150
3.3.2 Interpretation der TMS-Befunde unter Berücksichtigung der Emotionstheorie von Damasio 164
3.3.3 Interpretation der TMS-Befunde unter Berücksichtigung der Emotionstheorie von Smith und Lane 166
3.3.4 Bewertung der TMS zur Erforschung interozeptiv-emotionaler Prozesse 168
3.4 Einordnung von Dimensionen interozeptiver Prozesse in das MINP-Modell 177
3.5 Beeinträchtigungen des Wechselspiels von Interozeption und von Emotion am Beispiel der Essstörungen 188
3.5.1 Einordnung der Befunde in den aktuellen Stand der Forschung 188
3.5.2 Interpretation der Befunde nach Modellen des Predictive Coding 197
3.5.3 Therapeutische Implikationen der Befunde 200
3.6 Stärken und Limitationen der empirischen Arbeiten 204
3.7 Ausblick auf zukünftige Forschung 219
Literaturverzeichnis 234
Publikationsliste 322
1. Publikationen in Fachzeitschriften 322
2. Unveröffentlichte Manuskripte 323
Wissenschaftliche Originalpublikationen der Dissertation 324
1. Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents 325
2. Changes in interoceptive processes following brain stimulation 359
3. Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS 371
4. Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa 420
Erklärung 459

Danksagung

Die Danksagung wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Zusammenfassung

Interozeption beschreibt die Wahrnehmung und Verarbeitung internaler, afferenter Informationen aus dem Körper und trägt zu einer Aufrechterhaltung der Homöostase bei. Wesentliche Dimensionen zur Untersuchung der interozeptiven Verarbeitung sind die Interozeptive Akkuranz (IAcc), die Interozeptive Sensibilität (IS), die Interozeptive Bewusstheit (IA) sowie die interozeptive Evaluation (IE). Des Weiteren stellt das herzschlagevozierte Potenzial (HEP) einen neuronalen Marker der Verarbeitung kardialer Signale dar. Die interozeptiven Dimensionen können mit Hilfe von objektiven Tests (z. B. Herzwahrnehmungstest) sowie subjektiver Maße (z. B. Fragebögen) untersucht werden, und erwiesen sich in verschiedenen Studien als voneinander abgrenzbar.

Zudem kommt Körperprozessen eine entscheidende Bedeutung in Hinblick auf das Erleben von Emotionen zu, wobei in verschiedenen neuronalen Emotionstheorien ein enges somato-affektives Wechselspiel herausgestellt wurde. Letzteres zeigte sich auch in klinischen Stichproben, wie z. B. bei Essstörungen, wo sowohl beeinträchtigte interozeptive als auch verschlechterte emotionale Fähigkeiten nachgewiesen wurden.

Bislang sind neuronale Substrate der einzelnen interozeptiven Dimensionen jedoch unzureichend erforscht. So wurde als neuroanatomische Grundlage ein homöostatisches, interozeptives Netzwerk beschrieben, bestehend aus der Insula als zentralem Projektionsareal, somatosensorischem und somatomotorischem Kortex, anteriorem cingulären Kortex, präfrontalem Kortex und Amygdala. Jedoch wurden lediglich korrelative Studien zu Assoziationen interozeptiver Dimensionen mit Aktivierungen von Gehirnarealen durchgeführt. Zudem wird von einer Überlappung des interozeptiven und des emotionalen Netzwerkes ausgegangen, wobei auch hier bislang lediglich korrelative Befunde aus der Bildgebung vorliegen.

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist somit die Erforschung neuronaler Substrate des Zusammenspiels von interozeptiver und emotionaler Verarbeitung. Hierbei sollen zum einen elektrokortikale Marker näher untersucht werden. Zum anderen sollen Neurostimulationsverfahren kausale Schlussfolgerungen zu Strukturen des interozeptiv-emotionalen Netzwerkes und deren Funktionen erlauben. Die Untersuchung einer klinischen

Stichprobe von Essstörungspatientinnen soll zudem Schlussfolgerungen hinsichtlich einer beeinträchtigten Wahrnehmung von Körperstimuli auf perzeptueller sowie kognitiv-affektiver Ebene ermöglichen. Anhand eines neuen theoretischen Modells (*MINP*), das Zusammenhänge von Ebenen der interozeptiv-emotionalen Signalverarbeitung konzeptualisiert, sollen die vorliegenden Befunde erklärt werden.

In **Studie I** wurde das HEP als neuronaler Marker der automatischen kardial afferenten Verarbeitung bei Jugendlichen untersucht, sowie dessen Assoziationen mit interozeptiven Dimensionen überprüft. Hierbei waren maximale HEP-Amplituden über frontozentralen Clustern während eines Herzwahrnehmungstests feststellbar, welche positiv assoziiert waren mit der kardialen IAcc, wohingegen sich für die IS keine Zusammenhänge mit dem HEP zeigten.

In den **Studien II** und **III** wurden Strukturen des interozeptiven Netzwerkes mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) anhand eines kontinuierlichen Theta-Burst-Protokolls (cTBS) bei einer gesunden Stichprobe männlicher Studierender gehemmt und es wurden Beeinträchtigungen hinsichtlich verschiedener interozeptiver Dimensionen (IAcc, IS, IE, HEP) und interozeptiver Modalitäten (kardiales und respiratorisches System) sowie Veränderungen der subjektiven emotionalen Wahrnehmung von Bildstimuli und assoziierter elektrokortikaler Potenziale überprüft.

Hierbei zeigte sich in **Studie II** durch cTBS der rechten anterioren Insula eine Verringerung der kardialen und respiratorischen IAcc, der kardialen und respiratorischen Konfidenz und der HEP-Amplituden, wohingegen Zunahmen der IS sowie einer negativen IE zu verzeichnen waren. Bei cTBS des rechten somatosensorischen Kortex war lediglich eine Reduktion der kardialen IAcc feststellbar, jedoch wiederum eine Zunahme der IS.

In **Studie III** waren bei cTBS des rechten frontotemporalen insulären Netzwerkes negativere Valenzratings für positive Emotionsbilder sowie positivere Valenzratings für negative Emotionsbilder feststellbar. Zudem zeigten sich an dieser Lokation nach cTBS positive Assoziationen der respiratorischen IAcc mit P3-Amplituden für emotionale Stimuli sowie positive Assoziationen einer Verminderung der kardialen IAcc mit einer Abnahme des emotionalen Arousals für negative Stimuli. Bei cTBS des rechten somatosensorischen Kortex

zeigten sich positivere Valenzratings für negative Stimuli sowie erhöhte N2- und verminderte P3-Amplituden für positive Stimuli. Zudem waren bei cTBS dieses Areals Verschlechterungen der kardialen IAcc mit einer Reduktion von P3-Amplituden für negative Stimuli assoziiert.

In **Studie IV** bewerteten Patientinnen mit Bulimia nervosa (BN) sowie eine Kontrollgruppe (KG) Körperbilder von Frauen verschiedener Gewichtskategorien hinsichtlich Gewicht, Valenz und Arousal, wobei zusätzlich während der Bildbetrachtung ereigniskorrelierte Potenziale erfasst wurden. Frauen mit BN bewerteten hierbei untergewichtige Frauenkörper als positiver im Vergleich zur KG und zeigten erhöhte Amplituden der Slow wave im EEG. Zudem gaben die Patientinnen bei Betrachtung übergewichtiger Körper ein höheres Arousal sowie ein höheres geschätztes Gewicht im Vergleich zur KG an. Die Patientinnen wiesen zudem höhere P2-Amplituden bezüglich übergewichtiger Körper auf und es waren positive Assoziationen der P2 mit Subskalen des Eating Disorder Inventory-2 feststellbar. Bei der KG waren hingegen lediglich erhöhte N2- und Slow wave-Amplituden gegenüber untergewichtiger Frauenkörper feststellbar. Zudem zeigte die KG erhöhte P3-Amplituden bezüglich über- und normalgewichtiger Körper.

Die vorliegenden Studien bestätigten zum einen die Relevanz des HEP als Marker der automatischen kortikalen Verarbeitung kardial afferenter Signale bei Jugendlichen und Erwachsenen. Zudem erwiesen sich das rechte frontotemporale insuläre Netzwerk sowie der rechte somatosensorische Kortex als relevante Strukturen für sowohl interozeptive als auch emotionale Wahrnehmungsprozesse. In Hinblick auf die Verarbeitung von Körperstimuli bei der BN-Stichprobe zeigte sich eine beeinträchtigte perzeptuelle als auch kognitiv-affektive Verarbeitung, und zwar auf subjektiver als auch auf elektrophysiologischer Ebene. Die Ergebnisse der einzelnen Studien zu Assoziationen verschiedener interozeptiver Dimensionen lassen sich im Rahmen eines eigens konzipierten interozeptiven Modells (MINP) einordnen.

In Folgestudien sollte das HEP auch als möglicher Marker einer beeinträchtigten automatischen kortikal interozeptiven Signalverarbeitung in klinischen Stichproben untersucht werden und es sollten Zusammenhänge zu Emotionsverarbeitungsprozessen überprüft werden. In weiteren Neurostimulationsstudien sollten bisherige Befunde repliziert werden und es sollte eine Stimulation anstelle einer Hemmung interozeptiver Netzwerke angestrebt werden, auch unter

Verwendung weiterer Verfahren, wie z. B. der transkraniellen Gleichstromstimulation (*tDCS*). Zudem sollten weitere interozeptive Modalitäten, wie z. B. das gastrische System, untersucht werden und auch postulierte Assoziationen interozeptiver Dimensionen des MINP-Modells sollten evaluiert werden. Des Weiteren wäre von Interesse, in verschiedenen klinischen Stichproben mögliche Effekte von Neurostimulationsverfahren auf interozeptive und emotionale Prozesse näher zu erforschen. Therapieansätze für Essstörungen sollten zukünftig sowohl die perzeptuelle als auch die kognitiv-affektive Körperbildkomponente berücksichtigen.

Abstract

Interoception describes the perception and processing of internal, afferent bodily signals and plays a pivotal role in the maintenance of homeostatic functions. Interoceptive dimensions relevant to investigate include interoceptive accuracy (IAcc), interoceptive sensibility (IS), interoceptive awareness (IA) and interoceptive evaluation (IE). Another dimension of interoception is the automatic neuronal processing of afferent signals (e.g. from the heart), which can be investigated by the heartbeat-evoked brain potential (HEP). The different dimensions of interoception, which can be assumed as separate and distinguishable, can be investigated using objective tests (e.g. heartbeat perception task) or subjective measures (e.g. questionnaires).

Moreover, bodily processes are assigned to have a key function regarding the experience of emotions, as a close interplay of somato-affective processes was postulated in neuronal emotion theories. Accordingly, impaired interoceptive- and emotional abilities were described in clinical samples (e.g. eating disorders).

So far, neuronal substrates of interoceptive dimensions are insufficiently investigated. A homeostatic neuronal interoceptive network was described, including the insular cortex as a key projection structure, as well as the somatosensory, somatomotor cortex, the anterior cingular cortex, the prefrontal cortex and the amygdala. However, only correlative studies have been conducted regarding the association of the dimensions of interoception and activations of brain structures. Moreover, an overlap of the interoceptive- and emotional network has been found, indicated by correlative studies in neuroimaging.

Consequently, the aim of this dissertation project is the investigation of neuronal substrates of the interplay of interoceptive- and emotional processing. On the one hand, electrocortical markers should be investigated in more detail. On the other hand, neurostimulation techniques are used to allow causal conclusions regarding structures and functions of the interoceptive-affective network. The investigation of a clinical sample is expected to allow conclusions regarding an impaired perception of body stimuli on a perceptual and cognitive-affective level. Findings will be explained on the basis of a novel theoretical model (*MINP*), which

conceptualizes conclusions regarding associations between the dimensions of interoceptive and affective signal processing.

Study I investigated the HEP as a neuronal marker of the automatic processing of cardiac afferent signals in adolescents, as well as its associations with dimensions of interoception. Maximal HEP amplitudes were observed at frontocentral electrodes during a heartbeat perception task, which were positively associated with cardiac IAcc, whereas no relationship of the HEP was found with IS.

In **studies II** and **III** structures of the interoceptive network were inhibited with transcranial magnetic stimulation (TMS) using a continuous theta-burst protocol (cTBS) in a sample of healthy male students. Impairments regarding different dimensions of interoception (IAcc, IS, IE, HEP) as well as changes of emotional processing of affective stimuli and associated event-related brain potentials were investigated.

In **study II**, an impairment of cardiac and respiratory IAcc, of confidences and of HEP amplitudes was observed after cTBS of the right anterior insular cortex, whereas increases of IS and of negative IE were observed. Following cTBS of the right somatosensory cortex, only a reduction of cardiac IAcc was detectable and again an increase of IS.

In **study III**, more negative ratings of valence were assessed for pleasant pictures as well as more positive subjective valences for unpleasant pictures after cTBS of the right frontotemporal insular network. Moreover, after cTBS at this location, positive associations of respiratory IAcc with P3 amplitudes for emotional stimuli were assessed as well as positive associations of a decrease of cardiac IAcc with a decrease of emotional arousal for negative stimuli. Following cTBS of the right somatosensory cortex, more positive valence ratings for negative stimuli as well as increased N2 amplitudes and decreased P3 amplitudes for positive stimuli were assessed. In addition, under cTBS at this location, decline of cardiac IAcc was associated with a reduction of P3 amplitudes for negative stimuli.

In **study IV**, patients with bulimia nervosa (BN) and a healthy control group (CG) rated body pictures of women with different weight categories regarding weight, valence and arousal. Moreover, event-related potentials were measured during picture viewing. Women with BN rated underweight body pictures as more positive as compared to the CG and they showed

increased slow wave amplitudes. Furthermore, patients experienced higher arousal during observation of overweight bodies and they rated the bodies with a higher weight than the CG. In addition, the patients showed higher P2 amplitudes in terms of overweight bodies and positive associations were noted between P2 and subscales of the questionnaire Eating Disorder Inventory-2. However, in control subjects, only heightened N2 and slow wave amplitudes were observed regarding underweight bodies. Moreover, the CG showed increased P3 amplitudes concerning over- and normal weight bodies.

The studies of this PhD project confirm the relevance of the HEP as a marker of the automatic cortical processing of cardiac afferent signals in adolescents and adults. Moreover, the right frontotemporal insular network as well as the right somatosensory cortex were identified as relevant structures for both interoceptive- as well as emotional processes. With regard to the perception of body stimuli an impaired perceptual and cognitive-affective processing was found in patients with BN, which was shown on a subjective- as well as on an electrophysiological level. The results of the presented studies regarding associations between different interoceptive dimensions can be explained within the framework of a novel interoceptive model (MINP).

In future studies, the HEP should also be investigated as a potential marker of an impaired automatic cortical interoceptive signal processing in clinical samples and associations of the HEP with emotional processing should be explored. By using neurostimulation techniques, the present findings should be replicated and a stimulation instead of an inhibition of the interoceptive network should be applied. This could also be achieved by using additional methods, such as transcranial direct current stimulation (tDCS). Moreover, further interoceptive modalities, such as the gastric system, should be investigated and associations of interoceptive dimensions, postulated by the MINP model, should be evaluated. Furthermore, it would be interesting to examine possible effects of different methods of neurostimulation with regard to interoceptive- and emotional processes in different clinical samples. Therapeutic approaches for eating disorders should prospectively consider both the perceptual as well as the cognitive-affective component of body image.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Dimensionen interozeptiver Prozesse nach Pollatos und Herbert (2018). 29
Abbildung 2. Dimensionen der Interozeption nach Quadt, Critchley und Garfinkel (2019). .. 31
Abbildung 3. Organisation des homöostatischen afferenten Systems. 37
Abbildung 4. Organisationsdiagramm der Interozeption. 40
Abbildung 5. Interozeptives Netzwerk. 41
Abbildung 6. Somatosensorische Kortexareale. 44
Abbildung 7. Beteiligte Hirnstrukturen entsprechend der Theorie somatischer Marker. 47
Abbildung 8. Körper-/Emotionswahrnehmungshierarchie. 50
Abbildung 9. Modell des interozeptiven Predictive Coding nach Seth et al. (2012). 58
Abbildung 10. Schematischer Verlauf eines EKG-Signals. 73
Abbildung 11. Grand Averages korrigierter sowie unkorrigierter herzschlagevozierter Potenziale (HEPs). 75
Abbildung 12. Überblick über Parameter und Stichproben der Promotionsarbeit. 87
Abbildung 13. Experimenteller Ablauf von Studie I. 94
Abbildung 14. Herzschlagevozierte Potenziale (HEPs) für die Ruhebedingung und für den Herzwahrnehmungstest. 96
Abbildung 15. Anatomische Details der TMS-Stimulationslokationen. 101
Abbildung 16. Experimenteller Ablauf der Studien II und III. 103
Abbildung 17. Interozeptive Akkuranz (IAcc) nach kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) der drei Stimulationsregionen. 105
Abbildung 18. Konfidenzeinschätzung nach kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) der drei Stimulationsregionen. 106
Abbildung 19. Veränderung der interozeptiven Sensibilität nach kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) der drei Stimulationsregionen. 108
Abbildung 20. Amplituden des herzschlagevozierten Potenzials (HEP) nach kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) der drei Stimulationsregionen. 109
Abbildung 21. Valenzratings für die drei Stimulationslokationen. 115
Abbildung 22. Arousalratings für die drei Stimulationslokationen. 116
Abbildung 23. Ereigniskorrelierte Potenziale für positive Bildstimuli für die drei Stimulationslokationen. 118
Abbildung 24. Experimenteller Ablauf von Studie IV. 123
Abbildung 25. Valenz- und Arousalratings der Körperbilder bei Bulimiepatientinnen und bei Kontrollprobandinnen. 124
Abbildung 26. Gewichtseinschätzung der Körperbilder bei Bulimiepatientinnen und bei Kontrollprobandinnen. 125
Abbildung 27. Ereigniskorrelierte Potenziale der Verarbeitung von Körperbildern bei Bulimiepatientinnen und bei Kontrollprobandinnen. 127
Abbildung 28. Zusammenschau der Ergebnisse des Promotionsprojektes. 132

Abbildung 29. Erweiterte Version des MINP-Modells (Mai et al., 2018) der interozeptiven und der emotionalen Verarbeitung. 178

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Überblick über die Studien der Promotionsarbeit……...…….89

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriores Cingulum, anteriorer cingulärer Kortex
AIC	Anteriorer insulärer Kortex
AN	Anorexia nervosa
BDI-II	Beck Depressionsinventar II
BMI	Body Mass Index
BN	Bulimia nervosa
BOT	Körperorientierte Therapie
CFA	Kardiales Feldartefakt
cTBS	Kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMN	Default Mode Netzwerk
DMPFC	Dorsomedialer präfrontaler Kortex
EDI-2	Eating Disorder Inventory-2
EEG	Elektroenzephalografie/Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
EMG	Elektromyografie
Engl.	Englisch, im Englischen
EOG	Elektrookulogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
HD-tDCS	hochauflösende transkranielle Gleichstromstimulation
HEP	Herzschlagevoziertes Potenzial
IA	Interozeptive Bewusstheit
IAcc	Interozeptive Akkuranz
IAPS	International Affective Picture System
ICA	Unabhängige Komponentenanalyse
IE	Interozeptive emotionale Evaluation
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potenzial

IS	Interozeptive Sensibilität
J.	Jahre
KG	Kontrollgruppe
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LPP	Late Positive Potential
M.	Musculus, Muskel
MD	Medial dorsaler Nucleus
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
NTS	Nucleus solitarius
n.s.	Nicht statistisch signifikant
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PAG	Periaquäduktales Grau
PB	Parabrachialer Nucleus
PCA	Hauptkomponentenanalyse
PE	Prediction Error
PFC	Präfrontaler Kortex
REVP	Respiratorisch-evoziertes Potenzial
RHI	Rubberhand Illusion
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SAM	Self-assessment manikin
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SI	Primärer somatosensorischer Kortex
SII	Sekundärer somatosensorischer Kortex
TBS	Theta Burst Stimulation
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VMb	basaler ventromedialer Nucleus
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex
VMpo	posteriorer ventromedialer Nucleus

1. Einführung und theoretischer Hintergrund

1.1 Einführung

In der Philosophie wurde das Zusammenspiel von Körper und Geist lange Zeit als Streitfrage diskutiert (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019; Goodman, 1991; Ostenfeld, 2018). Als Vertreter eines dualistischen Ansatzes ging Descartes (1998, 2003) von einer klaren Unterscheidung körperlicher und mentaler Prozesse aus (Descartes, 1998, 2003; Radner, 1971; Watson, 2007). Spinoza hingegen postulierte Körper und Geist als zusammenhängende Einheit (Matson, 1990) und stellte die Annahme heraus, dass der Körper den menschlichen Geist begründet (Gebhardt, 2017). Diesem Ansatz folgend, definierte William James (1884, 2007) die Wahrnehmung von Veränderungen körperlicher Prozesse als Grundlage für das Emotionserleben.

Damasio (1996, 2000) bekräftigte die steuernde Funktion körperlicher Prozesse als somatische Marker für Emotionen, Handeln und Entscheiden. Inzwischen hielt der Begriff des *Embodiment*, der die Verankerung perzeptueller, kognitiver und emotionaler Prozesse in körperlichen Vorgängen beschreibt, vermehrt Einzug in die Kognitionswissenschaften (Gibbs, 2005; Herbert & Pollatos, 2012). Hier zeigte sich durch den Nachweis elektrophysiologischer Korrelate viszeraler Signale die enge Assoziation zwischen Körper und Geist auch auf neuronaler Ebene (Khalsa et al., 2018; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; Shephard & Miller, 1999). Forschungsarbeiten zur Interozeption, der Verarbeitung afferenter, internaler Körpersignale, bestätigten die Relevanz letzterer für die Generierung und Regulation von Kognitionen und Emotionen (Berntson et al., 2019; Critchley & Garfinkel, 2017; Khalsa et al., 2018).

Das Aufgreifen von Ansätzen prädiktiver Modelle aus den Computer-Neurowissenschaften ordnet der Wahrnehmung von Körpersignalen ebenfalls eine signifikante Bedeutung für das Zusammenspiel von Gehirn und Körper zu (Ainley et al., 2016; Barrett & Simmons, 2015; Seth et al., 2012; Seth & Friston, 2016).

Vor dem Hintergrund aktueller Befunde bleibt bislang vor allem die Frage nach der neuronalen Grundlage internaler Körperwahrnehmungsprozesse unzureichend beforscht

(Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Zwar wurden Netzwerke des Gehirns beschrieben, die an der Verarbeitung interozeptiver Signale beteiligt sind (Critchley et al., 2004; Khalsa et al., 2018; Khalsa, Rudrauf, Feinstein & Tranel, 2009; Pollatos, Schandry et al., 2007), allerdings besteht bislang kein einheitlicher Konsens hinsichtlich einer Determination assoziierter Areale (Khalsa, Rudrauf, Feinstein & Tranel, 2009). Zudem handelt es sich häufig um Befunde korrelativer Art (Critchley et al., 2004; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016; Pollatos, Schandry et al., 2007). Darüber hinaus stellt sich die Frage der Organisation und des Zusammenspiels beteiligter neuronaler Strukturen: So wiesen Studien bildgebender Verfahren beispielsweise auf überlappende Netzwerke von Interozeption und Emotion hin (Craig, 2002; Critchley et al., 2001, 2004; Damasio, Grabowski et al., 2000; Harrison et al., 2010; Terasawa, Fukushima & Umeda, 2013).

Somit war es Ziel der vorliegenden Arbeit, neuronale Substrate von Interozeption und Emotionen in ihrem Zusammenspiel genauer zu erforschen. In einem Theorieteil werden zunächst Grundlagen interozeptiver Prozesse (Kap. 1.1) und deren Interaktion mit der Emotionsverarbeitung erläutert (Kap. 1.2). Zur Schaffung eines klinischen Bezugs wird in letzterem Kapitel am Beispiel der Essstörungen eine beeinträchtigte Körperwahrnehmung auf kognitiv-affektiver Ebene illustriert. Zudem werden neurowissenschaftliche Methoden zur Untersuchung des Wechselspiels von Interozeption und Emotion dargestellt (Kap. 1.3). Darauf aufbauend werden Fragestellungen und Ziele des vorliegenden Promotionsprojektes abgeleitet (Kap.1.4), gefolgt von einer Zusammenfassung der eigenen empirischen Arbeiten (Kap. 2). Den Abschluss bildet eine kritische Diskussion der Ergebnisse (Kap. 3) hinsichtlich ihrer Relevanz für den Forschungsbereich der Interozeption, einschließlich eines Ausblicks auf zukünftige Studien.

1.2 Theoretische und neurobiologische Grundlagen der Interozeption

1.2.1 Definition der Interozeption

Das Konzept der Interozeption geht ursprünglich auf Sherrington (1906) zurück, der den eigentlichen Begriff als solchen nicht verwendete, jedoch die Bezeichnung „interoceptive“

(Sherrington, 1906, S. 320) nutzte zur Beschreibung neuronaler Rezeptoren der Verarbeitung körperinnerer, im Speziellen viszeraler Reize (Cameron, 2001; Ceunen et al., 2016; Craig, 2002; Khalsa et al., 2018; Sherrington, 1906; Ussher et al., 2014). Im Gegensatz dazu definierte er exterozeptive Rezeptoren zur Verarbeitung von Reizen, die außerhalb des Körpers entstehen, wie z. B. Licht, Geruch, Geräusche, Temperatur und Schmerz (Ceunen et al., 2016; Sherrington, 1906).

Entsprechend neuerer Definitionen ist eine klare Abgrenzung von Interozeption und Exterozeption nicht immer sinnvoll, da einige Sinnesmodalitäten, z. B. Temperatur und Schmerz sowohl interozeptive als auch exterozeptive Systeme einbeziehen (Ceunen et al., 2016; Craig, 2002, 2015; Garfinkel, Critchley & Pollatos, 2016).

Zeitgenössischen Definitionen zufolge wird *Interozeption* als die Verarbeitung sämtlicher internaler, afferenter Informationen aus den Körpergeweben durch das zentrale Nervensystem bezeichnet (Berntson et al., 2019; Craig, 2002, 2003; Khalsa et al., 2018). Entsprechend wäre *Viszerozeption* als die Wahrnehmung von Körpersignalen der Viszera (Eingeweide, innere Organe, unter anderem Herz, Magen, Blase) (Birbaumer & Schmidt, 2006) als engere Begriffsbestimmung hiervon abzugrenzen (Ceunen et al., 2016).

Exterozeption bezieht sich hingegen auf die Verarbeitung externaler Reize aus der Umwelt, welche über exterozeptive Rezeptoren (z. B. Mechanorezeptoren, Propriozeptoren, Photorezeptoren) erfasst werden und über die Sinneskanäle (unter anderem Seh-, Hör-, Geruchs- und Tastsinn) an primäre sensorische Areale des Gehirns übermittelt werden (Garfinkel, Critchley & Pollatos, 2016; Petzschner et al., 2017).

Eine überlebenswichtige Funktion der Interozeption besteht in der Aufrechterhaltung der durch Cannon (1932) definierten *Homöostase*, des sogenannten inneren Milieus oder körperlichen Gleichgewichtes (Damasio, 2017): Indem Signale aus den inneren Organen sowie der Haut und der Muskulatur (unter anderem Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Hunger, Muskelspannung) von Interozeptoren (z. B. Barorezeptoren, Chemorezeptoren) erfasst und an das zentrale Nervensystem weitergeleitet werden, wird dieses über chemische und physiologische Prozesse informiert und kann auf gegebene Abweichungen über einen efferenten Pfad adaptiv reagieren (Berntson et al., 2019; Cameron, 2002; Craig, 2002, 2003;

Damasio, 2017; Khalsa et al., 2018; Kirschbaum, 2008; Petzschner et al., 2017; Tsakiris & Critchley, 2016; Zervos-Kopp, 2007).

Ein Beispiel eines homöostatischen Vorgangs wäre die kurzfristige Regulation des Blutdrucks: Kommt es zu einem plötzlichen Absinken des Blutdrucks, z. B. durch Veränderung der Körperlage, wird dies von drucksensitiven Barorezeptoren in den Gefäßwänden von Aorta und Karotissinus registriert und an die Medulla oblongata weiter geleitet, welche mit einer Steigerung der Sympathikusaktivität und einer Hemmung des Parasympathikus reagiert, was eine Steigerung der Herzfrequenz und der Schlagkraft des Herzens sowie eine Verengung der Blutgefäße bedingt (F. Lang & Lang, 2007; Zervos-Kopp, 2007). Bei Blutdruckanstieg führt die umgekehrte Reaktion zu einem Abfall des Blutdrucks (F. Lang & Lang, 2007; Zervos-Kopp, 2007). Entsprechend dieses Prozesses können Blutdruckveränderungen innerhalb von Sekunden reguliert werden (F. Lang & Lang, 2007).

Diese homöostatischen Prozesse laufen konstant ab, wobei uns in der Regel unsere interozeptiven Signale hierbei nicht bewusst sind (Garfinkel, Critchley & Pollatos, 2016; Khalsa et al., 2018). Letztere können jedoch in gewissen Situationen unserer bewussten Wahrnehmung zugänglich werden, unter anderem bei Gefährdung der Homöostase, wie z. B. bei Auftreten eines Hungergefühls oder bei Vorliegen des Gefühls einer vollen Blase (Garfinkel, Critchley & Pollatos, 2016; Khalsa et al., 2018).

Interozeptive Verarbeitungsprozesse finden in allen biologischen Systemen statt, die an der Aufrechterhaltung der Homöostase beteiligt sind, unter anderem im autonomen, chemosensorischen, gastrointestinalen, kardiovaskulären, nozizeptiven, osmotischen, respiratorischen, thermoregulatorischen, urogenitalen und viszeralen System sowie im Immunsystem (Khalsa et al., 2018).

1.2.2 Taxonomie der Interozeption: Dimensionen und Modelle

Eine Vielzahl an Begrifflichkeiten für interozeptive Prozesse erschwert die Vergleichbarkeit und Interpretation von Befunden (Ceunen et al., 2016; Garfinkel et al., 2015; Khalsa et al., 2018). So wurden beispielsweise Obergriffe für interozeptive Aspekte verwendet, deren Definitionen nur teilweise übereinstimmten oder deren Erhebungsmethoden sich

unterschieden, was die Notwendigkeit einer klaren und einheitlichen Definition von Interozeption verdeutlicht (Ceunen et al., 2013, 2016; Garfinkel et al., 2015; Khalsa et al., 2018).

Vor diesem Hintergrund entwickelten Garfinkel et al. (2015) ein dreidimensionales Modell mit klaren Definitionen und Messmethoden interozeptiver Prozesse. Dieses Modell wurde von Critchley und Garfinkel (2017) um zusätzliche Ebenen erweitert. Im Folgenden wird das Modell von Garfinkel et al. (2015) beschrieben, welches von Pollatos und Herbert (2018) um eine weitere interozeptive Dimension ergänzt wurde.

Das ursprüngliche Modell von Garfinkel et al. (2015) setzt sich zusammen aus drei unterscheidbaren Dimensionen der Interozeption (Interozeptive Akkuranz, Interozeptive Sensibilität, Interozeptive Bewusstheit) und ließ sich anhand normativer Stichprobendaten in seiner Dreidimensionalität bestätigen (Garfinkel et al., 2015).

Eine Kernkomponente des Modells stellt die *Interozeptive Akkuranz (*engl. *interoceptive accuracy*, *IAcc)* dar, welche die objektive Genauigkeit in der Wahrnehmung körperinterner Signale beschreibt (Garfinkel et al., 2015; Garfinkel & Critchley, 2013; Pollatos & Herbert, 2018). Diese wird üblicherweise als objektives Leistungsmaß in verhaltensbezogenen Tests gemessen (Garfinkel et al., 2015). Hierbei können verschiedene Organapparate, unter anderem das gastrische (Herbert, Muth et al., 2012; Mehling et al., 2013; van Dyck et al., 2016), das respiratorische (Daubenmier et al., 2013) und das rektale (Hobday et al., 2001) System, betrachtet werden, wobei bislang am häufigsten das kardiale System untersucht wurde, unter anderem aufgrund der guten Messbarkeit von Herzschlägen und eines daraus folgenden einfachen Maßes der Quantifizierung kardialer Interozeption (Critchley et al., 2004; Garfinkel et al., 2015; Garfinkel, Manassei et al., 2016; Pollatos et al., 2005a; Pollatos, Schandry et al., 2007). So kann die kardiale IAcc mit Hilfe von Herzschlagdetektionsaufgaben erfasst werden, wobei zwischen zwei Paradigmen unterschieden wird (Garfinkel et al., 2015), dem Herzwahrnehmungstest nach Schandry (1981) und Herzschlagdiskriminationsaufgaben (Brener & Kluvitse, 1988; Whitehead et al., 1977).

In dem Herzwahrnehmungstest nach Schandry (1981) haben Versuchspersonen die Aufgabe, sich während definierter Zeitintervalle verschiedener Dauer, z. B. 25, 35, 45 und 60

Sekunden (Pollatos & Georgiou, 2016), dargeboten in festgelegter (Schandry, 1981) oder randomisierter Reihenfolge (Pollatos & Herbert, 2018), auf ihre Herzschläge zu konzentrieren und diese leise mitzuzählen. Hierzu werden die Testpersonen in einem kontrollierten Laborsetting instruiert, eine ruhige Sitzposition einzunehmen (Ainley et al., 2020) und sämtliche Hilfsmittel, wie z. B. das Erfühlen des eigenen Pulses oder weitere Manipulationen, die die Wahrnehmung des eigenen Herzschlages erleichtern, auszuschließen (Schandry, 1981). Dabei sollten die Versuchsindividuen auch zwischen einzelnen Trials körperliche Aktivität vermeiden, da letztere wiederum kardiovaskuläre Prozesse beeinflusst, was den Test verfälschen könnte (Ainley et al., 2020). Auch die Atmung der am Experiment teilnehmenden Personen sollte kontrolliert werden, da diese über Mechanismen der kardiorespiratorischen Kopplung ebenfalls die kardiale Aktivität beeinflussen kann (Ainley et al., 2020; Pfurtscheller et al., 2019; Rassler et al., 2018; S. Schulz et al., 2013; Schwerdtfeger et al., 2020). Beginn und Ende der jeweiligen Intervalle wird entweder anhand eines Tons (Schandry, 1981) oder durch die den Versuch leitenden Personen angezeigt (Pollatos & Herbert, 2018), wobei die Testindividuen zum Abschluss eines Intervalls aufgefordert werden, die Anzahl ihrer wahrgenommenen Herzschläge mündlich (Pollatos, Herbert, Matthias & Schandry, 2007; Pollatos & Schandry, 2004) oder per Tastatureingabe am Computer mitzuteilen (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Die Versuchspersonen werden hierbei weder über die Dauer der Intervalle noch über ihre Leistung in der Aufgabe informiert (Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry, 1981).

Während der Herzschlagwahrnehmungsaufgabe werden parallel die objektiven Herzschläge der Testpersonen aufgezeichnet, was häufig über ein Elektrokardiogramm (EKG) erfolgt (Babo-Rebelo et al., 2019; Pollatos, Herbert, Matthias & Schandry, 2007; Pollatos & Schandry, 2004), aber auch über mobile Erhebungsmethoden, wie z. B. über Pulsoximeter (J. Murphy, Brewer et al., 2019; Umeda et al., 2016) oder Polaruhren (Ferentzi, Drew et al., 2018; Georgiou et al., 2015; Schultchen, Bayer et al., 2019), möglich ist.

Die kardiale IAcc wird durch den gemittelten Herzwahrnehmungsscore bestimmt, welcher sich durch die Verrechnung objektiv aufgezeichneter und subjektiv wahrgenommener Herzschläge aus nachfolgender Transformation ergibt (Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos & Schandry, 2004):

Score kardialer IAcc =

$$\frac{1}{n}\sum\left(1-\frac{(|\text{Anzahl objektiver Herzschläge}-\text{Anzahl subjektiver Herzschläge}|)}{\text{Anzahl objektiver Herzschläge}}\right)$$

n = Anzahl der Trials (Zeitintervalle)

Scores kardialer IAcc erreichen Werte von 0 bis 1, wobei höhere Werte auf eine geringere Abweichung objektiver und subjektiver Herzschläge und somit auf eine bessere Herzwahrnehmungsfähigkeit, also auf eine höhere kardiale IAcc hinweisen (Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos & Schandry, 2004). Basierend auf Cutoff-Werten (z. B. .85) lassen sich Versuchspersonen zudem anhand ihrer Akkuranzscores in Individuen mit einer guten und einer schlechten Herzwahrnehmung klassifizieren (Montoya et al., 1993; Pollatos & Schandry, 2004).

Eine weitere Methode zur Bestimmung der kardialen IAcc stellen Herzschlagdiskriminationsaufgaben dar, in welchen Testpersonen entscheiden müssen, ob externe Stimuli (z. B. Töne, Lichtsignale, taktile Reize) in zeitlicher Übereinstimmung zu ihren eigenen Herzschlägen präsentiert wurden, also dem Rhythmus ihrer Herzschläge entsprechen (Brener et al., 1993; Brener & Kluvitse, 1988; G. E. Jones et al., 1988; Whitehead et al., 1977).

Es ist davon auszugehen, dass die vorgestellten Methoden zur Erfassung kardialer IAcc auf verschiedenen, nur zum Teil überlappenden zugrundeliegenden Prozessen basieren (Ring & Brener, 2018), nämlich Herzschlagwahrnehmungsaufgaben vor allem auf der Wahrnehmung internaler Reize beruhen, wohingegen Herzschlagdiskriminationsaufgaben eine Integration internaler und externaler Stimuli zu erfordern scheinen (Garfinkel et al., 2015; A. Schulz, Lass-Hennemann et al., 2013). Dies spiegelt sich in der Studienlage wider, wo zum Teil Korrelationen zwischen beiden Methoden nachgewiesen wurden (Hart et al., 2013; Knoll & Hodapp, 1992); dem entgegengesetzt stehen jedoch mehrere Befunde, die keine klaren Zusammenhänge aufzeigen konnten (Michal et al., 2014; G. C. Phillips et al., 1999; Ring & Brener, 2018; A. Schulz, Lass-Hennemann et al., 2013).

Einen weiteren Organapparat zur Untersuchung der IAcc stellt das respiratorische System dar. In sogenannten Atemwiderstandstests haben Versuchspersonen die Aufgabe, mit maximalem Atemvolumen in ein Gerät (z. B. Powerbreathe K5, POWERbreathe International Ltd., Southam, UK; Pari PEP® S-system, PariGmbH, Starnberg, Germany) (Petersen et al., 2015; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016) mit voreingestellten Widerständen ein- oder auszuatmen und dabei die Ausprägung der wahrgenommenen Widerstände so gut wie möglich einzuschätzen (Dahme et al., 1996; Khalsa et al., 2018; J. Murphy, Catmur & Bird, 2018; Petersen et al., 2015; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Die Widerstände werden in randomisierter (Petersen et al., 2015) oder sequenzieller Reihenfolge (Nicholson et al., 2019) und mit variierender Intensität dargeboten, so dass die erforderliche Atemanstrengung in den Trials divergiert (Giardino et al., 2010; Nicholson et al., 2019; Petersen et al., 2015; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Übungsdurchgänge sollen die Testpersonen eingangs mit der Einschätzung der Widerstände vertraut machen (Giardino et al., 2010; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Auch hier erhalten die Versuchspersonen in den einzelnen Durchläufen jeweils keine Rückmeldung zu ihrer Leistung (Petersen et al., 2015).

Die Auswertung eines Scores respiratorischer IAcc erfolgt wiederum durch Verrechnung objektiv messbarer Widerstände am Gerät und subjektiv wahrgenommener Widerstandsintensitäten der Testpersonen (J. Murphy, Catmur & Bird, 2018; Nicholson et al., 2019; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Ein Kennwert respiratorischer IAcc wurde äquivalent entsprechend der Formel des Herzwahrnehmungsscores (Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos & Schandry, 2004) berechnet (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016).

In sogenannten respiratorischen Signaldetektionsaufgaben sollen die Versuchspersonen entscheiden, ob sie definierte Widerstände (z. B. beim Einatmen) wahrnehmen oder nicht, wobei die Akkuranz als Prozentsatz korrekter Antworten, einer Detektionsschwelle entsprechend, bestimmt wird (Garfinkel, Manassei et al., 2016; Giardino et al., 2010; Harver et al., 1993).

Auch für weitere Organsysteme wurden Paradigmen entwickelt, wie z. B. der *Waterload Test* zur Erfassung der gastrischen interozeptiven Akkuranz, der die Wahrnehmung eines Sättigungs-/Völlegefühls nach Konsum von Wasser aus nachfüllbaren Flaschen

untersucht, bei Verblindung der Testpersonen hinsichtlich des Füllstandes der Flaschen und des getrunkenen Wasservolumens (Herbert, Muth et al., 2012; M. P. Jones et al., 2003; van Dyck et al., 2016).

Eine weitere Dimension stellt die *Interozeptive Sensibilität (*engl. *interoceptive sensibility*, *IS)* (Garfinkel et al., 2015; Pollatos & Herbert, 2018) dar. Sie umschreibt die subjektive Schilderung des Erlebens internaler Körperempfindungen einer Person (Garfinkel et al., 2015). Die Messung erfolgt entweder über den Selbstbericht in Fragebögen oder über Skalen zur subjektiven Einschätzung der eigenen Leistung in interozeptiven Tests (Garfinkel et al., 2015).

Ein zur Erfassung häufig genutztes Verfahren ist der *Fragebogen zur Körperwahrnehmung* (engl. *Body Perception Questionnaire*) von Porges (1993, 2015b). Dieser erfasst die bewusste Wahrnehmung körperlicher Vorgänge im Alltag sowie Körpersymptome der Reaktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems (Porges, 1993, 2015a). Vor allem die Skala *Bewusstsein* eignet sich als Maß zur Erfassung der Sensibilität für Körperprozesse und bildet im hohen Bereich Hypersensibilität und im niedrigen Bereich Hyposensibilität ab (Porges, 1993, 2015a). Hierbei sollen die Probanden anhand der 5-stufigen Skala „Nie Gelegentlich Manchmal Normalerweise Immer“ (Porges, 1993, 2015b, S.2) angeben, wie häufig sie sich im Alltag der nachfolgenden Prozesse bewusst sind, wobei unter anderem folgende Items aufgeführt sind: „Wie schnell ich atme“ (Porges, 1993, 2015b, S. 1), „Geblähter oder aufgedunsener Magen“ (Porges, 1993, 2015b, S. 1), „Wie stark mein Herz schlägt“ (Porges, 1993, 2015b, S.2). Obwohl keine Informationen zur Validität des Fragebogens bekannt sind (Mehling et al., 2009), konnte eine Korrelation der Skala *Bewusstsein* mit dem Volumen der grauen Substanz der rechten anterioren Insula/des Operculums nachgewiesen werden (Critchley et al., 2004).

Einen weiteren Fragebogen zur Erfassung der IS stellt der *MAIA (Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness)* dar (Mehling et al., 2012). Anhand von 32 Items erfasst dieser mit folgenden acht Subskalen die bewusste subjektive Wahrnehmung interozeptiver Prozesse: Bemerken, Nicht-Ablenken, Sich-Keine-Sorgen-Machen, Aufmerksamkeits-Regulation, Emotionales Gewahrsein, Selbst-Regulation, Auf-den-Leib-Hören, Vertrauen

(Bornemann & Mehling, 2012). Aufgrund unzureichender psychometrischer Eigenschaften ist inzwischen eine überarbeitete Version des Fragebogens verfügbar *(The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, Version 2, MAIA-2)* (Mehling et al., 2018).

Die noch nicht validierten *State-Trait Skalen der Interozeptiven Bewusstheit* (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016) beinhalten einen Trait-Fragebogen, der die Wahrnehmung von Körperprozessen im Alltag erfasst sowie einen State-Fragebogen, der sich auf die Wahrnehmung in einem aktuellen Moment bezieht. Die Fragebögen setzen sich aus Subskalen hinsichtlich Wahrnehmungen aus fünf Organsystemen zusammen, darunter fallen Herzschlag, Atmung, Zittern, Temperatur/Schwitzen sowie gastrointestinale Empfindungen, welche anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (“1 not at all“, “5 very much“) (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016, Supplementary methods and results, Methods) beurteilt werden sollen. Beispielitems sind: “My heart is beating heavily/strongly“(Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016, Supplementary methods and results, Methods), “I breathe heavily“ (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016, Supplementary methods and results, Methods). Auch für den psychopathologischen Bereich finden sich Fragebögen, die die Wahrnehmung internaler Körpervorgänge abfragen, so zum Beispiel für den Bereich der Essstörungen die Subskala *Interozeptive Wahrnehmung* des *Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2)* (Paul & Thiel, 2014). Ein Beispielitem ist: „Ich weiß nicht, was in mir vorgeht.“ (Thiel et al., 1997, S. 366).

Die Abfrage der *Konfidenz* (engl. *confidence*), also der subjektiven Sicherheit hinsichtlich der Leistung in interozeptiven Tests, stellt neben Fragebögen eine alternative Methode zur Erfassung der IS dar (Garfinkel et al., 2015). Hierzu sollen Probanden nach jedem Trial eines interozeptiven Tests (z. B. Herzwahrnehmungstest, Atemtest) anhand einer visuellen Analogskala (z. B. 5- oder 9-Punkte-Skala) ihre Sicherheit hinsichtlich der Akkuranz ihrer interozeptiven Einschätzung angeben (Fischer et al., 2017; Garfinkel et al., 2013; Garfinkel, Manassei et al., 2016; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Bei einem Herzwahrnehmungstest würden die Probanden beispielsweise nach jedem Durchgang anhand einer Skala mit den Endpunkten *gar keine Sicherheit* und *völlige Sicherheit* (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016) ihre subjektiv empfundene Gewissheit hinsichtlich der Genauigkeit ihrer Herzwahrnehmungseinschätzung angeben (Garfinkel, Manassei et al., 2016). Die

Auswertung erfolgt über eine Mittelung der Ratings über alle Trials (Garfinkel, Manassei et al., 2016; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016).

Die dritte Dimension des Modells stellt die *interozeptive Bewusstheit* (engl. *interoceptive awareness*, *IA*) (Garfinkel et al., 2015; Garfinkel & Critchley, 2013; Pollatos & Herbert, 2018) dar. Sie erfasst die Vorhersagbarkeit von IAcc durch die Konfidenz und wird beispielsweise anhand von Korrelationen zwischen Akkuranz und Konfidenz für die einzelnen Trials quantifiziert (Garfinkel et al., 2015). Somit ergibt sich ein Maß der metakognitiven Bewusstheit der objektiven IAcc (Garfinkel et al., 2015; Garfinkel & Critchley, 2013).

Eine vierte Dimension der Interozeption, die *interozeptive emotionale Evaluation* (engl. *emotional evaluation of interoceptive signals*, *IE*), wurde von Pollatos und Herbert (2018) dem Ursprungsmodell von Garfinkel et al. (2015) hinzugefügt (siehe *Abbildung 1*). Sie umschreibt eine Bewertung der auftretenden Gefühle während der Wahrnehmung von Körpersignalen (Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Die emotionale Evaluation wird typischerweise nach Abschluss einer interozeptiven Aufgabe (z. B. Herzwahrnehmungstest) erfasst, wobei die Probanden rückwirkend um eine subjektive Einschätzung von Valenz, Arousal und Angst während der Körperwahrnehmungsaufgaben gebeten werden (Herbert, Herbert et al., 2012; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Valenz und Arousal werden anhand einer 9-stufigen SAM- Skala eingeschätzt (1: *sehr unangenehm/Erleben von geringem Arousal* – 9: *sehr angenehm/Erleben von hohem Arousal*) (Herbert, Herbert et al., 2012; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016).

Die folgende Abbildung (siehe *Abbildung 1*) stellt eine Erweiterung des ursprünglichen Modells von Garfinkel et al. (2015) durch Pollatos und Herbert (2018) dar.

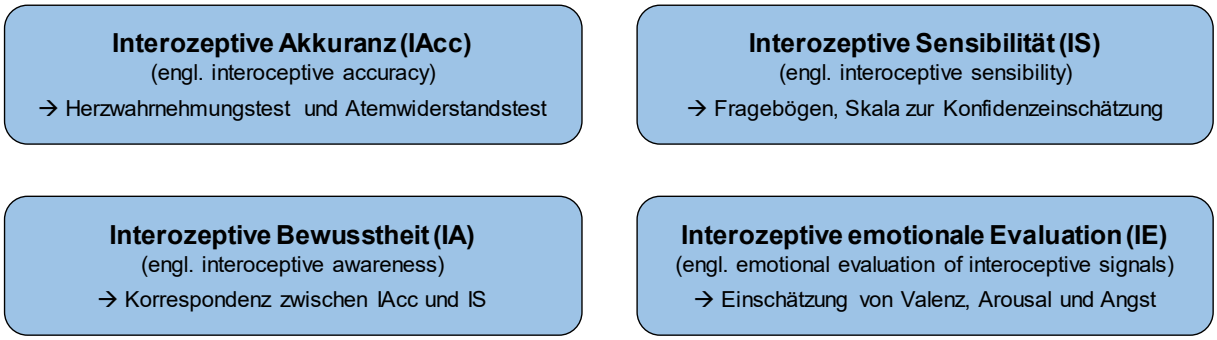


Abbildung 1. Dimensionen interozeptiver Prozesse nach Pollatos und Herbert (2018).

Anmerkung: Dargestellt sind die vier interozeptiven Dimensionen sowie Möglichkeiten zu deren Operationalisierung (siehe Pfeile). Own creation based on Springer International Publishing, Interoception: Definitions, Dimensions, Neural Substrates by O. Pollatos & B. M. Herbert, 2018. In G. Hauke & A. Kritikos (Eds.), *Embodiment in Psychotherapy*, p. 17. (https://doi.org/10.1007/978-3-319-92889-0).

Der aktuelle Stand der Forschung weist darauf hin, dass die einzelnen Dimensionen der Interozeption als separate, voneinander abgrenzbare Facetten zu betrachten sind (Forkmann et al., 2016; Garfinkel et al., 2015). So konnten in zahlreichen Studien keine Zusammenhänge zwischen den Dimensionen IAcc und IS erfasst werden (Ainley & Tsakiris, 2013; Emanuelsen et al., 2015; Pollatos & Georgiou, 2016; Weineck et al., 2019). Garfinkel et al. (2015) berichten von Zusammenhängen von IAcc und Konfidenz in der Herzwahrnehmungsaufgabe, wohingegen im Herzschlagdiskriminationsparadigma lediglich Assoziationen beider Dimensionen für eine Subgruppe guter Herzwahrnehmer, nicht jedoch für die Gesamtgruppe feststellbar waren.

Auch die IA korrelierte nur bei Personen mit hoher IAcc mit der Akkuranz im Herzwahrnehmungstest (Garfinkel et al., 2015). Forkmann et al. (2016) fanden im Gegenzug keine Assoziationen der interozeptiven Dimensionen im Herzwahrnehmungstest, jedoch waren mittlere Korrelationen zwischen IAcc und IS ($r = 0.39$) sowie zwischen IAcc und IA ($r = 0.58$) im Herzschlagdiskriminationstest feststellbar. Bei Essstörungspatientinnen zeigten sich

hingegen negative Korrelationen zwischen IAcc und IS (Unzufriedenheit mit dem Körper) (Fischer et al., 2016; Pollatos & Georgiou, 2016). Eine Studie von Herbert, Herbert et al. (2012) weist zudem darauf hin, dass auch die IE eine von der IAcc unabhängige Facette darstellt, da keine Zusammenhänge zwischen IAcc und IE gefunden wurden (Pollatos & Herbert, 2018).

Objektive interozeptive Fähigkeiten verschiedener Modalitäten (z. B. kardiale, respiratorische, gastrische Akkuranz, Schmerz) waren in Studien nicht (Ferentzi et al., 2017; Ferentzi, Bogdány et al., 2018; Garfinkel et al., 2017; Garfinkel, Manassei et al., 2016; Harver et al., 1993; Werner et al., 2009) oder nur gering positiv miteinander assoziiert (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Einzelne Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen der gastrischen und der kardialen Akkuranz hin (Garfinkel et al., 2017; Herbert, Muth et al., 2012). Ein geringer positiver Zusammenhang wurde auch zwischen respiratorischer und kardialer IA gefunden (Garfinkel, Manassei et al., 2016). Die Befunde deuten insgesamt darauf hin, dass objektive interozeptive Fähigkeiten nicht über verschiedene sensorische Modalitäten generalisiert werden können (Ferentzi et al., 2017; Ferentzi, Bogdány et al., 2018; Garfinkel et al., 2017; Garfinkel, Manassei et al., 2016).

Eine Erweiterung zu dem Modell von Garfinkel et al. (2015) schlagen auch Critchley und Garfinkel (2017) vor (siehe *Abbildung 2*), indem sie die Dimensionen der Interozeption als Stufenmodell anordnen.

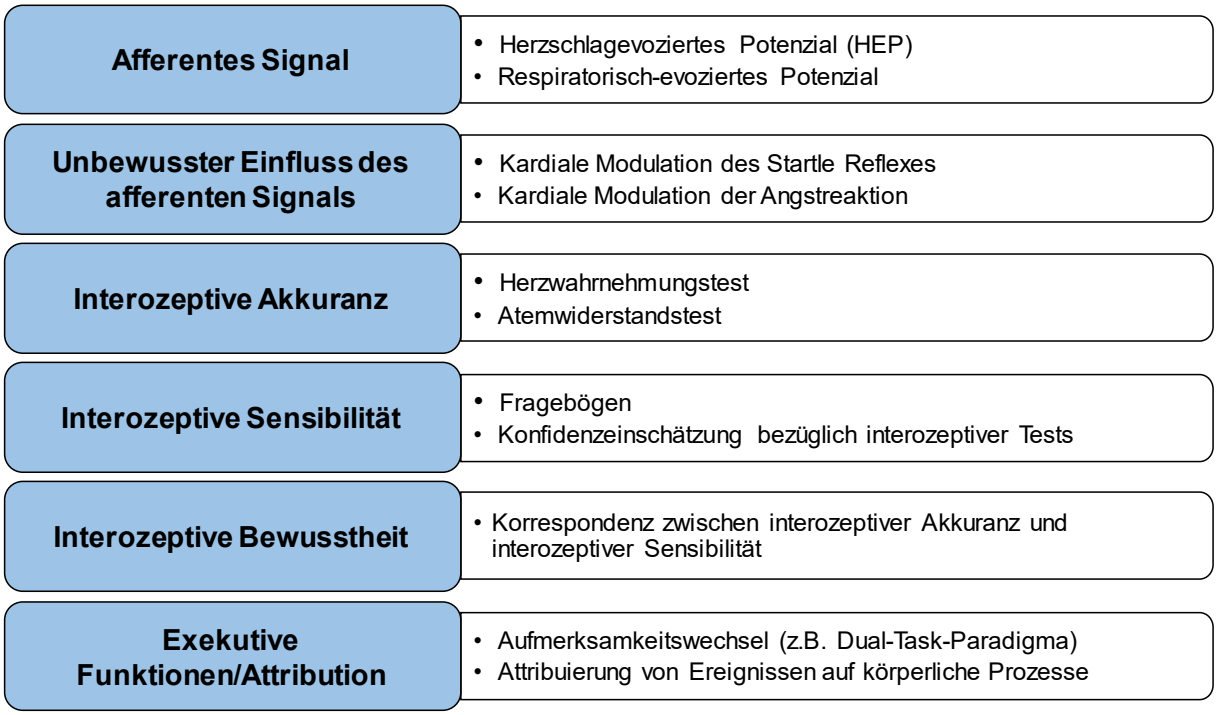


Abbildung 2. Dimensionen der Interozeption nach Quadt, Critchley und Garfinkel (2019).

Anmerkung: Dargestellt sind die verschiedenen interozeptiven Dimensionen (links, blau unterlegt) und Indizes zu deren Operationalisierung (rechts, weiß unterlegt). Own creation based on "Interoception and emotion: Shared mechanisms and clinical implications" by L. Quadt, H. D. Critchley & S. N. Garfinkel, 2019. In M. Tsakiris & H. de Preester (Eds.), *The Interoceptive Mind: From Homeostasis to Awareness*, p. 127 (https://doi.org/10.1093/oso/9780198811930.001.0001). Oxford University Press, and own creation based on *Current opinion in psychology*, *17*, H. D. Critchley & S. N. Garfinkel, Interoception and emotion, p. 9, (https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.04.020).

Critchley und Garfinkel (2017) fügen hierbei dem Ursprungsmodell zwei niedrigere Ebenen der Verarbeitung interozeptiver Reize hinzu sowie eine höhere Ebene (Quadt et al., 2019). Die niedrigste Dimension der Interozeption, das *afferente Signal*, beschreibt die Verarbeitung afferenter interozeptiver Informationen auf neuronaler Ebene, wobei als Index neuronale Marker/Methoden stehen, die die Stärke der Signalausprägung messen (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019). Einen Indikator der Verarbeitung kardialer Signale auf kortikaler Ebene stellt das herzschlagevozierte Potenzial (HEP) dar (Garfinkel, Critchley &

Pollatos, 2016; Müller et al., 2015; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015). HEPs (siehe ausführlich Kap. 1.3.1) laufen als neuronale Repräsentation kardialer Informationen automatisch ab (A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015), können jedoch in ihrer Amplitudenausprägung moduliert werden durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel durch Aufmerksamkeitsprozesse, Aufgabenanforderungen oder durch einen bewussten Fokus auf interozeptive Signale (Garfinkel, Critchley & Pollatos, 2016; Montoya et al., 1993; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Strelzyk et al., 2013). Auch respiratorisch-evozierte Potenziale, die als ereigniskorrelierte Potenziale die neuronale Verarbeitung der Wahrnehmung respiratorischer Widerstände anzeigen (Chan & Davenport, 2008; Davenport et al., 2007; Knafelc & Davenport, 1999), wären dieser Ebene zuzuordnen (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019) sowie Aktivierungen bestimmter Gehirnbereiche, gemessen durch funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), die mit der Verarbeitung interozeptiver Signale assoziiert sind (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019; Terasawa, Shibata et al., 2013).

Eine Ebene höher ist der *unbewusste Einfluss des afferenten Signals* auf weitere Prozesse, wie z. B. auf die sensorische Verarbeitung, zu verzeichnen, an der Schnittstelle von Gehirn und Körper (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019). Beispiele hierfür wären eine Modulation des Startle-Reflexes oder der Angstreaktion durch kardiale oder respiratorische interozeptive Signale, was auch als viszeral-afferente Signalverarbeitung auf neuronaler Ebene abgebildet wird (Critchley & Garfinkel, 2017; Garfinkel et al., 2014; Garfinkel & Critchley, 2016; A. Schulz, Matthey et al., 2016; A. Schulz, Schilling et al., 2016).

Als darauffolgend höhere Ebenen schließen sich die *interozeptive Akkuranz*, die *interozeptive Sensibilität* und die *interozeptive Bewusstheit* an (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019). Zudem fügen die Autoren dem Ursprungsmodell die *Exekution/Attribuierung* als höhere Ebene der Metakognition hinzu (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019). Dieser sind exekutive Prozesse zuzuordnen, wie z. B. ein flexibler Wechsel der Aufmerksamkeit von interozeptiven zu exterozeptiven Signalen, messbar anhand von Dual-Task-Aufgaben (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019). Zudem umfasst die höchste Ebene Zuschreibungen von Emotionen und Handlungsergebnissen auf körperliche

Prozesse, wie zum Beispiel die Attribuierung aversiver Ereignisse auf das Körpersymptom Herzklopfen (Quadt et al., 2019).

Insgesamt eignet sich dieses Modell zur Abbildung interindividueller, interozeptiver Unterschiede auf verschiedenen Ebenen (Körper, Gehirn, Verhalten, Metakognition) und zur Erklärung von deren Zusammenspiel mit emotionalen Prozessen (Quadt et al., 2019). Ein Beispiel hierfür wäre die Ebene *afferenter Signale*, welcher Befunde höherer HEP-Amplituden gegenüber emotionalen Reizen bei Personen mit einer guten im Vergleich zu Personen mit einer schlechten Herzwahrnehmung zuzuordnen wären (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007). Auch Befunde positiver Korrelationen der neuronalen Aktivität in Körperwahrnehmungsarealen, wie der Insula (Critchley et al., 2004), mit sozialer Ängstlichkeit und Neurotizismus (Quadt et al., 2019; Terasawa, Shibata et al., 2013), wären dieser Ebene zuzuordnen.

1.2.3 Parameter der Interaktion mit interozeptiven Prozessen

Verschiedene Variablen sollten bei der Untersuchung interozeptiver Prozesse als wesentliche interaktionelle Parameter mit interozeptiven Prozessen berücksichtigt werden, welche nachfolgend aufgeführt sind.

In verschiedenen Studien zeigten sich Zusammenhänge zwischen einem höheren *BMI* und einer verminderten IAcc bei gesunden, normalgewichtigen Personen (Herbert et al., 2013; van Dyck et al., 2016) sowie bei übergewichtigen und fettleibigen Personen (Herbert & Pollatos, 2014), wohingegen andere Studien keine Zusammenhänge der beiden Variablen bei Kindern und Erwachsenen nachweisen konnten (Khalsa, Rudrauf & Tranel, 2009; A. Koch & Pollatos, 2014a). In einer Studie mit Kindern konnten Georgiou et al. (2015) einen positiven Zusammenhang zwischen BMI und *körperlicher Fitness* bei Personen mit einer guten Herzwahrnehmung nachweisen, wohingegen bei Personen mit einer schlechten Herzwahrnehmung ein negativer Zusammenhang der Variablen vorlag. Die Autoren stellten insbesondere die Relevanz von hoher körperlicher Fitness für eine gute IAcc heraus, was durch Befunde positiver Assoziationen der Variablen untermauert wurde (Georgiou et al., 2015). Weitere Studien bestätigten Zusammenhänge zwischen IAcc und körperlicher Anstrengung/Fitness (Herbert, Ulbrich & Schandry, 2007; Montgomery et al., 1984).

Der Faktor *Alter* zeigte sich als negativ assoziiert mit der IAcc, welche sich mit zunehmendem Alter verschlechtert (Khalsa, Rudrauf & Tranel, 2009; J. Murphy, Geary et al., 2018). A. Koch und Pollatos (2014a) fanden hingegen in mehreren Stichproben von Kindern (n1 = 1350, n2 = 1657, Alter: 6-11 J.) keine Zusammenhänge zwischen dem Alter und der IAcc (A. Koch & Pollatos, 2014a, 2014b) und erklärten sich die Befunde durch entwicklungsbedingte Veränderungen interozeptiver Prozesse in der Pubertät, was gestützt wurde durch niedrige Stabilitäten von Herzwahrnehmungsscores im 1-Jahres Follow-Up im Rahmen einer Längsschnittstudie (A. Koch & Pollatos, 2014b).

Erste Studien weisen auf beeinträchtigte interozeptive Fähigkeiten im *Jugendalter* als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung von Psychopathologien hin (J. Murphy et al., 2017). So war bei Jugendlichen eine reduzierte kardiale IAcc mit Fettleibigkeit assoziiert (Mata et al., 2015). Auch bildgebende Studien zeigten Zusammenhänge einer abweichenden neuronalen interozeptiven Verarbeitung mit Beeinträchtigungen in der körperlichen und psychischen Gesundheit auf (J. Murphy et al., 2017). So war eine veränderte Aktivierung der Insula bei übergewichtigen Jugendlichen mit externalem Essverhalten assoziiert (Mata et al., 2015) sowie mit riskantem Entscheidungsverhalten (Delgado-Rico et al., 2013). Zudem zeigten Jugendliche mit Substanzkonsum (Drogen und Alkohol) eine reduzierte Aktivierung der Insula für angenehme interozeptive Stimuli (Migliorini et al., 2013) sowie eine erhöhte Aktivierung der Insula für unangenehme interozeptive Stimuli (Berk et al., 2015). Auch hinsichtlich normaler Entwicklungsprozesse deutet eine erste Studie auf entwicklungsbedingte Veränderungen interozeptiver Fähigkeiten im Jugendalter hin, da bei Jugendlichen die Aktivierung der dorsalen anterioren Insula bei einer interozeptiven Aufgabe des gastrischen Systems linear mit dem Alter zunahm (Li et al., 2017). Aufgrund der bislang unzureichenden Forschungsbefunde zu interozeptiven Prozessen bei Jugendlichen sind jedoch weitere Studien erforderlich, die interozeptive Fähigkeiten vor allem unter Verwendung objektiver Tests untersuchen (J. Murphy et al., 2017).

Das *Geschlecht* sollte als weiterer interaktioneller Parameter berücksichtigt werden, da eine Vielzahl an Studien eine höhere IAcc bei Männern im Vergleich zu Frauen nachweisen konnte (Grabauskaitė et al., 2017; G. E. Jones & Hollandsworth, 1981; Katkin et al., 1981; Ludwick-Rosenthal & Neufeld, 1985; Suschinsky & Lalumière, 2012; Whitehead et al., 1977).

Erklärungsansätze hierfür wären eine erleichtere Detektion des Herzschlages bei Männern, bedingt durch ein größeres Herzschlagvolumen (Grabauskaitė et al., 2017; Reybrouck & Gosselink, 2001), was durch Befunde einer Assoziation von kardialer IAcc und Herzschlagvolumen gestützt werden konnte (Schandry et al., 1993). Ein weiterer Erklärungsansatz wäre der empirisch gezeigte Zusammenhang zwischen einem niedrigeren Anteil an Körperfett und einer höheren IAcc (G. E. Jones et al., 1987; Montgomery & Jones, 1984), vor dem Hintergrund eines allgemein geringeren Körperfettanteils bei Männern im Vergleich zu Frauen (Semiginovsky & Seliger, 1986).

Als weitere relevante Parameter wurden systolischer Blutdruck (J. Murphy, Brewer et al., 2018; O'Brien et al., 1998; Pennebaker & Hoover, 1984) sowie Herzrate, Herzratenvariabilität und BMI diskutiert (J. Murphy, Brewer et al., 2018), wobei Geschlechtsunterschiede in der IAcc selbst nach Kontrolle dieser Faktoren bestehen blieben (J. Murphy, Brewer et al., 2018). Zu beachten wären zudem auch Gegenbefunde, die keine Geschlechtsunterschiede in der IAcc nachweisen konnten (Khalsa, Rudrauf & Tranel, 2009; Mussgay et al., 1999; Pollatos & Schandry, 2004), was jedoch möglicherweise durch methodische Aspekte, wie z. B. die Stichprobenzusammensetzung erklärbar war (Grabauskaitė et al., 2017).

Darüber hinaus scheinen Frauen jedoch hinsichtlich der IS wiederum höhere Fähigkeiten aufzuweisen: So gaben Frauen im Selbstbericht (MAIA) höhere Werte in der Wahrnehmung von Körperempfindungen sowie ein höheres Bewusstsein für den Zusammenhang von Körperempfindungen und emotionalen Zuständen an (Grabauskaitė et al., 2017). Studien zum Report körperlicher Symptome liefern mögliche Erklärungen für den verstärkten subjektiven Körperfokus von Frauen (J. Murphy, Viding & Bird, 2019), darunter fallen biologische Faktoren (z. B. veränderte Schmerzwahrnehmung), veränderte Symptombewertung (z. B. höhere Erinnerung früherer Symptome), Sozialisierung und traumatische Erfahrungen (z. B. höhere Inzidenzen von Missbrauch bei Mädchen) (Barsky et al., 2001).

In Anbetracht der Relevanz berichteter kardiovaskulärer Parameter für interozeptive Fähigkeiten, werden in Studien in der Regel Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen

ausgeschlossen (Herbert et al., 2013; Herbert, Herbert et al., 2012; Krautwurst et al., 2014). Zudem wird in den meisten Studien ein Ausschluss von Probanden mit *psychischer Erkrankung* berichtet (Ernst et al., 2013; Khalsa et al., 2008; Pollatos et al., 2015). So zeigten Befunde eines Reviews eine reduzierte IAcc bei Personen mit depressiver Erkrankung auf (Eggart et al., 2019). Auch die IS scheint bei Depressiven beeinträchtigt (Wiebking et al., 2010). Ebenfalls wurde eine verminderte IAcc bei Schizophrenie nachgewiesen (Ardizzi et al., 2016). Im Bereich der Essstörungen zeigten sich heterogene Befunde bezüglich interozeptiver Fähigkeiten (Herbert & Pollatos, 2019), worauf in Kapitel 1.2.5 gesondert eingegangen wird. Bei Personen mit einer Zwangsstörung waren sowohl eine höhere (Yoris et al., 2017) als auch eine geringere IAcc im Vergleich zu Gesunden feststellbar (Schultchen, Zaudig et al., 2019). Zudem wurde bei Personen mit einer Zwangserkrankung eine geringere IS und IA beobachtet (Yoris et al., 2017). Individuen mit einer Angst- oder Panikstörung weisen Studien zufolge eine deutlich erhöhte IAcc auf (Ehlers, 1993; Ehlers & Breuer, 1992; Limmer et al., 2015; M. P. Paulus & Stein, 2006; Zoellner & Craske, 1999), was erklärt wird durch eine erhöhte State-/Trait-Ängstlichkeit in Verbindung mit einem erhöhten Aufmerksamkeitsfokus auf potenziell bedrohliche Körperreize (Mathews & MacLeod, 1985; McNally et al., 1990; Zoellner & Craske, 1999) sowie einer Bewertung von Angstsymptomen als gefährlich (Ehlers, 1993).

1.2.4 Neuroanatomische Grundlagen der Interozeption

Bezüglich der neuroanatomischen Grundlage der Interozeption geht Craig (2002, 2003) von einem homöostatischen afferenten Netzwerk aus (siehe *Abbildung 3*). Basierend auf Input-Output-Schleifen auf verschiedenen Ebenen, die durch den Hypothalamus moduliert werden, erfolgen Projektionen über Kerne des Thalamus (medial dorsaler Nucleus, MD, basaler ventromedialer Nucleus, VMb, posteriorer ventromedialer Nucleus, VMpo) zum anterioren cingulären Kortex (ACC), zur Insula und zum interozeptiven Kortex (Craig, 2003; Quadt et al., 2018). Re-Repräsentationen der Aktivität des interozeptiven Kortex resultieren in einer Meta-Repräsentation des Körperzustandes in der rechten anterioren Insula, welche mit dem subjektiven Bewusstsein des interozeptiven Zustandes assoziiert wird (Craig, 2002, 2003).

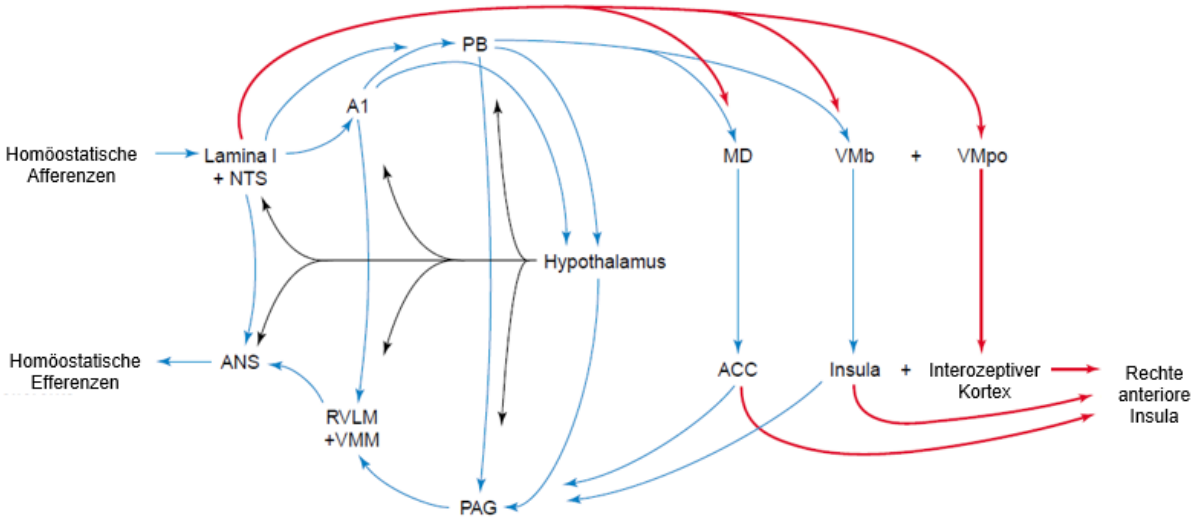


Abbildung 3. Organisation des homöostatischen afferenten Systems.

Anmerkung: Veranschaulicht ist ein Organisationsdiagramm des homöostatischen afferenten Systems. Die obere Zeile stellt den afferenten Pfad dar, die untere Zeile den efferenten Pfad. Input-Output-Schleifen verschiedener hierarchischer Ebenen werden vom Hypothalamus moduliert (schwarze Linien). Die blauen Linien repräsentieren phylogenetisch alte Pfade. Die roten Linien bilden phylogenetisch neue, direkte Pfade bei Primaten ab, die Input hinsichtlich des körperlichen Zustandes bereitstellen. A1 = katecholamine Zellen, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, ANS = autonomes Nervensystem, MD = medial dorsaler Nucleus, NTS = Nucleus solitarius, PAG = periaquäduktales Grau, PB = parabrachialer Nucleus, RVLM = rostral ventrolaterale Medulla, VMM = ventromediale Medulla, VMb = basaler ventromedialer Nucleus, VMpo = posteriorer ventromedialer Nucleus. Reprinted from *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(4), A. D. Craig, Interoception: the sense of the physiological condition of the body, p. 501 (https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00090-4), Copyright (2003) by Elsevier. Reprinted and translated with permission from Elsevier.

Der ACC ist beteiligt an der Gefühlsregulation sowie an motivationalen Prozessen in Zusammenhang mit interozeptiven Reizen (Craig, 2002, 2003; Kirschbaum, 2008; Strigo & Craig, 2016). Der ACC ist stark vernetzt mit dem anterioren insulären Kortex (Quadt et al., 2018). Da beide Areale durch Körpersensationen und Emotionen gemeinsam aktiviert werden, werden sie als Teil einer funktionellen Einheit beschrieben (Quadt et al., 2018; Quadt et al.,

2019; Strigo & Craig, 2016). Diese Einheit fungiert als homöostatisches Kontrollnetzwerk: So können Gefühle des Körpers (verarbeitet in der Insula) und damit verknüpfte motivationale Aspekte (verarbeitet im ACC) als homöostatische Emotionen betrachtet werden, welche adaptive Reaktionen in Hinblick auf die Bedürfnisse des Körpers ermöglichen (Craig, 2015; Strigo & Craig, 2016).

Ein Beispiel für eine solche homöostatische Reaktion wäre das Temperaturempfinden: So kann bei Überhitzung des Körpers der Konsum eines kühlen Getränks zu dem Erleben einer affektiven Reaktion, z. B. Freude, führen, was bei gleichzeitig vorhandenen thermoregulatorischen Motivationstendenzen für eine Abkühlung des Körpers eine adaptive Reaktionstendenz im Verhalten nach sich ziehen kann (z. B. die Fortsetzung des Konsums des kühlen Getränks) (Strigo & Craig, 2016).

Hinsichtlich der afferenten Bahnen unterscheidet Craig (2002, 2003) zwischen Projektionspfaden der parasympathischen sowie der sympathischen Fasern (siehe *Abbildung 4*). In dem afferenten Pfad dieses Systems projizieren parasympathische Fasern zu dem in der Medulla oblongata befindlichen Nucleus solitarius (NTS) (Birbaumer & Schmidt, 2006; Craig, 2002, 2003; Kirschbaum, 2008), welcher eine frühe Integration viszersosensorischer Signale ermöglicht (Paton et al., 1999; Quadt et al., 2018; Steer et al., 1998). Von dort laufen Projektionen zu dem im Hirnstamm befindlichen parabrachialen Nucleus (PB), einer wesentlichen Integrationsstelle für homöostatische afferente Signale bei Säugetieren (Craig, 1995, 2003; Quadt et al., 2018), über den thalamischen basalen ventromedialen Nucleus (VMb) zur dorsalen Insula (Craig, 2002, 2003). Bei Primaten wird zudem eine direkte Projektion des NTS über den VMb zur dorsalen Insula beschrieben (Craig, 2002, 2003).

Sympathische afferente Fasern, die alle Körpergewebe innervieren, enden in der Lamina I des spinalen und trigeminalen Hinterhorns und leiten Informationen hinsichtlich sämtlicher Körperzustände weiter, unter anderem den mechanischen, chemischen, thermischen, metabolischen und hormonellen Istzustand von Haut, Gelenken, Muskeln, Zähnen und Viszera (Craig, 2003). Von dort aus erfolgen Projektionen über den parabrachialen Nucleus (PB) über den bereits beschriebenen Pfad zur dorsalen Insula. Bei Primaten werden wiederum direkte

Projektionen über den posterioren ventromedialen Nucleus (VMpo) im Thalamus zur dorsalen Insula beschrieben (Craig, 2002, 2003; Quadt et al., 2018; Strigo & Craig, 2016).

Der dorsale insuläre Kortex fungiert als Ort einer primären interozeptiven Repräsentation der Aktivität der homöostatischen Afferenzen (Craig, 2002, 2003). In diesem Areal werden sämtliche Körpersensationen abgebildet, unter anderem Temperatur, Schmerz, Juckreiz, muskuläre und viszerale Empfindungen, wie z. B. Hunger, Durst und Luftnot (Craig, 2002, 2003, 2009, 2015; Strigo & Craig, 2016), was durch erhöhte Aktivierung der dorsalen Insula für die genannten interozeptiven Signale in Bildgebungs- und elektrophysiologischen Studien nachgewiesen wurde (Avery et al., 2015; Avery et al., 2017; J. C. W. Brooks et al., 2005; Craig et al., 2000; Hofbauer et al., 2001; Sato et al., 2017; Segerdahl et al., 2015; Terasawa, Shibata et al., 2013).

Die bereits beschriebene Re-Repräsentation des interozeptiven Zustandes ist der anterioren Insula zuzuordnen, wobei im rechten Teil sympathische Afferenzen und im linken Teil parasympathische Afferenzen abgebildet werden (Craig, 2002). Die anteriore Insula stellt somit einen Ort für die Integration interozeptiver Signale mit motivationalen, kontextuellen und hedonistischen Informationen dar (Bauernfeind et al., 2013; Craig, 2009; Pollatos & Herbert, 2018; Strigo & Craig, 2016) und ist neben der Bewusstwerdung körperlicher Gefühlszustände auch am Erleben von Emotionen beteiligt (Strigo & Craig, 2016).

Ausgehend von der rechten anterioren Insula wird eine Weiterverschaltung in den rechten orbitofrontalen Kortex (OFC) beschrieben (Craig, 2002), dessen Aktivität bzw. Konnektivität im interozeptiven Netzwerk in Bildgebungsstudien mit der Ausprägung der IAcc assoziiert war (Chong et al., 2017; Critchley et al., 2004). Der OFC, der unter anderem an der Verarbeitung und Erinnerung affektiver Stimuli sowie an affektiven Kontextzuordnungen beteiligt ist (Bechara & Naqvi, 2004; Kirschbaum, 2008), ist ebenfalls Bestandteil eines funktionalen Netzwerkes aus anteriorer Insula, ACC, Amygdala und ventromedialem präfrontalem Kortex (VMPFC), mit jeweils reziproken Verbindungen (Bechara & Naqvi, 2004; Quadt et al., 2018). Läsionen im Bereich des OFC waren mit Beeinträchtigungen im Sozialverhalten, im Ausdruck von Gefühlen sowie im Entscheidungsverhalten verbunden (Bechara et al., 1994; Bechara, 2004; Bechara & Naqvi, 2004).

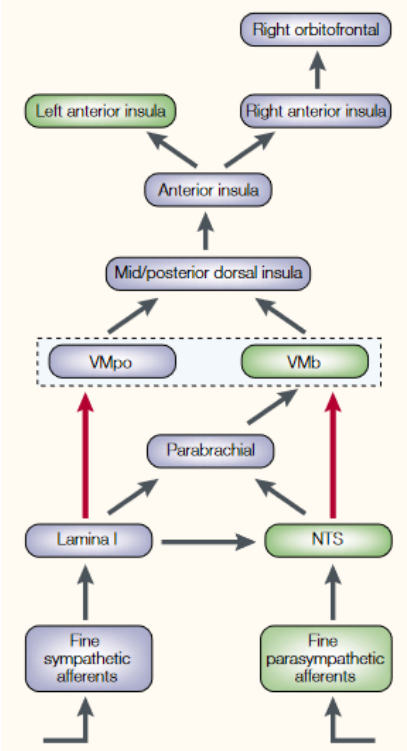


Abbildung 4. Organisationsdiagramm der Interozeption.

Anmerkung: Dargestellt sind Projektionswege des interozeptiven Systems. Schwarze Linien stellen phylogenetisch alte Pfade von Projektionen afferenter Signale bei Säugetieren dar. Rote Linien illustrieren direkte Projektionspfade bei Primaten. NTS = Nucleus solitarius, VMb = basaler ventromedialer Nucleus, VMpo = posteriorer ventromedialer Nucleus. Reprinted from *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(8), A. D. Craig, 2002, How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, p. 659 (https://doi.org/10.1038/nrn894). Copyright (2002) by Springer Nature. Reprinted with permission from Springer Nature.

Befunde aus den Neurowissenschaften stützen die Annahme eines interozeptiven neuronalen Netzwerkes im Gehirn, welches folgende Strukturen einschließt: Amygdala, Somatosensorischer und somatomotorischer Kortex, insulärer Kortex, ACC, präfrontaler Kortex (PFC), darunter ventromedialer präfrontaler Kortex (VMPFC), dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC), und OFC (Critchley et al., 2004; Khalsa, Rudrauf, Feinstein & Tranel, 2009; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos,

Herbert, Mai & Kammer, 2016; Quadt et al., 2018). *Abbildung 5* gibt einen Überblick über das interozeptive Netzwerk, wobei Quadt et al. (2018) die hohe bidirektionale Konnektivität der einzelnen Areale mit jeweils der anterioren Insula betonen. Somit fungiert die Insula als Projektionsareal für sämtliche interozeptive Signale (Craig, 2003; Herbert & Pollatos, 2012; Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Die bilaterale Insula befindet sich in der Fissura lateralis sylvii und ist bedeckt von den Opercula von Stirn-, Scheitel- und Schläfenlappen (Kirschbaum, 2008).

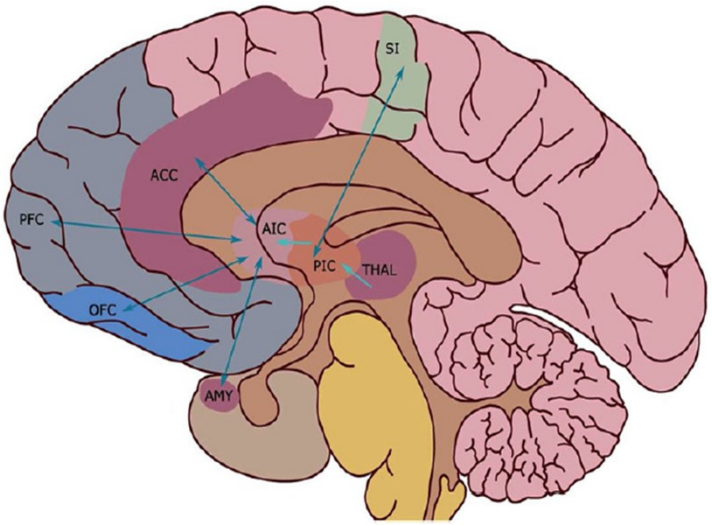


Abbildung 5. Interozeptives Netzwerk.

Anmerkung: Veranschaulicht ist die hohe Konnektivität der Insula im interozeptiven Netzwerk. Der PIC, der bidirektional mit dem primären somatosensorischen Kortex konnektiert ist, erhält afferente Signale vom Thalamus (THAL) und projiziert zum AIC. Der AIC weist reziproke Verbindungen zu den Strukturen ACC, PFC, OFC und Amygdala (AMY) auf. PFC = Präfrontaler Kortex, OFC = Orbitofrontaler Kortex, ACC = Anteriorer cingulärer Kortex, AMY = Amygdala, AIC = Anteriorer insulärer Kortex, PIC = Posteriorer insulärer Kortex, THAL = Thalamus, SI = Somatosensorischer Kortex I. Reprinted from *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1428* (1), L. Quadt, H. D. Critchley & S. N. Garfinkel, The neurobiology of interoception in health and disease, p. 115 (https://doi.org/10.1111/nyas.13915), Copyright (2018) by John Wiley and Sons. Reprinted with permission from John Wiley and Sons.

In verschiedenen Bildgebungsstudien zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der kardialen IAcc (erfasst über Herzwahrnehmungstest oder Herzschlagdiskriminationstest) und der Aktivierung von rechter Insula, inferiorem Parietallappen, medialem frontalen Gyrus und cingulärem Gyrus (Critchley et al., 2004; Pollatos, Schandry et al., 2007). Auch für subjektive Einschätzungen der IS (erfasst über Fragebogen) waren positive Korrelationen mit der Aktivität der anterioren Insula nachweisbar (Critchley et al., 2004). Des Weiteren war eine erhöhte Aktivierung im insulären interozeptiven Netzwerk (unter anderem Insula, ACC, primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex, PFC) nach Darbietung von Schmerzreizen nachweisbar (J. C. W. Brooks et al., 2002; Coen et al., 2007; Henderson et al., 2007; Kong et al., 2006). In Einzelfallstudien zeigten sich zudem Verschlechterungen der kardialen IAcc nach Läsion oder Resektion der Insula (Couto, Adolfi, Sedeño et al., 2015; Ronchi et al., 2015).

Unter Nutzung von Isoproterenol, einem beta-adrenergen Agonisten zur Rezeptorstimulation in Herz und Lunge (Hassanpour et al., 2018; Khalsa et al., 2016) konnten Hassanpour et al. (2018) eine maximale Responsivität der rechten Insula während der Peaks kardiorespiratorischer Empfindungen, des sympathischen Arousals und des Herzratenanstiegs nachweisen, was gemäß den Autoren erneut auf die Schlüsselfunktion der Insula im interozeptiven Netzwerk hinweist.

Die Rolle der Insula und assoziierter Strukturen (unter anderem ACC, Operculum, Thalamus, Amygdala) für die Wahrnehmung respiratorischer Symptome, z. B. Luft-/Atemnot konnten Evans et al. (2002) sowie Von Leupoldt et al. (2008) (Leupoldt et al., 2008) in fMRT-Studien aufzeigen. Die Beteiligung des insulären Netzwerkes konnte zudem in Bildgebungsstudien bei der Verarbeitung gastrischer Signale (z. B. Wahrnehmung von Völlegefühl/Sättigung) (Stephan, 2003; Vandenbergh et al., 2005; Wang et al., 2008), gustatorischer Stimuli (z. B. bei Geschmackswahrnehmung, Belohnungsverarbeitung) (Small et al., 2001; Veldhuizen et al., 2007) als auch in der urogenitalen Modalität (z. B. bei Füllung der Blase) (Mehnert et al., 2008) nachgewiesen werden sowie während körperlicher Aktivität (J. W. Williamson et al., 2003).

Khalsa, Rudrauf, Feinstein und Tranel (2009) betonen neben Insula und ACC vor allem die Relevanz der Beteiligung der primären und sekundären somatosensorischen Kortizes, deren Afferenzen das Brustareal innervieren, an der (kardialen) IAcc. Es ist daher anzunehmen, dass somatosensorische Rezeptoren ebenfalls herzschlagbezogene Informationen übermitteln (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019; Khalsa, Rudrauf, Feinstein & Tranel, 2009).

Auch weitere neurowissenschaftliche Befunde deuten auf eine Beteiligung somatosensorischer Kortizes an interozeptiven Prozessen sowie auf deren Zugehörigkeit zum interozeptiven neuronalen Netzwerk hin (Aziz et al., 2000; Cameron & Minoshima, 2002; Critchley et al., 2001; Derbyshire, 2003; Heydrich et al., 2018; Kern et al., 2013; Stern et al., 2017). Stern et al. (2017) berichteten sogar Korrelationen der Aktivierung des somatosensorischen Kortex und der IS (erfasst über MAIA-Subskala).

Im Speziellen wird den somatosensorischen Kortizes eine Bedeutung in der primären Repräsentation afferent viszeraler Informationen zugeschrieben (Aziz et al., 2000; Critchley et al., 2001; Derbyshire, 2003; van Oudenhove et al., 2004). So werden im somatosensorischen Homunkulus des im Gyrus postcentralis gelegenen primären somatosensorischen Kortex (SI) (siehe *Abbildung 6*) alle Körperteile in somatotopischer Anordnung abgebildet, wobei jene mit hoher Rezeptordichte (z. B. Fingerkuppen) größer repräsentiert werden als solche mit niedrigerer Rezeptordichte (z. B. Arme) (Birbaumer & Schmidt, 2006; Kirschbaum, 2008; Treede, 2010).

Der ebenfalls aus somatotopen Körperrepräsentationsarealen aufgebaute sekundäre somatosensorische Kortex (SII), welcher sich im parietalen Operculum oberhalb der Fissura Sylvii befindet (siehe *Abbildung 6*), kodiert unter anderem die Form von Tastobjekten (Treede, 2010). Indem viele somatosensorische Bahnen mit thermosensorischen, viszerozeptiven oder nozizeptiven Informationen zur dorsalen, medialen Insula projizieren, tragen diese zu einer Repräsentation des inneren Körperzustandes bei (Treede, 2010). Im parietalen Assoziationskortex befinden sich weitere somatosensorische Areale (siehe *Abbildung 6*) (Treede, 2010).

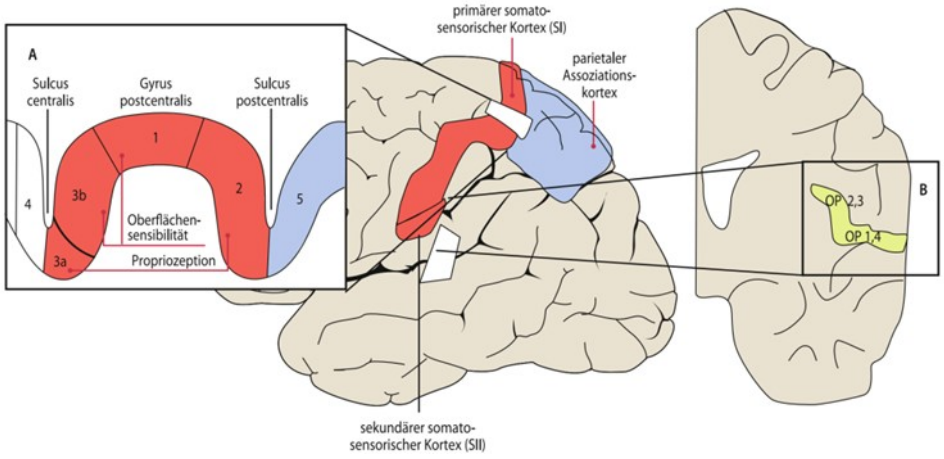


Abbildung 6. Somatosensorische Kortexareale.

Anmerkung: Dargestellt sind Areale des somatosensorischen Kortex aus verschiedenen Schnittebenen. A: Sagittalschnitt durch primären somatosensorischen Kortex im Gyrus postcentralis, bestehend aus Arealen 3a, 3b, 1, 2 nach Brodmann. B: Koronarschnitt durch sekundären somatosensorischen Kortex im parietalen Operculum, oberhalb von Fissura Sylvii, bestehend aus Arealen OP1-OP4 nach Zilles. Somatosensorische Areale im parietalen Assoziationskortex (Areal 5, 7 nach Brodmann). Rot = SI, gelb = SII, blau = posteriorer parietaler Kortex. Reprinted from Springer Nature: Springer Medizin Verlag, *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* by R. F. Schmidt, F. Lang & M. Heckmann (Eds.), p. 281, https://doi.org/10.1007/978-3-642-01651-6_14, Copyright (2010) by Springer Nature.

1.3 Theoretische und neurobiologische Grundlagen des Wechselspiels von Interozeption und von Emotion

1.3.1 Theorien zum Zusammenspiel von Interozeption und von Emotionen

Bereits in Emotionstheorien Ende des 19. Jahrhunderts wurde von einem engen Zusammenhang von Körperprozessen und dem Erleben von Emotionen ausgegangen. So postulierte William James (1884) (James, 1884) die Idee, dass Emotionen durch Veränderungen

in peripheren Körperprozessen hervorgerufen werden. Entsprechend dieser Theorie löst ein emotionaler Reiz verschiedene viszerale und vaskuläre Veränderungen aus, welche nachgeschaltet das Gefühlserleben bestimmen (James, 1884). Ein Beispiel hierfür wäre, dass wir bei Anblick eines Bären anfangen zu zittern und wegzurennen und daraus die Emotion Angst entsteht (James, 1884).

Schachter und Singer (1962) (Schachter & Singer, 1962) stellten in ihrer Zwei-Faktoren-Theorie neben der Relevanz von Körperprozessen (der Wahrnehmung des Ausmaßes an körperlichem Arousal) zur Bestimmung der emotionalen Intensität, insbesondere kognitive Bewertungsvorgänge der körperlichen Erregung im situativen Kontext für die inhaltliche Kategorisierung emotionalen Erlebens (z. B. Freude, Wut) heraus.

In der Emotionstheorie von Damasio (1994, 1998, 2000) (Damasio, 1994, 1998, 2000) wird Körperprozessen in Form von somatischen Markern ebenfalls eine wesentliche Funktion für das Emotionserleben sowie für Handlungs- und Entscheidungsprozesse zugesprochen. Somatische Marker stellen kognitive Repräsentationen physiologischer Reaktionsmuster dar, die meist unbewusst auf emotionale Ereignisse hin entstehen (Bechara & Damasio, 2005; Damasio, 1994, 1998). Bei deren Reaktivierung, z. B. durch ähnliche Ereignisse wie das Erlebte oder bei Erinnerungen daran, können somatische Marker Entscheidungsverhalten, Emotionales Erleben und Gedächtnisprozesse bewusst im Sinne eines „gut feeling[s]“ (Damasio, 1998, S. 86), also eines Bauchgefühls beeinflussen, oder aber über unbewusste Prozesse regulieren (Bechara & Damasio, 2005; Damasio, 1998).

Ein Beispiel für somatische Marker wären schwitzende Hände und ein beschleunigter Herzschlag bei einem Bewerbungsgespräch (Herbert & Pollatos, 2008; Pollatos & Ferentzi, 2018). Die Marker wurden womöglich durch die bewusste Erinnerung an frühere Vorstellungsgespräche aktiviert. Eine alternative Erklärung wäre die Aktivierung der Marker durch unbewusste Prozesse, wie zum Beispiel die Verknüpfung des Gebäudes oder des Portiers mit unangenehmen Erfahrungen, die der Person nicht mehr bewusst sind (Pollatos & Ferentzi, 2018).

Damasio (1994, 1998, 2000) (Damasio, 1994, 1998, 2000) unterscheidet zunächst zwischen Emotionen, Gefühlen und bewussten Gefühlszuständen. Emotionen werden als

komplexe, stereotype Reaktionsmuster beschrieben, gekennzeichnet durch verschiedene Veränderungen auf Körper- und Gehirnebene (z. B. viszerale Veränderungen, Neurotransmitterausschüttung) (Damasio, 1998, 2000). Als relevante Emotionsinduktionsareale (siehe *Abbildung 7*) werden der ACC, der VMPFC und der OFC sowie Amygdala, Hypothalamus und Hirnstammkerne beschrieben, die wiederum weitere Gehirnareale aktivieren und Veränderungen unter anderem in den Viszera, den Muskeln sowie behaviorale Reaktionen (z. B. Rückzug) hervorrufen (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Damasio, 1998, 2000). Bereits nach einmaliger Aktivierung eines entsprechenden Körperzustandes kommt es zur Ausbildung neuronaler Muster, die als somatische Marker den veränderten Körperzustand als Reaktion auf einen emotionalen Stimulus abbilden, und in Kernen des Hirnstammes (z. B. PB) als auch in Insula, ACC und somatosensorischen Kortizes (SI und SII) gespeichert werden (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004).

Gefühle beschreiben laut Damasio (1998, 2000) (Damasio, 1998, 2000) komplexe mentale Zustände, die auf einen emotionalen Zustand zurückzuführen sind. Sie umfassen entweder das tatsächliche Erleben somatischer Reaktionen bei Konfrontation mit einer Situation aus der Umwelt, einhergehend mit Veränderungen im insulären und somatosensorischen Kortex (SI und SII) (= Repräsentationsareale erster Ordnung) (siehe *Abbildung 7*), was dem *"body loop"* (Bechara & Damasio, 2005, S. 342) entspricht (Bechara & Damasio, 2005; Damasio, 1998, 2000).

Alternativ kann durch die Erinnerung an bereits erlebte Situationen/Reize auf direktem Wege das neuronale Repräsentationsmuster der affektiv-somatischen Reaktion in Insula, somatosensorischem Kortex und Hirnstammkernen aktiviert werden, und zwar ohne vorausgehende Auslösung tatsächlicher Körperreaktionen, was dem *"as if body loop"* (Bechara & Damasio, 2005, S. 343) entspricht (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Damasio, 1998, 2000).

Zudem können Repräsentationen des Organismus, des emotionalen Reizes sowie deren Beziehung in Repräsentationsarealen zweiter Ordnung (siehe *Abbildung 7*), wie dem PFC, dem ACC und dem Thalamus abgebildet werden, was entscheidend für die Integration von

Körperprozessen mit Reizen aus der Umwelt ist und die Basis für Bewusstheit/ein bewusstes Selbst darstellt (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Damasio, 2000).

Insgesamt bieten somatische Marker Orientierung in Entscheidungssituationen, da sie neuronale Muster reaktivieren, die mit früher gelernten Erfahrungen und affektiven Konsequenzen von Ereignissen assoziiert sind (z. B. Belohnung, Bestrafung), was vor allem von Vorteil bei schnellen, unsicheren Entscheidungssituationen ist (Bechara & Damasio, 2005; Herbert & Pollatos, 2008).

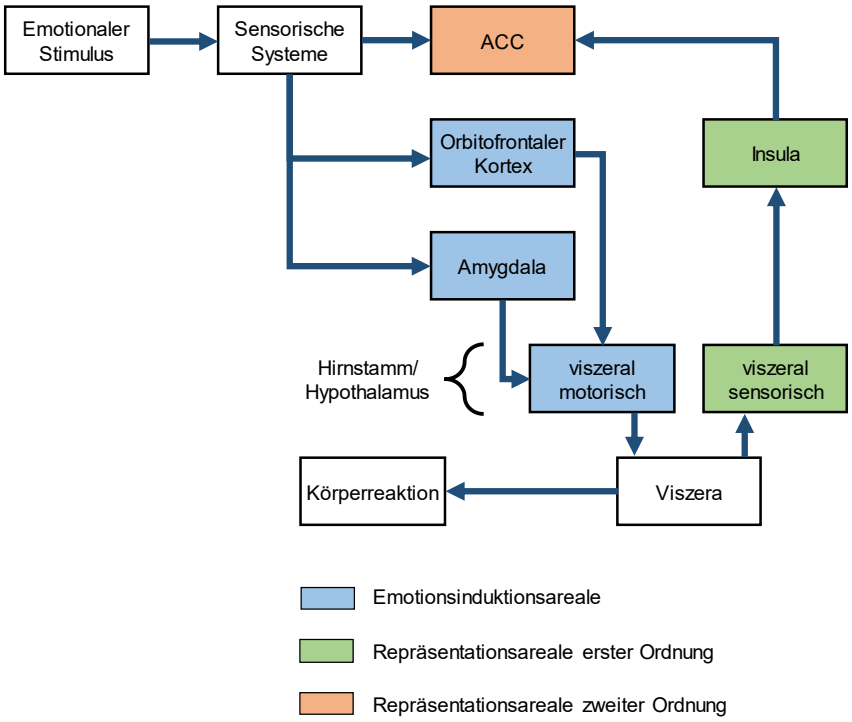


Abbildung 7. Beteiligte Hirnstrukturen entsprechend der Theorie somatischer Marker.

Anmerkung: Veranschaulicht ist die Verarbeitung eines emotionalen Reizes im Gehirn und die daraus resultierende Entstehung von Gefühlen. ACC = anteriorer cingulärer Kortex. Own creation based on *Nature Neuroscience*, *7* (2), A. Bechara & N. Naqvi, 2004, Listening to your heart: interoceptive awareness as a gateway to feeling, p. 103 (https://doi.org/10.1038/nn0204-102).

Anhand des Paradigmas des Iowa Gambling Tasks (Bechara et al., 2000; Bechara, 2004; Bechara & Damasio, 2005) wurde die Theorie somatischer Marker bestätigt, wobei Gesunde den Belohnungs-/Bestrafungswert von Kartenstapeln lernten, wohingegen Personen mit Läsionen des ventromedialen präfrontalen Kortex riskante und nachteilige Entscheidungen trafen. Der Personengruppe mit einer Läsion fehlte vor allem der somatische Marker, bei ihnen war keine antizipatorische, autonome Reaktion (Hautleitwertveränderung) vorhanden, welche bei Gesunden mit dem Treffen einer intuitiv richtigen, vorteilhaften Entscheidung assoziiert war (Bechara et al., 2000; Bechara, 2004; Bechara & Damasio, 2005).

Ein weiteres neurokognitives Modell der Emotionsentstehung ist auf Smith und Lane (2015) zurückzuführen. Das Modell fußt auf Ansätzen der kognitiven Theorien als auch auf Emotionstheorien des Embodiment, die die Relevanz körperlicher Prozesse herausstellen, unter anderem auf Arbeiten von Damasio (1994) (Damasio, 1994) und Prinz (2004) (Prinz, 2004). Es geht davon aus, dass an der Emotionsentstehung drei hierarchisch organisierte neuronale Systeme beteiligt sind (Smith & Lane, 2015). Die Wahrnehmung von Emotionen erfordert zunächst interozeptive Prozesse und darauffolgend Bewertungsprozesse, die den Körperzuständen eine konzeptuelle emotionale Bedeutung zuschreiben (Smith & Lane, 2015). *Abbildung 8* stellt das Modell schematisch dar.

Die erste Ebene des Modells umfasst *einzelne Körpermerkmale*, wie z. B. Veränderungen in Herzrate, Atemfrequenz, Temperatur, Hormonspiegeln, Muskelspannung oder intestinaler Aktivität, welche von interozeptiven Rezeptoren wahrgenommen werden und im Sinne der Homöostase reguliert werden (Smith & Lane, 2015). An diesem Prozess beteiligte neuronale Strukturen sind: Nucleus solitarius, parabrachiale Nuclei, hypothalamische Nuclei, zirkumventrikuläre Organe, somatosensorischer Kortex und posteriore Insula.

Die zweite Ebene umfasst die Repräsentation *vollständiger Körpermuster*, welche jeweils verknüpft sind mit unterscheidbaren, bewussten Körpergefühlen. Diese Re-Repräsentation basiert auf Integrationsprozessen von Repräsentationen von Ebene 1, welche in der mittleren und anterioren Insula stattfinden (Smith & Lane, 2015).

Ebene 3 der *emotionalen Konzepte* umfasst Bewertungsprozesse, die im ACC sowie im PFC stattfinden, und die die Zuordnung verschiedener *vollständiger Körpermuster* von Ebene

2 zu einer Emotionskategorie/emotionalen Bedeutung ermöglichen. Zudem wird dem lateralen anterioren Temporallappen die Funktion einer abstrakten Bedeutungszuschreibung der emotionalen Konzepte zugeordnet (Smith & Lane, 2015).

Repräsentationen aller drei Ebenen können aktiv sein, ohne dem Individuum bewusst zu sein, jedoch können lediglich Repräsentationen der Ebenen 2 und 3 der bewussten Wahrnehmung zugänglich werden. Dies geschieht über eine durch den PFC top-down-gesteuerte Fokussierung entsprechender Inhalte, was die Aufrechterhaltung interozeptiv-emotionaler Inhalte im Arbeitsgedächtnis ermöglicht und über das posteriore Cingulum/Precuneus, wodurch eine Aufmerksamkeitsmodulation der Inhalte ermöglicht wird (Smith & Lane, 2015).

Entsprechend basiert die Emotionswahrnehmung nach Smith und Lane (2015) sowohl auf bottom-up- als auch auf top-down-gesteuerten Netzwerkinteraktionen. Die Autoren betonen, dass das Modell keine absoluten Zusammenhänge zwischen Körperprozessen und emotionalen Konzepten erwarten lässt, da körperliche Zustände nicht 1:1 auf Repräsentationen emotionaler Konzepte abgebildet werden. So können beispielsweise verschiedene Muster viszeraler Aktivität (z. B. Zittern, Schwitzen) auf ein und das Selbe emotionale Konzept (z. B. Angst) abgebildet werden (Smith & Lane, 2015).

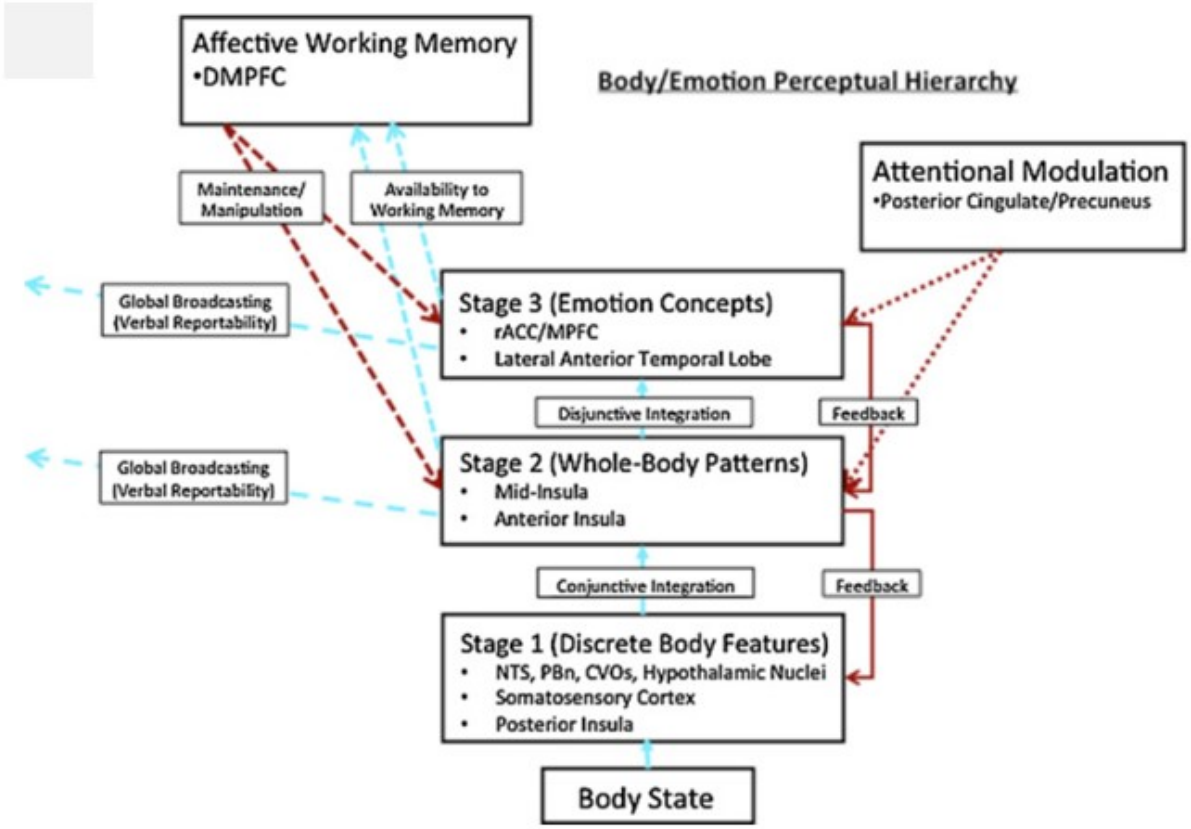


Abbildung 8. Körper-/Emotionswahrnehmungshierarchie.

Anmerkung: Dargestellt sind die an der Emotionsentstehung beteiligten hierarchisch organisierten neuronalen Ebenen. CVOs = zirkumventrikuläre Organe, DMPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex, NTS = Nucleus solitarius, PB = Parabrachialer Nucleus, rACC = rostrales anteriores Cingulum. Reprinted from *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *57*, R. Smith & R. D. Lane, 2015, The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states, p. 8 (https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.003), Copyright (2015) by Elsevier. Reprinted with permission from Elsevier.

1.3.2 Neuroanatomische Grundlagen von Interozeption und von Emotionen

Im Folgenden werden empirische Befunde genannt, die auf die Relevanz von Strukturen des interozeptiven Netzwerkes (unter anderem Insula und ACC) an der Schnittstelle der

Wahrnehmung von Körperprozessen und Emotionen hinweisen, im Sinne der Modelle von Damasio (1994, 1998) (Damasio, 1994, 1998) sowie Smith und Lane (2015).

Auf eine Überlappung des interozeptiven und des emotionalen Netzwerkes weisen bildgebende Befunde von Zaki et al. (2012) hin. So konnten die Forscher eine erhöhte Aktivierung der Areale des insulären Kortex/frontalen Operculums sowohl während einer Herzschlagwahrnehmungsaufgabe als auch während der subjektiven Einschätzung von Emotionen nachweisen, wobei die Aktivierung der Areale mit der Intensität erlebter Emotionen assoziiert war (Zaki et al., 2012). Auf ähnliche Befunde weisen Caseras et al. (2013) (Caseras et al., 2013) hin, die eine erhöhte Aktivierung in der anterioren Insula sowie im ACC sowohl während kardialer interozeptiver Aufgaben (Herzwahrnehmungsaufgabe) als auch während der Darbietung phobischer Stimuli fanden.

Zudem weisen Gray, Harrison et al. (2007) auf die integrative Funktion der Insula an der Schnittstelle von Interozeption und Emotionen hin. In einer fMRT-Studie sollten Probanden emotionale Gesichter bewerten während isometrischer Handübungen und synchronem bzw. asynchronem kardialen Feedback. Die anteriore Insula bildete den Einfluss von falschem Arousalfeedback auf die Verarbeitung von Emotionen ab, reagierte spezifisch auf den Zeitpunkt des kardialen Feedbacks und konnte das Ausmaß der Veränderung behavioraler Ratings während falschem physiologischem Feedback vorhersagen. Die Autoren schlussfolgerten vor allem die Rolle der anterioren Insula für die Generierung einer bewusst zugänglichen Repräsentation von Emotionen an der Schnittstelle des Einflusses körperlicher Prozesse (Gray, Harrison et al., 2007), was durch weitere Befunde bestätigt wurde (Critchley et al., 2002).

Pollatos, Gramann und Schandry (2007) identifizierten die Insula, die somatosensorischen Kortizes, den ACC und die präfrontalen Kortizes als Strukturen, die sowohl an interozeptiven als auch an emotionalen Prozessen beteiligt sind. Zahlreiche weitere bildgebende Studien belegen die Beteiligung von Strukturen des interozeptiven Netzwerkes an emotionalen Prozessen (Adolfi et al., 2017; Johnstone et al., 2006; Phan et al., 2004; Stark et al., 2007; Takahashi et al., 2008; Wicker et al., 2003; Wu et al., 2019; Zahn et al., 2009) und weisen darauf hin, dass neuronale Repräsentationen körperinternaler Zustände den Zugang zu

subjektivem Emotionserleben ermöglichen (Damasio, Grabowski et al., 2000; Dunn et al., 2010; Terasawa, Fukushima & Umeda, 2013; Terasawa & Umeda, 2018).

Im Folgenden sollen Funktionen von Strukturen des emotional-interozeptiven Netzwerkes näher spezifiziert werden. Der *orbitofrontale Kortex* spielt eine wesentliche Rolle bei der Verarbeitung von Belohnung/Bestrafung und ist beteiligt am Lernen emotionaler und motivationaler Bedeutungen von Reizen (Berridge, 2003; Dalgleish, 2004; Rolls, 1999). Veränderte Aktivierungen wurden vor allem in Hinblick auf angenehme, belohnende Stimuli (Francis et al., 1999; Rolls, 2000; Rolls et al., 2003; Royet et al., 2000) sowie auf aversive Reize festgestellt (Rolls et al., 2003; Royet et al., 2000). Zudem ist er im Sinne der Theorie somatischer Marker an der Entscheidungsfindung beteiligt (Damasio, 1994, 2000). Insbesondere der *VMPFC* hat Bedeutung für die Generierung somatischer Marker und ist somit ebenfalls an Entscheidungsprozessen beteiligt (Damasio, 1994, 1996). Läsionen in diesem Bereich führten bei betroffenen Personen zu den bereits beschriebenen riskanten Fehlentscheidungen (Bechara et al., 2000; Bechara, 2004; Bechara & Damasio, 2005).

Eine wesentliche Aufgabe des *DLPFC* sind top-down-gesteuerte Kontrollfunktionen weiterer Hirnbereiche zur Aufrechterhaltung zielgerichteten Verhaltens, indem beispielsweise über kognitive Regulationsprozesse Verhaltensalternativen mit kurzfristigen emotionalen Konsequenzen unterdrückt werden (Dalgleish, 2004; Davidson & Irwin, 1999; Ochsner et al., 2002).

Dem *ACC* wird eine Integrationsfunktion viszeraler, aufmerksamkeitsbezogener und emotionaler Informationen zugeschrieben, welche relevant sind für Emotionsregulationsprozesse und Top-Down-Kontrollprozesse (Bush et al., 2000; Dalgleish, 2004; Davidson et al., 2002; Hofbauer et al., 2001). Eine weitere wesentliche Aufgabe des ACC ist das bewusste Gefühlserleben (Dalgleish, 2004; Lane et al., 1998). Diese Funktion wurde bereits von Damasio (2000) beschrieben, indem er die Struktur als Repräsentationsareal zweiter Ordnung definierte (siehe Kap. 1.2.1) und auch Smith und Lane (2015) schrieben dem ACC eine Beteiligung an emotionalen Bewertungsprozessen zu (siehe Kap. 1.2.1).

Der *Amygdala* kommt eine zentrale Bedeutung für die Verarbeitung sozialer Signale von Emotionen zu (z. B. Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke) (Calder, 1996; Guyer

et al., 2008; Hariri et al., 2002; Thomas et al., 2001), sie reagiert spezifisch auf Angstreize (Guyer et al., 2008; Thomas et al., 2001), ist beteiligt an emotionalen Konditionierungsprozessen (insbesondere Angstkonditionierung) (R. G. Phillips & LeDoux, 1992; Rogan et al., 1997) und hat eine Funktion bei der Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte (Cahill et al., 1996; Dalgleish, 2004; Hamann et al., 1999; McGaugh, 2002; McGaugh, McIntyre & Power, 2002).

Der *Nucleus Accumbens* ist ein Projektionsareal dopaminerger Neurone und wird aufgrund seiner spezifischen Funktion in der Verarbeitung positiver Stimuli als Belohnungszentrum betrachtet (Berridge, 2003; Day & Carelli, 2007; Ikemoto, 2007; Norgren et al., 2006; Shizgal, 1997).

Der *Insula* kommt eine wesentliche Funktion für das interozeptive Bewusstsein zu, sie fungiert zudem als Integrationszentrum homöostatischer Körperprozesse (siehe Kap. 1.1.4) im Zusammenspiel mit der Umwelt und motivationalen Aspekten (Craig, 2008). Zudem werden im insulären Kortex emotionale Bewertungsprozesse verarbeitet (Craig, 2008). Die bereits beschriebenen Befunde weisen auf eine Aktivierung der Insula sowohl bei Darbietung interozeptiver als auch emotionaler Stimuli hin (Gray, Harrison et al., 2007; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Zaki et al., 2012).

Der *Hypothalamus* ist Teil des Belohnungssystems (Dalgleish, 2004) und ist an der Regulation motivationalen Verhaltens, wie z. B. Hunger und Sexualität beteiligt (Dalgleish, 2004; Stellar, 1994; Teitelbaum & Epstein, 1962).

Der *Hirnstamm,* der ebenfalls dem emotionalen Netzwerk zugehörig ist, moduliert das Erleben von Schmerz sowie das Belohnungserleben von angenehmen Reizen (z. B. Nahrung) (Berridge, 2003). Das *periaquäduktale Grau* wird hierbei als wesentliche Regulationsstruktur emotionaler Zustände erachtet (Berridge, 2003). Auch sind Teile des Hirnstammes nach Damasio (2000) an dem bewussten Erleben von Emotionen beteiligt.

1.3.3 Interindividuelle Unterschiede in interozeptiven Prozessen und deren Zusammenspiel mit Emotionen

Im Folgenden sollen Befunde zu Interaktionen interozeptiver Prozesse mit der Emotionsverarbeitung präsentiert werden. In zahlreichen Studien zeigte sich, dass Individuen mit hoher IAcc emotionale Bilder und Filme intensiver erleben (Herbert et al., 2010; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Wiens et al., 2000) sowie subjektiv einen höheren Fokus hinsichtlich der Intensität erlebter Emotionen in Alltagssituationen angeben (Barrett et al., 2004) im Vergleich zu Personen mit geringer IAcc. Weiterhin zeigte sich eine erhöhte State-Ängstlichkeit assoziiert mit höherer IAcc (Mallorquí-Bagué et al., 2014). Die intensivere emotionale Verarbeitung bei hoher IAcc spiegelte sich auch in peripher-physiologischen Maßen (Dunn et al., 2010; Pollatos, Herbert, Kaufmann et al., 2007; Pollatos, Herbert, Matthias & Schandry, 2007) sowie in zentralnervösen Indizes wider (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b) (siehe Kap. 1.3.2). Auch eine Modulation zentralnervöser Marker der kardiovaskulären Verarbeitung durch emotionale Zustände wurde berichtet (Couto, Adolfi, Velasquez et al., 2015; Gentsch et al., 2019) (siehe Kap. 1.3.1).

Weiterhin weisen Befunde auf Netzwerkstrukturen des Gehirns hin, welche sowohl an interozeptiven als auch an emotionalen Prozessen beteiligt sind (Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Terasawa, Fukushima & Umeda, 2013) (siehe Kap. 1.2.2). Es ist somit anzunehmen, dass ein verbesserter Zugang zu körperlichen Signalen ein intensiveres Emotionserleben (Herbert & Pollatos, 2008; Pollatos & Ferentzi, 2018) sowie einen erhöhten Aufmerksamkeitsfokus auf emotionale Reize fördert (Herbert & Pollatos, 2008). Beschriebene bildgebende Befunde (Terasawa, Fukushima & Umeda, 2013) stützen damit einhergehend die Annahme, dass die Repräsentation interozeptiver Zustände die Basis emotionaler Bewertungsprozesse darstellt (Garfinkel, Critchley & Pollatos, 2016).

In zahlreichen weiteren Studien zeigten sich Assoziationen einer höheren IAcc mit verbesserten Fähigkeiten der Emotionsregulation (Füstös et al., 2013; Kever et al., 2015; Pollatos et al., 2015; Werner et al., 2013), was sich auch in der zentralnervösen Verarbeitung widerspiegelte (Füstös et al., 2013; Kever et al., 2015). Weiterhin war bei Individuen mit höherer IAcc eine vergrößerte Genauigkeit der Emotionserkennung (Terasawa et al., 2014)

sowie eine gesteigerte Empathiefähigkeit feststellbar (Grynberg & Pollatos, 2015; Shah et al., 2017; Terasawa et al., 2014), wobei auch Gegenbefunde vorliegen, die keinen Zusammenhang mit Empathie bestätigen konnten (Ainley et al., 2015). Selbst bei Kindern war eine höhere IAcc assoziiert mit höherer emotionaler Intelligenz und mit einer verbesserten Anpassungsfähigkeit (A. Koch & Pollatos, 2014a).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass eine höhere IAcc die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen körperassoziierten emotionalen Zuständen begünstigt, was womöglich wiederum die Nutzung von regulatorischen Strategien des emotionalen Arousals fördert (Pollatos & Ferentzi, 2018).

Auch im subklinischen Bereich zeigten sich Assoziationen von Alexithymie, der Beeinträchtigung bei der Erkennung und Beschreibung von Gefühlen (Krystal, 1979), mit einer reduzierten IAcc (Brewer et al., 2016; Herbert et al., 2011; Shah et al., 2016). Im klinischen Bereich weisen verschiedene Störungsbilder aufgrund von Beeinträchtigungen sowohl in der Emotionsverarbeitung als auch in der interozeptiven Wahrnehmung (unter anderem Depression, Essstörungen, Zwangsstörungen, Autismus, Depersonalisations-Derealisationssyndrom, Borderline Persönlichkeitsstörung) (Avery et al., 2014; Avery et al., 2015; Fischer et al., 2016; Garfinkel, Tiley et al., 2016; Klabunde et al., 2013; Löffler et al., 2018; Merwin et al., 2010; Merwin, 2011; Pollatos et al., 2009; Preyde et al., 2016; Schultchen, Zaudig et al., 2019; Sedeño et al., 2014), siehe auch Kap. 1.1.3, auf eine Überlappung affektiv-interozeptiver Prozesse hin (Garfinkel, Critchley & Pollatos, 2016).

1.3.4 Predictive Coding-Modelle zur Erklärung interozeptiver und emotionaler Prozesse

Im folgenden Abschnitt sollen Annahmen des Predictive Coding zur Erklärung des Zusammenspiels interozeptiver und emotionaler Prozesse näher erläutert werden. Modelle des Predictive Coding stellen Erklärungsansätze für die neuronale Informationsverarbeitung dar (Friston, 2005, 2009, 2018; Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009). Sie wurden ursprünglich zur Beschreibung visueller Informationsverarbeitungsprozesse entwickelt (Felleman & van Essen, 1991; Friston, 2005; Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009; T. S. Lee & Mumford, 2003; P. C. Murphy & Sillito, 1987; Rockland & Pandya, 1979; Sherman &

Guillery, 1998) und wurden in neueren Modellen auch zur Erklärung interozeptiv-emotionaler Verarbeitungsprozesse herangezogen (Ainley et al., 2016; M. J. Edwards et al., 2012; Sel, 2014; Seth et al., 2012; Seth & Critchley, 2013).

Das Predictive Coding Modell geht von einem hierarchischen Aufbau des neuronalen Informationsverarbeitungssystems aus (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009). Eine weitere Annahme ist ein limitierter Zugang des Gehirns zu externalen Stimuli (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006). Um dem Organismus dennoch eine schnelle Anpassung an Umweltbedingungen zu ermöglichen, wird angenommen, dass das neuronale System prädiktive Modelle erzeugt, mit Hilfe derer es versucht, die Stimuli so genau wie möglich vorherzusagen (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006).

Entsprechend des Modells ist das System stets mit einem Abgleich sensorischer Input-Signale und internaler Vorhersagemodelle beschäftigt (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009). Dabei inferiert das System bei allen eingehenden Informationen entsprechende *generative Modelle*, welche Vorhersagemodelle darstellen, bestehend aus Wahrscheinlichkeitsvorhersagen, den *"Priors"* (Friston, 2005, S. 821), hinsichtlich Ursachenzuschreibungen des sensorischen Inputs (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006).

Priors können entweder auf vergangene Erfahrungen zurückgehen oder aber auf neurochemische Prozesse (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009). Bei einem entsprechenden Abgleich von bottom-up-basiertem sensorischen Input und der Priors kann es zu einer Übereinstimmung kommen oder aber zu einer Divergenz. In letzterem Fall kommt es zur Entstehung eines Vorhersagefehlers, des *"Prediction error[s]"* (Friston, 2005, S. 821) oder des *"PEs"* (Ainley et al., 2016, S. 2). Um diesen zu minimieren, kann das System top-down-gesteuert reagieren, indem es die Priors anpasst oder aber das Auslesen sensorischen Inputs an das internale Modell adaptiert (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006).

Es wird davon ausgegangen, dass auf allen hierarchischen Ebenen kontinuierlich wechselseitige top-down- und bottom-up-Vergleichsprozesse ablaufen, wobei stets veränderte Vorhersagemodelle oder eine Anpassung des ausgewählten Inputs eine neue Referenz für weitere Abgleichvorgänge schaffen, mit dem Ziel einer Minimierung des PE und der

Wiederherstellung der Homöostase im Organismus (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009).

Friston (2009) betont vor allem den wechselseitigen Austausch des Organismus mit der Umwelt und hierbei die Relevanz aktiver Inferenzprozesse. Entsprechend kann eine Reduktion des PE zum einen durch Handeln/Reaktionen erfolgen, welche die Umwelt verändern, so dass sich der sensorische Input an die Vorhersagemodelle anpasst. Zum anderen kann eine Reduktion des PE auch über eine aktive Veränderung von internalen Vorhersagen, welche sich somit an wahrgenommene Inputprozesse adaptieren, erfolgen (Friston, 2009).

All diese Vorgänge folgen dem informationstheoretischen *Prinzip der freien Energie* (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009). Freie Energie ergibt sich als Funktion aus sensorischem Input und internalen Vorhersagemodellen des Gehirns und kann minimiert werden durch Reduktion des PE. Entsprechend ist es Ziel des Systems, über sämtliche aktive Anpassungsprozesse die freie Energie zu minimieren (Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009).

Angewandt auf die Interozeption, werden im hierarchisch organisierten System kontinuierlich bottom-up-basierte aktuelle Körpersignale abgeglichen mit top-down-basierten prädiktiven Modellen antizipierter interozeptiver Signale (Ainley et al., 2016; Fotopoulou & Tsakiris, 2017; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016; van den Bergh et al., 2017). Dieser Abgleich findet im sogenannten Fehlermodul statt (Seth et al., 2012). Der angestrebte Zustand liegt hierbei in einer Passung sensorischer Signale und prädiktiver Modelle, was mit einer Unterdrückung des PE einhergeht sowie mit einer Aufrechterhaltung der Homöostase (Fotopoulou & Tsakiris, 2017; Seth et al., 2012; Seth & Friston, 2016; van den Bergh et al., 2017).

Der bei einer Abweichung im Abgleich entstehende PE kann auf verschiedene Weise minimiert werden: Zum einen über perzeptuelle Inferenzprozesse, indem bottom-up-basiert interozeptive Vorhersagemodelle/Priors angepasst werden an den sensorischen Input oder aber über aktive Inferenzprozesse, indem ausgehend von den Modellen top-down-basiert der sensorische Input in Passung zu den Priors verändert wird (Ainley et al., 2016; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). Letzteres kann über die Aktivierung von peripher autonomen Reflexen bzw.

durch eine motorische oder vegetative Reaktion erfolgen (Ainley et al., 2016; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016; van den Bergh et al., 2017).

Ein Modell des interozeptiven Predictive Coding, angepasst nach Seth et al. (2012) ist in *Abbildung 9* dargestellt. Das Modell visualisiert die beschriebenen Prozesse des bottom-up-top-down-Abgleichs. Als Inputquellen stellt das Modell beispielhaft motorische und autonome Signale dar, welche wiederum Reaktionen des interozeptiven Systems hervorrufen (Seth et al., 2012). Eine Efferenzkopie dieser Signale wird zudem an die generativen Modelle weitergeleitet (Seth et al., 2012).

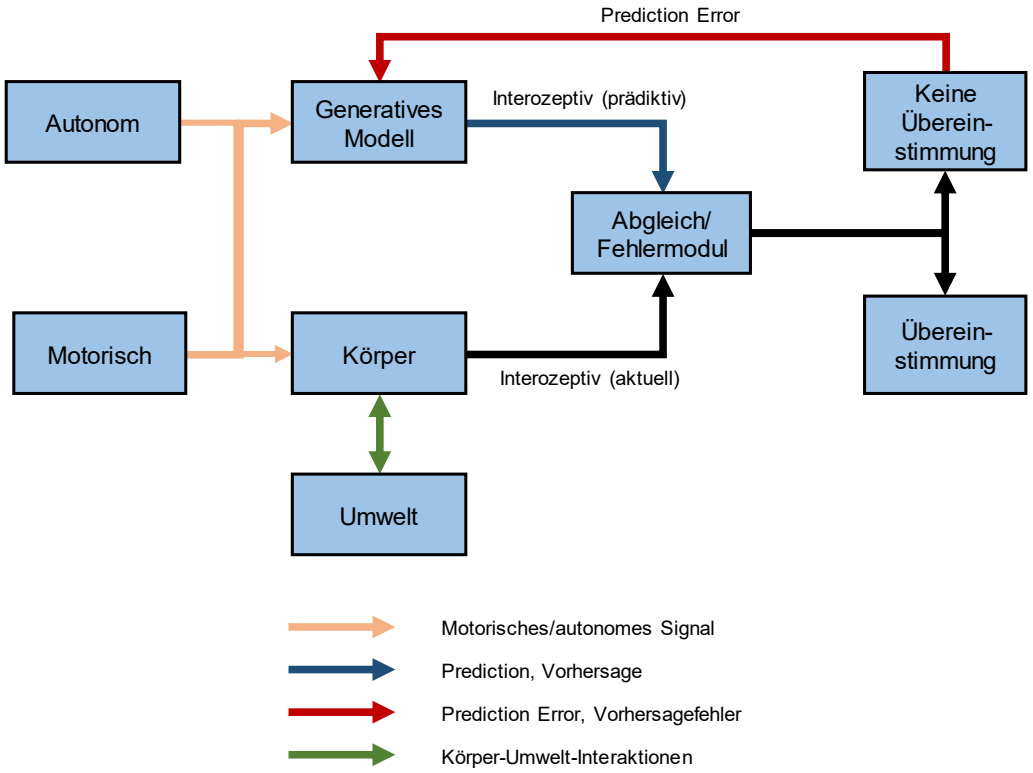


Abbildung 9. Modell des interozeptiven Predictive Coding nach Seth et al. (2012).

Anmerkung: Visualisiert sind Prozesse des Predictive Coding in Anwendung auf den Bereich der interozeptiven Verarbeitung. Motorische und autonome Signale rufen interozeptive Reaktionen hervor (interozeptiv aktuell), welche mit interozeptiven Vorhersagen generativer Modelle (interozeptiv prädiktiv) verglichen werden. Bei mangelnder Übereinstimmung dieses

Abgleichs entsteht ein Vorhersagefehler (Prediction Error), der eine Anpassung des Modells veranlasst. Own creation based on *Frontiers in Psychology*, *2*, A. K. Seth, K. Suzuki & H. D. Critchley, 2012, An interoceptive predictive coding model of conscious presence, p. 8 https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00395. Copyright (2012), Seth, Suzuki and Critchley, CC BY-NC 3.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/.

Ainley et al. (2016) erklären einen homöostatischen interozeptiven Regulationsprozess anhand eines Beispiels: Bei einem Sprung in einen Pool kommt es zur Abweichung der aktuellen Körpertemperatur von dem vorhergesagten Soll-Zustand und somit zu einem PE. Um diesen zu regulieren, können entweder die Priors angepasst werden (z. B. über die Modellannahme, dass sich das Wasser gleich weniger kalt anfühlen wird) oder aber es kann der sensorische Input über eine Aktivierung peripher autonomer Reflexe verändert werden (z. B. durch eine Verengung der Blutkapillaren), was wiederum die Passung zu den Priors erhöhen würde. Auch eine Aktivierung motorischer Reaktionen (z. B. der Wechsel zu einem wärmeren Ort) könnte in diesem Fall den PE minimieren (Ainley et al., 2016).

Auch die Herzschlagwahrnehmung ist im Rahmen des Predictive Coding nach Ainley et al. (2016) erklärbar: Der Herzschlag läuft in bekannten Alltagssituationen konstant ab und ist durch das System vollständig vorhersagbar, so dass kein PE auftritt. In einem unbekannten Kontext, wie z. B. der Durchführung eines Herzwahrnehmungstests, ist keine vollständige Vorhersage des Herzschlages möglich und es kommt zur Entstehung eines PE (Ainley et al., 2016). Dieser kann lediglich durch eine erhöhte Aufmerksamkeitslenkung auf interozeptive Signale und auf den PE sowie durch einen erhöhten Wahrnehmungsfokus auf die Priors reduziert werden. Entsprechend können in einem wechselseitigen Prozess Priors präzisiert werden und an sensorische Informationen/PEs angepasst werden. Im Rahmen dieses Prozesses kann der Herzschlag aufgrund erhöhter Aufmerksamkeitslenkung temporär der bewussten Wahrnehmung zugänglich gemacht werden, bis dieser vollständig durch die Priors vorhersagbar ist (Ainley et al., 2016).

Somit beeinflusst auch die IAcc die Fähigkeit der Aufmerksamkeitszuwendung auf interozeptive Signale (Ainley et al., 2016). Personen mit hoher IAcc können aufgrund eines gelernten interozeptiven Aufmerksamkeitsfokus flexibel auf Veränderungen internaler

Körpersignale (z. B. des Herzschlags) reagieren, indem sie interozeptive Sensationen gegenüber anderen sensorischen Modalitäten priorisieren, so dass diese der bewussten Wahrnehmung zugänglich werden: Entsprechend können die Priors kontinuierlich anpasst und in ihrer Präzision optimiert werden sowie PEs minimiert werden (Ainley et al., 2016).

Zudem verfügen Personen mit hoher IAcc über eine erhöhte autonome Reaktivität, so dass sie PEs über aktive Inferenzprozesse anhand autonomer Reflexe besser regulieren können (Ainley et al., 2016), was durch mehrere Befunde, unter anderem durch eine erhöhte Amplitude der respiratorischen Sinusarrhythmie bei Eindringen von Objekten in den persönlichen Raum (Ferri et al., 2013) und durch verstärkte Herzratendezelerationen auf emotionale Reize (Pollatos, Herbert, Matthias & Schandry, 2007) bestätigt wurde.

Personen mit geringerer IAcc wären hingegen entsprechend des Predictive Coding weniger flexibel in der Anpassung hinsichtlich interozeptiver Veränderungen, sie wären nicht fähig, die Präzision internaler Signale durch endogene Aufmerksamkeitsprozesse zu erhöhen. Sie hätten folglich häufiger abweichende Priors und würden diese seltener aktualisieren (Ainley et al., 2016).

Damit einhergehend sind Befunde, die zeigten, dass Personen mit geringerer IAcc zur Verbesserung letzterer häufiger exterozeptive Reize heranzogen, wie zum Beispiel externale Stressoren, körperliche Aktivität oder emotionales Arousal, die dann womöglich wiederum eine interozeptive Aufmerksamkeitslenkung erleichterten (Ainley et al., 2016; Dunn et al., 2010; Seth et al., 2012). Entsprechend wurde bei Schizophreniepatienten nachgewiesen, dass diese bei Vorliegen ungenauer internaler Vorhersagen häufiger externale anstelle von interozeptiven Reizen nutzten (Seth et al., 2012; Synofzik et al., 2010).

Hinsichtlich der neuroanatomischen Basis interozeptiver Predictive Coding-Modelle wird davon ausgegangen, dass die Strukturen AIC (Anteriorer insulärer Kortex), ACC und OFC die höchste Hierarchieebene bilden und den Entstehungsort generativer prädiktiver Modelle darstellen (Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016; van den Bergh et al., 2017). Sie erhalten aufsteigende Projektionen mit Informationen zu PEs von viszerosensorischen Arealen (posteriore, mittlere Insula) und projizieren absteigend zu viszeromotorischen Arealen im

Hirnstamm (PAG, PB), welche wiederum beteiligt sind an der Steuerung autonomer Reflexe (Seth et al., 2012; Seth & Friston, 2016).

Der AIC wird hierbei als Vergleichs- und Fehlermodul hervorgehoben, hier findet der Abgleich von Predictions und aktuellen interozeptiven Signalen statt und somit auch eine Registrierung des PEs (Seth et al., 2012; Seth, 2013). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass zwischen den verschiedenen hierarchischen Ebenen ein stetiger Abgleich von Priors und PEs stattfindet (Seth et al., 2012; Seth, 2013; van den Bergh et al., 2017).

Auf neuronaler Ebene sind an diesem Prozess Pyramidenzellen beteiligt, die sowohl PEs als auch Predictions enkodieren und diese in wechselseitigen auf- und absteigenden Projektionen abgleichen (Seth & Friston, 2016). Hierbei wird dem Neurotransmitter Dopamin eine wesentliche Bedeutung bei der Modulation der Präzision von PEs (Fiorillo et al., 2003; Friston, 2009; Seth et al., 2012) und von generativen Modellen zugesprochen (Seth et al., 2012; Seth & Friston, 2016). Diese Annahme geht einher mit einer hohen Dichte an Dopaminrezeptoren/-transportern in den Strukturen AIC und ACC (Seth et al., 2012; S. M. Williams & Goldman-Rakic, 1998).

Die Entstehung von *Emotionen* wird durch Predictive Coding-Modelle durch aktive interozeptive Inferenzprozesse im hierarchischen insulär-interozeptiven Netzwerk erklärt (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). Entsprechend der Modelle entstehen Emotionen bei dem Abgleich top-down-basierter prädiktiver Vorhersagemodelle mit bottom-up basierten eingehenden Signalen (Quadt et al., 2019; Sel, 2014; Seth et al., 2012; Seth, 2013).

Es wird davon ausgegangen, dass das Gehirn bei Vorliegen eines emotionalen Ereignisses, welches assoziiert ist mit einem veränderten Körperzustand, prädiktive Vorhersagemodelle als neuronale Repräsentationen aktiviert, basierend auf vergangenen Erfahrungen mit ähnlichen Situationen, mit dem Ziel einer bestmöglichen Erklärung wahrscheinlicher externaler und internaler Ursachen dieser körperlichen Veränderungen (Barrett, 2017b; Seth, 2013). Hierbei werden Priors hinsichtlich des sensorischen Inputs, sowie bezüglich adäquater Handlungspläne und deren Konsequenzen für eine körperliche Anpassungsreaktion generiert (Barrett, 2017b; Seth, 2013).

Die Priors können verschiedene Kanäle betreffen, so dass z. B. unter anderem visuelle, motorische, viszeromotorische oder sensorische Vorhersagen getroffen werden. Diese werden jeweils abgeglichen mit den im Gehirn tatsächlich eintreffenden afferenten Signalen, wobei es bei einer Abweichung von Prädiktionen und perzeptuellen Signalen zur Entstehung eines PEs kommt (Barrett, 2017b). Im Rahmen von Anpassungsprozessen internaler Vorhersagemodelle an afferente Inputquellen (z. B. interozeptiv, exterozeptiv, propriozeptiv) erfolgt über verschiedene hierarchische Ebenen hinweg der Versuch einer Reduktion des PEs, wobei angenommen wird, dass Inhalte subjektiver Gefühlszustände durch geteilte Inhalte von top-down-Vorhersagen über mehrere hierarchische Ebenen hinweg bestimmt werden (A. Clark, 2016; Quadt et al., 2019; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016).

Sobald eine Minimierung des PE erreicht ist, sind Ursachen für die Veränderung von Körperprozessen durch ein emotionales Ereignis bestmöglich erklärt, indem die Vorhersage zu einer emotionalen Erfahrung wird, die als emotionales Konzept abgespeichert wird (Barrett, 2017b). Im Rahmen solcher konstruktivistischen Emotionstheorien nimmt das Gehirn kontinuierlich eine Generierung emotionaler Konzepte zur Vorhersage emotionaler Ereignisse vor, um die Verarbeitung des PEs zu beeinflussen, noch bevor dieser das Gehirn erreicht. Entsprechend wären Emotionen vielmehr als Konstruktionen der Realität anstelle einer Reaktion auf diese, zu werten (Barrett, 2017b).

Im Vergleich zu körperbasierten Emotionstheorien, wie z. B. jener von James (1884, 2007), beruhen Emotionen entsprechend des Predictive Coding nicht nur auf der bottom-up-basierten Wahrnehmung von Körperreaktionen auf affektive Stimuli (Seth et al., 2012), sondern sie basieren im Sinne von Schachter und Singer (1962) (Schachter & Singer, 1962) auch auf kognitiven Faktoren, welche nach Predictive Coding-Modellen top-down-Vorhersagen für interozeptive Signale und somit aktive Inferenzprozesse darstellen (Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016).

Vor allem bildgebende Studien bestätigten die Modellannahmen des Predictive Coding für die Wahrnehmung interozeptiver und emotionaler Prozesse. So zeigte sich eine erhöhte Aktivierung des AIC bei Antizipation verschiedener interozeptiver und emotionaler Stimuli (unter anderem Schmerz, taktile, gustatorische und aversive Reize) (Lovero et al., 2009;

Nitschke et al., 2006; Ploghaus et al., 1999; Sarinopoulos et al., 2010; Seymour et al., 2004) sowie bei unpräzisen Informationen über Stimuli und damit einhergehenden unsicheren Erwartungen (Nitschke et al., 2006; Sarinopoulos et al., 2010; Seth et al., 2012). Zudem zeigte sich eine spezifische Aktivierung des AIC bei Enkodierung des PEs bei Schmerzreizen (Seymour et al., 2004). Eine erhöhte Aktivierung des ACC konnte zudem bei Antizipation aversiver Stimuli nachgewiesen werden (Ueda et al., 2003).

In Gambling Tasks war in einer Bildgebungsstudie ein spezifisches Aktivierungsmuster feststellbar, was einer besonderen Dynamik folgte: Die Aktivierung des AIC bei Enkodierung des PEs war gekennzeichnet durch einen schnellen Onset des Signals, wohingegen die AIC-Aktivierung bei Enkodierung der Priors (der vorhergesagten Risikoerwartung) einem langsamen Onset folgte (Preuschoff et al., 2008), was reziproke bottom-up- und top-down-Prozesse widerspiegeln könnte (Preuschoff et al., 2008; Seth et al., 2012).

Gray, Harrison et al. (2007) induzierten durch falsches auditorisches Feedback der Herzrate experimentell einen Mismatch vorhergesagter und aktueller Signale, und konnten hierbei ebenfalls eine erhöhte Aktivierung des AIC nachweisen, was auf dessen Funktion als Vergleichsmodul hindeutet (Seth et al., 2012). Zudem waren anhand der AIC-Aktivität Veränderungen in subjektiven Intensitätsratings emotionaler Stimuli vorhersagbar (Gray, Harrison et al., 2007).

Auch sämtliche bereits beschriebene fMRT-Befunde einer erhöhten Insula-Aktivierung bei Personen mit einer guten Herzschlagwahrnehmung (Critchley et al., 2004; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007) wären im Sinne des Predictive Coding anhand eines gelernten interozeptiven Aufmerksamkeitsfokus und einer größeren Erfahrung in der Adaption interozeptiver Vorhersagen sowie durch eine höhere Anpassungsfähigkeit an Veränderungen der Herzparameter erklärbar (Ainley et al., 2016).

Weitere Befunde lassen schlussfolgern, dass im insulären Kortex Repräsentationen aktueller und vorhergesagter Körperzustände vorliegen, welche fehlerbasiertes Lernen von Gefühlszuständen und von Unsicherheit ermöglichen und moduliert werden durch kontextuelle Bewertungsprozesse (Singer et al., 2009). M. P. Paulus und Stein (2006) schreiben der anterioren Insula eine Schlüsselfunktion hinsichtlich der Berechnung des interozeptiven PEs zu

und gehen davon aus, dass ein erhöhtes prädiktives Signal ausgehend von erwarteten aversiven Körperzuständen ein vermehrtes Erleben der Emotion Angst triggert.

Unter Nutzung des Ultimatum Games konnten Xiang et al. (2013) zudem zeigen, dass subjektive Gefühlszustände hinsichtlich monetärer Angebote mit PEs von sozialen Normverletzungen korrelierten, wobei als zugehörige neuronale Korrelate das ventrale Striatum sowie der AIC identifiziert wurden. Das Ultimatum Game ist eine experimentelle Spielsituation zur Untersuchung von altruistischem Verhalten und von Fairness (Nowak et al., 2000; Pfister et al., 2017). Es wird ein Geldbetrag von einer Person, welche als *„Proposer“* (Pfister et al., 2017, S. 281) bezeichnet wird, aufgeteilt zwischen dieser und einer anderen Person, die als *„Responder“* (Pfister et al., 2017, S. 281) benannt ist. Letztere kann das Angebot annehmen oder ablehnen, wobei in letzterem Falle niemand Geld bekommt. Es wird somit ein moralisches Dilemma bei der Person, die als Responder gilt, hervorgerufen, welches insbesondere bei unfairen Angeboten häufig dazu führt, dass diese abgelehnt werden, um das Gegenüber zu bestrafen und um Fairness herzustellen (Nowak et al., 2000; Pfister et al., 2017).

Joffily und Coricelli (2013) postulierten sogar einen Zusammenhang zwischen freier Energie und der Valenz von Emotionen: Während sie bei Erwartungsverletzungen sensorischer Informationen und einer Maximierung der freien Energie von negativen Emotionen ausgehen, beschreiben sie positive Emotionen bei erwartungskonformen sensorischen Reizen und einer Minimierung der freien Energie.

Ainley et al. (2016) gehen entsprechend von einer Bestimmung des emotionalen Arousals durch den PE aus, was kongruent zu Befunden höheren emotionalen Arousals bei Individuen mit hoher IAcc wäre (Ainley et al., 2016; Critchley et al., 2004; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos, Herbert, Matthias & Schandry, 2007).

Auch Young et al. (2019) erklären ihre Befunde an der Schnittstelle von Interozeption und Emotion anhand von Modellen des Predictive Coding: So stellten die Autoren bei Personen mit höherer IAcc nach Konsum eines glukosehaltigen Getränks einen niedrigeren Blutglukosespiegel, eine Abnahme von Hunger und Angst sowie eine höhere Herzrate fest. Die Autoren erklärten sich die homöostatische Anpassungsreaktion durch eine Priorisierung interozeptiver Signale und somit durch einen leichteren Zugang zur Anpassung prädiktiver

Modelle hinsichtlich eines antizipierten Blutglukoseanstiegs. Entsprechend wäre der Rückgang der Emotion Angst auf die Fähigkeit einer erfolgreichen Minimierung des PE zurückzuführen (Young et al., 2019).

Verschiedene psychische Erkrankungen sind anhand von Predictive Coding-Modellen erklärbar, wobei vor allem eine niedrige IAcc sowie damit einhergehende nicht aktualisierte interozeptive Vorhersagemodelle und ein größerer PE (Ainley et al., 2016; Friston et al., 2014; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016) zur Erklärung der Depression (Barrett et al., 2016; Barrett & Simmons, 2015), der Schizophrenie (Brown et al., 2013; Fletcher & Frith, 2009), der Somatisierungsstörung (M. J. Edwards et al., 2012), des Autismus (Pellicano & Burr, 2012; Quattrocki & Friston, 2014; Seth & Friston, 2016; Skewes et al., 2015), der Essstörungen (Herbert & Pollatos, 2019) und des Depersonalisationssyndroms (Ainley et al., 2016; Seth, 2013) herangezogen werden. Es wird hierbei davon ausgegangen, dass Betroffene über inakkurate Vorhersagemodelle verfügen, welche sie aufgrund einer mangelnden Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung auf interozeptive Signale nicht angemessen anpassen können an interozeptive PEs (Ainley et al., 2016), was letztere wiederum erhöht (Seth & Friston, 2016).

1.3.5 Essstörungen als Prototyp eines beeinträchtigten Wechselspiels von Interozeption und von Emotion

Beeinträchtigungen interozeptiver Fähigkeiten wurden bei verschiedenen psychischen Erkrankungen beschrieben, unter anderem bei Essstörungen (siehe Kap. 1.1.3). Essstörungen zeichnen sich neben einer veränderten Interozeption vor allem durch ein abweichendes Körperbild (Körperschemastörung) aus (Bruch, 1962; Dilling et al., 2015; Herbert & Pollatos, 2019). Im Folgenden sollen Essstörungen als prototypisches Beispiel eines beeinträchtigten Wechselspiels interozeptiver und emotionaler Prozesse näher erläutert werden.

Die Anorexia nervosa (AN), die häufig in der Pubertät auftritt, ist gekennzeichnet durch einen selbst induzierten Gewichtsverlust, wobei die Angst, dick zu werden im Vordergrund steht. Charakteristische Symptome sind Nahrungsrestriktion, gesteigerte körperliche Aktivität, selbst herbeigeführtes Erbrechen und Abführen (Dilling et al., 2015).

Kernsymptome der Bulimia nervosa (BN) sind wiederholte Heißhungeranfälle sowie zugleich eine unverhältnismäßige Beschäftigung mit der Körpergewichtskontrolle. Letztere ist

verbunden mit selbst herbeigeführtem Erbrechen, dem Gebrauch von Abführmitteln sowie temporären Phasen der Nahrungsrestriktion (Dilling et al., 2015).

Hinsichtlich *interozeptiver Fähigkeiten* liegen uneinheitliche Befunde im Bereich der Essstörungen vor, wobei zum Beispiel bei AN sowohl eine verminderte IAcc und IS (Fischer et al., 2016; Pollatos et al., 2008) als auch erhöhte interozeptive Fähigkeiten nachgewiesen wurden (Khalsa et al., 2015; Lutz et al., 2019), wohingegen sich bei ehemaligen BN-Patientinnen eine verminderte IAcc (Klabunde et al., 2017) und bei BN eine reduzierte IS (Merwin et al., 2010) zeigten oder aber sogar keine Unterschiede in der IAcc zu gesunden Personen nachweisbar waren (Pollatos & Georgiou, 2016).

Auch hinsichtlich weiterer Modalitäten waren interozeptive Defizite bei BN feststellbar, welche sich z. B. in erhöhten Schmerzschwellen (Papezová et al., 2005) sowie in einer erhöhten gastrischen Kapazität (Geliebter & Hashim, 2001) und in einer geringeren Responsivität auf Sättigungssignale (Beglinger & Degen, 2006) zeigten. Zudem waren bei BN Defizite in der IE beobachtbar, welche sich in einem aversiven Erleben interozeptiver Signale manifestierten (Merwin et al., 2010; Morrison et al., 2006). Bezüglich der IS berichteten Jenkinson et al. (2018) im Rahmen einer Metaanalyse Defizite bei verschiedenen Essstörungsgruppen (Anorexie, Bulimie, Binge-Eating-Störung, nicht näher bezeichnete Essstörungen).

Gestützt werden die beschriebenen Befunde durch Ergebnisse aus der funktionellen Bildgebung, die erhöhte Aktivierungen interozeptiver Netzwerkstrukturen (Insula, ACC) bei Darbietung interozeptiver Stimuli (z. B. Nahrungsreize) bei remittierter AN (Cowdrey et al., 2011; Oberndorfer, Simmons et al., 2013) und bei (remittierter) BN (Oberndorfer, Frank et al., 2013; Schienle et al., 2009) fanden (Khalsa & Lapidus, 2016). Insgesamt werden interozeptive Defizite als ein relevanter zugrundeliegender Faktor einer Essstörung und eines fehlangepassten Essverhaltens angenommen (Herbert & Pollatos, 2019).

Eine *Körperschemastörung* tritt als charakteristisches Symptom bei der AN, und zum Teil auch bei der BN auf. Sie ist gekennzeichnet durch eine Störung der Körperwahrnehmung, wobei der eigene Körperumfang deutlich überschätzt wird. Dabei haben Figur und Gewicht einen unverhältnismäßigen Einfluss auf den Selbstwert und die Angst vor Gewichtszunahme besteht als tief verankerter, überbewerteter Gedanke (Dilling et al., 2015; Zaudig & Trautmann,

2006). Die Körperschemastörung geht oftmals einer Essstörung voraus (Jacobi et al., 2004) und wurde zudem als aufrechterhaltender Faktor (Stice, 2002) sowie als Risikofaktor für Rückfälle der Erkrankung identifiziert (Keel et al., 2002).

Das Körperbild wird als multidimensionales Konstrukt bezeichnet (Emanuelsen et al., 2015), wobei es sich in eine *perzeptuelle sowie in eine kognitiv-affektive Komponente* unterteilen lässt (Cash & Deagle, 1997; Emanuelsen et al., 2015; Garner & Garfinkel, 1981; Slade & Brodie, 1994). Es beschreibt eine mentale Repräsentation des Körpers, die zusammenhängt mit Wahrnehmung und Handeln (Berlucchi & Aglioti, 2010). Die *perzeptuelle Dimension* bezieht sich auf Schwierigkeiten in der Einschätzung des Körperumfangs (Cash & Deagle, 1997; Slade & Brodie, 1994), welcher bei AN und BN überschätzt wird (Cash & Deagle, 1997; Hagman et al., 2015; Mohr et al., 2011; Vocks, Legenbauer, Rüddel & Troje, 2007; Vossbeck-Elsebusch et al., 2015; Zaudig & Trautmann, 2006). Auch in der Einschätzung des Körpergewichts zeigten AN-Patientinnen eine Überschätzung von Körpern sämtlicher BMI-Kategorien (Horndasch et al., 2015).

Die *kognitiv-affektive Komponente* ist charakterisiert durch negative körperbezogene Bewertungen und Emotionen (Cash & Deagle, 1997; Slade & Brodie, 1994), welche sich in einer hohen Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper manifestieren (Cash & Deagle, 1997). Die Körperunzufriedenheit ist in höherer Ausprägung bei BN im Vergleich zu AN anzunehmen (Cash & Deagle, 1997).

Die kognitive Verarbeitung ist bei Essstörungen zudem charakterisiert durch eine erhöhte Aufmerksamkeitslenkung auf körper- und gewichtsbezogene Stimuli (Renwick et al., 2013; D. A. Williamson et al., 1999, 2004). Ein entsprechender Aufmerksamkeitsbias konnte anhand verschiedener Methoden, unter anderem mit Hilfe des Dot-Probe-Paradigmas (Blechert, Ansorge & Tuschen-Caffier, 2010; Shafran et al., 2007, 2008), der visuellen Suchaufgabe (Shafran et al., 2007; E. Smeets et al., 2008), des emotionalen Stroop-Tests (S. K. Brooks et al., 2011; Dobson & Dozois, 2004; M. Lee & Shafran, 2004), der Blickbewegungsmessung mittels Eye-Tracking (Horndasch, Kratz et al., 2012) sowie anhand ereigniskorrelierter Potenziale (Gao et al., 2011; Horndasch et al., 2018; Horndasch, Heinrich et al., 2012) (siehe ausführlicher Kap. 1.3.2), nachgewiesen werden.

Zudem zeigte sich die kognitiv-affektive Körperbildstörung in einer aversiven Bewertung körper- und gewichtsbezogener Reize bei AN und BN, wobei übergewichtige Stimuli am negativsten erlebt wurden (Uher, Murphy et al., 2005). Im Vergleich zu gesunden Personen bewerteten AN-Patientinnen zudem sehr untergewichtige Körperbilder als attraktiver und normal- und übergewichtige Körperbilder jeweils als unattraktiver (Horndasch et al., 2015).

Bei Konfrontation mit Bildern des eigenen Körpers gaben BN-Patientinnen ein starkes Erleben von Unsicherheit und Traurigkeit an (Tuschen-Caffier et al., 2003) und bei gleichzeitiger Darbietung von schlanken Idealkörpern berichteten BN-Patientinnen ein vermehrtes Angsterleben (van den Eynde, Giampietro et al., 2013). Zudem gaben Essstörungspatientinnen vermehrt negative Emotionen zu Beginn einer Spiegelkonfrontation mit dem eigenen Körper an (Vocks, Legenbauer, Wächter et al., 2007).

Es wird davon ausgegangen, dass sich bei Essstörungen die perzeptuelle sowie die kognitiv-affektive Beeinträchtigung des Körperbildes in einem erhöhten visuellen Wahrnehmungsfokus des Körpers von einer Außenperspektive zeigen (Verständnis des Körpers als von außen wahrnehmbares Objekt), was auf Kosten einer reduzierten Wahrnehmungsfähigkeit interozeptiver Körpersignale (Verständnis des Körpers als Subjekt individueller körperinternaler Erfahrungen) (Fuchs & Schlimme, 2009; Gaete & Fuchs, 2016; Herbert & Pollatos, 2019) erfolgt. Somit wird bei Essstörungen von einer mangelnden Integrationsfähigkeit intero- und exterozeptiver Signale ausgegangen (Herbert & Pollatos, 2019). Es wird angenommen, dass dem aversiven Erleben interozeptiver Signale innerhalb dieses beeinträchtigten Integrationsprozesses eine entscheidende Bedeutung für die Essstörungspsychopathologie zukommt (Gadsby, 2017; Herbert & Pollatos, 2019). Zudem war eine erhöhte Objektifizierung des eigenen Körpers bei Essstörungspatientinnen ebenfalls mit einem negativen Emotionserleben und mit Gefühlen von Wertlosigkeit assoziiert (Bruch, 1962).

Bei Individuen ohne eine Essstörung wird hingegen ein Gleichgewicht der Dimensionen des Körpers als Subjekt und als Objekt angenommen (Tajadura-Jiménez & Tsakiris, 2014). Jedoch wurde selbst bei einer gesunden Stichprobe ein Zusammenhang zwischen einer

verminderten kardialen IAcc und einer verstärkten Tendenz zur Objektifizierung des Körpers festgestellt (Ainley & Tsakiris, 2013). So waren bei gesunden Personen mit einer niedrigen IAcc sowohl eine stärkere Anfälligkeit für Körperillusionen (Tsakiris et al., 2011) als auch Schwierigkeiten hinsichtlich der multisensorischen Integration interozeptiver und exterozeptiver Informationen beobachtbar (Badoud & Tsakiris, 2017; Herbert & Pollatos, 2019), wobei gerade ein solcher Integrationsprozess als relevant für ein kohärentes Körpererleben beschrieben wurde (Filippetti & Tsakiris, 2017).

Wie in Kapitel 1.2.4. aufgeführt, wird im Sinne des interozeptiven *Predictive Coding* (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Critchley, 2013) von einem stark ausgeprägten interozeptiven PE bei Essstörungen ausgegangen, welcher womöglich auf eine trait-bedingte beeinträchtigte interozeptive IAcc (Garfinkel, Tiley et al., 2016) oder aber auf internale und externale Störungen des Systems durch die Essstörungssymptomatik (z. B. Nahrungsrestriktion, übertriebene körperliche Aktivität, Heißhungerattacken mit Erbrechen) zurückgeht (Herbert & Pollatos, 2019).

So wird davon ausgegangen, dass bei Essstörungspatientinnen eine geringere IAcc (Fischer et al., 2016; Klabunde et al., 2013; Merwin, 2011; Pollatos et al., 2008) mit einer niedrigeren Präzision im interozeptiven System verbunden ist (Badoud & Tsakiris, 2017; Herbert & Pollatos, 2019). Entsprechend wäre anzunehmen, dass bei einer Essstörung das Gehirn sowohl interozeptive Vorhersagen als auch interozeptive PEs als weniger reliabel gewichtet und hingegen vor allem exterozeptive Informationen als Inputquelle, vor allem in Hinblick auf die Generierung und Anpassung internaler Modelle, heranzieht (Badoud & Tsakiris, 2017; Herbert & Pollatos, 2019).

Ein solch beeinträchtigtes Gleichgewicht extero- und interozeptiver Repräsentationen im Sinne des Predictive Coding (Badoud & Tsakiris, 2017; Eshkevari et al., 2014; Herbert & Pollatos, 2019) könnte wiederum die bereits beschriebene verstärkte Objektifizierung des Körpers bei den Patientinnen (Fuchs & Schlimme, 2009; Gaete & Fuchs, 2016; Herbert & Pollatos, 2019) erklären. Letztere ginge womöglich einher mit einer Unterdrückung sämtlicher interozeptiver Inputquellen (z. B. des Hungergefühls), was den Patientinnen wiederum eine

verstärkte Kontrolle des Körpers als Objekt ermöglichen würde, wie z. B. eine Kontrolle von Figur und Gewicht (Herbert & Pollatos, 2019).

Herbert und Pollatos (2019) nehmen an, dass auch Lernprozesse eine Rolle bei der Entstehung des PE spielen, wobei die Essstörungspatientinnen mutmaßlich die Erfahrung machten, dass eine Wahrnehmung internaler Körpersensationen keine reliable Informationsquelle darstellte. Entsprechend konnten die interozeptiven Signale vermutlich nicht angemessen genutzt werden zur Anpassung interozeptiver Vorhersagemodelle und der PE konnte nicht reduziert werden (Herbert & Pollatos, 2019). Dabei könnten klinische Symptome der Essstörung, wie beispielsweise eine Unterdrückung von Körpersignalen (z. B. Hunger) oder aber eine Anpassung des Körpers an ein erwartetes Vorhersagemodell (z. B. Fasten, um einem Schlankheitsideal zu entsprechen), dysfunktionale Strategien zur Reduktion des interozeptiven PE darstellen (Herbert & Pollatos, 2019).

1.4 Ausgewählte neurowissenschaftliche Methoden zur Untersuchung des Zusammenspiels der kortikalen Verarbeitung von Interozeption und von Emotion

In den folgenden Kapiteln sollen verschiedene neurowissenschaftliche Methoden, die in den Studien der vorliegenden Promotionsarbeit zum Einsatz kamen, dargestellt werden, darunter ereigniskorrelierte Potenziale sowie die transkranielle Magnetstimulation.

1.4.1 Herzschlagevozierte Potenziale zur Untersuchung der kortikalen interozeptiven Verarbeitung

Die Aufzeichnung der hirnelektrischen Aktivität, gemessen an der Kopfoberfläche mittels des Verfahrens der Elektroenzephalografie (EEG), wird als wichtigster Zugang zur Erforschung von Zusammenhängen von Verhalten und Gehirn beschrieben (Birbaumer & Schmidt, 2006). Die Methode ermöglicht durch ihre hohe zeitliche Auflösung (im ms-Bereich) die Erforschung schneller Informationsverarbeitungsprozesse im Gehirn bei gleichzeitiger räumlicher Ungenauigkeit (Birbaumer & Schmidt, 2006; Jäncke, 2005). Neben der Analyse von Frequenzbändern können auch ereigniskorrelierte Potenziale (EKPs) ausgewertet werden,

was durch Mittelung zahlreicher EEG-Segmente erfolgt, welche in zeitlichem Bezug zu auslösenden Stimuli/Ereignissen stehen (Jäncke, 2005).

Eine Möglichkeit zur Untersuchung der neuronalen Verarbeitung des Herzschlags stellt das *herzschlagevozierte Potenzial (HEP)* dar, welches erstmalig von der Arbeitsgruppe von Schandry et al. (1986) (Schandry et al., 1986) beschrieben wurde (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019). Als Voraussetzung zur Erfassung des HEP wird parallel zum EEG ein EKG aufgezeichnet und es erfolgt anschließend eine Auswertung von EKPs, wobei die R-Zacke des Herzschlages markiert wird und als auslösender Reiz zur Mittelung verwendet wird (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019; Fukushima et al., 2011; Leopold & Schandry, 2001; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004, 2004b; Schandry & Montoya, 1996; Schandry & Weitkunat, 1990; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015).

In den meisten Studien wird das HEP als EKP mit Auslenkung in die positive Richtung beschrieben (Gentsch et al., 2019; Immanuel et al., 2014; Leopold & Schandry, 2001; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004, 2004a; A. Schulz, Köster et al., 2015; Shao et al., 2011), teilweise jedoch auch als Potenzial mit negativer Auslenkung (Gentsch et al., 2019; Luft & Bhattacharya, 2015; Pang et al., 2019; Shao et al., 2011).

Die höchsten HEP-Amplitudenausprägungen wurden im Latenzbereich von 200-650 ms über frontalen und frontozentralen Elektroden berichtet (Canales-Johnson et al., 2015; Gentsch et al., 2019; Gray, Taggart et al., 2007; Ihme et al., 2013; Marshall et al., 2017; Pang et al., 2019; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry & Montoya, 1996; A. Schulz, Köster et al., 2015), es wurden jedoch auch maximale Amplituden über zentralen und/oder parietalen Regionen beschrieben (Baranauskas et al., 2017; Gentsch et al., 2019; Petzschner et al., 2019; Sel et al., 2017). Zudem wurde eine Lateralisierung berichtet, die sich in höheren HEP-Amplituden rechtshemisphärisch (Dirlich et al., 1997; Kern et al., 2013; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015) und mittig zeigte (A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015).

Die große Varianz im Latenzbereich ist möglicherweise erklärbar durch verschiedene Latenzen, zu welchen Barorezeptoren feuern (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019). Insgesamt weisen die genannten Befunde auf große Varianzen des HEP hinsichtlich Polarität, Latenz und

räumlicher Lokalisierung hin, welche zurückzuführen sind auf Varianzen in kontextuellen Faktoren, durchgeführten Tasks, analysierten Zeitfenstern und berücksichtigten Elektrodenclustern (Canales-Johnson et al., 2015; Couto et al., 2014; Gentsch et al., 2019; Gray, Taggart et al., 2007; Sel et al., 2017).

Mit Hilfe von Verfahren der Quelllokalisation wurden als Generatoren des HEP folgende Gehirnstrukturen beschrieben: ACC, DLPFC, rechte Insula, somatosensorischer Kortex (Kern et al., 2013; Pollatos et al., 2005a) und posteriorer cingulärer Kortex (Park et al., 2016). Park et al. (2018) erfassten als Quellen des HEP neben der Insula auch das Operculum, den frontotemporalen Kortex und die Amygdala.

Da das HEP selbst während des Schlafs (Baumert et al., 2015; Immanuel et al., 2014; Perogamvros et al., 2019) sowie bei Baseline-/Ruhemessungen bei offenen und geschlossenen Augen nachgewiesen werden konnte (Pang et al., 2019; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015; Sel et al., 2017), wird davon ausgegangen, dass das Potenzial automatisch abläuft und der Herzschlag konstant vom Gehirn verarbeitet wird (Canales-Johnson et al., 2015; Park & Tallon-Baudry, 2014; Schandry & Montoya, 1996).

Demnach ist keine spezifische Aufgabenstellung zur Erfassung des HEP erforderlich und es wurden in Studien verschiedene Paradigmen gewählt, unter anderem Ruhemessungen (Gray, Taggart et al., 2007; Pang et al., 2019; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015), Herzwahrnehmungsaufgaben (Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Köster et al., 2015), Stressinduktionsparadigmen (Gray, Taggart et al., 2007), Gesichtserkennungsaufgaben (Sel et al., 2017), Paradigmen zur Bewertung emotionaler Stimuli (Fukushima et al., 2011) oder subjektive interozeptive Einschätzungen (Baranauskas et al., 2017), um beispielsweise Interaktionen des HEP mit individuellen Fähigkeiten zu bestimmen.

Abbildung 10 illustriert schematisch den zeitlichen Verlauf eines Herzschlages bei einer EKG-Aufzeichnung einschließlich des PQRST-Komplexes (Dirlich et al., 1998; Petzschner et al., 2019). Bei letzterem bezeichnen die Buchstaben die sichtbaren EKG-Ausschläge. Hierbei entsteht P bei einer Vorhoferregung, Q, R und S werden zu Beginn der Kammererregung ausgelöst, T spiegelt die Erregungsrückbildung wider und eine U-Welle kann unter speziellen

Bedingungen durch eine verzögerte Repolarisation hervorgerufen werden (Birbaumer & Schmidt, 2006, 2010; F. Lang & Lang, 2007). Der Bereich der T-Welle stellt ein typisches Zeitfenster dar, in welchem EEG-Daten für das HEP statistisch ausgewertet werden (Petzschner et al., 2019).

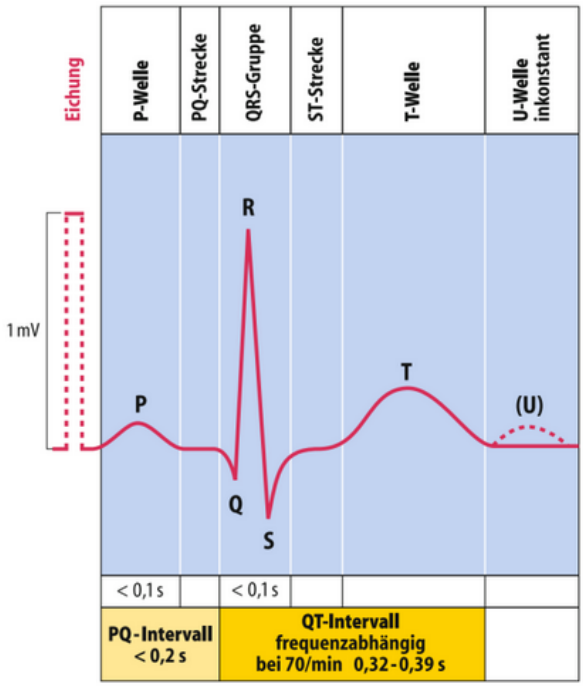


Abbildung 10. Schematischer Verlauf eines EKG-Signals.

Anmerkung: Visualisiert ist der Verlauf eines EKG bei Standardableitung II (Ableitung von rechtem Arm gegen linkes Bein) mit Benennung der einzelnen Komponenten (P, Q, R, S, T, U) und einer Angabe von deren Dauer. Reprinted from Springer Nature: Springer Medizin Verlag, *Biologische Psychologie* by N. Birbaumer & R. F. Schmidt (Eds.), p. 192, https://doi.org/10.1007/978-3-540-95938-0_10. Copyright (2010) by Springer Nature.

Eine Schwierigkeit bei der Auswertung des HEP ist somit durch das *kardiale Feldartefakt* (engl. *cardiac field artifact*, *CFA*) bedingt, welches ein starkes elektrisches Feld darstellt, das auf den elektrischen Dipol des Herzmuskels zurückzuführen ist (Dirlich et al., 1997, 1998; Marshall et al., 2017; Petzschner et al., 2019). Es verbreitet sich im gesamten Körper und kann somit Veränderungen der Oberflächenpotenziale des EEG im Gehirn verursachen (Dirlich et al., 1997).

Das CFA ist am deutlichsten während des QRS-Komplexes sowie während der T-Welle (siehe *Abbildung 10*) des kardialen Zyklus ausgeprägt (Dirlich et al., 1997, 1998; Luft & Bhattacharya, 2015; Terhaar et al., 2012). Entsprechend kommt es zu einer Überlappung des CFA mit der HEP-Amplitude, was letztere überlagern oder imitieren kann (Dirlich et al., 1998; Marshall et al., 2017; Terhaar et al., 2012). Zudem wird das CFA durch die R-Zacken getriggerte Mittelung der Segmente bei Auswertung des HEP noch verstärkt (Luft & Bhattacharya, 2015; Sel et al., 2017).

Verschiedene Möglichkeiten im Umgang mit dem CFA wurden beschrieben, unter anderem die Auswahl von Zeitfenstern zur HEP-Analyse, zu welchen das CFA als minimal anzunehmen ist, wie z. B. das der T-Welle folgende Zeitintervall (Dirlich et al., 1997, 1998; Leopold & Schandry, 2001).

Zudem wurden verschiedene Korrekturverfahren zur Elimination des CFA aus dem HEP-Signal beschrieben, darunter die unabhängige Komponentenanalyse (engl. *independent component analysis*, *ICA*) (Gentsch et al., 2019; Luft & Bhattacharya, 2015; Marshall et al., 2017; Pang et al., 2019; Sel et al., 2017; Terhaar et al., 2012; Viola et al., 2009), die Hauptkomponentenanalyse (engl. *principal component analysis*, *PCA*) (Pollatos et al., 2005a; Yuan et al., 2007) und die *Hjorth-Korrektur* (Pollatos & Schandry, 2004).

Hierbei erwies sich die ICA als äußerst effektive Methode zur Elimination des CFA (Luft & Bhattacharya, 2015; Park et al., 2014; Sel et al., 2017; Terhaar et al., 2012). Bei der ICA wird das EEG-Signal zerlegt in Komponenten, wobei solche, die die spezifische Topografie des CFA abbilden, ausgeschlossen werden (Terhaar et al., 2012; Viola et al., 2009). *Abbildung 11* zeigt unkorrigierte, vom kardialen Artefakt behaftete HEP-Daten sowie ICA-korrigierte HEPs.

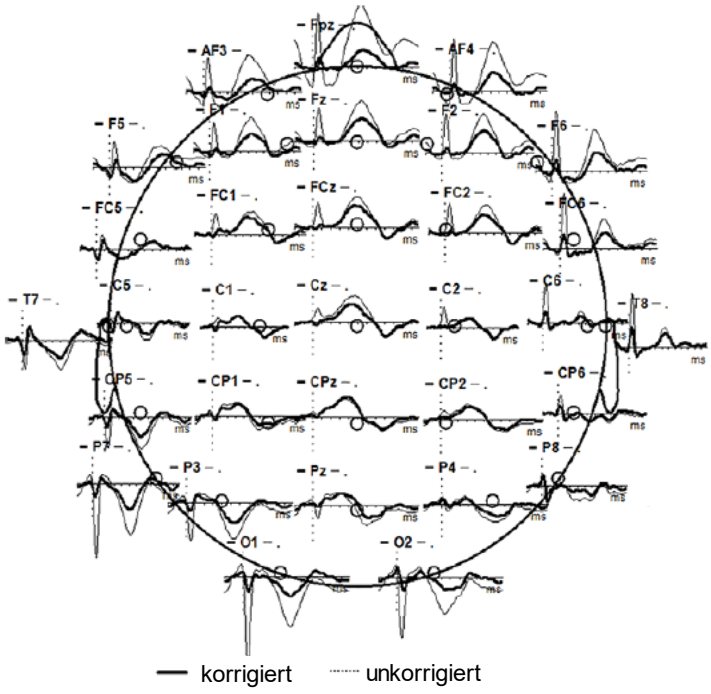


Abbildung 11. Grand Averages korrigierter sowie unkorrigierter herzschlagevozierter Potenziale (HEPs).

Anmerkung: Dargestellt sind Grand Averages, die durch die ICA für das CFA korrigiert wurden sowie unkorrigierte Grand Averages für 32 Elektroden. Die Potenziale wurden jeweils bezüglich der R-Zacke als Trigger (zum Zeitpunkt 0ms) ausgewertet. Reprinted from *Human brain mapping*, *40* (1), A. Gentsch, A. Sel, A. C. Marshall & S. Schütz-Bosbach, Affective interoceptive inference: Evidence from heart-beat evoked brain potentials, p. 25, https://doi.org/10.1002/hbm.24352, Copyright (2019) by John Wiley and Sons. Reprinted with permission from John Wiley and Sons.

In verschiedenen Studien zeigte sich eine Modulation von HEP-Amplituden durch die IAcc, wobei Personen mit höherer IAcc höhere HEP-Amplituden aufwiesen (Katkin et al., 1981, 1991; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry et al., 1986) und deren HEP-Amplituden positiv mit der Ausprägung deren IAcc assoziiert waren (Katkin et al., 1991; Pollatos & Schandry, 2004). Entsprechend werden interindividuelle Unterschiede in der kardialen IAcc in Veränderungen des HEP abgebildet (Mai et al., 2018;

Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry et al., 1986). HEPs scheinen in geringerem Maße mit der IS zusammenzuhängen, worauf eine Studie von Baranauskas et al. (2017) hindeutet, in welcher nur eine der acht MAIA-Skalen mit der HEP-Amplitude assoziiert war.

Im Folgenden werden weitere Befunde aufgeführt, die Modulationen des HEP durch verschiedene Faktoren und Bedingungen herausstellten. Sel et al. (2017) zeigten Modulationen des HEP abhängig von der IAcc bei Integration interozeptiver und exterozeptiver Stimuli und Canales-Johnson et al. (2015) konnten eine Manipulation des HEP durch interozeptives Lernen nachweisen. Zudem zeigten sich HEPs modulierbar durch Motivations- und Aufmerksamkeitsprozesse (García-Cordero et al., 2017; Montoya et al., 1993; Petzschner et al., 2019; Schandry & Montoya, 1996; Schandry & Weitkunat, 1990; Weitkunat & Schandry, 1990; Yuan et al., 2007), wobei letztere mit einer Erhöhung von HEP-Amplituden verbunden waren (Petzschner et al., 2019; Schandry & Weitkunat, 1990), was zum Teil jedoch nur bei Personen mit einer guten Herzwahrnehmung gezeigt werden konnte (Schandry & Montoya, 1996; Weitkunat & Schandry, 1990; Yuan et al., 2007). Darüber hinaus induzierten interozeptive Aufmerksamkeitsbedingungen höhere HEP-Amplituden als exterozeptive Bedingungen (García-Cordero et al., 2017; Petzschner et al., 2019), wobei die HEP-Amplitudendifferenz subjektive interozeptive Maße autonomer Reaktivität vorhersagte (Petzschner et al., 2019).

Zahlreiche weitere Variablen, die mit interozeptiven Prozessen assoziiert sind, beeinflussten in Studien ebenfalls HEP-Amplituden, so z. B. Hunger (A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015), Schmerz (Shao et al., 2011) und Stress (Gray, Taggart et al., 2007; A. Schulz, Strelzyk et al., 2013). Basierend auf den beschriebenen Befunden wird das HEP auch als neuronaler Marker der interozeptiven Verarbeitung bezeichnet (Gentsch et al., 2019; Leopold & Schandry, 2001; Mai et al., 2018; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Strelzyk et al., 2013; Sel et al., 2017).

Zudem wurden HEPs während emotionaler Zustände erfasst, wobei eine Valenzmodulation der HEP-Amplituden festgestellt wurde: Während in den meisten Studien eine Abschwächung des HEP bei positiven und/oder negativen Emotionen feststellbar war

(Gentsch et al., 2019; MacKinnon et al., 2013; Marshall et al., 2017), konnten einzelne Arbeiten auch eine Amplitudenvergrößerung nachweisen (Couto, Adolfi, Velasquez et al., 2015).

Weiterhin waren höhere HEPs assoziiert mit höherem Arousal, wobei davon ausgegangen werden kann, dass das Arousal eine wesentliche Mediatorvariable zur Erklärung von Effekten sämtlicher Variablen auf das HEP darstellt (Luft & Bhattacharya, 2015). So sind nach Luft und Bhattacharya (2015) Variablen, die mit höheren HEPs assoziiert sind, auch mit einem höheren Arousal assoziiert, wobei die Forscher beispielhaft Motivation (Weitkunat & Schandry, 1990), Aufmerksamkeit (Montoya et al., 1993) und das Cortisollevel beschreiben (Luft & Bhattacharya, 2015; A. Schulz, Strelzyk et al., 2013) und zudem auf die direkte Assoziation von Arousal und IAcc verweisen (Luft & Bhattacharya, 2015; Pollatos et al., 2005b).

Weitere Befunde zeigen erhöhte HEP-Ausprägungen während einer Empathieaufgabe sowie Korrelationen der HEP-Amplitude mit selbstberichteter Empathie (Fukushima et al., 2011) und negative Assoziationen von HEPs mit emotionaler Dysregulation (Müller et al., 2015). Insgesamt deuten die Befunde auf die enge Verknüpfung interozeptiver und emotionaler Prozesse hin, welche auch in der kortikalen interozeptiven Verarbeitung widergespiegelt wird (Gentsch et al., 2019; Luft & Bhattacharya, 2015). In diesem Zusammenhang wird das HEP insbesondere als Marker einer vertieften emotionalen Verarbeitung beschrieben (Perogamvros et al., 2019)

Bei klinischen und subklinischen Stichproben fungiert das HEP als Index für eine beeinträchtigte automatische kortikale Verarbeitung afferenter kardialer Signale, so zeigten Studien reduzierte HEPs bei Depressiven (Terhaar et al., 2012) und bei Personen mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung (Müller et al., 2015) sowie erhöhte HEPs bei Personen mit hoher sozialer Ängstlichkeit (Judah et al., 2018). Eine fehlende Modulation des HEP konnte hingegen bei Vorliegen einer generalisierten Angststörung (Pang et al., 2019) sowie bei Auftreten des Depersonalisations-/Derealisationssyndroms (A. Schulz, Köster et al., 2015) festgestellt werden.

Erste Studien ordnen HEP-Befunde in Rahmenmodelle des Predictive Coding zur Erklärung ein (Canales-Johnson et al., 2015; Marshall et al., 2017; Sel et al., 2017), wobei das

HEP als neuronaler Marker des interozeptiven PEs bezeichnet wird, der die Präzision und Gewichtung des PEs widerspiegelt (Ainley et al., 2016; Petzschner et al., 2019). Entsprechende Erklärungen für erhöhte HEPs sind nach Modellen des Predictive Coding top-down-gesteuerte interozeptive Aufmerksamkeits- und Lernprozesse, die verbunden mit der Aktivierung interozeptiver Vorhersagen die Verarbeitung körperlicher Signale sowie die Gewichtung des PEs erhöhen (Marshall et al., 2017; Petzschner et al., 2019). Gemäß Sel et al. (2017) spiegeln reduzierte HEP-Amplituden im Gegenzug eine Abschwächung des sensorischen Inputs im Prozess der Anpassung mentaler Repräsentationen wider. Des Weiteren erklärten Gentsch et al. (2019), die eine HEP-Suppression auf affektive exterozeptive Stimulivorhersagen feststellen konnten, ihre Befunde anhand eines antizipierten top-down-gesteuerten Aufmerksamkeitsshifts weg von interozeptiven hin zu exterozeptiven Reizen.

1.4.2 Methoden zur Untersuchung der emotionalen Verarbeitung

Zur Untersuchung der kortikalen Emotionsverarbeitung mittels EEG erfolgt häufig eine Emotionsinduktion mittels visuellen Stimulusmaterials, z. B. unter Verwendung des International Affective Picture Systems (IAPS) (Bradley & Lang, 2007b; P. J. Lang et al., 2005).

Das IAPS ist ein großes Set emotionsinduzierender Farbfotografien, welches normative Ratings von Männern und Frauen hinsichtlich Valenz, Arousal und Dominanz beinhaltet. Die subjektiven Ratings der Versuchspersonen erfolgen hierbei unter Verwendung der neunstufigen SAM-Skalen, im Englischen *self-assessment manikin* (Bradley & Lang, 2007b). In zahlreichen Studien wurden subjektive, behaviorale, psychophysiologische sowie neuropsychologische Reaktionen auf das affektive Bildmaterial untersucht (Bradley & Lang, 2007b).

In Hinblick auf die vorliegende Arbeit wurde die kortikale Verarbeitung emotionaler sowie körperbezogener Reize näher untersucht. Die Betrachtung verschiedener EKP-Komponenten ermöglicht eine Analyse der Aufmerksamkeitsverarbeitung von Stimuli (Jäncke, 2005). Im zeitlichen Verlauf wird unterschieden zwischen EKP-Komponenten mit kurzen (z. B. P1, N1), mittleren (z. B. N2, P2) und langen Latenzen (P3, slow wave), die auf affektive Stimuli hin auftreten (Olofsson et al., 2008).

Die N170 beschreibt eine Negativierung mit einem maximalen Peak im Zeitfenster von 140-220 ms nach Stimuluspräsentation und spiegelt die strukturelle Enkodierung eines visuellen Reizes wider (Gelder et al., 2010). Die N2, eine negative Auslenkung mit einem Peak bei 240 ms, kodiert Prozesse automatischer Aufmerksamkeitsverarbeitung (Carretié et al., 2004) und dient als Marker für eine Orientierungsreaktion gegenüber abweichenden oder unerwarteten Reizen (Campanella et al., 2002; Gramann et al., 2007).

Die P2 beschreibt ein positives Potenzial mit einem Onset etwa 180-200 ms nach Reizdarbietung, welches automatische Aufmerksamkeitsverarbeitungsprozesse abbildet (Carretié et al., 2001, 2004; Y.-X. Huang & Luo, 2006). Es konnten höhere P2-Amplituden für aversive im Vergleich zu angenehmen Stimuli beobachtet werden, womit die Komponente einen negativen Aufmerksamkeitsbias reflektiert (Carretié et al., 2001; Delplanque et al., 2004; Y.-X. Huang & Luo, 2006).

Zur Untersuchung der Emotionsverarbeitung werden häufig zudem die P3 sowie das späte positive Potenzial (engl. *late positive potential*, *LPP*) herangezogen (Bradley & Lang, 2007b; Schupp et al., 2000), welches auch als *slow wave* (Bradley & Lang, 2007, S. 40) bezeichnet wird.

Die in der vorliegenden Arbeit erfasste *P3* reflektiert Aufmerksamkeits- sowie frühe Gedächtnisprozesse (Bradley & Lang, 2007b; Polich, 2007). Die Komponente beschreibt eine Positivierung mit maximalen Amplituden über frontalen, zentralen und parietalen Elektroden im Zeitfenster zwischen 300-500 ms nach Reizdarbietung und wird sowohl von Valenz als auch von Arousal moduliert, was sich in höheren Amplituden für emotionale Reize im Vergleich zu neutralen Stimuli zeigte (Comerchero & Polich, 1999; Conroy & Polich, 2007; Lifshitz, 1966; Mini et al., 1996; Olofsson & Polich, 2007; Rozenkrants & Polich, 2008) sowie in einer höheren Positivierung für emotionale Reize mit hohem Arousal (Delplanque et al., 2006; Keil et al., 2002; Rozenkrants et al., 2008; Rozenkrants & Polich, 2008).

Das LPP stellt ein EKP mit positiver Auslenkung dar, welches im Zeitfenster von 200-350ms nach Reizdarbietung beginnt und bis zu einem Zeitpunkt von 6 Sekunden nach Stimuluspräsentation beobachtbar ist (Bradley & Lang, 2007b; Cuthbert et al., 2000). Es kann als Index für eine erhöhte Aufmerksamkeitslenkung auf motivational relevante Stimuli

betrachtet werden (Cuthbert et al., 2000; Schupp et al., 2000). So waren größere LPP-Amplituden für emotionale Reize mit hohem Arousal im Vergleich zu neutralen Stimuli feststellbar, mit einer maximalen Ausprägung über zentroparietalen Elektroden (Bradley & Lang, 2007b; Keil et al., 2002; Schupp, Cuthbert et al., 2004).

Studien konnten zeigen, dass Personen mit hoher kardialer IAcc subjektiv Emotionen intensiver erlebten, indem sie IAPS-Bilder mit einem höheren Arousal bewerteten, was sich zudem in der kortikalen Verarbeitung in erhöhten P3- und/oder Slow Wave-Amplituden gegenüber affektiver Stimuli widerspiegelte (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007). Darüber hinaus war die IAcc sowohl mit Arousalratings als auch mit P3- und Slow wave-Amplituden für emotionale Bilder positiv assoziiert (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b). Insgesamt weisen die Befunde auf einen engen Zusammenhang zwischen interozeptiven Fähigkeiten und der subjektiven sowie kortikalen Verarbeitung affektiver Stimuli hin (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b).

Hinsichtlich der Verarbeitung von Körperreizen erwies sich die N170 als Marker für einen frühen Aufmerksamkeitsbias gegenüber aversiven Körperreizen (Gao et al., 2011). Darauf weist eine Studie hin, die bei Frauen mit hoher Körperunzufriedenheit höhere N170-Amplituden gegenüber körperbezogenen, mit Fettleibigkeit assoziierten Wörtern, zeigte (Gao et al., 2011). Zudem zeigten sich in der selben Studie höhere P2-Amplituden gegenüber Wörtern, die sowohl mit Schlankheit als auch mit Fettleibigkeit assoziiert waren bei Frauen mit Körperunzufriedenheit sowie bei Kontrollpersonen, wobei die P2 höhere Aufmerksamkeitsressourcen hinsichtlich körperbezogener Stimuli abbildete (Gao et al., 2011).

Auch die P3 und die LPP erwiesen sich als Marker für einen Aufmerksamkeitsbias, was auf eine erhöhte motivationale Signifikanz von Körperreizen bei Anorexie und bei Körperunzufriedenheit hindeutet (Gao et al., 2011; Horndasch et al., 2015, 2018; Horndasch, Heinrich et al., 2012): So zeigten sich bei Frauen mit hoher Körperunzufriedenheit erhöhte P3-Amplituden gegenüber Körperstimuli im Vergleich zu neutralen Reizen, wobei höchste Amplituden gegenüber schlankheitsbezogenen Körperreizen auftraten (Gao et al., 2011). In ähnlicher Weise waren bei Jugendlichen sowie bei Frauen mit AN erhöhte LPP-Amplituden

gegenüber (extrem) untergewichtigen Frauenkörperbildern feststellbar (Horndasch et al., 2018; Horndasch, Heinrich et al., 2012). Im Gegensatz dazu zeigten AN-Patientinnen in einer weiteren Studie höhere P3-Amplituden sowohl gegenüber Körperbildern als auch gegenüber geometrischen Formen, was eher auf ein unspezifisches Hyperarousal hinweist (Dodin & Nandrino, 2003).

1.4.3 Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) zur Untersuchung von Gehirnstrukturen

Im Gegensatz zu ereigniskorrelierten Potenzialen, wie dem HEP und EKP-Komponenten zur Untersuchung der emotionalen Verarbeitung, welche nur korrelative Annahmen zulassen (Jäncke, 2005), ermöglicht die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die eine noninvasive Methode der Neurostimulation darstellt, kausale Schlussfolgerungen zu Zusammenhängen zwischen Gehirnstrukturen und deren Funktionen (Casula et al., 2013; Sack, 2006; Wagner et al., 2009).

Bei dem Verfahren wird mit Hilfe eines Magnetfeldes ein elektrisches Feld induziert, welches die Stimulation von Neuronen bewirkt (Siebner & Ziemann, 2007). Hierfür wird eine Spule tangential zur Schädeloberfläche angebracht, durch welche Strom fließt (Siebner & Ziemann, 2007; Weyh & Siebner, 2007). Der Wirkmechanismus basiert hierbei auf einer Depolarisation von Axonen durch einen elektrischen Gradienten, wobei bei Überschreiten einer bestimmten Schwelle ein Aktionspotenzial ausgelöst wird. In Folge kann sich die Erregung transsynaptisch zu weiteren Neuronenpopulationen ausbreiten, wobei exzitatorische sowie inhibitorische postsynaptische Potenziale (EPSP und IPSP) ausgelöst werden können, die die neuronale Erregung im stimulierten Areal modulieren (Siebner & Ziemann, 2007).

Bei der TMS ist insbesondere die begrenzte Tiefenwirkung des Verfahrens zu berücksichtigen, die erklärt, weshalb nur oberflächliche Gehirnstrukturen direkt stimuliert werden können und tieferliegende Areale, wie z. B. der Thalamus und die Basalganglien, nicht auf direktem Weg durch Stimulation erreicht werden können (Siebner & Ziemann, 2007). Die maximale Tiefenreichweite der TMS liegt zwischen etwa 1-6 cm und kann grundsätzlich mit zunehmender Reizintensität und Spulengröße gesteigert werden (Weyh & Siebner, 2007)

Es wird zwischen Stimulatoren verschiedener Pulsformen unterschieden, wie z. B. zwischen mono- und biphasischen sowie repetitiven Magnetstimulatoren (Casula et al., 2013; Weyh & Siebner, 2007). Bei der *repetitiven Magnetstimulation (rTMS)* werden ganze Serien von Stimulationspulsen in kurzen Zeitintervallen wiederholt abgegeben (Casula et al., 2013; Weyh & Siebner, 2007). Bei Frequenzen über 1 Hz (meist zwischen 5-50 Hz) wird von hochfrequenter rTMS gesprochen, bei langsamen Wiederholungsraten von etwa 1 Hz von niedrigfrequenter Stimulation (Casula et al., 2013; N. Lang & Siebner, 2007; Rossi et al., 2009). Abhängig von der Stimulationsfrequenz sind unterschiedliche Effekte auf die kortikale Erregbarkeit zu verzeichnen, so hat die hochfrequente Stimulation einen bahnenden Effekt, wohingegen eine niedrigfrequente Stimulation einen inhibierenden Effekt hat (Casula et al., 2013; N. Lang & Siebner, 2007).

Ein spezifisches Protokoll, bei welchem wiederkehrende Reizsalven verabreicht werden, ist die *Theta-Burst-Stimulation (TBS)*. Hierbei werden wiederholt nach 200ms jeweils Salven aus drei Pulsen verabreicht bei einem fixen Interstimulusintervall von 20ms. Wird wie bei der sogenannten kontinuierlichen TBS (engl. *continuous TBS*, *cTBS*) die Stimulation als kontinuierliche Pulsserie verabreicht, hat dies einen hemmenden Effekt (Y.-Z. Huang et al., 2005; N. Lang & Siebner, 2007). Wird die Pulsserie hingegen wie bei der intermittierenden TBS (engl. *intermittend TBS*, *iTBS*) mit repetitiven Unterbrechungen von einigen Sekunden appliziert, hat dies einen bahnenden Effekt (Y.-Z. Huang et al., 2005; N. Lang & Siebner, 2007).

Bedingt durch die begrenzte Fokalität der rTMS moduliert diese ganze Neuronenverbände in einem stimulierten Hirnareal, wobei bestimmte Regionen präferiert stimuliert werden, was anschließend durch eine transsynaptische Erregungsfortleitung auch assoziierte Hirnareale beeinflussen kann (N. Lang & Siebner, 2007).

Als neuronales Korrelat der rTMS werden Prozesse einer anhaltenden Beeinflussung der synaptischen Übertragung in Betracht gezogen, wobei Bahnung durch Langzeitpotenzierung (engl. *long-term potentiation*, *LTP*) und Hemmung durch Langzeitdepression (engl. *long-term depression*, *LTD*) erklärbar wird (N. Lang & Siebner, 2007).

Da Effekte der rTMS bis zu mehrere Stunden anhalten können, wird das Verfahren bevorzugt in der Kognitionsforschung (Casula et al., 2013; Cohen et al., 1997; N. Lang & Siebner, 2007) sowie zur Therapie von Erkrankungen im neuropsychiatrischen Bereich (Casula et al., 2013; N. Lang & Siebner, 2007), unter anderem für Depression (Fitzgerald et al., 2009; George et al., 2013; Gross et al., 2007; Padberg, 2002), Morbus Parkinson (G. Koch et al., 2005; Lomarev et al., 2006) und Epilepsie (Kinoshita et al., 2005; Sun et al., 2011) angewandt.

Zur Sicherstellung, dass die durch TMS evozierten Aktionspotenziale tatsächlich kurzzeitig messbare Veränderungen hervorrufen, wird vor Beginn eines Stimulationsexperimentes eine individuelle *kortikale Erregbarkeitsschwelle* definiert, was in der Regel durch die Anpassung der Stimulationsintensität an die *motorische Ruheschwelle* der einzelnen Versuchsperson erfolgt (Awiszus & Feistner, 2007). Die Ruheschwelle wird wiederum bestimmt, indem mittels Elektromyografie (EMG) in einem Zielmuskel messbare, motorisch evozierte Potenziale (MEPs) mit der Spule ausgelöst werden. Dabei wird zuvor eine kortikale Erregungsschwelle definiert, bei deren Überschreiten von einem sicheren Eintreten einer TMS-induzierten Veränderung ausgegangen wird (Awiszus & Feistner, 2007).

Die motorische Schwelle kann bestimmt werden, indem MEPs an einem Muskel der Hand, beispielsweise am *M. interosseus dorsalis manus I* (Ferbert, 2007) der nicht dominanten Hand abgeleitet werden (Awiszus & Feistner, 2007; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Entsprechend der Leitlinien der *International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)* erfolgt die Suche einer Position auf der Schädeloberfläche, an welcher ein überschwelliger TMS-Puls ein MEP mit höchster Amplitude und geringster Latenz auslöst (engl. *motor hot spot*) (Kaelin-Lang, 2007; Oberman & Pascual-Leone, 2009).

Nach Identifikation des Hot Spots wird anschließend die Stimulationsintensität solange schrittweise reduziert, bis noch in 50% der Durchläufe MEPs vorhanden sind (z. B. wenn in 5 von 10 Durchgängen MEPs > 100 µV registriert werden) (Oberman & Pascual-Leone, 2009). Die dabei erforderliche Stimulusstärke des Geräts wird hierbei als *motorische Ruheschwelle* definiert (Awiszus & Feistner, 2007; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016; Rossini et al., 1999, 2015). Hieran angepasst wird die eigentliche cTBS- Stimulationsintensität, indem, wie in vielen Studien beschrieben, z. B. 80% der Intensität der motorischen Ruheschwelle zur

Stimulation herangezogen werden (Lotze et al., 2003; Quartarone et al., 2006; Vallesi et al., 2007).

Zum Nachweis spezifischer Effekte der TMS wird in der Regel eine Kontroll-/Placebostimulation über dem Zielareal durchgeführt, welche jedoch ohne stimulierenden Effekt ist (engl. *sham stimulation*) (Baudewig & Bestmann, 2007; Peller & Siebner, 2007). Alternativ kann als Kontrollareal eine weitere Gehirnregion effektiv stimuliert werden, welche nicht relevant für den erforschten Prozess ist (Baudewig & Bestmann, 2007).

Obwohl die TMS bei gesunden Personen als nebenwirkungsarme Methode erachtet wird, besteht bei der rTMS ein erhöhtes Risiko für einen epileptischen Anfall. Bei Beachtung von Grenzwerten zu Impulsanzahl, Intensität und Frequenz sowie unter Berücksichtigung von Kontraindikationen (unter anderem erhöhte Anfallsbereitschaft, Schwangerschaft, elektronische Implantate, intrakranielle Metallteile) gilt das Verfahren jedoch noch als sicher (Pascual-Leone et al., 1993; W. Paulus & Siebner, 2007; Wassermann, 1998). Dennoch sollte während der Stimulation stets medizinisches Personal anwesend sein (W. Paulus & Siebner, 2007).

Als kurzfristige Nebenwirkungen der rTMS können Spannungskopfschmerzen auftreten, langfristige Nebenwirkungen sind bislang nicht bekannt (W. Paulus & Siebner, 2007). Hinsichtlich cTBS wurde bislang lediglich eine Studie veröffentlicht, die die Induktion eines epileptischen Anfalls nach Stimulation des motorischen Kortex berichtete, wobei der Proband zuvor einen Transatlantikflug absolviert hatte (Oberman & Pascual-Leone, 2009). Systematische Untersuchungen zum Anfallsrisiko in Abhängigkeit des Stimulationsprotokolls sind mir bislang nicht bekannt. In einer Studie von Y.-Z. Huang et al. (2005) berichteten Probanden über keinerlei Nebenwirkungen.

Studien, welche mit Hilfe von TMS die Körperwahrnehmung untersuchten, sind meines Wissens zum jetzigen Zeitpunkt rar. Kammers et al. (2009), die eine Körperillusion (engl. *rubber hand illusion*, *RHI*) erzeugten, bei welcher Versuchspersonen eine Gummihand als zum eigenen Körper zugehörig erlebten, konnten bei niedrigfrequenter rTMS über dem inferioren, posterioren Parietallappen eine unmittelbar abgeschwächte RHI nachweisen.

Im Bereich der Essstörungen zeigte sich bei BN eine Verminderung des Verlangens, zu Essen sowie eine Reduktion der Binge-Eating-Symptomatik nach rTMS-Stimulation des DLPFC (Claudino et al., 2011; Sutoh et al., 2016; van den Eynde et al., 2010), wobei ein Gegenbefund dieses Ergebnis nicht bestätigen konnte (Walpoth et al., 2008). Zudem wurde eine Symptomreduktion von Binge-Eating und selbstinduziertem Erbrechen bei AN und BN durch rTMS des DMPFC nachgewiesen, wobei sich damit einhergehend eine erhöhte Konnektivität im frontostriatalen Netzwerk zeigte, bestehend aus DMPFC, Striatum und Insula (Dunlop et al., 2015). Weiterhin war bei rTMS des DLPFC bei Anorexie eine Reduktion des Gefühls, sich fett und voll zu empfinden sowie eine Reduktion von Angst feststellbar (McClelland, Kekic, Campbell & Schmidt, 2016; van den Eynde, Guillaume et al., 2013).

TMS- und cTBS-Stimulationen des somatosensorischen Kortex weisen auf die Relevanz dieses Areals für taktile und propriozeptive Repräsentationen sowie für Embodimentprozesse hin (Fiorio & Haggard, 2005; Goldsworthy et al., 2012; Hannula et al., 2005; Pitcher et al., 2008; Valchev et al., 2017). Entsprechend meines Wissens existieren bislang keine Studien, die mit Hilfe von TMS des somatosensorischen Kortex oder der Insula interozeptive Prozesse untersuchten.

Auch durch Anwendung der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*, *tDCS*) lassen sich die kortikale Erregbarkeit sowie die neuronale Aktivität noninvasiv modulieren (Nitsche & Paulus, 2007). Obwohl Sagliano et al. (2019) keine Verbesserung der kardialen IAcc im Herzwahrnehmungstest nach tDCS-Stimulation von linker und rechter Insula nachweisen konnten, interpretierten die Autoren diesen Befund aufgrund einer signifikanten Erhöhung der IAcc in der Sham-Bedingung im Sinne eines reduzierten Übungseffektes der IAcc durch Insula-Stimulation.

Auch konnten mittels TMS Hirnareale identifiziert werden, die an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind, wie z. B. das frontoparietale Operculum, der DLPFC und der mediale präfrontale Kortex (Lantrip et al., 2017; Mattavelli et al., 2011; van Rijn et al., 2005). In klinischen Stichproben verbesserten sich zudem beispielsweise die Emotionserkennung bei Schizophrenie (Wölwer et al., 2014) sowie die Symptomschwere bei majorer Depression (George et al., 2000; Perera et al., 2016; Slotema et al., 2010). Studien, die die Veränderung

emotionaler Prozesse durch TMS-Stimulation interozeptiver Netzwerke untersuchten, sind mir bislang nicht bekannt.

1.5 Ziele des Promotionsprojektes

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht die Untersuchung neuronaler Substrate an der Schnittstelle von Interozeption, Emotion und Körperbild. Die Darlegung des theoretischen Hintergrundes weist auf eine Forschungslücke hinsichtlich der Identifikation zentralnervöser Marker von interozeptiven Prozessen für die Entwicklungsphase der Adoleszenz hin. Entsprechend wurde in **Studie I** die Bedeutung des HEP als neuronaler Index der automatischen interozeptiven Verarbeitung bei Jugendlichen näher erforscht.

Zudem sind mir zum jetzigen Zeitpunkt keine Studien bekannt, die kausale Schlussfolgerungen zu Funktionen spezifischer Gehirnstrukturen für sowohl interozeptive als auch emotionale Prozesse erlauben. Entsprechend wurde in **Studie II** und in **Studie III** die Relevanz der Insula sowie des somatosensorischen Kortex für Interozeption und Emotion mit Hilfe von TMS, ergänzt durch ereigniskorrelierte Potenziale (HEP, N2, P3), untersucht.

Als psychopathologische Stichprobe mit Beeinträchtigungen affektiv-interozeptiver Prozesse wurden Essstörungen näher beschrieben (siehe Kap. 1.2.5). Aufgrund einer raren Studienlage zur neuronalen Verarbeitung emotionaler, körperbezogener Stimuli wurde in **Studie IV** die kognitiv-affektive Verarbeitung von Körperbildern anhand von ereigniskorrelierten Potenzialen bei Bulimia nervosa untersucht. Neben einem Schwerpunkt auf die neurowissenschaftlichen Verfahren EEG und TMS folgt die vorliegende Arbeit durch eine Diversität behavioraler und subjektiver Methoden zur Untersuchung verschiedener interozeptiver Dimensionen und Modalitäten einem Multimethodenansatz. *Abbildung 12* stellt die untersuchten Parameter sowie Stichproben der vorliegenden Dissertation im Überblick dar.

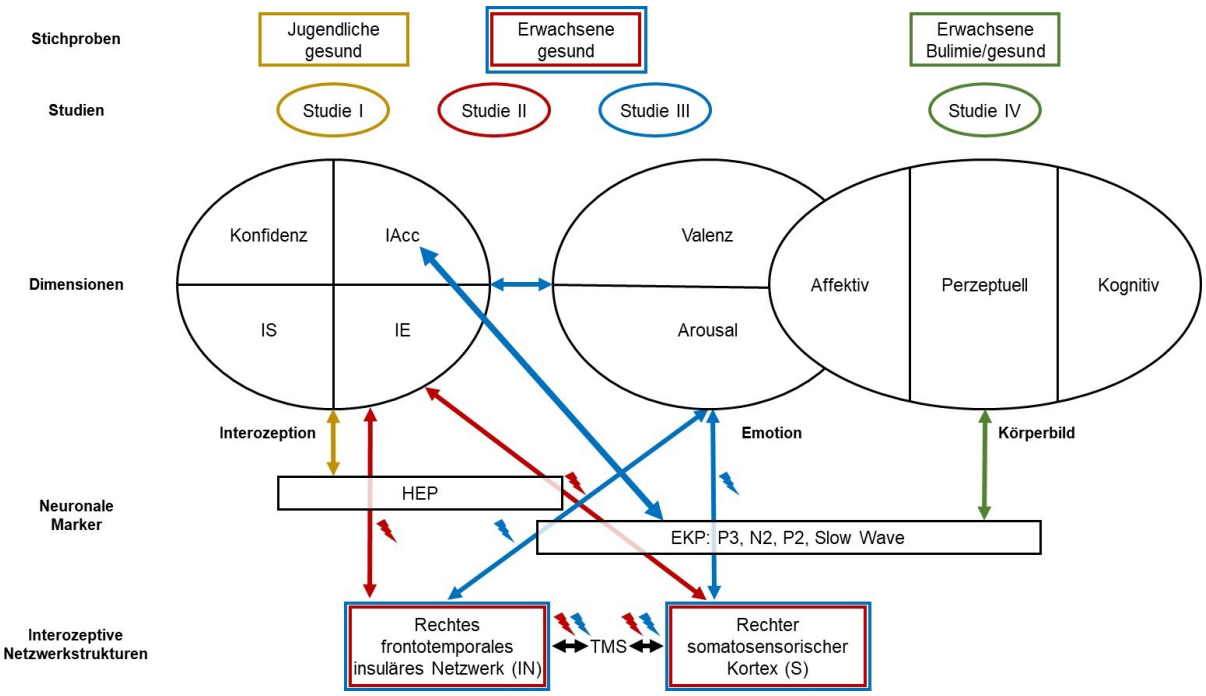


Abbildung 12. Überblick über Parameter und Stichproben der Promotionsarbeit.

Anmerkung: Visualisiert sind jeweils die Studien der vorliegenden Promotionsarbeit (Studie I: gelbe Farbkennzeichnung, Studie II: rote Farbkennzeichnung, Studie III: blaue Farbkennzeichnung, Studie IV: grüne Farbkennzeichnung) mit zugehörigen Stichproben, untersuchten Dimensionen (Dimension Interozeption: IAcc = Interozeptive Akkuranz, IE = interozeptive emotionale Evaluation, IS = interozeptive Sensibilität, Konfidenz; Dimension Emotion: Valenz- und Arousalratings emotionaler Bilder; Dimension Körperbild: Affektive Ratings von Valenz und Arousal von Körperbildern, perzeptuell: Gewichtseinschätzungen von Körperbildern, kognitiv: Einschätzungen im Eating Disorder Inventory-2, EDI-2) und neuronalen Markern (HEP = herzschlagevoziertes Potenzial, EKP = ereigniskorreliertes Potenzial) sowie mit interozeptiven Netzwerkstrukturen (IN = rechtes frontotemporales insuläres Netzwerk, S = rechter somatosensorischer Kortex), die durch TMS (transkranielle Magnetstimulation) stimuliert wurden. Pfeile stellen vermutete Zusammenhänge dar, die in den Studien I-IV überprüft wurden. Das Blitzsymbol visualisiert erwartete Beeinträchtigungen durch das inhibierende TMS-Stimulationsprotokoll. Pfeile mit dem Blitzsymbol stellen angenommene Beeinträchtigungen interozeptiver und emotionaler Dimensionen sowie

neuronaler Marker dar, die mit einer Inhibition interozeptiver Netzwerkstrukturen einhergehen. Eigene Darstellung, lizensiert unter CC BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.de

2. Empirische Studien

Im folgenden Kapitel sollen die vier Studien der vorliegenden Promotionsarbeit zusammengefasst werden, wobei die wesentlichen Punkte zu theoretischen Grundlagen, Methodik, Ergebnissen und Fazit vorgestellt werden. *Tabelle 1* fasst die Studien im Überblick zusammen.

Tabelle 1. Überblick über die Studien der Promotionsarbeit.

	Studie I	**Studie II**	**Studie III**	**Studie IV**
Titel	Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents	Changes in interoceptive processes following brain stimulation	Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS	Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa
Autoren	S. Mai, C. K. Wong, E. Georgiou, O. Pollatos	O. Pollatos, B.M. Herbert, S. Mai, T. Kammer	S. Mai, J. Braun, V. Probst, T. Kammer, O. Pollatos	S. Mai, K. Gramann, B. M. Herbert, H. C. Friederich, P. Warschburger, O. Pollatos
Publikations-jahr	2018	2016	2019	2015
Journal	Biological Psychology	Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	Neuroscience	Biological Psychology
Stichprobe	N = 46 Jugendliche, gesund	N = 18 Männer, gesund	N = 18 Männer, gesund	n1 = 20 (BN) n2 = 20 (KG)
Methoden	• Herzwahrneh-mungstest (IAcc) • Subjektive Ratings: IS • EEG: HEP	• Herzwahrneh-mungstest/ Atemtest (IAcc) • Subjektive Ratings: IS, IE • EEG: HEP	• Herzwahrneh-mungstest/ Atemtest (IAcc) • Subjektive Ratings: Valenz, Arousal • EEG: N2, P3	• Subjektive Ratings: Gewicht, Valenz, Arousal, EDI-2 • EEG/EKPs: N170, P2, N2, P3, Slow wave

		• TMS: cTBS (IN, S)	• TMS: cTBS (IN, S)	
Haupt-ergebnis	• Positive Assoziation HEP Herzwahrnehmung & IAcc • Keine Assoziation HEP & IS	• IN: ↓ kardiale/ respiratorische IAcc, ↓ kardiale/ respiratorische IS (Konfidenz), ↓ HEP, ↑ IS, ↑ kardiale IE (Angst) • S: ↓ kardiale IAcc, ↑ IS, Positive Assoziation kardiale & respiratorische IAcc	• IN: ↓ Valenz positive IAPS, ↑ Valenz negative IAPS, negative Assoziation respiratorische IAcc & Valenz positive IAPS, positive Assoziation respiratorische IAcc & P3, Positive Assoziation Δ kardiale IAcc & Δ Arousal • S: ↑ Valenz negative IAPS; positive IAPS: ↑ N2, ↓ P3, positive Assoziation kardiale IAcc & P3, Positive Assoziation Δ kardiale IAcc & Δ P3	• BN: untergewichtig: ↑ Valenz, ↑ Slow wave; übergewichtig: ↑ Arousal, ↑ Gewicht, ↑ P2, Positive Assoziation P2 & EDI-2- Skalen • KG: untergewichtig: ↑ N2, ↑Slow wave; Über-/normalgewichtig: ↑ P3

Anmerkung: BN = Patientinnen mit Bulimia nervosa, cTBS = kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation, EDI-2 = Eating Disorder Inventory-2, EEG = Elektroenzephalogramm, EKPs = Ereigniskorrelierte Potenziale (z.B. N170, N2, P2, P3, Slow wave), HEP = Herzschlagevoziertes Potenzial, IAcc = Interozeptive Akkuranz, IE = Interozeptive emotionale Evaluation, IN = rechtes frontotemporales insuläres Netzwerk, IS = Interozeptive Sensibilität, KG = Kontrollgruppe, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation, S = rechter somatosensorischer Kortex, TMS = transkranielle Magnetstimulation.

2.1 Das HEP als Index der interozeptiven Verarbeitung bei Jugendlichen (Studie I)

Studie I: Mai, S., Wong, C. K., Georgiou, E., & Pollatos, O. (2018). Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents. *Biological Psychology*, *137*, 24-33. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007

2.1.1 Theoretische Grundlagen

Die Adoleszenz stellt eine Entwicklungsphase von erhöhter Vulnerabilität dar, bedingt durch Reifungs- sowie Umbauprozesse des Gehirns (Feinberg & Campbell, 2010; Konrad et al., 2013; Steinberg, 2005). Entsprechend werden für dieses Zeitfenster erhöhte Wahrscheinlichkeiten für Auftreten und Beginn psychischer Erkrankungen, unter anderem von Angst- und Essstörungen sowie affektiver Störungen berichtet (Costello et al., 2003; Kessler et al., 2007; Klump, 2013; McLaughlin et al., 2011; J. Murphy et al., 2017; Patton & Viner, 2007; Paus et al., 2008; Reardon et al., 2009). Verminderte interozeptive Fähigkeiten werden bei Jugendlichen als ein möglicher Risikofaktor für Psychopathologien angenommen (J. Murphy et al., 2017), wobei eine beeinträchtigte IAcc und eine veränderte Aktivierung der Insula mit Einschränkungen der physischen und mentalen Gesundheit assoziiert waren (Berk et al., 2015; Delgado-Rico et al., 2013; Mata et al., 2015; Migliorini et al., 2013; J. Murphy et al., 2017) (siehe ausführlich Kap. 1.1.3).

Das HEP stellt einen Marker der automatischen Verarbeitung des Herzschlages im Gehirn dar (Canales-Johnson et al., 2015; Gentsch et al., 2019; Park & Tallon-Baudry, 2014; Schandry & Montoya, 1996). Zudem sind HEP-Amplituden mit interindividuellen Unterschieden in der kardialen IAcc assoziiert, was sich in Zusammenhängen höherer HEPs mit einer höheren IAcc zeigte (Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004). Die Dimension der IS war hingegen nur partiell mit der Ausprägung der HEP-Amplituden assoziiert (Grabauskaitė et al., 2017).

Weiterhin werden HEP-Amplituden durch verschiedene psychologische und physiologische Parameter moduliert, unter anderem durch Aufmerksamkeit und Motivation (García-Cordero et al., 2017; Montoya et al., 1993; Petzschner et al., 2019; Schandry & Montoya, 1996; Yuan

et al., 2007), durch Hunger (A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015) und durch Stress (A. Schulz, Strelzyk et al., 2013).

Während bei Erwachsenen HEP-Amplituden zur Erforschung der interozeptiven und emotionalen Verarbeitung in zahlreichen Studien berücksichtigt wurden (siehe Kap. 1.3.1), liegen meines Wissens zum jetzigen Zeitpunkt lediglich zwei Studien vor, die HEPs bei Kindern untersuchten, wobei jeweils HEPs während des Schlafs registriert wurden (Baumert et al., 2015; Immanuel et al., 2014). Studien an Jugendlichen konnten nicht identifiziert werden.

Entsprechend war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, das HEP als neuronalen Marker der automatischen interozeptiven Verarbeitung bei Jugendlichen zu untersuchen, sowie Assoziationen des HEP mit verschiedenen interozeptiven Dimensionen zu erforschen. Vor dem Hintergrund positiver Befunde dieser Studie wäre für weitere Forschung denkbar, die Relevanz des HEP bei Jugendlichen als Indikator für potentiell beeinträchtigte interozeptive Verarbeitungsprozesse zu erforschen, ähnlich wie dies bereits im sub(klinischen) Bereich mit Erwachsenen erfolgte (Judah et al., 2018; Müller et al., 2015; Pang et al., 2019; A. Schulz, Köster et al., 2015; Terhaar et al., 2012).

Basierend auf Studien mit Erwachsenen (Baranauskas et al., 2017; Garfinkel et al., 2015; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015) wurden folgende Hypothesen für die vorliegende Studie abgeleitet:

1. Bei Jugendlichen manifestieren sich HEPs mit maximalen Amplitudenausprägungen über frontalen und frontozentralen Elektroden sowohl in einer Ruhebedingung als auch in einer Herzwahrnehmungsbedingung.
2. Es treten höhere HEP-Amplituden während des Herzwahrnehmungstests im Vergleich zur Ruhebedingung auf.
3. Es sind positive Assoziationen zwischen der HEP-Amplituden während des Herzwahrnehmungstests und der kardialen IAcc feststellbar, wohingegen sich keine solchen Assoziationen für HEP-Amplituden der Ruhebedingung zeigen.
4. Es ist kein Zusammenhang zwischen der IS und HEP-Amplituden in der Herzwahrnehmungsbedingung beobachtbar.
5. Es zeigen sich keine Assoziationen der Dimensionen IAcc und IS.

2.1.2 Methode

Die Stichprobe bestand aus insgesamt N = 46 Jugendlichen (24 weiblich, 22 männlich) im Alter von 12-17 Jahren (*M* = 14.2, *SD* = 1.6). Alle Probanden waren gesund und ohne Herzerkrankungen, körperliche, neurologische oder psychische Erkrankungen und nahmen keine Medikamente ein.

Während der gesamten Dauer des Experiments wurden ein EEG, ein EKG und ein Elektrookulogramm (EOG) aufgezeichnet. Nach Anbringung aktiver EEG- (62 Kanäle), EKG- und EOG-Silber-Silberchlorid-Elektroden (*Easy Cap*, *Falk Minow*) in einer schallisolierten Kabine erfolgte zu Beginn des Experimentes eine Ruhebedingung, während derer für einen Zeitraum von fünf Minuten der Herzschlag, Augenbewegungen sowie EEG-Signale in Ruhe aufgezeichnet wurden, wobei der Proband eine entspannte Sitzposition einnahm und die Augen schließen durfte.

Anschließend wurde ein Herzwahrnehmungstest nach Schandry (1981) durchgeführt, der vier Zählintervalle (25, 35, 45, 60s) beinhaltete sowie einen vorausgehenden Probedurchgang mit einer 10s-Übungsperiode. Die Berechnung der kardialen *IAcc* erfolgte entsprechend der beschriebenen Transformation (Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos & Schandry, 2004) (siehe Kap. 1.1.2).

Nach Abschluss des Herzwahrnehmungstests wurden die Probanden anhand einer 10-stufigen Skala mit den Endpunkten *gar keine Sicherheit* und *völlige Sicherheit* um eine subjektive Einschätzung ihrer empfundenen Sicherheit hinsichtlich der Akkuranz ihrer Herzschlagwahrnehmung gebeten, was als Maß der IS (Konfidenz) herangezogen wurde (Garfinkel et al., 2015). *Abbildung 13* stellt den experimentellen Ablauf grafisch dar.

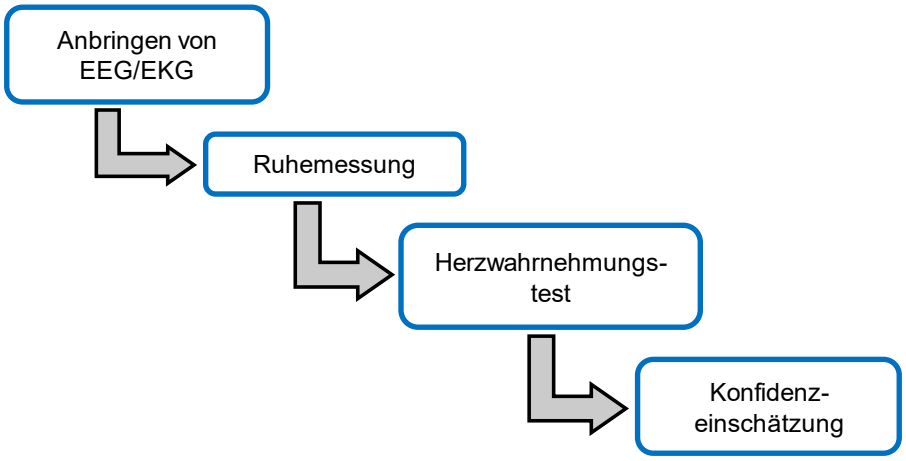


Abbildung 13. Experimenteller Ablauf von Studie I.

Anmerkung: EEG = Elektroenzephalogramm, EKG = Elektrokardiogramm. Own creation based on *Biological Psychology*, *137*, S. Mai, C. K. Wong, E. Georgiou & O. Pollatos, 2018, Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents, p. 24-33, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007.

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte mit der Software *Brain Vision Analyzer 2.1* (Brain Products, Deutschland). Wie bereits in Vorarbeiten beschrieben, erfolgte die Durchführung einer ICA zur bestmöglichen Eliminierung des CFA aus den EEG-Daten (Luft & Bhattacharya, 2015; Park et al., 2014; Sel et al., 2017; Terhaar et al., 2012). Zur Auswertung der HEP-Amplituden erfolgte eine Segmentierung und Mittelung basierend auf der R-Zacke des Herzschlages als Triggersignal (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004) (siehe Kap. 1.3.1).

2.1.3 Ergebnisse

Es waren für beide Bedingungen HEP-Amplituden mit maximaler Ausprägung identifizierbar. Diese zeigten sich als Positivierung im Zeitfenster 360-500ms nach Darbietung der R-Zacke (siehe *Abbildung 14*). Das HEP wies wie erwartet höchste Ausprägungen während der Herzwahrnehmung über frontozentralen Elektroden auf, wobei dies lediglich deskriptiv, nicht statistisch signifikant bestätigt wurde.

Während der *Ruhebedingung* zeigte sich eine Interaktion der Faktoren *Lateralität* und *Elektrodencluster*, F (4.28, 192.79) = 2.49, $p < .05$, $\eta_p^2 = .05$. Es zeigten sich signifikant höhere HEP-Amplituden linkshemisphärisch für frontozentrale im Vergleich zu temporalen Elektrodenlokationen, t (45) = 2.32, $p < .05$, sowie signifikant höhere Amplituden für linkshemisphärische zentroparietale Elektroden im Vergleich zu temporalen Lokationen, t (45) = 2.10, $p < .05$. Zudem traten wie angenommen höhere HEP-Amplituden während der Herzwahrnehmung im Vergleich zur Ruhebedingung über frontozentralen und zentralen Elektrodenclustern auf, frontozentral: t (45) = 2.35, $p < .05$, $d = .48$, zentral: t (45) = 2.23, $p < .05$, $d = .40$ (siehe beispielhaft *Abbildung 14*).

Wie erwartet waren HEP-Amplituden über frontozentralen Clustern während der *Herzwahrnehmung* positiv assoziiert mit der kardialen IAcc ($r_s = .45$, $p < .01$), wobei signifikante Zusammenhänge sowohl für ein linkshemisphärisches ($r_s = .49$, $p = .001$) als auch für ein rechtshemisphärisches Cluster ($r_s = .31$, $p < .05$) gefunden wurden. Wie angenommen, zeigte sich keine Assoziation der HEP-Amplituden mit der kardialen IAcc für die Ruhebedingung (alle Cluster: $p > .05$). *Abbildung 14* veranschaulicht exemplarisch mittlere HEP-Amplituden für ausgewählte Personen mit hoher und niedriger IAcc für die Herzwahrnehmungs- und für die Ruhebedingung.

Auch die fehlende Assoziation des HEP mit der IS während der Herzwahrnehmungsbedingung (alle Cluster: $p > .05$) bestätigte die getroffenen Annahmen. Wie erwartet waren die Dimensionen IAcc und IS nicht miteinander assoziiert ($r_s = .16$, $p = .28$).

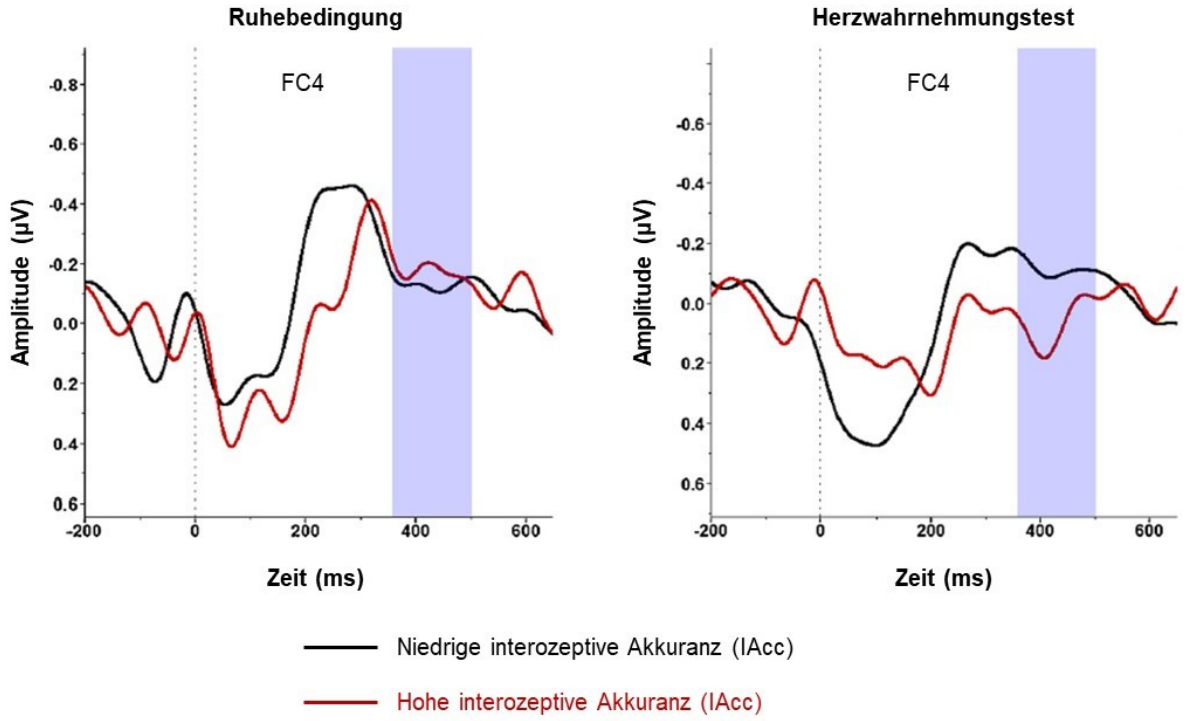


Abbildung 14. Herzschlagevozierte Potenziale (HEPs) für die Ruhebedingung und für den Herzwahrnehmungstest.

Anmerkung: Dargestellt sind Grand Averages der ICA-korrigierten HEP-Amplituden in µV für das Zeitfenster 360-500 ms. Die HEPs wurden bezüglich der R-Zacke als Trigger ausgewertet. Zu Zwecken der Visualisierung sind exemplarisch HEPs für ausgewählte Personen mit hoher (n = 10) und niedriger IAcc (n = 10) für Elektrode FC4 dargestellt. Reprinted from *Biological Psychology*, *137*, S. Mai, C. K. Wong, E. Georgiou & O. Pollatos, Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents, p. 29-30, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007. Copyright (2018) by Elsevier. Reprinted and translated with permission from Elsevier.

2.1.4 Implikationen

Die Ergebnisse bestätigen die Relevanz des HEP als neuronaler Marker für die automatische interozeptive Verarbeitung (Canales-Johnson et al., 2015; Park & Tallon-Baudry,

2014; Schandry & Montoya, 1996) erstmals bei Jugendlichen. Das HEP wies eine ähnliche Topografie wie bei Erwachsenen auf (Gentsch et al., 2019; Marshall et al., 2017; Pollatos & Schandry, 2004) und wurde entsprechend Befunden bei Erwachsenen durch die kardiale IAcc moduliert (Katkin et al., 1991; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004), nicht jedoch durch die IS.

Dies weist auf eine mögliche Unabhängigkeit der neuronalen Ebene der Interozeption von der subjektiven Ebene hin. Die Ergebnisse werden im Rahmen eines neu konzipierten Modells diskutiert (*MINP*) (Mai et al., 2018), welches neben verschiedenen Ebenen der Interozeption das HEP als neuronale Ebene interozeptiver Signalverarbeitung einschließt. In Folgestudien wäre eine Replikation vorliegender Befunde sowie die Überprüfung möglicher Assoziationen des HEP mit weiteren interozeptiven Dimensionen aufschlussreich. Zudem wäre die Untersuchung des HEP als Index für eine mögliche Vulnerabilität für psychische Pathologien denkbar.

2.2 Die Veränderung interozeptiver Prozesse durch rTMS (Studie II)

Studie II: Pollatos, O., Herbert, B. M., Mai, S., & Kammer, T. (2016). Changes in interoceptive processes following brain stimulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0016

2.2.1 Theoretische Grundlagen

Hinsichtlich der Verarbeitung interozeptiver Informationen im Gehirn wird ein interozeptives Netzwerk angenommen, welches sich aus verschiedenen Strukturen, wie z. B. dem PFC, der Insula, dem ACC, den somatosensorischen Kortizes und der Amygdala zusammensetzt (Critchley et al., 2004; Khalsa, Rudrauf, Feinstein & Tranel, 2009; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Pollatos & Herbert, 2018; Quadt et al., 2018) (siehe Kap. 1.1.4).

In verschiedenen bildgebenden Studien konnten Zusammenhänge zwischen der IAcc/IS und einer erhöhten Aktivierung im interozeptiven Netzwerk nachgewiesen werden (Critchley et al., 2004; Pollatos, Schandry et al., 2007; Stern et al., 2017). Auch bei Wahrnehmung respiratorischer Signale waren erhöhte Aktivierungen der Insula und assoziierter Strukturen

(unter anderem des ACC) feststellbar (Evans et al., 2002; Leupoldt et al., 2008). All diese Studien sind jedoch auf korrelative Ergebnisse beschränkt und erlauben keinerlei kausale Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Hirnregionen für interozeptive Prozesse. Entsprechend ist eine eindeutige Zuordnung von klaren Funktionalitäten der interozeptiven Wahrnehmung zu spezifischen Hirnregionen noch ausstehend (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016).

Die TMS stellt eine noninvasive Neurostimulationsmethode dar, die kausale Schlussfolgerungen zu Assoziationen von Gehirnstrukturen und Funktionen zulässt (Casula et al., 2013; Sack, 2006; van den Eynde et al., 2010; Wagner et al., 2009). Studien, die mit Hilfe von TMS Körperwahrnehmungsprozesse untersuchten, sind meines Wissens zum jetzigen Zeitpunkt rar. Diese beschränken sich auf die Reduktion des Erlebens einer Körperillusion bei hemmender Stimulation des Parietallappens (Claudino et al., 2011; Kammers et al., 2009) oder aber auf die Verringerung von Symptomen bei Essstörungen, wie z. B. des Verlangens, zu Essen und von wahrgenommenem Völlegefühl, wobei hier jeweils der PFC stimuliert wurde (Claudino et al., 2011; Dunlop et al., 2015; McClelland, Kekic, Campbell & Schmidt, 2016; Sutoh et al., 2016; van den Eynde et al., 2010; van den Eynde, Guillaume et al., 2013).

Je nach Stimulationsprotokoll hat die TMS einen erregenden oder hemmenden Effekt (Casula et al., 2013; N. Lang & Siebner, 2007). So konnte zum Beispiel bei Verwendung eines hemmenden cTBS-Protokolls eine verminderte Erregbarkeit des primären motorischen Kortex nachgewiesen werden (Y.-Z. Huang et al., 2005). Ausgehend von Befunden verminderter IAcc bei Schädigung der Insula (Ronchi et al., 2015; Terasawa et al., 2015), war es Ziel der vorliegenden Studie, durch Hemmung von Strukturen des interozeptiven Netzwerkes mittels TMS eine erwartete Beeinträchtigung verschiedener interozeptiver Dimensionen zu überprüfen und somit mögliche kausale Schlussfolgerungen hinsichtlich der Funktionalität neuronaler interozeptiver Strukturen zu ziehen. Als neuronaler Indikator interozeptiver Signalverarbeitung wurde zusätzlich eine Abschwächung des HEP überprüft.

Es wurden folgende Annahmen formuliert:

1. Nach cTBS des rechten somatosensorischen sowie des rechten anterioren insulären Kortex ist eine Reduktion der IAcc beobachtbar.

2. In Folge von cTBS des rechten somatosensorischen sowie des rechten anterioren insulären Kortex tritt eine Abschwächung der HEP-Amplitude auf.
3. Nach cTBS des rechten anterioren insulären Kortex sind Veränderungen der IE feststellbar. Ein solcher Effekt tritt nicht bei cTBS des somatosensorischen Kortex auf.
4. In Folge von cTBS des rechten anterioren insulären Kortex tritt eine Modulation der IS auf.
5. Explorativ: Überprüfung eines möglichen Effektes von cTBS des rechten somatosensorischen sowie des rechten anterioren insulären Kortex auf die Konfidenzeinschätzung (IS).

2.2.2 Methode

In der Studie wurden N = 18 männliche Studierende der Universität Ulm untersucht mit einem Durchschnittsalter von 23.9 Jahren (*SD* = 2.9). Entsprechend der Anamnesefragebögen waren alle Probanden gesund und hatten keine Gehirnverletzung, keine psychiatrische oder neurologische Erkrankung, keine somatische Erkrankung und nahmen keine Medikamente ein. Zudem waren alle Probanden rechtshändig.

Jeder Proband wurde zu drei verschiedenen Messterminen mit TMS behandelt, wobei zu zwei Messzeitpunkten jeweils Areale des interozeptiven Netzwerkes (rechte anteriore Insula, rechter somatosensorischer Kortex) stimuliert wurden und zu einem weiteren Messzeitpunkt der okzipitale Kortex als sogenannte Sham-/Kontrollbedingung stimuliert wurde (Karim et al., 2007), da diese Region nicht für interozeptive Prozesse relevant zu sein scheint (Kammer, 2007; Kirschbaum, 2008).

Die Reihenfolge der Stimulationslokationen zu den einzelnen Messzeitpunkten erfolgte bei allen Probanden randomisiert und ohne deren Wissen hinsichtlich der Auswahl des stimulierten Areals. Die einzelnen Messzeitpunkte beinhalteten entsprechend des Messwiederholungsdesigns identische Stimulationsprotokolle. Zwischen den insgesamt drei Messzeitpunkten lagen mindestens mehrere Tage zeitlicher Abstand und maximal eine Woche, um anhaltende Nacheffekte vorangehender TMS-Sitzungen zu minimieren (Casula et al., 2013; Cohen et al., 1997; N. Lang & Siebner, 2007).

Zum jeweils ersten Messzeitpunkt erfolgte bei jedem Probanden die Bestimmung der motorischen Schwelle, um nachfolgend die Stimulationsintensität des TMS-Gerätes an die individuelle kortikale Reizschwelle anzupassen (Awiszus & Feistner, 2007). Die motorische Schwellenbestimmung erfolgte entsprechend des beschriebenen Vorgehens in Kap. 1.3.3. durch Provokation von MEPs über dem ersten dorsalen Musculus interrosseus der nicht dominanten Hand (Awiszus & Feistner, 2007; Oberman & Pascual-Leone, 2009; Rossini et al., 1999, 2015). Für die anschließende Stimulation wurde ein gängiges Kriterium von 80% der Intensität der motorischen Schwelle herangezogen (Lotze et al., 2003; Quartarone et al., 2006; Vallesi et al., 2007). Die entsprechende individuelle Stimulationsintensität wurde anschließend für alle Stimulationen zu jedem der drei Messzeitpunkte verwendet.

Die Kopfpositionen der Spule für die drei Stimulationsregionen wurden anhand von Elektrodenpositionen unter Verwendung des 10-20-Systems (Jäncke, 2005) in Verbindung mit einer TMS Neuronavigation (*Power Mag View*) anhand eines standardisierten MRI Scans definiert (Herwig & Schönfeldt-Lecuona, 2007). *Abbildung 15* veranschaulicht die anatomischen Details der gewählten Stimulationslokationen (Mai et al., 2019; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016).

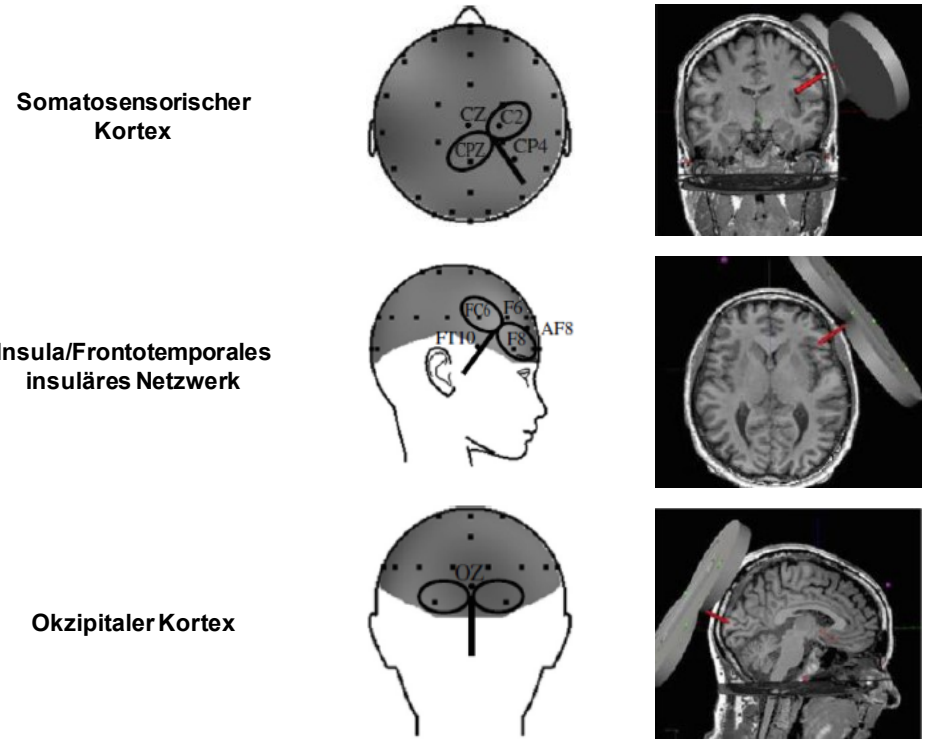


Abbildung 15. Anatomische Details der TMS-Stimulationslokationen.

Anmerkung: Visualisiert sind die Ziellokationen der TMS-Stimulation. Die linke Spalte stellt die Stimulationslokationen anhand von Elektrodenpositionen des 10-20-EEG-Systems dar. Die rechte Spalte veranschaulicht anatomische Details der Zielregionen anhand von strukturellen MRT-Scans. AF8, C2, CP4, CPZ, CZ, F6, F8, FC6, FT10, OZ = Elektrodenpositionen. Reprinted, adapted and translated in agreement with the terms and conditions of the standard licence to publish of the Royal Society (2016). Reprinted, adapted and translated from *Philosophical Transactions of the Royal Society B, 371*: 20160016. Pollatos O., Herbert B. M., Mai S., Kammer T. 2016. Changes in interoceptive processes following brain stimulation, p. 4 (http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0016).

Zu Beginn jeder experimentellen Sitzung füllten die Versuchspersonen verschiedene State-Fragebögen aus (siehe Mai et al., 2019), wie beispielsweise den *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory*, *STAI* (Spielberger et al., 1983) sowie die Kurzform des *Profiles of Mood States*, *POMS*, (Albani et al., 2005; Grulke et al., 2006), auf welche unter anderem erneut an

späterer Stelle eingegangen wird (siehe Kap. 3.3.1). Anschließend erfolgte eine fünfminütige Ruhemessung, währenddessen ein EKG, EEG (32 Kanäle) und ein EOG aufgezeichnet wurden. In Folge füllten die Probanden einen *State-Fragebogen zur Interozeptiven Bewusstheit* von Körpersignalen aus (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016), welcher als Maß für die IS herangezogen wurde (siehe Kap. 1.1.2). Danach erfolgte die TMS-Stimulation einer randomisiert ausgewählten Lokation (insulärer Kortex oder somatosensorischer Kortex oder okzipitaler Kortex), wobei ein cTBS-Protokoll verwendet wurde aus 600 Pulsen, die für einen Zeitraum von 40s verabreicht wurden mit einer Frequenz von 5 Hz. Dies entspricht einem inhibierenden Protokoll (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016).

Nach der Stimulation füllten die Probanden erneut den *State-Fragebogen zur Interozeptiven Bewusstheit* aus. Anschließend wurde ein Herzwahrnehmungstest nach Schandry (1981) durchgeführt, bestehend aus vier Intervallen (25, 45, 35, 60s) und einem Probedurchlauf mit einem Intervall von 15s, währenddessen simultan ein EEG für spätere HEP-Analysen aufgezeichnet wurde. Nach jedem einzelnen Durchgang wurden die Probanden um eine subjektive Konfidenzeinschätzung hinsichtlich der Sicherheit ihrer Akkuranz der interozeptiven Signalwahrnehmung anhand einer 9-Punkt-Likert-Skala mit den Endpunkten *gar keine Sicherheit* und *völlige Sicherheit* (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016) gebeten. Nach Beendigung der vier Herzwahrnehmungsdurchgänge wurden die Probanden um eine interozeptive Evaluation ihrer wahrgenommenen Emotionen während der Herzwahrnehmungsaufgabe gebeten, wobei sie Valenz, Arousal und Angst anhand einer 9-stufigen SAM-Skala bewerteten.

Anschließend absolvierten die Probanden einen Atemwiderstandstest mit initialen Probedurchgängen, welcher mangels standardisierter Verfahren in Anlehnung an Vorarbeiten (Petersen et al., 2014, 2015) konzipiert wurde. Hierbei hatten die Probanden die Aufgabe, in ein Gerät (*Pari PEP® S-system*) mit voreingestellten Widerständen verschiedener Intensitäten auszuatmen und die Intensität der Widerstände nach jedem der insgesamt sechs Durchgänge einzuschätzen (Dahme et al., 1996; Khalsa et al., 2018; J. Murphy, Catmur & Bird, 2018; Petersen et al., 2015; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016) (siehe auch Kap. 1.1.2).

Die Auswertung eines Scores respiratorischer IAcc erfolgte äquivalent zur Herzwahrnehmung durch Verrechnung objektiver und subjektiv bewerteter Widerstände (J. Murphy, Catmur & Bird, 2018; Nicholson et al., 2019; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016) (siehe Kap. 1.1.2).

Die Probanden wurden zudem nach jedem Durchgang um eine Konfidenzeinschätzung gebeten und am Ende des gesamten Tests um eine interozeptive Evaluation. Auf die sich anschließende Betrachtung und Bewertung eines emotionalen Bildersets wird in **Studie III** genauer eingegangen. *Abbildung 16* illustriert den experimentellen Ablauf der **Studien II** und **III**.

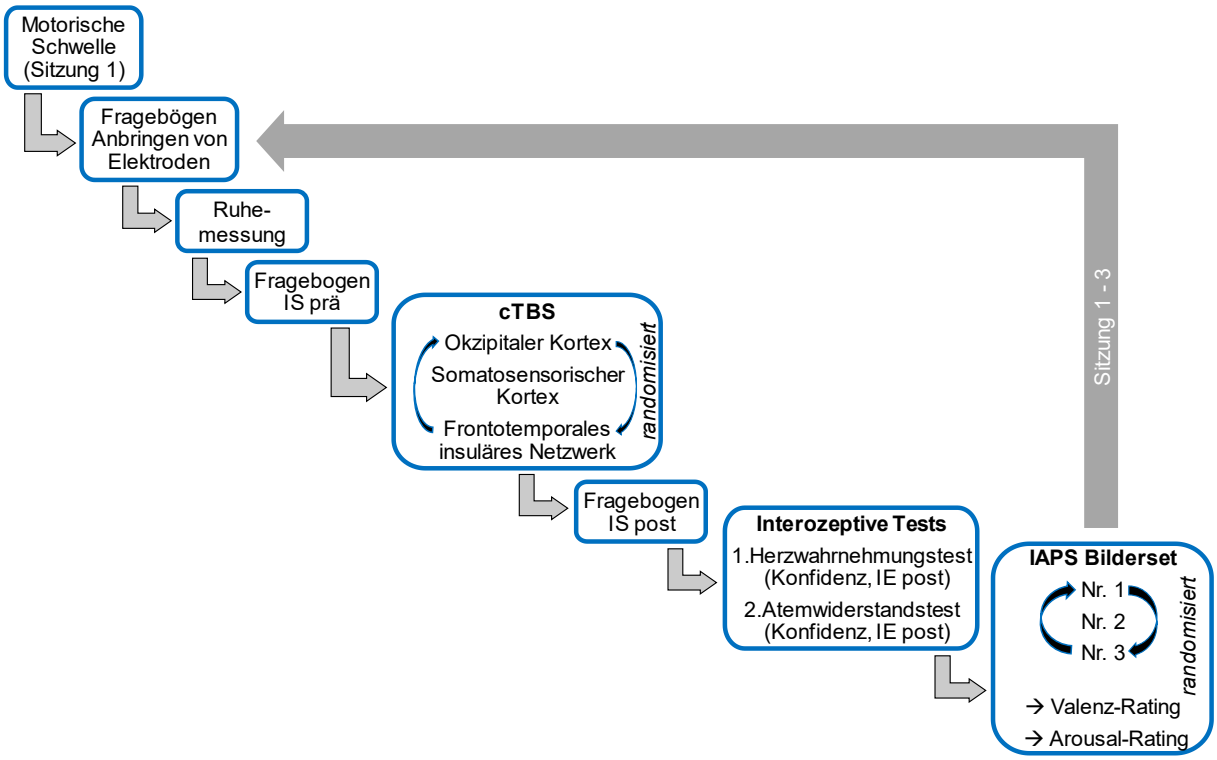


Abbildung 16. Experimenteller Ablauf der Studien II und III.

Anmerkung: Die Messung der motorischen Schwelle fand ausschließlich in Sitzung 1 statt. Die Sitzungen 1-3 waren im Ablauf identisch, mit Ausnahme der stimulierten Zielregion. Die Betrachtung des IAPS-Bildersets ist ausschließlich Untersuchungsgegenstand von Studie III.

Fragebogen IS = State-Fragebogen zur interozeptiven Bewusstheit, IE = Rating der interozeptiven emotionalen Evaluation, cTBS = kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation. Adaptation and translation in agreement with the terms and conditions of the standard licence to publish of the *Royal Society* (2016), based on *Philosophical Transactions of the Royal Society B, 371*: 20160016. Pollatos O., Herbert B. M., Mai S., Kammer T. 2016. Changes in interoceptive processes following brain stimulation, p. 4 (http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0016) and adaptation and translation based on *Neuroscience*, *406*, S. Mai, J. Braun, V. Probst, T. Kammer & O. Pollatos, Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS, p. 408, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014, Copyright (2019) by Elsevier. Adaptation and translation with permission from Elsevier.

HEP-Daten wurden mit Hilfe der Software *Analyzer 2.1* (Brain Products, Germany) ausgewertet, wobei ein Zeitintervall von 400-600ms nach Darbietung der R-Zacke analysiert wurde.

2.2.3 Ergebnisse

In der Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Lokation (Stimulationsort) hinsichtlich der *kardialen IAcc*, F (2,34) = 6.67, $p <$ 0.01, $\eta^2 = 0.28$, $\varepsilon = 0.80$: Die IAcc war signifikant geringer ausgeprägt nach Stimulation der rechten Insula sowie nach Stimulation des rechten somatosensorischen Kortex im Vergleich zur Stimulation des okzipitalen Kortex (*ps* < .05, siehe *Abbildung 17*).

Hinsichtlich der *respiratorischen IAcc* wurde ein signifikanter Haupteffekt für die Lokation festgestellt, F (2,34) = 3.44, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.17$, $\varepsilon = 0.58$: Die respiratorische IAcc war signifikant geringer nach cTBS der rechten Insula im Vergleich zu cTBS des okzipitalen Kortex ($p < .05$, siehe *Abbildung 17*).

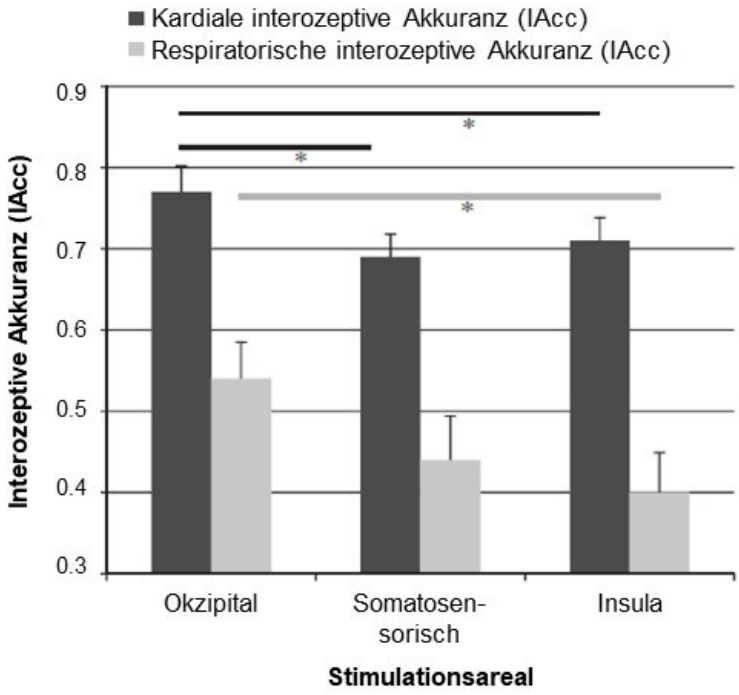


Abbildung 17. Interozeptive Akkuranz (IAcc) nach kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) der drei Stimulationsregionen.

Anmerkung: Dargestellt sind die interozeptiven Dimensionen der kardialen und der respiratorischen IAcc für die drei Stimulationslokationen (okzipitaler Kortex, somatosensorischer Kortex, Insula). Visualisiert sind jeweils Gruppenmittelwerte (n = 18, ± *SEM*), *p < .05. Reprinted and translated in agreement with the terms and conditions of the standard licence to publish of the Royal Society (2016). Reprinted and translated from *Philosophical Transactions of the Royal Society B, 371*: 20160016. Pollatos O., Herbert B. M., Mai S., Kammer T. 2016. Changes in interoceptive processes following brain stimulation, p. 5 (http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0016).

Für die *kardiale Konfidenz* war ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt für die Lokation nachweisbar, F (2,34) = 6.36, p < 0.01, η^2 = 0.27, ε = 0.87: Die kardiale Konfidenz war signifikant geringer nach Stimulation der Insula im Vergleich zur Stimulation des somatosensorischen Kortex (p < .05, siehe *Abbildung 18*).

Für die *respiratorische Konfidenz* zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt für die Lokation, F (2,34) = 6.14, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.27$, $\varepsilon = 0.77$: Die Konfidenz war signifikant geringer nach Stimulation der rechten Insula im Vergleich zu okzipitaler Stimulation ($p < .05$, siehe *Abbildung 18*).

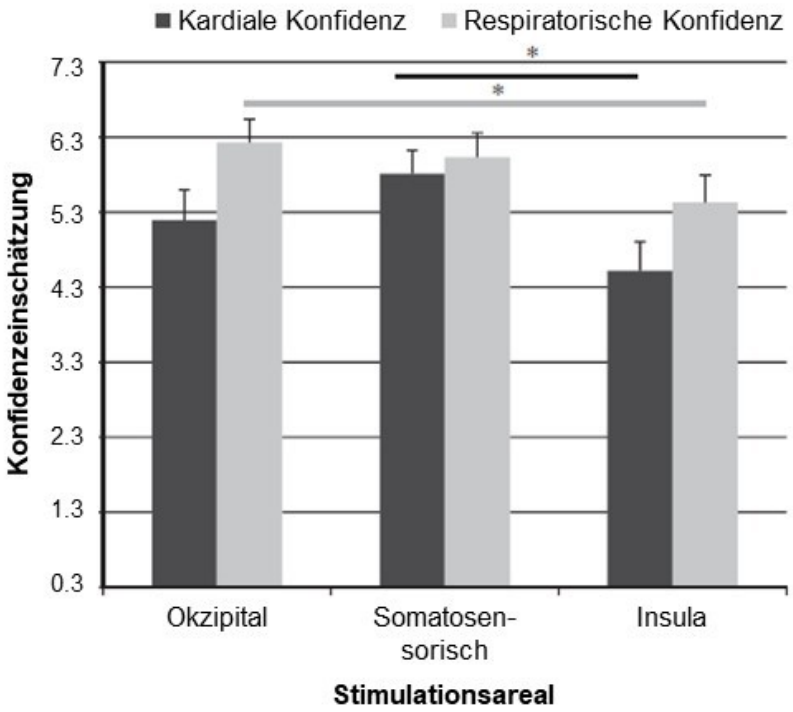


Abbildung 18. Konfidenzeinschätzung nach kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) der drei Stimulationsregionen.

Anmerkung: Visualisiert sind die interozeptiven Dimensionen der kardialen und der respiratorischen Konfidenz für die drei Stimulationslokationen (okzipitaler Kortex, somatosensorischer Kortex, Insula). Dargestellt sind jeweils Gruppenmittelwerte (n = 18, ± *SEM*), *$p < .05$. Reprinted and translated in agreement with the terms and conditions of the standard licence to publish of the Royal Society (2016). Reprinted and translated from *Philosophical Transactions of the Royal Society B, 371*: 20160016. Pollatos O., Herbert B. M., Mai S., Kammer T. 2016. Changes in interoceptive processes following brain stimulation, p. 5 (http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0016).

Bei Betrachtung der *kardialen IE* ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für die Angst, F (2,34) = 6.36, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.27$, $\varepsilon = 0.87$: Nach cTBS der Insula wurde eine signifikant höhere Angst berichtet im Vergleich zur cTBS von somatosensorischem Kortex und Okzipitalkortex. Es waren hingegen keine signifikanten Haupteffekte für Valenz, F (2,34) = 2.12, $p = 0.14$, und Arousal, F (2,34) = 2.09, $p = .15$, hinsichtlich der *kardialen IE* feststellbar.

Keine Effekte zeigten sich für die *respiratorische IE* in Valenz, F (2,34) = .34, $p = .70$, Arousal, F (2,34) = 2.41, $p = .11$, oder Angst, F (2,34) = 1.76, $p = .19$.

Die kardiale und respiratorische IAcc waren jeweils nur nach cTBS des somatosensorischen Kortex positiv miteinander assoziiert ($r = .39$, $p < .05$), wohingegen keine signifikanten Korrelationen für die anteriore Insula ($r = .25$, $p = .16$) und den okzipitalen Kortex ($r = .18$, $p = .24$) gefunden wurden.

Für die *IS* war ein signifikanter Haupteffekt für die Zeit feststellbar, F (1,17) = 9.84, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.37$, $\varepsilon = 0.84$, sowie ein signifikanter Interaktionseffekt von Zeit und Lokation, F (2,34) = 4.99, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.23$, $\varepsilon = 0.61$: Es zeigte sich eine Zunahme der IS nach cTBS von Insula, F (1, 17) = 19.95, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.54$, $\varepsilon = 0.99$, und von somatosensorischem Kortex, F (1, 17) = 8.46, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.33$, $\varepsilon = 0.78$, im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Stimulation (siehe *Abbildung 19*).

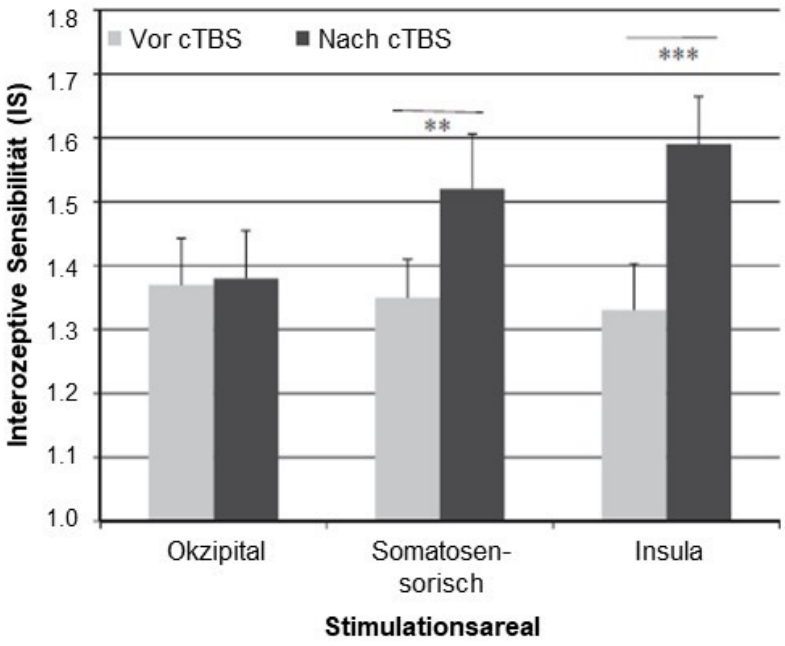


Abbildung 19. Veränderung der interozeptiven Sensibilität nach kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) der drei Stimulationsregionen.

Anmerkung: Dargestellt ist die interozeptive Sensibilität (erfasst über den State-Fragebogen zur interozeptiven Bewusstheit) für die Messzeitpunkte vor und nach cTBS für die drei Stimulationslokationen (okzipitaler Kortex, somatosensorischer Kortex, Insula). Visualisiert sind jeweils Gruppenmittelwerte (n = 18, ± *SEM*), **p < .01, ***p < .001. Reprinted and translated in agreement with the terms and conditions of the standard licence to publish of the Royal Society (2016). Reprinted and translated from *Philosophical Transactions of the Royal Society B, 371*: 20160016. Pollatos O., Herbert B. M., Mai S., Kammer T. 2016. Changes in interoceptive processes following brain stimulation, p. 6 (http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0016).

Für die *HEP-Analysen* wurden frontozentrale Elektroden als Lokationen maximaler Aktivität ausgewählt (Gentsch et al., 2019; Marshall et al., 2017; Pollatos & Schandry, 2004), wobei sich anhand visueller Inspektion die spezifischen Elektroden FC6 und C6 als Grundlage für weitere Analysen herausstellten. Es zeigte sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholung ein signifikanter Haupteffekt für die Lokation, F (2,28) = 3.95, p < 0.05, η^2

= 0.22, $\varepsilon = 0.57$: Es waren signifikant niedrigere HEP-Amplituden nach Stimulation der rechten Insula im Vergleich zur Stimulation des Okzipitalkortex feststellbar ($p < .05$), wohingegen sich für die deskriptiv niedrigeren HEP-Amplituden nach cTBS des somatosensorischen Kortex lediglich ein Trend zeigte (C6: $p = .08$, siehe *Abbildung 20*).

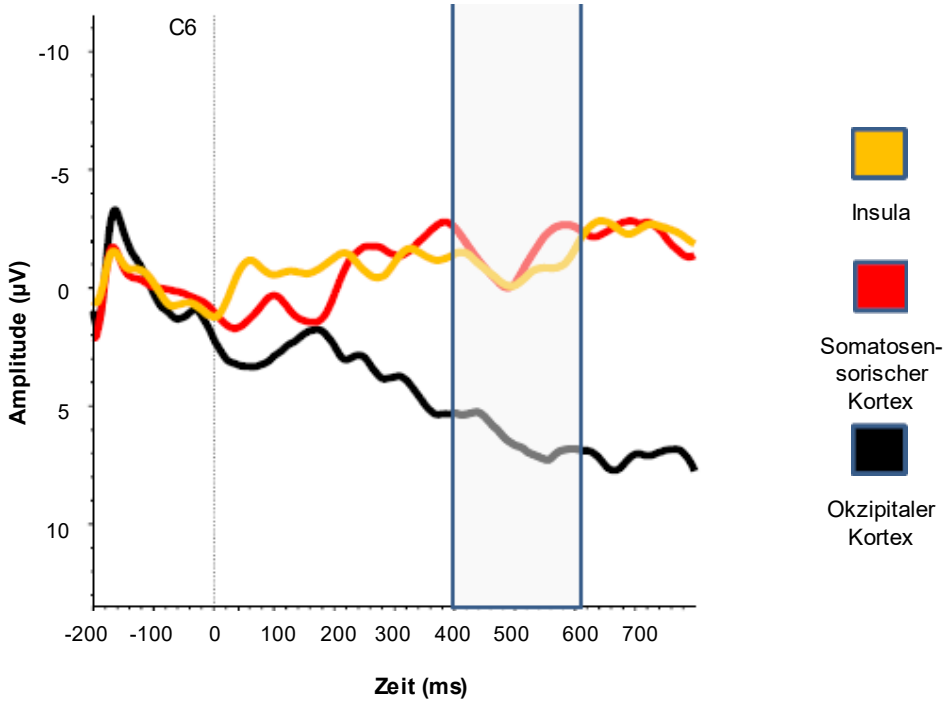


Abbildung 20. Amplituden des herzschlagevozierten Potenzials (HEP) nach kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation (cTBS) der drei Stimulationsregionen.

Anmerkung: Visualisiert sind jeweils exemplarisch für Elektrode C6 die Grand Averages der HEP-Amplituden (in μV), gemittelt für die Gesamtgruppe ($n = 18$) für das Zeitfenster 400 - 600 ms für die drei Stimulationslokationen (okzipitaler, somatosensorischer und insulärer Kortex). Die HEPs wurden bezüglich der R-Zacke als Trigger ausgewertet. Reprinted and translated in agreement with the terms and conditions of the standard licence to publish of the Royal Society (2016). Reprinted and translated from *Philosophical Transactions of the Royal Society B, 371*: 20160016. Pollatos O., Herbert B. M., Mai S., Kammer T. 2016. Changes in interoceptive processes following brain stimulation, p. 7 (http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0016).

2.2.4 Implikationen

Die Befunde zeigen eine Reduktion der kardialen und respiratorischen IAcc und eine Verminderung kardialer und respiratorischer Konfidenzen nach cTBS der rechten anterioren Insula auf. Die cTBS des somatosensorischen Kortex führte lediglich zu einer Reduktion der kardialen IAcc. Die cTBS von Insula und somatosensorischem Kortex führte zu einer Zunahme der IS. Es trat eine Verringerung der HEP-Amplituden über frontozentralen Elektroden nach cTBS der Insula auf. Somit weisen die Ergebnisse auf die Funktion von rechter anteriorer Insula und rechtem somatosensorischen Kortex für die Verarbeitung interozeptiver Signale hin.

Zudem erwies sich die cTBS als effektives Verfahren zur Erforschung von neuronalen Strukturen des interozeptiven Systems. Diskrepanzen einer Abnahme interozeptiver Dimensionen (IAcc, Konfidenz, HEP) bei gleichzeitiger Zunahme der subjektiven IS sind mit Hilfe des neurokognitiven Modells der Emotionsentstehung (Smith & Lane, 2015) sowie anhand von Modellen des Predictive Coding (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth & Critchley, 2013; Seth & Friston, 2016) erklärbar.

2.3 Die Veränderung emotionaler Prozesse durch rTMS (Studie III)

Studie III: Mai, S., Braun, J., Probst, V., Kammer, T., & Pollatos, O. (2019). Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS. *Neuroscience*, *406*, 405–419. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014

2.3.1 Theoretische Grundlagen

Bereits Damasio (1994, 1996, 1998, 2000) weist in seiner Emotionstheorie auf die enge Verknüpfung interozeptiver und emotionaler Zustände hin. Er beschreibt die Relevanz somatischer Marker, die veränderte Körperzustände auf ein emotionales Ereignis hin als neuronale Muster abbilden (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004) und uns so im Alltag eine schnelle Orientierung in Entscheidungssituationen ermöglichen (Bechara & Damasio, 2005; Herbert & Pollatos, 2008). Smith und Lane (2015) erweitern dieses Modell, indem sie bei der Emotionswahrnehmung vor allem bottom-up- und top-down-gesteuerte

Netzwerkinteraktionen von Repräsentationen von Körpermerkmalen, Körpermustern und emotionalen Konzepten herausstellen (siehe Kap. 1.2.1).

Bildgebende Studien weisen auf eine Überlappung des interozeptiven und des emotionalen Netzwerkes im Gehirn hin, welches sich aus Pons, somatosensorischen Kortizes, Insula, Nucleus caudatus und anterioren und posterioren cingulären Kortizes zusammensetzt (Adolfi et al., 2017; Caseras et al., 2013; Critchley et al., 2001; Gray, Harrison et al., 2007; Johnstone et al., 2006; Phan et al., 2004; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Stark et al., 2007; Takahashi et al., 2008; Wicker et al., 2003; Wu et al., 2019; Zahn et al., 2009; Zaki et al., 2012) (siehe Kap. 1.2.2).

Es besteht die Annahme, dass neuronale Repräsentationen interozeptiver Zustände (insbesondere in der rechten anterioren Insula) Zugang zu einem subjektiven Emotionserleben ermöglichen (Critchley et al., 2004; Damasio, 2000; Dunn et al., 2010; Harrison et al., 2010; Terasawa, Fukushima & Umeda, 2013; Terasawa & Umeda, 2018). Erste Studien zeigten ein intensiveres subjektives Erleben emotionaler Stimuli bei Personen mit hoher IAcc auf, was sich auch auf neuronaler Ebene in der P3 widerspiegelte (Gramann et al., 2007; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b) (siehe Kap. 1.3.2).

Jedoch liegen meines Wissens bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Studien vor, die kausale Schlussfolgerungen zur Funktionalität neuronaler Strukturen hinsichtlich der Verarbeitung interozeptiver und emotionaler Informationen zulassen. Lediglich Arbeiten, die anhand von TMS Hirnareale identifizierten, die an der Emotionsverarbeitung beteiligt sind (z. B. DLPFC), wurden registriert (Lantrip et al., 2017; Mattavelli et al., 2011; van Rijn et al., 2005).

Ziel der vorliegenden Studie war es somit, spezifische Aussagen zu zugrundeliegenden neuronalen Strukturen der Interozeption und Emotion zu treffen unter Verwendung von TMS. Mit Hilfe eines cTBS-Protokolls wurden Effekte einer Inhibition interozeptiver Netzwerkstrukturen hinsichtlich einer erwarteten Abschwächung der Emotionsverarbeitung untersucht. In Hinblick auf einen Kommentar von Coll et al. (2017), in welchem das Erreichen einer effektiven Stimulation der rechten anterioren Insula als kritisch erachtet wurde, wurde in dieser Studie die Zielregion der rechten anterioren Insula in ein rechtes frontotemporales insuläres Netzwerk umbenannt. Die Analyse ereigniskorrelierter Potenziale lieferte ergänzende

Befunde zu einem Verständnis der Verarbeitung auf neuronaler Ebene. Es wurden die N2 als Index einer Orientierungsreaktion untersucht (Campanella et al., 2002; Gramann et al., 2007) sowie die P3, welche Aufmerksamkeitsprozesse abbildet (Bradley & Lang, 2007b; Polich, 2007).

Es wurden folgende Hypothesen angenommen:

1a. Nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes werden negative Stimuli mit höheren subjektiven Valenzratings bewertet und mit niedrigeren subjektiven Arousalratings eingeschätzt.

1b. Nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes werden positive Stimuli mit niedrigeren subjektiven Valenzratings eingeschätzt sowie mit niedrigeren subjektiven Arousalratings bewertet.

2a. Nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes treten erhöhte N2-Amplituden hinsichtlich emotionaler Stimuli auf.

2b. Nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes sind reduzierte P3-Amplituden gegenüber emotionaler Stimuli beobachtbar.

3a. Nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes zeigt sich ein positiver Zusammenhang der kardialen und der respiratorischen IAcc mit Valenzratings positiver Stimuli und ein jeweils negativer Zusammenhang der Akkuranzen mit Valenzratings negativer Stimuli.

3b. Nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes ist ein positiver Zusammenhang der kardialen und der respiratorischen IAcc mit Arousalratings affektiver Stimuli feststellbar.

3c. Die kardiale und die respiratorische IAcc sind nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes jeweils positiv mit P3-Amplituden bezüglich affektiver Stimuli assoziiert.

Als Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes werden die beiden Stimulationslokationen des rechten somatosensorischen Kortex sowie des rechten frontotemporalen insulären Netzwerkes verstanden.

4a. Verminderungen der kardialen und der respiratorischen IAcc nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes sind positiv mit Verringerungen von Valenzeinschätzungen und von Arousalratings für positive Stimuli assoziiert, die nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes auftreten.

    Zudem sind Verminderungen der kardialen und der respiratorischen IAcc nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes positiv mit Erhöhungen von Valenzratings und mit Minderungen von Arousaleinschätzungen für negative Stimuli assoziiert, die nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes auftreten.

4b. Verminderungen der kardialen und der respiratorischen IAcc nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes zeigen jeweils einen positiven Zusammenhang mit Verringerungen der P3-Amplituden für emotionale Stimuli, die nach cTBS der Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes auftreten.

Als Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes werden die beiden Stimulationslokationen des rechten somatosensorischen Kortex sowie des rechten frontotemporalen insulären Netzwerkes verstanden.

Veränderungen der IAcc, der Valenz- und Arousalratings, sowie der P3, die nach cTBS der Zielregionen beobachtbar waren, wurden für die Hypothesen 4a. und 4b. jeweils durch Berechnungen von absoluten Differenzwerten (Δ) zwischen der Kontrollregion des okzipitalen Kortex und der beiden Zielregionen des interozeptiven Netzwerkes, bestimmt.

2.3.2 Methode

Die untersuchte Stichprobe sowie das TMS-Stimulationsparadigma sind identisch zu **Studie II** (siehe Kap. 2.2.2), da es sich bei den **Studien II** und **III** um eine zusammenhängende Studie handelte. Die Stimulationslokationen waren identisch (siehe *Abbildung 15*), lediglich als Reaktion auf einen Kommentar von Coll et al. (2017) wurde die Zielregion der Insula in die

Bezeichnung frontotemporales insuläres Netzwerk umbenannt (siehe Kap. 2.3.1). **Studie III** beinhaltet die Durchführung eines emotionalen Bildparadigmas, welches sich an die interozeptiven Tests von **Studie II** anschloss.

Für die Emotionsaufgabe wurden drei verschiedene, vergleichbare Bildersets konzipiert, welche positiv und negativ valente sowie neutrale IAPS-Bilder (Bradley & Lang, 2007b) und Nahrungsmittelbilder (Blechert et al., 2014) beinhalteten.

Während der Emotionsaufgabe betrachteten die Probanden zu jedem der drei Messzeitpunkte jeweils ein emotionales Bilderset, wobei die Sets randomisiert ausgewählt wurden. Alle Bilder eines einzelnen Sets wurden dem Probanden ebenfalls in randomisierter Reihenfolge am PC dargeboten. Die Probanden hatten die Aufgabe, jedes Bild auf einer 9-stufigen SAM-Skala (Bradley & Lang, 2007b) mit den Ankerpunkten *sehr unangenehm* (1) und *sehr angenehm* (9) hinsichtlich der erlebten Valenz und mit den Endpunkten *ganz ruhig* (1) und *sehr aufgeregt* (9) zur Bewertung des emotionalen Arousals einzuschätzen (siehe *Abbildung 16* für experimentellen Versuchsablauf). Während der Aufgabe wurde ein 32-Kanal-EEG abgeleitet.

EKPs wurden mit Hilfe der Software *Analyzer 2.1* (Brain Products, Germany) ausgewertet, wobei anhand visueller Inspektion ein Zeitintervall von 150 - 215ms für die N2 analysiert wurde und ein Zeitfenster von 230 - 330ms für die P3 ausgewählt wurde. Scores der respiratorischen und kardialen IAcc beziehen sich auf die in **Studie II** berichteten Werte.

2.3.3 Ergebnisse

Hinsichtlich der *Valenzratings* (siehe *Abbildung 21*) zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt der Faktoren Emotionskategorie und Lokation, $F\,(4, 68) = 5.54$, $p = .001$, $\eta_p^2 = .25$. Wie erwartet wurden positive Stimuli nach cTBS des frontotemporalen Netzwerkes mit einer signifikant geringeren Valenz bewertet als nach cTBS des okzipitalen Kortex ($p < .05$, $d = .50$) sowie im Vergleich zu cTBS des somatosensorischen Kortex ($p < .01$, $d = .50$).

Negative Bilder wurden wie angenommen nach cTBS des frontotemporalen insulären Netzwerkes im Vergleich zu cTBS des okzipitalen Kortex mit einer signifikant höheren Valenz bewertet ($p < .05$, $d = .53$). Entsprechend der Hypothesen wurde auch nach cTBS des

somatosensorischen Kortex im Vergleich zu cTBS des okzipitalen Kortex eine signifikant höhere Valenzeinschätzung negativer Bilder nachgewiesen ($p < .05$, $d = .44$).

Für neutrale Bilder zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Valenzratings der verschiedenen Stimulationslokationen in Abhängigkeit der Emotionskategorie.

Hinsichtlich der *Arousalratings* (siehe *Abbildung 22*) zeigte sich ebenfalls kein entsprechender Interaktionseffekt.

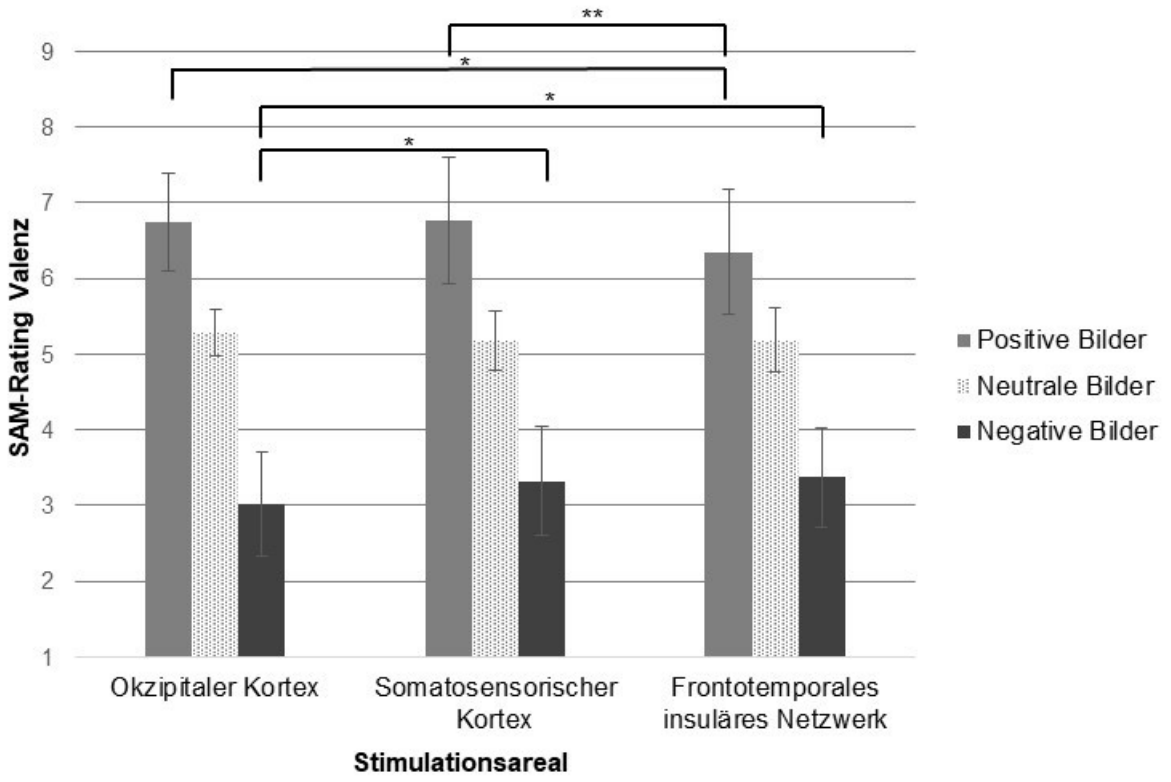


Abbildung 21. Valenzratings für die drei Stimulationslokationen.

Anmerkung: Dargestellt sind mittlere Valenzratings der Self-Assessment Manikin (SAM)-Skala für die Gesamtgruppe ($n = 18$, ± *SD*) für die drei Stimulationslokationen und für die drei präsentierten Bildkategorien, *$p < .05$, **$p < .01$. Modification and translation based on *Neuroscience*, *406*, S. Mai, J. Braun, V. Probst, T. Kammer & O. Pollatos, Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS, p. 411, CC-BY-

NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014, Copyright (2019) by Elsevier. Modification and translation with permission from Elsevier.

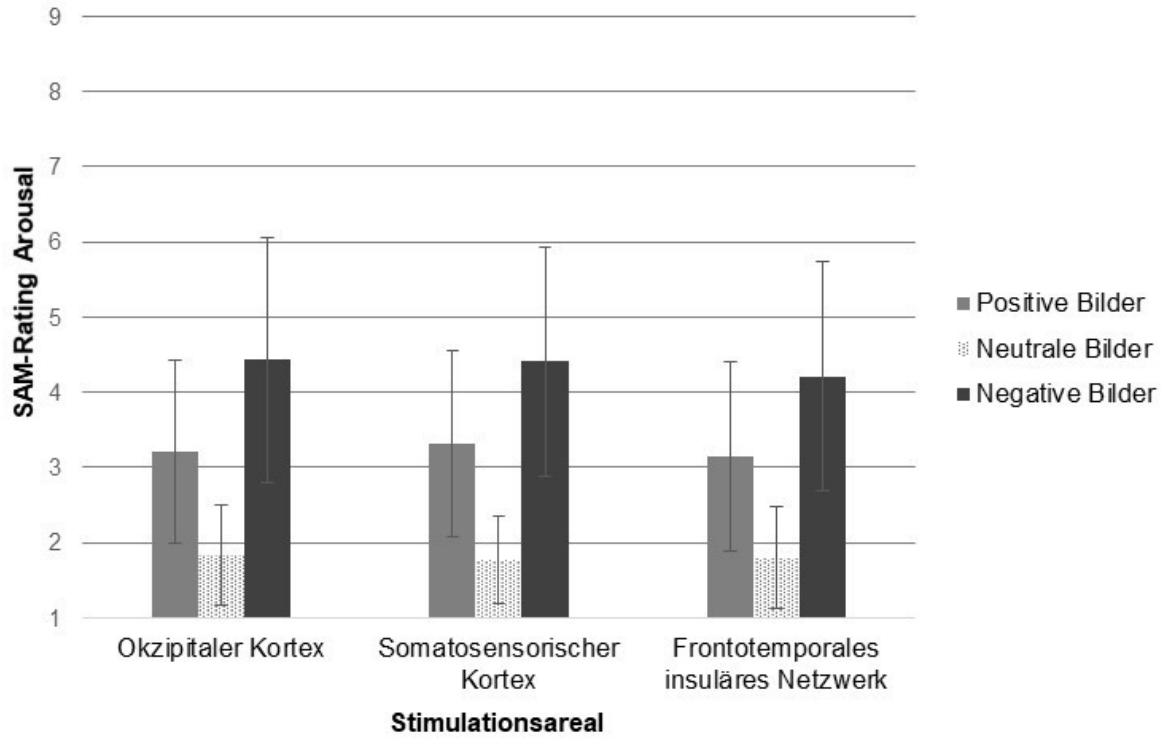


Abbildung 22. Arousalratings für die drei Stimulationslokationen.

Anmerkung: Dargestellt sind mittlere Arousalratings der Self-Assessment Manikin (SAM)-Skala für die Gesamtgruppe (n = 18, ± *SD*) für die drei Stimulationslokationen und für die drei präsentierten Bildkategorien. Modification and translation based on *Neuroscience*, *406*, S. Mai, J. Braun, V. Probst, T. Kammer & O. Pollatos, Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS, p. 411, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014, Copyright (2019) by Elsevier. Modification and translation with permission from Elsevier.

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung zu *N2-Amplituden* hinsichtlich positiver Bilder ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Lokation, F (2,22) = 4.97, $p < .05$, $\eta_p^2 = .31$. Es trat eine höhere Negativierung der N2-Amplituden bei cTBS des somatosensorischen Kortex im Vergleich zu cTBS des frontotemporalen Netzwerkes auf ($p < .01$, $d = .60$). Wie angenommen trat zudem eine signifikant höhere Negativierung der N2-Amplituden auf bei cTBS des somatosensorischen Kortex im Vergleich zu cTBS des okzipitalen Kortex ($p < .05$, $d = .54$). Für negative Bilder konnte der erwartete Haupteffekt für die Lokation nicht nachgewiesen werden, F (2,22) = 1.29, $p = .30$, $\eta_p^2 = .11$. Auch für neutrale Bilder zeigte sich kein entsprechender Haupteffekt für die Lokation, F (2,22) = 1.25, $p = .31$, $\eta_p^2 = .10$. *Abbildung 23* stellt die beschriebenen Befunde für positive Stimuli beispielhaft für das frontozentrale Elektrodencluster dar.

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung zu *P3-Amplituden* hinsichtlich positiver Bilder zeigte einen signifikanten Haupteffekt für die Lokation, F (2,22) = 8.94, $p = .001$, $\eta_p^2 = .45$. Niedrigere P3-Amplituden waren nachweisbar nach cTBS des somatosensorischen Kortex im Vergleich zu cTBS des frontotemporalen Netzwerkes ($p < .001$, $d = 1.02$). Wie erwartet zeigten sich zudem signifikant niedrigere P3-Amplituden nach cTBS des somatosensorischen Kortex im Vergleich zu cTBS des okzipitalen Kortex ($p < .05$, $d = .92$). Für negative Bilder konnte der erwartete Haupteffekt für die Lokation nicht nachgewiesen werden, F (2,22) = 2.10, $p = .15$, $\eta_p^2 = .16$. Auch für neutrale Bilder zeigte sich kein entsprechender Lokationseffekt für die P3, F (2,22) = .34, $p = .71$, $\eta_p^2 = .03$. *Abbildung 23* stellt die beschriebenen Befunde für positive Stimuli exemplarisch für das frontozentrale Elektrodencluster dar.

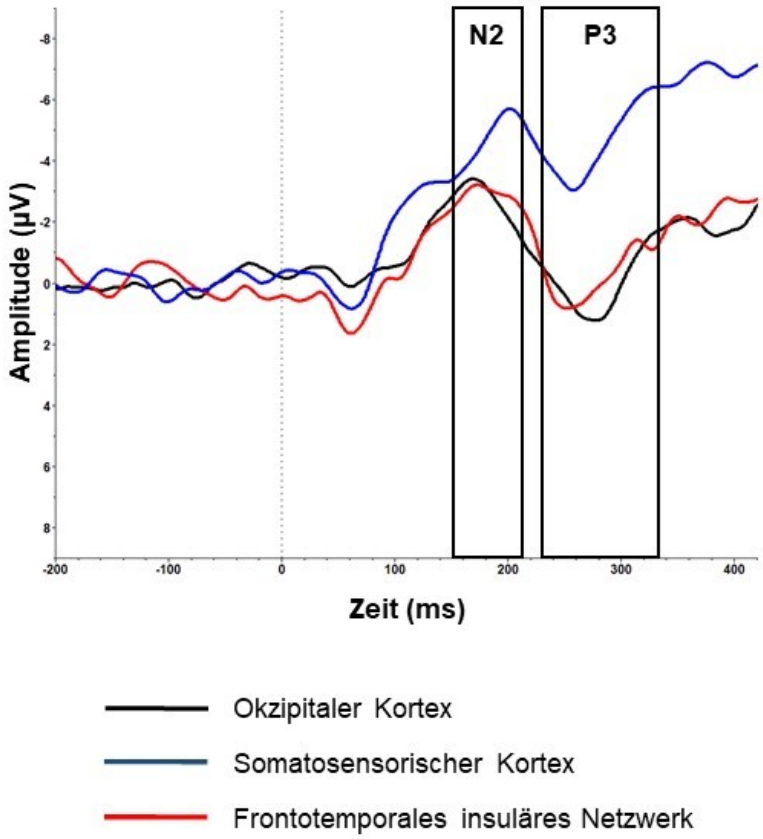


Abbildung 23. Ereigniskorrelierte Potenziale für positive Bildstimuli für die drei Stimulationslokationen.

Anmerkung: Visualisiert sind jeweils Gruppenmittelwerte (Grand Averages, $n = 16$) in μV für N2-Amplituden (Zeitfenster 150 - 215 ms) und für P3-Amplituden (Zeitfenster 230-330 ms) für das frontozentrale Elektrodencluster (FCz, FC5) für positive Bildstimuli. Reprinted and translated from *Neuroscience*, *406*, S. Mai, J. Braun, V. Probst, T. Kammer & O. Pollatos, Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS, p. 412, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014, Copyright (2019) by Elsevier. Reprinted and translated with permission from Elsevier.

Entgegen der Erwartungen korrelierte die respiratorische IAcc bei Stimulation des frontotemporalen Netzwerkes negativ mit Valenzratings positiver Stimuli (r_s = - .50, p < .05). Wie angenommen war jedoch bei cTBS des frontotemporalen Netzwerkes die respiratorische IAcc positiv assoziiert mit P3-Amplituden für negative (r_s =.53, p < .05) und positive Stimuli (r_S = .57, p < .05) an zentroparietalen Elektroden. Auch bei cTBS des somatosensorischen Kortex zeigte sich wie erwartet eine positive Assoziation von kardialer IAcc und P3-Amplituden für positive (r = .60, p < .05) und negative (r = .54, p < .05) Stimuli.

Nach cTBS des frontotemporalen insulären Netzwerkes waren entsprechend der Annahmen Verschlechterungen in der kardialen IAcc (Berechnung von Δ-Differenzwerten der okzipitalen und der frontotemporalen insulären Stimulationsbedingung) positiv assoziiert mit Verringerungen der Arousalratings (Berechnung von Δ-Differenzwerten der okzipitalen und der frontotemporalen insulären Stimulationsbedingung) für negative Bilder (r_s = .06, p < .05).

Zudem war wie erwartet nach cTBS des somatosensorischen Kortex eine Verschlechterung in der kardialen IAcc (Berechnung von Δ-Differenzwerten der okzipitalen und der somatosensorischen Stimulationsbedingung) positiv assoziiert mit verringerten P3-Amplituden (Berechnung von Δ-Differenzwerten der okzipitalen und der somatosensorischen Stimulationsbedingung) für negative Stimuli (r_s = .57, p < .05).

2.3.4 Implikationen

Die Studie zeigt wie erwartet eine emotionale Abflachung nach cTBS des frontotemporal insulären sowie des somatosensorischen Netzwerkes, die sich in den subjektiven Valenz- und Arousaleinschätzungen sowie auf der Ebene der neuronalen Verarbeitung (EKPs) manifestierte. Befunde einer durch cTBS induzierten Verschlechterung der kardialen IAcc, welche assoziiert war mit einer abgeschwächten Emotionsverarbeitung, legen die kausale Relevanz des frontotemporalen insulären Netzwerkes und des somatosensorischen Kortex für interozeptive und für emotionale Prozesse nahe. Die Ergebnisse stützen zudem Vorbefunde, die einen engen Zusammenhang emotionaler und interozeptiver Prozesse darstellten (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007). Die Befunde bestätigen zudem gängige körperbezogene Emotionstheorien (Damasio, 1996, 2000; Smith & Lane, 2015) und sind erklärbar im Rahmen

von Modellen des Predictive Coding (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth & Friston, 2016).

2.4 Die Untersuchung der kognitiv-affektiven Verarbeitung von Körperreizen bei Bulimie (Studie IV)

Studie IV: Mai, S., Gramann, K., Herbert, B. M., Friederich, H.-C., Warschburger, P., & Pollatos, O. (2015). Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa. *Biological Psychology*, *108*, 105–114. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013

2.4.1 Theoretische Grundlagen

Als ein Kernsymptom von Essstörungen tritt die Körperschemastörung auf, gekennzeichnet durch eine verzerrte Körperwahrnehmung und eine übertriebene Bedeutung von Figur und Gewicht (Dilling et al., 2015; Zaudig & Trautmann, 2006).

Verschiedene Befunde weisen auf Abweichungen in der Verarbeitung von Körperreizen bei Essstörungen hin. Während sich Defizite in der perzeptuellen Dimension des Körperbildes in einer Überschätzung des Körperumfanges zeigen (Cash & Deagle, 1997; Hagman et al., 2015; Mohr et al., 2011; Vocks, Legenbauer, Rüddel & Troje, 2007; Vossbeck-Elsebusch et al., 2015; Zaudig & Trautmann, 2006), manifestiert sich die kognitiv-affektive Komponente in negativen körperbezogenen Emotionen und Bewertungen (Cash & Deagle, 1997; Slade & Brodie, 1994). Letztere zeigten sich in Studien als aversive Bewertungen übergewichtiger Körper (Uher, Murphy et al., 2005) und bei BN in einem vermehrten Erleben von Traurigkeit/Unsicherheit bei Konfrontation mit dem eigenen Körper (Claudino et al., 2011; Tuschen-Caffier et al., 2003; van den Eynde, Giampietro et al., 2013) sowie in einem vermehrtem Angsterleben bei Vergleich mit schlanken Körpern (van den Eynde, Giampietro et al., 2013).

Zudem zeigte sich bei Essstörungen ein Aufmerksamkeitsbias für körper- und gewichtsbezogene Reize, der mit Hilfe verschiedener Methoden, wie zum Beispiel Dot-Probe-Paradigmen (Blechert, Ansorge & Tuschen-Caffier, 2010; Shafran et al., 2007, 2008) und Eye-Tracking (Horndasch, Kratz et al., 2012) nachgewiesen wurde (siehe Kap. 1.2.5).

In Studien mit ereigniskorrelierten Potenzialen erwiesen sich die N170 und die P2 als Index für einen frühen Aufmerksamkeitsbias gegenüber aversiver Körperstimuli (Gao et al., 2011). Im weiteren Zeitverlauf zeigten sich die P3 und das LPP/die Slow wave als Marker für motivational relevante Körperreize (z. B. untergewichtige Körper) bei Essstörungspatientinnen (Horndasch et al., 2015, 2018; Horndasch, Heinrich et al., 2012) (siehe Kap. 1.3.2).

Weiterhin weisen Studien auf interozeptive Defizite bei BN hin (Klabunde et al., 2013, 2017; Merwin et al., 2010), wobei hierzu auch Gegenbefunde publiziert wurden (Pollatos & Georgiou, 2016). Entsprechend wird der mangelnden Integration intero- und exterozeptiver Signale bei der Entstehung der Essstörungspsychopathologie eine entscheidende Bedeutung zugesprochen (Gadsby, 2017; Herbert & Pollatos, 2019). Befunde des Zusammenhangs einer verminderten IAcc mit einer Tendenz zur Objektifizierung des Körpers bei Gesunden (Ainley & Tsakiris, 2013) würden mit diesen Annahmen einhergehen (siehe Kap. 1.2.5).

Da zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie meines Wissens nach keine Studien vorlagen, die die kognitiv-affektive Verarbeitung von Körperstimuli verschiedener Gewichtskategorien mit Hilfe ereigniskorrelierter Potenziale bei Bulimia nervosa untersuchten, war dies Ziel der vorliegenden Arbeit. Unter Berücksichtigung von zusätzlich subjektiven Daten des kognitiv-affektiven Erlebens von Körperreizen sollten Beeinträchtigungen des Körperbildes bei BN genauer erforscht werden.

Es wurden folgende Annahmen formuliert:

1. BN-Patientinnen bewerten untergewichtige und übergewichtige Frauenkörper mit einer niedrigeren Valenz und mit einem höheren Arousal als Kontrollprobandinnen.
2. BN-Patientinnen schätzen übergewichtige Frauenkörper als dicker ein als Kontrollprobandinnen.
3. BN-Patientinnen zeigen höhere N170- und P2-Amplituden gegenüber übergewichtigen Frauenkörpern.
4. BN-Patientinnen zeigen höhere Amplituden von N2, P3 und Slow wave gegenüber untergewichtigen Frauenkörpern.

2.4.2 Methode

Die Stichprobe setzte sich aus 20 Patientinnen mit der Diagnose einer Bulimia nervosa und aus 20 gesunden Kontrollprobandinnen zusammen. Die Patientinnen wurden über lokale Beratungsstellen (z. B. ANAD e.V., Caritas, Cinderella e.V.) rekrutiert.

Ausschlusskriterien für die Patientinnen waren das Vorliegen einer majoren Depression, die Einnahme psychotroper Substanzen sowie die Einnahme von Schmerzmitteln und von Antidepressiva. Ausschlusskriterien für die Kontrollprobandinnen waren Medikamenteneinnahme (Ausnahme: Kontrazeptiva), Vorliegen einer Essstörung (auch in der Vergangenheit), psychiatrische und körperliche Erkrankungen.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patientinnen lag bei 6.5 Jahren (SD = 5.3). Patientinnen und Kontrollprobandinnen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter (BN: M = 24.6 J., SD = 7.5; KG: M = 24.6 J., SD = 3.3, t (38) = .03, $p > .05$), BMI (BN: M = 20.7 kg/m^2, SD = 3.4; KG: M = 21.8 kg/m^2, SD = 2.6, t (38) = 1.30, $p > .05$) und Bildungsniveau (BN: M = 3.8, SD = 0.7; KG: M = 4.1, SD = .6, t (38) = 1.53, $p > .05$; 1 = ohne Schulabschluss, 2 = Hauptschulabschluss, 3 = Realschulabschluss, 4 = Fachhochschulabschluss, 5 = Abitur).

Für die Studie wurde ein von Friederich et al. (2006, 2007, 2010) validiertes Bilderset genutzt, bestehend aus 90 Bildern von Frauenkörpern ohne Kopf mit körperanliegender Kleidung (z. B. Badeanzug, Sportleggins) aus drei Gewichtskategorien (normalgewichtig, untergewichtig, übergewichtig).

Zu Beginn des Experiments füllten die Probandinnen verschiedene Fragebögen aus, wie den *EDI-2* zur Erfassung essstörungsspezifischer Symptome (Paul & Thiel, 2014), die *Restraint Scale* zur Erfassung gezügelten Essverhaltens (Dinkel et al., 2005), das *State-Trait-Angstinventar* (Laux et al., 1981) und das *Beck Depressions-Inventar*, *BDI-II* (Hautzinger et al., 2006).

Die Probandinnen betrachteten in einer schallisolierten Kabine am PC jeweils 90 Frauenkörper, die über alle Versuchspersonen hinweg randomisiert dargeboten wurden, währenddessen ein 62-Kanal-EEG abgeleitet wurde. Im Anschluss bewerteten die Probandinnen ein Subset von insgesamt 45 Stimuli (15 pro Gewichtskategorie) hinsichtlich

Valenz, Arousal und Gewicht anhand von 9-Punkte-Skalen (Bradley & Lang, 2007b). *Abbildung 24* stellt den experimentellen Ablauf im Überblick dar.

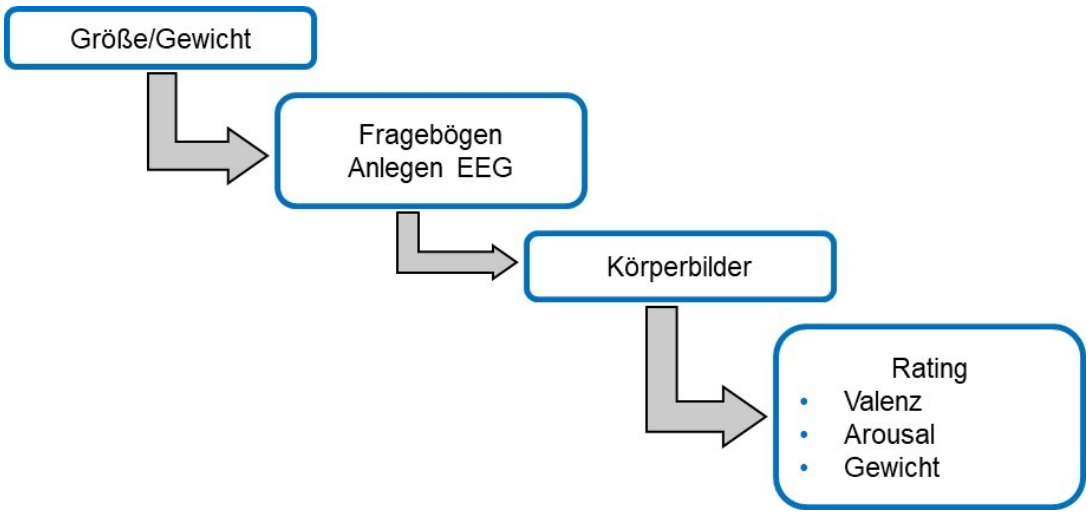


Abbildung 24. Experimenteller Ablauf von Studie IV.

Anmerkung: Valenz-, Arousal- und Gewichtsratings wurden mit Hilfe 9-stufiger Ratingskalen erfasst. EEG = Elektroenzephalogramm. Own creation based on *Biological Psychology*, *108*, S. Mai, K. Gramann, B. M. Herbert, H.-C. Friederich, P. Warschburger & O. Pollatos, 2015. Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa, p. 105-114, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013.

Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte mit Hilfe der Software *Brain Vision Analyzer* (Brain Products, Deutschland), wobei die mittleren Amplitudenwerte der EKP-Komponenten N170, P2, N2, P3 und Slow wave analysiert wurden.

2.4.3 Ergebnisse

BN-Patientinnen gaben signifikant höhere Werte an essstörungsspezifischen Verhaltensweisen und Einstellungen auf allen Subskalen des *EDI-2* und auf der *Restraint Scale* an. Zudem gaben sie signifikant höhere Werte im *State und Trait Angstinventar* sowie im *BDI-II* an (siehe Mai et al., 2015).

Hinsichtlich der *Valenzeinschätzungen* zeigte sich eine signifikante Interaktion der Faktoren Gewichtskategorie und Gruppe, F (2,76) = 5.23, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.12$, $\varepsilon = 0.76$: Entgegen der Erwartungen beurteilten BN-Patientinnen untergewichtige Stimuli als angenehmer im Vergleich zur KG ($p < .05$, siehe *Abbildung 25*).

Hinsichtlich der *Arousaleinschätzungen* ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für die Gruppe, F (1,38) = 4.69, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.13$, $\varepsilon = 0.64$, der sich in höheren Arousalratings der BN-Patientinnen ($M = 5.6$) im Vergleich zur KG ($M = 4.8$) zeigte. Zudem war ein signifikanter Interaktionseffekt der Faktoren Gewichtskategorie und Gruppe feststellbar, F (2,76) = 3.34, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.09$, $\varepsilon = 0.60$: BN-Patientinnen gaben wie angenommen bei Betrachtung übergewichtiger Frauenkörper ein signifikant höheres Arousal ($M = 5.6$) an im Vergleich zur KG ($M = 4.0$, $p < .05$, siehe *Abbildung 25*).

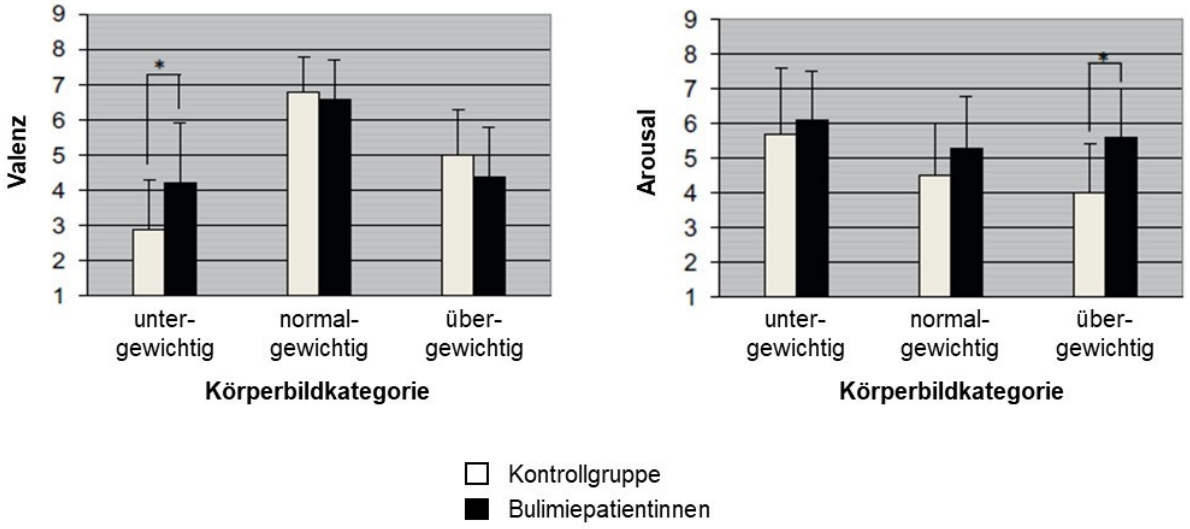


Abbildung 25. Valenz- und Arousalratings der Körperbilder bei Bulimiepatientinnen und bei Kontrollprobandinnen.

Anmerkung: Visualisiert sind gemittelte subjektive Valenzratings (1: *sehr unangenehm*, 9: *sehr angenehm*) und Arousalratings (1: *wenig aufregend*, 9: *sehr aufregend*) einschließlich Standardabweichungen (*SD*) für die drei Körperbildkategorien bei Bulimiepatientinnen (n = 20) und bei Kontrollprobandinnen (n = 20), *$p < .05$. Reprinted and translated from *Biological*

Psychology, *108*, S. Mai, K. Gramann, B. M. Herbert, H.-C. Friederich, P. Warschburger & O. Pollatos, Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa, p. 109, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013, Copyright (2015) by Elsevier. Reprinted and translated with permission from Elsevier.

Hinsichtlich der *Gewichtseinschätzungen* zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt von Gewichtskategorie und Gruppe, F (2,76) = 4.16, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.10$, $\varepsilon = 0.68$: Wie erwartet schätzten BN-Patientinnen übergewichtige Frauenkörper als dicker ein ($M = 7.1$) im Vergleich zu Kontrollprobandinnen ($M = 6.4$, $p < .05$, siehe *Abbildung 26*).

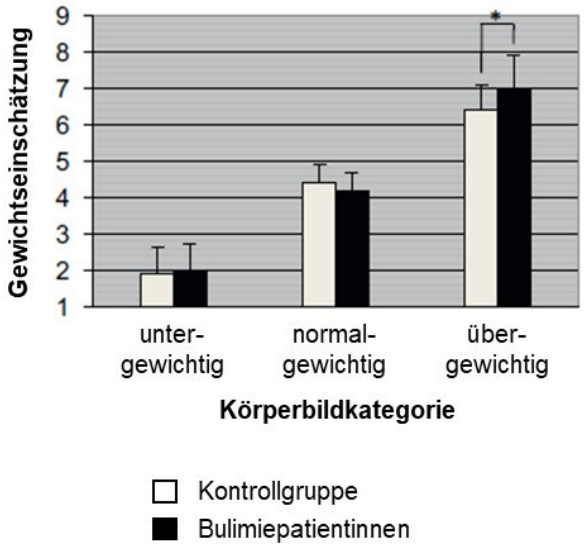


Abbildung 26. Gewichtseinschätzung der Körperbilder bei Bulimiepatientinnen und bei Kontrollprobandinnen.

Anmerkung: Dargestellt sind gemittelte subjektive Gewichtsratings (1: *sehr dünn*, 9: *sehr dick*) einschließlich Standardabweichungen (*SD*) für die drei Körperbildkategorien bei Bulimiepatientinnen ($n = 20$) und bei Kontrollprobandinnen ($n = 20$), *$p < .05$. Reprinted and translated from *Biological Psychology*, *108*, S. Mai, K. Gramann, B. M. Herbert, H.-C. Friederich, P. Warschburger & O. Pollatos, Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa, p. 109, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode,

https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013, Copyright (2015) by Elsevier. Reprinted and translated with permission from Elsevier.

Bezüglich der Amplitude der *P2* ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt von Gruppe und Gewichtskategorie, F (2,76) = 3.30, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.08$, $\varepsilon = 0.60$, der sich wie angenommen in höheren P2-Amplituden der BN-Patientinnen für übergewichtige im Vergleich zu normalgewichtigen Körperbildern zeigte ($p < .05$). Ein entsprechender Effekt war nicht für Probandinnen der Kontrollgruppe (KG) beobachtbar (siehe *Abbildung 27*).

Es wurde kein signifikanter Haupt- oder Interaktionseffekt hinsichtlich der *N170*-Amplitude gefunden (siehe *Abbildung 27*). Hinsichtlich der Amplitude der *N2* war ein signifikanter Interaktionseffekt von Gruppe und von Gewichtskategorie feststellbar, F (2,76) = 5.31, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.13$, $\varepsilon = 0.76$, der sich nur bei der KG in negativeren N2-Amplituden für untergewichtige Körper im Vergleich zu normal- und übergewichtigen Körpern zeigte ($p < .05$, siehe *Abbildung 27*).

Bezüglich der *P3*-Amplituden zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt von Gruppe und von Gewichtskategorie, F (2,76) = 4.98, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.11$, $\varepsilon = 0.79$: Nur Kontrollprobandinnen zeigten höhere P3-Amplituden für übergewichtige ($M = 5.89$ µV) und für normalgewichtige Körper ($M = 5.28$ µV) im Vergleich zu untergewichtigen Körpern ($M = 3.60$ µV, $p < .05$, siehe *Abbildung 27*). Zudem wiesen Kontrollprobandinnen ebenfalls höhere P3-Amplituden für über- und normalgewichtige Körper auf im Vergleich zu Bulimiepatientinnen (übergewichtig: $M = 4.17$ µV, normalgewichtig: $M = 3.97$ µV, $p < .05$).

Für die *Slow wave* zeigte sich entgegen der Erwartungen kein Interaktionseffekt. Es war lediglich ein signifikanter Haupteffekt für die Gewichtskategorie feststellbar, $F(2,76) = 9.99$, $p < .001$, $\eta^2 = .21$, $\varepsilon = .97$, wobei höhere Amplituden der Slow wave gegenüber untergewichtigen Frauenkörpern ($M = 4.62$ µV) im Vergleich zu übergewichtigen ($M = 3.19$ µV) und normalgewichtigen Körpern ($M = 3.48$ µV, $p < .01$) auftraten (siehe *Abbildung 27*).

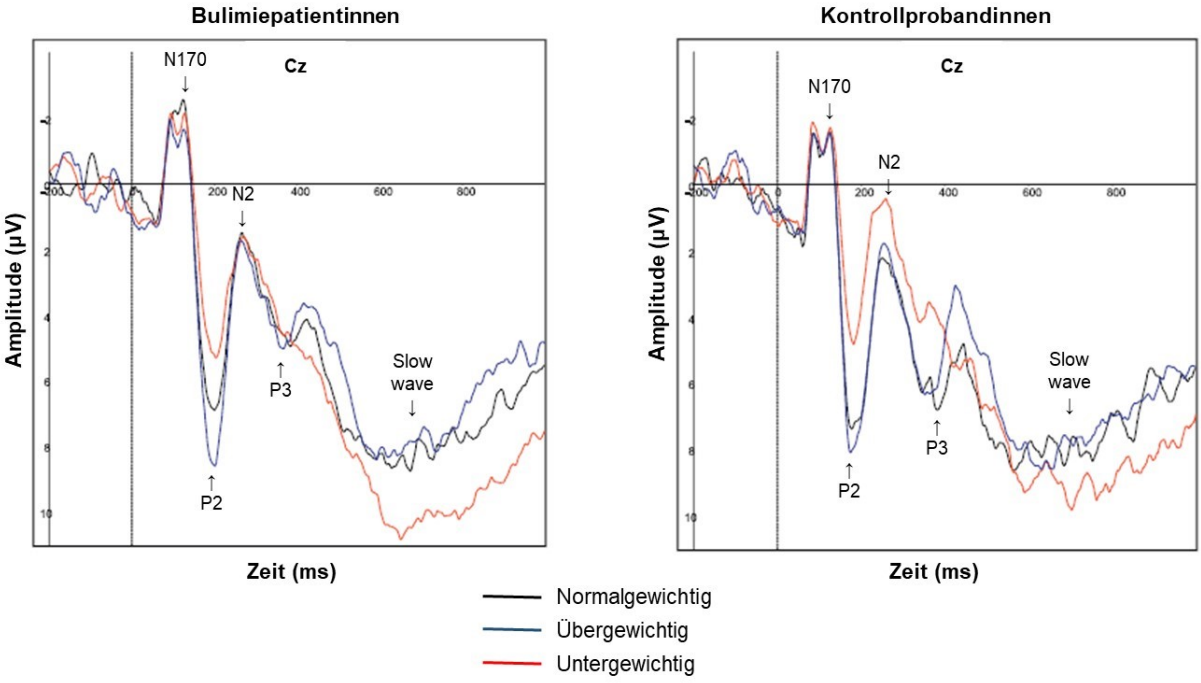


Abbildung 27. Ereigniskorrelierte Potenziale der Verarbeitung von Körperbildern bei Bulimiepatientinnen und bei Kontrollprobandinnen.

Anmerkung: Visualisiert sind jeweils für BN-Patientinnen (n = 20) und für die Kontrollgruppe (n = 20) gemittelte ereigniskorrelierte Potenziale in μV (N170, Zeitfenster 150-220ms, P2, 180-270ms, N2, 250-350ms, P3, 350-450ms, Slow wave, 500-900ms). Dargestellt sind *Grand Averages* von Elektrode Cz für die drei Körperbildkategorien (normal-, über- und untergewichtig). Reprinted and translated from *Biological Psychology*, *108*, S. Mai, K. Gramann, B. M. Herbert, H.-C. Friederich, P. Warschburger & O. Pollatos, Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa, p. 110, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013, Copyright (2015) by Elsevier. Reprinted and translated with permission from Elsevier.

Aufgrund höherer P2-Amplituden für übergewichtige Körper bei BN, wurden explorativ mögliche Zusammenhänge zwischen der P2 und psychopathologischen essstörungsspezifischen Symptomen, erfasst über den *EDI-2*, überprüft. Es zeigten sich bei BN-

Patientinnen signifikante Zusammenhänge zwischen P2-Amplituden für übergewichtige Körper und der *EDI-2*-Subskala *Schlankheitsstreben* ($r = 0.36$, $p < 0.01$) sowie zwischen der P2 und der *EDI-2*-Skala *Unzufriedenheit mit dem Körper* ($r = 0.42$, $p < 0.001$).

2.4.4 Implikationen

Die Befunde der Studie deuten auf eine veränderte perzeptuelle und kognitiv-affektive Verarbeitung von Körperstimuli bei BN hin, welche sich sowohl auf der subjektiven als auch auf der elektrophysiologischen Ebene manifestierte. Die Ergebnisse bestätigen vor allem die störungsspezifische Relevanz übergewichtiger Stimuli bei BN: Diese stellen womöglich für die Patientinnen angstbesetzte Reize dar, was in Einklang mit den beobachteten höheren Arousalratings sowie einhergehend mit Vorbefunden wäre (Blechert et al., 2009; Spring & Bulik, 2014; Uher, Murphy et al., 2005). Auch die verzerrte Gewichtseinschätzung würde diese Idee stützen und bestätigt publizierte Befunde (Blechert et al., 2009).

Die elektrophysiologischen Daten weisen auf einen frühen Aufmerksamkeitsbias für übergewichtige Stimuli hin, was im Sinne einer erhöhten Vigilanz gegenüber aversiver, gefürchteter Körperreize erklärbar wäre (Spring & Bulik, 2014; Uher, Murphy et al., 2005). Die fehlende Modulation auf der Ebene ereigniskorrelierter Potenziale für untergewichtige Körper bestätigt Annahmen einer Beeinträchtigung/Abweichung in der kognitiv-affektiven Dimension des Körperbildes bei BN (Cash & Deagle, 1997; Slade & Brodie, 1994).

Höhere Valenzen für untergewichtige Körper, die sich dennoch im negativen Bereich bewegten sowie ein später elektrophysiologischer Aufmerksamkeitsbias (höhere Slow wave-Amplituden) wären wie in Vorbefunden beschrieben, durch eine vermehrte Angst bei Konfrontation mit einem dünnen *Idealkörper* erklärbar (Friederich et al., 2007; van den Eynde, Giampietro et al., 2013). Insgesamt stellen die Befunde die Relevanz der Adressierung der sowohl perzeptuellen als auch der kognitiv-affektiven Komponente des Körperbildes in der kognitiven Verhaltenstherapie bei BN heraus.

3. Diskussion

3.1 Bewertung der Studien hinsichtlich der Ziele des Promotionsprojektes

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung neuronaler Substrate im Wechselspiel von Interozeption, Emotion und Körperbild. Zum einen wurde hierfür die automatische neuronale Verarbeitung kardialer Signale mit Hilfe des HEP untersucht. Zudem erfolgte die Untersuchung interozeptiv-emotionaler neuronaler Netzwerke durch TMS. Eine weitere EEG-Studie schaffte Bezug zu einer klinischen Stichprobe, in welcher die perzeptuelle und kognitiv-affektive Verarbeitung von Körperstimuli betrachtet wurde.

Studie I erforschte erstmals das HEP als Marker der automatischen kortikalen interozeptiven Verarbeitung (Canales-Johnson et al., 2015; Gray, Taggart et al., 2007; Park & Tallon-Baudry, 2014; Schandry & Montoya, 1996; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015) bei Jugendlichen. Die Studie bestätigt ähnlich wie bei Erwachsenen eine Modulation des HEP durch die kardiale IAcc (Katkin et al., 1981, 1991; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004), wobei wie in Vorbefunden gezeigt (Katkin et al., 1991; Pollatos & Schandry, 2004) die kardiale IAcc mit der HEP-Amplitude assoziiert war.

Jedoch wirft die Studie auch neue Fragestellungen zur Einordnung des HEP in multidimensionale Modelle der Interozeption (Critchley & Garfinkel, 2017; Garfinkel et al., 2015; Herbert & Pollatos, 2019; Pollatos & Herbert, 2018; Quadt et al., 2019) auf, wobei insbesondere Zusammenhänge des HEP mit weiteren interozeptiven Dimensionen (z. B. IS, IE, IA) noch ungeklärt sind. So war in der vorliegenden Studie anders als in einem Vorbefund (Baranauskas et al., 2017) das HEP nicht mit der IS assoziiert. Weitere Dimensionen, wie z. B. die IA und die IE wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht und meines Wissens auch nicht in Vorbefunden.

Anhand eines neu konzipierten *MINP*-Modells (Mai et al., 2018) (siehe Kap. 3.4), werden basierend auf vorliegenden Befunden Zusammenhänge einzelner interozeptiver Dimensionen mit der Ebene der neuronalen Signalverarbeitung veranschaulicht. In

Folgestudien wäre eine Überprüfung angenommener Zusammenhänge der einzelnen Ebenen, insbesondere jener der neuronalen Verarbeitung mit weiteren Dimensionen, unabdingbar.

Auch weitere Marker der neuronalen interozeptiven Signalverarbeitung, wie z. B. respiratorisch-evozierte Potenziale (REVP) (Chan & Davenport, 2008; Davenport et al., 2007; Knafelc & Davenport, 1999) sollten in jedem Fall im Zusammenspiel zu verschiedenen Ebenen der interozeptiven Signalverarbeitung näher erforscht werden. Weiterhin sollten Befunde, die die Relevanz des HEP als Index beeinträchtigter interozeptiver Signalverarbeitung bei (sub)klinischen Gruppen Erwachsener untersuchten (Judah et al., 2018; Müller et al., 2015; Pang et al., 2019; A. Schulz, Köster et al., 2015; Terhaar et al., 2012), erweitert werden. Auch bei Jugendlichen wäre eine Relevanz des HEP als Index einer möglichen veränderten interozeptiven Signalverarbeitung bei Psychopathologien denkbar und bedarf weiterer Forschung.

Studie II und **Studie III** erforschten neuronale Netzwerke der interozeptiven und der emotionalen Verarbeitung mit Hilfe von TMS. Dabei erwies sich die cTBS als effektives Verfahren zur Untersuchung des interozeptiv-emotionalen Netzwerkes. Die vorliegenden Studien weisen erstmalig auf eine mögliche kausale Relevanz der rechten anterioren Insula sowie des rechten somatosensorischen Kortex für interozeptive und für affektive Prozesse hin. Eine Inhibition beider Strukturen hatte eine Verschlechterung interozeptiver Dimensionen sowie eine Abflachung in der Verarbeitung affektiver Stimuli zur Folge.

Somit erweitern die Ergebnisse Vorbefunde, die lediglich assoziative Zusammenhänge von kardialer und respiratorischer IAcc/IS und einer Aktivierung der Insula und des somatosensorischen Kortex nachweisen konnten (Critchley et al., 2004; Evans et al., 2002; Leupoldt et al., 2008; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Stern et al., 2017). Auch eine Reduktion des HEP bei Inhibition von Insula/somatosensorischem Kortex konnte erstmals gezeigt werden, was wiederum mit korrelativen Vorbefunden aus Quellanalysen einhergeht, die beide Hirnstrukturen als Quellen elektrischer Aktivität des HEP aufzeigen konnten (Kern et al., 2013; Park et al., 2018; Pollatos et al., 2005a).

Zudem erlauben die vorliegenden Studien erstmalig Schlussfolgerungen hinsichtlich einer möglichen kausalen Relevanz der Insula und des somatosensorischen Kortex für die

Emotionsverarbeitung. Die Ergebnisse stützen Vorbefunde, die bereits einen engen Zusammenhang interozeptiver und emotionaler Prozesse auf neuronaler Ebene aufzeigten (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007).

Als interessanter Befund in **Studie II** erwiesen sich diskrepante Effekte des inhibierenden cTBS-Protokolls auf verschiedene Dimensionen der Interozeption, sowie eine Varianz beobachteter Effekte je nach untersuchter interozeptiver Modalität und je nach Stimulationsort in den **Studien II und III**. Diese Befunde liefern einen wichtigen Beitrag zu dem Verständnis des Zusammenhangs verschiedener interozeptiver Dimensionen und erweitern Vorarbeiten, die die Unabhängigkeit von IAcc und von IS (Ainley & Tsakiris, 2013; Emanuelsen et al., 2015; Forkmann et al., 2016; Garfinkel et al., 2015; Pollatos & Georgiou, 2016; Weineck et al., 2019) sowie von IAcc und von IE (Herbert, Herbert et al., 2012; Pollatos & Herbert, 2018) beschrieben hatten. Auch Vorbefunde einer fehlenden oder geringen Assoziation interozeptiver Dimensionen verschiedener Modalitäten würden mit Ergebnissen der vorliegenden Studien einhergehen (Ferentzi et al., 2017; Ferentzi, Bogdány et al., 2018; Garfinkel et al., 2017; Garfinkel, Manassei et al., 2016). Entsprechende Befunde der vorliegenden Arbeit werden im Rahmen körperbezogener Emotionstheorien (Damasio, 1994, 1996, 2000; Smith & Lane, 2015) sowie anhand von Predictive Coding-Modellen (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth & Critchley, 2013; Seth & Friston, 2016) weitergehend diskutiert.

Studie IV schlägt die Brücke zu einer klinischen Stichprobe, wobei bei BN die perzeptuelle sowie die kognitiv-affektive Verarbeitung von Körperstimuli untersucht wurde, was meines Wissens erstmals auf subjektiver sowie elektrophysiologischer Ebene unter Verwendung von Körperreizen verschiedener Gewichtskategorien erfolgte. Die Studie weist wie in Vorbefunden beschrieben, auf eine abweichende perzeptuelle sowie kognitiv-affektive Verarbeitung von Körperreizen bei BN hin (Cash & Deagle, 1997; Mohr et al., 2011; Slade & Brodie, 1994; Vocks, Legenbauer, Rüddel & Troje, 2007; Vossbeck-Elsebusch et al., 2015; D. A. Williamson et al., 1999, 2004), welche sich auf allen untersuchten Ebenen zeigte.

Die Studie stellt insbesondere die störungsspezifische Relevanz übergewichtiger Stimuli für BN heraus, welche womöglich phobische Reize darstellen, die die Patientinnen mit einem erhöhten Aufmerksamkeitsfokus verarbeiten. Diese Erklärung wäre vereinbar mit einem Vorbefund (Uher, Murphy et al., 2005), wobei sich die Ergebnisse meines Wissens jedoch erstmalig in Kombination subjektiver Daten mit elektrophysiologischen Daten zeigten, und letztere den deutlichen Vorteil einer Abbildung der Aufmerksamkeitsverarbeitung mit hoher zeitlicher Genauigkeit ermöglichen (Birbaumer & Schmidt, 2006; Jäncke, 2005). Insgesamt liefert die Studie wesentliche Implikationen zur Berücksichtigung der sowohl perzeptuellen als auch der kognitiv-affektiven Komponente des Körperbildes, was zur Verbesserung von Therapieansätzen in der kognitiven Verhaltenstherapie bei BN von Relevanz sein könnte. *Abbildung 28* stellt die wesentlichen Ergebnisse der Studien nochmals als Zusammenschau dar.

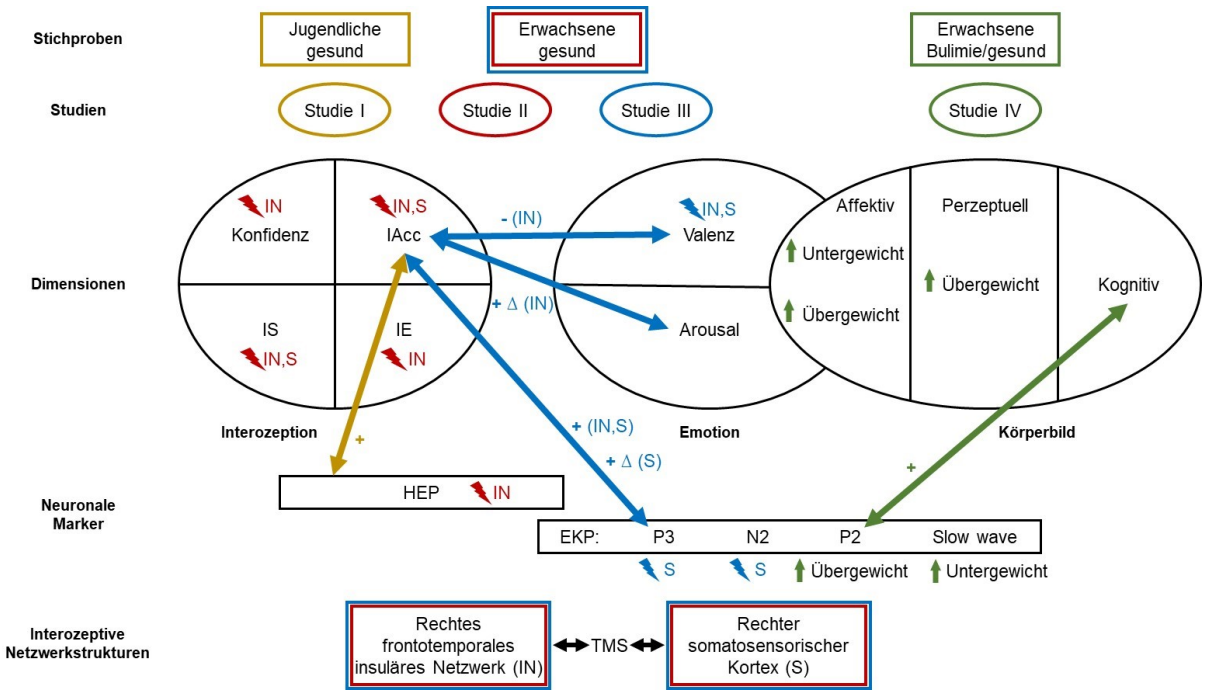


Abbildung 28. Zusammenschau der Ergebnisse des Promotionsprojektes.

Anmerkung: Dargestellt sind Studie I (gelbe Farbkennzeichnung), Studie II (rote Farbkennzeichnung), Studie III (blaue Farbkennzeichnung) und Studie IV (grüne Farbkennzeichnung) mit zugehörigen Stichproben, untersuchten Dimensionen (Dimension

Interozeption: IAcc = Interozeptive Akkuranz, IE = interozeptive emotionale Evaluation, IS = interozeptive Sensibilität, Konfidenz; Dimension Emotion: Valenz- und Arousalratings emotionaler Bilder; Dimension Körperbild: Affektive Ratings von Valenz und Arousal von Körperbildern, perzeptuell: Gewichtseinschätzungen von Körperbildern, kognitiv: Einschätzungen im Eating Disorder Inventory-2, EDI-2) sowie mit neuronalen Markern (HEP = herzschlagevoziertes Potenzial, EKP = ereigniskorreliertes Potenzial) und stimulierten Gehirnarealen des interozeptiven Netzwerkes (IN = rechtes frontotemporales insuläres Netzwerk, S = rechter somatosensorischer Kortex). Das Blitzsymbol veranschaulicht Beeinträchtigungen nach transkranieller Magnetstimulation (TMS). Zusammenhänge sind jeweils anhand von Pfeilen visualisiert (+ positiver Zusammenhang, - negativer Zusammenhang). Δ IN (S) = IAcc/Arousal/P3 okzipitaler Kortex - IAcc/Arousal/P3 frontotemporales insuläres Netzwerk (somatosensorischer Kortex). + Δ (IN) positiver Zusammenhang von Δ IAcc und von Δ Arousal für das Stimulationsareal des insulären Netzwerkes. + Δ (S) positiver Zusammenhang von Δ IAcc und von Δ P3 für das Stimulationsareal des somatosensorischen Kortex. Für Studie IV sind lediglich die Ergebnisse für die Bulimiepatientinnen dargestellt. ↑ Unter-/Übergewicht (Dimension Körperbild): Signifikant erhöhte Werte bei BN im Vergleich zur KG. P2 ↑ Übergewicht: Signifikant erhöhte P2-Amplituden für übergewichtige Stimuli bei BN im Vergleich zu normalgewichtigen Stimuli. Slow wave ↑ Untergewicht: Signifikant erhöhte Slow wave-Amplituden für untergewichtige im Vergleich zu über- und normalgewichtigen Stimuli. Eigene Darstellung, lizensiert unter CC BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.de

3.2 Das HEP als Index der automatischen interozeptiven Verarbeitung

In den folgenden Kapiteln wird näher auf das HEP als Marker der interozeptiven Verarbeitung eingegangen unter kritischer Diskussion von Topografie und Auswertungsmöglichkeiten (Kap. 3.2.1), der Modulation durch interozeptive Prozesse (Kap. 3.2.2) und durch Aufmerksamkeit (Kap. 3.2.3), der Bewertung als Marker für interozeptive Prozesse (Kap. 3.2.4) sowie der Interpretation des HEP im Sinne des Predictive Coding (Kap. 3.2.5).

3.2.1 Charakterisierung des HEP

Studie I und **Studie II** untersuchten das HEP als kortikalen Index der automatischen interozeptiven Verarbeitung. Sowohl das HEP bei Jugendlichen **(Studie I)** als auch jenes bei Erwachsenen **(Studie II)** ähnelte Vorbefunden Erwachsener hinsichtlich Latenz, Topografie (Canales-Johnson et al., 2015; Gentsch et al., 2019; Gray, Taggart et al., 2007; Ihme et al., 2013; Marshall et al., 2017; Pang et al., 2019; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry & Montoya, 1996; A. Schulz, Köster et al., 2015) und Richtung der Auslenkung (Gentsch et al., 2019; Leopold & Schandry, 2001; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Köster et al., 2015; Shao et al., 2011).

Die frontozentrale Topografie der HEPs in **Studie I** und in **Studie II** zeigte sich auch in Vorarbeiten bei Erwachsenen (Marshall et al., 2017, 2018; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry & Montoya, 1996). Die Befunde von **Studie I** gehen zudem hinsichtlich Latenz und Polarität des HEP einher mit Forschungsarbeiten bei Kindern, wobei dort zur Topografie aufgrund eines Fokus auf Elektrode Cz keine Aussagen getroffen werden konnten (Baumert et al., 2015; Immanuel et al., 2014).

Entgegen der oftmals beobachteten rechtshemisphärischen Lateralisierung bei Erwachsenen (Dirlich et al., 1997; Kern et al., 2013; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015) zeigte sich bei den Jugendlichen eine linkshemisphärische Lateralisierung. Zudem waren die HEPs bei den Jugendlichen trotz positiver Auslenkung im negativen Bereich, was wiederum kongruent zu verschiedenen Vorbefunden mit Erwachsenen ist (Fukushima et al., 2011; Montoya et al., 1993; Schandry & Weitkunat, 1990) und auch in **Studie II** zum Teil beobachtbar war.

Auch in zahlreichen weiteren Studien wurden große Varianzen des HEP hinsichtlich Polarität, Topografie und Latenz thematisiert, wobei diese jeweils durch Varianzen in verschiedenen Variablen, unter anderem in kontextuellen Faktoren, der Art und Durchführung von Tasks, analysierten Zeitfenstern und Elektrodenclustern sowie in Varianzen von Latenzen des Feuerns von Barorezeptoren begründet wurden (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019; Canales-Johnson et al., 2015; Couto et al., 2014; Gentsch et al., 2019; Gray, Taggart et al., 2007; Sel et al., 2017).

Zudem weisen Segalowitz et al. (2010) in einem Reviewartikel auf verschiedene strukturelle (z. B. Veränderungen in grauer und weißer Substanz) und funktionelle entwicklungsbedingte Veränderungen (z. B. Veränderungen in Aufmerksamkeitsprozessen, Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitungsstrategien) hin, die wiederum EEG- und EKP-Modulationen nach sich ziehen.

So zeigten sich beispielsweise Verminderungen von Latenz und von Amplitude über das Kindes- und Jugendalter hinweg bis zum frühen Erwachsenenalter bei Betrachtung verschiedener EKP-Komponenten, wie z. B. der P1 (Itier & Taylor, 2004) und der P3 (Courchesne, 1977, 1978; Houston et al., 2005; Iacono et al., 2003; Johnson, 1989; Katsanis et al., 1996; Mullis et al., 1985). Zudem wurden Veränderungen von einer breiteren hin zu einer fokaleren Topografie bei der P3 berichtet (Segalowitz et al., 2010; Segalowitz & Davies, 2004; Stige et al., 2007).

Diese Prozesse werden unter anderem erklärt durch synaptische Abbauvorgänge, welche relevant sind für eine effizientere Funktionsweise des Gehirns (Neniskyte & Gross, 2017; van Dinteren et al., 2014) sowie durch Myelinisierung (Fusar-Poli et al., 2011; van Dinteren et al., 2014). Selbst das Wachstum des Kopfes sowie eine Zunahme der Schädeldicke während des Jugend- und des frühen Erwachsenenalters, mit differenten Ausprägungen je nach Geschlecht (Adeloye et al., 1975), wurden als mögliche Faktoren beschrieben, die zu einer Reduktion von EKPs beitragen könnten (Segalowitz et al., 2010), wobei bislang nur geringe Effekte gefunden wurden (Polich et al., 1990; Segalowitz et al., 2010). All dies wären Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf eine differente Lateralisierung und auf eine Negativierung der Amplitudenwerte in der vorliegenden Studie hatten.

Vor diesem Hintergrund wären insbesondere die Altersgruppen verschiedener Entwicklungsstadien in der vorliegenden Studie zu berücksichtigen: Während sich die jüngsten Probanden mit 12 Jahren noch am Übergang von der Kindheit (5-12 Jahre) zur Adoleszenz (12-20 Jahre) (Shaffer & Kipp, 2014) befanden, waren die ältesten Probanden in der Stichprobe bereits mit 17 Jahren in der Mitte bis Ende der Adoleszenz. Dies lässt annehmen, dass sich die Jugendlichen auch in unterschiedlichen Stadien neuronaler Reorganisationsprozesse (Segalowitz et al., 2010) befanden.

Weiterhin sind bei der Auswertung von HEPs neben entwicklungsbedingten elektrophysiologischen Prozessen auch kardiale Veränderungen als zusammenhängend mit dem Alter zu berücksichtigen. So werden unterschiedliche altersabhängige Normwerte hinsichtlich Herzfrequenz, QRS-Komplex und PQ-Intervall beschrieben, die mit den Faktoren Muskelmasse, Leitungsgeschwindigkeit und Größe des Herzmuskels korrelieren (Gass, 2017b). Ein Beispiel wäre auch die altersabhängige Veränderung der T-Welle, die von einer Positivierung bei Neugeborenen zu einer Negativierung im Kindesalter und erneut zu einer Positivierung in der Adoleszenz übergeht (Kramer, 2013).

Einen weiteren relevanten Faktor stellt die altersbedingte Veränderung des Lagetyps des Herzens dar, der durch eine bereits im Kindesalter stattfindende Drehung des Herzens bedingt ist (Gass, 2017a). Während im Schulalter in der Regel der Steil- und der Indifferenztyp vorliegen, sind bei Jugendlichen und Erwachsenen meist der Indifferenz- und der Linkstyp feststellbar. Die verschiedenen Lagetypen charakterisieren sich durch Amplitudenveränderungen und durch unterschiedliche Normwerte für den Vektor des QRS-Komplexes (Gass, 2017a). Insofern wären auch Unterschiede bezüglich des HEP in **Studie I** denkbar, welche mit dem Faktor differenter Lagetypen des Herzens interagierten.

Zur Berücksichtigung interindividueller Varianzen von Herzraten wurde in **Studie I** und in **Studie II** das HEP-Zeitfenster an die individuellen kardialen Zyklen der Probanden angepasst, so dass sichergestellt wurde, dass sich das ausgewählte Zeitfenster der durch die R-Zacke getriggerten Segmente nicht mit dem jeweils folgenden Herzschlag überschnitt. Dies stellte eine Option dar, die dazu beitragen sollte, das CFA in den EKP-Segmenten zu minimieren.

Artefakte, die auf den elektrischen Dipol des Herzmuskels zurückzuführen sind (kardiale Feldartefakte) (siehe Kap. 1.3.1) (Dirlich et al., 1997, 1998; Marshall et al., 2017; Petzschner et al., 2019), sind im Herzzyklus am stärksten während des QRS-Komplexes sowie während der T-Welle ausgeprägt (Dirlich et al., 1997, 1998; Luft & Bhattacharya, 2015; Terhaar et al., 2012).

Um eine Überlagerung des HEP durch das CFA zu vermeiden, was zu Fehlinterpretationen der HEP-Amplitude führen kann (Dirlich et al., 1998; Marshall et al.,

2017; Terhaar et al., 2012), wurden in den vorliegenden Studien dieser Arbeit verschiedene Maßnahmen getroffen. Zum einen wurde in **Studie I** und in **Studie II** für die HEP-Analysen, wie in Vorbefunden beschrieben, ein Zeitfenster gewählt, welches sich an die T-Welle anschloss und in welchem somit das CFA als minimal angenommen wurde (Dirlich et al., 1997, 1998; Leopold & Schandry, 2001). In **Studie II** war dies das einzige Kriterium zur Minimierung kardialer Artefakte, was meiner Meinung nach als kritisch zu bewerten ist. So ist zwar anzunehmen, dass das CFA im entsprechenden Zeitfenster minimal war, jedoch war es höchstwahrscheinlich dort trotzdem noch residual vorhanden. Da bei der HEP-Auswertung nur ein kleines Zeitfenster hinsichtlich möglicher Amplitudendifferenzen ausgewertet wird, wäre es beispielsweise denkbar, dass für dieses Zeitfenster ein signifikanter Unterschied gefunden wird, der aber womöglich zurückzuführen ist auf große Amplitudenunterschiede im vorherigen Zeitverlauf, wo das CFA deutlicher ausgeprägt ist.

Bei Betrachtung typischer HEP-Verläufe in einigen publizierten Arbeiten (Fukushima et al., 2011; Immanuel et al., 2014; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015; A. Schulz, Strelzyk et al., 2013) können häufig Abbildungen von HEPs mit sehr stark ausgeprägten Amplitudenauslenkungen während des QRS-Komplexes und während der T-Welle gefunden werden, welche sich womöglich auch noch auf das danach zu analysierende Zeitfenster auswirken könnten.

Zudem können interindividuelle Besonderheiten und Unterschiede in kardialen Zyklen auftreten (Gertsch, 2008), welche bei der Korrekturmethode des CFA-minimierten Zeitintervalls ebenfalls schwierig zu berücksichtigen sind. Hinzu kommt, dass das Mitteln der Daten mit der R-Zacke als Trigger in jedem Fall das CFA verstärkt (Luft & Bhattacharya, 2015; Sel et al., 2017).

In **Studie I** wurde hingegen auf Anraten der Reviewer zusätzlich zu einem späten Analysezeitfenster eine ICA als effektive Methode zur Eliminierung des CFA durchgeführt (Luft & Bhattacharya, 2015; Park et al., 2014; Sel et al., 2017; Terhaar et al., 2012). Das Verfahren ermöglicht die Berücksichtigung individueller Zeitverläufe und Topografien bei Auswahl unabhängiger Komponenten, die das CFA repräsentieren (Luft & Bhattacharya, 2015; Sel et al., 2017; Terhaar et al., 2012; Viola et al., 2009).

Aufgrund berichteter Schwierigkeiten hinsichtlich einer eindeutigen Identifizierung von EEG-Komponenten, die das CFA beinhalten (Viola et al., 2009), wurden aus Gründen der Validität zwei zusätzliche Analysekriterien in **Studie I** eingeführt, die die Erkennung des CFA erleichtern sollten. Zum einen wurde eine Fast Fourier Transformation gerechnet (FFT) (Cochran et al., 1967) mit anschließenden Peak-Analysen des Frequenzspektrums der einzelnen unabhängigen Komponenten zur Identifizierung des CFA anhand eines spezifischen Peaks (Iriarte et al., 2003).

Zudem erfolgte eine Mittelung von Segmenten R-Zacken getriggerter unabhängiger Komponenten und anschließend eine visuelle Inspektion der EEG-Daten hinsichtlich der Ausprägung entsprechender Muster von CFA-Komponenten. Erst bei eindeutiger Erfüllung der insgesamt drei Kriterien wurde eine Komponente eindeutig als CFA identifiziert. Bei visueller Inspektion der HEPs fiel bei Verwendung dieses Analyseverfahrens eine deutlich erkennbare Verminderung des CFA auf.

Eine Auswertungsoption, die in den **Studien I** und **II** nicht berücksichtigt wurde, war die zusätzliche Untersuchung von Kontrollintervallen, also die Analyse von Zeitfenstern, die zeitlich vor und nach dem eigentlichen HEP-Analysefenster liegen. Ein entsprechendes Vorgehen wurde bereits von einer Arbeitsgruppe in Vorstudien gewählt, wobei ein frühes Zeitfenster gewählt wurde (180-320 post R-Zacke), wo es zu einer Überlappung des HEP mit dem kardialen Feldartefakt kommen könnte und ein spätes Zeitfenster (860-1000ms post R-Zacke), welches sich zeitlich nach der HEP-Amplitude befindet (A. Schulz et al., 2018; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015). Entsprechend sollten deutliche HEP-Effekte nur für das eigentliche HEP-Analysefenster zu beobachten sein, nicht jedoch für die Kontrollzeitfenster.

So zeigte sich in einer Studie eine HEP-Modulation durch die zu untersuchende Bedingung Nahrungskonsum nur für das HEP-Analysefenster, nicht jedoch für das frühe oder für das späte Fenster (A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015). In einer weiteren Studie waren jedoch signifikant positivere HEPs für das Analysefenster und für das späte Zeitfenster im Vergleich zu einem frühen Zeitfenster feststellbar und Gruppenunterschiede zeigten sich nur für ein spätes Zeitfenster, wobei hier die Autoren mit einer kardio-afferenten Signalverarbeitung argumentierten, die sich womöglich bei klinischen Stichproben, nicht

jedoch bei Gesunden in einem späten Zeitfenster zeigen könnte (A. Schulz et al., 2018). Aufgrund entsprechender Unsicherheiten hinsichtlich der Zuverlässigkeit des späten Zeitfensters, wurde auch diese Auswertungsmethode für die **Studien I** und **II** nicht gewählt.

3.2.2 Das HEP als Marker automatischer Signalverarbeitung und dessen Modulation durch interozeptive Prozesse

Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von HEP-Modulationen durch interozeptive Prozesse. Zudem sollten Annahmen hinsichtlich möglicher Assoziationen interozeptiver Netzwerkstrukturen mit dem HEP überprüft werden.

In **Studie I** zeigten sich HEPs sowohl in einer Ruhe- als auch in einer Herzwahrnehmungsbedingung. Auch Vorbefunde konnten HEPs während einer Ruhebedingung (Pang et al., 2019; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015; Sel et al., 2017) und sogar während des Schlafes nachweisen (Baumert et al., 2015; Immanuel et al., 2014; Perogamvros et al., 2019), was die Annahme stützt, dass das HEP sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen die automatische Verarbeitung des Herzschlages im Gehirn reflektiert (Canales-Johnson et al., 2015; Park & Tallon-Baudry, 2014; Schandry & Montoya, 1996).

Aus den Befunden in **Studie II** lässt sich ableiten, dass das HEP eine bottom-up-basierte zentralnervöse Verarbeitung des kardialen Signals reflektiert (Park & Tallon-Baudry, 2014; Pollatos et al., 2005a; Schandry & Montoya, 1996). Dieser Prozess wurde top-down-gesteuert inhibiert durch cTBS, was sich in verminderten HEPs bei Stimulation des frontotemporalen insulären Netzwerkes zeigte. Auch bei cTBS des somatosensorischen Kortex zeigte sich ein statistischer Trend hin zu niedrigeren HEPs. Die top-down-Modulation durch cTBS wäre beispielsweise erklärbar durch eine Inhibition der Ausbildung neuronaler Muster in der Insula und in den somatosensorischen Kortizes, die als Repräsentationsareale erster Ordnung das Herzschlagsignal im Gehirn abbilden (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Damasio, 1998, 2000).

Da die cTBS des frontotemporalen insulären Netzwerkes während der Herzwahrnehmungsaufgabe jedoch einen deutlicheren Effekt auf die Reduktion der HEP-Amplituden hatte im Vergleich zum somatosensorischen Kortex, wäre anzunehmen, dass das

insuläre Netzwerk unter der Bedingung eines Aufmerksamkeitsfokus auf kardiale Signale eine entscheidendere Rolle für die Weiterverarbeitung bottom-up-basierter Herzschlagsignale im Gehirn spielt. Obwohl sowohl im dorsalen insulären Kortex (Craig, 2002, 2003, 2009, 2015; Strigo & Craig, 2016) als auch im somatosensorischen Kortex primäre Repräsentationen herzschlagbezogener Informationen abgebildet werden (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019; Khalsa, Rudrauf, Feinstein & Tranel, 2009), kommt der anterioren Insula, die auch in **Studie II** für die Stimulation anvisiert wurde, eine besondere Bedeutung hinsichtlich der Integration interozeptiver Signale (Bauernfeind et al., 2013; Craig, 2009; Pollatos & Herbert, 2018; Strigo & Craig, 2016), der Bewusstwerdung körperlicher Gefühlszustände (Strigo & Craig, 2016) sowie der Weiterverschaltung von Informationen in kortikale Areale (Craig, 2002) zu (siehe Kap. 1.1.4). Entsprechend wäre denkbar, dass insbesondere cTBS des frontotemporalen insulären Netzwerkes die Weiterleitung kardialer afferenter Signale an die anteriore Insula beeinträchtigte, so dass dort dann womöglich die Integration solcher Signale eingeschränkt war, was den deutlicheren Effekt einer HEP-Reduktion für die Insula-Bedingung erklären könnte. Eine beeinträchtigte Bewusstwerdung von Herzschlagsignalen in der anterioren Insula könnte sich womöglich auch in einer reduzierten kardialen IAcc in **Studie II** zeigen.

Anhand der Befunde von **Studie II** wäre denkbar, dass das frontotemporale insuläre Netzwerk sowie der somatosensorische Kortex mögliche HEP-Generatoren darstellen, welche womöglich kausal gehemmt wurden. Diese Annahme ginge einher mit Quellanalysen, die sowohl die rechte Insula als auch den somatosensorischen Kortex als Generatoren des HEP identifizierten (Kern et al., 2013; Park et al., 2018; Pollatos et al., 2005a). Einhergehend mit einer entsprechenden top-down-Modulation des HEP wäre auch die niedrigere kardiale IAcc, die sich sowohl bei cTBS des frontotemporalen insulären Netzwerkes als auch bei cTBS des somatosensorischen Kortex zeigte.

Wie in Vorstudien mit Erwachsenen beschrieben, die höhere HEP-Amplituden bei höherer IAcc nachweisen konnten (Katkin et al., 1981, 1991; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry et al., 1986) und die Assoziationen zwischen HEPs und der IAcc aufzeigten (Katkin et al., 1991; Pollatos & Schandry, 2004), wurde letzteres auch in **Studie I** bei Jugendlichen nachgewiesen. Für die Ruhebedingung konnte eine entsprechende Korrelation von HEPs und der IAcc bei den Jugendlichen nicht gezeigt werden.

Die vorliegende Studie bestätigt somit die Annahme, dass HEPs bei Jugendlichen während einer interozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung durch die IAcc modulierbar sind (Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry et al., 1986).

In **Studie II** konnte hingegen keine Assoziation der kardialen IAcc und der HEP-Amplitude bei cTBS des insulären Netzwerks und des somatosensorischen Kortex nachgewiesen werden. Hier wäre die Ursache in einer cTBS-bedingten Störung im interozeptiven System zu begründen. Womöglich wurde die integrative Funktion der anterioren Insula (Bauernfeind et al., 2013; Craig, 2009; Pollatos & Herbert, 2018; Strigo & Craig, 2016) in solchem Maße beeinträchtigt, dass sich dies in einer fehlenden Passung der interozeptiven Dimensionen äußerte.

Hinsichtlich der IS zeigten sich in **Studie I** keine Assoziationen mit dem HEP. Ein einziger weiterer Vorbefund zeigte, dass nur eine von acht Skalen der IS mit dem HEP assoziiert war (Baranauskas et al., 2017). In letzterer Studie war lediglich die Selbstreport-Skala *Sich-Keine-Sorgen-Machen* mit dem HEP positiv korreliert. Die Autoren nutzten zur Erklärung ihres Befundes die Rolle des HEP als Marker der emotionalen Verarbeitung (Baranauskas et al., 2017; Perogamvros et al., 2019), welche sich anhand einer Modulation von HEP-Amplituden durch Emotionen zeigte, wobei kritisch anzumerken ist, dass die emotionalen Variablen eine hohe Varianz in den Studien aufwiesen, von Empathie- bis über Regulationsaufgaben (Couto, Adolfi, Sedeño et al., 2015; Fukushima et al., 2011; Gentsch et al., 2019; Gray, Taggart et al., 2007; Luft & Bhattacharya, 2015; MacKinnon et al., 2013; Marshall et al., 2017; Müller et al., 2015; Perogamvros et al., 2019). Die Autoren würden entsprechend ein vermehrtes sich Sorgen machen mit kognitiver Unfähigkeit zur Kontrolle bedrohlicher Emotionen in Verbindung bringen, was sich wiederum in supprimierten HEPs zeigen könnte (Baranauskas et al., 2017).

In Hinblick auf **Studie I** ist hierbei herauszustellen, dass zwar die selbe interozeptive Dimension (IS) wie von Baranauskas et al. (2017) untersucht wurde, jedoch unter Verwendung eines differenten Maßes. Zwar sollten die Probanden in **Studie I** ihre interozeptiven Fähigkeiten auch im Selbstreport beurteilen, jedoch sollten sie anders als bei Baranauskas et al. (2017) nicht nur ihre Wahrnehmung körperinternaler Vorgänge berichten, sondern vor allem eine Einschätzung ihrer subjektiven Sicherheit hinsichtlich der Akkuranz ihrer Leistung im

Herzwahrnehmungstest angeben (Fischer et al., 2017; Garfinkel et al., 2013; Garfinkel & Critchley, 2013; Garfinkel, Manassei et al., 2016; Mai et al., 2018).

Die fehlende Assoziation der Dimensionen IS und IAcc in **Studie I** weist auf eine Unabhängigkeit dieser Dimensionen hin, was auch durch Vorbefunde bestätigt wurde (Ainley & Tsakiris, 2013; Emanuelsen et al., 2015; Forkmann et al., 2016; Pollatos & Georgiou, 2016; Weineck et al., 2019), wobei letztlich ein Befund Gegenteiliges nur für den Herzwahrnehmungs- und nicht für den Herzdiskriminationstest zeigte (Garfinkel et al., 2015). Womöglich scheint das HEP somit nicht durch alle interozeptiven Dimensionen (unter anderem die Konfidenz) modulierbar zu sein, und selbst bei Verwendung desselben Fragebogens der IS zeigten sich für die meisten Subskalen keine Befunde (Baranauskas et al., 2017). Weiterhin spielt womöglich auch die Auswahl unterschiedlicher Zeitfenster zur HEP-Analyse eine entscheidende Rolle zur Erklärung möglicher Unterschiede in der zentralnervösen Verarbeitung, so wurde z. B. von Baranauskas et al. (2017) ein späteres Zeitfenster gewählt als in **Studie I**. Entsprechend sind weitere Studien erforderlich, die mögliche Assoziationen des HEP mit verschiedenen Maßen der IS überprüfen.

3.2.3 Die Bedeutung von Aufmerksamkeitsprozessen für das HEP

Bei Interpretation von Modulationen des HEP in den **Studien I** und **II** stellt sich die kritische Frage der Relevanz von Aufmerksamkeitsprozessen zur Erklärung solcher Befunde. In zahlreichen Vorarbeiten wurde die Aufmerksamkeit als Variable nicht explizit untersucht, da nur eine interozeptive Bedingung vorhanden war (Canales-Johnson et al., 2015; García-Cordero et al., 2016; Katkin et al., 1991; Müller et al., 2015; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Köster et al., 2015; Terhaar et al., 2012). Somit wurden HEP-Modulationen in Zusammenhang mit interozeptiven Fähigkeiten gebracht ohne Berücksichtigung des Aufmerksamkeitsfokus als möglichen Einflussfaktor.

Jedoch sieht die Instruktion interozeptiver Aufgaben explizit eine Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus auf internale Körpersignale vor (z. B. Herzwahrnehmungstest) (Pollatos & Herbert, 2018; Schandry, 1981). Erst ein direkter Vergleich einer interozeptiven und einer exterozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung in Assoziation mit Veränderungen von

HEP-Amplituden würde Aussagen zur Relevanz von Aufmerksamkeitsprozessen zulassen (García-Cordero et al., 2017; Petzschner et al., 2019).

In bislang publizierten Befunden, die HEP-Modulationen bei interozeptiver versus exterozeptiver Aufmerksamkeit fanden (García-Cordero et al., 2017; Montoya et al., 1993; Schandry et al., 1986; Schandry & Montoya, 1996), und die höhere Oszillationen unter anderem im insulären und im somatosensorischen Kortex feststellten bei interozeptiver im Vergleich zu exterozeptiver Aufmerksamkeit (García-Cordero et al., 2017), liegt häufig eine mögliche Konfundierung von Bedingungen vor (Petzschner et al., 2019; Schandry et al., 1986). Dies ist beispielsweise der Fall, wenn als Kontrollbedingung zu einem Herzwahrnehmungstest das Zählen von Tönen eingeführt wird (Montoya et al., 1993; Schandry et al., 1986), welches den Versuchspersonen in der Regel deutlich leichter fällt als das Zählen des eigenen Herzschlages und die Testpersonen möglicherweise jeweils unterschiedliche Strategien nutzen (z. B. Zählen von deutlich wahrnehmbaren Tönen versus Schätzen des Herzschlages) (Petzschner et al., 2019). Ein ähnliches Beispiel wäre die Konfundierung durch eine motorische Aufgabe (z. B. Klopfen im Rhythmus des Herzschlags) (García-Cordero et al., 2017).

Petzschner et al. (2019) untersuchten Effekte von interozeptiver versus exterozeptiver Aufmerksamkeit auf das HEP, wobei die Forscher sicherstellten, dass Konfundierungen der Bedingungen vermieden wurden, indem die Töne, auf deren Veränderungen die Probanden im exterozeptiven Task reagieren sollten, kontinuierlich als weißes Rauschen dargeboten wurden, und somit auch während der Herzwahrnehmungsbedingung vorhanden waren. Die Forscher nahmen erstmals an, dass HEPs einzig durch einen Aufmerksamkeitsfokus moduliert wurden, nicht jedoch durch kardiale Prozesse. Entsprechend wurden Unterschiede in HEP-Amplituden nicht durch Unterschiede in EKG-Amplituden vorhergesagt. In der Studie zeigten sich höhere HEPs bei interozeptiver im Vergleich zu exterozeptiver Aufmerksamkeit, wobei dieser Effekt zudem selbstberichtete Maße der Reaktivität des autonomen Systems vorhersagte. Letztere konnten wiederum nicht durch physiologische kardiale Prozesse, wie z. B. die Herzrate oder durch EKG-Amplituden(-differenzen) vorhergesagt werden (Petzschner et al., 2019).

Zudem weisen Vorbefunde darauf hin, dass HEPs durch die interozeptive Aufmerksamkeit moduliert werden unabhängig von der IAcc (García-Cordero et al., 2017). In

einer weiteren Studie war jedoch sogar eine größere interozeptive Aufmerksamkeitsmodulation des HEP bei Personen mit einer schlechten Herzwahrnehmung feststellbar, was laut der Autoren eine größere Anstrengung bei der Wahrnehmung interozeptiver Signale bei dieser Gruppe reflektierte (Montoya et al., 1993).

Die Befunde einer Modulation neuronaler Prozesse durch die interozeptive Aufmerksamkeit werden gestützt durch fMRT-Studien, die eine Aktivierung des insulären Kortex während einer rein interozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung fanden (Farb et al., 2013; W. K. Simmons et al., 2013). Dies wäre in Einklang mit Quellanalysen des HEP, die unter anderem die Insula als neuronalen Generator postulierten (Park et al., 2018; Pollatos et al., 2005a).

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Befunden von Petzschner et al. (2019) konnte eine weitere Arbeitsgruppe (Gray, Taggart et al., 2007) Assoziationen von Modulationen der HEP-Amplitude mit Veränderungen myokardialer Funktionen nachweisen, was gemäß den Autoren den Mechanismus kardialen afferenten Feedbacks im Gehirn widerspiegelt. So war eine erhöhte HEP-Negativierung sowohl assoziiert mit einem erhöhten kardialen Output unter Stress als auch mit einer erhöhten Inhomogenität der myokardialen Repolarisiation (Gray, Taggart et al., 2007). Die Forscher stellen in diesen Zusammenhang insbesondere die Rolle der Barorezeptoren heraus, welche sich im Myokardium, im Karotissinus und im Aortenbogen befinden und Informationen zu Dehnung und Druck registrieren und diese über den Nervus Vagus an das zentrale Nervensystem weiterleiten (Gray, Taggart et al., 2007; F. Lang & Lang, 2007; Zervos-Kopp, 2007) (siehe auch Kap. 1.1.1). Entsprechend würden die Autoren ihre Befunde im Sinne einer direkten Modulation kortikaler Aktivierung durch Informationen der afferenten Barorezeptoren, welche dem gleichen Rhythmus wie der kardiale Zyklus unterliegen, erklären. Die Autoren verweisen hierbei auch auf fMRT-Vorbefunde, die eine zentrale Verarbeitung der Baroreflexantwort zeigten (Henderson et al., 2004; Kimmerly et al., 2005).

In Hinblick auf die **Studien I** und **II** ist somit insgesamt kritisch zu bemerken, dass jeweils nur eine interozeptive, nicht jedoch eine exterozeptive Bedingung für das HEP untersucht wurde. In **Studie II** fehlt einschränkend zudem eine HEP-Analyse während einer

Ruhebedingung, was mögliche Aussagen während der interozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung limitiert. In beiden Studien wäre eine zusätzliche Bedingung jedoch aufgrund der bereits langen Zeitdauer der Experimente (auch **Studie I** beinhaltete weitere Paradigmen, die in der vorliegenden Promotionsarbeit nicht erwähnt wurden) schwer realisierbar gewesen.

Es wäre lediglich in beiden Studien umsetzbar gewesen, für die interozeptive Bedingung mögliche Assoziationen des HEP mit kardiophysiologischen Variablen zu prüfen, wie z. B. mit der Herzrate und mit EKG-Amplituden. Zwar wurden in **Studie I** Herzraten berichtet, eine entsprechende Assoziation mit dem HEP wurde hingegen nicht überprüft. In **Studie II** wurden Herzraten aufgrund der Fülle berichteter Variablen nicht explizit aufgeführt. Weitere Studien sollten meiner Ansicht nach vor allem in Hinblick auf die genannten Befunde die Relevanz des HEP als Maß der interozeptiven Aufmerksamkeitsverarbeitung anhand geeigneter Paradigmen untersuchen. Zudem sollten möglichst auch Zusammenhänge von HEP-Modulationen mit kardiophysiologischen Prozessen überprüft werden. Vor allem bei Jugendlichen liegen meines Wissens bislang in diesen Bereichen noch keine Befunde vor.

3.2.4 Bewertung des HEP als Marker für interozeptive Prozesse

Im Folgenden soll die Relevanz des HEP als Marker für interozeptive Signalverarbeitungsprozesse unter Berücksichtigung aktueller Forschungsergebnisse und unter Betrachtung von Befunden der vorliegenden Studien, diskutiert werden.

Behaviorale Tests der Interozeption können verschiedenen Einflüssen unterliegen, so wurde z. B. beim Herzwahrnehmungstest kritisiert, dass Versuchspersonen diesen fälschen könnten, indem sie die vergangene Zeit in den Intervallen schätzen oder aber ihre durchschnittliche Herzrate schätzen könnten (Ring et al., 2015; Ring & Brener, 2018).

Im Gegensatz dazu stellt das HEP ein meiner Meinung nach schwer fälschbares Maß dar, da es sich als elektrokortikales Oberflächenpotenzial zeigt, das kontinuierlich getriggert auf die R-Zacke des EKG abläuft (Park & Tallon-Baudry, 2014; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004). So kann es stets die Verarbeitung interozeptiver Prozesse aufzeigen, selbst ohne Vorliegen einer spezifischen Aufgabenstellung, wie z. B. bei einer Messung im

entspannten Ruhezustand (Gray, Taggart et al., 2007; Pang et al., 2019; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015).

Insbesondere bei Kindern scheint mir das HEP ein robustes Maß der Interozeption zu sein, da in Vorbefunden bei 8- bis 11-Jährigen Limitationen hinsichtlich anderer Maße interozeptiver Dimensionen, wie z. B. der IAcc beschrieben wurden, welche beispielsweise im Herzwahrnehmungstest bedingt seien durch vorübergehende Ablenkung, durch Schwierigkeiten beim Zählen sowie durch die Unfähigkeit, den eigenen Herzschlag überhaupt wahrzunehmen (Eley et al., 2004, 2007). Da in **Studie I** ähnliche Werte der IAcc vorliegen wie in einer Stichprobe mit über 400 gesunden Probanden (Kever et al., 2015), ist jedoch anzunehmen, dass die IAcc in **Studie I** dennoch ein verlässliches Maß darstellt. **Studie II** stellte zudem erstmals die Relevanz der Insula sowie des somatosensorischen Kortex als mögliche Generatoren des HEP heraus, die kausal gehemmt wurden.

Einen deutlichen Nachteil des HEP stellt die aufwändige Auswertung der EEG-Daten dar, welche nicht nur zeitintensiv ist, sondern meiner Ansicht nach in starkem Maße abhängig von der jeweils auswertenden Person sowie von der Auswertemethode ist. So wurden allein in Kapitel 1.3.1 drei verschiedene Korrekturverfahren beschrieben, unter anderem die ICA (Gentsch et al., 2019; Luft & Bhattacharya, 2015; Marshall et al., 2017; Pang et al., 2019; Sel et al., 2017; Terhaar et al., 2012; Viola et al., 2009), die PCA (Pollatos et al., 2005a; Yuan et al., 2007) und die Hjorth-Korrektur (Pollatos & Schandry, 2004), die die Korrektur des kardialen Artefaktes auf verschiedene Weise vornehmen. In Kapitel 3.2.1 wurde bereits ausführlich auf die in **Studie I** verwendete Korrekturmethode für das CFA mit ihren Vor- und Nachteilen verwiesen und es wurden auch weitere Analysemethoden kritisch betrachtet, die wiederum andere Amplitudenverläufe mit sich bringen. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass das HEP ohnehin ein schwer identifizierbares EKP-Signal mit einer geringen Amplitudenausprägung darstellt (Mai et al., 2018; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004), was die Auswertung nochmals erschwert.

Auch weitere mögliche das HEP modulierende Faktoren sollten erforscht werden. Neben den bereits ausführlich beschriebenen kardiodynamischen Parametern (siehe Kap. 3.2.3) wären auch respiratorische Prozesse von Interesse. Bereits eine Studie zeigte HEP-

Modulationen durch die Herzratenvariabiliät, welche besonders stark während einer Atemaufgabe auftraten (MacKinnon et al., 2013). Weitere Zusammenhänge wurden bislang nur bei Kindern mit beeinträchtigter Atmung im Schlaf identifiziert, wo neben reduzierten HEPs in bestimmten Schlafphasen auch abgeschwächte HEPs beim Ausatmen im Vergleich zum Einatmen gefunden wurden (Baumert et al., 2015; Immanuel et al., 2014). Entsprechend sollte in Studien, in denen das HEP erfasst wird, stets auch die Atmung registriert werden, z. B. über einen Atemgurt (Huijbers et al., 2014) und es sollte anschließend eine mögliche HEP-Modulation überprüft werden.

Über weitere vielversprechende Methoden zur Erfassung des HEP sollte nachgedacht werden, wie z. B. über den Einsatz der Magnetenzephalografie (MEG) zur Aufzeichnung der HEPs. Ein wesentlicher Vorteil der MEG liegt im Vergleich zum EEG in einer deutlich höheren räumlichen Auflösung bei gleicher zeitlicher Auflösung. Über eine Lokalisierung elektrischer Generatoren können somit aktivierte Hirnareale identifiziert werden (Schnitzler & Gross, 2004). So konnte eine MEG-Arbeit HEP-Modulation in Regionen des interozeptiven Netzwerkes (unter anderem rechte anteriore Insula, dorsaler ACC sowie PFC) lokalisieren (Kim et al., 2019), was auch Ergebnisse von Dipolquellanalysen vorangehender EEG-Studien bestätigt (Park et al., 2018; Pollatos et al., 2005a). Jedoch kann selbst mit Hilfe des MEG nur ein Teil der potentiellen Quellen hirnelektrischer Aktivität erfasst werden. Zudem bleibt auch bei MEG-Studien das inverse Problem bestehen, da aufgrund unbekannter elektrischer Quellen keine eindeutigen Schlussfolgerungen von einer Signalverteilung auf der Kopfoberfläche auf deren neuronale Generatoren vorgenommen werden können (Jäncke, 2005). In zukünftigen Studien sollte meiner Ansicht nach dennoch eine Dipolquelllokalisation durchgeführt werden, was sich auch in EEG-Studien als gewinnbringende zusätzliche räumliche Information erwiesen hat (Kern et al., 2013; Park et al., 2018; Pollatos et al., 2005a).

In Hinblick auf weitere interozeptive Modalitäten sollte auch die Untersuchung respiratorisch-evozierter Potenziale, die die Verarbeitung der Wahrnehmung respiratorischer Widerstände auf neuronaler Ebenen abbilden (Chan & Davenport, 2008; Davenport et al., 2007; Knafelc & Davenport, 1999), in zukünftigen Arbeiten vermehrt berücksichtigt werden und als zusätzlicher Marker der zentralen afferenten Signalverarbeitung (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019) untersucht werden.

In weiteren Studien wäre es vor allem von Interesse, die Relevanz des HEP als Marker einer potenziell gehemmten interozeptiven Signalverarbeitung bei Jugendlichen spezifischer zu erforschen, welche wiederum mit psychopathologischen Vulnerabilitäten in Verbindung stehen könnte (J. Murphy et al., 2017). In ähnlicher Weise zeigte sich das HEP bereits in (sub)klinischen Stichproben als Index einer beeinträchtigten interozeptiven Verarbeitung (siehe Kap. 1.3.1) (Judah et al., 2018; Müller et al., 2015; Pang et al., 2019; A. Schulz, Köster et al., 2015; Terhaar et al., 2012).

Bislang wenige Studien konnten Veränderungen der neuronalen Aktivierung bei der Verarbeitung interozeptiver Signale im Entwicklungsverlauf feststellen, wobei in einer Studie eine stärkere Aktivierung der posterioren Insula bei Jugendlichen im Vergleich zu jungen Erwachsenen und Erwachsenen mittleren Alters festgestellt wurde (May et al., 2014), und in einer weiteren Studie eine lineare Zunahme der Aktivierung der dorsalen anterioren Insula (nicht jedoch der posterioren Insula) mit dem Alter in einer Stichprobe Jugendlicher berichtet wurde (Li et al., 2017). Diese Befunden weisen auf die Relevanz weiterer Studien zu neuronalen Markern der Interozeption bei Jugendlichen und deren Veränderung im Entwicklungsverlauf hin.

3.2.5 Interpretation des HEP im Sinne des Predictive Coding

Die HEP-Befunde von **Studie I** und **II** können anhand von interozeptiven Modellen des Predictive Coding erklärt werden (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Critchley, 2013; Seth & Friston, 2016). Entsprechend wird das HEP als neuronaler Marker definiert, der den interozeptiven PE anzeigt (Ainley et al., 2016; Petzschner et al., 2017, 2019). Höhere HEPs wären demnach mit einer geringeren Ausprägung des PE verbunden sowie mit einer höheren Gewichtung und Präzision des PE (Ainley et al., 2016; Marshall et al., 2017; Petzschner et al., 2019).

Für eine Interpretation von Befunden von **Studie I** wäre anzunehmen, dass Jugendliche mit höherer IAcc einen top-down-gesteuerten Aufmerksamkeitsfokus auf interozeptive Signale zeigten, welcher womöglich einherging mit der Aktivierung und Adaptation interozeptiver Vorhersagemodelle, was potenziell die Verarbeitung körperlicher Signale sowie die Gewichtung des PEs erhöhte. Dieser Prozess könnte in erhöhten HEPs widergespiegelt werden,

ähnlich wie dies in Vorarbeiten bei Erwachsenen beschrieben wurde (Marshall et al., 2017; Petzschner et al., 2019). Jugendliche mit niedrigerer IAcc zeigten womöglich eher einen exterozeptiven Aufmerksamkeitsfokus, was mit einer reduzierten Verarbeitung interozeptiven sensorischen Inputs, einer schlechteren Anpassung interozeptiver Vorhersagemodelle und einem höheren PE assoziiert sein könnte (Gentsch et al., 2019; Sel et al., 2017). HEP-Befunde zu **Studie II** werden in Kap. 3.3 im Sinne des PC interpretiert.

3.3 Die Relevanz des neuronalen interozeptiven Netzwerkes für interozeptive und für emotionale Prozesse

Sowohl in **Studie II** als auch in **Studie III** erwies sich die TMS unter Verwendung eines cTBS-Protokolls als effektive Methode zur Untersuchung von Funktionen des interozeptiven Netzwerkes, wie z. B. der Verarbeitung interozeptiver und emotionaler Stimuli. Während sich in **Studie II** ein Effekt des hemmenden Stimulationsprotokolls in einer Beeinträchtigung verschiedener Dimensionen der interozeptiven Verarbeitung zeigte, war in **Studie III** eine abgeflachte emotionale Verarbeitung nach Inhibition interozeptiv-somatosensorischer Netzwerkstrukturen zu verzeichnen.

Die TMS-Befunde legen die Schlussfolgerung einer kausalen Relevanz (Casula et al., 2013; Sack, 2006; Wagner et al., 2009) der Strukturen des insulären Netzwerkes sowie des somatosensorischen Kortex für interozeptive und für emotionale Prozesse nahe und stützen somit zahlreiche Vorbefunde, die die Relevanz eines überlappenden emotional-interozeptiven Systems herausstellten (Adolfi et al., 2017; Caseras et al., 2013; Critchley et al., 2002; Gray, Harrison et al., 2007; Harrison et al., 2010; Johnstone et al., 2006; Phan et al., 2004; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Stark et al., 2007; Takahashi et al., 2008; Wicker et al., 2003; Wu et al., 2019; Zahn et al., 2009; Zaki et al., 2012) (siehe Kap. 1.2.2).

Insgesamt weisen die Befunde der **Studien II** und **III** auf die Relevanz der Wahrnehmung körperlicher Prozesse hinsichtlich einer funktionsfähigen Emotionsverarbeitung hin (Damasio, 2000; Dunn et al., 2010; Terasawa, Fukushima & Umeda, 2013; Terasawa & Umeda, 2018). **Studien II** und **III** sind im Einklang mit Befunden, die die Relevanz des anterioren insulären Netzwerkes hinsichtlich einer Integration interozeptiver Signale (Bauernfeind et al., 2013; Craig, 2009; Strigo & Craig, 2016) sowie hinsichtlich einer Re-

Repräsentation körperlicher Zustände als Basis für ein bewusstes Erleben interozeptiver und emotionaler Prozesse (Craig, 2002, 2003, 2009; Strigo & Craig, 2016) herausstellten.

Zudem zeigte sich in den **Studien II** und **III** ebenfalls die Relevanz des somatosensorischen Kortex für interozeptive und für emotionale Prozesse, was Vorbefunde stützen würde, die dieser Struktur als Bestandteil des interozeptiven Netzwerkes (Aziz et al., 2000; Cameron & Minoshima, 2002; Critchley et al., 2001; Heydrich et al., 2018; Kern et al., 2013; Stern et al., 2017) vor allem die Funktion einer primären Repräsentation viszeraler Informationen zuordneten (Aziz et al., 2000; Critchley et al., 2001; Derbyshire, 2003; van Oudenhove et al., 2004) (siehe Kap. 1.1.4). Letztere stellt wiederum die Basis für Integrationsprozesse von Körpersymptomen auf höheren Ebenen, wie der Insula, dar und trägt somit ebenfalls zum Emotionserleben bei (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Smith & Lane, 2015), was bislang jedoch nur durch wenige Vorarbeiten bestätigt wurde (Pollatos, Gramann & Schandry, 2007).

Nachfolgend sollen TMS-Befunde der **Studien II** und **III** interpretiert werden anhand von Modellen des Predictive Coding (Kap. 3.3.1). Zudem erfolgt eine Einordnung in verschiedene Emotionstheorien (Kap. 3.3.2 und Kap. 3.3.3) zur Bewertung der Relevanz des interozeptiven Netzwerkes für interozeptive und für emotionale Signalverarbeitungsprozesse. Abschließend erfolgt eine kritische Diskussion der Methode der TMS hinsichtlich der Eignung zur Erforschung interozeptiver und emotionaler Prozesse (Kap. 3.3.4).

3.3.1 Einordnung der TMS-Befunde in Modelle des Predictive Coding

Die Befunde der TMS-Studien sind vor allem anhand des Modells des interozeptiven Predictive Coding erklärbar (Ainley et al., 2016; Fotopoulou & Tsakiris, 2017; Garfinkel et al., 2013; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die cTBS eine Störung im interozeptiven Verarbeitungssystem verursachte, welche wahrscheinlich durch eine temporäre Hemmung der Funktionen des frontotemporalen insulären Netzwerkes und des somatosensorischen Kortex bedingt war. Es ist davon auszugehen, dass die cTBS zum einen die Funktion des Fehlermoduls (Seth et al., 2012) der anterioren Insula beeinträchtigte, welche einen Abgleich bottom-up-

basierter Körpersignale mit top-down-basierten Vorhersagemodellen zu antizipierten interozeptiven Signalen beinhaltet (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). Somit wäre denkbar, dass die anteriore Insula nach der cTBS ihrer Rolle der Fehlerregistrierung des PE nicht mehr in angemessenem Umfang gerecht wurde, und Abweichungen zwischen Vorhersagemodellen und bottom-up-Signalen nicht mehr ausreichend detektiert wurden. Entsprechend ist von einem erhöhten PE im interozeptiven System auszugehen, welcher aufgrund der eingeschränkten Fehlerdetektionsfunktion der anterioren Insula vermutlich nicht mehr adäquat erkannt und behoben werden konnte.

Damit einhergehend wäre davon auszugehen, dass die Generierung interozeptiver Vorhersagemodelle beeinträchtigt war, womöglich konnten keine adäquaten Vorhersagen mehr getroffen werden hinsichtlich des zu erwartenden Herzschlages und der respiratorischen Inputsignale. Entsprechend konnten vorhandene Priors womöglich nicht mehr angemessen angepasst werden an den aktuellen sensorischen Input. Auch eine top-down-basierte Veränderung des sensorischen Inputs in Passung zu den Vorhersagemodellen war vermutlich beeinträchtigt (Ainley et al., 2016; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). So war mutmaßlich das interozeptive System auch darin eingeschränkt, über eine Aktivierung physiologischer Regulationsprozesse (z. B. Steigerung des Sympathikus zur Erhöhung der Herzfrequenz) (F. Lang & Lang, 2007; Zervos-Kopp, 2007) die Passung zu den Priors zu erhöhen, was mit einer Einschränkung des gesamten homöostatischen interozeptiven Regulationsprozesses (Ainley et al., 2016; Craig, 2015; Strigo & Craig, 2016) unter cTBS einherginge. Anhand der mangelnden Anpassung interozeptiver Vorhersagemodelle an kardialen und an respiratorischen Input wären somit eine reduzierte kardiale sowie respiratorische IAcc erklärbar.

In **Studie II** würden entsprechend Annahmen des interozeptiven Predictive Coding (Ainley et al., 2016; Marshall et al., 2017; Petzschner et al., 2019) verringerte HEPs ebenfalls eine höhere Ausprägung des PE widerspiegeln. Die zugleich vorliegende reduzierte kardiale IAcc lässt annehmen, dass der erhöhte PE im System nicht mehr ausreichend korrigiert werden konnte durch die theoretisch postulierten Möglichkeiten einer erhöhten Aufmerksamkeitslenkung auf interozeptive Signale oder durch einen erhöhten Wahrnehmungsfokus auf die Priors (Ainley et al., 2016). Dieser bestehende Mismatch im

System hinsichtlich der kardialen Signalverarbeitung scheint sich somit womöglich unter anderem in niedrigeren HEPs auf neuronaler Ebene widerzuspiegeln.

Die ebenfalls verminderte kardiale IAcc nach Stimulation des somatosensorischen Kortex wäre dadurch erklärbar, dass der somatosensorische Kortex als wichtiger Bestandteil des neuronalen interozeptiven Netzwerkes (Aziz et al., 2000; Cameron & Minoshima, 2002; Critchley et al., 2001; Derbyshire, 2003; Heydrich et al., 2018; Kern et al., 2013; Stern et al., 2017) ebenfalls sämtliche primäre neuronale Repräsentationen viszeraler Prozesse beinhaltet (Aziz et al., 2000; Critchley et al., 2001; Derbyshire, 2003; Treede, 2010; van Oudenhove et al., 2004). Da somatosensorische Afferenzen das Brustareal innervieren, kann davon ausgegangen werden, dass diese ebenfalls herzschlagbezogene Informationen weiterleiten, was wiederum mit der kardialen IAcc interagieren kann (Babo-Rebelo & Tallon-Baudry, 2019; Khalsa, Rudrauf, Feinstein & Tranel, 2009) und letztere im vorliegenden Falle vermutlich durch eine Störung des Systems hemmte (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016), worauf eine verringerte kardiale IAcc unter cTBS des somatosensorischen Kortex in **Studie II** hinweist.

Der fehlende Effekt hinsichtlich der respiratorischen IAcc nach Stimulation des somatosensorischen Kortex wäre dadurch erklärbar, dass die Detektion respiratorischer Widerstände neben den somatosensorischen Kortizes möglicherweise ein ganzes Netzwerk weiterer Hirnareale aktivierte, wie z. B. das periaquäduktale Grau, Putamen und Caudatum (Faull et al., 2016), welche vermutlich nicht durch die cTBS erreicht wurden. Dass wiederum auch die Insula durch respiratorische Signale, wie z. B. durch Atemnot aktiviert wird (Banzett et al., 2000; Evans et al., 2002; Liotti et al., 2001), könnte wiederum den vorhandenen Effekt einer reduzierten respiratorischen IAcc nach cTBS der Insula erklären.

Zudem scheinen respiratorische Signale einen besseren Zugang zu volitionaler Kontrolle zu haben, worauf Befunde einer Tendenz zu erhöhten Konfidenzeinschätzungen respiratorischer Ratings hinweisen (Garfinkel, Manassei et al., 2016). Somit wäre erklärbar, weshalb sich sowohl in **Studie II** als auch in **Studie III** geringere Effekt für die respiratorische Modalität zeigten, welche vermutlich weniger leicht zu hemmen war. Womöglich war es hier durch cTBS deutlich schwerer möglich, das homöostatische System zu beeinträchtigen, da

mutmaßlich top-down-regulatorische Prozesse einen erhöhten Aufmerksamkeitsfokus auf respiratorische Signale steuerten (Garfinkel, Manassei et al., 2016). Dies ginge einher mit einem fehlenden Effekt der cTBS des somatosensorischen Kortex auf die respiratorische IAcc und auf die Konfidenz in **Studie II** sowie mit einer fehlenden Assoziation einer cTBS-bedingten Reduktion von P3-Amplituden mit einer Verschlechterung der IAcc für die respiratorische Modalität in **Studie III**.

Die geringere kardiale und respiratorische Konfidenz nach cTBS der Insula könnte eine erhöhte Verunsicherung der Probanden widerspiegeln, welche womöglich nicht mehr in der Lage waren, interozeptive Signale adäquat einzuschätzen. Dies würde einhergehen mit bildgebenden Befunden, die eine verstärkte Aktivierung des insulären Kortex bei erhöhter Unsicherheit feststellen konnten (Nitschke et al., 2006; Sarinopoulos et al., 2010; Seth et al., 2012; Singer et al., 2009). Zudem beschreiben Vorarbeiten auch metakognitive Funktionen der Insula, wie z. B. die Aufrechterhaltung von Repräsentationen vorhergesagter und aktueller Körperzustände. Somit weisen Befunde von **Studie II** auf eine wesentliche Funktion der Insula hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Homöostase in unsicheren Situationen hin und lassen zudem die Beteiligung dieses Systems an metakognitiven Prozessen, wie der Selbsteinschätzung interozeptiver Signale annehmen, was bereits in Vorbefunden herausgestellt wurde (Singer et al., 2009).

Einhergehen mit einer erhöhten Unsicherheit würde auch der Befund einer verstärkten Angst nach cTBS des insulären Netzwerkes in **Studie II**, was somit auch eine Beeinträchtigung in der Dimension der IE zeigte. In Vorbefunden war in der Regel eine erhöhte Aktivierung der Insula hinsichtlich der Antizipation und Verarbeitung aversiver Stimuli nachweisbar und es zeigte sich die besondere Bedeutung des insulären Kortex im Bereich der Angststörungen (Klumpp et al., 2012; M. P. Paulus & Stein, 2006, 2010; A. Simmons et al., 2006). In **Studie II** wäre jedoch denkbar, dass bei Inhibition der Insula das System auf einen erhöhten PE, aufgrund der fehlenden Passung von Input und Priors, ebenfalls zunächst mit erhöhter Angst reagierte, was nachfolgend womöglich wiederum einherging mit einer kompensatorisch erhöhten Aufmerksamkeitslenkung auf internale Körpersignale (M. P. Paulus & Stein, 2006), welche sich in dem Befund einer erhöhten IS zeigen könnte. Auch das mit der Emotion Angst auf Körperebene einhergehende starke sympathische Hyperarousal (M. P. Paulus & Stein,

2006) würde eine erhöhte Sensibilität bezüglich interozeptiver Signale in **Studie II** erklären, indem das interozeptive System mutmaßlich versuchte, auf die veränderten bottom-up-Signale wiederum kompensatorisch zu reagieren, um den PE zu minimieren (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012).

Die erhöhte IS nach Stimulation des frontotemporalen insulären Netzwerkes und des somatosensorischen Kortex in **Studie II** wäre somit durch eine erhöhte Aufmerksamkeitslenkung des Systems auf interozeptive Signale als Versuch der Reduktion des interozeptiven PE erklärbar (Ainley et al., 2016). Entsprechend wäre verständlich, dass die Probanden im Fragebogen eine verstärkte Wahrnehmung von Herzschlag und Atmung, aber auch von Zittern, Schwitzen und gastrointestinalen Empfindungen angaben. Dies wäre als ein Versuch des Systems zu werten, durch eine erhöhte Aufmerksamkeitslenkung auf Körpersignale diese kurzfristig einer bewussten Wahrnehmung zugänglicher zu machen, mit dem Ziel einer vollständigen Vorhersage des PE durch die Priors (Ainley et al., 2016).

Die erhöhte IS ist jedoch nicht als eine verbesserte interozeptive Fähigkeit zu werten, sondern vielmehr im Sinne eines erhöhten Symptomreports zu betrachten, was durch folgende Beispielitems verdeutlicht wird: “My heart is beating heavily/strongly“ (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016, Supplementary methods and results, Methods), “I breathe heavily“ (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016, Supplementary methods and results, Methods). Ein verstärktes Symptomerleben war mutmaßlich wiederum mit einer erhöhten Unsicherheit und Angst verbunden, worauf auch die verringerten Konfidenzratings und die erhöhten Angstratings bei cTBS des insulären Netzwerkes hinweisen.

Die allgemein geringeren Effekte für den somatosensorischen Kortex, welche sich in verschiedenen interozeptiven Dimensionen zeigten, weisen auf die entscheidendere Funktion des insulären Netzwerkes hinsichtlich der Integration interozeptiver Signale hin (Bauernfeind et al., 2013; Craig, 2009; Pollatos & Herbert, 2018; Strigo & Craig, 2016). Der Effekt einer Beeinträchtigung des interozeptiven Systems zeigte sich durch eine reduzierte kortikale Verarbeitung kardialer afferenter Signale (sich manifestierend in reduzierten HEPs) nur bei Inhibition der Insula.

Es ist anzunehmen, dass diese reduzierte automatische zentralnervöse Signalverarbeitung auch auf höherer Ebene die Integrationsfunktion interozeptiver Signale mit kontextueller Information inhibierte (Bauernfeind et al., 2013; Craig, 2009; Pollatos & Herbert, 2018; Strigo & Craig, 2016), so dass die Probanden einen verminderten Zugang zu ihren Körpersignalen mutmaßlich nicht zuordnen konnten beziehungsweise diesen nicht auf den Kontext der cTBS-Stimulation attribuierten, was wiederum mit einer reduzierten IAcc und mit einer verminderten Konfidenz in **Studie II** einhergehen würde, im Sinne eines reduzierten subjektiven interozeptiven Bewusstseins (Craig, 2002, 2003), begleitet von einem reduzierten affektiven Erleben, wie in **Studie III** gezeigt, sowie von einer erhöhten IS als kompensatorischer Versuch des insulären Netzwerkes zur Wiederherstellung einer Homöostase (Craig, 2002, 2003, 2015; Strigo & Craig, 2016). Entsprechend weisen die Ergebnisse der **Studien II** und **III** auf wesentliche Funktionen des insulären Netzwerkes hinsichtlich der Integration interozeptiver Signale mit kontextueller Information (Bauernfeind et al., 2013; Craig, 2009; Pollatos & Herbert, 2018; Strigo & Craig, 2016) hin, was als Voraussetzung für einen bewussten Zugang zu körperlichen und zu affektiven Gefühlszuständen definiert wurde (Strigo & Craig, 2016).

Auch die Befunde einer abgeflachten Emotionswahrnehmung und –verarbeitung in **Studie III** sind anhand von Modellen des Predictive Coding erklärbar. Hierbei wäre von einer Einschränkung des an der Emotionsentstehung beteiligten aktiven Inferenzprozesses im insulären Netzwerk auszugehen (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). Aufgrund des durch die cTBS angenommenen erhöhten PEs im System sowie einer damit verbundenen Beeinträchtigung der Generierung interozeptiver Vorhersagemodelle (Ainley et al., 2016; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016), kann davon ausgegangen werden, dass interozeptiver Input nicht mehr ausreichend durch die Priors erklärt wurde, was womöglich entsprechend der Modellannahmen die Entstehung von emotionalem Inhalt hemmte, welcher mutmaßlich aufgrund beeinträchtigter Repräsentationen der Priors nicht mehr adäquat determiniert werden konnte (Barrett, 2017b; A. Clark, 2016; Quadt et al., 2019; Sel, 2014; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). Letzteres würde mit einer reduzierten Salienz emotionaler Stimuli einhergehen, welche sich in **Studie III** bei cTBS des insulären Netzwerkes in abgeflachten Valenzratings für negative und für positive Bilder zeigte.

In Vorarbeiten wurde bei Individuen mit einer Autismusspektrumstörung eine Assoziation einer höheren Ausprägung des sogenannten *interozeptiven Trait Prediction Errors*, *ITPE* (siehe Kap. 4.6) mit einer geringeren Sensitivität für Emotionen sowie mit einer erhöhten Ausprägung von Ängstlichkeit berichtet (Garfinkel, Tiley et al., 2016; Palser et al., 2018). Der ITPE berechnet sich aus der Differenz zwischen der subjektiven Sensibilität und der objektiven interozeptiven Akkuranz im Herzwahrnehmungstest (Garfinkel, Tiley et al., 2016). In den **Studien II** und **III** wäre ebenfalls das Vorliegen eines positiven ITPE anzunehmen, welcher eine Tendenz zur Überschätzung der interozeptiven Fähigkeiten (Garfinkel, Tiley et al., 2016) darstellen könnte, da es nach cTBS der Regionen des interozeptiven Netzwerkes zu einer Zunahme der IS und zu einer Abnahme der IAcc kam. Jedoch wurden in dieser Promotionsarbeit keine exakten statistischen Werte des ITPE für die einzelnen Bedingungen berechnet. Ähnlich zu Befunden von Garfinkel, Tiley et al. (2016) wäre es somit von Interesse, in Folgestudien oder aber in weiteren Auswertungen der Datensätze der vorliegenden Studie zu überprüfen, ob ein solch erhöhter ITPE nach cTBS vorhanden ist, und ob dieser mit einer erhöhten Angst (**Studie II**) sowie mit einer Abflachung der Emotionsverarbeitung auf subjektiver und auf neuronaler Ebene assoziiert ist (**Studie III**).

In weiteren Vorbefunden zeigte sich eine Abhängigkeit der Valenzen von der Ausprägung des PE, wobei ein höherer PE, bedingt durch eine Erwartungsverletzung, mit negativen Emotionen einherging und eine Reduktion des PE, bedingt durch erwartungskonforme Stimuli, mit positiven Emotionen beziehungsweise einem Rückgang negativer Emotionen verbunden war (Joffily & Coricelli, 2013; Young et al., 2019). In **Studie III** ist in Hinblick auf den angenommenen erhöhten PE ebenfalls von einer Erwartungsverletzung bezüglich des Abgleichs interozeptiver Signale mit Vorhersagemodellen auszugehen, welche sich womöglich in abgeflachten Valenzen als entgegengesetzte emotionale Reaktion zeigte.

Überraschend in **Studie III** war der fehlende Effekt der cTBS auf das subjektive emotionale Arousal. Entsprechend theoretischer Annahmen wird das emotionale Arousal ebenso durch die Ausprägung des PE bestimmt, wobei eine höhere Ausprägung des emotionalen Arousals bei geringerer Ausprägung des PE angenommen wurde (Ainley et al.,

2016). Entsprechend wäre in **Studie III** ebenfalls eine Reduktion des Arousals zu erwarten gewesen bei Stimulation von Strukturen des interozeptiven Netzwerkes.

Bei Betrachtung der Mittelwerte der subjektiven Arousalratings in **Studie III** (siehe *Abbildung 22*), werden nahezu identische Werte der drei Stimulationslokationen für die drei Bildkategorien ersichtlich, was aufzeigt, dass die Stimulationsbedingung keinen Effekt auf die subjektiven Arousalratings hatte.

Eine weitere Erklärungsoption für den fehlenden Arousaleffekt wäre im Sinne des Predictive Coding, dass der interozeptive Kanal nur eine von vielen möglichen Quellen für den Abgleich von Vorhersagemodellen im Prozess der Generierung von Emotionen darstellt (Barrett, 2017b). Wie bereits beschrieben, werden auch Priors für verschiedene weitere Kanäle (z. B. visuell, motorisch, propriozeptiv) erstellt, die ebenfalls in hierarchischen Modellanpassungsprozessen zur Reduktion des PE an der Entstehung von Emotionen beteiligt sind (Barrett, 2017b; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016).

Obwohl interozeptive Signale einen sehr wichtigen Kanal für das Emotionserleben darstellen (Seth et al., 2012; Seth, 2013), sind womöglich je nach Kontext auch weitere Kanäle (z. B. visuell, motorisch) hierfür von höherer Relevanz, was mit der Idee einer unterschiedlichen Gewichtung einzelner Kanäle im Prozess der Generierung von Vorhersagemodellen einhergeht (Barrett, 2017b; Seth et al., 2012; Seth, 2013).

Auch entsprechend der Zwei-Faktoren-Theorie (Schachter & Singer, 1962) wäre anzunehmen, dass das System verschiedene Kanäle zur Erklärung des emotionalen Arousals herangezogen hat. Der interozeptive Kanal wurde womöglich von den Probanden in **Studie III** nur dann herangezogen, wenn das System durch andere Inputquellen keine gute Erklärung für den emotionalen Zustand hatte. Somit wäre durchaus vorstellbar, dass die Probanden zum Zeitpunkt der Stimulation anstelle des interozeptiven Kanals vielmehr auf weitere Kanäle (z. B. visuell, motorisch) fokussierten. Da die TMS vor allem verschiedene Nebeneffekte erzeugte, die sich vermutlich auf dem visuellen, dem auditiven und dem motorischen Kanal zeigten, wie zum Beispiel Muskelzuckungen im Kiefer-, Schläfen- und Gesichtsbereich sowie laute Geräusche durch die Spulenentladungen (W. Paulus & Siebner, 2007), wurden diese Kanäle womöglich stärker als der interozeptive Kanal beachtet.

Mit einer stärkeren Fokussierung weiterer Kanäle einhergehend, wäre eine angstbezogene Aufmerksamkeitsallokation (Mogg et al., 2000; Mogg & Bradley, 1998; Waters et al., 2007; Yiend & Mathews, 2001) auf die als unangenehm empfundene cTBS-Stimulation vorstellbar, worauf auch die deskriptiv erhöhten Angstratings nach Durchführung der interozeptiven Tests in **Studie II** hinweisen könnten (welche sich jedoch nur als signifikant für den Herzwahrnehmungstest in der Insulabedingung erwiesen). Dies könnte zugleich mit einer Weglenkung der Aufmerksamkeit von der subjektiven Bewertung der IAPS-Bilder verbunden gewesen sein. In diesem Zusammenhang wäre eine volle Zuwendung der Aufmerksamkeitsressourcen der Probanden auf internale Körperprozesse (wie z. B. auf ein mögliches durch cTBS induziertes gesteigertes Arousal) im Sinne eines erhöhten Selbstfokus unter allen drei Stimulationsbedingungen denkbar. Weiterhin wäre vorstellbar, dass die Probanden ein solches wahrgenommenes erhöhtes Arousal statt auf die emotionalen Bilder, ausschließlich auf den externalen Kanal der TMS-Untersuchungssituation sowie auf den motorischen und den auditiven Kanal (wo sich Nebeneffekte der TMS zeigten) attribuierten. Durch den angenommenen Selbstfokus waren die Probanden womöglich während der Betrachtung der IAPS-Bilder so sehr abgelenkt, dass sie die Bilder nicht mehr adäquat, also mit einem durchgängig zu niedrigen Arousal zu allen drei Messzeitpunkten bewerteten, was auch den fehlenden Effekt der Stimulationsbedingung erklären könnte (siehe auch Kap. 3.3.4). Entsprechend war womöglich die Relevanz des interozeptiven Kanals bezüglich der Bildratings in solchem Maße reduziert, dass sich selbst ein möglicher durch die cTBS erhöhter interozeptiver PE nicht in den subjektiven Arousalratings niederschlug und letztere womöglich völlig unbeeinträchtigt von einem vorhandenen inneren Arousal bewertet wurden.

Jedoch sollten auch andere mögliche Erklärungsansätze für den fehlenden Effekt des subjektiven Arousals in Betracht gezogen werden. Ein möglicher Faktor wäre, dass andere Strukturen, wie z. B. der ACC eine relevantere Bedeutung für das emotionale Arousal haben, als z. B. die Insula (Viinikainen et al., 2010). Zudem könnte der fehlende Arousaleffekt neben weiteren Faktoren auch bedingt sein durch eine allgemeine Ermüdung der Probanden durch das lange experimentelle Paradigma oder durch die Zusammensetzung des Stimulusmaterials, was Befunde einer hohen subjektiven Müdigkeit der Stichprobe, erfasst durch die Kurzform des

POMS-Fragebogens (*Profile of mood states*) (Albani et al., 2005; Grulke et al., 2006), sowie Ergebnisse niedriger Arousalratings für beide affektive Bildkategorien stützen würden.

Auch die veralteten Normen und das ältere Bildmaterial könnten von Bedeutung gewesen sein, worauf eine Vorstudie mit ebenfalls niedrigeren Arousalratings hinwies (Grühn & Scheibe, 2008). Zudem wurden in der vorliegenden Studie auf Empfehlung der Ethikkommission Bilder bestimmter Kategorien (z. B. erotische Stimuli und sehr grausame Bilder, wie z. B. Verstümmelung) ausgeschlossen. Entsprechend lag der Normmittelwert für ausgewählte positive Stimuli in **Studie III** lediglich bei M = 5.27 und der Normmittelwert für negative Stimuli bei M = 6.03 (P. J. Lang et al., 1997). Die tatsächlichen Mittelwerte der emotionalen Einschätzungen durch die Probanden in **Studie III** waren dennoch wesentlich geringer (siehe *Abbildung 22*), was darauf hindeutet, dass noch mögliche andere Faktoren, wie zum Beispiel das gewählte TMS-Untersuchungsparadigma, auf die Ratings einwirkten.

Aufgrund eines erwarteten niedrigeren PE bei höherer IAcc (Ainley et al., 2016) sowie einer Assoziation letzterer mit einer intensiveren Emotionsverarbeitung (Herbert et al., 2010; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Wiens et al., 2000) war in **Studie III** der festgestellte Zusammenhang einer höheren IAcc mit niedrigeren Valenzratings positiver Stimuli überraschend. Dies würde darauf hinweisen, dass Personen mit höherer IAcc einem stärkeren Effekt emotionaler Abflachung unter cTBS unterlagen. Bislang publizierte Vorbefunde zeigten hingegen lediglich Zusammenhänge von IAcc und von Arousalratings emotionaler Stimuli auf (Barrett et al., 2004; Dunn et al., 2010; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Wiens et al., 2000).

Eine Erklärungsmöglichkeit wäre an dieser Stelle, dass hinsichtlich der Valenz womöglich weiteren Inputquellen (z. B. visuell) eine größere Bedeutung anstelle des interozeptiven Kanals zukommt. Womöglich gewichteten Personen mit höherer IAcc jedoch im Rahmen der Valenzbeurteilung ihren interozeptiven Kanal stärker und weitere Kanäle geringer, welche jedoch womöglich für eine adäquate Valenzbeurteilung erforderlich gewesen sein könnten. Bei Personen mit geringerer IAcc wäre jedoch anzunehmen, dass diese vor allem andere Inputquellen anstelle des interozeptiven Kanals höher in der Emotionsbeurteilung

gewichteten, was erklären könnte, weshalb diese Probanden einem Effekt abgeflachter Valenzratings für positive Stimuli weniger unterlagen.

Die Befunde einer beeinträchtigten sowie abgeflachten Emotionsverarbeitung zeigten sich auch auf neuronaler Ebene. Hier deutete eine erhöhte N2 gegenüber positiver Stimuli nach cTBS des somatosensorischen Kortex auf eine erhöhte Orientierungsreaktion gegenüber abweichender emotionaler Reize hin (Campanella et al., 2002; Carretié et al., 2004; Gramann et al., 2007), wohingegen eine reduzierte P3 auf eine abgeschwächte Aufmerksamkeitslenkung (Bradley & Lang, 2007b; Polich, 2007) und auf eine weniger intensive Verarbeitung (Conroy & Polich, 2007; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Olofsson & Polich, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Rozenkrants & Polich, 2008) der positiven Stimuli hinweist. Da die P3 durch das Arousal emotionaler Reize moduliert wird, indem sie eine größere Positivierung für emotionale Stimuli mit hohem Arousal zeigt, wäre in **Studie III** anzunehmen, dass die verminderten P3-Amplituden nach cTBS eine Abschwächung des emotionalen Arousals gegenüber positiver Stimuli abbilden.

Die positiven Assoziationen von kardialer/respiratorischer IAcc und von erhöhten P3-Amplituden für negative und für positive Stimuli für beide Stimulationsorte des interozeptiven Netzwerkes würden einhergehen mit der Annahme eines reduzierten PE bei Personen mit höherer IAcc, welcher mit einem erhöhten emotionalen Arousal assoziiert wäre (Ainley et al., 2016). Aufgrund der beschriebenen Modulation der P3 durch emotionales Arousal (Conroy & Polich, 2007; Delplanque et al., 2004, 2006; Olofsson & Polich, 2007; Rozenkrants et al., 2008; Rozenkrants & Polich, 2008) und Vorbefunden einer höheren P3 bei höherer IAcc (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007), wäre in **Studie III** davon auszugehen, dass Personen mit höherer IAcc dem inhibierenden Effekt der cTBS in geringerem Ausmaße unterlagen.

Eine mögliche Erklärung wäre in diesem Zusammenhang, dass trotz der cTBS der interozeptive PE bei Personen mit höherer IAcc in der interozeptiven Verarbeitungshierarchie weitergeleitet wurde und das System somit besser auf diesen reagieren konnte, was auf höherer Ebene mutmaßlich mit der Entstehung von emotionalem Erleben (Arousal) verknüpft war. Womöglich konnte bei diesen Probanden der PE erfolgreich im hierarchischen

Verarbeitungssystem über mehrere Ebenen hinweg reduziert werden, wodurch mutmaßlich die Veränderung von Körperprozessen im System erklärt werden konnte, was mit der Entstehung eines emotionalen Arousalerlebens einhergehen würde (Barrett, 2017b; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016).

Bei Personen mit niedrigerer IAcc wurde die Weiterverarbeitung eines möglichen durch cTBS evozierten PEs hingegen mutmaßlich bereits auf niedrigerer Verarbeitungsebene unterdrückt, was auf höherer Ebene im System vermutlich die Entstehung des emotionalen Arousals inhibierte (Ainley et al., 2016). Zudem wäre bei diesen Personen auch ein deutlich höherer PE im interozeptiven System denkbar im Vergleich zu Personen mit hoher IAcc (Ainley et al., 2016), welcher womöglich im hierarchischen Verarbeitungssystem nicht erfolgreich minimiert werden konnte (Barrett, 2017b; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). Dies bedingte womöglich wiederum, dass bei Personen mit niedrigerer IAcc das emotionale Ereignis nicht durch den interozeptiven Kanal erklärt werden konnte, was vermutlich die Entstehung einer emotionalen Arousalerfahrung inhibierte (Barrett, 2017b; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). Bereits erste Studien erklärten die Entstehung ereigniskorrelierter Potenziale, wie z. B. der *mismatch negativity* im Rahmen eines neuronalen Netzwerkes aktiver predictive Coding-Prozesse (Wacongne et al., 2012), was auch für **Studie III** eine Interpretation der P3-Amplituden vor dem Hintergrund von Predictive Coding-Modellen nahelegte.

Die beschriebenen Befunde können gestützt werden durch Assoziationen einer nach cTBS der interozeptiven Netzwerkstrukturen erfassten Verringerung der kardialen IAcc (in Differenz zur Kontrollregion) mit sowohl einer Verringerung des Arousalerlebens nach cTBS des insulären Netzwerkes als auch mit einer Reduktion von P3-Amplituden nach cTBS des somatosensorischen Kortex (jeweils in Differenz zur Kontrollregion), in **Studie III**. Dieser Befund legt die kausale Relevanz der Strukturen des frontotemporalen insulären Netzwerkes sowie des somatosensorischen Kortex für die interozeptiv-emotionale Verarbeitung nahe, was berichtete Vorbefunde bestätigt, wobei der Großteil der Studien vor allem eine Beteiligung der Insula an interozeptiv-emotionalen Prozessen nachweisen konnte (Caseras et al., 2013; Gray, Harrison et al., 2007; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Zaki et al., 2012) und nur eine

Studie identifiziert wurde, die hierbei die Relevanz des somatosensorischen Kortex nachwies (Pollatos, Gramann & Schandry, 2007).

Eine Abnahme des subjektiven Erlebens des emotionalen Arousals, assoziiert mit einer Verringerung der IAcc durch cTBS des interozeptiven Netzwerkes wäre im Sinne des Predictive Coding erklärbar durch einen höheren PE und dessen schlechterer Regulationsfähigkeit (Ainley et al., 2016). Zudem ist der Befund in Einklang mit einem Zusammenhang einer durch cTBS des interozeptiven Netzwerkes beobachteten Verschlechterung der IAcc mit einer Reduktion von P3-Amplituden durch cTBS interozeptiver Netzwerkstrukturen, was mit korrelativen Vorbefunden von Assoziationen der IAcc und der P3 einhergeht (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007). Auch Vorarbeiten, die emotionale Intensitätsratings durch die Aktivierung des AIC vorhersagen konnten (Gray, Harrison et al., 2007), gehen mit der Annahme der Relevanz des interozeptiven Netzwerkes für emotionales Erleben einher.

Die ergänzenden korrelativen Befunde des Zusammenhangs von IAcc und von P3/Arousal in **Studie III** weisen hierbei vor allem auf die Relevanz der IAcc als interaktionellen Faktor im Zusammenspiel mit einer durch cTBS evozierten Arousalmodulation hin. Womöglich stellt vor allem der interozeptive Kanal eine Hilfe zur Interpretation der Ausprägung des emotionalen Arousals dar, was auch mit Vorbefunden eines positiven Zusammenhangs der IAcc und des Arousalerlebens einhergeht (Herbert et al., 2010; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Wiens et al., 2000).

Der positive Zusammenhang der IAcc mit der P3 unter cTBS interozeptiver Netzwerkstrukturen könnte darauf hinweisen, dass vor allem Personen mit höherer IAcc einen guten Zugang zu ihrem interozeptiven Kanal hatten und diesen womöglich als primäre Wahrnehmungsquelle im Sinne von Schachter und Singer (1962) zur Interpretation der Ausprägung ihres emotionalen Arousals heranzogen. Personen mit niedrigerer IAcc, die vermutlich ohnehin schon einen schlechteren Zugang zu ihrem interozeptiven Kanal hatten, konnten diesen womöglich unter cTBS deutlich weniger gut nutzen zur Erklärung ihres

emotionalen Zustandes, mutmaßlich auch aufgrund eines deutlich erhöhten PEs im interozeptiven System, welcher nicht reguliert werden konnte (Ainley et al., 2016).

Demnach wäre eine weitere vorstellbare Erklärung, dass sich in der Gesamtgruppe ein möglicher hemmender Effekt auf das subjektive Arousal unter cTBS durch den Anteil an Personen mit höherer IAcc ausmittelte, welche mutmaßlich einen durch cTBS evozierten PE besser regulieren konnten und somit womöglich zumindest deren subjektives Arousalerleben nicht oder in einem zu geringen Maße beeinträchtigt wurde (Ainley et al., 2016; Barrett, 2017b; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016).

Der beschriebene Erklärungsansatz interindividueller Regulationsunterschiede im interozeptiven System bei verschiedenen Ausprägungsgraden der IAcc (Ainley et al., 2016; Barrett, 2017b; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016) könnte ebenso erklären, weshalb eine durch cTBS interozeptiver Netzwerke evozierte Verschlechterung der IAcc sowohl mit einem Rückgang des subjektiven Arousals als auch mit einer Verringerung der P3 unter cTBS der interozeptiven Netzwerke assoziiert war. Fand unter cTBS eine Verringerung der IAcc statt, war den Probanden vermutlich auch der Zugang zu ihrem interozeptiven Kanal zunehmend erschwert. Womöglich stellte dieser Kanal keine verlässliche Information mehr zur Arousaleinschätzung dar, weshalb diese mutmaßlich damit einhergehend abnahm, was sich in einem Rückgang des Arousalerlebens auf subjektiver und auf elektrokortikaler Ebene zeigte.

Es wäre hierbei sicher noch interessant, zu überprüfen, ob sich eine hohe interindividuelle Varianz der IAcc, die womöglich mit Unterschieden hinsichtlich der Gewichtung verschiedener Inputquellen und einer differenten Regulationsfähigkeit des interozeptiven PE verbunden ist (Ainley et al., 2016), in Unterschieden in der Abnahme der IAcc und des assoziierten Arousals unter inhibierender cTBS zeigt. So wäre einerseits denkbar, dass bei Probanden mit hoher IAcc, die womöglich den interozeptiven Kanal stark als Quelle zur Interpretation des Arousals nutzen, eine Abnahme der IAcc mit einer stärkeren Verminderung des Arousals auf subjektiver und neuronaler Ebene assoziiert sein könnte, im Vergleich zu Personen mit initial niedrigerer IAcc, die diesen Kanal womöglich ohnehin weniger zur Interpretation ihres emotionalen Arousals heranziehen. Andererseits wäre bei Letzteren auch von einem erhöhten interozeptiven PE im System auszugehen, welcher

vermutlich ebenfalls mit einem Abfall des emotionalen Arousals einhergehen sollte, wohingegen bei hoher IAcc eine bessere Regulationsfähigkeit des interozeptiven PE mit einem intensiveren Arousalerleben assoziiert sein sollte (Ainley et al., 2016). In Folgestudien wäre es somit sicherlich aufschlussreich, Zusammenhänge zwischen einer durch cTBS induzierten Verringerung der IAcc und Veränderungen des Arousals getrennt für Personen mit initial hoher versus niedriger IAcc zu überprüfen.

Die Annahme der Bedeutung des insulären Netzwerkes für die Generierung prädiktiver Modelle und für die Fehlerdetektion in Zusammenhang mit emotionalen Reizen (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016), wird durch Befunde einer erhöhten Aktivierung des AIC bei Antizipation interozeptiver und emotionaler Stimuli sowie bei unsicheren Erwartungen gestützt (Lovero et al., 2009; Nitschke et al., 2006; Sarinopoulos et al., 2010; Seth et al., 2012; Seymour et al., 2004). Zudem waren PEs im AIC mit subjektiven Gefühlszuständen assoziiert (Xiang et al., 2013). Weitere Befunde weisen darauf hin, dass Repräsentationen antizipierter und aktueller Körperzustände in der Insula die Basis für die Entstehung von Gefühlszuständen darstellen (M. P. Paulus & Stein, 2006).

3.3.2 Interpretation der TMS-Befunde unter Berücksichtigung der Emotionstheorie von Damasio

Der inhibierende Effekt auf die IAcc bei beiden Stimulationsorten des interozeptiven Netzwerkes würde einhergehen mit der Theorie von Damasio (1996, 1998, 2000) und mit der Annahme einer beeinträchtigten Ausbildung neuronaler Muster kardialer und respiratorischer Körperreaktionen in sowohl der Insula als auch im somatosensorischen Kortex, den Repräsentationsarealen erster Ordnung. Tatsächlich war in **Studie II** auf neuronaler Ebene anhand der HEPs eine reduzierte automatische interozeptive Verarbeitung (Canales-Johnson et al., 2015; Schandry & Montoya, 1996) zumindest für das insuläre Netzwerk nachweisbar. In Folge einer eingeschränkten interozeptiven Signalverarbeitung in primären Repräsentationsarealen in **Studie II** und **III**, war womöglich auch die Funktionalität von Repräsentationsarealen zweiter Ordnung gehemmt (siehe Kap. 1.2.1, siehe *Abbildung 7*), was nach der Theorie somatischer Marker (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Damasio, 1994, 1998, 2000) mutmaßlich die Integration von Körperprozessen mit der aktuellen

Situation so stark einschränkte, dass die bewusste Wahrnehmung von Körperprozessen und von Emotionen beeinträchtigt wurde, was sich wiederum auch in **Studie III** in einer abgeflachten Emotionsverarbeitung auf der Ebene bewusst erlebter Emotionen zeigte (Valenz- und Arousalratings).

Die reduzierte Emotionsverarbeitung auf zentralnervöser Ebene nach cTBS in **Studie III**, die sich deutlicher für den somatosensorischen Kortex zeigte, wäre hingegen eher einer Beeinträchtigung in Repräsentationsarealen erster Ordnung zuzuweisen. Da die P3 Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse widerspiegelt (Bradley & Lang, 2007b; Polich, 2007), würde sie am ehesten eine Beeinträchtigung im *as if body loop* (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Damasio, 1998, 2000) darstellen, die sich womöglich darin zeigte, dass bei Konfrontation mit emotionalen Bildern der Studie die Erinnerung an bereits erlebte ähnliche Reize gehemmt wurde, so dass kein emotionsadäquates somatisch-affektives neuronales Reaktionsmuster aktiviert wurde.

Erklärbar durch die angenommene Beeinträchtigung in Repräsentationsarealen zweiter Ordnung wären Schwierigkeiten der Probanden hinsichtlich der bewussten Wahrnehmung ihrer Körpersignale nach cTBS des interozeptiven Netzwerkes in **Studie II**, wobei es sich hierbei um eine Fähigkeit handelte, die sowohl im Herzwahrnehmungs- als auch im Atemwiderstandstest erforderlich war (Dahme et al., 1996; Khalsa et al., 2018; J. Murphy, Catmur & Bird, 2018; Petersen et al., 2015; Pollatos & Herbert, 2018; Schandry, 1981).

Auch die verminderte Konfidenz nach cTBS des insulären Netzwerkes wäre als Ausdruck einer reduzierten bewussten Wahrnehmung von Körpersignalen zu interpretieren, mutmaßlich bedingt durch eine beeinträchtigte Signalweiterleitung an Repräsentationsareale zweiter Ordnung (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004).

Die erhöhte Angst und der verstärkte Symptomreport (erhöhte IS) nach cTBS von Strukturen des interozeptiven Netzwerkes wären nach der Theorie somatischer Marker wiederum erklärbar als Reaktionen auf die erhöhte Unsicherheit der Probanden, wodurch womöglich schnell über den *as if body loop* in Repräsentationsarealen zweiter Ordnung, wie z. B. dem PFC und dem ACC (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Damasio,

1998) neuronale Muster von Angst aktiviert wurden, die in ähnlichen Situationen abgespeichert wurden.

Da die Probanden jedoch im Fragebogen tatsächliche Körpersymptome, wie z. B. einen erhöhten Herzschlag, vermehrtes Schwitzen, eine beschleunigte Atmung und Zittern berichteten, wäre auch eine Aktivierung des *body loops* (Bechara & Damasio, 2005; Damasio, 1998) vorstellbar gewesen, wobei eine durch die cTBS eingeschränkte Ausbildung neuronaler Muster vermutlich auch die kontextuelle Zuordnung sowie die Bewusstwerdung der Angstreaktion in sekundären Repräsentationsarealen hemmte, was wiederum mit der erhöhten Unsicherheit der Probanden einherginge.

3.3.3 Interpretation der TMS-Befunde unter Berücksichtigung der Emotionstheorie von Smith und Lane

Entsprechend des neurokognitiven Modells der Emotionsentstehung (Smith & Lane, 2015) wäre nach cTBS des somatosensorischen Kortex eine Störung auf der Ebene einzelner Körpermerkmale anzunehmen, die sich vermutlich darin zeigte, dass interozeptive Signale nicht mehr adäquat registriert wurden, was mit einer verminderten IAcc in **Studie II** einhergehen würde.

Der inhibierende Effekt zentralnervöser Parameter in **Studie III** nach cTBS des somatosensorischen Kortex wäre mutmaßlich durch Beeinträchtigungen auf der Ebene der Körpermerkmale (Smith & Lane, 2015) zu erklären, die wiederum die höheren Ebenen 2 und 3 einschränkten, die einer bewussten Wahrnehmung zugänglich sind. Es wäre denkbar, dass durch die cTBS des interozeptiven Netzwerkes eine normalerweise top-down-gesteuerte Fokussierung dieser Ebenen gehemmt wurde, wobei die reduzierten P3-Amplituden womöglich eine Hemmung einer Aufrechterhaltung emotionaler Inhalte im Arbeitsgedächtnis reflektierten sowie deren eingeschränkte Modulation aufzeigten (Smith & Lane, 2015).

Die cTBS der anterioren Insula inhibierte mutmaßlich die Repräsentation vollständiger Körpermuster auf Ebene 2 (Smith & Lane, 2015), zudem war letztere vermutlich auch durch eine beeinträchtigte Integration von Repräsentationen von Ebene 1 eingeschränkt. Dies würde zum einen auch die verminderte IAcc nach Stimulation der anterioren Insula in **Studie II** erklären. Ein mit einer beeinträchtigten Repräsentation auf Ebene 2 einhergehender

eingeschränkter Zugang zu bewussten Körpergefühlen wie im Modell angenommen (Smith & Lane, 2015), würde zudem die abgeflachte bewusste Emotionswahrnehmung hinsichtlich der Dimensionen Valenz und Arousal erklären, die sich vor allem nach cTBS des insulären Netzwerkes in **Studie III** zeigte.

Zudem würde eine Beeinträchtigung auf Ebene 2 auch die verminderte Konfidenz in **Studie II** erklären, die sich nur nach cTBS der Insula zeigte, da die Probanden mutmaßlich auf die Bewusstwerdung einer reduzierten IAcc mit einer verminderten interozeptiven Sicherheit reagierten. Eine erhöhte IS wäre in diesem Zusammenhang durch eine top-down-gesteuerte Aufmerksamkeitsfokussierung auf Repräsentationen von Ebene 2 (Smith & Lane, 2015) erklärbar, was eine Kompensation der erhöhten interozeptiven Unsicherheit ermöglichen würde. Ein zusätzlich beobachtbarer Effekt der IS auf Ebene 1 würde jedoch auf eine Störung im gesamten interozeptiven System hinweisen, welche sich mutmaßlich in einer Disbalance interozeptiver Dimensionen zeigte. Diese ginge wiederum einher mit einer fehlenden Korrelation des HEP mit der IAcc in **Studie II**. Die erhöhte Angst nach cTBS der Insula wäre entsprechend des neurokognitiven Modells (Smith & Lane, 2015) dadurch erklärbar, dass bewusste Körpermuster von Ebene 2 (z. B. Schwitzen, Zittern), die durch die Aufmerksamkeitsmodulation präsent wurden, womöglich dem emotionalen Konzept der Angst zugeordnet wurden. Da Ebene 3 direkt auf Inhalte von Ebene 2 zugreift (Smith & Lane, 2015), wäre der nur nach cTBS des insulären Netzwerkes beobachtbare Effekt einer erhöhten Angst hierdurch erklärbar.

Eine zusätzliche Einschränkung auf Ebene 3 wäre auch aufgrund der beeinträchtigten Valenzzuordnung emotionaler Stimuli nach cTBS von Strukturen des interozeptiven Netzwerkes in **Studie III** denkbar. Womöglich wurde die Zuordnung verschiedener Körpermuster von Ebene 2 zu einer Emotionskategorie (Smith & Lane, 2015) gehemmt, so dass letztere nicht mehr adäquat definiert werden konnte, was den Effekt einer emotionalen Abflachung der Valenzen im Sinne einer verzerrten Wahrnehmung der Emotionen hinsichtlich der Kategorie neutral erklären könnte. Obwohl in **Studie III** die Areale des ACC und des PFC nicht direkt stimuliert wurden, wäre dennoch vorstellbar, dass diese bei Stimulation des frontotemporalen insulären Netzwerkes über einen indirekten Weg aktiviert wurden (Coll et al., 2017).

3.3.4 Bewertung der TMS zur Erforschung interozeptiv-emotionaler Prozesse

Nachfolgend soll die Eignung der TMS als Methode zur Erforschung interozeptiver und emotionaler Verarbeitungsprozesse evaluiert werden. Die TMS stellt ein noninvasives, nebenwirkungsarmes Verfahren dar (Casula et al., 2013; Sack, 2006; Wagner et al., 2009), welches im Bereich der Interozeption bislang noch wenig genutzt wurde (Coll et al., 2017). In Hinblick auf Ergebnisse der **Studien II** und **III** erwies sich das Verfahren als innovative Methode, die kausale Zusammenhänge schlussfolgern lässt (Casula et al., 2013; Sack, 2006; Wagner et al., 2009), welche in unseren Studien zwischen dem insulären Netzwerk/dem somatosensorischen Kortex und Funktionen der Verarbeitung körperinternaler und emotionaler Stimuli anzunehmen wären.

Dennoch sind hinsichtlich der Anwendung der Methode im Forschungsbereich der Interozeption einige methodische Kritikpunkte zu verzeichnen, die in Folgestudien berücksichtigt werden sollten. Zum einen handelt es bei der anterioren Insula um eine Struktur, die tief gelegen ist und die von frontalen Arealen, wie z. B. dem inferioren frontalen Gyrus und dem Operculum sowie von temporalen Regionen überdeckt ist (Coll et al., 2017; Pollatos & Kammer, 2017). Die Verwendung einer TMS-Achterspule, wie in der vorliegenden Studie, erreicht vermutlich Hirnregionen in einer Tiefe von 1,5-3 cm (Roth et al., 2007), wohingegen für die Insula eine Tiefe zwischen 4-5cm unterhalb der Kopfoberfläche angenommen wird (Coll et al., 2017; Downar et al., 2016).

Coll et al. (2017), die einen kritischen Kommentar zu **Studie II** verfassten, führten eigene Analysen, basierend auf den Stimulationsparametern von **Studie II** durch, und schlussfolgerten, dass bei der cTBS nur ein sehr geringer Anteil des elektrischen Feldes die Insula erreichte. Berechnungen basierend auf dem Modell von Coll et al. (2017), durchgeführt von Pollatos und Kammer (2017), lassen jedoch schlussfolgern, dass zumindest der obere Teil der anterioren Insula direkt erreicht wurde mit einer Feldstärke von 0.5, was einem Viertel des maximalen elektrischen Normfeldes entsprechen würde. Da es bislang jedoch bis auf wenige Ausnahmen (z. B. primär motorischer Kortex, visueller Kortex) nicht möglich ist, absolute Schwellen für die kortikale Erregbarkeit festzulegen, können keine spezifischen Aussagen dazu

getroffen werden, bis zu welcher Feldstärke Neurone der Insula auf TMS-Pulse antworten (Pollatos & Kammer, 2017).

Dennoch konstatierten die Autoren, dass große Teile des PFC und des temporalen Kortex einer höheren Feldstärke ausgesetzt waren (Pollatos & Kammer, 2017). Entsprechend wäre davon auszugehen, dass ein gewisser Anteil der anterioren Insula nicht direkt durch die Stimulation erreicht wurde. Dies lässt annehmen, dass die anteriore Insula vielmehr indirekt beeinträchtigt wurde, womöglich wurde diese transsynaptisch aktiviert (siehe Kap. 1.3.3) über konnektierte frontale Hirnareale, die wiederum näher an der Schädeloberfläche liegen (Coll et al., 2017; Pollatos & Kammer, 2017). So zeigte sich in Vorbefunden, dass die cTBS frontaler Areale die Insulaaktivität indirekt über eine Veränderung der fronto-insulären Konnektivität hemmte (Gratton et al., 2013; Iwabuchi et al., 2017).

Zudem wäre denkbar, dass sich eine Inhibition frontaler Areale, die sich unmittelbar unterhalb der TMS-Keule befanden, direkt auf interozeptive Prozesse auswirkte (Coll et al., 2017; Pollatos & Kammer, 2017). In diesem Zusammenhang wären Vorbefunde zu nennen, die z. B. eine Beteiligung des ventrolateralen PFC und des frontalen Operculums an interozeptiven Prozessen (Kleint et al., 2015; Zaki et al., 2012), an Entscheidungs- und an Sprachvorgängen zeigten (L. Clark et al., 2004; Hartwigsen et al., 2010). Eine Beeinträchtigung letzterer Prozesse könnte ebenfalls die interozeptiven Aufgaben in **Studie II** eingeschränkt haben (Coll et al., 2017).

Entsprechend wurde darauf in **Studie III** reagiert, wo der Stimulationsort der anterioren Insula in ein frontotemporales insuläres Netzwerk umbenannt wurde, um die mögliche Relevanz der Stimulation frontaler Areale hervorzuheben, die mit der Insula assoziiert sind. Insbesondere der fehlende Effekt der Bedingung der TMS-Stimulation auf das subjektive emotionale Arousal in **Studie III** könnte darauf hinweisen, dass womöglich weitere mit der anterioren Insula und mit dem somatosensorischen Kortex assoziierte Netzwerke stimuliert wurden, was mutmaßlich mögliche Arousaleffekte einer Inhibition abschwächte.

Ein weiterer Kritikpunkt in diesem Zusammenhang wäre die Art der Neuronavigation, die in den **Studien II** und **III** genutzt wurde. Zwar wurden neueste Positionierungsverfahren der stereotaktischen Neuronavigation genutzt, indem zur Validierung der Stimulationsorte ein

Neuronavigationsgerät unter Verwendung struktureller MRT Scans genutzt wurde (Herwig & Schönfeldt-Lecuona, 2007), jedoch erfolgte dies lediglich für zwei Probanden. Anhand dieser „Musterprobanden“ erfolgte die Festlegung der Stimulationslokationen nach konventioneller Strategie mit Hilfe von Elektrodenpositionen des 10-20-Systems (Herwig & Schönfeldt-Lecuona, 2007) universell für alle Probanden (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Um jedoch Varianzen in der individuellen Anatomie aller Probanden hinsichtlich der Stimulationsareale zu berücksichtigen, wäre es sinnvoll gewesen, für jeden einzelnen Probanden eine entsprechende Neuronavigation anhand eines MRT Scans in Echtzeit durchzuführen, was den besten Untersuchungsstandard ermöglicht hätte (Herwig & Schönfeldt-Lecuona, 2007).

Eine weitere Schwierigkeit bei der TMS wäre die Auswahl adäquater Kontrollbedingungen. Sicherlich wäre es in Folgestudien von Nutzen, angemessene Kontrollaufgaben für interozeptive Bedingungen auszuwählen, um sicherzustellen, dass die nachgewiesenen Effekte tatsächlich auf einen interozeptiven Task zurückgehen und nicht auf eine Veränderung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen, die in Hinblick auf **Studie II** wiederum eher mit einer Stimulation frontaler Areale assoziiert gewesen sein könnten (Coll et al., 2017). Hierzu verweisen Coll et al. (2017) auf Vorbefunde, die Tonwahrnehmungs- oder Zeitschätzungsaufgaben (Shah et al., 2016; Terhaar et al., 2012) als Kontrollbedingung für den Herzwahrnehmungstest nutzten. Auch hinsichtlich des HEP, welches lediglich an frontozentralen Lokationen nahe der Stimulationsorte des interozeptiven Netzwerkes analysiert wurde, wäre denkbar gewesen, dass dessen elektrische Aktivität durch cTBS über frontozentralen Arealen in unspezifischer Weise beeinflusst wurde (Coll et al., 2017). Coll et al. (2017) schlagen zum Nachweis spezifischer HEP-Effekte die Analyse visuell oder akustisch evozierter Potenziale als Vergleichsbedingung vor.

Auch die Auswahl einer angemessenen Placebostimulation ist bei TMS-Studien zu beachten. Dabei wird die Nutzung einer Placebospule (engl. *sham coil*), die kein elektromagnetisches Feld erzeugt, kritisch betrachtet, da die Spulen trotz gleichen Aussehens wie die effektiven Stimulationsspulen anders als letztere keine Stimulation peripherer Afferenzen auslösen, was für die Probanden einen spürbaren Unterschied erzeugt (Karim et al., 2007). Als wesentlich vorteilhafter werden reale magnetische Placebospulen (*REMP-Spulen*)

erachtet (Rossi et al., 2007), welche über integrierte Elektrostimulatoren elektrische Stimuli verabreichen, die über periphere Nerven für die Probanden spürbare Sensationen unter der Haut auslösen, ähnlich wie diese bei einer effektiven Stimulation auftreten, ohne neuronal effektive Stimulationseffekte im Kortex zu erzeugen (Duecker & Sack, 2015; Karim et al., 2007). Zudem können über diese Spulen auch auditive Effekte der TMS-Spulen, wie z. B. typische Klickgeräusche imitiert werden (Duecker & Sack, 2015).

In den **Studien II** und **III** wurde der okzipitale Kortex als weitere Stimulationslokation als Kontrollbedingung eingeführt, die gemäß Vorüberlegungen nicht mit den eigentlichen Stimulationsorten oder deren Funktionen assoziiert sein sollte. Eine weitere Alternative wäre, ein und demselben Kortexareal unterschiedliche Intensitäten der Stimulation zu verabreichen (Karim et al., 2007). Da der okzipitale Kortex in den **Studien II** und **III** mit derselben Intensität stimuliert wurde wie die beiden Zielregionen und dabei auch identische auditive und ähnliche sensorische Effekte vorlagen, wurde auf die Einführung einer zusätzlichen Sham-Bedingung verzichtet.

Der Vergleich der frontalen Stimulationsregion mit zwei weiteren Stimulationsregionen in den **Studien II** und **III,** legt die Schlussfolgerung spezifischer Effekte, die auf das frontotemporale Netzwerk zurückgehen, nahe. Auch das Auftreten ähnlicher Effekte für die beiden Stimulationsregionen des frontotemporalen insulären Netzwerkes und des somatosensorischen Kortex in den **Studien II** und **III** im Vergleich zur Kontrollregion des okzipitalen Kortex, weisen darauf hin, dass durch die cTBS womöglich Bestandteile des interozeptiven und des emotionalen Netzwerkes inhibiert wurden, und dass es sich hierbei um spezifische Effekte für interozeptive und emotionale Prozesse handelte, welche mutmaßlich nicht mit anderen Funktionen wie Aufmerksamkeit oder Arbeitsgedächtnis assoziiert sind (Pollatos & Kammer, 2017).

In Hinblick auf **Studie III** ist die Auswahl des okzipitalen Kortex als Kontrollregion dennoch als kritisch zu erachten, da verschiedene Studien, unter anderem ein Review-Artikel (Phan et al., 2002), auf eine Beteiligung dieses Areals an der Verarbeitung emotionaler Stimuli hingewiesen hatten (Kober et al., 2008; Phan et al., 2002; Sabatinelli et al., 2009; Vuilleumier et al., 2004). Da in den meisten Studien visuelle Stimuli verwendet wurden (Sabatinelli et al.,

2009; Vuilleumier et al., 2004), wird jedoch diskutiert, in wieweit die Aktivierung des Okzipitalkortex alleinig auf affektive Inhalte oder aber auf eine Interaktion der emotionalen Verarbeitung und der visuellen Wahrnehmung der Stimuli zurückzuführen ist (Phan et al., 2002; Sabatinelli et al., 2009; Vuilleumier et al., 2004). Zudem wäre aufgrund von Projektionsbahnen des limbischen Systems zu Arealen des visuellen okzipitalen Kortex (Freese & Amaral, 2005; Stolarova et al., 2006; Vuilleumier et al., 2004) in **Studie III** auch eine Aktivierung des okzipitalen Kortex durch affektive Stimuli anzunehmen. Da in **Studie III** ebenfalls affektive Bildstimuli verwendet wurden, ist davon auszugehen, dass der Okzipitalkortex wie in Vorstudien beschrieben auch bei deren visueller Verarbeitung aktiviert wurde (Kober et al., 2008) und womöglich vielmehr ein weiteres Projektionsareal als Bestandteil des emotionalen Netzwerkes anstelle einer adäquaten Kontrollregion darstellte.

Jedoch wäre auch die Auswahl einer zum okzipitalen Kortex alternativen Kontrollregion in den **Studien II** und **III** kritisch gewesen. Verschiedene Studien, die emotionale Prozesse mit TMS untersuchten, nutzten den Vertex als Kontrollregion und platzierten hierfür die Spule an der Lokation von Elektrode Cz (Balconi & Ferrari, 2012a, 2012b, 2013). Weitere Studien, die die Verarbeitung emotionaler Gesichter untersuchten, positionierten in der Kontrollbedingung die TMS-Spule über den Regionen CPz (Balconi & Canavesio, 2013) oder Pz (Balconi et al., 2011).

Da für den Vertex jeweils im Vergleich zu den Stimulationsregionen keine Leistungsveränderungen in Aufgaben nach TMS-Stimulation gefunden wurden, wurde diese Region in diversen Studien als Kontrollbedingung gewählt (Muggleton et al., 2006; Nyffeler et al., 2006; Silvanto et al., 2008). Zwar zeigte sich in einer kombinierten fMRT/TMS-Studie, dass eine Stimulation des Vertex aufgabenbezogene Gehirnprozesse nicht beeinflusste, was die Nutzung dieses Areals als adäquate TMS-Kontrollbedingung bestätigte, jedoch waren umfassende Veränderungen der neuronalen Aktivität von Regionen des *Default Mode Netzwerkes* (*DMN*) nachweisbar, was die Annahme nahelegt, dass der Vertex als Kontrollregion weniger geeignet ist für Studien, die das DMN untersuchen (Jung et al., 2016). Da Jung et al. (2016) veränderte Aktivierungen in den Regionen ACC und medialer frontaler Gyrus bei Stimulation des Vertex nachweisen konnten, und diese Bereiche ebenfalls am interozeptiven Netzwerk beteiligt sind (Craig, 2002, 2003; Critchley et al., 2004; Pollatos,

Gramann & Schandry, 2007; Pollatos, Schandry et al., 2007; Quadt et al., 2018; Strigo & Craig, 2016), wäre der Vertex für die **Studien II** und **III** als Kontrollregion ungeeignet gewesen.

Aufgrund konsistenter Effekte der cTBS hinsichtlich des frontotemporalen Netzwerkes und des somatosensorischen Kortex im Vergleich zum okzipitalen Kortex, wäre jedoch anzunehmen, dass erstere Regionen in den **Studien II** und **III** dennoch Effekte einer spezifischen Beteiligung interozeptiver Netzwerke an der Verarbeitung interozeptiver und emotionaler Prozesse valide abbildeten.

Gemäß verschiedener Studien ist vor allem bei Nutzung einer Sham-Bedingung anstelle von einer Kontrollbedingung, ein Mangel an Spezifität hinsichtlich der Zuordnung der TMS-Effekte zu einer bestimmten Hirnregion zu verzeichnen (Duecker & Sack, 2015). Jedoch wären auch bei der Wahl von Kontrollbedingungen Einschränkungen zu beachten (siehe oben). Auch alternative Kontrollbedingungen, wie die Veränderung der Spulenorientierung (z. B. ein Platzieren der Spule um einen 45-Grad-Winkel gekippt), die eine Elimination des magnetischen Stimulationseffektes bewirken soll bei bestehenden auditiven und sensorischen Effekten (z. B. Klickgeräusche der Spule und Kribbeln auf der Kopfoberfläche) (Balconi & Canavesio, 2013; Balconi & Ferrari, 2012a, 2012b, 2013; Thielscher et al., 2011), lassen jedoch Effekte der Stimulation nicht vollständig ausschließen und erfordern detailliertes Wissen hinsichtlich der Spulenpositionierung (Duecker & Sack, 2015; Thielscher et al., 2011).

Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde eine Kombination von Sham- und Kontrollbedingungen in TMS-Experimenten vorgeschlagen, wobei mehrere Stimulationsregionen als Kontrollbedingungen inkludiert werden sollten, und jede Stimulationsregion jeweils aktiv sowie sham-stimuliert werden sollte (Duecker & Sack, 2015). Da dies jedoch zahlreiche Stimulationsbedingungen erfordern würde, wäre sehr fraglich, ob ein solches Design in der Realität umsetzbar wäre. Vorarbeiten, die die Emotionsverarbeitung mit Hilfe von TMS untersuchten, setzten diesen Vorschlag zumindest ansatzweise um, indem eine Stimulationsregion jeweils mit der Stimulation einer Kontrollregion und mit einer Sham-Stimulation der Zielregion verglichen wurde (Balconi et al., 2011; Balconi & Canavesio, 2013; Balconi & Ferrari, 2012a, 2012b, 2013). Dies wäre auch in den **Studien II** und **III** umsetzbar gewesen, jedoch nur bei Reduktion auf einen Stimulationsort, wie z. B. auf die anteriore Insula.

Die Anwendung mehrerer Stimulationsorte einschließlich Kontroll- und Shambedingungen wäre in den vorliegenden Studien jedoch in Anbetracht der langen Dauer des Experimentes den Probanden schwer zumutbar gewesen.

Eine weitere Einschränkung der Methode wäre die limitierte Wirkdauer der cTBS-Stimulation. So wurden bei einer TBS von 20s Dauer Nacheffekte von 20-30 Minuten nach Stimulation gefunden (Y. Z. Huang et al., 2007), jedoch wurden bei einer cTBS mit 600 Pulsen, wie in den **Studien II** und **III** angewandt, sogar Nacheffekte von bis zu einer Stunde nach der Stimulation beschrieben (Gentner et al., 2008). Somit wäre zwar anzunehmen, dass die interozeptiven Tests in **Studie II** noch innerhalb des Wirkfensters lagen, jedoch kann auch das nicht für alle Probanden garantiert werden. Da die Emotionsaufgabe in **Studie III** erst 30 Minuten nach der cTBS gestartet wurde, wäre es für diese kritisch zu hinterfragen, ob sich noch alle Probanden im Wirkfenster befanden. Da hingegen eine zu lange Stimulationsdauer sogar Nacheffekte der Stimulation umkehren kann (Gamboa et al., 2010), wäre eine Verlängerung des TMS-Protokolls auch keine bessere Alternative für die **Studien II** und **III** gewesen. Für Folgestudien wäre anzuraten, eine geringere Anzahl an experimentellen Tasks zu verwenden, so dass bestmöglich garantiert werden kann, dass sich das Paradigma noch im TBS-Wirkfenster befindet. Zudem wäre die Nutzung eines wie in den **Studien II** und **III** angewandten TBS-Protokolls anstelle von rTMS-Protokollen zu empfehlen, da hierdurch bereits mit sehr kurzen Stimulationsdauern Nacheffekte erzielt werden können (Y. Z. Huang et al., 2007).

Ein weiterer wesentlicher Kritikpunkt einer TMS-Stimulation wäre hinsichtlich experimenteller Störfaktoren durch die Untersuchungssituation zu erachten. Obwohl es sich bei der TMS um ein nicht invasives Verfahren handelt (Casula et al., 2013; Sack, 2006; Wagner et al., 2009), wird diese Methode häufig von Versuchspersonen als unangenehm empfunden aufgrund der Lautstärke der Spulenentladungsgeräusche und einer möglichen Stimulation peripherer Nerven, welche zu Kontraktionen von Gesichts-, Schläfen- und Nackenmuskulatur führen kann (W. Paulus & Siebner, 2007). Auch in den **Studien II** und **III** wäre denkbar, dass die Stimulation bei den Probanden Stress und unangenehme Empfindungen verursachte. Zwar wurden die Versuchspersonen mit Ohrstöpseln versorgt, jedoch war die Stimulation der anterioren Insula mit einer sichtbaren Nervenstimulation einhergehend, welche sich in

deutlichen Kontraktionen der Gesichts- und Kiefermuskulatur zeigte, feststellbar durch ein hörbares Zähneklappern der Probanden, welches durch einen Beißring kompensiert wurde.

Damit einhergehend berichteten die Testpersonen retrospektiv von einer erhöhten Angst unter Stimulation der anterioren Insula während der Durchführung des Herzwahrnehmungstests. Eine allgemein erhöhte Angst in Hinblick auf die Stimulation und die Untersuchungssituation könnte einen generellen Störfaktor der Untersuchung dargestellt haben. Womöglich empfanden die Testpersonen auch bei Stimulation der anderen beiden Lokationen eine erhöhte Angst oder waren verunsichert durch Nebenwirkungen der TMS, wie z. B. Muskelkontraktionen und Geräusche (W. Paulus & Siebner, 2007). Mutmaßlich zeigte sich der empfundene Stress der Probanden in einer allgemein erhöhten physiologischen Erregung während der TMS-Stimulation. Ein solcher Prozess könnte schließlich den fehlenden Effekt hinsichtlich des subjektiven Arousals bei Stimulation von Strukturen des interozeptiven Netzwerkes in **Studie III** erklären. Wie bereits in Kapitel 3.3.1 aufgeführt, wäre denkbar, dass bei den Probanden bei Stimulation jeder der drei Lokationen eine angstgesteuerte Aufmerksamkeitsallokation (Mogg et al., 2000; Mogg & Bradley, 1998; Waters et al., 2007; Yiend & Mathews, 2001) hin zu als unangenehm empfundenen inneren Körperprozessen (z. B. erhöhtes Arousal) auftrat, was mutmaßlich mit einer Weglenkung der Aufmerksamkeit von der subjektiven Arousalbewertung der emotionalen Bilder verbunden war. Ein solcher Effekt könnte einen möglichen Effekt der Stimulationsbedingung kompensiert haben, auch in Hinblick auf nahezu identische Arousalratings unter allen drei Stimulationslokationen. Womöglich erlebten die Probanden also ein angstbedingtes erhöhtes inneres Arousal, welches durch Verschiebung ihrer Aufmerksamkeit auf innere Prozesse nicht in den subjektiven Einschätzungen der Bilder zum Ausdruck kam (siehe Kap. 3.3.1).

Verschiedene Studien konnten bereits Effekte von Angst hinsichtlich der Aufmerksamkeitsallokation auf affektive (vor allem aversive) Stimuli zeigen, wobei im Gegensatz zur vorliegenden Studie insbesondere Angst als Traitvariable untersucht wurde (Fox et al., 2002; Mogg & Bradley, 1998; Waters et al., 2007; Yiend & Mathews, 2001). Auch in Hinblick auf die vorliegende Studie wären jedoch entsprechende Interaktionen von Unterschieden in Trait-Angst-Ausprägungen mit Aufmerksamkeitsprozessen hinsichtlich affektiver Stimuli unter TMS denkbar. In Folgestudien wäre es möglich, Levels an Trait-Angst

zu erfassen und deren Interaktionen mit experimentellen Manipulationen und mit Aufmerksamkeitsprozessen zu überprüfen.

Dennoch wäre vor allem in Hinblick auf die Interozeptionsforschung für Folgestudien von Interesse, weitere interozeptive Dimensionen (z. B. IA) und Modalitäten (z. B. gastrische Signalverarbeitung) mit TMS zu untersuchen. Dies wäre vor allem in Hinblick auf nicht durchgängig konsistente Effekte der cTBS für die kardiale und die respiratorische Modalität in **Studie II** von Relevanz. Auf Gründe fehlender Assoziationen der interozeptiven Modalitäten wird gesondert in Kap. 3.4 eingegangen. Da in bisherigen Studien interozeptive Netzwerkstrukturen häufig rechtshemisphärisch untersucht wurden (Craig, 2002; Critchley et al., 2004; Hassanpour et al., 2018; Pollatos, Schandry et al., 2007), wäre in Folgestudien vor allem eine cTBS-Stimulation linkshemisphärischer Areale sowie eine Untersuchung von Lateralitätseffekten von Interesse.

Trotz aller kritischer Aspekte sprechen die Befunde der **Studien II** und **III**, die inhibierende Effekte der Stimulation zeigten, die sich für beide Lokationen des interozeptiven Netzwerkes für verschiedene interozeptive Dimensionen verschiedener Modalitäten zeigten und die auch für die Emotionsverarbeitung von Stimuli verschiedener Valenzen auftraten, dafür, dass die anteriore Insula und der somatosensorische Kortex auf direktem oder indirektem Wege durch die Stimulation erreicht wurden, und für beide Regionen eine kausale Relevanz hinsichtlich der Funktionen der Verarbeitung interozeptiver und emotionaler Stimuli angenommen werden kann, was zahlreiche korrelative und bildgebende Vorbefunde zu interozeptiv-emotionalen Netzwerken stützt (Adolfi et al., 2017; Aziz et al., 2000; Craig, 2002, 2003, 2009; Critchley et al., 2001, 2002, 2004; Gray, Harrison et al., 2007; Heydrich et al., 2018; Khalsa, Rudrauf, Feinstein & Tranel, 2009; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007; Quadt et al., 2018; Stark et al., 2007; Strigo & Craig, 2016; Takahashi et al., 2008; Wu et al., 2019; Zaki et al., 2012).

In Folgestudien wäre aufgrund von Beeinträchtigungen interozeptiver Fähigkeiten im psychopathologischen Bereich, welche unter anderem bei Depressionen, Zwangserkrankungen, Essstörungen und bei Schizophrenie (Ardizzi et al., 2016; Eggart et al., 2019; Fischer et al., 2016; Klabunde et al., 2017; Schultchen, Zaudig et al., 2019; Wiebking et al., 2010; Yoris et

al., 2017) berichtet wurden (siehe Kap. 1.1.3), vor allem von Interesse, ob anhand eines stimulierenden TMS-Protokolls (z. B. rTMS ≥ 5 Hz oder iTBS, siehe Kap. 1.3.3) (N. Lang & Siebner, 2007) interozeptive und damit assoziierte emotionale Prozesse bei Personen mit einer psychischen Erkrankung verbessert werden können. Bislang zeigte sich die TMS als wirksam hinsichtlich der Verbesserung psychopathologischer Symptome bei Depression (George et al., 2000; Perera et al., 2016; Sonmez et al., 2019), Essstörungen (McClelland, Kekic, Campbell & Schmidt, 2016; Rachid, 2018) und bei Zwangsstörungen (Trevizol et al., 2016; Zhou et al., 2017). Bei Letzteren wären sogar modulatorische Effekte der rTMS hinsichtlich der Emotionsregulation denkbar (Wit et al., 2015).

3.4 Einordnung von Dimensionen interozeptiver Prozesse in das MINP-Modell

In diesem Abschnitt wird ein neues theoretisches Modell der interozeptiven Signalverarbeitung präsentiert (*MINP-Modell*), basierend auf einem Erstentwurf der Publikation der HEP-Studie (Mai et al., 2018). Das Modell wird im Folgenden in überarbeiteter Version unter Berücksichtigung der Befunde der vorliegenden Promotionsarbeit dargestellt.

Ausgangsbasis des MINP-Modells (Mai et al., 2018) waren vorliegende Modelle interozeptiver Dimensionen von Garfinkel et al. (2015), Critchley und Garfinkel (2017) sowie Quadt et al. (2019). Zu dem eigentlichen dreidimensionalen Modell interozeptiver Dimensionen von Garfinkel et al. (2015) wurden zwei Erweiterungen vorgeschlagen, die jeweils auch das HEP einer zusätzlichen Ebene der afferenten Signalverarbeitung zuordnen und die eine weitere Ebene des unbewussten Einflusses afferenter Signale darstellen (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019) (siehe auch Kap. 1.1.2). Autoren letzterer Modelle stellen vor allem die Möglichkeit der Interaktion verschiedener Dimensionen heraus, was unter anderem auch zur Erklärung von HEP-Modulationen durch die IAcc dienen könnte (Quadt et al., 2019). Jedoch wird in diesen Modellen nicht für alle Dimensionen genau spezifiziert, wie diese assoziiert sind. Entsprechend werden auch keine näheren Aussagen zum HEP und zu dessen Interaktionen mit verschiedenen interozeptiven Ebenen getroffen.

Auf Anraten der Reviewer wurde in **Studie I** ein neues Modell verschiedener interozeptiver Dimensionen vorgeschlagen, welches die Ebene neuronaler Signalverarbeitung

einschließt. Das MINP-Modell (Mai et al., 2018) soll die Beziehung physiologischer, neuronaler, interozeptiver und kognitiver Prozesse veranschaulichen anhand der Ebenen ***P**hysiologischer Zustand*, ***N**euronale Verarbeitung*, ***I**nterozeptive Verarbeitung* und *Arbeits**m**odell* (siehe Mai et al., 2018). *Abbildung 29* illustriert eine Erweiterung des publizierten Modells um ergänzende Befunde der **Studien I-III**. Zunächst sollen nachfolgend die Ebenen des Ursprungsmodells beschrieben werden.

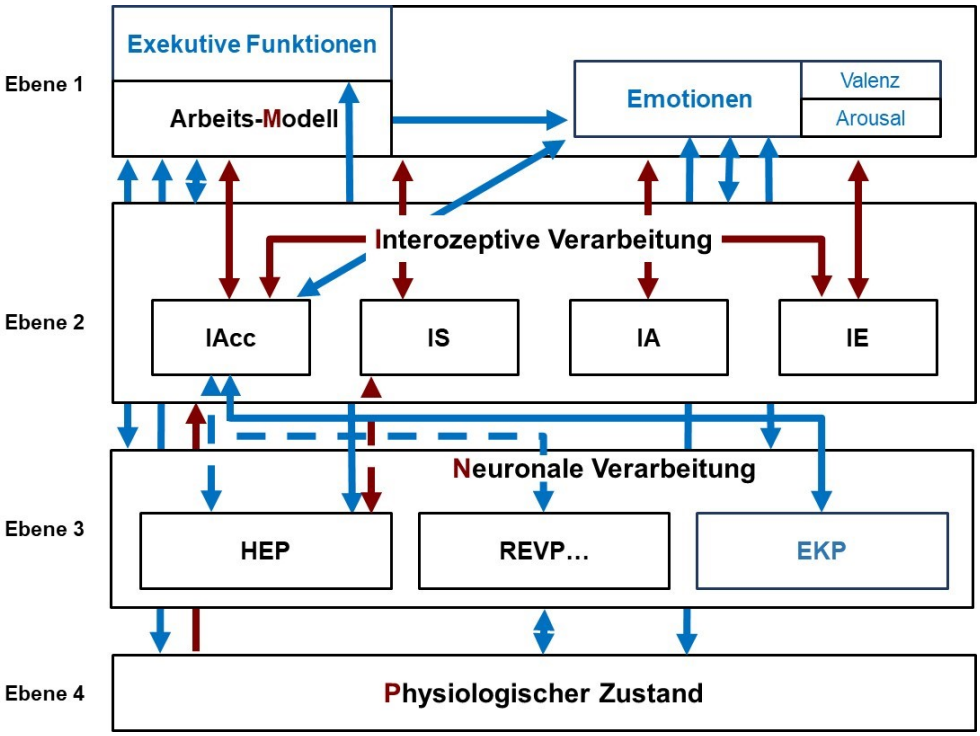


Abbildung 29. Erweiterte Version des MINP-Modells (Mai et al., 2018) der interozeptiven und der emotionalen Verarbeitung.

Anmerkung: Elemente des Ursprungsmodells entsprechend der Erstpublikation sind in roter und in schwarzer Farbe dargestellt. Sämtliche Erweiterungen gemäß Befunden und theoretischen Überlegungen der vorliegenden Promotionsarbeit sind in blauer Farbe dargestellt. IAcc = Interozeptive Akkuranz, IA = interozeptive Bewusstheit, IE = interozeptive emotionale Evaluation, IS = interozeptive Sensibilität. HEP = herzschlagevoziertes Potenzial, EKP = ereigniskorreliertes Potenzial, REVP = respiratorisch-evoziertes Potenzial. Durchgezogene Pfeile stellen angenommene Zusammenhänge dar, gestrichelte Pfeile stellen vermutete mögliche, nicht notwendige Zusammenhänge einzelner Ebenen und Dimensionen dar,

basierend auf Befunden der Studien I-III sowie ausgehend von Vorbefunden und von theoretischen Überlegungen. Modification and translation based on *Biological Psychology*, *137*, S. Mai, C. K. Wong, E. Georgiou & O. Pollatos, Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents, p. 26, CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007, Copyright (2018) by Elsevier. Modification and translation with permission from Elsevier.

Die erste Ebene des MINP repräsentiert ein internales Arbeitsmodell, welches im Sinne des interozeptiven Predictive Coding top-down-basierte interozeptive Vorhersagen generiert, welche kontinuierlich mit bottom-up-basierten Körpersignalen abgeglichen werden (Mai et al., 2018), was zu einer Minimierung des PE beiträgt (Ainley et al., 2016; Fotopoulou & Tsakiris, 2017; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Critchley, 2013; van den Bergh et al., 2017) (siehe Kap. 1.2.4). Die angenommene Relevanz entsprechender Modelle wurde ausführlich anhand von Befunden der **Studien I**, **II** und **III** veranschaulicht.

Die zweite Ebene umfasst das dreidimensionale Modell von Garfinkel et al. (2015) und wird zudem um die IE als vierte Dimension erweitert (Herbert, Herbert et al., 2012; Mai et al., 2018; Pollatos & Herbert, 2018; Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016). Entsprechend des Modells stehen alle vier interozeptiven Dimensionen von Ebene 2 in Wechselwirkung mit Ebene 1 (Mai et al., 2018).

Die vier interozeptiven Dimensionen auf Ebene 2 werden als voneinander unabhängig und abgrenzbar angenommen (Mai et al., 2018), basierend auf Vorbefunden (Forkmann et al., 2016; Garfinkel et al., 2015) (siehe Kap.1.1.2), wobei am häufigsten fehlende Zusammenhänge der Dimensionen IAcc und IS nachgewiesen wurden (Ainley & Tsakiris, 2013; Emanuelsen et al., 2015; Pollatos & Georgiou, 2016; Weineck et al., 2019), wohingegen kaum Studien existieren, die bislang die IE untersuchten, wobei eine erste Studie von Herbert, Herbert et al. (2012) fehlende Zusammenhänge dieser Dimension mit der IAcc nachweisen konnte. Weitere Dimensionen, wie die IA oder die Konfidenz korrelierten nur bei Subgruppen guter Herzwahrnehmer mit der IAcc (Garfinkel et al., 2015).

Aufgrund beobachteter Zusammenhänge zwischen IAcc, IA und IS, die bei Personen mit hoher IAcc von höherer Ausprägung waren, nahmen Garfinkel et al. (2015) die IAcc als Basis interozeptiver Dimensionen an. Sie gingen von einem Schwelleneffekt aus, der Zusammenhänge zwischen den drei interozeptiven Dimensionen moderierte (Garfinkel et al., 2015). Diese Annahme konnte von Forkmann et al. (2016) nur teilweise bestätigt werden, da moderate Korrelationen der Dimensionen IAcc, IA und IS nur im Herzdiskriminationsparadigma festgestellt wurden, nicht jedoch im Herzwahrnehmungstest, wo die Ergebnisse auf eine Unabhängigkeit der einzelnen Facetten hinwiesen.

Dem gegenüber stehen wenige Befunde, die Assoziationen zwischen der IAcc und der IS bei Essstörungen und bei Gesunden (Fischer et al., 2016; Forkmann et al., 2016; Pollatos & Georgiou, 2016) feststellten und die Zusammenhänge zwischen der IAcc und der IA bei Gesunden beobachteten (Forkmann et al., 2016).

Studie I bestätigte die Unabhängigkeitsannahme interozeptiver Dimensionen des MINP-Modells (Mai et al., 2018) für die IAcc und für die IS, welche nicht miteinander assoziiert waren.

Hinsichtlich Zusammenhängen einzelner Dimensionen verschiedener Modalitäten, trifft das Modell keine Aussagen. Interessanterweise zeigten sich in **Studie II** unterschiedliche Effekte der cTBS hinsichtlich verschiedener interozeptiver Dimensionen und Modalitäten. So war ein inhibierender Effekt bei Stimulation des frontotemporalen insulären Netzwerkes bezüglich sowohl der kardialen als auch der respiratorischen IAcc zu beobachten, wohingegen sich bei Stimulation des somatosensorischen Kortex lediglich ein inhibierender Effekt für die kardiale IAcc zeigte. Eine Korrelation zwischen kardialer und respiratorischer IAcc war wiederum nur nach cTBS des somatosensorischen Kortex feststellbar.

Auch ein Großteil an Vorbefunden, in welchen sich keine Assoziationen der IAcc verschiedener Modalitäten (z. B. kardial, respiratorisch, gastrisch) zeigten (Ferentzi et al., 2017; Ferentzi, Bogdány et al., 2018; Garfinkel et al., 2017; Garfinkel, Manassei et al., 2016; Harver et al., 1993; Werner et al., 2009), deutet darauf hin, dass objektive interozeptive Fähigkeiten nicht über verschiedene Modalitäten hinweg generalisiert werden können und dass diese voneinander abgrenzbar sind (Ferentzi et al., 2017; Ferentzi, Bogdány et al., 2018; Garfinkel et

al., 2017; Garfinkel, Manassei et al., 2016). Lediglich einzelne Studien wiesen auf einen Zusammenhang zwischen der kardialen und der gastrischen Akkuranz hin (Garfinkel et al., 2017; Herbert, Muth et al., 2012). Entsprechend wäre auch für das MINP-Modell (Mai et al., 2018) eine Unabhängigkeit zumindest für die IAcc verschiedener Modalitäten anzunehmen.

Weitere mögliche Zusammenhänge zwischen verschiedenen interozeptiven Dimensionen wurden in **Studie II** nicht überprüft. Effekte einer Verschlechterung der Dimensionen der IAcc, die sich nur zum Teil für die Konfidenz zeigten sowie Veränderungen der IE und Befunde einer erhöhten subjektiven IS würden jedoch vielmehr auf eine Störung des Gleichgewichtes der interozeptiven Dimensionen hinweisen (Pollatos, Herbert, Mai & Kammer, 2016).

Aufgrund inkonsistenter Vorbefunde (Forkmann et al., 2016; Garfinkel et al., 2015) sowie fehlender überprüfter Zusammenhänge zwischen interozeptiven Dimensionen in den **Studien I** und **II**, wurde im MINP-Modell keine Annahme zu einer möglichen Schwelle der IAcc in Assoziation mit interozeptiven Facetten getroffen. Jedoch wäre es in Folgestudien relevant, zu untersuchen, ob Personen mit höherer IAcc womöglich andere Muster an Zusammenhängen interozeptiver Facetten zeigen als Personen mit niedrigerer IAcc (Forkmann et al., 2016).

Die dritte Ebene des MINP-Modells stellt die neuronale Verarbeitung interozeptiver Signale dar. Hier wird die automatische zentralnervöse Verarbeitung afferenter kardialer Signale abgebildet, die sich im HEP widerspiegelt (Canales-Johnson et al., 2015; Mai et al., 2018; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004). Jedoch sind auch neuronale Korrelate weiterer interozeptiver Modalitäten hier zu verorten, wie z. B. respiratorisch-evozierte Potenziale, die die zentralnervöse Verarbeitung respiratorischer Signale abbilden (Chan & Davenport, 2008; Davenport et al., 2007; Knafelc & Davenport, 1999; Mai et al., 2018).

Basierend auf **Studie I**, die Zusammenhänge des HEP mit der IAcc während des Herzwahrnehmungstests zeigte, die aber keine Assoziationen des HEP mit der IS feststellte, wurden für das MINP-Modell Assoziationen des HEP mit der IAcc angenommen sowie in Anbetracht eines Vorbefundes (Baranauskas et al., 2017) mögliche Assoziationen des HEP mit der IS vermutet (Mai et al., 2018). Die Annahme eines positiven Zusammenhangs der IAcc mit

HEP-Amplituden wird durch zahlreiche Vorbefunde gestützt (Katkin et al., 1991; Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry et al., 1986). Dennoch sollte die Richtung dieses Zusammenhanges in weiteren Studien überprüft werden, da auch Vorbefunde existieren, die während einer interozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung eine stärkere Modulation des HEP bei Personen mit einer geringeren IAcc feststellten (Montoya et al., 1993). Zudem war in **Studie II** während des Herzwahrnehmungstests auch keine Assoziation zwischen der IAcc und der HEP-Amplitude feststellbar, wobei dies vermutlich als Effekt der cTBS-bedingten Systemstörung zu werten ist.

Obwohl meines Wissens bislang keine Studien bekannt sind, die Zusammenhänge der respiratorischen IAcc (Dahme et al., 1996; van den Bergh et al., 2004) mit der Ausprägung respiratorisch-evozierter Potenziale (Chan & Davenport, 2008; Davenport et al., 2007) untersuchten, wurde im MINP-Modell ein entsprechender Zusammenhang angenommen, auch vor dem Hintergrund der Annahme der IAcc als Basiskonzept der interozeptiven Verarbeitung (Garfinkel et al., 2015) sowie in Anbetracht berichteter Zusammenhänge des HEP mit der kardialen IAcc (Katkin et al., 1991; Mai et al., 2018; Pollatos & Schandry, 2004). Es sind jedoch zwingend Studien hinsichtlich einer Überprüfung dieser Annahme erforderlich.

Aufgrund inkonsistenter Befunde sind zudem weitere Studien nötig, die mögliche Assoziationen zwischen dem HEP und den Dimensionen der IAcc, IS, IA und der IE überprüfen, wobei insbesondere zu letzteren beiden im MINP-Modell noch keine Aussagen getroffen wurden. Auch die Untersuchung neuronaler Marker weiterer interozeptiver Modalitäten wäre in diesem Kontext aufschlussreich.

Die vierte Ebene des MINP-Modells (Mai et al., 2018) repräsentiert den physiologischen Zustand und orientierte sich an Forkmann et al. (2016), die die Aktivität des kardiovaskulären Systems als Basis der interozeptiven Verarbeitung annahmen, ausgehend von Befunden einer unabhängigen Vorhersage der mittleren Herzrate durch die Dimensionen der IA und der IS (nicht jedoch durch die IAcc), wobei dies nur für den Herzwahrnehmungstest, nicht für den Herzschlagdiskriminationstest, gefunden wurde.

In **Studie I** war die mittlere Herzrate wie bei Forkmann et al. (2016) nicht mit der IAcc assoziiert. Entsprechend wurde im MINP-Modell davon ausgegangen, dass der physiologische

Zustand mit verschiedenen physiologischen Parametern interagieren könnte, wobei für die Herzwahrnehmung die Aktivität der Barorezeptoren, die die Basis für die Registrierung und für die Weiterleitung kardialer afferenter Signale über den Nervus Vagus zum Gehirn darstellen (Craig, 2002; Gray, Taggart et al., 2007; F. Lang & Lang, 2007; Mai et al., 2018; Zervos-Kopp, 2007), als wesentlicher Parameter angenommen wurde (Mai et al., 2018). Es wurde vermutet, dass Ebene 4 auf alle höheren Ebenen projiziert, im Sinne von bottom-up-Prozessen (Mai et al., 2018).

Dennoch wäre in diesem Zusammenhang in Hinblick auf weitere Studien interessant, zu überprüfen, welche weiteren physiologischen Parameter für andere interozeptive Modalitäten, wie z. B. für die Atmung, als afferente Signalquellen eine solche interozeptive Basis auf Ebene 4 darstellen könnten.

Insgesamt wurden im MINP-Modell bereits auf mehreren Ebenen wechselseitige bottom-up- und top-down-Projektionen angenommen. Das Modell wurde jedoch erweitert um zusätzliche bidirektionale Projektionen (A. Schulz & Vögele, 2015), die zwischen der Ebene des physiologischen Zustandes und der Ebene der neuronalen Verarbeitung ablaufen (Forkmann et al., 2016) und um wechselseitige Beziehungen, die zwischen den Ebenen 1 bis 4 in Hinblick auf den Abgleich bottom-up-basierter Körpersignale mit top-down-basierten interozeptiven Vorhersagemodellen im Sinne des Predictive Coding (Ainley et al., 2016; Friston, 2005, 2009; Friston et al., 2006; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016), einzuordnen sind (siehe bidirektionale Projektionen, *Abbildung 29*), worauf auch Befunde von Veränderungen interozeptiver Dimensionen und neuronaler Marker in den **Studien I**, **II** und **III** hindeuten.

Als zusätzliche Erweiterung des MINP-Modells (Mai et al., 2018) wird basierend auf den Befunden der **Studien II** und **III** noch eine Ebene der Emotionen vorgeschlagen, welche zusammen mit dem internen Arbeitsmodell auf Ebene 1 platziert ist (siehe *Abbildung 29*). Dieser Ebene sind neuronale Muster, die in der Insula, den somatosensorischen Kortizes und im ACC repräsentiert sind, zuzuordnen, die als somatische Marker Veränderungen von Körperzuständen bezüglich emotionaler Stimuli abbilden und die diese erlernte Kopplung von Ereignissen mit affektiven Konsequenzen in kritischen Situationen reaktivieren können

(Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Herbert & Pollatos, 2008). Insbesondere die Integration von Körperprozessen mit Umweltreizen als Grundlage für eine bewusste Gefühlswahrnehmung in höheren Arealen, wie dem PFC und dem ACC (Bechara & Damasio, 2005; Bechara & Naqvi, 2004; Damasio, 2000) sowie die Zuordnung von Körpermustern zu Emotionskategorien und deren Attribution zu einer emotionalen Bedeutung sind ebenfalls dieser Ebene zuzuordnen (Smith & Lane, 2015). Entsprechend werden in Anlehnung zu Smith und Lane (2015) auch im erweiterten MINP-Modell für die Ebene der Emotionen reziproke bottom-up- und top-down-Interaktionen mit darunterliegenden Ebenen angenommen (siehe *Abbildung 29*).

Nach Modellen des Predictive Coding basiert die Entstehung von Emotionen im überarbeiteten MINP-Modell auf dem Prinzip aktiver Inferenzprozesse (siehe Kap. 1.2.4), also auf einem Abgleich von Vorhersagemodellen mit afferenten Signalen (Barrett, 2017b; Quadt et al., 2019; Sel, 2014; Seth et al., 2012; Seth, 2013). Es wird davon ausgegangen, dass veränderte Körperprozesse, die mit einem emotionalen Ereignis assoziiert sind, Vorhersagemodelle in Form von neuronalen Repräsentationen aktivieren, welche wiederum Priors zur Erklärung der Ursachen körperlicher Veränderungen und zur Generierung adäquater Handlungspläne erstellen, mit dem Ziel einer Reduktion des PE (Barrett, 2017b; Seth, 2013). Bei einer erfolgreichen Minimierung des PE über verschiedene hierarchische Ebenen hinweg (Seth et al., 2012; Seth & Friston, 2016) können die Körperveränderungen bestmöglich erklärt werden und die Vorhersagen werden zu emotionalen Erfahrungen, die als emotionale Konzepte abgespeichert werden (Barrett, 2017b). Entsprechend wird die Emotionsentstehung im überarbeiteten MINP-Modell auch als wechselseitiger Prozess von bottom-up-top-down-Netzwerkinteraktionen der Ebenen 1 bis 4 verstanden (Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016). Demnach wird im erweiterten MINP-Modell das Vorhersagemodell als Entstehungsbasis für die daraus abgeleitete Emotion definiert (siehe *Abbildung 29*).

Subjektive Indikatoren, die emotionale Bewertungsprozesse auf der Ebene der Emotionen abbilden, sind z. B. eine subjektive Valenz- und Arousaleinschätzung (Bradley & Lang, 2007b). Nachdem abgeflachte Valenzeinschätzungen nach cTBS des insulären Netzwerkes und des somatosensorischen Kortex in **Studie III** auftraten, wurde das Valenzrating als Indikator der subjektiven Emotionswahrnehmung im Zusammenspiel mit

interozeptiven Prozessen in das MINP-Modell aufgenommen. Aufgrund der festgestellten Zusammenhänge von IAcc und von Arousal in **Studie III**, wurde auch letzteres in das überarbeitete Modell eingefügt. In Hinblick auf beobachtete Assoziationen der IAcc mit den beiden Dimensionen Valenz und Arousal in **Studie III**, werden auch im MINP-Modell entsprechende Zusammenhänge angenommen, was sich in Vorbefunden zumindest für das Arousal bestätigte (Herbert et al., 2010; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007). In weiteren Studien sollten jedoch die angenommenen Assoziationen, insbesondere in Hinblick auf die Valenzeinschätzung, erneut überprüft werden.

Auf Ebene 3 wurden zudem in einem erweiterten MINP-Modell von Interozeption und Emotion ereigniskorrelierte Potenziale der emotionalen Verarbeitung platziert, wobei vor dem Hintergrund von Befunden aus **Studie III** positive Zusammenhänge der IAcc mit EKP-Amplituden für emotionale Stimuli angenommen werden, die sich in **Studie III** für die respiratorische und für die kardiale IAcc mit der P3 selbst nach cTBS der interozeptiven Netzwerke zeigten. Zudem war eine Reduktion der kardialen IAcc unter cTBS in **Studie III** mit einer Reduktion der P3 assoziiert. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die P3 eine vertiefte emotionale Verarbeitung im Zusammenspiel mit einer erhöhten IAcc abbildet, was sich bereits in Vorbefunden zeigte (Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007). Folgestudien sollten die Relevanz weiterer ereigniskorrelierter Potenziale in Hinblick auf die Schnittstelle von Interozeption und Emotion überprüfen.

Eine zusätzliche Erweiterung wurde auf Ebene 3 in der überarbeiteten Version des MINP-Modells hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem HEP und der IAcc vorgenommen, welcher als mögliche, nicht jedoch als zwingend notwendige Assoziation dargestellt wurde, da z. B. in **Studie I** während der Ruhebedingung keine Korrelation nachweisbar war. Da das HEP automatisch sowie unabhängig von einer bewussten Fokussierung des Herzschlages abläuft (Baumert et al., 2015; Canales-Johnson et al., 2015; Gentsch et al., 2019; Immanuel et al., 2014; Park & Tallon-Baudry, 2014; Schandry & Montoya, 1996) und die Versuchspersonen während der Ruhebedingung in **Studie I** die Aufgabe hatten, sich zu entspannen, also keine explizite Instruktion hinsichtlich eines Fokus

auf den Herzschlag bestand, ist der fehlende Zusammenhang der HEPs mit der IAcc in Ruhe nachvollziehbar.

Vorbefunde, die eine Assoziation des HEP mit der IAcc während der Durchführung eines Herzwahrnehmungstests fanden (Katkin et al., 1991; Pollatos & Schandry, 2004), was auch durch Befunde in **Studie I** bestätigt wurde, legen die Annahme eines Zusammenhangs des HEP mit der IAcc bei einer Aufgabe der expliziten Fokussierung des Herzschlages, wie dies beim Herzwahrnehmungstest der Fall ist (Schandry, 1981), nahe. In zahlreichen weiteren Befunden zeigte sich eine Modulation des HEP durch die IAcc während einer interozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung (Montoya et al., 1993; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry et al., 1986), was die angenommene Assoziation des HEP mit der IAcc im MINP-Modell für eine Herzwahrnehmungsbedingung stützt. Die entsprechenden Befunde legen die Annahme nahe, dass womöglich bei Fehlen eines entsprechenden instruierten Aufmerksamkeitsfokus auf den Herzschlag keine Assoziation des HEP mit der IAcc zu erwarten ist.

Hinsichtlich letzterer Annahme sind jedoch wiederum weitere Befunde als kritisch zu betrachten, die eine Modulation von HEPs durch die interozeptive Aufmerksamkeit, unabhängig von der IAcc, feststellten (García-Cordero et al., 2017). Zudem war selbst in **Studie II** kein Zusammenhang der IAcc und des HEP während einer interozeptiven Aufgabe feststellbar. Somit wäre es in Folgestudien erforderlich, mögliche Assoziationen des HEP mit der IAcc erneut zu überprüfen, und zwar für verschiedene Bedingungen, wie z. B. für eine interozeptive und für eine exterozeptive Aufmerksamkeitsbedingung sowie für eine Ruhebedingung.

In ersten Studien wurden bereits Assoziationen des HEP mit der Aufmerksamkeit näher erforscht, wobei sich Modulationen des HEP für eine interozeptive im Vergleich zu einer exterozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung zeigten (García-Cordero et al., 2017; Montoya et al., 1993; Petzschner et al., 2019; Schandry et al., 1986; Schandry & Montoya, 1996) (siehe Kap. 3.2.3). Entsprechend wurde in der erweiterten Version des MINP-Modells in der vorliegenden Promotionsarbeit auch eine Assoziation des HEP mit der exekutiven Funktion der

Aufmerksamkeit angenommen (siehe *Abbildung 29*), welche in zukünftigen Studien überprüft werden sollte.

In Folgestudien sollten zudem mögliche Zusammenhänge des HEP während einer Emotionsaufgabe mit Parametern der Emotionsverarbeitung näher untersucht werden. Da sich in einer ersten Studie der Abteilung für Klinische und Gesundheitspsychologie kein Zusammenhang des HEP mit dem Arousal zeigte (Mai-Lippold, Tesar et al., 2020), wurde auch im MINP-Modell kein entsprechender Zusammenhang angenommen.

Insgesamt kommt das MINP-Modell dem erweiterten Stufenmodell der Interozeption von Critchley und Garfinkel (2017) sehr nahe. Während die Ebene des Physiologischen Zustandes aus dem MINP-Modell dem afferenten Signal nach Critchley und Garfinkel (2017) entspricht, fehlt hingegen im MINP-Modell eine Ebene des unbewussten Einflusses des afferenten Signals auf Körperprozesse (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019), da dies in den **Studien I**, **II** und **III** nicht explizit überprüft wurde. Critchley und Garfinkel (2017) spezifizierten hingegen keine separate Ebene der neuronalen Verarbeitung, sondern ordneten diese der untersten Ebene ihres Modells zu. Im MINP-Modell (Mai et al., 2018) fehlt wiederum eine Ebene der Exekution, welche unter anderem einen Aufmerksamkeitswechsel von interozeptiven zu exterozeptiven Prozessen steuert (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019). Exekutive Funktionen wurden in den **Studien I**, **II** und **III** nicht explizit überprüft, jedoch wurden diese im Sinne der bereits beschriebenen bottom-up-top-down-Prozesse noch in Ebene 1 des überarbeiteten MINP-Modells integriert (siehe *Abbildung 29*). Dies ginge einher mit Hypothesen einer top-down-basierten HEP-Modulation durch einen durch exekutive Funktionen gesteuerten Aufmerksamkeitswechsel (siehe Kap. 3.2.3). Die Anordnung der Ebenen im MINP-Modell (Mai et al., 2018) erfolgte in ähnlicher Weise wie bei Critchley und Garfinkel (2017) von bottom-up-Körperprozessen hin zu top-down basierten metakognitiven Prozessen. Lediglich die interozeptiven Dimensionen wurden im MINP-Modell auf derselben Ebene angeordnet. In einer weiteren Überarbeitung des Modells würde sich jedoch eine stufenweise hierarchische Anordnung in Anlehnung an Critchley und Garfinkel (2017) als sinnvoll erweisen.

Ein wesentlicher Vorteil des MINP-Modells (Mai et al., 2018) gegenüber dem Stufenmodell von Critchley und Garfinkel (2017) ist in Ansätzen einer konkreten Spezifizierung möglicher Zusammenhänge innerhalb der Ebenen und zwischen den verschiedenen Ebenen zu sehen, die zumindest zum Teil anhand eigener Studien sowie anhand von Vorbefunden illustriert wurden. Jedoch sind weitere Folgestudien erforderlich, die bislang inkonsistente Befunde ergänzen und Aufschluss über mögliche Zusammenhänge weiterer Ebenen geben.

3.5 Beeinträchtigungen des Wechselspiels von Interozeption und von Emotion am Beispiel der Essstörungen

In den nächstfolgenden Kapiteln sollen Befunde zu **Studie IV** kritisch diskutiert werden. Hierzu erfolgt zunächst eine Einordnung in aktuelle Forschungsbefunde (Kap. 4.5.1), eine anschließende Interpretation der Befunde im Sinne des Predictive Coding (Kap. 4.5.2.) sowie mögliche Schlussfolgerungen zu therapeutischen Implikationen (Kap. 4.5.3.).

3.5.1 Einordnung der Befunde in den aktuellen Stand der Forschung

In **Studie IV** waren Beeinträchtigungen in der Verarbeitung des Körperbildes bei BN feststellbar, die sich entsprechend theoretischer Vorannahmen auf perzeptueller sowie auf kognitiv-affektiver Ebene zeigten (Cash & Deagle, 1997; Emanuelsen et al., 2015; Garner & Garfinkel, 1981; Slade & Brodie, 1994), und die meines Wissens nach erstmals unter Berücksichtigung subjektiver Ratings in Kombination mit elektrophysiologischen Markern bei Betrachtung verschiedener Gewichtskategorien, nachgewiesen wurden.

Die perzeptuelle Beeinträchtigung, die sich in **Studie IV** in einer Überschätzung des Körpergewichtes übergewichtiger Körper bei BN zeigte, bestätigt Vorbefunde, die bei BN und/oder AN eine übertrieben hohe subjektive Einschätzung von Körperumfang (Cash & Deagle, 1997; Hagman et al., 2015; Mohr et al., 2011; Vocks, Legenbauer, Wächter et al., 2007; Vossbeck-Elsebusch et al., 2015; Zaudig & Trautmann, 2006) und von Gewicht von Stimuli verschiedener Gewichtskategorien (Horndasch et al., 2015), einschließlich des eigenen Körperumfangs, nachweisen konnten (Mohr et al., 2011; Sunday et al., 1992). Insbesondere bestätigen die Ergebnisse eine Vorarbeit, in der BN-Patientinnen Körperbilder mit höherem

BMI als dicker einschätzten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen (Blechert et al., 2009). In einer fMRT-Studie wurde zudem eine fehlende Modulation des lateralen okzipitalen Kortex und des mittleren frontalen Gyrus als neuronales Korrelat der Überschätzung von Körpergewicht und Figur angenommen, was mit einer beeinträchtigten Top-Down Kontrolle und mit einer eingeschränkten räumlichen Verarbeitung der Stimuli in Zusammenhang gebracht wird (Mohr et al., 2011).

Die kognitiv-affektive Körperbildstörung zeigte sich zum einen in **Studie IV** in einem erhöhten subjektiven Arousal gegenüber übergewichtiger Stimuli bei BN, nicht jedoch in veränderten Valenzen für übergewichtige Stimuli im Vergleich zur KG. Auch in Vorbefunden gaben AN- und BN-Patientinnen ein aversives Erleben übergewichtiger Körperstimuli an (Spring & Bulik, 2014; Uher, Murphy et al., 2005) und berichteten negative Emotionen bei Konfrontation mit dem eigenen Körper (Tuschen-Caffier et al., 2003; Vocks, Legenbauer, Wächter et al., 2007). Zudem gaben BN-Patientinnen eine erhöhte Körperunzufriedenheit bei Konfrontation mit gemorphten fetten Bildern des eigenen Körpers an, wobei diese in der Aktivierung der anterioren Insula widergespiegelt wurde (Mohr et al., 2011). Des Weiteren gaben BN-Patientinnen mehr negative Gefühle bei Darbietung eines übergewichtigen Körpers mit dem eigenen Gesicht an (Voges et al., 2018).

In Hinblick auf **Studie IV** wäre somit denkbar, dass BN-Patientinnen bei Betrachtung übergewichtiger Körper eine stärkere Angst erlebten, die möglicherweise wie in Vorbefunden berichtet, in Zusammenhang mit Vergleichsprozessen des eigenen Körpers mit dem Körper anderer Menschen entstand (Blechert et al., 2009).

Für die Valenzratings zeigte sich in **Studie IV** bezüglich übergewichtiger Stimuli kein Gruppenunterschied, das mittlere Rating lag im neutralen Bereich. Ein neutrales Rating der Stimuli bei BN wäre erklärbar durch die Anwendung eines Doppelstandards in der Evaluation, der sich womöglich, wie in Vorbefunden beschrieben, in strikteren Bewertungen (von unter anderem der Körperfetteinschätzung) des eigenen Körpers im Vergleich zu Körpern anderer Menschen bei Essstörungspatientinnen und bei Personen mit einer höheren Ausprägung einer Essstörungssymptomatik zeigte (Alleva et al., 2013; Bauer et al., 2017; Horndasch et al., 2015; Jansen et al., 2006; M. A. M. Smeets, 1999; Voges et al., 2018; Wietersheim et al., 2012).

Entsprechend wäre denkbar, dass die BN-Patientinnen in **Studie IV** die übergewichtigen Körper anderer Frauen weniger kritisch bewerteten und diese lediglich bei höherer Identifikation mit dem eigenen Körper negativ valenter bewertet hätten. Eine Überprüfung dessen wäre möglich gewesen durch das Zeigen standardisierter Körperbilder, z. B. jeweils mit dem eigenen Gesicht der Patientinnen im Vergleich zu dem Gesicht einer anderen Frau, und der Instruktion, sich in diese hineinzuversetzen, wie dies in Vorstudien umgesetzt wurde (Voges et al., 2018, 2019).

Ein weiterer Erklärungsansatz für das höhere Arousal gegenüber übergewichtiger Körper bei BN in **Studie IV** wäre die Verarbeitung der Körper als phobische Stimuli. Dies wäre zudem in Einklang mit erhöhten P2-Amplituden gegenüber übergewichtiger Stimuli in **Studie IV**, die als Index für eine verstärkte perzeptuelle Verarbeitung (Schupp, Ohman et al., 2004) und für eine erhöhte Zuwendung von Aufmerksamkeitsressourcen (im Sinne eines Aufmerksamkeitsbias) interpretiert werden können (Bar-Haim et al., 2007; Carretié et al., 2001, 2004; Y.-X. Huang & Luo, 2006).

Auch in einer Vorstudie erwies sich die P2 als Marker für die Lenkung von Aufmerksamkeitsressourcen auf körperbezogene Stimuli bei Frauen mit Körperunzufriedenheit (Gao et al., 2011). Ein solcher Aufmerksamkeitsbias ermöglicht BN-Patientinnen mutmaßlich eine erhöhte Vigilanz bezüglich der Detektion gefürchteter übergewichtiger Reize und würde mit der tief verwurzelten Angst vor dem Zunehmen einhergehen (Dilling et al., 2015; Zaudig & Trautmann, 2006). Entsprechend könnten Patientinnen die angsterzeugenden Stimuli womöglich früh erkennen und diese vermeiden. Als kritisch bei dieser Interpretation bezüglich **Studie IV** wären jedoch die subjektiven Valenzratings zu erachten, die bei beiden Gruppen gegenüber übergewichtiger Körper im neutralen Bereich lagen.

Studie IV bestätigt somit in Hinblick auf die erhöhten P2-Amplituden gegenüber übergewichtiger Stimuli bei BN zahlreiche Vorbefunde, die eine intensivere kognitive Verarbeitung von Körperreizen und einen damit einhergehenden Aufmerksamkeitsbias bei Essstörungen anhand verschiedener experimenteller und neurophysiologischer Methoden feststellten (Blechert, Ansorge & Tuschen-Caffier, 2010; S. K. Brooks et al., 2011; Dobson & Dozois, 2004; Horndasch et al., 2018; Horndasch, Heinrich et al., 2012) (siehe Kap. 1.3.2). Mit

einem solchen Aufmerksamkeitsbias einhergehend wären wiederum auch die erhöhten Arousalratings gegenüber übergewichtiger Stimuli in **Studie IV**. In Vorbefunden wurde die P2 ebenfalls von der Ausprägung des Arousals moduliert (J. Huang et al., 2017).

Ein entsprechendes Verhalten wäre vergleichbar mit Patienten mit einer Angststörung (z. B. Phobie, Panikstörung) oder mit Probanden mit hoher Ängstlichkeit, die ebenfalls einen frühen neuronalen Verarbeitungsbias gegenüber störungsspezifischer Stimuli zeigten, der sich in verstärkten P2-Amplituden wiederspiegelte (Eldar et al., 2010; Helfinstein et al., 2008; Pauli et al., 2005; Rossignol et al., 2012) und der mit geringeren Valenz- sowie mit höheren Arousalratings der Stimuli einherging (Buodo et al., 2006; Helfinstein et al., 2008; Miltner et al., 2005).

Die Assoziationen der P2-Amplituden gegenüber übergewichtiger Körper und der EDI-2-Subskalen *Schlankheitsstreben* und *Unzufriedenheit mit dem Körper* (Paul & Thiel, 2014) in **Studie IV** lassen auf Zusammenhänge der neuronalen visuellen Aufmerksamkeitsverarbeitung von Körperbildern mit essstörungsspezifischer Symptomatik, die insbesondere das Körperbild betreffen, schließen. Dies geht einher mit kognitiven Theorien, die bei Essstörungen negative Körperschemata annahmen, begründet auf übertriebenen Sorgen hinsichtlich Körpergewicht und Figur, welche wiederum eine selektive Aufmerksamkeitslenkung auf körperbezogene Stimuli begünstigen (D. A. Williamson et al., 2004). In Folgestudien wäre es demnach von Interesse, die Relevanz einer erhöhten P2 als möglichen Marker einer bereits auffälligen Körperbildverarbeitung bei subklinischen Gruppen zu überprüfen.

Es wäre jedoch auch denkbar, dass ein Fokus auf übergewichtige Körper Vergleichsprozesse mit dem eigenen Körper der BN-Patientinnen hervorrief, die eine Überprüfung ermöglichten, ob die eigene Figur als fett zu werten ist, wobei letzteres einen gefürchteten Zustand darstellt (Dilling et al., 2015; Zaudig & Trautmann, 2006).

In einer Eye-Tracking-Studie zeigten Blechert et al. (2009) kürzere Fixationsdauern bei BN für Körper mit einem höheren BMI im Vergleich zum eigenen Körper, was mit einer möglichen Angstreaktion der Patientinnen in **Studie IV** und mit einer anschließenden mutmaßlichen Vermeidung der gefürchteten Stimuli einhergeht. Für letzteres würden auch signifikant geringere P3-Amplituden in **Studie IV** gegenüber übergewichtiger Stimuli bei BN

im Vergleich zur KG sprechen, welche vor dem Hintergrund der P3 als Marker einer Aufmerksamkeitslenkung (Bradley & Lang, 2007b; Polich, 2007) im Sinne einer Aufmerksamkeitsweglenkung von übergewichtigen Reizen im späteren Zeitverlauf interpretiert werden können.

Dieser Erklärungsansatz geht einher mit fMRT-Befunden, die bei BN-Patientinnen eine erhöhte Aktivierung des medialen PFC bei Darbietung negativer Körperbildwörter (z. B. Übergewicht) (Miyake, Okamoto, Onoda, Shirao et al., 2010) sowie bei übergewichtigen Körperbildern, die selbstreferenziert betrachtet wurden, aufzeigten (Spangler & Allen, 2012), was die Autoren im Sinne einer stärkeren emotionalen Bedeutung negativer Körperstimuli (Spangler & Allen, 2012) sowie einer kognitiven Regulation der emotionalen Aktivierung interpretierten (Miyake, Okamoto, Onoda, Shirao et al., 2010). Diese Befunde sind Einklang mit verminderten P3-Amplituden, die in **Studie IV** im Zeitverlauf auf erhöhte P2-Amplituden hinsichtlich übergewichtiger Stimuli bei BN folgten, was entsprechend auch als Versuch der Inhibition des durch die Stimuli induzierten erhöhten Arousals interpretiert werden kann. Im Gegensatz dazu zeigte sich wiederum in einer anderen Studie keine erhöhte Aktivierung des PFC bei Darbietung gemorphter fetter Körperbilder des eigenen Körpers bei BN (Miyake, Okamoto, Onoda, Kurosaki et al., 2010). Eine erhöhte Aktivierung im okzipitalen und im parietalen Kortex hinsichtlich fetter Morphs im Vergleich zu realen eigenen Körperbildern wies jedoch auf einen erhöhten Aufmerksamkeitsfokus bei BN hinsichtlich der Verarbeitung von Figurunterschieden hin (Miyake, Okamoto, Onoda, Kurosaki et al., 2010), was wiederum mit dem frühen neuronalen Aufmerksamkeitsbias in **Studie IV** einhergehen würde. Eine weitere fMRT-Studie konnte im Gegenzug eine reduzierte Aktivierung im parietalen und im okzipitotemporalen Kortex bei BN hinsichtlich Körperstimuli sämtlicher Kategorien nachweisen (Uher, Murphy et al., 2005).

Im Rahmen eines angenommenen Vergleichsprozesses mit anderen Frauenkörpern wäre es zudem denkbar gewesen, dass die Patientinnen negative Selbstschemata eines fetten Körpers aktivierten, welche bei BN laut Vorbefunden im Sinne eines Aufmerksamkeits- und Gedächtnisbias die Informationsverarbeitung beeinträchtigen (Stein & Corte, 2007; Vitousek & Hollon, 1990, 1990), was wiederum mit dem beschriebenen Aufmerksamkeitsbias für übergewichtige Körper in **Studie IV** einhergehen würde. Zudem ließen sich durch die negativen

Selbstschemata bei Patientinnen mit AN und BN essstörungsspezifische Einstellungen und Verhaltensweisen vorhersagen (Stein & Corte, 2007). In ähnlicher Weise war in **Studie IV** der Aufmerksamkeitsbias der Patientinnen mit der Selbsteinschätzung essstörungsspezifischer Symptome eines beeinträchtigten Körperbildes assoziiert.

Einschränkend für die Annahme einer Aktivierung negativer Selbstschemata in **Studie IV** ist jedoch die Tatsache, dass die Patientinnen nicht explizit instruiert wurden, ihren eigenen Körper mit den dargebotenen Bildern zu vergleichen oder sich in die Frauenkörper hineinzuversetzen, wozu die Probandinnen hingegen in verschiedenen Vorarbeiten aufgefordert wurden (Fladung et al., 2010; Spangler & Allen, 2012; Uher, Murphy et al., 2005). Somit wären entsprechende Erklärungsansätze für **Studie IV** lediglich hypothetischer Natur.

Untergewichtige Körper wurden von BN-Patientinnen in **Studie IV** positiver bewertet als von gesunden Kontrollprobandinnen, dabei wurden die Stimuli von den Patientinnen im Mittel im neutralen Bereich eingestuft und von den gesunden Probandinnen hingegen als deutlich unangenehm empfunden.

In Vorstudien bewerteten vor allem AN-Patientinnen dünne und untergewichtige Frauenkörper als positiver und als attraktiver (Baluch et al., 1997; Horndasch et al., 2015, 2018, 2020). Obwohl bei BN eine hohe Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper angegeben wird sowie eine Präferenz zu einem schlankeren Körper (Cash & Deagle, 1997; Mizes et al., 2004; Mohr et al., 2011), was womöglich eine positivere Bewertung der untergewichtigen Körper durch die Patientinnen in **Studie IV** im Vergleich zur KG erklären könnte, liegt der bevorzugte Ideal-BMI bei BN deutlich höher als bei AN-Patientinnen (Tovée et al., 2003). Der Befund einer nicht positiveren Bewertung bei Darbietung des eigenen Gesichts mit einem dünnen Körper im Vergleich zu einem fremden Gesicht mit einem dünnen Körper bei BN (Voges et al., 2018) würde einhergehen mit der Interpretation einer fehlenden Präferenz bei BN für sehr dünne Körper und wäre in Einklang mit der Annahme, dass womöglich auch die untergewichtigen Stimuli in **Studie IV** kein präferiertes Körperideal für die Patientinnen darstellten. Zudem gaben in **Studie IV** beide Gruppen die höchsten Valenzratings für normalgewichtige Körper an, was annehmen lässt, dass diese auch für BN-Patientinnen die attraktivsten Körper darstellten.

Die verstärkte Ausprägung der Slow wave, die sich in **Studie IV** sowohl bei BN-Patientinnen als auch bei der KG bezüglich untergewichtiger Körper zeigte, kann als erhöhte Aufmerksamkeitslenkung auf relevante Stimuli interpretiert werden (Cuthbert et al., 2000; Schupp et al., 2000). So wäre bei beiden Gruppen das Vorliegen einer normalen Angstreaktion hinsichtlich Körpern, die von einem idealen BMI abweichen, vorstellbar. Womöglich förderte bei den BN-Patientinnen ein sozialer Vergleichsprozess mit dünnen Körpern in Hinblick auf das eigene Schlankheitsstreben und die Körperunzufriedenheit (Cash & Deagle, 1997; Mizes et al., 2004; Mohr et al., 2011) ein Angsterleben in Verbindung mit der Aktivierung negativer Selbstschemata, was in Vorbefunden illustriert wurde (Stein & Corte, 2007; van den Eynde, Giampietro et al., 2013; Vitousek & Hollon, 1990). Erhöhte Slow wave Amplituden zeigten sich auch bei der AN hinsichtlich untergewichtiger Körper und wurden hier jedoch im Sinne einer verstärkten Aufmerksamkeitslenkung auf motivational relevante Körperideale interpretiert (Horndasch et al., 2018; Horndasch, Heinrich et al., 2012). Die Erklärung erhöhter Slow wave Amplituden der Kontrollprobandinnen in **Studie IV** würde schließlich mit fMRT-Befunden einhergehen, die bei gesunden Frauen eine Aktivierung des Angstnetzwerkes bei Betrachtung dünner Frauenkörper feststellten (Friederich et al., 2007).

Eine fehlende Modulation von N2- und von P3-Amplituden für Körperbilder bei BN in **Studie IV**, welche hingegen nicht bei der KG beobachtbar war, weist wiederum auf eine Beeinträchtigung der kognitiv-affektiven Komponente des Körperbildes (Cash & Deagle, 1997; Emanuelsen et al., 2015; Slade & Brodie, 1994) bei BN hin. Eine erhöhte N2 für untergewichtige Stimuli spiegelte womöglich bei der KG die automatische Aufmerksamkeitsverarbeitung (Carretié et al., 2004) von der Norm abweichender (Campanella et al., 2002; Gramann et al., 2007) Körper wieder. Die verlängerte N2-Latenz für Körperstimuli aller Kategorien bei BN in **Studie IV** ist mutmaßlich als Ausdruck einer beeinträchtigten Körperbildverarbeitung zu interpretieren und wäre im Sinne einer verminderten Aktivierung des Aufmerksamkeitssystems erklärbar, was bereits in Vorstudien bei AN beschrieben wurde (Sachdev et al., 2008). Erhöhte P3-Amplituden für übergewichtige und normalgewichtige Körper, die sich nur bei der KG zeigten, spiegelten vermutlich einen Aufmerksamkeitsbias wider (Bradley & Lang, 2007b; Polich, 2007), der vor allem durch eine verstärkte Mobilisierung von Ressourcen durch negative (übergewichtige) Stimuli erklärbar wäre (Y.-X.

Huang & Luo, 2006). Normalgewichtige Stimuli evozierten womöglich bei der KG als präferierte Gewichtskategorie auf neuronaler Ebene eine vertiefte Verarbeitung (Polich, 2007), und die zugleich niedrigeren P3-Amplituden für untergewichtige Körper könnten als Versuch der Stimulusinhibition interpretiert werden.

Im Gegensatz zu beschriebenen Befunden in **Studie IV**, in der sich keine Effekte für BN für die frühen EKP-Komponenten N170 und N2 zeigten, war in einer weiteren Studie bei AN- und BN-Patientinnen nach Gewichtszunahme eine frühe visuelle Informationsverarbeitung körper- und nicht-körperbezogener Stimuli nachweisbar, die sich in einer verkürzten Latenz eines P1-N1-Komplexes zeigte (Groves et al., 2017). Dieser EKP-Komplex war vergleichbar mit den P2-Befunden in **Studie IV** mit höheren Scores mehrerer EDI-2-Subskalen assoziiert und dient daher womöglich als neuronaler Marker einer erhöhten essstörungsspezifischen Symptomatik (Groves et al., 2017). Ein ähnlicher Befund einer unspezifischen verstärkten Verarbeitung zeigte sich in einer weiteren Studie, in der AN-Patientinnen höhere P3-Amplituden sowohl für Körperbilder als auch für geometrische Formen zeigten (Dodin & Nandrino, 2003). In einer anderen Studie war hingegen wiederum ein spezifisches Ausprägungsmuster ereigniskorrelierter Potenziale nur bei BN, nicht jedoch bei AN beobachtbar, was die Relevanz der Untersuchung spezifischer neuronaler Marker bei den verschiedenen Essstörungen erneut verdeutlicht (Blechert et al., 2011).

Vor diesem Hintergrund ist es meiner Ansicht nach in zukünftigen Studien von Bedeutung, insbesondere die Verarbeitung von Körperbildern im Vergleich zu anderen Stimuluskategorien zu betrachten, um zu beurteilen, ob bei Essstörungen ein generelles Defizit der neuronalen Verarbeitung vorliegt, wie dies in einigen Vorstudien angenommen wurde (Dodin & Nandrino, 2003; Groves et al., 2017) oder aber ob lediglich spezifische Aspekte der perzeptuellen und der kognitiven Verarbeitung von Körperbildern betroffen sind. Zudem wären hinsichtlich der Stichprobenzusammensetzung Essstörungspatientinnen nach erfolgter Gewichtszunahme von Interesse sowie gesunde Personen mit einem erhöhten Schlankheitsstreben und mit Körperunzufriedenheit, was bereits einige Vorstudien umsetzten (Gao et al., 2011; Groves et al., 2017), um mögliche spezifische neuronale Muster der Körperbildverarbeitung zu identifizieren, welche womöglich auch im präventiven Kontext der

Identifizierung von Risikopopulationen für die Ausbildung einer Essstörung dienen könnten (Groves et al., 2017).

Auch über eine Kombination impliziter Tests (z. B. Priming) mit ereigniskorrelierten Potenzialen (z. B. N400), wie in Vorstudien erfolgt (Blechert et al., 2011), wäre als zusätzliche Informationsquelle neben bewusst evaluativen Prozessen der Körperbildwahrnehmung nachzudenken.

Zudem wäre es für Folgestudien von Interesse, eine mögliche Assoziation veränderter interozeptiver Fähigkeiten, wie diese bei Essstörungen nachgewiesen wurden (Beglinger & Degen, 2006; Fischer et al., 2016; Geliebter & Hashim, 2001; Jenkinson et al., 2018; Khalsa et al., 2015; Klabunde et al., 2017; Lutz et al., 2019; Merwin et al., 2010; Papezová et al., 2005; Pollatos et al., 2008) (siehe Kap. 1.2.5), mit Beeinträchtigungen des Körperbildes und mit Veränderungen emotionaler Reaktionen, zu untersuchen. Hier wäre insbesondere von Interesse, in wieweit eine verstärkte Objektifizierung des Körpers mit verminderten interozeptiven Fähigkeiten einhergeht (Ainley & Tsakiris, 2013; Fuchs & Schlimme, 2009; Gaete & Fuchs, 2016; Herbert & Pollatos, 2019). In diesem Zusammenhang wäre womöglich vor allem die Betrachtung interozeptiver neuronaler Netzwerke für Prozesse der Körperwahrnehmung und der assoziierten emotionalen Verarbeitung von Bedeutung.

In Vorstudien zeigte sich hierzu vor allem eine veränderte Aktivierung der Insula bei AN in Zusammenhang mit der affektiven Komponente der Körperschemastörung (Gaudio & Quattrocchi, 2012), wobei inkonsistente Effekte von sowohl einer erhöhten (Friederich et al., 2010; Mohr et al., 2010) als auch einer fehlenden/verminderten Aktivierung bei Betrachtung/Vergleich von eigenen und fremden Körperbildern und bei einer Einschätzung der Körperzufriedenheit berichtet wurden (Friederich et al., 2010; Horndasch et al., 2020; Sachdev et al., 2008).

Insbesondere bei BN scheinen weitere Forschungsarbeiten aufgrund der raren Studienlage von Relevanz. Erste Arbeiten zeigten bei BN bei Darbietung dünnerer Morphs des eigenen Körpers oder bei Vergleich des eigenen Körpers mit schlanken Idealkörpern eine erhöhte Aktivierung der Insula (Mohr et al., 2011; van den Eynde, Giampietro et al., 2013). Zudem war bei BN und bei einer KG eine verminderte Aktivierung der Insula hinsichtlich

dicker Körper feststellbar, was mit einem negativen Zufriedenheitsrating der Probandinnen mit dicken Körpermorphs des eigenen Körpers einherging (Mohr et al., 2011). Die Befunde können hinsichtlich der Relevanz der anterioren Insula für die Zufriedenheit mit dem Körperbild interpretiert werden, indem diese als Schlüsselregion für die Integration von interozeptiver Körperbewusstheit und von affektiven Evaluationsprozessen angenommen wird (Mohr et al., 2011).

Zusammenfassend bestätigte **Studie IV** somit die angenommene Körperschemastörung bei BN, die sich sowohl in einer perzeptuellen als auch in einer kognitiv-affektiven Beeinträchtigung des Körperbildes (Cash & Deagle, 1997; Emanuelsen et al., 2015; Slade & Brodie, 1994) manifestierte. Insbesondere zeigte die Studie jedoch eine Beeinträchtigung sowohl auf neuronaler als auch auf subjektiver Ebene auf. Zudem ermöglichte die Analyse der EKPs Aussagen über spezifische Muster der Aufmerksamkeitsverarbeitung bei BN. Folgestudien sollten vor allem die interozeptive Beeinträchtigung in Zusammenhang mit einer Störung des Körperbildes (Ainley & Tsakiris, 2013; Fuchs & Schlimme, 2009; Gaete & Fuchs, 2016; Herbert & Pollatos, 2019) bei BN unter Einschluss neuronaler Netzwerke genauer überprüfen.

3.5.2 Interpretation der Befunde nach Modellen des Predictive Coding

Befunde von **Studie IV** werden nachfolgend anhand von Modellen des Predictive Coding interpretiert. Insgesamt wäre bei den BN-Patientinnen in **Studie IV** eine Beeinträchtigung des sowohl interozeptiven Systems (Herbert & Pollatos, 2019) als auch des visuell-perzeptuellen Systems vorstellbar (Gadsby & Hohwy, 2019).

Da in **Studie IV** keine Erfassung der interozeptiven Fähigkeiten der BN-Patientinnen vorgenommen wurde, und Vorbefunde normaler interozeptiver Fähigkeiten (Pollatos & Georgiou, 2016) jenen Studien, die eine Beeinträchtigung feststellten (Beglinger & Degen, 2006; Geliebter & Hashim, 2001; Merwin et al., 2010; Morrison et al., 2006), gegenüberstehen, kann für **Studie IV** nur spekuliert werden, welche Auswirkungen eine mögliche Beeinträchtigung des interozeptiven Systems auf das Körperbild bei BN hätte.

Da jedoch fMRT-Befunde sowohl bei AN (Friederich et al., 2010; Gaudio & Quattrocchi, 2012; Horndasch et al., 2020; Mohr et al., 2010; Sachdev et al., 2008) als auch bei BN (Mohr et al., 2011; van den Eynde, Giampietro et al., 2013) veränderte Aktivierung der Insulaen bei Betrachtung von Körperbildern feststellten, wäre spekulativ auch eine Beeinträchtigung des interozeptiven Systems bei den Patientinnen in **Studie IV** anzunehmen hinsichtlich einer Interpretation der Befunde im Rahmen des interozeptiven Predictive Coding (Ainley et al., 2016).

In Hinblick auf Modelle des interozeptiven Predictive Coding (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012; Seth, 2013; Seth & Friston, 2016) (siehe Kap. 1.2.5) würde bei den BN-Patientinnen in **Studie IV** eine große Ausprägung des PE im interozeptiven System angenommen werden, einhergehend mit eingeschränkten interozeptiven Fähigkeiten und mit einer geringeren Präzision im interozeptiven System, verbunden mit einer geringen Reliabilität interozeptiver Vorhersagen und PEs (Badoud & Tsakiris, 2017; Herbert & Pollatos, 2019).

Damit in Einklang wäre der beobachtete neuronale Aufmerksamkeitsbias gegenüber über- und untergewichtiger Körper in **Studie IV**, welcher einen erhöhten Wahrnehmungsfokus hinsichtlich exterozeptiver Informationen widerspiegeln könnte, welcher möglicherweise zu Lasten eines verminderten interozeptiven Fokus geht (Badoud & Tsakiris, 2017; Herbert & Pollatos, 2019), wobei letzteres anhand der vorliegenden Befunde in **Studie IV** nicht überprüft wurde und nur spekulativ vermutet wird. Womöglich fiel es den Patientinnen aufgrund des angenommenen erhöhten PEs ihres interozeptiven Systems (Herbert & Pollatos, 2019) leicht, ihre Aufmerksamkeit auf externale Körperstimuli zu richten, was wiederum durch Vorbefunde einer verstärkten Objektifizierung des Körpers (Fuchs & Schlimme, 2009; Gaete & Fuchs, 2016; Herbert & Pollatos, 2019), eines beeinträchtigen Gleichgewichtes intero- und exterozeptiver Repräsentationen (Badoud & Tsakiris, 2017; Eshkevari et al., 2014; Herbert & Pollatos, 2019) und einer verstärkten Anfälligkeit für Körperillusionen (Tsakiris et al., 2011) gestützt wird. Dabei richteten die Patientinnen in **Studie IV** die größte Aufmerksamkeit jeweils auf über- und untergewichtige Stimuli, da beide Gewichtskategorien vermutlich nicht dem eigenen internalen Vorhersagemodell eines schlanken Körpers (Cash & Deagle, 1997; Herbert & Pollatos, 2019) entsprachen. Somit wäre denkbar, dass die Patientinnen womöglich einen externalen Aufmerksamkeitsfokus als dysfunktionale Strategie zur Ablenkung von

körperinternalen Signalen nutzten, um die angenommene geringe Präzision ihres interozeptiven PE zu kompensieren und um diesen zu minimieren (Gadsby & Hohwy, 2019; Herbert & Pollatos, 2019).

Der Verstoß gegen internale Vorhersagemodelle durch die dargebotenen Körperstimuli in **Studie IV** aktivierte bei BN im Sinne des Predictive Coding vermutlich durch eine Maximierung von freier Energie im System (Friston et al., 2006; Friston & Kiebel, 2009; Joffily & Coricelli, 2013; Seth & Friston, 2016) vor allem negative Emotionen, wie z. B. Angst (Joffily & Coricelli, 2013; Young et al., 2019). Diese Annahme ginge einher mit den erhöhten Arousalratings der Patientinnen bei Betrachtung der übergewichtigen Stimuli. Anhand einer starken Erwartungsverletzung bei Betrachtung untergewichtiger Frauenkörper, die sehr wahrscheinlich bei der KG Angst auslösten (Friederich et al., 2007), mutmaßlich einhergehend mit einer Erhöhung des PE (Joffily & Coricelli, 2013), wären zudem auch die negativen Valenzratings bei gesunden Probandinnen in **Studie IV** zu erklären.

Hinsichtlich visuell-perzeptueller Prozesse wären bei BN-Patientinnen in **Studie IV** vermehrte Störungen im System sowie eine höhere Unsicherheit bei Betrachtung von Körperbildern anzunehmen, ähnlich wie dies Gadsby und Hohwy (2019) (Gadsby & Hohwy, 2019) in einer Interpretation des Predictive Coding Modells für AN beschrieben. Es wäre davon auszugehen, dass bei den Patientinnen in **Studie IV** bei Betrachtung der unter- und der übergewichtigen Frauenkörper eine mangelnde Übereinstimmung zu internalen Vorhersagemodellen eines eigenen Schlankheitsideals (Dilling et al., 2015) einen erhöhten PE im perzeptuellen System erzeugte. Womöglich drückte sich letzterer in **Studie IV** in erhöhten P2-Amplituden bei BN gegenüber übergewichtiger Körper aus. Bei Betrachtung untergewichtiger Körper wäre zudem vorstellbar, dass bei BN in **Studie IV** im Zuge eines Vergleichsprozesses (Blechert et al., 2009; Voges et al., 2018, 2019) mit internalen Modellen von Repräsentationen des eigenen negativen Körperschemas (Cash & Deagle, 1997; Mizes et al., 2004; Slade & Brodie, 1994), ebenfalls ein erhöhter PE erzeugt wurde, welcher sich womöglich auch in dem beobachteten Aufmerksamkeitsbias erhöhter Amplituden der Slow wave (Cuthbert et al., 2000; Schupp et al., 2000) gegenüber untergewichtiger Stimuli ausdrücken könnte. Auch bei der KG wären die verstärkten Slow wave-Amplituden gegenüber untergewichtiger Stimuli als Ausdruck eines erhöhten PE im System zu werten, auf welchen

die Probandinnen möglicherweise mit Angst reagierten (Friederich et al., 2007), was sich mutmaßlich auch in negativen Valenzratings widerspiegelt.

Insgesamt ist anzunehmen, dass die Patientinnen visuell-perzeptuelle Signale bezüglich Körperschemata und Figur/Gewicht (z. B. Frauenkörper in **Studie IV**) womöglich aufgrund einer erwarteten mangelnden Präzision dieses Informationskanals herunterregulierten. Entsprechend wäre denkbar, dass die Patientinnen eigene Priors bezüglich einer Repräsentation einer idealen Figur aktivierten und sie diese im Sinne eines top-down-Prozesses mutmaßlich stärker gegenüber der visuellen bottom-up-Informationen unter- und übergewichtiger Stimuli gewichteten (Gadsby & Hohwy, 2019).

Zudem wäre davon auszugehen, dass die Patientinnen in **Studie IV** verschiedene Strategien der Aktualisierung und der Aufrechterhaltung ihrer Priors nutzten, die einer Reduktion des PE im System dienten (Gadsby & Hohwy, 2019). So wäre beispielsweise vorstellbar, dass die verminderten P3-Amplituden hinsichtlich übergewichtiger Körper eine Weglenkung der Aufmerksamkeit (Bradley & Lang, 2007b; Polich, 2007) und somit eine Vermeidungsreaktion der Stimuli darstellten (siehe oben). Entsprechend würde der bottom-up-Kanal der visuell-perzeptuellen Verarbeitung der Stimuli vermutlich herunterreguliert werden und das internale Vorhersagemodell eines Schlankheitsideals (Dilling et al., 2015) stärker gewichtet werden und damit aufrechterhalten bleiben (Gadsby & Hohwy, 2019).

Auch die erhöhten Arousal- und Gewichtsratings gegenüber übergewichtiger Stimuli bei BN-Patientinnen in **Studie IV** wären als bewusste Strategie zur Reduktion des PE im System denkbar, da auf diesem Wege womöglich internale Modelle eines Schlankheitsideals bestätigt und aufrechterhalten werden konnten (Gadsby & Hohwy, 2019).

3.5.3 Therapeutische Implikationen der Befunde

Befunde aus **Studie IV** stellen die Relevanz der Berücksichtigung von sowohl der perzeptuellen als auch der kognitiv-affektiven Komponente des Körperbildes bei BN heraus und legen nahe, beide Komponenten in der Therapie zu adressieren. Im Folgenden werden verschiedene Therapieansätze vorgestellt, die eine Verbesserung der Körperschemastörung adressieren.

Die veränderten Valenz- und Arousaleinschätzungen über- und untergewichtiger Körper sowie ein neuronaler Aufmerksamkeitsbias und eine fehlende neuronale Modulation bei BN in **Studie IV**, weisen auf die Relevanz einer therapeutischen Behandlung der kognitiv-affektiven Körperschemastörung bei BN hin. In Studien, welche die therapeutische Effektivität von Spiegelexpositionen mit dem eigenen Körper untersuchten, zeigten sich vor allem Verbesserungen der kognitiv-affektiven Komponente des Körperbildes bei BN (Benninghoven et al., 2006; Trentowska et al., 2017) sowie in Stichproben verschiedener Diagnosen einer Essstörung (Trentowska et al., 2013; Vocks et al., 2008; Vocks, Legenbauer, Wächter et al., 2007). In diesen Studien war bei den Patientinnen nach Durchführung der Spiegelexpositionen eine Abnahme negativer Gedanken und Emotionen sowie eine Zunahme positiver Emotionen beobachtbar (Trentowska et al., 2013, 2017; Vocks et al., 2008).

Befunde einer verzerrten Gewichtseinschätzung von Frauenkörpern in **Studie IV** weisen insbesondere auch auf die Behandlung der perzeptuellen Komponente des beeinträchtigten Körperbildes bei BN hin. In Studien, die eine kognitive Verhaltenstherapie (Peterson et al., 2004) oder eine Kombination derer mit psychodynamischen Ansätzen, einschließlich Elementen der Körperbildtherapie (Benninghoven et al., 2006) anwendeten, wurde entsprechend bei BN von einer Verbesserung der perzeptuellen Körperbildbeeinträchtigung berichtet (Benninghoven et al., 2006), die sich in einer geringeren Überschätzung des Körpergewichtes zeigte (Peterson et al., 2004). Da letzteres auch im Follow-Up feststellbar war, einschließlich einer Verbesserung selbstberichteter körperschemabezogener Einstellungen, wäre es von Interesse, insbesondere die perzeptuelle Komponente der Körperschemastörung in Therapieprogrammen der BN spezifischer zu adressieren (Peterson et al., 2004).

Insbesondere eine Erweiterung der Körperbildtherapie der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) auf virtuelle Realitäten scheint vielversprechend hinsichtlich einer Verbesserung der Körperschemastörung (Carvalho et al., 2017), wobei in Kombination mit einem virtuellen Setting höhere Effekte auf das Körperbild im Vergleich zu alleiniger KVT zu verzeichnen waren, welche selbst noch nach einem Jahr feststellbar waren (Marco et al., 2013).

Auch Ansätze der körperorientierten Therapie (engl. *body oriented therapy*, *BOT*), die Übungen der Physiotherapie mit Ideen der Psychotherapie kombiniert, scheinen vielversprechend hinsichtlich der Therapie eines beeinträchtigten Körperbildes. Verschiedene Techniken, unter anderem Haltungstraining, Entspannung, Atemübungen, Yoga, sensorisches Training und Selbstwahrnehmungstraining (Spiegelübungen, Körperbewusstseinsübungen) sollen positive Körpererfahrungen ermöglichen und die Akzeptanz des eigenen Körpers erhöhen (Probst & Diedens, 2017). Insbesondere auch die Wahrnehmung innerer Prozesse soll somit geschult werden (Probst & Diedens, 2017), was das Training von bereits beschriebenen klassischen Therapieverfahren unterscheidet. Erste Arbeiten zeigten bereits einen Effekt der BOT auf das beeinträchtigte Körpererleben bei AN (Probst et al., 1995, 2013). Auch weitere körperorientierte Verfahren, wie z. B. Yoga und Meditation zeigten bei Jugendlichen und bei Erwachsenen mit Körperunzufriedenheit positive Effekte auf deren Körperbild und auf deren Körperzufriedenheit (Albertson et al., 2015; Cox et al., 2017; Neumark-Sztainer et al., 2018).

Vor dem Hintergrund beeinträchtigter interozeptiver Fähigkeiten bei Essstörungen (Fischer et al., 2016; Klabunde et al., 2013; Merwin et al., 2010; Pollatos et al., 2008) stellt sich die Frage, in wieweit Therapieprogramme für ein Training interozeptiver Prozesse ebenfalls zu einem verbesserten Körperbild beitragen könnten und wie diese konzipiert sein sollten.

In einer Studie zeigte sich beispielsweise bei AN durch einen Selbstfokus auf das eigene Gesicht eine Verminderung der IAcc, wobei die Autoren dies mit einem körperbezogenen Vermeidungsverhalten in Verbindung brachten (Pollatos, Herbert, Berberich et al., 2016). Bei gesunden Personen zeigte sich hingegen eine Verbesserung der IAcc bei Betrachtung des eigenen Gesichts im Spiegel (Ainley et al., 2012) und auf einem Foto (Ainley et al., 2013; Maister et al., 2017). Somit stellt sich in zukünftigen Studien die Frage, ob bei Essstörungspatientinnen möglicherweise andere Verfahren, die einen erhöhten Selbstfokus induzieren, interozeptive Fähigkeiten verbessern könnten (Pollatos, Herbert, Berberich et al., 2016), was wiederum mit einer Verringerung der Körperbildstörung einhergehen könnte. In Vorbefunden zeigte sich bereits bei gesunden Personen eine Zunahme der IAcc bei Darbietung selbstbezogener Wörter (Ainley et al., 2013) oder bei Betrachtung von Fotos relevanter enger Bezugspersonen, wie des Lebenspartners (Maister et al., 2017).

Auf die Relevanz von interozeptiver Signalwahrnehmung für das Körperschema deuten insbesondere Befunde hin, die bei Personen mit höherer Toleranz unangenehmer interozeptiver Signale eine geringere Anfälligkeit für Störungen des Körperschemas fanden. Die Autoren schlussfolgerten in diesem Zusammenhang die Relevanz von sowohl internalen als auch von externalen Signalen für den Aufbau von Körperrepräsentationen (Salvato et al., 2019). Auf eine enge Interaktion intero- und exterozeptiver Körperrepräsentationen weisen auch Befunde hin, die bei gesunden Frauen mit einer initial geringen IAcc eine Verbesserung der kardialen IAcc nach Durchführung einer exterozeptiven Körperwahrnehmungsaufgabe aufzeigten (Zamariola et al., 2017).

Entsprechend sind in der Literatur Ansätze zur Körperbildtherapie zu finden, die insbesondere auch interozeptive Fähigkeiten trainieren. So zeigte sich bei Durchführung eines Klinik-Therapieprogramms zur Körperwahrnehmung, welches durch propriozeptive, interozeptive und durch taktile Selbstwahrnehmungsaufgaben die perzeptuelle Komponente des Körperbildes trainierte, und welches nur die Experimentalgruppe der Essstörungspatientinnen neben der *Treatment as usual* Bedingung absolvierte, lediglich bei dieser Gruppe eine Reduktion der Körperunzufriedenheit (Artoni et al., 2020). Ein weiterer Ansatz ist die Förderung der Integration multisensorischer Körperrepräsentationen in virtueller Realität, wobei das Ziel verfolgt wird, das Körpergedächtnis durch ein sensorisches Training zur Förderung internaler somatosensorischer Informationen im Sinne des Körperschema-*Rescriptings* aufzubrechen (Riva et al., 2018).

Insbesondere Ansätze des *Power Posing*, also des Einnehmens machtvoller körperlicher Positionen (Carney et al., 2010; Weineck et al., 2019), die bei Gesunden mit einer Verbesserung der IAcc einhergingen (Moeini-Jazani et al., 2017; Weineck et al., 2019), zeigten bei Frauen mit hoher Körperunzufriedenheit einen positiven Effekt auf die affektive Komponente des Körperbildes, welcher sich in einer Erhöhung positiver und in einer Verminderung negativer Emotionen sowie in einer Reduktion der Körperunzufriedenheit manifestierte (Miragall et al., 2018). In Folgestudien wäre es somit von hohem Interesse, eine Power Posing-Intervention auch mit Essstörungspatientinnen durchzuführen, mit der Idee, womöglich sowohl positive Effekte auf deren IAcc als auch auf deren Körperbild zu erzielen. Insbesondere aufgrund eines gesteigerten subjektiven Machtgefühls, welches Teilnehmerinnen nach einem Power Posing

Training berichteten (Weineck et al., 2019), könnte die Intervention für Essstörungspatientinnen, die ein hohes Kontrollbedürfnis aufweisen (Dilling et al., 2015; Zaudig & Trautmann, 2006), ansprechend sein.

Das Besondere in **Studie IV** war die Untersuchung physiologischer Parameter der Körperbildverarbeitung, welche aufschlussreiche Befunde hinsichtlich der Aufmerksamkeitsverarbeitung der Stimuli ergab. Auch in Therapiestudien wäre denkbar, verschiedene physiologische Parameter der Körperbildverarbeitung zu untersuchen. In einer Vorarbeit, die während einer Spiegelexposition die autonomen Maße Herzrate, Hautleitfähigkeit und Herzratenvariabilität erfassten, fanden keine Veränderungen der Parameter durch die Intervention statt (Trentowska et al., 2017). Somit bleibt es zunächst eine in Folgestudien zu überprüfende Frage, ob eine Veränderung physiologischer Variablen im Sinne eines Habituationsprozesses im Rahmen der Körperbildtherapie auftritt (Trentowska et al., 2017). Auch neuronale Aktivierungsunterschiede, gemessen mit Hilfe der fMRT könnten zur Evaluation von physiologischen Effekten einer Körperbildtherapie eingesetzt werden. So zeigte eine fMRT-Studie bei AN eine erhöhte Aktivierung im extrastriaten Körperareal bei Betrachtung von Körperbildern nach erfolgter Körperbildtherapie (Vocks et al., 2010). Vorstellbar wäre auch die Anwendung mobiler EEG-Verfahren (Timm, 2019) zur Untersuchung der Aufmerksamkeitsverarbeitung (Ladouce et al., 2019) von Körperstimuli bei Essstörungspatientinnen in deren realer Umgebung.

3.6 Stärken und Limitationen der empirischen Arbeiten

Im Folgenden sollen Stärken und Limitationen der vorgestellten empirischen Arbeiten diskutiert werden. Hierbei werden auch Aspekte, die bereits in den Diskussionsteilen ausführlicher behandelt wurden, erneut aufgegriffen.

Eine wesentliche Stärke der **Studien I, II, III** und **IV** ist die Diversität genutzter Forschungsmethoden, die sowohl Selbstberichtsmaße (Fragebögen, Ratingskalen) als auch behaviorale Tasks (z. B. Herzwahrnehmungs- und Atemwiderstandstest) und physiologische Messverfahren, wie das EKG (**Studien I - III**) und das EEG (**Studien I-IV**) umfassen. Zudem wurde in den Studien **II** und **III** die TMS genutzt, welche als einzige Methode kausale

Schlussfolgerungen zu Zusammenhängen von Gehirnstrukturen und von deren zugrundeliegenden Funktionen erlaubt (Casula et al., 2013; Sack, 2006; Wagner et al., 2009).

Hinsichtlich der physiologischen Verfahren ist hervorzuheben, dass ausschließlich noninvasive Methoden gewählt wurden, was sowohl auf das EKG (Northrop, 2018) in den **Studien I-III**, das EEG (Northrop, 2018) in den **Studien I-IV** und die TMS (Casula et al., 2013; Sack, 2006; Wagner et al., 2009) in den **Studien II** und **III** zutrifft. Ein weiterer Vorteil ist, dass somit Verfahren mit hoher zeitlicher Auflösung, wie das EEG (Birbaumer & Schmidt, 2006; Jäncke, 2005) in den **Studien I-IV** genutzt wurden, als auch Methoden mit sehr guter zeitlicher und guter räumlicher Auflösung, wie die TMS (W. Paulus, 2003; Tergau & Reimers, 1999) in den **Studien II** und **III**.

Zudem wurde bei der Analyse des HEP eine besonders aufwändige Auswertung in **Studie I** vorgenommen, einschließlich ICA (Terhaar et al., 2012; Viola et al., 2009), Berücksichtigung eines artefaktfreien Zeitfensters (Dirlich et al., 1997, 1998), Fast Fourier Transformation (Cochran et al., 1967) und Peak-Analysen des Frequenzspektrums (Iriarte et al., 2003), was eine bestmögliche Artefaktreduktion gewährte (Mai et al., 2018). In den **Studien I** und **II** wurden zudem HEP-Zeitfenster an die individuellen kardialen Zyklen der Probanden angepasst, um Überlappungen der Komponenten mit dem jeweiligen Folgeherzschlag zu verhindern.

Als weitere Stärke gilt es, die verschiedenen interozeptiven Dimensionen zu erwähnen, die erfasst wurden. So wurde die IAcc in den **Studien I**, **II** und **III** untersucht, die IS als Konfidenzmaß in den **Studien I** und **II** und als subjektives Fragebogenmaß in **Studie II** sowie die IE in **Studie II**. In den **Studien I** und **II** wurde zudem das HEP erfasst, welches im Stufenmodell der Interozeption der neuronalen Ebene der interozeptiven Signalverarbeitung zuzuordnen ist (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019). Insbesondere das HEP scheint ein robustes, durch die Probanden und durch äußere Faktoren kaum fälschbares Maß zu sein, da dieses im Vergleich zu den anderen interozeptiven Dimensionen kontinuierlich (Park & Tallon-Baudry, 2014; Pollatos et al., 2005a) und unabhängig von einer konkreten Aufgabenstellung abläuft (Pang et al., 2019; A. Schulz, Ferreira de Sá et al., 2015; A. Schulz, Köster et al., 2015). Insbesondere bei einer Untersuchung von Kindern, wie in **Studie I**, ist eine

Manipulation von interozeptiven Tests durch Ablenkung und durch Zählschwierigkeiten möglich (Eley et al., 2004, 2007), wovon das HEP als Index der automatischen kortikalen Verarbeitung des Herzschlages (Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004) demnach nicht beeinträchtigt sein sollte (siehe Kap. 3.2.4). In Hinblick auf das erweiterte Stufenmodell der Interozeption (Critchley & Garfinkel, 2017) wurden zudem durch **Studie III** Aspekte der interozeptiven Dimension der Attribution vor dem Hintergrund der erfassten Zusammenhänge zwischen Interozeption und Emotion berücksichtigt.

Einen weiteren Vorteil stellt die Vielfalt der untersuchten interozeptiven Modalitäten dar. So wurden in den **Studien I, II** und **III** die kardiale Modalität hinsichtlich der interozeptiven Dimensionen IAcc (**Studie I**, **II**, **III**), IS (**Studie I**, **II**) und IE (**Studie II**) erfasst. Des Weiteren wurde in den **Studien II** und **III** die respiratorische Modalität hinsichtlich der Dimension der IAcc untersucht, und in **Studie II** zudem bezüglich der Dimensionen IS und IE überprüft. Zumindest für die IAcc ließen sich somit auch Vorbefunde der Unabhängigkeit interozeptiver Dimensionen verschiedener Modalitäten in **Studie II** bestätigen (Ferentzi et al., 2017; Ferentzi, Bogdány et al., 2018; Garfinkel et al., 2017; Garfinkel, Manassei et al., 2016).

Als eine weitere Stärke ist die Durchführung des Herzwahrnehmungstests (Schandry, 1981) in den **Studien I**, **II** und **III** in einem kontrollierten Laborsetting unter standardisierten Bedingungen herauszustellen (Ainley et al., 2020). So wurden die Probanden in den **Studien I**, **II** und **III** instruiert, sich während des Tests so wenig wie möglich zu bewegen und auch zwischen den Einzeltrials körperliche Aktivität zu unterlassen (Ainley et al., 2020). Zudem wurde in Hinblick auf die kardiorespiratorische Kopplung (Ainley et al., 2020; Pfurtscheller et al., 2019; Rassler et al., 2018; S. Schulz et al., 2013; Schwerdtfeger et al., 2020) während des Herzwahrnehmungstests in den **Studien II** und **III** die Atmung registriert. Des Weiteren wurden zahlreiche mögliche konfundierende Faktoren hinsichtlich des Herzwahrnehmungstests in einem standardisierten Protokoll in den **Studien I**, **II** und **III** erfasst, wie beispielsweise der BMI, das Geschlecht, sportliche Aktivität, körperliche und psychische Erkrankungen und Medikamenteneinnahme, welche jeweils mit kardiovaskulären Prozessen interagieren und somit jeweils in Zusammenhang mit der IAcc stehen (Ainley et al., 2020) (siehe auch Kap. 1.1.3).

Der Herzwahrnehmungstest wurde bereits in zahlreichen Vorstudien zur Erfassung der kardialen IAcc genutzt (Ainley & Tsakiris, 2013; Garfinkel et al., 2015; Herbert & Pollatos, 2014; Köteles et al., 2020; Pollatos & Schandry, 2004; A. Schulz, Köster et al., 2015) und erwies sich auch in **Studie I** in einer Stichprobe von Kindern und Jugendlichen als praktikabel und als gut durchführbar. Entgegen methodischer Kritik (Brener & Ring, 2016) stützen zahlreiche Befunde, die Zusammenhänge der kardialen IAcc mit dem HEP (Katkin et al., 1991; Mai et al., 2018; Pollatos & Schandry, 2004) (wie in **Studie I** gezeigt), sowie Assoziationen der kardialen IAcc mit einer Aktivierung des interozeptiven neuronalen Netzwerkes (Pollatos, Schandry et al., 2007) und mit dem emotionalen Erleben feststellten (Herbert et al., 2010; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005a; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007) (wie in **Studie III** gezeigt), die Kriteriums- und die Konstruktvalidität des Herzwahrnehmungstests (Ainley et al., 2020). Selbst eine Hemmung des interozeptiven Netzwerkes in den **Studien II** und **III** reduzierte sowohl die kardiale IAcc im Herzwahrnehmungstest als auch die HEP-Amplituden und führte zudem zu einer Abflachung des emotionalen Erlebens. Auch weitere methodische Kritik hinsichtlich der Validität von Scores der IAcc des Herzwahrnehmungstests (Corneille et al., 2020; Zamariola et al., 2018) erwies sich als nicht begründet und als nicht statistisch haltbar (Ainley et al., 2020; Zimprich et al., 2020).

Ein weiterer Vorteil ist in der Nutzung von Elektroden zur Aufzeichnung des EKG während des Herzwahrnehmungstests in den **Studien I**, **II** und **III** zu sehen, was anderen Verfahren, wie z. B. Polaruhren, überlegen ist (Ainley et al., 2020). Durch eine Registrierung des EKG durch Elektroden konnte in den vorliegenden Studien eine korrekte Herzschlagdetektion regelmäßig überprüft werden und somit das Risiko von Artefakten und eines Signalverlustes minimiert werden (Ainley et al., 2020).

Auch eine gewisse Stichprobendiversität hinsichtlich Alter und Psychopathologie ist als Vorteil der vorliegenden Promotionsarbeit zu bemerken. So wurden in **Studie I** Aussagen zu interozeptiven Prozessen bei Jugendlichen getroffen, wohingegen in **Studie IV** eine klinische Stichprobe betrachtet wurde. Die **Studien II** und **III** treffen wiederum Aussagen über gesunde, junge Erwachsene.

Zudem wurden in den Studien weitere mögliche Störvariablen (Bortz, 2005) berichtet, unter anderem der BMI in den **Studien III** und **IV**, die aktuelle Fitness in **Studie III**, das Geschlecht in **Studie I** (in den **Studien II** und **III** bestand die Stichprobe ausschließlich aus Männern, in **Studie IV** nur aus Frauen), das Alter in den **Studien I**, **II**, **III** und **IV** und das Bildungsniveau in Studie **IV**. In **Studie IV** zeigte sich zudem durch statistische Tests, dass sich die Stichproben der Bulimiepatientinnen und jene der Kontrollprobandinnen nicht hinsichtlich der Störvariablen BMI, Alter und Bildungsniveau unterschieden, was zu einer Erhöhung der internen Validität der Studie beiträgt (Bortz, 2005). In **Studie I** erwiesen sich die Geschlechter in der Gesamtstichprobe als ausgeglichen. In **Studie III** wurden zudem die State-Ängstlichkeit und die Stimmung erhoben, welche sich nicht zwischen den drei Testzeitpunkten unterschieden.

Auch die sorgfältige Definition von Ausschlusskriterien ist hinsichtlich der vorliegenden Promotionsarbeit als positiv hervorzuheben. So wurden in den **Studien I**, **II**, **III** und **IV** die Einnahme psychotroper Substanzen (einschließlich Antidepressiva und Schmerzmedikamente, Ausnahme Kontrazeptiva), das Vorliegen akuter, chronischer Herzerkrankungen und körperlicher Erkrankungen, sowie vergangene/aktuelle neurologische und psychiatrische Erkrankungen und Hirnverletzungen als Ausschlusskriterien festgelegt. Vor allem die Einnahme von Medikamenten, somatische und psychiatrische Erkrankungen sowie die aktuelle Fitness können das autonome Nervensystem und somit auch kardiovaskuläre Prozesse beeinflussen (Ainley et al., 2020). In den **Studien II** und **III** wurden zudem Frauen von einer Teilnahme ausgeschlossen aufgrund der Möglichkeit einer bestehenden Schwangerschaft, welche als Kontraindikation für eine TMS-Behandlung gilt (W. Paulus & Siebner, 2007). In **Studie IV** wurden in Hinblick auf die Emotionsratings zudem Bulimiepatientinnen mit einer komorbiden majoren Depression ausgeschlossen sowie Kontrollprobandinnen mit einer vergangenen oder mit einer aktuellen Essstörungsdiagnose nach SKID-I (Wittchen et al., 1997). In **Studie III** erfolgte aufgrund hemisphärischer Asymmetrien bezüglich der Emotionsverarbeitung (Heller & Levy, 1981; Natale et al., 1983; Reuter-Lorenz et al., 1983) zudem der Ausschluss linkshändiger Probanden.

Weiterhin positiv herauszustellen ist die Nutzung validierter und normierter Stimuli, was die IAPS-Bilder in **Studie III** betrifft (Bradley & Lang, 2007b). Zudem wurden die Frauenkörper in **Studie IV** bezüglich der Gewichtsratings an gesunden Testpersonen validiert

(Friederich et al., 2006, 2007, 2010), und zumindest die dünnen Körper wurden an Essstörungspatientinnen validiert (Friederich et al., 2006). Außerdem ist der hohe Differenzierungsgrad des Stimulusmaterials als vorteilhaft hervorzuheben, welches in **Studie III** neben emotionalen Bildern zusätzlich neutrale Stimuli als Vergleichskategorie einschloss und in **Studie IV** normalgewichtige Frauenkörper als Ergänzung zu den Extremkategorien beinhaltete.

Auch die Nutzung ausgewählter Kontroll- und Vergleichsbedingungen umfasst einen positiven Aspekt dieser Promotionsarbeit. So ist in **Studie II** der okzipitale Kortex als Kontrollbedingung als adäquat zu beurteilen, da keine Assoziationen dieser Region mit interozeptiven Prozessen aus der Literatur bekannt waren und eine Kontrollbedingung hinsichtlich der Spezifität in der Zuordnung von TMS-Effekten zu Hirnregionen einer Sham-Bedingung überlegen ist (Duecker & Sack, 2015). In **Studie I** ist zudem neben einer HEP-Analyse für den Herzwahrnehmungstest eine zusätzliche, vergleichende Auswertung der HEP-Amplituden für eine Ruhemessung als vorteilhaft zu erachten.

In Hinblick auf die **Studien II** und **III** ist noch das *Within-subjects*-Versuchsdesign als positiv hervorzuheben. So war es möglich, jeden Probanden im Messwiederholungsdesign für jede der drei Stimulationslokationen zu testen und somit die individuelle Fehlervarianz innerhalb der Stichprobe gering zu halten (Heppner et al., 2008). Zudem war es somit ausreichend, eine geringere Anzahl an Probanden zu testen, da keine Kontrollgruppe rekrutiert werden musste, was das Design als ökonomisch und als effizient ausmacht (Heppner et al., 2008; Kantowitz et al., 2009; McBurney & White, 2009). Durch das Design ist somit von einer höheren statistischen Power als im *Between-subjects*-Design auszugehen (Kantowitz et al., 2009). Zudem wurde in den **Studien II** und **III** eine Randomisierung der drei Lokationen innerhalb der Probanden vorgenommen, um mögliche Reihenfolgeeffekte der Stimulationsbedingungen, welche problematisch für das Within-subjects-Design sein können (Heppner et al., 2008), zu minimieren.

Als besondere Stärke von **Studie I** ist noch die Konzeption eines neuen Modells unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur und der Befunde der Studie (Mai et al., 2018) zu werten, was auf Anraten der Reviewer erfolgte. Das MINP-Modell (Mai et al., 2018) wurde

entsprechend Befunden aus den **Studien II** und **III** im Rahmen dieser Promotionsarbeit zudem erweitert. Im Vergleich zu bereits vorliegenden Modellen der interozeptiven Verarbeitung (Critchley & Garfinkel, 2017; Garfinkel et al., 2015; Quadt et al., 2019) ist ein herausragender Vorteil des MINP-Modells meiner Ansicht nach insbesondere in Ansätzen der Spezifizierung von Zusammenhängen verschiedener Ebenen zu erachten.

Was die Limitationen angeht, so sind zunächst methodische Schwächen zu verzeichnen. Dies betrifft zum einen die Unvollständigkeit untersuchter interozeptiver Dimensionen. So wurde beispielsweise die IA als metakognitives Maß interozeptiver Fähigkeiten (Garfinkel et al., 2015; Garfinkel & Critchley, 2013) in keiner der **Studien I-III** untersucht. Zudem wäre es auch in **Studie I** von Interesse gewesen, die IS zusätzlich als subjektives Fragebogenmaß zu erfassen sowie die IE und deren mögliche Assoziationen zu HEP-Amplituden zu überprüfen. Auch in **Studie III** wäre der Einbezug der IS und der IE in korrelative Analysen zu emotionalen Prozessen womöglich aufschlussreich gewesen.

Zudem wären potenziell auch weitere Ebenen der interozeptiven Signalverarbeitung in den **Studien I-III** von Relevanz für die Interpretation der Befunde gewesen, so zum Beispiel die Erfassung der unbewussten Signalverarbeitung durch Untersuchung des Startle-Reflexes oder aber die Überprüfung exekutiver Prozesse durch Dual-Task-Aufgaben einer intero- und einer exterozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019).

Insbesondere in Hinblick auf **Studie IV** ist zu kritisieren, dass aufgrund des Studienschwerpunktes, welcher auf der Verarbeitung von Körperbildern lag, keine Aussagen zu interozeptiven Prozessen getroffen werden konnten, was in Folgestudien in Hinblick auf inkonsistente Vorbefunde zu interozeptiven Beeinträchtigungen bei Essstörungen (Fischer et al., 2016; Khalsa et al., 2015; Klabunde et al., 2013; Lutz et al., 2019; Merwin et al., 2010) von hohem Interesse wäre.

Auch der interozeptive Trait Prediction Error (Garfinkel, Tiley et al., 2016), welcher sich aus der Differenz der trait-basierten IS und der objektiven IAcc (Garfinkel et al., 2015; Terasawa, Shibata et al., 2013) berechnen lässt (Garfinkel, Tiley et al., 2016; Palser et al., 2018), wurde in keiner der **Studien I-III** untersucht. Da in **Studie II** nach cTBS jedoch

Verschlechterungen der IAcc feststellbar waren sowie eine Erhöhung der IS, wäre es interessant gewesen, den ITPE zu berechnen, um Effekte der TMS auf eine potenzielle Überschätzung der interozeptiven Fähigkeiten, angezeigt durch positive Werte des ITPE, zu untersuchen (Garfinkel, Tiley et al., 2016; Rae et al., 2020). Da der ITPE in Vorbefunden auch mit emotionalen Prozessen assoziiert war, wie z. B. mit Defiziten der emotionalen Sensitivität sowie mit Angstsymptomen (Garfinkel, Tiley et al., 2016; Palser et al., 2018), wäre dessen Berechnung auch in Hinblick auf **Studie III** von Interesse gewesen, um mögliche Assoziationen des ITPE mit Veränderungen der emotionalen Verarbeitung nach cTBS zu überprüfen. Auch in **Studie I** wäre eine Berechnung des ITPE informativ gewesen, um Aussagen hinsichtlich einer möglichen Tendenz der Jugendlichen zur Über- oder zur Unterschätzung ihrer interozeptiven Fähigkeiten (Garfinkel, Tiley et al., 2016) zu treffen, da in diesem Bereich meines Wissens nach bislang keine Studien vorliegen.

In den **Studien II** und **III** wurden die Befunde vor allem mit Hilfe von Modellen des interozeptiven Predictive Coding (Ainley et al., 2016; Seth et al., 2012) erklärt. Da es sich bei dem ITPE jedoch lediglich um einen Vorschlag zur Operationalisierung des PE handelte (Garfinkel, Tiley et al., 2016), welcher zunächst in Stichproben mit psychischen Erkrankungen, wie z. B. der Autismus-Spektrum-Störung (Garfinkel, Tiley et al., 2016; Palser et al., 2018), dem Tourette-Syndrom (Rae et al., 2019) oder bei Patienten mit abweichenden Hautempfindungen (Eccles et al., 2015) untersucht wurde, nicht jedoch in interozeptiven Modellen des Predictive Coding (Ainley et al., 2016; Sel, 2014; Seth et al., 2012) näher spezifiziert wurde, erfolgte keine Berechnung eines ITPE in den **Studien II** und **III**. In einer neuesten Studie wurde inzwischen jedoch der ITPE auch bei gesunden Versuchspersonen berechnet und interpretiert (Rae et al., 2020).

In diesem Kontext ist vor allem die Notwendigkeit der Unterscheidung eines ITPE von einem PE im Sinne des Predictive Coding zu berücksichtigen: Während ersterer durch einen Trait bedingte Abweichungen der interozeptiven Verarbeitung beschreibt, welche beispielsweise bei psychischen Erkrankungen, wie der Autismus-Spektrum-Störung durch eine entwicklungsgeschichtlich erwachsene Beeinträchtigung in der Nutzung interozeptiver Signale für die Bildung internaler Modelle des Selbst erklärbar sind (Garfinkel, Tiley et al., 2016; Quattrocki & Friston, 2014), wird der interozeptive PE durch eine Abweichung erwarteter und

tatsächlicher interozeptiver Signale in einem aktuellen Zustand definiert (Garfinkel, Tiley et al., 2016). Dennoch wird eine enge Relation zwischen beiden PEs angenommen und es wird davon ausgegangen, dass der ITPE im Sinne des Predictive Coding ebenfalls durch eine beeinträchtigte Integration von bottom-up-basierten Fehlersignalen mit der top-down-gesteuerten Aktualisierung von Vorhersagemodellen erklärbar ist, und letztere vor allem Informationen an höhere Ebenen der Einschätzung der subjektiven Sensibilität weiterleiten (Garfinkel, Tiley et al., 2016).

Zusammenfassend bleibt ein fehlender Standard in der Wissenschaft hinsichtlich einer möglichen Operationalisierung des interozeptiven PE in Abgrenzung zur Berechnung weiterer interozeptiver Dimensionen zu kritisieren. Dies würde unter anderem eine Unterscheidung zwischen dem ITPE und der IA betreffen, welche beide ein Zusammenspiel zwischen der IAcc und der IS darstellen, jedoch betrifft der ITPE die Abweichung der selbsteingeschätzten Trait-Sensibilität (erfasst über Fragebogen oder über eine Konfidenzeinschätzung) von der IAcc (Garfinkel, Tiley et al., 2016), wohingegen die IA eine aktuelle, momentbezogene Korrespondenz der IAcc und der Konfidenz abbildet (Quadt et al., 2018; Rae et al., 2020), welche entweder als einfache Korrelation (Garfinkel et al., 2015) oder aber anhand einer ROC-Analyse bestimmt wird (Garfinkel et al., 2015; Garfinkel, Tiley et al., 2016; Rae et al., 2020). Bereits publizierte Studien sprechen jedoch für eine Distinktion des ITPE und der IA (Garfinkel, Tiley et al., 2016).

Eine Modellerweiterung interozeptiver Dimensionen durch J. Murphy, Catmur und Bird (2019) berücksichtigt neben der Unterscheidung, wie Interozeption gemessen wird, die Unterscheidung, was gemessen wird (*Akkuranz* vs. *Aufmerksamkeit*). Entsprechend dieses Modells bildet der ITPE ein Differenzmaß zwischen selbstberichteten Überzeugungen hinsichtlich der *Aufmerksamkeit* für interozeptive Signale und der IAcc ab, wohingegen die IA die Korrespondenz der IAcc mit selbstberichteten Einschätzungen der wahrgenommenen interozeptiven *Akkuranz* (Konfidenz) darstellt (J. Murphy, Catmur & Bird, 2019). Die Autoren bezeichnen somit den ITPE als Variante der IA (J. Murphy, Catmur & Bird, 2019). Die Forschungsarbeit von J. Murphy, Catmur und Bird (2019) stellt somit einen ersten Ansatz zur weiteren Abgrenzung interozeptiver Dimensionen dar und weist meiner Meinung nach umso

mehr auf die Notwendigkeit der zukünftigen Bestimmung einheitlicher Standards bezüglich begrifflicher Differenzierungen und Operationalisierungen interozeptiver Facetten hin.

Hinsichtlich der verwendeten Versuchsdesigns sind in den **Studien II** und **III** die interne Validität gefährdende Reihenfolgeeffekte denkbar (Heppner et al., 2008), da die interozeptiven Tests eine festgelegte Reihenfolge einhielten und auf den Herzwahrnehmungstest jeweils der Atemwiderstandstest folgte. Ein größeres Problem ist zudem in möglichen Übungs- und Ermüdungseffekten, bedingt durch das Within-subjects-Design (Kantowitz et al., 2009) in den **Studien II** und **III** zu sehen, was vor allem die interozeptiven Tests in **Studie II** betrifft, die zu allen drei Stimulationsbedingungen identisch waren, wohingegen die emotionalen Stimuli in **Studie III**, welche zumindest durch eine Darbietung verschiedener, jedoch parallelisierter Bildersets zu den drei Messzeitpunkten variiert wurden, womöglich in einem geringeren Ausmaß von einem solchen Effekt betroffen waren.

Abstriche sind auch bei dem gemischten Versuchsdesign in **Studie IV** zu verzeichnen, welches als weniger ökonomisch und effizient gilt im Vergleich zu einem reinen Within-subjects-Design (Kantowitz et al., 2009).

Weitere kritische methodische Aspekte betreffen die TMS-Stimulation in den **Studien II** und **III**, welche ausführlicher in Kap. 3.3.4 erläutert wurden. So erfolgte keine individuelle Neuronavigation anhand von MRT in Echtzeit, wodurch individuelle Varianzen in der Hirnanatomie nicht berücksichtigt werden konnten (Herwig & Schönfeldt-Lecuona, 2007). Auch die limitierte Wirkdauer der cTBS ist in den **Studien II** und **III** als problembehaftet zu sehen, wobei davon ausgegangen werden kann, dass die interozeptiven Tests in **Studie II** noch im Wirkfenster lagen, jedoch die Emotionsaufgabe in **Studie III** womöglich das Wirkfenster von 30-60 Minuten nach Stimulation überschritten hatte (Gentner et al., 2008; Y. Z. Huang et al., 2007). Entsprechend wäre auch eine kürzere Dauer der Gesamtexperimente ratsam gewesen.

Zudem ist die nur einfache Verblindung der Probanden in den **Studien II** und **III** hinsichtlich der Stimulationslokation als kritisch zu erachten, da die Versuchsleiter diesbezüglich nicht verblindet waren (Karim et al., 2007). Darüber hinaus kann in den **Studien**

II und **III** angenommen werden, dass nur ein geringer Teil der anterioren Insula über die cTBS direkt erreicht wurde (Pollatos & Kammer, 2017), was zuvor in einem Kommentar zu **Studie II** kritisiert wurde (Coll et al., 2017). Vielmehr wurden vermutlich Areale des frontotemporalen Netzwerkes aktiviert, welche womöglich wiederum die Insula indirekt über transsynaptische Prozesse ansteuerten (Coll et al., 2017; Pollatos & Kammer, 2017) (siehe Kap. 3.3.4).

Die Wahl des okzipitalen Kortex als Kontrollbedingung ist vor allem in Hinblick auf **Studie III** aufgrund der möglichen Beteiligung des Areals an emotionalen Verarbeitungsprozessen (Phan et al., 2002; Sabatinelli et al., 2009) als kritisch zu erachten. Eine Kombination von Kontroll- und Placebobedingungen, die methodisch kritische Aspekte beider Bedingungen lösen soll (Duecker & Sack, 2015; Karim et al., 2007) (siehe Kap. 3.3.4), wäre in den **Studien II** und **III** aufgrund der Dauer des Versuchsablaufes schwer umsetzbar gewesen.

Auch in den HEP-**Studien I** und **II** wären weitere Kontrollbedingungen aufschlussreich gewesen, wie z. B. die Einführung einer exterozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung zur Überprüfung von HEP-Modulationen durch den Aufmerksamkeitsfokus (Petzschner et al., 2019) (siehe Kap. 3.2.3). Auch die Analyse visuell oder akustisch evozierter Potenziale als HEP-Vergleichsbedingung wäre in den **Studien I** und **II** sinnvoll gewesen, um spezifische HEP-Effekte nachweisen zu können (Coll et al., 2017). In **Studie II** ist zudem in Hinblick auf die Interpretation des HEP und des Herzwahrnehmungstests der Verzicht auf einen Report einer Baselinebedingung zu kritisieren. Darüber hinaus limitieren fehlende räumliche Analysen des HEP, welche z. B. in Vorarbeiten mit Hilfe von Quelllokationsverfahren (Pollatos et al., 2005a) und MEG (Schnitzler & Gross, 2004) durchgeführt wurden, Aussagen zur räumlichen Auflösung der Befunde in **Studie I**.

Hinsichtlich **Studie II** ist überdies eine fehlende Standardisierung des Atemtests zu kritisieren. Dieser wurde zwar in Orientierung an Vorarbeiten einer weiteren Arbeitsgruppe konzipiert (Petersen et al., 2014, 2015), jedoch sollten in Folgestudien standardisierte Durchführungsprotokolle hierzu veröffentlicht werden.

Als limitierender Faktor der Teststärke sind die geringen Stichprobengrößen (Ryan, 2013) in den Studien **II**, **III** und **IV** zu verzeichnen. Eine Betrachtung der Maße der

Effektstärken (η^2, d, r) zeigt allerdings dennoch überwiegend mittlere bis große Effekte in den jeweiligen Studien auf (Bühner & Ziegler, 2009; Schäfer, 2016).

Hinsichtlich der Repräsentativität der Stichproben sind die **Studien II** und **III** als kritisch zu erachten, da nur gesunde junge Männern in die Untersuchungen eingeschlossen wurden. Frauen wurden wegen des Risikos einer potenziell vorliegenden Schwangerschaft, welche als Kontraindikation für die TMS gilt (W. Paulus & Siebner, 2007), von der Studie ausgeschlossen. Entsprechend konnten in **Studie II/III** bei der Stichprobe männlicher Studierender höhere Werte für die IAcc ermittelt werden (M = .77 in Kontrollbedingung) als in einer großen Stichprobe, die sich aus 400 Probanden zusammensetzte (IAcc: M = .69) (Kever et al., 2015). Zudem weisen Vorbefunde auf eine höhere IAcc bei Männern im Vergleich zu Frauen hin, wonach andere Ergebnisse in **Studie II** bei Einschluss weiblicher Probandinnen zu erwarten gewesen wären (Grabauskaitė et al., 2017; Katkin et al., 1981; Suschinsky & Lalumière, 2012). Da die Probanden in den **Studien II** und **III** zudem sehr sportlich waren, was ebenfalls laut Vorbefunden mit einer höheren IAcc einhergeht (Herbert, Ulbrich & Schandry, 2007; Montgomery et al., 1984), ist die Fitness neben dem Geschlecht als weiterer Faktor herauszustellen, welcher womöglich mit den interozeptiven Fähigkeiten der Probanden in den **Studien II** und **III** interagierte. Auch in Hinblick auf die emotionalen Stimuli in **Studie III** wäre wie in Vorarbeiten postuliert, eine differente emotionale Reaktion (z. B. eine intensivere Verarbeitung) bei Frauen (Wager et al., 2003) zu erwarten gewesen. Die Anwendung von Schwangerschaftstests vor den TMS-Testungen hätte den Einschluss von weiblichen Probandinnen in die Studien ermöglichen können.

Bezüglich der Patientinnenstichprobe in **Studie IV** ist die Heterogenität der Stichprobenzusammensetzung als kritisch zu erachten. So lag eine hohe Varianz zwischen den Patientinnen hinsichtlich der angegebenen Krankheitsdauer vor (M = 6,5 J., SD = 5,3). Zudem berichteten die Patientinnen über eine Vielzahl verschiedener therapeutischer Behandlungsansätze in der Vorgeschichte. In **Studie I** sind hingegen die verschiedenen Altersgruppen als kritisch zu erachten, da diese verschiedenen Entwicklungsstadien zuzuordnen sind: So befanden sich die Versuchspersonen in einem Range von 12-17 Jahren, was sowohl ein Stadium der späten Kindheit bis hin zur Mitte oder zum Ende der Adoleszenz abbildet (Shaffer & Kipp, 2014). Vor dem Hintergrund diverser neuronaler Umbauprozesse in

den verschiedenen Altersstadien (Segalowitz et al., 2010) sowie kardialer entwicklungsbedingter Veränderungen (Gass, 2017a, 2017b; Kramer, 2013) ist auch eine Interaktion letzterer mit Ergebnissen kardialer und elektrophysiologischer Variablen in **Studie I** nicht auszuschließen.

Hinsichtlich der Stichprobe in **Studie IV** ist des Weiteren der fehlende Ausschluss einer komorbiden Angststörung zu beanstanden. Denn es ist durchaus denkbar, dass dieser Faktor mit der phobischen Reaktion der Patientinnen auf die übergewichtigen Körper interagierte.

Weiterhin sind mögliche konfundierende Faktoren in Hinblick auf interozeptive Prozesse zu nennen, welche nicht kontrolliert wurden. Dies betrifft zum einen das Alter in **Studie I**, welches explizit hätte berücksichtigt werden sollen, wie dies in Vorbefunden umgesetzt wurde (Khalsa, Rudrauf & Tranel, 2009; A. Koch & Pollatos, 2014b; J. Murphy, Geary et al., 2018). Zudem ist auch in **Studie I** das Geschlecht vor dem Hintergrund einer höheren IAcc bei Personen männlichen Geschlechts (Grabauskaitė et al., 2017; Katkin et al., 1981; Ludwick-Rosenthal & Neufeld, 1985) als möglicher konfundierender Faktor zu erachten. Zwar wurde die Fitness, die ebenfalls mit interozeptiven Fähigkeiten interagiert (Georgiou et al., 2015; Herbert, Ulbrich & Schandry, 2007; Montgomery et al., 1984), in den **Studien I**, **II** und **III** abgefragt, jedoch wurde diese nur in **Studie III** berichtet, wo sich ein hohes Fitnesslevel der Gesamtgruppe im Selbstbericht zeigte (Frey & Berg, 2002).

Eine weitere mit interozeptiven Prozessen interagierende Variable stellt der BMI dar (Herbert et al., 2013; Herbert & Pollatos, 2014; van Dyck et al., 2016), welcher zwar in allen Studien erfasst wurde, jedoch nur in den **Studien III** und **IV** berichtet wurde. Zudem wurde auch keine Abfrage des Koffeinkonsums, welcher mit Veränderungen kardiodynamischer Prozesse assoziiert ist (Ainley et al., 2020) und womöglich vor allem bei den Studierenden in den **Studien II** und **III** relevant war, vorgenommen. Auch wäre es in Hinblick auf die kardiorespiratorische Kopplung (Ainley et al., 2020; Pfurtscheller et al., 2019; Rassler et al., 2018; S. Schulz et al., 2013; Schwerdtfeger et al., 2020) von Interesse gewesen, sowohl für die IAcc als auch für das HEP die Atemfrequenzen für die verschiedenen experimentellen Bedingungen auf Unterschiede zu prüfen, wie dies in weiteren Studien vorgenommen wurde (Zoellner & Craske, 1999).

Bezüglich konfundierender Variablen hinsichtlich des HEP, wäre es zudem in den **Studien I** und **II** sinnvoll gewesen, zu überprüfen, ob individuelle Unterschiede in HEP-Amplituden durch individuelle Unterschiede in EKG-Amplituden erklärbar sind, wie dies in einer weiteren Arbeit erfolgte (Petzschner et al., 2019). Zudem wäre es sinnvoll gewesen, mögliche Unterschiede in den mittleren Herzraten und in den EKG-Amplituden zwischen den verschiedenen Bedingungen (z. B. Baseline versus Herzwahrnehmung in **Studie I** oder okzipitaler versus somatosensorischer Kortex versus Insula in **Studie II**) zu überprüfen, wie dies von Petzschner et al. (2019) vorgeschlagen wurde.

In Hinblick auf Folgestudien erscheint es sinnvoll, sämtliche konfundierende Variablen in Hinblick auf die IAcc und das HEP in einem standardisierten Protokoll zu kontrollieren (Ainley et al., 2020) und kritische Variablen als Kovariate in die Analysen einzubeziehen. In **Studie I** hätte sich die Berechnung eines Regressionsmodells zur Vorhersage der HEP-Amplituden anhand verschiedener Prädiktoren (z. B. IAcc, EKG-Amplituden) angeboten, was zugleich auch eine Erfassung des Varianzanteils konfundierender Faktoren am Kriterium ermöglicht hätte (Leonhart, 2008), wie dies in Vorstudien unter anderem für kardiale Variablen zur Überprüfung des CFA vorgeschlagen wurde (Petzschner et al., 2019).

In Hinblick auf die Darbietung von Essensbildern in **Studie III** wäre es zudem sinnvoll gewesen, die Sättigung sowie das Essverhalten der Probanden als mögliche konfundierende Variablen zu erfassen und zu kontrollieren, wie dies in Vorstudien vorgenommen wurde (Blechert, Feige et al., 2010).

Hinsichtlich **Studie III** ist anzunehmen, dass die niedrigen Arousalratings unter anderem auch durch das ausgewählte Stimulusmaterial erklärbar sind. Indem spezifische Bildkategorien (z. B. Erotikbilder, Verstümmelung) mit einem sehr hohen Arousal aus den Bildersets ausgeschlossen wurden, um den Kriterien der Ethikkommission zu entsprechen, lagen die Normmittelwerte der Bilder (positiv: $M = 5.27$, negativ: $M = 6.03$) (P. J. Lang et al., 1997) womöglich in einem zu niedrigen Bereich, so dass diese bei den Probanden vermutlich ein zu geringes Arousal induzierten. Wie bereits in Kapitel 3.3.1 beschrieben, ist jedoch auch davon auszugehen, dass dies nur einen erklärenden Faktor der niedrigen Arousalratings in

Studie III darstellt und noch weitere Faktoren, wie z. B. die Müdigkeit der Probanden und angstinduzierende Effekte des Untersuchungsparadigmas zu berücksichtigen sind.

Bezüglich der Körperbilder in **Studie IV** ist zudem zu kritisieren, dass vor der Durchführung der Studie keine Validierung für Valenz- und für Arousalratings erfolgte. Auch die Validierung für die Gewichtseinschätzung wurde nur durch gesunde Probandinnen, nicht jedoch durch Essstörungspatientinnen vorgenommen. Weiterhin wurden keine Bilder des eigenen Körpers der Patientinnen gezeigt, und die Probandinnen wurden nicht instruiert, sich in die Frauenkörper hineinzuversetzen oder den eigenen Körper mit den dargebotenen Bildern zu vergleichen, wie dies jedoch in Vorstudien umgesetzt wurde (Fladung et al., 2010; Spangler & Allen, 2012; Uher, Murphy et al., 2005), was Interpretationen hinsichtlich einer selbstreferenzierten Verarbeitung in **Studie IV** limitiert.

In Hinblick auf **Studie IV** ist zudem zu kritisieren, dass keinerlei Aussagen hinsichtlich der Aufmerksamkeitsverarbeitung einzelner kritischer Körperpartien (z. B. Hüfte, Oberschenkel), die beispielsweise mit einem hohen Schlankheitsstreben assoziiert sind (Hewig et al., 2008), getroffen werden konnten. Eine Untersuchung dessen wäre mit Hilfe eines zusätzlichen Eye-Tracking-Systems zur Erfassung von Fixationsdauern möglich gewesen, wobei erste Vorarbeiten bei Essstörungspatientinnen (Horndasch, Kratz et al., 2012) und bei Personen mit einem hohen Schlankheitsstreben (Hewig et al., 2008) bereits auf eine erhöhte Aufmerksamkeitslenkung auf entsprechende Körperregionen hinwiesen, aber auch Gegenbefunde eine Weglenkung der Aufmerksamkeit im Sinne eines Vermeidungsverhaltens feststellten (Janelle et al., 2003).

In Hinblick auf die **Studien II** und **III** ist zudem als kritisch zu erachten, dass lediglich das rechte interozeptive Netzwerk stimuliert wurde, was auf Vorbefunden fußte, die vor allem die Relevanz der rechten anterioren Insula hinsichtlich der interozeptiven Verarbeitung herausstellten (Craig, 2002, 2003) und die einen Zusammenhang der Aktivierung der rechten Insula mit der IAcc nachwiesen (Critchley et al., 2004; Pollatos, Schandry et al., 2007). Da auch in einigen Studien Assoziationen der linken Insula mit interozeptiven und mit emotionalen Prozessen beschrieben wurden (Caseras et al., 2013; Ernst et al., 2014), sollte diese Hirnregion in Folgestudien unter Verwendung von Neurostimulationsmethoden näher hinsichtlich ihrer

möglichen kausalen Relevanz für Körper- und für Gefühlswahrnehmungsprozesse erforscht werden.

3.7 Ausblick auf zukünftige Forschung

Basierend auf den diskutierten Limitationen der Studien in Kapitel 3.6 sollen im folgenden Kapitel Schlussfolgerungen für zukünftige Studien abgeleitet werden. Hierbei werden unter anderem auch Ideen oben genannter Punkte nochmals aufgegriffen.

In Hinblick auf Folgestudien ist es vor allem von Interesse, andere Stichproben und Altersgruppen sowie weitere interozeptive Dimensionen/Modalitäten und deren Zusammenspiel mit emotionalen Prozessen zu betrachten. Zudem sollte auch das verwendete Stimulusmaterial angepasst werden.

So ist eine Idee, aufbauend auf **Studie I**, eine mögliche Funktion des HEP als Indikator für eine beeinträchtigte interozeptive Signalverarbeitung bei (sub)klinischen Personengruppen zu untersuchen, wie dies bereits in einigen Vorarbeiten erfolgte (Judah et al., 2018; Müller et al., 2015; Pang et al., 2019; A. Schulz, Köster et al., 2015; Terhaar et al., 2012) und zudem noch Zusammenhänge zu Emotionsverarbeitungsprozessen zu überprüfen.

In einer ersten Studie (Mai-Lippold, Dettlinger et al., 2020), welche von der *Abteilung Klinische und Gesundheitspsychologie* (Prof. Dr. Dr. Olga Pollatos, M. Sc. Sandra Mai-Lippold, M. Sc. Clara Dettlinger) in Kooperation mit dem *Laureate Institute for Brain Research* (Sahib S. Khalsa, M. D., Ph.D.) durchgeführt wurde, wurde eine Stichprobe von N = 39 gesunden Studierenden untersucht, welche sich hinsichtlich ihrer Ausprägung an Angstsensitivität unterschieden. Durch die Verabreichung eines *Energy Drinks* wurde intendiert, über erwartete psychophysiologische Veränderungen (Giles et al., 2012; Grasser et al., 2014; Scholey & Kennedy, 2004; Souza et al., 2017) mögliche Effekte auf interozeptive sowie auf emotionale Verarbeitungsprozesse zu beobachten, und zwar unter der Annahme von Interaktionen mit der Angstsensitivität. Hierbei wurde neben der kardialen Modalität auch das respiratorische interozeptive System unter Betrachtung verschiedener interozeptiver Dimensionen berücksichtigt. Insbesondere bei Versuchspersonen mit hoher Angstsensitivität wurde ausgehend von Befunden von Individuen mit Angststörungen und von subklinisch

ängstlichen Personen ein verstärkter Fokus auf internale Körpersignale (Köteles & Doering, 2016; M. P. Paulus & Stein, 2010) erwartet sowie eine verstärkte Aufmerksamkeitsverarbeitung negativer Stimuli (Bar-Haim et al., 2007; Fox et al., 2001).

In der Studie (Mai-Lippold, Dettlinger et al., 2020) waren keine Haupteffekte der Angstsensitivität oder des Energy Drinks bezüglich der Dimensionen IAcc und IE feststellbar. Jedoch zeigte sich eine Interaktion der Faktoren Getränk und Angstsensitivität: Es waren nach Konsum des Energy Drinks niedrigere subjektive Konfidenzeinschätzungen bei Personen mit hoher Angstsensitivität im Vergleich zur Placebobedingung feststellbar, sowie ein Trendeffekt hinsichtlich geringerer Konfidenzratings nach Konsum des Energy Drinks bei Personen mit hoher im Vergleich zu Personen mit niedriger Angstsensitivität beobachtbar. Darüber hinaus waren jeweils nach Konsum des Energy Drinks deskriptiv ein nicht signifikanter Rückgang der kardialen IAcc bei Personen mit hoher Angstsensitivität sowie eine nicht signifikante Zunahme von Angst im Herzwahrnehmungstest bei der Gesamtgruppe feststellbar. Die Befunde wurden im Sinne eines Aufmerksamkeitsbias bezüglich angstauslösender interozeptiver Signale erklärt, welcher womöglich bei Individuen mit einer hohen Angstsensitivität mit einer erhöhten Unsicherheit bezüglich internaler Körpersignale assoziiert war, was mutmaßlich mit einer Fehlinterpretation letzterer einherging (D. M. Clark et al., 1997; Richards et al., 2001) und somit die verminderte Konfidenz sowie eine deskriptive Verschlechterung der kardialen IAcc erklären könnte. Zudem wäre in Anbetracht von Befunden deskriptiv erhöhter Angst, welche mutmaßlich durch eine angstinduzierende Wirkung von Koffein (Adan & Serra-Grabulosa, 2010) erklärbar sind, auch eine Weglenkung der Aufmerksamkeit von eigenen Körpersignalen bei Personen mit hoher Angstsensitivität denkbar, was auch den deskriptiven Rückgang deren IAcc erklären könnte. Des Weiteren waren bei Individuen mit hoher Angstsensitivität reduzierte HEP-Amplituden nachweisbar, welche womöglich auf eine allgemein beeinträchtigte interozeptive Signalverarbeitung bei dieser Personengruppe hinweisen, vergleichbar zu Vorbefunden bei depressiven Erkrankungen (Müller et al., 2015; Terhaar et al., 2012).

Nach Modellen des Predictive Coding (Ainley et al., 2016; Friston, 2005) wurden die HEP-Befunde im Sinne eines erhöhten interozeptiven PEs in Verbindung mit generell dysfunktionalen Regulationsprozessen hinsichtlich der Aktualisierung internaler Vorhersagemodelle interpretiert, was mit Erklärungsansätzen in Vorarbeiten zu Ängstlichkeit

sowie zu Angst- und Somatisierungsstörungen (Ainley et al., 2016; M. J. Edwards et al., 2012; Farb et al., 2015; Mai-Lippold, Dettlinger et al., 2020; M. P. Paulus & Stein, 2006) einhergeht.

In Studien, die Isoproterenol-Infusionen zur interozeptiven Stimulation nutzten, zeigte sich bei gesunden Individuen hingegen eine erhöhte interozeptive Wahrnehmung, jedoch gaben die Versuchspersonen bei höchster Dosierung der Substanz auch eine erhöhte Angst an (Hassanpour et al., 2016; Khalsa, Rudrauf, Sandesara et al., 2009). CO_2-Inhalationen als weitere Technik zur Stimulation des interozeptiven Systems induzierten insbesondere bei Personen mit einer Panikstörung eine Panikattacke (Preter & Klein, 2008; Rassovsky & Kushner, 2003).

In Folgestudien sollten die Befunde der beschriebenen Arbeit von Mai-Lippold, Dettlinger et al. (2020) anhand größerer Stichproben verifiziert werden, unter Verwendung höherer Dosierungen des Energy Drinks, welche an den körperlichen Zustand (z. B. Körpergewicht) angepasst werden, sowie unter Betrachtung eines größeren Spektrums der Angstsensitivität und einer exakteren Berücksichtigung pharmakologischer Wirkfenster der Inhaltsstoffe des Verums.

Zur Untersuchung der Emotionsverarbeitung wurde in der oben beschriebenen Studie (Mai-Lippold, Dettlinger et al., 2020) ein emotionaler Stroop-Test durchgeführt, welcher Interferenzeffekte von emotionalen Reizen auf die kognitive Verarbeitung anzeigt (Bar-Haim et al., 2007; J. M. Williams et al., 1996), wobei die Versuchspersonen so schnell und so akkurat wie möglich die Farbumrandung aversiver und neutraler Bilder bestimmen sollten.

Hierbei zeigte sich in der Gesamtstichprobe eine längere Reaktionszeit bezüglich negativer Stimuli, es waren jedoch keine Interaktionen mit der Ausprägung der Angstsensitivität oder mit der Getränkbedingung feststellbar, was die Annahme eines negativen Aufmerksamkeitsbias bei hoher Angstsensitivität (Bar-Haim et al., 2007; Fox et al., 2001) unter einer erwarteten angstinduzierenden Wirkung des Energy Drinks (Adan & Serra-Grabulosa, 2010) nicht bestätigte. Auch die Hypothese einer unterdrückten kortikalen Verarbeitung aversiver Stimuli bei Personen mit einer hohen Angstsensitivität (Bar-Haim et al., 2005; Mogg et al., 1997), welche mit dem Konsum des Energy Drinks interagieren sollte, konnte nicht bestätigt werden. Stattdessen wiesen Versuchspersonen mit hoher Angstsensitivität im Vergleich zu Personen mit niedriger Angstsensitivität verminderte P3-Amplituden für sowohl

aversive als auch für neutrale Bilder für beide Getränkbedingungen auf, was auf eine generelle Aufmerksamkeitsweglenkung (Näätänen, 1988; Polich, 2007) von dem emotionalen Task hindeutet. Letztere ist mutmaßlich durch eine mögliche erhöhte Verunsicherung der Personen mit hoher Angstsensitivität durch das gesamte experimentelle Paradigma bedingt.

Die beschriebene Studie (Mai-Lippold, Dettlinger et al., 2020) weist auf die Relevanz des HEP als Indikator für eine mögliche Vulnerabilität für eine beeinträchtigte interozeptive Verarbeitung im Zusammenspiel mit psychopathologischen Entwicklungen hin und bestätigt somit Vorbefunde aus klinischen Stichproben (Müller et al., 2015; Pang et al., 2019; Terhaar et al., 2012). In zukünftigen Studien wäre es meiner Ansicht nach vor allem von Interesse, das HEP in weiteren subklinischen Gruppen zu untersuchen, und dessen potenzielle Relevanz als Index für eine beeinträchtigte interozeptive Signalverarbeitung im Zusammenspiel mit einer erhöhten psychopathologischen Vulnerabilität zu überprüfen. Zudem sollten hierbei insbesondere auch mögliche Auswirkungen einer höheren Dosierung von Energy Drinks auf interozeptive Prozesse erforscht werden sowie Effekte auf das interozeptive System durch Nutzung weiterer interozeptiver Stimulationstechniken (Hassanpour et al., 2016; Khalsa, Rudrauf, Sandesara et al., 2009; Rassovsky & Kushner, 2003).

Überdies ist meiner Ansicht nach in Hinblick auf Unterschiede der Insula-Aktivierung bezüglich des Entwicklungsstadiums (Li et al., 2017; May et al., 2014) in weiteren Studien vor allem die Untersuchung des HEP als Marker von Veränderungen der interozeptiven Signalverarbeitung im Entwicklungsverlauf von Interesse, wobei insbesondere Übergangsphasen, z. B. von Jugend- zu Erwachsenenalter, aufgrund erhöhter psychopathologischer Vulnerabilitäten (J. Murphy et al., 2017) im Vordergrund stehen.

Die oben beschriebene Studie von Mai-Lippold, Dettlinger et al. (2020) ließ keinerlei Schlussfolgerungen zu Assoziationen des HEP mit Emotionsverarbeitungsprozessen zu. Auch die **Studien I** und **III** untersuchten keine entsprechenden Zusammenhänge. Vor dem Hintergrund des engen Zusammenspiels von Interozeption und von Emotion (Damasio, 1994, 1998, 2000; Smith & Lane, 2015), welches sich in Assoziationen der Intensität des emotionalen Erlebens mit der IAcc (Herbert et al., 2010; Herbert, Pollatos & Schandry, 2007; Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Gramann & Schandry, 2007) und mit HEP-Amplituden zeigte (Luft &

Bhattacharya, 2015), sowie in einer Modulation von HEP-Amplituden bei Darbietung emotionaler Stimuli beobachtbar war (Couto, Adolfi, Velasquez et al., 2015; Gentsch et al., 2019; MacKinnon et al., 2013), wurde eine weitere Studie in der Abteilung für Klinische und Gesundheitspsychologie der Universität Ulm (Prof. Dr. Dr. Olga Pollatos, M. Sc. Sandra Mai-Lippold, M. Sc. Sophia Tesar) konzipiert, um die mögliche Relevanz des HEP als Index einer vertieften emotionalen Verarbeitung (Perogamvros et al., 2019) zu untersuchen. Anstelle der meist dargebotenen emotionalen Bilder (Pollatos et al., 2005b; Pollatos, Herbert, Matthias & Schandry, 2007; Wiens et al., 2000), wurden in dieser Studie (Mai-Lippold, Tesar et al., 2020) emotionale Geräusche dargeboten (Bradley & Lang, 2007a), was unter Betrachtung des HEP meines Wissens nach bislang nur in einer Studie zuvor umgesetzt wurde (Luft & Bhattacharya, 2015).

Bei der Studie (Mai-Lippold, Tesar et al., 2020) handelte es sich um eine Kooperationsarbeit mit dem Institut für Gesundheitsförderung und Sportwissenschaften der Universität Budapest (Dr. Eszter Ferentzi). Bei N = 25 Studierenden, welche emotionale Geräusche aus dem *International Affective Digitized Sounds-System (IADS-2)* (Bradley & Lang, 2007a) in Folge eines Herzwahrnehmungstests anhörten, zeigten sich moderate positive Assoziationen der IAcc und der HEP-Amplituden während der Sound-Bedingung, jedoch waren keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Intensität des subjektiven Erlebens emotionaler Geräusche und der HEP-Amplituden in der Sound-Bedingung feststellbar. In Folgestudien sollten die erwarteten Zusammenhänge erneut in größeren Stichproben überprüft werden.

In zukünftigen Studien ist meiner Ansicht nach eine Überprüfung des HEP als möglicher Marker einer veränderten interozeptiven und emotionalen Verarbeitung (Perogamvros et al., 2019) besonders bei subklinischen Gruppen mit einer abweichenden Emotionsverarbeitung (z. B. erhöhte Ängstlichkeit), sowie bei Jugendlichen in Hinblick auf deren erhöhte psychopathologische Vulnerabilität (J. Murphy et al., 2017) von hohem Interesse. Zudem sollte eine mögliche Modulation des HEP auch in klinischen Stichproben intensiver beforscht werden, wie z. B. bei Personen mit einer Depression, einer Ess- und Zwangsstörung und einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung, welche sowohl Defizite in der interozeptiven als auch in der emotionalen Verarbeitung aufweisen (Avery et al., 2014; Eggart

et al., 2019; Fischer et al., 2016; Löffler et al., 2018; Merwin et al., 2010; Preyde et al., 2016; Schultchen, Zaudig et al., 2019), wobei Befunde zu einem vertieften Verständnis der jeweiligen Störungsbilder beitragen könnten.

In weiteren HEP-Studien sollte zudem über Kontrollbedingungen bezüglich der Aufmerksamkeit (interozeptiv vs. exterozeptiv) (Petzschner et al., 2019) nachgedacht werden und es sollten Vergleichsbedingungen für das HEP eingeführt werden, wie z. B. visuell oder akustisch evozierte Potenziale (Coll et al., 2017). Es sollten zwingend EKG-Artefakte mit Hilfe einer ICA (Gentsch et al., 2019; Pang et al., 2019; Terhaar et al., 2012; Viola et al., 2009) korrigiert werden und weitere mögliche konfundierende Variablen kontrolliert werden (z. B. Atmung, Herzratenvariabilität) (Baumert et al., 2015; Immanuel et al., 2014; MacKinnon et al., 2013). Eine ergänzende Quelllokalisation würde zudem eine höhere räumliche Auflösung des Verfahrens ermöglichen (Park et al., 2018; Pollatos et al., 2005a).

Bezüglich der Neurostimulationsverfahren sollte in zukünftigen Studien angestrebt werden, anders als in den **Studien II** und **III**, interozeptive und emotionale Prozesse zu stimulieren, statt zu hemmen. In einer ersten weiterführenden Studie (Mai-Lippold, Herbert et al., 2020) der Abteilung für Klinische- und Gesundheitspsychologie der Universität Ulm (Prof. Dr. Dr. Olga Pollatos, M. Sc. Sandra Mai-Lippold, Barbara Leicher) in Kooperation mit der Abteilung für Elektrophysiologie der Universität Ulm (Prof. Dr. med. Thomas Kammer) und der Universität Tübingen (Prof. Dr. Beate Herbert) wurden N = 52 Studierende zu zwei Messzeitpunkten (Sham vs. Stimulation) mit Hilfe von hochauflösender transkranieller Gleichstromstimulation (engl. *high-definition tDCS*, *HD-tDCS*) (D. Edwards et al., 2013; Nitsche & Paulus, 2007) stimuliert, bevor diese einen Herzwahrnehmungs- und einen Atemtest durchführten. Anschließend wurden die Testpersonen um eine Selbsteinschätzung ihrer interozeptiven und ihrer emotionalen Wahrnehmung (IS und IE) während der interozeptiven Tests gebeten. Es waren weder Effekte der Stimulation hinsichtlich der respiratorischen und der kardialen IAcc feststellbar, noch bezüglich der Dimensionen IS (Fragebogen, Konfidenz) und IE. Die Befunde wurden im Rahmen des interozeptiven Predictive Coding (Ainley et al., 2016) durch eine fehlende Stimulation von bottom-up-Prozessen der interozeptiven Signalverarbeitung erklärt. In einer darauf aufbauenden geplanten Folgestudie soll das

interozeptive System der Versuchspersonen durch Training auf einem Ergometer voraktiviert werden (Mai-Lippold, Herbert et al., 2020).

Auch weitere TMS-Studien zur exzitatorischen Stimulation (z. B. durch ein iTBS-Protokoll) (N. Lang & Siebner, 2007) des interozeptiven Netzwerkes sind in der Abteilung für Klinische und Gesundheitspsychologie der Universität Ulm geplant, mit dem Ziel der Verbesserung interozeptiver Dimensionen verschiedener Modalitäten. Hierbei ist meiner Meinung nach vor allem die Frage einer mangelnden Übereinstimmung von Dimensionen des kardialen und des respiratorischen Systems, welche sich in den **Studien II** und **III** zeigte, erneut zu überprüfen. Zudem würde sich ein längerer Untersuchungszeitraum zur Überprüfung der Effektdauer der TMS auf die interozeptive Verarbeitung anbieten. Zudem ist meiner Ansicht nach die TMS-Stimulation eines größeren interozeptiven Netzwerkes, welches weitere Areale, wie z. B. ACC und PFC (Craig, 2015; Critchley et al., 2004; Quadt et al., 2018; Strigo & Craig, 2016) einschließt, von hohem Interesse. Weiterhin ist denkbar, das linkshemisphärische interozeptive Netzwerk zu stimulieren. Hierbei sollte vorbereitend insbesondere auf eine individuelle Neuronavigation in Echtzeit geachtet werden (Herwig & Schönfeldt-Lecuona, 2007).

Die Empfehlung einer Kombination der Stimulationsbedingungen mit einer Placebobedingung unter Nutzung einer realen, magnetischen Placebospule (Rossi et al., 2007) bei Verwendung einer zusätzlichen Kontrollbedingung (z. B. Vertexstimulation) (Duecker & Sack, 2015; Karim et al., 2007) sollte in zukünftigen Studien stets individuell entsprechend der Zielsetzungen der jeweiligen Studien abgewogen werden. Dies würde nämlich einen deutlichen zeitlichen Mehraufwand bedeuten, da jede Stimulationsbedingung mit der Kontroll- und der Placebobedingung verglichen werden müsste. Dies würde wiederum eine Reduktion der Anzahl an Stimulationsbedingungen erfordern, um eine Alpha-Fehler-Kumulierung durch Mehrfachvergleiche so gering wie möglich zu halten (Bühner & Ziegler, 2009).

In weiteren Neurostimulationsstudien mit gesunden Versuchspersonen sollten anders als in den **Studien II** und **III** auch Frauen nach Ausschluss von Schwangerschaft (W. Paulus & Siebner, 2007) einbezogen werden, um deren interozeptive und emotionale Verarbeitung, die sich von jener von Männern unterscheidet (Grabauskaitė et al., 2017; Suschinsky & Lalumière,

2012; Wager et al., 2003), berücksichtigen zu können. Langfristig sollten die TMS und die tDCS auch an klinischen Gruppen hinsichtlich potenzieller Effekte einer Verbesserung interozeptiver und emotionaler Prozesse erprobt werden. Bereits erste Studien zeigten eine Symptomverbesserung bei Depression, Ess- und Zwangsstörungen durch eine TMS-Behandlung auf (McClelland, Kekic, Campbell & Schmidt, 2016; Perera et al., 2016; Rachid, 2018; Sonmez et al., 2019; Trevizol et al., 2016; Zhou et al., 2017).

Insgesamt sollten in Folgestudien weitere interozeptive Modalitäten untersucht werden, wie z. B. das gastrische System mit Hilfe des *Water Load Tests* (Herbert, Muth et al., 2012; van Dyck et al., 2016) oder aber die Verarbeitung von Schmerzreizen (Craig, 2015; Garfinkel, Critchley & Pollatos, 2016). In einer Kooperationsstudie (Ferentzi et al., 2020) der Abteilung für Klinische und Gesundheitspsychologie der Universität Ulm (Prof. Dr. Dr. Olga Pollatos, M. Sc. Sandra Mai-Lippold) mit der Abteilung Differentielle Psychologie und Psychologische Diagnostik der Universität Ulm (M. Sc. Mattis Geiger) und mit dem Institut für Gesundheitsförderung und Sportwissenschaften der Universität Budapest (Dr. Eszter Ferentzi) wurden Interaktionen von Geschlecht, kardialer IAcc sowie Emotions- und Schmerzerleben (Schmerzinduktion durch elektrische Stimulation) in einer studentischen Stichprobe von N = 159 (50,9% weiblich) Personen überprüft. Es zeigten sich bei Männern höhere Schmerz- und Toleranzschwellen. Zudem war bei Männern eine höhere kardiale IAcc mit höheren Schmerz- und Toleranzschwellen assoziiert. Anhand des affektiven Zustandes und der IAcc ließen sich hingegen die schmerzbezogenen Variablen nicht vorhersagen. Zudem zeigte die Studie eine fehlende Assoziation der interozeptiven Modalitäten der Schmerzsensitivität und der kardialen IAcc auf, was Vorbefunde der Unabhängigkeit verschiedener interozeptiver Systeme bestätigt (Ferentzi et al., 2017; Ferentzi, Bogdány et al., 2018; Werner et al., 2009). Weiterhin weist die Studie auf die erforderliche Berücksichtigung des Faktors Geschlecht bei der Untersuchung interozeptiver Prozesse hin: Es wurde anhand der Befunde davon ausgegangen, dass Männer mit einer höheren kardialen IAcc eine höhere Erwartungshaltung bezüglich bevorstehender Schmerzstimuli hatten und sie diese bei einem tatsächlichen Vorhandensein besser regulieren konnten (Ferentzi et al., 2020; Füstös et al., 2013). In weiteren Studien bezüglich der Schmerzwahrnehmung sollten somit insbesondere Interaktionen interozeptiver Prozesse mit

dem Geschlecht berücksichtigt werden sowie Assoziationen mit emotionalen Parametern näher erforscht werden (Ferentzi et al., 2020).

Zudem sollten in Folgestudien weitere interozeptive Dimensionen hinsichtlich des Zusammenspiels mit der Emotionsverarbeitung untersucht werden, so z. B. die metakognitive IA (Critchley & Garfinkel, 2017; Garfinkel et al., 2015), der interozeptive Trait Prediction Error (Garfinkel, Tiley et al., 2016; Rae et al., 2019, 2020), aber auch die unbewusste interozeptive Signalverarbeitung, welche z. B. mit Hilfe des Startle-Reflexes (Critchley & Garfinkel, 2017) erforscht werden kann. Auch die Ebene exekutiver Prozesse sollte durch Dual-Task-Aufgaben mit einer intero- und einer exterozeptiven Aufmerksamkeitsbedingung (Critchley & Garfinkel, 2017; Quadt et al., 2019) näher betrachtet werden. Insbesondere in Hinblick auf eine standardisierte Operationalisierung des interozeptiven Trait Prediction Errors sollten meiner Ansicht nach weitere Arbeiten durchgeführt werden, um die beschriebene Formel von Garfinkel, Tiley et al. (2016) zu evaluieren.

Vor allem aber sollten interozeptive Modelle (Critchley & Garfinkel, 2017; Garfinkel et al., 2015; Mai et al., 2018) meiner Meinung nach näher spezifiziert werden. Auch in Hinblick auf das MINP-Modell (Mai et al., 2018) ist es erforderlich, in weiteren Studien die angenommenen Zusammenhänge einzelner Ebenen der interozeptiven Signalverarbeitung zu überprüfen. Zudem ist es unabdingbar, bislang im MINP-Modell (Mai et al., 2018) noch nicht erforschte potenzielle Assoziationen einzelner Dimensionen aufzuklären (z. B. Zusammenhänge des HEP mit der IA, IE), und Dimensionen weiterer interozeptiver Modalitäten zu untersuchen (z. B. respiratorisch-evozierte Potenziale, gastrische IAcc) (Chan & Davenport, 2008; Herbert, Muth et al., 2012) oder aber auch zusätzliche mögliche Ebenen des Zusammenspiels von Interozeption und von Emotion näher zu explorieren (z. B. physiologische Basis, EKPs, Ebene bewusster Emotionen, Prediction Error, siehe Kap. 3.4).

Des Weiteren ist es von Interesse, in Hinblick auf interozeptive Modelle zu überprüfen, ob Personen mit einer hohen IAcc womöglich andere Muster an Zusammenhängen der interozeptiven Ebenen und Dimensionen zeigen im Vergleich zu Personen mit einer niedrigen IAcc (Forkmann et al., 2016; Garfinkel et al., 2015). Auch in Hinblick auf zukünftige TMS- und tDCS-Studien ist eine größere Varianz der IAcc in der Stichprobenzusammensetzung

wünschenswert, um mögliche Interaktionen von TMS/tDCS-Effekten mit Ausprägungen der IAcc zu überprüfen.

Weiterhin sollte in Folgestudien ein einheitlicher Standard hinsichtlich Untersuchungsprotokollen zur Erfassung interozeptiver Variablen beschrieben werden, unter Berücksichtigung und Kontrolle sämtlicher möglicher konfundierender Variablen (unter anderem Alter, Fitness, BMI, Koffeinkonsum, Atemfrequenz, EKG-Amplituden, Herzraten) (Ainley et al., 2020; Petzschner et al., 2019). Zudem sollten zentrale Richtlinien hinsichtlich interozeptiver Begrifflichkeiten publiziert werden, welche die erheblichen Unterschiede hinsichtlich verwendeter Bezeichnungen für die verschiedenen Dimensionen in der interozeptiven Forschung minimieren könnten (Khalsa et al., 2018).

Aufbauend auf Ergebnissen von **Studie IV** sollten in Folgestudien insbesondere neuronale Netzwerke an der Schnittstelle von Interozeption und von Emotionen in Hinblick auf die perzeptuelle sowie die kognitiv-affektive Komponente der Körperschemastörung näher untersucht werden. Insbesondere sollte dabei die Annahme überprüft werden, in wieweit eine verstärkte Objektifizierung des Körpers mit beeinträchtigten interozeptiven und emotionalen Fähigkeiten einhergeht (Ainley & Tsakiris, 2013; Gaete & Fuchs, 2016; Herbert & Pollatos, 2019).

Hierbei ist vor allem von Interesse, welche Bedeutung das frontotemporale insuläre Netzwerk in Hinblick auf eine beeinträchtigte perzeptuelle und kognitiv-affektive Körperbildkomponente bei Essstörungen hat. Bisherige Studien, die vor allem die affektive Körperbildkomponente bei AN und BN untersuchten, gelangten zu inkonsistenten Befunden einer erhöhten (Friederich et al., 2010; Mohr et al., 2010, 2011; van den Eynde, Giampietro et al., 2013) oder aber einer verminderten insulären Aktivierung (Horndasch et al., 2020; Mohr et al., 2011; Sachdev et al., 2008) bei Betrachtung und bei emotionaler Bewertung von Körperbildern verschiedener Gewichtskategorien und erachteten hierbei die Insula von zentraler Bedeutung für Prozesse der Integration interozeptiver Körpersignale und der affektiven Evaluation (Mohr et al., 2011). Aufbauend auf **Studie IV** sollte jedoch vor allem auch die perzeptuelle Komponente des Körperbildes in Folgestudien näher erforscht werden. Eine neueste Studie von Horndasch et al. (2020) konnte bei AN eine reduzierte Aktivierung in

Gehirnregionen perzeptueller und evaluativer Funktionen sowie in der anterioren Insula während der Gewichtseinschätzung von Körperstimuli feststellen, was die Forschergruppe im Sinne einer beeinträchtigten Integration von Körperwahrnehmungsprozessen und (negativen) Emotionen interpretierte (Horndasch et al., 2020).

Aufbauend auf **Studie IV** bietet es sich somit in Folgestudien an, mit Hilfe von TMS und eines iTBS-Protokolls (N. Lang & Siebner, 2007) das frontoinsuläre Netzwerk zu stimulieren und dessen Effekte auf die Wahrnehmungsfähigkeit in interozeptiven Tests sowie auf die perzeptuelle und die affektive Einschätzung von Körperbildern zu untersuchen. Dies ist zunächst an einer Stichprobe gesunder Personen mit hoher Körperunzufriedenheit und mit hohem Schlankheitsstreben (Gao et al., 2011; Groves et al., 2017) vorstellbar und bei entsprechender Akzeptanz und Umsetzbarkeit seitens der Versuchspersonen wäre auch eine Untersuchung einer klinischen Stichprobe essgestörter Personen vorstellbar. Dies würde wiederum Schlussfolgerungen zu möglichen kausalen Zusammenhängen (Casula et al., 2013; Sack, 2006; Wagner et al., 2009) des interozeptiven Netzwerkes mit Körper- und mit Emotionsverarbeitungsprozessen bei Essstörungen erlauben.

Bereits in ersten Arbeiten war unter rTMS des linken PFC eine Hemmung von Craving-Symptomen bei gesunden Personen (Uher, Yoganathan et al., 2005) und bei bulimischen Essstörungen (van den Eynde et al., 2010) beobachtbar, wohingegen in einer weiteren Studie keine Verbesserungen der Binge-Purging-Symptomatik bei BN feststellbar waren (Walpoth et al., 2008). Auch eine klinische Einzelfallstudie zeigte bei rTMS des DMPFC eine schnelle Symptomverbesserung bei BN sowie eine vollständige Remission von Binge-Eating/Purging und der Depression, welche länger als zwei Monate nach Behandlungsende nachweisbar war (Downar et al., 2012). Auch bei AN war TMS über dem linken DLPFC mit einer reduzierten Symptomatik assoziiert (McClelland, Kekic, Bozhilova et al., 2016; van den Eynde, Guillaume et al., 2013). Eine erste Studie, die unter Verwendung einer H-Spule eine Tiefen-TMS-Stimulation der Insula bei chronifizierter AN vornahm, konnte zudem eine Reduktion der Zwangs-, Depressions- und der Angstsymptomatik feststellen (Knyahnytska et al., 2019).

Zudem ist in Folgestudien denkbar, das frontoinsuläre Netzwerk bei gesunden Personen mit Körperunzufriedenheit oder bei Personen mit einer Essstörung mit Hilfe von tDCS zu

stimulieren, mit der Idee, eine mögliche Verbesserung interozeptiver Fähigkeiten zu erreichen und mutmaßlich auch affektive Verarbeitungsprozesse von Körperstimuli zu verändern. Publizierte Arbeiten stimulierten vor allem frontale Areale, so war bei tDCS des rechten DLPFC ein vermindertes Craving bei der Binge-Eating-Störung (Burgess et al., 2016) beobachtbar und bei Stimulation des medialen PFC und des rechten extrastriaten Körperareals zeigten Essstörungspatientinnen eine geringere Präferenz für schmackhafte Nahrung, es war jedoch kein Effekt hinsichtlich der Verarbeitung von Körperbildern feststellbar (Mattavelli et al., 2019). Auch bei AN zeigte sich bei tDCS-Stimulation des linken DLPFC eine Verbesserung essstörungsspezifischer und depressiver Symptome, welche auch stabile Effekte im 1-Monats-Follow-up zeigte (Khedr et al., 2014; Strumila et al., 2019).

Unter Berücksichtigung von Limitationen aus **Studie IV** sollte in weiterführenden Studien mit Personen mit einer Essstörung vor allem eine höhere Stichprobenhomogenität hinsichtlich kontrollierbarer Variablen, wie z. B. Krankheitsdauer und therapeutischer Vorbehandlungen, angestrebt werden. Zudem sollten Bildersets verwendet werden, welche zuvor an Personen mit einer Essstörung validiert wurden und vor Beginn des Experimentes sollte der Zustand der aktuellen Sättigung überprüft werden. Weitere Ideen sind spezifische Paradigmen, die einen Selbstbezug von Körperstimuli erleichtern, wie z. B. Instruktionen, sich in die Stimuli hineinzuversetzen (Voges et al., 2018, 2019) oder aber die Nutzung von (gemorphten) Bildern des eigenen Körpers (Mohr et al., 2011).

Befunde von **Studie IV** deuten vor allem auf die Relevanz einer Berücksichtigung von sowohl der perzeptuellen als auch der kognitiv-affektiven Körperbildkomponente bei Essstörungen hin. In Folgestudien sollten verschiedene Therapieansätze an Personen mit einer Essstörung evaluiert werden hinsichtlich einer möglichen Verbesserung beider Körperbildkomponenten. Hierbei sollten neben klassischen Spiegelexpositionen, welche häufig die Körperunzufriedenheit erhöhen (Butler & Heimberg, 2020), weitere therapeutische Ansätze erprobt werden, wie beispielsweise die Nutzung von Apps (Rodgers et al., 2018) und von virtuellen Realitäten (Carvalho et al., 2017; Marco et al., 2013), sowie die Anwendung von körperorientierten Therapien (Probst et al., 2013; Probst & Diedens, 2017) oder von Power Posing (Miragall et al., 2018), welche jeweils mit Verbesserungen des beeinträchtigten Körpererlebens bei Essstörungen und bei Körperunzufriedenheit assoziiert waren. Auch

Therapieansätze zur Verbesserung interozeptiver Fähigkeiten sollten in Hinblick auf mögliche positive Effekte bezüglich der Körperschemastörung (Artoni et al., 2020; Riva et al., 2018) in weiteren Studien überprüft werden.

Zusammenfassend lieferte die vorliegende Promotionsarbeit relevante Befunde hinsichtlich neuronaler Substrate und Korrelate des Zusammenspiels der interozeptiven und der emotionalen Verarbeitung und legte diesbezüglich eine kausale Relevanz des frontoinsulären und des somatosensorischen Netzwerkes nahe. In zukünftigen Studien sollten neuronale Marker der interozeptiven Signalverarbeitung, wie beispielsweise das HEP (Gentsch et al., 2019; Schandry & Montoya, 1996), als mögliche Indikatoren einer erhöhten Psychopathologie näher erforscht werden und Neurostimulationsverfahren sollten hinsichtlich einer möglichen Verbesserung der interozeptiven und der emotionalen Wahrnehmung erprobt werden. Auch klinische Stichproben, wie z. B. Personen mit einer Essstörung, könnten von möglichen Diagnostik- und Behandlungsansätzen profitieren.

Ich möchte diese Arbeit mit zwei Zitaten der Psychologin und Neurowissenschaftlerin Lisa Feldman Barrett enden lassen, die in ihrer konstruktivistischen Emotionstheorie die hohe Relevanz interozeptiver Prozesse im Zusammenspiel mit der konstruierten Realität unseres Gehirns herausstellte und somit klassische Emotionstheorien revolutionierte (Barrett, 2017b):

> “You think that in everyday life, the things you see and hear influence what you feel, but it’s mostly the other way around: that what you feel alters your sight and hearing. Interoception in the moment is more influential to perception, and how you act, than the outside world is” (Barrett, 2017a, S.79).

> “An emotion is your brain’s creation of what your bodily sensations mean, in relation to what is going on around you in the world” (Barrett, 2017a, S.30).

Das erste Zitat weist auf die hohe Relevanz des interozeptiven Netzwerkes für unsere Wahrnehmung der Welt und für unser Handeln hin. Barrett (2017a) bezeichnet das interozeptive Netzwerk als eines der mächtigsten und bestvernetzten Areale, das internale Körpersensationen repräsentiert und hervorbringt, indem es Vorhersagen für all unsere Sinne sowie für unsere primären sensorischen Hirnareale trifft, die sich diesen unterordnen müssen. Barrett (2017a, b) rückt in ihrer Theorie von einer Funktionsweise des Gehirns gemäß einer

klassischen Reiz-Reaktions-Theorie ab und stellt in ihrem konstruktivistischen Ansatz das Gehirn vielmehr als Instanz dar, die basierend auf Lernerfahrungen, hocheffizient und kontinuierlich wahrscheinliche, verkörperte Simulationen der Welt generiert, was uns schnelle Anpassungs- und Handlungsoptionen ermöglicht. Dieses System ist sehr flexibel und kann immer wieder an neue Sinneserfahrungen angepasst werden (Barrett, 2017a, b).

Wie das zweite Zitat verdeutlicht, sieht Barrett (2017a, b) Emotionen ebenfalls als von unserem Gehirn aktiv konstruierte Konzepte, was Ansätzen klassischer Emotionstheorien einer passiven Reaktion auf sensorischen Input deutlich widerspricht. Gemäß Barrett (2017a, b) bildet das Gehirn emotionale Konzepte, die vergangene Erfahrungen mit sensorischem Input und mit spezifischen Situationen abspeichern. Erst anhand einer Voraktivierung solcher Konzepte durch das Gehirn kann auftretenden körperlichen Erfahrungen in Verbindung mit einem Ereignis Bedeutung zugewiesen werden, wobei dies in einer Emotion resultieren kann (Barrett, 2017a).

Auch die vorliegende Promotionsarbeit deutet im Sinne von Barrett (2017a, b) eindrucksvoll auf die hohe Relevanz top-down gesteuerter interozeptiver und emotionaler Prozesse hin, welche dem insulär-somatosensorischen Netzwerk zugeordnet werden können. Diese konnten mutmaßlich über TMS kausal inhibiert werden und offenbar nicht mehr adäquat an sensorische Inputquellen angepasst werden, worauf eine beeinträchtigte interozeptive als auch emotionale Verarbeitung hinwies. Auch untersuchte neuronale Marker, wie das HEP, die P2 und die Slow wave spiegelten womöglich die Ausprägung von Vorhersagefehlern im interozeptiven System wider.

Für die zukünftige Forschung ist meiner Ansicht nach wie von Barrett (2017a, b) angenommen, besonders zu berücksichtigen, dass Interozeption und Emotionen vor allem von unseren Erfahrungen abhängen, die in unserem Gehirn abgespeichert wurden. In Folgestudien ist es somit meiner Ansicht nach vor allem von Interesse, inwiefern entsprechende neuronale Netzwerke, die interozeptive und emotionale Repräsentationen beinhalten, durch Neurostimulationsverfahren top-down gesteuert moduliert werden können. Dies würde potenziell gewinnbringende Erkenntnisse für die praktische Anwendung erlauben. Möglicherweise könnten bei diversen klinischen Störungsbildern, wie z. B. bei Depressionen

und bei Essstörungen interozeptive und emotionale Prozesse bereits durch eine Stimulation und eine Voraktivierung interozeptiver Netzwerke mit Hilfe von TMS und tDCS verbessert werden. Dabei sollte stets auch die Interaktion mit bottom-up basierten sensorischen Inputprozessen berücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

Adan, A. & Serra-Grabulosa, J. M. (2010). Effects of caffeine and glucose, alone and combined, on cognitive performance. *Human psychopharmacology*, *25*(4), 310–317. https://doi.org/10.1002/hup.1115

Adeloye, A., Kattan, K. R. & Silverman, F. N. (1975). Thickness of the normal skull in the American Blacks and Whites. *American journal of physical anthropology*, *43*(1), 23–30. https://doi.org/10.1002/ajpa.1330430105

Adolfi, F., Couto, B., Richter, F., Decety, J., Lopez, J., Sigman, M., Manes, F. & Ibáñez, A. (2017). Convergence of interoception, emotion, and social cognition: A twofold fMRI meta-analysis and lesion approach. *Cortex*, *88*, 124–142. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.019

Ainley, V., Apps, M. A. J., Fotopoulou, A. & Tsakiris, M. (2016). 'Bodily precision': a predictive coding account of individual differences in interoceptive accuracy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0003

Ainley, V., Maister, L., Brokfeld, J., Farmer, H. & Tsakiris, M. (2013). More of myself: manipulating interoceptive awareness by heightened attention to bodily and narrative aspects of the self. *Consciousness and Cognition*, *22*(4), 1231–1238. https://doi.org/10.1016/j.concog.2013.08.004

Ainley, V., Maister, L. & Tsakiris, M. (2015). Heartfelt empathy? No association between interoceptive awareness, questionnaire measures of empathy, reading the mind in the eyes task or the director task. *Frontiers in Psychology*, *6*, 554. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00554

Ainley, V., Tajadura-Jiménez, A., Fotopoulou, A. & Tsakiris, M. (2012). Looking into myself: changes in interoceptive sensitivity during mirror self-observation. *Psychophysiology*, *49*(11), 1504–1508. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01468.x

Ainley, V. & Tsakiris, M. (2013). Body conscious? Interoceptive awareness, measured by heartbeat perception, is negatively correlated with self-objectification. *PLOS ONE*, *8*(2), e55568. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055568

Ainley, V., Tsakiris, M., Pollatos, O., Schulz, A. & Herbert, B. M. (2020). Comment on "Zamariola et al. (2018), Interoceptive Accuracy Scores are Problematic: Evidence from Simple Bivariate Correlations"-The empirical data base, the conceptual reasoning and the analysis behind this statement are misconceived and do not support the authors' conclusions. *Biological Psychology*, *152*, 107870. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107870

Albani, C., Blaser, G., Geyer, M., Schmutzer, G., Brähler, E., Bailer, H. & Grulke, N. (2005). Uberprüfung der Gütekriterien der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States" (POMS) in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe [The German short version of „Profile of Mood States" (POMS): psychometric evaluation in a representative sample]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, *55*(7), 324–330. https://doi.org/10.1055/s-2004-834727

Albertson, E. R., Neff, K. D. & Dill-Shackleford, K. E. (2015). Self-Compassion and Body Dissatisfaction in Women: A Randomized Controlled Trial of a Brief Meditation Intervention. *Mindfulness*, *6*(3), 444–454. https://doi.org/10.1007/s12671-014-0277-3

Alleva, J., Jansen, A., Martijn, C., Schepers, J. & Nederkoorn, C. (2013). Get your own mirror. Investigating how strict eating disordered women are in judging the bodies of other eating disordered women. *Appetite*, *68*, 98–104. https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.04.015

Ardizzi, M., Ambrosecchia, M., Buratta, L., Ferri, F., Peciccia, M., Donnari, S., Mazzeschi, C. & Gallese, V. (2016). Interoception and Positive Symptoms in Schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 379. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00379

Artoni, P., Chierici, M. L., Arnone, F., Cigarini, C., Bernardis, E. de, Galeazzi, G. M., Minneci, D. G., Scita, F., Turrini, G., Bernardis, M. de & Pingani, L. (2020). Body perception treatment, a possible way to treat body image disturbance in eating disorders: a case-control efficacy study. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity.* Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s40519-020-00875-x

Avery, J. A., Drevets, W. C., Moseman, S. E., Bodurka, J., Barcalow, J. C. & Simmons, W. K. (2014). Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biological Psychiatry*, *76*(3), 258–266. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.027

Avery, J. A., Gotts, S. J., Kerr, K. L., Burrows, K., Ingeholm, J. E., Bodurka, J., Martin, A. & Simmons, W. K. (2017). Convergent gustatory and viscerosensory processing in the human dorsal mid-insula. *Human brain mapping*, *38*(4), 2150–2164. https://doi.org/10.1002/hbm.23510

Avery, J. A., Kerr, K. L., Ingeholm, J. E., Burrows, K., Bodurka, J. & Simmons, W. K. (2015). A common gustatory and interoceptive representation in the human mid-insula. *Human brain mapping*, *36*(8), 2996–3006. https://doi.org/10.1002/hbm.22823

Awiszus, F. & Feistner, H. (2007). Kortikale Reizschwelle. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 149–158). Springer Medizin Verlag.

Aziz, Q., Thompson, D. G., Ng, V. W. K., Hamdy, S., Sarkar, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Hobson, A., Tracey, I., Gregory, L., Simmons, A. & Williams, S. C. R. (2000). Cortical Processing of Human Somatic and Visceral Sensation. *Journal of Neuroscience*, *20*(7), 2657–2663. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-07-02657.2000

Babo-Rebelo, M., Buot, A. & Tallon-Baudry, C. (2019). Neural responses to heartbeats distinguish self from other during imagination. *NeuroImage*, *191*, 10–20. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.012

Babo-Rebelo, M. & Tallon-Baudry, C. (2019). Interoceptive signals, brain dynamics, and subjectivity. In M. Tsakiris & H. de Preester (Hrsg.), *The Interoceptive Mind: From Homeostasis to Awareness* (S. 46–62). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/oso/9780198811930.003.0003

Badoud, D. & Tsakiris, M. (2017). From the body's viscera to the body's image: Is there a link between interoception and body image concerns? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *77*, 237–246. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.017

Balconi, M., Bortolotti, A. & Gonzaga, L. (2011). Emotional face recognition, EMG response, and medial prefrontal activity in empathic behaviour. *Neuroscience research*, *71*(3), 251–259. https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.07.1833

Balconi, M. & Canavesio, Y. (2013). High-frequency rTMS improves facial mimicry and detection responses in an empathic emotional task. *Neuroscience*, *236*, 12–20. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.059

Balconi, M. & Ferrari, C. (2012a). Emotional memory retrieval. rTMS stimulation on left DLPFC increases the positive memories. *Brain imaging and behavior*, *6*(3), 454–461. https://doi.org/10.1007/s11682-012-9163-6

Balconi, M. & Ferrari, C. (2012b). rTMS stimulation on left DLPFC affects emotional cue retrieval as a function of anxiety level and gender. *Depression and Anxiety*, *29*(11), 976–982. https://doi.org/10.1002/da.21968

Balconi, M. & Ferrari, C. (2013). Repeated transcranial magnetic stimulation on dorsolateral prefrontal cortex improves performance in emotional memory retrieval as a function of level of anxiety and stimulus valence. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *67*(4), 210–218. https://doi.org/10.1111/pcn.12041

Baluch, B., Furnham, A. & Huszcza, A. (1997). Perception of body shapes by anorexics and mature and teenage females. *Journal of Clinical Psychology*, *53*(2), 167–175. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4679(199702)53:2<167::AID-JCLP10>3.0.CO;2-I

Banzett, R. B., Mulnier, H. E., Murphy, K., Rosen, S. D., Wise, R. J. & Adams, L. (2000). Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport*, *11*(10), 2117–2120. https://doi.org/10.1097/00001756-200007140-00012

Baranauskas, M., Grabauskaitė, A. & Griškova-Bulanova, I. (2017). Brain responses and self-reported indices of interoception: Heartbeat evoked potentials are inversely associated with worrying about body sensations. *Physiology & Behavior*, *180*, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.07.032

Bar-Haim, Y., Lamy, D. & Glickman, S. (2005). Attentional bias in anxiety: a behavioral and ERP study. *Brain and cognition*, *59*(1), 11–22. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.03.005

Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J. & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological bulletin*, *133*(1), 1–24. https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1

Barrett, L. F. (2017a). *How emotions are made: The secret life of the brain*. Houghton Mifflin Harcourt.

Barrett, L. F. (2017b). The theory of constructed emotion: an active inference account of interoception and categorization. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *12*(1), 1–23. https://doi.org/10.1093/scan/nsw154

Barrett, L. F., Quigley, K. S., Bliss-Moreau, E. & Aronson, K. R. (2004). Interoceptive sensitivity and self-reports of emotional experience. *Journal of Personality and Social Psychology*, *87*(5), 684–697. https://doi.org/10.1037/0022-3514.87.5.684

Barrett, L. F., Quigley, K. S. & Hamilton, P. (2016). An active inference theory of allostasis and interoception in depression. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0011

Barrett, L. F. & Simmons, W. K. (2015). Interoceptive predictions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(7), 419–429. https://doi.org/10.1038/nrn3950

Barsky, A. J., Peekna, H. M. & Borus, J. F. (2001). Somatic symptom reporting in women and men. *Journal of General Internal Medicine*, *16*(4), 266–275. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016004266.x

Baudewig, J. & Bestmann, S. (2007). Transkranielle Magnetstimulation und funktionelle Magnetresonanztomografie. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 368–375). Springer Medizin Verlag.

Bauer, A., Schneider, S., Waldorf, M., Braks, K., Huber, T. J., Adolph, D. & Vocks, S. (2017). Selective Visual Attention Towards Oneself and Associated State Body Satisfaction: an Eye-Tracking Study in Adolescents with Different Types of Eating Disorders. *Journal of abnormal child psychology*, *45*(8), 1647–1661. https://doi.org/10.1007/s10802-017-0263-z

Bauernfeind, A. L., Sousa, A. A. de, Avasthi, T., Dobson, S. D., Raghanti, M. A., Lewandowski, A. H., Zilles, K., Semendeferi, K., Allman, J. M., Craig, A. D., Hof, P. R. & Sherwood, C. C. (2013). A volumetric comparison of the insular cortex and its subregions in primates. *Journal of human evolution*, *64*(4), 263–279. https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2012.12.003

Baumert, M., Pamula, Y., Kohler, M., Martin, J., Kennedy, D., Nalivaiko, E. & Immanuel, S. A. (2015). Effect of respiration on heartbeat-evoked potentials during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Sleep medicine*, *16*(5), 665–667. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.02.528

Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and cognition*, *55*(1), 30–40. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2003.04.001

Bechara, A. & Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, *52*(2), 336–372. https://doi.org/10.1016/j.geb.2004.06.010

Bechara, A., Damasio, H. & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 295–307. https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H. & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1-3), 7–15. https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3

Bechara, A. & Naqvi, N. (2004). Listening to your heart: interoceptive awareness as a gateway to feeling. *Nature Neuroscience*, *7*(2), 102–103. https://doi.org/10.1038/nn0204-102

Beglinger, C. & Degen, L. (2006). Gastrointestinal satiety signals in humans—physiologic roles for GLP-1 and PYY? *Physiology & Behavior*, *89*(4), 460–464. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.048

Benninghoven, D., Jürgens, E., Mohr, A., Heberlein, I., Kunzendorf, S. & Jantschek, G. (2006). Different changes of body-images in patients with anorexia or bulimia nervosa during inpatient psychosomatic treatment. *European Eating Disorders Review*, *14*(2), 88–96. https://doi.org/10.1002/erv.670

Berk, L., Stewart, J. L., May, A. C., Wiers, R. W., Davenport, P. W., Paulus, M. P. & Tapert, S. F. (2015). Under pressure: adolescent substance users show exaggerated neural processing of aversive interoceptive stimuli. *Addiction*, *110*(12), 2025–2036. https://doi.org/10.1111/add.13090

Berlucchi, G. & Aglioti, S. M. (2010). The body in the brain revisited. *Experimental brain research*, *200*(1), 25–35. https://doi.org/10.1007/s00221-009-1970-7

Berntson, G. G., Gianaros, P. J. & Tsakiris, M. (2019). Interoception and the autonomic nervous system: Bottom-up meets top-down. In M. Tsakiris & H. de Preester (Hrsg.), *The Interoceptive Mind* (Bd. 1, S. 3–26). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/oso/9780198811930.003.0001

Berridge, K. C. (2003). Comparing the Emotional Brains of Humans and other Animals. In R. J. Davidson, K. R. Scherer & H. H. Goldsmith (Hrsg.), *Handbook of Affective Sciences* (S. 25–51). Oxford University Press.

Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2006). *Biologische Psychologie* (6. Aufl.). Springer Medizin Verlag.

Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2010). *Biologische Psychologie* (7. Aufl.). Springer Medizin Verlag.

Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2010). Blut, Herz und Kreislauf. In N. Birbaumer & R. F. Schmidt, *Biologische Psychologie* (7. Aufl., S. 183-210). Springer Medizin Verlag. https://doi.org/10.1007/978-3-540-95938-0_10

Blechert, J., Ansorge, U., Beckmann, S. & Tuschen-Caffier, B. (2011). The undue influence of shape and weight on self-evaluation in anorexia nervosa, bulimia nervosa and restrained eaters: a combined ERP and behavioral study. *Psychological Medicine*, *41*(1), 185–194. https://doi.org/10.1017/S0033291710000395

Blechert, J., Ansorge, U. & Tuschen-Caffier, B. (2010). A body-related dot-probe task reveals distinct attentional patterns for bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Journal of Abnormal Psychology*, *119*(3), 575–585. https://doi.org/10.1037/a0019531

Blechert, J., Feige, B., Hajcak, G. & Tuschen-Caffier, B. (2010). To eat or not to eat? Availability of food modulates the electrocortical response to food pictures in restrained eaters. *Appetite*, *54*(2), 262–268. https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.11.007

Blechert, J., Meule, A., Busch, N. A. & Ohla, K. (2014). Food-pics: an image database for experimental research on eating and appetite. *Frontiers in Psychology*, *5*, 617. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00617

Blechert, J., Nickert, T., Caffier, D. & Tuschen-Caffier, B. (2009). Social comparison and its relation to body dissatisfaction in bulimia nervosa: evidence from eye movements. *Psychosomatic Medicine*, *71*(8), 907–912. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181b4434d

Bornemann, B. & Mehling, W. E. (2012, Dezember). *Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness(MAIA)*. Abruf am 18. November 2019 von https://osher.ucsf.edu/sites/osher.ucsf.edu/files/inline-files/MAIAGerman.pdf

Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. Auflage). Springer Medizin Verlag.

Bradley, M. M. & Lang, P. J. (2007a). *The international affective digitized sounds (IADS-2): Affective ratings of sounds and instruction manual*. Technical Report B-3.

Bradley, M. M. & Lang, P. J. (2007b). The International Affective Picture System (IAPS) in the Study of Emotion and Attention. In J. A. Coan & J. J. B. Allen (Hrsg.), *Handbook of Emotion Elicitation and Assessment* (S. 29–46). Oxford University Press.

Brener, J. & Kluvitse, C. (1988). Heartbeat Detection: Judgments of the Simultaneity of External Stimuli and Heartbeats. *Psychophysiology*, *25*(5), 554–561. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1988.tb01891.x

Brener, J., Liu, X. & Ring, C. (1993). A method of constant stimuli for examining heartbeat detection: comparison with the Brener-Kluvitse and Whitehead methods. *Psychophysiology*, *30*(6), 657–665. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb02091.x

Brener, J. & Ring, C. (2016). Towards a psychophysics of interoceptive processes: the measurement of heartbeat detection. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0015

Brewer, R., Cook, R. & Bird, G. (2016). Alexithymia: a general deficit of interoception. *Royal Society open science*, *3*(10), 150664. https://doi.org/10.1098/rsos.150664

Brooks, J. C. W., Nurmikko, T. J., Bimson, W. E., Singh, K. D. & Roberts, N. (2002). fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *NeuroImage*, *15*(2), 293–301. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0974

Brooks, J. C. W., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A. D. & Tracey, I. (2005). Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *NeuroImage*, *27*(1), 201–209. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.041

Brooks, S. K., Prince, A., Stahl, D., Campbell, I. C. & Treasure, J. (2011). A systematic review and meta-analysis of cognitive bias to food stimuli in people with disordered eating behaviour. *Clinical Psychology Review*, *31*(1), 37–51. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.006

Brown, H., Adams, R. A., Parees, I., Edwards, M. & Friston, K. J. (2013). Active inference, sensory attenuation and illusions. *Cognitive processing*, *14*(4), 411–427. https://doi.org/10.1007/s10339-013-0571-3

Bruch, H. (1962). Perceptual and Conceptual Disturbances in Anorexia Nervosa. *Psychosomatic Medicine*, *24*(2), 187–194. https://doi.org/10.1097/00006842-196203000-00009

Bühner, M. & Ziegler, M. (2009). *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. Pearson Studium.

Buodo, G., Sarlo, M., Codispoti, M. & Palomba, D. (2006). Event-related potentials and visual avoidance in blood phobics: is there any attentional bias? *Depression and Anxiety*, *23*(5), 304–311. https://doi.org/10.1002/da.20172

Burgess, E. E., Sylvester, M. D., Morse, K. E., Amthor, F. R., Mrug, S., Lokken, K. L., Osborn, M. K., Soleymani, T. & Boggiano, M. M. (2016). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, *49*(10), 930–936. https://doi.org/10.1002/eat.22554

Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215–222. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2

Butler, R. M. & Heimberg, R. G. (2020). Exposure therapy for eating disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, *78*, 101851. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101851

Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., Wu, J. & McGaugh, J. L. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(15), 8016–8021. https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.8016

Calder, A. J. (1996). Facial Emotion Recognition after Bilateral Amygdala Damage: Differentially Severe Impairment of Fear. *Cognitive Neuropsychology*, *13*(5), 699–745. https://doi.org/10.1080/026432996381890

Cameron, O. G. (2001). Interoception: The Inside Story—A Model for Psychosomatic Processes. *Psychosomatic Medicine*, *63*(5), 697–710. https://doi.org/10.1097/00006842-200109000-00001

Cameron, O. G. (2002). *Visceral sensory neuroscience: Interoception*. Oxford University Press.

Cameron, O. G. & Minoshima, S. (2002). Regional brain activation due to pharmacologically induced adrenergic interoceptive stimulation in humans. *Psychosomatic Medicine*, *64*(6), 851–861. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000038939.33335.32

Campanella, S., Gaspard, C., Debatisse, D., Bruyer, R., Crommelinck, M. & Guerit, J.-M. (2002). Discrimination of emotional facial expressions in a visual oddball task: an ERP study. *Biological Psychology*, *59*(3), 171–186. https://doi.org/10.1016/S0301-0511(02)00005-4

Canales-Johnson, A., Silva, C., Huepe, D., Rivera-Rei, Á., Noreika, V., Garcia, M. d. C., Silva, W., Ciraolo, C., Vaucheret, E., Sedeño, L., Couto, B., Kargieman, L., Baglivo, F., Sigman, M., Chennu, S., Ibáñez, A., Rodríguez, E. & Bekinschtein, T. A. (2015). Auditory Feedback Differentially Modulates Behavioral and Neural Markers of Objective and Subjective Performance When Tapping to Your Heartbeat. *Cerebral Cortex*, *25*(11), 4490–4503. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv076

Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. W.W. Norton & Company.

Carney, D. R., Cuddy, A. J. C. & Yap, A. J. (2010). Power posing: brief nonverbal displays affect neuroendocrine levels and risk tolerance. *Psychological Science*, *21*(10), 1363–1368. https://doi.org/10.1177/0956797610383437

Carretié, L., Hinojosa, J. A., Martín-Loeches, M., Mercado, F. & Tapia, M. (2004). Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Human brain mapping*, *22*(4), 290–299. https://doi.org/10.1002/hbm.20037

Carretié, L., Mercado, F., Tapia, M. & Hinojosa, J. A. (2001). Emotion, attention, and the 'negativity bias', studied through event-related potentials. *International Journal of Psychophysiology*, *41*(1), 75–85. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00195-1

Carvalho, M. R. de, Dias, T. R. d. S., Duchesne, M., Nardi, A. E. & Appolinario, J. C. (2017). Virtual Reality as a Promising Strategy in the Assessment and Treatment of Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder: A Systematic Review. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, *7*(3). https://doi.org/10.3390/bs7030043

Caseras, X., Murphy, K., Mataix-Cols, D., López-Solà, M., Soriano-Mas, C., Ortriz, H., Pujol, J. & Torrubia, R. (2013). Anatomical and functional overlap within the insula and anterior cingulate cortex during interoception and phobic symptom provocation. *Human brain mapping*, *34*(5), 1220–1229. https://doi.org/10.1002/hbm.21503

Cash, T. F. & Deagle, E. A. (1997). The nature and extent of body-image disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, *22*(2), 107–126. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199709)22:2<107::AID-EAT1>3.0.CO;2-J

Casula, E. P., Tarantino, V., Basso, D. & Bisiacchi, P. (2013). Transcranial Magnetic Stimulation and Neuroimaging Coregistration. In K. N. Fountas (Hrsg.), *Novel Frontiers of Advanced Neuroimaging* (S. 141–172). InTech.

Ceunen, E., van Diest, I. & Vlaeyen, J. W. S. (2013). Accuracy and awareness of perception: related, yet distinct (commentary on Herbert et al., 2012). *Biological Psychology*, *92*(2), 426–427. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.09.012

Ceunen, E., Vlaeyen, J. W. S. & van Diest, I. (2016). On the Origin of Interoception. *Frontiers in Psychology*, *7*, 743. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00743

Chan, P.-Y. S. & Davenport, P. W. (2008). Respiratory-related evoked potential measures of respiratory sensory gating. *Journal of applied physiology*, *105*(4), 1106–1113. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90722.2008

Chong, J. S. X., Ng, G. J. P., Lee, S. C. & Zhou, J. (2017). Salience network connectivity in the insula is associated with individual differences in interoceptive accuracy. *Brain Structure & Function*, *222*(4), 1635–1644. https://doi.org/10.1007/s00429-016-1297-7

Clark, A. (2016). *Surfing Uncertainty: Prediction, Action, and the Embodied Mind*. Oxford University Press.

Clark, D. M., Salkovskis, P. M., Öst, L.-G., Breitholtz, E., Koehler, K. A., Westling, B. E., Jeavons, A. & Gelder, M. (1997). Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *65*(2), 203–213. https://doi.org/10.1037/0022-006X.65.2.203

Clark, L., Cools, R. & Robbins, T. W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision-making and reversal learning. *Brain and cognition*, *55*(1), 41–53. https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00284-7

Claudino, A. M., van den Eynde, F., Stahl, D., Dew, T., Andiappan, M., Kalthoff, J., Schmidt, U. & Campbell, I. C. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychological Medicine*, *41*(6), 1329–1336. https://doi.org/10.1017/S0033291710001881

Cochran, W. T., Cooley, J. W., Favin, D. L., Helms, H. D., Kaenel, R. A., Lang, W. W., Maling, G. C., Nelson, D. E., Rader, C. M. & Welch, P. D. (1967). What is the fast Fourier transform? *Proceedings of the IEEE*, *55*(10), 1664–1674. https://doi.org/10.1109/PROC.1967.5957

Coen, S. J., Gregory, L. J., Yágüez, L., Amaro, E., Brammer, M., Williams, S. C. R. & Aziz, Q. (2007). Reproducibility of human brain activity evoked by esophageal stimulation using functional magnetic resonance imaging. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, *293*(1), G188-97. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00461.2006

Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catalá, M. D. & Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, *389*(6647), 180–183. https://doi.org/10.1038/38278

Coll, M.-P., Penton, T. & Hobson, H. (2017). Important methodological issues regarding the use of transcranial magnetic stimulation to investigate interoceptive processing: a Comment on Pollatos et al. (2016). *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *372*(1721). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0506

Comerchero, M. D. & Polich, J. (1999). P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clinical Neurophysiology*, *110*(1), 24–30. https://doi.org/10.1016/S0168-5597(98)00033-1

Conroy, M. A. & Polich, J. (2007). Affective valence and P300 when stimulus arousal level is controlled. *Cognition & Emotion*, *21*(4), 891–901. https://doi.org/10.1080/02699930600926752

Corneille, O., Desmedt, O., Zamariola, G., Luminet, O. & Maurage, P. (2020). A heartfelt response to Zimprich et al. (2020), and Ainley et al. (2020)'s commentaries: Acknowledging issues with the HCT would benefit interoception research. *Biological Psychology*, *152*, 107869. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107869

Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G. & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, *60*(8), 837–844. https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.837

Courchesne, E. (1977). Event-related brain potentials: comparison between children and adults. *Science (New York, N.Y.)*, *197*(4303), 589–592. https://doi.org/10.1126/science.877575

Courchesne, E. (1978). Neurophysiological correlates of cognitive development: Changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *45*(4), 468–482. https://doi.org/10.1016/0013-4694(78)90291-2

Couto, B., Adolfi, F., Sedeño, L., Salles, A., Canales-Johnson, A., Alvarez-Abut, P., Garcia-Cordero, I., Pietto, M., Bekinschtein, T., Sigman, M., Manes, F. & Ibanez, A. (2015). Disentangling interoception: insights from focal strokes affecting the perception of external and internal milieus. *Frontiers in Psychology*, *6*, 503. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00503

Couto, B., Adolfi, F., Velasquez, M., Mesow, M., Feinstein, J., Canales-Johnson, A., Mikulan, E., Martínez-Pernía, D., Bekinschtein, T., Sigman, M., Manes, F. & Ibanez, A. (2015). Heart evoked potential triggers brain responses to natural affective scenes: A preliminary study. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, *193*, 132–137. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2015.06.006

Couto, B., Salles, A., Sedeño, L., Peradejordi, M., Barttfeld, P., Canales-Johnson, A., Dos Santos, Y. V., Huepe, D., Bekinschtein, T., Sigman, M., Favaloro, R., Manes, F. & Ibanez, A. (2014). The man who feels two hearts: the different pathways of interoception. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(9), 1253–1260. https://doi.org/10.1093/scan/nst108

Cowdrey, F. A., Park, R. J., Harmer, C. J. & McCabe, C. (2011). Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, *70*(8), 736–743. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.028

Cox, A. E., Ullrich-French, S., Howe, H. S. & Cole, A. N. (2017). A pilot yoga physical education curriculum to promote positive body image. *Body Image*, *23*, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2017.07.007

Craig, A. D. (1995). Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and the monkey. *The Journal of comparative neurology*, *361*(2), 225–248. https://doi.org/10.1002/cne.903610204

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(8), 655–666. https://doi.org/10.1038/nrn894

Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(4), 500–505. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00090-4

Craig, A. D. (2008). Interoception and Emotion: A Neuroanatomical Perspective. In Lewis, M., Haviland-Jones, J. M., Feldmann Barrett, L. (Hrsg.), *Handbook of Emotions* (S. 272–290). The Guilford Press.

Craig, A. D. (2009). How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(1), 59–70. https://doi.org/10.1038/nrn2555

Craig, A. D. (2015). *How do you feel? An interoceptive moment with your neurobiological self*. Princeton University Press.

Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D. & Reiman, E. M. (2000). Thermosensory activation of insular cortex. *Nature Neuroscience*, *3*(2), 184–190. https://doi.org/10.1038/72131

Critchley, H. D. & Garfinkel, S. N. (2017). Interoception and emotion. *Current opinion in psychology*, *17*, 7–14. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.04.020

Critchley, H. D., Mathias, C. J. & Dolan, R. J. (2001). Neuroanatomical basis for first- and second-order representations of bodily states. *Nature Neuroscience*, *4*(2), 207–212. https://doi.org/10.1038/84048

Critchley, H. D., Mathias, C. J. & Dolan, R. J. (2002). Fear Conditioning in Humans. *Neuron*, *33*(4), 653–663. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00588-3

Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A. & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, *7*(2), 189–195. https://doi.org/10.1038/nn1176

Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N. & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, *52*(2), 95–111. https://doi.org/10.1016/S0301-0511(99)00044-7

Dahme, B., Richter, R. & Mass, R. (1996). Interoception of respiratory resistance in asthmatic patients. *Biological Psychology*, *42*(1-2), 215–229. https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05156-2

Dalgleish, T. (2004). The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(7), 583–589. https://doi.org/10.1038/nrn1432

Damasio, A. R. (1994). *Descartes' error. Emotion, reason and the human brain*. Putman.

Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *351*(1346), 1413–1420. https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0125

Damasio, A. R. (1998). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research Reviews*, *26*(2-3), 83–86. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00064-7

Damasio, A. R. (2000). *The feeling of What Happens: Body, Emotion and the Making of Consciousness*. Vintage.

Damasio, A. R. (2017). *Im Anfang war das Gefühl: Der biologische Ursprung menschlicher Kultur*. Siedler Verlag.

Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J. & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, *3*(10), 1049–1056. https://doi.org/10.1038/79871

Daubenmier, J., Sze, J., Kerr, C. E., Kemeny, M. E. & Mehling, W. (2013). Follow your breath: respiratory interoceptive accuracy in experienced meditators. *Psychophysiology*, *50*(8), 777–789. https://doi.org/10.1111/psyp.12057

Davenport, P. W., Chan, P.-Y. S., Zhang, W. & Chou, Y.-L. (2007). Detection threshold for inspiratory resistive loads and respiratory-related evoked potentials. *Journal of applied physiology*, *102*(1), 276–285. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01436.2005

Davidson, R. J. & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(1), 11–21. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01265-0

Davidson, R. J., Lewis, D. A., Alloy, L. B., Amaral, D. G., Bush, G., Cohen, J. D., Drevets, W. C., Farah, M. J., Kagan, J., McClelland, J. L., Nolen-Hoeksema, S. & Peterson, B. S. (2002). Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biological Psychiatry*, *52*(6), 478–502. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01458-0

Day, J. J. & Carelli, R. M. (2007). The nucleus accumbens and Pavlovian reward learning. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, *13*(2), 148–159. https://doi.org/10.1177/1073858406295854

Delgado-Rico, E., Soriano-Mas, C., Verdejo-Román, J., Río-Valle, J. S. & Verdejo-García, A. (2013). Decreased insular and increased midbrain activations during decision-making under risk in adolescents with excess weight. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *21*(8), 1662–1668. https://doi.org/10.1002/oby.20375

Delplanque, S., Lavoie, M. E., Hot, P., Silvert, L. & Sequeira, H. (2004). Modulation of cognitive processing by emotional valence studied through event-related potentials in humans. *Neuroscience letters*, *356*(1), 1–4. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.10.014

Delplanque, S., Silvert, L., Hot, P., Rigoulot, S. & Sequeira, H. (2006). Arousal and valence effects on event-related P3a and P3b during emotional categorization. *International Journal of Psychophysiology*, *60*(3), 315–322. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.06.006

Derbyshire, S. (2003). A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation. *The American Journal of Gastroenterology*, *98*(1), 12–20. https://doi.org/10.1016/S0002-9270(02)05836-7

Descartes, R. (1998). *Discourse on method: Discourse on the Method for Conducting One's Reason Well and for Seeking Truth in the Sciences* (3d edition). Hackett Publishing Company.

Descartes, R. (2003). *Discourse on Method and Meditations*. Dover Philosophical Classics.

Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. H. (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien* (10. Auflage, unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015). Hogrefe Verlag.

Dinkel, A., Berth, H., Exner, C., Rief, W. & Balck, F. (2005). Deutsche Adaptation der Restraint Scale zur Erfassung gezügelten Essverhaltens. *Diagnostica*, *51*(2), 67–74. https://doi.org/10.1026/0012-1924.51.2.67

Dirlich, G., Dietl, T., Vogl, L. & Strian, F. (1998). Topography and morphology of heart action-related EEG potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *108*(3), 299–305. https://doi.org/10.1016/S0168-5597(98)00003-3

Dirlich, G., Vogl, L., Plaschke, M. & Strian, F. (1997). Cardiac field effects on the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *102*(4), 307–315. https://doi.org/10.1016/S0013-4694(96)96506-2

Dobson, K. S. & Dozois, D. J. A. (2004). Attentional biases in eating disorders: a meta-analytic review of Stroop performance. *Clinical Psychology Review*, *23*(8), 1001–1022. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2003.09.004

Dodin, V. & Nandrino, J.-L. (2003). Cognitive processing of anorexic patients in recognition tasks: an event-related potentials study. *International Journal of Eating Disorders*, *33*(3), 299–307. https://doi.org/10.1002/eat.10145

Downar, J., Blumberger, D. M. & Daskalakis, Z. J. (2016). The Neural Crossroads of Psychiatric Illness: An Emerging Target for Brain Stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(2), 107–120. https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.007

Downar, J., Sankar, A., Giacobbe, P., Woodside, B. & Colton, P. (2012). Unanticipated Rapid Remission of Refractory Bulimia Nervosa, during High-Dose Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex: A Case Report. *Frontiers in Psychiatry*, *3*, 30. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00030

Duecker, F. & Sack, A. T. (2015). Rethinking the role of sham TMS. *Frontiers in Psychology*, *6*, 210. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00210

Dunlop, K., Woodside, B., Lam, E., Olmsted, M., Colton, P., Giacobbe, P. & Downar, J. (2015). Increases in frontostriatal connectivity are associated with response to dorsomedial repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory binge/purge behaviors. *NeuroImage. Clinical*, *8*, 611–618. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.06.008

Dunn, B. D., Galton, H. C., Morgan, R., Evans, D., Oliver, C., Meyer, M., Cusack, R., Lawrence, A. D. & Dalgleish, T. (2010). Listening to your heart. How interoception shapes emotion experience and intuitive decision making. *Psychological Science*, *21*(12), 1835–1844. https://doi.org/10.1177/0956797610389191

Eccles, J. A., Garfinkel, S. N., Harrison, N. A., Ward, J., Taylor, R. E., Bewley, A. P. & Critchley, H. D. (2015). Sensations of skin infestation linked to abnormal frontolimbic brain reactivity and differences in self-representation. *Neuropsychologia*, *77*, 90–96. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.08.006

Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M. & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*, *74*, 266–275. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.042

Edwards, M. J., Adams, R. A., Brown, H., Pareés, I. & Friston, K. J. (2012). A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain*, *135*(Pt 11), 3495–3512. https://doi.org/10.1093/brain/aws129

Eggart, M., Lange, A., Binser, M. J., Queri, S. & Müller-Oerlinghausen, B. (2019). Major Depressive Disorder Is Associated with Impaired Interoceptive Accuracy: A Systematic Review. *Brain sciences*, *9*(6). https://doi.org/10.3390/brainsci9060131

Ehlers, A. (1993). Interoception and panic disorder. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, *15*(1), 3–21. https://doi.org/10.1016/0146-6402(93)90001-I

Ehlers, A. & Breuer, P. (1992). Increased cardiac awareness in panic disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *101*(3), 371–382. https://doi.org/10.1037/0021-843X.101.3.371

Eldar, S., Yankelevitch, R., Lamy, D. & Bar-Haim, Y. (2010). Enhanced neural reactivity and selective attention to threat in anxiety. *Biological Psychology*, *85*(2), 252–257. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.07.010

Eley, T. C., Gregory, A. M., Clark, D. M. & Ehlers, A. (2007). Feeling anxious: a twin study of panic/somatic ratings, anxiety sensitivity and heartbeat perception in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *48*(12), 1184–1191. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01838.x

Eley, T. C., Stirling, L., Ehlers, A., Gregory, A. M. & Clark, D. M. (2004). Heart-beat perception, panic/somatic symptoms and anxiety sensitivity in children. *Behaviour Research and Therapy*, *42*(4), 439–448. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00152-9

Emanuelsen, L., Drew, R. & Köteles, F. (2015). Interoceptive sensitivity, body image dissatisfaction, and body awareness in healthy individuals. *Scandinavian Journal of Psychology*, *56*(2), 167–174. https://doi.org/10.1111/sjop.12183

Ernst, J., Böker, H., Hättenschwiler, J., Schüpbach, D., Northoff, G., Seifritz, E. & Grimm, S. (2014). The association of interoceptive awareness and alexithymia with neurotransmitter concentrations in insula and anterior cingulate. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(6), 857–863. https://doi.org/10.1093/scan/nst058

Ernst, J., Northoff, G., Böker, H., Seifritz, E. & Grimm, S. (2013). Interoceptive awareness enhances neural activity during empathy. *Human brain mapping*, *34*(7), 1615–1624. https://doi.org/10.1002/hbm.22014

Eshkevari, E., Rieger, E., Longo, M. R., Haggard, P. & Treasure, J. (2014). Persistent body image disturbance following recovery from eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, *47*(4), 400–409. https://doi.org/10.1002/eat.22219

Evans, K. C., Banzett, R. B., Adams, L., McKay, L., Frackowiak, R. S. J. & Corfield, D. R. (2002). BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *Journal of neurophysiology*, *88*(3), 1500–1511. https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.3.1500

Farb, N. A. S., Daubenmier, J., Price, C. J., Gard, T., Kerr, C., Dunn, B. D., Klein, A. C., Paulus, M. P. & Mehling, W. E. (2015). Interoception, contemplative practice, and health. *Frontiers in Psychology*, *6.* https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00763

Farb, N. A. S., Segal, Z. V. & Anderson, A. K. (2013). Attentional modulation of primary interoceptive and exteroceptive cortices. *Cerebral Cortex*, *23*(1), 114–126. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr385

Faull, O. K., Jenkinson, M., Ezra, M. & Pattinson, K. T. (2016). Conditioned respiratory threat in the subdivisions of the human periaqueductal gray. *eLife*, *5*. https://doi.org/10.7554/eLife.12047

Feinberg, I. & Campbell, I. G. (2010). Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization. *Brain and cognition*, *72*(1), 56–65. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.09.008

Felleman, D. J. & van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, *1*(1), 1–47. https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.1

Ferbert, A. (2007). Motorisch evozierte Potenziale der axialen und proximalen Muskeln. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 109–117). Springer Medizin Verlag.

Ferentzi, E., Bogdány, T., Szabolcs, Z., Csala, B., Horváth, Á. & Köteles, F. (2018). Multichannel Investigation of Interoception: Sensitivity Is Not a Generalizable Feature. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 223. https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00223

Ferentzi, E., Drew, R., Tihanyi, B. T. & Köteles, F. (2018). Interoceptive accuracy and body awareness - Temporal and longitudinal associations in a non-clinical sample. *Physiology & Behavior*, *184*, 100–107. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.11.015

Ferentzi, E., Köteles, F., Csala, B., Drew, R., Tihanyi, B. T., Pulay-Kottlár, G. & Doering, B. K. (2017). What makes sense in our body? Personality and sensory correlates of body awareness and somatosensory amplification. *Personality and Individual Differences*, *104*, 75–81. https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.07.034

Ferentzi, E., Mai-Lippold, S., Geiger, M., Köteles, F. & Pollatos, O. (2020). *Interaction between sex and cardiac interoceptive accuracy in measures of induced pain* [Manuscript submitted for publication]. Institute of Health Promotion and Sport Sciences, University of Budapest.

Ferri, F., Ardizzi, M., Ambrosecchia, M. & Gallese, V. (2013). Closing the gap between the inside and the outside: interoceptive sensitivity and social distances. *PLOS ONE*, *8*(10), e75758. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075758

Filippetti, M. L. & Tsakiris, M. (2017). Heartfelt embodiment: Changes in body-ownership and self-identification produce distinct changes in interoceptive accuracy. *Cognition*, *159*, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2016.11.002

Fiorillo, C. D., Tobler, P. N. & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science (New York, N.Y.)*, *299*(5614), 1898–1902. https://doi.org/10.1126/science.1077349

Fiorio, M. & Haggard, P. (2005). Viewing the body prepares the brain for touch: effects of TMS over somatosensory cortex. *European Journal of Neuroscience*, *22*(3), 773–777. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04267.x

Fischer, D., Berberich, G., Zaudig, M., Krauseneck, T., Weiss, S. & Pollatos, O. (2016). Interoceptive Processes in Anorexia Nervosa in the Time Course of Cognitive-Behavioral Therapy: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*, *7*, 199. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00199

Fischer, D., Messner, M. & Pollatos, O. (2017). Improvement of Interoceptive Processes after an 8-Week Body Scan Intervention. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 452. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00452

Fitzgerald, P. B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J. J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kulkarni, J. & Daskalakis, Z. J. (2009). A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, *34*(5), 1255–1262. https://doi.org/10.1038/npp.2008.233

Fladung, A.-K., Grön, G., Grammer, K., Herrnberger, B., Schilly, E., Grasteit, S., Wolf, R. C., Walter, H. & Wietersheim, J. von (2010). A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(2), 206–212. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09010071

Fletcher, P. C. & Frith, C. D. (2009). Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(1), 48–58. https://doi.org/10.1038/nrn2536

Forkmann, T., Scherer, A., Meessen, J., Michal, M., Schächinger, H., Vögele, C. & Schulz, A. (2016). Making sense of what you sense: Disentangling interoceptive awareness, sensibility and accuracy. *International Journal of Psychophysiology*, *109*, 71–80. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.09.019

Fotopoulou, A. & Tsakiris, M. (2017). Mentalizing homeostasis: The social origins of interoceptive inference. *Neuropsychoanalysis*, *19*(1), 3–28. https://doi.org/10.1080/15294145.2017.1294031

Fox, E., Russo, R., Bowles, R. & Dutton, K. (2001). Do threatening stimuli draw or hold visual attention in subclinical anxiety? *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*(4), 681–700. https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.4.681

Fox, E., Russo, R. & Dutton, K. (2002). Attentional Bias for Threat: Evidence for Delayed Disengagement from Emotional Faces. *Cognition & Emotion*, *16*(3), 355–379. https://doi.org/10.1080/02699930143000527

Francis, S., Rolls, E. T., Bowtell, R., McGlone, F., O'Doherty, J., Browning, A., Clare, S. & Smith, E. (1999). The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuro Report*(10), 453–459.

Freese, J. L. & Amaral, D. G. (2005). The organization of projections from the amygdala to visual cortical areas TE and V1 in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology*, *486*(4), 295–317. https://doi.org/10.1002/cne.20520

Frey, I. & Berg, A. (2002). Physical activity counseling: Assessment of physical activity by questionnaire. *European Journal of Sport Science*, *2*(4), 1–6. https://doi.org/10.1080/17461390200072406

Friederich, H.-C., Brooks, S. K., Uher, R., Campbell, I. C., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S. C. R., Herzog, W. & Treasure, J. (2010). Neural correlates of body dissatisfaction in anorexia nervosa. *Neuropsychologia*, *48*(10), 2878–2885. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.036

Friederich, H.-C., Kumari, V., Uher, R., Riga, M., Schmidt, U., Campbell, I. C., Herzog, W. & Treasure, J. (2006). Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa: a startle reflex paradigm. *Psychological Medicine*, *36*(9), 1327–1335. https://doi.org/10.1017/S0033291706008129

Friederich, H.-C., Uher, R., Brooks, S. K., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S. C. R., Herzog, W., Treasure, J. & Campbell, I. C. (2007). I'm not as slim as that girl: neural bases of body shape self-comparison to media images. *NeuroImage*, *37*(2), 674–681. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.039

Friston, K. J. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *360*(1456), 815–836. https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622

Friston, K. J. (2009). The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(7), 293–301. https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.04.005

Friston, K. J. (2018). Does predictive coding have a future? *Nature Neuroscience*, *21*(8), 1019–1021. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0200-7

Friston, K. J. & Kiebel, S. (2009). Predictive coding under the free-energy principle. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *364*(1521), 1211–1221. https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0300

Friston, K. J., Kilner, J. M. & Harrison, L. (2006). A free energy principle for the brain. *Journal of Physiology*, *100*(1-3), 70–87. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.10.001

Friston, K. J., Stephan, K. E., Montague, R. & Dolan, R. J. (2014). Computational psychiatry: the brain as a phantastic organ. *The Lancet Psychiatry*, *1*(2), 148–158. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70275-5

Fuchs, T. & Schlimme, J. E. (2009). Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Current opinion in psychiatry*, *22*(6), 570–575. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283318e5c

Fukushima, H., Terasawa, Y. & Umeda, S. (2011). Association between interoception and empathy: evidence from heartbeat-evoked brain potential. *International Journal of Psychophysiology*, *79*(2), 259–265. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.10.015

Fusar-Poli, P., Crossley, N., Woolley, J., Carletti, F., Perez-Iglesias, R., Broome, M., Johns, L., Tabraham, P., Bramon, E. & McGuire, P. (2011). White matter alterations related to P300 abnormalities in individuals at high risk for psychosis: an MRI-EEG study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *36*(4), 239–248. https://doi.org/10.1503/jpn.100083

Füstös, J., Gramann, K., Herbert, B. M. & Pollatos, O. (2013). On the embodiment of emotion regulation: interoceptive awareness facilitates reappraisal. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(8), 911–917. https://doi.org/10.1093/scan/nss089

Gadsby, S. (2017). Distorted body representations in anorexia nervosa. *Consciousness and Cognition*, *51*, 17–33. https://doi.org/10.1016/j.concog.2017.02.015

Gadsby, S. & Hohwy, J. (2019). *Why use predictive processing to explain psychopathology? The case of anorexia nervosa (Preprint).* https://doi.org/10.31234/osf.io/y46z5

Gaete, M. I. & Fuchs, T. (2016). From Body Image to Emotional Bodily Experience in Eating Disorders. *Journal of Phenomenological Psychology*, *47*(1), 17–40. https://doi.org/10.1163/15691624-12341303

Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V. & Paulus, W. (2010). Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental brain research*, *204*(2), 181–187. https://doi.org/10.1007/s00221-010-2293-4

Gao, X., Deng, X., Chen, N., Luo, W., Hu, L., Jackson, T. & Chen, H. (2011). Attentional biases among body-dissatisfied young women: an ERP study with rapid serial visual presentation. *International Journal of Psychophysiology*, *82*(2), 133–142. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.07.015

García-Cordero, I., Esteves, S., Mikulan, E. P., Hesse, E., Baglivo, F. H., Silva, W., García, M. D. C., Vaucheret, E., Ciraolo, C., García, H. S., Adolfi, F., Pietto, M., Herrera, E., Legaz, A., Manes, F., García, A. M., Sigman, M., Bekinschtein, T. A., Ibáñez, A. & Sedeño, L. (2017). Attention, in and Out: Scalp-Level and Intracranial EEG Correlates of Interoception and Exteroception. *Frontiers in neuroscience*, *11*, 411. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00411

García-Cordero, I., Sedeño, L., La Fuente, L. de, Slachevsky, A., Forno, G., Klein, F., Lillo, P., Ferrari, J., Rodriguez, C., Bustin, J., Torralva, T., Baez, S., Yoris, A., Esteves, S., Melloni, M., Salamone, P., Huepe, D., Manes, F., García, A. M. & Ibañez, A. (2016). Feeling, learning from and being aware of inner states: interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0006

Garfinkel, S. N., Barrett, A. B., Minati, L., Dolan, R. J., Seth, A. K. & Critchley, H. D. (2013). What the heart forgets: Cardiac timing influences memory for words and is modulated by metacognition and interoceptive sensitivity. *Psychophysiology*, *50*(6), 505–512. https://doi.org/10.1111/psyp.12039

Garfinkel, S. N. & Critchley, H. D. (2013). Interoception, emotion and brain: new insights link internal physiology to social behaviour. Commentary on: "Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety" by Terasawa et al. (2012). *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(3), 231–234. https://doi.org/10.1093/scan/nss140

Garfinkel, S. N. & Critchley, H. D. (2016). Threat and the Body: How the Heart Supports Fear Processing. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(1), 34–46. https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.005

Garfinkel, S. N., Critchley, H. D. & Pollatos, O. (2016). The interoceptive system: Implications for emotions, cognition, and health. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary & G. G. Berntson (Hrsg.), *Handbook of Psychophysiology.* University Press.

Garfinkel, S. N., Manassei, M. F., Engels, M., Gould, C. & Critchley, H. D. (2017). An investigation of interoceptive processes across the senses. *Biological Psychology*, *129*, 371–372. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.08.010

Garfinkel, S. N., Manassei, M. F., Hamilton-Fletcher, G., Bosch, Y., Critchley, H. D. & Engels, M. (2016). Interoceptive dimensions across cardiac and respiratory axes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0014

Garfinkel, S. N., Minati, L., Gray, M. A., Seth, A. K., Dolan, R. J. & Critchley, H. D. (2014). Fear from the heart: sensitivity to fear stimuli depends on individual heartbeats. *The Journal of Neuroscience*, *34*(19), 6573–6582. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3507-13.2014

Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K. & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological Psychology*, *104*, 65–74. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.11.004

Garfinkel, S. N., Tiley, C., O'Keeffe, S., Harrison, N. A., Seth, A. K. & Critchley, H. D. (2016). Discrepancies between dimensions of interoception in autism: Implications for emotion and anxiety. *Biological Psychology*, *114*, 117–126. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.12.003

Garner, D. M. & Garfinkel, P. E. (1981). Body image in anorexia nervosa: measurement, theory and clinical implications. *International journal of psychiatry in medicine*, *11*(3), 263–284. https://doi.org/10.2190/R55Q-2U6T-LAM7-RQR7

Gass, M. (2017a). Elektrische Herzachse. In A. Lindinger & T. Paul (Hrsg.), *EKG im Kindes- und Jugendalter: EKG-Basisinformationen - Herzrhythmusstörungen - angeborene Herzfehler im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter* (7. Aufl., S. 18–25). Georg Thieme Verlag.

Gass, M. (2017b). Systematik der EKG-Auswertung im Kindesalter- Normalwerte. In A. Lindinger & T. Paul (Hrsg.), *EKG im Kindes- und Jugendalter: EKG-Basisinformationen - Herzrhythmusstörungen - angeborene Herzfehler im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter* (7. Aufl., S. 29–32). Georg Thieme Verlag.

Gaudio, S. & Quattrocchi, C. C. (2012). Neural basis of a multidimensional model of body image distortion in anorexia nervosa. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *36*(8), 1839–1847. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.05.003

Gebhardt, C. (2017). *Spinoza* (1st edition). TP Verone Publishing House Ltd.

Gelder, B. de, van den Stock, J., Meeren, H. K. M., Sinke, C. B. A., Kret, M. E. & Tamietto, M. (2010). Standing up for the body. Recent progress in uncovering the networks involved in the perception of bodies and bodily expressions. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *34*(4), 513–527. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.008

Geliebter, A. & Hashim, S. A. (2001). Gastric capacity in normal, obese, and bulimic women. *Physiology & Behavior*, *74*(4-5), 743–746. https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00619-9

Gentner, R., Wankerl, K., Reinsberger, C., Zeller, D. & Classen, J. (2008). Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cerebral Cortex*, *18*(9), 2046–2053. https://doi.org/10.1093/cercor/bhm239

Gentsch, A., Sel, A., Marshall, A. C. & Schütz-Bosbach, S. (2019). Affective interoceptive inference: Evidence from heart-beat evoked brain potentials. *Human brain mapping*, *40*(1), 20–33. https://doi.org/10.1002/hbm.24352

George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X.-B., Arana, G. W., Risch, S.C. & Ballenger, J. C. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*, *48*(10), 962–970. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01048-9

George, M. S., Taylor, J. J. & Short, E. B. (2013). The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Current opinion in psychiatry*, *26*(1), 13–18. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835ab46d

Georgiou, E., Matthias, E., Kobel, S., Kettner, S., Dreyhaupt, J., Steinacker, J. M. & Pollatos, O. (2015). Interaction of physical activity and interoception in children. *Frontiers in Psychology*, *6*, 502. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00502

Gertsch, M. (2008). *Das EKG: Auf einen Blick und im Detail* (2. Aufl.). Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Giardino, N. D., Curtis, J. L., Abelson, J. L., King, A. P., Pamp, B., Liberzon, I. & Martinez, F. J. (2010). The impact of panic disorder on interoception and dyspnea reports in chronic obstructive pulmonary disease. *Biological Psychology*, *84*(1), 142–146. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.02.007

Gibbs, R. W., JR. (2005). *Embodiment and Cognitive Science*. Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511805844

Giles, G. E., Mahoney, C. R., Brunyé, T. T., Gardony, A. L., Taylor, H. A. & Kanarek, R. B. (2012). Differential cognitive effects of energy drink ingredients: caffeine, taurine, and glucose. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *102*(4), 569–577. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.07.004

Goldsworthy, M. R., Pitcher, J. B. & Ridding, M. C. (2012). A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *123*(11), 2256–2263. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.001

Goodman, A. (1991). Organic unity theory: the mind-body problem revisited. *The American Journal of Psychiatry*, *148*(5), 553–563. https://doi.org/10.1176/ajp.148.5.553

Grabauskaitė, A., Baranauskas, M. & Griškova-Bulanova, I. (2017). Interoception and gender: What aspects should we pay attention to? *Consciousness and Cognition*, *48*, 129–137. https://doi.org/10.1016/j.concog.2016.11.002

Gramann, K., Toellner, T., Krummenacher, J., Eimer, M. & Müller, H. J. (2007). Brain electrical correlates of dimensional weighting: an ERP study. *Psychophysiology*, *44*(2), 277–292. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00496.x

Grasser, E. K., Yepuri, G., Dulloo, A. G. & Montani, J.-P. (2014). Cardio- and cerebrovascular responses to the energy drink Red Bull in young adults: a randomized cross-over study. *European journal of nutrition*, *53*(7), 1561–1571. https://doi.org/10.1007/s00394-014-0661-8

Gratton, C., Lee, T. G., Nomura, E. M. & D'Esposito, M. (2013). The effect of theta-burst TMS on cognitive control networks measured with resting state fMRI. *Frontiers in systems neuroscience*, *7*, 124. https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00124

Gray, M. A., Harrison, N. A., Wiens, S. & Critchley, H. D. (2007). Modulation of emotional appraisal by false physiological feedback during fMRI. *PLOS ONE*, *2*(6), e546. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000546

Gray, M. A., Taggart, P., Sutton, P. M., Groves, D., Holdright, D. R., Bradbury, D., Brull, D. & Critchley, H. D. (2007). A cortical potential reflecting cardiac function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(16), 6818–6823. https://doi.org/10.1073/pnas.0609509104

Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *116*(3), 165–173. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01049.x

Groves, K., Kennett, S. & Gillmeister, H. (2017). Evidence for ERP biomarkers of eating disorder symptoms in women. *Biological Psychology*, *123*, 205–219. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.12.016

Grühn, D. & Scheibe, S. (2008). Age-related differences in valence and arousal ratings of pictures from the International Affective Picture System (IAPS): do ratings become more extreme with age? *Behavior Research Methods*, *40*(2), 512–521. https://doi.org/10.3758/BRM.40.2.512

Grulke, N., Bailer, H., Schmutzer, G., Brähler, E., Blaser, G., Geyer, M. & Albani, C. (2006). Normierung der deutschen Kurzform des Fragebogens “Profile of Mood States” (POMS) anhand einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe—Kurzbericht [Standardization of the German short version of “profile of mood states” (POMS) in a representative sample—short communication]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, *56*(9-10), 403–405. https://doi.org/10.1055/s-2006-940129

Grynberg, D. & Pollatos, O. (2015). Perceiving one’s body shapes empathy. *Physiology & Behavior*, *140*, 54–60. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.026

Guyer, A. E., Monk, C. S., McClure-Tone, E. B., Nelson, E. E., Roberson-Nay, R., Adler, A. D., Fromm, S. J., Leibenluft, E., Pine, D. S. & Ernst, M. (2008). A developmental examination of amygdala response to facial expressions. *Journal of cognitive neuroscience*, *20*(9), 1565–1582. https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20114

Hagman, J., Gardner, R. M., Brown, D. L., Gralla, J., Fier, J. M. & Frank, G. K. W. (2015). Body size overestimation and its association with body mass index, body dissatisfaction, and drive for thinness in anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, *20*(4), 449–455. https://doi.org/10.1007/s40519-015-0193-0

Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T. & Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience*, *2*(3), 289–293. https://doi.org/10.1038/6404

Hannula, H., Ylioja, S., Pertovaara, A., Korvenoja, A., Ruohonen, J., Ilmoniemi, R. J. & Carlson, S. (2005). Somatotopic blocking of sensation with navigated transcranial magnetic stimulation of the primary somatosensory cortex. *Human brain mapping*, *26*(2), 100–109. https://doi.org/10.1002/hbm.20142

Hariri, A. R., Tessitore, A., Mattay, V. S., Fera, F. & Weinberger, D. R. (2002). The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *NeuroImage*, *17*(1), 317–323. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1179

Harrison, N. A., Gray, M. A., Gianaros, P. J. & Critchley, H. D. (2010). The embodiment of emotional feelings in the brain. *The Journal of Neuroscience*, *30*(38), 12878–12884. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1725-10.2010

Hart, N., McGowan, J., Minati, L. & Critchley, H. D. (2013). Emotional regulation and bodily sensation: interoceptive awareness is intact in borderline personality disorder. *Journal of personality disorders*, *27*(4), 506–518. https://doi.org/10.1521/pedi_2012_26_049

Hartwigsen, G., Price, C. J., Baumgaertner, A., Geiss, G., Koehnke, M., Ulmer, S. & Siebner, H. R. (2010). The right posterior inferior frontal gyrus contributes to phonological word decisions in the healthy brain: evidence from dual-site TMS. *Neuropsychologia*, *48*(10), 3155–3163. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.032

Harver, A., Katkin, E. S. & Bloch, E. (1993). Signal-detection outcomes on heartbeat and respiratory resistance detection tasks in male and female subjects. *Psychophysiology*, *30*(3), 223–230. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb03347.x

Hassanpour, M. S., Simmons, W. K., Feinstein, J. S., Luo, Q., Lapidus, R. C., Bodurka, J., Paulus, M. P. & Khalsa, S. S. (2018). The Insular Cortex Dynamically Maps Changes in Cardiorespiratory Interoception. *Neuropsychopharmacology*, *43*(2), 426–434. https://doi.org/10.1038/npp.2017.154

Hassanpour, M. S., Yan, L., Wang, D. J. J., Lapidus, R. C., Arevian, A. C., Simmons, W. K., Feusner, J. D. & Khalsa, S. S. (2016). How the heart speaks to the brain: neural activity during cardiorespiratory interoceptive stimulation. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0017

Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). *Beck Depressions-Inventar (BDI-II)*. Harcourt Test Services.

Helfinstein, S. M., White, L. K., Bar-Haim, Y. & Fox, N. A. (2008). Affective primes suppress attention bias to threat in socially anxious individuals. *Behaviour Research and Therapy*, *46*(7), 799–810. https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.03.011

Heller, W. & Levy, J. (1981). Perception and expression of emotion in right-handers and left-handers. *Neuropsychologia*, *19*(2), 263–272. https://doi.org/10.1016/0028-3932(81)90110-X

Henderson, L. A., Gandevia, S. C. & Macefield, V. G. (2007). Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: a single-trial fMRI study. *Pain*, *128*(1-2), 20–30. https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.013

Henderson, L. A., Richard, C. A., Macey, P. M., Runquist, M. L., Yu, P. L., Galons, J.-P. & Harper, R. M. (2004). Functional magnetic resonance signal changes in neural structures to baroreceptor reflex activation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *96*(2), 693–703. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00852.2003

Heppner, P. P., Wampold, B. E. & Kivlighan, D. M. (2008). *Research design in counseling* (Third edition). Thomson Brooks/Cole.

Herbert, B. M., Blechert, J., Hautzinger, M., Matthias, E. & Herbert, C. (2013). Intuitive eating is associated with interoceptive sensitivity. Effects on body mass index. *Appetite*, *70*, 22–30. https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.06.082

Herbert, B. M., Herbert, C. & Pollatos, O. (2011). On the relationship between interoceptive awareness and alexithymia: is interoceptive awareness related to emotional awareness? *Journal of Personality*, *79*(5), 1149–1175. https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2011.00717.x

Herbert, B. M., Herbert, C., Pollatos, O., Weimer, K., Enck, P., Sauer, H. & Zipfel, S. (2012). Effects of short-term food deprivation on interoceptive awareness, feelings and autonomic cardiac activity. *Biological Psychology*, *89*(1), 71–79. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.09.004

Herbert, B. M., Muth, E. R., Pollatos, O. & Herbert, C. (2012). Interoception across modalities: on the relationship between cardiac awareness and the sensitivity for gastric functions. *PLOS ONE*, *7*(5), e36646. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036646

Herbert, B. M. & Pollatos, O. (2008). Interozeptive Sensitivität, Gefühle und Verhaltensregulation [Interoceptive sensitivity, feelings and behavorial control]. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, *19*(3), 125–137. https://doi.org/10.1024/1016-264X.19.3.125

Herbert, B. M. & Pollatos, O. (2012). The body in the mind: on the relationship between interoception and embodiment. *Topics in Cognitive Science*, *4*(4), 692–704. https://doi.org/10.1111/j.1756-8765.2012.01189.x

Herbert, B. M. & Pollatos, O. (2014). Attenuated interoceptive sensitivity in overweight and obese individuals. *Eating Behaviors*, *15*(3), 445–448. https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2014.06.002

Herbert, B. M. & Pollatos, O. (2019). The relevance of interoception for eating behavior and eating disorders. In M. Tsakiris & H. de Preester (Hrsg.), *The Interoceptive Mind* (S. 165–186). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/oso/9780198811930.001.0001

Herbert, B. M., Pollatos, O., Flor, H., Enck, P. & Schandry, R. (2010). Cardiac awareness and autonomic cardiac reactivity during emotional picture viewing and mental stress. *Psychophysiology*, *47*(2), 342–354. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00931.x

Herbert, B. M., Pollatos, O. & Schandry, R. (2007). Interoceptive sensitivity and emotion processing: an EEG study. *International Journal of Psychophysiology*, *65*(3), 214–227. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.04.007

Herbert, B. M., Ulbrich, P. & Schandry, R. (2007). Interoceptive sensitivity and physical effort: implications for the self-control of physical load in everyday life. *Psychophysiology*, *44*(2), 194–202. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00493.x

Herwig, U. & Schönfeldt-Lecuona, C. (2007). Neuronavigation der transkraniellen Magnetstimulation. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 318–322). Springer Medizin Verlag.

Hewig, J., Cooper, S., Trippe, R. H., Hecht, H., Straube, T. & Miltner, W. H. R. (2008). Drive for thinness and attention toward specific body parts in a nonclinical sample. *Psychosomatic Medicine*, *70*(6), 729–736. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31817e41d3

Heydrich, L., Aspell, J. E., Marillier, G., Lavanchy, T., Herbelin, B. & Blanke, O. (2018). Cardio-visual full body illusion alters bodily self-consciousness and tactile processing in somatosensory cortex. *Scientific Reports*, *8*(1), 9230. https://doi.org/10.1038/s41598-018-27698-2

Hobday, D. I., Aziz, Q., Thacker, N., Hollander, I., Jackson, A. & Thompson, D. G. (2001). A study of the cortical processing of ano-rectal sensation using functional MRI. *Brain*, *124*(Pt 2), 361–368. https://doi.org/10.1093/brain/124.2.361

Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H. & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of neurophysiology*, *86*(1), 402–411. https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.1.402

Horndasch, S., Heinrich, H., Kratz, O., Mai, S., Graap, H. & Moll, G. H. (2015). Perception and evaluation of women's bodies in adolescents and adults with anorexia nervosa. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *265*(8), 677–687. https://doi.org/10.1007/s00406-015-0603-3

Horndasch, S., Heinrich, H., Kratz, O. & Moll, G. H. (2012). The late positive potential as a marker of motivated attention to underweight bodies in girls with anorexia nervosa. *Journal of Psychosomatic Research*, *73*(6), 443–447. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.09.020

Horndasch, S., Kratz, O., Holczinger, A., Heinrich, H., Hönig, F., Nöth, E. & Moll, G. H. (2012). “Looks do matter”—visual attentional biases in adolescent girls with eating disorders viewing body images. *Psychiatry Research*, *198*(2), 321–323. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.029

Horndasch, S., Kratz, O., van Doren, J., Graap, H., Kramer, R., Moll, G. H. & Heinrich, H. (2018). Cue reactivity towards bodies in anorexia nervosa - common and differential effects in adolescents and adults. *Psychological Medicine*, *48*(3), 508–518. https://doi.org/10.1017/S0033291717001994

Horndasch, S., Rösch, J., Kratz, O., Vogel, A., Heinrich, H., Graap, H., Moll, G. H., Dörfler, A. & Forster, C. (2020). Neural mechanisms of perceptive and affective processing of body stimuli in anorexia nervosa - are there developmental effects? *Psychiatry Research*, *286*, 112853. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112853

Houston, R. J., Ceballos, N. A., Hesselbrock, V. M. & Bauer, L. O. (2005). Borderline personality disorder features in adolescent girls: P300 evidence of altered brain maturation. *Clinical Neurophysiology*, *116*(6), 1424–1432. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.01.013

Huang, J., Hensch, T., Ulke, C., Sander, C., Spada, J., Jawinski, P. & Hegerl, U. (2017). Evoked potentials and behavioral performance during different states of brain arousal. *BMC neuroscience*, *18*(1), 21. https://doi.org/10.1186/s12868-017-0340-9

Huang, Y. Z., Chen, R.-S., Rothwell, J. C. & Wen, H.-Y. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*, *118*(5), 1028–1032. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.021

Huang, Y.-X. & Luo, Y.-J. (2006). Temporal course of emotional negativity bias: an ERP study. *Neuroscience letters*, *398*(1-2), 91–96. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.074

Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033

Huijbers, W., Pennartz, C. M. A., Beldzik, E., Domagalik, A., Vinck, M., Hofman, W. F., Cabeza, R. & Daselaar, S. M. (2014). Respiration phase-locks to fast stimulus presentations: implications for the interpretation of posterior midline “deactivations”. *Human brain mapping*, *35*(9), 4932–4943. https://doi.org/10.1002/hbm.22523

Iacono, W. G., Malone, S. M. & McGue, M. (2003). Substance use disorders, externalizing psychopathology, and P300 event-related potential amplitude. *International Journal of Psychophysiology*, *48*(2), 147–178. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00052-7

Ihme, K., Dannlowski, U., Lichev, V., Stuhrmann, A., Grotegerd, D., Rosenberg, N., Kugel, H., Heindel, W., Arolt, V., Kersting, A. & Suslow, T. (2013). Alexithymia is related to differences in gray matter volume: a voxel-based morphometry study. *Brain Research*, *1491*, 60–67. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.10.044

Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews*, *56*(1), 27–78. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004

Immanuel, S. A., Pamula, Y., Kohler, M., Martin, J., Kennedy, D., Nalivaiko, E., Saint, D. A. & Baumert, M. (2014). Heartbeat evoked potentials during sleep and daytime behavior in children with sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *190*(10), 1149–1157. https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0920OC

Iriarte, J., Urrestarazu, E., Valencia, M., Alegre, M., Malanda, A., Viteri, C. & Artieda, J. (2003). Independent Component Analysis as a Tool to Eliminate Artifacts in EEG: A Quantitative Study. *Journal of Clinical Neurophysiology* (20 (4)), 249–257.

Itier, R. J. & Taylor, M. J. (2004). Effects of repetition and configural changes on the development of face recognition processes. *Developmental science*, *7*(4), 469–487. https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2004.00367.x

Iwabuchi, S. J., Raschke, F., Auer, D. P., Liddle, P. F., Lankappa, S. T. & Palaniyappan, L. (2017). Targeted transcranial theta-burst stimulation alters fronto-insular network and prefrontal GABA. *NeuroImage*, *146*, 395–403. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.043

Jacobi, C., Hayward, C., Zwaan, M. de, Kraemer, H. C. & Agras, W. S. (2004). Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychological bulletin*, *130*(1), 19–65. https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.1.19

James, W. (1884). What is an emotion? *Mind* (9), 188–205.

James, W. (2007). *What is an emotion?* (1st edition). Wilder Publications.

Jäncke, L. (2005). *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften.* Kohlhammer.

Janelle, C. M., Hausenblas, H. A., Fallon, E. A. & Gardner, R. E. (2003). A visual search examination of attentional biases among individuals with high and low drive for thinness. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, *8*(2), 138–144. https://doi.org/10.1007/BF03325003

Jansen, A., Smeets, T., Martijn, C. & Nederkoorn, C. (2006). I see what you see: the lack of a self-serving body-image bias in eating disorders. *The British journal of clinical psychology*, *45*(Pt 1), 123–135. https://doi.org/10.1348/014466505X50167

Jenkinson, P. M., Taylor, L. & Laws, K. R. (2018). Self-reported interoceptive deficits in eating disorders: A meta-analysis of studies using the eating disorder inventory. *Journal of Psychosomatic Research*, *110*, 38–45. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.04.005

Joffily, M. & Coricelli, G. (2013). Emotional valence and the free-energy principle. *PLoS computational biology*, *9*(6), e1003094. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003094

Johnson, R. (1989). Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology*, *26*(6), 651–667. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1989.tb03167.x

Johnstone, T., van Reekum, C. M., Oakes, T. R. & Davidson, R. J. (2006). The voice of emotion: an FMRI study of neural responses to angry and happy vocal expressions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *1*(3), 242–249. https://doi.org/10.1093/scan/nsl027

Jones, G. E., Collins, S. W., Dabkowski, E. A. & Jones, K. R. (1988). The discriminability of temporal patterns used in the Whitehead discrimination procedure. *Psychophysiology*, *25*(5), 547–553. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1988.tb01890.x

Jones, G. E. & Hollandsworth, J. G. (1981). Heart Rate Discrimination Before and After Exercise-Induced Augmented Cardiac Activity. *Psychophysiology*, *18*(3), 252–257. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb03029.x

Jones, G. E., Jones, K. R., Rouse, C. H., Scott, D. M. & Caldwell, J. A. (1987). The Effect of Body Position on the Perception of Cardiac Sensations: An Experiment and Theoretical Implications. *Psychophysiology*, *24*(3), 300–311. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1987.tb00300.x

Jones, M. P., Hoffman, S., Shah, D., Patel, K. & Ebert, C. C. (2003). The water load test: observations from healthy controls and patients with functional dyspepsia. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, *284*(6), G896-904. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00361.2002

Judah, M. R., Shurkova, E. Y., Hager, N. M., White, E. J., Taylor, D. L. & Grant, D. M. (2018). The relationship between social anxiety and heartbeat evoked potential amplitude. *Biological Psychology*, *139*, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.09.013

Jung, J., Bungert, A., Bowtell, R. & Jackson, S. R. (2016). Vertex Stimulation as a Control Site for Transcranial Magnetic Stimulation: A Concurrent TMS/fMRI Study. *Brain stimulation*, *9*(1), 58–64. https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.09.008

Kaelin-Lang, A. (2007). Motorisch-evozierte Potenziale- Eine Einführung. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 59–69). Springer Medizin Verlag.

Kammer, T. (2007). Stimulation des visuellen Kortex. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 204–209). Springer Medizin Verlag.

Kammers, M. P. M., Verhagen, L., Dijkerman, H. C., Hogendoorn, H., Vignemont, F. de & Schutter, D. J. L. G. (2009). Is this hand for real? Attenuation of the rubber hand illusion by transcranial magnetic stimulation over the inferior parietal lobule. *Journal of cognitive neuroscience*, *21*(7), 1311–1320. https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21095

Kantowitz, B. H., Roediger III, H. L. & Elmes, D. G. (2009). *Experimental Psychology* (Ninth Edition). Wadsworth Cengage Learning.

Karim, A. A., Birbaumer, N. & Siebner, H. R. (2007). Transkranielle Kortexstimulation. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 556–565). Springer Medizin Verlag.

Katkin, E. S., Blascovich, J. & Goldband, S. (1981). Empirical assessment of visceral self-perception: Individual and sex differences in the acquisition of heartbeat discrimination. *Journal of Personality and Social Psychology*, *40*(6), 1095–1101. https://doi.org/10.1037/0022-3514.40.6.1095

Katkin, E. S., Cestaro, V. L. & Weitkunat, R. (1991). Individual differences in cortical evoked potentials as a function of heartbeat detection ability. *International Journal of Neuroscience*, *61*(3-4), 269–276. https://doi.org/10.3109/00207459108990745

Katsanis, J., Iacono, W. G. & McGue, M. K. (1996). The association between P300 and age from preadolescence to early adulthood. *International Journal of Psychophysiology*, *24*(3), 213–221. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(96)00063-3

Keel, P. K., Dorer, D. J., Eddy, K. T., Delinsky, S. S., Franko, D. L., Blais, M. A., Keller, M. B. & Herzog, D. B. (2002). Predictors of treatment utilization among women with anorexia and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(1), 140–142. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.140

Keil, A., Bradley, M. M., Hauk, O., Rockstroh, B., Elbert, T. & Lang, P. J. (2002). Large-scale neural correlates of affective picture processing. *Psychophysiology*, *39*(5), 641–649. https://doi.org/10.1017/S0048577202394162

Kern, M., Aertsen, A., Schulze-Bonhage, A. & Ball, T. (2013). Heart cycle-related effects on event-related potentials, spectral power changes, and connectivity patterns in the human ECoG. *NeuroImage*, *81*, 178–190. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.042

Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S. & Ustün, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current opinion in psychiatry*, *20*(4), 359–364. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c

Kever, A., Pollatos, O., Vermeulen, N. & Grynberg, D. (2015). Interoceptive sensitivity facilitates both antecedent- and response-focused emotion regulation strategies. *Personality and Individual Differences*, *87*, 20–23. https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.07.014

Khalsa, S. S., Adolphs, R., Cameron, O. G., Critchley, H. D., Davenport, P. W., Feinstein, J. S., Feusner, J. D., Garfinkel, S. N., Lane, R. D., Mehling, W. E., Meuret, A. E., Nemeroff, C. B., Oppenheimer, S., Petzschner, F. H., Pollatos, O., Rhudy, J. L., Schramm, L. P., Simmons, W. K., Stein, M. B., . . . Paulus, M. P. (2018). Interoception and Mental Health: A Roadmap. *Biological Psychiatry*, *3*(6), 501–513. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.004

Khalsa, S. S., Craske, M. G., Li, W., Vangala, S., Strober, M. & Feusner, J. D. (2015). Altered interoceptive awareness in anorexia nervosa: Effects of meal anticipation, consumption and bodily arousal. *International Journal of Eating Disorders*, *48*(7), 889–897. https://doi.org/10.1002/eat.22387

Khalsa, S. S., Feinstein, J. S., Li, W., Feusner, J. D., Adolphs, R. & Hurlemann, R. (2016). Panic Anxiety in Humans with Bilateral Amygdala Lesions: Pharmacological Induction via Cardiorespiratory Interoceptive Pathways. *Journal of Neuroscience*, *36*(12), 3559–3566. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4109-15.2016

Khalsa, S. S. & Lapidus, R. C. (2016). Can Interoception Improve the Pragmatic Search for Biomarkers in Psychiatry? *Frontiers in Psychiatry*, *7*, 121. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00121

Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Damasio, A. R., Davidson, R. J., Lutz, A. & Tranel, D. (2008). Interoceptive awareness in experienced meditators. *Psychophysiology*, *45*(4), 671–677. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00666.x

Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Feinstein, J. S. & Tranel, D. (2009). The pathways of interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, *12*, 1494 EP -. https://doi.org/10.1038/nn.2411

Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Sandesara, C., Olshansky, B. & Tranel, D. (2009). Bolus isoproterenol infusions provide a reliable method for assessing interoceptive awareness. *International Journal of Psychophysiology*, *72*(1), 34–45. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.08.010

Khalsa, S. S., Rudrauf, D. & Tranel, D. (2009). Interoceptive awareness declines with age. *Psychophysiology*, *46*(6), 1130–1136. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00859.x

Khedr, E. M., Elfetoh, N. A., Ali, A. M. & Noamany, M. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: A pilot study. *Restorative neurology and neuroscience*, *32*(6), 789–797. https://doi.org/10.3233/RNN-140392

Kim, J., Park, H.-D., Kim, K. W., Shin, D. W., Lim, S., Kwon, H., Kim, M.-Y., Kim, K. & Jeong, B. (2019). Sad faces increase the heartbeat-associated interoceptive information flow within the salience network: a MEG study. *Scientific Reports*, *9*(1), 430. https://doi.org/10.1038/s41598-018-36498-7

Kimmerly, D. S., O'Leary, D. D., Menon, R. S., Gati, J. S. & Shoemaker, J. K. (2005). Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans. *The Journal of physiology*, *569*(Pt 1), 331–345. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.091637

Kinoshita, M., Ikeda, A., Begum, T., Yamamoto, J., Hitomi, T. & Shibasaki, H. (2005). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy-a pilot study. *Seizure*, *14*(6), 387–392. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.05.002

Kirschbaum, C. (2008). *Biopsychologie von A bis Z*. Springer Medizin Verlag.

Klabunde, M., Acheson, D. T., Boutelle, K. N., Matthews, S. C. & Kaye, W. H. (2013). Interoceptive sensitivity deficits in women recovered from bulimia nervosa. *Eating Behaviors*, *14*(4), 488–492. https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.08.002

Klabunde, M., Collado, D. & Bohon, C. (2017). An interoceptive model of bulimia nervosa: A neurobiological systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, *94*, 36–46. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.06.009

Kleint, N. I., Wittchen, H.-U. & Lueken, U. (2015). Probing the Interoceptive Network by Listening to Heartbeats: An fMRI Study. *PLOS ONE*, *10*(7), e0133164. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133164

Klump, K. L. (2013). Puberty as a critical risk period for eating disorders: a review of human and animal studies. *Hormones and behavior*, *64*(2), 399–410. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.02.019

Klumpp, H., Angstadt, M. & Phan, K. L. (2012). Insula reactivity and connectivity to anterior cingulate cortex when processing threat in generalized social anxiety disorder. *Biological Psychology*, *89*(1), 273–276. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.10.010

Knafelc, M. & Davenport, P. W. (1999). Relationship between magnitude estimation of resistive loads, inspiratory pressures, and the RREP P(1) peak. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *87*(2), 516–522. https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.2.516

Knoll, J. F. & Hodapp, V. (1992). A comparison between two methods for assessing heartbeat perception. *Psychophysiology*, *29*(2), 218–222.

Knyahnytska, Y. O., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Zomorrodi, R. & Kaplan, A. S. (2019). Insula H-coil deep transcranial magnetic stimulation in severe and enduring anorexia nervosa (SE-AN): a pilot study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *15*, 2247–2256. https://doi.org/10.2147/NDT.S207630

Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K. & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, *42*(2), 998–1031. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.059.

Koch, A. & Pollatos, O. (2014a). Cardiac sensitivity in children: sex differences and its relationship to parameters of emotional processing. *Psychophysiology*, *51*(9), 932–941. https://doi.org/10.1111/psyp.12233

Koch, A. & Pollatos, O. (2014b). Interoceptive sensitivity, body weight and eating behavior in children: a prospective study. *Frontiers in Psychology*, *5*, 1003. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01003

Koch, G., Brusa, L., Caltagirone, C., Peppe, A., Oliveri, M., Stanzione, P. & Centonze, D. (2005). rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology*, *65*(4), 623–625. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172861.36430.95

Kong, J., White, N. S., Kwong, K. K., Vangel, M. G., Rosman, I. S., Gracely, R. H. & Gollub, R. L. (2006). Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Human brain mapping*, *27*(9), 715–721. https://doi.org/10.1002/hbm.20213

Konrad, K., Firk, C. & Uhlhaas, P. J. (2013). Brain development during adolescence: neuroscientific insights into this developmental period. *Deutsches Arzteblatt international*, *110*(25), 425–431. https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0425

Köteles, F. & Doering, B. K. (2016). The many faces of somatosensory amplification: The relative contribution of body awareness, symptom labeling, and anxiety. *Journal of Health Psychology*, *21*(12), 2903–2911. https://doi.org/10.1177/1359105315588216

Köteles, F., Éliás, I., Szabolcs, Z., Körmendi, J., Ferentzi, E. & Szemerszky, R. (2020). Accuracy of reproduction of physical training load is not associated with resting heartbeat perception in healthy individuals. *Biological Psychology*, *150*, 107831. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.107831

Kramer, H. H. (2013). Herz- und Kreislauferkrankungen. In B. Koletzko (Hrsg.), *Springer-Lehrbuch. Kinder- und Jugendmedizin* (14. Aufl., S. 325–364). Springer.

Krautwurst, S., Gerlach, A. L., Gomille, L., Hiller, W. & Witthöft, M. (2014). Health anxiety – An indicator of higher interoceptive sensitivity? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *45*(2), 303–309. https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.02.001

Krystal, H. (1979). Alexithymia and psychotherapy. *American journal of psychotherapy*, *33*(1), 17–31. https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.1979.33.1.17

Ladouce, S., Donaldson, D. I., Dudchenko, P. A. & Ietswaart, M. (2019). Mobile EEG identifies the re-allocation of attention during real-world activity. *Scientific Reports*, *9*(1), 15851. https://doi.org/10.1038/s41598-019-51996-y

Lane, R. D., Reiman, E. M., Axelrod, B., Yun, L. S., Holmes, A. & Schwartz, G. E. (1998). Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, *10*(4), 525–535. https://doi.org/10.1162/089892998562924

Lang, F. & Lang, P. J. (2007). *Basiswissen Physiologie* (2. Aufl.). Springer Medizin Verlag.

Lang, N. & Siebner, H. R. (2007). Repetitive transkranielle Magnetstimulation. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 499–512). Springer Medizin Verlag.

Lang, P. J., Bradley, M. M. & Cuthbert, B. N. (1997). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. *NIMH Center for the Study of Emotion and Attention*(1), 39–58.

Lang, P. J., Bradley, M. M. & Cuthbert, B. N. (2005). International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. *Technical Report no. A-6*.

Lantrip, C., Gunning, F. M., Flashman, L., Roth, R. M. & Holtzheimer, P. E. (2017). Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on the Cognitive Control of Emotion: Potential Antidepressant Mechanisms. *The journal of ECT*, *33*(2), 73–80. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000386

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angst-Inventar: Theoretische Grundlagen und Handweisung.* Beltz Testgesellschaft.

Lee, M. & Shafran, R. (2004). Information processing biases in eating disorders. *Clinical Psychology Review*, *24*(2), 215–238. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2003.10.004

Lee, T. S. & Mumford, D. (2003). Hierarchical Bayesian inference in the visual cortex. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision*, *20*(7), 1434–1448. https://doi.org/10.1364/JOSAA.20.001434

Leonhart, R. (2008). *Psychologische Methodenlehre, Statistik: Mit 40 Tabellen ; mit 64 Übungsfragen*. *UTB UTB basics: Bd. 3064*. Ernst Reinhardt Verlag. http://www.utb-studi-e-book.de/9783838530642

Leopold, C. & Schandry, R. (2001). The heartbeat-evoked brain potential in patients suffering from diabetic neuropathy and in healthy control persons. *Clinical Neurophysiology*, *112*(4), 674–682. https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00480-1

Leupoldt, A. von, Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H. J., Klose, H., Dahme, B. & Büchel, C. (2008). The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *177*(9), 1026–1032. https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1821OC

Li, D., Zucker, N. L., Kragel, P. A., Covington, V. E. & LaBar, K. S. (2017). Adolescent development of insula-dependent interoceptive regulation. *Developmental science*, *20*(5). https://doi.org/10.1111/desc.12438

Lifshitz, K. (1966). The averaged evoked cortical response to complex visual stimuli. *Psychophysiology*, *3*(1), 55–68. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1966.tb02680.x

Limmer, J., Kornhuber, J. & Martin, A. (2015). Panic and comorbid depression and their associations with stress reactivity, interoceptive awareness and interoceptive accuracy of various bioparameters. *Journal of Affective Disorders*, *185*, 170–179. https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.010

Liotti, M., Brannan, S., Egan, G., Shade, R., Madden, L., Abplanalp, B., Robillard, R., Lancaster, J., Zamarripa, F. E., Fox, P. T. & Denton, D. (2001). Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(4), 2035–2040. https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.2035

Löffler, A., Foell, J. & Bekrater-Bodmann, R. (2018). Interoception and Its Interaction with Self, Other, and Emotion Processing: Implications for the Understanding of Psychosocial Deficits in Borderline Personality Disorder. *Current psychiatry reports*, *20*(4), 28. https://doi.org/10.1007/s11920-018-0890-2

Lomarev, M. P., Kanchana, S., Bara-Jimenez, W., Iyer, M., Wassermann, E. M. & Hallett, M. (2006). Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *21*(3), 325–331. https://doi.org/10.1002/mds.20713

Lotze, M., Braun, C., Birbaumer, N., Anders, S. & Cohen, L. G. (2003). Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain*, *126*(Pt 4), 866–872. https://doi.org/10.1093/brain/awg079

Lovero, K. L., Simmons, A. N., Aron, J. L. & Paulus, M. P. (2009). Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance. *NeuroImage*, *45*(3), 976–983. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.070

Ludwick-Rosenthal, R. & Neufeld, R. W.J. (1985). Heart beat interoception: A study of individual differences. *International Journal of Psychophysiology*, *3*(1), 57–65. https://doi.org/10.1016/0167-8760(85)90020-0

Luft, C. & Bhattacharya, J. (2015). Aroused with heart: Modulation of heartbeat evoked potential by arousal induction and its oscillatory correlates. *Scientific Reports*, *5*, 15717. https://doi.org/10.1038/srep15717

Lutz, A. P. C., Schulz, A., Voderholzer, U., Koch, S., van Dyck, Z. & Vögele, C. (2019). Enhanced cortical processing of cardio-afferent signals in anorexia nervosa. *Clinical Neurophysiology*, *130*(9), 1620–1627. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.009

MacKinnon, S., Gevirtz, R., McCraty, R. & Brown, M. (2013). Utilizing heartbeat evoked potentials to identify cardiac regulation of vagal afferents during emotion and resonant breathing. *Biofeedback and Self-Regulation*, *38*(4), 241–255. https://doi.org/10.1007/s10484-013-9226-5

Mai, S., Braun, J., Probst, V., Kammer, T. & Pollatos, O. (2019). Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS. *Neuroscience*, *406*, 405–419. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014

Mai, S., Gramann, K., Herbert, B. M., Friederich, H.-C., Warschburger, P. & Pollatos, O. (2015). Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa. *Biological Psychology*, *108*, 105–114. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013

Mai, S., Wong, C. K., Georgiou, E. & Pollatos, O. (2018). Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents. *Biological Psychology*, *137*, 24–33. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007

Mai-Lippold, S., Dettlinger, C., Khalsa, S. S. & Pollatos, O. (2020). *The effect of energy drinks on interoception in individuals with high levels of anxiety sensitivity* [Manuscript submitted for publication]. Institute of Clinical and Health Psychology, Ulm University.

Mai-Lippold, S., Herbert, B. M., Leicher, B., Kammer, T. & Pollatos, O. (2020). *Missing effects of HD-tDCS on interoception in the framework of interoceptive predictive coding* [Manuscript in preparation]. Institute of Clinical and Health Psychology, Ulm University.

Mai-Lippold, S., Tesar, S., Ferentzi, E. & Pollatos, O. (2020). *The interaction of emotional sounds with cardiac accuracy and the HEP* [Manuscript in preparation]. Institute of Clinical and Health Psychology, Ulm University.

Maister, L., Hodossy, L. & Tsakiris, M. (2017). You Fill My Heart: Looking at One's Partner Increases Interoceptive Accuracy. *Psychology of consciousness (Washington, D.C.)*, *4*(2), 248–257. https://doi.org/10.1037/cns0000110

Mallorquí-Bagué, N., Garfinkel, S. N., Engels, M., Eccles, J. A., Pailhez, G., Bulbena, A. & Critchley, H. D. (2014). Neuroimaging and psychophysiological investigation of the link between anxiety, enhanced affective reactivity and interoception in people with joint hypermobility. *Frontiers in Psychology*, *5*, 1162. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01162

Marco, J. H., Perpiñá, C. & Botella, C. (2013). Effectiveness of cognitive behavioral therapy supported by virtual reality in the treatment of body image in eating disorders: one year follow-up. *Psychiatry Research*, *209*(3), 619–625. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.02.023

Marshall, A. C., Gentsch, A., Jelinčić, V. & Schütz-Bosbach, S. (2017). Exteroceptive expectations modulate interoceptive processing: repetition-suppression effects for visual and heartbeat evoked potentials. *Scientific Reports*, *7*(1), 16525. https://doi.org/10.1038/s41598-017-16595-9

Marshall, A. C., Gentsch, A., Schröder, L. & Schütz-Bosbach, S. (2018). Cardiac interoceptive learning is modulated by emotional valence perceived from facial expressions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *13*(7), 677–686. https://doi.org/10.1093/scan/nsy042

Mata, F., Verdejo-Roman, J., Soriano-Mas, C. & Verdejo-Garcia, A. (2015). Insula tuning towards external eating versus interoceptive input in adolescents with overweight and obesity. *Appetite*, *93*, 24–30. https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.03.024

Mathews, A. & MacLeod, C. (1985). Selective processing of threat cues in anxiety states. *Behaviour Research and Therapy*, *23*(5), 563–569. https://doi.org/10.1016/0005-7967(85)90104-4

Matson, W. (1990). Body Essence and mind eternity in Spinoza. In E. Curley & P.-F. Moreau (Hrsg.), *Spinoza: Issues and Directions.* BRILL. https://doi.org/10.1163/9789004246638_009

Mattavelli, G., Cattaneo, Z. & Papagno, C. (2011). Transcranial magnetic stimulation of medial prefrontal cortex modulates face expressions processing in a priming task. *Neuropsychologia*, *49*(5), 992–998. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.038

Mattavelli, G., Gallucci, A., Schiena, G., D'Agostino, A., Sassetti, T., Bonora, S., Bertelli, S., Benetti, A., Tugnoli, E., Ruggiero, G. M., Sassaroli, S., Romero Lauro, L., Gambini, O. & Papagno, C. (2019). Transcranial direct current stimulation modulates implicit attitudes towards food in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, *52*(5), 576–581. https://doi.org/10.1002/eat.23046

May, A. C., Stewart, J. L., Tapert, S. F. & Paulus, M. P. (2014). The effect of age on neural processing of pleasant soft touch stimuli. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *8*, 52. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00052

McBurney, D. H. & White, T. L. (2009). *Research Methods* (Eighth edition). Wadsworth Cengage Learning.

McClelland, J., Kekic, M., Bozhilova, N., Nestler, S., Dew, T., van den Eynde, F., David, A. S., Rubia, K., Campbell, I. C. & Schmidt, U. (2016). A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa. *PLOS ONE*, *11*(3), e0148606. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148606

McClelland, J., Kekic, M., Campbell, I. C. & Schmidt, U. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Enduring Anorexia Nervosa: A Case Series. *European Eating Disorders Review*, *24*(2), 157–163. https://doi.org/10.1002/erv.2414

McGaugh, J. L. (2002). Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends in Neurosciences*, *25*(9), 456–461. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02211-7

McGaugh, J. L., McIntyre, C. K. & Power, A. E. (2002). Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiology of learning and memory*, *78*(3), 539–552. https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4082

McLaughlin, K. A., Hatzenbuehler, M. L., Mennin, D. S. & Nolen-Hoeksema, S. (2011). Emotion dysregulation and adolescent psychopathology: a prospective study. *Behaviour Research and Therapy*, *49*(9), 544–554. https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.06.003

McNally, R. J., Riemann, B. C. & Kim, E. (1990). Selective processing of threat cues in panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, *28*(5), 407–412. https://doi.org/10.1016/0005-7967(90)90160-K

Mehling, W. E., Acree, M., Stewart, A., Silas, J. & Jones, A. (2018). The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, Version 2 (MAIA-2). *PLOS ONE*, *13*(12). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208034

Mehling, W. E., Daubenmier, J., Price, C. J., Acree, M., Bartmess, E. & Stewart, A. L. (2013). Self-reported interoceptive awareness in primary care patients with past or current low back pain. *Journal of Pain Research*, *6*, 403–418. https://doi.org/10.2147/JPR.S42418

Mehling, W. E., Gopisetty, V., Daubenmier, J., Price, C. J., Hecht, F. M. & Stewart, A. (2009). Body awareness: construct and self-report measures. *PLOS ONE*, *4*(5), e5614. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005614

Mehling, W. E., Price, C. J., Daubenmier, J., Acree, M., Bartmess, E. & Stewart, A. (2012). The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA). *PLOS ONE*, *7*(11), e48230. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048230

Mehnert, U., Boy, S., Svensson, J., Michels, L., Reitz, A., Candia, V., Kleiser, R., Kollias, S. & Schurch, B. (2008). Brain activation in response to bladder filling and simultaneous stimulation of the dorsal clitoral nerve—an fMRI study in healthy women. *NeuroImage*, *41*(3), 682–689. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.006

Merwin, R. M. (2011). Anorexia Nervosa as a Disorder of Emotion Regulation: Theory, Evidence, and Treatment Implications. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *18*(3), 208–214. https://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2011.01252.x

Merwin, R. M., Zucker, N. L., Lacy, J. L. & Elliott, C. A. (2010). Interoceptive awareness in eating disorders: Distinguishing lack of clarity from non-acceptance of internal experience. *Cognition & Emotion*, *24*(5), 892–902. https://doi.org/10.1080/02699930902985845

Michal, M., Reuchlein, B., Adler, J., Reiner, I., Beutel, M. E., Vögele, C., Schächinger, H. & Schulz, A. (2014). Striking discrepancy of anomalous body experiences with normal interoceptive accuracy in depersonalization-derealization disorder. *PLOS ONE*, *9*(2), e89823. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089823

Migliorini, R., Stewart, J. L., May, A. C., Tapert, S. F. & Paulus, M. P. (2013). What do you feel? Adolescent drug and alcohol users show altered brain response to pleasant interoceptive stimuli. *Drug and alcohol dependence*, *133*(2), 661–668. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.08.015

Miltner, W. H. R., Trippe, R. H., Krieschel, S., Gutberlet, I., Hecht, H. & Weiss, T. (2005). Event-related brain potentials and affective responses to threat in spider/snake-phobic and non-phobic subjects. *International Journal of Psychophysiology*, *57*(1), 43–52. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.01.012

Mini, A., Palomba, D., Angrilli, A. & Bravi, S. (1996). Emotional information processing and visual evoked brain potentials. *Perceptual and motor skills*, *83*(1), 143–152. https://doi.org/10.2466/pms.1996.83.1.143

Miragall, M., Etchemendy, E., Cebolla, A., Rodríguez, V., Medrano, C. & Baños, R. M. (2018). Expand your body when you look at yourself: The role of the posture in a mirror exposure task. *PLOS ONE*, *13*(3), e0194686. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194686

Miyake, Y., Okamoto, Y., Onoda, K., Kurosaki, M., Shirao, N., Okamoto, Y. & Yamawaki, S. (2010). Brain activation during the perception of distorted body images in eating disorders. *Psychiatry Research*, *181*(3), 183–192. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2009.09.001

Miyake, Y., Okamoto, Y., Onoda, K., Shirao, N., Okamoto, Y., Otagaki, Y. & Yamawaki, S. (2010). Neural processing of negative word stimuli concerning body image in patients with eating disorders: an fMRI study. *NeuroImage*, *50*(3), 1333–1339. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.095

Mizes, J.S., Heffner, M., Madison, J. K. & Varnado-Sullivan, P. (2004). The validity of subjective measures of body image disturbance. *Eating Behaviors*, *5*(1), 55–66. https://doi.org/10.1016/S1471-0153(03)00056-4

Moeini-Jazani, M., Knoeferle, K., Molière, L. de, Gatti, E. & Warlop, L. (2017). Social Power Increases Interoceptive Accuracy. *Frontiers in Psychology*, *8*, 1322. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01322

Mogg, K. & Bradley, B. P. (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, *36*(9), 809–848. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00063-1

Mogg, K., Bradley, B. P., Bono, J. de & Painter, M. (1997). Time course of attentional bias for threat information in non-clinical anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, *35*(4), 297–303. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(96)00109-X

Mogg, K., McNamara, J., Powys, M., Rawlinson, H., Seiffer, A. & Bradley, B. P. (2000). Selective attention to threat: A test of two cognitive models of anxiety. *Cognition & Emotion*, *14*(3), 375–399. https://doi.org/10.1080/026999300378888

Mohr, H. M., Röder, C., Zimmermann, J., Hummel, D., Negele, A. & Grabhorn, R. (2011). Body image distortions in bulimia nervosa: investigating body size overestimation and body size satisfaction by fMRI. *NeuroImage*, *56*(3), 1822–1831. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.069

Mohr, H. M., Zimmermann, J., Röder, C., Lenz, C., Overbeck, G. & Grabhorn, R. (2010). Separating two components of body image in anorexia nervosa using fMRI. *Psychological Medicine*, *40*(9), 1519–1529. https://doi.org/10.1017/S0033291709991826

Montgomery, W. A. & Jones, G. E. (1984). Laterality, Emotionality, and Heartbeat Perception. *Psychophysiology*, *21*(4), 459–465. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1984.tb00227.x

Montgomery, W. A., Jones, G. E. & Hollandsworth, J. G. (1984). The effects of physical fitness and exercise on cardiac awareness. *Biological Psychology*, *18*(1), 11–22. https://doi.org/10.1016/0301-0511(84)90022-X

Montoya, P., Schandry, R. & Müller, A. (1993). Heartbeat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *88*(3), 163–172. https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90001-6

Morrison, T., Waller, G. & Lawson, R. (2006). Attributional style in the eating disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *194*(4), 303–305. https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000208114.79179.7e

Muggleton, N. G., Postma, P., Moutsopoulou, K., Nimmo-Smith, I., Marcel, A. & Walsh, V. (2006). TMS over right posterior parietal cortex induces neglect in a scene-based frame of reference. *Neuropsychologia*, *44*(7), 1222–1229. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.004

Müller, L. E., Schulz, A., Andermann, M., Gäbel, A., Gescher, D. M., Spohn, A., Herpertz, S. C. & Bertsch, K. (2015). Cortical Representation of Afferent Bodily Signals in Borderline Personality Disorder: Neural Correlates and Relationship to Emotional Dysregulation. *JAMA psychiatry*, *72*(11), 1077–1086. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1252

Mullis, R.J., Holcomb, P.J., Diner, B.C. & Dykman, R.A. (1985). The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *62*(2), 141–149. https://doi.org/10.1016/0168-5597(85)90026-7

Murphy, J., Brewer, R., Catmur, C. & Bird, G. (2017). Interoception and psychopathology: A developmental neuroscience perspective. *Developmental cognitive neuroscience*, *23*, 45–56. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.12.006

Murphy, J., Brewer, R., Coll, M.-P., Plans, D., Hall, M., Shiu, S. S., Catmur, C. & Bird, G. (2019). I feel it in my finger: Measurement device affects cardiac interoceptive accuracy. *Biological Psychology*, *148*, 107765. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.107765

Murphy, J., Brewer, R., Hobson, H., Catmur, C. & Bird, G. (2018). Is alexithymia characterised by impaired interoception? Further evidence, the importance of control variables, and the problems with the Heartbeat Counting Task. *Biological Psychology*, *136*, 189–197. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.05.010

Murphy, J., Catmur, C. & Bird, G. (2018). Alexithymia is associated with a multidomain, multidimensional failure of interoception: Evidence from novel tests. *Journal of experimental psychology. General*, *147*(3), 398–408. https://doi.org/10.1037/xge0000366

Murphy, J., Catmur, C. & Bird, G. (2019). Classifying individual differences in interoception: Implications for the measurement of interoceptive awareness. *Psychonomic bulletin & review.* Advance online publication. https://doi.org/10.3758/s13423-019-01632-7

Murphy, J., Geary, H., Millgate, E., Catmur, C. & Bird, G. (2018). Direct and indirect effects of age on interoceptive accuracy and awareness across the adult lifespan. *Psychonomic bulletin & review*, *25*(3), 1193–1202. https://doi.org/10.3758/s13423-017-1339-z

Murphy, J., Viding, E. & Bird, G. (2019). Does atypical interoception following physical change contribute to sex differences in mental illness? *Psychological Review*, *126*(5), 787–789. https://doi.org/10.1037/rev0000158

Murphy, P. C. & Sillito, A. M. (1987). Corticofugal feedback influences the generation of length tuning in the visual pathway. *Nature*, *329*(6141), 727–729. https://doi.org/10.1038/329727a0

Mussgay, L., Klinkenberg, N. & Rüddel, H. (1999). Heart Beat Perception in Patients with Depressive, Somatoform, and Personality Disorders. *Journal of Psychophysiology*, *13*(1), 27–36. https://doi.org/10.1027//0269-8803.13.1.27

Näätänen, R. (1988). Implications of ERP data for psychological theories of attention. *Biological Psychology*, *26*(1-3), 117–163. https://doi.org/10.1016/0301-0511(88)90017-8

Natale, M., Gur, R. E. & Gur, R. C. (1983). Hemispheric asymmetries in processing emotional expressions. *Neuropsychologia*, *21*(5), 555–565. https://doi.org/10.1016/0028-3932(83)90011-8

Neniskyte, U. & Gross, C. T. (2017). Errant gardeners: glial-cell-dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(11), 658–670. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.110

Neumark-Sztainer, D., MacLehose, R. F., Watts, A. W., Pacanowski, C. R. & Eisenberg, M. E. (2018). Yoga and body image: Findings from a large population-based study of young adults. *Body Image*, *24*, 69–75. https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2017.12.003

Nicholson, T., Williams, D., Carpenter, K. & Kallitsounaki, A. (2019). Interoception is Impaired in Children, But Not Adults, with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s10803-019-04079-w

Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2007). Transkranielle Gleichstromstimulation. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 534–542). Springer Medizin Verlag.

Nitschke, J. B., Dixon, G. E., Sarinopoulos, I., Short, S. J., Cohen, J. D., Smith, E. E., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. & Davidson, R. J. (2006). Altering expectancy dampens neural response to aversive taste in primary taste cortex. *Nature Neuroscience*, *9*(3), 435–442. https://doi.org/10.1038/nn1645

Norgren, R., Hajnal, A. & Mungarndee, S. S. (2006). Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiology & Behavior*, *89*(4), 531–535. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.024

Northrop, R. B. (2018). *Non-invasive instrumentation and measurement in medical diagnosis* (2nd edition). CRC Press.

Nowak, M. A., Page, K. M. & Sigmund, K. (2000). Fairness versus reason in the ultimatum game. *Science (New York, N.Y.)*, *289*(5485), 1773–1775. https://doi.org/10.1126/science.289.5485.1773

Nyffeler, T., Wurtz, P., Pflugshaupt, T., Wartburg, R. von, Luthi, M., Hess, C. W. & Muri, R. M. (2006). One-Hertz transcranial magnetic stimulation over the frontal eye field induces lasting inhibition of saccade triggering. *Neuroreport*, *17*(3), 273–275. https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000199468.39659.bf

Oberman, L. M. & Pascual-Leone, A. (2009). Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain stimulation*, *2*(4), 246–247. https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.003

Oberndorfer, T., Frank, G. K. W., Simmons, A. N., Wagner, A., McCurdy, D., Fudge, J. L., Yang, T. T., Paulus, M. P. & Kaye, W. H. (2013). Altered insula response to sweet taste processing after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(10), 1143–1151. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.11111745

Oberndorfer, T., Simmons, A., McCurdy, D., Strigo, I., Matthews, S., Yang, T., Irvine, Z. & Kaye, W. (2013). Greater anterior insula activation during anticipation of food images in women recovered from anorexia nervosa versus controls. *Psychiatry Research*, *214*(2), 132–141. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.06.010

O'Brien, W. H., Reid, G. J. & Jones, K. R. (1998). Differences in heartbeat awareness among males with higher and lower levels of systolic blood pressure. *International Journal of Psychophysiology*, *29*(1), 53–63. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(98)00004-X

Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J. & Gabrieli, J. D. E. (2002). Rethinking feelings: an FMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience*, *14*(8), 1215–1229. https://doi.org/10.1162/089892902760807212

Olofsson, J. K., Nordin, S., Sequeira, H. & Polich, J. (2008). Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biological Psychology*, *77*(3), 247–265. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.11.006

Olofsson, J. K. & Polich, J. (2007). Affective visual event-related potentials: arousal, repetition, and time-on-task. *Biological Psychology*, *75*(1), 101–108. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.12.006

Ostenfeld, E. N. (2018). *Ancient Greek psychology: And the modern mind-body debate* (2nd edition). Academia Verlag.

Padberg, F. (2002). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression Relation between Efficacy and Stimulation Intensity. *Neuropsychopharmacology.* Advance online publication. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00338-X

Palser, E. R., Fotopoulou, A., Pellicano, E. & Kilner, J. M. (2018). The link between interoceptive processing and anxiety in children diagnosed with autism spectrum disorder: Extending adult findings into a developmental sample. *Biological Psychology*, *136*, 13–21. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.05.003

Pang, J., Tang, X., Li, H., Hu, Q., Cui, H., Zhang, L., Li, W., Zhu, Z., Wang, J. & Li, C. (2019). Altered Interoceptive Processing in Generalized Anxiety Disorder-A Heartbeat-Evoked Potential Research. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 616. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00616

Papezová, H., Yamamotová, A. & Uher, R. (2005). Elevated pain threshold in eating disorders: physiological and psychological factors. *Journal of Psychiatric Research*, *39*(4), 431–438. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.10.006

Park, H.-D., Bernasconi, F., Bello-Ruiz, J., Pfeiffer, C., Salomon, R. & Blanke, O. (2016). Transient Modulations of Neural Responses to Heartbeats Covary with Bodily Self-Consciousness. *Journal of Neuroscience*, *36*(32), 8453–8460. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0311-16.2016

Park, H.-D., Bernasconi, F., Salomon, R., Tallon-Baudry, C., Spinelli, L., Seeck, M., Schaller, K. & Blanke, O. (2018). Neural Sources and Underlying Mechanisms of Neural Responses to Heartbeats, and their Role in Bodily Self-consciousness: An Intracranial EEG Study. *Cerebral Cortex*, *28*(7), 2351–2364. https://doi.org/10.1093/cercor/bhx136

Park, H.-D., Correia, S., Ducorps, A. & Tallon-Baudry, C. (2014). Spontaneous fluctuations in neural responses to heartbeats predict visual detection. *Nature Neuroscience*, *17*(4), 612–618. https://doi.org/10.1038/nn.3671

Park, H.-D. & Tallon-Baudry, C. (2014). The neural subjective frame: from bodily signals to perceptual consciousness. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *369*(1641), 20130208. https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0208

Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Solé, J., Brasil-Neto, J. P., Wassermann, E. M., Cohen, L. G. & Hallett, M. (1993). Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *89*(2), 120–130. https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90094-6

Paton, J.F.R., Li, Y.-W. & Kasparov, S. (1999). Reflex response and convergence of pharyngoesophageal and peripheral chemoreceptors in the nucleus of the solitary tract. *Neuroscience*, *93*(1), 143–154. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00098-6

Patton, G. C. & Viner, R. (2007). Pubertal transitions in health. *The Lancet*, *369*(9567), 1130–1139. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60366-3

Paul, T. & Thiel, A. (2014). *Eating Disorder Inventory-2: Deutsche Version*. Hogrefe.

Pauli, P., Amrhein, C., Mühlberger, A., Dengler, W. & Wiedemann, G. (2005). Electrocortical evidence for an early abnormal processing of panic-related words in panic disorder patients. *International Journal of Psychophysiology*, *57*(1), 33–41. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.01.009

Paulus, M. P. & Stein, M. B. (2006). An insular view of anxiety. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 383–387. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.042

Paulus, M. P. & Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain Structure & Function*, *214*(5-6), 451–463. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0258-9

Paulus, W. (2003). Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation. *Deutsches Ärzteblatt*, *100*(45), A 2960 - A2961.

Paulus, W. & Siebner, H. R. (2007). Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 47–56). Springer Medizin Verlag.

Paus, T., Keshavan, M. & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(12), 947–957. https://doi.org/10.1038/nrn2513

Peller, M. & Siebner, H. R. (2007). Kombination von transkranieller Magnetstimulation und Positronenemissionstomografie. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 356–366). Springer Medizin Verlag.

Pellicano, E. & Burr, D. (2012). When the world becomes 'too real': a Bayesian explanation of autistic perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(10), 504–510. https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.08.009

Pennebaker, J. W. & Hoover, C. W. (1984). Visceral perception versus visceral detection: Disentangling methods and assumptions. *Biofeedback and Self-Regulation*, *9*(3), 339–352. https://doi.org/10.1007/BF00998977

Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A. & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain stimulation*, *9*(3), 336–346. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010

Perogamvros, L., Park, H.-D., Bayer, L., Perrault, A. A., Blanke, O. & Schwartz, S. (2019). Increased heartbeat-evoked potential during REM sleep in nightmare disorder. *NeuroImage. Clinical*, *22*, 101701. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101701

Petersen, S., Schroijen, M., Mölders, C., Zenker, S. & van den Bergh, O. (2014). Categorical interoception: perceptual organization of sensations from inside. *Psychological Science*, *25*(5), 1059–1066. https://doi.org/10.1177/0956797613519110

Petersen, S., van Staeyen, K., Vögele, C., Leupoldt, A. von & van den Bergh, O. (2015). Interoception and symptom reporting: disentangling accuracy and bias. *Frontiers in Psychology*, *6*, 732. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00732

Peterson, C. B., Wimmer, S., Ackard, D. M., Crosby, R., Cavanagh, L. C., Engbloom, S. & Mitchell, J. E. (2004). Changes in body image during cognitive-behavioral treatment in women with bulimia nervosa. *Body Image*, *1*(2), 139–153. https://doi.org/10.1016/S1740-1445(03)00022-6

Petzschner, F. H., Weber, L. A. E., Gard, T. & Stephan, K. E. (2017). Computational Psychosomatics and Computational Psychiatry: Toward a Joint Framework for Differential Diagnosis. *Biological Psychiatry*, *82*(6), 421–430. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.012

Petzschner, F. H., Weber, L. A., Wellstein, K. V., Paolini, G., Do, C. T. & Stephan, K. E. (2019). Focus of attention modulates the heartbeat evoked potential. *NeuroImage*, *186*, 595–606. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.11.037

Pfister, H.-R., Jungermann, H. & Fischer, K. (2017). *Die Psychologie der Entscheidung: Eine Einführung* (4. Auflage). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-53038-2

Pfurtscheller, G., Rassler, B., Schwerdtfeger, A. R., Klimesch, W., Andrade, A., Schwarz, G. & Thayer, J. F. (2019). "Switch-Off" of Respiratory Sinus Arrhythmia May Be Associated With the Activation of an Oscillatory Source (Pacemaker) in the Brain Stem. *Frontiers in physiology*, *10*, 939. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00939

Phan, K. L., Taylor, S. F., Welsh, R. C., Ho, S.-H., Britton, J. C. & Liberzon, I. (2004). Neural correlates of individual ratings of emotional salience: a trial-related fMRI study. *NeuroImage*, *21*(2), 768–780. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.072

Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F. & Liberzon, I. (2002). Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, *16*(2), 331–348. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1087

Phillips, G. C., Jones, G. E., Rieger, E. J. & Snell, J. B. (1999). Effects of the presentation of false heart-rate feedback on the performance of two common heartbeat-detection tasks. *Psychophysiology*, *36*(4), 504–510. https://doi.org/10.1017/S0048577299980071

Phillips, R. G. & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *106*(2), 274–285. https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.2.274

Pitcher, D., Garrido, L., Walsh, V. & Duchaine, B. C. (2008). Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. *Journal of Neuroscience*, *28*(36), 8929–8933. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1450-08.2008

Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M. & Rawlins, J. N. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science (New York, N.Y.)*, *284*(5422), 1979–1981. https://doi.org/10.1126/science.284.5422.1979

Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2128–2148. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019

Polich, J., Ladish, C. & Burns, T. (1990). Normal variation of P300 in children: Age, memory span, and head size. *International Journal of Psychophysiology*, *9*(3), 237–248. https://doi.org/10.1016/0167-8760(90)90056-J

Pollatos, O. & Ferentzi, E. (2018). Embodiment of Emotion Regulation. In G. Hauke & A. Kritikos (Hrsg.), *Embodiment in Psychotherapy: A Practitioner's Guide* (S. 43–55). Springer International Publishing.

Pollatos, O. & Georgiou, E. (2016). Normal interoceptive accuracy in women with bulimia nervosa. *Psychiatry Research*, *240*, 328–332. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.072

Pollatos, O., Gramann, K. & Schandry, R. (2007). Neural systems connecting interoceptive awareness and feelings. *Human brain mapping*, *28*(1), 9–18. https://doi.org/10.1002/hbm.20258

Pollatos, O. & Herbert, B. M. (2018). Interoception: Definitions, Dimensions, Neural Substrates. In G. Hauke & A. Kritikos (Hrsg.), *Embodiment in Psychotherapy: A Practitioner's Guide* (S. 15–27). Springer International Publishing.

Pollatos, O., Herbert, B. M., Berberich, G., Zaudig, M., Krauseneck, T. & Tsakiris, M. (2016). Atypical Self-Focus Effect on Interoceptive Accuracy in Anorexia Nervosa. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 484. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00484

Pollatos, O., Herbert, B. M., Kaufmann, C., Auer, D. P. & Schandry, R. (2007). Interoceptive awareness, anxiety and cardiovascular reactivity to isometric exercise. *International Journal of Psychophysiology*, *65*(2), 167–173. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.03.005

Pollatos, O., Herbert, B. M., Mai, S. & Kammer, T. (2016). Changes in interoceptive processes following brain stimulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0016

Pollatos, O., Herbert, B. M., Matthias, E. & Schandry, R. (2007). Heart rate response after emotional picture presentation is modulated by interoceptive awareness. *International Journal of Psychophysiology*, *63*(1), 117–124. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.09.003

Pollatos, O. & Kammer, T. (2017). Reply to Coll et al. 'Important methodological issues regarding the use of transcranial magnetic stimulation to investigate interoceptive processing' (2017). *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *372*(1721). https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0046

Pollatos, O., Kirsch, W. & Schandry, R. (2005a). Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: a dipole source localization study. *Human brain mapping*, *26*(1), 54–64. https://doi.org/10.1002/hbm.20121

Pollatos, O., Kirsch, W. & Schandry, R. (2005b). On the relationship between interoceptive awareness, emotional experience, and brain processes. *Brain Research*, *25*(3), 948–962. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.09.019

Pollatos, O., Kurz, A.-L., Albrecht, J., Schreder, T., Kleemann, A. M., Schöpf, V., Kopietz, R., Wiesmann, M. & Schandry, R. (2008). Reduced perception of bodily signals in anorexia nervosa. *Eating Behaviors*, *9*(4), 381–388. https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2008.02.001

Pollatos, O., Matthias, E. & Keller, J. (2015). When interoception helps to overcome negative feelings caused by social exclusion. *Frontiers in Psychology*, *6*, 786. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00786

Pollatos, O. & Schandry, R. (2004). Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. *Psychophysiology*, *41*(3), 476–482. https://doi.org/10.1111/1469-8986.2004.00170.x

Pollatos, O., Schandry, R., Auer, D. P. & Kaufmann, C. (2007). Brain structures mediating cardiovascular arousal and interoceptive awareness. *Brain Research*, *1141*, 178–187. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.01.026

Pollatos, O., Traut-Mattausch, E. & Schandry, R. (2009). Differential effects of anxiety and depression on interoceptive accuracy. *Depression and Anxiety*, *26*(2), 167–173. https://doi.org/10.1002/da.20504

Porges, S. W. (1993, 2015a). *Body Perception Questionnaire (BPQ) Manual*. Zugriff am 20.11.2019 unter https://static1.squarespace.com/static/5c1d025fb27e390a78569537/t/5ccd9de46e9a7f37d527bbc9/1556979173189/BPQ_Information_and_Scoring_v2_091518.pdf

Porges, S. W. (1993, 2015b). *Fragebogen zur Körperwahrnehmung*. Zugriff am 20.11.2019 unter https://static1.squarespace.com/static/5c1d025fb27e390a78569537/t/ 5cc07b81ee6eb072574b3620/1556118401872/German+SF+updated+7-17.pdf

Preter, M. & Klein, D. F. (2008). Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *32*(3), 603–612. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.07.029

Preuschoff, K., Quartz, S. R. & Bossaerts, P. (2008). Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *Journal of Neuroscience*, *28*(11), 2745–2752. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4286-07.2008

Preyde, M., Watson, J., Remers, S. & Stuart, R. (2016). Emotional dysregulation, interoceptive deficits, and treatment outcomes in patients with eating disorders. *Social Work in Mental Health*, *14*(3), 227–244. https://doi.org/10.1080/15332985.2014.990076

Prinz, J. J. (2004). *Gut Reactions: A Perceptual Theory of Emotion*. Oxford University Press.

Probst, M. & Diedens, J. (2017). The body in movement: a clinical approach. In I. Jauregui-Lobera (Hrsg.), *Eating Disorders. A Paradigm of the Biopsychosocial Model of Illness.* (S. 215–238). InTech.

Probst, M., Majeweski, M. L., Albertsen, M. N., Catalan-Matamoros, D., Danielsen, M., Herdt, A. de, Duskova Zakova, H., Fabricius, S., Joern, C., Kjölstad, G., Patovirta, M., Philip-Rafferty, S., Tyyskä, E. & Vancampfort, D. (2013). Physiotherapy for patients with anorexia nervosa. *Advances in Eating Disorders*, *1*(3), 224–238. https://doi.org/10.1080/21662630.2013.798562

Probst, M., Coppenolle, H. V. & Vandereycken, W. (1995). Body Experience in Anorexia Nervosa Patients: An Overview of Therapeutic Approaches. *Eating Disorders*, *3*(2), 145–157. https://doi.org/10.1080/10640269508249157

Quadt, L., Critchley, H. D. & Garfinkel, S. N. (2018). The neurobiology of interoception in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1428*(1), 112–128. https://doi.org/10.1111/nyas.13915

Quadt, L., Critchley, H. D. & Garfinkel, S. N. (2019). Interoception and emotion: Shared mechanisms and clinical implications. In M. Tsakiris & H. de Preester (Hrsg.), *The Interoceptive Mind: From Homeostasis to Awareness* (S. 123–143). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/oso/9780198811930.001.0001

Quartarone, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Morgante, F., Sant'Angelo, A., Girlanda, P. & Siebner, H. R. (2006). Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *The Journal of physiology*, *575*(Pt 2), 657–670. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114025

Quattrocki, E. & Friston, K. J. (2014). Autism, oxytocin and interoception. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *47*, 410–430. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.012

Rachid, F. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of eating disorders: A review of safety and efficacy. *Psychiatry Research*, *269*, 145–156. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.013

Radner, D. (1971). Descartes' Notion of the Union of Mind and Body. *Journal of the History of Philosophy*, *9*(2), 159–170. https://doi.org/10.1353/hph.2008.1109

Rae, C. L., Ahmad, A., Larsson, D. E. O., Silva, M., van Praag, C. D. G., Garfinkel, S. N. & Critchley, H. D. (2020). Impact of cardiac interoception cues and confidence on voluntary decisions to make or withhold action in an intentional inhibition task. *Scientific Reports*, *10*(1), 4184. https://doi.org/10.1038/s41598-020-60405-8

Rae, C. L., Larsson, D. E. O., Garfinkel, S. N. & Critchley, H. D. (2019). Dimensions of interoception predict premonitory urges and tic severity in Tourette syndrome. *Psychiatry Research*, *271*, 469–475. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.036

Rassler, B., Schwerdtfeger, A., Aigner, C. S. & Pfurtscheller, G. (2018). "Switch-Off" of Respiratory Sinus Arrhythmia Can Occur in a Minority of Subjects During Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *Frontiers in physiology*, *9*, 1688. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01688

Rassovsky, Y. & Kushner, M. G. (2003). Carbon dioxide in the study of panic disorder: issues of definition, methodology, and outcome. *Journal of Anxiety Disorders*, *17*(1), 1–32. https://doi.org/10.1016/S0887-6185(02)00181-0

Reardon, L. E., Leen-Feldner, E. W. & Hayward, C. (2009). A critical review of the empirical literature on the relation between anxiety and puberty. *Clinical Psychology Review*, *29*(1), 1–23. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.09.005

Renwick, B., Campbell, I. C. & Schmidt, U. (2013). Review of attentional bias modification: a brain-directed treatment for eating disorders. *European Eating Disorders Review*, *21*(6), 464–474. https://doi.org/10.1002/erv.2248

Reuter-Lorenz, P. A., Givis, R. P. & Moscovitch, M. (1983). Hemispheric specialization and the perception of emotion: Evidence from right-handers and from inverted and non-inverted left-handers. *Neuropsychologia*, *21*(6), 687–692. https://doi.org/10.1016/0028-3932(83)90068-4

Reybrouck, T. & Gosselink, R. (2001). Kardiopulmonale Rehabilitation. In F. van den Berg (Hrsg.), *Angewandte Physiologie: Therapie, Training, Tests* (1. Aufl., S. 255–322). Georg Thieme Verlag.

Richards, J. C., Austin, D. W. & Alvarenga, M. E. (2001). Interpretation of Ambiguous Interoceptive Stimuli in Panic Disorder and Nonclinical Panic. *Cognitive Therapy and Research*, *25*(3), 235–246. https://doi.org/10.1023/A:1010783427196

Ring, C. & Brener, J. (2018). Heartbeat counting is unrelated to heartbeat detection: A comparison of methods to quantify interoception. *Psychophysiology*, *55*(9), e13084. https://doi.org/10.1111/psyp.13084

Ring, C., Brener, J., Knapp, K. & Mailloux, J. (2015). Effects of heartbeat feedback on beliefs about heart rate and heartbeat counting: a cautionary tale about interoceptive awareness. *Biological Psychology*, *104*, 193–198. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.12.010

Riva, G., Gaudio, S., Serino, S., Dakanalis, A., Ferrer-García, M. & Gutiérrez-Maldonado, J. (2018). Virtual Reality for the Treatment of Body Image Disturbances in Eating and Weight Disorders. In M. Cuzzolaro & S. Fassino (Hrsg.), *Body Image, Eating, and Weight* (S. 333–351). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90817-5_25

Rockland, K. S. & Pandya, D. N. (1979). Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Research*, *179*(1), 3–20. https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90485-2

Rodgers, R. F., Donovan, E., Cousineau, T., Yates, K., McGowan, K., Cook, E., Lowy, A. S. & Franko, D. L. (2018). BodiMojo: Efficacy of a Mobile-Based Intervention in Improving Body Image and Self-Compassion among Adolescents. *Journal of youth and adolescence*, *47*(7), 1363–1372. https://doi.org/10.1007/s10964-017-0804-3

Rogan, M. T., Stäubli, U. V. & LeDoux, J. E. (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, *390*(6660), 604–607. https://doi.org/10.1038/37601

Rolls, E. T. (1999). *The Brain and Emotion.* Oxford University Press.

Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 284–294. https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.284

Rolls, E. T., O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Francis, S., Bowtell, R. & McGlone, F. (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral Cortex*, *13*(3), 308–317. https://doi.org/10.1093/cercor/13.3.308

Ronchi, R., Bello-Ruiz, J., Lukowska, M., Herbelin, B., Cabrilo, I., Schaller, K. & Blanke, O. (2015). Right insular damage decreases heartbeat awareness and alters cardio-visual effects on bodily self-consciousness. *Neuropsychologia*, *70*, 11–20. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.010

Rossi, S., Ferro, M., Cincotta, M., Ulivelli, M., Bartalini, S., Miniussi, C., Giovannelli, F. & Passero, S. (2007). A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clinical Neurophysiology*, *118*(3), 709–716. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.005

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M. & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016

Rossignol, M., Philippot, P., Bissot, C., Rigoulot, S. & Campanella, S. (2012). Electrophysiological correlates of enhanced perceptual processes and attentional capture by emotional faces in social anxiety. *Brain Research*, *1460*, 50–62. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.04.034

Rossini, P. M., Berardelli, A., Deuschl, G., Hallett, M., Maertens de Noordhout, A., Paulus, W. & Pauri, F. (1999). Applications of magnetic cortical stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* (52), 171–185.

Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., . . . Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1071–1107. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001

Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y. & Zangen, A. (2007). Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, *24*(1), 31–38. https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31802fa393

Royet, J.-P., Zald, D., Versace, R., Costes, N., Lavenne, F., Koenig, O. & Gervais, R. (2000). Emotional Responses to Pleasant and Unpleasant Olfactory, Visual, and Auditory Stimuli: a Positron Emission Tomography Study. *Journal of Neuroscience*, *20*(20), 7752–7759. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-20-07752.2000

Rozenkrants, B., Olofsson, J. K. & Polich, J. (2008). Affective visual event-related potentials: arousal, valence, and repetition effects for normal and distorted pictures. *International Journal of Psychophysiology*, *67*(2), 114–123. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.10.010

Rozenkrants, B. & Polich, J. (2008). Affective ERP processing in a visual oddball task: arousal, valence, and gender. *Clinical Neurophysiology*, *119*(10), 2260–2265. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.07.213

Ryan, T. P. (2013). *Sample size determination and power.* Wiley.

Sabatinelli, D., Lang, P. J., Bradley, M. M., Costa, V. D. & Keil, A. (2009). The timing of emotional discrimination in human amygdala and ventral visual cortex. *Journal of Neuroscience*, *29*(47), 14864–14868. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3278-09.2009

Sachdev, P., Mondraty, N., Wen, W. & Gulliford, K. (2008). Brains of anorexia nervosa patients process self-images differently from non-self-images: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2161–2168. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.031

Sack, A. T. (2006). Transcranial magnetic stimulation, causal structure-function mapping and networks of functional relevance. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(5), 593–599. https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.06.016

Sagliano, L., Magliacano, A., Parazzini, M., Fiocchi, S., Trojano, L. & Grossi, D. (2019). Modulating interoception by insula stimulation: A double-blinded tDCS study. *Neuroscience letters*, *696*, 108–113. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.022

Salvato, G., Romano, D., Maio, G. de & Bottini, G. (2019). Implicit mechanisms of body image alterations: The covert attention exposure effect. *Attention, perception & psychophysics.* Advance online publication. https://doi.org/10.3758/s13414-019-01921-2

Sarinopoulos, I., Grupe, D. W., Mackiewicz, K. L., Herrington, J. D., Lor, M., Steege, E. E. & Nitschke, J. B. (2010). Uncertainty during anticipation modulates neural responses to aversion in human insula and amygdala. *Cerebral Cortex*, *20*(4), 929–940. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp155

Sato, F., Uemura, Y., Kanno, C., Tsutsumi, Y., Tomita, A., Oka, A., Kato, T., Uchino, K., Murakami, J., Haque, T., Tachibana, Y. & Yoshida, A. (2017). Thalamo-insular pathway conveying orofacial muscle proprioception in the rat. *Neuroscience*, *365*, 158–178. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.050

Schachter, S. & Singer, J. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, *69*(5), 379–399. https://doi.org/10.1037/h0046234

Schäfer, T. (2016). *Methodenlehre und Statistik: Einführung in Datenerhebung, deskriptive Statistik und Inferenzstatistik* (1. Aufl.). *Basiswissen Psychologie*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-658-11936-2

Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*, *18*(4), 483–488. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb02486.x

Schandry, R., Bestler, M. & Montoya, P. (1993). On the relation between cardiodynamics and heartbeat perception. *Psychophysiology*, *30*(5), 467–474. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb02070.x

Schandry, R. & Montoya, P. (1996). Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity. *Biological Psychology*, *42*(1-2), 75–85. https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05147-3

Schandry, R., Sparrer, B. & Weitkunat, R. (1986). From the heart to the brain: a study of heartbeat contingent scalp potentials. *International Journal of Neuroscience*, *30*(4), 261–275. https://doi.org/10.3109/00207458608985677

Schandry, R. & Weitkunat, R. (1990). Enhancement of heartbeat-related brain potentials through cardiac awareness training. *International Journal of Neuroscience*, *53*(2-4), 243–253. https://doi.org/10.3109/00207459008986611

Schienle, A., Schäfer, A., Hermann, A. & Vaitl, D. (2009). Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. *Biological Psychiatry*, *65*(8), 654–661. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.028

Schnitzler, A. & Gross, J. (2004). Magnetenzephalographie (MEG). In H. Walter (Hrsg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen* (S. 151–161). Schattauer.

Scholey, A. B. & Kennedy, D. O. (2004). Cognitive and physiological effects of an "energy drink": an evaluation of the whole drink and of glucose, caffeine and herbal flavouring fractions. *Psychopharmacology*, *176*(3-4), 320–330. https://doi.org/10.1007/s00213-004-1935-2

Schultchen, D., Bayer, J., Kühnel, J., Melchers, K. G. & Pollatos, O. (2019). Interoceptive accuracy is related to long-term stress via self-regulation. *Psychophysiology*, *56*(10), e13429. https://doi.org/10.1111/psyp.13429

Schultchen, D., Zaudig, M., Krauseneck, T., Berberich, G. & Pollatos, O. (2019). Interoceptive deficits in patients with obsessive-compulsive disorder in the time course of cognitive-behavioral therapy. *PLOS ONE*, *14*(5), e0217237. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217237

Schulz, A., Ferreira de Sá, D. S., Dierolf, A. M., Lutz, A. P. C., van Dyck, Z., Vögele, C. & Schächinger, H. (2015). Short-term food deprivation increases amplitudes of heartbeat-evoked potentials. *Psychophysiology*, *52*(5), 695–703. https://doi.org/10.1111/psyp.12388

Schulz, A., Köster, S., Beutel, M. E., Schächinger, H., Vögele, C., Rost, S., Rauh, M. & Michal, M. (2015). Altered patterns of heartbeat-evoked potentials in depersonalization/derealization disorder: neurophysiological evidence for impaired cortical representation of bodily signals. *Psychosomatic Medicine*, *77*(5), 506–516. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000195

Schulz, A., Lass-Hennemann, J., Sütterlin, S., Schächinger, H. & Vögele, C. (2013). Cold pressor stress induces opposite effects on cardioceptive accuracy dependent on assessment paradigm. *Biological Psychology*, *93*(1), 167–174. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.01.007

Schulz, A., Matthey, J. H., Vögele, C., Schaan, V., Schächinger, H., Adler, J., Beutel, M. E. & Michal, M. (2016). Cardiac modulation of startle is altered in depersonalization-/derealization disorder: Evidence for impaired brainstem representation of baro-afferent neural traffic. *Psychiatry Research*, *240*, 4–10. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.03.051

Schulz, A., Schilling, T. M., Vögele, C., Larra, M. F. & Schächinger, H. (2016). Respiratory modulation of startle eye blink: a new approach to assess afferent signals from the respiratory system. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0019

Schulz, A., Stammet, P., Dierolf, A. M., Vögele, C., Beyenburg, S., Werer, C. & Devaux, Y. (2018). Late heartbeat-evoked potentials are associated with survival after cardiac arrest. *Resuscitation*, *126*, 7–13. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.02.009

Schulz, A., Strelzyk, F., Ferreira de Sá, D. S., Naumann, E., Vögele, C. & Schächinger, H. (2013). Cortisol rapidly affects amplitudes of heartbeat-evoked brain potentials—implications for the contribution of stress to an altered perception of physical sensations? *Psychoneuroendocrinology*, *38*(11), 2686–2693. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.027

Schulz, A. & Vögele, C. (2015). Interoception and stress. *Frontiers in Psychology*, *6*, 993. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00993

Schulz, S., Adochiei, F.-C., Edu, I.-R., Schroeder, R., Costin, H., Bär, K.-J. & Voss, A. (2013). Cardiovascular and cardiorespiratory coupling analyses: a review. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, *371*(1997), 20120191. https://doi.org/10.1098/rsta.2012.0191

Schupp, H. T., Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., Cacioppo, J. T., Ito, T. & Lang, P. J. (2000). Affective picture processing: The late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology*, *37*(2), 257–261. https://doi.org/10.1111/1469-8986.3720257

Schupp, H. T., Cuthbert, B., Bradley, M., Hillman, C., Hamm, A. & Lang, P. J. (2004). Brain processes in emotional perception: Motivated attention. *Cognition & Emotion*, *18*(5), 593–611. https://doi.org/10.1080/02699930341000239

Schupp, H. T., Ohman, A., Junghöfer, M., Weike, A. I., Stockburger, J. & Hamm, A. O. (2004). The facilitated processing of threatening faces: an ERP analysis. *Emotion*, *4*(2), 189–200. https://doi.org/10.1037/1528-3542.4.2.189

Schwerdtfeger, A. R., Schwarz, G., Pfurtscheller, K., Thayer, J. F., Jarczok, M. N. & Pfurtscheller, G. (2020). Heart rate variability (HRV): From brain death to resonance breathing at 6 breaths per minute. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *131*(3), 676–693. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.013

Sedeño, L., Couto, B., Melloni, M., Canales-Johnson, A., Yoris, A., Baez, S., Esteves, S., Velásquez, M., Barttfeld, P., Sigman, M., Kichic, R., Chialvo, D., Manes, F., Bekinschtein, T. A. & Ibanez, A. (2014). How do you feel when you can't feel your body? Interoception, functional connectivity and emotional processing in depersonalization-derealization disorder. *PLOS ONE*, *9*(6), e98769. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098769

Segalowitz, S. J. & Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: An electrophysiological strategy. *Brain and cognition*, *55*(1), 116–133. https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00283-5

Segalowitz, S. J., Santesso, D. L. & Jetha, M. K. (2010). Electrophysiological changes during adolescence: a review. *Brain and cognition*, *72*(1), 86–100. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.003

Segerdahl, A. R., Mezue, M., Okell, T. W., Farrar, J. T. & Tracey, I. (2015). The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nature Neuroscience*, *18*(4), 499–500. https://doi.org/10.1038/nn.3969

Sel, A. (2014). Predictive codes of interoception, emotion, and the self. *Frontiers in Psychology*, *5*, 189. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00189

Sel, A., Azevedo, R. T. & Tsakiris, M. (2017). Heartfelt Self: Cardio-Visual Integration Affects Self-Face Recognition and Interoceptive Cortical Processing. *Cerebral Cortex*, *27*(11), 5144–5155. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw296

Semiginovsky, B. & Seliger, V. (1986). Frau und Sport. In W. Hollmann (Hrsg.), *Zentrale Themen der Sportmedizin* (Bd. 49, S. 358–379). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-88732-1_15

Seth, A. K. (2013). Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(11), 565–573. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.007

Seth, A. K. & Critchley, H. D. (2013). Extending predictive processing to the body: emotion as interoceptive inference. *The Behavioral and brain sciences*, *36*(3), 227–228. https://doi.org/10.1017/S0140525X12002270

Seth, A. K. & Friston, K. J. (2016). Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0007

Seth, A. K., Suzuki, K. & Critchley, H. D. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Frontiers in Psychology*, *2*, 1–16. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00395

Seymour, B., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Koltzenburg, M., Jones, A. K., Dolan, R. J., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. (2004). Temporal difference models describe higher-order learning in humans. *Nature*, *429*(6992), 664–667. https://doi.org/10.1038/nature02581

Shaffer, D. R. & Kipp, K. (2014). *Developmental psychology: Childhood and adolescence* (9th edition). Wadsworth Cengage Learning.

Shafran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R. L. & Fairburn, C. G. (2007). Attentional bias in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, *40*(4), 369–380. https://doi.org/10.1002/eat.20375

Shafran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R. L. & Fairburn, C. G. (2008). Effect of psychological treatment on attentional bias in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, *41*(4), 348–354. https://doi.org/10.1002/eat.20500

Shah, P., Catmur, C. & Bird, G. (2017). From heart to mind: Linking interoception, emotion, and theory of mind. *Cortex*, *93*, 220–223. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.02.010

Shah, P., Hall, R., Catmur, C. & Bird, G. (2016). Alexithymia, not autism, is associated with impaired interoception. *Cortex*, *81*, 215–220. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.03.021

Shao, S., Shen, K., Wilder-Smith, E. P. V. & Li, X. (2011). Effect of pain perception on the heartbeat evoked potential. *Clinical Neurophysiology*, *122*(9), 1838–1845. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.014

Shephard, R. J. & Miller, H. S. (1999). *Exercise and the heart in health and disease* (2nd edition). CRC Press.

Sherman, S. M. & Guillery, R. W. (1998). On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing “drivers” from “modulators”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(12), 7121–7126. https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.7121

Sherrington, C. S. (1906). *The Integrative Action of the Nervous System*. Yale University Press.

Shizgal, P. (1997). Neural basis of utility estimation. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*(2), 198–208. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80008-6

Siebner, H. R. & Ziemann, U. (2007). Hirnstimulation - Physiologische Grundlagen. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 27–45). Springer Medizin Verlag.

Silvanto, J., Cattaneo, Z., Battelli, L. & Pascual-Leone, A. (2008). Baseline cortical excitability determines whether TMS disrupts or facilitates behavior. *Journal of neurophysiology*, *99*(5), 2725–2730. https://doi.org/10.1152/jn.01392.2007

Simmons, A., Strigo, I., Matthews, S. C., Paulus, M. P. & Stein, M. B. (2006). Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 402–409. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.038

Simmons, W. K., Avery, J. A., Barcalow, J. C., Bodurka, J., Drevets, W. C. & Bellgowan, P. (2013). Keeping the body in mind: insula functional organization and functional connectivity integrate interoceptive, exteroceptive, and emotional awareness. *Human brain mapping*, *34*(11), 2944–2958. https://doi.org/10.1002/hbm.22113

Singer, T., Critchley, H. D. & Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(8), 334–340. https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.05.001

Skewes, J. C., Jegindø, E.-M. & Gebauer, L. (2015). Perceptual inference and autistic traits. *Autism : the international journal of research and practice*, *19*(3), 301–307. https://doi.org/10.1177/1362361313519872

Slade, P. & Brodie, D. (1994). Body-image distortion and eating disorder: A reconceptualization based on the recent literature. *European Eating Disorders Review*, *2*(1), 32–46. https://doi.org/10.1002/erv.2400020105

Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W. & Sommer, I. E. C. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(7), 873–884. https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre

Small, D. M., Zatorre, R. J., Dagher, A., Evans, A. C. & Jones-Gotman, M. (2001). Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain*, *124*(Pt 9), 1720–1733. https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1720

Smeets, E., Roefs, A., van Furth, E. & Jansen, A. (2008). Attentional bias for body and food in eating disorders: increased distraction, speeded detection, or both? *Behaviour Research and Therapy*, *46*(2), 229–238. https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.12.003

Smeets, M. A. M. (1999). Body size categorization in anorexia nervosa using a morphing instrument. *International Journal of Eating Disorders*, *25*(4), 451–455. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199905)25:4<451::AID-EAT10>3.0.CO;2-0

Smith, R. & Lane, R. D. (2015). The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *57*, 1–29. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.003

Sonmez, A. I., Camsari, D. D., Nandakumar, A. L., Voort, J. L. V., Kung, S., Lewis, C. P. & Croarkin, P. E. (2019). Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, *273*, 770–781. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.041

Souza, D. B., Del Coso, J., Casonatto, J. & Polito, M. D. (2017). Acute effects of caffeine-containing energy drinks on physical performance: a systematic review and meta-analysis. *European journal of nutrition*, *56*(1), 13–27. https://doi.org/10.1007/s00394-016-1331-9

Spangler, D. L. & Allen, M. D. (2012). An fMRI investigation of emotional processing of body shape in bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *45*(1), 17–25. https://doi.org/10.1002/eat.20899

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. C., Lushene, R. E., Vagg, P. R. & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Consulting Psychologist Press.

Spring, V. L. & Bulik, C. M. (2014). Implicit and explicit affect toward food and weight stimuli in anorexia nervosa. *Eating Behaviors*, *15*(1), 91–94. https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.10.017

Stark, R., Zimmermann, M., Kagerer, S., Schienle, A., Walter, B., Weygandt, M. & Vaitl, D. (2007). Hemodynamic brain correlates of disgust and fear ratings. *NeuroImage*, *37*(2), 663–673. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.005

Steer, R. A., Kumar, G., Ranieri, W. F. & Beck, A. T. (1998). *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *20*(2), 127–137. https://doi.org/10.1023/A:1023091529735

Stein, K. F. & Corte, C. (2007). Identity impairment and the eating disorders: content and organization of the self-concept in women with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *European Eating Disorders Review*, *15*(1), 58–69. https://doi.org/10.1002/erv.726

Steinberg, L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(2), 69–74. https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.005

Stellar, E. (1994). The physiology of motivation. 1954. *Psychological Review*, *101*(2), 301–311. https://doi.org/10.1037/0033-295X.101.2.301

Stephan, E. (2003). Functional neuroimaging of gastric distention. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *7*(6), 740–749. https://doi.org/10.1016/S1091-255X(03)00071-4

Stern, E. R., Grimaldi, S. J., Muratore, A., Murrough, J., Leibu, E., Fleysher, L., Goodman, W. K. & Burdick, K. E. (2017). Neural correlates of interoception: Effects of interoceptive focus and relationship to dimensional measures of body awareness. *Human brain mapping*, *38*(12), 6068–6082. https://doi.org/10.1002/hbm.23811

Stice, E. (2002). Risk and maintenance factors for eating pathology: a meta-analytic review. *Psychological bulletin*, *128*(5), 825–848. https://doi.org/10.1037//0033-2909.128.5.825

Stige, S., Fjell, A. M., Smith, L., Lindgren, M. & Walhovd, K. B. (2007). The development of visual P3a and P3b. *Developmental neuropsychology*, *32*(1), 563–584. https://doi.org/10.1080/87565640701361096

Stolarova, M., Keil, A. & Moratti, S. (2006). Modulation of the C1 visual event-related component by conditioned stimuli: evidence for sensory plasticity in early affective perception. *Cerebral Cortex*, *16*(6), 876–887. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj031

Strigo, I. A. & Craig, A. D. (2016). Interoception, homeostatic emotions and sympathovagal balance. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0010

Strumila, R., Thiebaut, S., Jaussent, I., Seneque, M., Attal, J., Courtet, P. & Guillaume, S. (2019). Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of Anorexia Nervosa. The open-label STAR study. *Brain stimulation*, *12*(5), 1325–1327. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.017

Sun, W., Fu, W., Mao, W., Wang, D. & Wang, Y. (2011). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Clinical EEG and neuroscience*, *42*(1), 40–44. https://doi.org/10.1177/155005941104200109

Sunday, S. R., Halmi, K. A., Werdann, L. & Levey, C. (1992). Comparison of body size estimation and eating disorder inventory scores in anorexia and bulimia patients with obese, and restrained and unrestrained controls. *International Journal of Eating Disorders*, *11*(2), 133–149. https://doi.org/10.1002/1098-108X(199203)11:2<133::AID-EAT2260110205>3.0.CO;2-5

Suschinsky, K. D. & Lalumière, M. L. (2012). Is sexual concordance related to awareness of physiological states? *Archives of sexual behavior*, *41*(1), 199–208. https://doi.org/10.1007/s10508-012-9931-9

Sutoh, C., Koga, Y., Kimura, H., Kanahara, N., Numata, N., Hirano, Y., Matsuzawa, D., Iyo, M., Nakazato, M. & Shimizu, E. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Changes Cerebral Oxygenation on the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Bulimia Nervosa: A Near-Infrared Spectroscopy Pilot Study. *European Eating Disorders Review*, *24*(1), 83–88. https://doi.org/10.1002/erv.2413

Synofzik, M., Thier, P., Leube, D. T., Schlotterbeck, P. & Lindner, A. (2010). Misattributions of agency in schizophrenia are based on imprecise predictions about the sensory consequences of one's actions. *Brain: a journal of neurology*, *133*(Pt 1), 262–271. https://doi.org/10.1093/brain/awp291

Tajadura-Jiménez, A. & Tsakiris, M. (2014). Balancing the "inner" and the "outer" self: interoceptive sensitivity modulates self-other boundaries. *Journal of experimental psychology. General*, *143*(2), 736–744. https://doi.org/10.1037/a0033171

Takahashi, H., Matsuura, M., Koeda, M., Yahata, N., Suhara, T., Kato, M. & Okubo, Y. (2008). Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion: pride and joy. *Cerebral Cortex*, *18*(4), 898–903. https://doi.org/10.1093/cercor/bhm120

Teitelbaum, P. & Epstein, A. N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychological Review*, *69*, 74–90. https://doi.org/10.1037/h0039285

Terasawa, Y., Fukushima, H. & Umeda, S. (2013). How does interoceptive awareness interact with the subjective experience of emotion? An fMRI study. *Human brain mapping*, *34*(3), 598–612. https://doi.org/10.1002/hbm.21458

Terasawa, Y., Kurosaki, Y., Ibata, Y., Moriguchi, Y. & Umeda, S. (2015). Attenuated sensitivity to the emotions of others by insular lesion. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1314. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01314

Terasawa, Y., Moriguchi, Y., Tochizawa, S. & Umeda, S. (2014). Interoceptive sensitivity predicts sensitivity to the emotions of others. *Cognition & Emotion*, *28*(8), 1435–1448. https://doi.org/10.1080/02699931.2014.888988

Terasawa, Y., Shibata, M., Moriguchi, Y. & Umeda, S. (2013). Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(3), 259–266. https://doi.org/10.1093/scan/nss108

Terasawa, Y. & Umeda, S. (2018). Neurocognitive Mechanisms of Social Anxiety and Interoception. In M. Turgut, C. Yurttaş & R. S. Tubbs (Hrsg.), *Island of Reil (Insula) in the Human Brain* (Bd. 19, S. 113–120). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75468-0_11

Tergau, F. & Reimers, C. D. (1999). Transkranielle Magnetstimulation: Tagungsbericht der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie. *Deutsches Ärzteblatt*, *96*(16), A-1062 - A-1063.

Terhaar, J., Viola, F. C., Bär, K.-J. & Debener, S. (2012). Heartbeat evoked potentials mirror altered body perception in depressed patients. *Clinical Neurophysiology*, *123*(10), 1950–1957. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.086

Thiel, A., Jacobi, C., Horstmann, S., Paul, T., Nutzinger, D. O. & Schüssler, G. (1997). Eine deutschsprachige Version des Eating Disorder Inventory EDI-2 [A German version of the Eating Disorder Inventory EDI-2]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*(47 (9-10)), 365–376.

Thielscher, A., Opitz, A. & Windhoff, M. (2011). Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, *54*(1), 234–243. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.061

Thomas, K. M., Drevets, W. C., Whalen, P. J., Eccard, C. H., Dahl, R. E., Ryan, N. D. & Casey, B. J. (2001). Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biological Psychiatry*, *49*(4), 309–316. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01066-0

Timm, L. (2019). Mobiles EEG. *Das Neurophysiologie-Labor*, *41*(3), 142–147. https://doi.org/10.1016/j.neulab.2019.05.002

Tovée, M. J., Benson, P. J., Emery, J. L., Mason, S. M. & Cohen-Tovée, E. M. (2003). Measurement of body size and shape perception in eating-disordered and control observers using body-shape software. *British journal of psychology*, *94*(4), 501–516. https://doi.org/10.1348/000712603322503060

Treede, R.-D. (2010). Das somatosensorische System. In R. F. Schmidt, F. Lang & M. Heckmann (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (31. Aufl., S. 272–297). Springer Medizin Verlag. https://doi.org/10.1007/978-3-642-01651-6_14

Trentowska, M., Bender, C. & Tuschen-Caffier, B. (2013). Mirror exposure in women with bulimic symptoms: how do thoughts and emotions change in body image treatment? *Behaviour Research and Therapy*, *51*(1), 1–6. https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.03.012

Trentowska, M., Svaldi, J., Blechert, J. & Tuschen-Caffier, B. (2017). Does habituation really happen? Investigation of psycho-biological responses to body exposure in bulimia nervosa. *Behaviour Research and Therapy*, *90*, 111–122. https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.12.006

Trevizol, A. P., Shiozawa, P., Cook, I. A., Sato, I. A., Kaku, C. B., Guimarães, F. B., Sachdev, P., Sarkhel, S. & Cordeiro, Q. (2016). Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *The journal of ECT*, *32*(4), 262–266. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000335

Tsakiris, M. & Critchley, H. D. (2016). Interoception beyond homeostasis: affect, cognition and mental health. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0002

Tsakiris, M., Tajadura-Jiménez, A. & Costantini, M. (2011). Just a heartbeat away from one's body: interoceptive sensitivity predicts malleability of body-representations. *Proceedings: Biological Sciences*, *278*(1717), 2470–2476. https://doi.org/10.1098/rspb.2010.2547

Tuschen-Caffier, B., Vögele, C., Bracht, S. & Hilbert, A. (2003). Psychological responses to body shape exposure in patients with bulimia nervosa. *Behaviour Research and Therapy*, *41*(5), 573–586. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(02)00030-X

Ueda, K., Okamoto, Y., Okada, G., Yamashita, H., Hori, T. & Yamawaki, S. (2003). Brainactivity Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport*, *14 (1)*, 51–55.

Uher, R., Murphy, T., Friederich, H.-C., Dalgleish, T., Brammer, M. J., Giampietro, V., Phillips, M. L., Andrew, C. M., Ng, V. W., Williams, S. C. R., Campbell, I. C. & Treasure, J. (2005). Functional neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women. *Biological Psychiatry*, *58*(12), 990–997. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.001

Uher, R., Yoganathan, D., Mogg, A., Eranti, S. V., Treasure, J., Campbell, I. C., McLoughlin, D. M. & Schmidt, U. (2005). Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biological Psychiatry*, *58*(10), 840–842. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.043

Umeda, S., Tochizawa, S., Shibata, M. & Terasawa, Y. (2016). Prospective memory mediated by interoceptive accuracy: a psychophysiological approach. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0005

Ussher, M., Spatz, A., Copland, C., Nicolaou, A., Cargill, A., Amini-Tabrizi, N. & McCracken, L. M. (2014). Immediate effects of a brief mindfulness-based body scan on patients with chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*, *37*(1), 127–134. https://doi.org/10.1007/s10865-012-9466-5

Valchev, N., Tidoni, E., Hamilton, A. F. d. C., Gazzola, V. & Avenanti, A. (2017). Primary somatosensory cortex necessary for the perception of weight from other people's action: A continuous theta-burst TMS experiment. *NeuroImage*, *152*, 195–206. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.075

Vallesi, A., Shallice, T. & Walsh, V. (2007). Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cerebral Cortex*, *17*(2), 466–474. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj163

van den Bergh, O., Winters, W., Devriese, S., van Diest, I., Vos, G. & Peuter, S. de (2004). Accuracy of respiratory symptom perception in persons with high and low negative affectivity. *Psychology & Health*, *19*(2), 213–222. https://doi.org/10.1080/08870440410001675627

van den Bergh, O., Witthöft, M., Petersen, S. & Brown, R. J. (2017). Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *74*(Pt A), 185–203. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.015

van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., Uher, R., Campbell, I. & Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biological Psychiatry*, *67*(8), 793–795. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.023

van den Eynde, F., Giampietro, V., Simmons, A., Uher, R., Andrew, C. M., Harvey, P.-O., Campbell, I. C. & Schmidt, U. (2013). Brain responses to body image stimuli but not food are altered in women with bulimia nervosa. *BMC Psychiatry*, *13*, 302. https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-302

van den Eynde, F., Guillaume, S., Broadbent, H., Campbell, I. C. & Schmidt, U. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, *28*(2), 98–101. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.002

van Dinteren, R., Arns, M., Jongsma, M. L. A. & Kessels, R. P. C. (2014). P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *9*(2), e87347. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087347

van Dyck, Z., Vögele, C., Blechert, J., Lutz, A. P. C., Schulz, A. & Herbert, B. M. (2016). The Water Load Test As a Measure of Gastric Interoception: Development of a Two-Stage Protocol and Application to a Healthy Female Population. *PLOS ONE*, *11*(9). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163574

van Oudenhove, L., Demyttenaere, K., Tack, J. & Aziz, Q. (2004). Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, *18*(4), 663–680. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.04.010

van Rijn, S., Aleman, A., van Diessen, E., Berckmoes, C., Vingerhoets, G. & Kahn, R. S. (2005). What is said or how it is said makes a difference: role of the right fronto-parietal operculum in emotional prosody as revealed by repetitive TMS. *European Journal of Neuroscience*, *21*(11), 3195–3200. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04130.x

Vandenbergh, J., Dupont, P., Fischler, B., Bormans, G., Persoons, P., Janssens, J. & Tack, J. (2005). Regional brain activation during proximal stomach distention in humans: A positron emission tomography study. *Gastroenterology*, *128*(3), 564–573. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.054

Veldhuizen, M. G., Bender, G., Constable, R. T. & Small, D. M. (2007). Trying to detect taste in a tasteless solution: modulation of early gustatory cortex by attention to taste. *Chemical senses*, *32*(6), 569–581. https://doi.org/10.1093/chemse/bjm025

Viinikainen, M., Jääskeläinen, I. P., Alexandrov, Y., Balk, M. H., Autti, T. & Sams, M. (2010). Nonlinear relationship between emotional valence and brain activity: evidence of separate negative and positive valence dimensions. *Human brain mapping*, *31*(7), 1030–1040. https://doi.org/10.1002/hbm.20915

Viola, F. C., Thorne, J., Edmonds, B., Schneider, T., Eichele, T. & Debener, S. (2009). Semi-automatic identification of independent components representing EEG artifact. *Clinical Neurophysiology*, *120*(5), 868–877. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.015

Vitousek, K. B. & Hollon, S. D. (1990). The investigation of schematic content and processing in eating disorders. *Cognitive Therapy and Research*, *14*(2), 191–214. https://doi.org/10.1007/BF01176209

Vocks, S., Busch, M., Schulte, D., Grönermeyer, D., Herpertz, S. & Suchan, B. (2010). Effects of body image therapy on the activation of the extrastriate body area in anorexia nervosa: an fMRI study. *Psychiatry Research*, *183*(2), 114–118. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.05.011

Vocks, S., Legenbauer, T., Rüddel, H. & Troje, N. F. (2007). Static and dynamic body image in bulimia nervosa: mental representation of body dimensions and biological motion patterns. *International Journal of Eating Disorders*, *40*(1), 59–66. https://doi.org/10.1002/eat.20336

Vocks, S., Legenbauer, T., Wächter, A., Wucherer, M. & Kosfelder, J. (2007). What happens in the course of body exposure? Emotional, cognitive, and physiological reactions to mirror confrontation in eating disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, *62*(2), 231–239. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.08.007

Vocks, S., Wächter, A., Wucherer, M. & Kosfelder, J. (2008). Look at yourself: can body image therapy affect the cognitive and emotional response to seeing oneself in the mirror in eating disorders? *European Eating Disorders Review*, *16*(2), 147–154. https://doi.org/10.1002/erv.825

Voges, M. M., Giabbiconi, C.-M., Schöne, B., Braks, K., Huber, T. J., Waldorf, M., Hartmann, A. S. & Vocks, S. (2018). Double standards in body evaluation? How identifying with a body stimulus influences ratings in women with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *51*(11), 1223–1232. https://doi.org/10.1002/eat.22967

Voges, M. M., Giabbiconi, C.-M., Schöne, B., Waldorf, M., Hartmann, A. S. & Vocks, S. (2019). Double standards in body evaluation? The influence of identification with body stimuli on ratings of attractiveness, body fat, and muscle mass. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, *24*(6), 1173–1180. https://doi.org/10.1007/s40519-017-0450-5

Vossbeck-Elsebusch, A. N., Waldorf, M., Legenbauer, T., Bauer, A., Cordes, M. & Vocks, S. (2015). Overestimation of body size in eating disorders and its association to body-related avoidance behavior. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, *20*(2), 173–178. https://doi.org/10.1007/s40519-014-0144-1

Vuilleumier, P., Richardson, M. P., Armony, J. L., Driver, J. & Dolan, R. J. (2004). Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nature Neuroscience*, *7*(11), 1271–1278. https://doi.org/10.1038/nn1341

Wacongne, C., Changeux, J.-P. & Dehaene, S. (2012). A neuronal model of predictive coding accounting for the mismatch negativity. *Journal of Neuroscience*, *32*(11), 3665–3678. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5003-11.2012

Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I. & Taylor, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage*, *19*(3), 513–531. https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00078-8

Wagner, T., Rushmore, J., Eden, U. & Valero-Cabre, A. (2009). Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex*, *45*(9), 1025–1034. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.10.002

Walpoth, M., Hoertnagl, C., Mangweth-Matzek, B., Kemmler, G., Hinterhölzl, J., Conca, A. & Hausmann, A. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *77*(1), 57–60. https://doi.org/10.1159/000110061

Wang, G.-J., Tomasi, D., Backus, W., Wang, R., Telang, F., Geliebter, A., Korner, J., Bauman, A., Fowler, J. S., Thanos, P. K. & Volkow, N. D. (2008). Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *NeuroImage*, *39*(4), 1824–1831. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.008

Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *108*(1), 1–16. https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00096-8

Waters, A. M., Nitz, A. B., Craske, M. G. & Johnson, C. (2007). The effects of anxiety upon attention allocation to affective stimuli. *Behaviour Research and Therapy*, *45*(4), 763–774. https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.07.002

Watson, R. (2007). *Cogito, Ergo, Sum: The life of René Descartes*. David R. Godine Publisher.

Weineck, F., Messner, M., Hauke, G. & Pollatos, O. (2019). Improving interoceptive ability through the practice of power posing: A pilot study. *PLOS ONE*, *14*(2), e0211453. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211453

Weitkunat, R. & Schandry, R. (1990). Motivation and heartbeat evoked potentials. *Journal of Psychophysiology* (4 (1)), 33–40.

Werner, N. S., Duschek, S., Mattern, M. & Schandry, R. (2009). The Relationship Between Pain Perception and Interoception. *Journal of Psychophysiology*, *23*(1), 35–42. https://doi.org/10.1027/0269-8803.23.1.35

Werner, N. S., Kerschreiter, R., Kindermann, N. K. & Duschek, S. (2013). Interoceptive Awareness as a Moderator of Affective Responses to Social Exclusion. *Journal of Psychophysiology*, *27*(1), 39–50. https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000086

Weyh, T. & Siebner, H. R. (2007). Hirnstimulation - Technische Grundlagen. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (S. 17–26). Springer Medizin Verlag.

Whitehead, W. E., Drescher, V. M., Heiman, P. & Blackwell, B. (1977). Relation of heart rate control to heartbeat perception. *Biofeedback and Self-Regulation*, *2*(4), 371–392. https://doi.org/10.1007/BF00998623

Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J.-P., Gallese, V. & Rizzolatti, G. (2003). Both of Us Disgusted in My Insula. *Neuron*, *40*(3), 655–664. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00679-2

Wiebking, C., Bauer, A., De Greck, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C. & Northoff, G. (2010). Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed "material me". *World Journal of Biological Psychiatry*(11), 538–549. https://doi.org/10.3109/15622970903563794

Wiens, S., Mezzacappa, E. S. & Katkin, E. S. (2000). Heartbeat detection and the experience of emotions. *Cognition & Emotion*, *14*(3), 417–427. https://doi.org/10.1080/026999300378905

Wietersheim, J. von, Kunzl, F., Hoffmann, H., Glaub, J., Rottler, E. & Traue, H. C. (2012). Selective attention of patients with anorexia nervosa while looking at pictures of their own body and the bodies of others: an exploratory study. *Psychosomatic Medicine*, *74*(1), 107–113. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31823ba787

Williams, J. M., Mathews, A. & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological bulletin*, *120*(1), 3–24. https://doi.org/10.1037/0033-2909.120.1.3

Williams, S. M. & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cerebral Cortex*, *8*(4), 321–345. https://doi.org/10.1093/cercor/8.4.321

Williamson, D. A., Muller, S. L., Reas, D. L. & Thaw, J. M. (1999). Cognitive bias in eating disorders: implications for theory and treatment. *Behavior modification*, *23*(4), 556–577. https://doi.org/10.1177/0145445599234003

Williamson, D. A., White, M. A., York-Crowe, E. & Stewart, T. M. (2004). Cognitive-behavioral theories of eating disorders. *Behavior modification*, *28*(6), 711–738. https://doi.org/10.1177/0145445503259853

Williamson, J. W., McColl, R. & Mathews, D. (2003). Evidence for central command activation of the human insular cortex during exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *94*(5), 1726–1734. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01152.2002

Wit, S. J. de, van der Werf, Y. D., Mataix-Cols, D., Trujillo, J. P., van Oppen, P., Veltman, D. J. & van den Heuvel, O. A. (2015). Emotion regulation before and after transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder. *Psychological Medicine*, *45*(14), 3059–3073. https://doi.org/10.1017/S0033291715001026

Wittchen, H. U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II.* Hogrefe.

Wölwer, W., Lowe, A., Brinkmeyer, J., Streit, M., Habakuck, M., Agelink, M. W., Mobascher, A., Gaebel, W. & Cordes, J. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain stimulation*, *7*(4), 559–563. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.04.011

Wu, X., Shi, L., Wei, D. & Qiu, J. (2019). Brain connection pattern under interoceptive attention state predict interoceptive intensity and subjective anxiety feeling. *Human brain mapping*, *40*(6), 1760–1773. https://doi.org/10.1002/hbm.24488

Xiang, T., Lohrenz, T. & Montague, P. R. (2013). Computational substrates of norms and their violations during social exchange. *Journal of Neuroscience*, *33*(3), 1099-108a. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1642-12.2013

Yiend, J. & Mathews, A. (2001). Anxiety and attention to threatening pictures. *The Quarterly journal of experimental psychology. A, Human experimental psychology*, *54*(3), 665–681. https://doi.org/10.1080/713755991

Yoris, A., García, A. M., Traiber, L., Santamaría-García, H., Martorell, M., Alifano, F., Kichic, R., Moser, J. S., Cetkovich, M., Manes, F., Ibáñez, A. & Sedeño, L. (2017). The inner world of overactive monitoring: neural markers of interoception in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, *47*(11), 1957–1970. https://doi.org/10.1017/S0033291717000368

Young, H. A., Gaylor, C. M., Kerckhove, D. de, Watkins, H. & Benton, D. (2019). Interoceptive accuracy moderates the response to a glucose load: a test of the predictive coding framework. *Proceedings: Biological Sciences*, *286*(1898), 20190244. https://doi.org/10.1098/rspb.2019.0244

Yuan, H., Yan, H.-M., Xu, X.-G., Han, F. & Yan, Q. (2007). Effect of heartbeat perception on heartbeat evoked potential waves. *Neuroscience bulletin*, *23*(6), 357–362. https://doi.org/10.1007/s12264-007-0053-7

Zahn, R., Moll, J., Paiva, M., Garrido, G., Krueger, F., Huey, E. D. & Grafman, J. (2009). The neural basis of human social values: evidence from functional MRI. *Cerebral Cortex*, *19*(2), 276–283. https://doi.org/10.1093/cercor/bhn080

Zaki, J., Davis, J. I. & Ochsner, K. N. (2012). Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. *NeuroImage*, *62*(1), 493–499. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.012

Zamariola, G., Cardini, F., Mian, E., Serino, A. & Tsakiris, M. (2017). Can you feel the body that you see? On the relationship between interoceptive accuracy and body image. *Body Image*, *20*, 130–136. https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2017.01.005

Zamariola, G., Maurage, P., Luminet, O. & Corneille, O. (2018). Interoceptive accuracy scores from the heartbeat counting task are problematic: Evidence from simple bivariate correlations. *Biological Psychology*, *137*, 12–17. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.006

Zaudig, M. & Trautmann, R. D. (Hrsg.). (2006). *Therapielexikon. Psychiatrie, Psychosomatik & Psychotherapie.* Springer Verlag.

Zervos-Kopp, J. (2007). *Ergotherapie Prüfungswissen. Anatomie, Biologie und Physiologie.* Georg Thieme Verlag.

Zhou, D.-D., Wang, W., Wang, G.-M., Li, D.-Q. & Kuang, L. (2017). An updated meta-analysis: Short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *215*, 187–196. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.033

Zimprich, D., Nusser, L. & Pollatos, O. (2020). Are interoceptive accuracy scores from the heartbeat counting task problematic? A comment on Zamariola et al. (2018). *Biological Psychology*, *152*, 107868. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107868

Zoellner, L. A. & Craske, M. G. (1999). Interoceptive Accuracy and Panic. *Behaviour Research and Therapy*, *37*(12), 1141–1158. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00202-2

Publikationsliste

1. Publikationen in Fachzeitschriften

Ferentzi, E., Geiger, M., Mai-Lippold, S.A., Köteles, F., Montag, C. & Pollatos, O. (2021). Interaction between sex and cardiac interoceptive accuracy in measures of induced pain. *Frontiers in Psychology*, 11:577961, 1-10. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.577961

Mai-Lippold, S.A., Dettlinger, C.M., Khalsa, S.S. & Pollatos, O. (2020). A Pilot Study on the Effect of an Energy Drink on Interoception in High vs. Low Anxiety Sensitivity Individuals. *European Journal of Health Psychology*, 27(4), 171–187. https://doi.org/10.1027/2512-8442/a000061

Mai, S., Braun, J., Probst, V., Kammer, T., & Pollatos, O. (2019). Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS. *Neuroscience*, *406*, 405-419. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014

Mai, S., Wong, C. K., Georgiou, E., & Pollatos, O. (2018). Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents. *Biological Psychology*, *137*, 24-33. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007

Georgiou, E., Mai, S., Fernandez, K., C., & Pollatos, O. (2018). I see neither your Fear, nor your Sadness - Interoception in adolescents. *Consciousness and Cognition, 60*, 52-61. https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.02.011

Pollatos, O., Herbert, B. M., Mai, S., & Kammer, T. (2016). Changes in interoceptive processes following brain stimulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0016

Georgiou, E., Mai, S., & Pollatos, O. (2016). Describe your feelings: Body illusion related to alexithymia in adolescence. *Frontiers in Psychology*, *7*, 1690. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01690

Pittino, F., Mai, S., Huckauf, A., & Pollatos, O. (2016). Effects of Hunger on Sympathetic Activation and Attentional Processes for Physiological Computing. In *PhyCS* (S. 152-160). https://10.5220/0006008301520160

Mai, S., Gramann, K., Herbert, B. M., Friederich, H. C., Warschburger, P., & Pollatos, O. (2015). Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa. *Biological Psychology*, *108*, 105-114. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013

Horndasch, S., Heinrich, H., Kratz, O., Mai, S., Graap, H., & Moll, G. H. (2015). Perception and evaluation of women's bodies in adolescents and adults with anorexia nervosa. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *265*(8), 677-687. https://doi.org/10.1007/s00406-015-0603-3

2. Unveröffentlichte Manuskripte

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die bislang unveröffentlichten Manuskripte entfernt.

Wissenschaftliche Originalpublikationen der Dissertation

Artikel I: Mai, S., Wong, C. K., Georgiou, E., & Pollatos, O. (2018). Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents. *Biological Psychology*, *137*, 24-33. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007

Artikel II: Pollatos, O., Herbert, B. M., Mai, S., & Kammer, T. (2016). Changes in interoceptive processes following brain stimulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0016

Artikel III: Mai, S., Braun, J., Probst, V., Kammer, T., & Pollatos, O. (2019). Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS. *Neuroscience*, *406*, 405–419. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014

Artikel IV: Mai, S., Gramann, K., Herbert, B. M., Friederich, H.-C., Warschburger, P., & Pollatos, O. (2015). Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa. *Biological Psychology*, *108*, 105–114. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013

1. Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents

Artikel I: Mai, S., Wong, C. K., Georgiou, E., & Pollatos, O. (2018). Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents. *Biological Psychology*, *137*, 24-33. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007

This article was published in *Biological Psychology*, *137*, Mai, S., Wong, C. K., Georgiou, E., & Pollatos, O., Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents, 24-33, Copyright Elsevier (2018), CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.007.

This manuscript is shared in alignment with the hosting policy of ELSEVIER.

Interoception is associated with heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) in adolescents

Running Head: Interoception and HEPs in adolescents

Sandra Mai, M. Sc.

Chung Ki Wong, PhD

Eleana Georgiou, M.Sc.

Olga Pollatos, Prof., PhD, MD

Clinical and Health Psychology, Institute of Psychology and Education, Ulm University, Germany

Laureate Institute for Brain Research (LIBR), Tulsa, OK, USA

Corresponding author:
Sandra Mai, M.Sc.
Clinical and Health Psychology, Institute of Psychology and Education
Ulm University
Albert-Einstein-Allee 41
89069 Ulm
Mail: sandra.mai@uni-ulm.de

E-mail adresses: sandra.mai@uni-ulm.de (S.Mai), cwong@laureateinstitute.org (C. K. Wong) eleana.georgiou@uni-ulm.de (E.Georgiou), olga.pollatos@uni-ulm.de (O. Pollatos).
Number of Figures: 7
Number of Tables:1

Abstract

Heartbeat-evoked brain potentials (HEPs) are an index of the cortical reflection of cardiac interoceptive signals. Studies which have examined interoception in adolescents with the use of HEPs are not known to the authors so far. This study investigated the function of the HEP as a marker of interoception in adolescents. EEG and ECG were recorded in 46 adolescents during a resting condition and during a heartbeat detection task. Participants were asked for confidence in their interoceptive accuracy during heartbeat perception. HEPs appeared during both conditions, showing maximal activity over frontocentral electrodes in the heartbeat condition, and highest activity over occipital locations in the resting condition. Interoceptive accuracy (IAc) was positively associated with the HEP at frontocentral locations only for the heartbeat condition. Interoceptive sensibility was not associated with the HEP. No significant association between IAc and interoceptive sensibility was revealed. Our results highlight the relevance of the HEP as a neural marker of interoception in adolescents. Its use as an indicator of vulnerability for affective, physical and mental dysfunctions during adolescence should be exploited in future studies.

Keywords: HEP; Interoceptive accuracy; Interoceptive sensibility; Adolescents.

1. Introduction

Adolescence is described as a period of increased vulnerability due to reorganizational and maturational processes of the brain, of cognitive and of behavioral systems (Steinberg, 2005). Most notably elevated probabilities for the onset and occurrence of mental disorders such as affective disorders, anxiety and eating disorders are reported (Abraham, 1999; McLaughlin, Hatzenbuehler, Mennin, & Nolen-Hoeksema, 2011; Klump, 2013; Murphy, Brewer, Catmur, & Bird, 2016; Patton & Viner, 2007; Reardon, Leen-Feldner, & Hayward, 2009; Steinberg & Morris, 2001; Hazel, Oppenheimer, Technow, Young, & Hankin, 2014; Paus, Keshavan, & Giedd, 2008; Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler, & Angold, 2003; Murphy et al., 2016). Adolescence is also a critical period for the development of interoception (Li, Zucker, Kragel, Covington, & LaBar, 2017). Atypical neural activity in interoceptive networks in adolescents is described to be associated with psychopathologies, such as substance use disorders and with physical health problems (Berk et al., 2015; Murphy et al., 2016; Mata, Verdejo-Roman, Soriano-Mas, & Verdejo-Garcia, 2015; Migliorini, Stewart, May, Tapert, & Paulus, 2013). Against this background, it might be of heightened relevance to study interoception in adolescents as a marker to indicate vulnerability for psychopathologies.

One dimension of interoception is *interoceptive accuracy (IAc)* (Garfinkel, Seth, Barrett, Suzuki, & Critchley, 2015), which describes the ability to accurately detect and report internal sensations from the body (Garfinkel, Critchley, & Pollatos, 2017). IAc is frequently measured in children and adults by the performance in a heartbeat detection task (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos, Kirsch, & Schandry, 2005a; Craig, 2002; Wiens, 2005; Garfinkel et al., 2015; Herbert, Pollatos, Flor, Enck, & Schandry, 2010; Schandry, 1981; Koch & Pollatos, 2014a; Koch & Pollatos, 2014b; Eley, Stirling, Ehlers, Gregory, & Clark, 2004). Previous research revealed substantial interindividual differences in IAc in adults (Garfinkel et al., 2015; Pollatos, Füstös, & Critchley, 2012; Terasawa, Moriguchi, Tochizawa, & Umeda, 2014; Pollatos, Herbert, Matthias, & Schandry, 2007; Pollatos, Herbert, Kaufmann, Auer, & Schandry, 2007; Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a; Pollatos, Kirsch, & Schandry, 2005b).

A second dimension of interoception, described as *interoceptive sensibility (IS)*, represents an individual's subjective report of the experience of own internal bodily sensations (Garfinkel

et al., 2015). It can be assessed with measures of a person's subjective belief in his or her interoceptive accuracy (e.g. subjective confidence rating of IAc during an interoceptive task) or with self-report questionnaires of the extent to which individuals feel affected by their bodily signals (Garfinkel et al., 2015). As a subjective measure, IS does not necessarily correspond to behavioral indicators of IAc (Garfinkel et al., 2015).

The cortical processing of cardiac afferent signals is mirrored by the heartbeat-evoked potential (HEP), a scalp potential which can be observed contingent to the heartbeat (Schulz et al., 2015a; Pollatos & Schandry, 2004; Schandry & Montoya, 1996; Schandry & Weitkunat, 1990; Montoya, Schandry, & Müller, 1993; Schandry, Sparrer, & Weitkunat, 1986; Leopold & Schandry, 2001; Pollatos et al., 2005a; Fukushima, Terasawa, & Umeda, 2011; Schulz et al., 2015b). HEPs depict positive brain waves with highest activity in the latency range of 250-600ms after the R-wave at frontal and frontocentral electrodes (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a; Montoya et al., 1993; Schandry & Montoya, 1996; Leopold & Schandry, 2001; Schulz et al., 2015b; Park & Tallon-Baudry, 2014). Structures which were identified as generators of the HEP are the anterior cingulate, the right insula, the prefrontal cortex and the left secondary somatosensory cortex (Pollatos et al., 2005a).

The occurrence of HEP activity is independent of the conscious perception of cardiac activity: As poor as well as good heartbeat perceivers show HEP activity, it is assumed that the heartbeat signal is constantly monitored by the brain (Schandry & Montoya, 1996; Park & Tallon-Baudry, 2014). However, psychological factors, such as IAc, attention and motivation manipulate HEP activity (Schandry & Montoya, 1996; Yuan, Yan, Xu, Han, & Yan, 2007; Montoya et al., 1993; Weitkunat & Schandry, 1990). As studies with adults showed higher HEP amplitudes in individuals with high IAc as compared to low IAc (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a; Montoya et al., 1993; Schandry et al., 1986) and significant relationships between IAc and HEP amplitudes (Pollatos & Schandry, 2004; Katkin, Cestaro, & Weitkunat, 1991), HEPs are assumed to reflect interindividual differences in cardiac IAc (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a; Montoya et al., 1993; Schandry et al., 1986). The significance of the HEP as a neural marker of interoceptive processing was confirmed in different studies with adults, showing that HEPs are affected by processes related to the interoceptive network, such as food deprivation (Schulz et al., 2015a), or pain (Shao, Shen,

Wilder-Smith, & Li, 2011). However, there is a lack of research concerning the cortical processing of cardio-afferent information in adolescents. There are no studies known to the authors so far which have examined interoception in adolescents with the use of HEPs. To our knowledge, currently two studies exist which have shown HEPs in children (Immanuel et al., 2014; Baumert et al., 2015).

As a theoretical framework we suggest an own model, named "MINP", to describe the relationship between interoception, cognitive and physiological processes. We assume four levels of interoception, so called "Working **M**odel", "**I**nteroceptive Processing", "**N**euronal Processing" and "**P**hysiological State". As suggested by predictive coding models (Friston et al., 2013; Friston, Stephan, Montague, & Dolan, 2014; Quattrocki & Friston, 2014; Seth, Suzuki, & Critchley, 2012), the highest level is assumed to constitute a working model matching interoceptive signals from the body with interoceptive prediction signals in the brain. The second level refers to the model of Garfinkel and colleagues (Garfinkel et al., 2015), including the independent dimensions IAc, IS and interoceptive awareness (IAw). We added a fourth dimension, interoceptive evaluation (IE) as described as an evaluation of feelings related to one's own interoception (Pollatos, Herbert, Mai, & Kammer, 2016). All four dimensions are assumed to be influenced by Level 1. The third level consists of the neuronal processing of different interoceptive modalities. We assume that on this level, the neuronal processing of heartbeat signals is reflected by HEPs (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a), but that also other interoceptive signals, such as respiration are reflected by neuronal correlates, e.g. by respiratory-evoked potentials (Davenport, Chan, Zhang, & Chou, 2007; Davenport, Cruz, Stecenko, & Kifle, 2000; Webster & Colrain, 2000). As IAc was described as a basic concept (Garfinkel et al., 2015) as well as in accordance to reported relationships between IAc and HEPs (Pollatos & Schandry, 2004; Katkin et al., 1991) we assume IAc to be associated with the HEP. Due to previous research showing ambivalent findings regarding relationships between physiological interoceptive markers including the HEP, and IS (Baranauskas, Grabauskaite, & Griskova-Bulanova, 2017; Mallorquí-Bagué et al., 2014), we postulate that IS might be associated with some neuronal markers, but that this should not be necessarily the case. The fourth and most basic level of our model is called "Physiological State", referring to Forkmann and colleagues (Forkmann et al., 2016) who described the state of cardiovascular

activation as basic level of interoceptive processing. We assume that this state could be influenced by different mechanisms. Related to cardiac perception, we define the physiological state to be determined by the activity of the mechanoreceptors of the heart (baroreceptors) from where afferent bodily signals are projected to the brain stem, the thalamus and to the insular cortex in the brain, containing a representation of bodily signals (Craig, 2002). Accordingly, this level is assumed to influence all higher levels of the model by bottom-up projections. *Figure 1* illustrates our model.

----------Please Insert Figure 1 here. ----------

The present study aimed to encounter the lack of research regarding the relation of interoception and the HEP in adolescence. We examined cortical cardiac signal processing by assessing HEPs in a sample of adolescents during a heartbeat perception task and during a resting condition. Based on findings in adults, we assumed the presence of HEPs during both conditions, showing maximal amplitudes at frontal and frontocentral electrodes (hypothesis I) (e.g. Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a; Leopold & Schandry, 2001). As described in previous studies (Schulz et al., 2015b) we expected higher HEP amplitudes during the heartbeat perception condition as compared to the resting condition (hypothesis II). Taking into consideration the positive association between IAc and the HEP in adults (Pollatos & Schandry, 2004), we assumed that IAc would be positively associated to the magnitude of HEP amplitudes during a heartbeat detection task in adolescents (hypothesis IIIa). However, we expected no association between IAc and HEPs during a resting condition (hypothesis IIIb). On the basis of research showing missing relationships between physiological and subjective measures of interoception (Baranauskas et al., 2017; Mallorquí-Bagué et al., 2014) we expected that IS would not be associated with HEPs in the heartbeat condition (hypothesis IV). Based on previous findings showing independence of behavioral and subjective measures of interoception (Garfinkel et al., 2015; Forkmann et al., 2016), we assumed that IAc and IS would not be related (hypothesis V).

2. Methods

2.1 Participants

Fifty-four adolescents (28 female, 26 male) between 12 and 17 years were recruited via advertisement, associations, e-mail and schools to participate in the study. Participants received a 15€ cinema voucher for their participation. Exclusion criteria were chronic or acute heart diseases, other physical or mental health diseases, neurological diseases and current intake of medication. All participants and their parents provided written informed consent. The current study was approved by the ethics committee of Ulm University. Due to technical failure and poor EEG data quality eight participants had to be excluded; the final sample consisted of forty-six adolescents (24 female, 22 male; mean age 14.2 years, *SD* 1.6, range: 12-17).

2.2 Experimental Procedure

After arrival, participants were informed about the experiment and their informed consent was obtained. Afterwards, the participants' height and weight were assessed. Then, the participants were seated in a sound-attenuated chamber, which was connected to the neighboring equipment room by intercom. Active electrodes for EEG, ECG and EOG were attached.

At first, we assessed a resting condition for a duration of 5 minutes. Participants were instructed to sit comfortable in their chair and to relax. They were also allowed to close their eyes. A heartbeat tracking task (Schandry, 1981) was following to assess *IAc* (Garfinkel et al., 2015). The heartbeat perception task comprised one training interval of 10 s and four heartbeat-counting phases (intervals lasting for 25, 35, 45 and 60 seconds), which were separated by two resting phases of 20 s. During the intervals, participants were instructed to concentrate on their own heart activity and to silently count their heartbeats. Participants were not allowed to take their pulse or to try other manipulations which could facilitate the detection of their heartbeats. The beginning and the end of the counting intervals were signaled by the test supervisor. Immediately after the stop signal, participants were asked to verbally report the number of counted heartbeats. Participants obtained no information about the length of the counting intervals and about their performance.

At the end of the heartbeat tracking task, the participants rated their confidence regarding their perceived IAc as a measure of *IS*. Participants were asked to make their judgements verbally on a ten-point Likert scale with a range from 1 to 10, where one endpoint was labeled "No confidence at all" while the other endpoint was named "Complete confidence" (Garfinkel et al., 2015).

2.3 Psychophysiological Recording

During the heartbeat perception task, EEG activity was recorded continuously from 62 leads, using the Easy-Cap electrode system (Falk Minow Services, Germany) with nonpolarizable active Ag/AgCl electrodes at equidistant positions. Cz served as a reference and the ground electrode was attached at the electrode position F4. Horizontal and vertical electrooculograms (EOG) were recorded. Impedances were maintained below 5kΩ. The signals were amplified using an active amplifier system (Brain Products, Germany) and digitized at a sampling rate of 1000Hz. EEG data were hardware filtered between 0.16Hz (10s time constant) and 1000Hz during the acquisition.

ECG was measured with a nonpolarizable Ag/AgCl electrodes placed at the right clavicula and left chest. ECG activity was recorded equivalent to the EEG using an active amplifier system (Brain Products, Germany) with a sampling rate of 1000 Hz, and were hardware filtered between 0.016Hz and 1000Hz during the acquisition.

2.4 Data analysis

2.4.1 Analysis of ERP and ECG data

All steps of ECG and EEG analysis were conducted with Brain Vision Analyzer 2.1 (Brain Products, Germany). EEG data were visually inspected. ECG R-waves were detected offline semi-automatically in ECG raw data. The detected R-waves were used to create average artifact subtraction templates for the cardiac artifact (CA) correction in the EEG data (Allen, Polizzi, Krakow, Fish, & Lemieux, 1998). An extended infomax independent component analysis (ICA) was performed to remove residual CAs and eye-movement artifacts (Terhaar, Viola, Bär, & Debener, 2012; Maister, Tang, & Tsakiris, 2017). Other possibilities to reduce

the residual CA are the CSD transformation (Terhaar et al., 2012; Pollatos et al., 2005a; Pollatos & Schandry, 2004) or the HAC method (Waser & Garn, 2013). ICA has been proven to efficiently extract and remove the CA (Terhaar et al., 2012; Debener, Hine, Bleeck, & Eyles, 2008; Viola et al., 2009) so that reliable HEP signals can be regained. Independent components (ICs) representing CA, lateral eye-movements and eye-blink activity were detected semi-automatically. The ICs representing CA can be identified based on their topographic pattern (Terhaar et al., 2012; Viola et al., 2009). Since difficulties in identifying clear heartbeat related EEG topographies were reported (Viola et al., 2009), we imposed two additional criteria in order to enhance the validity of the identified CA independent components. For both additional criteria, the ICs data were first segmented by the detected R-wave. For the first criteria, we conducted a Fast Fourier Transform (FFT) to get a frequency spectrum of the ICs (Welch, 1967). To identify heart-rate related activity, the averaged data were inspected for a peak within the frequency range of 0.7 to 2 Hz in the power spectrum. We expected a peak in this range based on conversion of the resting heart rate and former research (Iriarte et al., 2003). As a second criterion for ECG artifact detection, the average of the R-wave segmented ICs were visually inspected regarding the magnitude of R-peak. For the CA-related IC, we expect to see a clear R-peak waveform in the average of the IC segments. Based on the combined criteria of the topography, spectrum properties within 0.7 to 2 Hz and magnitude of R-wave in the segmented IC data, the ICs were identified as ECG artifacts. *Figure 2* demonstrates the topography, as well as the frequency spectrum and the averaged R-wave segmented ICs, for the classified cardiac artifact related ICs.

----------Please Insert Figure 2 here. ----------

Following ICA analysis, EEG data were filtered (0.05-20 Hz). EEG data were examined for muscular artifacts and other sources of artifacts. Within an automatic artifact rejection trials were rejected from the analysis if the voltage exceeded ± 50 µV/ms in any channel. Trials contaminated by artifacts were eliminated. EEG data were segmented relative to the detected R-wave-triggers, whereby segments were built in epochs ranging from 200 ms before the R-wave-trigger to 1300 ms after the R-wave-trigger. After baseline correction (200 ms pre R-

wave-trigger as baseline), average brain waves were computed in the R-triggered EEG segments. Based on data-driven visual inspection for maximal brain activity and overlapping with selected time frames of previous studies (Terhaar et al., 2012; Schulz et al., 2015b; Schulz et al., 2015a) we decided to choose a time window of 360 to 500 milliseconds after the R wave for calculating the averaged HEP.

R-interval times were calculated from the ECG to determine mean heart rate (HR). ECG waves were segmented for the time window of 360-500 ms after the R peak to calculate mean T-wave amplitudes.

2.4.2 Analysis of IAc and IS

IAc was determined with the heartbeat perception score, which was built as a mean score across the four intervals according to the following equation (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a):

Perception Score = 1/4 $\sum$ (1- (|recorded heartbeats – counted heartbeats|)/ recorded heartbeats)

Higher scores indicate higher IAc, whereby a maximum score of 1 indicates an absolute IAc (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a).

Mean values of confidence judgements were calculated as a measure of *IS*.

2.4.3 Statistical analysis

Mean voltages of the averaged HEP amplitudes were investigated for eight aggregated scalp sectors, based on region: frontal (FP1, AF3, F1, F5, F7, F9, FT7, FT9, F9/FT9, FPz, AFz, Fz, FP2, AF4, F2, F6, F8, F10, FT10, FT8, F10/FT10), frontocentral (FC3, FC5, FCz, FC4, FC6), central (C1, C2, C3, C4, C5, C6), centroparietal (CP1, CP2, CP3, CP4, CP5, CP6, CPz), parietal (P1, P2, P5, P6, P7, P8, P9, P10, Pz), temporal (T7, T8, TP7, TP8, TP9, TP10), parietooccipital (PO3, PO4), occipital (O1, O2, O9, O10, Oz). In consideration of the factor laterality, sixteen additional clusters were investigated, formed by region and hemisphere: frontal left (FP1, AF3, F1, F5, F7, F9, FT7, FT9, F9/FT9), frontal right (FP2, AF4, F2, F6, F8, F10, FT10, FT8, F10/FT10), frontocentral left (FC3, FC5), frontocentral right (FC4, FC6), central left (C1, C3, C5), central right (C2, C4, C6), centroparietal left (CP1, CP3, CP5),

centroparietal right (CP2, CP4, CP6), parietal left (P1, P5, P7, P9), parietal right (P2, P6, P8, P10), temporal left (T7, TP7, TP9), temporal right (T8, TP8, TP10), parietooccipital left (PO3), parietooccipital right (PO4), occipital left (O1, O9), occipital right (O2, O10). Differences in mean HEPs between scalp locations were investigated for each condition using a 8 x 2 repeated measures ANOVA with eight levels of scalp sectors (frontal, frontocentral, central, centroparietal, parietal, temporal, parietooccipital, occipital) and two levels of laterality (left, right). Post hoc analysis were conducted using *t* tests for dependent samples with Bonferroni-correction. For all ANOVA tests with repeated measures and more than one degree of freedom, uncorrected F-values as well as Greenhouse-Geisser corrected *p* values and epsilon values are reported. The normally distribution of the data was investigated using the Kolmogorov-Smirnov test (Field, 2009). Separate correlation analyses reporting Spearman-Rho correlation coefficients (r_s) (Field, 2009) were conducted to explore the association between *IAc/IS* and each HEP during the heartbeat condition or the resting condition. Moreover, possible associations between *IAc* and *IS* were examined using Spearman-Rho correlation coefficients (r_s). Critical alpha levels were fixed for all analyses to .05 with a confidence interval of 99.5. Paired t-tests with Bonferroni-correction were calculated to investigate differences in the magnitude of heartbeat evoked brain activity in the heartbeat condition compared to the resting condition. Due to the multitude of comparisons in the t-tests comparing activities of different electrode clusters, critical alpha levels were fixed for those analyses to .006 with a confidence interval of 99.99. ECG amplitudes were averaged for the time window of 360-500 ms. All analysis were conducted with SPSS 24.0 (IBM, Inc.).

3. Results

3.1 IAc

The mean IAc score was .67 (*SD* =.17, *Min* = .33, *Max* = .97). The median of IAc was .64.

3.2 IS

The mean value of IS was 4.99 (*SD* = 1.87, *Min* = 1, *Max* = 8). The median was 5.0.

3.3 HEP

Scalp distribution of the HEP - resting condition

We neither observed a main effect of laterality [$F(1,45) = .59$, $p = .45$] nor of scalp sector [$F(2.99, 134.5) = .87$, $p = .46$]. We assessed a significant interaction effect of laterality and scalp sector [$F(4.28, 192.79) = 2.49$, $p = .041$, $\eta_p^2 = .052$]. Post hoc tests revealed marginally higher activity at the right hemisphere showing marginally higher activity at occipital ($M = -.008$ µV, $SD = .73$) compared to frontocentral electrodes [$M = -.18$ µV, $SD = .44$, $t(45) = -1.95$, $p = .057$]. For the left hemisphere higher activity was observed for frontocentral electrodes ($M = -.10$ µV, $SD = .45$) as compared to temporal electrodes [$M = -.31$ µV, $SD = .81$, $t(45) = 2.32$, $p = .025$] as well as higher activity for centroparietal ($M = -.10$ µV, $SD = .41$) as compared to temporal electrodes [$t(45) = 2.10$, $p = .041$]. Regarding descriptive statistics, highest brain activity was observed over occipital electrodes followed by parietooccipital and parietal locations. *Table 1* depicts mean averaged HEP amplitudes for all investigated scalp sectors.

Scalp distribution of the HEP - heartbeat condition

We neither observed a main effect of laterality [$F(1,45) = 2.47$, $p = .123$] nor of scalp sector [$F(2.82, 127.5) = .71$, $p = .54$]. There was also no significant interaction effect of laterality and scalp sector [$F(4.43, 199.41) = 1.63$, $p = .163$]. Regarding descriptive statistics, highest brain activity was observed over frontocentral electrodes followed by central and occipital locations (see Table 1). *Figure 3* depicts topography maps of HEPs for the heartbeat detection task and for the resting condition for the sample of the current study.

----------Please Insert Table 1 here. ----------

----------Please Insert Figure 3 here. ----------

HEPs during the resting condition compared to the heartbeat condition

HEPs during the heartbeat condition were significantly more positive as compared to the resting condition for the frontocentral and central electrode cluster [frontocentral: resting c.

M = - 1.14 µV, *SD* = 3.60, heartbeat c. *M* = .08 µV, *SD* = .15, *t* (45) = 2.35, *p* = .023, *d* = .48; central: resting c. *M* = - .30 µV, *SD* = .74, heartbeat c. *M* = - .04 µV, *SD* = .56, *t* (45) = 2.23, *p* = .031, *d* = .40]. For all the other electrode locations, no significant differences in mean HEPs were observed (*ps* < .05).

3.4 Correlations

Results of Kolmogorov-Smirnov tests revealed significant deviations from normal distribution for averaged heartbeat-evoked brain activities for both the heartbeat and the resting condition (*ps* = .000041 - .03). Also data of IS were not normally distributed (*p* = .000499).

Correlation analyses revealed a significant positive association between IAc and the HEP at frontocentral electrodes for the heartbeat condition (r_s = .452, *p* = .002). Considering the factor laterality, significant relations were assessed between IAc and HEPs at left and right frontocentral electrodes for the heartbeat condition (left: r_s = .492, *p* = .001, right: r_s = .306, *p* = .039). No significant correlations were detected between IAc and HEPs for the resting condition (ps > .05). IS was not associated with HEPs for the heartbeat condition (*ps* > .05).

Fig. 4 exemplarily illustrates the association between the HEP and IAc by depicting mean HEP amplitudes during the heartbeat detection task for individuals with high (*n* = 10) or low levels of IAc (*n* = 10). *Fig.5* exemplarily illustrates topographic maps of HEPs during the heartbeat detection task for individuals with high (*n* = 10) or low levels of IAc (*n* = 10). Individuals with high levels of IAc were identified as the 10 subjects of the sample with highest values of IAc. Individuals with low levels of IAc were identified as the 10 subjects with lowest values of IAc. Groups were only built for illustration.

----------Please Insert Figure 4 here. ----------

----------Please Insert Figure 5 here. ----------

Fig. 6 exemplarily illustrates mean HEP amplitudes during the resting condition for subjects with high (*n* = 10) or low levels of IAc (*n* = 10). *Fig.7* exemplarily depicts topographic maps of HEPs during the resting condition for individuals with high (*n* = 10) or low levels of IAc (*n* = 10). Groups of high vs. low IAc were only built for illustration.

----------Please Insert Figure 6 here. ----------

----------Please Insert Figure 7 here. ----------

No significant association was revealed between IAc and IS (r_s = .16, p = .283).

3.5 ECG Analysis

Mean heart rate for the heartbeat condition was 72.4 bpm (*SD* = 10.6, *Min* = 49.6, *Max* = 103.5 bpm). There was no significant association with IAc (r = - .012, p = .935).

4. Discussion

The current study is the first that investigated HEPs in adolescents related to their interoception. Our findings illustrate the meaning of the HEP as a valid neuronal marker of interoception in adolescence.

4.1 Study Aim I: Investigation of topography and amplitude of the HEP during heartbeat condition and during resting condition

In accordance with hypothesis I HEPs were present during both the heartbeat detection task as well as during the resting condition in the latency range of 360-500ms post R-wave. Regarding scalp distribution, hypothesis I was only partly confirmed for the heartbeat condition in descriptive statistics, as we observed highest activity over frontocentral electrodes followed by central locations. During the resting condition, however, maximal amplitudes appeared over occipital locations. Our results for the heartbeat condition are in accordance with previous studies in adults reporting highest HEP amplitudes over frontal, frontocentral and central electrodes (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a; Montoya et al., 1993; Schandry & Montoya, 1996; Leopold & Schandry, 2001; Schulz et al., 2015b; Park & Tallon-Baudry, 2014) as well as in consistence with studies with children describing HEPs at the central electrode location (Immanuel et al., 2014; Baumert et al., 2015). Findings for the resting condition are in line with research on adults describing the HEP as being present even without an explicit attentional focus on one's cardiac activity (Schandry & Montoya, 1996; Park et al., 2015) as well as in line with studies in children describing HEPs during sleep (Baumert et al.,

2015; Immanuel et al., 2014). In consideration of a dipole source localization study of Pollatos and co-workers (Pollatos et al., 2005a), the frontocentral activity pattern in the current study might reflect sources in the interoceptive network, including the anterior cingulate or the insular cortex. Functional imaging studies identified the insula, the anterior cingulate and the medial frontal/dorsal cingulate as cerebral correlates of cardiovascular arousal and as parts of a neural network for processing cardiac signals, being also associated with IAc (Critchley, Wiens, Rotshtein, Ohman, & Dolan, 2004; Critchley, Corfield, Chandler, Mathias, & Dolan, 2000; Cameron & Minoshima, 2002; Pollatos, Schandry, Auer, & Kaufmann, 2007). According to Pollatos and colleagues (Pollatos et al., 2005) dipole strength in the right insula and the anterior cingulate was positively correlated with IAc.

In consistence with hypothesis II we detected higher HEP positivity during the heartbeat condition as compared to the resting condition over frontocentral and central locations. The results are in accordance with previous research (Schulz et al., 2015b) and indicate that HEP positivity in the heartbeat condition was manipulated by criteria related to the heartbeat task, such as an attentional focus on heartbeat perception.

Mean HEP amplitudes in the current study were within a negative range. Some research groups also described negative HEP amplitudes (Montoya et al., 1993; Schandry & Weitkunat, 1990; Fukushima et al., 2011). This effect might be related to the age group of the participants investigated, other factors explaining possible location differences refer to the use of different reference channels. However, HEPs are of positive polarity in the current study, which is consistent with the majority of previous research and indicates that the potential was manipulated by external factors, such as an attention focus on the heartbeat (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a; Montoya et al., 1993; Schandry & Montoya, 1996; Leopold & Schandry, 2001; Schulz et al., 2015b; Park & Tallon-Baudry, 2014; Schulz et al., 2015a).

4.2 Study Aim II: Relation between dimensions of interoception and the HEP in the light of a new model of interoception

In line with hypothesis IIIa and IIIb HEP positivity was positively associated with IAc in the heartbeat condition at frontocentral locations, whereas no associations were observed in the resting condition. These findings, together with results of hypothesis II indicate the validity of the HEP as a neuronal marker of interoception in adolescence and should be pointed out as the core results of the current manuscript. Those results are consistent with previous research in adults, showing positive associations between HEP amplitudes and IAc in adults (Pollatos & Schandry, 2004; Katkin et al., 1991) and are in line with findings of individuals with high IAc showing higher HEP activity than individuals with low IAc (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005; Montoya et al., 1993). According to our findings, we would support the assumption that HEP activity mirrors IAc (Pollatos & Schandry, 2004; Pollatos et al., 2005a; Montoya et al., 1993; Schandry et al., 1986). The fact that the degree of the ability to detect visceral-afferent (cardiovascular) signals of one's own body is reflected in the HEP has already been confirmed for different interoceptive signals which all influence the HEP, such as hunger, pain and affective states (Fukushima et al., 2011; Schulz et al., 2015a; Shao et al., 2011; Couto et al., 2015; MacKinnon, Gevirtz, McCraty, & Brown, 2013).

During the resting condition participants were not instructed to focus on their interoceptive sensations. Accordingly, in this condition IAc was not associated with HEP positivity. In sum, our finding of related IAc and HEP positivity only for the interoceptive condition underpins the assumption of the HEP as a marker of interoception in adolescence, being modulated by an attentional focus on interoceptive signals, such as the heartbeat. Previous studies in adults are in line with this assumption, describing an attentional focus on the heartbeat, high motivation in heartbeat detection as well as IAc as relevant factors to manipulate HEP amplitudes (Montoya et al., 1993; Yuan et al., 2007; Schandry & Montoya, 1996; Weitkunat & Schandry, 1990; Pollatos & Schandry, 2004; Katkin et al., 1991; Pollatos et al., 2005a).

In hypothesis IV we assumed that IS would not be associated with HEP amplitudes in the heartbeat condition, which could be confirmed in the current study. Our results are in line

with previous studies showing that self-report measures of interoception are not related to physiological measures of interoception (Mallorquí-Bagué et al., 2014) nor to the HEP (Baranauskas et al., 2017). However, it is important to consider that Baranauskas and colleagues also found one out of eight self-report scales of interoception, the Not-Worrying scale of the MAIA (Mehling et al., 2012), to positively correlate with the HEP (Baranauskas et al., 2017). The authors concluded that scales and HEPs assessed different facets of interoception which are not directly related (Baranauskas et al., 2017). This might also be an explanation for the findings of the current study. Especially in the current study IS was assessed as the self-report of participants' confidence in their own IAc, which is again a different facet of IS (Garfinkel et al., 2015) which has not been investigated related to HEPs to the authors' knowledge so far. Another explanation might be the young age of the sample which might have been associated with difficulties in estimating one's own IAc and which has been described as one limiting factor in previous studies showing that 5-12% of the children were unable to sense any of their heartbeats (Koch & Pollatos, 2014a; Eley et al., 2004; Eley, Gregory, Clark, & Ehlers, 2007).

Referring to Garfinkel and colleagues (Garfinkel et al., 2015) we assumed in hypothesis V that the dimensions of interoception (IAc and IS) would be independent. This could be confirmed for the current study as IAc and IS were not related and this was also confirmed by previous research groups (McFarland, 1975; Whitehead, Drescher, Heiman, & Blackwell, 1977; Garfinkel et al., 2015).

In the light of our results we can confirm several assumptions of the postulated "MINP"-Model. At first, we confirmed the independence of IAc and IS. The HEP should be pointed out as the central outcome variable of the current study as we could show that it was associated with behavioral dimensions of interoception, such as IAc, but not with subjective dimensions, such as IS. This is in line with the "MINP" model considering an additional level of neuronal markers, including brain potentials (such as the HEP) which are related to dimensions of interoception. As mean heart rate, which can be subsumed as "Physiological state" variable, was not related to IAc, we further exclude cardiovascular arousal, as proposed by Forkmann and colleagues (Forkmann et al., 2016), as mediating variable for the relation of IAc and the HEP. However, our model should necessarily be validated in future studies. It might be of particular interest to examine possible relations between the HEP and other dimensions of

interoception, such as IS, IAw and IE. Moreover, it might be of relevance to investigate in a regression model whether the HEP might also serve as a predictor of different components of interoception. To conclude, we postulate the HEP as one relevant neuronal marker of interoception which should necessarily be considered in recent models and in upcoming research on interoception.

In summary, this is the first study validating the HEP as a neuronal marker of interoception in adolescents. Being associated with interoception, the HEP might serve to indicate poor interoception in adolescents. Consequently, it might be a useful tool to detect vulnerability for affective, physical and mental dysfunctions during adolescence, related to atypical interoception (Murphy et al., 2016).In future studies, the HEP should also be investigated as a marker of developmental processes of interoception or as an index of atypical interoception in clinical samples. Also its relation to the processing of emotion or pain, being closely associated with interoception (Garfinkel et al., 2017), should be considered in future studies in adolescents.

Reference List

Abraham, S. (1999). Onset of disordered eating attitudes and behaviors in early adolescence: Interplay of pubertal status, gender, weight, and age. *Adolescence, 34,* 671-680.

Allen, P. J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D. R., & Lemieux, L. (1998). Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *NeuroImage, 8,* 229-239.

Baranauskas, M., Grabauskaite, A., & Griskova-Bulanova, I. (2017). Brain responses and self-reported indices of interoception: Heartbeat evoked potentials are inversely associated with worrying about body sensations. *Physiology & Behavior, 180,* 1-7.

Baumert, M., Pamula, Y., Kohler, M., Martin, J., Kennedy, D., Nalivaiko, E. et al. (2015). Effect of respiration on heartbeat-evoked potentials during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Sleep medicine, 16,* 665-667.

Berk, L., Stewart, J. L., May, A. C., Wiers, R. W., Davenport, P. W., Paulus, M. P. et al. (2015). Under pressure: adolescent substance users show exaggerated neural processing of aversive interoceptive stimuli. *Addiction, 110,* 2025-2036.

Cameron, O. G. & Minoshima, S. (2002). Regional Brain Activation Due to Pharmacologically Induced Adrenergic Interoceptive Stimulation in Humans. *Psychosomatic Medicine, 64,* 851-861.

Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry, 60,* 837-844.

Couto, B., Adolfi, F., Velasquez, M. a., Mesow, M., Feinstein, J., Canales-Johnson, A. et al. (2015). Heart evoked potential triggers brain responses to natural affective scenes: A preliminary study. *Autonomic Neuroscience*.

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience, 3,* 655-666.

Critchley, H. D., Corfield, D. R., Chandler, M. P., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *The Journal of Physiology, 523,* 259-270.

Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience, 7,* 189-195.

Davenport, P. W., Chan, P. Y. S., Zhang, W., & Chou, Y. L. (2007). Detection threshold for inspiratory resistive loads and respiratory-related evoked potentials. *Journal of Applied Physiology, 102,* 276-285.

Davenport, P. W., Cruz, M., Stecenko, A. A., & Kifle, Y. (2000). Respiratory-related evoked potentials in children with life-threatening asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 161,* 1830-1835.

Debener, S., Hine, J., Bleeck, S., & Eyles, J. (2008). Source localization of auditory evoked potentials after cochlear implantation. *Psychophysiology, 45,* 20-24.

Eley, T. C., Gregory, A. M., Clark, D. M., & Ehlers, A. (2007). Feeling anxious: a twin study of panic/somatic ratings, anxiety sensitivity and heartbeat perception in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 48,* 1184-1191.

Eley, T. C., Stirling, L., Ehlers, A., Gregory, A. M., & Clark, D. M. (2004). Heart-beat perception, panic/somatic symptoms and anxiety sensitivity in children. *Behavior Research and Therapy, 42,* 439-448.

Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. Sage publications.

Forkmann, T., Scherer, A., Meessen, J., Michal, M., Sch+ñchinger, H., V+Âgele, C. et al. (2016). Making sense of what you sense: Disentangling interoceptive awareness, sensibility and accuracy. *International Journal of Psychophysiology, 109,* 71-80.

Friston, K., Schwartenbeck, P., FitzGerald, T., Moutoussis, M., Behrens, T., & Dolan, R. J. (2013). The anatomy of choice: active inference and agency. *Frontiers in Human Neuroscience, 7,* 598.

Friston, K. J., Stephan, K. E., Montague, R., & Dolan, R. J. (2014). Computational psychiatry: the brain as a phantastic organ. *The Lancet Psychiatry, 1,* 148-158.

Fukushima, H., Terasawa, Y., & Umeda, S. (2011). Association between interoception and empathy: evidence from heartbeat-evoked brain potential. *International Journal of Psychophysiology, 79,* 259-265.

Garfinkel, S. N., Critchley, H. D., & Pollatos, O. (2017). The interoceptive system: Implications for Cognition, Emotion, and Health. In J.T.Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology.* (Fourth Edition. ed..

Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological Psychology, 104,* 65-74.

Hazel, N. A., Oppenheimer, C. W., Technow, J. R., Young, J. F., & Hankin, B. L. (2014). Parent relationship quality buffers against the effect of peer stressors on depressive symptoms from middle childhood to adolescence. *Developmental psychology, 50,* 2115.

Herbert, B. M., Pollatos, O., Flor, H., Enck, P., & Schandry, R. (2010). Cardiac awareness and autonomic cardiac reactivity during emotional picture viewing and mental stress. *Psychophysiology, 47,* 342-354.

Immanuel, S. A., Pamula, Y., Kohler, M., Martin, J., Kennedy, D., Nalivaiko, E. et al. (2014). Heartbeat Evoked Potentials during Sleep and Daytime Behavior in Children with Sleep-disordered Breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 190,* 1149-1157.

Iriarte, J., Urrestarazu, E., Valencia, M., Alegre, M., Malanda, A., Viteri, C. +. et al. (2003). Independent component analysis as a tool to eliminate artifacts in EEG: a quantitative study. *Journal of Clinical Neurophysiology, 20,* 249-257.

Katkin, E. S., Cestaro, V. L., & Weitkunat, R. (1991). Individual Differences in Cortical Evoked Potentials as a Function of Heartbeat Detection Ability. *International Journal of Neuroscience, 61,* 269-276.

Klump, K. L. (2013). Puberty as a critical risk period for eating disorders: A review of human and animal studies. *Hormones and behavior, 64,* 399-410.

Koch, A. & Pollatos, O. (2014a). Cardiac sensitivity in children: sex differences and its relationship to parameters of emotional processing. *Psychophysiology, 51,* 932-941.

Koch, A. & Pollatos, O. (2014b). Interoceptive sensitivity, body weight and eating behavior in children: a prospective study. *Frontiers in psychology, 5*.

Leopold, C. & Schandry, R. (2001). The heartbeat-evoked brain potential in patients suffering from diabetic neuropathy and in healthy control persons. *Clinical Neurophysiology, 112,* 674-682.

Li, D., Zucker, N. L., Kragel, P. A., Covington, V. E., & LaBar, K. S. (2017). Adolescent development of insulaGÇÉdependent interoceptive regulation. *Developmental science, 20*.

MacKinnon, S., Gevirtz, R., McCraty, R., & Brown, M. (2013). Utilizing heartbeat evoked potentials to identify cardiac regulation of vagal afferents during emotion and resonant breathing. *Applied psychophysiology and biofeedback, 38,* 241-255.

Maister, L., Tang, T., & Tsakiris, M. (2017). Neurobehavioral evidence of interoceptive sensitivity in early infancy. *eLife, 6*.

Mallorquí-Bagué, N., Garfinkel, S. N., Engels, M., Eccles, J. A., Pailhez, G., Bulbena, A. et al. (2014). Neuroimaging and psychophysiological investigation of the link between anxiety, enhanced affective reactivity and interoception in people with joint hypermobility. *Frontiers in psychology, 5,* 1162.

Mata, F., Verdejo-Roman, J., Soriano-Mas, C., & Verdejo-Garcia, A. (2015). Insula tuning towards external eating versus interoceptive input in adolescents with overweight and obesity. *Appetite, 93,* 24-30.

McFarland, R. A. (1975). Heart rate perception and heart rate control. *Psychophysiology, 12,* 402-405.

McLaughlin, K. A., Hatzenbuehler, M. L., Mennin, D. S., & Nolen-Hoeksema, S. (2011). Emotion dysregulation and adolescent psychopathology: A prospective study. *Behaviour Research and Therapy, 49,* 544-554.

Mehling, W. E., Price, C., Daubenmier, J. J., Acree, M., Bartmess, E., & Stewart, A. (2012). The multidimensional assessment of interoceptive awareness (MAIA). *PLoS ONE, 7,* e48230.

Migliorini, R., Stewart, J. L., May, A. C., Tapert, S. F., & Paulus, M. P. (2013). What do you feel? Adolescent drug and alcohol users show altered brain response to pleasant interoceptive stimuli. *Drug and alcohol dependence, 133,* 661-668.

Montoya, P., Schandry, R., & Müller, A. (1993). Heart-beat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. Electroencephalogr. *Clinical Neurophysiology, 88,* 163-172.

Murphy, J., Brewer, R., Catmur, C., & Bird, G. (2016). Interoception and psychopathology: A developmental neuroscience perspective. *Developmental cognitive neuroscience*.

Park, H. D. & Tallon-Baudry, C. (2014). The neural subjective frame: from bodily signals to perceptual consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 369,* 20130208.

Park, S., Won, M. J., Lee, E. C., Mun, S., Park, M. C., & Whang, M. (2015). Evaluation of 3D cognitive fatigue using heart-brain synchronization. *International Journal of Psychophysiology*.

Patton, G. C. & Viner, R. (2007). Pubertal transitions in health. *The Lancet, 369,* 1130-1139.

Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience, 9,* 947-957.

Pollatos, O., Füstös, J., & Critchley, H. D. (2012). On the generalised embodiment of pain: How interoceptive sensitivity modulates cutaneous pain perception. *Pain, 153,* 1680-1686.

Pollatos, O., Herbert, B. M., Kaufmann, C., Auer, D. P., & Schandry, R. (2007). Interoceptive awareness, anxiety and cardiovascular reactivity to isometric exercise. *International Journal of Psychophysiology, 65,* 167-173.

Pollatos, O., Herbert, B. M., Matthias, E., & Schandry, R. (2007). Heart rate response after emotional picture presentation is modulated by interoceptive awareness. *International Journal of Psychophysiology, 63,* 117-124.

Pollatos, O., Kirsch, W., & Schandry, R. (2005a). Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: A dipole source localization study. *Human Brain Mapping, 26,* 54-64.

Pollatos, O., Kirsch, W., & Schandry, R. (2005b). On the relationship between interoceptive awareness, emotional experience, and brain processes. *Cognitive Brain Research, 25,* 948-962.

Pollatos, O. & Schandry, R. (2004). Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. *Psychophysiology, 41,* 476-482.

Pollatos, O., Schandry, R., Auer, D. P., & Kaufmann, C. (2007). Brain structures mediating cardiovascular arousal and interoceptive awareness. *Brain Research, 1141,* 178-187.

Pollatos, O., Herbert, B. M., Mai, S., & Kammer, T. (2016). Changes in interoceptive processes following brain stimulation. *Phil.Trans.R.Soc.B, 371,* 20160016.

Quattrocki, E. & Friston, K. (2014). Autism, oxytocin and interoception. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 47,* 410-430.

Reardon, L. E., Leen-Feldner, E. W., & Hayward, C. (2009). A critical review of the empirical literature on the relation between anxiety and puberty. *Clinical Psychology Review, 29,* 1-23.

Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology, 18,* 483-488.

Schandry, R., Sparrer, B., & Weitkunat, R. (1986). From the heart to the brain: A study of heartbeat contingent scalp potentials. *InternationalJournal of Neuroscience, 22,* 261-275.

Schandry, R. & Montoya, P. (1996). Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity. *Biological Psychology, 42,* 75-85.

Schandry, R. & Weitkunat, R. (1990). Enhancement of heartbeat-related brain potentials through cardiac awareness training. *International Journal of Neuroscience, 53,* 243-253.

Schulz, A., Ferreira de Sá, D. S., Dierolf, A. M., Lutz, A., Van Dyck, Z., Vögele, C. et al. (2015a). Short-term food deprivation increases amplitudes of heartbeat-evoked potentials. *Psychophysiology, 52,* 695-703.

Schulz, A., Köster, S., Beutel, M. E., Schächinger, H., Vögele, C., Rost, S. et al. (2015b). Altered Patterns of Heartbeat-Evoked Potentials in Depersonalization/Derealization Disorder: Neurophysiological Evidence for Impaired Cortical Representation of Bodily Signals. *Psychosomatic Medicine*.

Seth, A. K., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Frontiers in psychology, 2,* 395.

Shao, S., Shen, K., Wilder-Smith, E. P., & Li, X. (2011). Effect of pain perception on the heartbeat evoked potential. *Clinical Neurophysiology, 122,* 1838-1845.

Steinberg, L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences, 9,* 69-74.

Steinberg, L. & Morris, A. S. (2001). Adolescent development. *Annual Review of Psychology, 52,* 83-110.

Terasawa, Y., Moriguchi, Y., Tochizawa, S., & Umeda, S. (2014). Interoceptive sensitivity predicts sensitivity to the emotions of others. *Cognition and Emotion, 28,* 1435-1448.

Terhaar, J., Viola, F. C., Bär, K.-J., & Debener, S. (2012). Heartbeat evoked potentials mirror altered body perception in depressed patients. *Clinical Neurophysiology, 123,* 1950-1957.

Viola, F. C., Thorne, J., Edmonds, B., Schneider, T., Eichele, T., & Debener, S. (2009). Semi-automatic identification of independent components representing EEG artifact. *Clinical Neurophysiology, 120,* 868-877.

Waser, M. & Garn, H. (2013). Removing cardiac interference from the electroencephalogram using a modified Pan-Tompkins algorithm and linear regression. In (pp. 2028-2031). IEEE.

Webster, K. E. & Colrain, I. M. (2000). The relationship between respiratory-related evoked potentials and the perception of inspiratory resistive loads. *Psychophysiology, 37,* 831-841.

Weitkunat, R. & Schandry, R. (1990). Motivation and heartbeat evoked potentials. *Journal of Psychophysiology*.

Whitehead, W. E., Drescher, V. M., Heiman, P., & Blackwell, B. (1977). Relation of Heart-Rate Control to Heartbeat Perception. *Biofeedback and Self-Regulation, 2,* 371-392.

Wiens, S. (2005). Interoception in emotional experience. *Current Opinion in Neurology, 18,* 442-447.

Yuan, H., Yan, H. M., Xu, X. G., Han, F., & Yan, Q. (2007). Effect of heartbeat perception on heartbeat evoked potential waves. *Neuroscience bulletin, 23,* 357-362.

Author notes

All authors state that no conflict of interest exists regarding this manuscript and results presented within. We thank all student assistants from the Department of Clinical and Health Psychology for the support with recruiting, data collection, data analysis and formatting of the manuscript. Moreover, we thank the reviewers for their constructive comments which improved the quality of this manuscript.

Abbreviations

bpm = beats per minute, **CA** = cardiac artifact, **ECG** = electrocardiography, **EEG** = electroencephalography, **EOG** = electrooculography, **ERP** = event-related potential, **HEP** = heartbeat-evoked brain potential, **IAc** = interoceptive accuracy, **IS** = interoceptive sensibility.

Table 1. Mean averaged amplitudes of HEPs (μV) for investigated scalp locations for the resting condition and for the heartbeat condition.

	N = 46	
Scalp location	Resting condition M (SD)	Heartbeat condition M (SD)
Frontal	-0.41 (1.80)	-0.21 (1.64)
Frontocentral	-1.14 (3.60)	0.08 (0.99)
Central	-0.30 (0.74)	-0.04 (0.56)
Centroparietal	-0.28 (1.04)	-0.14 (0.96)
Parietal	-0.23 (1.67)	-0.20 (1.43)
Temporal	-0.43 (1.36)	-0.27 (1.26)
Parietooccipital	-0.21 (1.42)	-0.20 (1.28)
Occipital	-0.12 (2.29)	-0.04 (2.12)

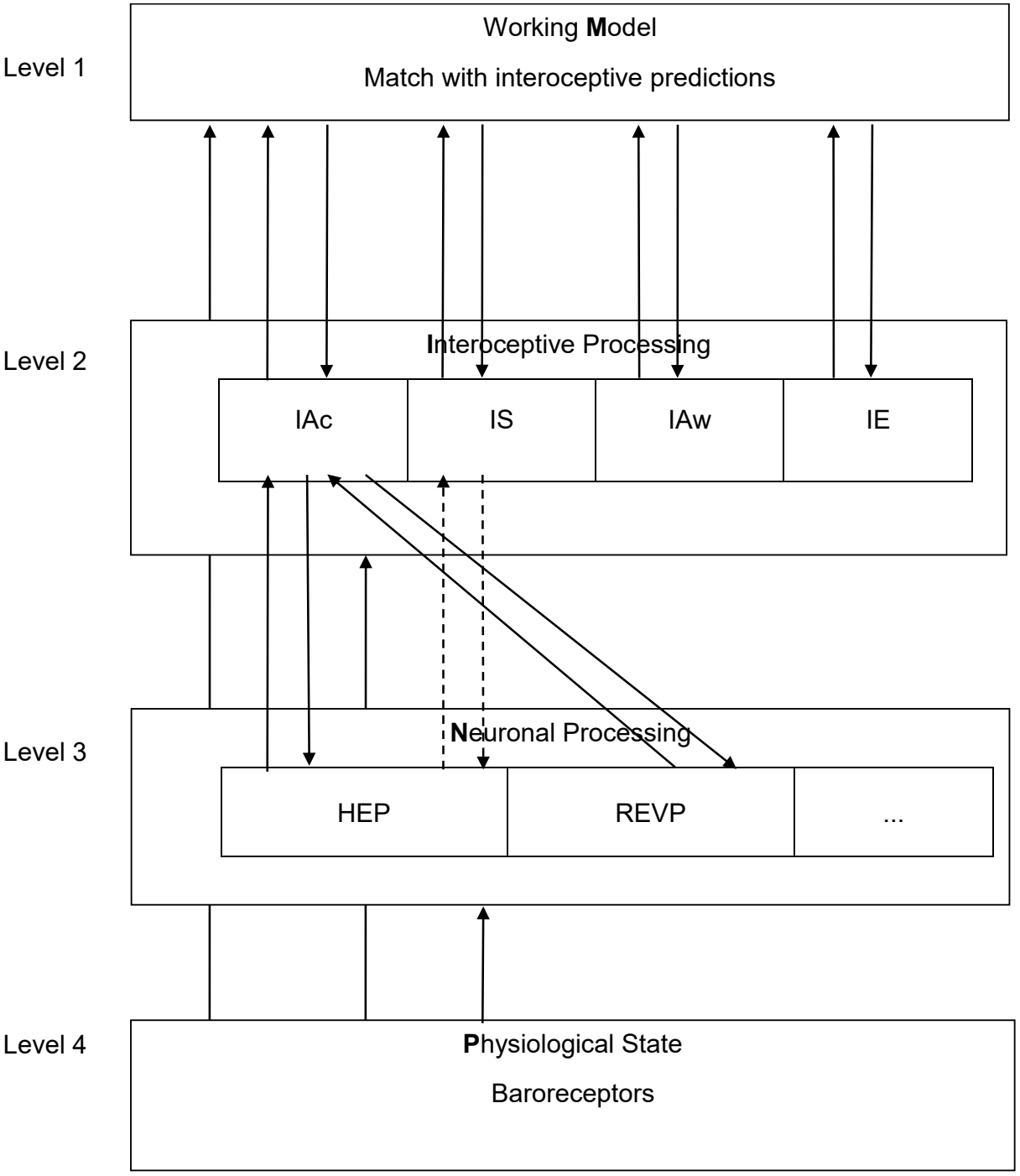


Figure 1. MINP- Model of interoception. Illustrated are assumed associations of different levels of interoception. Arrows drawn through indicate assumed associations between variables. Dotted arrows indicate the assumption of possible but not necessary associations.

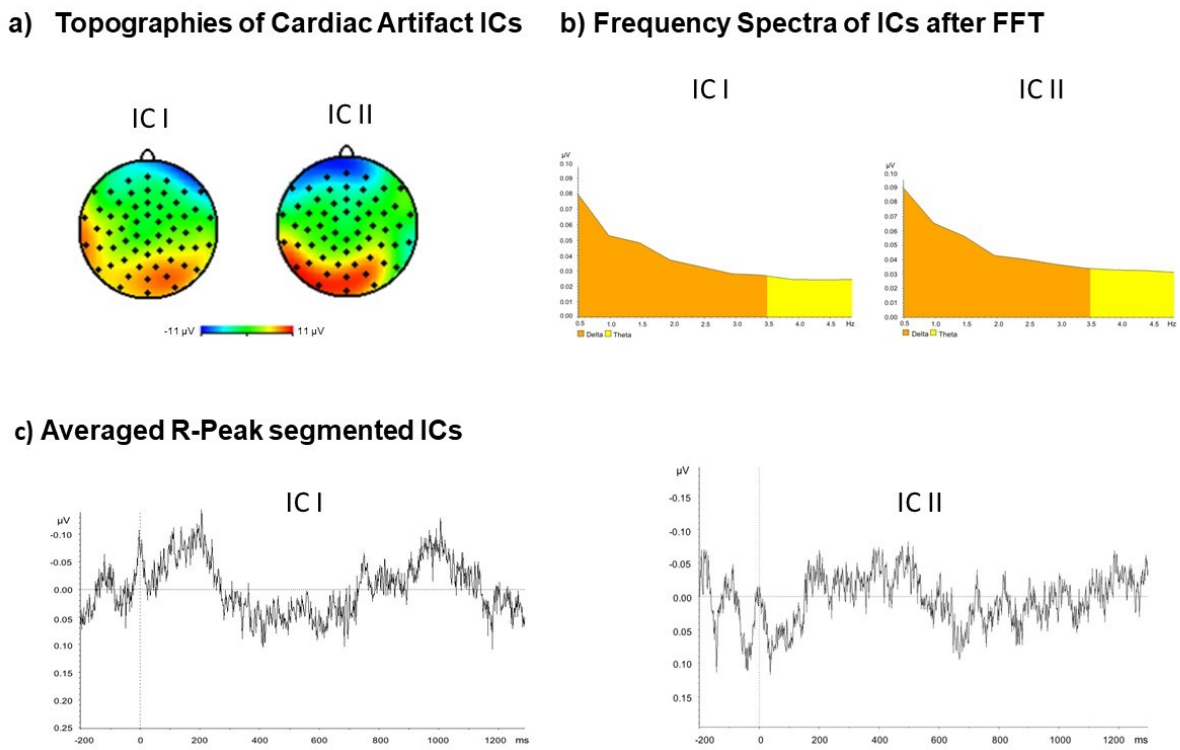


Figure 2. Topographies (a), frequency spectra (b) and averaged R-peak segmented ICs, for the classified cardiac field artifact related ICs. Depicted are exemplarily two IC components.

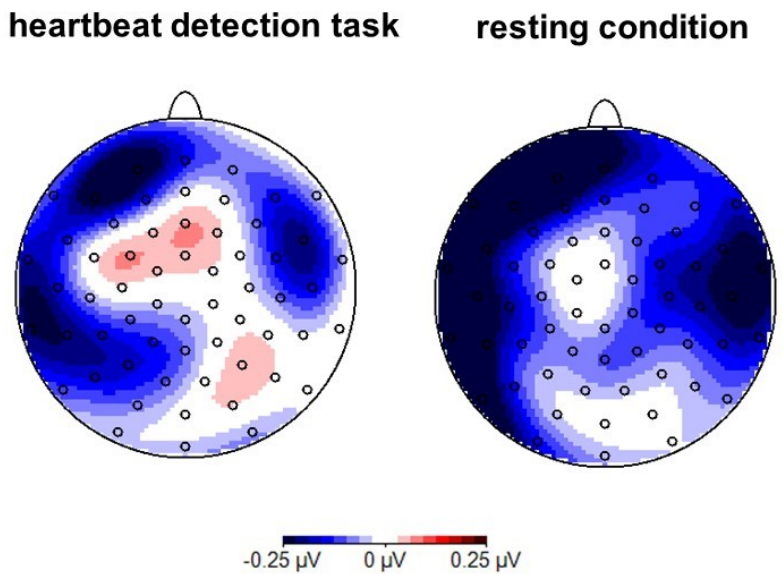


Figure 3. Mean heartbeat-evoked brain activity for the heartbeat detection task and for the resting condition in the latency range of 360-500ms (N = 46).

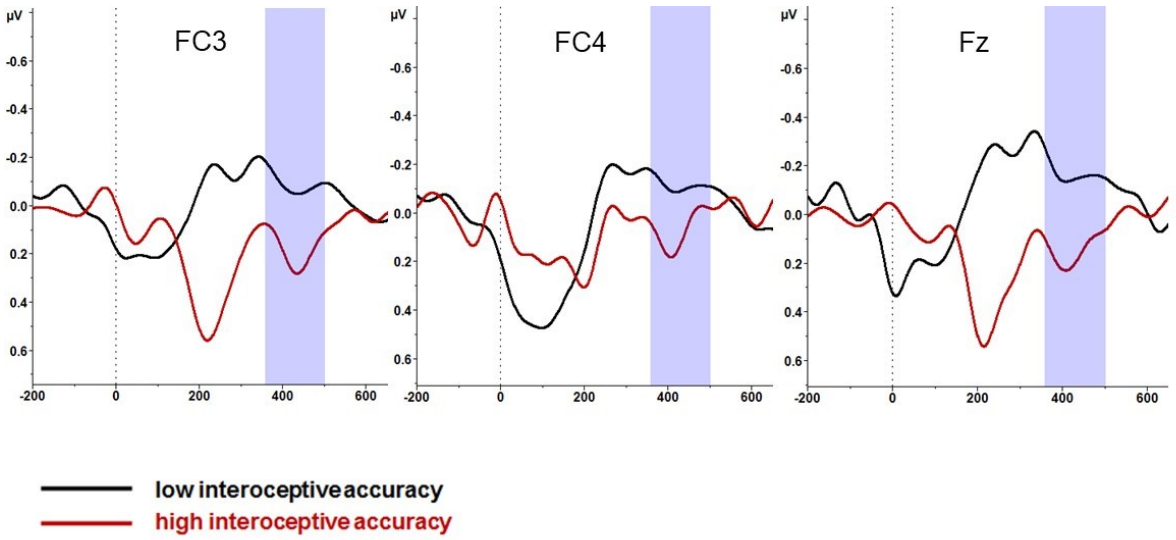


Figure 4. Event-related potentials of heartbeat-evoked brain activity in the latency range of 360-500ms during the heartbeat detection task. Depicted are grand averages (GAs) of subjects with high (n = 10) or low levels of interoceptive accuracy (n = 10).

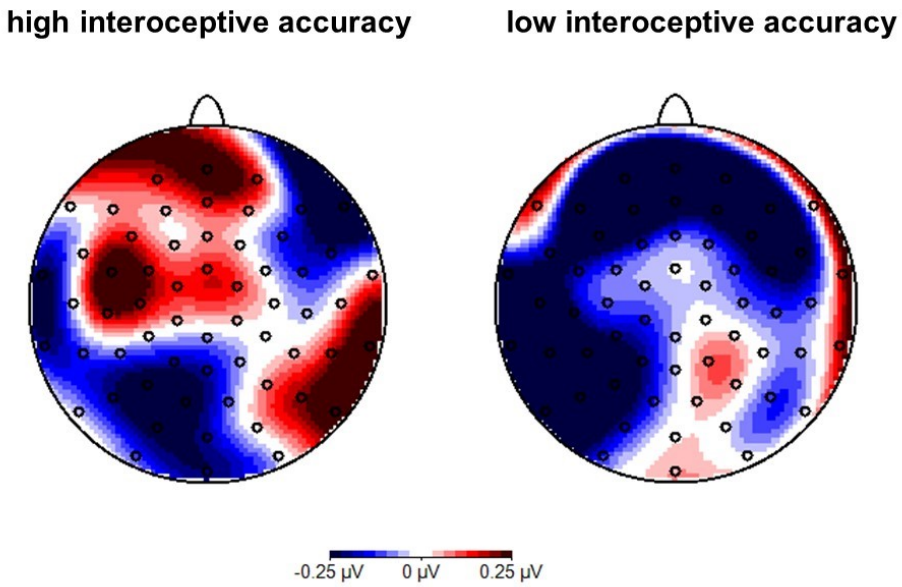


Figure 5. Mean heartbeat-evoked brain activity for the heartbeat detection task in the latency range of 360-500ms for subjects with high (n = 10) or low levels of interoceptive accuracy (n = 10).

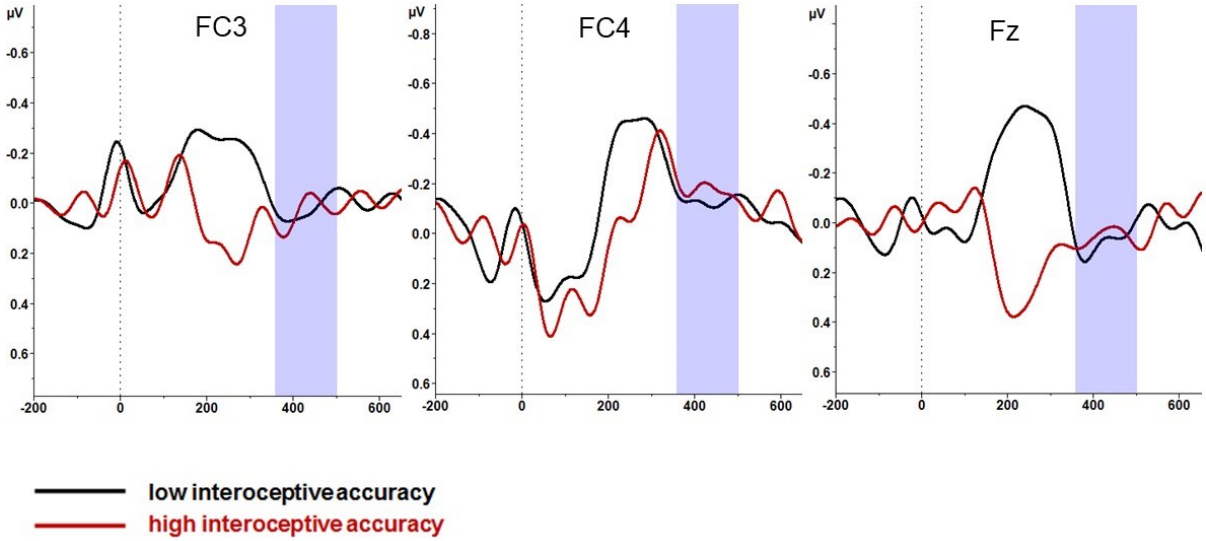


Figure 6. Event-related potentials of heartbeat-evoked brain activity in the latency range of 360-500ms during the resting condition. Depicted are grand averages (GAs) of subjects with high (n = 10) or low levels of interoceptive accuracy (n = 10).

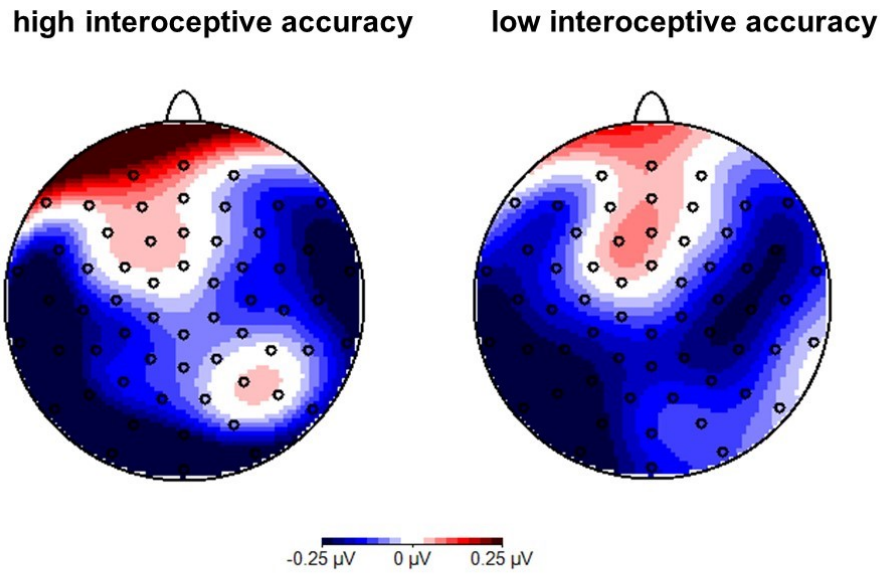


Figure 7. Mean heartbeat-evoked brain activity for the resting condition in the latency range of 360-500ms for subjects with high (n = 10) or low levels of interoceptive accuracy (n = 10).

2. Changes in interoceptive processes following brain stimulation

Artikel II: Pollatos, O., Herbert, B. M., Mai, S., & Kammer, T. (2016). Changes in interoceptive processes following brain stimulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1708). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0016

© 2016 The Authors. Published by the Royal Society. All rights reserved.

Electronic supplementary material is available online at https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.c.3464862. It is published under a CC-BY 4.0 licence. https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS B

rstb.royalsocietypublishing.org

Research

Cite this article: Pollatos O, Herbert BM, Mai S, Kammer T. 2016 Changes in interoceptive processes following brain stimulation. *Phil. Trans. R. Soc. B* **371**: 20160016. http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0016

Accepted: 13 July 2016

One contribution of 16 to a theme issue 'Interoception beyond homeostasis: affect, cognition and mental health'.

Subject Areas:
behaviour

Keywords:
interoception, TMS, insula, somatosensory cortex, interoceptive accuracy, HEP

Author for correspondence:
Olga Pollatos
e-mail: olga.pollatos@uni-ulm.de

Electronic supplementary material is available online at https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.c.3464862.

THE ROYAL SOCIETY PUBLISHING

Changes in interoceptive processes following brain stimulation

Olga Pollatos[1], Beate M. Herbert[2], Sandra Mai[1] and Thomas Kammer[3]

[1]Clinical and Health Psychology, Institute of Psychology and Education, Ulm University, Albert Einstein Allee 41, Ulm, Germany
[2]Clinical Psychology and Psychotherapy, Department of Psychology, Eberhard Karls University of Tübingen, 72076 Tübingen, Germany
[3]Section for Neurostimulation, Department of Psychiatry, Ulm University, 89075 Ulm, Germany

OP, 0000-0002-0512-565X; BMH, 0000-0002-3284-4529; TK, 0000-0002-2769-5645

The processing and perception of individual internal bodily signals (interoception) has been differentiated to comprise different levels and processes involved. The so-called heartbeat-evoked potential (HEP) offers an additional possibility to examine automatic processing of cardiac signals. Knowledge on neural structures potentially supporting different facets of interoception is still sparse. One way to get insights into neuroanatomical function is to manipulate the activity of different brain structures. In this study, we used repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and a continuous theta-burst protocol to inhibit specific central locations of the interoceptive network including the right anterior insula and the right somatosensory cortices and assessed effects on interoceptive facets and the HEP in 18 male participants. Main results were that inhibiting anterior insula resulted in a significant decline in cardiac and respiratory interoceptive accuracy (IAc) and in a consistent decrease in perception confidence. Continuous theta-burst stimulation (cTBS) over somatosensory cortices reduced only cardiac IAc and affected perception confidence. Inhibiting right anterior insula and right somatosensory cortices increased interoceptive sensibility and reduced the HEP amplitude over frontocentral locations. Our findings strongly suggest that cTBS is an effective tool to investigate the neural network supporting interoceptive processes.

This article is part of the themed issue 'Interoception beyond homeostasis: affect, cognition and mental health'.

1. Introduction

Interoception is understood as the sensing and representation of signals concerning the internal state of the body [1,2]. As a general concept, interoception includes two forms of perception: proprioception (signals from the skin and musculoskeletal apparatus) and visceroception (signals from the inner organs such as heart rate, breath and hunger). Garfinkel & Critchley [3] first emphasized the importance of differentiating between different facets of interoceptive processing, suggesting taking the following into account: objective interoceptive accuracy (IAc; e.g. behavioural testing such as performance on heartbeat perception tests), metacognitive awareness (e.g. confidence-accuracy correspondence) and subjective interoceptive sensibility (e.g. as assessed via self-report questionnaires, e.g. body perception questionnaire). In a recent study, Garfinkel and co-workers [4] investigated these three levels of processing and could demonstrate that significant correlations between dimensions emerged only within the subgroup of individuals with higher IAc. They suggest that the relative balance of accuracy, sensibility and awareness dimensions could explain cognitive, emotional and clinical associations of interoceptive ability.

Referring to the study of Garfinkel *et al.* [4], IAc might be the core ability within the construct of interoception underpinning other interoceptive measures. Individuals differ substantially in measures of IAc, the ability to consciously perceive signals arising from the body. Measuring a person's ability to perceive and

© 2016 The Author(s) Published by the Royal Society. All rights reserved.

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

accurately report one's heartbeats at rest is often used to quantify these differences [1,5–9]. Other methods exist targeting the gastrointestinal or respiratory system [10–14], but only a few studies have investigated interoceptive abilities across different organ systems [10,15], suggesting that interoceptive abilities are associated across modalities to a certain extent.

The neural substrates of the distinct facets of interoceptive processing are still poorly understood. The insular cortex plays a major role as a cortical projection area of viscerosensory input [16]. Receiving direct viscerosensory input from the thalamus, the posterior and mid insular cortices are implicated as the primary viscerosensory cortices. However, other cortical (e.g. ventromedial prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, somatosensory cortices) and subcortical (e.g. ventral striatum) regions as parts of the 'interoceptive neural network' also receive ascending interoceptive inputs to support the regulation of physiology and behaviour [17]. Khalsa *et al.* [18] further emphasized that next to insula and anterior cingulate cortices, primary and secondary somatosensory cortices innervating the skin of the chest area are also essential for the self-report of cardiac sensations. Pollatos *et al.* [19] showed that IAc as assessed by the heartbeat perception task according to Schandry [9] was positively correlated with blood-oxygen-level dependent (BOLD) activity at right insula, inferior parietal lobule and the medial frontal gyrus extending into the cingulate gyrus. Critchley *et al.* [5] used a heartbeat discrimination task and could demonstrate that interoceptive attention was associated with activation in anterior insula, lateral somatomotor and adjacent parietal cortices, anterior cingulate and supplementary motor cortices. IAc was strongest related to activity in right anterior insula/operculum. Importantly, the authors also examined interoceptive sensibility using questionnaire data and found positive correlations of subscales of the body perception questionnaire with anterior insula activity. Till now, existing research has been mainly based on correlational findings, and the effects of causal manipulation of brain activity in interoceptive areas by means of brain stimulation remain unknown.

Therefore, transcranial magnetic stimulation (TMS) is a way to experimentally manipulate brain activity in regions associated with certain aspects of interoceptive signal processing that might also be used as an innovative technique in several clinical groups characterized by alternations of interoceptive processing such as depression, eating disorders or anxiety disorders [6,12,20–23].

The so-called heartbeat-evoked potential (HEP) is another methodology for examining the cortical processing of cardiac afferent signals and assessing individual differences in interoceptive processing. HEPs are related to the automatic processing of cardiac information, and were initially thought to be independent of attentional processes involved in perceiving or detecting internal signals. The measurement of HEPs uses methods analogous to other evoked potentials. Typically, electrocortical (encephalographic, EEG) activity is averaged to individual heartbeats, using the electrocardiogram (ECG) R-wave [24]. Individual differences in HEP amplitude are related to IAc, as shown using heartbeat counting tasks [8,25–27]. The sources of the HEP have been localized to insular, somatosensory, rostral cingulate and prefrontal cortices [7]. Because afferent signals from the cardiovascular system continuously reach cortical structures, HEP amplitudes assessed during rest can be interpreted as indicators of central representation of cardiac interoceptive signals independent of overt attention or conscious awareness of cardiac sensations [28]. Therefore, the HEPs are one way to objectively measure one basic aspect of automatic afferent interoceptive processing.

In this context, two recent models of neural structures serving interoceptive processes and their connections to emotions are of great interest. A recent multihierarchical model of emotion processing proposed by Smith & Lane [29] suggests distinctions between discrete body features represented in somatosensory cortices, posterior insula, nucleus of the tractus solitarii, hypothalamic nuclei and the parabrachial nucleus, while so-called whole-body patterns are represented in the mid and anterior insula. Emotional concepts then occur by appraisal mechanisms involving other brain regions such as the anterior cingulate and the medial prefrontal cortices that refer to this mapping of the body-state. It is a multistage interoceptive/somatosensory process by which these body state patterns are detected and assigned conceptual emotional meaning [29]. These assumptions are in accordance with other studies showing that the insular cortex and the anterior cingulate cortex (ACC) play crucial roles in connecting interoceptive processes and emotions [24]. Their activation was found to be modulated by cognitive [30] and emotional factors in several studies [31,32]. This view is also in accordance with recent findings from interoception research [33,34] suggesting that subjective appraisal of interoceptive signals reflect processes independent of interoceptive perception accuracy and are related to mechanisms of self-regulation and top-down control.

A second branch of models refers to assumptions of predictive coding with respect to interoceptive processing. Friston *et al.* [35–37] suggested that proprioceptive and kinaesthetic perceptions of the body arise from predictions through the same computational principles of active inference as do visual and auditory perceptions of the external world. Comparable ideas on predictive coding have been summarized and used by Seth *et al.* [38] in order to outline how interoception is associated with conscious presence and its disturbances. The core concept of this model is that a sense of presence arises when informative interoceptive prediction signals are successfully matched to inputs, so that prediction errors are suppressed. Brain areas contributing to interoceptive predictive coding include specific brainstem, subcortical and cortical (insular, orbitofrontal, anterior cingulate) regions. Seth *et al.* [38] suggest that these regions potentially form at least a loose hierarchy: posterior and mid insula support the primary cortical representation of interoceptive signals, with the anterior insula operating as a comparator error module (see [5,39,40]).

Up to now, only a few studies exist testing whether damage or disturbance of critical neural structures involved in interoceptive processing leads to assumed deficits. Ronchi *et al.* [41] demonstrated in one patient that IAc as measured by the heartbeat detection task by Schandry was decreased after right insula resection. Terasawa and co-workers [42] also found reduced IAc in patients suffering from insula damage. Up to today, there is no study that has investigated whether an experimental approach using TMS might affect interoception comprising different aspects and levels of interoceptive processing.

Here, we investigated whether interoceptive processes were disturbed by TMS. Depending on the parameters of stimulation, it has been suggested that repetitive TMS may either increase or decrease the excitability of the targeted cortical structure (see [43–45]). As Huang and co-workers [44]

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

summarized, several studies have shown that when delivered over the primary motor cortex (M1), continuous theta-burst stimulation (cTBS) decreases M1 excitability when delivered in a continuous fashion. Eighteen healthy young male participants received either cTBS over right insular and right somatosensory cortices or sham stimulation over occipital areas before performing heartbeat detection and a respiratory load estimation task. Furthermore, the HEP during heartbeat perception (as the most objective marker of automatic processing of cardiac information), assessed after stimulation, was also examined. We hypothesized that cTBS over somatosensory and insular cortices would yield a decrease in accuracy of interoceptive signal processing. We also hypothesized a deflation of the HEP amplitude after somatosensory and insula stimulation. An alternation of the emotional aspects of interoceptive signals was hypothesized after insula inhibition only. A modulation of interoceptive sensibility was assumed after insula stimulation, as this facet refers especially to 'whole-body' patterns. Whether confidence of interoceptive signal processing is affected by cTBS over insula and somatosensory cortices should be assessed in an exploratory fashion.

2. Methods

(a) Participants

Eighteen healthy male participants were recruited by advertisement at the University of Ulm. Mean age was 23.9 years (s.d. 2.9). In order to reduce variance owing to menstrual cycle [46,47], we recruited males only. The sample was not selected with respect to any other criteria. They gave written informed consent prior to the study and received compensation of €60. Exclusion criteria were history of brain injury, past or current psychiatric or neurological disorders, severe somatic illness or intake of medication as assessed by anamnestic questionnaire. Experiments were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki with the approval of the local ethics committee.

(b) Procedure

Participants were informed about the study by staff and they received written information about the experiment. At each data collection time, participants were examined at the laboratories of the Clinical and Health Psychology department in Ulm. First, there was a screening session in which the tasks used in the stimulation sessions were introduced and they were made familiar with the TMS procedure. At this screening, exclusion criteria and important side effects of cTBS were explained. From 20 participants screened, 18 took part in the main experiment. At the first session of the main experiment, the participants were seated in a sound-attenuated chamber, which was connected to the neighbouring equipment room by intercom. Passive electrodes for EEG (32 channels using a cap, see below), ECG, respiration (belt), electromyography (EMG) (first dorsal interosseous, FDI; muscle of the left hand) and electrooculograms (EOG) were attached and individual resting motor threshold was assessed over left primary motor cortex using a PowerMAG 100 stimulator (Mag & More, Munich, Germany) with biphasic pulses and a figure-of-eight coil (PMD70). First, optimal cortical representation of FDI muscle (motor hot spot) was assessed by determining a coil position over the EEG cap yielding the highest amplitude of the motor evoked potential (MEP). Resting motor threshold (MEPs $>$ 100 μV in at least 5/10 trials, cf. [48]) was determined, and cTBS intensity was calibrated to 80% of resting motor threshold in accordance with former studies [49]. This value was then used for all stimulation protocols of the participant including the second and third experimental session. All three experimental sessions were identical to the first one except for the fact that the motor threshold was assessed only at the first session. The stimulation site (right insular, right somatosensory cortices or central occipital cortex as sham location) was selected using a randomized protocol for all three experimental sessions, i.e. each participant was stimulated three times in a repeated measurements design with identical test protocols. The experimental procedure is depicted in figure 1.

Coil position for each stimulation site was located on the basis of the 10/20 system supplied by the EEG cap (see below). Optimal coil positions with respect to the 10/20 system were derived in the following way: TMS neuronavigation (PowerMag View) was used with standard head model, and the positions derived were validated in two subjects prior to the experimental sessions using their structural magnetic resonance imaging (MRI) images while wearing an EEG cap to define coil positions targeting the three stimulation sites (see also [50,51]). Target areas of stimulation were obtained using MRI structural information and an MRI atlas as depicted in figure 1.

(a) The right anterior insula was reached with a coil position over frontotemporal locations building a triangle corresponding to EEG positions FT10, F8, FC6, pointing to FT8 (F6/AF8). (b) The primary and secondary somatosensory cortices, chest/trunk location, were reached with the centre of the coil within a triangle corresponding to EEG positions CPZ, C2 and CP4, directed to CZ. Primary and secondary somatosensory cortices of the trunk are not distinguishable by means of TMS navigation. (c) Central occipital cortex (V2/V3) was reached with the coil placed over OZ, directed straight to the horizontal plane. In all experimental sessions, the coil was placed according to these EEG coordinates. Coil positioning and TMS target areas are depicted in figure 1.

The experimental design is summarized in figure 1 and was the following: first, participants had to rest for 5 min, while baseline measures (heart rate, breathing) were recorded with a sampling rate of 1000 Hz. They then filled in an interoceptive sensibility state questionnaire designed to assess the momentary subjective perception of bodily sensations focusing on the perception of five bodily systems (heart beat, respiratory functions, trembling, temperature/sweating, gastrointestinal sensations; see examples in the electronic supplementary material, Methods section).

Next, the cTBS took place with 600 pulses applied in 40 s (bursts of three pulses at 50 Hz every 200 ms (5 Hz)) over one of three locations according to the random scheme. After stimulation, participants were asked to fill in the interoceptive sensibility state questionnaire once again. Then, the heartbeat detection task took place. During the first heartbeat perception task, EEG was also assessed and later used for HEP analyses (see below). Four heartbeat counting phases of the mental tracking method were used (see [8,9] and also the electronic supplementary material). After each trial, they were asked to report their confidence of their estimation using a nine-point Likert scale, where one endpoint was labelled 'no confidence at all', and the other endpoint was 'complete confidence' (see [4]). At the end of the task, the participants were asked to evaluate their feelings during heartbeat perception (cardiac interoceptive evaluation; see the electronic supplementary material).

IAc was calculated as the mean heartbeat perception score according to the following transformation

$$\frac{1}{4}\sum\left(1-\frac{(|\text{recorded heartbeats}-\text{counted heartbeats}|)}{\text{recorded heartbeats}}\right).$$

IAc scores typically range from 0 to 1. Higher scores indicate small differences between the counted and recorded heartbeat and consequently a better IAc.

The respiratory load estimation task took place next. As no standard test for IAc in the respiratory system exists, we designed a task similar to the one used by Petersen *et al.* [11,12]. The task

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

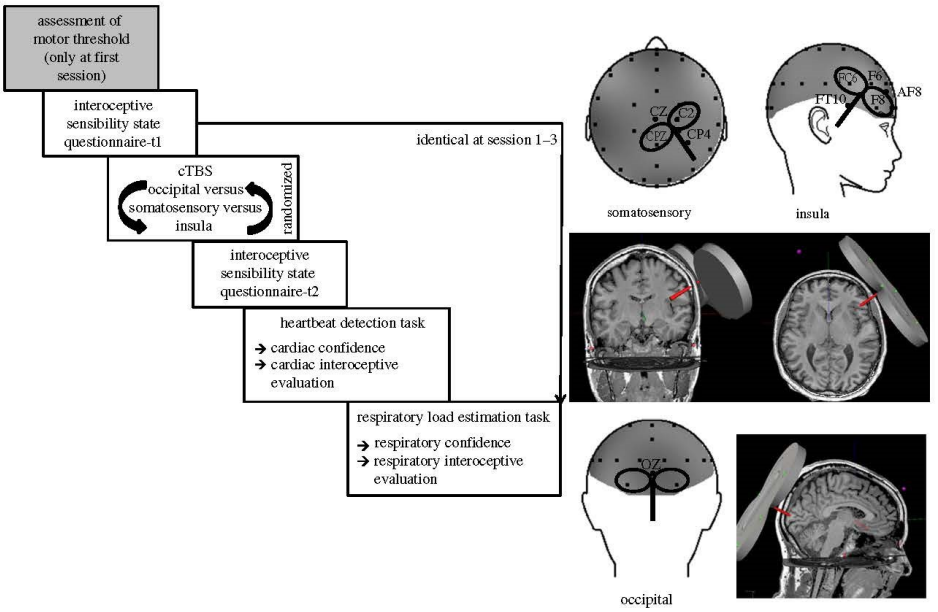


Figure 1. Experimental procedure. Anatomical details of the sites of stimulation are depicted using EEG positions and structural MRI pictures together with TMS target locations.

manipulated breathing effort via respiratory load by switching the diameter of a breathing device (Pari PEP® S-system) resulting in varying expiratory resistance (diameters 1–5 mm, eight levels, in 0.5 mm steps diameter change). Participants were instructed to maximally expire with constant flow as naturally as possible and not to apply high levels of effort or force in doing so; as the resistance levels applied were rather low, the impact of breathing flow or effort on performance is expected to be negligible. Participants were asked to judge respiratory effort on an eight-point Likert scale, using the highest and lowest loads as anchors. Several training intervals were used to make the participants familiar with the range of the scale used. The test then used six trials with varying diameters. A respiratory accuracy score was calculated analogous to the heartbeat perception task, using the weighted difference scores of the six trials according to the following formula

$$1-\frac{\sum_{k=1}^{6}|\text{estimated resistance}-\text{objective resistance}|}{2625\,(\text{mean difference with random distribution of errors})}.$$

Identical to the heartbeat detection, participants rated confidence after each trial. At the end of the task, participants reported valence, arousal and anxiety when attending to their respiratory functions.

Afterwards, another paradigm was used that will be not reported here. The first session lasted about 2 h, the second and third sessions lasted about 90 min.

(c) Psychophysiological recording

During the heartbeat perception task, EEG activity was recorded continuously from 32 leads (FP1, FPZ, FP2, AF3, AFZ, AF4, F7, F5, Fz, F6, F8, FC5, FCZ, FC6, C5, C1, CZ, C2, C6, CP5, CP1, CPZ, CP2, CP6, P5, PZ, P6, PO3, PO4, O1, OZ, O2), using the Easy-Cap electrode system (Falk Minow Services, Germany) with non-polarizable passive Ag/AgCl electrodes at equidistant positions. Cz served as a reference and the ground electrode was attached at electrode position F4. Horizontal and vertical EOGs were recorded. Impedances were maintained below 5 kΩ. The signals were amplified using an active amplifier system (Brain Products, Germany) and digitized at a sampling rate of 1000 Hz. ECG was measured with non-polarizable Ag/AgCl electrodes placed at the right clavicula and left chest. ECG, EMG and respiration were recorded equivalent to the EEG using an amplifier system (Brain Products, Germany) and were digitized at a sampling rate of 1000 Hz.

All steps of EEG analysis were conducted with the Brain Vision Analyzer v. 2.1 (Brain Products, Germany). ECG R-waves were detected either automatically online or offline semiautomatically in ECG raw data for later EEG averaging. EEG was visually inspected and filtered (0.05–20 Hz). EEG data were examined for ocular, muscular and other sources of artefacts. Trials were rejected from the analysis if the voltage exceeded $\pm$ 50 µV ms ^{1} in any channel. EEG data were segmented relative to the detected R-wave triggers, whereby segments were built in epochs ranging from 200 ms before the R-wave trigger to 800 ms after the R-wave trigger. After baseline correction (200 ms pre R-wave trigger as baseline), average HEP waves were computed of R-triggered EEG segments. HEP amplitude analyses were conducted in accordance with former studies, using a time window of 400–600 ms after R-wave during which the electric field artefact is assumed to be negligible (see [52,53]).

(d) Data analyses

Data analyses were performed with the program SPSS (v. 22). Referring to the cardiac and respiratory system, separate repeated-measures ANOVAs were calculated with the factors *location* (I, S, O) examining IAc, confidence and interoceptive evaluation (valence, arousal, anxiety). Furthermore, interoceptive sensibility was examined with the factors *location* (I, S, O) and *time* (pre-stimulation, post-stimulation). For HEP analyses, we selected frontocentral electrodes with highest HEP amplitudes for statistical evaluation and conducted repeated-measures ANOVAs with the factors *location* (I, S, O) and *electrode*. Statistical significance levels reported correspond to *p*-values less than 0.05, 0.01 and 0.001,

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

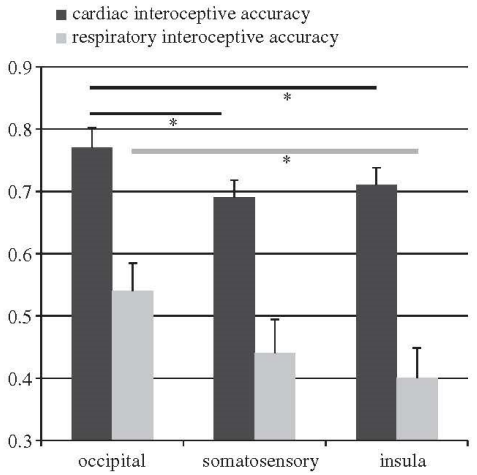


Figure 2. Cardiac and respiratory interoceptive accuracy ($n = 18$; mean scores $\pm$ s.e.m.) contrasting the three cTBS locations. (Asterisks represent a significant difference; $*p < 0.05$.)

respectively. In the Results section, uncorrected *F*-values are reported together with the Greenhouse–Geiser epsilon values and corrected degrees of freedom. In case of multiple comparisons, we used the Bonferroni correction to adjust the alpha errors.

3. Results

(a) Cardiac interoceptive accuracy

The mean obtained heartbeat perception scores for the three locations are summarized in figure 2 depicting the locations I, S and O. We observed a significant main effect of *location* ($F_{2,34} = 6.67$; $p < 0.01$; $\eta^2 = 0.28$; $\varepsilon = 0.80$): *post hoc* Bonferroni corrected comparisons revealed that IAc was significantly lower after stimulation over right insula as well as over right somatosensory cortices when compared with occipital stimulation ($ps < 0.05$).

(b) Cardiac confidence

Figure 3 summarizes the mean obtained confidence scores for the three locations. We observed a significant main effect of *location* ($F_{2,34} = 6.36$; $p < 0.01$; $\eta^2 = 0.27$; $\varepsilon = 0.87$): confidence was significantly lower after insula stimulation when compared with somatosensory stimulation ($p < 0.05$). No other significant differences were observed.

(c) Cardiac interoceptive evaluation

Valence, arousal and anxiety during heartbeat perception are summarized in table 1. Referring to anxiety, a significant main effect of *location* ($F_{2,34} = 6.36$; $p < 0.01$; $\eta^2 = 0.27$; $\varepsilon = 0.87$) showed that after insula cTBS anxiety was significantly higher when compared with both other locations.

(d) Respiratory interoceptive accuracy

Respiratory IAc scores are depicted in figure 2. We observed a significant main effect of *location* ($F_{2,34} = 3.44$; $p < 0.05$; $\eta^2 = 0.17$; $\varepsilon = 0.58$). *Post hoc* Bonferroni corrected comparisons

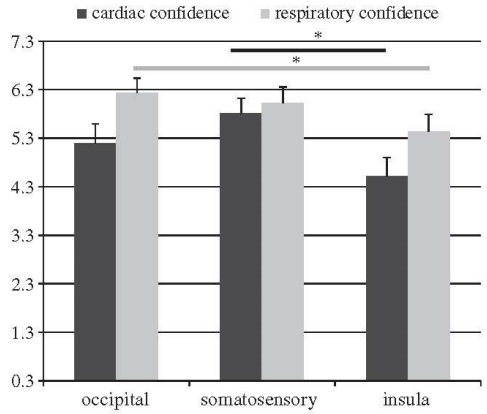


Figure 3. Cardiac and respiratory confidence ($n = 18$; mean scores $\pm$ s.e.m.) contrasting the three cTBS locations. (Asterisks represent a significant difference; $*p < 0.05$.)

revealed that IAc was significantly lower after stimulation over right insula when compared with occipital stimulation ($p < 0.05$), whereas the observed smaller IAc after somatosensory cTBS did not reach significance.

Cardiac and respiratory IAc were positively correlated after cTBS over somatosensory cortex ($r = 0.39$, $p < 0.05$), whereas correlation coefficients for the other locations were not significant (occipital: $r = 0.18$, $p = 0.24$; insula: $r = 0.25$, $p = 0.16$).

(e) Respiratory confidence

Figure 3 summarizes the mean obtained confidence scores for the three locations. We observed a significant main effect of *location* ($F_{2,34} = 6.14$; $p < 0.05$; $\eta^2 = 0.27$; $\varepsilon = 0.77$): confidence was significantly lower after cTBS over right anterior insula when compared with occipital stimulation ($p < 0.05$).

(f) Respiratory interoceptive evaluation

Valence, arousal and anxiety during respiratory load estimation are summarized in table 1. No significant effects were observed.

(g) Interoceptive sensibility

Mean obtained IS scores are summarized in figure 4. We observed a significant main effect of *time* ($F_{1,17} = 9.84$; $p < 0.01$; $\eta^2 = 0.37$; $\varepsilon = 0.84$) and a significant interaction for *location* × *time* ($F_{2,34} = 4.99$; $p < 0.05$; $\eta^2 = 0.23$; $\varepsilon = 0.61$). *Post hoc* tests showed that mean IS increased only after insula and somatosensory stimulation when compared with before cTBS stimulation (I: $F_{1,17} = 19.95$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.54$; $\varepsilon = 0.99$; S: $F_{1,17} = 8.46$; $p < 0.01$; $\eta^2 = 0.33$; $\varepsilon = 0.78$).

(h) Heartbeat-evoked potentials

Mean HEPs distribution and HEP amplitudes (at right frontocentral and central locations) are depicted in figure 5 contrasting the three cTBS locations.

Owing to technical problems, only 15 complete datasets could be included. After visual inspection of the data, we selected FC6 and C6 (in accordance with former research also reporting the most pronounced HEP amplitudes at frontocentral

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

Table 1. Subjective evaluation of cardiac (*c*) and respiratory (*r*) perception contrasting the three cTBS locations (*$p < 0.05$).

	occipital mean (s.d.)		somatosensory mean (s.d.)		insula mean (s.d.)		ANOVA main effect location	
	c	*r*	*c*	*r*	*c*	*r*	*c*	*r*
valence (range 1–9)	7.03 (1.41)	6.85 (1.26)	6.68 (1.62)	6.67 (1.45)	6.53 (1.63)	6.67 (1.56)	$F_{2,34} = 2.12$; $p = 0.14$	$F_{2,34} = 0.34$; $p = 0.70$
arousal (range 1–9)	1.88 (0.88)	1.64 (0.56)	1.78 (0.90)	1.91 (1.07)	2.33 (1.47)	2.20 (1.24)	$F_{2,34} = 2.09$; $p = 0.15$	$F_{2,34} = 2.41$; $p = 0.11$
anxiety (range 1–9)	1.01 (0.06)	1.15 (0.36)	1.28 (0.54)	1.37 (0.82)	1.53 (0.86)	1.44 (0.37)	$F_{2,34} = 4.09^{*}$ $\eta^2 = 0.19$; $\varepsilon = 0.61$	$F_{2,34} = 1.76$; $p = 0.19$

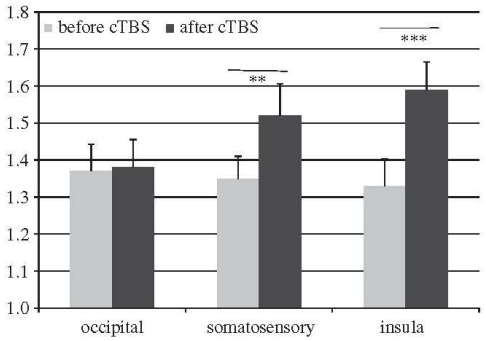


Figure 4. Group ($n = 18$) average ($\pm$s.e.m.) effect of cTBS on interoceptive sensibility as assessed by state questionnaire. (Asterisks represent a significant change in subjective report; $^{**}p < 0.01$; $^{***}p < 0.001$.)

and central locations [8,54]) as the electrodes for statistical analyses.

The repeated-measures ANOVA yielded significant main effects for *location* ($F_{2,28} = 3.95$; $p < 0.05$; $\eta^2 = 0.22$; $\varepsilon = 0.57$). *Post hoc* Bonferroni corrected comparisons revealed that the HEP amplitude was significantly lower after stimulation over right insula when compared with occipital stimulation ($p < 0.05$), whereas the observed smaller HEP amplitude after somatosensory cTBS when compared with occipital stimulation did not reach significance (trend level at C6: $p = 0.08$).

4. Discussion

This study showed differential effects for IAc, interoceptive sensibility, subjective feelings and confidence judgements evoked by cTBS of right anterior insular and right somatosensory cortices (S1–S2, chest region). As hypothesized, compared with inhibition of occipital cortices as a reference condition, cTBS of right anterior insula and right somatosensory cortices resulted in a significant decline in cardiac IAc, while only cTBS of right anterior insula significantly reduced respiratory IAc. Cardiac and respiratory accuracy were positively correlated after cTBS over the somatosensory location, whereas for the two remaining locations, correlation coefficients were not significant. Larger sample sizes are needed to support our interpretation that similar to observed correlations between perception accuracy in the cardiovascular and gastrointestinal system [10,15], there is a comparable, but weaker association between these two inner systems.

Whether confidence of interoceptive signal processing is affected by cTBS over insula and somatosensory cortices was assessed in an exploratory fashion. Interestingly, analyses of confidence judgements of participants' perception accuracy demonstrated that individuals' confidence judgements were reduced after anterior insula stimulation for both cardiac and respiratory signals, whereas somatosensory inhibition affected only cardiac confidence in the opposite direction, i.e. here participants were more convinced of having accurately perceived their heartbeats although objective perception accuracy declined. These results suggest that while inhibition of anterior insula reduces both IAc and confidence judgements in a consistent way, inhibition of somatosensory cortices is associated with a dissociation of these processes. This interpretation is in

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

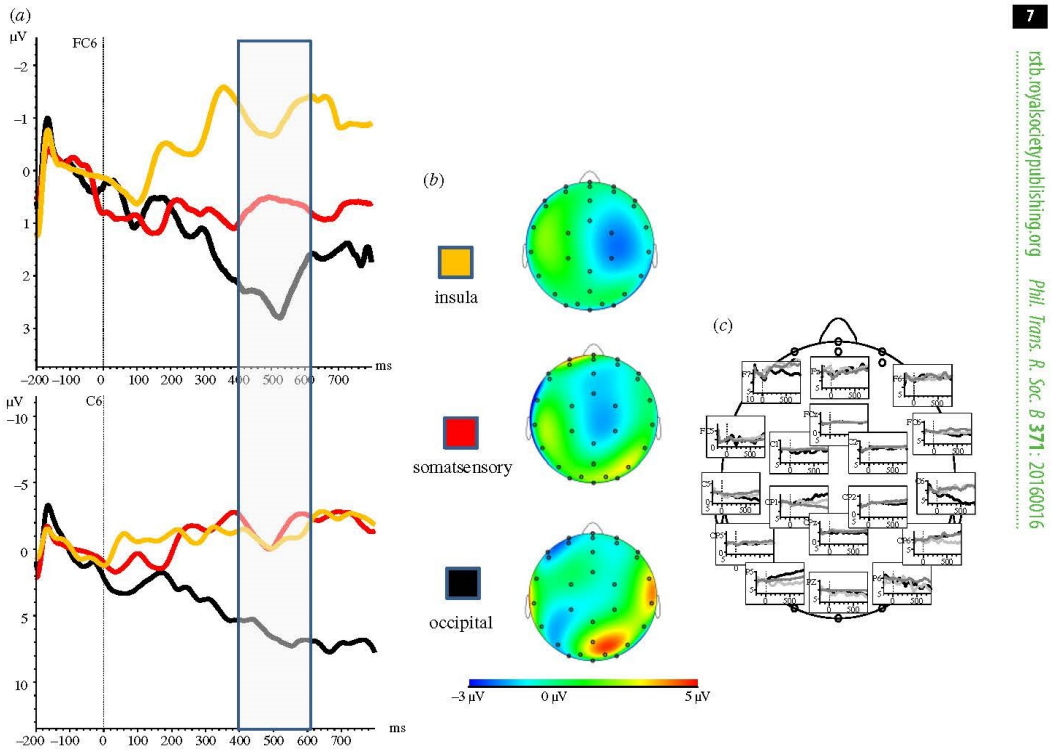


Figure 5. (*a*) HEP amplitudes at right frontocentral and central locations (FC6, C6). (*b*) HEP scalp distribution at 500 ms post R-wave. (*c*) HEP distribution over 19 electrodes.

accordance with assumptions proposed by Garfinkel and co-workers [4] highlighting that the relative balance of accuracy, sensibility and awareness dimensions could account for cognitive, emotional and clinical associations of interoceptive ability.

Going beyond IAc, cTBS of right anterior insula and right somatosensory cortices led to an immediate increase in interoceptive sensibility as assessed by self-report. As former studies found a correlation between insula activation and sensibility [5], and this facet of interoceptive processing refers especially to the idea of 'whole-body' patterns as introduced by Smith & Lane [29], a modulation of interoceptive sensibility was assumed to occur after insula stimulation. The fact that cTBS inhibiting somatosensory cortices also modulated interoceptive sensibility in the same direction as cTBS over right anterior insula highlights that, within the assumed hierarchical structure of interoception, hampering a region processing a discrete body feature leads to greater 'noise' in the whole system. Referring to predictive coding [38], the anterior insula is the key error module that might detect such 'noise' in the system. This might then lead to an increase of attentional processes examining ongoing discrete body sensations and therefore explain why our participants were more aware of a variety of bodily sensations including cardiac and respiratory functions, but also trembling, temperature/sweating and gastrointestinal sensations. The latter underscores that effects of cTBS definitely occurred and affected bodily sensations.

As hypothesized, an alternation of the emotional aspects of interoceptive signals as captured by the interoceptive evaluation was modulated only in relation to anxiety after inhibition of anterior insula. This underpins its pivotal role for processes related to anticipation of aversive stimuli or anxiety disorders [55]. According to the model of Smith & Lane [29], it might be argued that inhibiting anterior insula functions could have primarily disturbed 'whole-body patterns' and therefore, the reduction of IAc becomes evident or conscious to the participants, leading to a corresponding decline in metacognitive beliefs of perception security. In a similar way, together with models of 'interoceptive prediction error', this could explain the increases of self-reported subjective feelings of anxiety and arousal and more aversive feelings after inhibition of anterior insula. Considering the role of the insula in integrating bodily representations, affective and cognitive representations and expectations, disturbance of its function should evoke an incoherence or mismatch of the patterns of ongoing real-time basic body feedbacks, subjective feelings and beliefs about it, as well as predictions of bodily reactions based on experience. This disturbance of the interoceptive network in its basic function, as subserved by the insula, may thus induce feelings of general discomfort, arousal and anxiety, i.e. feelings of a vague conscious notion that an otherwise intact interplay between these processes and its neuroanatomical basis has been disturbed.

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

Our results support the notion that the anterior insula is also a key structure for metacognitive awareness of interoceptive processes. This interpretation is in accordance with Farb *et al.* [56], who suggested that anterior insula activity during interoception may reflect endogenous attention demands associated with manipulation of interoception at the level of conscious awareness. Additionally, there is evidence that the insular cortex supports different levels of representation of current and predictive states and that anterior insula activity may also reflect feelings of general uncertainty during interoception [57]. In the EPIC model of Barrett & Simmons [58], interoceptive perception is largely a construction of beliefs that are kept in check by the actual state of the body. This is achieved by an 'interoceptive system' in the frontal cortex including the cingulate and the anterior insula [58] and could explain why anterior insula inhibition could also affect the whole interoceptive system including the beliefs about one's accuracy.

This also fits with assumptions of the interoceptive predictive coding model of conscious presence in which the anterior insula is the likely locus of a key neural comparator mechanism [38]. This view might also explain why an inhibition of somatosensory cortices does not systematically reduce confidence as demonstrated for cardiac and respiratory signals in this study. Leaving the anterior insula function intact does not compromise the basic integration of 'whole-body' representations, including feelings of general discomfort as described above; however, it disturbs another process that is possibly related to the evaluation/appraisal and expectations of and the matching to on-going discrete bodily reactions that have been suggested to be associated with somatosensory cortices [29]. Furthermore, tactile input from the chest might play a role in the detection of heartbeat. While it is clear that the mechanical contraction of the myocardium generates the stimuli for heartbeat detection, the convergence of cardiac with somatosensory afferences during the transmission of information results in subjects localizing cardiac sensations in those parts of the body that share afferent trajectories with the heart.

Because cutaneous sensations are more distinctly represented than visceral sensations and therefore more discriminable, sensations originating in the viscera are often referred to the skin [59]. Therefore, hampering somatosensory input from the chest region might affect cardiac perception to a greater extent than is the case for respiratory perception. Favouring this assumption, Khalsa *et al.* [18] demonstrated that somatosensory afferents from the skin can also contribute to cardiac judgements. Another reason why effects on the respiratory load estimation task and related measures of confidence and evaluation were less pronounced might refer to the fact that we applied a fixed order (figure 1), with assessment of the respiratory system always *after* the cardiovascular system. Although the prior parts of the experiment were rather short (about 8–10 min), and though there are several studies showing that cTBS effects last at least 20 min or significantly longer [44,60], it cannot be ruled out that the effects of cTBS were already diminishing when compared with the assessment of interoceptive processes in the cardiovascular system.

Following Smith & Lane [29], discrete body features are represented in somatosensory cortices and disturbing these discrete features might affect the relative balance of accuracy, sensibility and confidence dimensions. Favouring this assumption, both insula and somatosensory stimulation led to an increase of interoceptive sensibility as assessed by questionnaire. The HEP as a marker quantifying basic processes of automatic cardiac signal processing was found to be reduced after inhibition of anterior insula. We suppose that the HEP primarily mirrored bottom-up guided automatic cardiac signal processing [7]. As sources of the HEP are located in insular, somatosensory, cingulate and prefrontal cortices (see [7]), both cTBS locations might affect these HEP generators. The observed HEP modulation goes along with a reduction of IAc on a behavioural level for cardiac signals.

An additional hint that the interplay between different levels of interoceptive processes was affected might be the fact that cardiac IAc was not correlated to the HEP amplitude at central and frontocentral locations as observed in some former studies [8]. Mirroring behavioural results, effects on the HEP amplitude were more pronounced after insula cTBS suggesting that at least during overt attention to one's heartbeats—there was no baseline or rest condition after cTBS to compare with—this region might be more crucial for the integration of cardiac signals as inhibition of right somatosensory cortices affected the HEP amplitude to a lower extent. This assumption confirms ideas that the ability to be 'aware' of interoceptive signals is thought to depend upon further propagation of interoceptive signals to the anterior insula, which has been argued to reflect the integration of afferent physiological signals with higher-order contextual information [17,61], thereby becoming consciously accessible, enabling a subjective affective experience or feeling state [2].

There are several issues to be critically discussed in this study. One essential point is that there is no guarantee of reaching the anterior insula with a TMS coil positioned over the skull. We would argue that the effects obtained seem to be specific enough and in accordance with proposed theoretical models to say that anterior parts of the right insula were indeed targeted. Second, further support stems from research on the auditory cortex where the topographic situation is directly comparable to the attempts to stimulate primary auditory cortex in the case of tinnitus. It has been shown that chronic tinnitus with a functional correlate in primary auditory cortex can be modulated by rTMS [62,63], despite the larger distance of the coil to the primary auditory cortex (planum temporale [64]). Because we compared effects from the frontal stimulation site with two other sites, we are sure that the frontal effects are not unspecific but related to the particular stimulation site, at least close to the anterior insula. An important limitation refers to the fact that there were no baseline assessments of the HEP and the IAc tasks before the respective stimulation of brain areas. As we already used a repeated measurements design with three sessions per participant, we wanted to reduce effects of repetition on all tasks used. Other experimental set-ups assessing only one or two locations in each participant and using a between-group design might be used in future to address this issue.

An important limitation refers to the fact that IAc in this opportunistic sample was higher than in other studies [65–67]; after occipital stimulation, the observed mean score was 0.77 when compared with, for example, 0.69 observed in a large sample of more than 400 healthy participants [66]. A cause for this might be that we assessed only male participants who have higher IAc in some studies [1,68]. It might also be the case that the TMS procedure itself increased stress and sympathetic activation which then, in turn, could facilitate heartbeat

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

detection. Other studies could show that a sympathetic increase as induced by short-term food deprivation [33] or physical stress [69] increased IAc. Future studies should therefore use more participants with a greater distribution of IAc to examine whether TMS effects interact with the absolute level of IAc as found for the interplay of different interoceptive levels in a former study [4]. We nevertheless argue that changes in interoceptive processes on various levels, as well as modulation of the HEP amplitude, are favouring the interpretation that also in a sample with substantially lower IAc similar effects are to be expected. Another limitation is that this study concentrated on right lateral effects of cTBS on structures of the interoceptive network. This can be explained by the fact that right anterior insula has been identified as the most significant site that is strongly related to IAc [5,19]. The right-hemisphere anterior insular cortex provides one cortical focus for the integration of exteroceptive and interoceptive signals [17,70] and this region has been proposed as a neural substrate for self-awareness in the form of the 'material me' [71]. This may be most relevant for effects of interoceptive metacognition and interoceptive sensibility, and their relation to effects of IAc, as there is ample evidence for hemispheric laterality of emotion processing and cognitive functions as well as interhemispheric interplay [72].

In conclusion, this is the first study that has demonstrated that cTBS inhibiting right anterior insula and right somatosensory cortices efficiently disturbs different facets of interoceptive processing. Inhibiting anterior insula resulted in a significant decline in cardiac and respiratory IAc and in a coherent decrease in perception security. cTBS over somatosensory cortices reduced cardiac IAc and affected metacognitive awareness. Inhibiting right anterior insula and right somatosensory cortices increased interoceptive sensibility. The HEP, as marker of automatic cardiac signal processing, was decreased after cTBS over right anterior insula. Our findings strongly suggest that cTBS is indeed an effective tool to investigate the neural network supporting interoceptive processes. However, it remains to be further elucidated why cardiac and respiratory perception did not perfectly match and how long TMS effects on interoceptive signal processing remain detectable. Obviously, future studies should include a broader range of interoceptive tasks as well as a longer observation interval and should also consider potential differential effects of hemispheric laterality when investigating the function of interoceptive target regions of the brain via stimulation techniques. As interoceptive processes are altered in several psychopathologic syndromes [6,12,21–23], brain stimulation techniques are a promising tool for interventions. While cTBS is used to inhibit certain brain regions, other TMS protocols could be applied to improve the access to bodily sensations and empower concomitant therapeutic approaches as demonstrated for various disorders, e.g. in the decrease of relapse rates in depression [73]. More clinical research is needed to further elucidate future therapeutic avenues.

Ethics. Ethical approval by the local ethics board was obtained. Written informed consent was obtained.

Data accessibility. The datasets supporting this article have been uploaded as part of the electronic supplementary material.

Authors' contributions. O.P., B.H., T.K. and S.M. substantially contributed to conception, design and acquisition of the data. O.P. and S.M. analysed the data. O.P., B.H., T.K. and S.M. interpreted the data, drafted the manuscript and approved the version submitted.

Competing interests. We hereby state that we have no competing interests.

Funding. We received no funding for this study.

Acknowledgements. We thank Dr Immo Curio for his support in setting up the laboratory devices and connecting them. We also thank David Scholz for his support in programming the experimental design, and Julia Braun and Viktoria Probst for their help in data assessment and participants' recruitment.

References

1. Cameron OG. 2001 Interoception: the inside story – a model for psychosomatic processes. *Psychosom. Med.* **63**, 697–710. (doi:10.1097/00006842-200109000-00001)
2. Craig AD. 2002 How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 655–666. (doi:10.1038/nrn894)
3. Garfinkel SN, Critchley HD. 2013 Interoception, emotion and brain: new insights link internal physiology to social behaviour. Commentary on: anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety by Terasawa *et al.* (2012). *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **8**, 231–234. (doi:10.1093/scan/nss140)
4. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, Suzuki K, Critchley HD. 2015 Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol. Psychol.* **104**, 65–74. (doi:10.1016/j.biopsycho.2014.11.004)
5. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. 2004 Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.* **7**, 189–195. (doi:10.1038/nn1176)
6. Dunn BD, Dalgleish T, Ogilvie AD, Lawrence AD. 2007 Heartbeat perception in depression. *Behav. Res. Ther.* **45**, 1921–1930. (doi:10.1016/j.brat.2006.09.008)
7. Pollatos O, Kirsch W, Schandry R. 2005 Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: a dipole source localization study. *Hum. Brain Mapp.* **26**, 54–64. (doi:10.1002/hbm.20121)
8. Pollatos O, Schandry R. 2004 Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. *Psychophysiology* **41**, 476–482. (doi:10.1111/1469-8986.2004.00170.x)
9. Schandry R. 1981 Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology* **18**, 483–488. (doi:10.1111/j.1469-8986.1981.tb02486.x)
10. Herbert BM, Muth ER, Pollatos O, Herbert C. 2012 Interoception across modalities: on the relationship between cardiac awareness and the sensitivity for gastric functions. *PLoS ONE* **7**, e36646. (doi:10.1371/journal.pone.0036646)
11. Petersen S, Schroijen M, Mölders C, Zenker S, van den Bergh O. 2014 Categorical interoception: perceptual organization of sensations from inside. *Psychol. Sci.* **25**, 1059–1066. (doi:10.1177/0956797613519110)
12. Petersen S, Van Staeyen K, Vögele C, von Leupoldt A, van den Bergh O. 2015 Interoception and symptom reporting: disentangling accuracy and bias. *Front. Psychol.* **6**, 732. (doi:10.3389/fpsyg.2015.00732)
13. Schroijen M, Fantoni S, Rivera C, Vervliet B, Schruers K, van den Bergh O, van Diest I. 2016 Defensive activation to (un)predictable interoceptive threat: the NPU respiratory threat test (NPUr). *Psychophysiology* **53**, 905–913. (doi:10.1111/psyp.12621)
14. Vlemincx E, van Diest I, van den Bergh O. 2015 Emotion, sighing, and respiratory variability. *Psychophysiology* **52**, 657–666. (doi:10.1111/psyp.12396)
15. Whitehead WE, Drescher VM. 1980 Perception of gastric contractions and self-control of gastric motility. *Psychophysiology* **17**, 552–558. (doi:10.1111/j.1469-8986.1980.tb02296.x)
16. Craig AD. 2003 Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr. Opin.*

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

Neurobiol. **13**, 500–505. (doi:10.1016/S0959-4388(03)00090-4)

17. Craig AD. 2009 How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 59–70. (doi:10.1038/nrn2555)
18. Khalsa SS, Rudrauf D, Feinstein JS, Tranel D. 2009 The pathways of interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.* **12**, 1494–1496. (doi:10.1038/nn.2411)
19. Pollatos O, Schandry R, Auer DP, Kaufmann C. 2007 Brain structures mediating cardiovascular arousal and interoceptive awareness. *Brain Res.* **1141**, 178–187. (doi:10.1016/j.brainres.2007.01.026)
20. Pollatos O, Georgiou E. 2016 Normal interoceptive accuracy in women with bulimia nervosa. *Psychiatry Res.* **240**, 328–332. (doi:10.1016/j.psychres.2016.04.072)
21. Pollatos O, Herbert BM, Wankner S, Dietel A, Wachsmuth C, Henningsen P, Sack M. 2011 Autonomic imbalance is associated with reduced facial recognition in somatoform disorders. *J. Psychosom. Res.* **71**, 232–239. (doi:10.1016/j.jpsychores.2011.03.012)
22. Pollatos O, Kurz AL, Albrecht J, Schreder T, Kleemann AM, Schöpf V, Kopietz R, Wiesmann M, Schandry R. 2008 Reduced perception of bodily signals in anorexia nervosa. *Eat. Behav.* **9**, 381–388. (doi:10.1016/j.eatbeh.2008.02.001)
23. Van der Does AJW, Antony MM, Ehlers A, Barsky AJ. 2000 Heartbeat perception in panic disorder: a reanalysis. *Behav. Res. Ther.* **38**, 47–62. (doi:10.1016/S0005-7967(98)00184-3)
24. Pollatos O, Gramann K, Schandry R. 2007 Neural systems connecting interoceptive awareness and feelings. *Hum. Brain Mapp.* **28**, 9–18. (doi:10.1002/hbm.20258)
25. Katkin ES, Cestaro VL, Weitkunat R. 1991 Individual differences in cortical evoked potentials as a function of heartbeat detection ability. *Int. J. Neurosci.* **61**, 269–276. (doi:10.3109/00207459108990745)
26. Montoya P, Schandry R, Müller A. 1993 Heart-beat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **88**, 163–172. (doi:10.1016/0168-5597(93)90001-6)
27. Schulz A, Ferreira de Sa DS, Dierolf AM, Lutz A, van Dyck Z, Vögele C, Schächinger H. 2014 Short-term food deprivation increases amplitudes of heartbeat-evoked potentials. *Psychophysiology* **52**, 695–703. (doi:10.1111/psyp.12388)
28. Schulz A, Strelzyk F, Ferreira de Sa DS, Naumann E, Vögele C, Schächinger H. 2013 Cortisol rapidly affects amplitudes of heartbeat-evoked brain potentials—implications for the contribution of stress to an altered perception of physical sensations? *Psychoneuroendocrinology* **38**, 2686–2693. (doi:10.1016/j.psyneuen.2013.06.027)
29. Smith R, Lane RD. 2015 The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **57**, 1–29. (doi:10.1016/j.neubiorev.2015.08.003)
30. Matthias E, Schandry R, Duschek S, Finke K, Pollatos O. 2007 Interoceptive awareness modulates attentional processing of visual stimuli. *Int. J. Psychophysiol.* **72**, 154–159. (doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.12.001)
31. Terasawa Y, Fukushima H, Umeda S. 2013 How does interoceptive awareness interact with the subjective experience of emotion? An fMRI Study. *Hum Brain Mapp.* **34**, 598–612. (doi:10.1002/hbm.21458)
32. Pollatos O, Kirsch W, Schandry R. 2005 On the relationship between interoceptive awareness, emotional experience, and brain processes. *Cogn. Brain Res.* **25**, 948–962. (doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.09.019)
33. Herbert BM, Herbert C, Pollatos O, Weimer K, Enck P, Sauer H, Zipfel S. 2012 Effects of short-term food deprivation on interoceptive awareness, feelings and autonomic cardiac activity. *Biol. Psychol.* **89**, 71–79. (doi:10.1016/j.biopsycho.2011.09.004)
34. Herbert BM, Blechert J, Hautzinger M, Matthias E, Herbert C. 2013 Intuitive eating is associated with interoceptive sensitivity. Effects on body mass index? *Appetite* **70**, 22–30. (doi:10.1016/j.appet.2013.06.082)
35. Friston K, Schwartenbeck P, Fitzgerald T, Moutoussis M, Behrens T, Dolan RJ. 2013 The anatomy of choice: active inference and agency. *Front. Hum. Neurosci.* **7**, 598. (doi:10.3389/fnhum.2013.00598)
36. Friston KJ, Stephan KE, Montague R, Dolan RJ. 2014 Computational psychiatry: the brain as a phantastic organ. *Lancet Psychiatry* **1**, 148–158. (doi:10.1016/S2215-0366(14)70275-5)
37. Quattrocki E, Friston K. 2014 Autism, oxytocin and interoception. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **47**, 410–430. (doi:10.1016/j.neubiorev.2014.09.012)
38. Seth AK, Suzuki K, Critchley HD. 2012 An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Front. Psychol.* **2**, 395. (doi:10.3389/fpsyg.2011.00395)
39. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. 2001 Neuroanatomical basis for first- and second-order representations of bodily states. *Nat. Neurosci.* **4**, 207–212. (doi:10.1038/84048)
40. Preuschoff K, Quartz SR, Bossaerts P. 2008 Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J. Neurosci.* **28**, 2745–2752. (doi:10.1523/JNEUROSCI.4286-07.2008)
41. Ronchi R, Bello-Ruiz J, Lukowska M, Herbelin B, Cabrilo I, Schaller K, Blanke O. 2015 Right insular damage decreases heartbeat awareness and alters cardio-visual effects on bodily self-consciousness. *Neuropsychologia* **70**, 11–20. (doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.010)
42. Terasawa Y, Kurosaki Y, Ibata Y, Moriguchi Y, Umeda S. 2015 Attenuated sensitivity to the emotions of others by insular lesion. *Front. Psychol.* **6**, 1314. (doi:10.3389/fpsyg.2015.01314)
43. Di Lazzaro V *et al.* 2005 Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J. Physiol.* **565**, 945–950. (doi:10.1113/jphysiol.2005.087288)
44. Huang G, Mouraux A. 2015 MEP latencies predict the neuromodulatory effect of CTBS delivered to the ipsilateral and contralateral sensorimotor cortex. *PLoS ONE* **10**, e0133893. (doi:10.1371/journal.pone.0133893)
45. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. 2005 Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* **45**, 201–206. (doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033)
46. Farage MA, Osborn TW, MacLean AB. 2008 Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: a review. *Arch. Gynecol. Obstetrics* **278**, 299–307. (doi:10.1007/s00404-008-0708-2)
47. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. 2002 Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann. Neurol.* **51**, 599–603. (doi:10.1002/ana.10180)
48. Rossini PM *et al.* 2015 Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* **126**, 1071–1107. (doi:10.1016/j.clinph.2015.02.001)
49. Vallesi A, Shallice T, Walsh V. 2007 Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cereb. Cortex* **17**, 466–474. (doi:10.1093/cercor/bhj163)
50. Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Leucona C. 2003 Using the International 10–20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* **16**, 95–99. (doi:10.1023/B:BRAT.0000006333.93597.9d)
51. Jurcak V, Okamoto M, Singh A, Dan I. 2005 Virtual 10–20 measurement on MR images for inter-modal linking of transcranial and tomographic neuroimaging methods. *Neuroimage* **26**, 1184–1192. (doi:10.1016/j.neuroimage.2005.03.021)
52. Gray MA, Taggart P, Sutton PM, Groves D, Holdright DR, Bradbury D, Brull D, Critchley HD. 2007 A cortical potential reflecting cardiac function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 6818–6823. (doi:10.1073/pnas.0609509104)
53. Immanuel SA, Pamula Y, Kohler M, Martin J, Kennedy D, Nalivaiko E, Saint DA, Baumert M. 2014 Heartbeat evoked potentials during sleep and daytime behavior in children with sleep disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **190**, 1149–1157. (doi:10.1164/rccm.201405-0920OC)
54. Fukushima H, Terasawa Y, Umeda S. 2011 Association between interoception and empathy: evidence from heartbeat-evoked brain potential. *Int. J. Psychophysiol.* **79**, 259–265. (doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.10.015)
55. Paulus MP, Stein MB. 2006 An insular view of anxiety. *Biol. Psychiatry* **60**, 383–387. (doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.042)
56. Farb NAS, Chapman HA, Anderson AK. 2013 Emotions: form follows function. *Curr. Opin.*

Downloaded from http://rstb.royalsocietypublishing.org/ on October 17, 2016

Neurobiol. **23**, 393–398. (doi:10.1016/j.conb.2013.01.015)

57. Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. 2009 A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn. Sci.* **13**, 334–340. (doi:10.1016/j.tics.2009.05.001)
58. Barrett L, Simmons WK. 2015 Interoceptive predictions in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **16**, 419–429. (doi:10.1038/nrn3950)
59. Brener J, Ring C. 1995 Perception and heart beat detection. In *From the heart to the brain: the psychophysiology of circulation–brain interaction* (eds D Vaitl, R Schandry), pp. 193–221. Frankfurt, Germany: Peter Lang GmbH.
60. Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang Y-Z, Rothwell JC. 2007 Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin. Neurophysiol.* **118**, 1033–1043. (doi:10.1016/j.clinph.2007.02.003)
61. Critchley HD, Rotshtein P, Nagai Y, O'Doherty J, Mathias CJ, Dolan RJ. 2005 Activity in the human brain predicting differential heart rate responses to emotional facial expressions. *Neuroimage* **24**, 751–762. (doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.013)
62. Plewnia C. 2011 Brain stimulation: new vistas for the exploration and treatment of tinnitus. *CNS Neurosci. Ther.* **17**, 449–461. (doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00169.x)
63. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Reischl G, Plontke SK, Gerloff C. 2007 Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum. Brain Mapp.* **28**, 238–246. (doi:10.1002/hbm.20270)
64. Langguth B, Zowe M, Landgrebe M, Sand P, Kleinjung T, Binder H, Hajak G, Eichhammer P. 2006 Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain Topogr.* **18**, 241–247. (doi:10.1007/s10548-006-0002-1)
65. Ainley V, Tajadura-Jiminez A, Fotopoulou A, Tsakiris M. 2012 Looking into myself: changes in interoceptive sensitivity during mirror self-observation. *Psychophysiology* **49**, 1672–1676. (doi:10.1111/j.1469-8986.2012.01468.x)
66. Kever A, Pollatos O, Vermeulen N, Grynberg D. 2015 Interoceptive sensitivity facilitates both antecedent- and response-focused emotion regulation strategies. *Pers. Ind. Differ.* **87**, 20–23. (doi:10.1016/j.paid.2015.07.014)
67. Tsakiris M, Jimenez AT, Costantini M. 2011 Just a heartbeat away from one's body: interoceptive sensitivity predicts malleability of body-representations. *Proc. R. Soc. B* **278**, 2470–2476. (doi:10.1098/rspb.2010.2547)
68. Koch A, Pollatos O. 2014 Cardiac sensitivity in children: sex differences and its relationship to parameters of emotional processing. *Psychophysiology* **51**, 932–941. (doi:10.1111/psyp.12233)
69. Pollatos O, Herbert BM, Kaufmann C, Auer DP, Schandry R. 2007 Interoceptive awareness, anxiety and cardiovascular reactivity to isometric exercise. *Int. J. Psychophysiol.* **65**, 167–173. (doi:10.1016/j.ijpsycho.2007.03.005)
70. Critchley HD, Harrison NA. 2013 Visceral influences on brain and behavior. *Neuron* **77**, 624–638. (doi:10.1016/j.neuron.2013.02.008)
71. Craig AD. 2009 Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Phil. Trans. R. Soc. B* **364**, 1933–1942. (doi:10.1098/rstb.2009.0008)
72. Grimshaw GM, Carmel D. 2014 An asymmetric inhibition model of hemispheric differences in emotional processing. *Front. Psychol.* **5**, 489. (doi:10.3389/fpsyg.2014.00489)
73. Rapinesi C *et al.* 2015 Maintenance deep transcranial magnetic stimulation sessions is associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression. *Front. Neurol.* **6**, 16. (doi:10.3389/fneur.2015.00016)

3. Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS

Artikel III: Mai, S., Braun, J., Probst, V., Kammer, T., & Pollatos, O. (2019). Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS. *Neuroscience*, *406*, 405–419. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014

This article was published in *Neuroscience*, *406*, Mai, S., Braun, J., Probst, V., Kammer, T., & Pollatos, O., Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS, 405–419, Copyright Elsevier (2019), CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.014.
This manuscript is shared in alignment with the hosting policy of ELSEVIER.

Changes in emotional processing following interoceptive network stimulation with rTMS

Running title: Effects of rTMS on emotional processing

Sandra Mai[a]

Julia Braun[a]

Viktoria Probst[a]

Thomas Kammer[b]

Olga Pollatos[a]

[a] Clinical and Health Psychology, Institute of Psychology and Education, Ulm University, Germany

[b] Section for Neurostimulation, Department of Psychiatry, University of Ulm, Germany

Corresponding author:

Sandra Mai, M.Sc.
Clinical and Health Psychology, Institute of Psychology and Education
Ulm University
Albert-Einstein-Allee 41
89069 Ulm
Phone: 0049-731-50-31732
Fax: 0049-731-50-31739
Mail: sandra.mai@uni-ulm.de

E-mail adresses: sandra.mai@uni-ulm.de (S. Mai), braun_julia@web.de (J. Braun), viktoria_probst@web.de (V. Probst), olga.pollatos@uni-ulm.de (O. Pollatos), thomas.kammer@uni-ulm.de

Number of Figures: 5

Number of Tables: 2

Abstract

Theories of emotion suggest a close relation of interoception and emotion. However, knowledge of underlying neuronal networks is still sparse. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is one neurostimulation method allowing causal conclusions between functions and brain regions via stimulation or inhibition of underlying brain structures. In this study, rTMS with a continuous theta burst stimulation (cTBS) protocol was used aiming for inhibition of important interoceptive network structures (frontotemporal insular network and right somatosensory cortices). Stimulation effects were investigated on interoceptive accuracy (IAc), emotional evaluation and neuronal correlates of emotional picture processing in 18 male participants. The main findings were an emotional flattening in subjective valences for affective stimuli after inhibition of the frontotemporal anterior insular network and of somatosensory cortices, being mirrored in visual evoked potentials as increased N2/decreased P3, indicating an initial orientation reaction followed by decreased attentional processing of positive stimuli. Moreover, cardiac and respiratory IAc were positively associated with P3 amplitudes and negatively related to positive valence ratings. Positive associations of decreases of cardiac/respiratory IAc with decreases of arousal ratings and decreases of P3 amplitudes for negative stimuli after inhibition of the frontotemporal insular network and after inhibition of somatosensory cortices allow the conclusion of a causal relationship between reduced activity in interoceptive network structures and blunted emotional processing of visual stimuli. Our results suggest that both arousal, and valence aspects of emotional processing are disturbed after inhibition of interoceptive network structures, confirming core assumptions of peripheral theories of emotions and models of interoceptive predictive coding.

Keywords

transcranial magnetic stimulation, interoception, emotions, insular cortex, somatosensory cortices, visual evoked potentials.

Abbreviations

AIC, anterior insular cortex; ACC, anterior cingulate cortex; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BMI, body mass index; cTBS, continuous theta burst stimulation; ECG,

electrocardiogram; EEG, electroencephalogram; EMG, electromyography; EOG, electrooculogram; ERP, event-related potential; IAc, interoceptive accuracy; IAPS, international affective picture system; MRI, magnetic resonance imaging; POMS, profile of Mood States; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; TMS, transcranial magnetic stimulation; STAI, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory.

1. Introduction

Investigation of emotion processing has increased significantly in recent years, especially considering the field of cognitive neurosciences. The perception of signals of the internal state of the body (interoception) (Cameron, 2001; Vaitl, 1996) is assumed to be related to different components of emotion processing (Garfinkel, Critchley, & Pollatos, 2017). First brain imaging studies suggest an overlap of the interoceptive and the emotional neural network, including pons, somatosensory cortices, insula, caudate nucleus as well as anterior and posterior cingulate cortices (Critchley, Wiens, Rotshtein, Ohman, & Dolan, 2004; Harrison, Gray, Gianaros, & Critchley, 2010; Terasawa, Fukushima, & Umeda, 2013; Critchley, Mathias, & Dolan, 2001). These studies indicate the relevance of the (right) anterior insula as a structure of central representation of bodily states providing a neural substrate of feelings (Critchley et al., 2004; Harrison et al., 2010). A primary representation of bodily states in the insula is postulated being accessible to consciousness as subjective feelings (Critchley et al., 2004).

Interoception can be measured via different modalities, e.g. the cardiac, the respiratory or the gastrointestinal system (Critchley et al., 2004; Pollatos, Kirsch, & Schandry, 2005a; Herbert, Muth, Pollatos, & Herbert, 2012; Vlemincx, Van Diest, & Van den Bergh, 2015; Schroijen et al., 2016). Moreover, different dimensions of interoception exist, one of which is interoceptive accuracy (IAc) as an objective measure assessable via behavioral tasks, for example the heartbeat perception task (Garfinkel & Critchley, 2013).

One theory describing the interaction of emotion and interoception is Damasio's 'Somatic Marker Theory'(Damasio et al., 2000; Damasio, Everitt, & Bishop, 1996; Damasio, 1999) postulating that physiological changes arise as a response to emotional events. According to this theory, somatic markers control emotion processing as well as decision making (Blair & Cipolotti, 2000; Bechara & Naqvi, 2004; Bechara, 2004; Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 2005; Damasio, 1999). Damasio and colleagues (Bechara, 2004; Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Damasio, 1999) postulate that the insular or somatosensory cortices map visceral states and events, which are related to emotions in the form of neural patterns. Those brain regions are part of an interoceptive neural network (Craig, 2009; Pollatos, Gramann, & Schandry, 2007). Feelings are postulated to be evoked as a result of an interplay of first-order

structures (insula, somatosensory cortices), mapping the organism's visceral reactions, and second-order structures (cingulate, thalamus, hypothalamus, forebrain, brainstem nuclei), representing the pattern of the organism (Damasio et al., 2000). Several studies describe a positive relation between interoceptive accuracy/sensibility and the experienced intensity of emotions (arousal), being mirrored in physiological indicators of emotion processing (Pollatos, Kirsch, & Schandry, 2005b; Pollatos et al., 2007; Dunn et al., 2010; Terasawa, Shibata, Moriguchi, & Umeda, 2012; Wiens, Mezzacappa, & Katkin, 2000; Herbert, Pollatos, & Schandry, 2007). Also, methods of neuroimaging showed an activity of somatosensory and insular structures in processing emotion (Craig, 2002; Damasio et al., 2000; Rolls et al., 2003).

Neuronal models such as the multi-hierarchical model of embodied emotion, proposed by Smith and Lane (Smith & Lane, 2015) further support the idea of an association of interoception and emotion. The authors describe a body perception hierarchy, which can be contemplated as an emotion perception hierarchy. Physiological changes are conveyed as 'moment-to-moment body state changes' in afferent signals through different brain regions (Smith & Lane, 2015). Representations of 'whole-body patterns' can be interpreted as bodily feelings when they are conscious (Craig, 2009; Critchley et al., 2004; Medford & Critchley, 2010). Not least, predictive coding models (e.g. (Seth, Suzuki, & Critchley, 2012) illustrate the close relation between interoception and emotion. Predictive coding is a favored theory for explaining neuronal messaging among different cortical levels referring to the comparison of top-down predictions with bottom-up predicted error signals (Friston, 2010; Seth et al., 2012). Minimization of prediction errors is associated with efficient perception, cognition and behavior (Seth et al., 2012). Concerning interoception, predictive coding suggests that predictions about interoceptive bodily states determine emotion perception (Seth et al., 2012; Seth, 2013). The brainstem, the anterior insular cortex (AIC) and the anterior cingulate cortex (ACC) are described as relevant brain regions for interoceptive inference, and they are also involved in emotion processing (Seth et al., 2012).

Only a few studies examined the role of neural interoceptive networks in the processing of emotional stimuli. The human brain is susceptible to emotional stimuli. Several studies using electroencephalography **(**EEG) showed increased attention processes to emotional stimuli indicated by altered event-related potentials (ERPs; e.g. LPP, P1, P2, P3) (Delplanque, Lavoie,

Hot, Silvert, & Sequeira, 2004; Delplanque, Silvert, Hot, Rigoulot, & Sequeira, 2006; Delplanque, Silvert, Hot, & Sequeira, 2005). Moreover, in response to affective stimuli a higher arousal of the autonomic nervous system can be expected, being observable by increased cardiac reactivity (Herbert, Pollatos, Flor, Enck, & Schandry, 2010), an enhanced skin conductance (Hayes & Northoff, 2011) or an enlargement of the pupils (Partala & Surakka, 2003). As studies with imaging techniques revealed, processing of affective stimuli is often related to increased activation in brain regions as the amygdala, the insular cortex or the secondary somatosensory cortex, being regarded as crucial areas of interoceptive mechanisms (Anders, Lotze, Erb, Grodd, & Birbaumer, 2004; Phan, Wager, Taylor, & Liberzon, 2002; Straube & Miltner, 2011; van der Laan, De Ridder, Viergever, & Smeets, 2011; Becker, Flaisch, Häcker, & Schupp, 2009; Becker et al., 2009; Becker et al., 2009). Straube and Miltner (Straube & Miltner, 2011) suggest that these brain areas are associated with a person's awareness of his/her own body by having shown that confrontation with emotional pictures led to an enhanced activation in these regions, in particular when the pictures were supposed to be evaluated regarding personal emotional involvement. Craig (Craig, 2011) postulated the insula as part of an ascending pathway of bodily sensations whose activation is associated with subjective sensations of the body and with emotional experience. Simmons and colleagues (Simmons, Matthews, Stein, & Paulus, 2004) revealed that even an anticipation of an emotional aversive stimulus led to an enhanced activation of the right insula.

Taking these aspects into consideration previous research showed that anatomic structures of the interoceptive neural network are involved in emotion processing. However, there is no study known to the authors so far that has investigated whether transcranial magnetic stimulation (TMS) might reveal the connection of critical neural structures being both involved in interoceptive and emotion processing. TMS is a neurostimulation technique allowing causal conclusions between functions and brain structures (Casula, Tarantino, Basso, & Bisiacchi, 2013; Sack, 2006; Wagner, Rushmore, Eden, & Valero-Cabre, 2009). The non-invasive tool allows manipulating brain activity by a transitory disruption of stimulated brain areas (Sack, 2006). In the current study, we examined whether the inhibition of interoceptive networks by TMS would lead to a different perception of affective stimuli. We applied cTBS which has been shown to inhibit activity in the stimulated cortical area (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, &

Rothwell, 2005; Huang & Mouraux, 2015; Huang & Mouraux, 2015). As a neuroimaging technique, we assessed ERPs to reveal concomitant temporal processes of evaluation and attention (Casula et al., 2013). We investigated the N2, a negative deflection with a peak of 240ms, as an index of an orienting response towards novel or deviant stimuli (Carretié, Hinojosa, Martín-Loeches, Mercado, & Tapia, 2004; Gramann, Toellner, Krummenacher, Eimer, & Muller, 2007; Campanella et al., 2002). The P3, showing highest peaks between 300 and 500ms, is sensitive to emotional stimuli, being modulated by valence with higher amplitudes towards both unpleasant and pleasant stimuli, as compared to neutral stimuli (Johnston, Miller, & Burleson, 1986; Lifshitz, 1966; Mini, Palomba, Angrilli, & Bravi, 1996) and being affected by arousal with enhanced positivity towards pleasant and unpleasant stimuli (Keil et al., 2002). It is assumed to underlie processes of attentional allocation (Polich, 2007). With regard to interoception, previous studies using emotional pictures showed a higher P3 for individuals with high IAc for positive and negative stimuli (Pollatos et al., 2007; Herbert et al., 2007) as well as a more intense processing (higher arousal) of affective stimuli, whereas no effects were shown for valences (Pollatos et al., 2007; Herbert et al., 2007).

In the first part of this study, our research group showed that cardiac and respiratory interoceptive accuracy, perception confidence of interoception as well as a neural correlate of interoception (heartbeat-evoked potential, HEP) were reduced following cTBS over the anterior insula and over somatosensory cortices, suggesting cTBS as a useful tool to investigate the interoceptive neural network (Pollatos, Herbert, Mai, & Kammer, 2016). In addition, the study detected effects on emotional evaluation, as subjects stated increased levels of anxiety after cTBS of the insula (Pollatos et al., 2016). The current study reports results from the second part of the study from Pollatos and colleagues (Pollatos et al., 2016), including 18 healthy male participants who received either cTBS over the frontotemporal right anterior insular network or at right somatosensory cortices and who were sham stimulated over occipital areas. Stimulation was followed by an interoceptive and an emotional task, requiring subjective evaluation of an IAPS picture set (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1999). Based on results of Pollatos and co-workers (Pollatos et al., 2016) and in the light of the postulated association between interoceptive and emotional brain networks (Critchley et al., 2004; Harrison et al., 2010; Critchley et al., 2001) we assumed that inhibition of interoceptive networks using cTBS would

affect emotion processing. We hypothesized that cTBS over somatosensory cortices and at the frontotemporal insular network would disturb emotional evaluation, which should result in more positive subjective valence ratings and lower arousal ratings of negative stimuli after stimulation of the frontotemporal insular network/somatosensory cortices compared to the occipital control region (hypothesis Ia). Moreover, emotional attenuation should be reflected in more negative valence ratings and lower arousal ratings of positive stimuli after stimulation of the frontotemporal insular network/somatosensory cortices compared to the occipital control region (hypothesis Ib). In addition, we expected this emotional network disturbance to be mirrored on a neuronal level by an orienting reaction towards 'deviant' emotional stimuli, which should be detectable in heightened N2 amplitudes towards affective stimuli (positive and negative) after stimulation of the frontotemporal insular network/somatosensory cortices compared to the occipital cortex (hypothesis IIa). Moreover, we expected emotional flattening to be reflected by reduced amplitudes of the P3 towards affective stimuli following stimulation of the frontotemporal insular network/somatosensory cortices compared to the control region (hypothesis IIb). Following cTBS over the frontotemporal insular network/somatosensory cortices we expected that higher IAc would be associated with a more intense processing of emotions. We assumed positive associations of cardiac/respiratory IAc with ratings for valences of positive pictures as well as negative associations of IAc with valences for negative stimuli (hypothesis IIIa). Besides, we presumed positive associations of cardiac/respiratory IAc with ratings of arousal for all affective stimuli (hypothesis IIIb). We also estimated positive associations of cardiac/respiratory IAc with P3 amplitudes for all affective stimuli (hypothesis IIIc) at the frontotemporal insular network/ somatosensory cortices. Regarding the examination of a causal relationship between interoception and emotion, we expected decreases of cardiac/respiratory IAc to be positively associated with more negative valences and lower arousal scores for positive stimuli. Also, decreases of cardiac/respiratory IAc should be associated with more positive valences and decreases of arousal for negative stimuli – at the frontotemporal insular network/somatosensory cortices (hypothesis IVa). Besides, we expected that decreases of cardiac/respiratory IAc would be positively associated with decreases of P3 amplitudes for both emotional categories at the frontotemporal insular network/somatosensory cortices (hypothesis IVb).

2. Experimental procedures

The method part of the current study is described by Pollatos and colleagues (Pollatos et al., 2016) in a first publication of the study. We refer the reader to this publication for further details.

2.1 Participants

We recruited eighteen healthy male students by advertisement at Ulm University. Their mean age was 23.6 years (*SD* = 2.8). Subjects gave written informed consent previous to study participation and received a recompense of € 60. We determined the following exclusion criteria for the study: (history of) brain injury, history of/current psychiatric or neurological disorders, physical illness or medication, left-handedness. We conducted the study in agreement with the Declaration of Helsinki with the consent, approved by the ethics committee of Ulm University.

2.2 Stimuli

We created three full picture sets, each consisting of 10 positive, 20 neutral and 20 negative IAPS pictures (Lang et al., 1999) as well as of 10 high caloric food pictures (Blechert, Meule, Busch, & Ohla, 2014) so that in total 180 stimuli were shown to each participant. The category of positive pictures was composed of food pictures and of pleasant IAPS to represent a higher variety of positive images. Positive and negative IAPS involved humans, animals, objects and scenes, e.g., pictures of babies, butterflies; scenes of poverty, mugging; and food pics involved high caloric food and drinks, e.g. beer and burger. All picture sets were created to be equivalent in color and complexity. Moreover each category was matched for the three picture sets for valence and arousal considering available norms (Lang et al., 1999; Blechert et al., 2014).

2.3 Procedure

In a screening, the experimenters informed the participants about the study. They were inspected for criteria of exclusion and were advised about side effects of cTBS. 18 out of 22 screened participants took part in the experiment. The main experiment consisted of three sessions which all took place in a sound-protected booth, which allowed to record EEG (32

passive electrodes), ECG, respiration (belt), electromyography (EMG, first dorsal interosseous) and EOG. We assessed the individual resting motor threshold only at the first session by stimulation of the left primary motor cortex (Power Mag 100 stimulator, Mag & More, Munich, Germany). We determined individual stimulation intensity for the main experiment at 80% of the resting motor threshold (cf. (Vallesi, Shallice, & Walsh, 2006). All three sessions were equal (see *Figure 1* for the experimental procedure), only the stimulation area for cTBS was varied (right frontotemporal insular network, right somatosensory cortices, central occipital cortex as a sham condition). We assigned participants in random order to the stimulation conditions, whereby every participant was stimulated at all three locations and evaluated all three picture sets, using a repeated measurement design.

Coil positions for stimulation were located using the EEG electrode positions of the 10/20 system. Ideal coil positions were derived once by TMS neuronavigation (Power Mag View) using a canonical structural MRI scan of one individual. The right frontotemporal insular network was targeted with a coil position over frontotemporal regions, building a 3-sided figure of the EEG positions FT10, F8, FC6, pointing at FT8 (F6/AF8). We targeted primary and secondary somatosensory cortices (chest/trunk location) with the coil building a triangle of CPZ, C2, and CP4, pointing to CZ. We targeted the central occipital cortex (V2/V3) by placing the coil over OZ, oriented to the horizontal plane (see *Figure 2*).

At the screening session participants filled in a demographic questionnaire, the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), the Beck Depression Inventory, BDI-II (Beck, Steer, & Brown, 1996), the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 2010) and the FFKA to assess daily physical activity (Frey, Berg, Grathwohl, & Keul, 1999). The procedure of the experiment was the following: At the beginning of each session participants filled in the state version of the STAI. Moreover, they were asked to fill in the short version of the Profile of Mood States (Bullinger, Heinisch, Ludwig, & Geier, 1990) as an index of current feelings and mood during the last 24 hours. In the meantime, EEG and ECG electrodes were placed. Subsequently, the participants were stimulated for a duration of 40s with 600 cTBS pulses (one burst was comprised of three pulses at 50 Hz with a frequency of 5 Hz/one pulse every 200ms) at one of the three randomly selected locations. Following stimulation, participants first took part in the interoceptive tests (Pollatos et al., 2016). For

assessment of cardiac IAc a heartbeat detection task comprising four counting phases (Pollatos & Schandry, 2004; Schandry, 1981) was performed, during which ECG and EEG were recorded. We assessed respiratory IAc with a respiratory load estimation task where respiratory effort was manipulated through variance of expiratory resistances. Participants had to judge respiratory effort (Pollatos et al., 2016; Petersen, Schroijen, Moelders, Zenker, & Van den Bergh, 2014; Petersen, Van Staeyen, Vögele, von Leupoldt, & Van den Bergh, 2015; Petersen et al., 2015; Petersen et al., 2015). Afterwards, participants watched one of three randomly selected picture sets. All images within one picture set were shown in random order to the participant at the computer screen. Every picture appeared for 1s on the screen. Afterwards, participants were asked to indicate their subjective valence and arousal ratings using 9-point SAM scales (Bradley & Lang, 1994) with the anchors 'very unpleasant' and 'very pleasant' for valence and 'not aroused at all' as well as 'very aroused' for arousal. The first session had a duration of two hours in total, whereas the second and third sessions lasted 90 minutes.

----------Please insert figure 1 and figure 2 here----------

2.4 Psychophysiological Recording

During emotional picture viewing EEG activity was continuously recorded from 32 leads (FP1, FPZ, FP2, AF3, AFZ, AF4, F7, F5, Fz, F6, F8, FC5, FCZ, FC6, C5, C1, CZ, C2, C6, CP5, CP1, CPZ, CP2, CP6, P5, PZ, P6, PO3, PO4, O1, OZ, O2) with the Easy-Cap electrode system (Falk Minow Services, Germany), using non-polarizable passive Ag/AgCl electrodes being placed at equidistant positions. The reference electrode was Cz, horizontal and vertical EOG was recorded. Impedance was controlled to be below five kΩ. We used an active amplifier system (Brain Products, Germany). We digitized signals with a sampling rate of 1000 Hz. Electrodes were mounted after TMS threshold measurement and kept for the whole experiment. We placed the TMS coil on top of the electrode cap.

2.5 Data analysis

Cardiac IAc was calculated using the following transformation: ¼ ∑ [1 – (|recorded heartbeats – counted heartbeats| / recorded heartbeats)]. Scores typically range between 0 and 1, whereas higher scores indicate better IAc (Pollatos et al., 2016). Respiratory IAc was

calculated using the following transformation: 1- [$\sum^{6}_{k=1}$ |estimated resistance – objective resistance| / 2625 (mean difference with random distribution of errors)]. EEG data were analyzed with Brain Vision Analyzer 2.1 (Brain Products, Germany). Following visual inspection, EEG data were filtered (0.05-20 Hz) and examined for artifacts. As a criterion for automatic artifact rejection, the exceeding of voltage levels of ± 50 μVms^{-1} was defined. Data were segmented for each emotional category building segments with lengths of 1000ms. Segments ranged from 200ms before the emotional trigger to 800ms after the trigger. Data were baseline corrected (200 ms pre emotional stimulus as a baseline), and averages of all segments were calculated for each emotional category. The selection of time frames referred to previous literature (Fein, Biggins, & MacKay, 1995; Gramann et al., 2007), and to visual inspection, whereby a time window of 150-215 ms post-stimulus for the N2 and a time frame of 230-330 ms for the P3 were selected. For further analysis the following electrode clusters were built based on the criteria of previous research (Donkers & Van Boxtel, 2004; Polich, 2007; Polich & Comerchero, 2003) and on visual inspection of highest amplitudes: Frontoparietal (FPz, FP2, F8, AF3), frontocentral (FCz, FC5) and centroparietal (C2, CPz, CP2).

We conducted statistical analysis with SPSS (v. 24). Demographic and questionnaire data were analyzed descriptively. T-tests were performed to calculate differences between mean questionnaire scales. For the subjective ratings of valence and arousal separate repeated-measures ANOVAs were calculated with the factor *location* (frontotemporal insular network, somatosensory cortices, occipital cortex) and *emotion category* (positive, negative, neutral). For the EEG data of N2 and P3 mean amplitudes we performed separate repeated-measures ANOVAs for negative, positive and neutral pictures with the factors *location* (frontotemporal insular network, somatosensory cortices, occipital cortex) and *cluster* (frontoparietal, frontocentral, centroparietal). Separate repeated measures ANOVAs were also calculated for cardiac/respiratory IAc with the factor *location* (frontotemporal insular network, somatosensory cortices, occipital cortex). The normal distribution of the data was investigated using the Kolmogorov-Smirnov test (Field, 2009). We calculated changes of IAc/valence/arousal and N2/P3 amplitudes as deltas of the occipital condition and each experimental condition (frontotemporal insular network, somatosensory cortices). Separate correlation analyses reporting Pearson's r or Spearman-Rho correlation coefficients (r_s) (Field,

2009) were conducted to explore associations between Δ of IAc and Δ of emotional ratings/ERP amplitudes. Δ were calculated as the absolute values of occipital - somatosensory or occipital - frontotemporal insular network stimulation. Reported statistical levels of significance correspond to p-values smaller than 0.05, 0.01 and 0.001. In the results, we report uncorrected F-values and Greenhouse-Geisser epsilon values as well as corrected degrees of freedom. For the execution of multiple comparisons, we adjusted α levels, and we reported Bonferroni corrected values

3. Results

3.1 Demographic and questionnaire data

Table 1 illustrates demographic variables as well as questionnaire data. Due to uncompleted questionnaires we had some data loss in the questionnaire data. The sample did not show clinically relevant values for depression [BDI < 13, (Beck et al., 1996)], but a heightened score of trait anxiety [STAI trait P_{67}, (Laux, 1981)]. The BMI was within a normal range [BMI < 25, (World Health Organization, 2000)]. Referring to the values and percentiles of a representative sample for the POMS (Grulke et al., 2006) our sample showed high scores on all scales. The fitness level of our sample was within a high range (Frey & Berg, 2002). Questionnaire scores of state anxiety (STAI) and mood (POMS) did not differ between the three stimulation conditions ($p > .05$).

----------Please insert table 1 here----------

3.2 Interoceptive Accuracy

The following results are a repeated presentation of the results of Pollatos and colleagues, reported in their article 'Changes in interoceptive processes following brain stimulation' (Pollatos et al., 2016), they are not a replication of the previous findings: A significant main effect for cardiac IAc was observed for *location* [$F(2, 34) = 6.67$, $p < .01$, $\eta_p^2 = .80$]. Post hoc tests revealed significantly lower cardiac IAc following stimulation of the insula network and of somatosensory cortices as compared to the occipital cortex [$p < .05$, see (Pollatos et al., 2016)]. Also, for respiratory IAc a significant main effect was observed for

location [F (2, 34) = 3.44, $p < .05$, $\eta_p^2 = .17$]. Post hoc tests showed lower respiratory IAc after stimulation of the insula network as compared to the occipital cortex [$p < .05$, see (Pollatos et al., 2016)]. Cardiac and respiratory IAc were positively correlated after cTBS at somatosensory cortices [$r = .39$, $p < .05$, see (Pollatos et al., 2016)].

3.3 Subjective Ratings of valence and arousal

Figures 3 and *4* illustrate subjective ratings of valence and arousal. The ANOVA for valence ratings showed a significant main effect for *emotion category* [F (1.20, 20.36) = 149.50, $p < .000$, $\eta_p^2 = .90$]. Post hoc tests revealed that positive images were rated as more positive than negative images [$p < .000$, $d = 5.24$] and as more positive compared to neutral images [$p < .000$, $d = 2.12$], whereas negative images were rated as more negative compared to neutral images [$p < .000$, $d = 4.06$]. Moreover, a significant main effect for *location* was revealed [$F(2,34) = 5.30$, $p = .010$, $\eta_p^2 = .238$]. Post hoc tests showed more positive valences at somatosensory cortices compared to the occipital cortex [$p = .011$, $d = .61$]. A significant interaction effect of *emotion category* and *location* was assessed [F (4, 68) = 5.54, $p = .001$, $\eta_p^2 = .246$]. With regard to positive images, post hoc tests revealed significantly more negative valences for the frontotemporal insular network compared to occipital stimulation [$p = .016$, $d = .50$] as well as more negative valences for the frontotemporal insular network compared to somatosensory stimulation [$p = .008$, $d = .50$]. Regarding negative images, post hoc tests revealed more positive valences for the frontotemporal insular network compared to occipital stimulation [$p = .020$, $d = .53$] and more positive valences for somatosensory stimulation compared to occipital stimulation [$p = .043$, $d = .44$]. For neutral images, post hoc tests revealed no significant differences for valences between stimulation locations.

The ANOVA for arousal ratings showed a significant main effect for *emotion category* [F (2, 34) = 32.57, $p < .000$, $\eta_p^2 = .66$]. Post hoc tests revealed that negative images were rated with higher arousal compared to positive images [$p = .006$, $d = .82$]. Furthermore, both positive and negative images were rated with higher arousal compared to neutral images [pos. vs. neut.: $p < .000$, $d = 1.44$; neg. vs. neut.: $p < .000$, $d = 1.93$]. No other effects were detected for arousal ratings. In summary, effects of more negative valences for positive pictures and more positive valences for negative pictures were detected at both stimulation locations, at the frontotemporal

insular network and at the somatosensory cortices, whereas no effects for arousal ratings appeared.

----------Please insert figure 3 and figure 4 here----------

3.4 ERP data

Due to poor data quality, EEG segments had to be excluded from further analyses, with remaining EEG data sets from 16 participants for the calculation of grand averages for each stimulation location (see *table 2*). *Figure 5* illustrates mean ERPs comparing the frontotemporal insular network, somatosensory cortices and the occipital cortex for affective stimuli.

----------Please insert table 2 here----------

----------Please insert figure 5 here----------

3.4.1 N2

The ANOVA for N2 averages for *positive* pictures revealed a significant main effect for the factor *location* [$F(2,22) = 4.97$, $p = .017$, $\eta_p^2 = .31$]. Post hoc tests revealed higher mean negative amplitudes at stimulation of somatosensory cortices as compared to stimulation of the frontotemporal insular network [$p = .003$, $d = .60$]. Significant higher negative amplitudes were also detected at somatosensory cortices compared to the occipital cortex [$p = .027$, $d = .54$]. Moreover, a significant main effect for *cluster* appeared [$F(2,22) = 8.05$, $p = .002$, $\eta_p^2 = .42$]. Post hoc tests showed that N2 had significantly higher negative amplitudes for the frontocentral cluster compared to the frontoparietal cluster [$p = .001$, $d = 1.35$]. In addition, we assessed higher negative amplitudes over the centroparietal cluster compared to the frontoparietal cluster [$p = .003$, $d = 1.53$].

The ANOVA for N2 for *negative* pictures showed a significant main effect for *cluster* [$F(2,22) = 8.89$, $p = .001$, $\eta_p^2 = .45$]. Post hoc tests revealed higher negative N2 amplitudes over frontocentral compared to frontoparietal electrodes [$p = .007$, $d = 1.17$]. Moreover, higher negative amplitudes were found over the centroparietal cluster compared to the frontoparietal cluster [$p = .002$, $d = 1.66$].

The ANOVA for N2 for *neutral* pictures also revealed a significant main effect for *cluster* [$F(2,22) = 8.80$, $p = .002$, $\eta_p^2 = .44$]. Post hoc tests showed higher negative amplitudes over centroparietal compared to frontoparietal locations [$p = .001$, $d = 1.87$].

Neither the ANOVA for N2 for *negative* pictures nor the ANOVA for *neutral* pictures did show any significant main effect for *location* ($p > .05$).

3.4.2 P3

The ANOVA for P3 for *positive* pictures revealed a significant main effect for *location* [$F(2,22) = 8.94$, $p = .001$, $\eta_p^2 = .45$]. Post hoc tests showed higher positive amplitudes for stimulation of the frontotemporal insular network compared to somatosensory cortices [$p < .000$, $d = 1.02$]. Moreover, we assessed higher positive amplitudes at stimulation of the occipital cortex compared to stimulation of somatosensory cortices [$p = .013$, $d = .92$].

The ANOVA for *negative* pictures did not show any significant effects ($p > .05$). The ANOVA for *neutral* pictures showed a significant main effect for *cluster* [$F(1.30, 14.30) = 7.42$, $p = .012$, $\eta_p^2 = .40$]. Post hoc tests revealed higher P3 amplitudes over frontoparietal compared to centroparietal electrodes [$p = .001$, $d = 1.44$]. Moreover, higher P3 amplitudes were assessed over frontocentral compared to centroparietal locations [$p = .026$, $d = 1.14$].

In summary, ERP data showed heightened N2 amplitudes and reduced P3 amplitudes for positive images at the stimulation location somatosensory cortices.

3.5 Association between measures of IAc and behavioral and neuronal measures of emotion processing

At stimulation of the frontotemporal anterior insular network respiratory IAc was correlated negatively with valence ratings for positive stimuli ($r_S = - .502$, $p = .034$). For stimulation of the frontotemporal anterior insular, network respiratory IAc was positively correlated with P3 amplitudes for negative ($r_S = .534$, $p = .027$) and positive stimuli ($r_S = .573$, $p = .016$) at centroparietal electrodes. No other correlations were detected ($p > .05$).

For stimulation of somatosensory cortices, no correlations between IAc and emotional ratings were revealed ($p > .05$). However, cardiac IAc was positively associated with P3

amplitudes for negative (r = .536, p = .032) and positive stimuli (r = .599, p = .014) at centroparietal electrodes.

To sum up, IAc was negatively correlated with valences for positive stimuli and positively correlated with P3 amplitudes for negative and positive stimuli.

3.6 Association between changes of measures of IAc and changes in measures of behavioral and neuronal emotion processing

Decreases in cardiac IAc for the frontotemporal anterior insular network compared to occipital stimulation were positively associated with decreases in arousal ratings for negative pictures (r_S = .056, p = .032). We revealed no correlations between changes in cardiac/respiratory IAc and changes in P3 amplitudes.

For stimulation of somatosensory cortices, no associations were revealed between changes of IAc and changes of valences/arousal (p > .05). However, decreases in cardiac IAc were associated with decreased amplitudes of P3 for negative stimuli (r_S = .565, p = .044).

To sum up, decreases in IAc were positively associated with decreases in arousal/P3 amplitudes for negative pictures.

4. Discussion

This study aimed to demonstrate the possibility to affect emotional processing via inhibition of interoceptive networks (frontotemporal anterior insular network, somatosensory cortices), using rTMS with a cTBS protocol. Our findings indicate disturbances of emotional evaluation following cTBS, being observable as emotional flattening in subjective valences at the frontotemporal insular network and somatosensory cortices and being detectable in EEG data as an initial orientation reaction followed by decreased attentional processing of positive stimuli, appearing only at somatosensory cortices. Moreover, cardiac and respiratory IAc were positively associated with P3 amplitudes and negatively related to positive valence ratings. As decreases of IAc were positively associated with decreases of arousal ratings and decreases of P3 amplitudes for negative stimuli, we conclude a causal relationship between inhibition of interoceptive network activity, IAc, and emotional processing.

4.1 Study Aim I: Investigation of the influence of cTBS to interoceptive network on subjective evaluation of emotional stimuli

Following hypothesis Ia, participants indicated more positive valence ratings for negative pictures at stimulation of the frontotemporal anterior insular network and somatosensory cortices compared to stimulation of the occipital cortex. Moreover, as assumed in hypothesis Ib more negative subjective valence ratings were indicated for positive stimuli at stimulation of the frontotemporal anterior insular network compared to somatosensory/occipital stimulation. Regarding somatosensory cortices (hypothesis Ib), more negative valences could not be confirmed for positive stimuli. Subjective arousal was not different between stimulation conditions for neither negative nor for positive stimuli, refusing hypothesis Ia and Ib for effects of arousal. We interpret our results regarding a disturbance of emotion processing, manifested in emotional flattening for both positive and negative stimuli, which are all evaluated as more neutral. Those effects of emotional flattening were detectable at stimulation of the frontotemporal insular network for both emotional valences, whereas at somatosensory cortices an attenuation was only observable for negative valences. The emotional neutralization might be a consequence of inhibition/disturbance of typical functions of the insular cortex, e.g., evaluation of an emotional reaction (Anders et al., 2004; Caria, Sitaram, Veit, Begliomini, & Birbaumer, 2010; Phan et al., 2002; Straube & Miltner, 2011). Referring to the theory of Smith and Lane (Smith & Lane, 2015) one can assume a disturbed integration of 'whole body patterns' within the insula which might have activated different emotion categories and might, therefore, explain contrary emotional evaluations towards a more neutral direction. In the light of interoceptive predictive coding models (Seth et al., 2012), one might assume that cTBS of the frontotemporal insular network might have disturbed the process of integration of top-down interoceptive predictions with bottom-up interoceptive prediction errors, and thereby might have affected the perception of emotions (Seth, 2013). Due to decreased IAc in our study, one might assume that reduced interoceptive input from bodily signals provoked by cTBS at the frontotemporal anterior insular network, elicited interoceptive prediction errors, which induced a conflict between predicted and current interoceptive signals. This process might have reduced salience of emotional stimuli and might have resulted in reduced subjective ratings of emotional stimuli (Seth, 2013). As described by Seth and colleagues (Seth, 2013), the anterior insula is a

crucial structure being responsive to interoceptive prediction errors by directing signals to visceromotor processes and by guiding awareness to emotional states. Several MRI studies support the processing of anticipatory responses and prediction error signals in the anterior insula (Seth, 2013), being activated by e.g. anticipation and prediction of pain and other unpleasant sensations (Ploghaus et al., 1999; Seymour et al., 2004; Holle, Warne, Seth, Critchley, & Ward, 2012). Gray and colleagues (Gray, Harrison, Wiens, & Critchley, 2007) observed an interoceptive network disturbance by showing enhanced arousal ratings of initially neutral stimuli following false cardiac feedback, whereby enhanced insula activity during wrong feedback correlated with the heightened emotional intensity of neutral stimuli. These findings would be in keeping with our findings of opposite emotional reactions after inhibition of the frontotemporal insular network with cTBS.

For somatosensory cortices we had to reject hypothesis Ib, as no emotional attenuation appeared for positive valences, however flattening of negative valences was observed. Different emotion theories postulate the involvement of somatosensory areas in the processing of affective stimuli (James, 1884; Damasio, 1999). Our findings are in line with previous fMRI studies showing heightened activity at interoceptive structures (somatosensory cortices, insula) for aversive as compared to neutral stimuli (Straube & Miltner, 2011). Activity specifically increased in primary and secondary somatosensory cortices and in the insula with a heightened attentional focus of participants on their own emotions (Straube & Miltner, 2011). Our picture rating task also asked participants to evaluate the emotional stimuli related to their subjective emotional involvement, as we instructed ‘How negative or positive did you feel while watching the picture' or ‘How aroused have you been while watching the picture?'. One explanation of our findings at somatosensory cortices might be that this brain region responds very specifically to aversive stimuli, especially to pain-related stimuli (Bornhövd et al., 2002; Kakigi et al., 1995; Ploner, Schmitz, Freund, & Schnitzler, 2000; Ogino et al., 2006). Ogino and colleagues (Ogino et al., 2006) showed a somatosensory activation for pain related images, whereas we detected no increased activity for aversive stimuli inducing different emotions than pain (e.g., fear). As we did not differentiate between pain- and fear-related stimuli in the current study, we were not able to investigate such specific somatosensory responses. Seth and colleagues also applied predictive coding theories to somatosensory cortices (Seth, 2013) as they are assumed to be

involved in processes of bodily perception (mainly body ownership) (Tsakiris, Hesse, Boy, Haggard, & Fink, 2006; Schaefer, Noennig, Heinze, & Rotte, 2006). Our findings of emotional flattening at somatosensory cortices would also be explainable through difficulties in processes of multisensory integration (Seth, 2013).

For arousal, we did not find any effect for any stimulation condition for the emotion categories. First of all, this might represent a general effect of emotional flattening in all conditions. Another explanation might be a general lower arousal perception specifically related to the nature of the stimulus material. As the arousal norms for the IAPS are rather old (Lang et al., 1999), it might be that the images did induce a subjective lower arousal in our sample due to higher sensory overload and media use, as suggested by Grühn and Scheibe (Grühn & Scheibe, 2008) who also found lower arousal ratings for IAPS pictures as compared to the norms. Moreover, the strong tiredness of our sample might have been a relevant factor, which might have been augmented by the dimmed light in the test cabin. Furthermore, studies showed that negative IAPS pictures do not necessarily induce aversive emotions, as some of them also evoke positive emotions, which can also lower arousal scores (Mikels et al., 2005). From a neuroanatomical perspective, it has to be pointed out that different brain regions underlie valence and arousal (Anders et al., 2004; Caria et al., 2010; Cunningham, Raye, & Johnson, 2004; Lang & Davis, 2006). Whereas the insula is a more important structure for emotional valence, the ACC is more important for arousal (Viinikainen et al., 2010). In the current study, it would also have been interesting to include the ACC as one more stimulation site in order to verify the potential effects of arousal. Furthermore, it would be interesting to add more objective measures, e.g., physiological measures (e.g., skin conductance) to the self-report data, to investigate effects on arousal on multiple levels.

4.2 Study Aim II: Investigation of the influence of cTBS to interoceptive network on neural correlates of emotion processing

Due to the high number of results in this study, we will not further discuss the effects of the cluster, as they are not of relevance for the current research questions. We could only confirm hypothesis IIa and IIb for positive stimuli at somatosensory cortices. The expected effect of an initial orienting complex could only be confirmed for the N2 for positive stimuli,

only at somatosensory cortices compared to the occipital control region and compared to the frontotemporal insular network. This effect can be interpreted as an orienting response toward deviant stimuli (Carretié et al., 2004; Gramann et al., 2007; Campanella et al., 2002). As the behavioral data indicated, cTBS might have provoked a disturbance in the interoceptive system, followed by deficits in emotional processing, as indexed by flattened subjective reports of valences. This emotional attenuation might be visible in lowered P3 responses at somatosensory cortices, which we could again only confirm for positive stimuli. The specific effect on the neuronal level for the somatosensory cortices underlines the relevance of somatosensory processes for emotional processing. Referring to Damasio's theory of emotion, somatosensory cortices are a first-order structure, mapping in neuronal patterns bodily reactions towards emotional stimuli (Damasio et al., 2000). The heightened N2 amplitude might express a higher difficulty in encoding bodily reactions of emotional stimuli following cTBS stimulation. Considering this difficulty further, lowered P3 amplitudes might indicate further impairments of deeper processing of emotional stimuli. However, it was unexpected that effects occurred for one specific emotion category (pleasant) and for one specific stimulation location (somatosensory cortices). This finding does not fit in with the behavioral results showing effects of emotion flattening at the frontotemporal insular network for all emotional pictures and behavioral effects at somatosensory cortices for unpleasant pictures only. One explanation for the specific neuronal effects at somatosensory cortices might be that our selected somatosensory stimulation cluster was closer to the 'real' location of this brain structure as compared to the frontotemporal insular network. Moreover, the specific effect for positive stimuli at somatosensory cortices only, might be due to the small sample size. If one looks at the ERP curves (see Figure 5), the same pattern of higher N2/lower P3 could also be observed at stimulation of somatosensory cortices for negative stimuli, failing significance. Moreover, this pattern is observable after cTBS of the frontotemporal anterior insular network, more prominent for negative than for positive stimuli compared to the control condition, also failing levels of significance. Our findings would also be in keeping with previous studies showing neuronal responses of the insula and of somatosensory cortices for both pleasant and unpleasant stimuli (Rudrauf et al., 2009; Rolls et al., 2003) and with Damasio's theory describing the insula together with somatosensory cortices as important first-order structures for perceiving emotion through bodily processes (Damasio et al., 2000).Interestingly, the pattern of enhanced

N2/reduced P3 can also be observed for neutral stimuli and is more prominent after cTBS of somatosensory cortices than after cTBS of the frontotemporal anterior insular network, compared to the occipital condition. This observation might indicate that the neutral stimuli were also processed like emotional stimuli and might have even induced increased motivational salience. Another explanation might be that the occipital location was not an adequate control condition, as it is also involved in the process of emotional picture viewing (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1998; Lang et al., 1998). We selected that region mainly as a control region for the interoceptive paradigm which we will discuss in the limitations section.

4.3 Study Aim III: Investigation of the association of IAc and behavioral and neuronal emotion processing following brain stimulation

Our data reveals that levels of IAc are associated with the behavioral and neuronal processing of emotional stimuli at each stimulation region, pointing out the role of interoception in emotion processing. We had to reject hypothesis IIIa and IIIb, as higher IAc was not associated with more intense emotion processing. However, the inverse effect was found as higher cardiac IAc was associated with more negative valence ratings for positive stimuli at the frontotemporal insular network. This finding might indicate that individuals with higher IAc might underlie a stronger effect of emotional flattening under cTBS stimulation. However, it is surprising that IAc under cTBS was related to valences as previous studies showed only positive associations of cardiac IAc with arousal levels (Wiens et al., 2000; Pollatos et al., 2007; Ferguson & Katkin, 1996; Montoya & Schandry, 1994; Barrett, Quigley, Bliss-Moreau, & Aronson, 2004; Dunn et al., 2010; Herbert et al., 2007). Missing associations with arousal in the current study might be explainable through an effect of stimulus material, as our stimuli did not evoke the expected levels of arousal.

Hypothesis IIIc was partly confirmed for the different locations as cardiac or respiratory IAc were associated with higher P3 amplitudes for positive and negative stimuli following cTBS stimulation of the frontotemporal anterior insular network or stimulation of somatosensory cortices. This finding might indicate deeper processing of affective stimuli in individuals with higher IAc, as described by previous studies showing a higher P3 for positive and negative stimuli in individuals with high IAc (Pollatos et al., 2007; Herbert et al., 2007). It

is noteworthy that the positive association of IAc and P3 in the current study is still prominent following inhibition of the frontotemporal insular network/somatosensory cortices via cTBS and is prominent despite the observed reduction of positive valences associated with high IAc. One might suppose that individuals with high IAc processed emotional stimuli after cTBS stimulation deeper because they were more sensitive to the detection of affective 'aberrant' stimuli.

4.4 Study Aim IV: Investigation of the association of changes of IAc and changes in behavioral and neuronal emotion processing as a causal consequence of cTBS stimulation

We confirmed hypothesis IVa partly as decreases of cardiac IAc induced by cTBS were positively associated with decreases of arousal ratings for negative pictures induced by cTBS at the frontotemporal anterior insular network. We confirmed hypothesis IVb partly as decreases of cardiac IAc induced by cTBS at somatosensory cortices were positively associated with decreases of P3 amplitudes for negative stimuli. These results indicate a causal relationship between the frontotemporal anterior insular network and somatosensory cortices and interoception/emotion, as an impairment of interoceptive performance caused by cTBS at the frontotemporal anterior insular network/somatosensory cortices was causally associated with a cTBS induced attenuation in emotion processing for negative stimuli on a behavioral and on a neuronal level. Our results are in line with theories of emotion pointing out a close connection of interoception and emotion, with the insula and somatosensory cortices as relevant brain structures (Craig, 2009; Damasio et al., 2000; Smith & Lane, 2015; Seth et al., 2012). Moreover, our findings of decreased arousal ratings could also be explainable by theories of predictive coding assuming an interoceptive network disturbance. Effects of decreased arousal ratings in the current study associated with decreases in cardiac IAc would also be in keeping with findings of Gray and colleagues (Gray et al., 2007), pointing to a similar effect of inverse emotional perception.

4.5 Limitations

One crucial limitation refers to the fact that we started the emotional picture rating task with a latency period of 30 min following cTBS stimulation, as the participants had to perform interoceptive tasks directly after stimulation. Due to the number of involved tasks we had to tolerate more extended latency periods for one of the tasks. However, as previous studies described lasting effects of rTMS for 20-30 minutes following stimulation (Huang, Chen, Rothwell, & Wen, 2007; Nyffeler et al., 2006), we cannot make sure that inhibition was still successful with all participants. In this context, we can also not exclude that other factors, such as the tiredness of the participants or reduced attention due to the length of the paradigm also influenced our observed effect of emotional flattening. Future studies should randomize the order of tasks through the participants to reduce the effects of order. Also, the inclusion of a short attention task would have been possible.

A second limitation refers to criticism of Coll and colleagues (Coll, Penton, & Hobson, 2017) regarding missing evidence that we targeted the insular cortices directly by stimulation. We responded to that critique referring to results of a field analysis showing that the upper part of the anterior insula was directly reached by a field strength of about 0.5, meaning about a quarter of the maximum norm E-field (Pollatos & Kammer, 2017). However, we still cannot exclude either effects of trans-synaptic activation of the anterior insula induced by the prefrontal cortex, being close to the skull, nor direct contribution of areas subjected to influence of the coil (cf. Pollatos & Kammer, 2017). As it is very likely that we stimulated a whole network instead of only the insula, we described the target area as ‘frontotemporal anterior insular network.'

Another critical limitation refers to the fact that we did not apply neuronavigation to each participant. Instead, we used a structural MRI scan of one individual as a template for neuronavigation to figure out stimulation locations. We subsequently fixed the target locations via electrode positions on the EEG cap. Other research groups used the same technique of assessment of stimulation locations that we applied (Harmer, Thilo, Rothwell, & Goodwin, 2001; Schönfeldt-Lecuona et al., 2012). TMS literature describes the use of the 10-20 EEG system without neuronavigation for positioning of TMS with middle accuracy (Herwig, Satrapi, & Schönfeldt-Lecuona, 2003; Schönfeldt-Lecuona et al., 2012), a technique which was used in

many studies (Balconi & Bortolotti, 2012; Schutter & van Honk, 2006; Schönfeldt-Lecuona et al., 2012). However, stimulation in this study would have been more precise with individual neuronavigation based on structural MRI scans for each subject (Brückner, Kiefer, & Kammer, 2013; Leyman, De Raedt, Vanderhasselt, & Baeken, 2011).

Another issue refers to the low arousal ratings of our sample. On the one hand, this effect is explainable by the relatively high fatigue of our sample, which was assessable with the POMS questionnaire at the beginning of each session. Possibly, fatigue was also promoted by the long duration of the experimental procedure. Probably, the selected stimulus material caused the effects of low arousal. Although we tried to select emotional pictures with high levels of arousal from the IAPS database (Lang et al., 1999), specific stimuli were excluded due to ethical aspects, e.g., erotic stimuli and very cruel stimuli (e.g., mutilation) which are both highly arousing (Lang et al., 1999). However, this could also be an effect of the suitability of the IAPS themselves, as first studies indicate that some negative IAPS also induce positive emotions which might have lowered arousal effects for unpleasant stimuli (Mikels et al., 2005). Moreover, Bradley and colleagues pointed to the fact that the categories fear/sadness/anger induce more negative emotional reactions and stronger physiological reactions compared to disgust (Bradley, Codispoti, Cuthbert, & Lang, 2001). An exclusion of ‘disgust’ images might have provoked stronger effects.

Regarding the selected food stimuli, we did not check many confounding variables (e.g., current satiety, eating behavior) (Coletta et al., 2009; Uher, Treasure, Heining, Brammer, & Campbell, 2006). Only fitness level and BMI were assessed. In future studies, the listed variables should be considered.

Another critical point is the selection of the sham condition. As it is a conventional method to choose a control area in the brain which is not of relevance for the investigated process (Baudewig & Bestmann, 2007), we chose the occipital cortex which is not related to the interoceptive network. However, we did not consider that the picture viewing paradigm very likely activated the occipital cortex (Kober et al., 2008). Moreover, results of a meta-analysis of imaging studies showed evidence for the involvement of the occipital cortex specifically in emotion processing as occipital cortex activation was increased for emotional compared to neutral stimuli (Kober et al., 2008). As anatomical-, neuroimaging- and ERP studies indicate projections from the limbic system to areas of the visual occipital cortex (V1)

(Stolarova, Keil, & Moratti, 2005; Freese & Amaral, 2005; Vuilleumier, Richardson, Armony, Driver, & Dolan, 2004), we also have to assume direct activations of the occipital cortex by affective stimuli in the current study. Accordingly, we cannot denote the occipital cortex as an adequate control condition for the current study, but it rather constitutes another projection area of the emotional network. The use of a magnetically shielded sham coil system to apply an ineffective stimulation over the same location, with the same frequency and with similar auditory effects as in the experimental condition (Duecker & Sack, 2015) was no alternative option for sham stimulation in the current study, as this option is missing stimulation effects of peripheral nerves (Duecker & Sack, 2015). As the frontotemporal insular network stimulation in the current study activated facial peripheral nerves and muscles, participants would have recognized differences between the experimental and the sham condition.

The selection of stimulation sites according to the 10-20-EEG system can also be considered as critical. However, this stimulation setting is described to have middle accuracy in conjunction with coregistration (Herwig et al., 2003; Herwig & Schönfeldt-Lecuona, 2007), as used in the present study. Nevertheless, as the EEG is only superficial, we cannot make sure that deeper brain structures such as the insula were reached (cf. (Coll et al., 2017), and we cannot ensure that our electrode distribution was adequate to stimulate the insula.

Another limitation of the study is the exclusion of women, restricting the generalizability of the results. Due to the mood swing of women during the menstrual cycle (Großheinrich, Fast, & Padberg, 2007) and due to potential pregnancy (Paulus & Siebner, 2007), women were excluded. However, as women show different emotional reaction patterns, e.g. more intensive reactions towards aversive images (Schienle, Schaefer, Stark, Walter, & Vaitl, 2005; Wager, Phan, Liberzon, & Taylor, 2003; Damasio et al., 2000) or different reactions to food images (Wansink, Cheney, & Chan, 2003), it would be interesting to investigate female samples in future studies. It would be possible to conduct pregnancy tests and to control menstrual cycle (e.g. examination of women at definite time frames based on their cycle).

5. Conclusion

The current study shows the close relationship between two interoceptive structures (the frontotemporal anterior insular network and somatosensory cortices), interoception and

emotion. Following inhibition of interoceptive networks via cTBS, we could observe a reaction of emotional flattening, being assessable in attenuated self-reported valences for all affective stimuli and being observable in heightened/reduced ERPs towards positive stimuli, which indicates an orientation reaction. Moreover, we could show associations of IAc with emotional flattening, showing on the one hand higher IAc to be related to stronger attenuation of positive stimuli. On the other hand, we showed that IAc was associated with the deeper processing of both stimuli categories. Finally, the study could give evidence for causal effects of cTBS at the frontotemporal anterior insular network or over somatosensory cortices on decreases of valences and decreases of ERPs for negative stimuli, pointing out the causal role of the frontotemporal anterior insular network and of somatosensory cortices for processing of interoception and emotion. The described pattern of emotional flattening was observable for both locations, the frontotemporal anterior insular network and somatosensory cortices, however more prominent at somatosensory cortices, the structure which was better reachable by stimulation. We explain those effects through mechanisms of aggravated access to bodily processes, resulting in attenuation of emotional reactions, mirrored by an N2/P3 orienting complex towards deviant stimuli. Missing effects of arousal might be related to the selected stimuli material or fatigue of participants. Our findings support peripheral theories of emotions (Damasio et al., 1996; James, 1884; Schachter & Singer, 1962; Damasio, 1999), the multi-hierarchical model of embodied emotion (Smith & Lane, 2015) as well as predictive coding theories (Friston, 2010; Seth et al., 2012; Seth, 2013). Future studies to replicate our paradigm would be interesting in different samples, such as women or psychiatric samples with dysfunctional interoceptive and emotional processing. Also, studies including further brain structures of the interoceptive network would be of interest.

Acknowledgment: We thank all the participants who took part in this study. We thank David Scholz for his support with programming the experiment. We thank Lea Schütz for her support with the formatting of tables and figures of the current manuscript. Sandra Mai, Olga Pollatos and Thomas Kammer substantially contributed to the conception, design, and acquisition of the data. Julia Braun and Viktoria Probst substantially contributed to the recruitment of participants and data acquisition. S. M. and J. B. substantially contributed to the generation of the stimulus material. S. M., J.B. and V.P. analysed the behavioral and descriptive data. S. M. analysed the EEG data. S.M., J.B., V.P., T.K., and O.P. interpreted the data, drafted the manuscript and approved the version submitted. Ulm University sponsored expense allowances. All authors state that no conflict of interest exists regarding this manuscript and results presented within. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Reference List

Anders, S., Lotze, M., Erb, M., Grodd, W., & Birbaumer, N. (2004). Brain activity underlying emotional valence and arousal: A response–related fMRI study. *Human Brain Mapping, 23,* 200-209.http://doi.org/10.1002/hbm.20048

Balconi, M. & Bortolotti, A. (2012). Detection of the facial expression of emotion and self-report measures in empathic situations are influenced by sensorimotor circuit inhibition by low-frequency rTMS. *Brain Stimulation, 5,* 330-336.http://doi.org/10.1016/j.brs.2011.05.004

Barrett, L., Quigley, K., Bliss-Moreau, E., & Aronson, K. (2004). Interoceptive Sensitivity and Self-Reports of Emotional Experience. *Journal of Personality and Social Psychology, 87,* 684-697.http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.87.5.684

Baudewig, J. & Bestmann, S. (2007). Transkranielle Magnetstimulation und funktionelle Magnetresonanztomografie. In H.R.Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch* (1st ed., pp. 367-375). Heidelberg: Springer.

Bechara, A. & Naqvi, N. (2004). Listening to your heart: interoceptive awareness as a gateway to feeling. *Nature neuroscience, 7,* 102-103.http://doi.org/10.1038/nn0204-102

Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition, 55,* 30-40.http://doi.org/10.1016/j.bandc.2003.04.001

Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex, 10,* 295-307.http://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295

Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in Cognitive Sciences, 9,* 159-162.http://doi.org/10.1016/j.tics.2005.02.002

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio, 78,* 490-498.

Becker, C. A., Flaisch, T., Häcker, F. E., & Schupp, H. T. (2009). Neural correlates of food picture processing. *Psychophysiology, 46,* S133.

Blair, R. J. & Cipolotti, L. (2000). Impaired social response reversal: A case ofacquired sociopathy'. *Brain, 123,* 1122-1141.http://doi.org/10.1093/brain/123.6.1122

Blechert, J., Meule, A., Busch, N. A., & Ohla, K. (2014). Food-pics: an image database for experimental research on eating and appetite. *Frontiers in psychology, 5,* 617.http://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00617

Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Büchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus–response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single–trial fMRI study. *Brain, 125,* 1326-1336.http://doi.org/10.1093/brain/awf137

Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: Defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion, 1,* 276-298. DOI: 10.1037//1528-3542.1.3.276

Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1994). Measuring emotions: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 25,* 45-59.https://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9

Brückner, S., Kiefer, M., & Kammer, T. (2013). Comparing the after-effects of continuous theta burst stimulation and conventional 1Hz rTMS on semantic processing. *Neuroscience, 233,* 64-71.http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.033

Bullinger, M., Heinisch, M., Ludwig, M., & Geier, S. (1990). Scales for the assessment of emotional well-being: Psychometric analysis of the Profile of Mood States (POMS) and of the Psychological General Well-Being Index (PGWI). *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie, 11,* 56-61.

Cameron, O. G. (2001). Interoception: The inside story – a model for psychosomatic processes. *Psychosomatic Medicine, 63,* 697-710.

Campanella, S., Gaspard, C., Debatisse, D., Bruyer, R., Crommelinck, M., & Guerit, J. M. (2002). Discrimination of emotional facial expressions in a visual oddball task: an ERP study. *Biological Psychology, 59,* 171-186.http://doi.org/10.1016/S0301-0511(02)00005-4

Caria, A., Sitaram, R., Veit, R., Begliomini, C., & Birbaumer, N. (2010). Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry, 68,* 425-432.http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.020

Carretié, L., Hinojosa, J. A., Martín-Loeches, M., Mercado, F., & Tapia, M. (2004). Automatic attention to emotional stimuli: Neural correlates. *Human Brain Mapping, 22,* 290-299.http://doi.org/10.1002/hbm.20037

Casula, E. P., Tarantino, V., Basso, D., & Bisiacchi, P. S. (2013). Transcranial magnetic stimulation and neuroimaging coregistration. In *Novel Frontiers of Advanced Neuroimaging;* (pp. 141-172). INTECH Open Access Publisher.

Coletta, M., Platek, S., Mohamed, F. B., van Steenburgh, J. J., Green, D., & Lowe, M. R. (2009). Brain activation in restrained and unrestrained eaters: an fMRI study. *Journal of Abnormal Psychology, 118,* 598.http://dx.doi.org/10.1037/a0016201

Coll, M. P., Penton, T., & Hobson, H. (2017). Important methodological issues regarding the use of transcranial magnetic stimulation to investigate interoceptive processing: a Comment on Pollatos et al.(2016). *Phil.Trans.R.Soc.B, 372,* 20160506.http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0506

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience, 3,* 655-666.http://dx.doi.org/10.1038/nrn894

Craig, A. D. (2009). How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience, 10,* 59-70.doi:10.1038/nrn2555

Craig, A. D. (2011). Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Ann N Y Acad Sci, 1225,* 72-82.http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05990.x

Critchley, H. D., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2001). Neuroanatomical basis for first- and second-order representations of bodily states. *Nature neuroscience, 4,* 207-212.http://dx.doi.org/10.1038/84048

Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience, 7,* 189-195.http://dx.doi.org/10.1038/nn1176

Cunningham, W. A., Raye, C. L., & Johnson, M. K. (2004). Implicit and explicit evaluation: fMRI correlates of valence, emotional intensity, and control in the processing of attitudes. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16,* 1717-1729.http://doi.org/10.1162/0898929042947919

Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L. B., Parvizi, J. et al. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature neuroscience, 3,* 1049-1056.http://dx.doi.org/10.1038/79871

Damasio, A. R. (1999). The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness. *New York Times Book Review, 104,* 8.

Damasio, A. R., Everitt, B. J., & Bishop, D. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex [and discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 351,* 1413-1420.DOI: 10.1098/rstb.1996.0125

Delplanque, S., Silvert, L., Hot, P., Rigoulot, S., & Sequeira, H. (2006). Arousal and valence effects on event-related P3a and P3b during emotional categorization. *International Journal of Psychophysiology, 60,* 315-322.http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.06.006

Delplanque, S., Lavoie, M. E., Hot, P., Silvert, L., & Sequeira, H. (2004). Modulation of cognitive processing by emotional valence studied through event-related potentials in humans. *Neuroscience Letters, 356,* 1-4.http://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.10.014

Delplanque, S., Silvert, L., Hot, P., & Sequeira, H. (2005). Event-related P3a and P3b in response to unpredictable emotional stimuli. *Biological Psychology, 68,* 107-120.http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.04.006

Donkers, F. C. & Van Boxtel, G. J. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain and Cognition, 56,* 165-176.http://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.04.005

Duecker, F. & Sack, A. T. (2015). Rethinking the role of sham TMS. *Frontiers in psychology, 6,* 210.https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00210

Dunn, B. D., Galton, H. C., Morgan, R., Evans, D., Oliver, C., Meyer, M. et al. (2010). Listening to Your Heart: how interoception shapes emotion experience and intuitive decision making. *Psychological Science, 21,* 1835-1844.http://doi.org/10.1177/0956797610389191

Fein, G., Biggins, C. A., & MacKay, S. (1995). Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory evoked potential P3A latency. *Biological Psychiatry, 37,* 183-195.http://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00119-N

Ferguson, M. L. & Katkin, E. S. (1996). Visceral perception, anhedonia, and emotion. *Biological Psychology, 42,* 131-145.http://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05151-1

Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. (2nd ed.) Sage publications.

Freese, J. L. & Amaral, D. G. (2005). The organization of projections from the amygdala to visual cortical areas TE and V1 in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology, 486,* 295-317.https://doi.org/10.1002/cne.20520

Frey, I. & Berg, A. (2002). Physical activity counseling: Assessment of physical activity by questionnaire. *European Journal of Sport Science, 2,* 1-6.http://doi.org/10.1080/17461390200072406

Frey, I., Berg, A., Grathwohl, D., & Keul, J. (1999). Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität-Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Sozial-und Präventivmedizin, 44,* 55-64.

Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience, 11,* 127.

Garfinkel, S. N., Critchley, H. D., & Pollatos, O. (2017). The interoceptive system: implications for cognition, emotion, and health. In J.T.Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (4th ed., pp. 427-443). Cambridge University Press.

Garfinkel, S. N. & Critchley, H. D. (2013). Interoception, emotion and brain: new insights link internal physiology to social behaviour. Commentary on: Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety by Terasawa et al.(2012). *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 8,* 231-234.http://doi.org/10.1093/scan/nss140

Gramann, K., Toellner, T., Krummenacher, J., Eimer, M., & Muller, H. J. (2007). Brain electrical correlates of dimensional weighting: An ERP study. *Psychophysiology, 44,* 277-292.http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00496.x

Gray, M. A., Harrison, N. A., Wiens, S., & Critchley, H. D. (2007). Modulation of emotional appraisal by false physiological feedback during fMRI. *PLoS ONE, 2,* e546. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000546

Großheinrich, N., Fast, K., & Padberg, F. (2007). Emotionen. In H.R.Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch* (1st ed., pp. 487-496). Heidelberg: Springer.

Grühn, D. & Scheibe, S. (2008). Age-related differences in valence and arousal ratings of pictures from the International Affective Picture System (IAPS): Do ratings become more extreme with age? *Behavior Research Methods, 40,* 512-521.doi: 10.3758/BRM.40.2.512

Grulke, N., Bailer, H., Schmutzer, G., Brähler, E., Blaser, G., Geyer, M. et al. (2006). Standardization of the German short version of, Profile of Mood States"(POMS) in a representative sample-Short communication. *PPmP-Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie, 56,* e.DOI: 10.1055/s-2006-940129

Harmer, C. J., Thilo, K. V., Rothwell, J. C., & Goodwin, G. M. (2001). Transcranial magnetic stimulation of medial-frontal cortex impairs the processing of angry facial expressions. *Nature neuroscience, 4,* 17.

Harrison, N. A., Gray, M. A., Gianaros, P. J., & Critchley, H. D. (2010). The embodiment of emotional feelings in the brain. *Journal of Neuroscience, 30,* 12878-12884.http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1725-10.2010

Hayes, D. J. & Northoff, G. (2011). Identifying a network of brain regions involved in aversion-related processing: a cross-species translational investigation. *Frontiers in Integrative Neuroscience, 5,* 49. http://doi.org/10.3389/fnint.2011.00049

Herbert, B. M., Muth, E. R., Pollatos, O., & Herbert, C. (2012). Interoception across modalities: On the relationship between cardiac awareness and the sensitivity for gastric functions. *PLoS ONE, 7,* e36646. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0036646

Herbert, B. M., Pollatos, O., Flor, H., Enck, P., & Schandry, R. (2010). Cardiac awareness and autonomic cardiac reactivity during emotional picture viewing and mental stress. *Psychophysiology, 47,* 342-354.http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00931.x

Herbert, B. M., Pollatos, O., & Schandry, R. (2007). Interoceptive sensitivity and emotion processing: An EEG study. *International Journal of Psychophysiology, 65,* 214-227.http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.04.007

Herwig, U., Satrapi, P., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography, 16,* 95-99.

Herwig, U. & Schönfeldt-Lecuona, C. (2007). Neuronavigation der transkraniellen Magnetstimulation. In H.R.Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch* (1st ed., pp. 317-322). Heidelberg: Springer.

Holle, H., Warne, K., Seth, A. K., Critchley, H. D., & Ward, J. (2012). Neural basis of contagious itch and why some people are more prone to it. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 109,* 19816-19821.http://doi.org/10.1073/pnas.1216160109

Huang, G. & Mouraux, A. (2015). MEP latencies predict the neuromodulatory effect of cTBS delivered to the ipsilateral and contralateral sensorimotor cortex. *PLoS ONE, 10,* e0133893. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0133893

Huang, Y. Z., Chen, R. S., Rothwell, J. C., & Wen, H. Y. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology, 118,* 1028-1032.http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.021

Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron, 45,* 201-206.http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033

James, W. (1884). What is an emotion? *Mind, 9,* 188-205.

Johnston, V. S., Miller, D. R., & Burleson, M. H. (1986). Multiple P3s to emotional stimuli and their theoretical significance. *Psychophysiology, 23,* 684-694.

Kakigi, R., Koyama, S., Hoshiyama, M., Kitamura, Y., Shimojo, M., & Watanabe, S. (1995). Pain-related magnetic fields following painful CO2 laser stimulation in man. *Neuroscience Letters, 192,* 45-48.http://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11604-U

Keil, A., Bradley, M. M., Hauk, O., Rockstroh, B., Elbert, T., & Lang, P. J. (2002). Large-scale neural correlates of affective picture processing. *Psychophysiology, 39,* 641-649.http://doi.org/10.1111/1469-8986.3950641

Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical–subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage, 42,* 998-1031.https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.059

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1999). *International Affective Picture System (IAPS): Instruction manual and affective ratings. Technical Report A-4, Center for Research in Psychophysiology*. Gainesville/Florida: University of Florida.

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry, 44,* 1248-1263.http://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00275-3

Lang, P. J., Bradley, M. M., Fitzsimmons, J. R., Cuthbert, B. N., Scott, J. D., Moulder, B. et al. (1998). Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology, 35,* 199-210.http://doi.org/10.1111/1469-8986.3520199

Lang, P. J. & Davis, M. (2006). Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Progress in Brain Research, 156,* 3-29.http://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56001-7

Laux, L. (1981). Das State-Trait-Angstinventar (STAI): Theoretische Grundlagen und Handanweisung.

Leyman, L., De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A., & Baeken, C. (2011). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on the attentional processing of emotional information in major depression: A pilot study. *Psychiatry Research, 185,* 102-107.http://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.008

Lifshitz, K. (1966). The averaged evoked cortical response to complex visual stimuli. *Psychophysiology, 3,* 55-68.

Medford, N. & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Structure and Function, 214,* 535-549.DOI 10.1007/s00429-010-0265-x

Mikels, J. A., Fredrickson, B. L., Larkin, G. R., Lindberg, C. M., Maglio, S. J., & Reuter-Lorenz, P. A. (2005). Emotional category data on images from the International Affective Picture System. *Behavior Research Methods, 37,* 626-630.https://doi.org/10.3758/BF03192732

Mini, A., Palomba, D., Angrilli, A., & Bravi, S. (1996). Emotional information processing and visual evoked brain potentials. *Perceptual and motor skills, 83,* 143-152.http://doi.org/10.2466/pms.1996.83.1.143

Montoya, P. & Schandry, R. (1994). Emotional experience and heartbeat perception in patients with spinal cord injury and control subjects. *Journal of Psychophysiology, 8,* 289.

Nyffeler, T., Wurtz, P., Lüscher, H. R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T. et al. (2006). Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neuroscience Letters, 409,* 57-60.http://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.09.011

Ogino, Y., Nemoto, H., Inui, K., Saito, S., Kakigi, R., & Goto, F. (2006). Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cerebral Cortex, 17,* 1139-1146.http://doi.org/10.1093/cercor/bhl023

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia, 9,* 97-113.

Partala, T. & Surakka, V. (2003). Pupil size variation as an indication of affective processing. *International journal of human-computer studies, 59,* 185-198.https://doi.org/10.1016/S1071-5819(03)00017-X

Paulus, W. & Siebner, H. R. (2007). Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. In H.R.Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch* (1st ed., pp. 47-56). Heidelberg: Springer.

Petersen, S., Schroijen, M., Moelders, C., Zenker, S., & Van den Bergh, O. (2014). Categorical interoception: perceptual organization of sensations from inside. *Psychological Science, 25,* 1059-1066.http://doi.org/10.1177/0956797613519110

Petersen, S., Van Staeyen, K., Vögele, C., von Leupoldt, A., & Van den Bergh, O. (2015). Interoception and symptom reporting: disentangling accuracy and bias. *Frontiers in psychology, 6,* 732.http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00732

Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *NeuroImage, 16,* 331-348.http://doi.org/10.1006/nimg.2002.1087

Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M. et al. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science, 284,* 1979-1981.DOI: 10.1126/science.284.5422.1979

Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H. J., & Schnitzler, A. (2000). Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology, 83,* 1770-1776.http://doi.org/10.1152/jn.2000.83.3.1770

Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology, 118,* 2128-2148.http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019

Polich, J. & Comerchero, M. D. (2003). P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography. *Brain Topography, 15,* 141-152.https://doi.org/10.1023/A:1022637732495

Pollatos, O., Gramann, K., & Schandry, R. (2007). Neural systems connecting interoceptive awareness and feelings. *Human Brain Mapping, 28,* 9-18.http://doi.org/10.1002/hbm.20258

Pollatos, O., Kirsch, W., & Schandry, R. (2005a). Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: A dipole source localization study. *Human Brain Mapping, 26,* 54-64.http://doi.org/10.1002/hbm.20121

Pollatos, O., Kirsch, W., & Schandry, R. (2005b). On the relationship between interoceptive awareness, emotional experience, and brain processes. *Cognitive Brain Research, 25,* 948-962.http://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.09.019

Pollatos, O. & Schandry, R. (2004). Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. *Psychophysiology, 41,* 476-482.http://doi.org/10.1111/1469-8986.2004.00170.x

Pollatos, O., Herbert, B. M., Mai, S., & Kammer, T. (2016). Changes in interoceptive processes following brain stimulation. *Phil.Trans.R.Soc.B, 371,* 20160016.DOI: 10.1098/rstb.2016.0016

Pollatos, O. & Kammer, T. (2017). Reply to Coll et al.Important methodological issues regarding the use of transcranial magnetic stimulation to investigate interoceptive processing (2017). *Phil.Trans.R.Soc.B, 372,* 20170046.DOI: 10.1098/rstb.2017.0046

Rolls, E. T., O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Francis, S., Bowtell, R., & McGlone, F. (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral Cortex, 13,* 308-317. http://doi.org/10.1093/cercor/13.3.308

Rudrauf, D., Lachaux, J. P., Damasio, A., Baillet, S., Hugueville, L., Martinerie, J. et al. (2009). Enter feelings: somatosensory responses following early stages of visual induction of emotion. *International Journal of Psychophysiology, 72,* 13-23.http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.015

Sack, A. T. (2006). Transcranial magnetic stimulation, causal structure–function mapping and networks of functional relevance. *Current Opinion in Neurobiology, 16,* 593-599.http://doi.org/10.1016/j.conb.2006.06.016

Schachter, S. & Singer, J. E. (1962). Cognitive, social and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review, 69,* 379-399.

Schaefer, M., Noennig, N., Heinze, H. J., & Rotte, M. (2006). Fooling your feelings: Artificially induced referred sensations are linked to a modulation of the primary somatosensory cortex. *NeuroImage, 29,* 67-73.http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.001

Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology, 18,* 483-488.

Schienle, A., Schaefer, A., Stark, R., Walter, B., & Vaitl, D. (2005). Gender differences in the processing of disgust-and fear-inducing pictures: an fMRI study. *Neuroreport, 16,* 277-280.

Schönfeldt-Lecuona, C., Cárdenas-Morales, L., Moreno-Aguirre, A., Dorn, K., Langguth, B., Brühl, A. B. et al. (2012). Effect of 1 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Auditory Cortex on Audiometry and Otoacustic Emissions. *Brain Topography, 25,* 241-247.doi: 10.1007/s10548-012-0218-1

Schroijen, M., Fantoni, S., Rivera, C., Vervliet, B., Schruers, K., Van den Bergh, O. et al. (2016). Defensive activation to (un) predictable interoceptive threat: The NPU respiratory threat test (NPUr). *Psychophysiology, 53,* 905-913.http://doi.org/10.1111/psyp.12621

Schutter, D. J. & van Honk, J. (2006). Increased positive emotional memory after repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex. *Journal of psychiatry & neuroscience, 31,* 101.

Seth, A. K. (2013). Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends in Cognitive Sciences, 17,* 565-573.http://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.007

Seth, A. K., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Frontiers in psychology, 2,* 395.http://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00395

Seymour, B., O'doherty, J. P., Dayan, P., Koltzenburg, M., Jones, A. K., Dolan, R. J. et al. (2004). Temporal difference models describe higher-order learning in humans. *Nature, 429,* 664.

Simmons, A., Matthews, S. C., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2004). Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport, 15,* 2261-2265.

Smith, R. & Lane, R. D. (2015). The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 57,* 1-29.http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.003

Spielberger, C. D. (2010). *State–Trait anxiety inventory*. Wiley Online Library.

Stolarova, M., Keil, A., & Moratti, S. (2005). Modulation of the C1 visual event-related component by conditioned stimuli: evidence for sensory plasticity in early affective perception. *Cerebral Cortex, 16,* 876-887.https://doi.org/10.1093/cercor/bhj031

Straube, T. & Miltner, W. H. (2011). Attention to aversive emotion and specific activation of the right insula and right somatosensory cortex. *NeuroImage, 54,* 2534-2538.https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.010

Terasawa, Y., Fukushima, H., & Umeda, S. (2013). How does interoceptive awareness interact with the subjective experience of emotion? An fMRI Study. *Human Brain Mapping, 34,* 598-612.http://doi.org/10.1002/hbm.21458

Terasawa, Y., Shibata, M., Moriguchi, Y., & Umeda, S. (2012). Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 8,* 259-266.http://doi.org/10.1093/scan/nss108

Tsakiris, M., Hesse, M. D., Boy, C., Haggard, P., & Fink, G. R. (2006). Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cerebral Cortex, 17,* 2235-2244.http://doi.org/10.1093/cercor/bhl131

Uher, R., Treasure, J., Heining, M., Brammer, M. J., & Campbell, I. C. (2006). Cerebral processing of food-related stimuli: effects of fasting and gender. *Behavioural Brain Research, 169,* 111-119.http://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.12.008

Vaitl, D. (1996). Interoception. *Biological Psychology, 42,* 1-27.http://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05144-9

Vallesi, A., Shallice, T., & Walsh, V. (2006). Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cerebral Cortex, 17,* 466-474.http://doi.org/10.1093/cercor/bhj163

van der Laan, L. N., De Ridder, D. T., Viergever, M. A., & Smeets, P. A. (2011). The first taste is always with the eyes: a meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *NeuroImage, 55,* 296-303.http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.055

Viinikainen, M., Jääskeläinen, I. P., Alexandrov, Y., Balk, M. H., Autti, T., & Sams, M. (2010). Nonlinear relationship between emotional valence and brain activity: evidence of separate negative and positive valence dimensions. *Human Brain Mapping, 31,* 1030-1040.http://doi.org/10.1002/hbm.20915

Vlemincx, E., Van Diest, I., & Van den Bergh, O. (2015). Emotion, sighing, and respiratory variability. *Psychophysiology, 52,* 657-666.http://doi.org/10.1111/psyp.12396

Vuilleumier, P., Richardson, M. P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2004). Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nature neuroscience, 7,* 1271-1278.http://dx.doi.org/10.1038/nn1341

Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage, 19,* 513-531.http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00078-8

Wagner, T., Rushmore, J., Eden, U., & Valero-Cabre, A. (2009). Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex, 45,* 1025-1034.https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.10.002

Wansink, B., Cheney, M. M., & Chan, N. (2003). Exploring comfort food preferences across age and gender. *Physiology & Behavior, 79,* 739-747.http://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00203-8

Wiens, S., Mezzacappa, E. S., & Katkin, E. (2000). Heartbeat detection and the experience of emotions. *Cognition and Emotion, 14,* 417-427.http://doi.org/10.1080/026999300378905

World Health Organization (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. (vols. 894) World Health Organization.

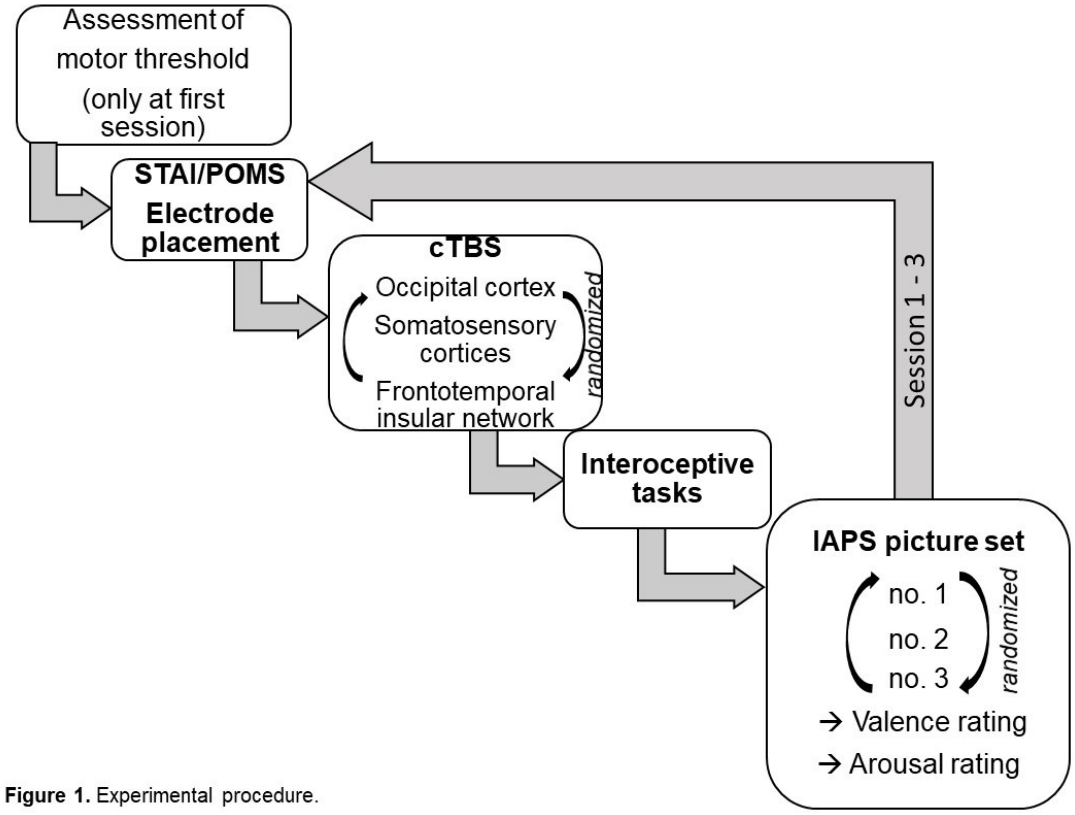


Figure 1. Experimental procedure.

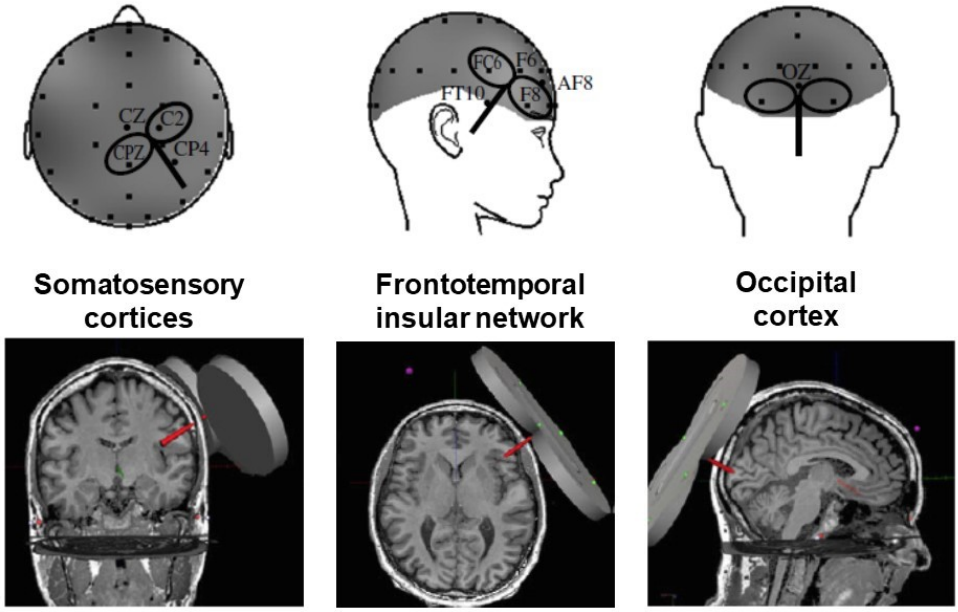


Figure 2. Anatomical details of stimulation locations using structural MRI pictures and EEG positions together with TMS target locations.

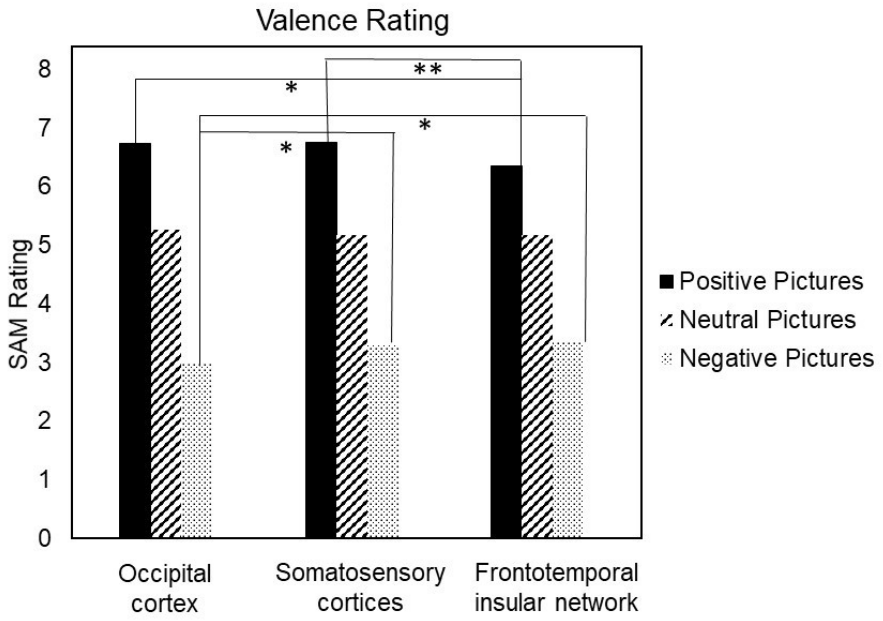


Figure 3. SAM valence ratings for positive, neutral and negative pictures for the three stimulation locations. * indicates significant differences for $p < .05$, ** indicates significant differences for $p < .01$.

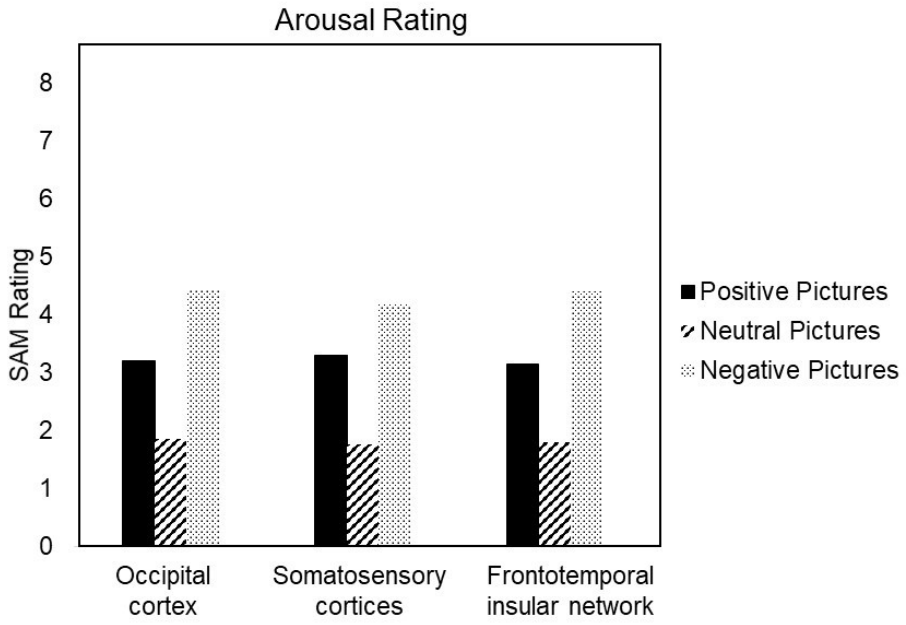


Figure 4. SAM arousal ratings for positive, neutral and negative pictures for the three stimulation locations.

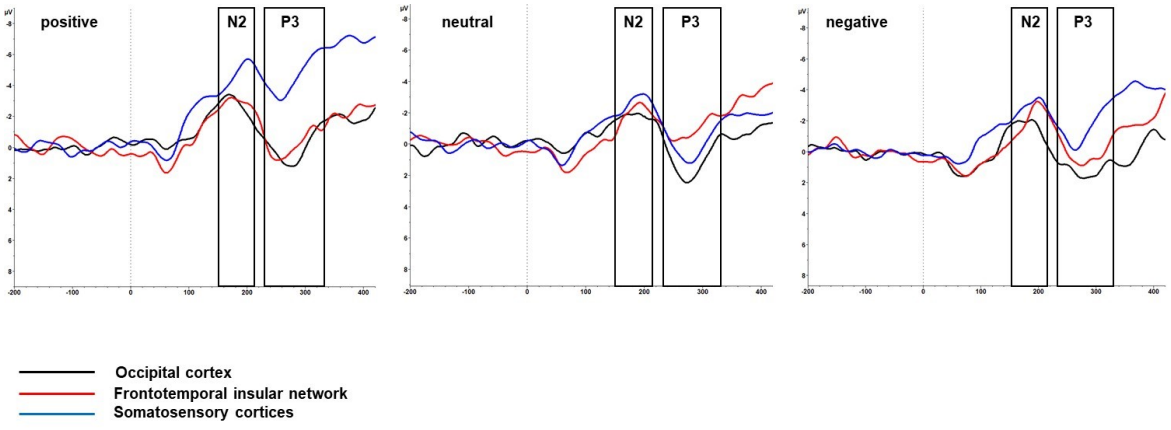


Figure 5. Grand averages of visual evoked potentials in µV (N = 16) at the frontocentral electrode cluster for positive, neutral and negative pictures for the occipital location, the frontotemporal insular network and for somatosensory cortices.

Table 1. Demographic and questionnaire data of the sample. M = Mean. SD = Standard deviation. P = Percentile. FFKA = 'Freiburger Fragebogen zur Körperlichen Aktivität-Kurzform'/short version of questionnaire for physical activity. BDI = Beck Depression Inventory-2. STAI = State-Trait anxiety inventory. POMS = Profile of mood states.

Variable	N	M (SD)	P
Demographic Data			
Age	18	23.63 (2.84)	
BMI	18	24.26 (3.14)	
FFKA	18	63.24 (35.95)	
BDI-2	18	6.35 (5.14)	
STAI			
Somatosensory Cortices			
State	13	34.00 (6.04)	
Occipital Cortex			
State	13	33.38 (7.23)	
Frontotemporal insular network			
State	15	34.73 (7.91)	
Screening			
State	20	35.80 (8.17)	
Trait	17	38.00 (9.64)	67
POMS			
Somatosensory Cortices			
Depression	14	20.87 (5.93)	85
Vigor	15	30.20 (7.99)	75
Fatigue	14	16.50 (7.52)	85
Anger	15	13.13 (5.12)	85
Occipital Cortex			
Depression	14	21.50 (10.74)	85
Vigor	14	29.43 (8.88)	75
Fatigue	13	20.46 (8.74)	95
Anger	14	14.07 (7.58)	85
Frontotemporal insular network			
Depression	14	27.00 (12.34)	90
Vigor	15	31.66 (6.21)	80
Fatigue	15	20.73 (6.08)	95
Anger	15	16.00 (8.48)	90

Table 2. Mean averaged ERPs (N2/P3) related to emotional categories and stimulation conditions for N = 16 participants. The indicated unit for ERPs is µV.

	Occipital M (SD)	Somato-sensory M (SD)	Frontotemporal insular network M (SD)
N2			
Frontoparietal			
Positive	0.31 (1.07)	-0.22 (0.96)	0.02 (0.57)
Neutral	0.03 (0.65)	-0.23 (1.13)	0.15 (0.73)
Negativ	0.17 (0.77)	0.02 (0.57)	0.05 (0.54)
Frontocentral			
Positive	-2.98 (4.02)	-5.15 (4.32)	-2.79 (4.29)
Neutral	-1.34 (5.11)	-2.76 (3.33)	-2.14 (2.95)
Negativ	-1.80 (5.23)	-2.73 (3.04)	-2.66 (3.50)
Centroparietal			
Positive	-3.76 (4.58)	-5.98 (5.45)	-3.94 (3.13)
Neutral	-3.66 (3.59)	-4.85 (3.90)	-3.64 (4.81)
Negativ	-2.94 (4.09)	-4.40 (4.51)	-3.86 (3.50)
P3			
Frontoparietal			
Positive	1.36 (1.74)	0.36 (1.78)	1.22 (0.74)
Neutral	1.09 (1.21)	0.68 (0.86)	1.24 (0.74)
Negativ	1.47 (1.23)	0.59 (1.14)	1.13 (0.85)
Frontocentral			
Positive	0.43 (5.15)	-4.90 (5.45)	0.02 (6.38)
Neutral	1.17 (3.91)	0.39 (4.70)	-0.47 (4.46)
Negativ	1.57 (4.74)	-1.01 (5.09)	0.12 (5.45)
Centroparietal			
Positive	-0.24 (5.51)	-4.20 (6.26)	-1.70 (3.51)
Neutral	-1.66 (5.14)	-3.32 (3.31)	-2.20 (3.82)
Negativ	-0.07 (3.97)	-2.82 (4.98)	-1.09 (4.04)

4. Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa

Artikel IV: Mai, S., Gramann, K., Herbert, B. M., Friederich, H.-C., Warschburger, P., & Pollatos, O. (2015). Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa. *Biological Psychology*, *108*, 105–114. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013

This article was published in *Biological Psychology*, *108*, Mai, S., Gramann, K., Herbert, B. M., Friederich, H.-C., Warschburger, P., & Pollatos, O., Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa., 105–114, Copyright Elsevier (2015), CC-BY-NC-ND 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode, https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.013.

This manuscript is shared in alignment with the hosting policy of ELSEVIER.

Electrophysiological evidence for an attentional bias in processing body stimuli in bulimia nervosa

Short title: Bulimia nervosa and body stimuli

Sandra Mai[a], M.Sc.
Klaus Gramann[b], Prof., PhD
Beate M. Herbert[a,c,d], PhD, PD
Hans-Christoph Friederich[e], MD
Petra Warschburger[f], Prof., PhD
Olga Pollatos[a], Prof., PhD, MD

[a] Health Psychology, Institute of Psychology, Ulm University, Germany

[b] Department of Biopsychology and Neuroergonomics, Technical University of Berlin, Germany

[c] Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Tuebingen, Germany
[d] Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Bamberg, Germany
[e] Department of General Internal Medicine and Psychosomatics, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany

[f] Department of Psychology, University of Potsdam, Germany

Corresponding author:

Sandra Mai, M.Sc.
Health Psychology, Institute of Psychology and Education
University of Ulm
Albert-Einstein-Allee 41
89069 Ulm
Phone: 0049-731-50-31732
Fax: 0049-731-50-31739
Mail: sandra.mai@uni-ulm.de

E-mail adresses: sandra.mai@uni-ulm.de (S.Mai), klaus.gramann@tu-berlin.de (K. Gramann), beate.herbert@gmx.de (B. Herbert), Hans-Christoph.Friederich@med.uni-heidelberg.de (H.-C. Friederich), warschb@uni-potsdam.de (P. Warschburger), olga.pollatos@uni-ulm.de (O. Pollatos)

Word count: Abstract 150; Text 7777; Tables/Figures 235
Number of Tables: 1
Number of Figures: 3

AN = anorexia nervosa, **BMI** = body mass index, **BN** = bulimia nervosa, **DSM-V** = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, **ED** = eating disorder, **ERPs** = event-related potentials, **fMRI** = functional magnetic resonance imaging, **PET** = positron emission tomography

Conflicts of interest and source of funding

All authors state that no conflict of interest exists regarding this manuscript and results presented within.

Abstract

Empirical evidence suggests abnormalities in the processing of body stimuli in bulimia nervosa (BN). This study investigated central markers of processing body stimuli by means of event-related potentials in BN. EEG was recorded from 20 women with BN and 20 matched healthy controls while watching and evaluating underweight, normal and overweight female body pictures. Bulimics evaluated underweight bodies as less unpleasant and overweight bodies as bigger and more arousing. A higher P2 to overweight stimuli occurred in BN only. In contrast to controls, no N2 increase to underweight bodies was observed in BN. P3 was modulated by stimulus category only in healthy controls; late slow waves to underweight bodies were more pronounced in both groups. P2 amplitudes to overweight stimuli were correlated with drive for thinness and body dissatisfaction. We present novel support for altered perceptual and cognitive-affective processing of body images in BN on the subjective and electrophysiological level.

Keywords: bulimia nervosa; body image; body stimuli; ERP; P2; slow positive wave**.**

1. Introduction

Human bodies provide important social cues, which contribute to the identification of other people, their age and gender as well as their intentions and affective states (Minnebusch & Daum, 2009). Abnormalities in perception and evaluation of body shape are a hallmark of eating disorders (ED) (Miyake et al., 2010; Uher et al., 2005; Birtchnell, Lacey, & Harte, 1985; Lindholm & Wilson, 1988; Stice & Shaw, 2002; Williamson, Davis, Goreczny, & Blouin, 1989), most notably **A**norexia **N**ervosa (AN) and **B**ulimia **N**ervosa (BN). Bruch (Bruch, 1962) is acknowledged as being the first to describe dysfunctional body image experiences as a main feature of eating disorders. The current diagnostic criteria for anorexia (AN) and bulimia nervosa (BN) outlined in DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) demand the "undue influence of body weight or shape on self-evaluation" as well as a "disturbance in the way in which one's body weight or shape is experienced" (American Psychiatric Association, 2013). Previous research has demonstrated that body image disturbances are one factor preceding the onset of ED (Jacobi, Hayward, de Zwaan, Kraemer, & Agras, 2004), and, in addition, predict the maintenance (Stice, 2002) and relapse process of ED (Keel et al., 2002). Usually, disturbances of body image can be separated into a perceptual component and a cognitive-affective component (Cash & Brown, 1987; Cash & Deagle, 1997; Slade & Brodie, 1994).

The perceptual disturbance reflects problems to assess one's own body size exactly (body size distortion) (Cash & Brown, 1987; Cash & Deagle, 1997; Slade & Brodie, 1994). Previous research has demonstrated that women with AN and BN seem to overestimate their own body dimensions to a comparable degree, whereas healthy women show a tendency to underestimate them (Cash & Deagle, 1997; Mohr et al., 2011; Vocks, Legenbauer, Rüddel, & Troje, 2007). The cognitive–affective component of body image disturbance comprises negative body-related attitudes and emotions (body dissatisfaction) (Cash & Brown, 1987; Cash & Deagle, 1997; Slade & Brodie, 1994). Eating-disordered individuals are highly dissatisfied with their size, shape and body appearance (Cash & Deagle, 1997). A negative evaluation of one's own body is often associated with body-related avoidance (e.g., not looking in the mirror or hiding one's body under baggy clothes) (Trautmann, Worthy, & Lokken, 2007). Body weight/shape dissatisfaction is highest in bulimics compared with AN and controls; whereas

perceptual distortion parameters do not differentiate between AN and BN and yielded significantly smaller effects than attitudinal indices comparing ED with controls (Cash & Deagle, 1997). Findings on AN imply that body image disturbance is a result of cognitive-evaluative dissatisfaction rather than of perceptual deficits (Skrzypek, Wehmeier, & Remschmidt, 2001).

Cognitive biases are assumed to play a fundamental role in the formation and maintenance of eating disorders (Williamson, White, York-Crowe, & Stewart, 2004; Lee & Shafran, 2004; Williamson, Muller, Reas, & Thaw, 1999). According to cognitive-behavioral theory, dysfunctional schemata in individuals with an ED lead to a biased processing of disorder-relevant information (e.g. body-related stimuli), being expressed in form of an attention, memory or interpretation bias (Williamson et al., 1999; Williamson et al., 2004). An attention bias refers to the fact that individuals with an ED selectively attend to weight/shape-related stimuli (Williamson et al., 1999; Williamson et al., 2004). Studies using the dot-probe paradigm (Blechert, Ansorge, & Tuschen-Caffier, 2010; Rieger et al., 1998; Shafran, Lee, Cooper, Palmer, & Fairburn, 2007; Shafran, Lee, Cooper, Palmer, & Fairburn, 2008), the visual search task (Smeets, Roefs, van Furth, & Jansen, 2008) and the emotional stroop task (Dobson & Dozois, 2004; Lee & Shafran, 2004) assessed an attentional bias for shape and weight stimuli in individuals with an ED. Eye-tracking studies indicate avoidance behaviors as well as increased direction of attention to unliked body regions and a difficulty in removing attention from body stimuli in general among females with high levels of drive for thinness and body dissatisfaction (Janelle, Hausenblas, Fallon, & Gardner, 2003; Janelle, Hausenblas, Ellis, Coombes, & Duley, 2009; Gao et al., 2013). In a social comparison setting with self- and other-photos patients with BN and women high in body dissatisfaction turned their attention away from their own bodies (Janelle et al., 2009; Blechert et al., 2010) and towards bodies with lower BMIs compared to bodies with higher BMIs (Blechert, Nickert, Caffier, & Tuschen-Caffier, 2009).

Findings from brain imaging also indicate processing abnormalities for body shape stimuli in patients with an ED. The main finding was the activation of a specific neural network in response to own and others body shapes in ED (Uher et al., 2005; Friederich et al., 2010), including the lateral fusiform gyrus, the inferior parietal cortex, and the lateral prefrontal cortex,

with regional hypoactivations within this network in women with an ED (Uher et al., 2005). In an imaging study of Fladung and colleagues (Fladung et al., 2010) ventral striatal activation was higher during processing of underweight stimuli compared with normal-weight stimuli in AN while the reverse pattern was observed in healthy women. The authors interpreted their results as support for theories of starvation dependence in maintenance of AN stressing the pivotal role of the human reward system in AN. One recent fMRI study by Mohr and colleagues (Mohr et al., 2011) in BN showed that the patients were less sensitive to body size distortions as reflected by the absence of neural modulation when watching distorted body images. Moreover, bulimics overestimated their own body size, suggesting a deficit in body size perception (Mohr et al., 2011).

Abnormalities in the processing of body stimuli in ED have also been assessed by self-reported emotions and ratings of body shape and weight. Women with BN and AN rated underweight, normal weight and overweight female body stimuli as more aversive than controls; with higher levels of self-reported aversion to overweight compared with underweight and normal bodies (Uher et al., 2005). Being confronted with self-images, bulimics reported higher levels of insecurity and sadness (Tuschen-Caffier, Vögele, Bracht, & Hilbert, 2003); in a social comparison task with a slim body ideal patients with BN reported increased levels of anxiety (Van den Eynde et al., 2013). Studies which investigated ratings of body weight or shape in BN illustrate that the patients do not only overestimate their own body size (Blechert et al., 2010; Mohr et al., 2011; Blechert et al., 2009), but also rated bodies with a comparable BMI to their own and bodies of others with higher BMIs larger as compared with AN and controls (Blechert et al., 2010; Blechert et al., 2009). Bodies of others with lower BMIs, on the contrary, achieved similar ratings by bulimics and controls (Blechert et al., 2009).

While imaging approaches (e.g., fMRI, PET) allow for identifying brain areas involved in processing of body stimuli with high spatial accuracy, they lack the fine temporal resolution to investigate the time course of brain dynamics accompanying body-selective processing. Event-related potentials (ERPs) on the contrary allow for recording of neuronal activity underlying attentional processing of stimuli with high temporal resolution. The early deflections in the ERPs of body perception are characterized by a P1 and a prominent N1, better known as the ‘N170’ in the case of face processing, a negative deflection at occipitotemporal

electrodes peaking between 140 and 220 ms post stimulus onset. The N170 is thought to reflect a late stage in the structural encoding of the visual stimulus (de Gelder et al., 2010). Underlying neural generators for body perception in the N170 time window were found in the right lateral occipitotemporal cortex, a location corresponding to the extrastriate body area (de Gelder et al., 2010). In an ERP-study, Gao and colleagues (Gao et al., 2011) registered higher amplitudes of the N170 towards fatness-related words compared with thinness-related words in body weight dissatisfied women and interpreted their findings in terms of an early negativity bias.

The P2, which is described as a positive deflection (Carretié, Mercado, Tapia, & Hinojosa, 2001; Huang & Luo, 2006) with an onset between 180-200 ms after stimulus presentation (Carretié, Hinojosa, Martín-Loeches, Mercado, & Tapia, 2004; Carretié et al., 2001) is attributed to reflect automatic attention processes (Carretié et al., 2004) and is associated with an early attentional negativity bias in emotional perception (Huang & Luo, 2006; Carretié et al., 2001; Delplanque, Lavoie, Hot, Silvert, & Sequeira, 2004). Several studies showed higher amplitudes of the P2 for unpleasant relative to pleasant stimuli at frontal, central and parieto-occipital sites (Carretié et al., 2001; Delplanque et al., 2004; Huang & Luo, 2006). Suggested neural generators of the P2 are the sensory cortex and the anterior cingulate cortex (ACC) (Carretié et al., 2004). One of the first ERP-studies with fatness- and thinness-related stimuli assessed higher P2 amplitudes for body words than for neutral words for both weight dissatisfied women and controls (Gao et al., 2011).

Subsequent phases of stimulus processing are reflected in the N2 and P3. The N2 is a negative deflection with a peak at 240ms which is assumed to represent a final stage of automatic attention-related processing (Carretié et al., 2004) and deviation from implicit expectations (Gramann, Toellner, Krummenacher, Eimer, & Muller, 2007). Together with the P3a, the N2 is suggested to be part of an orienting complex, being involved in the detection of novel stimuli (Campanella et al., 2002). The P3, a later component in stimulus processing is described as a positive deflection in the time window from 250-500ms after stimulus onset (Picton, 1992; Polich, 2007). The P3 is associated with attention and working memory (Linden, 2005; Polich, 2007), it is assumed to reflect an attention-driven comparison process to evaluate the representation of stimuli in working memory (Polich, 2007). The P3 component is regarded to mirror the cognitive evaluation of the meaning of a stimulus, which involves a deliberative,

conscious and controlled process (Huang & Luo, 2006; Campanella et al., 2002). In previous studies, the P3 was observed to be sensitive for the emotional content of stimuli, as negative information induced larger P3 amplitudes as compared to positive and neutral stimuli (Huang & Luo, 2006; Ito, Larsen, Smith, & Cacioppo, 1998). The later slow wave, which commences in the region of the P3 is a positive deflection which can be recorded from a 200-300ms time window after stimulus onset with a peak at 1000ms (Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer, & Lang, 2000).

Late positive waves indicate selective, increased attentive processing of emotional stimuli and are assumed to reflect motivational systems in the brain (Cuthbert et al., 2000). In patients with AN, higher P3 amplitudes for both body images and geometrical shapes were recorded, which reveals a nonspecific hyperarousal (Dodin & Nandrino, 2003). In weight dissatisfied women, Gao and colleagues (Gao et al., 2011) recorded higher P3 amplitudes for fat and thin body words, compared with neutral words, whereby thin body words elicited largest P3 amplitudes. The authors interpreted their results as an attentional bias in terms of high relevance of thin body stimuli for weight esteem in weight dissatisfied women (Gao et al., 2011). Horndasch and co-workers who presented female underweight, normal-weight and overweight body pictures to girls with AN recorded highest amplitudes of the late positive potential for images with underweight women in AN in an early and late time window, whereas typically developing girls showed highest amplitudes for stimuli of overweight women in an early time window. The authors interpreted their findings in terms of motivational significance of underweight body stimuli in AN (Horndasch, Heinrich, Kratz, & Moll, 2012).

To our knowledge no ERP study on BN currently exists that systematically varied the depicted weight of pictorial body stimuli. One severe shortcoming of recent studies is that using word stimuli and distorted body images provokes an artificial situation and does not reflect everyday confrontation with body-specific information and real-life body images. Therefore, in the present study we wanted to address the question whether bulimic patients showed altered evaluation and processing of real body images depicting different weight classes, by analyzing subjective picture ratings and electrophysiological correlates of early and late processing of external body stimuli in time course. Our main aim was to draw further conclusions in terms of body image disturbance in BN. Regarding the self-report data, we hypothesized that bulimic

patients would evaluate underweight and overweight stimuli as less pleasant and more arousing than controls, which should mirror the cognitive-affective component of body image disturbance. In addition, we expected that individuals with BN would perceive overweight body stimuli as bigger than controls, which should reflect the perceptual component of disturbed body image in terms of distorted weight estimation. Referring to the electrophysiological data, we assumed that the perceptual level of disturbed body image could be related to differences between healthy and bulimic persons in the processing of body stimuli as reflected in the N170 and P2. We expected an early attentional negativity bias towards overweight body images in women with BN, reflected by higher amplitudes of the N170 and the P2. The N2, the P3 and the late slow wave reflect higher cognitive and affective processing during later stages in time course (Carretié et al., 2004; Campanella et al., 2002; Polich, 2007; Cuthbert et al., 2000) and are therefore good candidates to assess disturbances on the higher order cognitive-affective component of body image. We expected a late attentional/cognitive processing bias towards underweight body images in BN, reflected by larger amplitudes of the N2, the P3 and the late slow wave.

2. Methods

2.1 Participants

Patients with current bulimia nervosa (BN) were recruited from local consultation units for eating disorders (ANAD e.V., Pathways, Caritas Ambulance, Cinderella e.V., TCE Therapy Center) and paid for participation. Exclusion criteria were the intake of psychotropic medication including antidepressants and pain relievers. Twenty-six BN patients were invited for psychometric testing. DSM-IV criteria for bulimia nervosa were assessed by the Structural Clinical Interview for Axis I Disorders. Four patients had a current affective disorder (diagnosed as major depression), six suffered from an anxiety disorder, three patients fulfilled both of these diagnoses. Patients with current major depression were excluded from the study resulting in a total of twenty patients.

They had been ill for an average duration of 6.5 years (*SD* 5.3 years), with a first episode occurring at a mean age of 16.9 years (*SD* 2.8 years). The mean Body Mass Index (BMI) was within a normal range (see *Table 1*). Patients were compared with twenty females

of similar age, levels of education (assessed by a scoring system for the German school system; 1: without educational qualification; 2: secondary general school certificate; 3: intermediate school certificate; 4: entrance qualification for technical college; 5: entrance qualification for university), and BMI (see *Table 1*), who received either course credit or were paid for participation. None of them were taking medication (except of contraceptives), had a past or current eating disorder as assessed by the Structural Clinical Interview for Axis I Disorder or any other psychiatric or severe somatic illness as assessed by anamnestic questionnaire. The current study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by an institutional review board. Written informed consent was obtained from all patients and control participants.

2.2 Instruments

After measuring height and weight, participants were asked to complete a series of self-report questionnaires (see below) and to answer questions about personal data (age, educational background).

The *Restraint Scale* (Dinkel, Berth, Exner, Rief, & Balck, 2005) is a widely used self-report measure for the assessment of dietary restraint, that includes five items scoring from 0 to 3 and five items scoring from 0 to 4, surveying thoughts about weight and behaviors relevant to eating disorders. To quantify anxiety, the *Spielberger State Trait Anxiety Inventory* (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981) was used. The *Becks Depression Inventory (BDI-II)*, the most widely used self-report depression questionnaire, was administered as a measure to assess the presence of depressive symptomatology (Hautzinger, Keller, & Kühner, 2006). The subscales 'drive for thinness', 'bulimia' and 'body dissatisfaction' from the *Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2)* (Garner, 1984; Paul & Thiel, 2005) were administered, quantifying eating disorder specific psychopathology, such as excessive concern with dieting, thinking about bingeing, and dissatisfaction with the overall shape. In addition, we assessed 'interoceptive awareness' with the EDI-2, which measures the uncertainty to perceive and adequately describe one's own feelings (Paul & Thiel, 2005). We considered to use the interoceptive subscale in the light of disturbances in emotional awareness and emotional processing in BN (Jimerson, Wolfe, Franko, Covino, & Sifneos, 1994; de Groot, Rodin, &

Olmsted, 1995; Uher et al., 2005; Tuschen-Caffier et al., 2003), and with regard to the fact that we assessed behavioral data of self-reported feelings of bulimics in the present study. Each item of the EDI-2 was scored on a 6-point scale, ranging from 1 (never) to 6 (always).

The *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID) is regarded as a standard method for the detection and characterization of various Axis I disorders (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) .

2.3 Stimuli and Procedure

Participants were seated in a comfortable chair in a dimly lit and sound attenuated chamber, and a 19-inch computer screen was placed at a viewing distance of approximately 140 cm at the center of their field of vision. 90 pictures (30 normal, 30 underweight and 30 overweight body size) including validated female body pictures (categories normal and underweight) used by Friederich and colleagues (Friederich et al., 2006; Friederich et al., 2007; Friederich et al., 2010) served as body pictures. The pictures of slim female bodies (categories normal and underweight) were provided by a German women's magazine (*Freundin*) and were selected from a larger pool of stimuli by 40 volunteers (20 ED patients, 20 healthy controls) if they were rated as easy to recognize, interesting and provoking anxiety in self-comparison (Friederich et al., 2006). Overweight female body images were taken from the internet. All stimuli depicted female bodies varying in estimated body size, presented without head. The stimuli have been validated in a previous experiment with a larger set of 200 pictures of the three weight categories by a healthy population of 260 participants (196 females). The healthy volunteers had to evaluate the body size of the stimuli by selecting one of the following weight categories: underweight, normal weight or overweight. Only those stimuli with high interrater reliability concerning the body size categorization were included in the used experimental stimuli set.

2.4 Procedure

90 body pictures were presented randomized across subjects. The body stimuli depicted women in body-fitting clothes (e.g. in swimsuits, aerobic trousers). A single trial always started with a fixation cross for 500 ms followed by a variable interstimulus interval of

250-500 ms before a body stimuli was visible for 4 s. Participants were instructed to avoid exploratory eye-movements and eye-blinks and to attentively watch the pictures. A varying time interval of 1.5-3 s was applied before the next trial started. At the end of the EEG experiment electrodes were detached and participants were asked to rate a subset of 45 stimuli (15 normal, 15 underweight and 15 overweight body size) concerning valence and arousal ratings on a 9-point scale using the Self Assessment Manikin (SAM) (Bradley & Lang, 1994). The SAM is a non-verbal pictorial self report scale that directly measures the valence and arousal associated with a person's affective reaction to a wide variety of stimuli. Participants were asked to rate how pleasant vs. unpleasant and how aroused vs. calm they felt while watching the emotional pictures with scores ranging from 1 (*very unpleasant* or *low arousing*) to 9 (*very pleasant* or *high arousing*). In accordance to the SAM range perceived weight of depicted bodies was assessed on a nine-point scale anchored with pictograms representing body shapes from *'very thin'* (score 1) to *'very thick'* (score 9).

2.5 Self-reported feelings

Mean valence, arousal and weight ratings were calculated separately for the three conditions and submitted to repeated measures analyses ANOVAs with three levels of Condition and two levels of Group.

2.6 EEG recording

EEG was recorded from 62 leads according to a subset of the 5%-system (Oostenveld & Praamstra, 2001) with a DC amplifier (bandpass: 0.01-100 Hz; SYNAMPS, Neuroscan, Charlotte, NC, USA) and digitised at a sampling rate of 1000 Hz. Electrode positions were determined by an electrode cap (Falk Minow Services, Munich, Germany) realizing an equidistant montage (positions used: FP1, FP2, FPZ, F9, F10, AF7, AF3, AFZ, AF4, AF8, FT9, F7, F5, F1, FZ, F2, F6, F8, FT10, FC5, FC3, FC1, FC2, FCZ, FC4, FC6, T7, C5, C3, FC1, Cz, FC2, CP1, CP2, CPZ, C4, C6, T8, TP9, TP7, CP5, P1, PZ, P2, CP6, TP8, PO9, PO7, P3, PO3, PO4, P4, PO8, PO10, O1, Oz, O2, O9, IZ, O10, $VEOG_L$). The reference electrode was applied to scalp position Cz and the ground electrode placed on the left cheek. The EEG was re-referenced offline to linked mastoids. Horizontal and vertical eye movements were recorded

with electrodes placed at the outer canthus of each eye (EOG_H) and above and below the left eye (EOG_V). Nonpolarizable Ag-AgCl electrodes were used and electrode resistance was maintained below 8 KΩ.

2.7 EEG data reduction and analysis

The EEG record was examined for EOG, muscle activity, and other sources of electrophysiological artefacts. Blinks were corrected using the Gratton and Coles algorithm implemented in the analysis software (Vision Analyser, Brain Products, Munich, Germany). Trials contaminated by artifacts were eliminated prior to averaging. The EEG was filtered (bandpass 0.01-30 Hz) and averaged offline. EEG data were epoched with onset of the picture presentation for 1000 ms relative to a 200 ms pre-stimulus baseline.

Amplitude and latency were analysed for N170, P2 and N2. The selection of electrodes followed the rationale to use locations being optimally covered by the electrode montage used in this experiment. The N170 was examined at selected posterior electrode locations (T7, T8, O1, O2, OZ). The P2 and N2 were examined at anterior and central electrode locations (F1, F2, Fz, FC3, FC4, FCZ, C3, C4, CZ). Mean average voltage for P3 and slow wave were analyzed at selected anterior, medial and posterior locations (FC1, FC2, FCZ, C3, C4, CZ, P1, P2, PZ, O1, O2, OZ). EEG data was analyzed with repeated measurement ANOVAs with factors Condition, Electrode and Group. Results are presented with focus on the Group factor. In the Results section, uncorrected F-values are reported together with the Greenhouse-Geiser epsilon values and corrected degrees of freedom. Post-hoc tests were computed using Tukey HSD tests implemented in Statistica (Version 9.1). Next to mean voltages also current source density (CSD) maps are used to visualize main results.

3. Results

3.1 Sample characteristics

T-tests were conducted to compare participants in the BN and control groups on sociodemographic and questionnaire data (see *Table 1*). There were no significant group

differences as a function of age or the BMI. The two groups displayed the same educational level.

----------Insert Table 1 here. ----------

As expected, patients reported significantly more disturbed eating attitudes and behaviors than controls as measured by the Restraint Eating Scale (see *Table 1*). Bulimics also had significantly higher scores than the controls in all administered subscales of the Eating Disorder Inventory, in the State and Trait Anxiety Inventory as well as in the Beck Depression inventory (see *Table 1*).

3.2 Experienced feelings during conditions

Figures 1a-c show the valence, arousal and weight ratings for all three experimental conditions contrasting bulimic patients and controls.

********** Insert Figure 1 here **********

With respect to *valence ratings* (see *Figure 1a*), the statistical analysis revealed a highly significant effect for Condition (F (2, 76) = 49.82; $p < .001$; $\eta^2 = .57$; $\varepsilon = 1.00$). Post hoc Bonferroni-adjusted analyses revealed that valence ratings for the underweight body stimuli (mean 3.6) were significantly lower as compared to the overweight (mean 4.7; $p < .05$) body stimuli. Normal weighted bodies (mean 6.7) yielded significantly highest pleasantness scores (*ps*< .001). A significant interaction between Condition and Group (F (2, 76) = 5.23; $p < .01$; $\eta^2 = .12$; $\varepsilon = .76$) was observed: Bulimics evaluated underweight body stimuli as more pleasant as compared to controls (Tukey HSD, $p < .05$), while no differences were demonstrated for the other two categories.

Regarding *arousal ratings*, a significant main effect of Condition (F (2, 76) = 11.77; $p< .001$; $\eta^2 = .23$; $\varepsilon = .99$) was observed. The underweight body stimuli elicited higher arousal scores (mean 5.9) than both normal (mean 4.9) and overweight body stimuli (mean 4.8; *ps*<.001). A significant main effect Group (F (1, 38) = 4.69; $p< .05$; $\eta^2 = .13$; $\varepsilon = .64$) indicated higher arousal scores in bulimics (mean 5.6) as compared to controls (mean 4.8). Additionally, a significant interaction between Group x Condition (F (2, 76) = 3.34; $p < .05$; $\eta^2 = .09$; $\varepsilon = .60$)

occurred: Post hoc tests showed that bulimics exhibited significantly higher arousal (mean 5.6) to overweight body stimuli only as compared to controls (mean 4.0; p <.05).

With respect to *estimated weight* (compare *Figure 1c*), a highly significant effect for Condition (F (2, 76) = 492.71; $p < .001$; $\eta^2 = .92$; $\varepsilon = 1.00$) indicated lowest estimated weight for underweight bodies (mean 1.9) followed by normal body stimuli (mean 4.3) and highest weight for overweight body stimuli (mean 6.7; *ps* <.001). A significant interaction between Condition and Group (F (2, 76) = 4.16; $p < .05$; $\eta^2 = .10$; $\varepsilon = .68$) occurred: Bulimics evaluated overweight body stimuli (mean 7.1) as bigger than controls (mean 6.4; p <.05).

3.3 ERPs to conditions

Figure 2 depicts the obtained ERPs at midline electrodes (Fz, Cz, Pz). As can be seen in *Figure 2*, the course of the ERPs differed between the three conditions and between both groups starting at about 200 ms. Additional CSD maps plotted for each condition and each group are summarized in *Figure 3*.

********** Insert Figure 2 here **********

********** Insert Figure 3 here **********

In accordance with the latency ranges reported in earlier studies using body stimuli (e.g.Minnebusch, Suchan, & Daum, 2008) we examined the N170 at posterior electrode locations (150 – 220 ms), P2 (180 – 270 ms) and N2 (250 – 350 ms) at anterior and central electrode locations. As we observed clearly two components in the P3/slow wave time range, we analyzed a P3 (mean amplitude 350-450 ms) and a slow wave (mean amplitude 500-900 ms) in more detail at selected anterior, medial and posterior locations (FC1, FC2, FCZ, C3, C4, CZ, P1, P2, PZ, O1, O2, OZ).

N170

Amplitude and Latency

We did not observe any significant main or interaction effects concerning N170 amplitude or latency (all p > smallest value).

P2

Amplitude

The ANOVA with P2 amplitudes as dependent measure revealed a significant main effect of Condition ($F(2,76) = 24.37$, $p < .001$; $\eta^2 = .99$, $\varepsilon = 1.00$), indicating lowest P2 amplitudes for the underweight body stimuli (mean 4.28 µV) as compared to the normal body stimuli (mean 6.21 µV; $p < .001$). The highest P2 was elicited by the overweight body stimuli (mean 7.89 µV; *ps* <.01). This main effect of Condition was qualified by a significant interaction of Group X Condition ($F(2,76) = 3.30$, $p < .05$; $\eta^2 = .08$, $\varepsilon = .60$). Tukey HSD tests revealed that only bulimic patients exhibited higher P2 in response to overweight stimuli as compared to normal body stimuli ($p <.05$). This effect was not observed for the healthy controls.

Latency

No significant effects of Condition, Group or interaction were observed.

N2

Amplitude

A significant main effect of Condition ($F(2,76) = 5.03$, $p < .01$; $\eta^2 = .12$, $\varepsilon = .72$) occurred indicating most pronounced N2 amplitudes for the underweight body stimuli (mean -0.89 µV) as compared to the normal (mean 1.57 µV) and overweight body stimuli (mean 1.72 µV; $p < .05$).

Additionally, a significant interaction Group X Condition ($F(2,76) = 5.31$, $p < .01$; $\eta^2 = .13$, $\varepsilon = .76$) was observed. Tukey HSD tests revealed that only controls exhibited more negative N2 in response to underweight body stimuli as compared to normal and overweight body stimuli ($p < .05$).

Latency

A significant main effect of Group ($F(1,38) = 6.25$, $p< .05$; $\eta^2 = .14$, $\varepsilon = .68$) was demonstrated: Controls had a shorter N2 latency (mean 276 ms) as compared to bulimics (mean 289 ms). No other effects were significant.

P3

An ANOVA with P3 amplitudes as dependent measure revealed a significant interaction effect of Group x Condition ($F(2,76) = 4.98$, $p < .01$; $\eta^2 = .11$, $\varepsilon = .79$). Post hoc Tukey tests revealed that only controls showed higher P3 amplitudes for overweight (5.89 µV) and normal body stimuli (mean 5.28 µV) as compared to underweight ones (3.60 µV; *ps* < .05). Controls also exhibited higher P3 amplitudes to overweight and normal body stimuli as compared to bulimics (4.17 µV and 3.97 µV; *ps* < .05) while no significant difference occurred in response to underweight body stimuli (mean 3.6 µV vs. 4.5 µV).

Slow Wave

We observed a significant main effect of Condition ($F(2,76) = 9.99$, $p < .001$; $\eta^2 = .21$, $\varepsilon = .97$), with more positive slow waves for the underweight body stimuli (mean 4.62 µV) as compared to overweight (3.19 µV) and normal (3.48 µV; *ps* < .01). No main or interaction effect with respect to Group occurred.

Correlation analyses between P2 and EDI subscales

As pronounced differences in P2 in response to overweight body stimuli were observed, we conducted Pearson correlation analyses between P2 mean amplitude (averages across selected electrodes) and EDI subscales drive for thinness, bulimia, interoceptive awareness and body dissatisfaction using all participants, in order to explore possible associations between electrophysiological responses and reported eating-disorder specific psychopathological features. Due to multiple comparisons, we adjusted significance levels according to Bonferroni. We observed significant correlation coefficients between P2 mean amplitude to overweight body stimuli and the EDI subscale ‘drive for thinness’ ($r = .36$, $p < .01$) and ‘body dissatisfaction’ ($r = .42$, $p < .001$).

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate the concept of disturbed body image in BN by analysing electrophysiological processing as well as subjective evaluation of external

female body stimuli of different weight categories. In line with our hypotheses, bulimics demonstrated alterations compared to healthy controls in the processing of female body stimuli as revealed by subjective ratings and pronounced differences in electrophysiological responses to underweight, normal and overweight body images. Bulimics rated overweight body stimuli as bigger and more arousing, highlighting that overweight bodies provoke altered perceptual and cognitive–affective processing. These findings extend previous studies showing that BN not only overestimate their own body dimensions (Cash & Deagle, 1997; Vocks et al., 2007; Mohr et al., 2011), but also judge other women's bodies with a clear motivational bias. Our findings are in line with Blechert and colleagues (Blechert et al., 2009) who reported that bulimics perceived shapes of bodies of others with higher BMIs as bigger than controls.

Overweight body stimuli might provoke anxiety induced by self- and social-comparison processes, being habitually used by bulimics (Blechert et al., 2009), which might explain the observed higher arousal in BN in the present study. Also other studies reported an aversion in BN and AN towards overweight body stimuli (Uher et al., 2005; Spring & Bulik, 2014). Unexpectedly, in the present study bulimics did not evaluate overweight stimuli as less pleasant than controls, but as more arousing. Contrary to our assumptions, bulimics evaluated underweight body stimuli as less unpleasant compared to controls. This is in accordance with findings that BN patients show high levels of drive for thinness (Keski-Rahkonen et al., 2013), a preference to be thinner (Mohr et al., 2011) and a distinct preference for bodies with lower BMIs and for upward social comparisons (Blechert et al., 2009).

The present results suggest that bulimics perceive overweight bodies as disorder-relevant stimuli and therefore show a specific cue-related attentional processing. This interpretation is supported by electrophysiological data showing a higher P2 in response to overweight bodies in BN only while in healthy controls no electrophysiological distinction between normal and overweight body images was observed. Additionally, P2 amplitudes to overweight body stimuli were significantly correlated with both, drive for thinness as well as body dissatisfaction assessed by questionnaire. Our findings indicate perceptual alterations (larger P2) as well as higher order cognitive-affective aberrations (self-report data) in the processing of overweight body images in BN as compared to healthy controls. Although individuals were not explicitly instructed to process the shown body images in a self-referring

manner, one might speculate that bulimics activated weight concerns regarding their own body appearance while viewing overweight stimuli and thus processed external overweight body images in a different way than controls. The observed results of higher P2 can be interpreted in terms of an early attentional bias towards overweight bodies which might make bulimics prone to detect putative overweight women in their surroundings. We conclude that bulimics show a processing bias towards overweight body stimuli, which is also reflected in the increased level of reported arousal.

As bulimics are preoccupied with thoughts about shape and weight and strictly avoid weight gain (Fairburn, Cooper, & Shafran, 2003), overweight body stimuli might occupy heightened relevance in BN in the sense of fear-evoking cues. An early attentional bias towards overweight bodies might reflect a selective vigilance behavior to detect threatening 'fatness' stimuli in the environment. This interpretation is in line with cognitive theories, having postulated that negative self-schemata based on overconcerns with body size and shape selectively guide the attention of the ED individual to body-related stimuli (Williamson et al., 2004). According to cognitive behavioral theories, the control of shape and weight stimuli plays an important role in the maintenance of BN (Fairburn et al., 2003). Our results also extend previous findings suggesting an attentional bias in ED for word stimuli connoting a large physique (Rieger et al., 1998) as well as for negative external pictorial shape stimuli (Shafran et al., 2007; Shafran et al., 2008).

Our interpretation of a selective vigilance-behavior in bulimics to detect disorder-relevant stimuli (overweight bodies) is in line with findings on an attentional bias towards disorder-relevant cues in individuals with phobias and panic disorders. Phobics rated feared stimuli as more unpleasant and arousing compared with controls (Buodo, Sarlo, Codispoti, & Palomba, 2006; Miltner et al., 2005), and panic disorder patients as well as individuals with high scores in social anxiety showed an early processing bias towards disorder- and fear-related cues (panic-related words, faces) reflected by enlarged amplitudes of the P2 event-related brain potential (Rossignol, Philippot, Bissot, Rigoulot, & Campanella, 2012; Pauli, Amrhein, Mühlberger, Dengler, & Wiedemann, 2005; Pauli et al., 2005; Pauli et al., 2005; Rossignol et al., 2012). Such an early processing bias might be comparable to the attentional reaction that bulimics in the present study selectively showed towards overweight stimuli.

Studies which have, comparable to the present, investigated attentional allocation to body-related stimuli in time course coincide with regard to an attentional bias to negative body stimuli, but obtained inconsistent results in view of the time point of the bias. Gao and colleagues (Gao et al., 2011) registered, similar to the present study, an early bias in time course towards fatness-related stimuli in body dissatisfied women, whereas Janelle and co-workers (Janelle et al., 2009) assessed an attentional bias for dissatisfied body parts of self- and model-physiques during later time periods in women high in body dissatisfaction. However, in the ERP-study of Gao and colleagues (Gao et al., 2011), the early negativity bias towards fatness-related stimuli could only be reflected by enlarged amplitudes of the N170, whereas no effects were assessed for the P2. In the present study on the contrary, larger P2 amplitudes were elicited by overweight body stimuli, but no modulation of the body-specific N170 was observed. With regard to the present results, it can be concluded that the visual encoding of external body shapes seems to be intact in BN (the N170 was not affected), whereas early attentional allocation seems to be biased towards overweight body stimuli.

Underweight body pictures were also differentially processed in healthy controls and bulimics. Only controls exhibited more negative N2 in response to underweight body stimuli as compared to normal and overweight bodies. The anterior N2 is sensitive to deviations from the long-term context that renders a stimulus unfamiliar and difficult to encode (Nittono, Shibuya, & Hori, 2007; Pollatos, Herbert, Schandry, & Gramann, 2008). Underweight body stimuli are thus detected as deviant from the other classes of body stimuli only by healthy controls which might reflect the obvious threat to one's health when being in such an underweight bodily condition as depicted. Our results show that bulimics lack the affective modulation in response to underweight body stimuli which might correspond to an impairment of the cognitive–affective component of body image.

Likewise, attentional engagement to body stimuli also appears to underlie latency differences in N2 amplitude between bulimics and healthy controls. As compared to controls, N2 latency was prolonged in BN indifferent to depicted body stimuli class. This finding is in accordance to fMRI data from Sachdev and colleagues (Sachdev, Mondraty, Wen, & Gulliford, 2008) obtained in patients with anorexia nervosa. They confronted AN and healthy women with nondistorted self-images and images of another woman and suggested that the observed non-

modulation of activation (missing activation modulation) in AN when comparing one's own with another body could be the result of a lack of activation in the attentional system, probably underlying body image distortion. A shorter N2 latency can be interpreted as an increase in the efficiency of attentional allocation to body stimuli in healthy controls as compared to BN.

With regard to later ERP components of stimulus processing in time course we could assess a modulation of the P3 by body stimuli only in healthy controls, whereas the slow wave was more pronounced for underweight stimuli in both groups. Healthy controls showed higher P3 amplitudes for overweight and normal body stimuli compared to underweight stimuli and compared to bulimics. The P3 is assumed to reflect the conscious cognitive evaluation of the meaning of a stimulus (Huang & Luo, 2006; Campanella et al., 2002). During this process, information is analyzed and represented more entirely, more factors are considered and more experiences are referenced (Huang & Luo, 2006). In this stage, stimuli with different affective valences can be discriminated and negative information is assumed to recruit more resources due to its importance for survival (Huang & Luo, 2006). Our results are inconsistent with previous findings that negative information induced larger P3 amplitudes as compared to positive and neutral stimuli (Huang & Luo, 2006; Ito et al., 1998). In the present study, healthy controls showed a cognitive processing bias towards overweight and normal weight bodies reflected by higher P3 amplitudes. Relating to previous studies, one can assume that overweight bodies recruited more physiological and psychological resources (Huang & Luo, 2006) in controls due to their relevance for the estimation of a negative body ideal. One reason for that mechanism might be that overweight bodies triggered a specific processing bias in controls, as they differed from a thin and healthy body ideal. Surprisingly, neutral bodies also mobilized more processing resources in healthy individuals, whereas underweight bodies, which are deviant from normal body shape, did not elicit a comparable reaction. What is most important in view of P3 findings is that bulimics did not show any modulation in the cognitive processing for body stimuli at all, which strengthens the assumption of impairment in the cognitive-affective component of body image in BN. In a recognition task, patients with AN also showed no specific P3-processing of external body stimuli, as higher P3 amplitudes were recorded for both body images and geometrical shapes (Dodin & Nandrino, 2003).

For the slow wave, we assessed higher amplitudes for underweight body stimuli than for normal and overweight bodies in both bulimics and healthy controls. Late positive waves are a marker of selective processing of affective stimuli in terms of motivated attention (Cuthbert et al., 2000; Schupp et al., 2004). Slow wave amplitudes are larger for pleasant and unpleasant compared to neutral stimuli (Schupp et al., 2000). Therefore, observed slow waves for underweight body stimuli in bulimics and controls can be interpreted in terms of heightened attention. One mechanism that requires increased attention might be a deeper processing of underweight stimuli in terms of a normal fear reaction towards deviant body stimuli. An alternate explanation might be that the observed bias in attentional allocation in BN and healthy controls reflects body dissatisfaction when confronted with a thin body ideal, being induced by negative self-comparison processes.

This interpretation would be compatible with negative valence ratings for underweight bodies in both groups. In a social comparison task with a slim body ideal patients with BN also reported increased levels of anxiety (Van den Eynde et al., 2013); and in a fMRI study Friederich and colleagues (Friederich et al., 2007) registered an activation of fear networks in response to the exposure to slim bodies even in non-eating disordered healthy women. Contrary to the results of other studies where patients with an ED showed selective reactions towards thin stimuli, assessed by highest amplitudes of the late positive potential for images with underweight women only in AN (Horndasch et al., 2012), longer fixations on lower weight comparison bodies in subjects with BN as compared to controls (Blechert et al., 2009) and distinct activation of brain networks (Van den Eynde et al., 2013; Friederich et al., 2010; Fladung et al., 2010), we could not assess any group effect with regard to the electrophysiological processing of underweight body stimuli.

The findings of the current study might be of relevance for the treatment of BN. Our results suggest that therapy for BN should include elements which explicitly address the aspect of body image disturbance. In a controlled study, Marco and colleagues (Marco, Perpiná, & Botella, 2013) showed that patients with an eating disorder who received a Cognitive Behavioral Treatment (CBT) including a component for body image treatment improved more than a group without such a component, with sustained effects at post-treatment and follow-up. Likewise, in a treatment study of Benninghoven and co-workers (Benninghoven et al., 2006)

addressed on body image disturbance, bulimics were able to favorably modify their body images. Moreover, as in the present study bulimics showed altered perceptual as well as deviant cognitive–affective processing of body stimuli, our results imply that therapeutically interventions for the treatment of BN should address both components of body image disturbance. First findings of Marco and colleagues (Marco et al., 2013) who used treatment exercises for body image disturbance including perceptual aspects (e.g. exposure to the mirror) as well as cognitive-affective components (e.g. change of attitudes and beliefs) support the idea of a specific treatment of body image disturbance addressing every single dimension (cognitive-affective and perceptive). For this purpose training techniques in virtual environments seem to be promising (Marco et al., 2013).

Potential limitations of the current study refer to the small number of patients assessed and the heterogeneous sample used with respect to duration of illness or therapeutic approaches used in the patients' history. Another limiting factor is the validation of the employed stimulus material. The body pictures have only been rated regarding the dimension of body size, whereas we have no validation data for the emotional ratings of valence and arousal of the stimuli. Moreover, it is critical that our validation sample comprised only healthy volunteers, but no ED patients. Nevertheless, at least the category of slim body images has been evaluated previously by patients with an ED in a study by Friederich and colleagues (Friederich et al., 2006). For further studies in the field of eating disorders, the body picture set should necessarily be validated by a sample of ED patients. In addition, only pictures of body shapes of other people were shown; however body dissatisfaction in BN is related to the patient's own body (Cash & Deagle, 1997). Consequently, the results of the present study only permit indirect conclusions regarding the components of body image disturbance in BN; nevertheless, appreciable assertions can be made about the evaluation and attentional processing of external body stimuli. In further studies, it would still be interesting to record the electrophysiological processing of self-body photos in BN. Blechert and co-workers have shown self- and other-photos to bulimics in an eye tracking paradigm and registered that the patients directed their attention away from their own bodies towards BMI matched comparison bodies (Blechert et al., 2010) and bodies with lower BMIs (Blechert et al., 2009). For further studies, it could be interesting to use combined EEG-fMRI paradigms to benefit from highly temporal and spatial resolution.

Another limitation of the present study is that we can only state the existence of an attentional bias, but we cannot indicate exact patterns of attentional direction towards body stimuli (e.g. vigilance vs. avoidance behavior). For this purpose, it could be interesting to use a combined EEG-eye tracking paradigm in further studies. One last limitation refers to the interpretation of the P2 component, which we assessed as a marker of early perceptual processing. The finding of overconcerns with thinness and body shape being correlated with P2 amplitudes in the present study might implicate that also stages of deeper cognitive processing are reflected by heightened P2. Other studies have already shown that the P2 is involved in cognitive processes, e.g. learning, working memory and stimulus evaluation (Lefebvre, Marchand, Eskes, & Connolly, 2005; Latinus & Taylor, 2005; Hu, Wu, & Fu, 2011; McDonough, Warren, & Don, 1992). This aspect should be clarified in further studies.

Despite of some limitations, the current study is to our knowledge the first which has investigated attentional processing of external body shape pictures in time course in BN. Whereas the visual encoding of body shapes assessed by a body-specific N170 was not affected in BN, bulimics showed an early attentional bias towards overweight body stimuli, reflected by heightened amplitudes of the P2 only in BN. As bulimics also evaluated overweight bodies as bigger and as more arousing, we conclude that the perceptual as well as the cognitive–affective component of a disturbed body image in BN might be associated with a processing bias of overweight body stimuli. Findings on the N2 suggest a lack of activation in the attentional system in BN related to underweight stimuli as well as to body stimuli in general, probably underlying a disturbance on the cognitive-affective component of body image. Findings on the P3 support this assumption, as bulimics lacked a modulation in the cognitive-evaluative processing for all categories of body stimuli. Elicited slow wave amplitudes for underweight bodies in both groups are interpreted in terms of heightened attention towards a thin body ideal. In view of the present results, body image disturbance in BN is not only a result of cognitive-evaluative dissatisfaction as it was assumed in AN (Skrzypek et al., 2001), it seems also be related to perceptual impairments. In the context of therapy and treatment of BN, the consideration of both components of disturbed body image might be promising.

Acknowledgements

We want to thank all local consultation units for eating disorders in Munich who supported this study.

Reference List

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 5th edition (DSM-V)*.

Benninghoven, D., Jürgens, E., Mohr, A., Heberlein, I., Kunzendorf, S., & Jantschek, G. (2006). Different changes of body-images in patients with anorexia or bulimia nervosa during inpatient psychosomatic treatment. *European Eating Disorders Review, 14,* 88-96.

Birtchnell, S. A., Lacey, J. H., & Harte, A. (1985). Body image distortion in Bulimia nervosa. *British Journal of Psychiatry, 147,* 408-412.

Blechert, J., Ansorge, U., & Tuschen-Caffier, B. (2010). A body-related dot-probe task reveals distinct attentional patterns for bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Journal of Abnormal Psychology, 119,* 575-585.

Blechert, J., Nickert, T., Caffier, D., & Tuschen-Caffier, B. (2009). Social Comparison and Its Relation to Body Dissatisfaction in Bulimia Nervosa: Evidence From Eye Movements. *Psychosomatic Medicine, 71,* 907-912.

Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1994). Measuring emotions: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 25,* 45-59.

Bruch, H. (1962). Perceptual and Conceptual Disturbances in Anorexia Nervosa. *Psychosomatic Medicine, 24,* 187-154.

Buodo, G., Sarlo, M., Codispoti, M., & Palomba, D. (2006). Event-related potentials and visual avoidance in blood phobics: is there any attentional bias? *Depression and Anxiety, 23,* 304-311.

Campanella, S., Gaspard, C., Debatisse, D., Bruyer, R., Crommelinck, M., & Guerit, J. M. (2002). Discrimination of emotional facial expressions in a visual oddball task: an ERP study. *Biological Psychology, 59,* 171-186.

Carretié, L., Hinojosa, J. A., Martín-Loeches, M., Mercado, F., & Tapia, M. (2004). Automatic attention to emotional stimuli: Neural correlates. *Human Brain Mapping, 22,* 290-299.

Carretié, L., Mercado, F., Tapia, M., & Hinojosa, J. A. (2001). Emotion, attention, and the negativity bias, studied through event-related potentials. *International Journal of Psychophysiology, 41,* 75-85.

Cash, T. F. & Brown, T. A. (1987). Body Image in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. A Review of the Literature. *Behavior Modification, 11,* 487-521.

Cash, T. F. & Deagle, E. A. (1997). The nature and extent of body-image disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders, 22,* 107-126.

Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology, 52,* 95-111.

de Gelder, B., Van den Stock, J., Meeren, H. K. M., Sinke, C. B. A., Kret, M. E., & Tamietto, M. (2010). Standing up for the body. Recent progress in uncovering the networks involved in the perception of bodies and bodily expressions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34,* 513-527.

de Groot, J. M., Rodin, G., & Olmsted, M. P. (1995). Alexithymia, depression, and treatment outcome in bulimia nervosa. *Comprehensive Psychiatry, 36,* 53-60.

Delplanque, S., Lavoie, M. E., Hot, P., Silvert, L., & Sequeira, H. (2004). Modulation of cognitive processing by emotional valence studied through event-related potentials in humans. *Neuroscience Letters, 356,* 1-4.

Dinkel, A., Berth, H., Exner, C., Rief, W., & Balck, F. (2005). Deutsche Adaptation der Restraint Scale zur Erfassung gezügelten Essverhaltens. *Diagnostica, 51,* 67-74.

Dobson, K. S. & Dozois, D. J. A. (2004). Attentional biases in eating disorders: A meta-analytic review of Stroop performance. *Clinical Psychology Review, 23,* 1001-1022.

Dodin, V. & Nandrino, I. L. (2003). Cognitive processing of anorexic patients in recognition tasks: An event-related potentials study. *International Journal of Eating Disorders, 33,* 299-307.

Fairburn, C. G., Cooper, Z., & Shafran, R. (2003). Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. *Behaviour Research and Therapy, 41,* 509-528.

Fladung, A. K., Gron, G., Grammer, K., Herrnberger, B., Schilly, E., Grasteit, S. et al. (2010). A Neural Signature of Anorexia Nervosa in the Ventral Striatal Reward System. *American Journal of Psychiatry, 167,* 206-212.

Friederich, H. C., Brooks, S., Uher, R., Campbell, II. C., Giampietro, V., Brammer, M. et al. (2010). Neural correlates of body dissatisfaction in anorexia nervosa. *Neuropsychologia, 48,* 2878-2885.

Friederich, H. C., Kumari, V., Uher, R., Riga, M., Schmidt, U., Campbel, I. C. et al. (2006). Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa: a startle reflex paradigm. *Psychological Medicine, 36,* 1327-1335.

Friederich, H. C., Uher, R., Brooks, S., Giampietro, V., Brammer, M., Williams, S. C. R. et al. (2007). I'm not as slim as that girl: Neural bases of body shape self-comparison to media images. *NeuroImage, 37,* 674-681.

Gao, X., Deng, X., Chen, N., Luo, W., Hu, L., Jackson, T. et al. (2011). Attentional biases among body-dissatisfied young women: An ERP study with rapid serial visual presentation. *International Journal of Psychophysiology, 82,* 133-142.

Gao, X., Li, X., Yang, X., Wang, Y., Jackson, T., & Chen, H. (2013). I can't stop looking at them: Interactive effects of body mass index and weight dissatisfaction on attention towards body shape photographs. *Body Image, 10,* 191-199.

Garner, D. M. (1984). *Eating Disorder Inventory 2*. Firenze: Organizzazioni Speciali.

Gramann, K., Toellner, T., Krummenacher, J., Eimer, M., & Muller, H. J. (2007). Brain electrical correlates of dimensional weighting: An ERP study. *Psychophysiology, 44,* 277-292.

Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision.* Frankfurt/Main: Harcourt Test Services.

Horndasch, S., Heinrich, H., Kratz, O., & Moll, G. H. (2012). The late positive potential as a marker of motivated attention to underweight bodies in girls with anorexia nervosa. *Journal of Psychosomatic Research, 73,* 443-447.

Hu, X., Wu, H., & Fu, G. (2011). Temporal course of executive control when lying about self- and other-referential information: An ERP study. *Brain Research, 1369,* 149-157.

Huang, Y. X. & Luo, Y. J. (2006). Temporal course of emotional negativity bias: An ERP study. *Neuroscience Letters, 398,* 91-96.

Ito, T. A., Larsen, J. T., Smith, N. K., & Cacioppo, J. T. (1998). Negative information weighs more heavily on the brain: The negativity bias in evaluative categorizations. *Journal of Personality and Social Psychology, 75,* 887-900.

Jacobi, C., Hayward, C., de Zwaan, M., Kraemer, H. C., & Agras, W. S. (2004). Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychological Bulletin, 130,* 19-65.

Janelle, C. M., Hausenblas, H. A., Fallon, E. A., & Gardner, R. E. (2003). A visual search examination of attentional biases among individuals with high and low drive for thinness. *Eating and Weight Disorders, 8,* 138-144.

Janelle, C. M., Hausenblas, H. A., Ellis, R., Coombes, S. A., & Duley, A. R. (2009). The time course of attentional allocation while women high and low in body dissatisfaction view self and model physiques. *Psychology & Health, 24,* 351-366.

Jimerson, D. C., Wolfe, B. E., Franko, D. L., Covino, N. A., & Sifneos, P. E. (1994). Alexithymia ratings in bulimia nervosa: clinical correlates. *Psychosomatic Medicine*.

Keel, P. K., Dorer, D. J., Eddy, K. T., Delinsky, S. S., Franko, D. L., Blais, M. A. et al. (2002). Predictors of Treatment Utilization Among Women With Anorexia and Bulimia Nervosa. *American Journal of Psychiatry, 159,* 140-142.

Keski-Rahkonen, A., Raevuori, A., Bulik, C. M., Hoek, H. W., Sihvola, E., Kaprio, J. et al. (2013). Depression and Drive for Thinness are Associated with Persistent Bulimia Nervosa in the Community. *European Eating Disorders Review, 21,* 121-129.

Latinus, M. & Taylor, M. J. (2005). Holistic Processing of Faces: Learning Effects with Mooney Faces. *Journal of Cognitive Neuroscience, 17,* 1316-1327.

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State Trait Angstinventar Testmappe mit Handanweisung Fragebogen STAI G Form X 1 und Fragebogen STAI G Form X 2*. Berlin: Beltz.

Lee, M. & Shafran, R. (2004). Information processing biases in eating disorders. *Clinical Psychology Review, 24,* 215-238.

Lefebvre, C. D., Marchand, Y., Eskes, G. A., & Connolly, J. F. (2005). Assessment of working memory abilities using an event-related brain potential (ERP)-compatible digit span backward task. *Clinical Neurophysiology, 116,* 1665-1680.

Linden, D. E. J. (2005). The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us? *The Neuroscientist, 11,* 563-576.

Lindholm, L. & Wilson, G. T. (1988). Body image assessment in patients with bulimia nervosa and normal controls. *International Journal of Eating Disorders, 7,* 527-239.

Marco, J. H., Perpiná, C., & Botella, C. (2013). Effectiveness of cognitive behavioral therapy supported by virtual reality in the treatment of body image in eating disorders: One year follow-up. *Psychiatry Research, 209,* 619-625.

McDonough, B. E., Warren, C. A., & Don, N. S. (1992). Event-Related Potentials in a Guessing Task: The Gleam in the Eye Effect. *International Journal of Neuroscience, 65,* 209-219.

Miltner, W. H. R., Trippe, R. H., Krieschel, S., Gutberlet, I., Hecht, H., & Weiss, T. (2005). Event-related brain potentials and affective responses to threat in spider/snake-phobic and non-phobic subjects. *International Journal of Psychophysiology, 57,* 43-52.

Minnebusch, D. A. & Daum, I. (2009). Neuropsychological mechanisms of visual face and body perception. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 33,* 1133-1144.

Minnebusch, D. A., Suchan, B., & Daum, I. (2008). Losing your Head: Behavioral and Electrophysiological Effects of Body Inversion. *Journal of Cognitive Neuroscience, 21,* 865-874.

Miyake, Y., Okamoto, Y., Onoda, K., Shirao, N., Okamoto, Y., Otagaki, Y. et al. (2010). Neural processing of negative word stimuli concerning body image in patients with eating disorders: An fMRI study. *NeuroImage, 50,* 1333-1339.

Mohr, H. M., Röder, C., Zimmermann, J., Hummel, D., Negele, A., & Grabhorn, R. (2011). Body image distortions in bulimia nervosa: Investigating body size overestimation and body size satisfaction by fMRI. *NeuroImage, In Press, Corrected Proof*.

Nittono, H., Shibuya, Y., & Hori, T. (2007). Anterior N2 predicts subsequent viewing time and interest rating for novel drawings. *Psychophysiology, 44,* 687-696.

Oostenveld, R. & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology, 112,* 713-719.

Paul, T. & Thiel, A. (2005). *Eating Disorder Inventory-2, Deutsche Version*. Göttingen: Hogrefe.

Pauli, P., Amrhein, C., Mühlberger, A., Dengler, W., & Wiedemann, G. (2005). Electrocortical evidence for an early abnormal processing of panic-related words in panic disorder patients. *International Journal of Psychophysiology, 57,* 33-41.

Picton, T. W. (1992). The P300 Wave of the Human Event-Related Potential. *Journal of Clinical Neurophysiology, 9*.

Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology, 118,* 2128-2148.

Pollatos, O., Herbert, B. M., Schandry, R., & Gramann, K. (2008). Impaired Central Processing of Emotional Faces in Anorexia Nervosa. *Psychosomatic Medicine, 70,* 701-708.

Rieger, E., Schotte, D. E., Touyz, S. W., Beumont, P. J. V., Griffiths, R., & Russell, J. (1998). Attentional biases in eating disorders: A visual probe detection procedure. *International Journal of Eating Disorders, 23,* 199-205.

Rossignol, M., Philippot, P., Bissot, C., Rigoulot, S., & Campanella, S. (2012). Electrophysiological correlates of enhanced perceptual processes and attentional capture by emotional faces in social anxiety. *Brain Research, 1460,* 50-62.

Sachdev, P., Mondraty, N., Wen, W., & Gulliford, K. (2008). Brains of anorexia nervosa patients process self-images differently from non-self-images: An fMRI study. *Neuropsychologia, 46,* 2161-2168.

Schupp, H. T., Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., Cacioppo, J. T., Ito, T., & Lang, P. J. (2000). Affective picture processing: The late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology, 37,* 257-261.

Schupp, H., Cuthbert, B., Bradley, M., Hillman, C., Hamm, A., & Lang, P. (2004). Brain processes in emotional perception: Motivated attention. *Cognition and Emotion, 18,* 593-611.

Shafran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R. L., & Fairburn, C. G. (2007). Attentional bias in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders, 40,* 369-380.

Shafran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R. L., & Fairburn, C. G. (2008). Effect of psychological treatment on attentional bias in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders, 41,* 348-354.

Skrzypek, S., Wehmeier, P. M., & Remschmidt, H. (2001). Body image assessment using body size estimation in recent studies on anorexia nervosa. A brief review. *European child & adolescent psychiatry, 10,* 221.

Slade, P. & Brodie, D. (1994). Body-Image Distortion and Eating Disorder: A Reconceptualization Based on the Recent Literature. *European Eating Disorders Review, 2,* 32-46.

Smeets, E., Roefs, A., van Furth, E., & Jansen, A. (2008). Attentional bias for body and food in eating disorders: Increased distraction, speeded detection, or both? *Behaviour Research and Therapy, 46,* 229-238.

Spring, V. L. & Bulik, C. M. (2014). Implicit and explicit affect toward food and weight stimuli in anorexia nervosa. *Eating Behaviors, 15,* 91-94.

Stice, E. (2002). Risk and maintenance factors for eating pathology: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin, 128,* 825-848.

Stice, E. & Shaw, H. E. (2002). Role of body dissatisfaction in the onset and maintenance of eating pathology. A synthesis of research findings. *Journal of Psychosomatic Research, 53,* 985-993.

Trautmann, J., Worthy, S. L., & Lokken, K. L. (2007). Body dissatisfaction, bulimic symptoms, and clothing practices among college women. *Journal of Psychology, 141,* 485-498.

Tuschen-Caffier, B., Vögele, C., Bracht, S., & Hilbert, A. (2003). Psychological responses to body shape exposure in patients with bulimia nervosa. *Behaviour Research and Therapy, 41,* 573-586.

Uher, R., Murphy, T., Friederich, H. C., Dalgleish, T., Brammer, M. J., Giampietro, V. et al. (2005). Functional Neuroanatomy of Body Shape Perception in Healthy and Eating-Disordered Women. *Biological Psychiatry, 58,* 990-997.

Van den Eynde, F., Giampietro, V., Simmons, A., Uher, R., Andrew, C., Harvey, P. O. et al. (2013). Brain responses to body image stimuli but not food are altered in women with bulimia nervosa. *BMC Psychiatry, 13,* 302.

Vocks, S., Legenbauer, T., Rüddel, H., & Troje, N. F. (2007). Static and dynamic body image in bulimia nervosa: Mental representation of body dimensions and biological motion patterns. *International Journal of Eating Disorders, 40,* 59-66.

Williamson, D. A., Davis, C. J., Goreczny, A. J., & Blouin, D. C. (1989). Body image disturbances in bulimia nervosa: Influences of actual body size. *Journal of Abnormal Psychology, 98,* 97-99.

Williamson, D. A., Muller, S. L., Reas, D. L., & Thaw, J. M. (1999). Cognitive Bias in Eating Disorders: Implications for Theory and Treatment. *Behavior Modification, 23,* 556-577.

Williamson, D. A., White, M. A., York-Crowe, E., & Stewart, T. M. (2004). Cognitive-Behavioral Theories of Eating Disorders. *Behavior Modification, 28,* 711-738.

Wittchen, H. U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II*. Göttingen: Hogrefe.

Table 1: Sociodemographic and questionnaire data of BN patients and controls.

	BN (n=20) Mean (*SD*)	Controls (n=20) Mean (*SD*)	t (df=38)	p
Age (years)	24.6 (7.5)	24.6 (3.3)	0.03	n.s.
Educational level	3.8 (0.7)	4.1 (0.6)	1.53	n.s.
BMI	20.7 (3.4)	21.8 (2.6)	1.30	n.s.
Restrained Eating Scale	22.4 (6.0)	10.0 (6.1)	6.52	***
STAI-State	42.0 (8.2)	35.3 (4.5)	3.19	**
STAI-Trait	53.4 (11.3)	39.1 (9.7)	4.28	***
Drive for Thinness	39.9 (7.8)	24.1 (5.6)	7.33	***
Interoceptive Awareness	36.6 (9.0)	20.0 (5.2)	7.17	***
Bulimia	32.4 (8.5)	15.4 (4.7)	7.80	***
Body Dissatisfaction	43.1 (8.4)	27.0 (5.2)	7.27	***
BDI	17.9 (9.1)	4.2 (4.2)	6.11	***

Note: BN = bulimia nervosa; *SD* = standard deviation; BMI = body mass index; n.s. = not significant; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Figure 1:

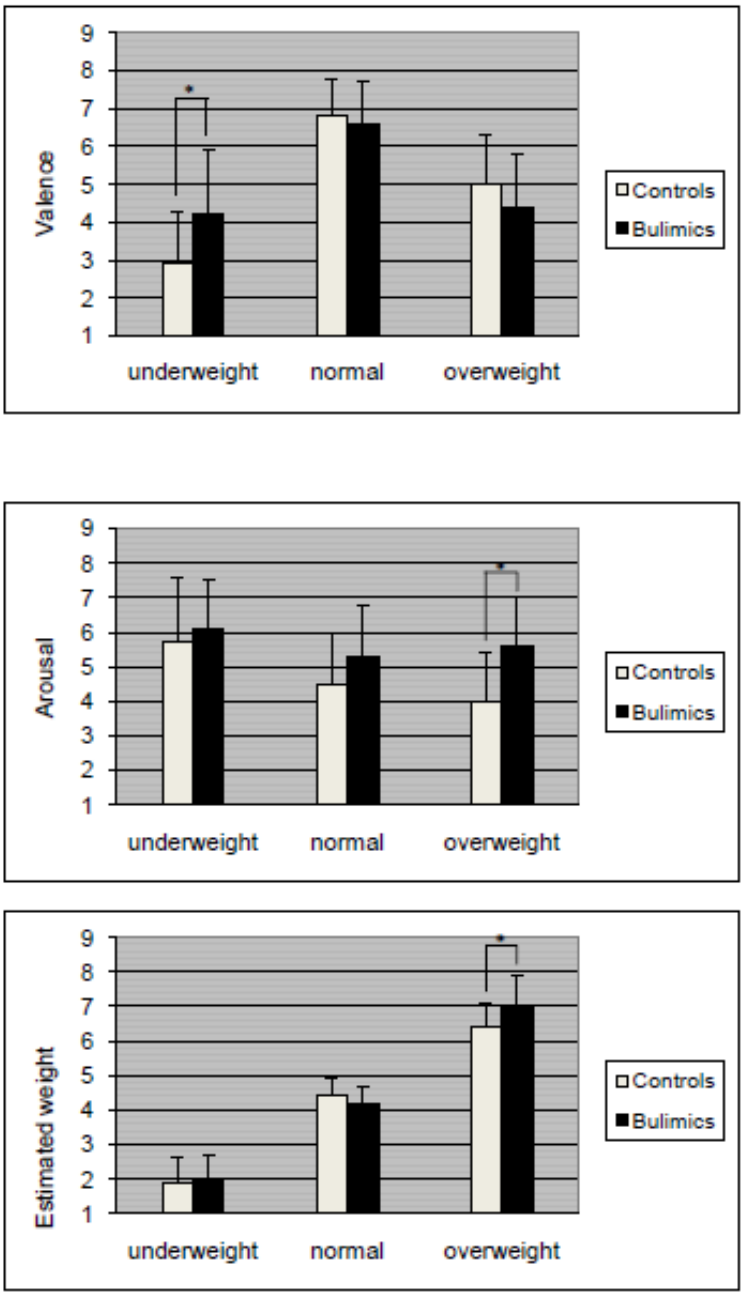


Figure 1: Valence (1: *very unpleasant*, 9: *very pleasant*), arousal (1: *low arousing*, 9: *high arousing*) and weight ratings (1: *very thin*, 9: *very thick*) for all three experimental conditions contrasting bulimic patients and controls (*p<.05). Bars represent standard deviations (*SD*).

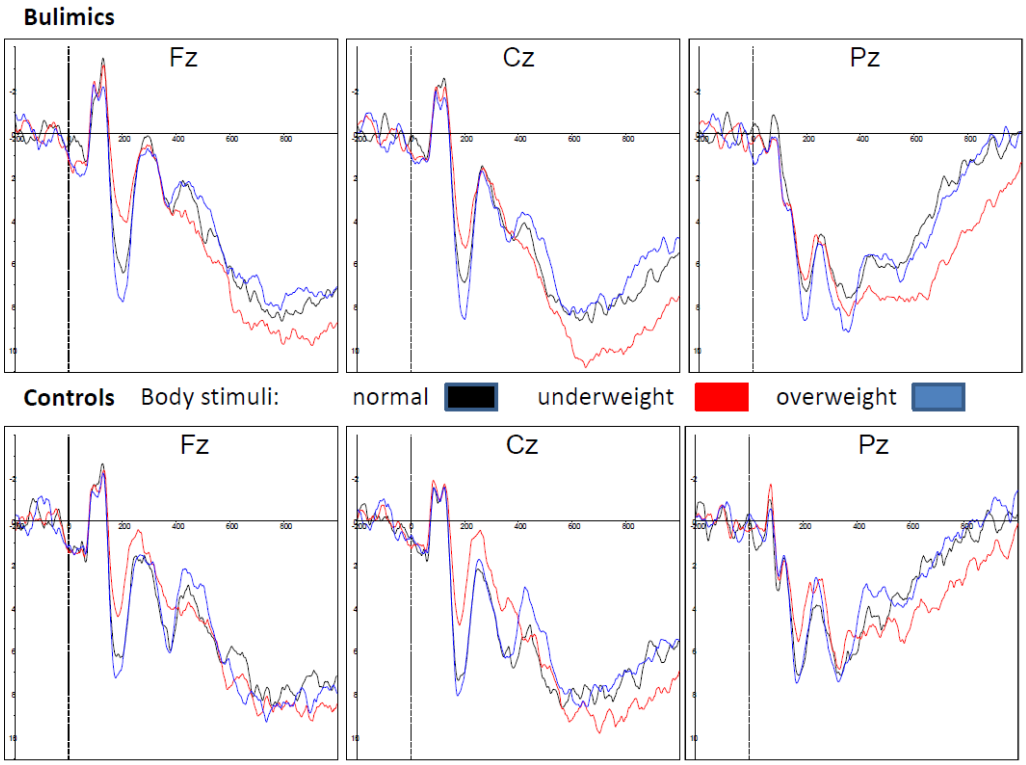


Figure 2: Event-related potentials for bulimic patients and healthy controls. Shown are grand averages (GAs) for underweight, normal and overweight body stimuli across the midline electrodes Fz, Cz, and Pz.

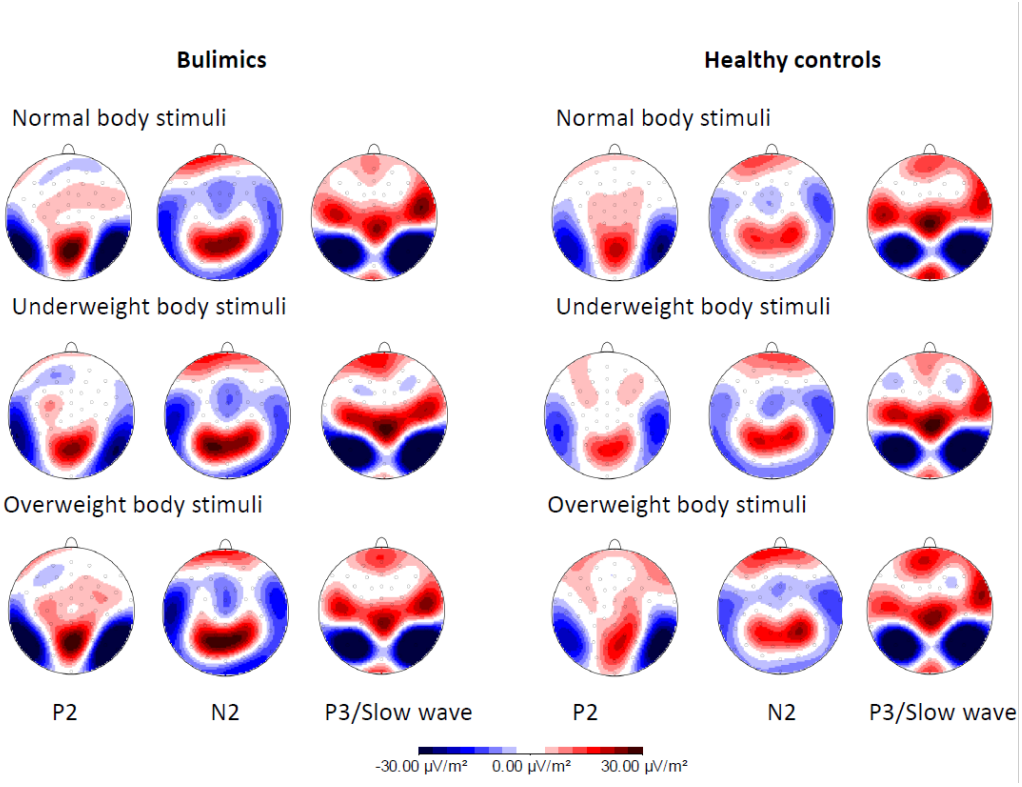


Figure 3: Topographic maps for bulimic patients and healthy controls. Shown are the components P2, N2 and P3/slow wave for underweight, normal and overweight body stimuli.

Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die Arbeit selbständig angefertigt habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie die wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche kenntlich gemacht und die zur Zeit gültige Satzung der Universität Ulm zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis beachtet habe (§ 8 Abs. 1 Nr. 5 Rahmenpromotionsordnung).

Ich bin damit einverstanden, dass die Dissertation auch zum Zweck der Überprüfung der Einhaltung allgemein geltender wissenschaftlicher Standards benutzt wird, insbesondere auch unter Verwendung elektronischer Datenverarbeitungsprogramme (§ 8 Abs. 1 Nr. 8 Rahmenpromotionsordnung).

……... …….

(Datum) (Unterschrift)