

Technische Universität München

Aus der Abteilung für Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
(Direktor. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer)

Die Rolle des „Default-Mode“-Netzwerks bei Empathie für Schmerz

Alexander Otti

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer
2. Univ.-Prof. Dr. T. R. Töle
3. Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer

Die Dissertation wurde am 07.05.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2014 angenommen.

Teilaspekte der Arbeit wurden publiziert in:

1. **A. Otti**, H. Guendel, L. Läer, A. M. Wohlschläger, R. D. Lane, J. Decety, C. Zimmer, P. Henningsen, M. Noll-Hussong (2010). I know the pain you feel - how the human brain's default mode predicts our resonance to another's suffering. *Neuroscience* 169 (1): 143-148.
2. **A. Otti**, M. Noll-Hussong (2011). Intrinsic brain activity with pain. *Schmerz* 25 (5): 501-507.
3. **A. Otti**, H. Gündel, A. M. Wohlschläger, C. Zimmer, C. Sorg, M. Noll-Hussong (2012). Default mode network of the brain: Neurobiology and clinical significance. *Nervenarzt* 83 (1):16-24.

Inhaltsverzeichnis

1. Präambel.....	1
2. Abkürzungsverzeichnis	2
3. Einleitung	3
3.1. Schmerz – ein multidimensionales Phänomen.....	3
3.2. Neuroanatomie des nozizeptiven Systems	4
3.3. Funktionelle Bildgebung bei Schmerz.....	6
3.4. Empathie für Schmerz	9
3.5. Funktionelle Bildgebung bei Empathie für Schmerz	9
3.6. Das Default Mode Netzwerk.....	13
4. Ziele der Arbeit	17
5. Material und Methoden	18
5.1. Probanden.....	18
5.2. fMRT –Ruheparadigma.....	18
5.3. fMRT – Empathieparadigma.....	19
5.4. Training vor der MRT-Untersuchung.....	20
5.5. Interview nach der MRT-Untersuchung.....	20
5.6. Akquisitionsparameter der funktionellen und anatomischen Bilder	21
5.7. Bilddatentransformation	21
5.8. Statistische Analyse des fMRT-Ruheparadigmas	24
5.9. Statistische Analyse des fMRT-Empathieparadigmas.....	24
6. Ergebnisse	26
7. Diskussion.....	31
8. Zusammenfassung	41
9. Danksagung	42
10. Literaturverzeichnis	43

1. Präambel

“Der Mensch soll wissen, dass vom Gehirn, und nur vom Gehirn, unsere Vergnügen, Freude, Scherze und Späße kommen, sowie unsere Sorgen, Trauer, Ängste und Schmerz.“

Hippokrates, ~ 500 v. Chr.

Ein großer Einfluss des Gehirns auf alltägliches menschliches Sozialverhalten gilt zwar schon lange als sicher, ihn sichtbar zu machen war jedoch illusorisch. Dies änderte sich mit der Einführung moderner bildgebender Methoden zur Darstellung neuronaler Aktivierung in vivo, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie. Die zerebralen Abläufe während sozialer Interaktion wurden nun erstmals direkt mit hoher Auflösung sichtbar. Erst jetzt konnten definierte neuronale Zentren, wie z. B. der mediale präfrontale Cortex und der orbitofrontale Cortex, als neuronale Korrelate für soziales Verständnis identifiziert werden.

Doch auch diese neuen technischen Möglichkeiten stellen nur die Basis für noch ausgefeiltere Untersuchungen dar. Dank höherer Rechenkapazitäten und neuer Algorithmen kann nicht nur die Aktivierung einzelner Hirnbereiche als Antwort auf einen Reiz untersucht werden, sondern auch der Hirnruhezustand. Auch in Ruhe fließen ständig Informationen. Das Gehirn zeigt dabei eine spontane intrinsische neuronale Aktivität. Sie ist im sogenannten Default Mode Netzwerk besonders hoch und repräsentiert die Ausgangslage, aus der heraus das Gehirn auf Umweltreize reagiert. Es stellt sich die Frage, welchen Einfluss neuronale Ruheaktivität auf menschliches Verhalten hat. Lässt sich aus der Aktivität während eines Zustandes ohne externe Stimulation bereits ableiten, wie Menschen später auf einen sozialen Reiz reagieren? Determiniert die Ruheaktivität des Default Mode Netzwerkes zwischenmenschliche Kernkompetenzen, wie z. B. Empathie für Schmerz?

2. Abkürzungsverzeichnis

aDMN – anteriores Default Mode Netzwerk

DMN – Default Mode Netzwerk

EPI – Echo-Planar-Imaging

FOV – Field of View

fMRT – funktionelle Magnetresonanztomographie

FWHM – Full Width at half Maximum

ICA – Independent Component Analysis

MNI – Montreal Neurological Institute

medOFC – medialer orbitofrontaler Cortex

mPFC – medialer präfrontaler Cortex

pDMN – posteriores Default Mode Netzwerk

PET - Positronenemissionstomographie

SPM5 – Statistical Parametric Mapping

TE – Echozeit

TR – Repetitionszeit

3. Einleitung

3.1. Schmerz – ein multidimensionales Phänomen

Schmerz ist überlebenswichtig. Als ein Zeichen, dass dem Organismus Schaden droht, warnt er vor mechanischen, thermischen oder chemischen Reizen, die potentielle Gefahren (Noxen) darstellen. Während die neuronale Verarbeitung der noxischen Signale als Nozizeption bezeichnet wird, beschreibt der Begriff „Schmerz“ hingegen eine subjektive Empfindung. Dabei ist das Phänomen „Schmerz“ ein multidimensionales Geschehen. Seine sensorisch-diskriminative Dimension dient der Detektion, der Lokalisation sowie der Bestimmung von Stärke und Qualität eines schmerzhaften Reizes. Hingegen repräsentiert die affektive Dimension der Schmerzwahrnehmung emotionale Empfindungen wie subjektives Unwohlsein, Angst und Trauer. Die kognitive Dimension stellt indes eine Bewertung des Schmerzreizes hinsichtlich möglicher Auswirkungen für das Individuum dar. Hierdurch wird die Einordnung des Schmerzerlebnisses in die eigene Biographie möglich, wobei im Gedächtnis gespeicherte eigene Erfahrungen und ihr Vergleich mit der aktuellen Situation besonders wichtig sind. Subjektive Erwartungen und Befürchtungen spielen ebenso wie das Gefühl, Kontrolle über die Situation zu haben, eine entscheidende Rolle. So ist die Bedeutung von Schmerzen im Rahmen eines erfolgreich durchgeführten medizinischen Eingriffes für den Patienten eine andere als von Leid, das in schädigender Absicht (z. B. im Rahmen eines Übergriffs) verursacht wurde. Hier setzt das Individuum seine Schmerzerfahrung in Beziehung zu seinem inneren Zustand, d. h. seinen Emotionen, Bewertungsmustern und Ansichten. Intrinsische Prozesse bestimmen damit maßgeblich, wie der schmerzhaft Reiz interpretiert wird. Als eine weitere Facette des Schmerzerlebens gilt die motorische Dimension, welche z. B. der Einnahme von Schonhaltungen dient, aber auch Fluchreflexe beinhaltet. Autonome Reaktionen, z. B. ein Anstieg der Herzfrequenz, Schwitzen oder vaso-vagale Synkopen, sind Ausdruck der vegetativen Dimension des Schmerzerlebens (Silbernagl und Despopoulos, 2001, Valet et al., 2010).

3.2. Neuroanatomie des nozizeptiven Systems

Empfindet der Organismus Schmerzen, so wird ein komplexes System aus verschiedenen neuronalen Netzwerken in Peripherie, Rückenmark und Gehirn aktiv. Abbildung 1 auf der nächsten Seite zeigt schematisch die aufsteigenden Bahnen der Nozizeption. Noxische Signale werden peripher durch sog. Nozisenoren registriert und in Aktionspotentiale umgewandelt. Als Nozisenoren werden freie Endigungen von peripheren Nervenzellfortsätzen (Axonen) bezeichnet. Alle Gewebe des Körpers mit Ausnahme von Gehirn und Leber besitzen Nozisenoren. Ihre Somata (Zellkörper) befinden sich in den Hinterwurzelganglien im Rückenmark und in den Kernen des Nervus trigeminus. Bei einer Verletzung ist zunächst ein heller, schneller Schmerz spürbar. Dabei wird das aus der Peripherie stammende Signal über schnell leitende (5 – 30 m/s) A δ -Faser mit dünner Myelinscheide und einem Durchmesser von 1 bis 6 μ m weitergeleitet. Später folgt der langsame Schmerz, wobei langsam leitende (< 1 m/s) C-Fasern die noxische Information vermitteln. C-Fasern haben einen geringeren Durchmesser als A δ -Fasern (0,5 bis 1,5 μ m) und keine Myelinscheide. Sie sind polymodal - d. h. sie reagieren sowohl auf mechanische als auch auf chemische und thermische Reize - und machen die Mehrzahl der Fasern in den peripheren sensorischen Axonen aus. Stammt das noxische Signal von unterhalb des Kopfes, so erfolgt die Signalübertragung in das Rückenmark. Bei Signalen aus dem Kopf- und Gesichtsbereich findet hingegen eine Weiterleitung in die Trigemuskern auf Hirnstammhöhe statt. Im Rückenmark bzw. Hirnstamm erfolgt eine Umschaltung auf ein zweites Neuron. Nach Seitenkreuzung des Axons wird das Signal hpts. über den Tractus spinothalamicus (bzw. den Tractus trigeminothalamicus) ins Gehirn geleitet. Im Thalamus erfolgt die Umschaltung auf ein drittes Neuron. Das ventrolaterale Kerngebiet des Thalamus projiziert hpts. in den primären und sekundären somatosensorischen Cortex sowie die posteriore Insel. Daher wird dieses System als „laterales Schmerzsystem“ bezeichnet. Die medialen Thalamuskern projizieren u. a. in das limbische System. Als sog. „mediales Schmerzsystem“ umfasst es besonders den präfrontalen Cortex, den anterioren cingulären

Cortex und die anteriore Insel. Solche neuroanatomischen und elektrophysiologischen Erkenntnisse spiegeln bereits die Komplexität des Schmerzerlebens wider. Nicht etwa ein einzelnes Schmerzzentrum, sondern mehrere Netzwerke aus verschiedenen Hirnarealen sind an der Nozizeption beteiligt. Unklar blieben jedoch lange Zeit sowohl die Funktion der einzelnen Systeme als auch ihre Beziehung zu den unterschiedlichen Dimensionen des Schmerzerlebens (Silbernagl und Despopoulos, 2001).

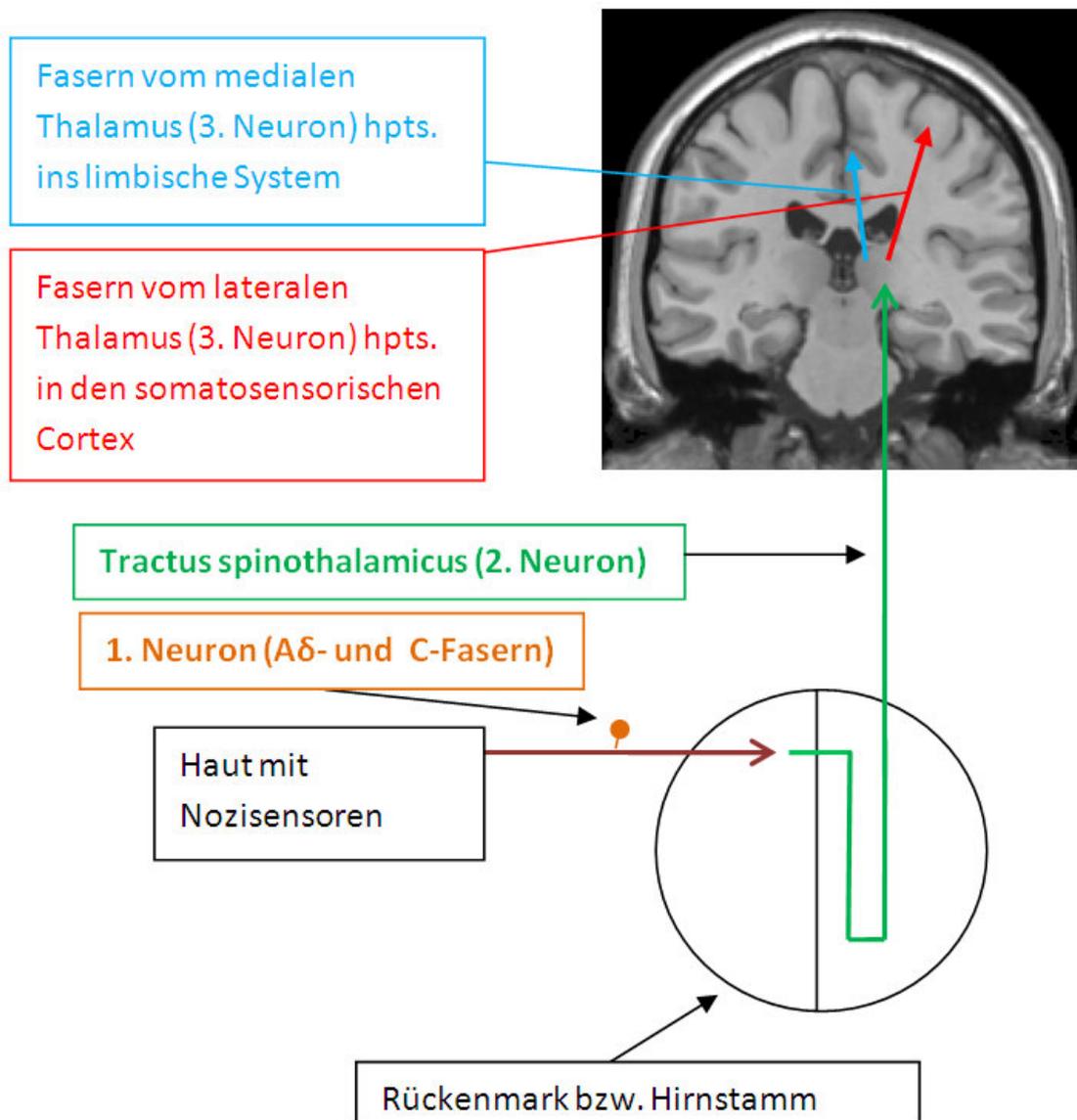


Abbildung 1: Aufsteigende Bahnen der Nozizeption (nach Silbernagl und Despopoulos, 2001).

3.3. Funktionelle Bildgebung bei Schmerz

Erst durch moderne bildgebende Methoden wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) wurde eine bessere Zuordnung von Struktur und Funktion in vivo und bei vollem Bewusstsein möglich. Am häufigsten wurden Aktivierungen von Thalamus, primärem und sekundärem somatosensorischem Cortex, Insula, anteriorem cingulärem und präfrontalem Cortex festgestellt (Valet et al., 2010). Die Aktivierung des „lateralen Schmerzsystems“ ist mit der Verarbeitung der sensorisch-diskriminativen Dimension assoziiert. Das „mediale Schmerzsystem“ dient der affektiven und kognitiven Dimension des Schmerzerlebens (siehe Abbildung 2, Seite 8). Auch die genaue funktionelle Anatomie beider Systeme wird erst durch bildgebende Verfahren verstehbar. Mittels fMRT konnte z. B. gezeigt werden, dass der somatosensorische Cortex nicht nur für nicht-schmerzhaft taktile Reize, sondern auch für schmerzhaft stimuli eine somatotope Gliederung aufweist (Bingel et al., 2004). Besonders im primären somatosensorischen Cortex ist die nozizeptive Somatotopie besonders ausgeprägt. Hier sind sogar Areale für die einzelnen Fingerkuppen nachweisbar (Mancini et al., 2012). Im sekundären somatosensorischen Cortex ist die somatotope Gliederung unschärfer, jedoch ist hier die räumliche Trennung von nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Nervenzellverbänden besonders deutlich (Torquati et al., 2005). „Mediales“ und „laterales Schmerzsystem“ sind über den insulären Cortex verbunden, wo Gefühle und Körperzustände integriert werden, was eine emotionale Einfärbung der sensorischen Information erlaubt (Craig, 2002, 2003, 2004). Die Insula weist eine funktionelle Gliederung entlang einer anterior-posterioren Achse auf. Ihr posteriorer Part dient eher der somatosensorischen, ihr anteriorer Anteil mehr der affektiven Verarbeitung (Taylor et al., 2009, Kurth et al., 2010, Cauda et al., 2011). So ist Aktivität in der posterioren Insel mit der Schmerzintensität korreliert, während anteriore Aktivierungen mit Angst vor Schmerzen assoziiert sind (Lin et al., 2013). Ähnlich der Insel dient auch der anteriore cinguläre Cortex der affektiven Verarbeitung. Seine Aktivierung steigt, wenn das Unwohlsein während des

Schmerzerlebens zunimmt (Peyron et al., 2000). Auch hier wurde bis vor Kurzem eine starke funktionelle Segregation angenommen (Vogt, 2005). Aktuell mehren sich allerdings Hinweise, dass Schmerz und negative Affekte gemeinsam in einem bestimmten Unterareal des anterioren cingulären Cortex - dem dorsalen anterioren cingulären Cortex bzw. anterioren mittleren cingulären Cortex - prozessiert werden (Shackman et al., 2011). Auch im medialen präfrontalen Cortex (mPFC) und im orbitofrontalen Cortex findet affektive Verarbeitung statt. Hier zeigt sich eine erhöhte Aktivität, wenn die Angst vor dem Schmerzreiz steigt (Ochsner et al., 2006). Neben diesen Regionen spielt auch die Amygdala für die affektive Schmerzverarbeitung eine Rolle. Die Mandelkerne sind z. B. mit Aufmerksamkeit gegenüber emotionalen Stimuli und emotionalem Lernen assoziiert (Phelps und LeDoux, 2005, Wiech und Tracey, 2009). Auch kognitive Verarbeitung wird im „medialen Schmerzsystem“ prozessiert. Aufmerksamkeit sowie subjektive Erwartungen und Bewertungen modulieren das Schmerzerleben (Wiech et al., 2008). Wird ein besonders heftiger Schmerz antizipiert, so steigt die cingulo-insuläre Aktivität an (Koyama et al., 2005). Auch der mPFC zeigt eine erhöhte Aktivität bei selbstbezogener Aufmerksamkeit und Erwartung eines Schmerzreizes (Straube et al., 2009). (Der ventrale mPFC ist auch in die endogene Schmerzinhibition involviert (Zubieta et al., 2001, Seifert et al., 2009) und zeigt eine starke Verbindung zu Hirnstammarealen, wie z. B. dem periaquäduktalen Grau (Seifert et al., 2009, Ploner et al., 2010, Seifert et al., 2012)). Die cingulo-insuläre Aktivität vermindert sich hingegen, wenn ein schwächerer Schmerzreiz angenommen wird (Hoffman et al., 2004, Wager et al., 2004, Wager et al., 2011) oder die betroffene Person den Schmerz als kontrollierbar erlebt (Salomons et al., 2004). Hingegen steigt die neuronale Aktivität dann im ventrolateralen präfrontalen Cortex (Wiech et al., 2006, Salomons et al., 2007). Nicht nur die eigenen, sondern auch die Erwartungen des sozialen Umfeldes beeinflussen die affektive Schmerzverarbeitung. Eine erhöhte Aktivität der anterioren Insel tritt auf, wenn andere Personen eine Verschlechterung der Schmerzen über die Zeit erwarten und dies dem Betroffenen kommunizieren (Rodriguez-Raecke et al., 2010). Auch motorische kortikale

Areale, wie das supplementär motorische Areal, und die Basalganglien scheinen an der Schmerzverarbeitung beteiligt zu sein, konnten jedoch nicht in allen Studien nachgewiesen werden (Valet et al., 2010). (Siehe Brooks und Tracey (2005) für eine ausführliche Darstellung der Neuroanatomie des nozizeptiven Systems). Einige dieser Regionen werden auch dann aktiviert, wenn eine Person Schmerz bei anderen Menschen beobachtet, ohne selbst direkt körperlich vom schmerzhaften Geschehen betroffen zu sein (Singer et al., 2004, Lamm et al., 2011).

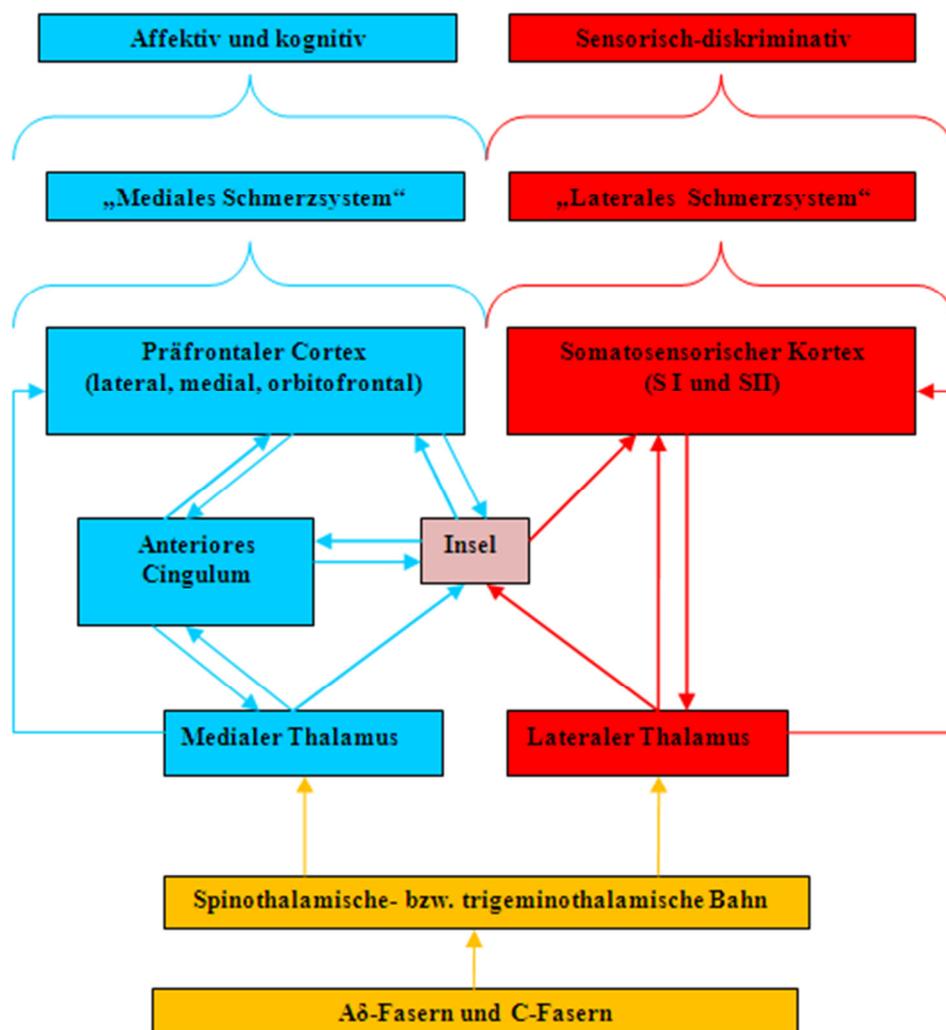


Abbildung 2: Kernregionen des nozizeptiven Systems (modifiziert nach Jones et al., 2003).

3.4. Empathie für Schmerz

Schmerz hat neben einer unverzichtbaren Warnfunktion für das betroffene Einzelwesen auch eine wichtige soziale und kommunikative Dimension. Schmerz erregt automatisch die Aufmerksamkeit potentieller Helfer und kann beim Beobachter zu emotionaler Anteilnahme am Leid seines Mitmenschen führen – zu Empathie. Als Voraussetzung für pro-soziales Verhalten ist eine empathische Grundhaltung gerade für die ärztliche Tätigkeit unabdingbar. Der Begriff „Empathie“ stellt einen Neologismus dar, welcher sich vom englischen Terminus „empathy“ ableitet. „Empathy“ wurde 1909 von E. B. Titchener als gräzisierte Lehnübersetzung (von altgriechisch ἐμπάθεια) des deutschen Wortes „Einfühlung“ in den angloamerikanischen Sprachraum eingeführt (Titchener, 1909). Der Begriff „Einfühlung“ ist jedoch weitaus älter und geht ursprünglich auf den heute zu Unrecht vergessenen deutschen Arzt und Philosophen R. H. Lotze (1817-1881) zurück (Körner, 1998, Sprung und Sprung, 2002, Gallese, 2003). Zunächst in rein philosophischem Kontext gebraucht, erweiterte Th. Lipps (1851-1914) seine Bedeutung um eine explizit psychologische Dimension. So sei Einfühlung ein innerlicher Prozess, bei dem ein Beobachter den inneren Zustand eines anderen Menschen in sich imitiere (Körner, 1998). Diese Sichtweise wurde nicht nur von S. Freud und der von ihm entwickelten Psychoanalyse aufgegriffen - und dabei zum Teil fast wortgetreu vertreten -, sondern erhält auch durch die Befunde der modernen Hirnbildgebung neuen Auftrieb (für weitere Ausführungen siehe Körner, 1998). Nach der Theorie der Perzeptions-Aktions-Koppelung aktiviert die Beobachtung von Handlungen z. T. die gleichen Hirnareale wie ihre Durchführung (Prinz, 1997, Hommel et al., 2001, Decety und Jackson, 2004).

3.5. Funktionelle Bildgebung bei Empathie für Schmerz

Tatsächlich führt die empathische Wahrnehmung von Schmerz zu Aktivierungen in ähnlichen Hirnstrukturen wie die Schmerzerfahrung am eigenen Leib (Singer et al., 2004, Botvinick et al., 2005, Jackson et al., 2006, Decety et al., 2009). Im Zentrum der gemeinsamen

Aktivierung stehen der dorsale anteriore cinguläre Cortex bzw. anteriore mittlere cinguläre Cortex und die anteriore Insel (Fan et al., 2011, Lamm et al., 2011). Die Aktivität im anterioren cingulären Cortex steigt an, wenn eine Person den Schmerz anderer Menschen höher einschätzt (Jackson et al., 2005). Gleiches gilt für die anteriore Insel. Ihre Aktivität ist sowohl mit der Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzen im eigenen Körper (Lovero et al., 2009) als auch mit der Aufmerksamkeit gegenüber dem Leid anderer Menschen positiv korreliert (Craig, 2004, Moriguchi et al., 2007, Silani et al., 2008, Bird et al., 2010). Außerdem zeigt sich eine Aktivierung von sog. Spiegelneuronen im prämotorischen Cortex, in der Pars opercularis des inferioren frontalen Gyrus, im inferioren parietalen Lobulus, in der anterioren Insel sowie im dorsolateralen und dorsomedialen präfrontalen Cortex (Decety und Jackson, 2004, Uddin et al., 2007, Engen und Singer, 2012). Spiegelneurone sind bei der Betrachtung und bei der Durchführung einer Handlung aktiv (Rizzolatti und Craighero, 2004). (Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Rolle des Spiegel-Neuron-Systems bei Empathie für Schmerz kontrovers diskutiert wird (Baird et al., 2011)). Nicht nur bei Schmerzen am eigenen Leib, sondern auch bei Empathie für Schmerz beeinflussen kognitive Prozesse, wie subjektive Einschätzungen und persönliche Präferenzen, die neuronale Antwort. Hat sich eine Person, die Schmerzen empfindet, zuvor unfair verhalten, so löst dies eine geringere cingulär-insuläre Antwort beim Beobachter aus (Singer et al., 2006). Gehört ein leidender Mensch zu einer anderen sozialen Gruppe als der Beobachter, so kann es zu einem ähnlichen Effekt kommen (Hein et al., 2010, Bernhardt und Singer, 2012). Auch ethnische Unterschiede sind u. U. von Bedeutung (Azevedo et al., 2012, Sheng und Han, 2012). Die kognitive Modulation findet besonders mittels des präfrontalen Cortex statt, wobei der ventrale mPFC, der perigenuale anteriore cinguläre Cortex und der mediale orbitofrontale Cortex (medOFC) eine zentrale Rolle spielen. Auch temporoparietalen Arealen – besonders der rechten temporoparietalen Junktion - kommt eine große Bedeutung zu (Decety und Jackson, 2004, Cheng et al., 2007, Decety und Lamm, 2007, Lamm et al., 2007). Die genannten Hirnstrukturen sorgen auch dafür, dass während des empathischen Erlebens die

Ich-Andere-Grenze gewahrt bleibt. Es ist überlebenswichtig, dass der Beobachter weiß, dass er sich nicht selbst in der gefährlichen Situation befindet, selbst wenn er sich die Gefühlslage eines anderen Menschen so genau als möglich zu vergegenwärtigen sucht (Lamm et al., 2007, Akitsuki und Decety, 2009). Die Rolle des somatosensorischen Cortex für Empathie für Schmerz wird aufgrund der widersprüchlichen Datenlage kontrovers diskutiert (Singer et al., 2004, Cheng et al., 2008), eine neue ausführliche Metaanalyse weist jedoch auf eine eher untergeordnete Bedeutung dieses Areals hin (Lamm et al., 2011). Abbildung 3 auf der nächsten Seite fasst die Kernregionen der empathischen Antwort und ihre unterschiedlichen Aufgaben schematisch zusammen.

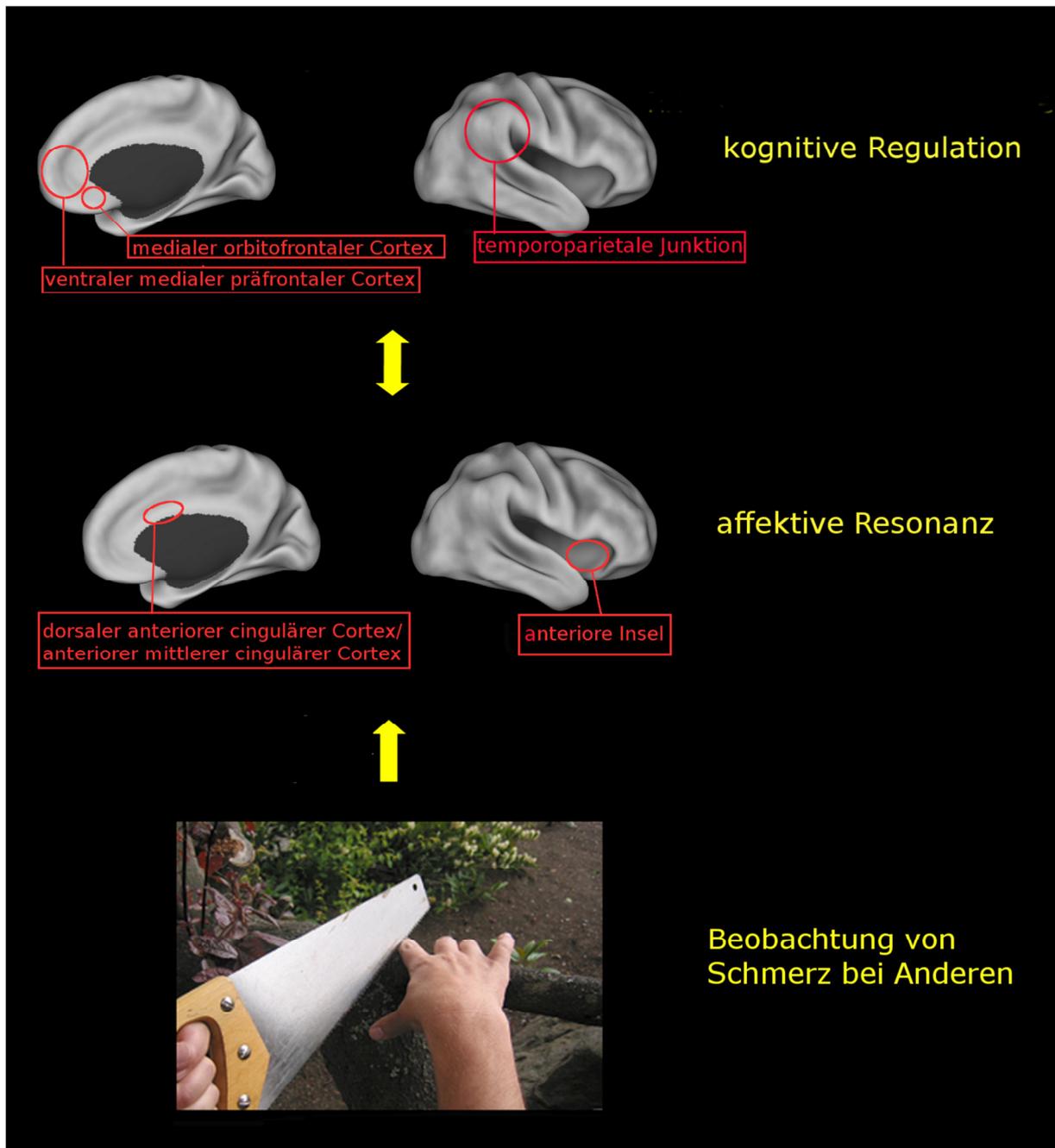


Abbildung 3: Kernareale und Dimensionen der empathischen Antwort.

3.6. Das Default Mode Netzwerk

Als Tao-Hsin spazieren ging, fragte er einen seiner Begleiter, Hung-Jen:
 „Ruhe oder Bewegung?“
 Hung-Jen antwortete nicht gleich, woraufhin Tao-Hsin sagte:
 „Keine Ruhe, keine Bewegung.“

(Zen-Koan)

Die o. g. neurobiologischen Befunde basieren auf Bildgebungsstudien, die die Antwort des Gehirns auf bestimmte Reize - z. B. den Schmerz anderer Menschen - widerspiegeln. Dieser extrinsisch motivierten Aktivität steht allerdings eine immense intrinsische Aktivität gegenüber. Selbst im Ruhezustand herrscht im menschlichen Gehirn ständiger Informationsfluss. Schon 1931 konnte H. Berger, der Vater der Elektroenzephalographie, gerichtete Fluktuationen spontaner neuronaler Entladungen nachweisen (Berger, 1931). Während die Rolle der extrinsischen Aktivität für Empathie für Schmerz bereits relativ gut erforscht ist, liegt die Bedeutung der intrinsischen Hirnaktivität jedoch noch im Dunkeln. „The brain’s dark energy“ (Zhang und Raichle, 2010) ist dabei weitaus höher als die durch weltorientierte Aufmerksamkeit hervorgerufene neuronale Antwort (Sokoloff et al., 1955). So steigt der zerebrale Gesamtmetabolismus bei der Bearbeitung einer kognitiven Aufgabe im Vergleich zum Ruhezustand nur um wenige Prozent. Intrinsische Hirnaktivität ist nicht nur gerichtet, sondern auch äußerst differenziert als neuronales Netz organisiert. Eine besonders hohe Ruheaktivität zeigt sich in kortikalen Mittellinienstrukturen und lateralen temporoparietalen Hirnregionen - dem „Default Mode Netzwerk“ (DMN) (Raichle et al., 2001) (Abbildung 4).

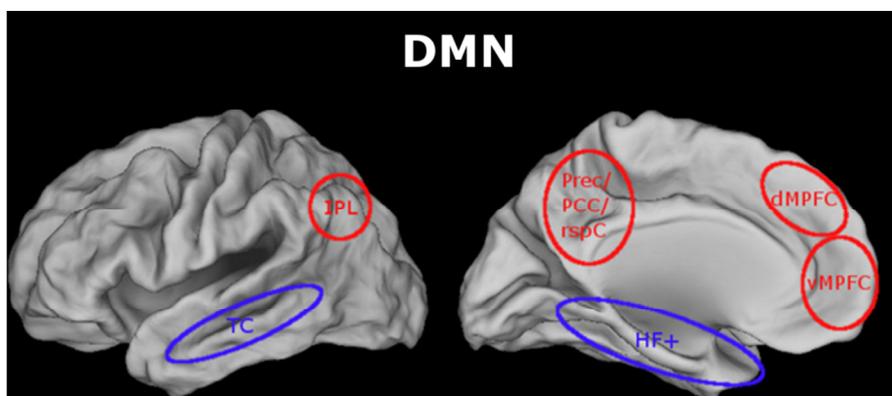


Abbildung 4: Funktionelle Architektur des Default Mode Netzwerks (DMN).

Das DMN wird durch den ventralen und dorsalen medialen präfrontalen Cortex (vmPFC, dmPFC) mit Ausdehnung in den medOFC und das anteriore Cingulum, den posterioren cingulären Cortex (PCC), den retrosplenialen Cortex (rspC), den Precuneus (Prec) und den inferioren Parietallappen (IPL) gebildet. Hinzu kommen mit schwächerer Einbindung (blau in Abbildung 4) die hippocampale Formation nebst Parahippocampus (HF+) sowie der rechte und linke temporale Kortex (TC) (Buckner et al., 2008, Broyd et al., 2009) (siehe Abbildung 4). Die im fMRT detektierbaren Signale aus den einzelnen DMN-Arealen verlaufen nicht zeitlich unabhängig, vielmehr zeigt sich zwischen ihnen eine hohe Ko-Aktivierung, die auch als funktionelle Konnektivität bezeichnet wird und ein Netzwerk beschreibt (Calhoun et al., 2001, Greicius et al., 2009). Der methodisch erst seit Kurzem mögliche Netzwerkansatz ist zur Erforschung der intrinsischen Aktivität daher besonders bedeutend. Die funktionelle Vernetzung der am DMN beteiligten Regionen wird durch die Ergebnisse jüngster Studien untermauert. So besteht nicht nur eine hohe funktionelle, sondern auch eine ausgeprägte strukturelle Konnektivität im Sinne von Faserverbindungen (van den Heuvel et al., 2008, Greicius et al., 2009, Teipel et al., 2010). Das DMN hat ein charakteristisches Aktivierungsmuster. Während weltorientierter Aufmerksamkeit sinkt seine Aktivierung, z. B. bei der Bearbeitung einer gezielten kognitiven Aufgabe mittels eines Tastendruckes. Bei nach innen gerichteter, also selbstorientierter Aufmerksamkeit steigt die DMN-Aktivierung hingegen an, wie sich experimentell am besten während eines Ruhezustands des Organismus ohne zielgerichtete kognitive Prozesse zeigen lässt (Raichle et al., 2001). Die neurochemische Basis des DMN ist im Detail noch unklar. Neurotransmitter wie Dopamin erhöhen seine funktionelle Konnektivität (Broyd et al., 2009). Modafinil, ein Norepinephrin-/Dopamintransporter-Hemmer, steigert die katecholaminerge Neurotransmission, wodurch sich die Deaktivierung des DMN bei gezielter weltorientierter Aufmerksamkeit besonders im mPFC verstärkt (Minzenberg et al., 2011). Andererseits korreliert der Grad der Deaktivierung des DMN positiv mit der GABA-Konzentration im anterioren cingulären Cortex (Northoff et al., 2007). Die DMN-Architektur verändert sich im Laufe des Lebens stark. So scheint die

funktionelle Konnektivität zwischen anterioren und posterioren DMN-Regionen im Laufe von Kindheit und Adoleszenz zuzunehmen. Abgesehen von dieser wichtigen, jedoch allgemeinen Beobachtung ist die Datenlage zur DMN-Reifung bis heute ebenso dünn wie widersprüchlich. Bei Neugeborenen und Säuglingen fanden Fransson et al. (2007, 2009) beispielsweise keine DMN-ähnlichen Module. Smyser et al. (2010) berichten ein solches Muster nur für Frühgeborene, während Gao et al. (2009) von durchaus DMN-ähnlichen Komponenten bei Neugeborenen sprechen. Dabei ist es durchaus möglich, dass auch methodisch-technische Gründe zu diesen Unterschieden beitragen, da sich die Probanden zum Teil im Wachzustand, zum Teil im Schlaf bzw. in Sedierung oder sogar Narkose befanden. Bei Kindern im Schulalter berichten Fair et al. (2008) von einer praktisch nicht vorhandenen Integration der posterioren DMN-Regionen in das DMN. Hingegen beschreiben Thomason et al. (2008) eine stärkere funktionelle Konnektivität des DMN mit somatosensorischen und visuellen Systemen. Supekar et al. (2010) weisen auf eine mit zunehmender Reifung ansteigende funktionelle Konnektivität zwischen anterioren und posterioren DMN-Arealen hin. Insgesamt sollten jedoch auch diese Resultate mit Vorsicht interpretiert werden, da von relativ großen Unterschieden in der individuellen Entwicklung und somit von einer hohen Varianz der funktionellen Konnektivität auszugehen ist. Im Alter scheint sich ein umgekehrter Vorgang abzuspielen. Hier nimmt die Aktivität des anterioren DMN-Anteils sowie dessen funktionelle Konnektivität mit dem posterioren DMN-Anteil ab (Damoiseaux et al., 2008). Dabei ist auch die Deaktivierung des Gesamtsystems durch externe Stimuli gemindert und die Einbindung des Hippocampus verändert (Wang et al., 2006, Andrews-Hanna et al., 2007).

Die genauen Funktionen des auch scherzhaft "MMPA" – "medial mystical parietal area" (Raichle und Snyder, 2007) – genannten DMN sind noch nicht abschließend geklärt. Es könnte sein, dass die DMN-Aktivität lediglich Tagträume oder sonstige stimulusunabhängige Gedanken repräsentiert (Mason et al., 2007). Der hoher Ruheenergieverbrauch wie auch die differenzierte Organisation implizieren allerdings, dass das DMN mit weiteren wichtigen

physiologischen Aufgaben assoziiert ist (Gusnard und Raichle, 2001, Raichle et al., 2001). Außerdem ist seine Aktivität auch während Anästhesie nachweisbar und geht damit über bewusste mentale Aktivität hinaus. Eine Aufgabe des DMN könnte die Gleichgewichtserhaltung sein (Raichle und Snyder, 2007). Bei weltorientierter Aufmerksamkeit steigt die Aktivierung in neuronalen Systemen, die mit Sensorik assoziiert sind. Einen Gegenpol zu diesem Aktivierungsanstieg könnte das DMN darstellen, dessen Aktivierung hier charakteristischerweise einen Abfall zeigt. Die Balance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Signalen ist eine wichtige Voraussetzung für eine funktionierende intrazerebrale Kommunikation (Shu et al., 2003, Haider et al., 2006).

Die spontane neuronale Aktivität des DMN repräsentiert eine neuronale „Nulllinie“, von der aus der Organismus auf Umweltreize reagiert. Daher wird angenommen, dass das DMN eine stabile Perspektive des Individuums zu seiner Umwelt darstellt – ein „neuronales Selbst“ (Gusnard und Raichle, 2001). Dazu passt, dass die Regionen des DMN aktiv sind, wenn das Individuum über sich selbst nachdenkt (Gusnard und Raichle, 2001, D'Argembeau et al., 2005, Schneider et al., 2008, Sheline et al., 2009). Außerdem zeigt sich eine erhöhte Aktivierung der DMN-Areale, wenn der Organismus sich selbst geistig in alternative Situationen versetzt, also selbstprojektiv denkt (Schacter et al., 2007, Buckner et al., 2008). Besonders die anterioren DMN-Regionen ermöglichen die Einnahme fremder Perspektiven und stehen nach M. M. Mesulam für die Fähigkeit „[to] transpose the effective reference point [of perception] from self to other, from here to there, and from now to then“ (Mesulam (2002) zitiert nach Buckner et al. (2007)).

4. Ziele der Arbeit

Die neuronalen Korrelate von Empathie für Schmerz wurden durch viele Bildgebungsstudien erforscht, die Aktivierungen des Gehirns während der Einfühlung in andere Menschen gemessen haben. In letzter Zeit hat sich jedoch herausgestellt, dass der extrinsisch motivierten Antwort eine intrinsische Energie von weitaus größerem Ausmaß gegenübersteht. Der Einfluss dieser vornehmlich im DMN organisierten „dark energy“ (Zhang und Raichle, 2010) auf Empathie für Schmerz könnte bedeutend sein. Die vorliegende Promotionsarbeit beleuchtet dieses bis jetzt unerforschte Gebiet. Das primäre Ziel der fMRT-Untersuchung ist herauszufinden, ob die funktionelle Architektur des DMN während eines Ruhezustandes Rückschlüsse über empathische Fähigkeiten erlaubt. Die Arbeitshypothese ist, dass die Stärke der funktionellen Konnektivität des DMN in Ruhe mit der späteren subjektiven empathischen Schmerzeinschätzung assoziiert ist. Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit erforscht, ob sich die intrinsische Aktivität des DMN während Empathie verändert. Dabei ist davon auszugehen, dass sich während Empathie für Schmerz eine relativ höhere DMN-Aktivität zeigt, da die DMN-Regionen mit der Einnahme von fremden Perspektiven assoziiert sind.

5. Material und Methoden

5.1. Probanden

An der vorliegenden Studie nahmen 19 gesunde Freiwillige kaukasischer Abstammung nach eingehender Aufklärung teil (Durchschnittsalter: 48,8 Jahre; Standardabweichung 12,3 Jahre; 13 Frauen; 6 Männer). Der Gesamtzeitraum der Untersuchungen betrug 2 Jahre (2007-2009). Eine Genehmigung der Ethikkommission zur Durchführung der Versuche lag vor Beginn der Studie vor. Aufgrund des starken Magnetfelds des bzw. der Enge im Kernspintomographen wurden Personen mit inkorporiertem magnetischen Materialien, wie Metallsplittern, -implantaten, -prothesen, Tätowierungen unklarer Herkunft oder Klaustrophobie von der Teilnahme ausgeschlossen. Zu jeder Zeit war es den Probanden freigestellt, das Experiment ohne Angabe von Gründen abubrechen. Dazu stand im Tomographen eine Handglocke zur Verfügung. Während der Untersuchung befanden sich die Teilnehmer unter ständiger optischer Kontrolle (Videoübertragung, Sichtfenster) der Versuchsleiter. Das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen wurde mittels des Strukturierten-Klinischen-Interviews-für-DSM-IV-Achse-I (SKID-I) ausgeschlossen, welches den aktuellen psychiatrischen Status (4 Wochen vor der Untersuchung) sowie die psychiatrische Langzeitanamnese für schwere Achse-I-Erkrankungen entsprechend den Kriterien des "Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders" (DSM-IV) erhebt (APA, 1994, Wittchen et al., 1997).

5.2. fMRT –Ruheparadigma

Für diesen 370 s dauernden ersten Teil des Experimentes wurden die Teilnehmer gebeten, die Augen zu schließen und sich zu entspannen ohne einzuschlafen. Nach der Ruhemessung wurden die Probanden befragt, ob sie eingeschlafen seien. Dies hätte zum Ausschluss der Daten von weiteren Analyseschritten geführt.

5.3. fMRT – Empathieparadigma

Nach der Ruhemessung wurde den Teilnehmer ein von Jackson et al. (2006) entwickeltes Empathieparadigma gezeigt. Dieses bestand aus Bilderserien, die menschliche Gliedmaßen in schmerzhaften und nicht schmerzhaften Situationen darstellen. Hierbei wurden verschiedene Arten von Schmerz (mechanisch, thermisch und druckbedingt) in Situationen des Alltagslebens abgebildet. Für die fMRT-Messung wurden 81 Bilder der Bedingung „Schmerz“ und 27 Bilder der Bedingung „Kein Schmerz“ gezeigt, die aus einer umfangreicheren Vorlage ausgewählt worden waren (Abbildung 5). Zur Präsentation der Stimuli wurde im Rahmen des Trainings, der MRT-Untersuchung und des darauffolgenden Interviews die Presentation Software benutzt (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA; <http://www.neurobs.com>).



Abbildung 5: Visuelle Schmerzstimuli

Die o. g. Stimuli wurden in 12 Blöcken gezeigt. Jeder Block bestand aus 9 Bildern, die randomisiert ausgewählt worden waren. Jedes Bild wurde nur einmal während des gesamten Experimentes für 2 s gezeigt, worauf für 1 s ein weißer Bildschirm folgte. Hieraus ergab sich für jeden Block eine Gesamtdauer von 27 s.

Vier weitere Blöcke, während derer ein schwarzer Bildschirm mit einem mittigen grünen Fixationskreuz gezeigt wurde, wurden als „Baseline“-Bedingung definiert. Hieraus ergaben sich insgesamt 16 Blöcken (12 Blöcke für die Bilder der Bedingungen „Schmerz“ und „Kein Schmerz“ und 4 „Baseline“-Blöcke). Dies entspricht einer Gesamtdauer von 423 s, wobei die Reihenfolge der Blöcke randomisiert war. Nach dem Scan wurden die Probanden befragt, ob sie eingeschlafen seien, was zu einem Ausschluss der Daten von weiteren Analyseschritten geführt hätte.

5.4. Training vor der MRT-Untersuchung

Unmittelbar vor der fMRT-Untersuchung nahmen die Teilnehmer an einem Training außerhalb des Scanners teil, um mit den Stimuli und der Prozedur der subjektiven Schmerzeinschätzung vertraut zu werden. Hierbei wurden 12 Bilder (3 von jedem a-priori Schmerzgrad) gezeigt, die im anschließenden Experiment keine Verwendung fanden. Die Probanden wurden gebeten, sich bei Erscheinen eines Bildes in die gezeigte Situation hineinzusetzen. Dabei sollten sie aus der Eigenperspektive ihren dabei empfundenen Schmerz auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 9 (höchster vorstellbarer Schmerz) so schnell und genau wie möglich auf einer numerischen Tastatur festlegen.

5.5. Interview nach der MRT-Untersuchung

Nach Beendigung des fMRT-Empathieparadigmas wurden den Teilnehmern die Empathiestimuli außerhalb des Scanners in der gleichen Reihenfolge wie im Tomographen gezeigt. Auch hier folgte jedem Bild nach 2 s ein weißer Bildschirm. Der nächste Bildstimulus wurde durch Drücken einer der 10 Nummerntasten ausgelöst, welches entsprechend den

Anweisungen so schnell und genau wie möglich zu erfolgen hatte. Die Ergebnisse wurden für jeden Stimulus aufgezeichnet. Anschließend wurden die Mittelwerte für die subjektive Schmerzeinschätzung der Bilder der Bedingung „Schmerz“ berechnet.

5.6. Akquisitionsparameter der funktionellen und anatomischen Bilder

Die fMRT-Daten wurden mit einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen des Typs „Achieva“ der Firma Philips erhoben. Es wurde eine 8-Kanal-Kopfspule verwendet. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde der Kopf des Probanden seitlich fixiert und mit Polstern sowie durch den Kopfhörer abgestützt. Zu Beginn der funktionellen Messung wurde eine Feinabstimmung (Shim) der Magneten vorgenommen, um Inhomogenitäten des Magnetfeldes zu vermeiden. Für die EPI-Sequenz betrug die Repetitionszeit (TR) 2000 ms bei einer Echozeit (TE) von 35 ms und einem flip angle von 82°. Der auch als Field-of-View (FOV) bezeichnete untersuchte Bildabschnitt betrug 220 mm. Das Gehirn wurde in 32 Schichten von jeweils 4 mm Dicke erfasst. Es bestand kein Interslice-Gap. Die Bildmatrix umfasste 80 x 80 Bildpunkte (Voxel), wobei die Größe eines Bildelements 2,75 x 2,75 x 4 mm betrug. Die ersten drei Bilder jeder fMRT-Messung wurden aufgrund magnetischer Sättigungseffekte im Gewebe verworfen. Die zur Erstellung der anatomische Referenz benutzte Turbo-Gradienten-Echo-Sequenz wies eine Repetitionszeit (TR) von 9 ms bei einer Echozeit (TE) von 4 ms und einem flip angle von 8° auf. Das Field-of-View (FOV) betrug hier 240 mm. Das Gehirn wurde in 170 Schichten erfasst. Die Bildmatrix bestand aus 240 x 240 Voxel mit einer Größe von jeweils 1 x 1 x 1 mm.

5.7. Bilddatentransformation

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte auf einem mit Intel-Prozessor und Linux-Betriebssystem ausgestatteten Rechner mit Hilfe des Analyseprogrammes SPM 5 (Statistical Parametric Mapping Software, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>). Nach Rekonstruktion der Bilder erfolgt die Präprozessierung, um

den Effekt spezifischer Quellen von Variabilität (z. B. Kopfbewegungen) in den Daten zu reduzieren und diese so für statistische Tests vorzubereiten. Die ersten drei Aufnahmen wurden aufgrund magnetischer Sättigungseffekte verworfen.

a. Realignement:

Die für die Analyse notwendige Berechnung eines Gesamtbildes aus allen funktionellen Einzelbildern setzt voraus, dass letztere deckungsgleich sind. Dies ist jedoch aufgrund von Bewegungs- und Suszeptibilitätsartefakten nicht der Fall. Da schon geringe Bewegungsartefakte Aktivierungen vortäuschen können, ist eine Korrektur für diese Störfaktoren von elementarer Bedeutung für die Analyse. Bei diesem auch als Rigid-Body-Transformation bezeichneten Vorgang dient das erste der in die Analyse eingeschlossenen Bilder als Referenzbild. An diesem werden alle anderen Bilder ausgerichtet und zur Deckung gebracht, wobei eine Korrektur von bis zu 4 mm möglich ist.

b. Funktionell-anatomische Ko-Registrierung:

Um eine spätere Zuordnung der Aktivierungen zu neuroanatomischen Daten zu ermöglichen, wurden im Rahmen dieses Schrittes die funktionellen Daten, deren räumliche Auflösung für eine solche Analyse zu gering ist, auf strukturelle Bilder hoher Auflösung projiziert, die zunächst durch Koregistrierung deckungsgleich gemacht werden mussten.

c. Räumliche Normalisierung und Segmentierung:

Hirngröße und -form schwanken zwischen verschiedenen Individuen stark. Daher ist es für eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse notwendig die individuellen Hirnanatomien in einen gemeinsamen Raum zu integrieren. In der vorliegenden Studie wurde hierzu der auf der Anatomie von mehr als 100 Probanden beruhende Atlas des Montreal Neurological Institute benutzt (Montreal Neurological Institute, MNI, Quebec, Canada). Die Bilder wurden mittels nicht affiner Transformationen und trilinearere Interpolation auf den Referenzraum umgerechnet.

d. Smoothing:

Beim Glätten wurde jeder Bildpunkt mit den Voxeln in der Nachbarschaft mit Hilfe einer Filtermaske (Gauß-Kernel-Filter, 6 x 6 x 6 mm Full Width at Half Maximum (FWHM)) berechnet. Dadurch können große Signalsprünge innerhalb der Datensätze ausgeglichen werden, was das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert.

Um die Netzwerkstruktur und Verschaltungsstärke (funktionelle Konnektivität) der Ruhenetze berechnen und darstellen zu können, wurde die sog. Independent Component Analysis (ICA) für fMRT-Daten benutzt (GIFT Version 1.3e; <http://icatb.sourceforge.net>) (Calhoun et al., 2008). Dieser datengetriebene Ansatz ermöglicht eine Exploration der intrinsischen Struktur der Daten ohne A-Priori-Hypothese. Hierbei wird angenommen, dass ein fMRT-Datensatz aus mehreren einander räumlich überlappenden Komponenten besteht. Jede einzelne Komponente hat ihren eigenen charakteristischen – und damit von den übrigen Komponenten unabhängigen - räumlichen Aufbau und zeitlichen Verlauf.

Dazu wurden zunächst die Daten aller Probanden miteinander verknüpft, worauf die Berechnung der probandenspezifischen Komponenten und Zeitverläufe folgte. Die Analyse beinhaltete 3 Schritte: Datenreduktion (a), Anwendung des ICA-Algorithmus (b) und Rückrekonstruktion für jeden Teilnehmer (c).

a) Datenreduktion:

Um die Rechenkomplexität zu verringern, wurden im ersten Schritt die Daten einer Principal Component Analysis unterzogen, wovon der Informationsgehalt der Daten allerdings kaum berührt wird. Die erhaltenen Daten wurden zusammengefasst und die Anzahl der unabhängigen Komponenten mit Hilfe der Programmfunktion „Dimensionality-Estimation“ abgeschätzt. Der abschließende Reduktionsschritt wurde wiederum mittels Principal Component Analysis durchgeführt.

b) ICA-Algorithmus:

Hier wurde der Infomax-Algorithmus und eine Gray-Matter-basierte Maske genutzt.

c) Rückkonstruktion:

Dabei wurden die einzelnen Komponenten mit ihren individuellen Aktivitätsmustern sowie die Zeitverläufe für jeden einzelnen Teilnehmer individuell berechnet. Die sich daraus ergebenden Konnektivitätskarten wurden z-transformiert und in eine Random-Effekt-Analyse in SPM5 eingebracht.

5.8. Statistische Analyse des fMRT-Ruheparadigmas

Nach Präprozessierung und ICA wurden die Bilder einer weiteren statistischen Analyse mittels SPM5 unterzogen. Aus den durch die ICA berechneten unabhängigen Komponenten wurde basierend auf der charakteristischen funktionellen Architektur das DMN mittels visueller Inspektion ausgewählt. Dann wurde eine voxel-weise Korrelationsanalyse zwischen der funktionellen Ruhekonnektivität des DMN und der mittleren subjektiven Schmerzeinschätzung durchgeführt. Da nur Aktivierungen innerhalb des DMN für die vorliegende Untersuchung relevant waren, wurde das zu untersuchende Hirngebiet mittels entsprechender aus den Daten gewonnener DMN-Masken auf die zu untersuchenden Areale eingegrenzt. Die Masken wurden mittels SPM5 berechnet ($p < 0,001$ korrigiert für False-Discovery-Rate auf dem Voxel-Level; Cluster-Level-Threshold von 50 Voxels). Die Beziehung zwischen Schmerzeinschätzung und funktioneller Konnektivität wurde mit Hilfe des Pearson-Korrelationstests berechnet ($R > 0,01$; $p < 0,05$). Für die Korrelationsanalyse galt als Signifikanzgrenze der Voxel-Ebene $p < 0,01$ (nicht korrigiert für multiple Vergleiche) und auf der Cluster-Ebene $p < 0,01$ (korrigiert für multiple Vergleiche).

5.9. Statistische Analyse des fMRT-Empathieparadigmas

Mittels der Funktion „Temporal Sorting“ wurden die ICA-Zeitverläufe mit dem Zeitverlauf der unterschiedlichen Bedingungen des Paradigmas („Schmerz“, „Kein Schmerz“, „Baseline“) berechnet, um deren Einfluss auf die DMN-Aktivität zu untersuchen. Die Analyse erfolgte nach den Prinzipien der multiplen Regression und führte zu einer Beta-Weight-Statistik. Dabei zeigten positive Beta-Weights Erhöhungen der Aktivität unter einer Bedingung

probandenspezifisch an, während negative Werte das Gegenteil repräsentierten (für einen ähnlichen Ansatz vgl. Kim et al. (2009)). Durch den Vergleich der Beta-Weights während der verschiedenen Bedingungen mittels eines einseitigen t-Tests für gepaarte Stichproben ($p < 0,05$) konnte getestet werden, ob sich die Zeitverläufe signifikant unterscheiden. Durch Subtraktion der Beta-Weights von „Schmerz“ und „Kein Schmerz“, „Schmerz“ und „Baseline“, sowie „Kein Schmerz“ und „Baseline“ konnte die Stärke von Aktivitätsänderungen zwischen den unterschiedlichen Bedingungen verglichen werden. Die Beziehung zwischen der mittleren Schmerzeinschätzung und den Beta-Weights wurde mit Hilfe des Pearson-Korrelationstests berechnet ($R > 0,01$; $p < 0,05$).

Für die graphische Darstellung fanden DMN-Masken Verwendung, die mittels SPM5 berechnet wurden ($p < 0,001$ korrigiert für False-Discovery-Rate auf der Voxel-Ebene; Cluster-Level-Threshold > 50 Voxels).

6. Ergebnisse

Im Interview nach der fMRT-Untersuchung schreiben die Teilnehmer auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 9 (höchster vorstellbarer Schmerz) den Schmerzbildern im Durchschnitt 5,05 Punkte (Standardabweichung 1,12) zu. Der ICA-Schätzalgorithmus errechnet sowohl für das Ruhe- als auch für das Empathieparadigma je 30 unabhängige Komponenten.

Es können zwei Untereinheiten des DMN identifiziert werden - das aDMN und das pDMN (Abbildung 6, Tabelle 1).

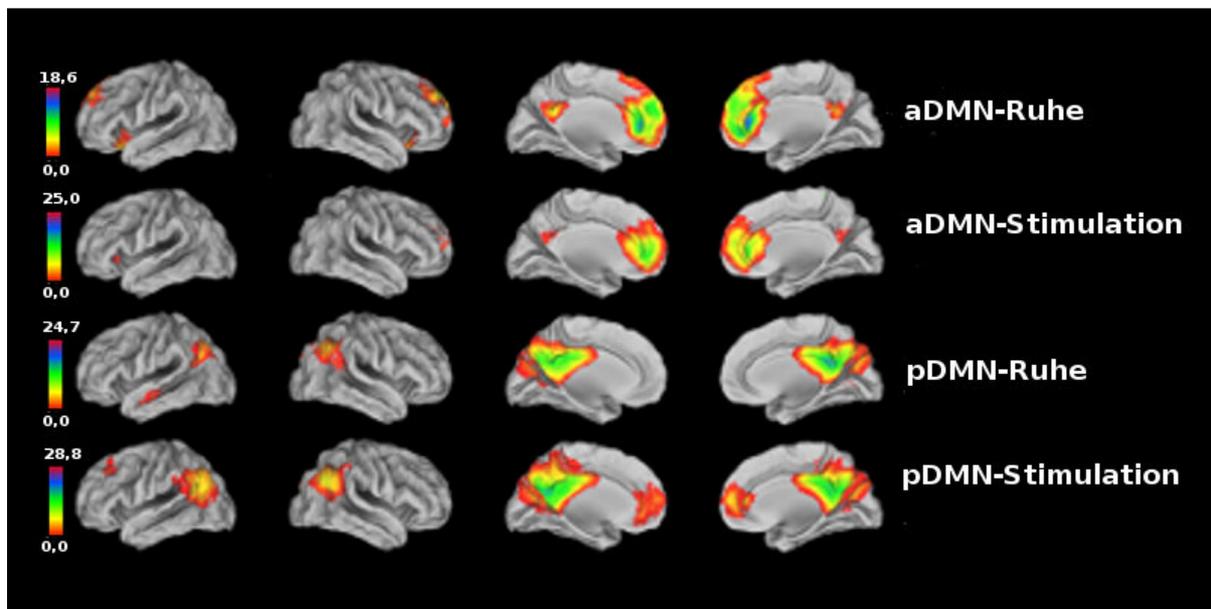


Abbildung 6: Funktionelle Anatomie von aDMN und pDMN während Ruhe und Stimulation (Signifikanzgrenze: $p < 0,001$ korrigiert für False-Discovery-Rate auf der Voxel-Ebene und einer Clustergröße > 50 Voxel; Farbbalken linksseitig repräsentieren T-Werte).

Netzwerk	Region	MNI-Koordinaten	Voxelzahl	T-Wert
aDMN – Ruhe	Linker anteriorer cingulärer Cortex	-2 46 4	6156	18,6
	Linker Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis	-34 18 -20	271	10,6
	Linker posteriorer cingulärer Cortex	-4 -52 28	164	9,4
	Rechte Insula	34 24 -20	164	7,4
aDMN - Stimulation	Linker anteriorer cingulärer Cortex	-6 48 -2	4655	25,0
	Linker Gyrus frontalis superior	-16 52 28	153	7,7
	Linker Gyrus frontalis superior	-16 26 44	71	4,9
	Linker Precuneus	0 -56 30	58	5,9
pDMN – Ruhe	Rechter Precuneus	2 -54 30	6829	24,7
	Linker Gyrus angularis	-42 -60 34	591	11,4
	Rechter Gyrus angularis	52 -58 42	692	9,6
	Linker Gyrus temporalis medius	-52 -12 -18	61	7,4
pDMN - Stimulation	Linker Cuneus	-6 -70 26	8585	28,8
	Rechter Gyrus frontalis medialis	2 50 6	1199	12,0
	Linker Gyrus angularis	-50 -66 38	1969	12,7
	Rechter Gyrus angularis	54 -64 30	1503	12,6
	Linker Gyrus frontalis medius	-26 36 44	149	17,9

Tabelle 1: Räumliche Ausdehnung der Kernregionen von aDMN und pDMN unter Angabe der MNI-Koordinaten des Peak-Voxels (Signifikanzgrenze: $p < 0,001$ korrigiert für False-Discovery-Rate auf der Voxel-Ebene und einer Clustergröße > 50 Voxel).

Ruheparadigma: Das aDMN ist hauptsächlich im mPFC, medOFC, anterioren Cingulum und Precuneus verankert (Abbildung 7, gelbe Farbe). Während des Ruhezustands ist die funktionelle Konnektivität eines Clusters innerhalb des linken medOFC (in den Farben der Skala rechts neben der Projektion, Brodman-Areal 32; MNI-Koordinaten -12 54 -2; T-Wert = 5,24; Clustergröße = 261 Voxel), welches auch den linken pregenualen anterioren cingulären Cortex einschloss, signifikant positiv mit der Schmerzeinschätzung korreliert ($R = 0,79$; $p < 0,05$; Abbildung 7, unterer Teil). Das pDMN umfasst im Wesentlichen den Precuneus und den inferioren parietalen Lobulus. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen funktioneller Konnektivität und subjektiver Schmerzeinschätzung.

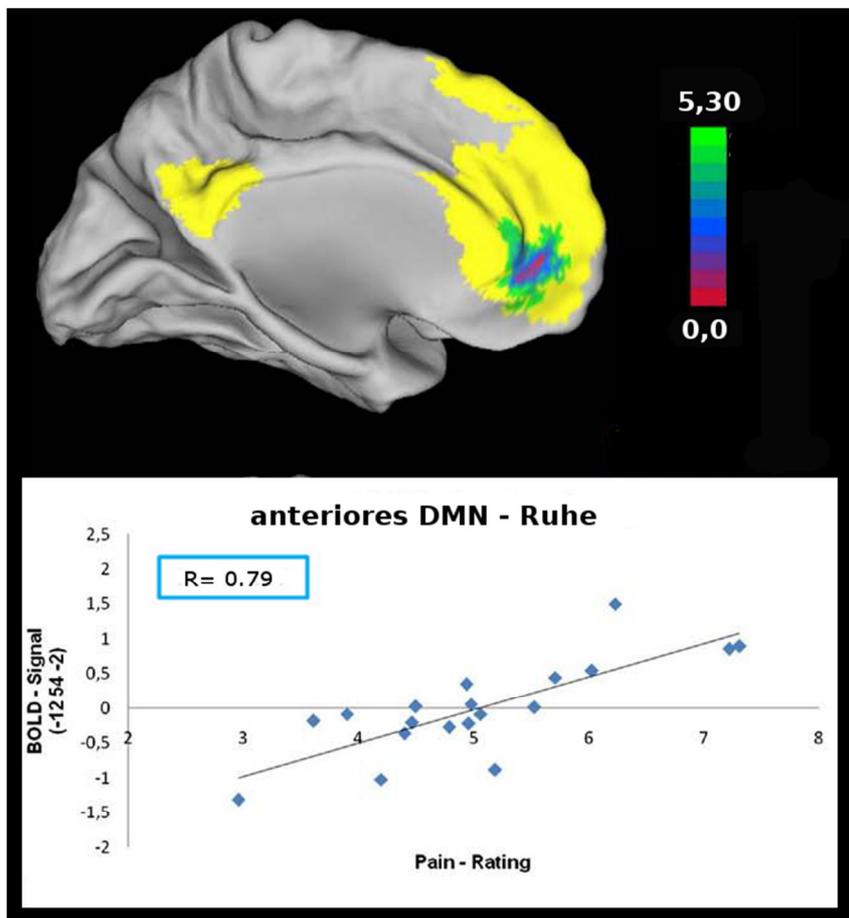


Abbildung 7: Signifikant positive Korrelation zwischen funktioneller Ruhekonnektivität des linken medOFC und subjektiver Schmerzeinschätzung (Farbbalken oben rechts repräsentiert T-Wert).

Empathieparadigma: Das aDMN und das pDMN zeigen eine ähnliche funktionelle Architektur wie im Ruhezustand. Während des Empathieparadigmas lässt sich im pDMN zusätzlich ein kleines Cluster innerhalb des mPFC nachweisen. Sowohl während der Präsentation der Bilder der Bedingung „Schmerz“ als auch während der Präsentation der Bilder der Bedingung „Kein Schmerz“ zeigen beide Netzwerke eine verminderte Aktivierung. Im aDMN ist während der „Kein Schmerz“-Bedingung die Deaktivierung signifikant stärker als während der „Schmerz“-Bedingung. Das pDMN zeigt einen geringeren Aktivitätsabfall während der Präsentation der Bilder der Bedingung „Kein Schmerz“ als während der Präsentation der Bilder der Bedingung „Schmerz“ verglichen mit der „Baseline“-Bedingung. Im pDMN ist der gemessene Aktivitätsunterschied nicht signifikant (Abbildung 8, die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes).

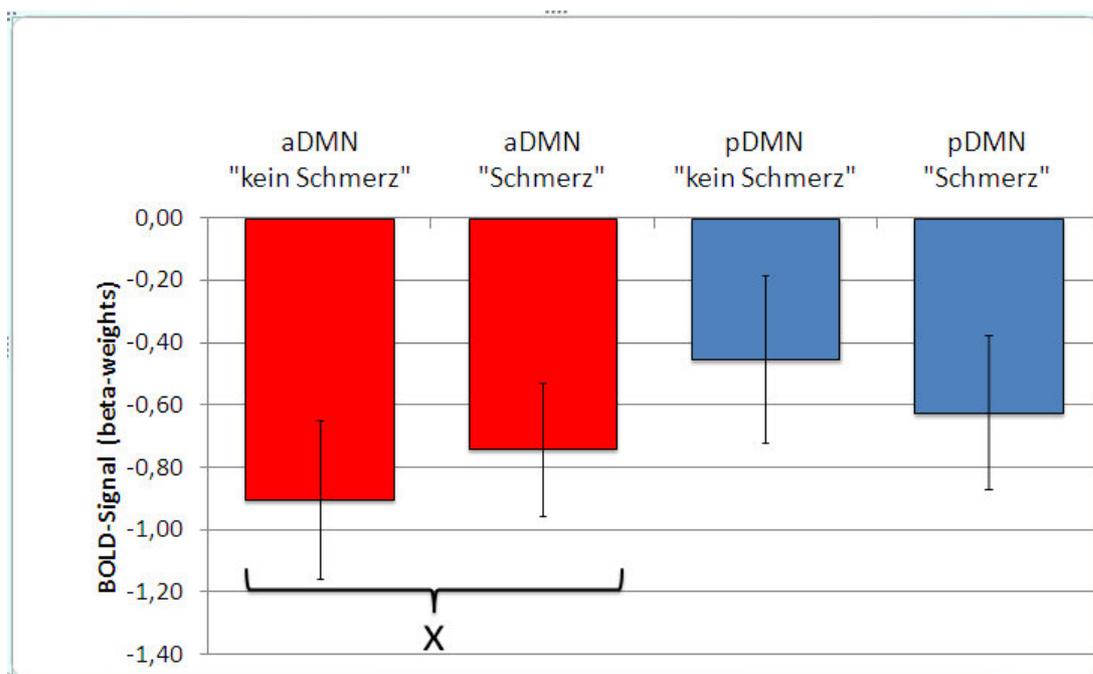


Abbildung 8: Deaktivierung von aDMN und pDMN während des Empathieparadigmas ausgehend von der „Baseline“-Bedingung; Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes; „x“ markiert signifikante Unterschiede;

Im aDMN kann der Unterschied in der Aktivität zwischen beiden Bedingungen auch als ein relativer Aktivitätsanstieg von der „Kein Schmerz“-Bedingung auf die „Schmerz“-Bedingung beschrieben werden. Dieser Aktivitätsanstieg ist mit der subjektiven Schmerzeinschätzung signifikant positiv korreliert ($R = 0,48$; $p < 0,05$) (Abbildung 9).

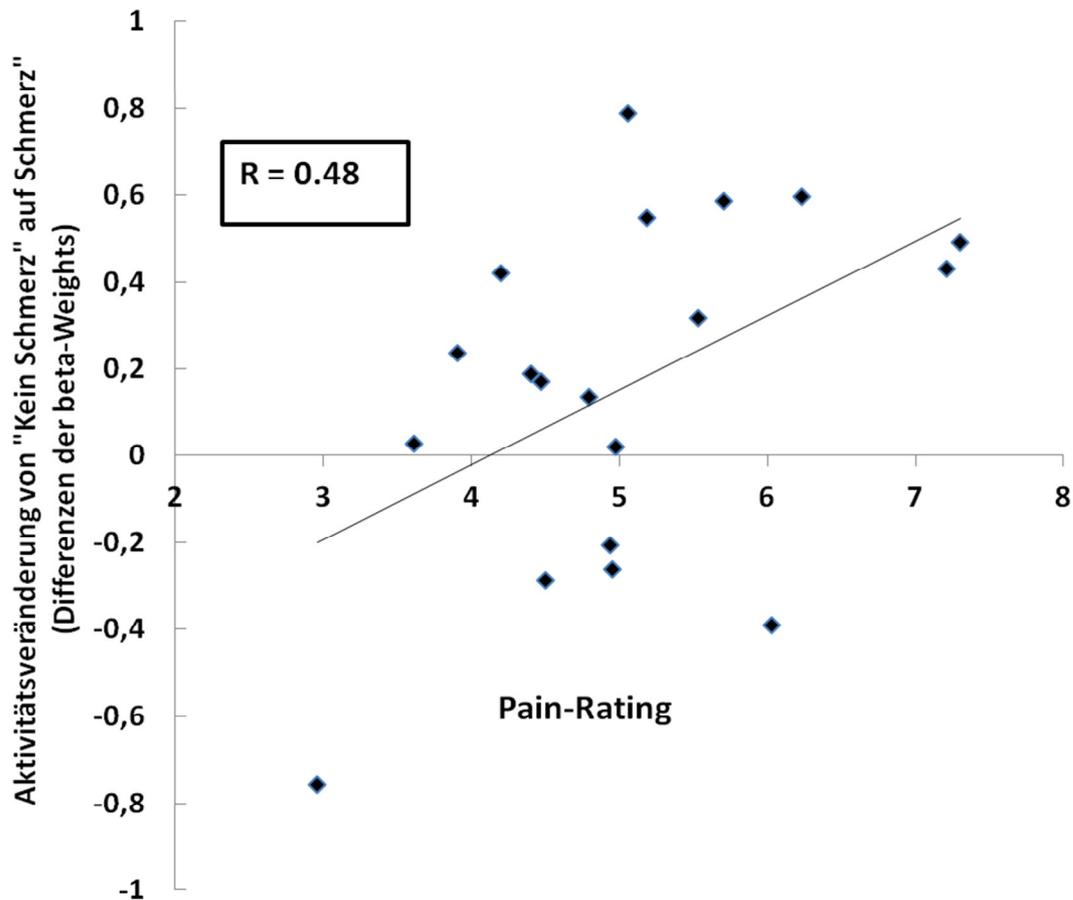


Abbildung 9: Korrelation zwischen relativem Aktivitätsanstieg im aDMN von der „Kein Schmerz“-Bedingung zur „Schmerz“-Bedingung und der subjektiven empathischen Schmerzeinschätzung (Pain-Rating).

7. Diskussion

Unser Wissen über die neuronalen Korrelate von Empathie beruht im Wesentlichen auf Studien, welche die Antwort des Gehirns auf das Leid anderer Menschen maßen. Dieser durch externe Stimulation verursachten Aktivität steht jedoch eine ungefähr dreißigmal höhere intrinsische Hirnaktivität gegenüber (Sokoloff et al., 1955). Sie besteht bereits ohne äußeren Reiz und ist im DMN konzentriert. Ihre Bedeutung für alltägliche soziale Fähigkeiten wie z. B. Empathie ist bislang unerforscht. Die vorliegende Promotionsarbeit setzt hier an. Es wird untersucht, ob bereits der Ruhezustand des DMN prädiktiv für empathische Fähigkeiten ist. Außerdem wird erforscht, ob sich die Aktivität des DMN während Empathie für Schmerz ändert. Zum Einsatz kommen die fMRT als modernes bildgebendes Verfahren, ein etabliertes Empathieparadigma sowie ein neuer datengetriebener Ansatz (ICA) zur Netzwerkanalyse (Jackson et al., 2006, Calhoun et al., 2008). Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Methoden erlaubt die fMRT die Darstellung von Hirnnetzwerken und ihrer funktionellen Konnektivität in vivo und ohne Kontrastmittelgabe mit hoher räumlicher Auflösung.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine Untergliederung des DMN in einen anterior lokalisierten Anteil (aDMN) und ein posterior verankertes Subsystem (pDMN). Das aDMN umfasst im Wesentlichen den mPFC mit Ausdehnung in den anterioren cingulären Cortex und den medOFC sowie den Precuneus. Im pDMN vereinigen sich hauptsächlich laterale temporo-parietale Areale und der Precuneus zu einem Subnetzwerk. Die funktionelle Organisation in zwei Untersysteme steht im Einklang mit der überwiegenden Mehrheit der jüngsten Studien zur DMN-Anatomie (Mantini et al., 2007, Calhoun et al., 2008, Damoiseaux et al., 2008, Andrews-Hanna et al., 2010, Andrews-Hanna, 2012). Allerdings wiesen Allen et al. (2011) in einer Analyse mit über 600 Teilnehmern vier DMN-Anteile - zwei anteriore und zwei posteriore - nach. Wenngleich die genaue Anzahl der Subnetzwerke noch nicht abschließend geklärt ist, deuten alle (und auch unsere) Ergebnisse auf eine anterior-posteriore Untergliederung des DMN hin. Ebenfalls Gegenstand aktueller Forschung ist die

genaue regionale Ausdehnung des DMN. Hirnnetzwerke sind hierarchisch in verschiedenen Modulen mit unterschiedlich starker Einbindung in das betreffende Gesamtnetzwerk organisiert (Bassett et al., 2008, He et al., 2009, Wang et al., 2010, Allen et al., 2011). So auch das DMN. Hier zeigt sich z. B. eine verglichen mit anderen DMN-Regionen schwächere funktionelle Integration des Hippocampus (Andrews-Hanna et al., 2010, Andrews-Hanna, 2012). Dies mag erklären, warum in der vorliegenden Studie keine Einbindung der hippocampalen Formation nachweisbar ist. Andererseits zeigt sich eine Integration der Insula, ein Befund, der bis jetzt noch nicht in der (gesichteten) Literatur beschrieben wurde. Es könnte sein, dass die hier benutzten Auswertemethoden zu diesem Ergebnis geführt haben. Bei datengetriebenen Auswerteverfahren können bestimmte Voxel eine Mischung aus unterschiedlichen Zeitverläufen beinhalten. Unter Umständen kommt es so zu räumlichen Überlappungen zwischen einzelnen Netzwerken (Kim et al., 2009), z. B. zwischen dem DMN und dem insulär-cingulären Netzwerk. Wenngleich die regionale Ausdehnung des DMN noch nicht abschließend geklärt ist, herrscht Einigkeit über seine auch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Kernknotenpunkte - mPFC und Precuneus (Buckner et al., 2008, Broyd et al., 2009, Andrews-Hanna et al., 2010, Allen et al., 2011).

Die ICA bietet als datengetriebener Ansatz zur Analyse von Netzwerken große Vorteile. So sind keine a-priori-Annahmen über Datenstruktur und räumliche Ausdehnung nötig. Außerdem vermag die ICA relativ gut Rauschen aus dem Signal zu entfernen und zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität aus (Zuo et al., 2010). Dies ist erstaunlich, da iterative Verfahren auf mehreren Rechendurchläufen basieren, was sich stochastisch in einer hohen Variabilität von Durchlauf zu Durchlauf äußert. Auch beruht die Zahl der unabhängigen Komponenten auf einer lediglich statistischen Schätzung, welche neurophysiologische Zusammenhänge nicht berücksichtigt (Cole et al., 2010).

Im Gegensatz zu bisherigen Studien zeigt die vorliegende Untersuchung, dass nicht nur extrinsisch motivierte Aktivität, sondern auch bislang unerforschte intrinsische neuronale Faktoren maßgeblich zu Empathie beitragen. Bereits die Ruhekonnektivität des aDMN lässt

Rückschlüsse über die Stärke der empathischen Schmerzwahrnehmung zu. Die funktionelle Konnektivität des linken medOFC im aDMN ist bereits in Ruhe umso höher, je stärker Menschen später den Schmerz ihrer Artgenossen einschätzen. Das Gehirn zeigt dabei eine eher pro-, denn re-aktive Funktionsweise (Bar, 2009). In Ruhe ist der Organismus nicht etwa unbeschäftigt, sondern er erstellt im Geiste ständig Annahmen über die eigene Zukunft, was sich in einer hohen frontalen Hirnaktivität äußert (Ingvar, 1985). So dienen die Regionen des aDMN der Zukunftsplanung basierend auf autobiographischen Erfahrungen und können als ein „memory of the future“ (Ingvar, 1985) angesehen werden (Binder et al., 1999, Svoboda et al., 2006, Addis et al., 2007, Schacter et al., 2007, Spreng et al., 2009, Spreng und Grady, 2010, Alexander und Brown, 2011, Forster und Brown, 2011). Der Zukunftsplanung liegt die Erzeugung von mentalen Bilder - also von Vorstellungen über sich selbst in verschiedenen Situationen – zugrunde (Buckner und Carroll, 2007). Empathie basiert auf der Fähigkeit zur geistigen Erzeugung von Situationen, Körperzuständen und Emotionen (Gaesser, 2012). Ein Beobachter muss sich das Leid eines anderen Menschen erst vor-stellen, um es später in sich nach-fühlen und nach-vollziehen können. Je stärker die emotionale Vorstellungskraft, umso intensiver das subjektive Schmerzerleben. Eventuell reflektiert eine höhere funktionelle Ruhekonnektivität innerhalb des aDMN eine besonders plastische Imaginationskraft, welche sich wiederum in einer stärkeren Wahrnehmung des Leides anderer Menschen äußert.

Für die Erzeugung von emotionalen Vorstellungen scheint besonders der medOFC eine besondere Rolle zu spielen. Lamm et al. (2007) konnten hier Aktivierungen nachweisen, wenn der Betrachter sich einbildet, dass eine leidende Person anästhesiert ist (Kringelbach, 2005). Ochsner et al. (2002) zeigten, dass das Gehirn emotionale negativ besetzte Situationen mittels des medOFC gedanklich in neutrale Situationen umdeuten kann. Auch bei der Modulation der Erfahrung von Schmerz am eigenen Leib spielt der medOFC eine wichtige Rolle. Wird beispielsweise angenommen, dass es immer noch schlimmer kommen könne und der aktuelle Schmerz die „bessere Wahl“ darstelle, so kann es sogar sein, dass die Schmerzerfahrung als angenehm bewertet wird. Daraus folgt eine stärkere medOFC-

Aktivierung während der Schmerzerfahrung (Leknes et al., 2012). Cunningham et al. (2004) wiesen nach, dass die medOFC-Aktivität steigt, wenn Menschen Worte, die Gefühle auslösen, emotional besonders intensiv empfinden, sie sich also ihre Bedeutung sehr eindrücklich vorstellen (z. B. Begriffe wie „Mord“, „Freude“, „Abtreibung“ und „Wohlstand“). An einem intensiven „inneren Bild“, wie es bei Empathie für Schmerz entsteht, ist - in der Vorstellung - mehr als eine Sinnesmodalität beteiligt. Interessanterweise erhält gerade der medOFC viele Informationszuflüsse aus unterschiedlichsten Bereichen sinnlicher Wahrnehmung (Kringelbach, 2005). Geruch, Geschmack sowie visuelle und viszerale Wahrnehmung werden hier integriert (Price, 1999, Rolls, 2004). Dazu kommen Verbindungen zu diversen Regionen der emotionalen und kognitiven Verarbeitung, z. B. mit der Insel, der Amygdala, dem perirhinalen Cortex, dem Hippocampus, dem anterioren Cingulum und dem ventralen mPFC (Price, 1999, Rilling et al., 2002, Rempel-Clower, 2007, Volkow et al., 2011). Daher liegt es nahe, dass der medOFC bei der Koppelung von sinnlicher Erfahrung und emotionaler Bedeutung eine wichtige Rolle spielt. Nimmt der Organismus z. B. einen visuellen Reiz wahr, so werden zunächst die elementaren Informationen – wie z. B. die Farbe - extrahiert. Dieses Extrakt wird von visuellen Hirnarealen direkt an den mPFC und den medOFC weitergeleitet. Hier wird die Information daraufhin untersucht, welchen bekannten Objekten sie am ehesten analog ist. Dann wird die Information im retrosplenialen Cortex, Parahippocampus und zum Teil im mPFC weiterverarbeitet, indem sie mit Repräsentationen aus dem Gedächtnis verbunden wird. Über assoziatives Denken kommt es zur Erstellung von bestimmten emotionalen Annahmen und Vorstellungen über den Umweltreiz. Der medOFC repräsentiert dabei einen wichtigen Knotenpunkt in diesem assoziativen Netzwerk. Ohne den medOFC wäre „Sehen mit Gefühl“ nicht möglich (Torralba, 2003, Bar, 2004, Bar et al., 2006, Bar, 2009), da er assoziatives Denken und emotionale Bedeutung integriert (Shenhav et al., 2013). Auch viszerosensorische Afferenzen des medOFC sind für gefühlsmäßige Erfahrungen bedeutsam, wobei Informationen über die momentane Verfassung der Physis mit Emotionen

und Kognitionen verknüpft werden (Bechara et al., 2000, Bechara et al., 2005). Verschiedene Lebenslagen des Organismus sind mit bestimmten Körperzuständen assoziiert, welche die Grundlage für Emotionen darstellen ("somatic marker hypothesis", Damasio, 1996). Werden emotionale Erfahrungen aus der Vergangenheit wieder abgerufen, so kommt es auch zu einer Encodierung zentral gespeicherter Körperzustände. Aus den genannten Befunden geht hervor, dass der medOFC einen heteromodalen Assoziationscortex darstellt. Ein höherer Informationsfluss in diesem Areal in Ruhe deutet daraufhin, dass sich z. B. an visuellen Wahrnehmungen oder an bestimmten Körperzuständen mehr emotionale Gedanken entzünden. Eventuell zeigt sich dies in einer höheren empathischen Schmerzeinschätzung.

Neben der emotionalen Imaginationskraft an sich sowie der Verbindung von gefühlsmäßigen Vorstellungen mit visuellen Eindrücken ist ein weiterer Faktor für Empathie bedeutsam – selbstorientiertes Denken. Der Betrachter stellt eine Beziehung zwischen dem Sinnesreiz, der Vorstellung des Schmerzes und sich selbst her, um ihn in sich nachvollziehen zu können. Das vorgestellte Leid wird also mit seiner eigenen Person verknüpft. Selbstorientiertes Denken spielt sich im aDMN ab (Gusnard und Raichle, 2001, D'Argembeau et al., 2005, Northoff et al., 2006, Buckner und Carroll, 2007, Schneider et al., 2008). Hierbei ist auch der medOFC beteiligt (Schneider et al., 2008, Tanaka et al., 2008, Moran et al., 2009, Jenkins und Mitchell, 2011, Di Simplicio et al., 2012). So geht ein erhöhtes Selbstwertgefühl mit einer verstärkten Aktivierung des mPFC mit Ausdehnung in den medOFC einher (Somerville et al., 2010). Benoit et al. (2010) führten eine fMRT-Untersuchung durch, bei der die Teilnehmer sich selbst und ihre Freunde hinsichtlich ihrer Charakterzüge beschreiben sollten. Dabei konnte gezeigt werden, dass die medOFC-Aktivität mit dem Abruf von Informationen aus dem Gedächtnis verknüpft ist, welche Individuen charakterisieren. Ein Schaden des mPFC mit Ausdehnung in den medOFC führt hingegen zu einer Unfähigkeit sich selbst zu beschreiben (Philippi et al., 2012). Der Selbstbezug scheint sich hauptsächlich linkshemisphärisch abzuspielen (Turk et al., 2002).

Dies könnte erklären, warum sich in der vorliegenden Arbeit eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität im linken medOFC fand.

Aktivierungen in kortikalen Mittellinienstrukturen sind aus Bildgebungsstudien zur sozialen Wahrnehmung bekannt. Die Fähigkeit zu Empathie ist mit der Stärke der Aktivierung des ventralen mPFC und Precuneus korreliert (Schulte-Ruther et al., 2011). Außerdem geht ein Schaden des rechten ventralen mPFC mit einer geringeren Fähigkeit zu Empathie einher (Shamay-Tsoory et al., 2003, Shamay-Tsoory et al., 2004, Shamay-Tsoory et al., 2005). Der mPFC ist maßgeblich in die Einnahme von fremden Perspektiven involviert und an der Modulation der empathischen Antwort beteiligt (Amodio und Frith, 2006, Cheng et al., 2007, Decety et al., 2010). Besonders der medOFC ist eine wichtige Struktur für soziale Wahrnehmung. In einer Übersichtsarbeit zu sozialem Verständnis von Carrington et al. (2009) wiesen 93% der inkludierten Studien eine Aktivierung des orbitofrontalen Cortex auf. Je mehr positive Emotionen wie subjektives Wohlbefinden, soziale Kompetenz und soziale Nähe ein Mensch empfindet, desto stärker ist die Ruheaktivität des medOFC innerhalb des DMN (Volkow et al., 2011). Auch die Bereitschaft zur Kooperation mit anderen Menschen geht mit erhöhter medOFC-Aktivierung einher (Rilling et al., 2002, Decety et al., 2004). Werden pro-soziale und egoistische Motivationen gegeneinander abgewogen, so ist der medOFC aktiv (Moll et al., 2006). Personen, die bereit sind eigene Vorteile zugunsten der Gruppe zu opfern, zeigen eine erhöhte Aktivierung während altruistischen Verhaltens (Dawes et al., 2012). Lewis et al. (2011) konnte nachweisen, dass die Größe des medOFC mit der Größe des sozialen Netzwerks eines Menschen gemessen an der Zahl seiner privaten Sozialkontakte korreliert ist. Auch die Fähigkeit, Intentionen und Gedanken andere Menschen zu verstehen, ist mit dem medOFC verknüpft (siehe auch Powell et al., 2010, Powell et al., 2012). Es verwundert daher nicht, dass der medOFC bei Empathie für Schmerz eine wichtige Rolle spielt (Hynes et al., 2006, Lenzi et al., 2012). Die Aktivierungsstärke kann durch gezieltes Training empathischer Fähigkeiten sogar gesteigert werden (Klimecki et al., 2012). Dazu passt, dass Läsionen des medOFC und mPFC häufig mit einer

Verschlechterung des Sozialverhaltens sowie einer verminderten Fähigkeit zu Empathie einhergehen. Die Bedürfnisse anderer Menschen werden weniger wahrgenommen, das Verhalten ist weniger kooperativ und die Fähigkeit zur Aufnahme von Beziehungen eingeschränkt (Hornak et al., 1996, Hornak et al., 2003, Hornak et al., 2004). Ein klassisches Beispiel für Folgen einer medOFC-Schädigung ist der historische Fall des Eisenbahnarbeiters Phineas Gage aus dem Jahr 1848. Bei einer Explosion erlitt er eine Zerstörung großer Teile seines Stirnhirns inklusive des medOFC, als er von einer Eisenstange gepfählt wurde. Gage überlebte, fiel jedoch durch eine deutliche Veränderung seiner Persönlichkeit auf. Galt sein Verhalten vor dem Unfall als zuverlässig und sozial adäquat, so zeigte er nach dem Ereignis unkontrollierte Emotionen und Triebhaftigkeit bis hin zu dissozialen Verhaltensweisen (Damasio et al., 1994, Harlow, 1999). Auch Patienten, die an einer dissozialen Persönlichkeitsstörung leiden, zeigen derartige Symptome, was mit einer verminderten Aktivierung des medOFC während sozialer Interaktion und emotionaler Wahrnehmung einhergeht (Blair, 2004, Crowe und Blair, 2008, Blair, 2010). Auch bei frontotemporalen Demenzen zeigen sich mit medOFC-Atrophie verbundene Einschränkungen sozialer Kompetenzen (Bertoux et al., 2012). Bestehen bereits frühkindliche Schäden, so fehlt den betroffenen Patienten das Wissen um soziale und moralische Konventionen völlig (Anderson et al., 1999, Dolan, 1999). Zusammengefasst legen die genannten Befunde den Schluss nahe, dass eine höhere funktionelle Ruhekonnektivität des aDMN im Allgemeinen und des medOFC im Speziellen eine stärkere Tendenz zu Mitgefühl und pro-sozialem Verhalten darstellt.

Neben der positiven Korrelation zwischen Schmerzeinschätzung und Ruhekonnektivität ist auch eine Modulation der Aktivierung des aDMN während Empathie für Schmerz nachweisbar. Verglichen mit dem Ruhezustand weisen das aDMN und das pDMN eine Deaktivierung auf. Dieser Befund ist ein weiterer Beleg für die bereits aus früheren Studien bekannte DMN-Deaktivierung während weltorientierter Aufmerksamkeit (Raichle et al., 2001, Greicius et al., 2003, Fox et al., 2005, Mayer et al., 2010). Allerdings zeigt sich in der

vorliegenden Arbeit eine signifikant geringere Deaktivierung des aDMN während Empathie verglichen mit der Wahrnehmung neutraler Situationen. Dieser Befund kann auch als relativer Aktivierungsanstieg von der „Kein Schmerz“-Bedingung auf die „Schmerz“-Bedingung beschrieben werden. Stärke des Aktivierungsanstiegs und subjektive Schmerzeinschätzung sind hierbei positiv korreliert. Die Veränderungen der aDMN-Aktivität während sozialer Interaktion sind also mittels eines Verhaltensmaßes - der subjektiven Schmerzeinschätzung - quantifizierbar. Das aDMN dient der Ausbildung emotionaler Vorstellungen, selbstorientiertem Denken, Mitgefühl und prosozialem Verhalten. Auch während Empathie laufen diese Prozesse ab, was sich eventuell in einer erhöhten aDMN-Aktivität während der Einfühlung in andere Menschen äußert. In diese Richtung weisen auch die Ergebnisse von Sheline et al. (2009). Sie zeigten, dass die Präsentation von Bildern, die der Betrachter mit negativen Emotionen assoziiert, ebenfalls zu einem relativen Aktivierungsanstieg im mPFC im aDMN verglichen mit der neutralen Kontrollbedingung führt. Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Beitrag des pDMN zu Empathie für Schmerz. Dieser Befund ist zunächst überraschend, da auch laterale parietale Anteile für soziales Verständnis und Empathie für Schmerz bedeutsam sind (Spreng et al., 2009, Decety, 2010, Spreng und Grady, 2010, Decety, 2011, Lamm et al., 2011). Allerdings scheinen besonders frontocorticale Mittellinienstrukturen in die emotionale Verarbeitung involviert zu sein, hingegen dienen posterioren Anteile eher kognitiven Prozessen (Saxe, 2006, Shamay-Tsoory und Aharon-Peretz, 2007). Die hier beschriebene Untergliederung in aDMN und pDMN trägt damit auch zu einem besseren Verständnis der funktionellen Differenzierung innerhalb des DMN bei.

Eine Beteiligung von kortikalen Mittellinienstrukturen an Empathie ist bereits vielfach beschrieben worden. Bis jetzt wurde jedoch kaum ein direkter experimenteller Bezug zwischen den gefundenen Aktivierungsmustern und dem DMN i. S. des Ruhenetzwerkgedankens hergestellt (als Ausnahme siehe Spreng und Grady, 2010). Es könnte daher sein, dass die in der Literatur häufig dargestellten und vielfach zitierten

Aktivierungen im mPFC und Precuneus eigentlich Aktivierungsveränderungen des aDMN beschreiben. Vielleicht sollten die neuronalen Antworten in mPFC und Precuneus weniger als eigenständige Phänomene, sondern eher als Modulation der intrinsischen Hirnaktivität gesehen werden.

Sowohl das prädiktive Muster der aDMN-Ruheaktivität als auch die Veränderungen der DMN-Aktivierung während Empathie zeigen eine zweifache Bedeutung des aDMN für Empathie für Schmerz. Einerseits ist das aDMN zeitlich pro-aktiv – d. h. seine funktionelle Ruhearchitektur beeinflusst die spätere empathische Schmerzwahrnehmung. Andererseits ist das DMN auch re-aktiv, d. h. sein Aktivierungsmuster verändert sich während der empathischen Wahrnehmung von Schmerz. Es ist eine wichtige Aufgabe für zukünftige Untersuchungen, diese enge Verbindung zwischen DMN-Aktivität und sozialem Verhalten weiter zu erforschen und auf andere Verhaltensmuster auszudehnen. Der vorliegende Befund darf außerdem nicht zum falschen Schluss verleiten, dass die Ruhekonnektivität des DMN nicht veränderbar sei. Viele Studien zur DMN-Architektur und zum medOFC zeigen deutlich, dass dieses System einer deutlichen neuronalen Plastizität unterliegt und durch gezieltes Training verändert werden kann (siehe u. a. Voss et al., 2010, Berkovich-Ohana et al., 2012, Klimecki et al., 2012, Wang et al., 2012).

Aus technischen Gründen war die Aufzeichnung vegetativer Parameter wie Atmung, Pulsschlag und elektrodermale Widerstand nicht möglich. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass Gruppenunterschiede in Atem- und Herzfrequenz die Ergebnisse beeinflusst haben. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Trainingssitzung vor dem fMRT-Experiment die individuellen Bildgebungsergebnisse beeinflusst hat. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da jedem Teilnehmer die gleichen Stimuli gezeigt wurden. Ebenso wurde die individuelle Schmerzschwelle der Probanden nicht erhoben. Eine weitere Limitation ist in der Untersuchungsmethode selbst begründet. Die fMRT misst ein Epiphänomen, den „blood-oxygen-level-dependent-effect“, von dem auf neuronale Aktivität rückgeschlossen wird. Es ist Gegenstand aktueller Forschung, inwiefern

neben neuronaler Aktivierung auch andere zerebrale Prozesse - z. B. die aktivierungsunabhängige Konzentrationsänderung von schnellen Neurotransmittern wie Glutamat - die Ausprägung dieses Epiphänomens beeinflussen (Attwell und Iadecola, 2002, Logothetis, 2008).

8. Zusammenfassung

Durch Umweltreize ausgelöste - extrinsisch motivierte - Hirnaktivität ist bei Empathie für Schmerz relativ gut untersucht, die Rolle der ungefähr dreißigmal höheren intrinsischen Hirnaktivität blieb bis jetzt jedoch unerforscht. Sie besteht bereits ohne Außenreize im Ruhezustand und ist im sog. Default Mode Netzwerk (DMN) besonders hoch. Der Einfluss der „dark energy“ (Zhang und Raichle, 2010) könnte bedeutend sein. Die vorliegende Promotionsarbeit beleuchtet, inwiefern die Ruheaktivität des DMN Rückschlüsse über empathische Fähigkeiten erlaubt. Außerdem wird erforscht, ob sich seine Aktivität während Empathie für Schmerz verändert.

Neunzehn gesunde Kontrollpersonen unterzogen sich einer fMRT-Ruhemessung, worauf ein fMRT-Empathie-Paradigma folgte. Letzteres bestand aus visuellen Stimuli, die menschliche Gliedmaßen in schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Situationen zeigten. Die Teilnehmer wurden aufgefordert, sich in die dargestellte Situation hineinzusetzen und den Schmerz auf sich zu beziehen. Nach der Messung wurden die Stimuli nochmals gezeigt und die Probanden um eine Einschätzung der subjektiven Schmerzintensität gebeten. Mittels Independent Component Analysis (ICA) wurden das anteriore und posteriore DMN (aDMN, pDMN) isoliert.

Die funktionelle Konnektivität des linken medialen orbitofrontalen Cortex (medOFC) im aDMN während der MRT-Ruhemessung ist positiv mit der Schmerzeinschätzung nach dem Scan korreliert. Außerdem zeigt sich im fMRT-Empathie-Paradigma ein relativer Aktivierungsanstieg des aDMN von der „Kein Schmerz“-Bedingung zur „Schmerz“-Bedingung, welcher mit der subjektiven Schmerzeinschätzung korreliert ist.

Diese Befunde demonstrieren die Wichtigkeit der intrinsischen Hirnaktivität für Empathie für Schmerz. Dabei ist die DMN-Ruheaktivität möglicherweise prädiktiv für empathische Fähigkeiten. Die Resultate stützen das Modell einer pro-aktiven Funktionsweise des Gehirns im Umgang mit Umweltreizen. Außerdem weisen sie auf eine bedeutende Rolle des DMN während Empathie für Schmerz hin.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Probandinnen und Probanden für die aufgewandte Zeit und Geduld bedanken. Mein Dank gilt außerdem besonders Herrn Prof. Dr. med. Claus Zimmer (Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München), Herrn Prof. Dr. med. Peter Henningsen (Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München) und Herrn Prof. Dr. med. Harald Gündel (Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm). Hier verbanden sich exzellente akademische Betreuung mit großem Freiraum für eigene Initiativen und wissenschaftliche Ideen. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Michael Noll-Hussong (Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm). Die niemals humorlosen gemeinsamen Stunden an diversen Artikeln werden mir unvergessen bleiben. Ich danke außerdem Frau Dr. rer. nat. Afra Wohlschläger (Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München), Herrn Dipl. math. Dr. med. Christian Sorg (Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; Klinik für Psychiatrie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München) und Herrn Dr. Dr. med. Valentin Riedl (Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; Nuklearmedizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München). Zuletzt und besonders danke ich meinem Kollegen Herrn Martin Mailänder für so manch interessantes Gespräch, die gegenseitige Unterstützung und eine Vision für die Zukunft. Das Projekt wurde von der universitären Forschungsförderung (Komitee für klinische Forschung, KKF) gefördert.

10. Literaturverzeichnis

- Addis DR, Wong AT, Schacter DL (2007) Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia* 45: 1363-1377.
- Akitsuki Y, Decety J (2009) Social context and perceived agency affects empathy for pain: an event-related fMRI investigation. *Neuroimage* 47: 722-734.
- Alexander WH, Brown JW (2011) Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nat Neurosci* 14: 1338-1344.
- Allen EA, Erhardt EB, Damaraju E, Gruner W, Segall JM, Silva RF, Havlicek M, Rachakonda S, Fries J, Kalyanam R, Michael AM, Caprihan A, Turner JA, Eichele T, Adelsheim S, Bryan AD, Bustillo J, Clark VP, Feldstein Ewing SW, Filbey F, Ford CC, Hutchison K, Jung RE, Kiehl KA, Kodituwakku P, Komesu YM, Mayer AR, Pearlson GD, Phillips JP, Sadek JR, Stevens M, Teuscher U, Thoma RJ, Calhoun VD (2011) A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst Neurosci* 5: 2.
- Amodio DM, Frith CD (2006) Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7: 268-277.
- Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR (1999) Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2: 1032-1037.
- Andrews-Hanna JR (2012) The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist* 18: 251-270.
- Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL (2010) Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 65: 550-562.
- Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL (2007) Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 56: 924-935.

- APA (1994) Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Attwell D, Iadecola C (2002) The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci* 25: 521-625.
- Azevedo RT, Macaluso E, Avenanti A, Santangelo V, Cazzato V, Aglioti SM (2012) Their pain is not our pain: Brain and autonomic correlates of empathic resonance with the pain of same and different race individuals. *Hum Brain Mapp*: Elektronische Publikation vor Druck.
- Baird AD, Scheffer IE, Wilson SJ (2011) Mirror neuron system involvement in empathy: a critical look at the evidence. *Soc Neurosci* 6: 327-335.
- Bar M (2004) Visual objects in context. *Nat Rev Neurosci* 5: 617-629.
- Bar M (2009) The proactive brain: memory for predictions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364: 1235-1243.
- Bar M, Kassam KS, Ghuman AS, Boshyan J, Schmid AM, Dale AM, Hamalainen MS, Marinkovic K, Schacter DL, Rosen BR, Halgren E (2006) Top-down facilitation of visual recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 449-454.
- Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2008) Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci* 28: 9239-9248.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000) Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10: 295-307.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR (2005) The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends Cogn Sci* 9: 159-162; discussion 162-154.
- Benoit RG, Gilbert SJ, Volle E, Burgess PW (2010) When I think about me and simulate you: medial rostral prefrontal cortex and self-referential processes. *Neuroimage* 50: 1340-1349.

- Berger H (1931) Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Dritte Mitteilung. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 94: 16-60.
- Berkovich-Ohana A, Glicksohn J, Goldstein A (2012) Mindfulness-induced changes in gamma band activity - implications for the default mode network, self-reference and attention. Clin Neurophysiol 123: 700-710.
- Bernhardt BC, Singer T (2012) The neural basis of empathy. Annu Rev Neurosci 35: 1-23.
- Bertoux M, Volle E, Funkiewiez A, de Souza LC, Leclercq D, Dubois B (2012) Social Cognition and Emotional Assessment (SEA) is a marker of medial and orbital frontal functions: a voxel-based morphometry study in behavioral variant of frontotemporal degeneration. J Int Neuropsychol Soc 18: 972-985.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW (1999) Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. J Cogn Neurosci 11: 80-95.
- Bingel U, Lorenz J, Glauche V, Knab R, Glascher J, Weiller C, Buchel C (2004) Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. Neuroimage 23: 224-232.
- Bird G, Silani G, Brindley R, White S, Frith U, Singer T (2010) Empathic brain responses in insula are modulated by levels of alexithymia but not autism. Brain 133: 1515-1525.
- Blair RJ (2004) The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. Brain Cogn 55: 198-208.
- Blair RJ (2010) Neuroimaging of psychopathy and antisocial behavior: a targeted review. Curr Psychiatry Rep 12: 76-82.
- Botvinick M, Jha AP, Bylsma LM, Fabian SA, Solomon PE, Prkachin KM (2005) Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. Neuroimage 25: 312-319.
- Brooks J, Tracey I (2005) From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. J Anat 207: 19-33.

- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ (2009) Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 33: 279-296.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124: 1-38.
- Buckner RL, Carroll DC (2007) Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci* 11: 49-57.
- Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ (2001) A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14: 140-151.
- Calhoun VD, Kiehl KA, Pearlson GD (2008) Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp* 29: 828-838.
- Carrington SJ, Bailey AJ (2009) Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 30: 2313-2335.
- Cauda F, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A (2011) Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage* 55: 8-23.
- Cheng Y, Lin CP, Liu HL, Hsu YY, Lim KE, Hung D, Decety J (2007) Expertise modulates the perception of pain in others. *Curr Biol* 17: 1708-1713.
- Cheng Y, Yang CY, Lin CP, Lee PL, Decety J (2008) The perception of pain in others suppresses somatosensory oscillations: a magnetoencephalography study. *Neuroimage* 40: 1833-1840.
- Cole DM, Smith SM, Beckmann CF (2010) Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Front Syst Neurosci* 4: 8.
- Craig AD (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3: 655-666.
- Craig AD (2003) Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 13: 500-505.

- Craig AD (2004) Human feelings: why are some more aware than others? *Trends Cogn Sci* 8: 239-241.
- Crowe SL, Blair RJ (2008) The development of antisocial behavior: what can we learn from functional neuroimaging studies? *Dev Psychopathol* 20: 1145-1159.
- Cunningham WA, Raye CL, Johnson MK (2004) Implicit and explicit evaluation: fMRI correlates of valence, emotional intensity, and control in the processing of attitudes. *J Cogn Neurosci* 16: 1717-1729.
- D'Argembeau A, Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, Salmon E (2005) Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 25: 616-624.
- Damasio AR (1996) The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1413-1420.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994) The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264: 1102-1105.
- Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Rombouts SA (2008) Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex* 18: 1856-1864.
- Dawes CT, Loewen PJ, Schreiber D, Simmons AN, Flagan T, McElreath R, Bokemper SE, Fowler JH, Paulus MP (2012) Neural basis of egalitarian behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 6479-6483.
- Decety J (2010) The Neurodevelopment of Empathy in Humans. *Dev Neurosci* 32: 257-267.
- Decety J (2011) The neuroevolution of empathy. *Ann N Y Acad Sci* 1231: 35-45.
- Decety J, Jackson PL (2004) The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3: 71-100.
- Decety J, Jackson PL, Sommerville JA, Chaminade T, Meltzoff AN (2004) The neural bases of cooperation and competition: an fMRI investigation. *Neuroimage* 23: 744-751.

- Decety J, Lamm C (2007) The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist* 13: 580-593.
- Decety J, Michalska KJ, Akitsuki Y, Lahey BB (2009) Atypical empathic responses in adolescents with aggressive conduct disorder: a functional MRI investigation. *Biol Psychol* 80: 203-211.
- Decety J, Yang CY, Cheng Y (2010) Physicians down-regulate their pain empathy response: an event-related brain potential study. *Neuroimage* 50: 1676-1682.
- Di Simplicio M, Norbury R, Harmer CJ (2012) Short-term antidepressant administration reduces negative self-referential processing in the medial prefrontal cortex in subjects at risk for depression. *Mol Psychiatry* 17: 503-510.
- Dolan RJ (1999) On the neurology of morals. *Nat Neurosci* 2: 927-929.
- Engen HG, Singer T (2012) Empathy circuits. *Curr Opin Neurobiol*.
- Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, Barch DM, Raichle ME, Petersen SE, Schlaggar BL (2008) The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 4028-4032.
- Fan Y, Duncan NW, de Greck M, Northoff G (2011) Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 903-911.
- Forster SE, Brown JW (2011) Medial prefrontal cortex predicts and evaluates the timing of action outcomes. *Neuroimage* 55: 253-265.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 9673-9678.
- Fransson P, Skiold B, Engstrom M, Hallberg B, Mosskin M, Aden U, Lagercrantz H, Blennow M (2009) Spontaneous brain activity in the newborn brain during natural sleep--an fMRI study in infants born at full term. *Pediatr Res* 66: 301-305.

- Fransson P, Skiold B, Horsch S, Nordell A, Blennow M, Lagercrantz H, Aden U (2007) Resting-state networks in the infant brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 15531-15536.
- Gaesser B (2012) Constructing memory, imagination, and empathy: a cognitive neuroscience perspective. *Front Psychol* 3: 576.
- Gallese V (2003) The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology* 36: 171-180.
- Gao W, Zhu H, Giovanello KS, Smith JK, Shen D, Gilmore JH, Lin W (2009) Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 6790-6795.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 253-258.
- Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF (2009) Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 19: 72-78.
- Gusnard DA, Raichle ME (2001) Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2: 685-694.
- Haider B, Duque A, Hasenstaub AR, McCormick DA (2006) Neocortical network activity in vivo is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *J Neurosci* 26: 4535-4545.
- Harlow JM (1999) Passage of an iron rod through the head. 1848. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11: 281-283.
- He Y, Wang J, Wang L, Chen ZJ, Yan C, Yang H, Tang H, Zhu C, Gong Q, Zang Y, Evans AC (2009) Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One* 4: e5226.

- Hein G, Silani G, Preuschoff K, Batson CD, Singer T (2010) Neural responses to ingroup and outgroup members' suffering predict individual differences in costly helping. *Neuron* 68: 149-160.
- Hoffman HG, Richards TL, Coda B, Bills AR, Blough D, Richards AL, Sharar SR (2004) Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evidence from fMRI. *Neuroreport* 15: 1245-1248.
- Hommel B, Musseler J, Aschersleben G, Prinz W (2001) The Theory of Event Coding (TEC): a framework for perception and action planning. *Behav Brain Sci* 24: 849-878; discussion 878-937.
- Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O'Doherty J, Bullock PR, Polkey CE (2003) Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain* 126: 1691-1712.
- Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, Polkey CE (2004) Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci* 16: 463-478.
- Hornak J, Rolls ET, Wade D (1996) Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 34: 247-261.
- Hynes CA, Baird AA, Grafton ST (2006) Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 44: 374-383.
- Ingvar DH (1985) "Memory of the future": an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum Neurobiol* 4: 127-136.
- Jackson PL, Brunet E, Meltzoff AN, Decety J (2006) Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia* 44: 752-761.
- Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J (2005) How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage* 24: 771-779.

- Jenkins AC, Mitchell JP (2011) Medial prefrontal cortex subserves diverse forms of self-reflection. *Soc Neurosci* 6: 211-218.
- Jones AK, Kulkarni B, Derbyshire SW (2003) Pain mechanisms and their disorders. *Br Med Bull* 65: 83-93.
- Kim DI, Manoach DS, Mathalon DH, Turner JA, Mannell M, Brown GG, Ford JM, Gollub RL, White T, Wible C, Belger A, Bockholt HJ, Clark VP, Lauriello J, O'Leary D, Mueller BA, Lim KO, Andreasen N, Potkin SG, Calhoun VD (2009) Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp* 30: 3795-3811.
- Klimecki OM, Leiberg S, Lamm C, Singer T (2012) Functional Neural Plasticity and Associated Changes in Positive Affect After Compassion Training. *Cereb Cortex*.
- Körner J (1998) Einfühlung: Über Empathie. *Forum der Psychoanalyse* 14: 1-17.
- Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC (2005) The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 12950-12955.
- Kringelbach ML (2005) The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6: 691-702.
- Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB (2010) A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 214: 519-534.
- Lamm C, Batson CD, Decety J (2007) The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *J Cogn Neurosci* 19: 42-58.
- Lamm C, Decety J, Singer T (2011) Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 54: 2492-2502.
- Leknes S, Berna C, Lee MC, Snyder GD, Biele G, Tracey I (2012) The importance of context: When relative relief renders pain pleasant. *Pain*.

- Lenzi D, Trentini C, Pantano P, Macaluso E, Lenzi GL, Ammaniti M (2012) Attachment models affect brain responses in areas related to emotions and empathy in nulliparous women. *Hum Brain Mapp: Elektronische Publikation vor Druck*.
- Lewis PA, Rezaie R, Brown R, Roberts N, Dunbar RI (2011) Ventromedial prefrontal volume predicts understanding of others and social network size. *Neuroimage* 57: 1624-1629.
- Lin CS, Hsieh JC, Yeh TC, Lee SY, Niddam DM (2013) Functional dissociation within insular cortex: The effect of pre-stimulus anxiety on pain. *Brain Res* 1493: 40-47.
- Logothetis NK (2008) What we can do and what we cannot do with fmri. *Nature* 453: 869-878.
- Lovero KL, Simmons AN, Aron JL, Paulus MP (2009) Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance. *Neuroimage* 45: 976-983.
- Mancini F, Haggard P, Iannetti GD, Longo MR, Sereno MI (2012) Fine-grained nociceptive maps in primary somatosensory cortex. *J Neurosci* 32: 17155-17162.
- Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M (2007) Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 13170-13175.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN (2007) Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 315: 393-395.
- Mayer JS, Roebroek A, Maurer K, Linden DE (2010) Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention. *Hum Brain Mapp* 31: 126-139.
- Mesulam MM (2002) The human frontal lobes: transcending the default mode through contingent encoding. In: *Principles of frontal lobe function* (Stuss, D. T. und Knight, R. T., Herausgeber), 8 - 30: New York: Oxford University Press.
- Minzenberg MJ, Yoon JH, Carter CS (2011) Modafinil modulation of the default mode network. *Psychopharmacology (Berl)* 215: 23-31.

- Moll J, Krueger F, Zahn R, Pardini M, de Oliveira-Souza R, Grafman J (2006) Human fronto-mesolimbic networks guide decisions about charitable donation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 15623-15628.
- Moran JM, Heatherton TF, Kelley WM (2009) Modulation of cortical midline structures by implicit and explicit self-relevance evaluation. *Soc Neurosci* 4: 197-211.
- Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G (2007) Empathy and judging other's pain: an fMRI study of alexithymia. *Cereb Cortex* 17: 2223-2234.
- Northoff G, Heinzl A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J (2006) Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* 31: 440-457.
- Northoff G, Walter M, Schulte RF, Beck J, Dydak U, Henning A, Boeker H, Grimm S, Boesiger P (2007) GABA concentrations in the human anterior cingulate cortex predict negative BOLD responses in fMRI. *Nat Neurosci* 10: 1515-1517.
- Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD (2002) Rethinking feelings: an FMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci* 14: 1215-1229.
- Ochsner KN, Ludlow DH, Knierim K, Hanelin J, Ramachandran T, Glover GC, Mackey SC (2006) Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain* 120: 69-77.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 30: 263-288.
- Phelps EA, LeDoux JE (2005) Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48: 175-187.
- Philippi CL, Duff MC, Denburg NL, Tranel D, Rudrauf D (2012) Medial PFC damage abolishes the self-reference effect. *J Cogn Neurosci* 24: 475-481.
- Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I (2010) Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 355-360.

- Powell J, Lewis PA, Roberts N, Garcia-Finana M, Dunbar RI (2012) Orbital prefrontal cortex volume predicts social network size: an imaging study of individual differences in humans. *Proc Biol Sci* 279: 2157-2162.
- Powell JL, Lewis PA, Dunbar RI, Garcia-Finana M, Roberts N (2010) Orbital prefrontal cortex volume correlates with social cognitive competence. *Neuropsychologia* 48: 3554-3562.
- Price JL (1999) Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Ann N Y Acad Sci* 877: 383-396.
- Prinz W (1997) Perception and action planning. *European Journal of Cognitive Psychology* 9: 129-154.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 676-682.
- Raichle ME, Snyder AZ (2007) A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37: 1083-1090; Diskussion auf den Seiten 1097-1099.
- Rempel-Clower NL (2007) Role of orbitofrontal cortex connections in emotion. *Ann N Y Acad Sci* 1121: 72-86.
- Rilling J, Gutman D, Zeh T, Pagnoni G, Berns G, Kilts C (2002) A neural basis for social cooperation. *Neuron* 35: 395-405.
- Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27: 169-192.
- Rodriguez-Raecke R, Doganci B, Breimhorst M, Stankewitz A, Buchel C, Birklein F, May A (2010) Insular cortex activity is associated with effects of negative expectation on nociceptive long-term habituation. *J Neurosci* 30: 11363-11368.
- Rolls ET (2004) Convergence of sensory systems in the orbitofrontal cortex in primates and brain design for emotion. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 281: 1212-1225.
- Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Davidson RJ (2004) Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J Neurosci* 24: 7199-7203.

- Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Shackman AJ, Davidson RJ (2007) Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 19: 993-1003.
- Saxe R (2006) Uniquely human social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 16: 235-239.
- Schacter DL, Addis DR, Buckner RL (2007) Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci* 8: 657-661.
- Schneider F, Bermpohl F, Heinzel A, Rotte M, Walter M, Tempelmann C, Wiebking C, Dobrowolny H, Heinze HJ, Northoff G (2008) The resting brain and our self: self-relatedness modulates resting state neural activity in cortical midline structures. *Neuroscience* 157: 120-131.
- Schulte-Ruther M, Greimel E, Markowitsch HJ, Kamp-Becker I, Remschmidt H, Fink GR, Piefke M (2011) Dysfunctions in brain networks supporting empathy: an fMRI study in adults with autism spectrum disorders. *Soc Neurosci* 6: 1-21.
- Seifert F, Bschorer K, De Col R, Filitz J, Peltz E, Koppert W, Maihofner C (2009) Medial prefrontal cortex activity is predictive for hyperalgesia and pharmacological antihyperalgesia. *J Neurosci* 29: 6167-6175.
- Seifert F, Schuberth N, De Col R, Peltz E, Nickel FT, Maihofner C (2012) Brain activity during sympathetic response in anticipation and experience of pain. *Hum Brain Mapp*: Elektronische Publikation vor Druck.
- Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ (2011) The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci* 12: 154-167.
- Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J (2007) Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 45: 3054-3067.
- Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Aharon-Peretz J (2003) Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 15: 324-337.

- Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Goldsher D, Aharon-Peretz J (2005) Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol* 18: 55-67.
- Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Goldsher D, Berger BD, Aharon-Peretz J (2004) Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *J Clin Exp Neuropsychol* 26: 1113-1127.
- Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, Mintun MA, Wang S, Coalson RS, Raichle ME (2009) The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 1942-1947.
- Sheng F, Han S (2012) Manipulations of cognitive strategies and intergroup relationships reduce the racial bias in empathic neural responses. *Neuroimage* 61: 786-797.
- Shenhav A, Barrett LF, Bar M (2013) Affective value and associative processing share a cortical substrate. *Cogn Affect Behav Neurosci* 13: 46-59.
- Shu Y, Hasenstaub A, McCormick DA (2003) Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature* 423: 288-293.
- Silani G, Bird G, Brindley R, Singer T, Frith C, Frith U (2008) Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study. *Soc Neurosci* 3: 97-112.
- Silbernagl S, Despopoulos A (2001) Schmerz. In: *Taschenatlas der Physiologie*, 318 - 319: Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303: 1157-1162.
- Singer T, Seymour B, O'Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD (2006) Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 439: 466-469.
- Smyser CD, Inder TE, Shimony JS, Hill JE, Degnan AJ, Snyder AZ, Neil JJ (2010) Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cereb Cortex* 20: 2852-2862.

- Sokoloff L, Mangold R, Wechsler RL, Kenney C, Kety SS (1955) The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J Clin Invest* 34: 1101-1108.
- Somerville LH, Kelley WM, Heatherton TF (2010) Self-esteem modulates medial prefrontal cortical responses to evaluative social feedback. *Cereb Cortex* 20: 3005-3013.
- Spreng RN, Grady CL (2010) Patterns of Brain Activity Supporting Autobiographical Memory, Prospection, and Theory-of-Mind and Their Relationship to the Default Mode Network. *J Cogn Neurosci* 6: 1112-1123.
- Spreng RN, Mar RA, Kim AS (2009) The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 21: 489-510.
- Sprung L, Sprung H (2002) Wurde Rudolph Hermann Lotze (1817 - 1881) in der Geschichte der Psychologie zu Recht vergessen? An der Schwelle von philosophischem Empirismus zur empirischen Psychologie. *Psychologie und Geschichte* 10: 271-282.
- Straube T, Schmidt S, Weiss T, Mentzel HJ, Miltner WH (2009) Sex differences in brain activation to anticipated and experienced pain in the medial prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp* 30: 689-698.
- Supekar K, Uddin LQ, Prater K, Amin H, Greicius MD, Menon V (2010) Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage* 52: 290-301.
- Svoboda E, McKinnon MC, Levine B (2006) The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44: 2189-2208.
- Tanaka SC, Balleine BW, O'Doherty JP (2008) Calculating consequences: brain systems that encode the causal effects of actions. *J Neurosci* 28: 6750-6755.
- Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD (2009) Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp* 30: 2731-2745.

- Teipel SJ, Bokde AL, Meindl T, Amaro E, Jr., Soldner J, Reiser MF, Herpertz SC, Moller HJ, Hampel H (2010) White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *Neuroimage* 49: 2021-2032.
- Thomason ME, Chang CE, Glover GH, Gabrieli JD, Greicius MD, Gotlib IH (2008) Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *Neuroimage* 41: 1493-1503.
- Titchener EB (1909) *Lectures on the Experimental Psychology of Thought Processes*. New York: The Macmillan Company.
- Torquati K, Pizzella V, Babiloni C, Del Gratta C, Della Penna S, Ferretti A, Franciotti R, Rossini PM, Romani GL (2005) Nociceptive and non-nociceptive sub-regions in the human secondary somatosensory cortex: an MEG study using fMRI constraints. *Neuroimage* 26: 48-56.
- Torralba A (2003) Modeling global scene factors in attention. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 20: 1407-1418.
- Turk DJ, Heatherton TF, Kelley WM, Funnell MG, Gazzaniga MS, Macrae CN (2002) Mike or me? Self-recognition in a split-brain patient. *Nat Neurosci* 5: 841-842.
- Uddin LQ, Iacoboni M, Lange C, Keenan JP (2007) The self and social cognition: the role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends Cogn Sci* 11: 153-157.
- Valet M, Sprenger T, Tolle TR (2010) [Studies on cerebral processing of pain using functional imaging : Somatosensory, emotional, cognitive, autonomic and motor aspects]. *Schmerz* 24: 114-121.
- van den Heuvel M, Mandl R, Luigjes J, Hulshoff Pol H (2008) Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *J Neurosci* 28: 10844-10851.
- Vogt BA (2005) Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6: 533-544.

- Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Goldstein RZ, Alia-Klein N, Woicik P, Wong C, Logan J, Millard J, Alexoff D (2011) Positive emotionality is associated with baseline metabolism in orbitofrontal cortex and in regions of the default network. *Mol Psychiatry* 16: 818-825.
- Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Heo S, Szabo AN, White SM, Wojcicki TR, Mailey EL, Gothe N, Olson EA, McAuley E, Kramer AF (2010) Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci* 2: Elektronische Publikation.
- Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK (2011) Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci* 31: 439-452.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD (2004) Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303: 1162-1167.
- Wang J, Zuo X, He Y (2010) Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front Syst Neurosci* 4: 16.
- Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, Wu T, Jiang T, Li K (2006) Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* 31: 496-504.
- Wang Z, Liu J, Zhong N, Qin Y, Zhou H, Li K (2012) Changes in the brain intrinsic organization in both on-task state and post-task resting state. *Neuroimage* 62: 394-407.
- Wiech K, Kalisch R, Weiskopf N, Pleger B, Stephan KE, Dolan RJ (2006) Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *J Neurosci* 26: 11501-11509.
- Wiech K, Ploner M, Tracey I (2008) Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 12: 306-313.

- Wiech K, Tracey I (2009) The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage* 47: 987-994.
- Wittchen H, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse I (SKID). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Zhang D, Raichle ME (2010) Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol* 6: 15-28.
- Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS (2001) Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 293: 311-315.
- Zuo XN, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP (2010) Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *Neuroimage* 49: 2163-2177.