

Aus der Abteilung für Neuroradiologie am  
Institut für Klinische Radiologie der  
Ludwig–Maximilians–Universität München

Leiter: Prof. Dr. med. H. Brückmann  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

---

# Der Einfluss des Augenschlusses im Dunkeln auf die zentrale Verarbeitung olfaktorischer Stimuli: eine funktionelle Magnetresonanzstudie

---

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig–Maximilians–Universität zu München

vorgelegt von  
Anne Kerstin Lehmann  
aus Freiburg i. Breisgau

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Wiesmann

Mitberichterstatter: PD Dr. Eike Krause

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Jessica Albrecht

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2010

## Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	1
2	Einleitung und Fragestellung .....	3
3	Theoretischer Hintergrund .....	5
3.1	Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems .....	5
3.1.1	Peripheres olfaktorisches System .....	6
3.1.2	Zentrales olfaktorisches System .....	13
3.2	Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT) .....	20
3.2.1	Physikalische Grundlagen .....	20
3.2.2	Grundlagen der funktionellen MRT .....	24
4	Material und Methoden .....	28
4.1	Auswahl der Probanden .....	28
4.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	28
4.2	Präsentation der Stimuli .....	30
4.2.1	Stimulationsprinzip – Olfaktometer .....	30
4.2.2	Verwendete Stimulationssubstanz .....	32
4.3	Experimenteller Ablauf .....	33
4.4	Erfassung der anatomischen und funktionellen MRT Daten .....	35
4.4.1	Datenerhebung .....	35
4.4.2	Konvertierung .....	35
4.4.3	Maskierung der Augen mit MRICro .....	35
4.5	Analyse der anatomischen und funktionellen MRT Daten .....	36
4.5.1	Vorverarbeitung .....	36
4.5.2	Statistische Auswertung .....	38
4.5.3	Region of Interest-Analyse .....	40
5	Ergebnisse .....	41

5.1	Vergleich der Hirnaktivierung bei geöffneten Augen mit geschlossenen Augen im Dunkeln ohne Geruchsstimulation .....	41
5.2	Vergleich der Hirnaktivität bei geschlossenen Augen mit der Hirnaktivität bei geöffneten Augen (und umgekehrt) im Dunkeln während olfaktorischer Stimulation	48
5.3	Region of Interest- Analyse (ROI-Analyse) des piriformen Kortex.....	50
6	Diskussion .....	52
6.1	Vergleich der Hirnaktivierung bei geöffneten Augen mit geschlossenen Augen im Dunkeln ohne Geruchsstimulation .....	52
6.2	Vergleich der Hirnaktivierung bei geöffneten Augen mit der Hirnaktivierung bei geschlossenen Augen im Dunkeln während olfaktorischer Stimulation .....	57
6.3	Region of Interest-Analyse.....	59
7	Literaturverzeichnis.....	61
8	Danksagung .....	69
9	Lebenslauf .....	70

## Abkürzungsverzeichnis

BL	Baseline (Kontroll- oder Ruhebedingung)
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
C	Control (Kontrollluft)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
D	Dilution (geruchloser Verdünnungsstrom)
EPI	Echo Planar Imaging (echoplanare Bildgebung)
FDR	False Discovery Rate
FEF	frontal eye field (frontales Augenfeld)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family Wise Error
G-Protein	Guaninnucleotid bindendes Protein
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hf-Puls	Hochfrequenz-Puls
HRF	Hemodynamic Response Function (Hämodynamische Antwortfunktion)
IgA	Immunglobulin A
IP3	Inositoltriphosphat
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
O	Odorant (geruchsstoffhaltige Reizluft)
OFC	orbitofrontaler Kortex

OR	olfaktorischer Rezeptor
PEA	Phenylethylalkohol
PC	piriformer Kortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
Rf-Puls	Radiofrequenz-Puls
ROI	Region of interest
SEF	supplementary eye field (supplementäres Augenfeld)
SMA	supplementärmotorisches Areal
SPM	Statistical Parametric Mapping
T	Tesla
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
v/v	Volumen/Volumen

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Darstellung der Riechschleimhaut und der Riechbahn.....	7
<b>Abb. 2:</b> Signaltransduktion am 7-Transmembranrezeptor.....	11
<b>Abb. 3:</b> Schematische Darstellung der zentralen Riechbahn.....	13
<b>Abb. 4:</b> Strukturen des Riechhirns.....	16
<b>Abb. 5:</b> Darstellung der Spins ohne und in Gegenwart eines Magnetfeldes.....	21
<b>Abb. 6:</b> Darstellung der Auswirkung des Hf-Impuls.....	22
<b>Abb. 7:</b> Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin.....	25
<b>Abb. 8:</b> Charakteristischer Verlauf des BOLD-Signals.....	27
<b>Abb. 9:</b> Olfaktometer OM6b.....	30
<b>Abb. 10:</b> Velopharyngeal Closure.....	32
<b>Abb. 11:</b> Im Versuch verwendetes Blockdesign.....	33
<b>Abb. 12:</b> fMRT-Aktivierung während geöffneten Augen in kompletter Dunkelheit ohne olfaktorische Stimulation.....	42
<b>Abb. 13:</b> fMRT-Aktivierung während geschlossenen Augen in kompletter Dunkelheit ohne olfaktorische Stimulation.....	45
<b>Abb. 14:</b> fMRT-Aktivierung bei geschlossenen Augen verglichen mit der Aktivierung bei geöffneten Augen in kompletter Dunkelheit während olfaktorischer Stimulation mit PEA.....	48
<b>Abb. 15:</b> Diagramm der abhängigen Variablen auf PEA und zu PEA in der ROI-Analyse über dem piriformen Kortex.....	51

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> MNI Koordinaten für die Bedingung auf BL > zu BL.....	43
<b>Tabelle 2:</b> MNI Koordinaten für die Bedingung zu BL > auf BL.....	46
<b>Tabelle 3:</b> Signalintensität der fMRT-Bilder im Bereich der Augen.....	47
<b>Tabelle 4:</b> MNI-Koordinaten für die Bedingung (zu PEA > zu BL) > (auf PEA > auf BL).....	49
<b>Tabelle 5:</b> Ergebnisse der ROI-Analyse des piriformen Kortex.....	51

## 1 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) herauszufinden, ob das Augenschließen in kompletter Dunkelheit einen Einfluss auf die zentrale Geruchsverarbeitung während olfaktorischer Stimulation hat.

Die in dieser Arbeit zugrunde gelegte Hypothese fußt auf mehreren fMRT Studien, die sich mit dem Einfluss des Augenschließens bei kompletter Dunkelheit auf die Hirnaktivität auseinandersetzen, ohne dass externe Reize verabreicht wurden. Aus den Vorarbeiten ergab sich, dass in Abhängigkeit der zwei Bedingungen Augen geöffnet versus Augen geschlossen in kompletter Dunkelheit, zwei verschiedene Zustände mentaler und zentraler Aktivität existieren. So kommt es zu einem exterozeptiven Zustand bei geöffneten Augen, in dem vorwiegend Hirnareale aktiviert werden, die für Aufmerksamkeit und Okulomotorik verantwortlich sind, sowie zu einem interozeptiven Zustand bei geschlossenen Augen, der Hirnaktivität in Arealen für visuelle, somatosensorische, vestibuläre, auditorische, olfaktorische und gustatorische Verarbeitung aufweist.

Um den Einfluss des Augenschließens auf die olfaktorische Reizverarbeitung zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Studie 16 gesunde Probanden mithilfe eines MRT-Scanners in kompletter Dunkelheit untersucht. Während der Versuchsdurchführung hatten die Studienteilnehmer die Aufgabe, abwechselnd die Augen zu öffnen und zu schließen. Währenddessen wurden ihnen in regelmäßigen Abständen PEA-Geruchsstimuli über ein MRT-kompatibles Olfaktometer verabreicht. Die erhobenen Rohdaten wurden mithilfe des Programms Statistical Parametric Mapping (SPM) ausgewertet. Ergänzend wurde eine Region of Interest-Analyse (ROI-Analyse) über den piriformen Kortex durchgeführt. Diese ROI wurde in einer Vorstudie unserer Arbeitsgruppe entworfen.

Das Gesamtergebnis der Vorgängerstudien konnte mittels der vorliegenden Studie bestätigt werden. Damit wurde die Existenz der zwei mentalen Zustände, nämlich des exterozeptiven und interozeptiven, verifiziert.

In einer Datenanalyse über das gesamte Gehirn konnte eine Mehraktivierung im Gyrus frontalis superior pars medialis bei geschlossenen Augen während olfaktorischer Stimulation festgestellt werden. In Bezug auf die zentrale Geruchsverarbeitung liegt dieses Areal in Nachbarschaft zum orbitofrontalen Kortex, der einen wichtigen Teil des tertiären olfaktorischen Systems darstellt. Die Region of Interest-Analyse des piriformen Kortex, dem wichtigsten Areal für Geruchsverarbeitung, ergab eine nicht signifikante Mehraktivierung bei geöffneten im Vergleich zu geschlossenen Augen während olfaktorischer Stimulation.

Die Bewertung der gewonnenen Ergebnisse zeigte, dass das Augenschließen in kompletter Dunkelheit während olfaktorischer Stimulation eher Einfluss auf höherer kognitiver Ebene der zentralen Geruchsverarbeitung hat. Im Gegensatz dazu beeinflusst das Augenschließen in kompletter Dunkelheit die Aktivität im piriformen Kortex nicht signifikant.

## 2 Einleitung und Fragestellung

Der Geruchssinn lässt sich den chemischen Sinnen zuordnen und diese gelten als die ältesten des Menschen. Im Vergleich zum visuellen, auditorischen oder somatosensorischen Sinn, ist der Geruchssinn am wenigsten erforscht. Galt er in der Vergangenheit als ein beim Menschen unterentwickelter und unbedeutender Sinn, so weiß man heute, dass dem Geruchssinn im Sozialgefüge des Menschen eine sehr große Bedeutung zukommt. Er spielt eine wesentliche Rolle im Unterbewusstsein des Menschen und vermag es, Erinnerungen hervorzurufen, die bis in die Kindheit zurückreichen (Willander und Larsson 2006; Willander und Larsson 2007). Bekannte Gerüche vermögen es, lebhaftere Emotionen auszulösen als beispielsweise visuelle oder auditorische Erinnerungen (Herz 2004). Darüber hinaus scheint es erwiesen, dass der Geruchssinn an der Partnerwahl des Menschen mitbeteiligt ist (Fletcher et al. 2009; Kahl 2002).

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur Erweiterung und Vertiefung des Wissens über den menschlichen Geruchssinn liefern. Das Hauptinteresse liegt in der Frage, welchen Einfluss das Augenschließen in kompletter Dunkelheit auf die zentrale olfaktorische Verarbeitung hat. Dies wurde mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht.

Die Grundlage zur vorliegenden Arbeit lieferten Marx et. al (2003; 2004) und Wiesmann et. al (2006). Diese fMRT Studien befassten sich mit der Frage, inwieweit die zwei Zustände Augen geöffnet versus Augen geschlossen in kompletter Dunkelheit einen Einfluss auf die Hirnaktivität haben, unabhängig von externer visueller, auditorischer oder somatosensorischer Stimulation. Marx et al. (2003; 2004) zeigten, dass es in Abhängigkeit vom Zustand der Augen zwei unterschiedliche mentale Aktivitätszustände gibt. Demnach existiert ein so genannter exterozeptiver Zustand bei geöffneten Augen, bei dem verstärkte Aktivitäten in Hirnarealen gefunden wurden, die für Aufmerksamkeit und Okulomotorik zuständig sind. Dagegen fand man bei geschlossenen Augen einen so genannten interozeptiven Zustand, bei dem vor allem visuelle, somatosensorische, auditorische und vestibuläre Hirnareale aktiviert werden.

Die Autoren interpretierten, dass dieser Zustand durch Imagination und multisensorische Aktivität geprägt ist.

Wiesmann et al. (2006) untersuchten daraufhin, ob auch olfaktorische und gustatorische Areale während der Bedingung Augen geschlossen vermehrt aktiviert werden. Neben der Bestätigung der Ergebnisse von Marx et al. (2003; 2004) konnte die erwartete vermehrte Aktivität olfaktorischer und gustatorischer Areale bei geschlossenen Augen in kompletter Dunkelheit auf den fMRT-Bildern nachgewiesen werden.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein etabliertes Verfahren, den menschlichen Geruchssinn zu untersuchen. Nicht allein, weil es sich dabei um eine Methode handelt, die es ermöglicht, die Reizverarbeitung im Gehirn sichtbar zu machen, sondern weil es ein nicht-invasives Verfahren ist, mit dem man signifikante Ergebnisse erzielen kann. Speziell für den Geruchssinn wurde ein Blockdesign etabliert, das es ermöglicht Hirnaktivität nach olfaktorischer Stimulation mittels fMRT zu detektieren (Kara 2007).

Ausgehend von den Ergebnissen von Marx et al. (2003; 2004) und Wiesmann et al. (2006) untersuchten wir mit der vorliegenden Studie, welchen Einfluss die Bedingungen Augen geöffnet und Augen geschlossen in kompletter Dunkelheit auf die zentrale Verarbeitung olfaktorischer Stimulation haben.

Im Speziellen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Sind die Ergebnisse von Marx et. al (2003; 2004) und Wiesmann et. al (2006) reproduzierbar?
- 2) Inwieweit unterscheidet sich die Hirnaktivität bei geöffneten Augen zur Hirnaktivität bei geschlossenen Augen während olfaktorischer Stimulation?
- 3) Inwieweit beeinflusst das Augenschließen die Aktivität im piriformen Kortex während olfaktorischer Stimulation?

## Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems

Um Geruchsreize zu empfangen und an höhere Zentren weiterzuleiten, existieren vier Systeme in der linken und rechten Nasenhöhle. Dabei handelt es sich um das olfaktorische System, das trigeminale System, das Vomeronasalorgan oder akzessorische System und der Nervus terminalis. Das olfaktorische und das trigeminale System spielen für die Geruchswahrnehmung beim Menschen die wichtigste Rolle.

Das olfaktorische Hauptsystem besteht aus dem Nervus olfactorius, dem ersten Hirnnerv. Diesem wird das Riechen im eigentlichen Sinne zugeordnet. Duftmoleküle in der Luft werden mit der Nase aufgenommen und von speziellen olfaktorischen Rezeptoren erkannt. Dadurch wird eine Signaltransduktion ausgelöst, die entsprechende Signale an den olfaktorischen Kortex weiterleitet, in dem diese verarbeitet werden.

Das trigeminale System, der Nervus trigeminus (5. Hirnnerv), dient der Wahrnehmung von Temperatur- und Schmerzreizen, also kalter, stechender oder brennender Wahrnehmungen, wie sie beispielsweise durch CO<sub>2</sub> hervorgerufen werden. Dieser Stoff ist rein trigeminal und daher geruchlos. Er wird als schmerzhafter Reiz in der Nase wahrgenommen (Hummel 2000).

Das dritte System wird als Vomeronasalorgan oder akzessorisches System bezeichnet. Es besteht aus winzigen Einbuchtungen (Durchmesser zwischen 0,2 und 2 Millimeter) auf beiden Seiten der Nasenscheidewand. Dieses Organ nimmt geruchslose Stoffe, wie Pheromone wahr, die der Kommunikation zwischen Individuen der gleichen Spezies dienen und zumindest in der Tierwelt beispielsweise die Partnerwahl und Paarung unterstützen. Beim Menschen soll das Organ zwar im fetalen Stadium entstehen, sich aber noch vor der Geburt zurückbilden. Als ein Rest des Vomeronasalorgans ist beim Menschen der Knorpelstreifen Cartilago vomeronasalis aufzufassen. Eine Funktion des Organs beim Menschen ist in Fachkreisen umstritten, nach neueren Ergebnissen aber wohl nicht vorhanden.

Der Nervus terminalis ist das letzte System zur Unterstützung der Geruchswahrnehmung. Er wurde nach den anderen Hirnnerven entdeckt und man findet

ihn in sämtlichen Wirbeltieren, einschließlich des Menschen. Man nimmt an, dass der Nervus terminalis das menschliche Fortpflanzungsverhalten beeinflusst (Wirsig-Wiechmann 2001).

Neben diesen vier Systemen existieren eine Reihe olfaktorischer Untersysteme. Nach Breer et. al (2006) sind dies das Nasenseptum und das Grüneberg-Ganglion, die beide Teilsysteme des olfaktorischen Epithels darstellen (Fleischer et al. 2006).

Im Folgenden wird nur auf das Hauptsystem, das olfaktorische System, näher eingegangen.

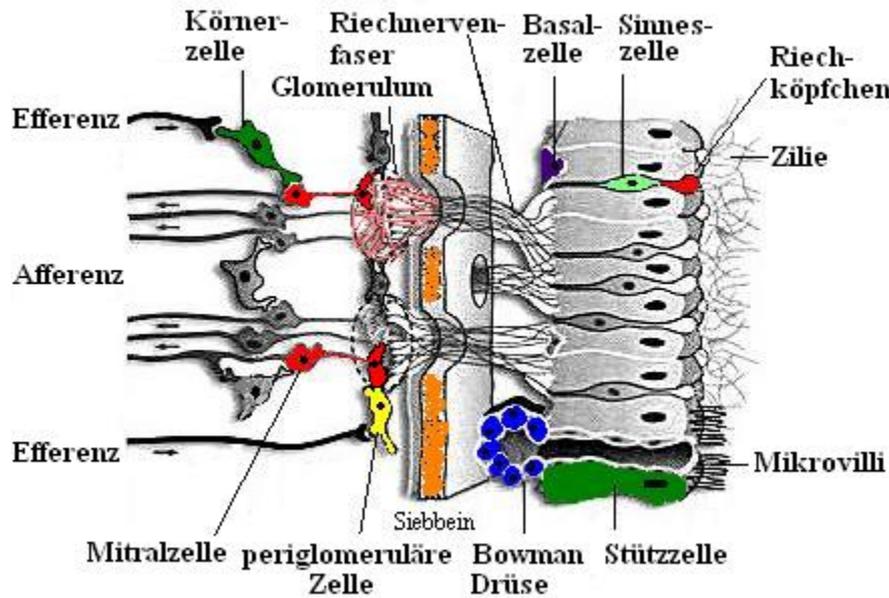
### **2.1.1 Peripheres olfaktorisches System**

#### **2.1.1.1 Anatomie**

Die Riechschleimhaut befindet sich in einem Bereich oberhalb der Concha nasalis superior und den gegenüberliegenden Abschnitten des Septum nasi und ist nur wenige Quadratzentimeter groß. Die Schleimhaut setzt sich aus der Pars respiratoria und der Pars olfactoria zusammen, wobei die Begrenzung nicht eindeutig ist und sich beide Teile überlappen. Die Pars olfactoria beherbergt die Geruchsrezeptoren. An sie grenzt die Lamina propria (Asan 2004).

Das olfaktorische Epithel, ein mehrreihiges Flimmerepithel, nimmt nur einen geringen Teil der Riechschleimhaut ein. Es ist 45 - 70µm dick und überragt das respiratorische Epithel. Es besitzt sechs Zelltypen, die sich morphologisch und biologisch unterscheiden: die olfaktorischen Nervenzellen, die Basalzellen, die Stützzellen, die Mikrovillizellen und die Bowman Drüsen (Huard et al. 1998) (siehe Abb.1).

Die olfaktorischen Sinneszellen sind bipolare Zellen und haben beim Menschen eine Oberfläche von 22 cm<sup>2</sup> (vgl. Hund: Oberfläche von 7 m<sup>2</sup>) (Moulton 1977). Sie bestehen aus einem Zellkörper, an dessen Basis das Axon sitzt und an dessen Spitze sich ein Dendrit befindet. Der Dendrit verdickt sich am Ende zu einem Kolben. Darauf wachsen etwa 10 - 20 lange Kinozilien, die Riehhärchen, die das Epithel überragen und in die Riechschleimhaut hineinreichen. In der Plasmamembran der Kinozilien befinden sich die olfaktorischen Rezeptoren (OR), an die Moleküle aus der Atemluft gebunden werden (Doty 2001).



**Abb. 1:** Darstellung der Riechschleimhaut und der Riechbahn (modifiziert nach Hatt (1995)).

Die olfaktorischen Neurone sind primäre Sinneszellen. Das bedeutet, dass die Depolarisation, verursacht durch den Geruchsstoff am olfaktorischen Rezeptor, noch im Axonhügel der Sinneszelle selbst in ein Aktionspotential umgewandelt wird (Fruhstorfer 2003).

Die Gesamtheit der Riechepithelfortsätze schließt sich zu den Fila olfactoria zusammen und bildet den Nervus olfactorius. Er wird von Gliazellen umhüllt, die mit Schwann-Zellen oder Astrozyten vergleichbar sind (Albrecht und Wiesmann 2006).

Olfaktorische Nervenzellen sind die einzigen Neurone, die durch Noxen in der Umwelt unmittelbar beschädigt werden können, da sie in direktem Kontakt mit dieser stehen. Die durchschnittliche Lebensdauer der Neurone beträgt mehrere Monate, danach sterben sie ab und werden durch sich ausdifferenzierende Basalzellen regeneriert. Dieser Zelltypus befindet sich in der untersten Schicht des olfaktorischen Epithels. Die neu entstandenen olfaktorischen Neurone exprimieren einen neuen OR. Dieser gleicht nicht dem alten Rezeptor, sondern es bildet sich nach einem noch unbekanntem Zufallsprinzip ein anderer Rezeptortyp auf der Oberfläche der Kinozilie (Ressler et al. 1993).

Ein weiteres Charakteristikum der Riechschleimhaut ist, dass sie einem ständigen An- und Abschwellen unterliegt (Hasegawa und Kern 1977; Principato und Ozenberger 1970). Diese Besonderheit musste während der vorliegenden Studie berücksichtigt werden, damit die Versuchsbedingungen für alle Probanden möglichst gleich und die individuellen Begebenheiten der Nasenschleimhäute der Probanden auf möglichst demselben Niveau waren (Näheres dazu siehe Kapitel 4.3 Experimenteller Ablauf).

In der lumenseitigen Epithelschicht der Riechschleimhaut liegen die Stützzellen. Sie besitzen Mikrovilli und umgeben die Dendriten der Neurone und schützen das Epithel vor Schädigung und Fremdstoffen. Es wird angenommen, dass diese Zellen die Produktion und Zusammensetzung des Mucus beeinflussen, da sie xenobiotisch-metabolisierende Enzyme besitzen, die die Hauptquelle des Schleims darstellen. Diese Enzyme befinden sich auch in Azinuszellen und tubulären Zellen der Drüsen (Doty 2001).

Auf der Oberfläche des Epithels befinden sich Mikrovillizellen. Diese sind keine Neurone, sondern epitheliale Zellen. Eine Mikrovillizelle besteht aus 10 bis 20 Sinneszellen. Ihre Aufgabe besteht wahrscheinlich darin, die Reizweiterleitung zum Bulbus olfactorius zu unterstützen.

Für die Bildung des Riechschleims sind hauptsächlich die Glandulae Olfactoriae, die Bowman-Drüsen, zuständig. Das sind tubuloazinöse und seröse Drüsen, die Lysozym, Lactoferrin und IgA für die Immunabwehr besitzen. Im Riechschleim werden Geruchsstoffe gelöst, um diese für die Auslösung der Signaltransduktion an den ORs vorzubereiten.

Die Bowman-Drüsen liegen in der Lamina propria. In ihr befinden sich Gefäße und Nervenfasern. Cholinerge, adrenerge und peptiderge Fasern gehören dem trigeminalen, autonomen und möglicherweise auch dem terminalen System an. Afferente Nervenfasern vermitteln die Schleimhautsensorik und efferente autonome Fasern regulieren den Gefäßtonus und die Sekretion der Schleimdrüsen (Doty 2001).

### 2.1.1.2 Physiologie

Die Tatsache, dass der Mensch eine sehr große Vielfalt an Gerüchen wahrnehmen kann, resultiert daraus, dass sich Geruchsmoleküle an spezifische olfaktorische Rezeptoren (OR) binden. Duftmoleküle benötigen gewisse Eigenschaften, wie eine hohe Oberflächenspannung und eine bestimmte Lipid- und Wasserlöslichkeit, um vom olfaktorischen System wahrgenommen zu werden. Dadurch wird eine Signaltransduktion ausgelöst, die ein Aktionspotential hervorruft und Signale an das Gehirn weiterleitet, die dort verarbeitet werden

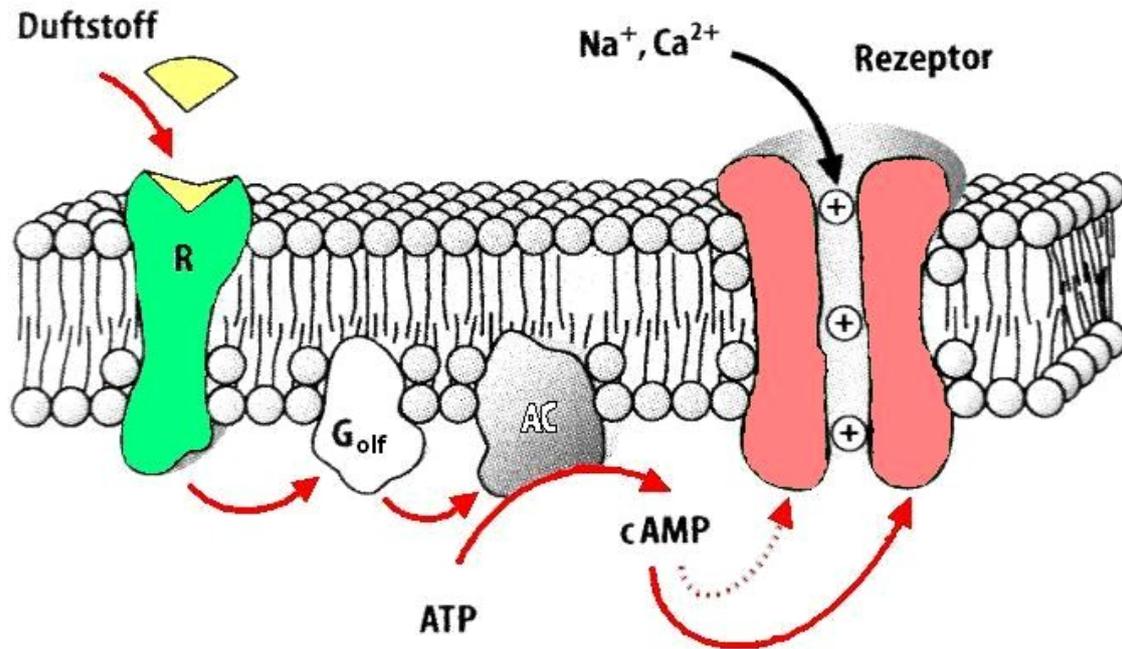
Im Jahr 1991 entdeckten Linda Buck und Richard Axel 18 verschiedene Gene einer großen multigenen Familie, die für Geruchsrezeptoren, welche generell G-Proteingekoppelte 7-Transmembranprotein-Rezeptoren sind, kodieren. Ihre Expression ist auf das olfaktorische Epithel beschränkt (Buck und Axel 1991). Diese Genfamilie macht ungefähr 1% des menschlichen Genoms aus und ist somit eine der größten humanen Genfamilien (Glusman et al. 2001).

Der Mensch besitzt etwa 800 OR-Gene. Prinzipiell kann jedes OR-Gen genau einen bestimmten Typ von Geruchsrezeptor kodieren, allerdings sind über 50 % davon Pseudogene. Pseudogene sind DNA-Abschnitte, die zwar wie ein Gen aufgebaut sind, jedoch in der Regel nicht transkribiert werden. Zum Vergleich besitzen Mäuse ungefähr 1400 OR-Gene, wovon nur etwa 25% Pseudogene sind (Niimura und Nei 2005).

Die funktionstüchtigen Gene kodieren ca. 360 Arten verschiedener Geruchsrezeptoren des Menschen. Man nimmt an, dass jede Nervenzelle nur einen einzigen Rezeptor synthetisiert (Mombaerts 2004). Volz et al. (2003) entdeckten, dass ein Teil der Rezeptoren auch durch alternatives Splicing entsteht. Auf diese Weise könnten im Menschen neue Geruchsrezeptoren entstehen und die Anzahl der funktionstüchtigen ORs vergrößert werden (Albrecht und Wiesmann 2006).

Wenn ein Geruchsmolekül an den olfaktorischen Rezeptor bindet, wird eine Signalkaskade ausgelöst (siehe Abb.2). Der Second-messenger des Rezeptors ist ein Guaninnukleotid-Bindungsprotein, kurz  $G_{olf}$ -Protein (Gilman 1987). Das  $G_{olf}$ -Protein aktiviert eine Adenylatcyclase Typ III (1991), welche ATP in cAMP umwandelt. cAMP diffundiert durch Ionenkanäle, die aus 2 cyclonukleotid-besetzten Kanaluntergruppen

bestehen und bindet an deren Innenseite (Buck 1996). Dadurch öffnen sich diese und es kommt zum Einstrom von  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ - Ionen in die Zelle. Im Zellinneren befindet sich eine ungewöhnlich hohe Konzentration an  $\text{Cl}^-$ - Ionen. Durch den Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ - Ionen öffnen sich  $\text{Ca}^{2+}$  abhängige  $\text{Cl}^-$ - Kanäle, die einen Efflux der  $\text{Cl}^-$ - Ionen aus den Zilien ermöglichen. Sind genug Ionenkanäle offen und überschreitet das Membranpotential den Grenzwert von 20mV, kommt es zur Depolarisation und ein Aktionspotential wird ausgelöst. Dieses breitet sich über den Dendriten und das Soma bis zum Axon des Neurons aus, gelangt durch die Lamina cribrosa des Siebbeins ins Schädelinnere und endet im Bulbus olfactorius, der das ankommende Signal schließlich weiterverarbeitet.



**Abb. 2:** Signaltransduktion am 7-Transmembranrezeptor. Die Anlagerung des Duftmoleküls an den olfaktorischen Rezeptor löst eine Signalkaskade aus. Das G<sub>olf</sub> Protein aktiviert eine Adenylatzyklase (AC), die ATP in cAMP umwandelt. cAMP diffundiert durch Ionenkanäle, wodurch sich diese öffnen. Dadurch kommt es zum Einstrom von positiv geladenen Ionen (Na<sup>+</sup> und Ca<sup>+</sup>) und dies führt am Ende zur Auslösung eines Aktionspotentials (modifiziert nach Hatt (1995).

Neben dem cAMP-Signalweg wurden auch noch das cGMP- und das IP<sub>3</sub>-Kaskadensystem in den olfaktorischen Zilien entdeckt (Ache und Young 2005).

Breer et al. (1991) behauptet, dass unterschiedliche Gerüche auch unterschiedliche Second messenger-Systeme aktivieren. Auch spielen der IP<sub>3</sub>-Weg und das cGMP-System eine Rolle in der Kurz- und Langzeitadaptation von Gerüchen (Zufall und Leinders-Zufall 2000).

Allgemein geht man davon aus, dass Menschen mehrere Tausend Gerüche unterscheiden können. Daher stellt sich die Frage, wie mit der oben genannten begrenzten Menge an Geruchsrezeptoren eine so große Vielzahl an Gerüchen wahrgenommen werden kann.

Ein Charakteristikum das für die Erkennung von Geruchsmolekülen durch die Rezeptoren von Bedeutung zu sein scheint, ist die Länge der Kohlenstoffkette des

Moleküls. Es gibt ORs, die nur auf Moleküle mit einer Kohlenstoffkette mit der Länge von 5 - 7 reagieren, andere interagieren mit einer Länge von 7 - 9. Daneben ist die Struktur der Moleküle von Wichtigkeit, da die Rezeptoren ein Repertoire für alipathische und aromatische Moleküle mit variablen Kohlenstoffgruppen haben. Zu nennen sind beispielsweise Aldehyde, Ester, Alkohole, Amine oder Ether (Firestein 2001). Auch die funktionelle Gruppe der Moleküle scheint wichtig zu sein. Gruppen wie Carboxysäure, alipathische Alkohole oder Dicarboxysäure können nicht von allen ORs auf gleiche Weise erkannt werden und interagieren. Der in dieser Studie verwendete Geruchsstoff Phenylethylalkohol (PEA) ist, wie der Name bereits sagt, ein Phenylalkohol und kann so an spezielle Alkohol-Rezeptoren binden.

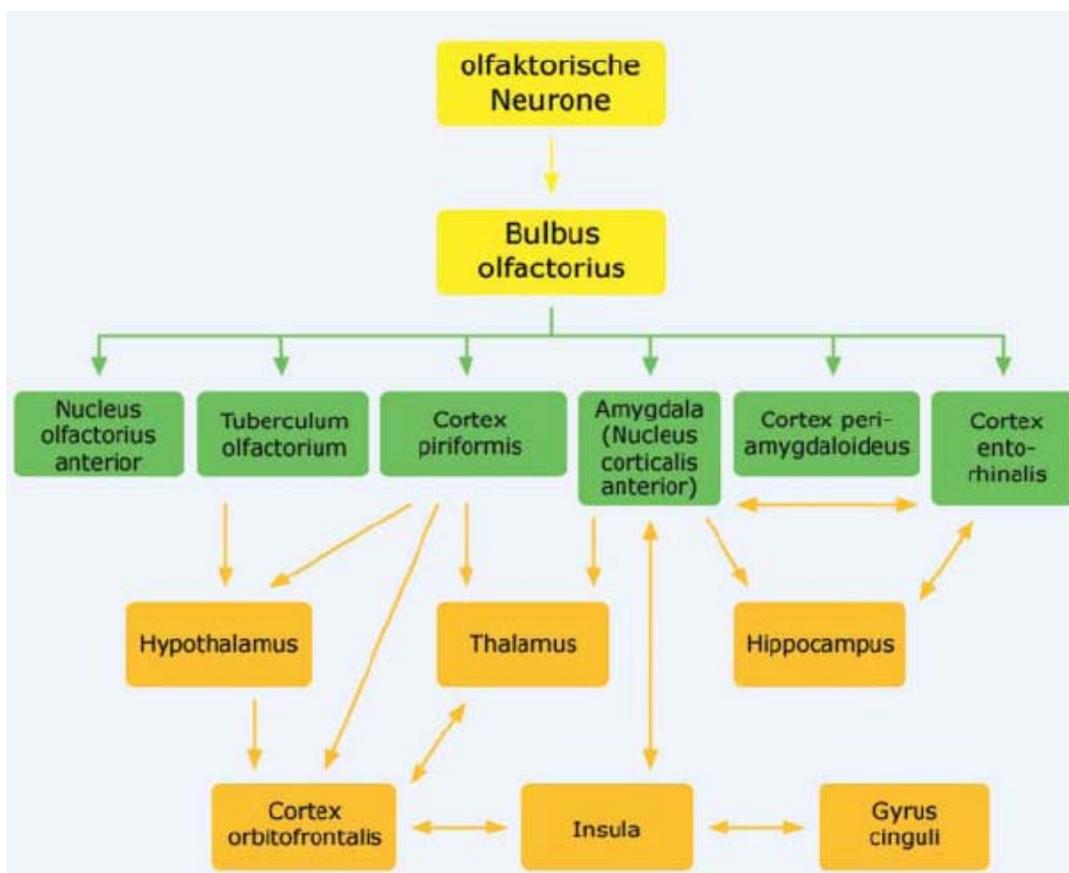
Darüber hinaus spielt die Konzentration des Duftstoffes eine wesentliche Rolle (Albrecht und Wiesmann 2006). Diese wirkt sich auf die Wahrnehmung eines Geruchsstoffes so aus, dass in niedriger Konzentration nicht alle Rezeptoren aktiviert werden, sondern nur diejenigen mit einer hohen Affinität. Ist die Konzentration des Geruchsmoleküls hoch, so werden auch diejenigen aktiviert, die nur eine geringe Affinität besitzen. Thiole beispielsweise riechen in hoher Konzentration unangenehm, während sie in niedriger Konzentration ein süßes Zitrus-Aroma besitzen (Malnic et al. 1999).

Außerdem verfügt das olfaktorische System über ein kombinierbares Rezeptor-Kodierungs-System, um Gerüche zu entschlüsseln (Malnic et al. 2004). Typische Alltagsgerüche wie z.B. „Kaffee“ werden durch eine Kombination vieler Geruchsstoffe hervorgerufen. Bestimmte Gerüche können durch eine eindeutige Kombination von Rezeptoren erkannt werden. Gerüche, die ähnliche Strukturen besitzen, können durch überlappende und dennoch nicht identische Gruppen von Rezeptoren detektiert werden.

Moleküle mit unterschiedlichen Strukturen und verschiedenen Konzentrationen interagieren mit unterschiedlichen Rezeptoren und Rezeptorgruppen. Dadurch entsteht die große Vielzahl unterschiedlichster Gerüche die wir wahrnehmen. Eine Veränderung in der Struktur oder der Konzentration des Geruchsmoleküls oder eine Variation der Kombination von Rezeptoren, führt zu einer grundlegenden Veränderung in der Wahrnehmung des Duftstoffes und der Duftstoffqualität.

### 2.1.2 Zentrales olfaktorisches System

Einen schematischen Überblick über das zentrale olfaktorische System gibt Abb. 3. Der Weg einer Geruchswahrnehmung beginnt mit dem Einatmen. Moleküle lagern sich an die Rezeptoren olfaktorischer Neurone in der Riechschleimhaut an, die Signale an den Bulbus olfactorius, den primären olfaktorischen Kortex, senden. Die zweite Station der Geruchsverarbeitung, die in der Abbildung an der grünen Farbe ersichtlich ist, ist der sekundäre olfaktorische Kortex. Dieser sendet seine Signale weiter an übergeordnete Zentren des Gehirns, die vor allem für Aversion, Emotion und Geruchsgedächtnis verantwortlich sind (in der Abbildung orange dargestellt). Auf den folgenden Seiten wird spezifisch auf die einzelnen Abschnitte eingegangen.



**Abb. 3:** Schematische Darstellung der zentralen Riechbahn (aus Albrecht und Wiesmann (2006)).

### ***2.1.2.1 Primärer olfaktorischer Kortex***

Die Axone der olfaktorischen Sinneszellen (Neurone 1. Ordnung) lagern sich zu kleinen Nervenbündeln zusammen und bilden die olfaktorischen Nerven. Die Fasern laufen durch die Lamina cribrosa der vorderen Schädelhöhle und enden im Bulbus olfactorius derselben Seite (Weismann et al. 2001). Der Bulbus olfactorius befindet sich in der Fossa olfactoria, einer Vertiefung an der vorderen Basis des Gehirns. Sowohl die linke, als auch die rechte Gehirnhälfte besitzt einen Bulbus. Als Teil des Paläokortex, dem ältesten Teil des Endhirns, ist er entwicklungsgeschichtlich eine Ausstülpung des Telenzephalons. Er wurde 1883 von dem Neuroanatomen Bellonci erstmals beschrieben (Bellonci 1883).

Der Bulbus olfactorius ist der erste Ort, an dem olfaktorische Signale erkannt und auch verarbeitet werden, daher kann er neuranatomisch als primärer olfaktorischer Kortex definiert werden (Albrecht und Wiesmann 2006; Wiesmann et al. 2004). Die Axone der Nervenzellen bilden im Bulbus Synapsen mit sogenannten Mitral- und Büschelzellen, den Neuronen 2. Ordnung der Riechbahn. Dieses Netzwerk an Synapsen ordnet sich in kugelartige Strukturen zusammen, den Glomeruli, die funktionelle Einheit des Bulbus olfactorius. Ungefähr 20 Mitral- und Büschelzellen befinden sich innerhalb eines Glomerulums (siehe Abb. 1) (Firestein 2001).

In Experimenten mit Mäusen fand man heraus, dass sich die Axone der olfaktorischen Neurone des gleichen Rezeptortyps zusammenlagern und ihre Nervenfasern in mindestens einem Glomerulum pro Bulbushälfte enden. Die Anordnung der Glomeruli im Bulbus ist symmetrisch. Jede Bulbushälfte besitzt ein Glomerulum für denselben Rezeptortyp. So können in Mäusen bis zu 2000 Glomeruli auf einem Bulbus gefunden werden (Menini et al. 2004).

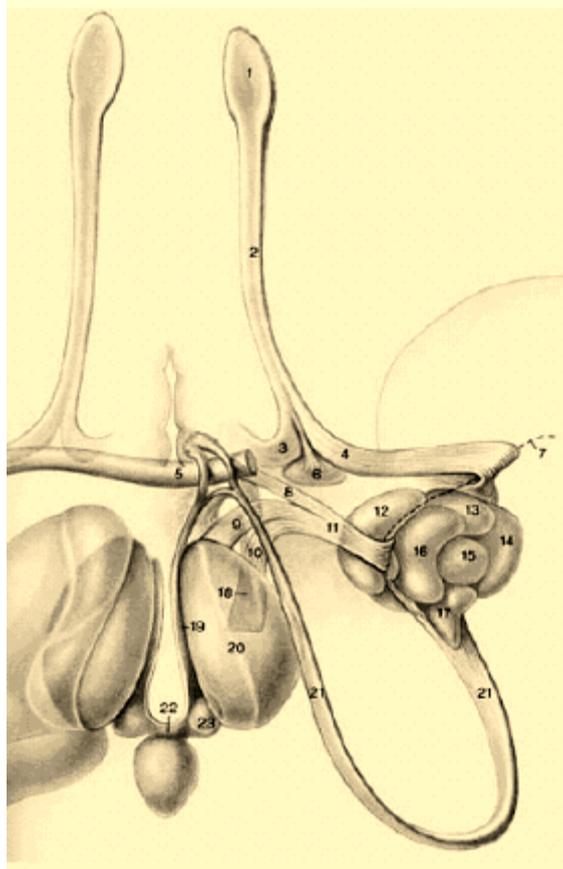
Das Hauptcharakteristikum der Organisation dieses neuronalen Netzwerkes ist die Konvergenz. Mehrere 1000 olfaktorische Axone konvergieren auf ein Glomerulum (Mombaerts 2004; Royet et al. 1989). Es konvergieren nicht willkürlich Axone auf die einzelnen Glomeruli, sondern in einer bestimmten Ordnung. Ein Geruch, bestehend aus vielen einzelnen Geruchsmolekülen, aktiviert viele Rezeptortypen mit einer spezifischen für einen bestimmten Geruch charakteristischen Rezeptoraffinität. Auf

diese Weise aktiviert ein Duftstoff spezifische olfaktorische Neurone, die mit bestimmten Glomeruli verschaltet werden. Man nimmt an, dass so genannte stereotaktische Karten existieren, die die Informationen über Duftsubstanzen und deren entsprechende Rezeptoren enthalten. Dadurch kommt es zu einem für diesen Duft charakteristischen Aktivitätsmuster, welches schon im Bulbus olfactorius erkennbar ist (Mori 2003).

Der Bulbus olfactorius ist in Schichten aufgebaut, in denen neben den Mitral- und Büschelzellen auch Interneurone zu finden sind (Ache und Young 2005). Sie unterstützen den Prozess der Signalverarbeitung, indem sie ankommende Signale verschärfen und spezifizieren. Des Weiteren gibt es Körnerzellen und periglomeruläre Zellen (siehe Abb. 1). Erstere bilden Synapsen mit sekundären Dendriten der Mitral- oder Büschelzellen und beeinflussen diese (Lledo und Gheusi 2003). Sie bewirken entweder über Glutamat eine Erregung der Zellen oder eine Hemmung über den Botenstoff GABA. Periglomeruläre Zellen bilden mit den primären Dendriten der Mitral- oder Büschelzellen dendrodendritische Synapsen innerhalb des Glomerulums. Sie wirken rein inhibitorisch auf Mitral- und Büschelzellen. Man nimmt an, dass das olfaktorische Gedächtnis unter anderem auf diesen gegenseitigen dendrodendritischen Synapsen basiert (Mori et al. 1999).

#### ***2.1.2.2 Sekundärer olfaktorischer Kortex***

Der sekundäre olfaktorische Kortex steht mit den Bulbi olfactorii über den Pedunculus olfactorius in Verbindung. Der Pedunculus setzt sich aus dem Tractus olfactorius und einer dünnen Schicht grauer Substanz zusammen. Die Axone der Mitralzellen lagern sich zum Tractus olfactorius zusammen und projizieren hauptsächlich in den sekundären olfaktorischen Kortex der ipsilateralen Seite. Zum sekundären olfaktorischen Kortex gehören der Nucleus olfactorius anterior, das Tuberculum olfactorium, Teile der Amygdala, der Cortex periamygdaloideus, ein kleiner Teil des Cortex entorhinalis und der piriforme Kortex, der den größten und wichtigsten Teil der sekundären Riechrinde ausmacht (siehe Abb. 4) (Albrecht und Wiesmann 2006). Die Fasern der Büschelzellen projizieren nur in den Nucleus olfactorius anterior und in das Tuberculum olfactorium (Zou et al. 2001).



**Abb. 4:** Strukturen des Riechhirns (von oben betrachtet, freipräpariert von umgebenden Strukturen). 1 Bulbus olfactorius, 2 Tractus olfactorius, 3 Stria olfactoria medialis, 4 Stria olfactoria lateralis, 5 Commissura anterior, 6 Tuberculum olfactorium, 7 Limen insulae, 8 Bandaletta diagonalis 9 Pedunculus thalami inferior, 10 Fasciculus telencephalicus medialis, 11 Fibrae amygdalofugales ventrales, 12 Corpus amygdaloideum, 13 Stria terminalis, 14 Nucleus medialis thalami, 15 Stria medialis thalami, 16 Commissura habenulae, 17 Nuclei habenulae (aus Albrecht und Wiesmann ((2006).

Der Tractus olfactorius teilt sich in eine Stria lateralis, eine Stria medialis und eine Stria intermedialis. Sie bilden das Trigonum olfactorium. Die Stria medialis ist beim Menschen klein und vermittelt keine direkten olfaktorischen Signale, sondern nur hemmende Information für die kontralaterale Seite (Zou et al. 2005). Die Stria intermedialis endet im Tuberculum olfactorium und ist beim Menschen mit bloßem Auge nicht zu sehen (Wiesmann et al. 2004). Die Stria lateralis ist das wichtigste Faserbündel, es endet im sekundären olfaktorischen Kortex. Es folgt dem kaudalen

Rand der orbitalen Seite des Frontallappens. Anschließend verschwindet der Strang unter dem sich vorschiebenden Kortex in Richtung Sylvische Fissur, die zwischen dem frontoparietalen Kortex und dem Temporallappen liegt (Nauta 1990).

Alle Bereiche des sekundären olfaktorischen Kortex besitzen eine relativ einfache Architektur. Sie bestehen, im Vergleich zur restlichen Großhirnrinde, die aus sechs Schichten besteht, aus nur drei Schichten (Johnson et al. 2000). Pyramidenzellen bilden den Hauptbestandteil der Schichten. Sie sind die Projektionsneurone, deren Dendriten senkrecht zur Hirnoberfläche liegen. Sie schütten den Neurotransmitter Glutamat aus. Die Mitralzellen des Bulbus olfactorius bilden Äste aus, um mit den Dendriten der Pyramidenzellen Synapsen zu bilden. An den Seiten besitzen die Pyramidenzellen Auswölbungen (Dornen), mit denen sie Synapsen zu benachbarten Pyramidenzellen bilden.

Die Organisation des piriformen Kortex (PC) setzt sich ähnlich wie die im Bulbus olfactorius fort (Zou et al. 2005). Das bedeutet, dass sich das Prinzip der stereotaktischen Karte auf höherer zentraler Ebene fortsetzt. Die kortikalen Neurone erhalten Information von Kombinationen verschiedener olfaktorischer Rezeptoren (OR). Die Information der unterschiedlichen OR-Kombinationen projiziert auf bestimmte, sich überlappende Neuronenmuster im PC, die für die entsprechenden ORs spezifisch sind (Zou et al. 2001).

Das Wissen über den sekundären olfaktorischen Kortex stammt überwiegend aus Tierversuchen. Es wird aber angenommen, dass der Mensch ähnliche Strukturen aufweist. Es zeigte sich, dass zwischen den einzelnen sekundären Arealen Verbindungen bestehen (Gottfried 2006; Wiesmann et al. 2004). Während der Informationsfluss des primären olfaktorischen Kortex (Bulbus olfactorius) nur in eine Richtung läuft, senden die sekundären Areale, das Tuberculum olfactorium ausgenommen, so genannte Feedback-Fasern zum Bulbus zurück. Den Hauptweg der Projektion zwischen den einzelnen Hemisphären stellt dabei eine Bahn zwischen dem Nucleus olfactorius anterior der einen Hemisphäre mit dem Nucleus olfactorius anterior der anderen Hemisphäre dar (Cleland und Linster 2005; Gottfried 2006).

Der piriforme Kortex ist aber nicht nur für die reine Abbildung sensorischer Information zuständig, sondern spielt auch eine Rolle in deren Integration. Es wurde nachgewiesen, dass der piriforme Kortex in ein vorderes und ein hinteres Areal unterteilt werden kann und dass diese Teile jeweils unterschiedliche Aufgaben haben (Haberly 2001). Gottfried et al. (2006) fanden heraus, dass der vordere Teil des PC die Struktur, der hintere Teil die Qualität eines Geruchs entschlüsselt. Darüber hinaus ist der PC bereits an emotionaler Verarbeitung von Gerüchen beteiligt (Djordjevic et al. 2005).

Auch Teile der Amygdala, die Projektionsfasern aus dem primären olfaktorischen Kortex erhält, tragen dazu bei, dass der sekundäre Kortex bereits an einer höheren Verarbeitung von Gerüchen beteiligt ist. Dies lässt sich damit erklären, dass die Amygdala mit dem Hippocampus in Verbindung steht (Aggleton 1986; Krettek und Price 1977). Eine Hauptfunktion des Hippocampus ist es, am Lernprozess beteiligt zu sein, an dem die Amygdala auf diese Weise durch ihre Projektionsfasern mitbeteiligt ist (Galliot et al. 2009; McGaugh 2004). Auch nimmt die Amygdala eine Schlüsselrolle in emotionaler Verarbeitung ein (Herz et al. 2004; Kim 2001).

### *2.1.2.3 Tertiärer olfaktorischer Kortex*

Als tertiärer olfaktorischer Kortex wird eine Reihe von Arealen zusammengefasst, die Projektionen aus dem sekundären Kortex erhalten. Zu diesen zählen der Hippocampus, das ventrale Striatum und Pallidum, Teile des Hypothalamus und Thalamus, der Gyrus cinguli, der Inselkortex und der orbitofrontale Kortex (OFC), das wichtigste Areal tertiärer Verarbeitung. Es besteht eine Vielzahl komplexer Verbindungen zwischen diesen Arealen, auf die hier im Näheren nicht eingegangen werden kann.

Die Hauptaufgabe des tertiären olfaktorischen Kortex besteht in der Verarbeitung der Gerüche auf höherer Ebene. Das bedeutet, der tertiäre Kortex ist dafür verantwortlich, dass Gerüche Emotionen oder Erinnerungen hervorrufen und Verhalten beeinflussen können (Gottfried 2006).

Dass Gerüche Emotionen oder Erinnerungen hervorrufen können, lässt sich durch die Verbindung zum limbischen System erklären. Zahlreiche Projektionen bestehen zwischen dem sekundären olfaktorischen Kortex und der Amygdala, sowie dem Hippocampus und dem Gyrus cinguli (Rolls 2004a). Aber auch der OFC wird aktiviert,

wenn ein Geruch ein positives Empfinden auslöst (Rolls 2004b). Darüber hinaus zeigt der OFC Aktivierung im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. Die Geruchswahrnehmung ist bei der Entstehung des Sättigungsgefühls beteiligt. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Geruchsempfindung während der Nahrungsaufnahme schwächer oder sogar unangenehm wird. In diesem Zusammenhang nahm die Aktivierung im OFC ab und es stellte sich ein Gefühl des Sattseins ein (Kringelbach et al. 2003; O'Doherty et al. 2000).

Eine weitere Funktion des tertiären olfaktorischen Kortex kommt der Geruchsdiskrimination zugute. Sowohl Insula, Hypothalamus, als auch der OFC scheinen daran beteiligt zu sein (Savic-Berglund 2004). Im orbitofrontalen Kortex konnten in Studien zwei verschiedene Areale für Geruchsdiskrimination gefunden werden. Der Kortex orbitofrontalis posterioris lateralis und der Kortex orbitofrontalis posterioris centralis. Ersterer wird für spezifische Gerüche aktiviert, während letzterer viel weniger spezifische Aktivierungen aufweist. Diese Ergebnisse wurden in Studien an Affen entdeckt (Price 2004; Takagi 1986).

Darüber hinaus scheinen die rechte und die linke Gehirnhälfte in der Geruchsverarbeitung nicht gleichermaßen beteiligt zu sein. Die rechte Hemisphäre scheint für sensorische Empfindungen besser entwickelt zu sein als die linke. Nicht nur für die Sprache, das räumliche Denken oder das Gehör (Plailly et al. 2005), sondern auch für den Geruchssinn trifft dies zu. Bei der Beurteilung bekannter Gerüche wird vor allem die rechte Gehirnhälfte aktiviert, bei der Beurteilung neuer Gerüche die linke Hälfte (Zatorre et al. 1992).

In olfaktorischen Studien wurden immer wieder Gehirnareale nachgewiesen, die nicht zum eigentlichen olfaktorischen Kortex zählen: Der Gyrus cinguli und das Cerebellum. Der Gyrus cinguli wurde in Studien sowohl im posterioren als auch im anterioren Teil aktiviert (Savic und Gulyas 2000; Weismann et al. 2001). Eine besondere Bedeutung kommt der Verarbeitung von Schmerzreizen im Gyrus cinguli zu (de Leeuw et al. 2005). Das Cerebellum hingegen hat wahrscheinlich die Rolle einer Feedback-Station, die in Abhängigkeit von der Duftstoffmenge und Konzentration das Einatemvolumen steuert (Mainland et al. 2005; Sobel et al. 1998).

## 2.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Grundlagen für die Kernspinresonanz- oder Magnetresonanztomographie (MRT) wurden von Paul Lauterbur und Sir Peter Mansfield in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts erforscht. Diese beruhen auf der Entdeckung von Felix Bloch (1905 - 1983) und Will Purcell (1912 - 1997), die unabhängig voneinander herausfanden, dass eine kernmagnetische Resonanz in kondensierter Materie existiert. Dabei werden Radiofrequenzwellen durch einen magnetischen bzw. paramagnetischen Atomkern in einem äußeren Magnetfeld absorbiert oder emittiert (Schlemmer 2005). Die Resonanz kann auf zwei Wegen nachgewiesen werden. Durch eine Induktionsspule, die Energie einstrahlt und wieder entzieht (Purcell) oder durch eine senkrecht zur Induktionsspule stehende Spule, die Energie oder eine Resonanz induziert (Bloch). Für die MRT sind demnach drei Dinge grundlegend: ein starker Magnet, ein magnetischer Körper und ein Messgerät.

Im folgenden Kapitel soll näher auf die physikalischen Grundlagen und das Prinzip der Magnetresonanztomographie, sowie der funktionellen Magnetresonanztomographie, wie sie heute in Verwendung ist, eingegangen werden.

### 2.2.1 Physikalische Grundlagen

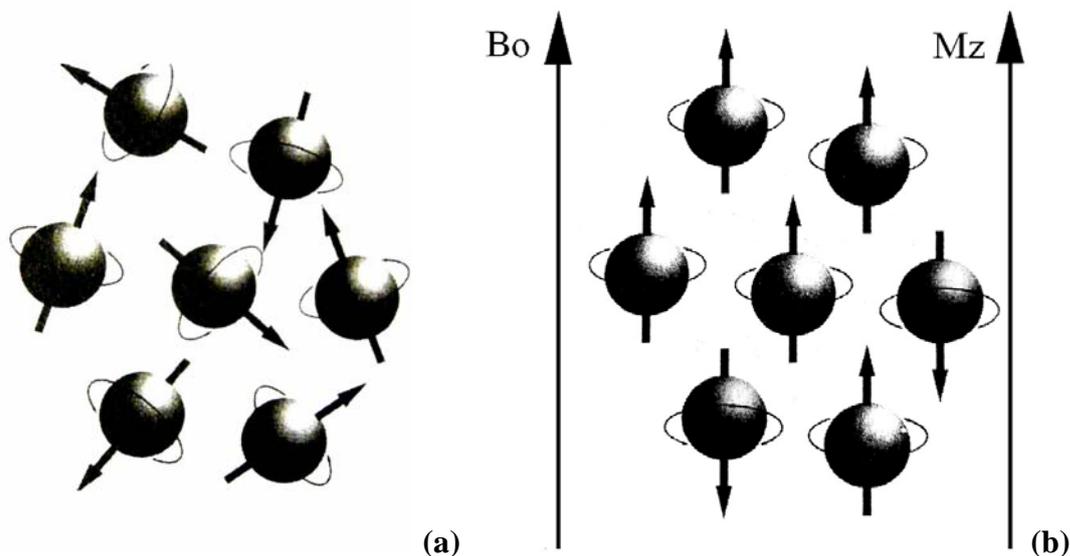
Der menschliche Körper besteht zu ungefähr 50 bis 80 % seines Gesamtgewichts aus Wasser. Diese Tatsache und dass ein Wasserstoffion ( $H^+$ ) eine magnetische Eigenschaft besitzt, macht sich die Magnetresonanztomographie zunutze.

Ein  $H^+$ -Ion besteht aus einem Elektron und einem Proton. Das Elektron mit der negativen Ladung kreist um das positiv geladene Proton. Für die MRT ist primär das Proton von Bedeutung. Dieses besitzt einen Spin, sodass es sich ständig um die eigene Achse dreht. Diese Drehbewegung ist eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen, sie ist unendlich und unsichtbar.

Die rotierende elektrische Ladung des Protons besitzt außerdem ein magnetisches Moment. Dieses Moment ist eine sichtbare, magnetische Achse und kann von äußeren Magnetfeldern beeinflusst werden.

Wirkt kein Magnet auf die Spins, so bewegen sich diese ungerichtet im Raum (siehe Abb. 5a). Wird ein starkes Magnetfeld in die Nähe der Spins gelegt, so richten sich diese parallel oder antiparallel zu dem Magneten in dessen Längsmagnetisierung, der Mz-Ebene, aus (siehe Abb. 5b). Sie führen in Richtung des Magnetfeldes eine Ausweichbewegung aus. Diese als Präzessionsbewegung bezeichnete Bewegung erfolgt mit einer bestimmten Frequenz und ist direkt proportional zur Magnetfeldstärke. Diese als Larmorfrequenz bezeichnete Bewegung ist essenziell für die MRT.

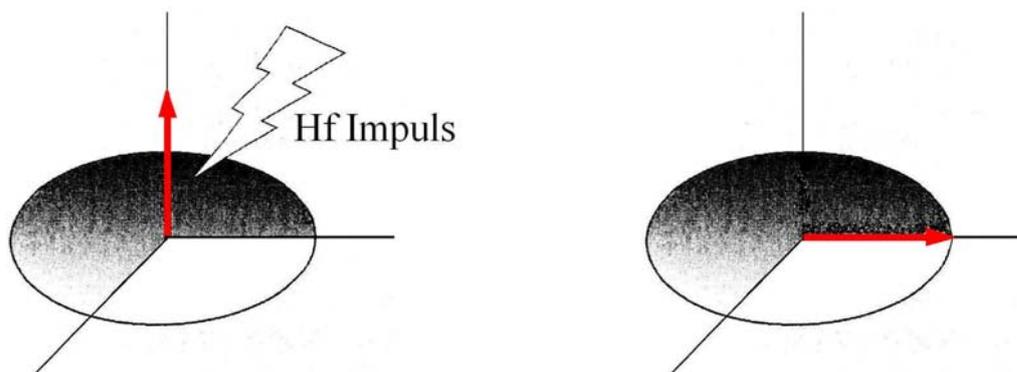
Ein Magnetresonanztomograph besitzt eine Magnetfeldstärke von 1,5 bis 11,7 Tesla. Entsprechend ergibt sich für Protonen eine Larmorfrequenz von 63,9 MHz bei einem 1,5 Tesla Gerät, wie es in diesem Versuch verwendet wurde (im Vergleich: Larmorfrequenz im Erdmagnetfeld = 1kHz).



**Abb. 5:** Sofern kein magnetisches Feld vorhanden ist, rotieren die Spins ungerichtet um ihre eigene Achse (a). In einem Magnetfeld ist ein Teil der Spins in Richtung des Hauptmagnetfeldes  $B_0$  ausgerichtet, was sich in der Längsmagnetisierung  $Mz$  äußert (b) (aus Weishaupt et al. (2003)).

Im stabilen Zustand, unter Magnetfeldeinwirkung, sind die meisten Spins parallel zueinander ausgerichtet und ihre Vektoren addieren sich in der  $M_z$ -Ebene. Einige wenige sind antiparallel zu der stabilen Längsmagnetisierung  $M_z$ . Dieser Unterschied zwischen parallel und antiparallel ausgerichteten Vektoren ist messbar.

Die Resonanzbedingung erfolgt nun, indem mit einer elektromagnetischen Welle Energie in diesen stabilen Zustand eingebracht wird. Diese wird von einem starken Radiosender erzeugt und mithilfe einer Antennenspule auf das Untersuchungsobjekt eingestrahlt. Dieser hochfrequente  $90^\circ$  Impuls wird auch Hf- oder RF-Impuls genannt. Die Spins kippen durch diese Energiezufuhr aus der  $z$ -Richtung heraus und richten sich in einer perpendicularen Ebene ( $M_{xy}$ -Ebene) an. Das messbare MR-Signal resultiert am Ende aus der Bewegung des Summenvektors der Spins in der  $M_{xy}$ -Ebene (siehe Abb.6).



**Abb. 6:** Durch einen geeigneten Hf-Impuls kann eine Auslenkung des Vektors um genau  $90^\circ$  erfolgen. Es kommt zur kompletten Umlenkung der Längsmagnetisierung in die  $M_{xy}$  Ebene und es entsteht eine Transversalmagnetisierung (modifiziert nach Weishaupt et al. (2003)).

### ***2.2.1.1 Repetitionszeit TR und T1 Gewichtung***

Um ein MRT-Bild zu erhalten muss eine Schicht mehrmals gemessen werden. Die Repetitionszeit TR bezeichnet die Zeit zwischen zwei Aufnahmen derselben Schicht. Sie beeinflusst vor allem die longitudinale Relaxation der Spins. Unter der Zeitkonstante T1 versteht man die longitudinale Relaxation, in der sich die Spins aus der Mxy-Ebene wieder in die Mz-Ebene zurückbewegen, in Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes  $B_0$  und der inneren Bewegung der Moleküle. Dabei wird Energie an die Umgebung abgegeben. Die T1-Zeit liegt für Gewebe in einer Größenordnung zwischen einer halben und mehreren Sekunden. Sie wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet.

Durch Wahl der Repetitionszeit TR kann zwischen langem T1 und kurzem T1 gewählt werden. Gewebe mit kurzem T1 relaxieren schnell, sodass sie ein großes Signal abgeben und somit auf den Bildern hell erscheinen. Gewebe mit langem T1 relaxieren langsam und geben ein kleines MR Signal ab. Dadurch erscheinen sie auf den Bildern dunkel.

Bei einer langen Repetitionszeit geben Gewebe mit kurzem T1 und Gewebe mit langem T1 etwa gleich viel Signal ab.

### ***2.2.1.2 Echozeit TE und T2 Gewichtung***

Neben der longitudinalen Relaxation gibt es auch eine transversale Relaxation. Diese wird durch den Verlust der transversalen Magnetisierung durch außer Phase geratene Spins verursacht.

Nach der Anregung durch den Hf-Impuls stehen alle Spins im gleichen Winkel oder auch in gleicher Phase zueinander, sie sind phasenkohärent. Durch Reibung geht nach einiger Zeit diese Kohärenz verloren und die Spins geraten außer Phase. Das bedeutet, dass sie sich in unterschiedlichen Winkelabständen zueinander befinden. Ihre Vektoren addieren sich nicht mehr, sondern heben sich gegenseitig auf, sodass das MR-Signal immer schwächer wird. Während dieser Dephasierung findet ein Energieaustausch zwischen den Spins statt und dieser Vorgang wird deswegen auch als Spin-Spin-Wechselwirkung bezeichnet.

Eine weitere Eigenschaft der transversalen Relaxation ist die zeitliche Konstanz der Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes. Diese entstehen durch den Kernspintomographen und die Versuchsperson. Es kommt zur zusätzlichen Dephasierung. Die Magnetfeldinhomogenitäten, die auf die Spins einwirken, stören daneben auch das MR-Signal. Daher müssen diese Effekte vor der eigentlichen Messung wieder rückgängig gemacht werden, damit die Spins wieder in Phase geraten. Die Echozeit (TE) bezeichnet die Zeit in der die Dephasierung rückgängig gemacht wird, um das MR-Signal wieder herzustellen. Sie nimmt ebenfalls Einfluss auf den Bildkontrast. Bei einer kurzen TE-Zeit kommt es zu einer geringen T2-Gewichtung. Gewebe mit kurzem T2 erscheinen auf den Bildern dunkel. Bei langer TE-Zeit gibt es eine starke T2-Gewichtung und bei Geweben mit langem T2 erscheinen diese auf den Bildern hell.

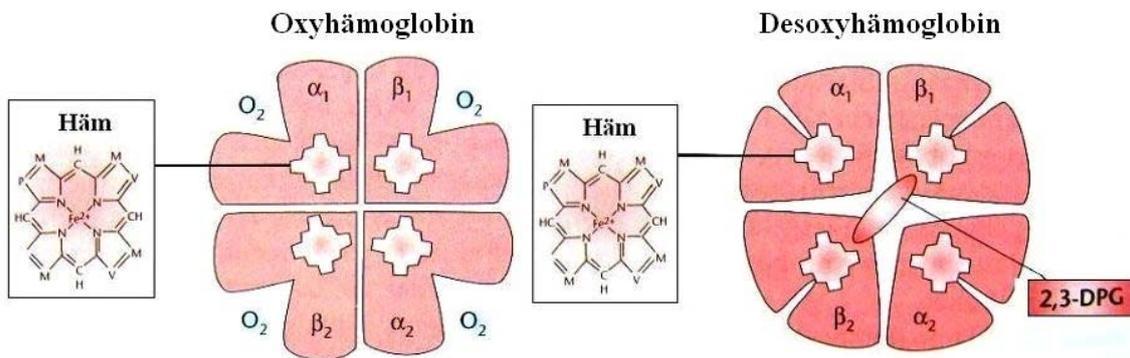
In Gegenwart dieser Feldinhomogenitäten wird die Zeitkonstante  $T2^*$  genannt. Die Inhomogenitäten verändern die Präzessionsgeschwindigkeit der Protonen, stören die Phasenkohärenz und beschleunigen die transversale Relaxation. Im Gehirn variiert die Größe dieser Inhomogenitäten je nach der Zusammensetzung des lokalen Blutangebotes und dem physiologischen Zustand des Gewebes. Dieser hängt von der momentanen neuronalen Aktivität in den Hirnarealen ab.  $T2^*$  kann daher als Parameter zur indirekten Messung der neuronalen Aktivität verwendet werden. Auf diesem Prinzip basiert die funktionelle MRT, die näher im Kapitel 3.2.2. beschrieben wird.

Eine Einführung in die Funktionsweise der MRT ist in (Weishaupt et al. 2003) nachzulesen.

### **2.2.2 Grundlagen der funktionellen MRT**

Die Mechanismen, die der neuronalen Aktivität und dem messbaren  $T2^*$ -Wert zugrunde liegen, basieren auf dem **Blood Oxygen Level Dependent** –Effekt. Dieser wurde Anfang der 90er Jahre in Tierexperimenten von Ogawa entdeckt (Ogawa 1990). Er ist die Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomographie.

Der BOLD-Effekt beruht auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Blut (siehe Abb. 7).



**Abb. 7:** Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin. Im Gewebe geben die 4 Häm-Untereinheiten Sauerstoff ab. Dadurch werden die zwei  $\beta$ -Ketten auseinandergezogen und es kommt zum Einstrom von 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG). Dadurch sinkt die Sauerstoff-Affinität des Hämoglobin und die restlichen Häm-Untereinheiten können ihren Sauerstoff rasch abgeben. Auf diese Weise sind die meisten Hämoglobin-Moleküle entweder voll Sauerstoff gesättigt oder völlig desoxygeniert. Dieser Unterschied ist von besonderer Wichtigkeit für die fMRT, da die beiden Zustände des Hämoglobins unterschiedliche magnetische Eigenschaften besitzen (aus Braun und Renz-Polster (2004)).

Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch, oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch (Pauling und Coryell 1936). Eine Erhöhung der lokalen Desoxyhämoglobin-Konzentration führt zu einem inhomogenen lokalen Magnetfeld und damit zur Veränderung von  $T2^*$ . Diese wird durch eine Erhöhung neuronaler Aktivität hervorgerufen. Mit der Hypothese, dass während eines applizierten Reizes die neuronale Aktivität in den entsprechenden Hirnarealen steigt und diese dadurch mehr durchblutet werden, ergeben sich die zwei verschiedenen Oxygenierungszustände des Blutes. Ein desoxygenierter während Ruhebedingungen und ein oxygenierter als Folge erhöhter Hirnaktivität, hervorgerufen durch unterschiedliche Aufgaben oder Reize. Dieses Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin ist messbar (Kwong et al. 1992; Ogawa et al. 1990; Ogawa et al. 1993; Ogawa et al. 1992; Turner et al. 1991).

Die Mehrdurchblutung wird wahrscheinlich durch präsynaptische Aktivität der Nerven und durch Ausschüttung von Neurotransmittern hervorgerufen und führt gleichzeitig zu einer vermehrten Glukoseutilisation (Ogawa et al. 1990; Sokoloff 1977).

Eine fMRT Studie, die neuronale Aktivität mithilfe des BOLD-Effekts untersuchen möchte, muss in ihrem Studien-Design mindestens zwei verschiedene Stimulationszustände verwenden. In der Regel wird daher zu Beginn eine Baseline definiert, die als Ruhezustand dient und bei der angenommen wird, dass der zerebrale Blutfluss nicht erhöht ist. Auf diese Weise kann man später Unterschiede zwischen den Zuständen während der Ruhebedingungen und der Durchführung einer Aufgabe oder einer speziellen Stimulation berechnen. Die Reize, welche die Versuchspersonen erhalten, können wie in diesem Versuch verwendet, sensorischer Art sein und können so eine Änderung der Aktivität der entsprechenden Hirnareale bewirken. Es kommt zur Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF), der die vorausgehende Verminderung des Sauerstoffs kompensiert und ein Überangebot an oxygeniertem Blut schafft (Fox und Raichle 1986; Fox et al. 1988). Da desoxygeniertes Blut das Magnetfeld stört und dieses inhomogen macht, kommt es durch die vermehrte Oxygenierung zu einem weniger inhomogenen Magnetfeld.

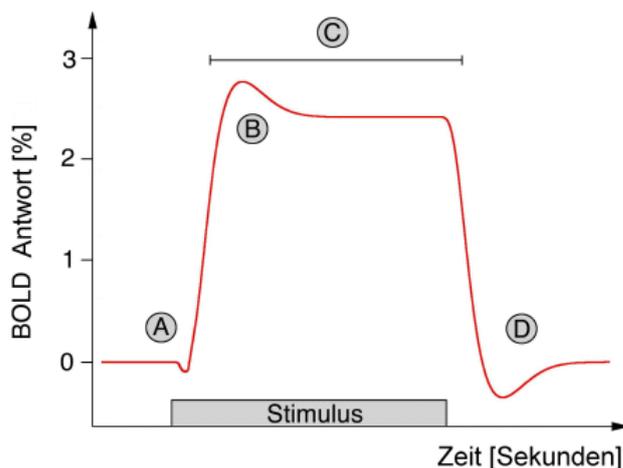
Gradientenechosequenzen des Kernspintomographen, die auf lokale Feldinhomogenitäten sehr empfindlich reagieren, zeigen deshalb bei verstärkter neuronaler Aktivität eine schwache Intensitätserhöhung im Bild. Mit der echoplanaren Bildgebung (EPI) ist es möglich, alle 2 bis 4 Sekunden Volumendatensätze des Gehirns aufzunehmen und somit lokale Helligkeitsschwankungen im Bild in zeitlich schneller Folge aufzuzeichnen.

#### *2.2.2.1 Verlauf des BOLD-Effekts*

Der zeitliche Verlauf der BOLD Antwort auf einen kurzen Stimulus, die so genannte zeitliche Impuls-Antwort-Funktion, wird oft als hämodynamische Antwortfunktion (HRF) bezeichnet (siehe Abb. 8)

Die neuronale Antwort auf einen sensorischen Reiz endet relativ schnell bereits nach wenigen 100 Millisekunden. Die BOLD-Antwort beginnt ungefähr 2 Sekunden später. Zu Beginn kommt es nach Stimulusgabe zu einem initialen Abfall der Sauerstoffsättigung, was sich durch eine initial erhöhte Metabolisierung, hervorgerufen durch den Reiz, erklären lässt. Das MR-Signal nimmt in seiner Intensität ab (Logothetis et al. 1999). Dieser Vorgang dauert ungefähr 0,5 bis 1 Sekunde. Anschließend kommt es

durch eine Ausdehnung der kleinen Arterien in den entsprechenden Hirnregionen zu einem Anstieg des lokalen zerebralen Blutflusses. Das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin steigt an und es gelangen signifikant mehr oxygenierte Hämoglobinmoleküle in das Areal. Während des Maximums der BOLD-Antwort erweitern sich Kapillaren und kleine venöse Gefäße. Das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin sinkt dadurch leicht. In der schematischen Darstellung ist dies als Plateauphase dargestellt und diese beginnt ungefähr 6 bis 8 Sekunden nach Stimulusgabe (siehe Abb. 8 C). Schließlich fällt das MR-Signal auf ein Niveau unterhalb des Ursprünglichen ab (Henson 2003). Diese als Post-Stimulus Undershoot bezeichnete Phase kommt dadurch zustande, dass der Durchmesser der Arteriolen zum Ausgangszustand zurückkehrt und die venösen Gefäße noch leicht erweitert sind. Dadurch sinkt das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin. Abschließend kehren auch die venösen Gefäße zu ihrem Ausgangsdurchmesser zurück und das Verhältnis von Oxyhämoglobin zu Desoxyhämoglobin normalisiert sich.



**Abb. 8:** Charakteristischer Verlauf des BOLD-Signals (**B**lood **O**xxygenation **L**evel **D**ependent-Signals). Dargestellte Zeitdauer ca. 12-18 Sekunden. **A:** anfänglicher Abfall der BOLD Antwort; **B:** Anstieg der Antwortfunktion nach Stimulation; **C:** Plateauphase; **D:** Abfall des BOLD Effekts nach Beendigung der Stimulation.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Auswahl der Probanden

Die Probanden wurden für das Experiment durch Aushänge im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München gesucht. Vor Beginn der Studie wurden alle Probanden über mögliche Komplikationen aufgeklärt. Die Studienteilnehmer gaben durch Unterschreiben der Probandenerklärung ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an den Experimenten. Für ihre Partizipation erhielten sie eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkannt.

An der Studie nahmen 16 Probanden im Alter von 22 bis 37 Jahren teil (12 Männer, 4 Frauen, Durchschnittsalter 27,1 Jahre).

Die Probanden wurden angehalten am Vorabend des Experiments keinen Alkohol zu trinken oder Medikamente einzunehmen.

Vor dem Versuch wurde jeder Proband in gleicher Weise über Risiken und Ausschlusskriterien der Magnetresonanztomographie aufgeklärt. Jedem Probanden stand es frei, ohne Angaben von Gründen von der Versuchsteilnahme zurückzutreten.

#### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Während der Auswahl der Probanden wurden verschiedene Kriterien zum Ein- und Ausschluss verwendet.

Einschlusskriterien waren:

- körperliche und geistige Gesundheit
- Alter zwischen 21 und 55 Jahren
- keine regelmäßige Einnahme von Medikamenten und mindestens einen Tag vor der Untersuchung keine Medikamenteneinnahme
- Ausschluss von Drogeneinnahme

- am Vortag und am Untersuchungstag kein Alkoholkonsum

Ausschlusskriterien waren:

- Metallteile im Körper, z. B.: Herzschrittmacher, Metallteile nach Operationen (z. B. künstliches Gelenk, Gefäßclip), Granatsplitter, Medikamentenpumpen, Hörgerät, herausnehmbarer Zahnersatz, Piercing, Kupferspirale, Tätowierung, permanentes Make-up
- Schwangerschaft
- Platzangst
- Frühere Operationen an Kopf, Herz, Gefäßen
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Herzinfarkt, schwere Herzrhythmus-Störungen, Angina pectoris, Vasospasmen, schwere Herzinsuffizienz, schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit, arterieller Bluthochdruck)
- Lungenerkrankungen (z.B. Asthma, andere Lungenerkrankungen)
- häufiges oder innerhalb der letzten 3 Tage erlebtes Nasenbluten, chronische Nasenerkrankungen
- Erkrankungen mit Beteiligung des Gehirns oder Nervensystems (z.B. Schlaganfall, sog. zerebrovaskuläre Insuffizienz, Multiple Sklerose, Schädel-Hirn-Trauma)
- Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Phäochromozytom (Tumor der Nebennierenrinde), Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion)
- erhöhter Augeninnendruck, insbesondere Engwinkelglaukom
- andere wesentliche Erkrankungen (z.B. Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Magen- oder Darmgeschwüre)
- bekannte Allergien gegen eine der verwendeten Substanzen

## 3.2 Präsentation der Stimuli

### 3.2.1 Stimulationsprinzip – Olfaktometer

Die Geruchsstimulation erfolgte mit dem MRT-kompatiblen Flussolfaktometer OM6b der Firma Burghart (Abb. 9) (Burghart Medizintechnik, Wedel) (Kobal 1985; Kobal und Hummel 1988) .

Mit diesem Gerät hat man die Möglichkeit, einem Probanden variable olfaktorische Reize zuzuführen. Die Variablen können sowohl manuell als auch über ein integriertes Computersystem gesteuert werden, wobei die unterschiedlichen Anteile der Stimulationsluft über verschiedene Kanäle durch Vakuum oder Druckluft reguliert werden können.

Der dem Probanden zugeführte Luftstrom setzt sich aus zwei Hauptströmen zusammen: der Kontrollluft (Control, C), und dem Reizluftstrom. Der Reizluftstrom besteht wiederum aus zwei Anteilen: dem geruchlosen Verdünnungsstrom (Dilution, D) und der geruchstoffhaltigen Reizluft (Odorant, O). Bei dem hier verwendeten Olfaktometer OM6b kann die Reizluft aus bis zu 6 Komponenten bestehen (Kanäle O1 – O6).



**Abb. 9:** Olfaktometer OM6b (Burghart Medizintechnik, Wedel, Deutschland).

Um Luft ohne Geruch zu erzeugen, wird der D- und O-Strom über den Kanal ME1 mittels Vakuum abgesaugt. Um Reizluft zu erzeugen wird der C-Strom über den Kanal ME2 abgesaugt. Dadurch ist es möglich, an Intensität (unterschiedliche Mischungsverhältnisse von O- und D-Strom) und Dauer variable Geruchsreize zu setzen, ohne dass Hirnaktivitäten der Probanden durch äußere Störungen bei der Untersuchung beeinflusst werden.

Die erzeugte Luft gelangt über einen 12 Meter langen Schlauch in das Nasenloch des Probanden. Dieser Schlauch besteht aus zwei Wandschichten. Die innere Wand führt warmes Wasser, die äußere Wand dient als Isolierschicht und schützt vor Wärmeverlust.

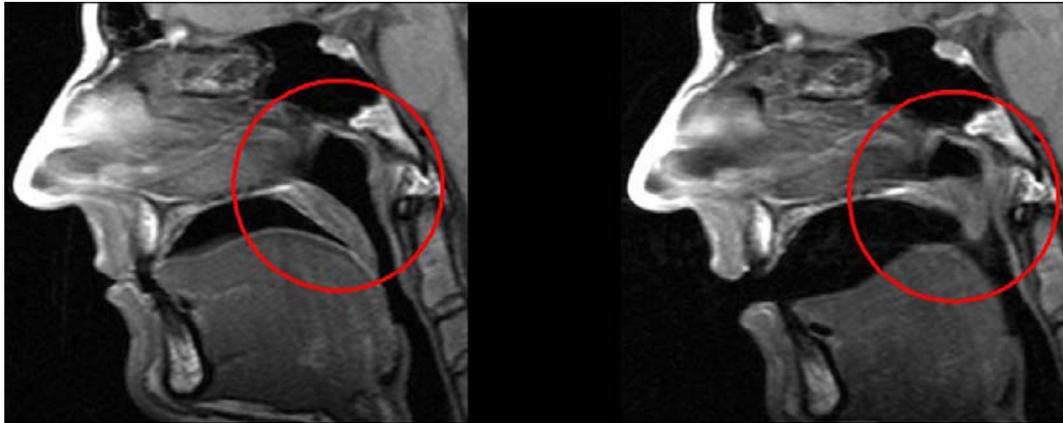
Am Schlauchausgang befindet sich ein teflonbeschichtetes Nasenstück (Durchmesser 4 mm), welches in das Nasenloch des Probanden eingeführt wird und über das die Geruchsstimuli appliziert werden.

In diesem Experiment wurde Phenylethylalkohol in Propylenglycol gelöst (siehe Kap. 4.2.2) und den Probanden in einer 40 %igen v/v Verdünnung, 40 % O und 60 % D, in die Nase appliziert.

Der Luftstrom wurde durch monorhinale Stimulation in das linke Nasenloch über einen Teflonschlauch verabreicht. Die Flussrate betrug 133 ml/s. Die Stimuli wurden nicht kontinuierlich verabreicht, sondern mittels 500 ms langen überschwelliger Phenylethylalkohol-Pulsen, welche in einem konstanten Luftstrom eingebettet waren. Der Luftstrom wurde kontrolliert auf einer Temperatur von 36,5° C und einer Luftfeuchtigkeit von 80 % gehalten. Es wurden 8 Stimuli pro Block in einem Interstimulus-Intervall von 3,5 Sekunden verabreicht. Die Dauer eines Stimulations- als auch eines Ruheblockes betrug 32 Sekunden. Insgesamt wurden 16 Stimulations-Blöcke und 9 Baseline-Blöcke genutzt.

Die einzelnen Probanden wurden aufgefordert während allen Experimenten eine bestimmte Atemtechnik anzuwenden, das sogenannte Velopharyngeal Closure (siehe Abb. 10). Dabei wird der Nasenraum vom Pharynx durch Hochklappen des weichen Gaumens (Velum) getrennt (Kobal 1981; Kobal 1985). Ziel der Atemtechnik ist es, jeglichen durch die Atmung verursachten Luftstrom in der Nase des Probanden zu vermeiden. Der Proband atmet also durch den Mund. Die Duftstoffapplikation wird auf

diese Weise nicht durch die Atemzüge des Probanden gestört und es entsteht ein konstanter, vom Olfaktometer erzeugter Luftfluss in die Nase.



**Abb. 10:** Velopharyngeal Closure. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Johannes Gerber, Neuroradiologie, Universitätskrankenhaus Carl Gustav Carus Dresden.

### 3.2.2 Verwendete Stimulationssubstanz

Für die olfaktorische Stimulation wurde in diesem Versuch Phenylethylalkohol (PEA) verwendet. PEA ist eine chemische Verbindung aus der Gruppe der Alkohole, die nach Rosen riecht. Man findet diese Substanz als Bestandteil in verschiedenen natürlichen ätherischen Ölen, wie Hyazinthen, Nelken, Rosenöl und Geranien. Phenylethylalkohol eignet sich vor allem für Versuche zur Erforschung des menschlichen olfaktorischen Systems. Beim Riechen werden von den meisten Geruchstoffen nicht nur olfaktorische Nerven aktiviert, sondern auch über den N. trigeminus Schmerzreize weitergeleitet. Dies geschieht beispielsweise beim Riechen von Substanzen wie CO<sub>2</sub> oder Nikotin (Albrecht et al. 2009). Phenylethylalkohol besitzt die Eigenschaft, in niedriger Konzentration ein Geruchsstimulus zu sein, welcher ausschließlich den Nervus olfactorius reizt.



Während des gesamten Versuches herrschte komplette Dunkelheit im Raum. Dafür wurde das Licht ausgeschaltet und sämtliche Lichtquellen im Raum mit schwarzen Tüchern abgedeckt. Im MRT-Raum, in dem der Versuch durchgeführt wurde, waren dies die Fenster, der Wanddurchbruch durch den der Olfaktometerschlauch in den MRT-Raum gelangt und die MRT-Röhre.

Die Probanden trugen während des Versuchs einen MRT-tauglichen Kopfhörer, über den sie Weißes Rauschen hörten. Mit einer Lautstärke von 80 dB diente dieses Geräusch dazu, dass die Probanden während des Versuchs nicht durch Nebengeräusche abgelenkt wurden und sich besser auf die Geruchsstimuli konzentrieren konnten. Jeder Proband erhielt Anweisungen über diesen Kopfhörer. Dabei wurde entweder der Befehl „auf“ oder „zu“ gegeben, um die Probanden zu instruieren, ob sie die Augen offen oder geschlossen halten sollten.

Die menschliche Nasenschleimhaut unterliegt einem ständigen An- und Abschwellen (Hasegawa und Kern 1977; Principato und Ozenberger 1970). Damit die Versuchsbedingungen möglichst gleich waren, wurde den Probanden vor Versuchsbeginn Einzeldosispipetten Otriven® gegen Schnupfen 0,1% verabreicht, um möglichst denselben Zustand der Nasenschleimhaut der jeweiligen Versuchsteilnehmer während der Messungen zu gewährleisten. Die Verabreichung von Nasentropfen hat keinen Einfluss auf die Geruchswahrnehmung (Hummel et al. 1998).

Der Kopf jedes Probanden wurde vorsichtig mit Klebeband an der MRT-Kopfspule fixiert. Dies diente dazu, dass jeder Proband eine gewisse Selbstkontrolle über unerwünschte Kopfbewegungen hatte. Dieses Verfahren war sehr hilfreich, da so ungewollte Bewegungsartefakte in den Bildern deutlich verringert wurden.

Die Gesamtdauer eines Durchlaufs betrug jeweils 18 Minuten. Die Probanden wurden gebeten, an zwei Läufen teilzunehmen. Zwischen diesen hatte jeder eine halbe Stunde Pause. So standen am Ende 2 Serien pro Proband, insgesamt 32 Serien, zur statistischen Auswertung zur Verfügung.

### **3.4 Erfassung der anatomischen und funktionellen MRT Daten**

#### **3.4.1 Datenerhebung**

Die MRT-Experimente wurden mit einem 1,5 T MRT-Scanner (SIEMENS Vision, Erlangen, Deutschland) mittels T2\* gewichteten Echo Planar Imaging (EPI) Gradientenechosequenzen durchgeführt (TR / TE = 320 / 60 ms, Matrix 64 x 64, 26 Schichten, Schichtdicke 5mm, Voxelgröße 3,75 x 3,75 x 5 mm<sup>3</sup>). Die Schichten wurden an der Verbindungslinie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior ausgerichtet, basierend auf dem Bild eines sagittalen Localizers. In einem Versuchsdurchlauf wurden 345 Bildvolumina akquiriert.

#### **3.4.2 Konvertierung**

Bevor die Daten mit dem Programm Statistical Parametric Mapping (SPM) ausgewertet werden konnten, mussten sie in ein kompatibles Dateiformat umgewandelt werden, das ANALYZE Format. Für das SIEMENS Vision 1,5 T Gerät, mit dem die Bilder erzeugt wurden, erfolgte dies mit dem Matlab Programm Splitmosaic.

#### **3.4.3 Maskierung der Augen mit MRICro**

In Anlehnung an Stephan et al. (2002a) erhöht ein Lidschluss die Signalintensität der Augen in fMRT-Daten um den Faktor 1,6 bis 2,0. Diese Tatsache konnten wir in unseren eigenen Daten auch feststellen (siehe Kap. 5.1 Tabelle 3). Wenn die Augen in den Bildern nicht maskiert werden, führt dies während der Bewegungskorrektur zu fehlerhaft detektierten Kopfbewegungen entlang der z- Achse und Kopffrotationen entlang der x-Achse. Aus diesem Grund wurden, vor der Datenanalyse mit SPM, die Bilder mit MRICro bearbeitet (Brett et al. 2002). Dies ist eine Software, die es ermöglicht, medizinische Bilder anzusehen und zu bearbeiten. In diesem Fall wurde MRICro verwendet, um die Augen zu maskieren, die auf den Rohdaten zu sehen waren.

### **3.5 Analyse der anatomischen und funktionellen MRT Daten**

Die Bilddaten, die mittels MRT erzeugt wurden, mussten statistisch analysiert werden, um spezielle Aktivierungscluster im Gehirn identifizieren zu können. Die verwendete Auswertemethode basierte auf dem Prinzip des Statistical Parametric Mapping (SPM). Dafür wurde die Software SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, Großbritannien) (Friston et al. 1994) verwendet, welche in Matlab (Matlab Release 13, Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) implementiert ist.

Bevor die Bilddateien den statistischen Tests unterzogen werden konnten, mussten sie vorverarbeitet werden, mit dem Ziel unerwünschte Bestandteile der Daten zu verringern. Diese können beispielsweise durch Bewegung oder Formunterschiede innerhalb einer Scan-Serie entstehen. Zu dieser Vorverarbeitung zählte eine Bewegungskorrektur, die Anpassung der Gehirne der Probanden auf ein Standardtemplate und eine räumliche Glättung der Bildinhalte.

Im folgenden Kapitel wird genauer auf die Vorverarbeitungsprozesse eingegangen, um anschließend die statistische Analyse zu erläutern. Eine ausführliche Einführung in SPM kann in Friston (2003) nachgelesen werden.

#### **3.5.1 Vorverarbeitung**

##### ***3.5.1.1 Bewegungskorrektur***

Der erste Schritt im Vorverarbeitungsprozess war die Bewegungskorrektur oder auch Realignment. Diese war notwendig, da während der Erhebung der Bilddaten Bewegungen auftraten, die beispielsweise durch unwillkürliche Bewegungen der Probanden oder durch physiologische Bewegungen wie Atmung oder Herzschlag entstehen können. Dies kann zu Artefakten in den späteren Bildern führen. Durch die Bewegungskorrektur kann auch zusätzlich eine höhere Sensitivität der Bilder erreicht werden (Ashburner 2003a)

Das Prinzip der Bewegungskorrektur besteht darin, die Lageunterschiede jedes aufeinander folgenden Bildvolumens zu verkleinern. Es wurde ein Referenzvolumen festgelegt und zwar das erste Bild einer Serie. Dieses Bild diente als Vorlage für alle

weiteren Bilder, welche entsprechend dem Modell der Rigid Body Transformation (eine Transformation ohne Dehnungs- und Stauchungsparameter) in ihrer Position und Lage umgerechnet wurden (Ashburner 2003a). Mithilfe dieser Transformation waren Verschiebungen und Rotationen in drei Ebenen um eine orthogonale Achse möglich (Ashburner et al. 1997).

### ***3.5.1.2 Korrektur von Bewegung und Magnetfeldinhomogenitäten***

Fast immer findet man trotz präzisiertem Realignment Bewegungsartefakte in den Bildern. Diese können durch Probandenbewegungen zwischen zwei Scans, durch Magnetfeldinhomogenitäten oder durch Interpolationsartefakte bedingt sein. In Folge dessen kann es zu einer Verminderung der Sensitivität kommen oder sogar zu einer Verminderung der Spezifität der Methode im Rahmen einer Aufgaben-bezogenen Bewegung (Andersson et al. 2001). Mithilfe der berechneten Bewegungsparameter und der gegebenen Zeitserie, kann eine Änderung des Magnetfeldes an der Stelle vorhergesagt werden, an der ein Proband seinen Kopf bewegt hat, und anschließend korrigiert werden. Dieses Verfahren wird als Unwarping bezeichnet (Andersson et al. 2001). Dieser Vorverarbeitungsschritt wurde nach dem Realignment durchgeführt.

### ***3.5.1.3 Normalisierung***

Jeder Mensch besitzt eine individuelle Gehirnanatomie. Mithilfe der Normalisierung kann man das Gehirn jedes einzelnen Versuchsteilnehmers auf ein standardisiertes „Durchschnittsgehirn“ (Template) umrechnen. Mithilfe der Normalisierung sind auf diese Weise Vergleiche der Ergebnisse innerhalb und zwischen mehreren Untersuchungsgruppen möglich.

In diesem Versuch wurde ein vom Montreal Neurological Institute (MNI, Montreal, Kanada) standardisiertes Gehirn (MNI-Template), als Vorlage verwendet. Dieses wurde mithilfe von MRT-Aufnahmen von 152 Probanden erstellt und definiert. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Koordinaten beziehen sich alle auf den MNI-Koordinatenraum.

Das Prinzip der Normalisierung besteht darin, dass ein Durchschnittsgehirn jedes Probanden berechnet wird. Dieses wird auf ein Standard-Gehirn koregistriert und

anschließend zurechtgeschnitten. Es wird eine Transformationsmatrix mit 12 affinen Transformationsparametern erstellt, ähnlich der, wie sie für die Bewegungskorrektur verwendet wird. Diese besitzt neben den Parametern für die Rotation und die Translation auch noch Parameter der Skalierung, der Stauchung und der Scherung in den Raumachsen (Ashburner 2003b). In gewissen Grenzen können auch individuelle anatomische Unterschiede der Probanden berücksichtigt werden.

Es wurde nicht jedes Bildvolumen eines Probanden normalisiert, sondern nur ein Referenzbild, das Durchschnittsbild aller Bildvolumina einer Scan-Serie, da durch den Vorgang der Bewegungskorrektur bereits gewährleistet war, dass die Gehirne einer Bildserie deckungsgleich waren.

Die resultierende Voxelgröße betrug  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ .

#### **3.5.1.4 Glättung**

Abschließend wurden die Bilddaten geglättet. Dadurch wurde das Signal-zu-Rausch-Verhältnis in den Bildern verringert, die Bildqualität verbessert und dadurch das Bildsignal hochwertiger. Die Glättung hat allerdings den Nachteil, dass sich die Auflösung der Bilder verschlechtert. Daher muss ein Gleichgewicht gefunden werden, mit dem einerseits das Signal zum Hintergrundrauschen verbessert wird, andererseits aber auch eine gute Bildauflösung gewährleistet werden kann (Clare 1997).

Es fand eine Faltung der Daten mit einem 8 mm (FWHM) isotropischen Gaußschen Kern statt. Die Größe des Gaußschen Kerns sollte der Größe der erwarteten Hirnaktivierung entsprechen (Worsley et al. 1996).

#### **3.5.2 Statistische Auswertung**

Ziel der Datenanalyse ist es, ein Bild herzustellen, welches die Hirnareale auf den fMRT-Daten identifiziert, die signifikante Signalintensitätsänderungen in Korrelation zu den Versuchsbedingungen zeigen. Dafür macht man sich den BOLD-Effekt zunutze. Während der Datenakquisition kommt es zwischen den einzelnen Volumenaufnahmen durch die verschiedenen Versuchsbedingungen, zu unterschiedlichen Signalintensitäten innerhalb eines Voxel. Diese Signalintensitätsunterschiede werden mithilfe des

Statistical Parametric Mapping (SPM) verglichen. Das Prinzip des SPM basiert darauf, voxelweise Hypothesentests durchzuführen.

Der BOLD-Effekt dient dazu, Hirnaktivität zu ermitteln, indem man auf die hämodynamische Antwort (hrf-Kurve) zurückgreift. Als Erstes wird die Form der hämodynamischen Antwortkurve auf die Stimulusperioden des Experiments vorhergesagt (Friston et al. 1994). Anschließend werden Korrelationskoeffizienten zwischen dieser Referenzkurve und dem tatsächlichen Signalverlauf in jedem Volumenelement errechnet (Clare 1997). Dieses Vorgehen ist ein Spezialfall des allgemeinen linearen Modells (Clare 1997; Friston et al. 1994)

Im Allgemeinen Linearen Modell wird davon ausgegangen, dass sich ein Wert, der mithilfe einer abhängigen Variablen beobachtet wird, aus einer Linearkombination von Werten in gegebenenfalls mehreren anderen Variablen zusammensetzt.

Das Ergebnis besteht aus den geschätzten Parametern für die einzelnen Spalten der Design Matrix des Versuchs. Sie besitzt eine Reihe für jeden Scan und eine Spalte, in der jede Bedingung des Versuchs abgebildet wird. Diese wird als Regressor bezeichnet. Anhand von t-Statistiken werden diese gewichteten Kontraste gegeneinander getestet. Das Resultat ist eine Karte von t-Werten für signifikant aktivierte Voxel.

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei dieser Berechnung falsch positive Werte ergeben, ist sehr hoch, da Volumendatensätze von einer Größe bis zu mehreren hunderttausend Voxeln bearbeitet werden. Wenn keine anatomische Hypothese gebildet wurde, ist es notwendig, dass eine Signifikanzschwelle verwendet wird, die für statistische Tests aufgestellt wurde. In der SPM Software werden die Family Wise Error-Korrektur (FWE) und die False Discovery Rate-Korrektur (FDR) verwendet (Genovese et al. 2002). Generell ist eine statistische Korrektur sinnvoll, da das Ergebnis aus vielen, voneinander unabhängigen Tests besteht und durch die korrigierten Schwellenwerte erhalten die Ergebnisse einen sehr hohen Gültigkeitswert, da die falsch positiven Voxel mit sehr großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können.

### 3.5.3 Region of Interest-Analyse

In der Studie von Wiesmann et al (2006) wurde eine Region of Interest (ROI) über dem piriformen Kortex entworfen und eine Analyse ausgeführt, die auch in dieser Studie verwendet wurde. Dies war notwendig, da in der AAL Toolbox von Tzourio-Mazoyer (2002) der olfaktorische Kortex nicht ausreichend definiert ist. Wiesmann et al (2006) wiesen daher in einem ersten Experiment den olfaktorischen Kortex nach, indem anhand olfaktorischer Stimulation der olfaktorische Kortex sichtbar gemacht wurde. Anschließend wurde dieser mithilfe des elektronischen „Atlas of the Human Brain“ von Mai et al. (Mai et al. 2003) definiert. Dabei beschränkten sich Wiesmann et al. (2006) nur auf die Voxel, die auf olfaktorische Stimulation eine hämodynamische Antwortkurve aufwiesen mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$ .

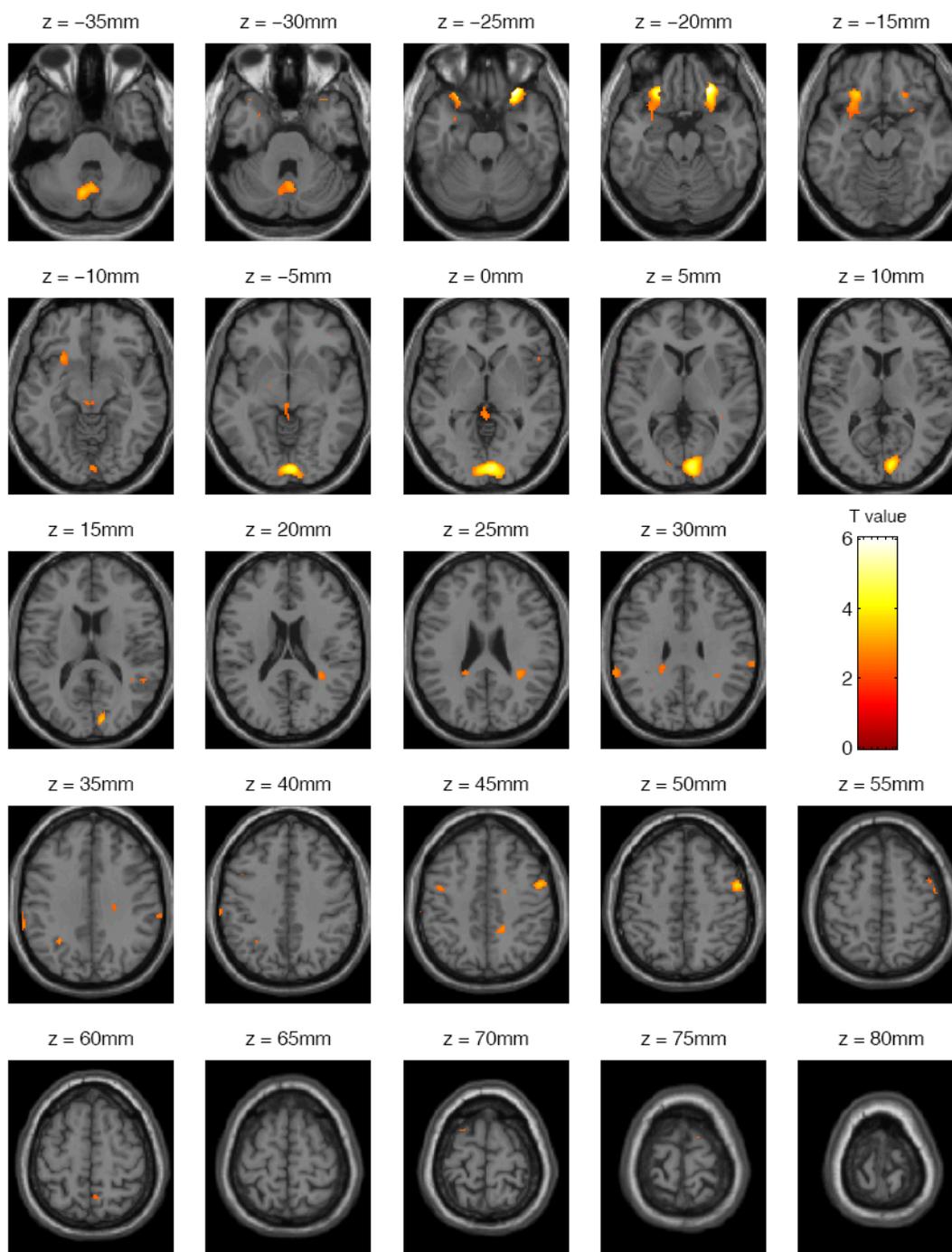
Die ROI des piriformen Kortex wurde anschließend für das zweite Experiment von Wiesmann et al. (2006) verwendet, in dem die Aktivität olfaktorischer und gustatorischer Areale während geöffneten und geschlossenen Augen im Dunkeln ohne externe Stimulation untersucht wurde. Diese ROI-Analyse wurde auch in der vorliegenden Studie wieder verwendet.

## 4 Ergebnisse

### **4.1 Vergleich der Hirnaktivierung bei geöffneten Augen und der Hirnaktivierung bei geschlossenen Augen (und umgekehrt) im Dunkeln ohne Geruchsstimulation**

Der Kontrast auf BL > zu BL zeigt die Aktivierungskarte bei geöffneten Augen in kompletter Dunkelheit ohne Geruchsstimulation.

Auf FDR-korrigiertem Niveau konnte eine bilaterale Aktivierung im Gyrus orbitalis medius, sowie im Cerebellum (X) und eine unilaterale linksseitige Aktivierung im Cerebellum (VIII) ermittelt werden. Eine unilaterale rechtsseitige Aktivierung zeigte sich im Gyrus calcarinus und im Gyrus präcentralis (siehe Abb. 12 und Tabelle 2).



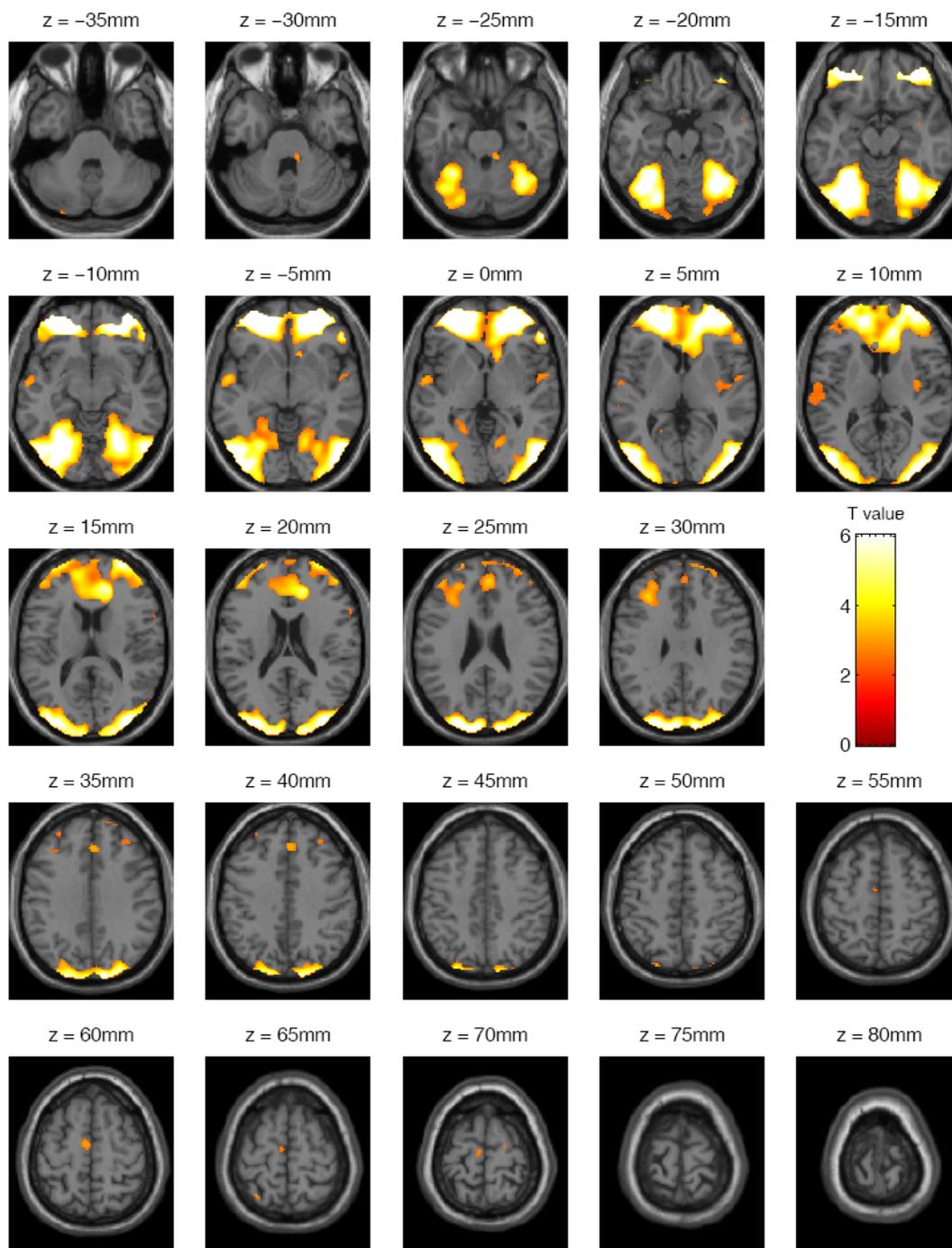
**Abb. 12:** fMRT-Aktivierung während geöffneten Augen in kompletter Dunkelheit ohne olfaktorische Stimulation. Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals für die Bedingung auf BL > zu BL. Die Aktivierungen wurden auf ein Standard-Template projiziert. Die statistische Gruppenanalyse wurde mit der SPM Software durchgeführt (Fixed effects-Analyse,  $p < 0.05$  FDR korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen). Gezeigt werden axiale Schichten ( $z = -35$  bis  $80$  mm).

**Tabelle 1:** Darstellung der MNI Koordinaten für die Bedingung auf BL > zu BL in kompletter Dunkelheit ohne olfaktorische Stimulation für die Gruppenanalyse mit  $n = 16$  Probanden. Fixed effects-Analyse,  $p < 0,05$  FDR korrigiert. (L = links; R = rechts; MNI-Koordinaten in mm).

<i>Hirnregion</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Voxel</i>	<i>Z Peak</i>
R. Gyrus orbitalis medius	26	32	-22	129	7,35
L. Gyrus orbitalis medius	-22	30	-20	66	5,27
R. Gyrus calcarinus	8	-88	2	291	5,24
R. Cerebellum (X)	20	-88	-48	55	4,73
L. Cerebellum (X)	-20	-34	-46	8	3,9
L. Cerebellum (VIII)	-8	-70	-36	6	3,78
R. Gyrus präcentralis	52	0	48	7	3,78

Mit dem Kontrast zu BL > auf BL wurden Hirnaktivierungen dargestellt bei geschlossenen Augen im Dunkeln in Phasen ohne Geruchsstimulation.

Rechtsseitige unilaterale Aktivierungen zeigten sich im Gyrus medialis superior, im Cerebellum (III), im Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis), medius und superior, im Gyrus temporalis medius sowie im Cerebellum (Crus I). Unilaterale linksseitige Aktivierungen wurden im Gyrus orbitalis superior, im Gyrus fusiformis, im Gyrus temporalis superior, im supplementärmotorischen Areal (SMA), im Lobus insularis und im Cerebellum (Crus II) ermittelt. Bilaterale Aktivierung konnte im Lobulus parietalis superior ermittelt werden (siehe Abb. 13, Tabelle 3).



**Abb. 13:** fMRT-Aktivierung während geschlossenen Augen in kompletter Dunkelheit ohne olfaktorische Stimulation. Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals für die Bedingung zu BL > auf BL. Die Aktivierungen wurden auf ein Standard-Template projiziert. Die statistische Gruppenanalyse wurde mit der SPM Software durchgeführt (Fixed effects-Analyse,  $p < 0.05$  FDR korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen). Gezeigt werden axiale Schichten ( $z = -35$  bis  $80$  mm).

**Tabelle 2:** Darstellung der MNI Koordinaten für die Bedingung zu BL > auf BL in kompletter Dunkelheit ohne olfaktorische Stimulation für die Gruppenanalyse mit n = 16 Probanden. Fixed effects-Analyse,  $p < 0,05$  FDR korrigiert. (L = links; R = rechts; MNI-Koordinaten in mm).

<i>Hirnregion</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Voxel</i>	<i>Z Peak</i>
L. Gyrus orbitalis superior	-18	50	-10	11181	inf
R. Gyrus orbitalis medius	28	54	-8		inf
R. Gyrus orbitalis medius	36	52	-12		inf
L. Gyrus fusiformis	-30	-56	-16	15309	inf
L. Gyrus fusiformis	-26	-72	-12		inf
L. Gyrus occipitalis medius	-46	-80	4		inf
L. Gyrus temporalis superior	-58	-6	-6	440	3,82
L. Gyrus temporalis superior	-58	-12	12		2,79
L. Gyrus temporalis superior	-54	-22	10		2,73
R. Gyrus medialis superior	4	32	38	102	3,5
R. Cerebellum (III)	12	-36	-26	76	3,45
L. supplementärmotorisches Areal	-4	-10	60	122	3,19
L. Lobus paracentralis	-4	-16	70		2,78
R. Gyrus temporalis superior	56	-2	2		3,03
L. Lobus insularis	46	-12	6	5	2,73
L. Lobulus parietalis superior	-30	-60	66	17	3,04
L. Cerebellum (Crus II)	-26	-90	-34	15	2,8
R. Gyrus frontalis medius	34	38	38	45	2,78
R. Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis)	60	18	20	35	2,77
R. Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis)	62	12	14		2,5
R. Lobulus parietalis superior	28	-82	50	10	2,71
R. Gyrus temporalis medius	58	2	-22	9	2,66
R. Gyrus frontalis superior	18	-10	70	6	2,65
R. Cerebellum (Crus I)	40	-82	-34	2	2,53
R. Cerebellum (Crus I)	36	-84	-34	2	2,5
L. supplementärmotorisches Areal	-2	-18	50	1	2,48

Die Aufzeichnung der Augenbewegungen der Probanden während des experimentellen Ablaufs ergab, dass die Signalintensität der fMRT-Bilder im Bereich der Augen bei geöffneten und bei geschlossenen Augen variiert. Das Augenschließen erhöht die Signalintensität der Augen in fMRT-Daten (siehe auch Kapitel 4.4.3).

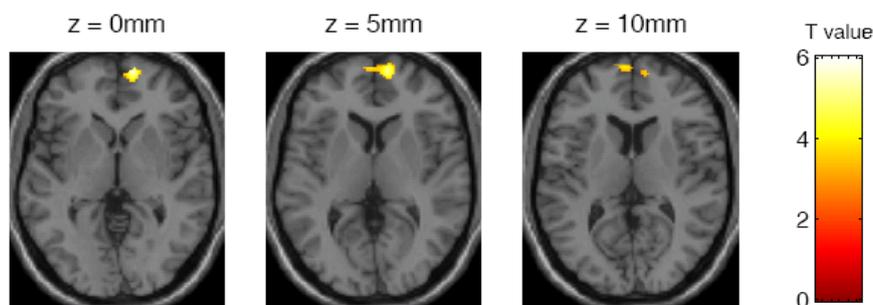
**Tabelle 3:** Signalintensität der fMRT-Bilder im Bereich der Augen bei geöffneten und bei geschlossenen Augen. Der p-Wert ( $p < 0,05$ ) bestätigt einen signifikanten Unterschied zwischen Augen auf und Augen zu und bestätigt gleichzeitig, dass die Probanden während dem Versuch tatsächlich die Augen geschlossen und geöffnet hatten. Bei geschlossenen Augen wurden höhere Werte aufgezeichnet, sodass festgestellt werden konnte, dass die Probanden während dieser Bedingung die Augen mehr bewegt haben, als bei geöffneten Augen.

<i>Bedingung</i>	<i>auf</i>	<i>zu</i>	<i>Paar</i>	
			<i>t (1,30)</i>	<i>p-Wert</i>
<i>BL links</i>	664,81+/- 86,74	788,56+/- 61,41	5,22	<0,001
<i>BL rechts</i>	675,6+/- 69,7	797,21+/- 41,75	3,43	0,002
<i>PEA links</i>	670,52+/- 89,11	793,03+/- 59,35	5,21	< 0,001
<i>PEA rechts</i>	673,68+/- 75,39	801,62+/- 40,59	3,58	0,001

#### 4.2 Vergleich der Hirnaktivität bei geschlossenen Augen mit der Hirnaktivität bei geöffneten Augen (und umgekehrt) im Dunkeln während olfaktorischer Stimulation

Mit dem Kontrast (auf PEA > auf BL) > (zu PEA > zu BL) wurde der Effekt von PEA bei geöffneten Augen verglichen zum Effekt von PEA bei geschlossenen Augen berechnet. Es resultierte kein signifikantes Ergebnis.

Verglichen dazu stellt der Kontrast (zu PEA > zu BL) > (auf PEA > auf BL) den Effekt von PEA bei geschlossenen Augen verglichen zum Effekt von PEA bei geöffneten Augen dar. Es ergab sich ein relativer Anstieg des BOLD-Signals auf FDR-korrigiertem Niveau im linken und rechten Gyrus medialis superior (siehe Abb. 14 und Tabelle 3).



**Abb. 14:** fMRT-Aktivierung bei geschlossenen Augen verglichen mit der Aktivierung bei geöffneten Augen in kompletter Dunkelheit während olfaktorischer Stimulation mit PEA. Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD Signals für den Kontrast (zu PEA > zu BL) > (auf PEA > auf BL). Die Aktivierungen wurden auf ein Standard-Template projiziert. Die statistische Gruppenanalyse wurde mit der SPM Software durchgeführt (fixed effects-Analyse,  $p < 0.05$  FDR korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen). Gezeigt werden ausgewählte axiale Schichten ( $z = 0$  bis  $5$  mm).

**Tabelle 4:** Darstellung der MNI Koordinaten für die Bedingung (zu PEA > zu BL) > (auf PEA > auf BL) in kompletter Dunkelheit während olfaktorischer Stimulation für die Gruppenanalyse mit n = 16 Probanden. Fixed effects Analyse,  $p < 0,05$  FDR korrigiert. (L = links; R = rechts; MNI-Koordinaten in mm).

<i>Hirnregion</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Voxel</i>	<i>Z Peak</i>
L. Gyrus medialis superior	12	62	2	85	6,07
R. Gyrus medialis superior	-2	64	8	1	4,16
R. Gyrus medialis superior	-4	66	10	1	4,12

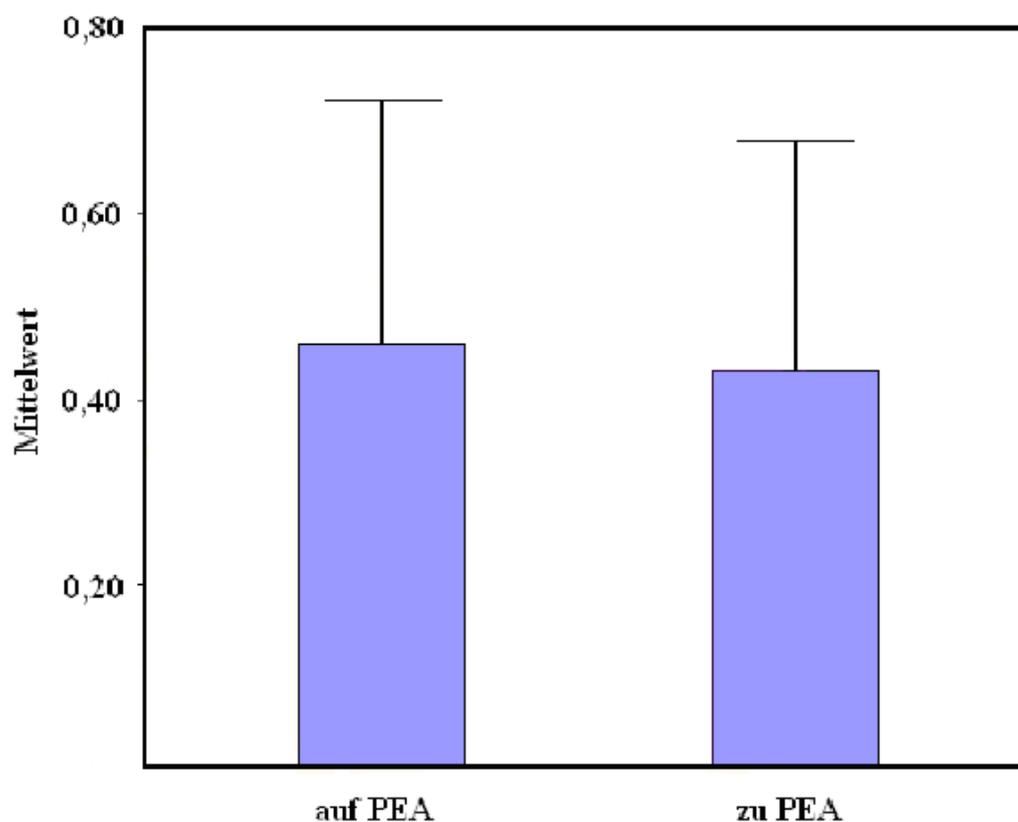
### **4.3 Region of Interest- Analyse (ROI-Analyse) des piriformen Kortex**

Eine von Wiesmann et al. (2006) entworfene ROI-Analyse, mit welcher der piriforme Kortex definiert wurde, diente zum Vergleich der Signalintensitäten der Bedingungen auf PEA und zu PEA in dieser Region (siehe Tabelle 4 und Abb. 15).

Es zeigte sich ein Trend in Richtung Mehraktivierung bei geöffneten Augen während olfaktorischer Stimulation. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant zugunsten einer Bedingung.

**Tabelle 5:** Darstellung der Ergebnisse der ROI-Analyse des piriformen Kortex nach Wiesmann et al. (2006). T-Statistik bei gepaarten Stichproben. Dargestellt sind die Bedingungen auf PEA und zu PEA.

<i>Paare</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>N</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Standardfehler des Mittelwerts</i>
auf PEA	0,4625	16	1,08545	0,27136
zu PEA	0,4312	16	0,99756	0,24939



**Abb. 15:** Diagramm der abhängigen Variablen auf PEA und zu PEA in der ROI-Analyse des piriformen Kortex. Im Balkendiagramm wird eine nicht signifikante Mehraktivierung bei geöffneten Augen während olfaktorischer Stimulation des piriformen Kortex sichtbar. Die Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss des Augenschließens in kompletter Dunkelheit auf die zentrale Geruchsverarbeitung während olfaktorischer Stimulation. Die Untersuchung wurde mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie durchgeführt. Das Hauptinteresse lag in der Frage, inwieweit sich die Signalintensität im Gehirn während der Zustände Augen auf oder Augen zu in Dunkelheit unter gleichzeitiger Geruchsstimulation ändert. Von besonderem Interesse war, ob der Lidschluss unter diesen Versuchsbedingungen einen speziellen Einfluss auf die Aktivität im piriformen Kortex hat.

### **5.1 Vergleich der Hirnaktivierung bei geöffneten Augen zur Hirnaktivierung mit geschlossenen Augen im Dunkeln ohne Geruchsstimulation**

In einem ersten Kontrast wurde die Hirnaktivität während den Bedingungen Augen auf und Augen zu ohne externe Stimulation untersucht. Die Probanden lagen in kompletter Dunkelheit im MRT-Gerät und mussten auf Befehl die Augen schließen und wieder öffnen. Dieses Experiment wurde durchgeführt, um die Ergebnisse von früheren Studien zu bestätigen, die die Grundlage der vorliegenden Arbeit lieferten (Marx et al. 2003, 2004; Wiesmann et al. 2006). Das Gesamtergebnis dieser Arbeiten ergab, dass in Abhängigkeit der zwei Bedingungen Augen geöffnet versus Augen geschlossen in kompletter Dunkelheit, zwei verschiedene Zustände mentaler und zentraler Aktivität existieren. So kommt es zu einem exterozeptiven Zustand bei geöffneten Augen, in dem vorwiegend Hirnareale für Aufmerksamkeit und Okulomotorik aktiviert sind, sowie zu einem interozeptiven Zustand bei geschlossenen Augen, der Hirnaktivität in Arealen für visuelle, somatosensorische, vestibuläre, auditorische, olfaktorische und gustatorische Verarbeitung aufweist.

Beim Vergleich der Bilder der Hirnaktivierungen bei geöffneten Augen mit denen bei geschlossenen Augen in kompletter Dunkelheit ohne olfaktorische Stimulation wurden unterschiedliche Areale detektiert.

Bei geöffneten Augen wurden Areale im Gyrus calcarinus und im Gyrus präcentralis der rechten Seite aktiviert, während linksseitig eine Aktivierung des Cerebellum (Lobulus VIII) ermittelt werden konnte. Eine bilaterale Aktivierung zeigte sich im Gyrus orbitalis medius, sowie im Cerebellum (Lobulus X).

Bei geschlossenen Augen wurde dagegen eine unilaterale rechtsseitige Aktivierung im Gyrus temporalis medius, im Gyrus frontalis inferior (pars opercularis), medius und superior, Gyrus medialis superior, sowie im Cerebellum (Crus I und III) ermittelt. Linksseitige unilaterale Aktivierung zeigte sich im Gyrus orbitalis superior, im Gyrus fusiformis, im Lobus insularis, im supplementärmotorischen Areal (SMA), sowie im Cerebellum (Crus II) und im Gyrus temporalis superior. Bilaterale Aktivierung konnte im Lobulus parietalis superior nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse stützen weitgehend die Resultate der Vorgängerstudien von Marx et al. (2003; 2004) und Wiesmann et al. (2006) und zeigen, dass die zwei Zustände Augen geöffnet (exterozeptiv) und Augen geschlossen (interozeptiv) in kompletter Dunkelheit deutlich unterschiedliche Hirnaktivierungen hervorrufen.

Wie in den Vorgängerstudien, in denen bei geöffneten Augen Hirnareale für Okulomotorik und Aufmerksamkeit gefunden wurden, zeigten sich in vorliegenden Ergebnissen ebenfalls Hirnaktivierungen in Arealen, die für die Verarbeitung dieser Funktionen zuständig sind. Der Gyrus orbitalis medius und der Gyrus präcentralis werden bei Augenbewegungen aktiviert. Der Gyrus orbitalis medius umfasst das frontale Augenfeld (FEF), welches für die Steuerung der äußeren Augenmuskeln zuständig ist (Amiez und Petrides 2009). Der Gyrus präcentralis bildet die primäre motorische Rinde. Des Weiteren zeigten Hirnaktivierungsstudien, dass das Cerebellum auch an der motorischen Augenbewegung mitbeteiligt ist (Dieterich et al. 2000; Miall und Jenkinson 2005; Stephan et al. 2002b). Darüber hinaus zeigte sich Aktivität im Sulcus calcarinus, der den Hauptteil der primären Sehrinde enthält.

In den Studien von Marx et al. (2003; 2004) und Wiesmann et al. (2006), konnten auch Areale, die für die Verarbeitung von Aufmerksamkeit zuständig sind, nachgewiesen werden, was durch Aktivität im Thalamus erklärt wurde. Vorliegende Ergebnisse zeigten keine Aktivität im Thalamus. Nagahmana et al. (1999) fanden jedoch heraus, dass auch

der Gyrus orbitalis medius bei Konzentrationsübungen aktiviert wird. Ob die Aktivierung dieses Areals in vorliegenden Ergebnissen das Vorhandensein von mehr Aufmerksamkeit bei geöffneten Augen im Vergleich zu geschlossenen Augen belegt, bleibt zu diskutieren.

Bei geschlossenen Augen zeigten sich im Gegensatz zu der Aktivität bei geöffneten Augen, Aktivitäten in Hirnarealen, die zu den auditiven, visuellen und somatosensorischen Systemen zählen.

Der Gyrus temporalis superior ist ein Teil des temporalen Kortex, der sowohl den primären als auch den sekundären auditorischen und Teile des visuellen Kortex umfasst. Wie aus zahlreichen Untersuchungen bekannt ist, hat der temporale Kortex drei grundlegende Funktionen: die Verarbeitung auditorischer Informationen, das Erkennen visueller Objekte und die Langzeitspeicherung sensorischer Information. Er spielt eine wichtige Rolle bei der Identifizierung und Kategorisierung von auditorischen und visuellen Reizen (Kolb und Whishaw 1996).

Der Gyrus orbitalis superior, der Gyrus frontalis inferior, medius und superior als auch der Gyrus fusiformis gehören zu den visuellen Assoziationsarealen (Teuber 1972).

Der Lobus insularis verarbeitet verschiedene Informationen und stellt eine Integrationsstelle verschiedener Sinnesmodalitäten dar. Der Lobus parietalis superior übernimmt ebenfalls die Integration von somatosensorischer Information (Freund 2003; Pause und Freund 1989; Pause et al. 1989).

Es wurden keine Hirnareale für olfaktorische Verarbeitung aktiviert. Es zeigte sich keinerlei Signal im piriformen Kortex, dem wie weiter oben beschriebenen sekundären olfaktorischen Kortex. In der Studie von Wiesmann et al. (2006) konnte während des Experiments bei geschlossenen Augen ohne Geruchsstimulation Aktivität im piriformen Kortex nachgewiesen werden. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass im Vergleich zur vorliegenden Studie eine andere Versuchsmethode verwendet wurde. Wiesmann et al. (2006) setzten den Versuch aus zwei Unterversuchen zusammen. Im ersten Experiment wurde durch olfaktorische Stimulation der piriforme Kortex ermittelt und mittels einer Region of Interest (ROI) definiert (Brett et al. 2002). Anhand dieser ROI konnte dann in einem zweiten Experiment, in dem die Probanden im Dunkeln die

Augen öffneten und schlossen, ohne externe Stimulation, die Signaländerung der gewünschten Hirnregion leicht deutlich gemacht werden. In der vorliegenden Arbeit konnte der olfaktorische Kortex nur in der ROI-Analyse sichtbar gemacht werden. Die Auswertung der gesamten Hirnschichten konnte keine Signalintensität im piriformen Kortex nachweisen.

Die Aktivität von visuellen, auditiven und somatosensorischen Arealen wurde in den Vorgängerstudien als interozeptiver mentaler Zustand bezeichnet. Man nimmt an, dass dieser Zustand bei geschlossenen Augen durch Imagination entsteht, indem sensorische Erfahrungen hervorgerufen werden. Imagination scheint die gleichen Hirnareale zu aktivieren wie während realer Wahrnehmung (Kosslyn et al. 2001). In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass allein die Vorstellung von akustischen (Yoo et al. 2001), visuellen (Mellet et al. 1998; Wexler et al. 1998) und somatosensorischen (Kramer et al. 2008; Stippich et al. 2002) Erfahrungen die entsprechende Aktivierung hervorruft.

Die Imagination von Geruchsreizen hingegen ist weniger gut untersucht und die Aktivierung olfaktorischer Hirnregionen während der reinen Vorstellung eines Geruchs ist umstritten (Bensafi und Rouby 2007; Elmes 1998; Herz 2000; Stevenson und Case 2005). Studien zur Untersuchung der Verarbeitung olfaktorischer Imagination zeigten, dass die Imagination von Geruch eng mit emotionaler Empfindung zusammenhängt und dementsprechende Hirnareale in diesem Zusammenhang aktiviert werden. Es wurden daher während Geruchsimagination neben dem primären olfaktorischen Kortex auch Assoziationsareale deutlich aktiviert, beispielsweise der orbitofrontale Kortex (Bensafi und Rouby 2007; Djordjevic et al. 2005) .

Zweifelhaft bleibt, ob es tatsächlich möglich ist, Gerüche zu imaginieren, und dies dann zu entsprechender Hirnaktivierung im olfaktorischen Kortex führt. Der Geruchssinn spielt wie oben bereits erwähnt im Gegensatz zu den „höheren Sinnen“, wie Sehen oder Hören, vor allem eine Rolle im Unterbewusstsein des gesunden Menschen. Schließen wir die Augen, imaginieren wir eher Bilder und Geräusche, was die Aktivierung visueller und auditiver Hirnareale erklärt. Gerüche lassen sich schwer in Gedanken vorstellen. Die Illusion von Gerüchen hingegen ist im Vergleich zu den anderen Sinnen

leichter. Alleine das Behaupten, es würde nach etwas riechen, lässt viele tatsächlich einen eigentlich nicht vorhandenen Geruch wahrnehmen. Dies wurde erstmals 1899 von Slosson beschrieben (Slosson 1899). Dass in der vorliegenden Studie keine primären olfaktorischen Areale bei geschlossenen Augen aktiviert wurden, lässt sich damit erklären, dass die Probanden nicht die Aufgabe hatten, sich Gerüche vorzustellen und ihnen auch nicht gesagt wurde, dass sie möglicherweise etwas riechen könnten. Sie sollten im MRT Scanner liegen, die Augen schließen und sich entspannen.

Bei der reinen Imagination von Gerüchen ist es denkbar, dass die meisten Menschen eine größere Aufmerksamkeit benötigen als dies bei visuellen oder auditorischen Vorstellungen der Fall ist. Dass dennoch Aktivität im olfaktorischen Kortex bei Geruchsimagination in diversen Studien gefunden wurde, lässt sich möglicherweise auch durch einen anderen Sachverhalt erklären. Im Vergleich zur Vorstellung von Bildern oder Tönen erfordert die Einbildung von Gerüchen eine größere Konzentration und Anstrengung. In diesem Zusammenhang kommt es wahrscheinlich auch bei den meisten Menschen zu einem unbewussten tieferen Einatmen. Kareken et al.(2004) wiesen in einer Studie nach, dass das alleinige Einatmen auch geruchloser Luft, zu einer Aktivierung des primären olfaktorischen Kortex führt. Unter diesem Gesichtspunkt ist zu diskutieren, ob es bei der Imagination eines Geruchs unbeabsichtigt zu einem tieferen Einatmen kommt, das erklären könnte, dass olfaktorische Areale aktiviert werden. Alleinige Entspannung lässt hingegen offenbar olfaktorische Imagination und eine damit verbundene Aktivität im olfaktorischen Kortex nur schwer zu.

## **5.2 Vergleich der Hirnaktivierung bei geöffneten Augen mit der Hirnaktivierung bei geschlossenen Augen im Dunkeln während olfaktorischer Stimulation**

Mit dem Kontrast (auf PEA > auf BL) > (zu PEA > zu BL) beziehungsweise (zu PEA > zu BL) > (auf PEA > auf BL) wurde berechnet, welche Hirnareale während olfaktorischer Stimulation bei geöffneten oder bei geschlossenen Augen speziell aktiviert werden. Die beiden Kontraste wurden voneinander subtrahiert, wodurch als Ergebnis Aktivierungskarten über dem gesamten Gehirn entstanden. Die Aktivierungskarte (auf PEA > auf BL) > (zu PEA > zu BL), in der die Aktivität von PEA bei geschlossenen Augen von der Hirnaktivität bei geöffneten Augen subtrahiert wurde, zeigte keine signifikanten Aktivierungen. Das bedeutet, dass bei geschlossenen Augen mehr Hirnareale aktiviert waren als bei geöffneten Augen während olfaktorischer Stimulation. Bei dem Kontrast (zu PEA > zu BL) > (auf PEA > auf BL) zeigte sich Aktivität im Gyrus frontalis superior pars medialis.

Die Aktivierung dieses Hirnareals lässt sich unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten interpretieren, einem anatomischen und einem funktionellen.

Aus anatomischer Sicht erstreckt sich der Gyrus frontalis superior über ein Drittel des Lobus frontalis des menschlichen Gehirns. Unter dem Aspekt olfaktorischer Verarbeitung liegt der Gyrus frontalis superior pars medialis in der Nähe des orbitofrontalen Kortex, dem wichtigsten Hirnareal für die tertiäre olfaktorische Verarbeitung (siehe Kap. 3.1.2.3.). Das Augenschließen scheint unter diesem Gesichtspunkt betrachtet eher die Geruchsverarbeitung auf höherer Ebene zu beeinflussen.

Aus funktioneller Sicht beinhaltet der Gyrus frontalis superior Areale, die für Motorik, insbesondere Augenmotorik, zuständig sind. Auch das Brodman-Areal 8 befindet sich in diesem Bereich. Es umfasst sowohl das frontale Augenfeld (FEF), als auch das supplementäre Augenfeld (SEF). Darüber hinaus fanden Goldberg et al. (2006) in einer fMRI-Studie heraus, dass der Gyrus frontalis superior unter anderem auch bei der Koordination von Aktivität im sensorischen System mitbeteiligt ist. Zu nennen ist das Brodmann-Areal 6, das ebenfalls einen Teil des Gyrus frontalis superior ausmacht.

Dieses wird als multimodales Feld bezeichnet, welches neben visueller oder auditorischer Reizung auch bei somatosensorischer Stimulation aktiviert wird (Waberski et al. 2002).

Es lässt sich also feststellen, dass während olfaktorischer Stimulation bei geschlossenen Augen im Vergleich zu geöffneten Augen mehr Aktivität in dem Areal zu finden ist, das sowohl bei Augenbewegung als auch bei somatosensorischer Verarbeitung aktiviert ist.

Daraus lässt sich schließen, dass die Probanden, während sie die olfaktorischen Stimuli erhielten, ihre Augen bei geschlossenen Augen mehr bewegt haben als bei geöffneten Augen. Der Gyrus frontalis superior beinhaltet wie oben bereits erwähnt das FEF, welches bei Sakkaden, beim optokinetischen Nystagmus und beim Smooth pursuit, einer langsamen Augenfolgebewegung, aktiviert wird (Dieterich et al. 2009; Hufner et al. 2008). Eine Mehraktivierung in dieser Hirnregion lässt sich damit erklären, dass die Probanden per se während des Experiments bei geschlossenen Augen mehr Bewegungen mit den Augen machten, als bei geöffneten (siehe Kap. 5.3. Tabelle 1). Darüber hinaus gibt es Belege dafür, dass das FEF nicht nur bei retinalen Signalen aktiviert wird, sondern auch bei auditorischer Stimulation (Tark und Curtis 2009). Es wäre also denkbar, dass unter diesem Gesichtspunkt das FEF auch während olfaktorischer Stimulation aktiviert wird. Es scheint eine unbewusste und ungerichtete Augenbewegung durch externe sensorische Stimulation zu geben, unabhängig von der Art des Reizes. Dies lässt sich unter anderem damit erklären, dass die Probanden möglicherweise versuchen, sich im Raum zu orientieren und den Ort des Geruchs zu lokalisieren.

Interessant wäre unter diesem Gesichtspunkt, diese Reaktion auf verschiedene Arten von Geruch zu untersuchen. In unserem Experiment wurde der angenehme Geruch PEA verwendet, eine Substanz die nach Rosen riecht. Bei unangenehmen oder sogar bedrohlichen Gerüchen, wie beispielsweise Rauch, kann vermutet werden, dass sich noch stärkere Aktivierungen im Gyrus frontalis superior zeigen.

Darüber hinaus spielt der Gyrus frontalis superior pars medialis eine Rolle in der gerichteten Aufmerksamkeit auf eine Aufgabe oder einen Reiz. Dies wurde in einer fMRT Studie herausgefunden (Nagahama et al. 1999). Richten die Probanden ihre

Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Sache, so wird dieses Gehirnareal aktiviert. Da sich eine stärkere Aktivierung im Gyrus frontalis superior pars medialis bei geschlossenen Augen während olfaktorischer Stimulation zeigte, scheint es demnach leichter, sich bei geschlossenen Augen auf eine olfaktorische Stimulation zu konzentrieren.

### **5.3 Region of Interest-Analyse**

In einer Region of Interest-Analyse (ROI) des piriformen Kortex (PC) wurde speziell dieses Hirnareal betrachtet und die unterschiedlichen Aktivierungen von PEA während Augen geöffnet versus Augen geschlossen, anhand eines Balkendiagramms deutlich gemacht. Es zeigte sich lediglich eine statistisch nicht signifikante Mehraktivität bei geöffneten Augen im piriformen Kortex.

Mit den Vorergebnissen aus Wiesmann et al. (2006), dass bei geschlossenen Augen sekundäre olfaktorische Areale stärker aktiviert sind als bei geöffneten ohne externe Stimulation, würde man erwarten, dass das Ergebnis während olfaktorischer Stimulation damit korreliert und auch bei geschlossenen Augen mehr Aktivität im PC nachweisbar ist. Es zeigte sich ungeachtet dessen nur ein geringer Unterschied in der Aktivierung im PC bei geöffneten im Vergleich zu geschlossenen Augen. Der Unterschied der Aktivität im PC war minimal und statistisch nicht signifikant. Dieses wenig aussagekräftige Ergebnis könnte sich darauf zurückführen lassen, dass im Vergleich zu Wiesmann et al. (2006) weniger Probanden an der Studie teilnahmen und aus diesem Grund die Ergebnisse der ROI-Analyse nicht signifikant wurden.

Andererseits ist es aber durchaus möglich, dass sich die Aktivität im PC bei geöffneten Augen im Vergleich zu geschlossenen Augen während olfaktorischer Stimulation kaum unterscheidet. In einer noch unveröffentlichten Studie wurde untersucht, inwieweit sich die olfaktorische Empfindlichkeit und die Geruchsdiskriminierungsfähigkeit bei geschlossenen Augen im Vergleich zu geöffneten Augen unterscheidet (Albrecht et al. 2008). Dabei wurden den Probanden mithilfe von „Sniffin` Sticks“ Geruchsstimuli präsentiert und die Geruchsschwelle, sowie die Diskriminationsfähigkeit getestet. Sniffin Sticks eignen sich sehr gut für diese Studien und werden routinemäßig für die

Prüfung der Geruchsschwelle von Teilnehmern an Geruchsstudien verwendet (Kobal et al. 1996). Das Ergebnis der Untersuchung zeigte, dass bei geschlossenen Augen die Geruchsschwelle nicht anstieg, die Probanden quantitativ kein besseres Riechvermögen hatten, als bei geöffneten Augen. Allerdings war es ihnen möglich, verschiedene Gerüche bei geschlossenen Augen besser zu diskriminieren. Unter diesem Gesichtspunkt lässt sich auch diskutieren, dass das Augenschließen entsprechend keinen Einfluss auf die rein sekundäre zentrale Geruchsverarbeitung hat. Dagegen scheint der Lidschluss die Geruchsverarbeitung auf höherer kognitiver Ebene zu beeinflussen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass das Augenschließen im Dunkeln während olfaktorischer Stimulation keinen essentiellen Einfluss auf die in der funktionellen MRT messbare Hirnaktivität bei der zentralen Geruchsverarbeitung hat. Dennoch scheint das Augenschließen eine Bedeutung für die qualitative Identifizierung von Gerüchen zu haben. Weitere fMRT-Untersuchungen sind gegebenenfalls notwendig, um diesen Aspekt weiter zu untersuchen.

---

## 6 Literaturverzeichnis

- Ache, B. W., Young, J. M. (2005) Olfaction: diverse species, conserved principles. *Neuron* 48 (3), S: 417-430.
- Aggleton, J. P. (1986) A description of the amygdalo-hippocampal interconnections in the macaque monkey. *Exp Brain Res* 64 (3), S: 515-526.
- Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schreder, T., Pollatos, O., Brückmann, H., Kobal, G., Wiesmann, M. (2009) Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of the nasal mucosa with low concentrations of S(-)-nicotine vapor – an fMRI study on chemosensory perception. *Hum Brain Mapp* 30 (3), S: 699-710.
- Albrecht, J., Schopf, V., Kleemann, A. M., Haegler, K., Demmel, M., Lehmann, K., Bruckmann, H., Wiesmann, M. (2008) Eye closure enhances the olfactory discrimination ability but not the olfactory sensitivity of human subjects. *unveröffentlichter Beitrag*.
- Albrecht, J., Wiesmann, M. (2006) [The human olfactory system: Anatomy and physiology.]. *Nervenarzt* 77 (8), S: 931-939.
- Amiez, C., Petrides, M. (2009) Anatomical organization of the eye fields in the human and non-human primate frontal cortex. *Prog Neurobiol* 89 (2), S: 220-230.
- Andersson, J. L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., Friston, K. J. (2001) Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage* 13 (5), S: 903-919.
- Asan, E. (2004) Geruchssystem. In: Benninghoff, A., Drenckhahn, D. (Hrsg.) *Anatomie Band 2*. Elsevier Verlag, 15. Ausgabe, S: 746-760.
- Ashburner, J., Friston, K. J. (2003a) Rigid body registration. In: Ashburner, J., Friston, K. J., Penny, W.D. (Hrsg.) *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd edition, S: 635-654.
- Ashburner, J., Friston, K. J. (2003b) Spatial normalization using brain functions. In: Ashburner, J., Friston, K. J., Penny, W.D. (Hrsg.) *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd edition, S: 655-672.
- Ashburner, J., Neelin, P., Collins, D. L., Evans, A., Friston, K. J. (1997) Incorporating prior knowledge into image registration. *Neuroimage* 6 (4), S: 344-352.
- Bakalyar, H. A., Reed, R. R. (1991) The second messenger cascade in olfactory receptor neurons. *Curr Opin Neurobiol* 1 (2), S: 204-208.
- Bellonci, G. (1883) Sur la structure et les rapports des lobes olfactifs dans les arthropodes superieurs et les vertebres. *Arch. Ital. Biol.* (3), S: 191-196.
- Bensafi, M., Rouby, C. (2007) Individual differences in odor imaging ability reflect differences in olfactory and emotional perception. *Chem Senses* 32 (3), S: 237-244.
- Braun, J., Renz-Polster, H. (2004) Blut und Blut bildende Organe. In: Braun, J., Krautzig, S., Renz-Polster, H. (Hrsg.) *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Ausgabe, S: 256-342.
- Breer, H. (1991) Molecular reaction cascades in olfactory signal transduction. *J Steroid Biochem Mol Biol* 39 (4B), S: 621-625.

- Breer, H., Fleischer, J., Strotmann, J. (2006) The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cell Mol Life Sci* 63 (13), S: 1465-1475.
- Brett, M., Anton, J., Valabregue, R., Poline, J. (2002) Region of Interest-analysis using an SPM toolbox. Presented at The 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002. Sendai, Japan. (*Available on CD-ROM in Neuroimage* 16 (2)).
- Buck, L. B. (1996) Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annu Rev Neurosci* 19, S: 517-544.
- Buck, L. B., Axel, R. (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65 (1), S: 175-187.
- Clare, S. (1997) Functional Magnetic Imaging: Methods and Applications. Dissertation.
- Cleland, T. A., Linster, C. (2005) Computation in the olfactory system. *Chem Senses* 30 (9), S: 801-813.
- de Leeuw, R., Albuquerque, R., Okeson, J., Carlson, C. (2005) The contribution of neuroimaging techniques to the understanding of supraspinal pain circuits: implications for orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100 (3), S: 308-314.
- Dieterich, M., Bucher, S. F., Seelos, K. C., Brandt, T. (2000) Cerebellar activation during optokinetic stimulation and saccades. *Neurology* 54 (1), S: 148-155.
- Dieterich, M., Muller-Schunk, S., Stephan, T., Bense, S., Seelos, K., Yousry, T. A. (2009) Functional magnetic resonance imaging activations of cortical eye fields during saccades, smooth pursuit, and optokinetic nystagmus. *Ann N Y Acad Sci* 1164, S: 282-292.
- Djordjevic, J., Zatorre, R. J., Petrides, M., Boyle, J. A., Jones-Gotman, M. (2005) Functional neuroimaging of odor imagery. *Neuroimage* 24 (3), S: 791-801.
- Doty, R. L. (2001) Olfaction. *Annu Rev Psychol* 52, S: 423-452.
- Elmes, D. G. (1998) Is there an inner nose? *Chem Senses* 23 (4), S: 443-445.
- Firestein, S. (2001) How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413 (6852), S: 211-218.
- Fleischer, J., Schwarzenbacher, K., Besser, S., Hass, N., Breer, H. (2006) Olfactory receptors and signalling elements in the Grueneberg ganglion. *J Neurochem* 98 (2), S: 543-554.
- Fletcher, N., Storey, E. J., Johnson, M., Reish, D. J., Hardege, J. D. (2009) Experience matters: females use smell to select experienced males for paternal care. *PLoS One* 4 (11), S: e7672.
- Fox, P. T., Raichle, M. E. (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83 (4), S: 1140-1144.
- Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A., Dence, C. (1988) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241 (4864), S: 462-464.
- Freund, H. J. (2003) Somatosensory and motor disturbances in patients with parietal lobe lesions. *Adv Neurol* 93, S: 179-193.

- Friston, K. J. (2003) Experimental design and Statistical Parametric Mapping. In: Ashburner, J., Friston, K. J., Penny, W. D. (Hrsg.) *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd edition, S: 599-655.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J. (1994) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2 (4), S: 189-210.
- Fruhstorfer, H. (2003) Chemische Sinne. In: Klinke, R., Silbernagl, S. (Hrsg.) *Lehrbuch der Physiologie*. Thieme, 4. Auflage, S: 633-652.
- Galliot, E., Levaillant, M., Beard, E., Millot, J. L., Pourie, G. (2009) Enhancement of spatial learning by predator odor in mice: Involvement of amygdala and hippocampus. *Neurobiol Learn Mem* 93 (2), S: 196-202.
- Genovese, C. R., Lazar, N. A., Nichols, T. (2002) Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the False Discovery Rate. *Neuroimage* 15 (4), S: 870-878.
- Gilman, A. G. (1987) G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem* 56, S: 615-649.
- Glusman, G., Yanai, I., Rubin, I., Lancet, D. (2001) The complete human olfactory subgenome. *Genome Res* 11 (5), S: 685-702.
- Goldberg, I., Harel, M., Malach, R. (2006) When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing. *Neuron* 50 (2), S: 329-339.
- Gottfried, J. A. (2006) Smell: central nervous processing. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 63, S: 44-69.
- Gottfried, J. A., Winston, J. S., Dolan, R. J. (2006) Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron* 49 (3), S: 467-479.
- Haberly, L. B. (2001) Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem Senses* 26 (5), S: 551-576.
- Hasegawa, M., Kern, E. B. (1977) The human nasal cycle. *Mayo Clin Proc* 52 (1), S: 28-34.
- Hatt, H. (1995) Geschmack und Geruch. In: Springer Verlag (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*. R. Schmidt, Thews, G., 26. Auflage, S: 316-327.
- Henson, R. (2003) Analysis of fMRI time series. In: Ashburner, J. Friston, K. J., Penny, W.D. (Hrsg.) *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd edition, S: 793-822.
- Herz, R. S. (2000) Verbal coding in olfactory versus nonolfactory cognition. *Mem Cognit* 28 (6), S: 957-964.
- Herz, R. S. (2004) A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem Senses* 29 (3), S: 217-224.
- Herz, R. S., Eliassen, J., Beland, S., Souza, T. (2004) Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 42 (3), S: 371-378.
- Huard, J. M., Youngentob, S. L., Goldstein, B. J., Luskin, M. B., Schwob, J. E. (1998) Adult olfactory epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells. *J Comp Neurol* 400 (4), S: 469-486.

- Hufner, K., Stephan, T., Glasauer, S., Kalla, R., Riedel, E., Deutschlander, A., Dera, T., Wiesmann, M., Strupp, M., Brandt, T. (2008) Differences in saccade-evoked brain activation patterns with eyes open or eyes closed in complete darkness. *Exp Brain Res* 186 (3), S: 419-430.
- Hummel, T. (2000) Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol* 36 (2), S: 147-155.
- Hummel, T., Rothbauer, C., Pauli, E., Kobal, G. (1998) Effects of the nasal decongestant oxymetazoline on human olfactory and intranasal trigeminal function in acute rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 54 (7), S: 521-528.
- Johnson, D. M., Illig, K. R., Behan, M., Haberly, L. B. (2000) New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that "primary" olfactory cortex functions like "association" cortex in other sensory systems. *J Neurosci* 20 (18), S: 6974-6982.
- Kahl, U. (2002) [Male odor is important for woman's choice of partner]. *Lakartidningen* 99 (23), S: 2651.
- Kara, E. (2007) Etablierung eines Blockdesigns zum Nachweis einer Hirnaktivierung beim Menschen nach olfaktorischer Stimulation mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Universität München, Dissertation.
- Kareken, D. A., Sabri, M., Radnovich, A. J., Claus, E., Foresman, B., Hector, D., Hutchins, G. D. (2004) Olfactory system activation from sniffing: effects in piriform and orbitofrontal cortex. *Neuroimage* 22 (1), S: 456-465.
- Kim, J. J., Lee, H. J., Han, J. S., Packard, M. G. (2001) Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *The Journal of Neuroscience* 21, S: 5222- 5228.
- Kobal, G. (1981) *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Kobal, G. (1985) Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain* 22 (2), S: 151-163.
- Kobal, G., Hummel, C. (1988) Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71 (4), S: 241-250.
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., Wolf, S. (1996) "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 34 (4), S: 222-226.
- Kolb, B., Wishaw, I. Q. (1996) Der Temporallappen. In: Pritzel, M., (Hrsg.) *Neuropsychologie*. Spektrum Akademischer Verlag, 2. Auflage, S: 241-256.
- Kosslyn, S. M., Ganis, G., Thompson, W. L. (2001) Neural foundations of imagery. *Nat Rev Neurosci* 2 (9), S: 635-642.
- Kramer, H. H., Stenner, C., Seddigh, S., Bauermann, T., Birklein, F., Maihofner, C. (2008) Illusion of pain: pre-existing knowledge determines brain activation of 'imagined allodynia'. *J Pain* 9 (6), S: 543-551.
- Krettek, J. E., Price, J. L. (1977) Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat. *J Comp Neurol* 172 (4), S: 687-722.

- Kringelbach, M. L., O'Doherty, J., Rolls, E. T., Andrews, C. (2003) Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 13 (10), S: 1064-1071.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R., et al. (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 (12), S: 5675-5679.
- Lledo, P. M., Gheusi, G. (2003) Olfactory processing in a changing brain. *Neuroreport* 14 (13), S: 1655-1663.
- Logothetis, N. K., Guggenberger, H., Peled, S., Pauls, J. (1999) Functional imaging of the monkey brain. *Nat Neurosci* 2 (6), S: 555-562.
- Mai, J. K., Assheuer, J., Paxinos, G. (2003) *Atlas of the human brain*. 2nd edition, Elsevier Academic Press, Amsterdam.
- Mainland, J. D., Johnson, B. N., Khan, R., Ivry, R. B., Sobel, N. (2005) Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril. *J Neurosci* 25 (27), S: 6362-6371.
- Malnic, B., Godfrey, P. A., Buck, L. B. (2004) The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (8), S: 2584-2589.
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., Buck, L. B. (1999) Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96 (5), S: 713-723.
- Marx, E., Deutschlander, A., Stephan, T., Dieterich, M., Wiesmann, M., Brandt, T. (2004) Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns. *Neuroimage* 21 (4), S: 1818-1824.
- Marx, E., Stephan, T., Nolte, A., Deutschlander, A., Seelos, K. C., Dieterich, M., Brandt, T. (2003) Eye closure in darkness animates sensory systems. *Neuroimage* 19 (3), S: 924-934.
- McGaugh, J. L. (2004) The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 27, S: 1-28.
- Mellet, E., Petit, L., Mazoyer, B., Denis, M., Tzourio, N. (1998) Reopening the mental imagery debate: lessons from functional anatomy. *Neuroimage* 8 (2), S: 129-139.
- Menini, A., Lagostena, L., Boccaccio, A. (2004) Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex. *News Physiol Sci* 19, S: 101-104.
- Miall, R. C., Jenkinson, E. W. (2005) Functional imaging of changes in cerebellar activity related to learning during a novel eye-hand tracking task. *Exp Brain Res* 166 (2), S: 170-183.
- Mombaerts, P. (2004) Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited. *Curr Opin Neurobiol* 14 (1), S: 31-36.
- Mori, K. (2003) Grouping of odorant receptors: odour maps in the mammalian olfactory bulb. *Biochem Soc Trans* 31 (Pt 1), S: 134-136.
- Mori, K., Nagao, H., Yoshihara, Y. (1999) The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286 (5440), S: 711-715.

- Moulton, D. G. (1977) Minimum odorant concentrations detectable by the dog and their implications for olfactory receptor sensitivity. *Chemical Signals in Vertebrates*, S: 455-464.
- Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Sawamoto, N., Toma, K., Nakamura, K., Hanakawa, T., Konishi, J., Fukuyama, H., Shibasaki, H. (1999) Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time locked with attention shift between object features. *Neuroimage* 10 (2), S: 193-199.
- Nauta, W. J. H. (1990) Olfaktorische Strukturen. In: Nauta, Walle J. H., Feirtag, M. (Hrsg.) *Neuroanatomie. Eine Einführung*. Spektrum der Wissenschaft, 1. Ausgabe, S: 243-246.
- Niimura, Y., Nei, M. (2005) Comparative evolutionary analysis of olfactory receptor gene clusters between humans and mice. *Gene* 346, S: 13-21.
- O'Doherty, J., Rolls, E. T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., Kopal, G., Renner, B., Ahne, G. (2000) Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11 (4), S: 893-897.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87 (24), S: 9868-9872.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., Glynn, P. (1990) Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* (16), S: 9-18.
- Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M., Ugurbil, K. (1993) Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 64 (3), S: 803-812.
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., Ugurbil, K. (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 (13), S: 5951-5955.
- Pauling, L., Coryell, C. D. (1936) The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 22 (4), S: 210-216.
- Pause, M., Freund, H. J. (1989) Role of the parietal cortex for sensorimotor transformation. Evidence from clinical observations. *Brain Behav Evol* 33 (2-3), S: 136-140.
- Pause, M., Kunesch, E., Binkofski, F., Freund, H. J. (1989) Sensorimotor disturbances in patients with lesions of the parietal cortex. *Brain* 112 (6), S: 1599-1625.
- Plailly, J., Bensafi, M., Pachot-Clouard, M., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., Rouby, C., Segebarth, C., Royet, J. P. (2005) Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *Neuroimage* 24 (4), S: 1032-1041.
- Price, J. (2004) Olfaction. In: Elsevier Academic Press (Hrsg.) *The Human Nervous System*. G. Paxinos, Mai J. K., 2nd edition, S: 1197-1211.

- Principato, J. J., Ozenberger, J. M. (1970) Cyclical changes in nasal resistance. *Arch Otolaryngol* 91 (1), S: 71-77.
- Ressler, K. J., Sullivan, S. L., Buck, L. B. (1993) A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 73 (3), S: 597-609.
- Rolls, E. T. (2004a) Convergence of sensory systems in the orbitofrontal cortex in primates and brain design for emotion. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 281 (1), S: 1212-1225.
- Rolls, E. T. (2004b) The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55 (1), S: 11-29.
- Royet, J. P., Jourdan, F., Ploye, H., Souchier, C. (1989) Morphometric modifications associated with early sensory experience in the rat olfactory bulb: II. Stereological study of the population of olfactory glomeruli. *J Comp Neurol* 289 (4), S: 594-609.
- Savic-Berglund, I. (2004) Imaging of olfaction and gustation. *Nutr Rev* 62 (11), S: 205-207.
- Savic, I., Gulyas, B. (2000) PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport* 11 (13), S: 2861-2866.
- Schlemmer, H. P. (2005) [From loadstone to magnetic resonance tomography. Historical remarks on magnetism]. *Radiologe* 45 (4), S: 356-362.
- Slosson, E. E. (1899) A lecture experiment in hallucination. *Psychological Review* 6, S: 407-408.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Hartley, C. A., Desmond, J. E., Zhao, Z., Glover, G. H., Gabrieli, J. D., Sullivan, E. V. (1998) Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 18 (21), S: 8990-9001.
- Sokoloff. (1977) Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *J. Neurochem* (19), S: 23-26.
- Stephan, T., Marx, E., Bruckmann, H., Brandt, T., Dieterich, M. (2002a) Lid closure mimics head movement in fMRI. *Neuroimage* 16 (4), S: 1156-1158.
- Stephan, T., Mascolo, A., Yousry, T. A., Bense, S., Brandt, T., Dieterich, M. (2002b) Changes in cerebellar activation pattern during two successive sequences of saccades. *Hum Brain Mapp* 16 (2), S: 63-70.
- Stevenson, R. J., Case, T. I. (2005) Olfactory imagery: a review. *Psychon Bull Rev* 12 (2), S: 244-264.
- Stippich, C., Ochmann, H., Sartor, K. (2002) Somatotopic mapping of the human primary sensorimotor cortex during motor imagery and motor execution by functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 331 (1), S: 50-54.
- Takagi, S. F. (1986) Studies on the olfactory nervous system of the Old World monkey. *Prog Neurobiol* 27 (3), S: 195-250.
- Tark, K. J., Curtis, C. E. (2009) Persistent neural activity in the human frontal cortex when maintaining space that is off the map. *Nat Neurosci* 12 (11), S: 1463-1468.
- Teuber, H. L. (1972) Unity and diversity of frontal lobe functions. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 32 (2), S: 615-656.

- Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C. T., Despres, D., Frank, J. (1991) Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 22 (1), S: 159-166.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M. (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15 (1), S: 273-289.
- Volz, A., Ehlers, A., Younger, R., Forbes, S., Trowsdale, J., Schnorr, D., Beck, S., Ziegler, A. (2003) Complex transcription and splicing of odorant receptor genes. *J Biol Chem* 278 (22), S: 19691-19701.
- Waberski, T. D., Gobbele, R., Darvas, F., Schmitz, S., Buchner, H. (2002) Spatiotemporal imaging of electrical activity related to attention to somatosensory stimulation. *Neuroimage* 17 (3), S: 1347-1357.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B. (2003) *How does MRI work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Springer, Berlin.
- Weismann, M., Yousry, I., Heuberger, E., Nolte, A., Ilmberger, J., Kobal, G., Yousry, T. A., Kettenmann, B., Naidich, T. P. (2001) Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. *Neuroimaging Clin N Am* 11 (2), S: 237-250.
- Wexler, M., Kosslyn, S. M., Berthoz, A. (1998) Motor processes in mental rotation. *Cognition* 68 (1), S: 77-94.
- Wiesmann, M., Kettenmann, B., Kobal, G. (2004) Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. In: Taylor, A. J., Roberts, D. D. (Hrsg.) *Flavor Perception*. Oxford: Blackwell, S: 203-227.
- Willander, J., Larsson, M. (2006) Smell your way back to childhood: autobiographical odor memory. *Psychon Bull Rev* 13 (2), S: 240-244.
- Willander, J., Larsson, M. (2007) Olfaction and emotion: the case of autobiographical memory. *Mem Cognit* 35 (7), S: 1659-1663.
- Wirsig-Wiechmann, C. R. (2001) Function of gonadotropin-releasing hormone in olfaction. *Keio J Med* 50 (2), S: 81-85.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Evans, A. C. (1996) Searching scale space for activation in PET images. *Hum Brain Mapp* 4 (1), S: 74-90.
- Yoo, S. S., Lee, C. U., Choi, B. G. (2001) Human brain mapping of auditory imagery: event-related functional MRI study. *Neuroreport* 12 (14), S: 3045-3049.
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., Meyer, E. (1992) Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360 (6402), S: 339-340.
- Zou, Z., Horowitz, L. F., Montmayeur, J. P., Snapper, S., Buck, L. B. (2001) Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature* 414 (6860), S: 173-179.
- Zou, Z., Li, F., Buck, L. B. (2005) Odor maps in the olfactory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (21), S: 7724-7729.
- Zufall, F., Leinders-Zufall, T. (2000) The cellular and molecular basis of odor adaptation. *Chem Senses* 25 (4), S: 473-481.

## 7 Danksagung

Für das erfolgreiche Gelingen meiner Doktorarbeit möchte ich mich zuallererst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Wiesmann bedanken. Ein besonderer Dank gilt dabei der Überlassung des Themas und der hilfreichen Ideen und Denkanstöße, die er mir immer wieder gegeben hat.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich meinen Mitbetreuern Frau Dr. Jessica Albrecht und Herrn Dr. Rainer Kopietz aussprechen, die mir in vielerlei Hinsicht bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen und mich immer unterstützt haben. Jederzeit haben sie sich für mich Zeit genommen und mir hilfreiche Ideen und produktive Kritik gegeben, die das Fertigstellen dieser Arbeit erleichterten. Ganz besonders möchte ich mich in diesem Zusammenhang bei Frau Dr. Albrecht bedanken, weil sie nach ihre Mitarbeit in der Neuroradiologie Forschungsgruppe in Großhadern, in USA tätig war, mich aber weiter betreut hat und Dank Internet ein reger Gedankenaustausch zwischen uns möglich war.

Meinen Eltern möchte ich für ihre stete finanzielle Unterstützung danken, ohne die ich weder mein Studium sorglos absolvieren hätte können, noch die nötige Zeit für meine Doktorarbeit gehabt hätte. Auch für ihren steten Ansporn danke ich ihnen. Und meiner Schwester Ines für den letzten Schliff der Arbeit.

---

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Geburtsname	Anne Kerstin Lehmann
Geburtsdatum /-ort	31.10.1980 in Freiburg im Breisgau
Familienstand	Ledig
Nationalität	Deutsch

### Schulausbildung

---

2000	Abitur am Justus von Liebig Gymnasium Neusäß
1991 bis 2000	Justus-von-Liebig Gymnasium in Neusäß
1987 bis 1991	Grundschule in Aystetten

### Hochschulausbildung

---

11/2009	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Seit 10/2005	Studium der Humanmedizin an der LMU München
08/2005	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2003 bis 08/2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
10/2000 bis 03/2002	Studium der Germanistik, Theaterwissenschaft und Psychologie an der LMU München

### Beruflicher Werdegang

---

seit Mai 2010	Assistenzärztin in der Psychiatrischen Klinik der LMU
---------------	---