

---

# Kortikale Aktivität durch trigeminal vermittelte nozizeptive Reize

Rainer Kopietz

---



München 2008

Aus der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums Großhadern am  
Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Leiter: Prof. Dr. med. H. Brückmann  
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

---

# **Kortikale Aktivität durch trigeminal vermittelte nozizeptive Reize**

---

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

vorgelegt von  
Dipl.-Inform. Rainer Kopietz  
aus Duisburg

München 2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Martin Wiesmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Witt

Prof. Dr. Bernd Sutor

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Thomas Stephan

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Schmerzverarbeitung . . . . .	2
1.1.1	Nozizeptoren . . . . .	3
1.1.2	Funktion kortikaler Areale bei der Verarbeitung von Schmerz . . . . .	6
1.1.3	Lateralität von Schmerzverarbeitung . . . . .	12
1.1.4	Intranasale Stimulation zur Erzeugung von Schmerzreizen . . . . .	12
1.2	Methodische Grundlagen . . . . .	15
1.2.1	Magnetresonanztomographie . . . . .	15
1.2.2	BOLD-fMRT . . . . .	17
1.2.3	Statistische Analyse der Bilddaten . . . . .	19
<b>2</b>	<b>Fragestellungen</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>32</b>
3.1	Applikation von Schmerzstimuli . . . . .	32
3.1.1	Olfaktometer . . . . .	32
3.1.2	Steuerung, Synchronisation und Feedback . . . . .	34
3.1.3	Atemtechnik Velopharyngeal Closure . . . . .	36
3.2	Konvertierung der funktionellen Daten . . . . .	36
3.3	Auswertung der funktionellen Daten . . . . .	37
3.4	Experimente . . . . .	38
3.4.1	Versuch: „CO <sub>2</sub> -moderater Schmerz“ . . . . .	38
3.4.2	Versuch: „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ . . . . .	41
3.4.3	Versuche „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung/Reizintensität“ . . . . .	43
3.4.4	Gruppenstudien und Signifikanzniveau . . . . .	48
3.4.5	Terminologie . . . . .	49
3.4.6	Tabellen und Grafiken . . . . .	49

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>50</b>
4.1	Versuch: „CO <sub>2</sub> -moderater Schmerz“ . . . . .	50
4.1.1	Probandenbefragung . . . . .	50
4.1.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie . . . . .	50
4.2	Versuch: „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ . . . . .	51
4.2.1	Probandenbefragung . . . . .	51
4.2.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie . . . . .	53
4.3	Versuch: „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ . . . . .	56
4.3.1	Probandenbefragung . . . . .	56
4.3.2	Aktivität durch linksseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation . . . . .	56
4.3.3	Aktivität durch rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation . . . . .	58
4.3.4	Aktivität durch Probanden-Antwort . . . . .	61
4.3.5	Vergleich Stimulation links versus Stimulation rechts . . . . .	64
4.3.6	Auswertung der Probandenantwort . . . . .	65
4.4	Versuch: „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ . . . . .	65
4.4.1	Probandenbefragung . . . . .	65
4.4.2	Aktivität durch linksseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation . . . . .	67
4.4.3	Aktivität durch rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation . . . . .	68
4.4.4	Aktivität durch links- und rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation (kanonische HRF) . . . . .	72
4.4.5	Probanden-Intensitätsbewertung . . . . .	74
4.5	Gepaarter Vergleich der Versuche „Lateralisierung/Reizintensität“ . . . . .	74
4.5.1	Test auf höhere Voxelantwort bei „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ gegenüber „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ . . . . .	75
4.5.2	Test auf höhere Voxelantwort bei „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ gegenüber „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ . . . . .	76
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>78</b>
5.1	Versuch „CO <sub>2</sub> -moderater Schmerz“ . . . . .	78
5.1.1	Aktivität in bekannten Schmerzarealen . . . . .	78
5.1.2	Aktivität in olfaktorischen Arealen . . . . .	80
5.1.3	Deaktivierungen . . . . .	82
5.2	Versuch „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ . . . . .	82
5.2.1	Schmerzareale . . . . .	83
5.2.2	Intensitätsmodulierte Areale . . . . .	83
5.3	Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ . . . . .	85

---

5.3.1	Aktivität in Schmerzarealen . . . . .	86
5.3.2	Zeitliche Variation und Verzerrung der HRF . . . . .	86
5.3.3	Aktivität in anderen Arealen . . . . .	87
5.3.4	Deaktivierungen . . . . .	88
5.3.5	Lateralität der Wahrnehmung . . . . .	88
5.3.6	Stimulationsseitenabhängige Hirnaktivierung . . . . .	89
5.4	Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ . . . . .	90
5.4.1	Probanden-Feedback . . . . .	90
5.4.2	Aktivierungen bei Auswertung der Einzelbedingungen . . . . .	90
5.4.3	Deaktivierungen bei Auswertung der Einzelbedingungen . . . . .	91
5.4.4	Aktivierungen bei zusammengefasster Auswertung der Einzelbedingungen . . . . .	91
5.5	Vergleich „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ und „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ . . . . .	92
5.6	Versuchsübergreifende Feststellungen . . . . .	94
5.6.1	Aktivität im SI-Areal . . . . .	94
5.6.2	Hippocampusaktivierung und -deaktivierung . . . . .	96
5.6.3	Methodische Limitationen . . . . .	97
5.7	Schlussbetrachtung . . . . .	97
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>100</b>
<b>A</b>	<b>Tabellen</b>	<b>103</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>129</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>141</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Kanonische HRF und die Ableitungen hinsichtlich der Zeit und der Ausdehnung . . . . .	25
1.2	Summation der kanonischen HRF mit ihren Ableitungen . . . . .	26
3.1	Prinzipielle Funktionsweise eines Olfaktometers . . . . .	33
3.2	Versuchsanordnung Stimuluspräsentation . . . . .	36
3.3	Magnetresonanztomographie-Aufnahmen von Velopharyngeal Closure .	37
3.4	Stimulationsparadigma im Versuch „CO <sub>2</sub> -moderater Schmerz“ . . . . .	39
3.5	Stimulationsparadigma im Versuch „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ . . . . .	42
3.6	Stimulationsparadigma in den Versuchen „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung/Reizintensität“ . . . . .	46
4.1	Aktivierungen des Versuches „CO <sub>2</sub> -moderater Schmerz“ . . . . .	52
4.2	Aktivierungen des Versuches „CO <sub>2</sub> -moderater Schmerz“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) . . . . .	53
4.3	Aktivierungen des Versuches „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ . . . . .	54
4.4	Aktivierungen des Versuches „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) . . . . .	55
4.5	Deaktivierungen des Versuches „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ . . . . .	55
4.6	Durch Stimulusintensität linear modulierte Voxel des Versuches „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ . . . . .	57
4.7	Aktivierungen durch linksseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation (kanonische HRF) im Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ . . . . .	59
4.8	Aktivierungen im Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ durch linksseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation (kanonische HRF, $p < 0,001$ , unkorrigiert) . . . . .	60
4.9	Deaktivierungen im Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ durch links- bzw. rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation (kanonische HRF, $p < 0,001$ , unkorrigiert))	60

---

4.10	Aktivierungen durch rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation (kanonische HRF) im Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ . . . . .	62
4.11	Aktivierungen durch rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation (kanonische HRF) im Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) . . . . .	63
4.12	Aktivität durch Probanden-Antwort im Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ ( $p < 0,000001$ , FWE korrigiert) . . . . .	64
4.13	Vergleich Stimulation links versus Stimulation rechts . . . . .	66
4.14	Mittlere Antwortzeit nach CO <sub>2</sub> -Stimulus und akustischem Signal . . . . .	67
4.15	Aktivität durch linksseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation im Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ . . . . .	69
4.16	Aktivität durch linksseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation im Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) . . . . .	70
4.17	Aktivität durch linksseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation im Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ ( $p < 0,01$ , unkorrigiert) . . . . .	70
4.18	Deaktivierungen im Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ durch links- bzw. rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation (kanonische HRF) . . . . .	71
4.19	Aktivität durch rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation im Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ . . . . .	73
4.20	Aktivität durch rechtsseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation im Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ ( $p < 0,001$ ) . . . . .	74
4.21	Aktivität durch rechts- und linksseitige CO <sub>2</sub> -Stimulation im Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert) . . . . .	75
4.22	Signalintensitätsveränderungen in SI-Koordinaten . . . . .	76
4.23	Aktivitätsunterschiede bei CO <sub>2</sub> -Stimulation zwischen Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ und Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) . . . . .	77



# Tabellenverzeichnis

A.1	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -moderater Schmerz“ . . . . .	104
A.2	CO <sub>2</sub> -Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -drei Konzentrationen“ . . . . .	106
A.3	Positiv intensitätskorrelierte Areale . . . . .	107
A.4	Negativ intensitätskorrelierte Areale . . . . .	108
A.5	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ CO <sub>2</sub> -Links, T-Kontrast .	109
A.6	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ CO <sub>2</sub> -Links, F-Kontrast .	110
A.7	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ CO <sub>2</sub> -Rechts, T-Kontrast	112
A.8	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ CO <sub>2</sub> -Rechts, F-Kontrast	113
A.9	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Lateralisierung“ Probanden-Feedback, T- Kontrast . . . . .	115
A.10	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ CO <sub>2</sub> Links, T-Kontrast . .	118
A.11	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ CO <sub>2</sub> Links, F-Kontrast . .	120
A.12	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ CO <sub>2</sub> Rechts, T-Kontrast .	121
A.13	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ CO <sub>2</sub> Rechts, F-Kontrast .	122
A.14	Aktivierungen Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ CO <sub>2</sub> beidseitig, T-Kontrast	123
A.15	Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ Vergleich „Intensität > Lateralisierung“	125
A.16	Versuch „CO <sub>2</sub> -Reizintensität“ Vergleich „Lateralisierung > Intensität“	128

# Abkürzungsverzeichnis

AC-PC	anteriore Commissur - posteriore Commissur
ACC	anteriöer zingulärer Kortex
aMCC	anteriöer mittlerer zingulärer Kortex
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CO <sub>2</sub>	Carbon-Dioxyd
D	Dilution
dB <sub>SPL</sub>	dezibel Schallpegel
EPI	Echo-Planare-Bildgebung
FDR	False Discovery Rate
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family Wise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum
GLM	Allgemeines lineares Modell
GRE	Gradienten-Echo-Sequenz
HRF	hämodynamische Antwortfunktion
IC	Insulärer Kortex
MCC	mittlerer zingulärer Kortex
ME	Main Exhaust
MEG	Magnetenzephalographie
MHz	Megahertz
MI	primärer motorischer Kortex

---

MIP	Maximum-Intensitäts-Projektion
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
O	Odorant
OFC	orbitofrontaler Kortex
PEA	Phenylethylalkohol
sACC	subgenualer anteriorer zingulärer Kortex
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sekundärer somatosensorischer Kortex
SMA	supplementär-motorischer Kortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
T	Tesla
$T_1$	Zeitkonstante Aufbau der Längsmagnetisierung
$T_2$	Zeitkonstante Zerfall der Quermagnetisierung
$T_2^*$	Effektiver Zerfall der Quermagnetisierung
TTL	Transistor-Transistor-Logik
VC	velopharyngeal Closure
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Martin Wiesmann sowie Dr. Thomas Stephan, als dem Mitbetreuer meiner Arbeit. Von beiden erhielt ich eine gute und umfassende Unterstützung durch viele hilfreiche Gespräche und Ratschläge.

Auch bei Prof. Dr. Hartmut Brückmann, der mir ermöglicht hat, diese Arbeit in der Abteilung für Neuroradiologie durchzuführen und mir auch bei der Planung des Dissertationsprojektes zur Seite stand, möchte ich mich sehr herzlich bedanken. Für wissenschaftliche Ratschläge und Hinweise zum experimentellen Aufbau bedanke ich mich ebenfalls sehr herzlich bei Prof. Dr. Gerd Kobal.

Meinen Kolleginnen Dipl. troph. Jessica Albrecht, Dipl.-Phys. MSc. Anna Maria Kleemann und Dipl.-Ing. Veronika Schöpf gilt mein Dank für konstruktive Hilfe und gute Zusammenarbeit.

Meinen Kollegen aus der Neuroradiologie möchte ich für die inhaltlichen Anregungen und die gute Zusammenarbeit danken. Insbesondere Dr. Jennifer Linn und Dr. Gunther Fesl, die mir bei anatomischen Fragen zur Seite standen, aber auch Tim Wesemann, der mir viel Unterstützung bei der MR-Bildgebung gegeben hat, möchte ich hier danken.

Den Medizin-Doktoranden meiner Arbeitsgruppe möchte ich für die tatkräftige Hilfe bei der Messdaten-Erfassung und für die gute Zusammenarbeit danken. Ein Dank auch an die Probanden, die an den Experimenten teilgenommen haben.

Besonders herzlich bedanke ich mich auch bei meinen Eltern und meiner Tante, die mir bei dieser Arbeit zur Seite standen. Ohne sie wäre mir die Arbeit nicht möglich gewesen.

Meiner Lebensgefährtin Yvonne Mewald gilt nicht zuletzt mein besonderer Dank sowohl für die Geduld, die sie in Stressphasen mit mir hatte, als auch für die Kraft und die inhaltlichen Anmerkungen, die sie mir während dieser Arbeit gegeben hat.

# Kapitel 1

## Einleitung

Schmerz ist eine unangenehme Erfahrung, die mit einer potentiellen oder tatsächlichen Schädigung von Gewebe verbunden ist. Lange wurde angezweifelt, dass der zerebrale Kortex an der Verarbeitung von Schmerz beteiligt ist. Heute steht dies jedoch außer Frage.

Läsionsstudien und Studien mit funktioneller Bildgebung haben zwar ein genaueres Bild der an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Hirnareale und Prozesse hervorgebracht. Dennoch sind verschiedene Fragen in diesem Zusammenhang nicht vollständig beantwortet. Insbesondere die in der Literatur inkonsistente Detektion von Aktivität im primären somatosensorischen Kortex (SI) bei Schmerzwahrnehmung ist hier zu nennen. Aber auch die Modulation von Hirnaktivität durch die Schmerzintensität oder durch die auf die Intensität gerichtete Aufmerksamkeit ist von Interesse.

Folgendes Unterkapitel gibt einen Überblick über den Stand der Schmerz-Forschung. Im Anschluss daran wird auf die theoretischen Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) einschließlich der statistischen Auswertung der funktionellen Bilddaten eingegangen. In Kapitel 2 werden die Fragestellungen der Arbeit formuliert und in Kapitel 3 die verwendeten Materialien und Methoden beschrieben. Im Anschluss daran werden in Kapitel 4 die Ergebnisse vorgestellt. Die Diskussion der Ergebnisse mit einer abschließenden Schlussbetrachtung erfolgt in Kapitel 5. Eine Zusammenfassung der Arbeit findet sich in Kapitel 6.

## 1.1 Schmerzverarbeitung

Die von der IASP (*International Association for the Study of Pain*) entwickelte Definition von Schmerz beinhaltet nicht nur eine sensorische Komponente, sondern auch eine emotionale. Nach dieser Definition ist Schmerz eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung verbunden ist oder mit einer solchen beschrieben wird (Merskey und Bogduk, 1994; Treede et al., 1999).

Darüber hinaus werden bei der Schmerzwahrnehmung zwei qualitativ unterschiedliche, zeitlich aufeinander folgende Sinneseindrücke unterschieden. Diese werden als ‘erster’ respektive ‘zweiter’ Schmerz bezeichnet. Der erste Schmerz ist von kurzer stechender Natur und relativ genau lokalisiert, während der zweite Schmerz als eher dumpf, länger anhaltend, brennend beschrieben wird und weniger gut lokalisierbar ist (Ploner et al., 2002).

Lange Zeit wurde angenommen, dass der zerebrale Kortex nur eine minimale Rolle bei der Schmerzwahrnehmung spielt. Grund für diese Annahme waren Erkenntnisse von Head und Holmes (1911), die bei Patienten mit zerebralen Läsionen feststellten, dass diese noch Schmerz wahrnehmen konnten. Auch elektrische Stimulation des Kortex während chirurgischer Eingriffe rief nur selten Schmerzwahrnehmungen hervor (Penfield und Boldrey, 1937). Erst tierexperimentelle Studien der letzten Jahrzehnte (Kenshalo und Isensee, 1983) und Läsionsstudien an Patienten unter Verwendung sowohl struktureller als auch funktioneller bildgebender Verfahren belegen die Beteiligung des zerebralen Kortex an der Schmerzverarbeitung (Ploner und Schnitzler, 2004). Nach neueren Erkenntnissen findet die Schmerzverarbeitung durch ein über den Kortex verteiltes Netzwerk beteiligter Areale statt (Ploner und Schnitzler, 2004). Die Fragestellung, ob der zerebrale Kortex in die Schmerzwahrnehmung involviert ist, hat sich dahin verlagert, welche spezifischen Funktionen die einzelnen beteiligten Areale bei der Schmerzwahrnehmung haben (Treede et al., 1999). Die Beteiligung verschiedener Areale scheint dabei die unterschiedlichen konzeptuellen Dimensionen von Schmerz widerzuspiegeln: die sensorisch-diskriminative, die affektiv-motivationale und die kognitiv-evaluative Komponente (Treede et al., 1999). Elektro- und magnetoenzephalographische Studien sowie neurophysiologische Ableitungen ergänzen diese Erkenntnisse um den zeitlichen Aspekt (Ploner et al., 2002).

Neue Stimulusapplikationstechniken wie die kutane Laserstimulation oder die Stimulation der nasalen Mucosa oder des Pharynx mittels eines Olfaktometers (Kobal, 1985b) erlauben die präzise Reizung des nozizeptiven Systems unter Vermeidung einer

Stimulation anderer Modalitäten.

Im Folgenden wird auf die physiologischen und die anatomischen Grundlagen der Schmerzwahrnehmung eingegangen, um im Anschluss daran die mit der Schmerzwahrnehmung verbundenen kortikalen Areale hinsichtlich ihrer Funktion zu betrachten.

### 1.1.1 Nozizeptoren

Eine wichtige Aufgabe des Nervensystems ist die Bereitstellung und Verarbeitung von Information über das Auftreten von Verletzung oder Zerstörung von Gewebe (Meyer et al., 2006). Rezeptoren, die auf solche schädlichen (*noxious*) Stimuli reagieren, werden Nozizeptoren genannt. Im Allgemeinen sind Nozizeptoren freie Nervenendigungen. Fasern der Rezeptoren versorgen das Nervensystem mit Informationen über den Zustand des Organismus in seiner Umwelt. Nozizeptoren unterscheiden sich von anderen sensorischen Rezeptoren insofern, dass sie typischerweise auf multiple Energieformen reagieren, die eine Verletzung erzeugen können (Meyer et al., 2006). Dies können thermische, mechanische und chemische Stimuli sein. Viele Nozizeptoren sind polymodal, während es auch einige gibt, die nur auf bestimmte schädliche Reize reagieren (Dubner und Bennett, 1983; Meyer et al., 2006). Dabei kann es sich aber auch um eine für eine bestimmte Modalität höhere Schwelle handeln. Nozizeptoren können durch ihre rezeptiven Felder, also den Oberflächen, die Stimuli erfassen können, und ihre unterschiedlichen Fähigkeiten auf nicht-verletzende (*innocuous*) oder schädliche Stimuli zu reagieren, charakterisiert werden. Während einige Nozizeptoren nur direkt auf Gewebeverletzungen reagieren, weisen die meisten eine Antwortschwelle auf, bei der Stimuli weder schädlich sind noch als Schmerz wahrgenommen werden (Dubner und Bennett, 1983).

Nozizeptoren können aufgrund ihrer Fasern in zwei Klassen unterteilt werden: in die unmyelinisierten C-Faser Afferenzen mit einer Übertragungsgeschwindigkeit geringer als 2 m/s und in die myelinisierten A-Faser Afferenzen mit einer Nervenleitgeschwindigkeit von mehr als 2 m/s. Dubner und Bennett (1983) beschreiben die Geschwindigkeitsbereiche für  $A\delta$ -Fasern mit 5-35 m/s und die für  $A\beta$ -Fasern mit 40-50 m/s.

Im Allgemeinen wird angenommen, dass C-Faser Nozizeptoren hauptsächlich polymodal sind, während A-Faser-Rezeptoren hauptsächlich auf mechanische Reize und Hitze reagieren (Dubner und Bennett, 1983; Silver und Finger, 1991). In der Gruppe der letzteren existieren jedoch auch polymodale Nozizeptoren (Meyer et al., 2006). Nach Silver und Finger (1991) wird vermutet, dass Stimuli jeder Modalität die Ausschüttung

chemischer Zwischenprodukte verursachen, die dann wiederum Nozizeptoren stimulieren können.

C-Faser Nozizeptoren werden allgemein für eine brennende Schmerzempfindung verantwortlich gemacht (Meyer et al., 2006). Die Größe ihres rezeptiven Feldes skaliert mit der Größe des Säugetieres. Beim Menschen sind dies in etwa  $100 \text{ mm}^2$ . Die C-Faser Nozizeptoren sind vermutlich in die Kodierung der Schmerzintensität involviert (Dubner und Bennett, 1983).

Wie oben beschrieben, existiert bei einigen Schmerzreizungen eine doppelte Schmerzwahrnehmung. Diese wird als ‘erster’ und ‘zweiter’ Schmerz gekennzeichnet. Aus der Tatsache, dass die Latenzzeit für den ersten Schmerz zu kurz ist, um auf C-Faser-Aktivität zurückgeführt werden zu können, ergibt sich, dass dieser erste Schmerz den A-Faser-Nozizeptoren zugeschrieben wird (Dubner und Bennett, 1983; Meyer et al., 2006). A-Faser Nozizeptoren wird ein spitzer, scharfer Schmerz zugeschrieben (Meyer et al., 2006). Sie haben ein robusteres Antwortverhalten als C-Faser Nozizeptoren mit höheren Entladungsfrequenzen, und die an das Nervensystem übermittelte Diskriminierungsinformation ist größer.

#### 1.1.1.1 Innervation des respiratorischen Epitheliums und der Nasennebenhöhlen durch den N. trigeminus

Der N. trigeminus ist gemischt sensibel und motorisch und versorgt mit seinem sensiblen Anteil das gesamte Gesicht, die Mund- und die Nasenschleimhaut und einen Großteil der Hirnhäute (Trepel, 2004).

Lateral des Pons tritt der N. trigeminus aus und zieht nach vorne über die Felsenbeinpyramidenkante. Im Anschluss an das große sensible Ganglion trigeminale teilt sich der N. trigeminus in drei Äste auf: N. ophthalmicus (V1), N. maxillaris (V2) und N. mandibularis (V3) (Trepel, 2004). Der N. ophthalmicus verzweigt sich nach dem Eintritt in die Augenhöhle weiter in drei Äste. Einer dieser Äste, der N. nasociliaris, gibt einen Ast zum Ganglion ciliare ab und versorgt mit kleinen sensiblen Ästen die Cornea. Außerdem gibt er noch zwei Nn. ethmoidales ab, die die Nasennebenhöhlen und die respiratorischen Areale versorgen (Silver, 1992; Trepel, 2004). Diese werden zusätzlich noch durch den N. nasopalatinus versorgt, ein Ast des N. maxillaris (Silver, 1992).

Zahlreiche kleine trigeminale Nervenfasern erreichen die nasale Mucosa und enden dort in „freien“ Nervenendigungen (Silver, 1992). Die Fasern reichen bis auf einige Mikrometer an die Epitheliumsoberfläche, so dass eine Interaktion mit chemischen Sti-



muli durchaus direkt erfolgen könnte und so relativ kurze Latenzzeiten erklärt (Silver, 1992). Dabei müssten aber Stimuli die Epitheliumsoberfläche passieren.

In den Nn. ethmoidales sind mehr unmyelinisierte als myelinisierte Fasern zu finden. Außerdem geben physiologische Studien Hinweise darauf, dass unmyelinisierte C-Fasern für Reaktionen auf irritative Stimuli in den nasalen oder respiratorischen Passagen verantwortlich sind (Doty und Cometto-Muñiz, 2003).

Die trigeminalen Nervenendigungen sollen auch eine Reihe von spezifischen Rezeptoren ausbilden. Dies ist z.B. ein Vanilloid-Rezeptor (TRPV1, siehe Tominaga und Tominaga, 2005), der auf Capsaicin reagiert und in einer Untermenge von C-Fasern gefunden wurde (Doty und Cometto-Muñiz, 2003). Diese Nozizeptoren reagieren außerdem auf Hitze und Versauerung (Tominaga und Tominaga, 2005). Zu bemerken ist in diesem Zusammenhang, dass eine dauerhafte Gabe von Capsaicin auch desensitivierend auf diese Nozizeptoren wirken kann (Silver und Finger, 1991; Tominaga und Tominaga, 2005).

#### 1.1.1.2 Faserverbindungen zum ZNS

Sowohl die trigeminalen Schmerzbahnen aus der Gesichtsregion als auch die spinalen Schmerzbahnen aus der Körperperipherie aszendieren über den Thalamus in das zentrale Nervensystem.

Nervenfasern, die die Schmerz- und Temperaturempfindung aus dem vom N. trigeminus versorgten Bereich (siehe Abschnitt 1.1.1.1) weiterleiten, ziehen als Tractus spinalis n. trigemini kaudalwärts zum Nucleus spinalis n. trigemini, der sich vom Pons bis in die Medulla oblongata erstreckt. Dort besteht eine somatotope Anordnung der Schmerzfasern des N. ophthalmicus, des N. maxillaris und des N. mandibularis. Vom Nucleus spinalis n. trigemini aus ziehen die Axone der zweiten Neurone zur Gegenseite und laufen mit dem Tractus spinothalamicus lateralis zum Thalamus in den Nucleus ventralis posteromedialis (VPM-Kern) (Duus, 2001).

In diesen Kerngebieten werden die nozizeptiven Afferenzen auf das dritte Neuron umgeschaltet und zur somatosensorischen Rinde weitergeleitet (Duus, 2001). Die im Rahmen der Schmerzverarbeitung wichtigsten Projektionen des Thalamus verlaufen zu den primären und sekundären somatosensorischen Kortices (SI und SII), dem anterioren zingulären Kortex (ACC) und der Insula (IC).

Bei Primaten erhalten sowohl SI als auch SII Afferenzen vom somatosensorischen Thalamus (Bushnell und Apkarian, 2006). Im Unterschied zur Verarbeitung taktiler Reize, wo SI und SII seriell angeordnet sind, sind diese im Rahmen der Schmerzver-

arbeitung parallel geschaltet (Duus, 2001). Interessanterweise sind nach Duus (2001) bei Primaten, aber nicht beim Menschen, SI und SII in der Verarbeitung taktiler Reize ebenfalls parallel angeordnet. Da die Afferenzen zu SI und SII aus den lateralen Thalamuskernen stammen, werden sie dem lateralen nozizeptiven System zugerechnet (Treede et al., 1999).

Weitere kortikale Areale erhalten entweder direkte oder indirekte nozizeptive Afferenzen: der zinguläre Kortex erhält hauptsächlich Afferenzen von medialen Thalamuskernen und wird so dem medialen nozizeptiven System zugeordnet (Schnitzler und Ploner, 2000). Außerdem wurde beobachtet, dass nozizeptive Stimuli Potentiale im ACC auslösen und dass einzelne nozizeptive Neurone im ACC vorhanden sind (Bushnell und Apkarian, 2006). Danach soll die Rolle des ACC verschieden von der sein, die er in kognitiven Prozessen wie der Aufmerksamkeit hat.

Bei Primaten erhält der insuläre Kortex ebenfalls nozizeptive thalamische Afferenzen und auch beim Menschen konnte nozizeptive Aktivität festgestellt werden (Bushnell und Apkarian, 2006). Die Insula kann nicht eindeutig dem lateralen oder dem medialen nozizeptiven System zugeordnet werden (Schnitzler und Ploner, 2000).

Obwohl auch im präfrontalen Kortex Aktivität im Rahmen der Schmerzwahrnehmung festgestellt werden konnte, lassen sich keine thalamo-kortikalen Afferenzen in diesen nachweisen. Nozizeptive Afferenzen des präfrontalen Kortex sind wahrscheinlich kortiko-kortikaler Art. Diese lassen sich jedoch nur schwer identifizieren (Treede et al., 1999).

### 1.1.2 Funktion kortikaler Areale bei der Verarbeitung von Schmerz

Wie oben beschrieben, wird die Beteiligung des zerebralen Kortex an der Schmerzverarbeitung heute nicht mehr in Frage gestellt. Wie schon aus den Faserverbindungen zu erschließen ist (siehe Abschnitt 1.1.1.2), sind insbesondere der primäre somatosensorische Kortex (SI), der sekundäre somatosensorische Kortex (SII), der insuläre Kortex und der anteriore zinguläre Kortex (ACC) von Bedeutung für die Schmerzwahrnehmung (Ploner und Schnitzler, 2004). In Bildgebungsstudien sind zusätzlich oft auch der präfrontale Kortex, der Thalamus und das Cerebellum bei der Schmerzverarbeitung aktiviert und anatomische Studien geben Anhalt für nozizeptive Verbindungen zu diesen Arealen (Bushnell und Apkarian, 2006).

Zum heutigen Zeitpunkt unterscheidet man bei der Schmerzwahrnehmung, zwi-

schen einer diskriminativen, einer kognitiven und einer affektiv-motivationalen Komponente (Ploner und Schnitzler, 2004). Die sensorisch-diskriminative Komponente beinhaltet wiederum mindestens drei Aspekte: die Stimuluslokalisation, die Intensitätsdiskrimination und die Qualitätsdiskrimination (Treede et al., 1999). Die Verarbeitung der sensorisch-diskriminativen Komponente wird dem lateralen nozizeptiven System zugeschrieben. Die affektiv-motivationale Komponente, deren Verarbeitung dem medialen System zugeschrieben wird, beinhaltet ebenfalls mehrere eng verwandte Aspekte. Zu nennen sind die negativ-hedonische Qualität eines Stimulus und die emotionalen Reaktionen darauf, eine generelle Erregtheit und eine selektive Aufmerksamkeit (Treede et al., 1999).

Da beobachtet werden kann, dass die einzelnen Komponenten der Schmerzwahrnehmung durch kortikale Läsionen dissoziieren können, schließen Ploner und Schnitzler (2004) daraus, dass Teilaspekte der Schmerzwahrnehmung zumindest teilweise unabhängig kortikal repräsentiert sein müssen (siehe auch Bushnell und Apkarian, 2006). Es ist weiter sehr wahrscheinlich, dass die Verarbeitung der verschiedenen Dimensionen von Schmerz parallel durch verschiedene Teile des nozizeptiven Systems erfolgt (Treede et al., 1999).

#### 1.1.2.1 Primärer somatosensorischer Kortex - SI

Der primäre somatosensorische Kortex entspricht in etwa dem Gyrus postcentralis und Anteilen des Gyrus praecentralis (Duus, 2001). Der größte Anteil der Area 3, in der die Schmerzimpulse führenden Neurone enden und die eine granuläre heterotypische Rinde hat, liegt in der posterioren Wandung des Sulcus centralis (Duus, 2001).

Die spezifische Rolle von SI bei der Schmerzverarbeitung wird seit langer Zeit diskutiert. Einzel-Zell-Ableitungen zeigen, dass der neuronalen Aktivität die Identifikation des Schmerzlokus zugrunde liegt. In SI existieren abgegrenzte rezepptive Felder, die auf schmerzhaft Reize verschiedener Hautbereiche reagieren (Bushnell und Apkarian, 2006). SI ist, wie dies beispielsweise auch für taktile Sinneswahrnehmung bekannt ist, auch für die Schmerzwahrnehmung somatotopisch organisiert (Bushnell et al., 1999).

Die Ergebnisse anatomischer, neurophysiologischer und funktioneller Bildgebungsstudien bestätigen, dass SI in den diskriminativen Aspekt der Schmerzwahrnehmung, also in die Lokalisation und Intensitätsbewertung eines Reizes, involviert ist (Ploner und Schnitzler, 2004; Treede et al., 1999). Dies geht auch aus Untersuchungen an Patienten mit Läsionen im betreffenden Areal hervor (Bushnell und Apkarian, 2006; Ploner und Schnitzler, 2004).

Bildgebungsstudien beim Menschen konnten eine Aktivierung von SI nach nozizeptiver Stimulation jedoch nicht konsistent belegen (Bushnell et al., 1999). Einer Meta-Analyse von Peyron et al. (2000b) nach findet sich nur bei 63% der funktionellen Bildgebungs-Experimente eine SI-Aktivierung. Die inkonsistente Aktivierung von SI in Bildgebungsstudien beruht nach Bushnell et al. (1999) vermutlich auf mehreren Faktoren:

- Einfluss kognitiver Modulation auf SI,
- Gyrale Variabilität und daraus resultierende Probleme bei Gruppenstudien in funktioneller Bildgebung vor allem bei kleinen fokalen Aktivierungen (siehe auch Brett et al., 2002a),
- mögliche Kombination von exzitatorischen und inhibitorischen Afferenzen zu SI,
- Unterschiede im experimentellen Aufbau und der statistischen Analyse.

Sowohl räumliche als auch temporale<sup>1</sup> Summation spielen bei der Aktivierung von SI eine Rolle und können so durch den experimentellen Aufbau ebenfalls zu inkonsistenten Ergebnissen beitragen (Bushnell et al., 1999; Peyron et al., 2000b). Nicht nur Aktivierung, sondern auch Deaktivierung von SI während der Schmerzverarbeitung konnte festgestellt werden. Peyron et al. (1999) haben in einer Studie zur schmerzbezogenen Aufmerksamkeit eine ipsilaterale Deaktivierung gefunden. Die Autoren postulieren, dass es sich dabei entweder um eine Kontrastverstärkung oder um einen Antizipationsprozess handelt (Peyron et al., 1999).

### 1.1.2.2 Sekundärer somatosensorischer Kortex - SII

Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) ist im parietalen Operculum im oberen Teil der sylvischen Fissur lokalisiert (Schnitzler und Ploner, 2000). Klinische Beobachtungen bestätigen, dass SII für die Schmerzwahrnehmung relevant ist, da Patienten mit Läsionen im parietalen Operculum eine erhöhte Schmerzschwelle aufweisen (Schnitzler und Ploner, 2000). Problematisch bei der Untersuchung der Funktion von SII ist die schwierige Trennung von SII und insulärem Kortex. Im kaudalen Teil von SII und in den angrenzenden Arealen 7b und dem retroinsulären Kortex sind einige nozizeptive Neurone mit großen rezeptiven Feldern beschrieben (Treede et al., 1999). Im Inneren von SII

---

<sup>1</sup>„temporal“ wird, wenn nicht im Zusammenhang mit dem temporalen Sulcus oder dem Gyrus temporalis, im Sinne von zeitlich verwendet.

ist dies jedoch nicht der Fall (Treede et al., 1999). Andererseits sprechen funktionelle Bildgebungsbefunde beim Menschen klar für eine Rolle von SII in der Schmerzwahrnehmung. SII ist eines der Areale, die in einer Vielzahl von Studien konsistent aktiviert sind (Schnitzler und Ploner, 2000). Die Aktivierungen von SII werden generell bilateral beobachtet. Das zeitliche Aktivierungsmuster bei der Schmerzwahrnehmung spiegelt die parallele Verschaltung von SI und SII wider (siehe Kapitel 1.1.1.2 und Schnitzler und Ploner, 2000).

SII und die angrenzenden Gebiete spielen anscheinend keine große Rolle für die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzwahrnehmung. Vielmehr wird eine Rolle bei räumlich gerichteter Aufmerksamkeit postuliert (Treede et al., 1999). Auch eine Beteiligung an der Detektion und der Erkennung der schmerzhaften Natur nozizeptiver Stimuli wird diskutiert (Sprenger et al., 2006). Diese Hypothese hat ihren Ursprung in der Analogie zur taktilen Wahrnehmung, bei der SII eine Rolle bei der taktilen Objekterkennung und der Rauheitsdiskrimination zugeschrieben wird (Schnitzler und Ploner, 2000). Schnitzler und Ploner (2000) stellen einen Zusammenhang zwischen SII und schmerz-assoziiertem Lernen her, da von SII aus kortiko-limbische Projektionen über die Insel zu den limbischen Strukturen des Temporallappens bestehen.

### 1.1.2.3 Insula

Unter den Opercula<sup>2</sup> frontale, fronto-parietale und temporale liegt die Insel oder auch insulärer Kortex genannt (IC) (Duus, 2001). Funktionelle Bildgebungsstudien haben konsistent Aktivierungen der Insula im Zusammenhang mit der Schmerzverarbeitung zeigen können (Schnitzler und Ploner, 2000). In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass große, für nozizeptive Stimuli rezeptive Felder in der Insula existieren, die teilweise auch auf multimodale und viszerale Reize reagieren (Schnitzler und Ploner, 2000; Zhang et al., 1999). Dem posterioren granulären Teil der Insula wird vorwiegend die Verarbeitung auditorischer, visueller und somatosensorischer Informationen zugeschrieben. Der anteriore dysgranuläre Teil wird dagegen mit limbischer, olfaktorischer, gustatorischer und viszeroautonomer Information in Verbindung gebracht (Ploner und Schnitzler, 2004). Die meisten funktionellen Bildgebungsstudien stimmen darin überein, dass schmerz-induzierte Aktivität sowohl im anterioren als auch im posterioren Teil gefunden wird (Ploner und Schnitzler, 2004). Die weit verteilten Konnektionen der Insula mit verschiedenen sensorischen Modalitäten und die autonomen und limbischen Funktionen legen eine supramodale und integrative Funktion der

---

<sup>2</sup>Deckelchen

Insel nahe (Peyron et al., 2000b; Ploner und Schnitzler, 2004). Trotz der naheliegenden integrativen Funktion weisen Peyron et al. (2000b) in einer Metaanalyse funktioneller Bildgebungsstudien darauf hin, dass die Insula in die Kodierung der Intensität thermischer Stimuli involviert sein kann.

#### 1.1.2.4 Anteriorer zingulärer Kortex - ACC

Der anteriore zinguläre Kortex (ACC) ist Teil des Gyrus cinguli, der ein Assoziationsbündel des limbischen Systems ist und die Area subcallosa mit dem Gyrus parahippocampalis (Area entorhinalis) verbindet (Duus, 2001). Anatomisch und funktionell ist der Gyrus cinguli sehr heterogen und wird in einen anterioren und einen posterioren Teil unterteilt. Der anteriore Teil ist agranulär und ähnelt in der Beschaffenheit dem Motorkortex. Der posteriore Teil besteht aus granulären Schichten II und IV, was typisch für Areale mit primären Afferenzen ist (Schnitzler und Ploner, 2000). Der posteriore Teil erhält Afferenzen vom Frontal-, Parietal-, Temporal-, und Occipitallappen, während der anteriore Teil wenig Afferenzen von anderen kortikalen Arealen hat. Beide Teile sind jedoch stark miteinander verbunden. Die Amygdala ist reziprok mit dem anterioren Teil verbunden (Schnitzler und Ploner, 2000). Dieser Teil erhält auch Faserverbindungen von den thalamischen Nuclei (siehe Kap 1.1.1.2).

Der Gyrus cinguli ist ein Teil des limbischen Systems. Er wird mit der motivational-affektiven Komponente der Schmerzwahrnehmung in Verbindung gebracht (Schnitzler und Ploner, 2000). Nach operativen Läsionen des Gyrus cinguli und der benachbarten weißen Substanz stellt man eine Reduktion des emotionalen Wertes und der Motivation, schmerzhaft Reize zu vermeiden, fest. Dem gegenüber steht, dass die Detektion schmerzhafter Reize an sich nicht eingeschränkt ist (Schnitzler und Ploner, 2000). Funktionell ist der ACC eine heterogene Hirnregion, die im Zusammenhang mit der Integration von Affekt, Kognition und Antwortverhalten gesehen wird. Hinzu kommen noch Aspekte sozialen Verhaltens (Treede et al., 1999). Passives Verhalten ist demnach mehr frontal im ACC repräsentiert, während ein Prämotoranteil mehr posterior unterhalb des supplementär-motorischen Kortex gelagert sein soll (Treede et al., 1999). In funktionellen Bildgebungsstudien findet sich häufig eine Aktivierung des ACC während der Schmerzempfindung. In einer Metaanalyse verschiedener Studien weisen Peyron et al. (2000b) jedoch darauf hin, dass die berichteten Koordinaten oft eher dem mittleren Anteil des Gyrus cinguli entsprechen.

Diskutiert wird immer noch, ob der ACC spezifisch nozizeptive Areale beinhaltet, oder ob die Verarbeitung nozizeptiver Stimuli unspezifisch Areale des ACC rekrutiert

(Treede et al., 1999). Einzel-Zell-Ableitungen haben die Existenz nozizeptiver Neurone im ACC belegt und große für nozizeptive Stimuli rezeptive Felder identifiziert, wobei interessanterweise eine elektrische Stimulation dieser Neurone keine schmerzhafte oder unangenehme Wahrnehmung bei Patienten hervorruft (Schnitzler und Ploner, 2000). Der ACC ist jedoch auch bei verschiedenen anderen Bedingungen aktiviert, so dass man nicht davon ausgehen kann, dass dieser exklusiv in die Schmerzverarbeitung eingebunden ist (Schnitzler und Ploner, 2000).

#### 1.1.2.5 Andere Hirnregionen

Sowohl der dorso-laterale präfrontale als auch der posteriore parietale Kortex werden in funktionellen Bildgebungsstudien oft im Rahmen der Schmerzverarbeitung aktiviert (Peyron et al., 2000b). Ihre Beteiligung an Aufmerksamkeits- und exekutiven Funktionen ist aus Experimenten zur Aufmerksamkeit und dem Arbeitsgedächtnis bekannt (Peyron et al., 2000b). In Schmerzexperimenten wird demnach die Aktivierung des posterioren parietalen und des dorso-lateralen präfrontalen Kortex mit der kognitiven Dimension von Schmerz assoziiert (Peyron et al., 2000b).

Weitere Regionen, die gelegentlich in funktionellen Bildgebungsstudien während der Schmerzwahrnehmung aktiviert sind, sind der Thalamus und das Cerebellum. Verschiedene Kerne des Thalamus erhalten nozizeptive Afferenzen (siehe 1.1.1.2) und auch das Cerebellum hat reziproke spinale Verbindungen (Bushnell und Apkarian, 2006). Die Aktivierung des Thalamus in Schmerzstudien wird meist bilateral berichtet, so dass man nicht nur auf einen rein sensorischen Effekt schließen kann, sondern auch davon ausgehen muss, dass andere Prozesse, wie beispielsweise Aufmerksamkeit, ebenfalls eine Rolle spielen (Peyron et al., 2000b).

Außerdem wird in der Literatur berichtet, dass der supplementär-motorische Kortex nach nozizeptiver Stimulation aktiviert wird (Peyron et al., 2000b). Auch Aktivierung oder Deaktivierung des primären motorischen Kortex (MI) fand sich in einigen Studien. Ob dies als Motoraktivierung oder Motorinhibition gedeutet werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt (Peyron et al., 2000b).

### 1.1.3 Lateralität von Schmerzverarbeitung

Funktionelle Bildgebungsuntersuchungen haben verschiedenste kortikale Areale beider Hemisphären, die in die Verarbeitung von Schmerz involviert sind, aufgezeigt. Diese Areale werden oft als „Schmerz-Matrix“ (*Pain-Matrix*) bezeichnet. Verhaltensstudien und auch klinische Studien zeigen, dass die Schmerzwahrnehmung in den beiden Körperhälften unterschiedlich sein kann. Aus den Studien von Sarlani et al. (2003) und Pauli et al. (1999b) geht hervor, dass die Schmerzwelle in der linken Körperhälfte geringer und die Intensität der Wahrnehmung stärker als in der rechten Körperhälfte ist. In diesen Studien wurden jedoch die Schmerzstimuli an den Händen appliziert. Andere klinische Studien zeigen, dass bei chronischem Schmerz eine rechts-dominante ACC-Aktivität zu verzeichnen ist (Bushnell und Apkarian, 2006). Auch einige funktionelle Bildgebungsstudien weisen Areale aus, die rechtshemisphärisch stärker bzw. in der linken Hemisphäre überhaupt nicht bei Schmerzwahrnehmung aktiviert sind. Einige Areale sind bei der Schmerzwahrnehmung dagegen eindeutig bilateral aktiviert. Dies sind SII und die Insula. SI wird kontralateral aktiviert (Bushnell und Apkarian, 2006), sofern überhaupt Aktivität in diesem Areal festgestellt wird (siehe Abschnitt 1.1.2.1). In einer Studie zur Lateralisierung von Schmerz fanden Symonds et al. (2006) fünf Areale, die entweder ausschließlich rechtshemisphärisch oder rechtshemisphärisch stärker aktiviert waren als linkshemisphärisch. Die Areale waren im mittleren frontalen Gyrus, dem anterioren Cingulum, dem inferioren frontalen Gyrus, in dem medialen und superioren frontalen Gyrus und in einer großen Region des inferioren parietalen Lobulus. Die Autoren rechneten diese fünf Areale der „Schmerz-Matrix“ zu.

Peyron et al. (1999) haben bei Aufmerksamkeit auf einen thermischen Stimulus unabhängig von der Stimulationsseite ein vornehmlich rechts-hemisphärisches Netzwerk kortikaler Areale gefunden. Zu diesen gehörten der präfrontale Kortex, der posteriore parietale Kortex, der ACC und der Thalamus.

Hari et al. (1997) haben mittels Magnetenzephalographie (MEG) ebenfalls eine verstärkt rechtshemisphärische Antwort in SII auf schmerzvolle CO<sub>2</sub>-Stimulation der nasalen Mucosa über das linke oder das rechte Nasenloch festgestellt.

### 1.1.4 Intranasale Stimulation zur Erzeugung von Schmerzreizen

Bisher wurden nur einige wenige funktionelle Bildgebungsstudien zur Schmerzwahrnehmung mit intranasaler Stimulation, wie sie von Kobal (1985b) beschrieben wurde,



durchgeführt. Die oben (siehe Abschnitt 1.1.3) aufgeführte Studie von Hari et al. (1997) hat mittels intranasaler Stimulation die lateralisierte Verarbeitung von Schmerzverarbeitung untersucht. Die Autoren nutzten kurze (200 ms), schmerzhafte CO<sub>2</sub>-Stimuli. Die Stimuli wurden durch ein Kobal-Olfaktometer in einen konstanten Luftstrom eingebettet und so appliziert, dass keine mechanischen oder thermischen Veränderungen der Bedingungen an der nasalen Mucosa auftraten (vergleiche auch Kapitel 3 Abschnitt 3.1.1). Als funktionelle Bildgebungstechnik wurde MEG verwendet. Die Autoren stellten eine deutlich stärkere Antwort des rechtshemisphärischen SII-Areals unabhängig von der Stimulationsseite fest. In der genannten Studie wird die rechtshemisphärische Dominanz bei der Verarbeitung der Schmerzstimuli darauf zurückgeführt, dass das trigeminale System als Warnsystem fungiert und die rechtshemisphärische Aktivierung mit emotionalen Aspekten, die mit der unangenehmen Natur des Stimulus assoziiert sind, verbunden ist. Hari et al. (1997) verweisen darauf, dass angenehme Emotionen eher die linke Hemisphäre betreffen, während unangenehme Emotionen und Fluchtverhalten eher rechtshemisphärisch lokalisiert seien.

Hummel et al. (2005) haben eine fMRT-Studie mit intranasaler Stimulation durch einen trigeminal vermittelten Reiz (CO<sub>2</sub>) und durch einen rein olfaktorischen Reiz (H<sub>2</sub>S) durchgeführt. Die Applikation erfolgte in zwei voneinander getrennten fMRT-Läufen. Der experimentelle Aufbau folgte einem Block-Design. Die Autoren beschreiben, dass olfaktorische und trigeminal vermittelte Stimuli teilweise dieselben Areale aktivieren und dass die Aktivierung rechtshemisphärisch stärker ausgeprägt war. In einer neueren fMRT-Studie haben Boyle et al. (2007) die Unterschiede zwischen intranasaler nozizeptiver Stimulation und intranasaler olfaktorischer Stimulation untersucht. Das experimentelle Paradigma folgte einem Block-Design. In einem Lauf wurden linkes oder rechtes Nasenloch mit einem CO<sub>2</sub>-Reiz stimuliert, in einem anderen Lauf wurde das rechte Nasenloch mit PEA (Phenylethylalkohol) stimuliert. Die Autoren konnten eine Überlappung in der Aktivierung der kortikalen Areale feststellen. Bei olfaktorischer Stimulation waren der orbitofrontale Kortex, die Amygdala und die rostrale Insula aktiviert. Bei nozizeptiver Stimulation der linken Seite konnten sowohl „trigeminale“ als auch „olfaktorische“ Areale festgestellt werden: Gyrus praecentralis rechts, SI links, SII rechts, Insula rechts, Cerebellum links und der linke ventrolaterale Thalamus. Außerdem berichten die Autoren über Aktivität im linken piriformen Kortex, im linken medialen OFC, im rechten anterioren OFC und linken Gyrus temporalis superior. Bei rechtsseitiger CO<sub>2</sub>-Stimulation war Aktivität im rechten Hirnstamm, in der rechten Insula (dorsomedial und ventral) im rechten SII-Areal, im linken Gyrus praecentralis,

im Thalamus (ventroanterior und centromedial), im linken Cerebellum und im rechten superioren temporalen Sulcus nachweisbar. Der linke piriforme Kortex und der rechte anteriore orbitofrontale Kortex waren ebenfalls aktiviert. Des Weiteren konnten die Autoren einen Unterschied zwischen den beiden Stimulationsseiten der CO<sub>2</sub>-Stimulation feststellen: linksseitige Stimulation ergab stärkere Aktivität im Cerebellum und im Hirnstamm, während rechtsseitige Stimulation zu stärkeren Aktivierungen im OFC und im superioren temporalen Sulcus führte.

Albrecht et al.<sup>3</sup> führten eine fMRT-Studie durch, in der sie mit dem bimodalen Geruchsstoff Nikotin stimulierten. Nikotin wirkt sowohl schmerzhaft als auch olfaktorisch. Die Stimulation in moderater Intensität erfolgte ebenfalls mit einem Olfaktometer. Auch wenn die Probanden nur selten ein Brennen oder einen Schmerz durch die moderate Stimulation beobachteten, wurden sowohl olfaktorische Areale als auch Areale, die bei der Verarbeitung trigeminal vermittelter nozizeptiver Reize aktiviert sind, aktiviert. Bilateral aktivierte Hirnareale waren der supplementär-motorische Kortex, die Gyri frontalis inferior, das Cerebellum, die Insula, die supramarginalen Gyri, der Thalamus und der inferiore parietale Lobulus. Linkshemisphärische Aktivierung fand sich in der Studie im Gyrus cinguli medius, in den orbitalen Gyri, im piriformen Kortex, im mittleren frontalen Gyrus, im Precuneus, im Hirnstamm, in SII, im superioren temporalen Gyrus und im superioren parietalen Gyrus. Linkshemisphärisch waren der posteriore Gyrus cinguli, der superiore Gyrus occipitalis, der Gyrus praecentralis, der mittlere temporale Gyrus, der Gyrus calcarinus, der Cuneus, und der paracentrale Lobulus aktiviert. Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass selbst bei niedrigen Konzentrationen, die nicht als schmerzhaft wahrgenommen werden, sowohl das olfaktorische als auch das trigeminale System aktiviert werden.

---

<sup>3</sup>Manuskript bei *Human Brain Mapping* angenommen

## 1.2 Methodische Grundlagen

### 1.2.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie basiert auf dem 1946 von Felix Bloch und Edward Purcell unabhängig von einander entdeckten Prinzip der (Nuklear-)Magnetresonanz. Das physikalische Phänomen basiert auf der quantenmechanischen Eigenschaft des Protons, dem so genannten Spin. In der Modellvorstellung veranschaulicht man sich den Spin als Drall, Kreiselbewegung, oder Rotation, wobei der Spin aber auch in dieser Vorstellung immer gleichförmig ist, nie zum Stillstand kommt und lediglich die Achse ändert. Ein Atomkern mit Spin ist magnetisch, was aus der Tatsache heraus resultiert, dass er eine ungerade Anzahl an Protonen und Neutronen enthält und somit einen resultierenden Spin hat. Atomkerne mit einer geraden Anzahl Protonen und Neutronen haben keinen resultierenden Spin und sind demnach nicht magnetisch. Grund für diese Eigenschaft ist, dass zwei identische Teilchen in einem Atomkern nicht im gleichen Zustand sein können und somit ihre Spinorientierungen antiparallel ausgerichtet sein müssen. Zwei Spins kompensieren sich paarweise zu Null. Elemente, die eine ungerade Anzahl Protonen und Neutronen und somit auch einen resultierenden Spin haben, macht man sich bei der Magnetresonanztomographie zu Nutze. Für Bildgebungsanwendungen ist Wasserstoff  $^1\text{H}$  am gebräuchlichsten, da Wasserstoff das häufigste Element im menschlichen Körper ist. Außerdem ist Wasserstoff auch für die Magnetresonanz der empfindlichste Bestandteil im Körper.

Bei Teilchen, die in ein starkes, statisches Magnetfeld eingebracht werden, tendieren die Spins dazu, sich parallel oder antiparallel zu dem statischen Magnetfeld  $B_0$  auszurichten, so dass sie einen Zustand minimaler Energie annehmen. Da das Verhältnis der parallelen und antiparallelen Spins nicht gleich ist, addieren sich die überschüssigen Spinmagnete zu einer makroskopischen Magnetisierung (netto Magnetisierung,  $M$ ) parallel zum magnetischen Feld.

Ein Resonanzphänomen der Magnetisierung tritt dann auf, wenn oszillierende magnetische Felder, ein Radiofrequenzimpuls, mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmor-Frequenz, auf die zum statischen Magnetfeld ausgerichteten Protonen abgegeben werden. Die Larmor-Frequenz ( $\omega$ ) bestimmt sich durch die Stärke des statischen Magnetfeldes ( $B_0$ ) und einer element-spezifischen Konstante  $\gamma$  (MHz/T):  $\omega = \gamma B_0$

Für Wasserstoffkerne ( $^1\text{H}$ ) ist die Konstante  $\gamma = 42.58$  MHz/T, so dass man beispielsweise für eine Feldstärke von 1,5 T eine Resonanzfrequenz von 63,87 MHz erhält.

Wenn die zum statischen Magnetfeld ausgerichteten Spins mit einem Radiofrequenz-

impuls in ihrer spezifischen Larmor-Frequenz angeregt werden, werden sie und damit die Magnetisierung vollständig oder teilweise in die perpendikuläre Ebene gekippt. Dort präzessieren die Spins dann mit der Larmor-Frequenz, was als MR-Signal erfasst werden kann.

Nach der Anregung fällt die Magnetisierung exponentiellen abfallenden Prozessen folgend wieder in den Gleichgewichtszustand zurück. Diese Prozesse werden im Allgemeinen als Relaxationsprozesse bezeichnet. Die Längsmagnetisierung baut sich nach einer Anregung exponentiell mit der Zeitkonstante  $T_1$  wieder auf. Die Quermagnetisierung zerfällt mit der Zeitkonstante  $T_2$ . Dabei geraten die in Phase präzessierenden Spins, unter anderem durch Beeinflussung anderer präzessierender Spins, außer Phase (*Spin-Spin-Relaxation*). Der Zerfall der Querrelaxation erfolgt jedoch schneller als dies durch die Zeitkonstante  $T_2$  zu erwarten ist und zwar mit der effektiven Zeitkonstante  $T_2^*$ . Der schnellere Zerfall der Quermagnetisierung ist dadurch begründet, dass das statische Magnetfeld Inhomogenitäten aufweist. In der funktionellen Magnetresonanztomographie (siehe Abschnitt 1.2.2) macht man sich vor allem diese Eigenschaft zu Nutze.

### 1.2.1.1 Schichtwahl bei der Magnetresonanz-Bildgebung

Durch kontrollierte Manipulation des Magnetfeldes in der Art, dass die Feldstärke innerhalb des Untersuchungsobjektes entlang des statischen Magnetfeldes  $B_0$  zunimmt, lässt sich die Larmor-Frequenz, die von der spezifischen Konstante und der Magnetfeldstärke abhängt, variieren. Die Manipulation des Magnetfeldes erfolgt durch eigens dafür konstruierte Gradienten-Spulen.

Mittels eines Radiofrequenzimpulses in entsprechender Larmor-Frequenz ist es somit möglich, entlang des statischen Magnetfeldes spezifisch eine Schicht von Protonen anzuregen. Die Schichtdicke wird dabei durch die Stärke des Gradienten bestimmt. Die Achse entlang des statischen Magnetfeldes wird meist als Z-Achse bezeichnet.

### 1.2.1.2 Ortskodierung in der XY-Ebene

Nach Auswahl der Ebene auf der Z-Achse durch eine schichtgenaue Anregung der Protonen, wird die Position in der XY-Ebene üblicherweise über einen Phasen- und einen Frequenzgradienten kodiert.

Bei der Frequenzkodierung wird durch Anlegen eines Gradienten auf der zu kodierenden Achse die Larmor-Frequenz der Spins in Abhängigkeit ihrer Position entlang des Gradienten verändert. Dieser wird während des gesamten Auslesevorganges auf

der X-Achse geschaltet. Das resultierende Signal ist also ein Frequenzspektrum, in dem die Spalten durch ihre Frequenzen mittels Frequenzanalyse identifiziert werden können. Die Ortskodierung auf der Y-Achse erfolgt über eine Phasenkodierung. Dazu wird wieder ein Gradient auf der zu kodierenden Achse geschaltet. Dabei ändert sich die Larmor-Frequenz der präzessierenden Spins. Im Gegensatz zur Frequenzkodierung wird der Gradient aber vor der Signalaufnahme abgeschaltet, so dass die Spins auf dieser Achse wieder mit gleicher Larmor-Frequenz aber mit unterschiedlicher Phase präzessieren und so eine Phasenverschiebung der Spins gegeneinander entsteht. Neben dem Ort auf der Y-Achse bestimmt die Stärke und die Dauer der Gradientenschaltung das Ausmaß der Phasenverschiebung. Jede Zeile kann so durch ihre Phase identifiziert werden. Da aus einer einzelnen Messung nicht die Phase jeder Zeile ermittelt werden kann, benötigt man für jede Unbekannte eine unterschiedlich starke Schaltung des Phasenkodierungsgradienten. Das bedeutet, dass bei beispielsweise 128 untersuchten verschiedenen Zeilen, 128 verschiedene Stärken des Phasenkodierungsgradienten geschaltet werden müssen. Die frequenz- und phasenkodierten Messungen, die nach einer Pulssequenz gesteuert erfolgen, bilden den so genannten k-Raum, der der Ortsfrequenzraum der Spindichteverteilung  $\phi$  ist. Mittels einer zweidimensionalen (inversen) Fourier-Transformation kann die räumliche Spindichteverteilung  $\phi$  der selektierten Schicht aus den zuvor erfassten Fourier-Koeffizienten rekonstruiert werden. Die Fourier-Transformation eines Signals ist eine Methode, mit der das Signal in seine Sinus- und Cosinus-Terme verschiedener Frequenz und Amplitude zerlegt werden kann (Jezzard und Clare, 2001).

### 1.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie mittels des BOLD-Effektes

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie mittels des Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) Effektes werden meist  $T_2^*$ -gewichtete Sequenzen verwendet. Im speziellen handelt es sich oft um Gradienten-Echo-Sequenzen (GRE), die Echo-Planare-Bildgebung (EPI) verwenden. Die  $T_2^*$ -Sensitivität der GRE-EP-Bildgebung (GRE-EPI) bildet schließlich die Grundlage der funktionellen Bildgebung mittels des BOLD-Effektes, da  $T_2^*$  durch lokale Magnetfeld-Inhomogenitäten bzw. mikroskopische Feld-Gradienten um Blutgefäße beeinflusst wird (siehe Abschnitt 1.2.1 und (Jezzard und Clare, 2001)). In einem Experiment mit funktioneller Bildgebung werden meist zwei oder mehr Bedingungen miteinander verglichen, um herauszufinden, welche Hirnareale

sich in ihrer Aktivität während dieser Bedingungen unterscheiden.

Im Folgenden werden zunächst kurz die physiologischen Grundlagen des Blood-Oxygen-Level-Dependent Effektes (BOLD) erläutert, um im Anschluss daran zu erklären, wie dieser Effekt zur funktionellen Bildgebung mit Magnetresonanztomographie genutzt wird. Die beschriebenen Methoden sind weitgehend unabhängig von der in dieser Arbeit verwendeten Auswertungssoftware SPM2 (Frackowiak et al., 2003).

### 1.2.2.1 Physiologische Grundlagen der fMRT

Schon 1890 haben Roy und Sherrington entdeckt, dass physiologische Funktionen im Hirn regional mit Hirnaktivität korrespondieren. Hirnaktivität bedeutet im Wesentlichen Informationsverarbeitung und damit Informationstransfer, der im Gehirn entlang der Axone durch elektrische Leitung erfolgt. Die Weiterleitung zwischen Neuronen basiert auf der Ausschüttung von Neurotransmittermolekülen an den Synapsen und der Interaktion dieser mit Rezeptormolekülen an den Zielneuronen. Dadurch wird ein postsynaptisches neuronales Membranpotential ausgelöst (Matthews, 2001). Die metabolischen Änderungen, die die Neurotransmitterausschüttung begleiten, erfordern Energie in Form von Adenosin-Triphosphat (ATP). ATP wird unter normalen Bedingungen in einem oxidativen Metabolismus, der Glykolyse und der oxidativen Phosphorylierung, aus Glukose und Sauerstoff bereitgestellt (Gjedde, 2001; Raichle und Mintun, 2006). Neuronale Aktivität bedingt somit eine erhöhte Glukoseumsetzung. Der aerobe Glukosemetabolismus führt zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs bei neuronaler Aktivität (Hoge und Pike, 2001; Vanzetta und Grinvald, 1999). Zunächst resultiert dies in einem kurzen lokalen Abfall der Sauerstoffsättigung. Durch einen darauf hin gesteigerten lokalen zerebralen Blutfluss und durch ein erhöhtes lokales zerebrales Blutvolumen folgt dann ein Überschuss an oxygeniertem Hämoglobin (Vanzetta und Grinvald, 1999). Gleichzeitig nimmt der Anteil an deoxygeniertem Hämoglobin lokal ab. Zusammen ist dies Basis des BOLD-Effektes (Villringer, 1999). In diesem Zusammenhang muss jedoch betont werden, dass ein erhöhter Metabolismus sowohl durch inhibitorische als auch durch exzitatorische Aktivität verursacht wird (Buzsàki et al., 2007; Gusnard und Raichle, 2001). Dadurch lässt sich mittels des BOLD-Effektes nicht zwischen diesen differenzieren.

Außerdem weisen Logothetis und Wandell (2004) darauf hin, dass die regionale Kopplung zwischen neuronaler Aktivität, Metabolismus und hämodynamischer Antwort zwar mittlerweile etabliert, aber die genaue Natur der Verbindung zwischen diesen Prozessen noch nicht vollständig geklärt ist. So bezweifeln Raichle und Mintun (2006),

dass der erhöhte zerebrale Blutfluss zwangsläufig mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf erklärt werden kann, da u.a. die schnelle Bereitstellung von Energie nicht durch die oxidative Phosphorylierung erfolgt.

### 1.2.2.2 Magnetische Eigenschaften des Hämoglobins

Der Sauerstofftransport erfolgt durch Bindung an ein Hämoglobinmolekül. Oxygeniertes Hämoglobin hat andere magnetische Eigenschaften als deoxygeniertes Hämoglobin. Während oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist, ist deoxygeniertes Hämoglobin durch vier ungepaarte Elektronen paramagnetisch und verzerrt das statische Magnetfeld. Damit präzessieren Spins mit unterschiedlichen Frequenzen und dephasieren schneller. Das Magnetresonanz-Signal klingt damit schneller ab. Aus diesem Grund können Änderungen der Sauerstoffsättigung im Blut die Signalintensität  $T_2^*$ -gewichteter Bilder beeinflussen (Noll, 2001). Die in Abschnitt 1.2.2.1 beschriebene direkt nach dem Stimulus einsetzende Abnahme der Sauerstoffsättigung hat einen kurzen Abfall der Intensität des MR-Signals zur Folge (Logothetis et al., 1999). Dies wird als *initial Dip* bezeichnet und konnte jedoch nicht konsistent in allen Studien für alle Hirnregionen bestätigt werden. Nach Henson (2003) kann dieser Effekt vor allem bei höheren magnetischen Feldstärken beobachtet werden. Nimmt danach der Anteil an oxygeniertem Hämoglobin durch Vasodilation lokal zu, verursacht dies einen Anstieg der Signalintensität im untersuchten Gewebe. Nach einem kurzen Maximum der Signalintensität ca. 5-6 Sekunden nach dem Stimulus, fällt das Signal über längere Zeit (ca. 30s) auf ein Niveau unterhalb des ursprünglichen ab (Henson, 2003). Dieser Effekt wird als *Undershoot* bezeichnet.

### 1.2.3 Statistische Analyse der Bilddaten

Um Unterschiede in der Aktivität verschiedener Hirnareale während sensorischer Stimulation oder kognitiven Aufgaben herauszufinden, werden verschiedene experimentelle Bedingungen miteinander verglichen. Dies können auch Ruhebedingungen sein. Die Stimuli in den Bedingungen können je nach experimentellem Aufbau in Blöcken oder als Einzelereignisse präsentiert werden. Der experimentelle Aufbau wird dann entsprechend als „Blockdesign“ oder als Design bezeichnet, das ereignis-bezogen (*event-related*) ist.

Als Kontrast kann bei der funktionellen Magnetresonanztomographie der in den Abschnitten 1.2.2.1 und 1.2.2.2 beschriebene BOLD-Effekt genutzt werden. Das Schlies-

sen auf Hirnaktivität erfolgt somit indirekt. Da der BOLD-Effekt generell sehr klein ist und sich im Bereich von nur bis zu maximal 10 % Signalintensitätsveränderung bewegt, benötigt man oft viele Wiederholungen der experimentellen Bedingungen. Während der experimentellen Bedingungen, meist aber während des gesamten Experimentes, werden MR-Bilder akquiriert, so dass man eine Zeitserie von Volumendatensätzen erhält.

### 1.2.3.1 Slice-timing Korrektur bei event-related fMRT

Vor allem bei experimentellen Designs, die einem ereignis-bezogenen Stimulationsparadigma folgen, können Zeitunterschiede in der Schichtakquisition zum Tragen kommen. Aus diesem Grund sollte eine temporale Korrektur auf eine Referenzschicht hin erfolgen (Henson, 2006). Eine weitere Methode, das Slice-timing Problem zu minimieren, ist die Einbeziehung weiterer temporaler Basisfunktionen (siehe Abschnitt 1.2.3.7 und Henson, 2006).

### 1.2.3.2 Bewegungskorrektur

Trotz sorgfältiger Fixierung lassen sich leichte Kopfbewegungen der Versuchsperson während des Experimentes nicht vermeiden. Die Signalintensitätsänderungen durch Kopfbewegung der Versuchsperson können die Signalintensitätsänderungen, die durch die hämodynamische Antwort bei neuronaler Aktivität entstehen, um ein vielfaches übertreffen. Selbst kleinste systematische Bewegungen können akkumuliert über viele Volumenakquisitionen ein signifikantes Signal erzeugen (Ashburner und Friston, 2003a). Aus diesem Grund muss in einem Vorverarbeitungsschritt eine retrospektive räumliche Justierung der Bilddaten auf ein Referenzbild erfolgen. Ein weiterer Grund für die Bewegungskorrektur ist, dass diese die Sensitivität erhöht (Ashburner und Friston, 2003a).

Die Bewegungskorrektur der Bilddaten erfolgt mittels eines Algorithmus, der für jeden einzelnen Volumendatensatz eine Transformationsmatrix errechnet, die den Datensatz möglichst gut auf das Referenzbild abbildet. Die Transformationsmatrix für die Rigid Body<sup>4</sup> Transformation enthält drei Translations- und drei Rotationsparameter (Ashburner und Friston, 2003a).

---

<sup>4</sup>rigid body transformation ist eine Transformation ohne Dehnungs- und Stauchungsparameter.



### 1.2.3.3 Korrektur von Interaktionen aus Bewegung und Feldinhomogenitäten

Trotz o.g. Bewegungskorrektur verbleibt in den korrigierten Daten eine merkliche bewegungskorrelierte Varianz, die eine verminderte Sensitivität und bei aufgabenbezogener Bewegung auch eine verminderte Spezifität der Methode zur Folge haben (Andersson et al., 2001). Als eine Ursache werden Interpolationsfehler genannt. Als weitere Quelle dieser Varianz wird die Interaktion zwischen suszeptibilität-induzierten Verzerrungen und Probandenbewegung genannt. Dabei geht es darum, dass magnetische Inhomogenitäten geometrische Verzerrungen, vorzugsweise in Phasenkodierrichtung, verursachen. Die Bewegung des Probanden hat dann eine Veränderung der geometrischen Verzerrungen zur Folge. Eine Methode zur Minimierung solcher Effekte ist die explizite Vermessung der Feldinhomogenitäten und eine anschließende Verrechnung mit einer solchen Feldkarte (*field map*) (Jezzard und Balaban, 1995). Um bewegungs-induzierte Veränderungen zu bestimmen, muss jedoch für jede Akquisition eine Feldkarte ermittelt werden, was zusätzlichen Zeitaufwand bedeutet (Andersson et al., 2001). Mit einer von Andersson et al. (2001) vorgeschlagenen Methode ist es unter Hinzunahme der in der Bewegungskorrektur ermittelten Parameter hingegen möglich, das Deformationsfeld direkt aus den akquirierten EPI-Volumen zu bestimmen und so bewegungs-induzierte Veränderungen der geometrischen Verzerrungen zu korrigieren.

### 1.2.3.4 Normalisierung in einen Standardkoordinatenraum

Individuelle anatomische Variationen zwischen verschiedenen Gehirnen machen es erforderlich, die Daten in einen Standardkoordinatenraum zu überführen (Friston et al., 1995a). Dies geschieht, um zum einen eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen und zum anderen auch um statistische Aussagen über Gruppen von Versuchspersonen treffen zu können. Der Vorverarbeitungsschritt wird Normalisierung genannt.

Dazu wird, wie schon bei der Bewegungskorrektur, eine Transformationsmatrix ermittelt. Wie in Abschnitt 1.2.3.2 beschrieben, wurde bei der Bewegungskorrektur für jedes Volumen eine Transformationsvorschrift auf eine Referenzbild errechnet. Damit stimmen alle Bilder in Form und Lage überein. Aus diesem Grund muss beim Verarbeitungsschritt der Normalisierung lediglich eine einzige Transformationsmatrix ermittelt werden. Dies geschieht mit einem repräsentativen Bild, meist dem Mittelwertbild, aller bewegungskorrigierten Volumen des experimentellen Laufes.

Diese Transformationsmatrix enthält neben der jeweils drei Parameter zur Transla-

tion und Rotation noch Parameter zur Stauchung und Scherung in allen Raumachsen (Ashburner und Friston, 2003b). Außerdem werden auch in gewissen Grenzen lokale anatomische Variationen berücksichtigt.

Oftmals wird eine solche Koregistrierung mit einem Standard-Datensatz der gleichen MR-Modalität durchgeführt. Dies ist bei der Verwendung von Gradienten-Echo-EPI Sequenzen ebenfalls ein EPI Datensatz. Dieser Standard-EPI-Datensatz ist wiederum mit dem strukturellen (anatomischen) Standard-Datensatz koregistriert. So können die Ergebnisse eines funktionellen Magnetresonanztomographie-Experimentes auf einem hoch aufgelösten anatomischen Standard-Datensatz angezeigt werden. Aufgrund gleicher Koordinatensysteme sind auch Koordinatenangaben übertragbar und statistische Tests über Gruppen von Versuchspersonen möglich.

### 1.2.3.5 Glättung

Um das zufällige Signalrauschen zu vermindern, werden in der Regel die Bilddaten geglättet (*smoothing*). So verbessert sich das Signal-zu-Rauschen Verhältnis und damit die Möglichkeit, mit statistischen Techniken Aussagen über echte Hirnaktivität zu treffen (Clare, 1997; Oppenheim, 1978). Gleichzeitig verliert man jedoch an räumlicher Auflösung (Clare, 1997) und muss so eine Balance zwischen beidem finden. Die Glättung findet oft durch Faltung mit einem Gauß'schen Kern statt, dessen Größe nach dem „*matched-filter*-Theorem“ so gewählt sein sollte, dass sie in etwa der Größe der erwarteten Aktivierung entspricht (Worsley et al., 1996).

### 1.2.3.6 Statistische Auswertung

Wie oben schon erwähnt, werden Unterschiede in der Aktivität durch den Vergleich verschiedener experimenteller Bedingungen ermittelt. Dabei wird auf dem BOLD-Effekt basierend die Signalintensität innerhalb eines Voxels zwischen Volumenaufnahmen, die während der Bedingungen akquiriert wurden, verglichen. Bei externer Stimulation müssen dazu die genauen Stimuluszeitpunkte bekannt sein.

Da durch den BOLD-Effekt verursachte Signalintensitätsunterschiede untersucht werden, kann man sich die Form der hämodynamischen Antwort zu Nutze machen, um Hirnaktivität zuverlässig festzustellen. Dabei wird die Form der hämodynamischen Antwort auf den Stimulus vorhergesagt und Korrelationskoeffizienten zwischen dem tatsächlichen Signalverlauf in jedem Volumenelement und dieser Referenzkurve errechnet (Clare, 1997). Diese Technik ist ein Spezialfall des Allgemeinen Linearen Modells (GLM, *general linear model*; Clare, 1997; Friston et al., 1995b; Smith, 2001).

Bei der Verwendung des allgemeinen linearen Modells wird ein Modell des Experimentes verwendet, das den auf die Stimulusabfolge erwarteten Signalverlauf unter Einbeziehung des angenommenen Verlaufs der hämodynamischen Antwort mit erklärenden Variablen (*explanatory variables*) beschreibt. Dazu werden die Parameter der erklärenden Variablen des Modells geschätzt, um eine möglichst gute Beschreibung der Signalverläufe zu erhalten. Die Parameter werden dann statistisch getestet, um Signifikanzkarten zu erstellen.

Da auch bei dieser Verfahrensweise voxelweise Statistik verwendet wird, wird im Folgenden immer nur ein Voxel betrachtet. Demnach stellen die funktionellen Daten hier einen eindimensionalen Vektor dar.

Das allgemeine lineare Modell für  $n$  erklärende Variablen kann dann folgendermaßen formuliert werden (Clare, 1997; Smith, 2001; Worsley, 2001):

$$y_i = \sum_1^n \beta_n x_{in} + \epsilon_i \quad (1.1)$$

wobei  $y_i$  die Zeitserie der Länge  $i$  der Voxelintensitäten innerhalb des betrachteten Voxels darstellt,  $x_{in}$  die erklärende Variable,  $\beta_{in}$  der geschätzte Parameter für die erklärende Variable und  $\epsilon_i$  dabei ein Fehlerterm ist. In Matrizenform kann das Modell geschrieben werden:

$$Y = \beta X + E \quad (1.2)$$

Hierbei ist  $Y$  der Vektor der beobachteten Voxelintensitäten,  $\beta$  der Parametervektor und  $E$  der Vektor mit Fehlertermen. Die Matrix  $X$  wird Design-Matrix genannt und enthält das experimentelle Modell.

Sie enthält eine Zeile für jeden Zeitpunkt in den Originaldaten und für jede explanatorische Variable eine Spalte. Ziel ist es, den Parametervektor  $\beta$  und damit den Einfluss der verschiedenen erklärenden Variablen in der Design-Matrix zu bestimmen.

Die Matrix-Formulierung ermöglicht durch einen „Least-Square-Fit“ eine sehr einfache Bestimmung der Parametermatrix. Außerdem werden die Fehlerterme  $E$  errechnet.

Mittels einer t-Statistik kann für jedes Voxel getestet werden, ob der Parameter, der einer explanatorischen Variablen zugeordnet ist, der Korrelationskoeffizient  $\beta$  von Null verschieden ist. Dies ist auch für eine Kombination von Parametern möglich. Die Auswahl der zu testenden Parameter geschieht über so genannte Kontrastvektoren, die eine Gewichtung der einzelnen Parameter vorgeben.

Insgesamt wird also für jedes Voxel ein t-Test durchgeführt. Als Ergebnis erhält man t-Wert-Karten (*statistical parametric maps*). Die Angabe einer Signifikanzschwelle ermöglicht dann die Erzeugung von t-Wertkarten mit signifikant aktivierten Voxeln.

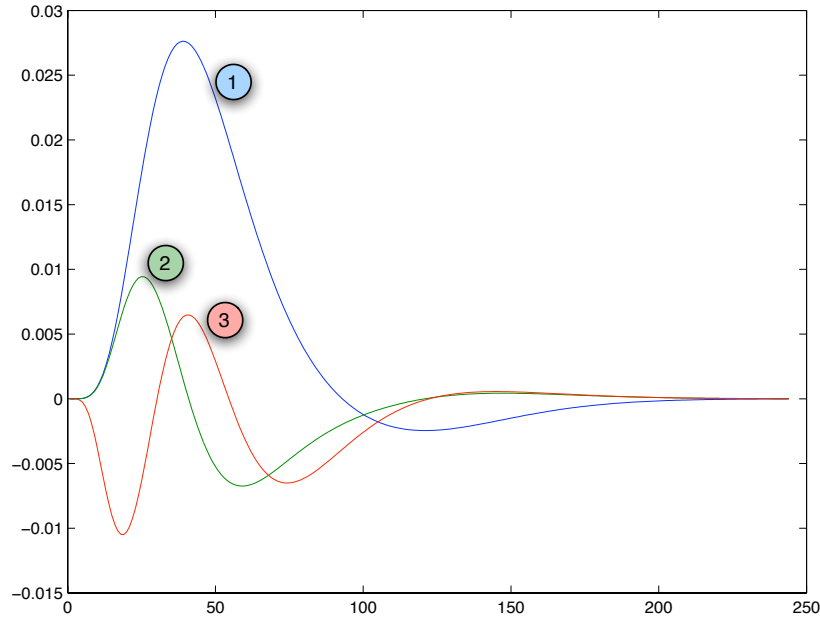
Da voxelweise, also unabhängige, statistische Tests durchgeführt werden, kommt es bei Volumengrößen von mehreren hunderttausend Voxeln, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu falsch-positiven Resultaten. Falls keine anatomische Hypothese existiert, muss eine Signifikanzschwelle, die für multiple Testungen korrigiert wurde, angewendet werden. In der Auswertungssoftware SPM2 (*Statistical Parametric Maps*) implementierte Methoden sind die „Family-Wise-Error“-Korrektur (FWE) und die „False-Discovery-Rate“ (FDR) (Genovese et al., 2002). Da die Signale der benachbarten Voxel nicht komplett von einander unabhängig sind, wird oft die reale „Glätte“ der Daten von der verwendeten Auswertungssoftware für eine solche Korrektur zu Grunde gelegt. In SPM2 wird die Größe der so genannten „Resolution Elements“ (RESELS) errechnet. Auf dieser Basis wird dann die Korrektur für multiples Testen ermittelt.

Weiter sei bemerkt, dass sich innerhalb des allgemeinen linearen Modells ein Hochpass-Filter implementieren lässt, um niederfrequentes Rauschen oder Signal-Drifts herauszufiltern (Büchel et al., 1998).

### 1.2.3.7 Hämodynamische Antwortfunktion

Wie oben beschrieben, fließt die erwartete hämodynamische Antwort, genauer die Signalveränderung durch Sauerstoffsättigungs- und Blutflussveränderung, die auf eine neuronale Aktivität folgt, in das experimentelle Modell ein. Die hämodynamische Antwort wird dabei als Funktion modelliert, mit der dann das experimentelle Modell „gefaltet“ (*convolved*) wird. Friston et al. (1994) haben als Modell der HRF eine kanonische HRF vorgeschlagen, die aus der Summe von zwei Gamma-Funktionen besteht, wobei eine den *Undershoot* modelliert, der nach der Rückkehr zum Nullpunkt in der Signalantwort zu beobachten ist (Friston et al., 1998, 1994; Handwerker et al., 2004; Henson, 2003). Diese Modellierung wird auch in der Auswertungssoftware SPM2 verwendet.

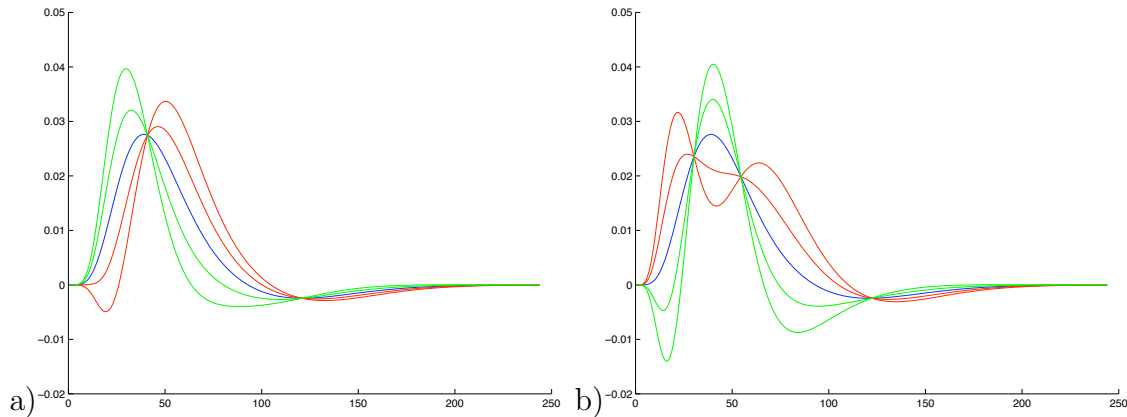
Bei der Modellierung der erwarteten Signalantwort mit der kanonischen Form der hämodynamischen Antwortfunktion wird von einem über alle Hirnareale und Versuchspersonen gleichen zeitlichen Verlauf ausgegangen. Durch Intra- und Intersubjektvariabilitäten kann es vorkommen, dass das Modell die Signalantworten aber nur schlecht beschreibt. Friston et al. (1998) haben aus diesem Grund vorgeschlagen, die temporale Ableitung und die Ausdehnungsableitung (Dispersion) der kanonischen Form als weitere erklärende Variablen dem Modell hinzuzufügen (vergleiche Abbildung 1.1). Die



**Abbildung 1.1:** Kanonische hämodynamische Antwortfunktion ① und ihre Ableitungen hinsichtlich der Zeit ② und der Ausdehnung ③.

Summe der kanonischen HRF und ihrer temporalen Ableitung ergibt dann beispielsweise eine zeitliche Verschiebung. Wenn die temporale Ableitung mit einem positiven Faktor zur kanonischen HRF aufsummiert wird, verschiebt sich die resultierende HRF zeitlich nach vorne, erreicht also ihr Maximum vor der kanonischen HRF. Wenn die temporale Ableitung mit einem negativen Faktor zur kanonischen HRF aufsummiert wird, verschiebt sich die resultierende HRF zeitlich nach hinten, erreicht also ihr Maximum erst nach der kanonischen HRF (vergleiche Abbildung 1.2). Im Folgenden werden die Begriffe temporale Ableitung und zeitliche Ableitung sowie Ausdehnungs-Ableitung und räumliche Ableitung paarweise synonym verwendet.

Wie in Abschnitt 1.2.3.6 beschrieben, werden die Parameter für alle erklärenden Variablen geschätzt, so dass das vorgegebene Modell die Daten möglichst gut beschreibt. Da nach Friston et al. (1998) die zeitliche Ableitung und die Ausdehnungsableitung der kanonischen HRF als eigene erklärende Variablen in das Modell einfließen, kann so eine zeitliche Verschiebung bzw. eine Veränderung in der Ausbreitung durch das Modell erklärt werden. Der Grad der Abweichung von der kanonischen HRF hängt dann von den geschätzten Parametern der Ausdehnungs- und Zeitableitung ab, die als erklärende Variablen in die Summe einfließen (siehe Formel 1.1) (Henson et al., 2002).



**Abbildung 1.2:** a) Summation der kanonischen HRF (blau) mit ihrer Ableitung hinsichtlich der Zeit. b) Summation der kanonischen HRF (blau) mit ihrer Ableitung hinsichtlich der Ausdehnung. Grüne Kurven stellen eine Summation der kanonischen HRF mit der Ableitung hinsichtlich der Zeit (a) und hinsichtlich der Ausdehnung (b) dar, wobei diese jeweils mit 1 und 2 multipliziert wurden. Resultierend ist eine Verschiebung der HRF nach vorne auf der Zeitachse (a) bzw. eine Verschmälерung der kanonischen HRF (b). Rote Kurven sind analog mit den Faktoren -1 und -2 erzeugt. Resultierend ist eine Verschiebung nach hinten in der Zeit (a) bzw. eine Verbreiterung der HRF (b).

### 1.2.3.8 Parametrische Modulation

Ebenso wie weitere Basisfunktionen (siehe Abschnitt 1.2.3.7) lassen sich auch experimentelle Parameter über weitere Regressoren der Design-Matrix hinzufügen. Diese Parameter können zum Beispiel die Präsentationsrate oder die Probandenantwort sein, wobei die Variable sowohl diskret als auch kontinuierlich sein kann (Büchel et al., 1998, 1996). Auf diese Weise ist es möglich, eine Abhängigkeit der Voxelantwort von experimentellen Parametern statistisch zu testen. Neben einer linearen Modellierung der experimentellen Parameter lassen sich diese ebenfalls mit einem Polynom zweiten Grades modellieren, so dass auch nicht-lineare bzw. quadratische Abhängigkeiten von experimentellen Parametern in das Modell mit einfließen und auf diese Weise statistisch getestet werden können. Dabei stellt dann jede polynomielle Basisfunktion eine explanatorische Variable dar (Büchel et al., 1996).

### 1.2.3.9 Gruppenstudien

Um Aussagen über Hirnaktivität ganzer Gruppen oder Populationen zu treffen, können funktionelle MRT-Daten in Gruppenstudien zusammengefasst und analysiert werden. Eine Voraussetzung dafür ist, dass die funktionellen Daten in einen Standardkoordinatenraum überführt wurden (siehe dazu Abschnitt 1.2.3.4). Es ist bekannt, dass sich

das Antwortverhalten eines Probanden von Versuch zu Versuch und innerhalb eines Versuches unterscheidet. Diese Variabilität wird als Intrasubjektvariabilität bezeichnet. Demgegenüber steht die Intersubjektvariabilität, also die Variabilität von Versuchsperson zu Versuchsperson. Frühe Neuroimaging-Studien, die Daten von mehreren Probanden verarbeiteten, haben bei der Auswertung einen so genannten „Fixed-Effects“-Ansatz gewählt. Dabei wird nur die Intrasubjektvariabilität einbezogen, die Variable Proband wird so als „fest“ (*fix*) betrachtet. Ergebnisse beziehen sich somit nur auf die betrachtete Gruppe von Probanden (Penny und Holmes, 2003) und müssen als Fallstudien gewertet werden.

Um Aussagen über die gesamte Population zu treffen, müssen beide Variabilitäten einbezogen werden (Penny und Holmes, 2003). Wenn die Variabilität eines Effektes einbezogen werden soll, muss dieser Effekt als zufällig (*random*) angenommen werden. Dieser Analyseansatz wird „Random-Effects“-Analyse genannt. In einer Studie mit einer Anzahl Probanden muss demnach angenommen werden, dass diese Probanden zufällig aus der Gesamtpopulation ausgewählt wurden. Die Variable Proband wird dann als „zufällig“ betrachtet.

Die Random-Effects-Analyse kann als Zusammenfassungs-Statistik wie folgt implementiert werden (Penny und Holmes, 2003):

- Durchführung von Einzelanalysen mittels des allgemeinen linearen Modells für jeden Probanden,
- Definition von interessierenden Effekten (*effects of interest*) für jeden Probanden durch Kontrastvektoren mit einem resultierenden Kontrastbild, welches die Parameterschätzung für jedes Voxel enthält.
- Verwendung dieses Kontrastbildes in einem allgemeinen linearen Modell, das einen t-Test über alle Probanden (Einzelanalysen) implementiert.

Dabei ist zu beachten, dass der Ansatz der Zusammenfassungs-Statistik nur valide ist, wenn alle Probanden mit identischen Design-Matrizen ausgewertet wurden, es sich also um ein „ausbalanciertes“ Design handelt (Friston et al., 2005; Penny und Holmes, 2003). Außerdem muss die Intrasubjekt-Fehler-Kovarianz für jede Session identisch sein und es muss sich um einen eindimensionalen Kontrast der Parameterschätzung der ersten statistischen Ebene handeln, der in der zweiten statistischen Ebene verwendet wird (Fußnote S. 246 in Friston et al., 2005).

Mit der oben beschriebenen Vorgehensweise können Gemeinsamkeiten in der Hirnaktivierung festgestellt werden, die sich auch auf die Population übertragen lassen. Bei der Untersuchung von Unterschieden zwischen zwei Gruppen muss hingegen ein GLM verwendet werden, das einen Zwei-Stichproben-Test implementiert.

Um mehr als zwei Gruppen zu testen, muss ein GLM verwendet werden, das eine ANOVA implementiert. Außerdem ist es mit einer ANOVA möglich, Kontrastbilder über die Parameterschätzungen der einzelnen Basisfunktionen zu testen. So können die auf erster statistischen Ebene verwendeten Basisfunktionen (siehe Abschnitt 1.2.3.7) auf zweiter statistischer Ebene getestet werden. In SPM geschieht dies durch eine ANOVA ohne konstanten Term, da nicht die Mittelwerte gegeneinander getestet werden sollen (Penny und Henson, 2006). Eine detaillierte Beschreibung der Vorgehensweise findet sich im Handbuch der Auswertungssoftware SPM5 (Ashburner et al., 2006). Diese ist analog auch mit der Software SPM2 durchzuführen.



# Kapitel 2

## Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, kortikale Aktivität trigeminal vermittelter nozizeptiver Reize mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zu untersuchen. Die Applikation von schmerzhaften CO<sub>2</sub>-Reizen sollte intranasal mittels eines Olfaktometers erfolgen. Dies gewährleistet einen mit der Magnetresonanztomographie kompatiblen Versuchsaufbau.

Im Folgenden werden die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Fragestellungen nummeriert aufgeführt, so dass eine Zuordnung der Versuchsergebnisse in der abschließenden Schlussbetrachtung in Kapitel 5.7 vereinfacht wird.

In einem ersten Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ sollte untersucht werden, ob sich die aus der Literatur bekannten Areale der Schmerzverarbeitung bei intranasaler Stimulation durch nozizeptive Reize darstellen lassen (1). Zu nennen sind hier das primäre somatosensorische Areal (SI), das sekundäre somatosensorische Areal (SII), die Insula, das anteriore Cingulum (ACC), der Thalamus, das Cerebellum und der supplementärmotorische Kortex (SMA). Neuroanatomisch wurde außerdem Aktivität von Hirnstammstrukturen, insbesondere von Trigeminskernen, erwartet. Diese ist jedoch mittels fMRT schwer nachweisbar.

Viele Geruchsstoffe werden multimodal wahrgenommen. Das heißt, dass sie neben einer olfaktorischen Komponente auch eine trigeminal vermittelte haben. Es ist außerdem bekannt, dass der Bulbus olfactorius trigeminale Afferenzen hat (Schaefer et al., 2002). Da die Stimulation intranasal erfolgte, sollte in diesem Zusammenhang untersucht werden, ob auch olfaktorische Areale in die Verarbeitung solcher Reize involviert sind (2). Insbesondere der piriforme Kortex als herausragendes Areal olfaktorischer Verarbeitung wurde hypothetisiert (Albrecht und Wiesmann, 2006).

Die intensitätsabhängige Aktivierung von Hirnarealen war in einem weiteren Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ von Interesse. Die Fragestellung zielte darauf ab, welche Hirnareale in ihrer Aktivierung bei intranasaler CO<sub>2</sub>-Stimulation eine positive (3) bzw. eine negative (4) Korrelation zu der empfundenen Stimulusintensität aufweisen. Die Bewertung des Stimulus sollte zeitlich unabhängig von der Wahrnehmung stattfinden. Hypothesiert wurde, dass die aus der Literatur bekannten Areale, die in die Verarbeitung der sensorisch-diskriminativen Komponente der Schmerzwahrnehmung involviert sind, einen positiven linearen Zusammenhang aufweisen. Aus der Literatur ist bekannt, dass SI, SII, die Insula und das Cerebellum, nicht aber der ACC in die Intensitätskodierung von Schmerzreizen involviert sind (Coghill et al., 2001; Peyron et al., 1999, 2000b).

Motiviert durch die erwartete, aber nicht detektierbare SI-Aktivität in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ und „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ wurden zwei weitere Versuche konzipiert. Grundlage für diese Versuche war die aus der Literatur bekannte kognitive Modulation von SI-Aktivität (Bushnell et al., 1999). Beim ersten Versuch handelte es sich um einen Versuch zur Stimuluslokalisation („CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“) und beim zweiten um einen Versuch zur Reizintensitätsbewertung während der Reizwahrnehmung („CO<sub>2</sub>-Reizintensität“).

Da Habituations- und Adaptationseffekte auf einen Stimulus in den vorausgegangenen Versuchen nicht ausgeschlossen werden konnten, wurde ein ereignis-bezogenes (*event-related*) Paradigma entwickelt („CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“). Damit sollten mögliche Habituations- oder Adaptationseffekte, die die Detektion von Aktivität in SI verhindern, vermieden werden. Die Applikation der Schmerzstimuli erfolgte randomisiert in das rechte oder in das linke Nasenloch. Im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ war es Aufgabe der Probanden, zu entscheiden, in welches Nasenloch der Stimulus appliziert wurde. Es wurde erwartet, dass auch mit einem ereignis-bezogenen Versuchsdesign Schmerzaktivierungen zuverlässig detektiert werden können (5). Aufgrund des ereignis-bezogenen Paradigmas und auch aufgrund von unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten von A- und C-Fasern mit einer zeitlichen Differenz von bis zu einer Sekunde (Apkarian et al., 2005) sollte überprüft werden, ob die Modellierung einer zeitlichen Verschiebung oder Verzerrung der erwarteten hämodynamischen Antwortfunktion zum Nachweis weiterer aktivierter Hirnareale führt (6).

Im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ sollte untersucht werden, ob ein Unterschied in

der Wahrnehmung und in der Hirnaktivität zwischen der linksseitigen und der rechtsseitigen Reizapplikation existiert. Aufgrund von Ergebnissen aus der Literatur wurde hypothetisiert, dass die Wahrnehmung in der linken Körperhälfte intensiver ist (Pauli et al., 1999a; Sarlani et al., 2003) (7a). Hinsichtlich der Hirnaktivität wurden Unterschiede im kontralateralen SI-Areal, aber auch in SII erwartet (7b).

Im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ sollte mit einer Teilmenge der Probanden aus dem Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ untersucht werden, ob sich bei gleichem Stimulationsparadigma und veränderter Probandenaufgabe Aktivität in weiteren Arealen, insbesondere in SI, detektieren lässt (8). Die Probandenaufgabe bestand darin, die empfundene Reizintensität zeitgleich mit dem Stimulus zu bewerten.

Die Unterschiede zwischen den beiden Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ sollten in einem direkten statistischen Vergleich herausgearbeitet werden (9).

# Kapitel 3

## Material und Methoden

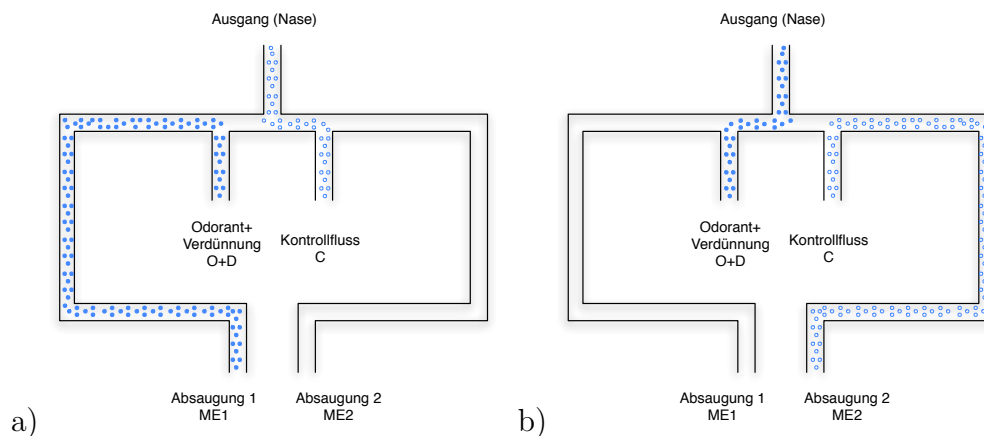
Im Folgenden werden die Materialien und Methoden für die durchgeführten Experimente erläutert. Dazu werden zunächst Methoden behandelt, die in allen Experimenten verwendet bzw. speziell für diese entwickelt wurden. Im Anschluss daran werden die besonderen Materialien und Methoden der einzelnen Experimente erklärt.

### 3.1 Applikation von Schmerzstimuli

#### 3.1.1 Olfaktometer

Zur Erzeugung schmerzhafter, trigeminal vermittelter Reize in einer mit der Magnetresonanztomographie kompatiblen Art und Weise, wurde bei allen Experimenten ein Olfaktometer OM6b der Firma Burghart (Wedel, Germany; siehe auch Handbuch Briede, 2003) verwendet. Mit diesem für die olfaktorische Forschung konzipierten Gerät ist es möglich, klar definierte und reproduzierbare Geruchs- oder Schmerzstimuli in der Nase zu erzeugen.

Die in das Olfaktometer eingespeiste Luft wird gereinigt und entfeuchtet, um danach in Duftstoff bzw. Kontrollluftkammern wieder kontrolliert befeuchtet und auf eine Temperatur von  $36,5^{\circ}\text{C}$  erwärmt zu werden. Bei dem Olfaktometer des Typs OM6b werden für jedes Nasenloch zwei Luftströme gleicher Temperatur, Feuchtigkeit und Stromstärke zum Ausgang über lange, mit erwärmten Wasser ummantelte Schläuche geleitet. Bei einem Luftstrom handelt es sich um geruchsfreie Kontrollluft (Control, C). Der zweite Luftstrom ist ein Verdünnungsluftstrom (Dilution, D), der mit geruchsstoffhaltiger Luft (Odorant, O) gemischt werden kann. Dies ist ebenfalls mit Gasen möglich,



**Abbildung 3.1:** Prinzipielle Funktionsweise eines Olfaktometers nach Kobal (1985b) (siehe auch Kobal und Hummel, 1988). Abbildung a) zeigt schematisch die Schaltung der Vakuumabsaugung, während der Kontrollfluss C zur Nase des Probanden geführt wird. Abbildung b) zeigt schematisch die Leitung des Duftstoff- bzw. Reizgasgemisches zur Nase.

wobei sich dann leichte Unterschiede in der Befeuchtung ergeben können. Im Folgenden wird jedoch nur von geruchsstoffhaltiger Luft und Odorant gesprochen.

Die Umschaltung zwischen geruchsstoffhaltiger Luft und Kontrollluft findet direkt am Ausgang des Olfaktometers statt. Der Ausgang des Olfaktometers ist über ein kurzes, etwa 6 cm langes Nasenstück verlängert und ragt so in ein Nasenloch des Probanden.

Wenn nur geruchstofffreie Luft in die Nase des Probanden geleitet werden soll, wird der aus der Verdünnung D und dem Odorant O bestehende Luftstrom über einen der beiden Absaugungskanäle (ME1) abgesaugt. Wenn dem Probanden ein Stimulus zugeführt werden soll, wird das Vakuum vertauscht und der zweite Absaugungskanal (ME2), der den Kontrollfluss C absaugt, geschaltet. Auf diese Weise ist es möglich, einen Geruchsstimulus mit klar definierter ansteigender und absteigender Flanke in einen konstanten Luftstrom einzubetten, ohne dass der Umschaltvorgang für den Probanden bemerkbar ist. Des Weiteren empfiehlt der Hersteller, dass dem Probanden ein so genanntes „weißes Rauschen“ eingespielt wird, um mögliche Geräuscentwicklungen bei dem Umschaltvorgang zu übertönen (Quelle: persönliche Kommunikation). Bei „weißem Rauschen“ sind die Frequenzen (bandbegrenzt) gleich verteilt, so dass ein höhenbetontes Rauschen wahrgenommen wird.

Durch einen dualen Aufbau ist eine birhinale Stimulation möglich. Stimulationsdauer und -zeitpunkte können manuell oder durch die integrierte Computersteuerung

festgelegt werden. Innerhalb der integrierten Computersteuerung werden ebenfalls die Flüsse der einzelnen Kanäle eingestellt und können bei Bedarf gespeichert werden. Die Flüsse werden bei jedem experimentellen Aufbau bzw. Messtag mit einem geeichten externen Flussmesser kalibriert.

### 3.1.2 Steuerung, Synchronisation und Feedback

In Abschnitt 1.2.3.6 wurde schon darauf hingewiesen, dass für die Auswertung der funktionellen Daten mittels des Allgemeinen Linearen Modells bei externer Stimulation die genauen Stimuluszeitpunkte bekannt sein müssen, um diese mit den Signalintensitäten der akquirierten Volumenaufnahmen zu korrelieren.

In Vorversuchen zur zeitlichen Genauigkeit wurden Olfaktometer und der Magnetresonanztomograph Siemens Vision (1,5T) getrennt von einander betrieben. Dabei stellte sich heraus, dass sich zeitliche Ungenauigkeiten zu akkumulieren scheinen, so dass die Stimulation nicht zeitgenau zur errechneten Volumenakquisition erfolgte. Daraus folgend ist eine Synchronisation der Zeitgeber der einzelnen Geräte im Rahmen dieser Arbeit entwickelt worden (vergleiche auch Abbildung 3.2).

Der in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“ verwendete Magnetresonanztomograph General Electrics Signa (3T) wies keine zeitliche Abweichung auf. Um jedoch gleiche experimentelle Bedingungen zu schaffen, wurde die verwendete Pulssequenz mit Hilfe des Herstellers so angepasst, dass eine Synchronisation der Zeitgeber ebenfalls möglich ist.

Die integrierte Computersteuerung des Olfaktometers (siehe oben) ist nicht direkt mit externen Geräten synchronisierbar, so dass im Rahmen dieser Arbeit Hardware und Software zur zeitlichen Abstimmung der Stimulationsgeräte und des Magnetresonanztomographen entwickelt wurden. Die zeitliche Abstimmung wurde durch einen zentralen Steuerungscomputer erzielt. Durch TTL-Signale können damit sowohl externe Stimulationsgeräte wie das Olfaktometer, als auch der Magnetresonanztomograph gesteuert werden. Die Stimulusdauer bei einem durch das Olfaktometer applizierten Stimulus wird dabei über die Länge des TTL-Signales bestimmt. Die Initiierung einer Volumenakquisition mit dem Magnetresonanztomographen erfolgt über ein 0,02 s langes TTL-Signal. Akustische Stimulation über ein magnetresonanz-kompatibles Audiosystem ist durch Erzeugung von akustischen Signalen direkt am Steuer-Computer durch vorbereitete WAV-Dateien möglich. Die in der Stimulations-Software erzeugten akustischen Signale können mit weiteren Geräuschen gemischt werden. Dies ist zur Einspielung eines „weißen Rauschens“, wie dies vom Hersteller des Olfaktometers

empfohlen wird (siehe Abschnitt 3.1.1), wichtig.

Außerdem können mit dem entwickelten System Probanden-Reaktionen bzw. Antworten mit verschiedenen Geräten aufgezeichnet werden. Als Geräte können beliebige Geräte, die ein analoges Signal erzeugen können, zum Einsatz kommen. Dies können drucksensitive Gummibälle oder ein drucksensitiver Atemsensor sein. Außerdem kann das digitale Eingabegerät Lumina-fMRI-Response-Pad der Firma Cedrus (San Pedro, CA, USA) an diesem System betrieben werden.

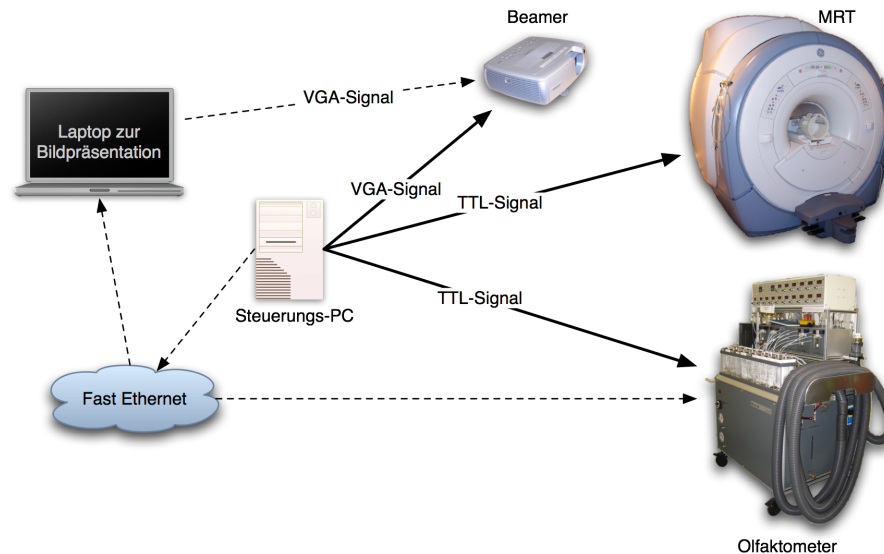
Des Weiteren ist es möglich, über einen angeschlossenen weiteren Computer visuelle Stimuli zu präsentieren. Die Präsentation erfolgt dann über eine zu diesem Zweck entwickelte netzwerkgesteuerte Präsentationssoftware, die Signale von dem zentralen Steuerungs-Computer empfängt. Diese Funktionalität des Systems kam in vorliegender Arbeit jedoch nicht zum Einsatz.

Der schematische Aufbau des Gesamtsystems und das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten ist in Abbildung 3.2 wiedergegeben.

Die zentrale Computersteuerung wurde auf Basis der Multi-I/O-Karte PCI-6025E und der Entwicklungs- und Laufzeitumgebung LabVIEW 7 (National Instruments Germany GmbH, München) implementiert. LabVIEW 7 basiert auf einem datenflussorientierten, graphischen Programmierungskonzept.

Die Steuerungssoftware der zentralen Computersteuerung besteht im Wesentlichen aus voneinander unabhängigen TTL-Impulsgebern, einem akustischen Stimulusgeber und einem Netzwerkimpulsegeber. Innerhalb jedes Impulsgebermoduls wird die verstrichene Zeit in Bezug auf die Computer-Systemzeit überwacht. Korrekturen bei zeitlichen Verzögerungen werden innerhalb des Inter-Stimulus-Intervalls vorgenommen, so dass sich keine zeitlichen Fehler akkumulieren können.

Der TTL-Impulsgeber, der die Volumenakquisition des Magnetresonanztomographen initiiert, hat über die graphische Benutzerschnittstelle fest einstellbare Parameter (Anzahl der Volumenakquisitionen, Volumenakquisitionsdauer und Impulslänge). Die Parameter zur Steuerung externer Geräte sowie die zur Erzeugung akustischer und visueller Stimuli werden in einer Datei definiert. Auf diese Weise ist ein flexibler experimenteller Aufbau mit unterschiedlichsten Paradigmen möglich. Die Abtastung der analogen Geräte findet ebenfalls unabhängig von den Impulsgebern mit einer Abtastrate von 100 Samples pro Sekunde statt.



**Abbildung 3.2:** Die Schemazeichnung zeigt die prinzipielle Versuchsanordnung. Pfeile stellen Anschlussmöglichkeiten mit Signaltyp dar. Gestrichelte Linien stellen Anschlussmöglichkeiten dar, die zwar implementiert, aber in dieser Arbeit nicht verwendet wurden.

### 3.1.3 Atemtechnik Velopharyngeal Closure

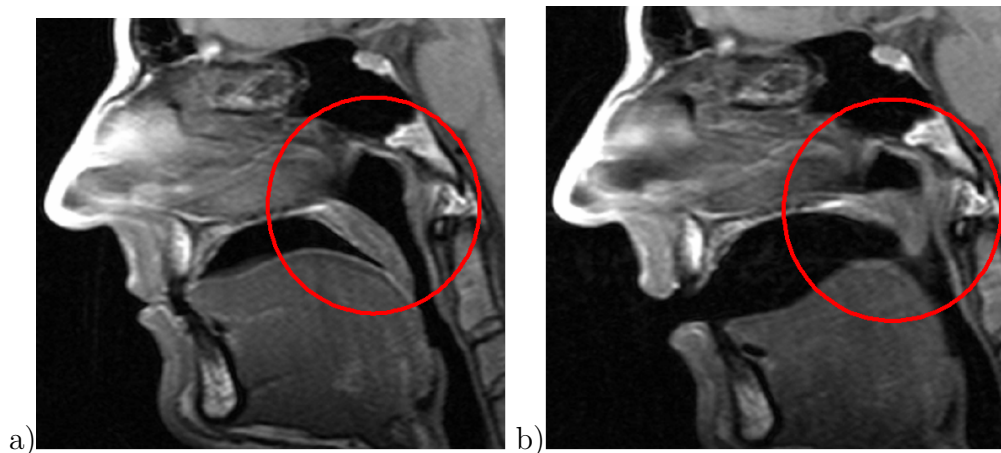
Die einzelnen Probanden wurden vor allen Experimenten aufgefordert, während der Versuchsdurchführung eine Atemtechnik anzuwenden, bei der der Nasenraum vom Pharynx durch Hochklappen des weichen Gaumens (Velum) separiert wird (Kobal, 1981, 1985b). Dieser Vorgang ist bei der Bildung von Sprache bei einigen Lauten üblich und wird *velopharyngeal closure* genannt. Abbildung 3.3 verdeutlicht dies.

Ziel der Atemtechnik ist es, jeglichen durch die Atmung verursachten Luftstrom in der Nase des Probanden zu vermeiden. Dies soll geschehen, um sowohl eine Inhalation als auch eine Exhalation des Duft- oder Reizstoffes zu verhindern. Das Training der Atemtechnik erfolgte bei Probandeneinschluss vor der experimentellen Durchführung. Der Proband wurde vor jedem experimentellen Lauf aufgefordert, während des gesamten Versuches diese Atemtechnik anzuwenden.

## 3.2 Konvertierung der funktionellen Daten

Vor der Verarbeitung der fMRT-Bilddaten mussten diese in das mit SPM2 kompatible ANALYZE-Dateiformat konvertiert werden. Für die Daten, die mit dem Siemens





**Abbildung 3.3:** Magnetresonanztomographie-Aufnahmen von Velopharyngeal Closure: a) stellt das Gaumensegel in geöffnetem Zustand dar, während in b) der geschlossene Zustand dargestellt ist. Bei willentlicher Anwendung von Velopharyngeal Closure wird der Nasenraum vom Pharynx durch das Velum separiert. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Johannes Gerber, Abteilung für Neuroradiologie, Technische Universität Dresden.

Vision 1,5T Gerät aufgenommen wurden, erfolgte dies mit dem MATLAB-Programm „splitmosaic“. Zur Konvertierung der Daten, die mit dem General Electrics Scanner Signa 3T erfasst wurden, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Konvertierungsroutine entwickelt, die die im Internet frei erhältliche Software „xmedconv“ (Nolf, 2003) und „dicomperl“ verwendet. Die Implementierung erfolgte in der Programmiersprache Perl und nutzte die DICOM-Dateiinformationen, um die Schichtreihenfolge zu bestimmen.

### 3.3 Auswertung der funktionellen Daten

Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte mit der frei im Internet erhältlichen Software SPM2 (Statistical parametric mapping; Friston et al., 1994), die auf MATLAB (The MathWorks, Inc., USA) basiert. Verwendet wurde die Version MATLAB 6.5 R13.

SPM2 implementiert die in den Abschnitten 1.2.3.2 bis 1.2.3.9 beschriebenen Methoden und Schritte zur Auswertung funktioneller Magnetresonanztomographie-Daten.

In der folgenden Beschreibung der Experimente wird bei den mit SPM2 durchgeführten Auswertungsschritten auf die entsprechenden Abschnitte in Kapitel 1.2 referenziert.

## 3.4 Experimente

### 3.4.1 Versuch: „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“

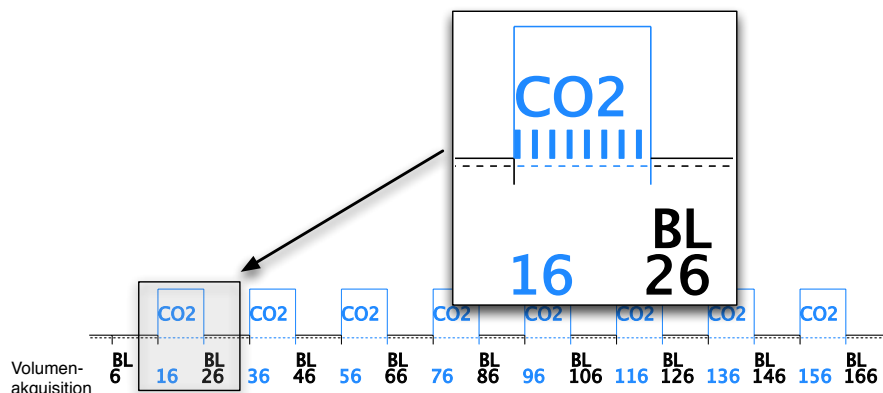
#### 3.4.1.1 Probanden

An dem Versuch nahmen 26 gesunde Probanden teil (18 Rechtshänder). Von diesen waren 17 Probanden weiblich. Das Probandendurchschnittsalter betrug 28,42 ( $\pm 4,35$ ) Jahre, die Altersspanne war von 22 bis 38 Jahren. Die Studie erfolgte im Rahmen des Projektes „Multimodale Stimulation der nasalen Mucosa“ und wurde in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Projekt wurde zuvor von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität begutachtet und genehmigt. Alle Probanden wurden ausführlich über die Studie und mögliche Folgen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Eine Versuchsdurchführung dauerte ca. 1 bis 1 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden. Die Aufwandsentschädigung für Probanden betrug 15€. Die experimentellen Daten wurden in dem Zeitraum vom 2.9.2004 bis zum 19.9.2004 erhoben.

#### 3.4.1.2 Versuchsdurchführung und Stimulationsparadigma

Die CO<sub>2</sub>-Stimuli wurden monorhinal mit einem Olfaktometer OM6b der Firma Burghart präsentiert (siehe Abschnitt 3.1.1 und Kobal, 1985a; Kobal und Hummel, 1988). Die Flussgeschwindigkeit am Olfaktometer-Ausgang betrug 8 L/min. Der Luftstrom wurde befeuchtet (80 % relative Luftfeuchtigkeit) und auf eine Temperatur von 36,5°C erwärmt. Die Länge der monorhinalen CO<sub>2</sub>-Stimulusimpulse, die in das linke Nasenloch appliziert wurden, war 500 ms. Die CO<sub>2</sub>-Stimuluskonzentration (medizinisches CO<sub>2</sub>), die zwischen 25 und 55% v/v variierte (Mittelwert: 38,85  $\pm$  7,79 % v/v), wurde vor dem Experiment individuell mit dem Probanden in einem Testblock bestimmt, so dass ein Prickeln und moderates Schmerzgefühl erzeugt wurde. Die Stimuli wurden in den konstanten Kontrollluftstrom eingebettet, so dass die Stimuluspräsentation ohne weitere mechanische oder thermische Reizung der nasalen Mucosa erfolgte (siehe Abschnitt 3.1.1). Die Stimulation erfolgte in 32s langen Stimulusblöcken in der zuvor mit dem Probanden bestimmten Stimulusstärke. Die Stimulationsblöcke wechselten mit ebenfalls 32s langen Ruheblöcken ab. Innerhalb eines Stimulationsblockes wurden 8 CO<sub>2</sub>-Stimuli mit einer Dauer von 500ms und mit einem Interstimulusintervall von 4s präsentiert. Abbildung 3.4 zeigt schematisch die Stimuluspräsentation.

Unmittelbar vor dem Versuch wurde den Probanden Nasentropfen (Nasivin, Wirk-



**Abbildung 3.4:** Schema des Stimulationsparadigmas bei der Applikation moderat schmerzhafter Reize auf die nasale Mucosa. Die Ruhebedingung ist durch „BL“ (*baseline*) dargestellt, während die Stimulusblöcke durch CO<sub>2</sub> gekennzeichnet sind. Innerhalb eines Stimulusblockes wurden 8 CO<sub>2</sub>-Stimuli von 500ms Länge präsentiert.

stoff Xylometazolin) verabreicht, um die physiologische zirkadiane Schwellung der nasalen Mucosa zu verhindern. Das fMRT-Experiment wurde in Dunkelheit durchgeführt (Wiesmann et al., 2006) und die Probanden sollten während des gesamten Experimentes ihre Augen geschlossen halten. Der Kopf des Probanden wurde im Scanner mit einem Vakuumkissen fixiert. Weißes Rauschen wurde mit einer Lautstärke von ca. 80 dB<sub>SPL</sub> über MR-kompatible Lautsprecher eingespielt. Die Probanden wurden instruiert, die in Abschnitt 3.1.3 beschriebene Atemtechnik anzuwenden. Jede Versuchsdurchführung bestand aus zwei fMRT-Läufen des Experimentes.

### 3.4.1.3 Probandenbefragung

Nach dem Versuch wurden die Probanden nach der Stimulusintensität auf einer Skala von „gar nicht“ wahrgenommen (1) bis „sehr stark“ (5) befragt. Die Frage wurde im Hinblick auf einen moderaten Stimulus bzw. ein „Kribbeln“ gestellt. Außerdem sollten die Probanden auf derselben Skala angeben, ob die Reizintensität blockweise schwankte und ob innerhalb eines Blockes eine Intensitätsabnahme verspürt wurde.

### 3.4.1.4 Bildgebungsparameter funktionelle Magnetresonanztomographie

Der Versuch wurde am 1,5 T Siemens Vision MRT-Gerät der Abteilung für Neuro-radiologie, Klinikum Großhadern der LMU-München durchgeführt. Zur Bildgebung wurde eine  $T_2^*$  gewichtete Gradienten-Echo-EPI-Sequenz mit der klinischen Standard-Einkanal-Spule verwendet. Wie in Kapitel 2 schon erläutert, sollte bei diesem Versuch

auch untersucht werden, inwieweit olfaktorische Hirnareale an der Verarbeitung intranasaler Schmerzstimuli beteiligt sind. Aus der Literatur ist bekannt, dass Hirnareale, die in die Verarbeitung olfaktorischer Stimuli involviert sind, sich auch im frontobasalen Bereich des Gehirns befinden (Gottfried et al., 2004; Sobel et al., 1998; Wiesmann et al., 2006, 2001). Daher wurden MR-Sequenzparameter verwendet, die für die Bildgebung olfaktorischer Areale geeignet sind (Wiesmann et al., 2006). Wie Kopietz et al.<sup>1</sup> untersucht haben, ist es dabei nicht von Vorteil, die Echo-Zeit (TE) zu reduzieren. Demnach wurde ein TE von 60 ms bei einem 1,5T Scanner verwendet. Es wurden 26 halb-coronar gekippte Schichten aufgenommen, die das gesamte Gehirn des Probanden abdeckten. Die Schichten wurden auf einem sagittalen Positionierungsbild standardisiert so gekippt, dass sie orthogonal zu der Winkelhalbierenden zwischen der intercommissuralen Geraden (AC-PC) und dem Hirnstamm verliefen. Diese Schichtkipfung minimiert Suszeptibilitätsartefakte an der Frontobasis des Gehirns (Deichmann et al., 2003). Weitere Parameter waren: TR = 3200 ms, Voxelgröße  $3,75 \times 3,75 \times 6,25\text{mm}^3$ , Matrixgröße  $64 \times 64$ . Insgesamt wurden für den Versuch zwei Läufe mit jeweils 170 Volumen zuzüglich 5 Saturierungsscans akquiriert. Jede Volumenakquisition wurde von der externen Computersteuerung initiiert.

#### 3.4.1.5 Auswertung der funktionellen Daten

Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte mit SPM2 (SPM2, Friston et al., 1994). Die ersten fünf Bilder jedes fMRT-Laufes wurden verworfen, um Spin-Sättigungseffekte zu eliminieren. Die Bewegungskorrektur wurde so durchgeführt, dass die funktionellen Bilder hinsichtlich des ersten Volumens eines Bildgebungslaufes korrigiert wurden (Friston et al., 1995b). Außerdem wurde eine Korrektur für durch Bewegung verursachte Feldinhomogenitätsänderungen durchgeführt (Andersson et al., 2001; Jezzard und Balaban, 1995, siehe auch Abschnitt 1.2.3.3). Danach wurden die Volumen räumlich in den Standardkoordinatenraum, der durch das Montreal Neurological Institute definiert wurde, normalisiert (Friston et al., 1995b). Die daraus resultierende Voxelgröße war  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ . Die Volumen wurden mit einem 8mm (FWHM<sup>2</sup>) isotropen Gauß'schen Kern geglättet.

Beide Bildgebungsläufe jedes Probanden wurden in einer Auswertung zusammengefasst. Das experimentelle Modell wurde entsprechend dem in Abschnitt 3.4.1.2 beschriebenen Stimulationsparadigma spezifiziert. Das Modell wurde mit der in SPM2

---

<sup>1</sup>Manuskript eingereicht

<sup>2</sup>*full width half maximum*

enthaltenen kanonischen Form der hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet (Friston et al., 1998). Der Cut-Off für den Hoch-Pass-Filter betrug 128 Sekunden. Als T-Kontrast wurde die Bedingung „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ gebildet. Die resultierenden Kontrastbilder gingen in die *Random-Effects-Analyse* ein. Die statistischen Karten, die aus der Random-Effects-Analyse errechnet wurden, werden mit einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) angegeben. Bei aus der Literatur bekannten Arealen bzw. anatomischer Hypothese werden auch Voxel, die einer statistischen Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) genügen, angegeben. Anatomische Bezeichnungen wurden mit Hilfe einer automatisierten anatomischen Namenszuweisung (*Automated Anatomical Labeling*, Tzourio-Mazoyer et al., 2002) erzeugt.

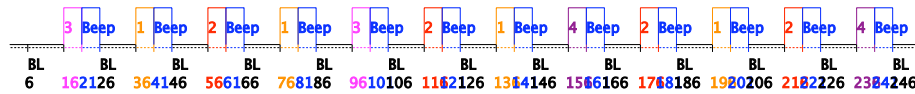
### 3.4.2 Versuch: „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“

#### 3.4.2.1 Probanden

An dem Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ nahmen 27 gesunde Probanden teil (21 Rechtshänder). Von diesen waren 12 Probanden weiblich. Das Probandendurchschnittsalter betrug 28,89 ( $\pm 6,07$ ) Jahre und die Altersspanne war von 22 bis 42 Jahren. Die Studie erfolgte im Rahmen des Projektes „Multimodale Stimulation der nasalen Mucosa“ und wurde in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Projekt wurde zuvor von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität begutachtet und genehmigt. Alle Probanden wurden ausführlich über die Studie und mögliche Folgen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Eine Versuchsdurchführung dauerte ca. 1 bis 1 1/2 Stunden. Die Aufwandsentschädigung für Probanden betrug 15€. Die experimentellen Daten wurden in dem Zeitraum vom 26.06.2005 bis 21.07.2005 erhoben.

#### 3.4.2.2 Versuchsdurchführung und Stimulationsparadigma

Die Stimulation mit CO<sub>2</sub> erfolgte analog zu der in Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ (siehe Abschnitt 3.4.1.2). Jede Versuchsdurchführung bestand aus zwei fMRT-Läufen, die durch eine Pause von mindestens 20 Minuten getrennt waren. Das Stimulationsparadigma bestand aus 12 Blöcken unterschiedlicher CO<sub>2</sub>-Konzentrationen und damit unterschiedlicher Intensitätsstufen. Es wurden drei verschiedene Intensitätsstufen in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Jeder Stimulationsblock bestand aus vier Einzelstimuli von 500ms Länge einer CO<sub>2</sub>-Konzentration mit einem Interstimulusinterval von 4 Sekunden. Die Blocklänge betrug demnach 16s. Die CO<sub>2</sub>-Konzentrationen 40%



**Abbildung 3.5:** Schema des Stimulationsparadigmas bei der Applikation von  $\text{CO}_2$  in vier verschiedenen Konzentrationen, die drei verschiedenen Intensitätsstufen zugeordnet wurden. Die Ruhebedingung ist durch „BL“ (*baseline*) dargestellt, während die Stimulusblöcke in den verschiedenen  $\text{CO}_2$ -Konzentrationen mit 1-4 gekennzeichnet sind. Innerhalb eines Stimulusblockes wurden 4  $\text{CO}_2$ -Stimuli der Länge 500ms präsentiert. Nach jedem Stimulationsblock folgte ein Bewertungsblock, der mit einem akustischen Signal eingeleitet wurde (*Beep*).

v/v, 50% v/v und 60% v/v entsprachen den Intensitätsstufen 1 bis 3 (1: „leichter Schmerz“, 2: „mittlerer Schmerz“, 3: „starker Schmerz“). In der zweiten Hälfte des experimentellen Laufes wurde die Konzentration der Stufe 3 auf 70% v/v erhöht, um der Adaptation an den  $\text{CO}_2$ -Stimulus und damit einer verminderten Schmerzwahrnehmung in der höchsten Stufe vorzubeugen. Im Anschluss an jeden Stimulationsblock folgte ein Bewertungsblock von 16s Länge, in dem die Probanden nach einem akustischen Signal durch ein- bis dreimaliges Drücken eines Gummiballes die Intensität des wahrgenommen Schmerzes in den Intensitätsstufen von 1 bis 3 angeben sollten. Nach dem Bewertungsblock folgte eine Ruhebedingung von 16s Dauer. Abbildung 3.5 stellt das Stimulationsparadigma schematisch dar.

### 3.4.2.3 Probandenbefragung

In der nach den Versuchsdurchläufen durchgeführten Probandenbefragung sollten die Probanden ihre Stimmungslage, die sie während der Reizpräsentation hatten, auf einer Skala von 1 (positiv) bis 9 (negativ) angeben. Der Erregungszustand bzw. die Aufgeregtheit sollte auf einer gleichen Skala angegeben werden (1 entsprach ruhig, 9 aufgeregt). Die Bewertung, wie angenehm ein Reiz war, erfolgte für die den Probanden mitgeteilten Intensitätsstufen „schwach“, „mittelstark“ und „stark“ getrennt. Dabei war 1 „angenehm“ und 9 „unangenehm“. Auf einer Skala von „gar nicht“ (1) bis „sehr stark“ (5) sollte das Schwanken der Reizintensität innerhalb eines Blockes bewertet werden.

### 3.4.2.4 Bildgebungsparameter funktionelle Magnetresonanztomographie

Für den Versuch „ $\text{CO}_2$ -drei Konzentrationen“ wurden wiederum dieselben Bildgebungsparameter wie in Versuch „ $\text{CO}_2$ -moderater Schmerz“ verwendet (vgl. Abschnitt

3.4.1.4). Es wurden zwei Bildgebungsläufe mit jeweils 250 akquirierten Volumen zusätzlich 5 Saturierungsscans durchgeführt. Jede Volumenakquisition wurde von der externen Computersteuerung initiiert.

#### 3.4.2.5 Auswertung der funktionellen Daten „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPM2 (SPM2, Friston et al., 1994). Die Vorverarbeitung der funktionellen Daten für Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ erfolgte analog zu der in Abschnitt 3.4.1.5 beschriebenen. Beide Bildgebungsläufe jedes Probanden wurden in einer Auswertung zusammengefasst. Das experimentelle Modell wurde entsprechend dem in Abschnitt 3.4.2.2 beschriebenen Stimulationsparadigmas spezifiziert und mit der in SPM2 enthaltenen kanonischen Form der hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet (Friston et al., 1998, vergleiche Kap. 1.2.3.7 und). Der Cut-Off für den Hoch-Pass-Filter betrug 256 Sekunden. Die im Bewertungsblock vorgenommene subjektive Bewertung der Stimuli wurde als weiterer Regressor zu der Design-Matrix hinzugefügt (siehe Abschnitt 1.2.3.8). Dabei wurde ein Polynom erster Ordnung verwendet, mit dem sich lineare Zusammenhänge modellieren lassen.

Als T-Kontraste wurden gebildet:

- CO<sub>2</sub>-Stimulus
- parametrischer Regressor

Dabei wurden die entsprechenden erklärenden Variablen jeweils in einem Kontrast mit eins (1) gewichtet, während alle anderen erklärenden Variablen ein Gewicht von Null erhielten. Die resultierenden Kontrastbilder wurden in zwei separaten Random-Effects-Analysen untersucht: eine Analyse für CO<sub>2</sub>-Stimulation und eine für den parametrischen Regressor. Die aus den Random-Effects-Analysen gewonnenen statistischen Karten werden mit einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) angegeben. Bei aus der Literatur bekannten Arealen bzw. anatomischer Hypothese werden auch Voxel, die einer statistischen Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) genügen, angegeben. Anatomische Bezeichnungen wurden mit Hilfe einer automatisierten anatomischen Namenszuweisung (*Automated Anatomical Labeling* Tzourio-Mazoyer et al., 2002) erzeugt.

#### 3.4.3 Versuche „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“

Die Versuche „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“ wurden an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt. Bei beiden Versuchen wurden CO<sub>2</sub>-Reize abwechselnd in beide Na-

senlöcher appliziert. In dem am ersten Termin durchgeführten Experiment sollten die Probanden entscheiden, in welches Nasenloch ein CO<sub>2</sub>-Reiz appliziert wurde (im Folgenden Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ genannt). Beim zweiten Termin sollte eine Bewertung der Reizintensität erfolgen (im Folgenden Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ genannt), wobei das gleiche Reizschema verwendet wurde. Während beider Versuchsdurchläufe wurden funktionelle MRT-Bilder akquiriert.

Die beiden Versuche erfolgten im Rahmen des Projektes „Multimodale Stimulation der nasalen Mucosa“ und wurden in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Projekt wurde zuvor von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität begutachtet und genehmigt. Alle Probanden wurden ausführlich über die Studie und mögliche Folgen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Versuchsdurchführung dauerte etwa 1 Stunde und die Aufwandsentschädigung für Probanden betrug 15€. Die experimentellen Daten für den Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ wurden im Zeitraum vom 7.12.2006 bis zum 4.3.2007, die für den Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ im Zeitraum von 16.12.2006 bis zum 9.1.2007 erhoben.

Am Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ nahmen insgesamt 23 gesunde Probanden teil. Das Durchschnittsalter betrug 29,26 ( $\pm$  5,98) Jahre (20 Rechtshänder, 14 Frauen). Am Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ nahmen 12 der Probanden aus dem Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ teil (10 Rechtshänder, 8 Frauen), wobei das Durchschnittsalter 28,42 ( $\pm$  4,19) Jahre betrug. Bei den Probanden, die an beiden Versuchen teilnahmen, wurde der Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ zuerst durchgeführt, um ein mögliches Erlernen des Stimulationsparadigmas bevor die Lateralisierungsaufgabe gestellt wurde, auszuschließen. Vor diesem Versuch wurde mit dem Probanden die CO<sub>2</sub>-Konzentration (medizinisches CO<sub>2</sub>) individuell so abgestimmt, dass ein deutlicher Schmerzreiz spürbar war. Die Konzentrationen variierten zwischen 40 und 70 % v/v (durchschnittlich: 55,22 ( $\pm$  8,98) % v/v). Die im ersten Versuch ermittelte Konzentration wurde auch im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ verwendet (durchschnittlich: 56,67 ( $\pm$  10,73) % v/v).

#### 3.4.3.1 Versuchsdurchführung und Stimulationsparadigma

Die Reizapplikation erfolgte birhinal mit einem Olfaktometer OM6b der Firma Burchart (siehe Abschnitt 3.1.1 und Kobal, 1985a; Kobal und Hummel, 1988). Der konstante Luftstrom in die Nase des Probanden betrug 4 L/m in jedes Nasenloch. Die CO<sub>2</sub>-Stimuluskonzentration (medizinisches CO<sub>2</sub>), die zwischen 40 und 70% v/v variierte, wurde vor dem Experiment mit dem Probanden mit wenigen Einzelreizen be-



stimmt, so dass ein leichtes Schmerzgefühl erzeugt wurde. Bei beiden Teilversuchen kam das gleiche randomisierte, *event-related* Stimulationsparadigma zum Einsatz. Das Stimulationsparadigma war für alle Probanden identisch. Es wurden 20 Reize pro Nasenloch mit einer Reizdauer von 500 ms appliziert. Zusätzlich wurden noch 5 Nullreize pro Nasenloch zufällig in das Stimulationsparadigma eingefügt. Der Abstand zwischen zwei Stimuli betrug 20 s mit einer in zehntel Schritten zufällig gewählten Verschiebung von  $\pm 4$ s (beispielsweise -3,4s). Die Seite der Applikation wurde zufällig ausgewählt. Im Durchschnitt erfolgte links alle 47,6s ( $\pm 23, 3$ ) ein Stimulus, während rechts alle 49,4s ( $\pm 34, 4$ ) ein Stimulus appliziert wurde. Der minimale Stimulusabstand war links 16,6s und rechts 12,3s. Der maximale Abstand zweier Stimuli war links 101,3s und rechts 120,1s.

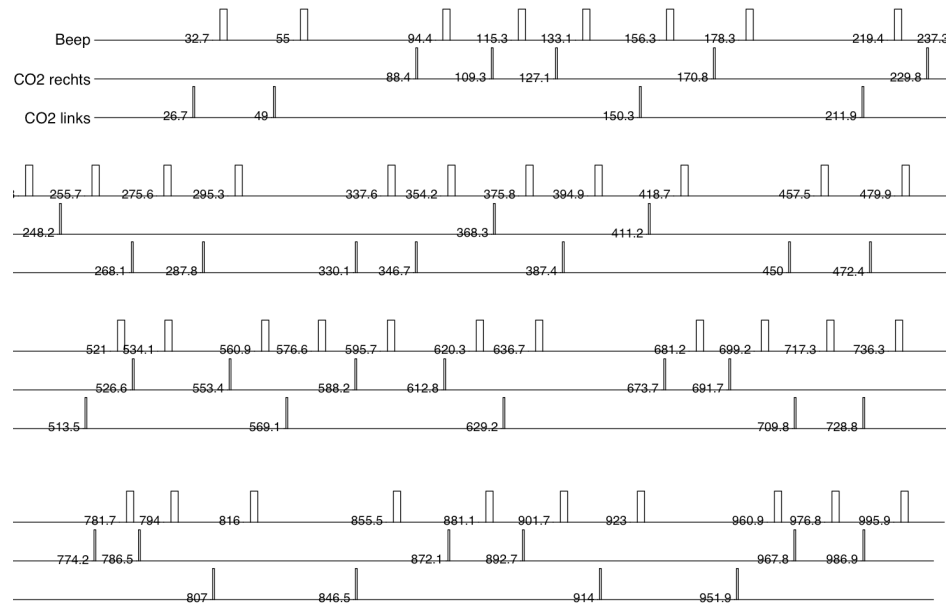
Die Vorbereitung der Probanden erfolgte wie in Abschnitt 3.4.1.2 beschrieben. Bei beiden Versuchen wurde weißes Rauschen mit einer Lautstärke von ca. 80 dB<sub>SPL</sub> über MR-kompatible Kopfhörer eingespielt. Die Probanden wurden instruiert, die in Abschnitt 3.1.3 beschriebene Atemtechnik anzuwenden.

Bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ wurde dem Probanden 6s nach jedem Stimulus ein kurzes akustisches Signal über Kopfhörer eingespielt. Daraufhin sollte der Proband über eine Tastatur mit zwei Tasten (Fabrikat: Cedrus Lumina FMRT Response-Pad) angeben, in welches Nasenloch der Stimulus appliziert wurde. Abbildung 3.6 zeigt eine graphische Darstellung des Stimulationsparadigmas.

Bei dem Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ wurde dem Probanden kein akustisches Signal eingespielt. Vor dem Versuchsdurchlauf wurde der Proband angewiesen, während der Stimulusapplikation die Intensität des Stimulus zu bewerten. Dazu wurde über einen Video-Beamer und eine Spiegeloptik eine visuelle Bewertungsskala von 0 bis 100 fortwährend auf eine Leinwand in den Tomographen projiziert. Während des gesamten Experimentes sollte der Proband die Augen geöffnet halten und die aktuelle Intensität des Schmerzstimulus bewerten. Die Bewertung erfolgte über einen Gummiball, der in einem geschlossenen System mit einem Drucksensor verbundenen war. Die analogen Signale des Drucksensors wurden vom Kontroll-PC mit einer Abtastrate von 100 Messwerterfassungen pro Sekunde erfasst (siehe Abschnitt 3.1.2).

#### 3.4.3.2 Bildgebungsparameter funktionelle Magnetresonanz-Bildgebung

Die Versuche „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“ wurde am Gerät Signa 3T (Firma: General Electrics) der Abteilung für Neuroradiologie, welches im Jahr 2006 installiert wurde, durchgeführt. Zur Bildgebung wurde eine  $T_2^*$  gewichtete Gradienten-Echo-



**Abbildung 3.6:** Stimulationsparadigma in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“. Bei der Reizintensitätsbewertung wurde das selbe Stimulationsparadigma wie bei der Lateralisierung verwendet, jedoch ohne akustisches Signal (Beep). Die in Sekunden angegebenen Zeiten stellen die Stimulationszeitpunkte dar, wobei fünf Saturierungs-Aufnahmen mit je 2,1s Dauer inbegriffen sind (siehe Abschnitte 3.4.1.5 und 3.4.3.3).

EPI-Sequenz mit einer klinischen Standard-Acht-Kanal-Kopf-Spule verwendet, die die parallele Bildgebungstechnik ASSET (Heidemann et al., 2003) unterstützt. Letztere wurde verwendet, um eine möglichst hohe zeitliche Auflösung bei minimalen Suszeptibilitätsartefakten zu erzielen. Für die Versuche „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“ wurden pro Volumenakquisition 37 Schichten, die das gesamte Gehirn des Probanden abdeckten, aufgenommen. Die Schichten wurden parallel zur Verbindungslinie zwischen der anterioren Commissur (AC) und der posterioren Commissur (PC) positioniert. Als Bildgebungsparameter wurden verwendet: TE=35ms, TR=2100ms, Voxelgröße:  $3,75 \times 3,75 \times 4\text{mm}^3$ , Matrixgröße  $64 \times 64$ . Bei beiden Versuchen wurde je ein Lauf mit 470 Volumen zuzüglich 5 Saturierungsscans aufgenommen. Wieder wurde jede Volumenakquisition von der externen Computersteuerung initiiert.

### 3.4.3.3 Auswertung der funktionellen Daten

Die beiden unabhängig erfassten Läufe der Versuche wurden getrennt voneinander ausgewertet. Die Vorverarbeitung der funktionellen Daten erfolgte analog zu der in Abschnitt 3.4.1.5 beschriebenen Auswertung. Eine Slice-Timing-Korrektur (vergleiche 1.2.3.1) wurde durchgeführt. Die normalisierten Volumina wurden mit einem 5mm

(FWHM) isotropen Gauß'schen Kern geglättet. Da ein experimentelles Design verwendet wurde, das aus Einzelereignissen bestand (*event-related*), wurden die Zeitpunkte der Einzelstimuli in Sekunden entsprechend dem oben in Abschnitt 3.4.3.1 beschriebenen und in Abbildung 3.6 dargestellten Stimulationsparadigma spezifiziert. Bei dem Versuch zur Lateralisierung wurden die Bedingungen „CO<sub>2</sub>-Links“, „CO<sub>2</sub>-Rechts“ und „Feedback“ modelliert. Beim Versuch zur Reizintensität wurden die Bedingungen „CO<sub>2</sub>-Links“ und „CO<sub>2</sub>-Rechts“ modelliert. Der Cut-off für den High-Pass-Filter betrug 128 Sekunden. In den Auswertungen beider Versuche wurden als weitere erklärende Variablen die Ableitungen der kanonischen HRF hinsichtlich der Zeit bzw. der Ausdehnung dem allgemeinen linearen Modell hinzugefügt (siehe Abschnitt 1.2.3.7). Im Anschluss wurden T-Kontraste für die kanonische hämodynamische Antwortfunktion und ihre Ableitungen gebildet. Dies geschah so, dass die entsprechende erklärende Variable jeweils in einem Kontrast mit eins gewichtet wurde, während alle anderen erklärenden Variablen ein Gewicht von Null erhielten. Außerdem wurden in beiden Versuchen Kontrastbilder erzeugt, in denen sowohl die linksseitige Stimulation als auch die rechtsseitige Stimulation mit eins gewichtet wurde (im Folgenden Kombinationskontrast genannt). Für eine Gruppenauswertung gingen die resultierenden Kontrastbilder der T-Kontraste für jede Versuchsbedingung in eine separat gerechnete ANOVA über drei Gruppen (kanonische HRF, zeitliche Ableitung und Ausdehnungsableitung) ein. Eine Korrektur für Nichtspherizität wurde durchgeführt. Die statistischen Karten, die aus der ANOVA errechnet wurden, werden mit einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) angegeben. Unter der anatomischen Hypothese, dass primäre und sekundäre somatosensorische Areale aktiviert sind, werden auch Ergebnisse mit einer Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) oder  $p < 0,01$  (unkorrigiert) angegeben.

Der Vergleich zwischen linksseitiger und rechtsseitiger Stimulation in Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ erfolgte, indem die Kontrastbilder der kanonischen HRF der Bedingungen „CO<sub>2</sub>-Links“ und „CO<sub>2</sub>-Rechts“ in einem gepaarten t-Test untersucht wurden. Dabei wurde ein F-Kontrast, der auf Unterschiede unabhängig von der Richtung des Unterschiedes testet („CO<sub>2</sub>-Links  $\neq$  CO<sub>2</sub>-Rechts“) gebildet. Außerdem wurden zwei t-Kontraste, die auch die Richtung des Unterschiedes testen („CO<sub>2</sub>-Links  $>$  CO<sub>2</sub>-Rechts“ und „CO<sub>2</sub>-Links  $<$  CO<sub>2</sub>-Rechts“), erzeugt.

Der Vergleich zwischen den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ erfolgte, indem die Kontrastbilder des Kombinationskontrastes (CO<sub>2</sub> unabhängig von der Stimulationsseite, kanonische HRF) aus beiden Versuchen in einem gepaarten t-Test untersucht wurden. Dabei wurde ein F-Kontrast, der auf Unterschiede

unabhängig von der Richtung des Unterschiedes getestet, gebildet („Intensität  $\neq$  Lateralisation“). Außerdem wurden T-Kontraste, die auch die Richtung des Unterschiedes testen, verwendet („Intensität  $>$  Lateralisation“ und „Intensität  $<$  Lateralisation“).

#### 3.4.3.4 Auswertung der Antwortdaten „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“

Die Auswertung der Antwortdaten erfolgte mittels dazu implementierter MATLAB-Programme. Im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ wurde die Anzahl der korrekten, falschen und ausgelassenen Antworten gezählt. Unter Ausschluss der Falschantworten wurde die durchschnittliche Reaktionszeit nach akustischer Antwortaufforderung errechnet.

Die in dem Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ erhobenen Intensitätsantwortdaten wurden auf eine einheitliche Zeitskala, die der Versuchslänge entsprach, normiert. Auf diese Weise konnte vermieden werden, dass eventuell fehlende Messwerte in der Erfassung eine zeitliche Verschiebung der Probandenantwort zur Folge haben. Der erste Wert der erfassten Daten wurde als Nullpunkt festgesetzt. Eine mittlere Antwortkurve des gesamten Versuchsverlaufes wurde über alle Probandendaten gebildet. Außerdem wurde eine mittlere Antwort aller Probanden auf einen Stimulus gebildet. Dazu wurde der Durchschnitt aller Probandenantworten, die nach einem Stimulus erfolgten, errechnet. Damit eine eventuelle lineare Abweichung des Sensors über den Versuchsdurchlauf (*Drift*) keinen Einfluss auf die Durchschnittswerte hatte, wurde der Datenwert zu Beginn einer Probandenantwort jeweils auf Null normiert. Anhand der Einzelantworten aller Probanden wurden wiederum die durchschnittlichen Werte des Maximums, des Zeitpunktes des Maximums und des Zeitpunktes des Flankenanstiegs ermittelt. Als Schwellenwert für den Flankenanstieg wurden 5% des jeweiligen Maximalwertes der Stimulusantwort verwendet. Es wurden nur Maxima, die größer als 5 Einheiten auf der dem Probanden im Versuch präsentierten Skala von 0 bis 100 waren, gewertet.

#### 3.4.4 Gruppenstudien und Signifikanzniveau

Alle statistischen fMRT-Auswertungen im Ergebnisteil (Kapitel 4) stellen Gruppenstudien dar, die auf dem zweiten statistischen Level durchgeführt wurden. Ergebnisse werden generell bei einer statistischen Schwelle von 0,05 (FWE, korrigiert) berichtet. Bei anatomischer Hypothese werden auch Ergebnisse, die einer statistischen Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) genügen, angegeben.

### 3.4.5 Terminologie

Wie in Abschnitt 1.2.2.1 schon erwähnt, lässt sich mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie nicht zwischen inhibitorischer und exzitatorischer neuronaler Aktivität differenzieren. Der Einfachheit halber wird in der vorliegenden Arbeit der in der fMRT gebräuchliche Begriff der „Aktivierung“ bzw. „Aktivität“ verwendet. Dieser Begriff ist im statistischen Sinne zu verstehen, und zwar dahingehend, dass ein signifikanter Anstieg des Bildgebungssignales in Relation zu einer Vergleichsbedingung detektiert werden konnte. Analog dazu wird der Begriff der Deaktivierung in dem Sinn verwendet, dass eine signifikante Signaluminderung erfasst werden konnte.

### 3.4.6 Tabellen und Grafiken

Grafiken von fMRT-Aktivierungen im Ergebnisteil sind, sofern sie bei einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) dargestellt sind, mit Clusternummern versehen. Diese korrespondieren mit den im Anhang aufgelisteten Tabellen. Innerhalb der Tabellen wurden nur Cluster nummeriert, die mindestens 5 Voxel groß sind. Die Benennung „außerhalb“ innerhalb der Tabellen bedeutet, dass die gefundene Koordinate nicht durch AAL bezeichnet wurde, da sie keinem anatomischen Label zugeordnet werden konnte.

Koordinaten im Text und in den Tabellen sind im MNI-Koordinatenraum in Millimeter angegeben.

Signalintensitätsänderungen in einzelnen Koordinaten wurden mit Hilfe der Toolbox MarsBar (Brett et al., 2002b) und eigenen MATLAB-Skripten berechnet. Die Auswertung der Signalintensitätsänderungs-Daten erfolgte mit der Statistiksoftware R (R Development Core Team, 2007). Im Vergleich zwischen den Signalintensitäten aus den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ wurden zweiseitige gepaarte t-Tests durchgeführt (Grafik 4.22). Als signifikant wurde  $p < 0,05$  erachtet.

# Kapitel 4

## Ergebnisse

### 4.1 Versuch: „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“

#### 4.1.1 Probandenbefragung

In der nach dem Versuch durchgeführten Probandenbefragung, wurde die Intensität des Reizes auf einer Skala von „gar nicht“ (1) bis „sehr stark“ (5) im Mittel mit 4,15 ( $\pm 0,46$ ) bewertet. Da es sich um einen moderaten Schmerzstimulus handelte wurde die Frage im Hinblick auf ein „Kribbeln“ gestellt. Die Probanden bewerteten auf gleicher Skala ein blockweises Schwanken der Reize im Mittel mit 2,62 ( $\pm 1,14$ ) und eine Intensitätsabnahme der Reize innerhalb eines Blockes mit 2,69 ( $\pm 1,35$ ).

#### 4.1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

##### 4.1.2.1 Aktivierung durch CO<sub>2</sub>-Stimulation

Die Auswertung der funktionellen Daten ergab bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) in beiden Hemisphären Aktivierungscluster, die Teile der Insula umfassten (1,2) (siehe auch Abbildung 4.1). Linkshemisphärisch erstreckte sich der Insula-Cluster bis in den Gyrus frontalis inferior pars triangularis und pars orbitalis, sowie in den Gyrus frontalis medius. Rechtshemisphärisch verlief der Insula-Cluster bis in die Gyri frontalis inferior (pars opercularis, pars orbitalis und pars triangularis). In beiden Hemisphären reichte die Aktivität somit bis in den orbitofrontalen Kortex (OFC).

Parietale Aktivität war bihemisphärisch in den Gyri supramarginales und parietalis inferior zu finden (3, 11, 7, 6). Aktivierung fand sich sowohl links- als auch rechts-

hemisphärisch im Cerebellum (4, 8, 14). Linkshemisphärisch war der supplementär-motorische Kortex (9) aktiviert. Aktivierungen konnten sowohl im linken (12) als auch im rechten (13) Thalamus festgestellt werden<sup>1</sup>. Rechtshemisphärisch fand sich ein 7 Voxel großer Cluster im Putamen (15).

Weiter waren bihemisphärisch der Gyrus frontalis superior (5) und der linke Gyrus temporalis medius (10) aktiviert.

Eine detaillierte Auflistung der lokalen Maxima der einzelnen Cluster bei einer statistischen Schwelle von 0,05 (FWE korrigiert) und deren prozentuale Verteilung auf anatomische Areale findet sich in Tabelle A.1 in Anhang A.

Bei Abschwächung der statistischen Schwelle ( $p < 0,001$ , unkorrigiert, vergleiche Abbildung 4.2) erstreckten sich bilateral große Aktivitätscluster bis in die SII-Region, die auch den temporalen Sulcus erreichen. Bei selber Schwelle konnte auch Aktivität im ACC beider Hemisphären identifiziert werden. Des Weiteren konnte im Hirnstamm eine Aktivierung auf Höhe des Ncl. sensorius principalis n. trigemini festgestellt werden.

Deaktivierungen konnten bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) nicht festgestellt werden. Bei einer Schwelle von  $p < 0,001$  zeigte sich eine bilaterale Deaktivierung im Hippocampus (vergleiche Grafik 4.1 Teil b).

## 4.2 Versuch: „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“

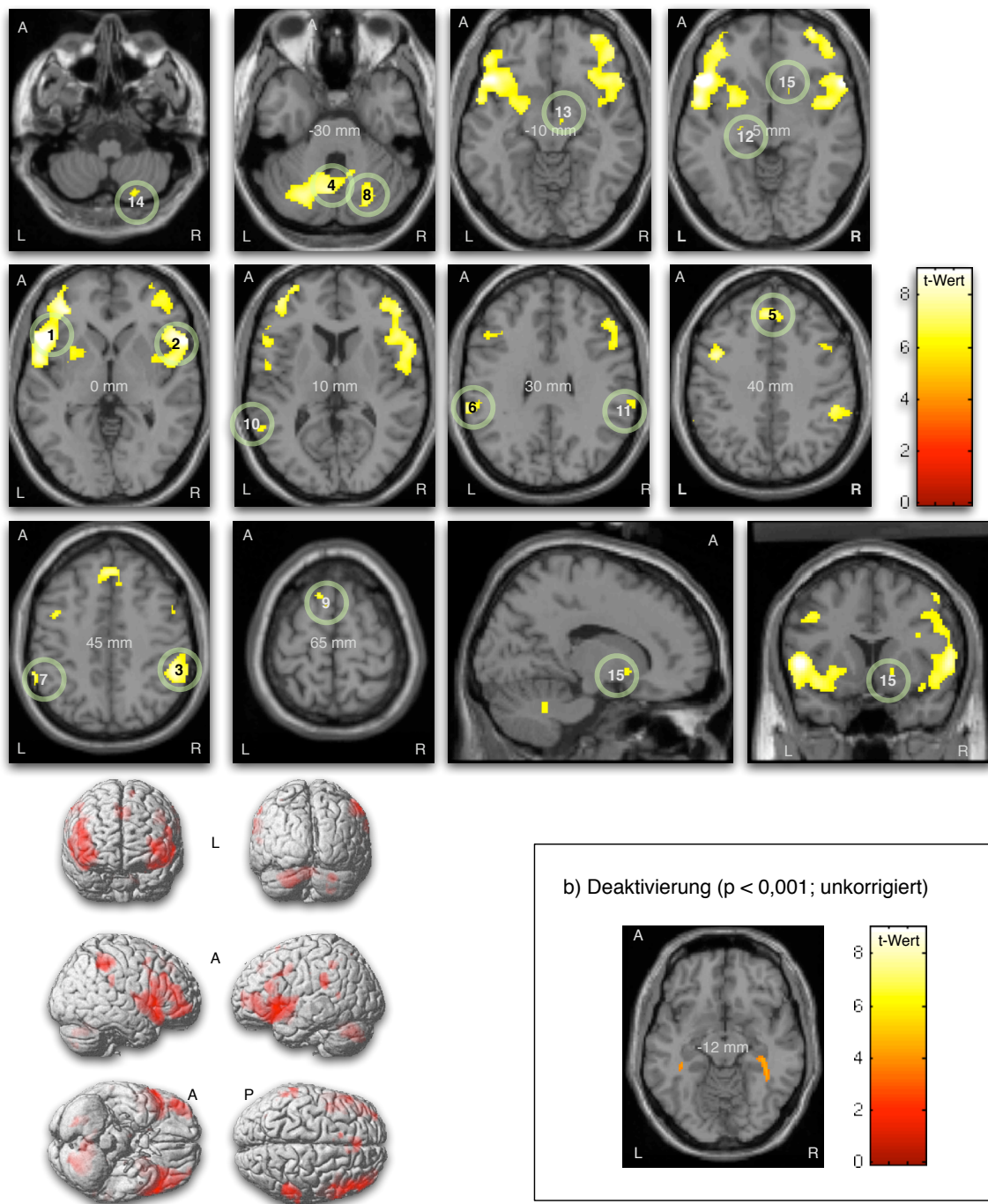
### 4.2.1 Probandenbefragung

In der nach den Versuchsdurchläufen durchgeführten Probandenbefragung gaben die Probanden ihre Stimmungslage, die sie während der Reizpräsentation hatten, auf einer Skala von 1 (positiv) bis 9 (negativ) mit 4,41 ( $\pm 1,89$ ) an. Der Erregungszustand bzw. die Aufgeregtheit (1 entsprach ruhig, 9 aufgeregt) wurde mit 6,3 ( $\pm 2,3$ ) angegeben. Die Bewertung, wie angenehm ein Reiz war, erfolgte für die den Probanden mitgeteilten Intensitätsstufen „schwach“, „mittelstark“ und „stark“ getrennt. Dabei war 1 „angenehm“ und 9 „unangenehm“. Im Mittel gaben die Probanden für den schwachen Reiz eine Bewertung von 2,87 ( $\pm 1,29$ ), für den mittelstarken Reiz eine Bewertung von 5,17 ( $\pm 1,36$ ) und für den starken Reiz eine Bewertung von 8,09 ( $\pm 1,09$ ) ab. Auf einer Skala von „gar nicht“ (1) bis „sehr stark“ (5) bewerteten die Probanden das Schwanken der Reizintensität innerhalb eines Blockes im Mittel mit 2,63 ( $\pm 1,18$ ).

---

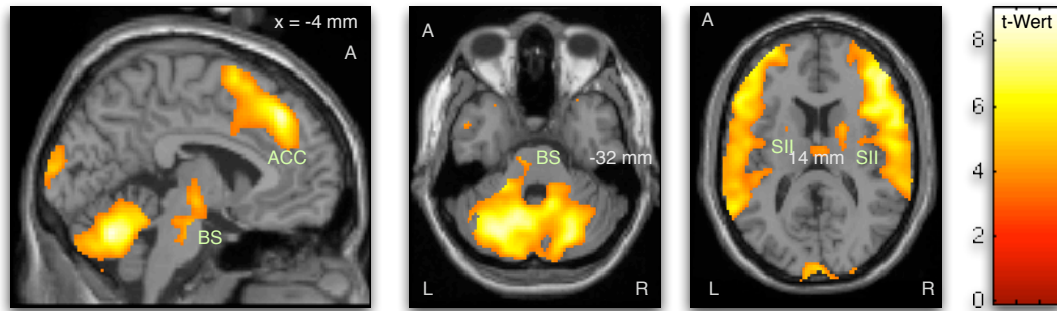
<sup>1</sup>Hier ist zu bemerken, dass die lokalen Maxima wenige Millimeter neben dem durch AAL definierten Areal lagen.

a) Aktivierungen ( $p < 0,05$ ; FWE korrigiert)



**Abbildung 4.1:** a) Aktivierungen der Random Effects Analyse des Versuches „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“  $p < 0,05$  (FWE korrigiert). Aktivität fand sich in der Insula (1,2) bis in den OFC hineinreichend, parietal (3, 11, 7, 6), im Cerebellum (4,8,14), im supplementär-motorischen Kortex (9), im Thalamus (12,13), im Gyrus frontalis superior (5) und im Gyrus temporalis medius (10). Vergleiche auch Abschnitt 4.1.2 und Tabelle A.1 in Anhang A. Grafik b) zeigt bilaterale Deaktivierungen im Hippocampus ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).





**Abbildung 4.2:** Aktivierungen der Random Effects Analyse des Versuches „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“  $p < 0,001$  (unkorrigiert). Dargestellt sind Aktivierungen in der SII-Region (SII), im anterioren Cingulum (ACC) und im Hirnstamm (BS) auf Höhe des Ncl. sensorius principalis n. trigemini.

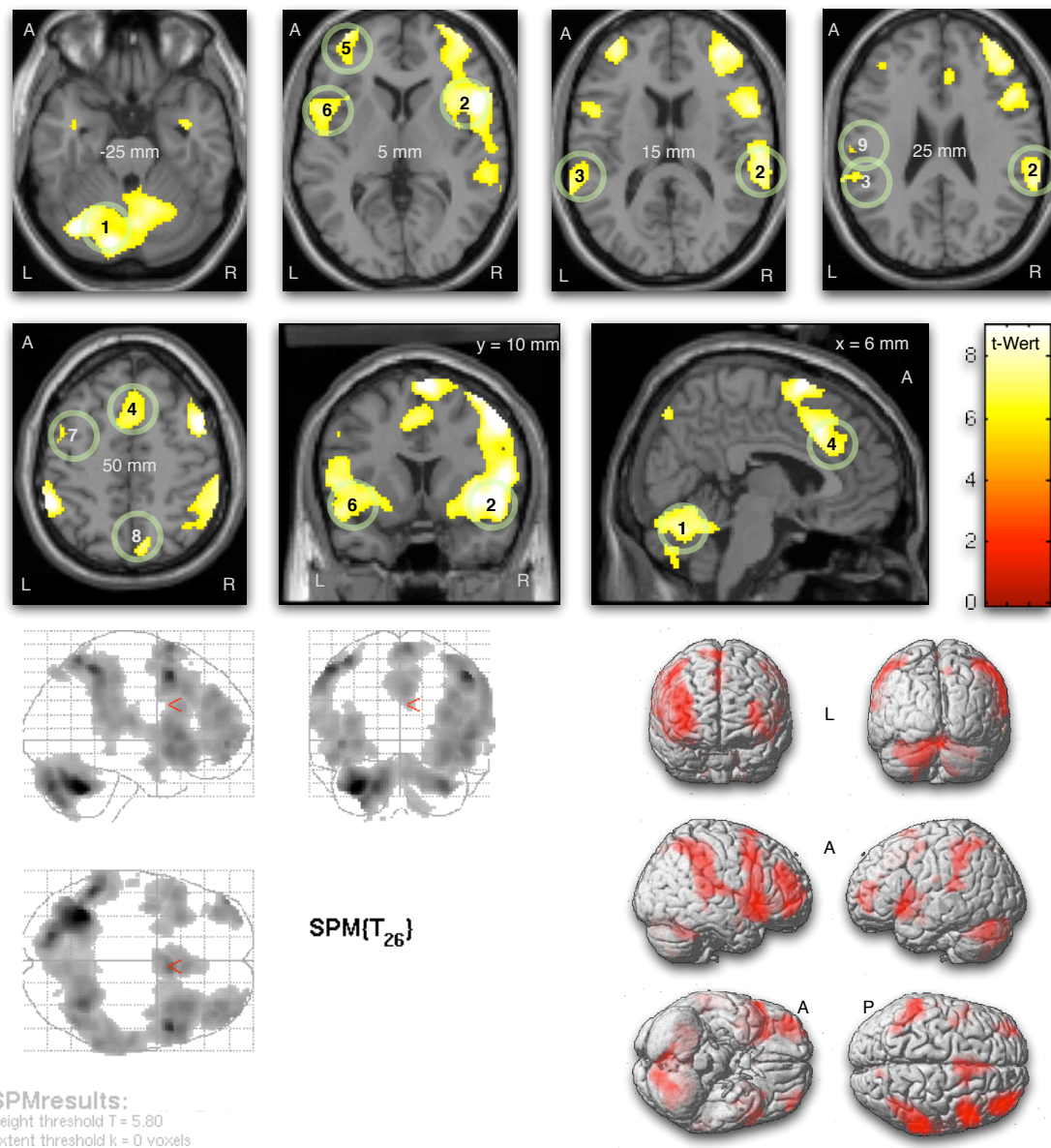
## 4.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

### 4.2.2.1 Aktivität durch CO<sub>2</sub>-Stimulation

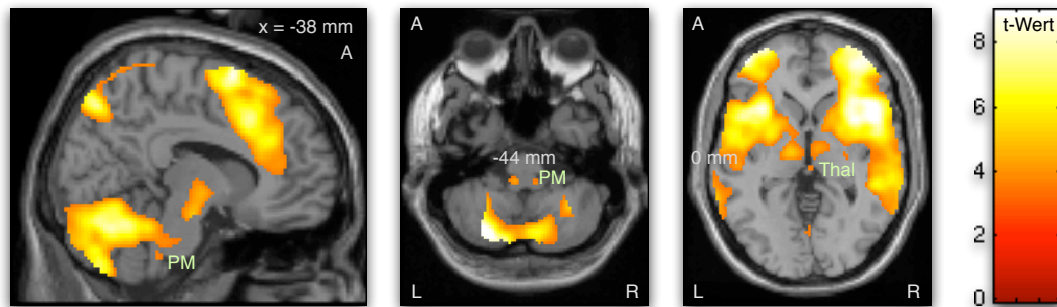
Bei einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) konnte sowohl in der linken (6) als auch in der rechten Insula (2) Aktivität festgestellt werden (vergleiche Abbildung 4.3). Der linkshemisphärische Insula-Cluster erstreckte sich in den Gyrus frontalis inferior und auch in anteriore Bereiche der SII-Region. Der rechtshemisphärische Insula-Cluster erstreckte sich über die SII-Region bis in die Gyri parietalis inferior und supramarginalis. Eine linkshemisphärische Aktivität im postzentralen Anteil der SII-Region konnte ebenfalls festgestellt werden (9). Linkshemisphärisch war parietale Aktivität in den Gyri parietalis inferior und supramarginalis (3) nachweisbar. In einem weiteren Cluster waren signifikante Voxel im linken Gyrus praecentralis (7). Ein Aktivitätscluster umfasste sowohl links- als auch rechtshemisphärisch den supplementär-motorischen Kortex und verlief weiter bis in mittlere und anteriore Anteile des Gyrus cinguli (4). Aktivität fand sich auch im linken und rechten Cerebellum (1).

Der rechte Gyrus parietalis superior mit dem Precuneus war ebenfalls aktiviert (8). Außerdem waren die linken Gyri frontalis medius und superior mit geringeren Anteilen des Gyrus frontalis inferior aktiviert (5). Eine detaillierte Auflistung findet sich in Tabelle A.2 in Anhang A.

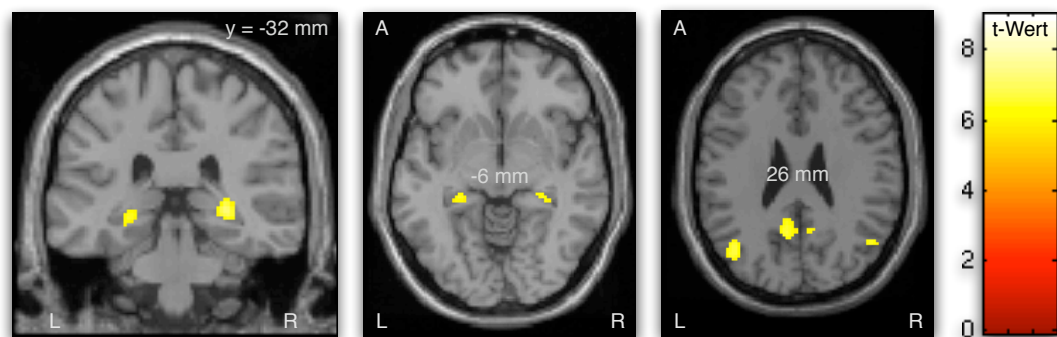
Bei abgeschwächter statistischer Schwelle ( $p < 0,001$ ) konnte kein lokales Maximum im kontralateralen Gyrus postcentralis festgestellt werden. Im ponto-medullären Übergang wie auch in den Thalami war bei dieser Schwelle bilaterale Aktivität zu erkennen (vergleiche Abbildung 4.4).



**Abbildung 4.3:** Aktivierungen der Random-Effects-Analyse des CO<sub>2</sub>-Stimulus im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“  $p < 0,05$  (FWE korrigiert). Die Grafik zeigt Aktivierungen in den Insulae (6,2), in den SII-Regionen (2,9), in den linken und rechten Gyri parietalis inferior und supramarginalis (3,2), im linken Gyrus praecentralis (7), im supplementär-motorischen Kortex mit Anteilen am ACC (4), im Cerebellum (1), im rechten Gyrus parietalis superior mit Precuneus (8) und im linken Gyrus frontalis medius (vergleiche Abschnitt 4.2.2.1 und Tabelle A.2 in Anhang A).



**Abbildung 4.4:** Aktivierungen der Random-Effects-Analyse des CO<sub>2</sub>-Stimulus im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“  $p < 0,001$  (unkorrigiert). Die Grafik zeigt bilaterale Aktivierungen in den Thalami (Thal) und dem ponto-medullären Übergang (PM).



**Abbildung 4.5:** Deaktivierungen der Random-Effects-Analyse des CO<sub>2</sub>-Stimulus im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“  $p < 0,05$  (korrigiert). Die Grafik zeigt bilaterale Deaktivierungen im Gyrus angularis, Hippocampus und Precuneus.

Deaktivierungen fanden sich bei einer Schwelle von 0,05 (FWE korrigiert) bihemisphärisch im Precuneus, im Gyrus angularis und im Hippocampus (vergleiche Grafik 4.5).

#### 4.2.2.2 Durch CO<sub>2</sub>-Intensität modulierte Aktivität

Bei einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) fanden sich links- und rechts-hemisphärisch im Cerebellum (1, 2, 3) Voxel, die mit der CO<sub>2</sub>-Intensität positiv linear korreliert waren. Außerdem fand sich ein einzelnes signifikantes Voxel in der rechten Insula (vergleiche Abbildung 4.6 sowie Tabelle A.3 in Anhang A).

Bei Abschwächung der statistischen Schwelle ( $p < 0,001$ , unkorrigiert), ergaben sich weitere Areale, die positiv linear parametrisch moduliert mit der CO<sub>2</sub>-Stimulusin-

tensität waren. Dabei handelte es sich um den ACC mit einem lokalen Maximum in der linken Hemisphäre, den Gyrus cinguli medius mit einem lokalen Maximum in der linken und kleineren Anteilen in der rechten Hemisphäre, und den supplementär-motorische Kortex in beiden Hemisphären. Außerdem waren bilateral die anterioren Anteile der Insula positiv linear parametrisch moduliert. Im ponto-medullären Übergang beidseits sowie im Bereich des periäquäduktalen Grau rechtsseitig fanden sich ebenfalls signifikante Voxel.

Eine negative lineare Korrelation mit der empfundenen CO<sub>2</sub>-Intensität ergab sich bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bihemisphärisch im Gyrus angularis, im Precuneus, in den rechten Gyri frontalis inferior und frontalis superior, sowie in den linken Gyri frontalis medius und temporalis medius. Bei Abschwächung der statistischen Schwelle konnten weitere signifikante Voxel in einem medial gelegenen Anteil des rechten SII-Areals gefunden werden (vergleiche Tabelle A.4 in Anhang A).

## 4.3 Versuch: „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“

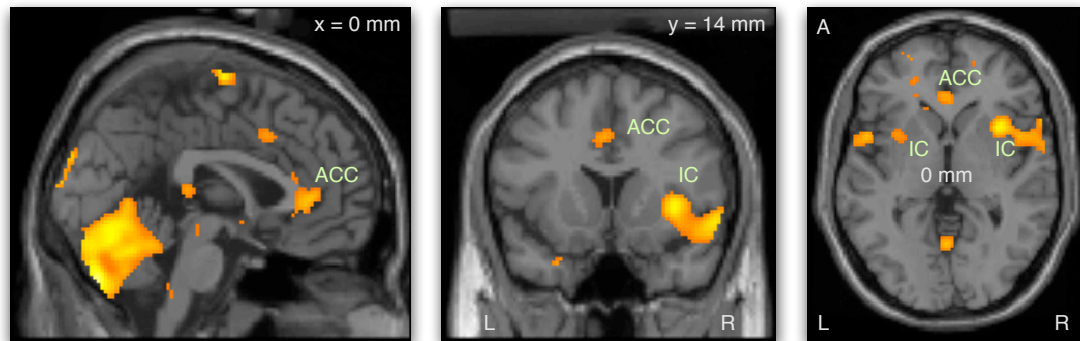
### 4.3.1 Probandenbefragung

Auf einer visuellen Analogskala von 0 (negativ) bis 100 (positiv) bewerteten die Probanden ihre Stimmung während der Stimuluspräsentation mit 53,73 ( $\pm 28,09$ ). Auf der Skala von 0 (ruhig) bis 100 (aufgeregt) bewerteten sie sich mit einem Wert von 28,55 ( $\pm 28,44$ ). Demzufolge waren die Probanden in einer neutralen Stimmung und eher ruhig. Im Schnitt wurde der CO<sub>2</sub>-Reiz mit 28,97 ( $\pm 18,26$ ) eher als unangenehm (0) wahrgenommen. Die Schmerzhaftigkeit (100  $\hat{=}$  schmerzhaft) wurde auf der linken mit 57,13 ( $\pm 25,44$ ) und auf der rechten Seite mit 53,26 ( $\pm 26,56$ ) angegeben. Auf beiden Seiten wurde der Reiz also eher als mäßig schmerzhaft empfunden. Befragt nach einer Abnahme der Reizintensität während des fMRT-Laufes (0  $\hat{=}$  sehr schwach) wurde dies für die linke Seite mit 42,29 ( $\pm 28,85$ ) und für die rechte Seite mit 42,43 ( $\pm 26,62$ ) angegeben, was auf eine spürbare Abnahme der Reizintensität schließen lässt.

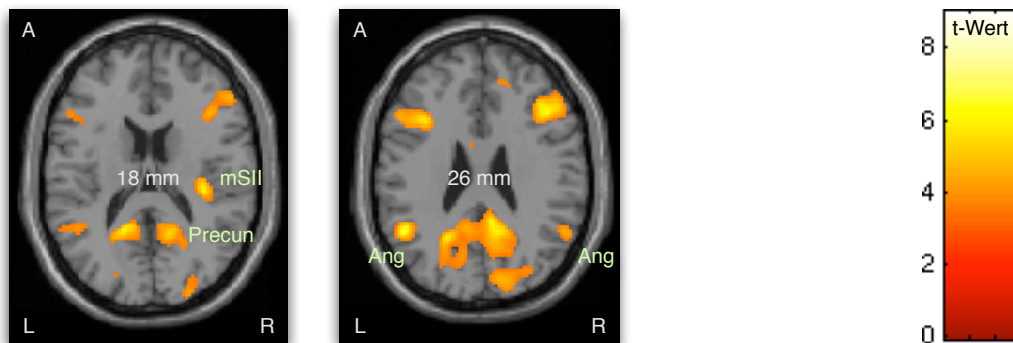
### 4.3.2 Aktivität durch linksseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation

Bei einer Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) konnte Aktivität sowohl in der linken (1), als auch in der rechten Insula (2) festgestellt werden, wobei sich der Cluster in beiden Hemisphären bis in den orbitalen Anteil des Gyrus frontalis inferior

a) positive Korrelation Intensität ~ Aktivität ( $p < 0,001$ , unkorrigiert)



b) negative Korrelation Intensität ~ Aktivität ( $p < 0,001$ , unkorrigiert)



**Abbildung 4.6:** a) durch Stimulusintensität positiv linear modulierte Voxel der Random Effects Analyse des Versuches „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Die Grafik zeigt signifikante Voxel bilateral im Cerebellum, dem ACC und der Insula. b) durch Stimulusintensität negativ linear modulierte Voxel der Random Effects Analyse des Versuches „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).

ausdehnte (vergleiche Grafik 4.7). Der Gyrus parietalis inferior war mit Anteilen des Gyrus postcentralis linkshemisphärisch aktiviert (4,7). Außerdem fand sich im rechten Gyrus parietalis inferior (9,10) Aktivität. Der supplementär-motorische Kortex (6) war in beiden Hemisphären aktiviert. Aktivität im Cerebellum (5,8) fand sich linkshemisphärisch.

Im Gyrus frontalis medius war in der rechten Hemisphäre ein Cluster signifikanter Voxel zu finden (3). Ein kleinerer Cluster fand sich im rechten Precuneus (11).

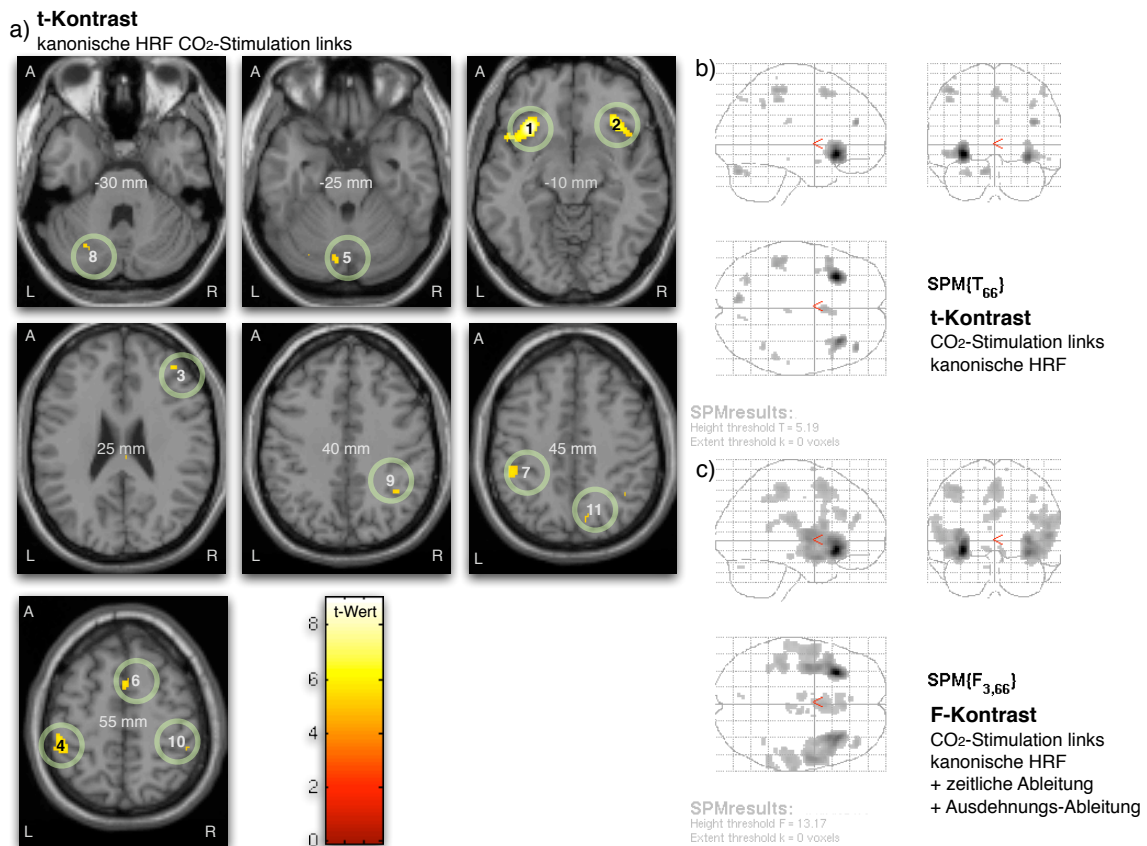
Bei einer Abschwächung der Signifikanzschwelle auf  $p < 0,001$  (unkorrigiert) ließ sich sowohl im mittleren (1, Koordinate: [x;y;z] = [10;22;32]) als auch im anterioren Anteil (2, Koordinate: [x;y;z] = [2;32;28]) des Gyrus cinguli Aktivität feststellen (vergleiche Grafik 4.8). Bilateral war die SII-Region aktiviert (7, 8), wobei sich lokale Maxima im kaudalen Anteil des Gyrus postcentralis der jeweiligen Hemisphäre befanden. Bilaterale Aktivität fand sich auch in der Insula (5, 6). Im rechten (3) wie auch im linken Thalamus (4) waren ebenfalls signifikante Voxel zu finden. In der linken und in der rechten Hemisphäre fanden sich auch im Nucleus caudatus lokale Maxima. Bei dieser statistischen Schwelle fanden sich außerdem lokale Maxima im linken und rechten Hippocampus sowie in der linken und rechten Amygdala.

Unter Hinzunahme der zeitlichen Ableitung und der Ausdehnungs-Ableitung konnte ein F-Kontrast gebildet werden, um auf mögliche Aktivität mit einer veränderten HRF zu testen. Insgesamt ergab sich, wie aus Abbildung 4.7 c) ersichtlich ist, ein Aktivierungsmuster, das dem des über die kanonische HRF gebildeten T-Kontrastes ähnlich ist. Eine detaillierte Auflistung der durch den F-Kontrast gefundenen Areale mit einer Benennung durch AAL findet sich in Tabelle A.6 im Anhang A.

Deaktivierungen unter Verwendung der kanonischen HRF konnten bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) im linken Precuneus mit Anteilen des posterioren Gyrus cinguli festgestellt werden. Außerdem waren signifikante Voxel in den linken Gyri frontalis superior und medius zu finden. Bihemisphärisch war eine Deaktivierung im Gyrus angularis mit Anteilen des Gyrus occipitalis medius nachweisbar. Vergleiche dazu Abbildung 4.9 a).

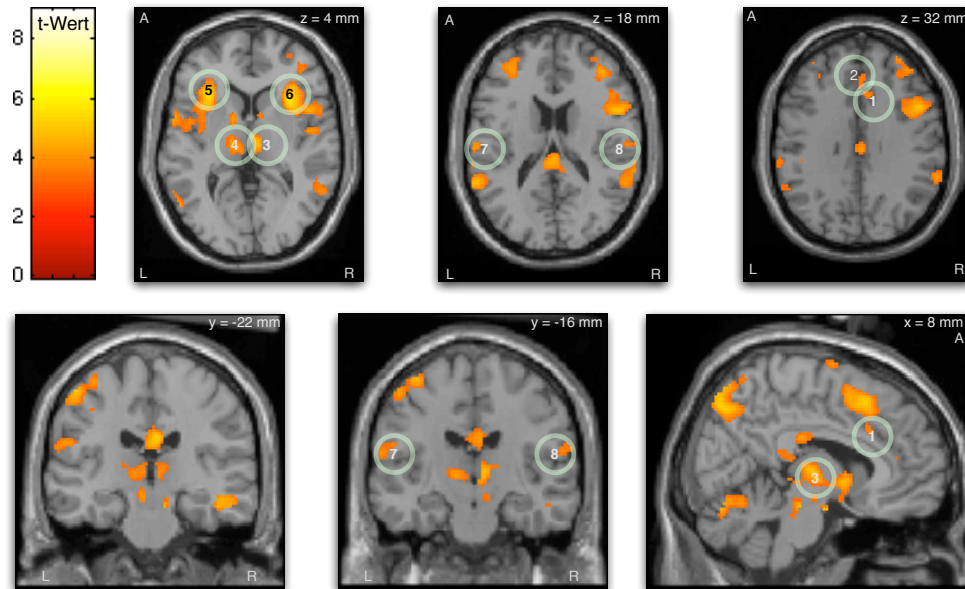
### 4.3.3 Aktivität durch rechtsseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation

Bei einer Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) zeigte sich ein Aktivitätscluster in der linken Insula (1), der zu Teilen in den Gyrus frontalis inferior pars orbitalis reichte. Auch die rechte Insula (2) war aktiviert, ebenfalls mit einer Ausdehnung in den Gyrus frontalis inferior pars orbitalis. Bihemisphärisch war der

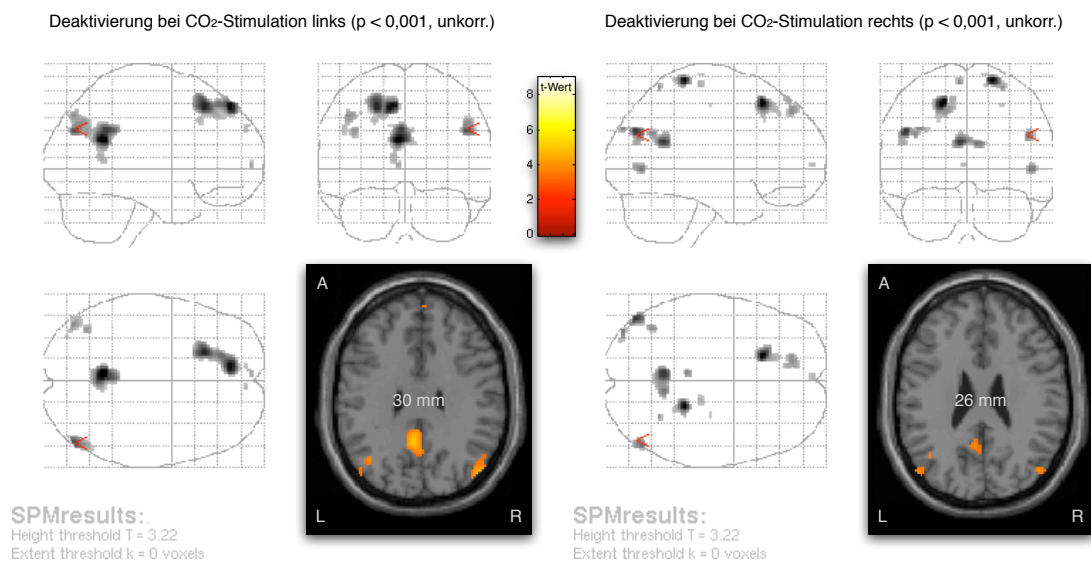


**Abbildung 4.7:** Grafik a) zeigt Aktivierungen durch linksseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation (kanonische HRF) im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert). Dargestellt sind Cluster in der linken und rechten Insula (1, 2), dem linken und rechten Gyrus parietalis inferior (4, 7, 9, 10), dem supplementär-motorischen Kortex (6), dem Cerebellum (5, 8), dem rechten Gyrus frontalis medius (3) und dem rechten Precuneus (11). Grafik b) zeigt eine Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) des t-Kontrastes über die kanonische HRF, Grafik c) zeigt eine MIP über den F-Kontrast über die kanonische HRF und die zeitliche Ableitung und die Ausdehnungs-Ableitung. Die Clusternummern sind in Tabelle A.5 im Anhang A detailliert bezeichnet.





**Abbildung 4.8:** Aktivierungen im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ durch linksseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation (kanonische HRF,  $p < 0,001$ , unkorrigiert). Schmerzbezogene Aktivierungen sind im anterioren Cingulum (1), der Insula (5, 6), der SII-Region (7, 8), im rechten und im linken Thalamus (3, 4) nachweisbar.



**Abbildung 4.9:** Deaktivierungen im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ durch links- bzw. rechtsseitiger CO<sub>2</sub>-Stimulation (kanonische HRF,  $p < 0,001$ , unkorrigiert). Deaktivierungen finden sich sowohl bei links- als auch rechtsseitiger CO<sub>2</sub>-Stimulation im linken Precuneus, im linken posterioren Gyrus cinguli, in den linken Gyri frontalis superior und frontalis medius, sowie bihemisphärisch im Gyrus angularis und dem Gyrus occipitalis medius.



supplementär-motorische Kortex (3) aktiviert mit Ausdehnung in den Gyrus frontalis inferior. In der linken Hemisphäre reichte ein Cluster vom Gyrus parietalis inferior (4) über den Gyrus postcentralis bis in den Gyrus praecentralis. Weitere Aktivität konnte rechtshemisphärisch in getrennten Clustern in den Gyri parietalis inferior (5), frontalis medius (6) und parietalis superior (7) festgestellt werden. Außerdem konnte linkshemisphärisch ein weiterer Cluster im supplementär-motorischen Kortex gefunden werden (8) (vergleiche Abbildung 4.10). Eine detaillierte Auflistung der Areale mit einer anatomischen Benennung durch AAL findet sich in Anhang A Tabelle A.7.

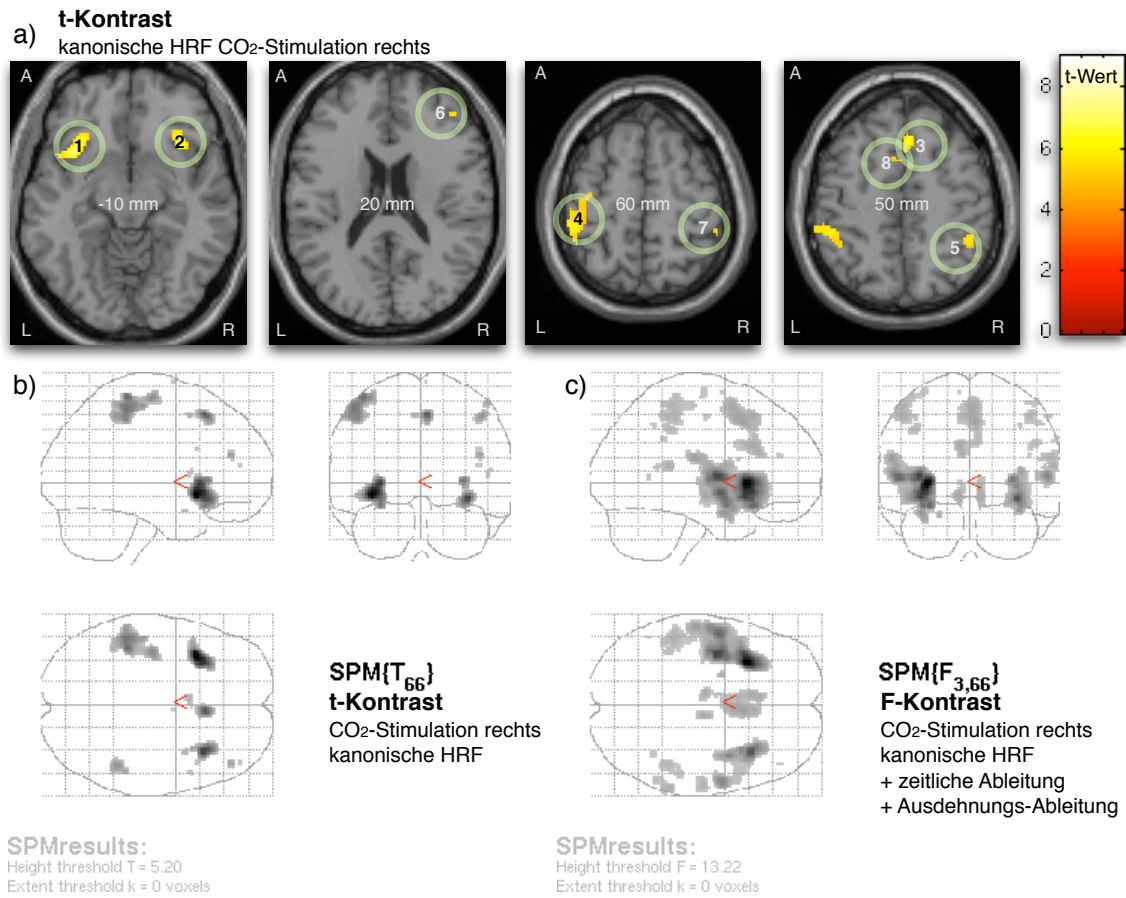
Bei einer Abschwächung der statistischen Schwelle auf  $p < 0,001$  (unkorrigiert, vergleiche Abbildung 4.11) fand sich eine Aktivierung im Gyrus cinguli. Lokale Maxima waren sowohl im mittleren (1, Koordinate:  $[x;y;z] = [4;24;32]$ ) als auch im anterioren Anteil (Koordinate:  $[x;y;z] = [0;26;30]$ ) zu finden. Aktivität fand sich auch links- (3) und rechtshemisphärisch (4) im Thalamus und rechtshemisphärisch in der SII-Region (5). In der zur Stimulation ipsilateralen Hemisphäre findet sich ein weniger ausgeprägter Aktivierungskuster in der SII-Region (6), der jedoch im Vergleich zur Aktivierung bei linksseitiger Stimulation mehr anterior und in kaudaler Richtung lag. Aktivität fand sich außerdem bihemisphärisch im Cerebellum. Bei dieser statistischen Schwelle fanden sich außerdem lokale Maxima im linken und rechten Hippocampus sowie in der linken Amygdala.

Unter Hinzunahme der zeitlichen Ableitung und der Ausdehnungs-Ableitung konnte ein F-Kontrast gebildet werden, um auf mögliche Aktivität mit einer veränderten HRF zu testen. Insgesamt ergab sich, wie aus Abbildung 4.10 c) ersichtlich, ein ähnliches Aktivierungsmuster wie bei dem über die kanonische Antwortfunktion gebildeten T-Kontrast. Eine detaillierte Auflistung der Areale mit einer Benennung durch AAL findet sich in Tabelle A.8 im Anhang A.

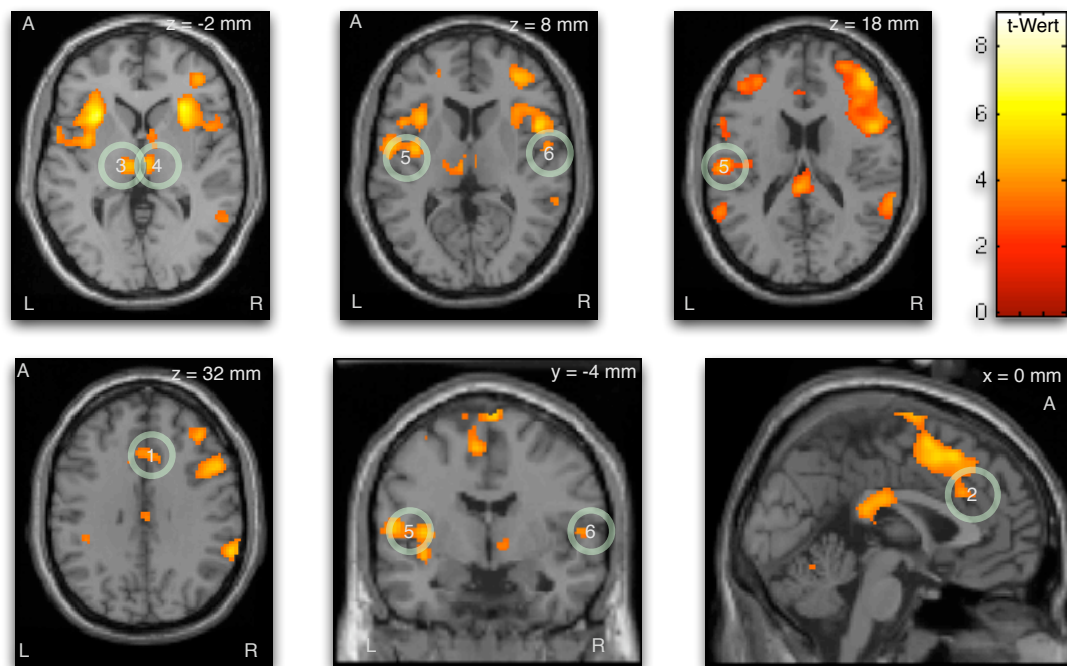
Deaktivierungen konnten unter Verwendung der kanonischen HRF bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) im linken und rechten Precuneus mit Anteilen des linken Gyrus cinguli festgestellt werden. Sowohl links- als auch rechtshemisphärisch war eine Deaktivierung im Gyrus angularis mit Anteilen des Gyrus occipitalis medius nachweisbar. Die linken Gyri frontalis superior und medius waren ebenfalls deaktiviert (vergleiche dazu auch Abbildung 4.9 b).

#### 4.3.4 Aktivität durch Probanden-Antwort

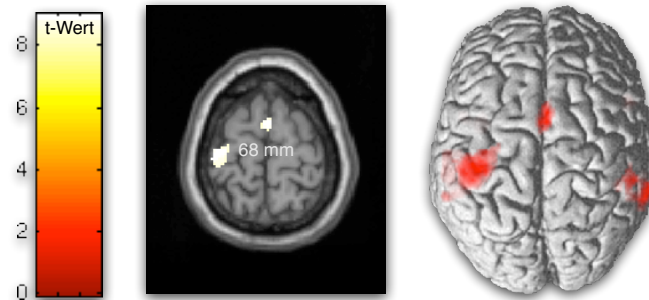
Bei einer Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) konnte eine ausgeprägte Aktivierung im linken Gyrus parietalis inferior festgestellt werden (1, vergleiche Tabelle



**Abbildung 4.10:** Grafiken a) und b) zeigen Aktivierungen durch rechtsseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation (kanonische HRF) im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert). Dargestellt sind Cluster in der linken und rechten Insula (1, 2), dem linken und rechten supplementär-motorischen Kortex (3, 8), dem linken Gyrus postcentralis (4), den rechten Gyri parietalis superior und inferior (5, 7) und dem rechten Gyrus frontalis medius (6). Clusternummern sind in Tabelle A.7 im Anhang A detailliert bezeichnet. Grafik c) zeigt das Aktivierungsmuster unter Hinzunahme der zeitlichen Ableitung und der Ausdehnungsableitung.



**Abbildung 4.11:** Aktivierungen durch rechtsseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation (kanonische HRF) im „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Dargestellt sind Cluster im Gyrus cinguli (1,2), bihemisphärisch im Thalamus (3,4) und bilateral in der SII-Region (5,6) (siehe Abschnitt 4.3.3).



**Abbildung 4.12:** Aktivität durch Probanden-Antwort im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“. Aktivitätscluster im Hand-Areal des Gyrus praecentralis mit Übergang zum Gyrus postcentralis ( $p < 0,000001$ , FWE korrigiert). Eine detaillierte Auflistung der Areale mit einer Benennung durch AAL findet sich in Tabelle A.9 im Anhang A.

A.9 in Anhang A). Der Aktivierungscluster erstreckte sich über prä- und postzentrale Bereiche, in die linke Insula, den Gyrus supramarginalis und auch in den Gyrus cinguli. Rechtshemisphärisch fand sich Aktivität im Gyrus supramarginalis (2), im Cerebellum (3) und im Gyrus frontalis medius (4,6). Linkshemisphärisch war im Gyrus frontalis medius ebenfalls eine Aktivierung nachweisbar (5). Weitere Aktivität war im rechten Precuneus (7), im linken Cerebellum (8) im rechten Hippocampus (9), im rechten Gyrus lingualis (10,11) und im linken Gyrus parietalis superior (12) zu finden.

Bei einer Verschärfung der statistischen Schwelle ( $p < 0,000001$ , FWE korrigiert) wird ein lokales Aktivitätsmaximum im Gyrus praecentralis deutlich (siehe Abbildung 4.12).

#### 4.3.5 Vergleich Stimulation links versus Stimulation rechts

Der zum Vergleich der Stimulationsseiten gebildete F-Kontrast testet auf Unterschiede der BOLD-Antwort zwischen beiden Stimulationsbedingungen unabhängig vom Vorzeichen des Unterschieds. Bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) konnte kein Unterschied festgestellt werden. Bei Abschwächung der statistischen Schwelle auf  $p < 0,001$  (unkorrigiert) konnten signifikante Voxel gefunden werden (vergleiche Abbildung 4.13 a).

Die Bildung des Kontrastes „Stimulation links  $>$  Stimulation rechts“ testet auf Voxel, die stärker in der Bedingung „Stimulation links“ aktiviert sind. Bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) konnten keine aktiven Voxel gefunden werden. Bei Abschwächung der Schwelle waren signifikante Voxel im SII-Areal der rech-

ten Hemisphäre zu finden ( $[x;y;z] = [52;-16;20]$ ). Außerdem war Aktivität im rechten Gyrus occipitalis superior (siehe Abbildung 4.13 b).

Der umgekehrte Kontrast „Stimulation rechts > Stimulation links“, der auf höhere Aktivität bei Stimulation der rechten gegenüber der linken Seite testet, ergab bei einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) ebenfalls keinerlei signifikante Voxel. Auch bei niedrigerer Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) konnten nur zwei aktive Voxel im linken Gyrus praecentralis festgestellt werden (vergleiche Abbildung 4.13 c). Auch bei stark abgeschwächter statistischer Schwelle ( $p < 0,01$ ) konnte bei rechtsseitiger Stimulation im kontralateralen SII-Areal kein Cluster signifikanter Voxel festgestellt werden.

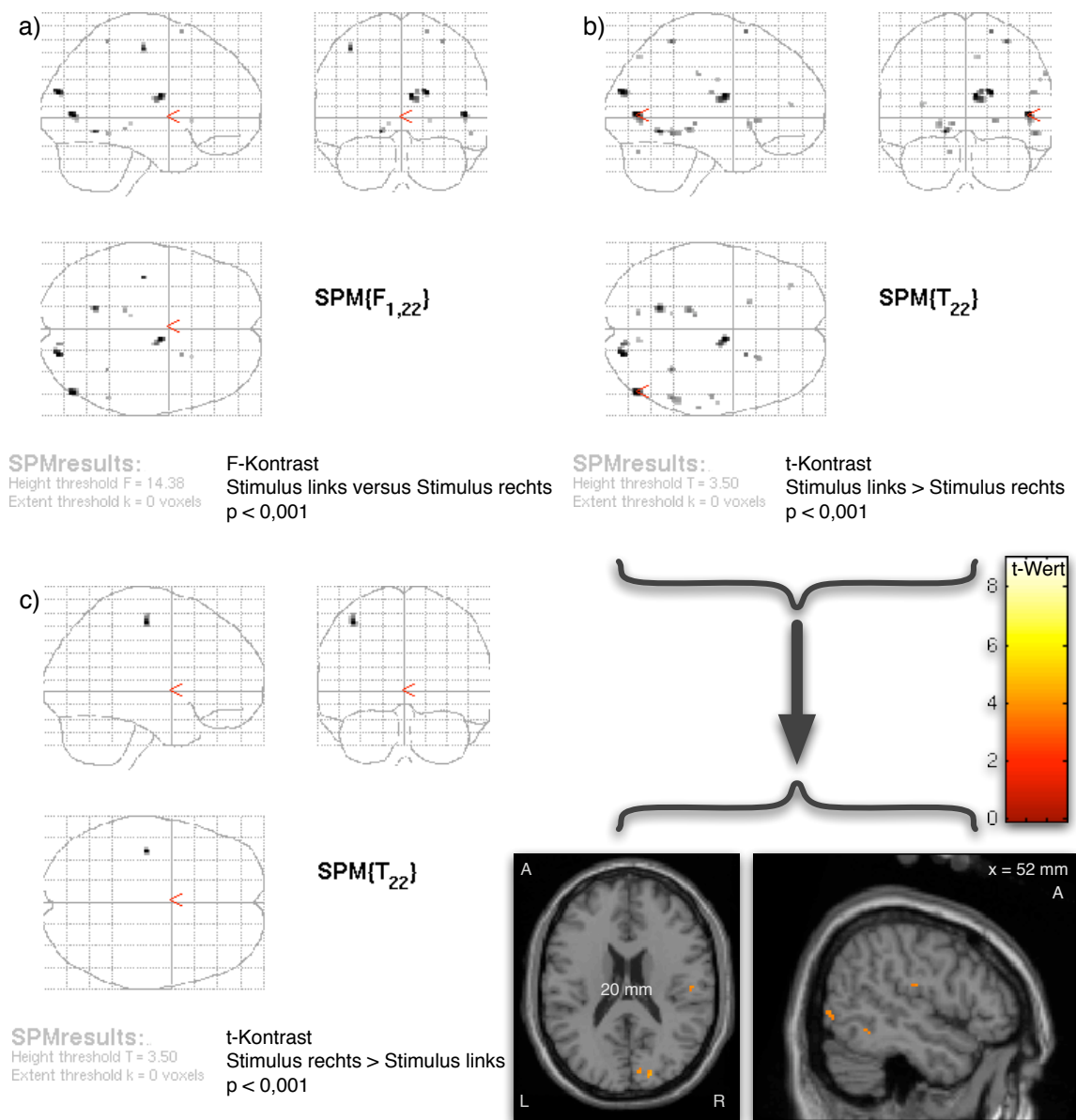
### 4.3.6 Auswertung der Probandenantwort

Von den insgesamt 460 Stimuli über alle Probanden wurden bei Stimulation der linken Seite 441 korrekt, 18 falsch und ein Stimulus überhaupt nicht zugeordnet. Bei Stimulation der rechten Seite waren dies 430 korrekt, 18 falsch, und 12 überhaupt nicht zugeordnete Stimuli. Über den Versuch blieb die Antwortzeit unabhängig von der Stimulationsseite im Schnitt konstant (vergleiche Grafik 4.14 a). Nach Stimulation der linken Seite gaben die Probanden unter Ausschluss der Falschantworten im Durchschnitt 790 ms ( $\pm 688$ ) nach dem akustischen Stimulus, der zur Lateralisierungsantwort aufforderte, eine Antwort. Nach Stimulation der rechten Seite gaben die Probanden im Schnitt 806 ms ( $\pm 607$ ) nach dem akustischen Stimulus eine Lateralisierungsantwort (vergleiche Grafik 4.14 b).

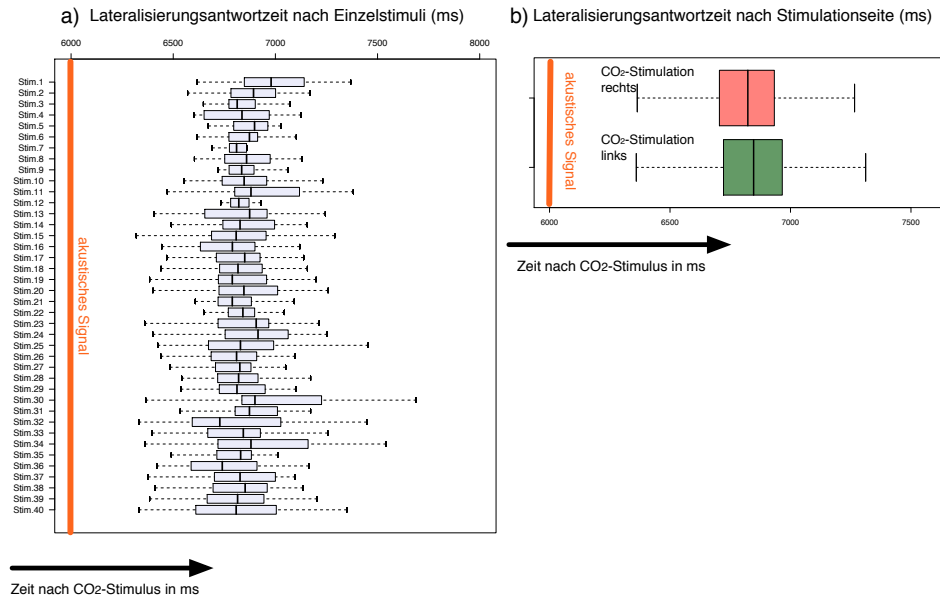
## 4.4 Versuch: „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“

### 4.4.1 Probandenbefragung

Auf einer visuellen Analogskala von 0 („negativ“) bis 100 („positiv“) bewerteten die Probanden ihre Stimmung während der Stimuluspräsentation mit 61,22 ( $\pm 30,27$ ), also als neutral mit positiver Tendenz. Auf der Skala von 0 („ruhig“) bis 100 („aufgeregt“) bewerteten sie sich mit einem Wert von 10,11 ( $\pm 10,24$ ). Sie waren also ruhig. Im Schnitt wurde der CO<sub>2</sub>-Reiz mit 35,22 ( $\pm 24,65$ ) eher als „unangenehm“ (0) wahrgenommen. Die Schmerzhaftigkeit (100  $\hat{=}$  „schmerzhaft“) wurde auf der linken mit 54,33 ( $\pm 31,96$ ) und auf der rechten Seite mit 47,44 ( $\pm 22,66$ ) bewertet. Demzufolge wurde der Schmerz auf beiden Seiten ähnlich als moderat schmerzhaft empfunden. Befragt nach einer Ab-



**Abbildung 4.13:** Vergleich Stimulation links versus Stimulation rechts. Grafik a) zeigt den Vergleich der Stimulationsseiten als Test auf Unterschiede, also in beide Richtungen ( $p < 0,001$  unkorrigiert). Grafik b) zeigt Voxel, die bei Stimulation links ein höheres Aktivierungsniveau haben ( $p < 0,001$  unkorrigiert) und Grafik c) zeigt Voxel die bei Stimulation rechts ein höheres Aktivierungsniveau haben ( $p < 0,001$  unkorrigiert).



**Abbildung 4.14:** Die Grafiken zeigen die mittlere Antwortzeit nach einem CO<sub>2</sub>-Stimulus, wobei der Proband 6 Sekunden nach dem Stimulus durch ein akustisches Signal (rote Linie) zur Antwort aufgefordert wurde. Grafik a) zeigt die Antwortzeit nach CO<sub>2</sub>-Einzelstimuli aufgeschlüsselt. Grafik b) zeigt die Antwortzeit nach Stimulationsseite aufgeschlüsselt.

nahme der Reizintensität während des fMRT-Laufes ( $0 \hat{=}$  „sehr schwach“) wurde dies für die linke Seite mit  $49,33 (\pm 29,03)$  und für die rechte Seite mit  $44,22 (\pm 27,97)$  angegeben, was auf eine spürbare Abnahme schließen lässt. Befragt danach, wann die Bewertung des Reizes subjektiv stattfand ( $0 \hat{=}$  „eher während des Reizes“,  $100 \hat{=}$  „eher nach dem Reiz“), gaben die Probanden im Mittel einen Wert von  $48,67 (\pm 34,51)$  an. Sie drückten also ihrer Empfindung nach eher verzögert auf den Gummiball.

#### 4.4.2 Aktivität durch linksseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation

Bei einer Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) fand sich bilaterale Aktivität in der Insula (vergleiche Abbildung 4.15: 1, 4, 13, 16), wobei ein links-hemisphärischer Cluster bis in den Gyrus frontalis inferior orbitalis reichte (1). In der SII-Region der linken Hemisphäre waren kaudale Anteile des Gyrus postcentralis (9) mit Übergängen in den Gyrus supramarginalis aktiviert. Weitere bilaterale Aktivität in der SII-Region war ebenfalls in kaudalen Anteilen des Gyrus postcentralis mit Übergängen in den Gyrus supramarginalis und das rolandische Operculum der jeweiligen Hemisphäre (10,12) zu finden. Ein Cluster lag im supplementär-motorischen Kortex (2), wobei dieser bis in den Gyrus cinguli medius reichte. Außerdem waren der linke

Gyrus parietalis inferior (8, 14), das rechte Cerebellum (6, 7), der linke Gyrus supra-marginalis (11) aktiviert. Weitere Aktivität fand sich im opercularen Anteil des rechten Gyrus frontalis inferior (3) und im linken Gyrus praecentralis (5).

Bei Abschwächung der statistischen Schwelle  $p < 0,001$  (unkorrigiert) konnte ebenfalls Aktivität im ACC und den Thalami beider Hemisphären festgestellt werden (siehe Abbildung 4.16). Kontralaterale Aktivität im SI-Areal konnte bei einer statistischen Schwelle  $p < 0,01$  (unkorrigiert) festgestellt werden (Koordinate: [x;y;z] = [58;14;44]; siehe Abbildung 4.17 b). Eine mögliche ipsilaterale Aktivität in der SI-Region ließ sich bei gleicher Schwelle nicht vom Cluster motorischer Aktivität trennen und durch ein lokales Maximum identifizieren.

Deaktivierungen fanden sich bei einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) im Gyrus occipitalis medius und im Gyrus angularis der linken Hemisphäre. Bei Abschwächung der statistischen Schwelle ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) konnten weitere Deaktivierungen im linken Precuneus, dem rechten Gyrus occipitalis mit Anteilen am Gyrus angularis, dem linken Gyrus fusiformis mit parahippocampalen Anteilen und dem rechten Hippocampus identifiziert werden. Außerdem waren Cluster mit deaktivierten Voxeln in den Gyri temporalis medius und inferior der linken Hemisphäre und im linken Gyrus frontalis superior.

Der über die kanonische HRF, ihre zeitliche Ableitung und die Ausdehnungs-Ableitung gebildete F-Kontrast, der auch eine Verschiebung und Verzerrung der hämodynamischen Antwort testet, ergab ein ähnliches Aktivitätsmuster wie das, was durch die kanonische HRF erzielt wurde. Im Detail ist dieses Aktivierungsmuster in Tabelle A.11 in Anhang A dokumentiert ist. Grafik 4.15 d) zeigt eine Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) dieser Aktivierungen. Im Vergleich dazu ist in Teil c) der Grafik eine MIP des T-Kontrastes dargestellt.

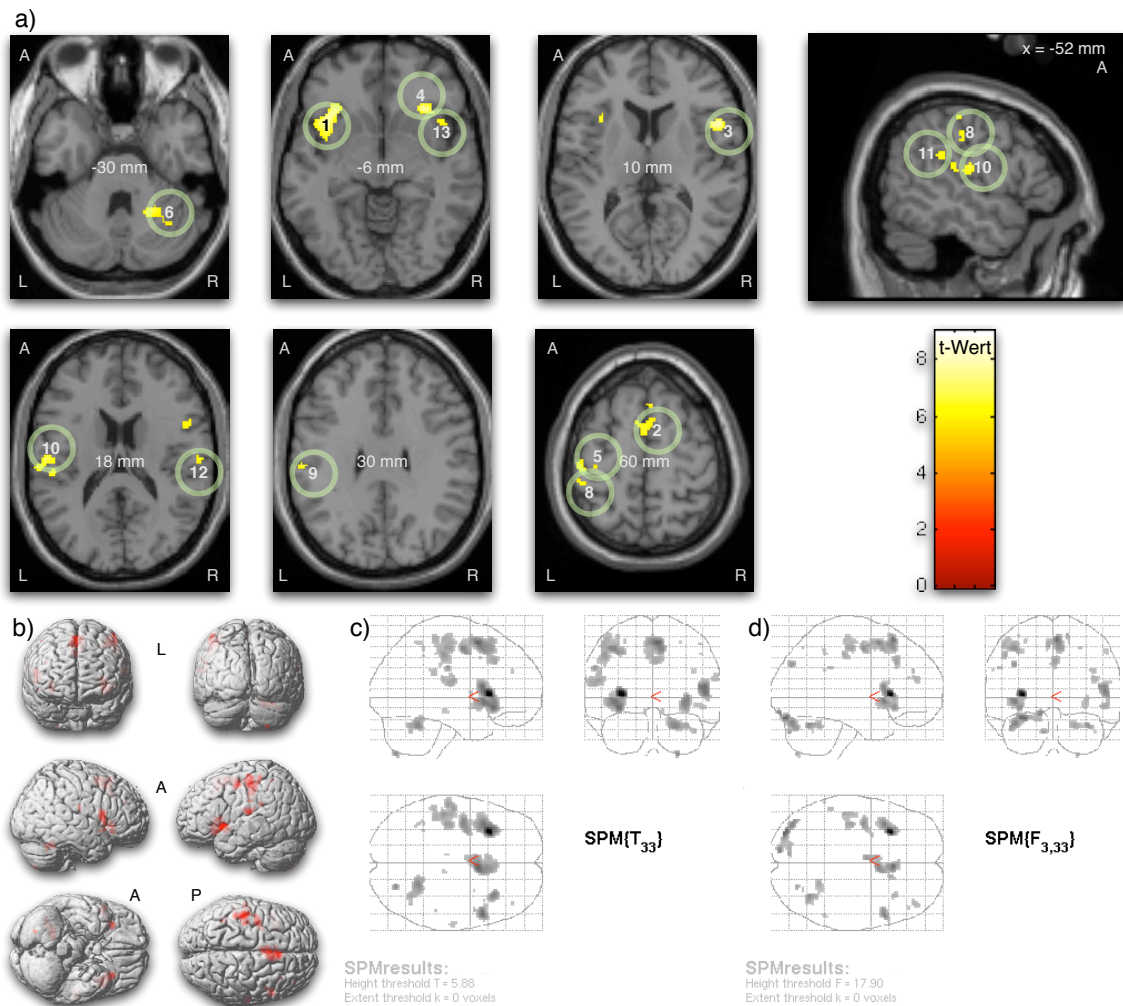
### 4.4.3 Aktivität durch rechtsseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation

Bei einer Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) fand sich Aktivität in der rechten Insula (2). Eine linkshemisphärische Insula Aktivierung war ebenfalls nachweisbar, umfasste aber nur 3 Voxel<sup>2</sup> (13). Linkshemisphärisch war eine Aktivierung im Gyrus postcentralis (6), dem SI-Areal entsprechend, zu finden. Bilateral war der supplementär-motorische Kortex aktiviert (3). Rechtshemisphärisch war Aktivität im Cerebellum zu finden (11).

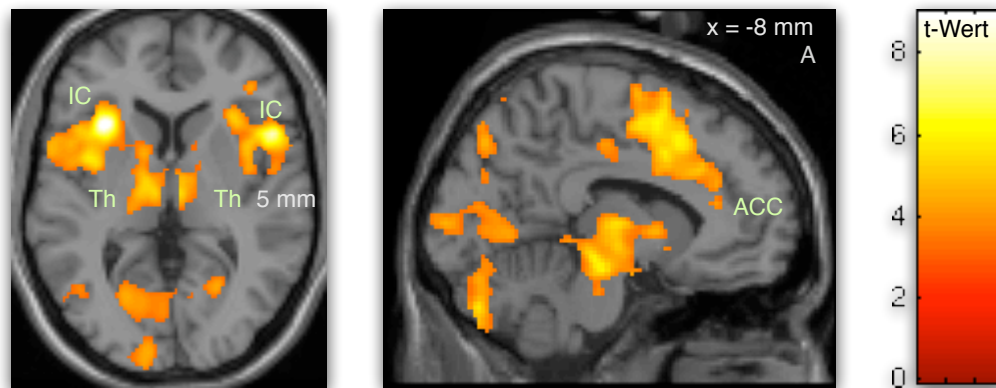
---

<sup>2</sup>Da die Insula zu bekannten Arealen der Schmerzverarbeitung gehört, wird dieser Cluster trotz seiner geringen Größe berichtet und mit einer Clusternummer versehen.

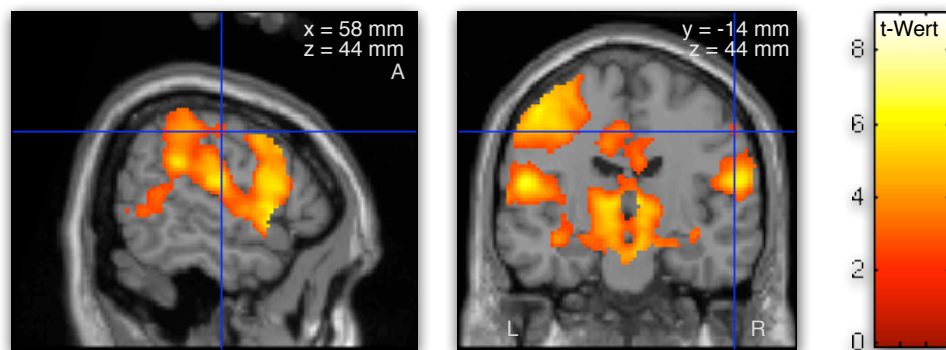




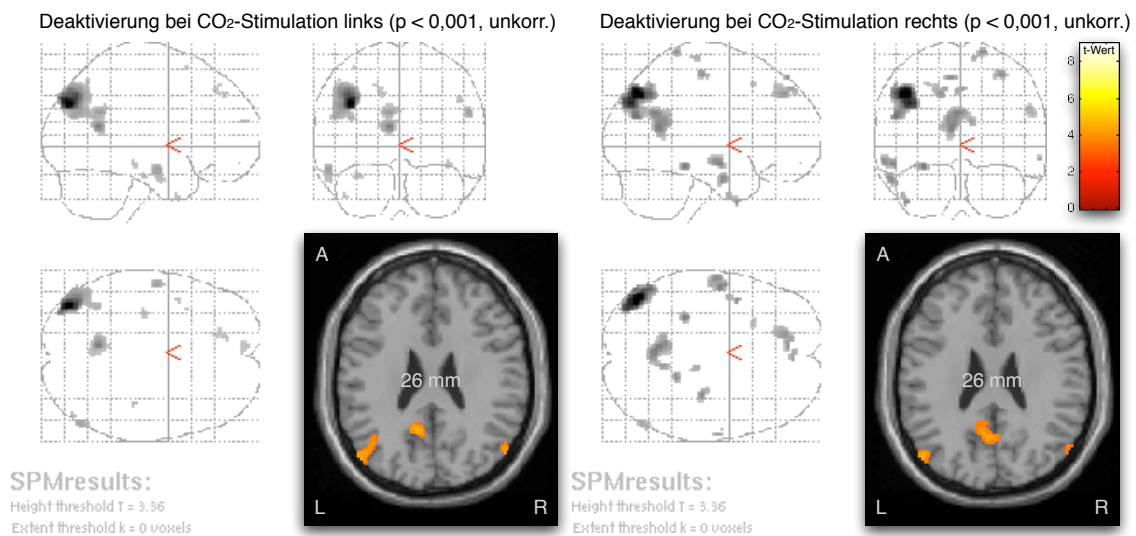
**Abbildung 4.15:** Aktivierungen durch linksseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation bei gleichzeitiger Intensitätsbewertung durch den Probanden im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert). Die Grafiken a), b) und c) zeigen Aktivität in den Insulae (1, 4, 13, 16), der SII-Region in beiden Hemisphären (10, 12), dem supplementär-motorischen Kortex (2), dem linken Gyrus parietalis inferior (8, 14), dem linken Gyrus supramarginalis (11), dem rechten Cerebellum (6) und dem linken Gyrus praecentralis (5). Grafik d) zeigt die Aktivierungen durch den F-Kontrast über die HRF und ihre Ableitungen ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert). Detaillierte Auflistungen der Areale mit einer Benennung durch AAL finden sich in Tabellen A.10 und A.11 im Anhang A.



**Abbildung 4.16:** Aktivität im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ durch linksseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation bei gleichzeitiger Intensitätsbewertung durch den Probanden im anterioren Cingulum (ACC) und in den Thalami (Th) beider Hemisphären ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).



**Abbildung 4.17:** Kontralaterale SI-Aktivierung durch linksseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation ( $p < 0,01$ , unkorrigiert).



**Abbildung 4.18:** Deaktivierungen im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ durch links- bzw. rechtsseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation (kanonische HRF,  $p < 0,001$ , unkorrigiert). Deaktivierungen fanden sich sowohl bei links- als auch bei rechtsseitiger CO<sub>2</sub>-Stimulation im linken Precuneus, im linken und rechten Gyrus occipitalis mit Anteilen am Gyrus angularis, im linken Gyrus fusiformis mit parahippocampalen Anteilen, in den linken Gyri temporalis medius und inferior und im linken Gyrus frontalis superior. Bei linksseitiger Stimulation findet sich auch im rechten Hippocampus eine Deaktivierung.

Eine weitere Aktivierung umfasste Teile des linken Gyrus praecentralis im Bereich des von Yousry et al. (1997) beschriebenen Hand-Areals und des Gyrus postcentralis (8). Außerdem konnte in den rechten (9, 12) und in den linken (4, 5) Gyrus frontalis inferior (pars orbitalis und pars opercularis) Aktivität festgestellt werden (siehe Abbildung 4.19). Außerdem war Aktivität im rechten Gyrus frontalis medius zu finden (1).

Bei Abschwächung der statistischen Schwelle ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) konnte ebenfalls Aktivität im ACC, in der SII-Region, dem Thalamus und der Insula in beiden Hemisphären gefunden werden (siehe Abbildung 4.20).

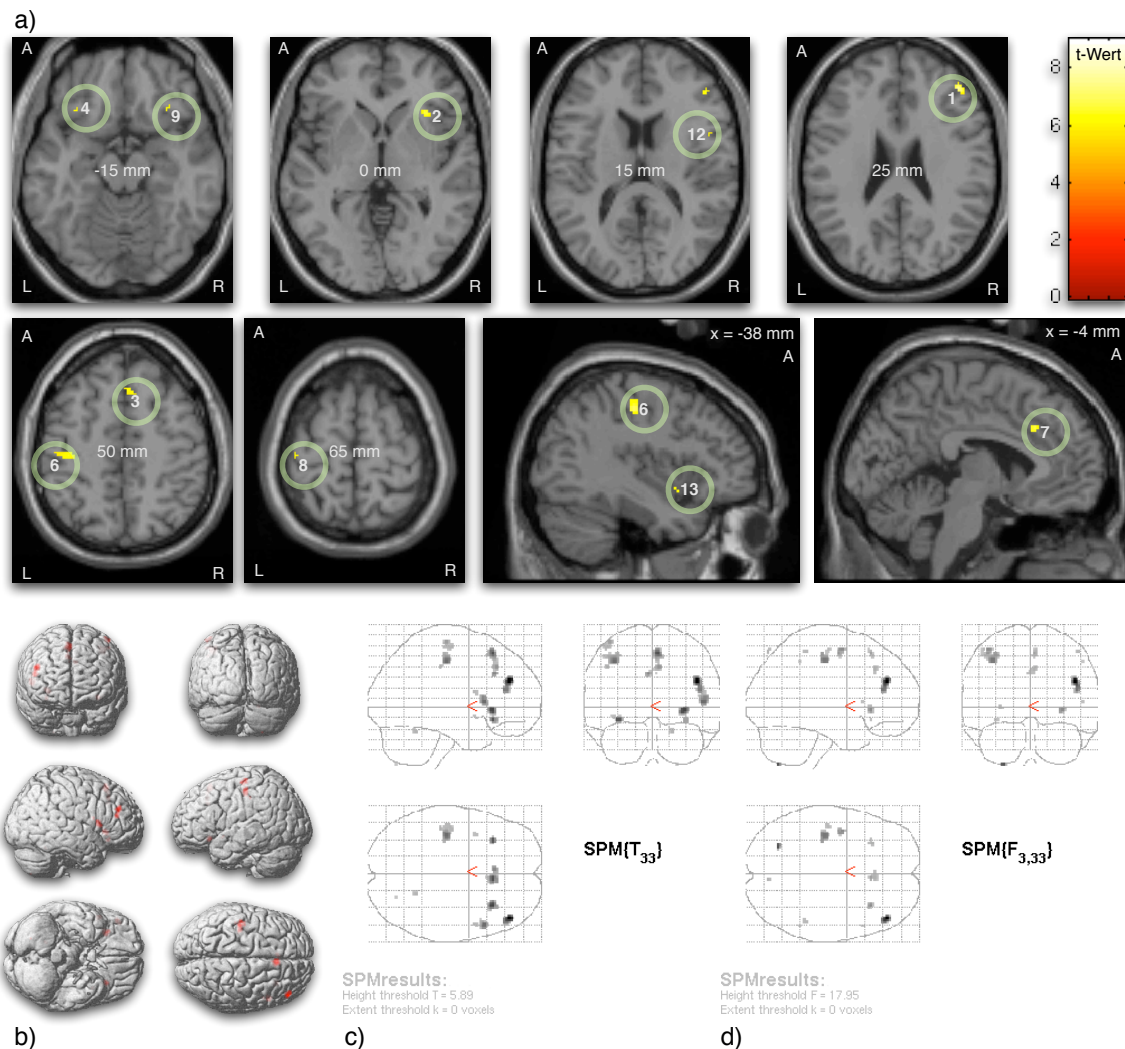
Deaktivierungen konnten bei einer Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) nicht gefunden werden. Bei Abschwächung der statistischen Schwelle ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) konnten Deaktivierungen im linken und rechten Gyrus angularis mit Anteilen am Gyrus occipitalis medius, dem linken Gyrus fusiformis mit parahippocampalen Anteilen und dem linken Precuneus gefunden werden. Wieder fanden sich auch in den linken Gyri temporalis medius und inferior sowie im linken Gyrus frontalis superior Cluster deaktivierter Voxel.

Der über die kanonische HRF, ihre zeitliche Ableitung und der Ausdehnungs-Ableitung gebildete F-Kontrast, der auch eine Verschiebung und Verzerrung der hämodynamischen Antwort testet, ergab ein Aktivitätsmuster, das dem des T-Kontrastes über die kanonische HRF ähnlich war und in Tabelle A.13 in Anhang A) detailliert dokumentiert ist. Grafik 4.19 d) zeigt eine Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) dieser Aktivierungen. Im Vergleich dazu ist in Teil c) der Grafik eine MIP des T-Kontrastes dargestellt.

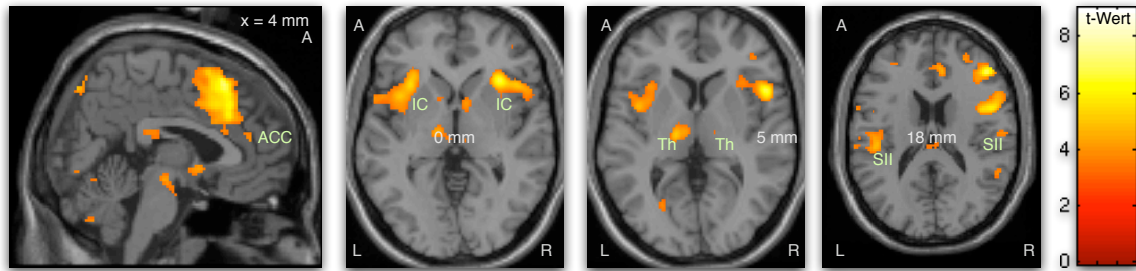
#### 4.4.4 Aktivität durch links- und rechtsseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation (kanonische HRF)

Die Kombination der beiden Bedingungen CO<sub>2</sub>-Links und CO<sub>2</sub>-Rechts ergab bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) Aktivierungen in kortikalen Arealen, die schon oben in den nach Stimulationsseite getrennten Auswertungen gefunden wurden (siehe Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3). Eine detaillierte Auflistung dieser Areale mit einer Benennung durch AAL findet sich in Tabelle A.14 im Anhang A.

Bei Verwendung der FDR-Korrektur konnte bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,05$  rechtsseitige Aktivität im Hirnstamm insbesondere im Nucleus spinalis Nervus trigemini und im Nucleus principalis Nervus trigemini festgestellt werden (vergleiche



**Abbildung 4.19:** Aktivität durch rechtsseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation bei gleichzeitiger Intensitätsbewertung durch den Probanden im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert). Die Grafiken a), b) und c) zeigen Aktivität in der Insula (2, 13), im linken Gyrus postcentralis dem SI-Areal entsprechend (6), im supplementär-motorischen Kortex (3), im Cerebellum (11), im linken Gyrus praecentralis (8), im linken und rechten Gyrus frontalis inferior (9, 12, 4, 5). Grafik d) zeigt die Aktivierungen durch den F-Kontrast über die HRF und ihre Ableitungen ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert). Detaillierte Auflistungen der Areale mit einer Benennung durch AAL finden sich in Tabellen A.12 und A.13 im Anhang A.



**Abbildung 4.20:** Aktivität im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ durch rechtsseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation bei gleichzeitiger Intensitätsbewertung durch den Probanden im anterioren Cingulum (ACC), in den SII-Regionen, Thalami (Th) und Insulae (IC) beider Hemisphären ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).

Abbildung 4.21).

#### 4.4.5 Probanden-Intensitätsbewertung

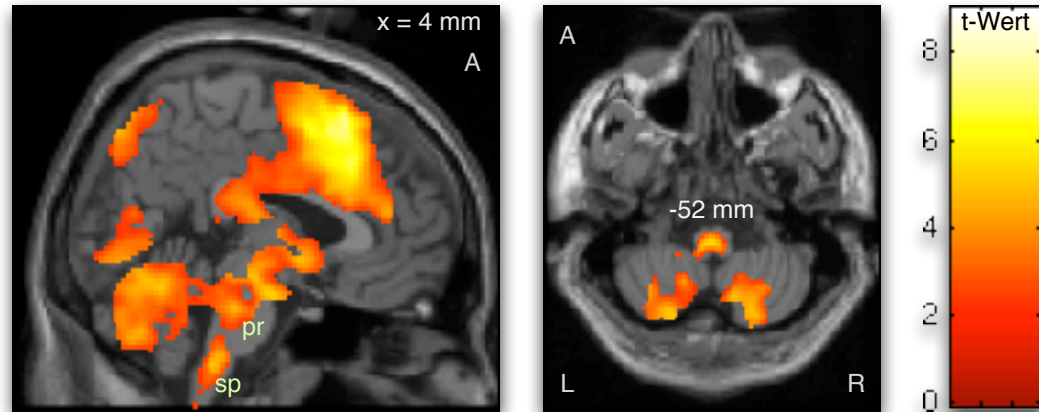
Die Auswertung der Probanden-Intensitätsbewertungen ergab einen mittleren Maximalwert der Intensitätsbewertung von 0,3 ( $\pm 0,23$ ) auf einer Skala von 0 bis 1. Nach im Mittel 1996 ms ( $\pm 872,13$ ) wurde der Maximalwert der Antwort erreicht.

Nach Stimulationsseiten getrennt war das durchschnittliche Maximum empfundener Intensität gemittelt über alle Einzelstimuli für die linke Seite 0,3 ( $\pm 0,25$ ) und für die rechte Seite 0,31 ( $\pm 0,21$ ).

### 4.5 Gepaarter Vergleich zwischen den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“

Im durchgeführten gepaarten Vergleich wurde unabhängig von der Stimulationsseite auf Unterschiede in der Voxelantwort zwischen den beiden Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ getestet. Wie in Abschnitt 3.4.3.3 erläutert, wurden dazu ein F-Kontrast („Intensität  $\neq$  Lateralisation“), der auf Unterschiede unabhängig von der Richtung des Unterschiedes testet, und zwei T-Kontraste („Intensität  $>$  Lateralisation“ und „Lateralisation  $>$  Intensität“), die die Richtung des Unterschiedes vorgeben, gebildet.

In keinem der gebildeten Kontraste wurden bei einer statistischen Schwelle von



**Abbildung 4.21:** Aktivität durch rechts- und linksseitige CO<sub>2</sub>-Stimulation im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ (kanonische HRF,  $p < 0,05$ , FDR korrigiert). Die Grafik zeigt Aktivierung der Trigeminuskern Ncl. spinalis N. trigemini (sp) und Ncl. principalis N. trigemini (pr).

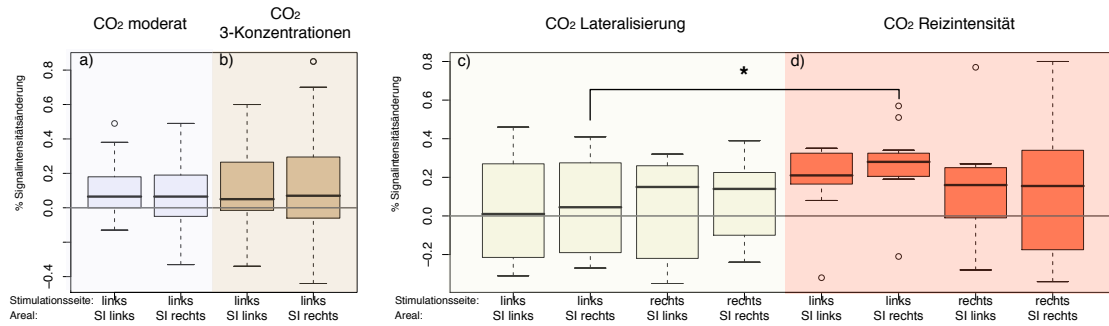
$p < 0,05$  (FWE korrigiert) signifikante Voxel gefunden. Bei Abschwächung der statistischen Schwelle ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) wurden jedoch Differenzen zwischen beiden Versuchen gefunden.

Allgemeine Differenzen zwischen beiden Versuchen, die durch den F-Kontrast „Intensität  $\neq$  Lateralisation“ getestet wurden, sind in einer Maximum-Intensitäts-Projektion in Abbildung 4.23 a) dargestellt.

#### 4.5.1 Test auf höhere Voxelantwort bei „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ gegenüber „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“

Bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) fand sich Aktivität im linken und im rechten Gyrus postcentralis auf einer Höhe von  $z = 38$  mm (Koordinate: [-48, -10, 38]) bzw.  $z = 44$  mm (Koordinate: [56, -18, 44]). Außerdem fand sich Aktivität im motorischen Hand-Areal des Gyrus praecentralis. Hirnstammaktivität war rechts lateralisiert zu finden. Im Gyrus cinguli medius und im supplementär-motorischen Kortex waren ebenfalls Cluster signifikanter Voxel zu finden. Linkshemisphärisch konnte ein ausgeprägter Cluster in der SII-Region festgestellt werden, während rechts-hemisphärisch zwar auch Voxel zu finden waren, aber die Aktivierung weniger räumlich ausgedehnt war. Abbildung 4.23 b) zeigt eine Maximum-Intensitäts-Projektion der Aktivierungen bei einer Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert).





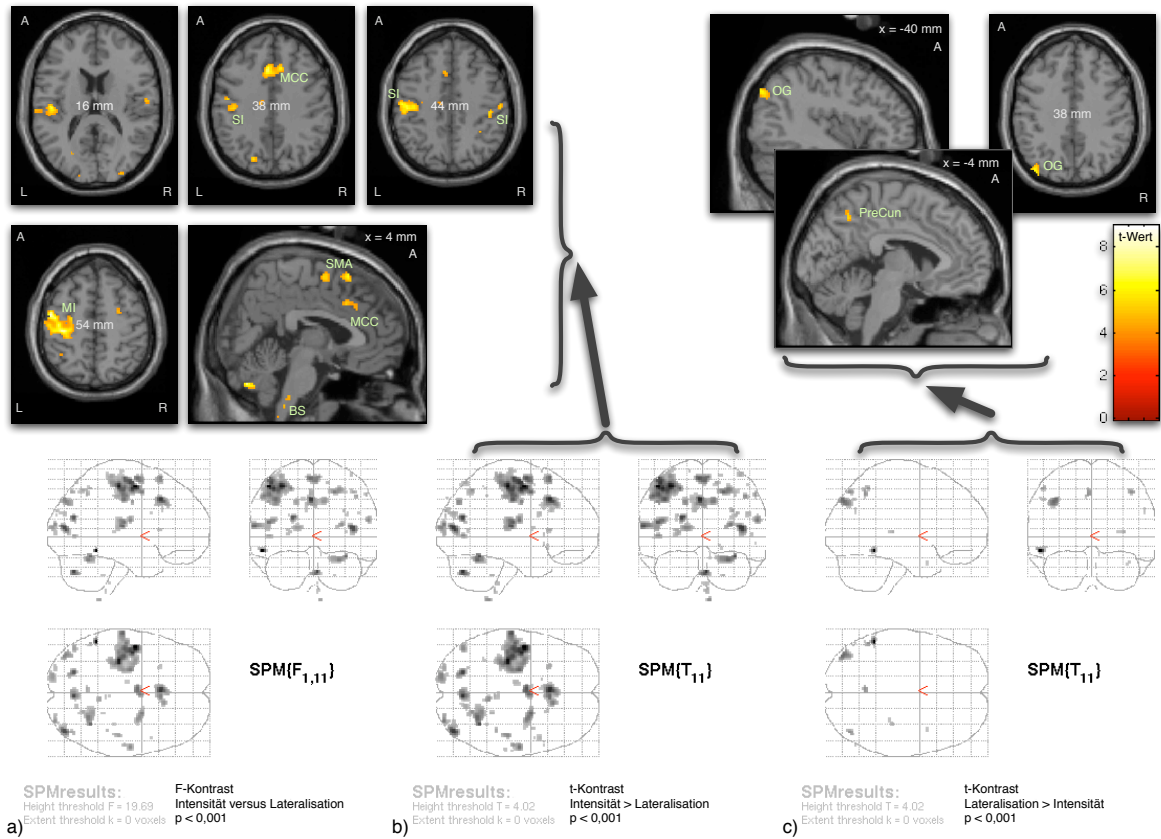
**Abbildung 4.22:** Signalintensitätsveränderungen bei durchgeführten Gruppenstudien in SI-Koordinaten, die durch den Vergleich der Versuche „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ und „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ ermittelt wurden. Für die Ermittlung der Signalintensitätsänderung im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ (Teilgrafik c) wurden nur die fMRT-Läufe herangezogen, die im gepaarten Vergleich von Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ und „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ verwendet wurden. Die Teilgrafiken c) und d) zeigen einen signifikanten Unterschied der Signalintensitätsveränderung zwischen den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ in der SI-Koordinate rechts bei linksseitiger Stimulation.

Grafik 4.22 Teil c) und d) zeigen die mittleren Signalintensitätsänderungen in oben genannten SI-Koordinaten nach Stimulationsseite getrennt. Bei nach Stimulationsseite getrenntem Vergleich der Signalintensitätsunterschiede zwischen den beiden Versuchen gab es einen signifikanten Unterschied bei Stimulation der linken Seite in der kontralateralen SI-Koordinate ( $p < 0,002$ ).

#### 4.5.2 Test auf höhere Voxelantwort bei „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ gegenüber „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“

Bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) fand sich Aktivität im linken Gyrus occipitalis medius und im linken Precuneus. Außerdem war auch Aktivität im linken Gyrus temporalis medius zu finden. Bihemisphärisch fanden sich kleinere Cluster signifikanter Voxel im Gyrus angularis.





**Abbildung 4.23:** Aktivitätsunterschiede bei CO<sub>2</sub>-Stimulation zwischen Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert).

# Kapitel 5

## Diskussion

Im Folgenden werden die einzelnen Versuche im Hinblick auf ihre Fragestellungen diskutiert. Versuchsübergreifende Fragestellungen, wie die Aktivierung des SI-Areals, werden im Anschluss daran besprochen.

### 5.1 Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“

In diesem Versuch sollte untersucht werden, in wieweit trigeminal vermittelte nozizeptive Reize die aus der Literatur bekannten Schmerzareale aktivieren. Außerdem sollte untersucht werden, ob intranasale Applikation eines nozizeptiven Stimulus auch Aktivität in olfaktorischen Arealen, insbesondere dem piriformen Cortex, hervorruft.

Aus den nach der Versuchsdurchführung gestellten Fragen ergibt sich, dass die Probanden einen moderaten aber deutlichen Schmerzreiz in der Nase verspürt haben.

#### 5.1.1 Aktivität in bekannten Schmerzarealen

Insgesamt zeigen die Ergebnisse des Versuches, dass es möglich ist, mittels fMRT und intranasaler Applikation von moderat schmerzhaften CO<sub>2</sub>-Reizen Aktivität in hypothetisierten Schmerzarealen festzustellen. Dabei wurden sowohl Areale, die dem medialen, als auch solche, die dem lateralen Schmerzsystem zugeordnet werden, gefunden (Treede et al., 1999, vgl. auch Abschnitt 1.1.1.2).

Im Gegensatz zu der Studie von Boyle et al. (2007) konnte in dem hier diskutierten Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ keine Aktivität in SI festgestellt werden. Eine Diskussion der SI-Aktivität findet versuchsübergreifend in Abschnitt 5.6.1 statt. Die hier bei niedrigerer statistischer Schwelle ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) gefundene Aktivität in

SII, bestätigt die aus der Literatur erwartete Beteiligung von SII an der Schmerzwahrnehmung (vergleiche Abschnitt 1.1.2.2).

In diesem Versuch konnte, wie erwartet, Aktivität im anterioren cingulären Kortex (ACC) und im supplementär-motorischen Kortex (SMA) festgestellt werden. Die medialen thalamischen Nuclei senden Informationen zum ACC und zur Insula, deren Funktion auch im Zusammenhang mit olfaktorischen Arealen besprochen wird (vergleiche Abschnitt 5.1.2). Beide Regionen werden mit der affektiv-motivationalen Komponente der Schmerzwahrnehmung in Verbindung gebracht. Nach Peyron et al. (2000b) kann die Aktivität im ACC weder der Stimuluslokalisation noch der Stimulusintensitätskodierung zugeordnet werden (vgl. auch Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ Abschnitt 5.2.2.1). Vielmehr wird von Peyron et al. (1999) postuliert, dass der ACC Anteil an einem Aufmerksamkeits-Netzwerk hat, das auch posteriore parietale Areale und präfrontale Areale, in denen hier ebenfalls Aktivität gefunden wurde, beinhaltet. Dies steht im Einklang mit der Anweisung an die Probanden, den Schmerzstimulus passiv wahrzunehmen, aber die Aufmerksamkeit auf diesen zu fokussieren. Da der ACC auch in die Auswahl der Stimulusantwort (*response selection*) und in die Motor-Planung involviert ist, ist gerade in Verbindung mit der hier vorgefundenen SMA-Aktivierung auch eine Motor-Planung oder Motor-Inhibition möglich (Devinsky et al., 1995; Peyron et al., 2000b). In diesem Fall kann das eine Suppression des Ausweichverhaltens bezüglich des nozizeptiven Stimulus bedeuten.

Wie aus verschiedenen Schmerzstudien bekannt, wurde in dem hier besprochenen Versuch auch Aktivität Cerebellum gefunden (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000b). Cerebelläre Aktivität bei intranasaler Stimulation wurde auch von Boyle et al. (2007) gefunden. Schmerzbezogene cerebelläre Aktivität wird mit einer Motorantwort in Verbindung gebracht (Peyron et al., 2000b). In hier vorliegenden Ergebnissen kann dies auch mit der oben schon diskutierten möglichen Suppression des Ausweichverhaltens erklärt werden.

Anders als in der Studie von Boyle et al. (2007) wurde bilaterale Thalamus-Aktivität festgestellt. Dabei waren zwar lokale Maxima nicht exakt in den durch AAL definierten Strukturen zu finden, aber bei der von Boyle et al. (2007) verwendeten statistischen Schwelle ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) konnte eindeutig Thalamus Aktivität gefunden werden. Wie Peyron et al. (2000b) herausstellen, ist Thalamus-Aktivierung in den verschiedenen Schmerz-Studien nicht einheitlich, wird aber oft als bilateral beschrieben und

somit nicht nur als rein sensorische Aktivierung, sondern auch als generelle Erregungsreaktion interpretiert. Die Anweisung an die Probanden, den Reiz passiv wahrzunehmen, aber durchaus auf den Reiz zu achten, kann dies erklären. Den Probanden war bekannt, dass sie nach der Versuchsdurchführung einen Fragebogen ausfüllen sollten, in dem sie retrospektiv die Reizwahrnehmung bewerten sollten.

#### 5.1.1.1 Aktivität in der Trigeminskern-Region

In vorliegender Studie wurde Aktivität in der Trigeminskern-Region auf der zur Stimulation ipsilateralen Seite gefunden. Die Höhe der Aktivierung entspricht der des Ncl. principalis N. trigemini, in dem hauptsächlich Fasern der epikritischen Sensibilität (feine Berührung) des Gesichtes enden (Trepel, 2004). Anders verhält es sich mit den Fasern der protopathischen Sensibilität (Schmerz, Temperatur, grobe Berührung), die im Ncl. spinalis N. trigemini enden. Peyron et al. (2000b) beschreiben in ihrer Metaanalyse, dass Hirnstammaktivität oftmals eher eine kaudale Extension einer Aktivität im Thalamus ist und teilweise fehlgedeutet wird. In diesem Fall kann die Hirnstammaktivierung auf Höhe des Nucleus principalis aber auch dahingehend gedeutet werden, dass die blockweise Stimulation mit moderaten Schmerzstimuli taktile Rezeptoren gereizt hat. Alternativ kann der Cluster als Aktivität der *Formatio reticularis* des Pons gedeutet werden, was konsistent mit einer Aktivierung ist, die von Mainero et al. (2007) in einer fMRT-Studie zur mechanischen Allodynie gefunden wurde. Die Autoren dieser Studie lokalisieren die Aktivierung in der Allodynie-Bedingung im Bereich des *Locus Coeruleus* und *Nucleus parabrachialis*. Als Ursache für diese Aktivierung postulieren Mainero et al. zwei Mechanismen: 1) Verarbeitung aufsteigender nozizeptiver Information; 2) absteigende Modulation von Schmerz.

#### 5.1.2 Aktivität in olfaktorischen Arealen

Wie auch in der Studie von Boyle et al. wurden Regionen aktiviert, die zu tertiären olfaktorischen Strukturen gezählt werden (Albrecht und Wiesmann, 2006): die anteriore *Insula* und Bereiche des lateralen orbitofrontalen Kortex, hier der *Gyrus frontalis inferior pars orbitalis*. Diese Areale sind in mehrere Funktionen involviert. In Studien zur Geruchsverarbeitung wurde der orbitofrontale Kortex bei Geruchsidentifikation und -diskrimination, Bestimmung des hedonischen Wertes eines Geruchsstoffes und Geruchserinnerung aktiviert (Gottfried und Zald, 2005; Wiesmann et al., 2004). Ak-

tivität in der anterioren Insula wurde nicht nur in Studien zur Schmerzwahrnehmung berichtet, sondern auch in solchen zur menschlichen Geruchswahrnehmung. Die Insula wird gemeinhin als polymodales Hirnareal eingestuft, das an der Integration von verschiedenen Sinnesmodalitäten, wie auch Geschmack und Geruch, beteiligt ist (Small et al., 2005).

Im Unterschied zu Boyle et al. (2007) konnte die hypothetisierte Aktivität im piriformen Kortex (PIR) nicht nachgewiesen werden. Der PIR ist als sekundäre olfaktorische Hirnstruktur (Albrecht und Wiesmann, 2006; Cleland und Linster, 2003) in komplexe Prozesse olfaktorischer Wahrnehmung involviert. So kommen zu der passiven olfaktorischen Wahrnehmung (Zatorre et al., 1992) auch kognitive, emotionale und räumliche Informationsverarbeitung olfaktorischer Wahrnehmung hinzu (Boyle et al., 2007; Gottfried et al., 2002; Zatorre et al., 1992). Boyle et al. (2007) verwendeten in ihrem Versuchsaufbau höhere CO<sub>2</sub>-Konzentrationen und längere CO<sub>2</sub>-Einzelstimuli innerhalb der Stimulationsblöcke, was eventuell die gefundenen Unterschiede erklären kann. Außerdem unterschied sich die von Boyle et al. verwendete MR-Pulssequenz. Die Autoren benutzten eine Spin-Echo Sequenz, die bei geringerem Aktivierungsniveau weniger anfällig für Signal-Auslöschungen ist als eine Gradienten-Echo-Sequenz (Schmidt et al., 2005). Das kann sich vor allem bei der Untersuchung fronto-basaler Hirnbereiche, in denen auch der piriforme Kortex liegt, auswirken. Solche Signal-Auslöschungen betreffen auch mediale Bereiche des orbito-frontalen Kortex, in denen im hier besprochenen Versuch ebenfalls keine Aktivierungen gefunden werden konnten.

Bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) erstreckte sich im hier diskutierten Versuch ein Cluster bis in den rechten Gyrus temporalis superior, in dem auch von Boyle et al. (2007) (bei  $p < 0,001$ , unkorrigiert) und Hummel et al. (2005) Aktivität gefunden wurde. Der Gyrus temporalis superior ist in die frühe Verarbeitung olfaktorischer Informationen involviert (Kettenmann et al., 1996), so dass dies als weiteres Indiz für die Überlappung der Areale trigeminaler Schmerzverarbeitung mit dem olfaktorischen Systems gedeutet werden kann. Sowohl Boyle et al. (2007) als auch Hummel et al. (2005) haben jedoch bilaterale Aktivität gefunden. Bei gleicher statistischer Schwelle wie in der Studie von Boyle et al. konnte auch hier Aktivität in posterioren Regionen des temporalen Sulcus festgestellt werden.

In Übereinstimmung mit Boyle et al. (2007) sprechen die Ergebnisse für eine Überlappung des trigeminalen und des olfaktorischen Systems. Eine Erklärung dafür ist, dass einige trigeminale Ganglionzellen mit sensorischen Endigungen im nasalen Epi-

thel auch Verzweigungen haben, die direkt den Bulbus olfactorius erreichen (Schaefer et al., 2002). Die engen Verbindungen zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System werden durch die Tatsache bestätigt, dass die Ausschüttung der Substanz P und möglicherweise anderen Peptiden aus trigeminalen Fasern eine Modulation olfaktorischer Zell-Antworten auf olfaktorische Stimuli bewirkt (Bouvet et al., 1987; Kratskin et al., 2000).

### 5.1.3 Deaktivierungen

Der in vorliegender Studie eine Deaktivierung aufweisende Hippocampus wird dem so genannten „*default-mode*“-Netzwerk zugerechnet (Greicius und Menon, 2004). Darunter versteht man Areale, die erhöhte Aktivität während der Ruhebedingungen gegenüber den Aktivitätsbedingungen zeigen. Dies hat zu der Hypothese geführt, dass diese Regionen ein Netzwerk darstellen, das einen Ruhe- bzw. Standardmodus der Hirnaktivität aufrecht erhält (Greicius et al., 2003). Daraus folgend weisen die Areale des „*default-mode*“-Netzwerkes Deaktivierungen während einer Aktivitätsbedingung auf. Erklärt werden kann dies durch die Abwesenheit von Prozessen, die normalerweise während der passiven Bedingung vorhanden sind (Shulman et al., 1997). In ihrer frühen Arbeit beschreiben Shulman et al. (1997) auch die Möglichkeit, dass der Erregungszustand jeder aktiven Aufgabe die Inhibition bestimmter Areale zur Folge haben könnte. Gusnard und Raichle (2001) stellen jedoch deutlich heraus, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Deaktivierungen das Resultat von erhöhter Aktivität von lokalen inhibitorischen Interneuronen ist, da sowohl für Exzitation als auch für Inhibition eine erhöhte Glukoseumsetzung bei Labortieren nachgewiesen wurde. Beides, Exzitation und lokale Inhibition sollten demzufolge als Anstieg von Aktivität (Aktivierung) mittels fMRT oder PET zu beobachten sein (Gusnard und Raichle, 2001).

## 5.2 Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“

Neben den durch Schmerz aktivierten Arealen sollten im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ Areale identifiziert werden, die durch die Intensität des Schmerzstimulus moduliert sind.

Die Probandenbefragung ergab, dass die verschiedenen Reizintensitäten, die den Probanden dargeboten wurden, klar voneinander unterschieden werden konnten und eine deutlich voneinander unterscheidbare Valenz hatten (siehe unten in Abschnitt 5.2.2.1). Der experimentelle Aufbau war somit valide.

### 5.2.1 Schmerzareale

Auch in diesem Versuch konnten die aus der Literatur bekannten und schon in vorangegangenem Versuch diskutierten Schmerzareale identifiziert werden. Aktivität im Hirnstamm, die wieder dem Ncl. principalis N. trigemini zugerechnet werden kann (siehe Abschnitt 5.1.1.1), wurde ebenfalls gefunden. Wieder wurde keine Aktivität in SI gefunden, was in Abschnitt 5.6.1 diskutiert wird.

### 5.2.2 Intensitätsmodulierte Areale

#### 5.2.2.1 Positiv modulierte Areale

Positiv intensitätsmodulierte Areale konnten in dem Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ bilateral im anterioren und im mittleren Cingulum, dem Cerebellum, dem supplementär-motorischen Kortex und der Insula gefunden werden.

Der in diesem Experiment gefundene intensitätsmodulierte Cluster im ACC erstreckte sich in den von Vogt (2005) definierten Bereich des subgenualen anterioren cingulären Kortex (sACC). Dieser ist in die Verarbeitung von Erinnerungen mit negativer Valenz involviert (Vogt, 2005). Die Probanden befanden sich in neutraler Stimmungslage, während sie die Valenz der drei abgefragten Stimulusintensitäten bewerteten. Dabei stand die Valenz in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis zur Intensität: je stärker der Reiz, desto unangenehmer wurde er bewertet. Das steht in Einklang mit der linearen Intensitätsmodulierung durch die Stimulusstärke im sACC. Je stärker der Stimulus desto stärker ist die Antwort im sACC. Aus der Literatur ist bekannt, dass Aktivität im ACC positiv mit der Wertung, wie unangenehm ein Reiz ist, korreliert ist (Peyron et al., 2000a). Der aktivierte Bereich im mittleren cingulären Kortex (MCC), der auch in die Auswahl des Antwortverhaltens involviert ist (Vogt, 2005), entspricht dem von Vogt beschriebenen posterioren mittleren cingulären Kortex (pMCC). Vogt postuliert, dass dieser Bereich des cingulären Cortex auch in die Orientierung des Körpers auf sensorische Stimuli, also auch auf solche, die schmerzhaft sind, involviert ist.

Die intensitätskorrelierte Aktivität im supplementär-motorischen Kortex, die auch von Coghill et al. (1999) gefunden wurde, kann sowohl mit inhibitorischen als auch mit Planungsprozessen für Ausweichverhalten abhängig von der Stimulusintensität erklärt werden.

In beiden Hemisphären konnten signifikante Voxel in der anterioren Insula gefunden werden. Dies ist konsistent mit anderen Studien zur Intensitätswahrnehmung von

Schmerz (Coghill et al., 1999; Peyron et al., 1999), auch wenn andere Autoren der anterioren Insula eher eine Rolle bei der affektiv-motivationalen Komponente der Schmerzwahrnehmung zuweisen (de Leeuw et al., 2005). In einer Studie zu selektiver Aufmerksamkeit verglichen Peyron et al. (1999) zwei verschiedene Intensitäten schmerzhafter Hitzereizung des Handrückens miteinander und untersuchten dabei die Rolle der gerichteten Aufmerksamkeit. Die Autoren fanden ebenfalls Aktivität in der anterioren Insula und stellten fest, dass keine Interaktion zwischen Aufmerksamkeit und Intensität des Stimulus besteht. Aus den Ergebnissen ihrer Studie folgerten Peyron et al. (1999), dass die Insula in die Intensitätskodierung involviert ist. Die intensitätskorrelierte Aktivität in der anterioren Insula, wie sie hier gefunden wurde, muss aber nicht bedeuten, dass dieser Bereich der Insula die Stimulusintensität im eigentlichen Sinne kodiert. Vielmehr kann das Areal auch stimulusintensitätskodierte Afferenzen anderer Areale weiterverarbeiten, wobei die Aktivität durchaus durch die Stimulusintensität moduliert sein kann. Somit steht dies auch nicht im Widerspruch zu der oben genannten Rolle bei der affektiv-motivationalen Komponente der Schmerzwahrnehmung (de Leeuw et al., 2005).

Cerebelläre Aktivität wird in der Literatur oft mit einer Motorantwort auf den Schmerzreiz interpretiert (Peyron et al., 2000b, vergleiche auch Abschnitt 5.1.1). In Studien, die ebenfalls intensitätsmodulierte Areale nach Schmerzreizung untersuchten, konnte wie in der vorliegenden Arbeit eine intensitätskorrelierte Antwort im Cerebellum bzw. Vermis festgestellt werden (Coghill et al., 2001, 1999; Helmchen et al., 2004). Coghill et al. (2001) ordnen das Cerebellum einem Netzwerk der Verarbeitung von Schmerzintensitätsinformation zu, was auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden kann.

Interessant ist, dass sich keine intensitätskorrelierte Aktivität im diskriminativ-sensorischen SI-Areal der kontralateralen Hemisphäre, fand (vergleiche 5.6.1).

#### 5.2.2.2 Negativ modulierte Areale

Eine negative Korrelation der Intensität mit dem Aktivierungsniveau konnte in einem medial gelegenen Anteil von SII gefunden werden. In einer Studie mit auf den Arm applizierten Hitzestimuli in zwei verschiedenen Intensitäten stellten Coghill et al. (2001) eine positive Korrelation der Aktivität mit der empfundenen Intensität in SII fest. Bei der geringen Intensität handelte es sich um einen nicht-schmerzhaften Stimulus. Der Unterschied zu dem hier vorgestellten Ergebnis lässt sich somit möglicherweise durch die Unterschiede in der Stimulation erklären.



Eine negative Korrelation konnte auch in Arealen festgestellt werden, die zum Teil dem oben in Abschnitt 5.1.3 schon genannten „default-mode“ Netzwerk angehören: Gyrus angularis und posteriores Cingulum/Precuneus (Greicius und Menon, 2004; Rilling et al., 2007; Shulman et al., 1997). Aufgrund der Modellierung der subjektiv empfundenen Stimulusintensität als parametrische Kovariate (siehe Kapitel 1.2.3.8) kann aus dem hier berichteten Ergebnis gefolgert werden, dass eine stärkere Stimulusintensität eine stärkere Deaktivierung der genannten Areale des default-mode Netzwerkes bedeutet. Dies kann dahingehend gedeutet werden, dass durch einen stärkeren Stimulus aktivierte Areale mehr kognitive Ressourcen beanspruchen. Aus der Literatur ist für extern angestoßene, kognitiv anspruchsvolle Aufgaben bekannt, dass die Ruheaktivität innerhalb des „default-mode“-Netzwerkes negativ mit Hirnregionen, die aufgabenbezogene Aktivität aufweisen, korreliert sein kann (Greicius und Menon, 2004; McKiernan et al., 2003).

### 5.3 Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“

Da in den ersten Versuchen die hypothetisierte Aktivität im kontralateralen SI-Areal nicht festgestellt werden konnte, wurde die Hypothese aufgestellt, dass Habituations-, Adaptations- oder Antizipationseffekte dafür verantwortlich sein können. Aus diesem Grund wurde das experimentelle Design in diesem Versuch ereignis-bezogen (*event-related*) entworfen (Dale, 1999). Erwartet wurden die aus der Literatur bekannten Aktivierungen bei Schmerz Wahrnehmung. Außerdem sollte untersucht werden, ob durch Erfassung einer möglichen Verzerrung oder zeitlichen Verschiebung der HRF (Henson et al., 2002) weitere Aktivität, insbesondere in SI, festgestellt werden kann.

Die erwartete Aktivität im Gyrus praecentralis während der Probandenantwortbedingung wird im Folgenden nicht diskutiert.

Aus der Literatur ist bekannt, dass schmerzhafte Reize in den beiden Körperhälften unterschiedlich wahrgenommen werden (Pauli et al., 1999a; Sarlani et al., 2003). In diesem Versuch wurde hypothetisiert, dass dies auch für intranasale Stimulation der Fall ist. Anhand der erfassten Probandenbewertungen sollte überprüft werden, ob sich dies auch für intranasale Stimuli bestätigen lässt und ob ein Unterschied in der neuronalen Aktivität zwischen links- und rechtsseitiger Stimulation existiert. Bei einem Vergleich der fMRT-Ergebnisse wurden kontralaterale somatosensorische Areale erwartet.

Olfaktorische Aktivierungen sollten in diesem Versuch nicht betrachtet werden, so

dass keine zu diesem Zweck optimierte MRT-Sequenzen (Kopietz et al.)<sup>1</sup> verwendet wurden. Vielmehr wurde eine Schichtkipfung entlang der AC-PC-Linie verwendet, um die aus der Literatur bekannten Schmerzareale zu untersuchen (Fitzek et al., 2004). Wie eingangs schon erwähnt, wurde ein *event-related* Versuchsdesign verwendet. Da bei solchen Paradigmen Slice-Timing-Probleme auftreten können (Henson, 2006), wurde eine Korrektur des Slice-Timings angewendet (siehe auch 1.2.3.1). Außerdem wurden die Stimuli zufällig um einen vorgegebenen zeitlichen Stimulusabstand variiert. Damit sollte eine komplette Erfassung und Abdeckung des mittleren Stimulus erreicht und Lerneffekte beim Probanden vermieden werden.

### 5.3.1 Aktivität in Schmerzarealen

Trotz relativ kurzer Einzelstimuli bewerteten die Probanden den Stimulus im Mittel als moderat schmerzhaft, so dass von einer im Hinblick auf die Schmerzhaftigkeit erfolgreichen Stimulation ausgegangen werden kann. Die fMRT-Ergebnisse zeigen, dass auch in diesem Versuch sowohl die linksseitige als auch die rechtsseitige Stimulation mit trigeminal vermittelten nozizeptiven Reizen wie erwartet zu einem Aktivierungsmuster führt, das weitgehend dem der vorhergegangenen Versuche entspricht: bilateral die Insula, der parietale Kortex, der supplementär-motorische Kortex, das Cerebellum, das SII-Areal, der Thalamus, das anteriore Cingulum und unilateral der Precuneus. Diese Areale sind, wie oben schon diskutiert, in die Schmerzverarbeitung involviert und aus der Literatur bekannt (Peyron et al., 2000b; Schnitzler und Ploner, 2000; Treede et al., 1999). Das steht auch in Einklang mit Studien, bei denen ebenfalls CO<sub>2</sub> intranasal appliziert wurde (Boyle et al., 2007; Hummel et al., 2005, vergleiche auch Abschnitt 5.1). Im Gegensatz zu der Studie von Boyle et al., die bei Stimulation der rechten Seite, nicht aber bei Stimulation der linken Seite, Aktivität im kontralateralen SI-Areal gefunden haben, konnte auch in diesem Versuch keine Aktivität im diesem Areal festgestellt werden. Eine detaillierte Diskussion der SI-Aktivität findet sich in Abschnitt 5.6.1.

### 5.3.2 Zeitliche Variation und Verzerrung der HRF

Auch unter Einbeziehung der zeitlichen Ableitung und der Ausdehnungsableitung, um eine zeitliche Verschiebung oder eine Ausdehnungsverzerrung der HRF zu erfassen (Henson et al., 2002), konnte weder eine Aktivität in SI (vergleiche dazu Abschnitt

---

<sup>1</sup>Manuskript eingereicht

5.6.1) noch konnten weitere aktivierte Areale identifiziert werden. Größere zeitliche Verschiebungen oder Verzerrungen der HRF sind demnach im Rahmen der Detektionsmöglichkeiten der hier verwendeten Methode nicht nachweisbar. In der hier verwendeten Methode zur Miterfassung von Veränderungen der HRF-Form wurden die zeitliche Ableitung und die Ausdehnungs-Ableitung der HRF als erklärende Variablen in das statistische Modell jeder FMRT-Auswertung auf erster statistischer Ebene (Einzelauswertung) aufgenommen. Die Parameterschätzer der kanonischen HRF, ihrer zeitlichen Ableitung und ihrer Ausdehnungsableitung wurden in einer Gruppenstatistik (ANOVA) getestet (vergleiche Abschnitt 3.4.3.3 und Ashburner et al., 2006). Aus diesem Grund kann mit dieser Methode eine Verzerrung oder Verschiebung der HRF über die Probandengruppe bezogen auf Hirnareale festgestellt werden. Probandenspezifische Veränderungen oder größere Verschiebungen sind mit dem Ansatz der Gruppenauswertung nicht detektierbar (Christoff et al., 2001; Henson et al., 2002).

### 5.3.3 Aktivität in anderen Arealen

Wie auch schon im Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ wurde bei beiden Stimulationsseiten bilaterale Aktivität in lateralen orbitofrontalen Arealen (Gyrus frontalis inferior pars orbitalis) gefunden, die sowohl mit Schmerzverarbeitung, als auch mit Geruchsverarbeitung assoziiert wird. Rechtshemisphärisch wurde in diesem Versuch im Gyrus frontalis medius (BA 46) Aktivität gefunden. Peyron et al. (1999) fanden eine Aktivierung dieses Areals in einer Aufmerksamkeitsbedingung. BA 46 wird aber auch mit der Bereitstellung einer internen Repräsentation räumlicher Information in Verbindung gebracht (Kolb und Wishaw, 2003, Kap. 16, S. 412). Konsistent zu den hier gefundenen Ergebnissen ist auch, dass dieses Areal während Tests mit verzögerten Antworten aktiv ist (Kolb und Wishaw, 2003). Dies war in dem hier besprochenen Paradigma vom Probanden gefordert, indem erst 6 Sekunden nach dem Stimulus, direkt nach einem kurzen akustischen Signal, die Seite der Stimulusapplikation über eine Tastatur angegeben werden sollte.

Die in beiden Hemisphären gefundenen lokalen Maxima im Hippocampus stützen die Hypothese der Kodierung räumlicher Erinnerungsinformation während der Reizapplikation (Burgess et al., 2002).

Die Aktivität in der Amygdala kann in Zusammenhang mit Aktivität im Hippocampus gesehen werden. Es wird angenommen, dass die Amygdala bei der Gedächtniskodierung oder -dekodierung emotionaler Ereignisse hippocampale Aktivität moduliert

(Stoeter et al., 2007). Dabei scheint die Amygdala die Stärke bewusster Erinnerung an Ereignisse hinsichtlich ihrer emotionalen Wichtigkeit zu modulieren (Hamann et al., 1999).

Andererseits kommt der Amygdala aber auch eine Rolle bei olfaktorischem Gedächtnis zu (Buchanan et al., 2003), was in diesem Versuch Interaktionen zwischen olfaktorischem und trigeminalem System bestätigen kann (Brand, 2006).

### 5.3.4 Deaktivierungen

Gefundene Deaktivierungen gehören wie schon im Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ z.T. dem so genannten „Default-Netzwerk“ an. Zu diesem gehören occipito-temporale Areale, wie hier der bilateral deaktivierte Gyrus angularis zusammen mit dem Gyrus occipitalis medius, der posteriore Gyrus cinguli und der Precuneus (Greicius und Menon, 2004; Rilling et al., 2007; Shulman et al., 1997). Interessanterweise wurde im Vergleich zum Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ hier keine Deaktivierung im Hippocampus gefunden, was sich durch die unterschiedliche experimentelle Aufgabe an die Probanden erklären lässt. Im Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ sollten die Probanden passiv den Stimulus wahrnehmen, während im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ die Aufgabe gegeben wurde, die Stimulationsseite zu bestimmen und danach die Antwort nach einem kurzen akustischen Signal zu geben. Damit fand während des Stimulus ein aktiver Erinnerungskodierungsprozess statt, der hippocampale Aktivität zur Folge hat (vergleiche 5.3.3).

### 5.3.5 Lateralität der Wahrnehmung

Wie aus Abschnitt 4.3.1 ersichtlich, war kein signifikanter Unterschied in der Wahrnehmung der Reizintensität zwischen den beiden Applikationsseiten festzustellen. Das widerspricht den in der Literatur genannten signifikanten Lateralitätsunterschieden in der Schmerzwahrnehmung (Chandramouli et al., 1993; Pauli et al., 1999a; Sarlani et al., 2003). In den genannten Studien waren die Wahrnehmungsschwellen für Schmerz in der linken Körperhälfte geringer und die Intensitätsbewertung höher. Bei anderen Stimulationen wie dem Kitzeln soll die Intensitätsbewertung hingegen in der rechten Körperhälfte höher sein (Smith und Cahusac, 2001).

Das im vorliegenden Versuch erzielte Ergebnis bestätigt jedoch die Ergebnisse von Boyle et al. (2007), in deren Versuch sich die mittleren Intensitätsbewertungen der Schmerzreize zwischen den Stimulationsseiten ebenfalls nicht unterschieden. An dem

Versuch von Boyle et al. nahmen nur rechtshändige Probanden teil. Auch in dem hier diskutierten Versuch war nur ein kleiner Teil (3/23) der Probanden linkshändig. Ein inhomogenes Probandenkollektiv als Grund für den Unterschied zu den oben genannten Studien ist somit unwahrscheinlich.

In den genannten Studien zur Lateralität der Schmerz Wahrnehmung wurden Stimuli auf die Hände der Probanden appliziert (Chandramouli et al., 1993; Pauli et al., 1999a; Sarlani et al., 2003). Es ist daher nicht auszuschliessen, dass der Körperteil, auf den der Stimulus appliziert wird, von Bedeutung ist und bei der Wahrnehmung intranasaler Schmerzreize keine Unterschiede zwischen den beiden Körperhälften bestehen.

### 5.3.6 Stimmulationsseitenabhängige Hirnaktivierung

Lediglich bei einer schwächeren statistischen Schwelle von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) konnten Regionen festgestellt werden, die eine stärkere Antwort bei der Stimulation der linken Seite zeigen: in der kontralateralen SII-Region und im rechten Gyrus occipitalis superior. Selbst bei stark abgeschwächter statistischer Schwelle konnte bei rechtsseitiger Stimulation im kontralateralen SII-Areal kein Cluster signifikanter Voxel festgestellt werden. Bei beiden Vergleichstests („rechts > links“ und „links > rechts“) konnten keine signifikante Voxel in SI festgestellt werden (vergleiche Abschnitt 4.3.5).

Diese hier berichteten Areale unterscheiden sich von denen, die Boyle et al. (2007) gefunden haben ( $p < 0,001$ , unkorrigiert): bei „CO<sub>2</sub>-links - CO<sub>2</sub>-rechts“ waren signifikante Voxel im linken Gyrus temporalis superior, rechten Hirnstamm und im linken Cerebellum, während bei „CO<sub>2</sub>-rechts - CO<sub>2</sub>-links“ der linke Gyrus frontalis superior, der linke laterale OFC und bilateral das Cerebellum zu einem höheren Grad aktiviert waren. Die Unterschiede im stimulationsseiten-abhängigen Aktivierungsmuster können nicht abschließend erklärt werden. Ursache ist möglicherweise ein Unterschied in der Probandenaufgabe, da es sich im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ um eine Aufgabe mit verzögerter Antwort handelte. Auch eine robustere Aktivierung durch das von Boyle et al. verwendete Blockdesign, die bei dem hier verwendeten ereignis-bezogenen Design nicht detektiert werden kann, ist denkbar.

Das von Hari et al. (1997) berichtete Resultat, dass CO<sub>2</sub>-Stimulation des rechten Nasenlochs insgesamt zu stärkeren Aktivierungen führt, konnte weder in der Studie von Boyle et al. (2007) noch in der hier diskutierten Studie bestätigt werden. Neben der geringen Anzahl an Probanden in der Studie von Hari et al. (1997) kann ein weiterer Grund sein, dass in der hier vorgestellten Studie das natürliche periodische An- und Abswellen der nasalen Mucosa durch Nasetropfen verhindert wurde. Dadurch sollte

eine unterschiedlich starke Reizung der nasalen Mucosa zwischen beiden Stimulationsseiten vermieden werden.

In vorliegendem Experiment wurde Aktivität in SII unabhängig von der Stimulationsseite bilateral gefunden. Im direkten Vergleich konnte eine stärkere Aktivität von SII in der rechten Hemisphäre bei linksseitiger Stimulation festgestellt werden. Aus diesem Ergebnis heraus kann die Hypothese aufgestellt werden, dass zumindest Anteile von SII eine Rolle bei der Stimulus-Lokalisation zwischen beiden Körperhälften spielen. Da aber die Ergebnisse statistisch nicht hochsignifikant sind und auch der Unterschied in den statistischen Tests für die beiden Applikationsseiten nicht spiegelsymmetrisch besteht, kann diese Frage nicht abschließend beantwortet werden.

## 5.4 Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“

In diesem Versuch sollte mit einer Teilmenge der Probanden aus dem Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ bei gleichem Stimulationparadigma die direkte Intensitätsbewertung des Stimulus untersucht werden. Dabei wurde hypothetisiert, dass die aus der Literatur bekannten Schmerzareale aktiviert sind. Aufgrund der sensorisch-diskriminativen Aufgabe wurde die Hypothese aufgestellt, dass auch der primäre somatosensorische Kortex dabei aktiviert sein sollte.

### 5.4.1 Probanden-Feedback

Die Ergebnisse der während des Versuchsdurchlaufes durchgeführten Intensitätsbewertung zeigen, dass die Probanden den Stimulus im Mittel deutlich wahrgenommen haben. Die mittlere Schmerzhaftigkeit wurde aber eher als gering wahrgenommen, obwohl eine große Streuung sichtbar ist.

### 5.4.2 Aktivierungen bei Auswertung der Einzelbedingungen

Die schon in vorangegangenen Versuchen diskutierten Schmerzareale wurden auch im hier besprochenen Versuch in nahezu identischem Aktivierungsmuster gefunden. Außerdem zeigte sich auch Aktivität im kontralateralen SI-Areal, die in Abschnitt 5.6.1 diskutiert wird.

Während der linksseitigen und der rechtsseitigen Stimulation findet sich links-hemisphärisch im Gyrus praecentralis, dem Motorkortex entsprechend, Aktivität im Hand-Areal (Yousry et al., 1997). Diese ist auf die motorische Komponente der während

der Stimuluspräsentation durchgeführten Intensitätsbewertung zurückzuführen und wird hier nicht weiter diskutiert.

### 5.4.3 Deaktivierungen bei Auswertung der Einzelbedingungen

Ein dem Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ ähnliches Muster von Deaktivierungen konnte auch im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ gefunden werden. Diese entsprachen, wie schon zuvor diskutiert (vergleiche Abschnitt 5.3.4), dem so genannten „Default-Netzwerk“ (Greicius und Menon, 2004). Ein Unterschied bestand jedoch darin, dass im hier besprochenen Versuch bei linksseitiger Stimulation eine Deaktivierung im rechten Hippocampus zu finden war und bei links- und rechtsseitiger Stimulation im linken Gyrus parahippocampalis. Dies ist konsistent mit den zwischen den Versuchen „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ und „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ gefundenen Unterschieden im Deaktivierungsmuster, die sich durch die verschiedenen experimentellen Aufgaben an den Probanden erklären lassen: im Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ sollte keine Erinnerungsleistung erfolgen, während sich der Proband im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ die Seite der Stimulation merken sollte. Dabei war das Ergebnis, dass bei der Aufgabe mit Erinnerungsleistung keine hippocampale Deaktivierung sondern im Gegensatz dazu eine Hippocampus-Aktivierung erfolgte, was sich durch Erinnerungskodierung erklären lässt (Burgess et al., 2002). Im vorliegenden Versuch war keine explizite Erinnerungsleistung gefordert, obgleich davon ausgegangen werden muss, dass ein impliziter Vergleich bei der Reizintensitätsbewertung stattfindet. Der Unterschied im rechten Hippocampus im Deaktivierungsmuster der beiden Stimulationsseiten, lässt sich aus den vorhandenen Daten jedoch nicht erklären.

### 5.4.4 Aktivierungen bei zusammengefasster Auswertung der Einzelbedingungen

Bei zusammengefasster Auswertung der beiden Einzelbedingungen konnte eine rechtsseitige Hirnstammaktivität festgestellt werden, die sich über den Nucleus principalis N. trigemini bis in den Ncl. spinalis N. trigemini erstreckt. Diese wird in Abschnitt 5.5 diskutiert.

## 5.5 Statistischer Vergleich der Versuche „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“

Aufgrund der direkten motorischen Probandenantwort im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ konnten im Vergleich der beiden Versuche („Reizintensität > Lateralisierung“) im linken Gyrus praecentralis signifikant aktivierte Voxel gefunden werden.

Auf unkorrigiertem statistischen Niveau ( $p < 0,001$ ) konnte eine größere bihemisphärische Aktivität im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ innerhalb des SI-Areals festgestellt werden. Durch Zusammenfassung der beiden Bedingungen war diese Aktivität auch bihemisphärisch erwartet worden. Eine weitere Diskussion der SI-Aktivierung erfolgt in Abschnitt 5.6.1.

Bei beiden Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ war auch Aktivität im Hirnstamm, insbesondere im Ncl. spinalis N. trigemini (Borsook et al., 2004, 2006), anatomisch erwartet worden. Im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ konnte jedoch keine Aktivität in diesen Arealen festgestellt werden, während in „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ bei einer statistischen Schwelle von  $p < 0,05$  (FDR korrigiert) rechtsseitige Aktivität in den genannten Hirnstamm-Bereichen gezeigt werden konnte. Im direkten statistischen Vergleich der beiden Versuche („Reizintensität > Lateralisierung“) bestätigte sich dieses Ergebnis, indem deutlich rechts im Hirnstamm signifikante Voxel auf Höhe des Ncl. spinalis N. trigemini zu finden waren. Dabei kann eine Zuordnung zu motorischen Bahnen ausgeschlossen werden, da mittels fMRT nur Aktivität in Kortextbereichen oder Kernen detektiert werden kann. Des Weiteren ist eine Zuordnung zu einem motorischen Hirnnervenkern wie dem Ncl. ambiguus, der die motorische Schlundmuskulatur versorgt (Trepel, 2004), aufgrund des statistischen Vergleiches wie folgt ausgeführt unwahrscheinlich. In dem Vergleich wurden jeweils zwei fMRT-Läufe der Probanden miteinander verglichen. Das Stimulationsparadigma war bei beiden Läufen identisch, so dass auszuschließen ist, dass ein Unterschied in Schlundbewegungen zwischen beiden Versuchen existierte. Aufgrund des schmerzhaften Charakters des Stimulus (siehe Probandenbewertung Abschnitte 4.3.1 und 4.4.1) muss demnach davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Aktivierung um den Ncl. spinalis N. trigemini handelt. Schon Head und Holmes (1911) haben die Modulation von Schmerzwahrnehmung mit dem psychologischen Zustand in Verbindung gebracht. Ein Aspekt dieses Zustandes ist die Aufmerksamkeit. Aus der Literatur ist bekannt, dass Aufmerk-



samkeit Aktivität in Hirnarealen bei Schmerzwahrnehmung modulieren kann (Bantick et al., 2002; Dunckley et al., 2007; Tracey et al., 2002). Insbesondere Tracey et al. (2002) haben aufmerksamkeitsabhängige Modulation der Schmerzwahrnehmung im periaequaleduktalen Grau untersucht. Die Aufgabe, die im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ den Probanden gestellt wurde, bestand aus der Wahrnehmung des Stimulus und der zeitgleichen Bewertung desselben, also einer bewussten Fokussierung der Aufmerksamkeit auf die Stimulusintensität. Das hier gezeigte Ergebnis legt die Interpretation nahe, dass eine aufmerksamkeitsgebundene, spezifisch auf die Intensitätsbewertung des Stimulus gerichtete Modulation der trigeminalen Hirnnervenkerne besteht. Die unilaterale Aktivierung, wie sie hier vorhanden ist, kann jedoch nicht abschliessend geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Konsistent mit der Hypothese, dass auf den Stimulus gerichtete Aufmerksamkeit ein modulierender Faktor im Vergleich der beiden Versuche ist, ist der außerdem gefundene Cluster signifikanter Voxel im mittlerem Cingulum, die im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ eine höhere Aktivität aufwiesen. In der Literatur werden Bereiche des Gyrus cinguli medius oft noch als Teil des ACC (anterioren Cingulären Kortex) bezeichnet (Peyron et al., 2000b). Peyron et al. (1999) fanden dieses Areal in Zusammenhang mit auf Schmerz gerichteter Aufmerksamkeit aktiviert<sup>2</sup>.

Außerdem konnte eine höhere Aktivität in Voxeln der SII-Areale beider Hemisphären im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ festgestellt werden. SII wird oft unabhängig von Aufmerksamkeit auf einen Stimulus aktiviert und es wird eine Rolle von SII bei der Intensitätskodierung diskutiert (Peyron et al., 1999; Treede et al., 2000). Timmermann et al. (2001) zeigten, dass SII auch eine Rolle bei der räumlich gerichteten Aufmerksamkeit spielen kann. Aus den hier berichteten Ergebnissen hinsichtlich einer SII-Aktivität kann zusammen mit dem Ergebnis aus Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“, dass SII nicht direkt intensitätsmoduliert ist, postuliert werden, dass SII stärker bei einer auf die Stimulusintensität fokussierten Aufmerksamkeit aktiviert ist.

Aber auch eine Funktion von SII bei nozizeptivem Lernen und Gedächtnis wird diskutiert (Ploner et al., 1999; Treede et al., 2000). Der hier geschilderte experimentelle Befund kann demnach auch dahingehend interpretiert werden, dass ein Vergleich der Stimulusintensität mit vorhergegangenen Ereignissen stattgefunden haben kann.

---

<sup>2</sup>Die Autoren dieser Studie haben das Areal mit ACC bezeichnet. In hier vorliegender Arbeit wurde jedoch die Nomenklatur des *Automated Anatomical Labeling* verwendet (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

## 5.6 Versuchsübergreifende Feststellungen

### 5.6.1 Aktivität im SI-Areal

Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, steht die Involvierung des primären somatosensorischen Kortex in die Schmerzverarbeitung heute außer Frage, obgleich die Ergebnisse funktioneller Bildgebungsstudien uneinheitlich sind (Peyron et al., 2000b) (siehe auch 1.1.2.1). So konnte auch in drei von vier hier besprochenen Versuchen keine deutliche SI-Aktivität gefunden werden. Lediglich im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“, bei dem der Proband während des Stimulus die Reizintensität bewerten sollte, konnte direkt SI-Aktivität nachgewiesen werden

Im Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ wurde keine SI Aktivität gefunden. In einem vom Stimulationsparadigma und der experimentellen Aufgabe her ähnlichen Versuch fanden Boyle et al. (2007) hingegen kontralaterale SI-Aktivität. Dies war aber nur für die rechte Stimulationseite der Fall. Boyle et al. (2007) verwendeten CO<sub>2</sub>-Stimuli von 1s Länge und einer Konzentration von 60 % v/v. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass die Intensität eines Stimulus innerhalb eines Stimulationsblockes höher war als in dem hier verwendeten Paradigma. Auch wenn Peyron et al. (2000b) eine temporale Summation nicht als Hauptfaktor für SI-Aktivität erkennt, ist es dennoch möglich, dass die höhere Stimulusintensität mit der längeren Stimulusimpulsdauer ein Grund für dieses gegensätzliche Ergebnis ist. Aber auch eine räumliche Summation ist bei einem länger andauernden Einzelstimulus denkbar, da die Nase bei einem 1s langen Stimulus und der Anwendung von Velopharyngeal Closure eher mit dem Reizgas gefüllt wird und somit eine größere Oberfläche der nasalen Mucosa erreicht wird.

Ploner und Schnitzler (2004) postulieren, dass die subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität durch die Amplitude der assoziierten SI-Aktivität abgebildet wird. Eine Aktivierung des kontralateralen SI-Areals konnte im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ auch bei niedrigerer statistischer Schwelle nicht gefunden werden, obwohl auch Reize mit hoher Intensität appliziert wurden. Dies spricht gegen die Vorstellung, dass die Stimulusintensität alleine für eine Aktivität in SI verantwortlich ist. Kognitive Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle bei der Aktivierung des SI-Areals (Bushnell et al., 1999). So kann auf den Stimulus gerichtete Aufmerksamkeit die SI-Aktivität beeinflussen haben. Dies war Grundlage für die Hypothese, dass eine Intensitätsbewertung des Stimulus nach jedem Reizblock eine mögliche SI-Aktivierung begünstigen sollte. Aufgrund des experimentellen Aufbaus mit einer blockweisen Stimulusapplikation ließ

aber möglicherweise die gerichtete Aufmerksamkeit direkt zu Beginn des Stimulationsblockes nach, da der Proband wusste, dass innerhalb eines Blockes identische Reize folgten.

Die Aktivität in SI ist weiter abhängig vom Zeitverlauf der Schmerzwahrnehmung (Ploner und Schnitzler, 2004). Die Probanden in diesem Versuch gaben an, dass die Reizintensität während eines Stimulusblockes nachgelassen hat. Daraus kann geschlossen werden, dass hier Adaptations- oder Habituationseffekte aufgetreten sein können. Folgend ergibt sich als mögliche Erklärung für die in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ und „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ nicht gefundene SI-Aktivierung, dass die Aktivität im SI-Areal innerhalb eines Stimulationsblockes abgefallen sein kann, so dass keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

In einem weiteren Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ sollte die Aufmerksamkeit auf den Stimulus durch die Aufgabe der Bestimmung der Applikationsseite (linkes oder rechtes Nasenloch) gelenkt werden.

Im Unterschied zu der Studie von Boyle et al. (2007) wurde im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ ein *event-related* Paradigma verwendet. Grundlage für die Verwendung eines solchen Designs war, dass Habituations-, Adaptations- und Antizipationseffekte vermieden werden sollten. Andererseits muss davon ausgegangen werden, dass das BOLD-Signal insgesamt schwächer als in Block-Designs ausfallen kann (Henson, 2006). Auch in diesem Versuch konnte keine Aktivität im kontralateralen SI-Areal festgestellt werden.

Im letzten Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ konnte hingegen mit gleichem Reiz-Applikationsschema eine Aktivität in SI festgestellt werden. Die gefundenen Koordinaten korrespondieren mit denen, die von May et al.<sup>3</sup> für die Repräsentation der inneren Nasenschleimhaut berichtet wurden. Die Aufgabe für den Probanden bestand darin, während des Stimulus dessen Intensität zu bewerten. Daraus und aus dem direkten Vergleich der Versuche „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ kann geschlossen werden, dass eine allgemeine gerichtete Aufmerksamkeit auf den Stimulus nicht ausreicht, um zuverlässig das kontralaterale SI-Areal zu aktivieren. Vielmehr ist im hier besprochenen Versuch ein Ausmerksamkeitsfokus auf die Intensitätsbewertung nötig.

Warum die Aktivierung des kontralateralen SI-Areals im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ festgestellt werden konnte, während im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ dies

---

<sup>3</sup>Manuskript in Vorbereitung

nicht der Fall war, kann, wie oben schon beschrieben, auf Habituations-, Adaptations- oder Antizipationseffekte zurückgeführt werden. Eine weitere mögliche Erklärung ist aber auch in der Art der Intensitätsbewertung begründet.

Bei Betrachtung der Signal-Intensitätsveränderungen an den im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ identifizierten SI-Koordinaten über die verschiedenen Versuchsbedingungen der anderen durchgeführten Versuche (vgl. Grafik 4.22) wird ersichtlich, dass bei allen Versuchen durchaus eine positive Signal-Intensitätsänderung in den gefundenen SI-Koordinaten stattfand. Bei allen Versuchen außer dem Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden. Anhand dessen kann postuliert werden, dass zwar die auf die Stimulusintensität gerichtete Aufmerksamkeit die SI-Aktivität moduliert, diese Aktivität aber bei jeglicher Schmerzwahrnehmung vorhanden ist.

Das hier berichtete Ergebniss bestätigt die Wichtigkeit kognitiver, modulierender Faktoren aber auch der experimentellen Aufgabe bei der Detektion von Hirnaktivität in SI (Bushnell et al., 1999) .

### 5.6.2 Hippocampusaktivierung und -deaktivierung

In den durchgeführten Versuchen wurden unterschiedliche Muster von Hippocampus-Aktivierung und -Deaktivierung festgestellt. Auffallend dabei ist, dass vor allem im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“, in dem die Aufgabe darin bestand, eine bis zum akustischen Stimulus verzögerte Antwort bezüglich der Stimulationsseite zu geben, eine Hippocampus-Aktivierung nachgewiesen werden konnte, während in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ eine Hippocampus-Deaktivierung gefunden wurde. Daraus lässt sich schliessen, dass es die aktive Gedächtnisaufgabe im Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ ist, die zu einer Hippocampus-Aktivierung führt. Nicht konsistent damit ist jedoch, dass im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ trotz einer Erinnerungsaufgabe, bei der der Proband nach dem Stimulationsblock eine Bewertung der Blockintensität abgeben sollte, keine Hippocampus-Aktivierung gefunden wurde. Analog zu der möglichen Erklärung einer nicht detektierten SI-Aktivierung im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ lässt sich auch in diesem Fall die Hypothese aufstellen, dass die Intensitätsspeicherung zu Beginn des Stimulationsblockes stattfand. Durch die verhältnismäßig langen Blöcke würde eine kurze Aktivität im Hippocampus dann durch das verwendete statistische Modell nicht erfasst.

### 5.6.3 Methodische Limitationen

Wie in Abschnitt 1.2.2.1 schon erwähnt, lässt sich mittels der BOLD-fMRT nicht zwischen Signalintensitätsänderungen differenzieren, die durch eine exzitatorische oder durch eine inhibitorische neuronale Aktivität hervorgerufen werden (Buzsàki et al., 2007). So genannte Aktivierung bzw. Aktivität ist in diesem Sinne immer so zu verstehen, dass ein aktiviertes Areal in die Verarbeitung von Reizen oder experimentellen Aufgaben involviert ist. Sei es, indem eine Erregung von Netzwerken mit Informationsweitergabe stattfindet oder indem eine Hemmung von Netzwerken erfolgt. Um die genaue Ursache eines erhöhten Metabolismus zu untersuchen, muss auf komplementäre Methoden u.a. aus der Neurophysiologie zurückgegriffen werden. Bei der Interpretation von Ergebnissen der funktionellen Magnetresonanztomographie muss außerdem beachtet werden, dass es sich um die indirekte Detektion von Aktivität ganzer Neuronenpopulationen handelt und dass die Untersuchungen deshalb auf makroskopischer Ebene stattfinden. Auch in diesem Zusammenhang sind Untersuchungen auf neuronaler Ebene, wie dies beispielsweise durch Einzel-Zell-Ableitungen möglich ist, unverzichtbar.

## 5.7 Schlussbetrachtung

Im Hinblick auf die in Kapitel 2 aufgeworfenen Fragen lassen sich folgende Punkte zusammenfassend festhalten. Dabei korrespondiert die Nummerierung mit der der Fragestellungen:

1. Die im Versuch „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ gefundenen Ergebnisse bestätigen die in vorherigen funktionellen Bildgebungsstudien identifizierten Hirnareale (Boyle et al., 2007; Hummel et al., 2005). Dies gilt sowohl für Studien, die eine Applikationsmethode für trigeminus-vermittelte Reize, als auch für solche, die nicht-trigeminale periphere Reize verwendeten. Des Weiteren konnte Aktivität in der Trigemuskern-Region festgestellt werden, was konsistent mit den Ergebnissen anderer Studien ist (Mainero et al., 2007).
2. Es konnte eine funktionelle Überlappung der Areale des trigeminalen mit denen des olfaktorischen Systems bestätigt werden. In diesem Zusammenhang konnte jedoch - im Unterschied zu Boyle et al. (2007) und entgegen der aufgestellten Hypothese - keine Aktivität im piriformen Kortex festgestellt werden, was sich auf die verwendete MR-Technik oder die Stimulationsintensität bzw. -länge zurückführen lässt.

3. Die im Versuch „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ von der Stimulusintensität abhängig aktivierten Areale stützen die These, dass nicht nur einige wenige Areale, die der sensorisch-diskriminativen Komponente der Schmerzwahrnehmung zugerechnet werden, an der Verarbeitung von Intensitätsinformation beteiligt sind (Coghill et al., 1999). Vielmehr ist ein Netzwerk von Arealen in die Verarbeitung von Intensitätsinformationen involviert. Zu nennen sind hier die anteriore Insula, das anteriore Cingulum, das Cerebellum und der supplementär-motorische Kortex.
4. In diesem Versuch konnte gezeigt werden, dass die Signalintensitätsveränderung einiger Areale des Default-Netzwerkes während einer Stimulusbedingung negativ mit der Stimulusintensität korreliert ist. Das bedeutet, je höher die Stimulusintensität ist, desto stärker bzw. signifikanter ist die Deaktivierung in diesen Arealen. Aus der Literatur ist für extern angestoßene, kognitiv anspruchsvolle Aufgaben bekannt, dass die Ruheaktivität innerhalb des „*default-mode*“-Netzwerkes negativ mit Hirnregionen korreliert sein kann, die aufgabenbezogene Aktivität aufweisen.
5. Weiter lässt sich festhalten, dass die Aktivität in Schmerzarealen auch mit einem ereignis-bezogenen (*event-related*) Paradigma in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung/Reizintensität“ zuverlässig gezeigt werden konnte. Für das SI-Areal war dies jedoch nur im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ bei auf die Stimulusintensität gerichteter Aufmerksamkeit möglich.
6. Auch wenn aus der Literatur bekannt ist, dass sich gerade bei ereignis-bezogenen Paradigmen eine zeitliche Verschiebung oder eine Verzerrung der HRF auswirken kann, konnte dies in vorliegenden ereignis-bezogenen Schmerzexperimenten nicht nachgewiesen werden.
7. a) Eine Lateralität der intranasalen Schmerzwahrnehmung, wie sie in der Literatur für andere Körperteile beschrieben ist, kann anhand der Probandenantworten ausgeschlossen werden. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls eine intranasale Stimulation verwendet haben. Daraus lässt sich folgern, dass bei intranasaler Stimulation keine körperhälften-abhängigen Unterschiede in der Intensitätswahrnehmung existieren.  
  
b) Trotzdem konnte in SII ein BOLD-Signalunterschied zwischen linksseitiger und rechtsseitiger Stimulation auf schwächerem statistischen Niveau gefunden

werden. Die erwarteten Lateralitätsunterschiede in SI bei unterschiedlichen Stimulationsseiten konnten nicht gefunden werden (vergleiche dazu auch Kapitel 5.6.1).

Es gab Indizien für eine Rolle von SII bei der Stimulus-Lokalisation zwischen beiden Körperhälften. Aufgrund niedriger statistischer Signifikanz lässt sich die Frage aber nicht abschliessend beantworten.

8. Im Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ konnte belegt werden, dass bei einer auf die Stimulusintensität gerichteten Aufmerksamkeitsaufgabe eine Aktivität in SI detektierbar ist. Die in der Literatur uneinheitlichen Ergebnisse im Hinblick auf die SI-Aktivität nach Schmerzstimulation wurden bislang allgemein u.a. mit kognitiver Modulation erklärt (Bushnell et al., 1999). Das hier vorgestellte Ergebnis konkretisiert erstmals die in der Literatur aufgeworfene Frage dahingehend, dass anscheinend eine spezifische, auf die sensorisch-diskriminative Aufgabe „Intensitätsbewertung“ gerichtete Aufmerksamkeit die Detektierbarkeit von Aktivität im SI-Areal merklich erhöht.
9. In einem direkten Vergleich der Versuche „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ konnte das unter Punkt 8 erzielte Ergebnis der erhöhten Aktivität in SI bei auf die Stimulusintensität gerichteter Aufmerksamkeit deutlicher herausgearbeitet werden. Außerdem ergaben sich starke Indizien dafür, dass auch Aktivität in trigeminalen Nuclei aufmerksamkeitsmoduliert ist. Dieses Ergebnis hat Implikationen für die Interpretation von zukünftigen fMRT-Studien des Hirnstamms und sollte bei dem Entwurf des Versuches und insbesondere der Probandenaufgabe beachtet werden.
10. Versuchsübergreifend konnte ein Muster von Hippocampusaktivierung und -deaktivierung, je nach kognitiver Aufgabe, festgestellt werden. Wie erwartet, wurde bei einer Aufgabe mit verzögerter Antwort eine Aktivierung des Hippocampus festgestellt. Bei der verzögerten Intensitätsbewertung war dies jedoch nicht der Fall, was mit dem verwendeten Block-Versuchsdesign erklärt werden kann (vergleiche Abschnitt 5.6.2).

# Kapitel 6

## Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Aspekte der zentralen Verarbeitung trigeminal vermittelter nozizeptiver Reize mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Als nozizeptiver Stimulus wurde intranasal appliziertes CO<sub>2</sub> verwendet. Die Stimulusapplikation erfolgte MRT-kompatibel mit einem Olfaktometer.

In einem ersten Versuch wurde untersucht, ob intranasal applizierte Schmerzreize Hirnareale aktivieren, die aus der Literatur im Zusammenhang mit der Schmerzverarbeitung bekannt sind. Dies konnte bestätigt werden, wobei jedoch entgegen der Hypothese keine Aktivität im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (SI) gefunden werden konnte, was in weiteren Versuchen eingehender untersucht wurde (siehe unten). Außerdem bestätigte sich die Hypothese, dass eine Schnittmenge von Hirnarealen, die sowohl bei der Schmerzwahrnehmung intranasal applizierter Reize als auch bei der Wahrnehmung olfaktorischer Reize aktiviert sind, existiert.

Die direkte Abhängigkeit zwischen dem Ausmaß der Aktivierung von Hirnarealen und der Stimulusintensität wurde in einem zweiten Experiment untersucht. Dabei wurden die aus der Literatur für Schmerzintensitätskodierung bekannten Areale hypothetisiert: der primäre (SI) und der sekundäre (SII) somatosensorische Kortex, die Insula und das Cerebellum. Dies konnte abgesehen von SI bestätigt werden. Außerdem war Aktivität im anterioren Cingulum ebenfalls durch die Schmerzintensität moduliert. Eine weitere Differenzierung der Richtung der Abhängigkeit (positiv oder negativ) wurde ebenfalls in dieser Studie vorgenommen. Dabei wurde gezeigt, dass die Signalintensitätsveränderung einiger Areale des so genannten *Default*-Netzwerkes negativ mit der empfundenen Intensität eines Schmerzstimulus korreliert ist. Areale des



*Default*-Netzwerkes sind in einem Ruhemodus aktiv und werden während einer Aktivitätsbedingung deaktiviert. Das Ergebnis des Experimentes war, dass, je höher die Stimulusintensität ist, desto stärker ist die Deaktivierung in den Arealen des *Default*-Netzwerkes. Aus der Literatur ist dies für extern angestoßene, kognitiv anspruchsvolle Aufgaben bekannt.

Aufgrund inkonsistenter Literaturlage hinsichtlich der Aktivität im SI-Areal und aufgrund des in vorherigen Versuchen fehlenden Aktivitätsnachweises in diesem Areal wurde die Hypothese untersucht, dass SI-Aktivität aufmerksamkeitsabhängig ist. Dazu wurden zwei Versuche mit auf den Stimulus gerichteter Aufmerksamkeit durchgeführt, bei denen die Probanden im Anschluss an den trigeminalen Stimulus folgende Aufgaben erfüllen sollten:

1. Bestimmung der Stimulationsseite bzw. des Nasenlochs in das der Stimulus appliziert wurde
2. Bewertung der Intensitätswahrnehmung.

Für diese Versuche wurde eine ereignis-bezogene (*event-related*) Stimulusapplikation angewendet. Es konnte festgestellt werden, dass sich auch mit einem ereignis-bezogenen Paradigma zuverlässig Aktivität in bekannten Schmerzarealen darstellen lässt. Der Vergleich der Applikationsseiten im ersten dieser beiden Versuche ergab hinsichtlich der Schmerzintensitätswahrnehmung bei intranasaler Stimulation keine körperhälften-abhängigen Unterschiede, wie sie in der Literatur für andere Körperteile berichtet wurden. Es fanden sich in diesem Teilversuch Indizien für eine Rolle von SII bei der Stimulus-Lokalisation zwischen beiden Körperhälften.

Des Weiteren wurde im zweiten dieser Versuche eine SI-Aktivität festgestellt. Bei einem direkten statistischen Vergleich der beiden Versuche konnte gezeigt werden, dass die Aktivität im SI-Areal im Versuch mit Schmerzintensitätsbewertung signifikant höher war als im Versuch mit Bestimmung der Stimulationsseite. Daraus kann gefolgert werden, dass SI-Aktivität von der auf die Stimulusintensität gerichteten Aufmerksamkeit abhängt. Außerdem wurden Indizien für modulatorische Prozesse in Trigeminskernen des Hirnstammes gefunden. Dies kann auch weitere Implikationen für zukünftige funktionelle Hirnstammbildgebung haben, indem dieses Ergebnis bei der Gestaltung der experimentellen Aufgabe berücksichtigt werden sollte.

Versuchsübergreifend konnte in dieser Arbeit ferner ein Muster von Hippocampus-Aktivierung und -Deaktivierung abhängig von der Probandenaufgabe herausgearbeitet werden: bei der Aufgabe der verzögerten Antwort zur Bestimmung der Stimulationsseite wurde eine Aktivität im Hippocampus festgestellt. Zur Lösung dieser Aufgabe werden Funktionen des Kurzzeitgedächtnisses benötigt. Demgegenüber konnte in den anderen Versuchen Deaktivierung des Hippocampus nachgewiesen werden.

**Anhang A**

**Tabellen**

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung		
		(in mm)							
1	Gyrus frontalis inferior pars triangularis links	-50	20	-2	4058	14,06	Gyrus frontalis inferior pars triangularis links	21.17 %	
	Gyrus frontalis medius links	-36	44	4			10,05	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	19.74 %
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	-34	28	-16			9,75	Insula links	8.75 %
								außerhalb	8.67 %
						Temporalpol superior links	8.13 %		
						Gyrus frontalis medius links	8.01 %		
						Putamen links	5.64 %		
						Gyrus frontalis inferior pars opercularis links	4.24 %		
						Rolandisches operculum links	3.92 %		
						Gyrus temporalis superior links	3.82 %		
						Gyrus praecentralis links	3.77 %		
						Gyrus frontalis medius pars orbitalis links	2.29 %		
2	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	60	18	-2	4250	11,47	Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts	20.09 %	
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts <sup>1</sup>	42	22	-18			8,99	Gyrus frontalis medius rechts	15.67 %
	Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts <sup>2</sup>	48	20	4			8,93	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	13.46 %
								Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	12.87 %
						Insula rechts	10.21 %		
						Rolandisches operculum rechts	7.84 %		
						Temporalpol superior rechts	6.16 %		
						Gyrus frontalis medius pars orbitalis rechts	5.86 %		
						außerhalb	4.94 %		
3	Gyrus supramarginalis rechts	50	-40	44	569	8,92	Gyrus parietalis inferior rechts	55.01 %	
	Gyrus parietalis inferior rechts	58	-38	52			8,13	Gyrus supramarginalis rechts	40.60 %
						Gyrus parietalis superior rechts	2.46 %		
						außerhalb	1.93 %		
4	Vermis VII	-4	-66	-28	1578	8,42	Cerebellum Crus I links	25.54 %	
	Vermis VIII	4	-60	-26			8,22	außerhalb	22.69 %
	Cerebellum Crus I links	-24	-72	-36			8,14	Cerebellum VI links	18.00 %
								Cerebellum Crus II links	13.37 %
						Vermis VIII	4.63 %		
						Vermis VI	4.06 %		
						Cerebellum VIII links	3.74 %		
						Cerebellum IV links	2.03 %		
						Vermis VII	1.77 %		
						Vermis IV V	1.65 %		
						Vermis IX	1.01 %		
5	Gyrus frontalis superior links	-2	38	42	332	8,31	Gyrus frontalis superior links	62.35 %	
	Gyrus frontalis superior links	-8	30	46			6,76	Gyrus frontalis superior rechts	34.64 %
	Gyrus frontalis superior rechts	8	26	54			6,58	supplementär-motorischer Cortex rechts	1.81 %

**Tabelle A.1:** Aktivierungen in der Gruppenstudie (Random Effects) des Versuches „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert)

<sup>1</sup>Insula rechts durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (4,9 mm).

<sup>2</sup>Insula rechts durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (4,47 mm).

6	Gyrus supramarginalis links	-62	-36	28	230	7,88	Gyrus supramarginalis links Gyrus temporalis superior links außerhalb	70.43 % 20.87 % 8.70 %
7	außerhalb	-60	-44	46	51	7,72	Gyrus parietalis inferior links außerhalb	56.86 % 43.14 %
8	Cerebellum Crus I rechts	26	-74	-32	221	7,53	Cerebellum Crus I rechts Cerebellum VI rechts Cerebellum Crus II rechts	66.52 % 29.86 % 3.62 %
9	supplementär-motorischer Cortex links	-12	18	68	32	7,09	supplementär-motorischer Cortex links außerhalb	90.62 % 9.38 %
10	Gyrus temporalis medius links	-58	-52	10	33	6,53	Gyrus temporalis medius links	100.00 %
11	Gyrus supramarginalis rechts	68	-34	32	71	6,49	Gyrus supramarginalis rechts Gyrus temporalis superior rechts	84.51 % 15.49 %
12	Thalamus links <sup>3</sup>	-22	-18	-4	10	6,44	außerhalb Thalamus links	90.00 % 10.00 %
13	Thalamus rechts <sup>4</sup>	8	-12	-10	12	6,43	außerhalb	100.00 %
14	Cerebellum VIII rechts	24	-72	-50	43	6,29	Cerebellum VIII rechts Cerebellum VIIb rechts Cerebellum Crus II rechts	39.53 % 37.21 % 23.26 %
	Gyrus parietalis superior links	-32	-70	58	2	6,23	Gyrus parietalis superior links	100.00 %
15	Putamen rechts	16	12	-4	7	6,18	Putamen rechts Pallidum rechts außerhalb	57.14 % 28.57 % 14.29 %
	außerhalb	-20	-38	-32	1	6,13	außerhalb	100.00 %
	supplementär-motorischer Cortex links	-4	10	66	3	6,03	supplementär-motorischer Cortex links	100.00 %
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links <sup>5</sup>	-26	22	-26	2	6,01	Temporalpol superior links Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	50.00 % 50.00 %
	Gyrus postcentralis links	-62	-20	36	1	5,97	Gyrus postcentralis links	100.00 %
	Gyrus parietalis inferior <sup>6</sup>	-52	-56	52	1	5,96	außerhalb	100.00 %

**Tabelle A.1:** Fortsetzung: Aktivierungen in der Gruppenstudie (Random Effects) des Versuches „CO<sub>2</sub>-moderater Schmerz“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert).

<sup>3</sup>Ergebnis der Lokalen-Maxima-Suche durch AAL im Umkreis der Koordinate (2 mm).

<sup>4</sup>Ergebnis der Lokalen-Maxima-Suche durch AAL im Umkreis der Koordinate (8 mm).

<sup>5</sup>Insula links durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (6,32 mm).

<sup>6</sup>Ergebnis der Lokalen-Maxima-Suche durch AAL im Umkreis der Koordinate (2 mm).

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung
1	Cerebellum Crus I links Cerebellum Crus II links Cerebellum VI rechts	-34 -18 32	-56 -78 -54	-36 -34 -34	5376	14,72 12,22 11,26	Cerebellum Crus I links 20,20 % außerhalb 15,74 % Cerebellum VI links 13,54 % Cerebellum VI rechts 13,43 % Cerebellum Crus II links 11,40 % Vermis VI 5,25 % Cerebellum Crus I rechts 3,78 % Cerebellum VIII links 2,83 % Cerebellum VIII rechts 2,68 % Vermis VII 2,60 % Vermis IV V 2,36 % Cerebellum VIIb links 1,79 % Cerebellum IV rechts 1,53 %
2	Gyrus frontalis medius rechts Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts Insula rechts	52 52 50	10 16 10	48 4 -8	11903	12,82 10,29 10,25	Gyrus frontalis medius rechts 18,27 % außerhalb 9,70 % Gyrus supramarginalis rechts 8,91 % Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 8,38 % Insula rechts 8,26 % Gyrus temporalis superior rechts 7,07 % Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts 5,93 % Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts 5,59 % Gyrus parietalis inferior rechts 5,32 % Rolandisches operculum rechts 4,01 % Gyrus praecentralis rechts 3,51 % Gyrus frontalis medius orbitalis rechts 2,82 % Putamen rechts 2,65 % Temporalpol superior rechts 2,62 % Gyrus parietalis superior rechts 1,89 % Gyrus frontalis superior rechts 1,39 % Gyrus temporalis medius rechts 1,31 %
3	Gyrus parietalis inferior links Gyrus parietalis inferior links Gyrus temporalis superior links	-50 -40 -66	-48 -58 -42	54 60 16	1342	12,33 11,46 7,75	Gyrus parietalis inferior links 42,62 % Gyrus temporalis superior links 22,95 % Gyrus supramarginalis links 14,61 % außerhalb 7,53 % Gyrus parietalis superior links 7,15 % Gyrus postcentralis links 5,14 %
4	supplementär-motorischer Cortex rechts Gyrus Cinguli medius rechts supplementär-motorischer Cortex links	6 4 -2	10 22 2	70 40 64	1759	10,50 8,88 8,28	supplementär-motorischer Cortex rechts 31,04 % supplementär-motorischer Cortex links 24,79 % Gyrus Cinguli medius rechts 14,16 % Gyrus frontalis superior links 8,70 % Gyrus Cinguli medius links 7,16 % Gyrus frontalis superior rechts 6,20 % Gyrus Cinguli anterior rechts 2,96 % Gyrus frontalis superior rechts 2,79 % außerhalb 1,82 %
5	Gyrus frontalis medius orbitalis links Gyrus frontalis medius links Gyrus frontalis superior links	-44 -36 -30	52 46 62	-2 12 0	775	9,79 8,72 8,43	Gyrus frontalis medius links 68,65 % Gyrus frontalis medius orbitalis links 16,52 % Gyrus frontalis inferior pars triangularis links 7,35 % Gyrus frontalis superior links 3,61 % Gyrus frontalis superior orbitalis links 1,94 % Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links 1,42 %

**Tabelle A.2:** CO<sub>2</sub>-Aktivierungen in der Gruppenstudie (Random Effects) des Versuches „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert)

6	Temporalpol superior links	-48	14	-12	2170	8,87	Insula links	25,90 %	
	Insula links	-32	18	-2			8,81	Gyrus frontalis inferior pars opercularis links	16,27 %
	außerhalb	-40	-2	-16			8,25	außerhalb	12,86 %
							Temporalpol superior links	11,47 %	
							Rolandisches operculum links	8,11 %	
							Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	8,11 %	
							Putamen links	7,33 %	
							Gyrus temporalis superior links	5,39 %	
							Gyrus frontalis inferior pars triangularis links	2,86 %	
7	Gyrus praecentralis links	-44	0	56	154	7,58	Gyrus praecentralis links	93,51 %	
	Gyrus praecentralis links	-52	8	38			5,93	Gyrus frontalis medius links	6,49 %
8	Precuneus rechts	10	-74	50	96	7,52	Precuneus rechts	78,12 %	
							Gyrus parietalis superior rechts	19,79 %	
							außerhalb	2,08 %	
9	Gyrus postcentralis links	-58	-18	22	45	6,44	Gyrus postcentralis links	93,33 %	
							Gyrus supramarginalis links	6,67 %	
	außerhalb	-12	-62	-58	4	6,37	Cerebellum VIII links	50,00 %	
							außerhalb	50,00 %	
	Cerebellum VIII rechts	24	-74	-50	4	6,07	Cerebellum VIII rechts	75,00 %	
							Cerebellum VIIIb rechts	25,00 %	
	Gyrus frontalis superior rechts	10	26	58	1	5,82	Gyrus frontalis superior rechts	100,00 %	
	Gyrus postcentralis links	-64	-14	28	1	5,81	Gyrus postcentralis links	100,00 %	

**Tabelle A.2:** Fortsetzung: CO<sub>2</sub>-Aktivierungen in der Gruppenstudie (Random Effects) des Versuches „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert)

Cluster-nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung	
1	Cerebellum VI links	-18	-60	-28	326	9,08	Cerebellum VI links	73,01 %
	Cerebellum VI links	-4	-70	-16			6,58	außerhalb
							Vermis VI	8,59 %
							Cerebellum IV links	2,15 %
2	außerhalb	2	-78	-40	50	7,54	Cerebellum Crus II links	54,00 %
							außerhalb	20,00 %
							Cerebellum Crus II rechts	14,00 %
							Cerebellum VIIIb rechts	8,00 %
							Vermis VII	2,00 %
							Cerebellum VIIIb links	2,00 %
3	Cerebellum VI rechts	16	-62	-24	170	7,28	Cerebellum VI rechts	92,94 %
							außerhalb	5,88 %
	Cerebellum VIII rechts	14	-68	-52	3	6,28	Cerebellum VIII rechts	100,00 %
	Insula rechts	36	14	0	1	5,98	Insula rechts	100,00 %

**Tabelle A.3:** Positiv intensitätskorrelierte Areale in der Gruppenstudie (Random Effects) des Versuches „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert)

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung
	Gyrus angularis links Gyrus parietalis inferior links	-48 -52	-52 -52	26 36	21	6,84 6,24	Gyrus angularis links 71,43 % Gyrus supramarginalis links 19,05 % Gyrus parietalis inferior links 9,52 %
	Gyrus frontalis medius links	-34	20	30	14	6,74	Gyrus frontalis medius links 50,00 % Gyrus frontalis inferior pars triangularis links außerhalb 35,71 % 14,29 %
	Gyrus temporalis medius links	-62	-26	-10	25	6,72	Gyrus temporalis medius links 100,00 %
	Gyrus angularis rechts	50	-58	40	22	6,62	Gyrus angularis rechts 72,73 % Gyrus parietalis inferior rechts 27,27 %
	Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts	44	24	28	16	6,31	Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts 81,25 % Gyrus frontalis medius rechts 12,50 % Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 6,25 %
	Gyrus angularis rechts außerhalb	40 -14	-60 -50	50 16	2	6,10 6,05	Gyrus angularis rechts 100,00 % Precuneus links 66,67 %
	Precuneus rechts	14	-52	24	4	6,03	Precuneus rechts 100,00 %
	Gyrus frontalis superior rechts	28	24	54	1	5,97	Gyrus frontalis superior rechts 100,00 %

**Tabelle A.4:** Negativ intensitätskorrelierte Areale in der Gruppenstudie (Random Effects) des Versuches „CO<sub>2</sub>-drei Konzentrationen“ ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert)



Cluster- nummer	AAL-Label	x y z			Voxel	t	Clusterverteilung		
		<i>(in mm)</i>							
1	Insula links	-32	22	-8	526	9,77	Insula links 52,85 %		
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	-48	16	-8				6,02	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links 34,79 % außerhalb 6,46 % Gyrus frontalis inferior pars triangularis links 3,04 % Temporalpol superior links 2,85 %
2	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	34	26	-12	297	7,82	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts 49,49 %		
	Insula rechts	34	18	2				5,78	Insula rechts 43,43 %
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	50	18	-12				5,40	außerhalb 7,07 %
3	Gyrus frontalis medius rechts	40	42	24	32	6,57	Gyrus frontalis medius rechts 100,00 %		
4	Gyrus postcentralis links	-44	-38	56	99	6,18	Gyrus postcentralis links 73,74 %		
	Gyrus postcentralis links	-38	-30	52				5,35	Gyrus parietalis inferior links 25,25 % Gyrus parietalis superior links 1,01 %
5	Cerebellum Crus I links	-10	-76	-26	46	6,15	Cerebellum Crus I links 89,13 % Cerebellum Crus II links 10,87 %		
6	supplementär-motorischer Cortex links	0	10	54	79	5,94	supplementär-motorischer Cortex rechts 62,03 % supplementär-motorischer Cortex links 37,97 %		
7	Gyrus parietalis inferior links	-46	-36	46	45	5,81	Gyrus parietalis inferior links 68,89 % Gyrus postcentralis links 31,11 %		
8	Cerebellum VI links	-26	-68	-28	22	5,70	Cerebellum Crus I links 54,55 % Cerebellum VI links 45,45 %		
9	Gyrus parietalis inferior rechts	38	-52	40	20	5,64	Gyrus parietalis inferior rechts 95,00 % Gyrus angularis rechts 5,00 %		
	außerhalb <sup>7</sup>	-36	4	-16				7	5,59
10	Gyrus parietalis inferior rechts	48	-40	52	28	5,48	Gyrus parietalis inferior rechts 75,00 % Gyrus parietalis superior rechts 25,00 %		
	außerhalb <sup>8</sup>	4	-26	24				10	5,45
11	Precuneus rechts	12	-68	46	9	5,38	Precuneus rechts 100,00 %		
	Gyrus postcentralis links	-40	-38	68	1	5,34	Gyrus postcentralis links 100,00 %		
	Gyrus temporalis medius rechts	56	-26	-14	2	5,25	Gyrus temporalis medius rechts 100,00 %		
	Cerebellum VI links	-28	-74	-24	1	5,21	Cerebellum VI links 100,00 %		

**Tabelle A.5:** Aktivierungscluster des T-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub> linksseitige Stimulation  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“.

<sup>7</sup>Insula links durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (2 mm).

<sup>8</sup>Gyrus Cinguli medius rechts durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (6 mm).

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	F	Clusterverteilung	
		(in mm)						
1	Insula links	-32	22	-8	2250	69,86	Insula links	47,07
	Insula links außerhalb	-38	-6	2			33,86	16,04
		-36	4	-16			33,86	11,42
							Rolandisches operculum links	11,20
							Gyrus temporalis superior links	4,98
							Temporalpol superior links	3,56
							Heschl'scher Gyrus links	1,91
							Gyrus frontalis inferior pars triangularis links	1,56
2	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	34	24	-12	2145	43,57	Insula rechts	38,74
	Insula rechts	34	16	0			38,44	14,78
	Rolandisches operculum rechts	56	-2	6			31,45	12,54
							Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	10,54
							Rolandisches operculum rechts	10,12
							Temporalpol superior rechts	4,43
							Gyrus temporalis superior rechts	3,59
							Heschl'scher Gyrus rechts	2,14
							Putamen rechts	2,00
3	supplementär-motorischer Cortex links	0	10	54	420	22,53	supplementär-motorischer Cortex rechts	45,24
	Gyrus Cinguli medius links	-10	10	40			14,64	44,05
								5,00
							Gyrus Cinguli medius rechts	3,57
							Gyrus frontalis superior rechts	1,67
4	Gyrus postcentralis links	-38	-30	52	367	22,47	Gyrus postcentralis links	66,76
	Gyrus postcentralis links	-42	-34	46			19,01	33,24
	Gyrus parietalis inferior links	-36	-46	44			15,56	
5	Rolandisches operculum rechts	56	-26	22	235	21,09	Gyrus supramarginalis rechts	58,30
	Gyrus supramarginalis rechts	66	-20	22			20,64	34,89
	Gyrus supramarginalis rechts	46	-30	24			17,34	3,83
							Gyrus temporalis superior rechts	2,98
6	Gyrus frontalis medius rechts	40	42	24	58	20,68	Gyrus frontalis medius rechts	96,55
	Gyrus frontalis medius rechts	42	38	16			14,88	3,45
7	Gyrus Cinguli anterior links	2	30	28	149	19,30	Gyrus Cinguli anterior links	48,99
	Gyrus Cinguli anterior links	-8	26	24			15,50	26,85
	Gyrus Cinguli medius rechts	8	22	32			15,38	16,11
							außerhalb	5,37
							Gyrus Cinguli medius links	2,68

**Tabelle A.6:** Aktivierungscluster des F-Kontrastes über die kanonische HRF, ihrer zeitlichen Ableitung und ihrer Ausdehnungs-Ableitung innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub> linksseitige Stimulation  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“.

8	Gyrus temporalis superior rechts	56	-46	14	62	17,31	Gyrus temporalis superior rechts	80,65
	Gyrus temporalis superior rechts	64	-38	18		14,63	Gyrus temporalis medius rechts	19,35
	außerhalb <sup>9</sup>	8	-14	-12	27	17,13	außerhalb	100,00
	außerhalb <sup>10</sup>	48	-24	-16	13	16,57	außerhalb	92,31
							Gyrus temporalis medius rechts	7,69
9	Gyrus postcentralis links	-60	-18	16	66	16,39	Gyrus supramarginalis links	62,12
	Gyrus supramarginalis links	-58	-28	24		16,34	Gyrus postcentralis links	33,33
							Gyrus temporalis superior links	4,55
	außerhalb <sup>11</sup>	-6	-12	-8	30	15,85	außerhalb	100,00
	außerhalb <sup>12</sup>	8	-6	-20	5	15,74	außerhalb	100,00
	außerhalb <sup>13</sup>	4	-26	26	24	15,46	außerhalb	100,00
10	Gyrus parietalis inferior rechts	38	-52	40	18	15,30	Gyrus parietalis inferior rechts	100,00
11	Gyrus Cinguli anterior links	-6	38	14	6	15,07	Gyrus Cinguli anterior links	100,00
12	Gyrus praecentralis rechts	40	2	44	6	14,49	Gyrus praecentralis rechts	66,67
							Gyrus frontalis medius rechts	16,67
							außerhalb	16,67
13	Cerebellum Crus I links	-8	-74	-26	5	14,20	Cerebellum Crus I links	100,00
14	Gyrus parietalis inferior rechts	48	-38	54	8	14,10	Gyrus parietalis inferior rechts	100,00
	Gyrus temporalis superior links	-62	-48	12	2	13,39	Gyrus temporalis medius links	50,00
							Gyrus temporalis superior links	50,00
	supplementär-motorischer Cortex links	-10	-2	74	1	13,31	supplementär-motorischer Cortex links	100,00
	außerhalb <sup>14</sup>	8	-24	-18	1	13,22	außerhalb	100,00
	supplementär-motorischer Cortex rechts	12	0	72	2	13,19	supplementär-motorischer Cortex rechts	100,00
	Gyrus praecentralis rechts	42	-10	44	1	13,17	Gyrus praecentralis rechts	100,00

**Tabelle A.6:** Fortsetzung: Aktivierungscluster des F-Kontrastes über die kanonische HRF, ihrer zeitlichen Ableitung und ihrer Ausdehnungs-Ableitung innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub> linksseitige Stimulation  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“.

<sup>9</sup>Hippocampus rechts durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (9,38 mm).

<sup>10</sup>Gyrus fusiformis rechts durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (2,83 mm).

<sup>11</sup>Thalamus links durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (6 mm).

<sup>12</sup>Gyrus parahippocampalis rechts durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (6 mm).

<sup>13</sup>Gyrus cinguli medius rechts durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (4 mm).

<sup>14</sup>Cerebellum III rechts durch AAL Lokale-Maxima-Suche im Umkreis der Koordinate (9,17 mm).

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung		
		<i>(in mm)</i>							
1	Insula links	-36	16	-8	379	7,76	Insula links 69,66		
	außerhalb	-30	18	0				7,08	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links 21,64
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	-30	22	-16				6,35	außerhalb 8,44
2	Insula rechts	36	20	-10	209	7,00	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts 43,54		
	Insula rechts	32	24	2				6,41	Insula rechts 38,28
	Putamen rechts	32	12	-2				5,77	außerhalb 14,83
3	supplementär-motorischer Cortex rechts	4	22	52	84	6,72	supplementär-motorischer Cortex rechts 58,33		
								Gyrus frontalis superior rechts 23,81	
								supplementär-motorischer Cortex links 14,29	
4	Gyrus postcentralis links	-42	-36	64	473	6,52	Gyrus postcentralis links 46,93		
								Gyrus postcentralis links 6,37	
								Gyrus praecentralis links 20,30	
5	Gyrus parietalis inferior rechts	46	-44	52	57	5,93	Gyrus parietalis inferior rechts 100,00		
6	Gyrus frontalis medius rechts	44	40	22	17	5,78	Gyrus frontalis medius rechts 100,00		
7	Gyrus parietalis superior rechts	50	-38	60	11	5,65	Gyrus parietalis superior rechts 54,55		
8	supplementär-motorischer Cortex links	-4	10	52	17	5,49	Gyrus postcentralis rechts 36,36		
							außerhalb 9,09		
	supplementär-motorischer Cortex rechts	94,12	5,88						
	Temporalpol superior rechts	36	6	-20	3	5,47	Temporalpol superior rechts 100,00		
	Gyrus frontalis medius rechts	42	48	14	2	5,30	Gyrus frontalis medius rechts 100,00		
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	50	10	8	4	5,28	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 100,00		
	Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts	42	16	26	2	5,27	Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts 50,00		
							Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 50,00		
	supplementär-motorischer Cortex rechts	4	-2	76	1	5,23	supplementär-motorischer Cortex rechts 100,00		

**Tabelle A.7:** Aktivierungscluster des T-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub> rechtsseitige Stimulation  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“.

Cluster- nummer	AAL-Label	x y z			Voxel	F	Clusterverteilung	
		(in mm)						
1	Insula links	-32	16	0	2530	51,86	Insula links 42,65 außerhalb 14,66 Rolandisches operculum links 12,25 Gyrus temporalis superior links 8,14 Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links 7,47 Gyrus postcentralis links 3,83 Temporalpol superior links 2,81 Heschl'scher Gyrus links 2,61 Gyrus supramarginalis links 2,17 Gyrus frontalis inferior pars triangularis links 1,46	
	Insula links	-36	16	-10				41,23
	Insula links	-38	-6	6				39,57
2	Insula rechts	36	20	-10	860	36,89	Insula rechts 52,21 außerhalb 25,81 Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts 17,33 Temporalpol superior rechts 2,44 Putamen rechts 1,63	
	Insula rechts	32	24	2				29,72
	außerhalb	38	4	-14				27,96
3	Heschl'scher Gyrus rechts	58	-2	6	176	27,99	Rolandisches operculum rechts 45,45 Gyrus temporalis superior rechts 25,00 Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 14,20 Heschl'scher Gyrus rechts 11,36 Temporalpol superior rechts 3,98	
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	52	10	6				16,03
4	supplementär-motorischer Cortex rechts	4	14	46	745	21,61	supplementär-motorischer Cortex links 33,15 supplementär-motorischer Cortex rechts 32,48 Gyrus Cinguli anterior links 15,44 Gyrus Cinguli medius rechts 10,20 Gyrus frontalis superior rechts 3,36 außerhalb 1,88 Gyrus Cinguli medius links 1,48 Gyrus frontalis superior links 1,48	
	supplementär-motorischer Cortex rechts	2	4	58				20,05
	supplementär-motorischer Cortex rechts	4	22	50				19,83
5	außerhalb	-8	-14	-8	70	19,97	außerhalb 84,29 Thalamus links 15,71	
6	außerhalb	8	-14	-8	77	19,66	außerhalb 57,14 Thalamus rechts 42,86	
	Thalamus rechts	8	-16	0				18,59
7	Gyrus temporalis superior rechts	62	-42	14	56	19,12	Gyrus temporalis superior rechts 64,29 Gyrus temporalis medius rechts 35,71	
	Gyrus temporalis medius rechts	56	-50	12				15,76
8	Amygdala links	-22	-2	-24	5	19,02	Amygdala links 100,00	
9	Gyrus postcentralis links	-50	-40	58	219	18,57	Gyrus postcentralis links 55,25 Gyrus parietalis inferior links 44,29	
	Gyrus parietalis inferior links	-50	-36	50				18,20
	Gyrus postcentralis links	-44	-36	64				15,82
10	Gyrus postcentralis rechts	60	-16	20	66	17,89	Rolandisches operculum rechts 40,91 Gyrus supramarginalis rechts 31,82 Gyrus postcentralis rechts 27,27	
11	Gyrus parietalis inferior rechts	44	-42	50	81	17,28	Gyrus parietalis inferior rechts 87,65 Gyrus supramarginalis rechts 12,35	
	Gyrus supramarginalis rechts	52	-34	44				14,73

**Tabelle A.8:** Aktivierungscluster des F-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub> rechtsseitige Stimulation  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“.

12	Gyrus parietalis inferior links	-40	-42	40	30	16,38	Gyrus parietalis inferior links	100,00
	außerhalb	-8	-4	-10	3	16,06	außerhalb	100,00
13	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	50	14	30	37	15,24	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	89,19
							Gyrus praecentralis rechts	10,81
	Gyrus frontalis medius rechts	44	8	60	4	14,87	Gyrus frontalis medius rechts	100,00
14	Gyrus praecentralis links	-32	-16	68	19	14,75	Gyrus praecentralis links	94,74
							außerhalb	5,26
15	Gyrus praecentralis links	-40	-14	50	5	14,48	Gyrus postcentralis links	60,00
							Gyrus praecentralis links	40,00
16	Gyrus parietalis superior rechts	50	-38	60	5	14,38	Gyrus parietalis superior rechts	60,00
							Gyrus postcentralis rechts	20,00
							außerhalb	20,00
17	Gyrus parietalis inferior rechts	58	-46	50	6	14,35	Gyrus parietalis inferior rechts	100,00
18	Gyrus parietalis inferior rechts	38	-52	44	5	14,09	Gyrus parietalis inferior rechts	100,00
19	Gyrus supramarginalis rechts	64	-46	34	6	14,07	Gyrus supramarginalis rechts	100,00
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	52	10	18	2	13,96	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	100,00
	Gyrus frontalis medius rechts	44	40	20	3	13,82	Gyrus frontalis medius rechts	100,00
	Gyrus temporalis medius links	-50	-56	4	2	13,51	Gyrus temporalis medius links	100,00
	supplementär-motorischer Cortex links	-8	-2	68	1	13,48	supplementär-motorischer Cortex links	100,00

**Tabelle A.8:** Fortsetzung: Aktivierungscluster des F-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub> rechts-seitige Stimulation  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“.

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung
		<i>(in mm)</i>					
1	Gyrus parietalis inferior links Gyrus temporalis superior links Gyrus postcentralis links	-48	-36	52	24134	11,21 10,62 10,61	außerhalb 13,46 Gyrus postcentralis links 9,12 Gyrus temporalis superior links 6,95 Gyrus parietalis inferior links 6,03 Gyrus temporalis medius links 5,48 Gyrus praecentralis links 5,22 supplementär-motorischer Cortex rechts 5,16 supplementär-motorischer Cortex links 4,83 Gyrus supramarginalis links 4,55 Insula links 4,47 Gyrus Cinguli medius links 3,44 Putamen links 2,92 Thalamus links 2,88 Insula rechts 2,38 Rolandisches operculum links 2,37 Gyrus Cinguli medius rechts 2,21 Gyrus parietalis superior links 1,78 Thalamus rechts 1,64 Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 1,39 Gyrus Cinguli anterior links 1,29 Precuneus links 1,04
2	Gyrus supramarginalis rechts Gyrus parietalis inferior rechts Gyrus temporalis medius rechts	66	-42	28	6451	9,48 9,20 9,13	Gyrus supramarginalis rechts 22,34 Gyrus temporalis superior rechts 20,29 Gyrus temporalis medius rechts 19,76 Gyrus parietalis inferior rechts 14,74 Gyrus postcentralis rechts 6,68 Gyrus angularis rechts 4,73 außerhalb 4,65 Rolandisches operculum rechts 2,85 Gyrus parietalis superior rechts 2,65
3	außerhalb Cerebellum IV rechts Cerebellum VI rechts	24	-50	-34	3763	8,94 8,54 8,42	Cerebellum VI links 21,53 Cerebellum VI rechts 18,95 außerhalb 14,86 Cerebellum Crus I links 8,21 Cerebellum IV rechts 7,02 Cerebellum IV links 6,38 Vermis IV V 6,25 Vermis VI 4,04 Vermis VIII 2,50 Vermis VII 2,23 Gyrus fusiformis links 1,75 Gyrus lingualis rechts 1,14
4	Gyrus frontalis medius rechts Gyrus frontalis medius rechts Gyrus frontalis medius rechts	42	4	56	604	7,24 6,56 6,45	Gyrus frontalis medius rechts 71,69 Gyrus praecentralis rechts 18,38 Gyrus frontalis superior rechts 4,80 Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 3,15 außerhalb 1,99

**Tabelle A.9:** Aktivierungscluster des T-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für Probanden-Feedback ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“.

5	Gyrus frontalis medius links	-32	40	28	319	7,00	Gyrus frontalis medius links	99.37	
	Gyrus frontalis medius links	-30	48	26					6,58
	Gyrus frontalis medius links	-30	42	16					5,43
6	Gyrus frontalis medius rechts	38	42	26	110	6,65	Gyrus frontalis medius rechts	100.00	
	Gyrus frontalis medius rechts	36	50	22					5,62
	Gyrus frontalis medius rechts	36	46	14					5,38
7	Precuneus rechts	8	-66	60	399	6,43	Precuneus rechts	73.18	
	Precuneus rechts	6	-76	54			6,42	Precuneus links	13.28
	Precuneus rechts	8	-72	42			6,05	Gyrus parietalis superior rechts	11.53
							Cuneus rechts	1.50	
8	Cerebellum Crus II links	-20	-76	-38	53	6,28	Cerebellum Crus II links	84.91	
							Cerebellum Crus I links	15.09	
9	Hippocampus rechts	38	-10	-16	45	5,89	außerhalb	53.33	
	außerhalb	38	-16	-6			5,63	Hippocampus rechts	31.11
								Putamen rechts	8.89
							Insula rechts	6.67	
	Vermis VIII	6	-68	-38	2	5,66	Vermis VIII	100.00	
	außerhalb	8	-28	-26	1	5,64	außerhalb	100.00	
	außerhalb	-8	-24	-24	3	5,62	außerhalb	100.00	
10	Gyrus lingualis rechts	4	-78	-4	12	5,55	Gyrus lingualis rechts	66.67	
							Gyrus lingualis links	25.00	
							außerhalb	8.33	
11	Gyrus lingualis rechts	26	-88	-14	23	5,54	Gyrus lingualis rechts	52.17	
	Gyrus lingualis rechts	16	-88	-14			5,44	Gyrus occipitalis inferior rechts	43.48
							Gyrus fusiformis rechts	4.35	
12	Gyrus parietalis superior links	-12	-74	52	5	5,27	Gyrus parietalis superior links	60.00	
							Precuneus links	40.00	
	Vermis VII	4	-78	-20	2	5,26	Vermis VII	100.00	
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	38	20	30	1	5,24	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	100.00	
	Gyrus temporalis medius rechts	52	0	-26	1	5,21	Gyrus temporalis medius rechts	100.00	
	Gyrus temporalis inferior rechts	50	-48	-22	1	5,20	Gyrus temporalis inferior rechts	100.00	
	Gyrus praecentralis rechts	42	-10	62	2	5,19	Gyrus praecentralis rechts	100.00	
	Precuneus rechts	10	-50	38	4	5,17	Precuneus rechts	75.00	
							Gyrus Cinguli medius rechts	25.00	
	Cerebellum VIII links	-14	-72	-46	1	5,17	Cerebellum VIII links	100.00	

**Tabelle A.9:** Fortsetzung: Aktivierungscluster des T-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für Probanden-Feedback ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“.



Cluster- nummer	AAL-Label	x y z			Voxel	t	Clusterverteilung		
		(in mm)							
1	Insula links	-30	20	4	537	10,63	Insula links	75,79 %	
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	-34	24	-10			8,26	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	13,22 %
	Insula links	-38	14	-4			8,15	außerhalb	8,75 %
2	supplementär-motorischer Cortex rechts	6	8	56	625	8,40	supplementär-motorischer Cortex rechts	47,68 %	
	supplementär-motorischer Cortex rechts	4	22	58			6,98	supplementär-motorischer Cortex links	34,40 %
	Gyrus Cinguli medius rechts	4	24	38			6,82	Gyrus Cinguli medius rechts	10,24 %
							Gyrus frontalis superior links	4,32 %	
							Gyrus frontalis superior rechts	2,88 %	
3	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	52	14	8	184	8,23	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	99,46 %	
4	Insula rechts	32	24	-4	144	7,71	Insula rechts	51,39 %	
							Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	31,25 %	
							außerhalb	17,36 %	
5	Gyrus praecentralis links	-40	-6	50	158	7,62	Gyrus praecentralis links	91,77 %	
							Gyrus postcentralis links	3,80 %	
							Gyrus frontalis medius links	3,16 %	
							außerhalb	1,27 %	
6	Cerebellum VI rechts	22	-52	-28	198	7,58	Cerebellum VI rechts	64,14 %	
	Cerebellum VI rechts	34	-58	-28			6,78	Cerebellum IV rechts	20,71 %
	Cerebellum Crus I rechts	42	-58	-34			6,45	außerhalb	9,09 %
							Cerebellum Crus I rechts	6,06 %	
7	Cerebellum VIII rechts	24	-74	-56	11	7,42	Cerebellum VIII rechts	100,00 %	
8	Gyrus parietalis inferior links	-48	-26	44	451	7,18	Gyrus postcentralis links	70,29 %	
	Gyrus postcentralis links	-38	-22	50			7,03	Gyrus parietalis inferior links	15,08 %
	Gyrus postcentralis links	-48	-22	52			6,77	Gyrus praecentralis links	12,64 %
							Gyrus supramarginalis links	1,77 %	
9	Gyrus postcentralis links	-58	-22	30	16	7,08	Gyrus postcentralis links	81,25 %	
							Gyrus supramarginalis links	18,75 %	
10	Gyrus postcentralis links	-54	-16	18	112	6,97	Gyrus postcentralis links	54,46 %	
	Gyrus supramarginalis links	-50	-26	18			6,49	Gyrus supramarginalis links	30,36 %
							Rolandisches operculum links	9,82 %	
							Gyrus temporalis superior links	5,36 %	
11	Gyrus supramarginalis links	-54	-36	24	20	6,42	Gyrus supramarginalis links	100,00 %	
	Gyrus frontalis medius rechts	48	4	54	3	6,31	Gyrus frontalis medius rechts	100,00 %	
12	Gyrus postcentralis rechts	62	-16	18	17	6,26	Gyrus supramarginalis rechts	47,06 %	
							Gyrus postcentralis rechts	47,06 %	
							Rolandisches operculum rechts	5,88 %	
13	außerhalb	50	10	-10	27	6,22	Insula rechts	74,07 %	
	Insula rechts	44	16	-6			6,19	Temporalpol superior rechts	14,81 %
							außerhalb	11,11 %	
14	Gyrus parietalis inferior links	-40	-50	54	10	6,20	Gyrus parietalis inferior links	100,00 %	

**Tabelle A.10:** Aktivierungscluster des T-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub>-Stimulation links  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“.

15	außerhalb	10	-24	-12	5	6,17	außerhalb	100,00 %
16	Insula links	-40	2	4	7	6,15	Insula links	100,00 %
	Gyrus frontalis medius rechts	40	42	26	4	6,14	Gyrus frontalis medius rechts	100,00 %
	Gyrus frontalis medius links	-28	0	56	4	6,10	Gyrus frontalis medius links	100,00 %
	Gyrus parietalis inferior links	-32	-46	42	1	6,00	Gyrus parietalis inferior links	100,00 %
	Gyrus parietalis inferior links	-40	-46	50	3	6,00	Gyrus parietalis inferior links	100,00 %
	außerhalb	-8	-24	-12	2	5,96	außerhalb	100,00 %
	Gyrus supramarginalis rechts	48	-34	44	1	5,93	Gyrus supramarginalis rechts	100,00 %
	Gyrus Cinguli medius links	-6	10	40	1	5,91	Gyrus Cinguli medius links	100,00 %
	Insula rechts	38	14	-4	1	5,90	Insula rechts	100,00 %
	Gyrus frontalis medius rechts	28	4	56	1	5,90	Gyrus frontalis medius rechts	100,00 %

**Tabelle A.10:** Fortsetzung: Aktivierungscluster des T-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub> - Stimulation links ( $p < 0,05$ , FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“.

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	F	Clusterverteilung		
							(in mm)		
1	Insula links	-30	20	4	232	40,68	Insula links	87,93 %	
	Insula links	-38	14	-4			27,22	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	9,91 %
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	-34	24	-10			24,73	außerhalb	2,16 %
2	Cerebellum Crus I links	-30	-86	-20	159	30,09	Cerebellum Crus I links	72,33 %	
	Gyrus lingualis links	-12	-90	-16			26,15	Gyrus lingualis links	16,35 %
	Cerebellum Crus I links	-38	-78	-24			26,09	Gyrus fusiformis links	10,69 %
3	supplementär-motorischer Cortex rechts	4	22	58	307	29,51	supplementär-motorischer Cortex rechts	64,17 %	
	supplementär-motorischer Cortex rechts	6	8	56			26,10	supplementär-motorischer Cortex links	29,32 %
	supplementär-motorischer Cortex links	-4	-4	52			23,65	Gyrus frontalis superior rechts	5,86 %
4	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	52	14	6	122	27,20	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	78,69 %	
	außerhalb	52	14	-8			22,26	außerhalb	11,48 %
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	56	18	16			18,60	Temporalpol superior rechts	7,38 %
5	Gyrus praecentralis links	-38	-8	50	83	25,25	Insula rechts	2,46 %	
6	Cerebellum VI rechts	34	-60	-26	38	24,87	Gyrus praecentralis links	100,00 %	
							Cerebellum VI rechts	65,79 %	
7	Gyrus occipitalis medius links	-40	-78	34	20	24,18	Cerebellum Crus I rechts	34,21 %	
							Gyrus occipitalis medius links	100,00 %	
8	Gyrus Cinguli medius rechts	2	26	36	50	23,04	Gyrus Cinguli medius rechts	46,00 %	
							Gyrus frontalis superior links	28,00 %	
							Gyrus Cinguli medius links	18,00 %	
							Gyrus frontalis superior rechts	8,00 %	
9	Cerebellum Crus II links	-10	-82	-34	10	22,96	Cerebellum Crus II links	100,00 %	
10	Gyrus praecentralis links	-38	-18	50	116	22,78	Gyrus postcentralis links	82,76 %	
							Gyrus postcentralis links	17,24 %	
11	Cerebellum VIII rechts	24	-74	-56	4	22,11	Gyrus praecentralis links	17,24 %	
12	Gyrus parietalis inferior links	-48	-26	44	24	22,09	Cerebellum VIII rechts	100,00 %	
							Gyrus parietalis inferior links	70,83 %	
							Gyrus postcentralis links	25,00 %	
12	Cerebellum VI rechts	22	-52	-26	43	21,95	Gyrus supramarginalis links	4,17 %	
							Cerebellum VI rechts	79,07 %	
							Cerebellum IV rechts	16,28 %	
13	supplementär-motorischer Cortex rechts	14	20	62	11	21,77	außerhalb	4,65 %	
							supplementär-motorischer Cortex rechts	63,64 %	
14	Insula rechts	34	22	0	28	21,13	Gyrus frontalis superior rechts	36,36 %	
							Insula rechts	53,57 %	
15	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	32	26	-8		19,73	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	39,29 %	
16	Gyrus frontalis medius rechts	42	46	20	19	20,58	außerhalb	7,14 %	
17	Gyrus frontalis medius rechts	40	42	28	5	20,15	Gyrus frontalis medius rechts	100,00 %	
18	Gyrus supramarginalis links	-54	-40	30	6	20,12	Gyrus frontalis medius rechts	100,00 %	
							Gyrus supramarginalis links	100,00 %	
	Gyrus frontalis medius links	-28	2	56	4	19,27	Gyrus frontalis medius links	100,00 %	

**Tabelle A.11:** Aktivierungscluster des F-Kontrastes über die kanonische HRF, ihrer zeitlichen Ableitung und ihrer Ausdehnungs-Ableitung innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub>-Stimulation links  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“.

	Gyrus parietalis superior rechts	28	-68	50	2	19,23	Gyrus parietalis superior rechts	100,00 %
19	Gyrus parietalis inferior rechts	52	-46	48	7	18,70	Gyrus parietalis inferior rechts	71,43 %
							Gyrus supramarginalis rechts	28,57 %
	Gyrus frontalis medius rechts	46	38	20	2	18,41	Gyrus frontalis medius rechts	100,00 %
	Gyrus praecentralis links	-34	-24	62	2	18,35	Gyrus praecentralis links	100,00 %
	Cerebellum Crus I rechts	42	-58	-34	1	18,10	Cerebellum Crus I rechts	100,00 %
	Gyrus supramarginalis links	-60	-46	28	1	18,10	Gyrus supramarginalis links	100,00 %

**Tabelle A.11:** Fortsetzung: Aktivierungscluster des F-Kontrastes über die kanonische HRF, ihrer zeitlichen Ableitung und ihrer Ausdehnungs-Ableitung innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub>-Stimulation links  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“.

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung
		(in mm)					
1	Gyrus frontalis medius rechts	44	40	26	60	7,97	Gyrus frontalis medius rechts 76,67 %
	Gyrus frontalis medius rechts	48	38	18			6,79
2	Insula rechts	32	24	-2	44	7,35	außerhalb 50,00 %
							Insula rechts 43,18 %
3	supplementär-motorischer Cortex rechts	6	24	54	86	7,20	supplementär-motorischer Cortex rechts 44,19 %
	Gyrus frontalis superior rechts	6	28	40			6,52
4	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	-34	24	-12	21	7,16	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links 90,48 %
							Insula links 9,52 %
5	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	50	16	6	45	6,94	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 100,00 %
6	Gyrus postcentralis links	-38	-22	46	79	6,93	Gyrus postcentralis links 92,41 %
	Gyrus postcentralis links	-48	-20	52			6,09
7	Gyrus Cinguli medius links	-4	26	34	13	6,63	Gyrus Cinguli medius links 100,00 %
8	Gyrus praecentralis links	-42	-22	66	29	6,39	Gyrus praecentralis links 51,72 %
							Gyrus postcentralis links 48,28 %
9	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	32	26	-12	11	6,35	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts 100,00 %
10	Gyrus parietalis inferior links	-44	-28	40	5	6,15	Gyrus parietalis inferior links 100,00 %
11	Cerebellum VI rechts	20	-52	-24	5	6,12	Cerebellum VI rechts 80,00 %
							Cerebellum IV rechts 20,00 %
12	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	50	6	16	5	6,09	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 100,00 %
13	Insula links <sup>15</sup>	-38	8	-10	3	6,05	Insula links 100,00 %
	Cerebellum VIII rechts	24	-72	-56	1	5,92	Cerebellum VIII rechts 100,00 %
	Gyrus Cinguli medius rechts	4	28	34	1	5,91	Gyrus Cinguli medius rechts 100,00 %

**Tabelle A.12:** Aktivierungscluster des T-Kontrastes über die kanonische HRF innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub>-Stimulation rechts  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“.

<sup>15</sup> Da die Insula zu bekannten Arealen der Schmerzverarbeitung gehört, wird dieser Cluster trotz seiner geringen Größe berichtet und mit einer Clusternummer versehen.

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	F	Clusterverteilung	
		(in mm)						
1	Gyrus frontalis medius rechts	44	40	26	47	28,41	Gyrus frontalis medius rechts	74,47 %
	Gyrus frontalis medius rechts	46	36	18			22,87	Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts
2	Cerebellum VIII links	-26	-68	-56	5	24,38	Cerebellum VIII links	100,00 %
3	Gyrus postcentralis links	-38	-22	48	53	22,59	Gyrus postcentralis links	88,68 %
							Gyrus praecentralis links	11,32 %
4	Insula rechts	32	24	-2	14	21,50	Insula rechts	71,43 %
							außerhalb	28,57 %
5	Gyrus praecentralis links	-42	-4	58	24	21,49	Gyrus praecentralis links	100,00 %
6	supplementär-motorischer Cortex rechts	4	24	54	12	20,20	supplementär-motorischer Cortex rechts	66,67 %
							Gyrus frontalis superior rechts	33,33 %
7	Gyrus Cinguli medius rechts	4	28	38	16	19,30	Gyrus Cinguli medius rechts	31,25 %
							Gyrus Cinguli medius links	25,00 %
							Gyrus frontalis superior rechts	25,00 %
							Gyrus frontalis superior links	18,75 %
8	Insula links	-30	26	0	5	19,26	Insula links	100,00 %
	Precuneus rechts	6	-78	56	3	19,21	Precuneus rechts	100,00 %
9	Gyrus postcentralis links	-46	-18	58	8	18,99	Gyrus postcentralis links	100,00 %
	Gyrus parietalis inferior rechts	48	-40	56	3	18,87	Gyrus parietalis inferior rechts	100,00 %
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	52	16	6	1	18,52	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	100,00 %
	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	-34	24	-12	2	18,47	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links	100,00 %
	Gyrus parietalis inferior rechts	52	-46	46	1	18,03	Gyrus parietalis inferior rechts	100,00 %

**Tabelle A.13:** Aktivierungscluster des F-Kontrastes über die kanonische HRF, ihrer zeitlichen Ableitung und ihrer Ausdehnungs-  
Ableitung innerhalb der ANOVA für CO<sub>2</sub>-Stimulation rechts  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“.

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung
		<i>(in mm)</i>					
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts Insula rechts Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts	52 34 32	14 22 26	6 0 -12	486	8,63 8,49 7,33	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts 45,06 % Insula rechts 26,75 % außerhalb 12,55 % Gyrus frontalis inferior pars orbitalis rechts 12,35 % Rolandisches operculum rechts 2,47 %
	Cerebellum VI rechts Cerebellum VI rechts	34 20	-60 -52	-28 -24	243	8,35 7,41	Cerebellum VI rechts 60,91 % Cerebellum IV rechts 18,52 % Cerebellum Crus I rechts 13,17 % außerhalb 7,41 %
	Insula links Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links Insula links	-30 -34 -38	20 24 12	4 -10 -6	437	8,10 8,04 7,43	Insula links 79,18 % Gyrus frontalis inferior pars orbitalis links 15,33 % außerhalb 5,03 %
	Gyrus frontalis medius rechts	44	42	28	36	7,88	Gyrus frontalis medius rechts 100,00 %
	Gyrus postcentralis links Gyrus parietalis inferior links Gyrus postcentralis links	-38 -48 -48	-22 -26 -20	48 44 52	679	7,80 7,43 7,42	Gyrus postcentralis links 65,24 % Gyrus praecentralis links 17,53 % Gyrus parietalis inferior links 14,58 % Gyrus supramarginalis links 1,62 % außerhalb 1,03 %
	supplementär-motorischer Cortex rechts Gyrus Cinguli medius links supplementär-motorischer Cortex rechts	4 -6 10	22 26 10	58 34 58	603	7,37 6,82 6,82	supplementär-motorischer Cortex rechts 41,96 % Gyrus Cinguli medius rechts 14,93 % supplementär-motorischer Cortex links 14,93 % Gyrus frontalis superior rechts 10,78 % Gyrus frontalis superior links 9,62 % Gyrus Cinguli medius links 7,79 %
	Cerebellum VIII rechts	24	-72	-56	14	7,16	Cerebellum VIII rechts 100,00 %
	Insula rechts	40	12	-14	19	6,96	Insula rechts 100,00 %
	Gyrus praecentralis links Gyrus praecentralis links Gyrus praecentralis links	-38 -30 -32	-8 -4 -6	50 46 56	77	6,87 6,14 5,96	Gyrus praecentralis links 100,00 %
	Gyrus postcentralis links	-34	-32	66	9	6,38	Gyrus postcentralis links 100,00 %
	Gyrus parietalis inferior links	-40	-46	50	15	6,20	Gyrus parietalis inferior links 100,00 %
	Gyrus postcentralis links	-58	-20	14	9	6,20	Gyrus postcentralis links 66,67 % Gyrus temporalis superior links 11,11 % Gyrus supramarginalis links 11,11 % Rolandisches operculum links 11,11 %
	Gyrus supramarginalis rechts	48	-34	44	9	6,10	Gyrus supramarginalis rechts 88,89 % Gyrus parietalis inferior rechts 11,11 %

**Tabelle A.14:** Aktivierungscluster des T-Kontrastes kanonische HRF für CO<sub>2</sub>-Stimulation auf beiden Seiten  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“.

Gyrus frontalis medius rechts	48	38	18	6	6,06	Gyrus frontalis medius rechts	66,67 %
						Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts	33,33 %
Gyrus parietalis superior rechts	44	-42	56	3	5,96	Gyrus parietalis inferior rechts	66,67 %
						Gyrus parietalis superior rechts	33,33 %
Gyrus praecentralis links	-38	4	38	1	5,95	Gyrus praecentralis links	100,00 %
außerhalb	6	-16	-14	1	5,92	außerhalb	100,00 %
Gyrus parietalis inferior links	-32	-44	42	1	5,85	Gyrus parietalis inferior links	100,00 %
Insula links	-40	2	6	1	5,84	Insula links	100,00 %
Gyrus Cinguli medius links	-6	14	36	1	5,84	Gyrus Cinguli medius links	100,00 %
Gyrus postcentralis links	-50	-16	18	1	5,83	Gyrus postcentralis links	100,00 %

**Tabelle A.14:** Fortsetzung: Aktivierungscluster des T-Kontrastes kanonische HRF für CO<sub>2</sub>-Stimulation auf beiden Seiten  $p < 0,05$  (FWE korrigiert) bei Versuch „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“.



Cluster- nummer	AAL-Label	x y z			Voxel	t	Clusterverteilung
		<i>(in mm)</i>					
	Gyrus praecentralis links Gyrus praecentralis links Gyrus praecentralis links	-48 -34 -44	-6 -24 -12	54 54 58	1332	8,41 8,00 7,29	Gyrus postcentralis links 50,53 % Gyrus praecentralis links 42,79 % außerhalb 3,68 % Gyrus parietalis inferior links 1,43 %
	Gyrus frontalis superior links Gyrus Cinguli medius rechts Gyrus Cinguli anterior links	-2 12 -8	20 24 22	40 38 28	269	7,55 5,87 4,62	Gyrus Cinguli medius links 37,55 % Gyrus Cinguli medius rechts 30,11 % Gyrus frontalis superior links 21,93 % Gyrus frontalis superior rechts 2,97 % Gyrus Cinguli anterior links 2,60 % supplementär-motorischer Cortex links 2,60 % außerhalb 2,23 %
	Vermis VIII	4	-72	-36	59	7,34	Vermis VIII 77,97 % Cerebellum VIII rechts 8,47 % Cerebellum VIII links 5,08 % Cerebellum Crus II links 5,08 % Cerebellum Crus II rechts 1,69 % außerhalb 1,69 %
	Gyrus occipitalis medius rechts	42	-82	10	88	7,30	Gyrus occipitalis medius rechts 100,00 %
	Gyrus occipitalis superior links	-22	-72	22	46	7,05	außerhalb 56,52 % Gyrus occipitalis superior links 43,48 %
	Gyrus temporalis superior links Rolandisches operculum links	-62 -48	-20 -18	12 16	231	6,83 6,57	Rolandisches operculum links 40,69 % Gyrus temporalis superior links 39,83 % Gyrus supramarginalis links 10,82 % Gyrus postcentralis links 8,66 %
	Gyrus fusiformis rechts Cerebellum VI rechts	34 26	-54 -56	-20 -24	136	6,78 6,31	Cerebellum VI rechts 74,26 % Cerebellum IV rechts 22,06 % Gyrus fusiformis rechts 3,68 %
	supplementär-motorischer Cortex links	-4	-4	62	94	6,69	supplementär-motorischer Cortex links 61,70 % supplementär-motorischer Cortex rechts 37,23 % außerhalb 1,06 %
	außerhalb	22	0	48	91	6,37	außerhalb 41,76 % Gyrus praecentralis rechts 30,77 % Gyrus frontalis superior rechts 15,38 % Gyrus frontalis medius rechts 12,09 %

**Tabelle A.15:** Aktivierungscluster des T-Kontrastes „Intensität > Lateralisation“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Die Tabelle zeigt signifikante Voxel, in denen der paarweise Vergleich der Ergebnisse der CO<sub>2</sub>-Stimulation in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ größere Signalintensitätsänderungen bei der Reizintensitätsbewertung ergab.

supplementär-motorischer Cortex rechts	4	20	62	41	6,29	supplementär-motorischer Cortex rechts außerhalb supplementär-motorischer Cortex links	92,68 % 4,88 % 2,44 %
Rolandisches operculum rechts	58	-12	18	39	6,06	Gyrus postcentralis rechts Rolandisches operculum rechts	51,28 % 48,72 %
Gyrus occipitalis medius rechts	30	-92	14	22	5,93	Gyrus occipitalis medius rechts Gyrus occipitalis superior rechts	77,27 % 22,73 %
Gyrus occipitalis medius links	-18	-94	10	59	5,74	Gyrus occipitalis superior links Gyrus occipitalis medius links Gyrus calcarinus links	59,32 % 38,98 % 1,69 %
Gyrus occipitalis superior links	-18	-76	38	23	5,56	Gyrus occipitalis superior links Cuneus links	60,87 % 39,13 %
Gyrus occipitalis medius links	-46	-72	2	27	5,55	Gyrus occipitalis medius links Gyrus temporalis medius links	81,48 % 18,52 %
Gyrus postcentralis rechts	46	-24	44	23	5,55	Gyrus postcentralis rechts	100,00 %
außerhalb	6	-44	-66	9	5,45	außerhalb	100,00 %
Gyrus parietalis superior rechts	20	-62	50	19	5,33	Gyrus parietalis superior rechts Gyrus occipitalis superior rechts außerhalb	47,37 % 36,84 % 15,79 %
Gyrus postcentralis rechts	56	-18	44	18	5,30	Gyrus postcentralis rechts	100,00 %
Gyrus occipitalis medius rechts	32	-90	28	7	4,96	Gyrus occipitalis superior rechts Gyrus occipitalis medius rechts	57,14 % 42,86 %
Gyrus occipitalis medius links	-26	-92	6	14	4,85	Gyrus occipitalis medius links	100,00 %
Gyrus parietalis superior rechts	16	-68	58	14	4,81	Gyrus parietalis superior rechts Precuneus rechts	85,71 % 14,29 %
Gyrus postcentralis rechts	40	-36	66	6	4,80	Gyrus postcentralis rechts	100,00 %
Gyrus occipitalis medius rechts	36	-80	26	23	4,80	Gyrus occipitalis medius rechts Gyrus occipitalis superior rechts	95,65 % 4,35 %
Insula links	-28	20	8	9	4,77	Insula links	100,00 %

**Tabelle A.15:** Fortsetzung: Aktivierungscluster des T-Kontrastes „Intensität > Lateralisation“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Die Tabelle zeigt signifikante Voxel, in denen der paarweise Vergleich der Ergebnisse der CO<sub>2</sub>-Stimulation in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ größere Signalintensitätsänderungen bei der Reizintensitätsbewertung ergab.

	außerhalb	4	-38	-56	7	4,75	außerhalb	100,00 %
	außerhalb	22	-40	-40	4	4,62	außerhalb	100,00 %
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	48	10	26	13	4,53	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	100,00 %
	Gyrus Cinguli medius links	-10	-16	42	27	4,52	Gyrus Cinguli medius links außerhalb	81,48 % 18,52 %
	Gyrus occipitalis superior links	-26	-90	24	5	4,50	Gyrus occipitalis medius links Gyrus occipitalis superior links	80,00 % 20,00 %
	außerhalb	4	-34	-48	9	4,45	außerhalb	100,00 %
	Gyrus parietalis inferior rechts	34	-46	44	1	4,43	Gyrus parietalis inferior rechts	100,00 %
	Insula rechts	38	2	10	3	4,39	Insula rechts außerhalb	66,67 % 33,33 %
	Gyrus frontalis superior links	-14	12	70	1	4,37	Gyrus frontalis superior links	100,00 %
	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	52	14	4	2	4,36	Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	100,00 %
	Gyrus calcarinus links	-26	-66	8	2	4,32	Gyrus calcarinus links	100,00 %
	Gyrus occipitalis superior links	-20	-88	42	2	4,28	Gyrus occipitalis superior links	100,00 %
	Gyrus frontalis superior rechts	20	16	66	2	4,23	Gyrus frontalis superior rechts	100,00 %
	Gyrus supramarginalis rechts	60	-26	18	3	4,23	Gyrus supramarginalis rechts Gyrus temporalis superior rechts	66,67 % 33,33 %
	Putamen rechts	18	18	-8	3	4,20	Putamen rechts Gyrus rectus rechts	66,67 % 33,33 %
	supplementär-motorischer Cortex links	-6	2	46	2	4,19	supplementär-motorischer Cortex links	100,00 %
	Gyrus parietalis inferior links	-36	-50	54	3	4,15	Gyrus parietalis inferior links	100,00 %
	Gyrus supramarginalis rechts	62	-20	18	1	4,10	Gyrus supramarginalis rechts	100,00 %
	Vermis IV V	8	-50	-22	1	4,09	Vermis IV V	100,00 %
	Gyrus frontalis medius rechts	48	4	56	1	4,07	Gyrus frontalis medius rechts	100,00 %
	Temporalpol superior rechts	56	14	-6	1	4,04	Temporalpol superior rechts	100,00 %

**Tabelle A.15:** Fortsetzung: Aktivierungscluster des T-Kontrastes „Intensität > Lateralisation“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Die Tabelle zeigt signifikante Voxel, in denen der paarweise Vergleich der Ergebnisse der CO<sub>2</sub>-Stimulation in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ größere Signalintensitätsänderungen bei der Reizintensitätsbewertung ergab.

Cluster- nummer	AAL-Label	x	y	z	Voxel	t	Clusterverteilung
		<i>(in mm)</i>					
	Gyrus temporalis inferior links	-54	-48	-14	23	8,36	Gyrus temporalis inferior links Gyrus temporalis medius links
	Gyrus occipitalis medius links	-40	-80	38	67	6,23	Gyrus occipitalis medius links außerhalb Gyrus angularis links Gyrus parietalis inferior links
	Gyrus parietalis inferior links	-52	-54	52	8	5,36	Gyrus parietalis inferior links außerhalb
	Gyrus angularis rechts	42	-74	48	10	5,35	Gyrus angularis rechts
	Precuneus links	-4	-58	46	17	5,31	Precuneus links
	außerhalb	34	-28	6	5	4,66	außerhalb
	Gyrus angularis links	-50	-70	40	2	4,30	Gyrus angularis links
	Gyrus angularis rechts	56	-68	28	3	4,23	Gyrus angularis rechts Gyrus occipitalis medius rechts
	Temporalpol superior rechts	40	8	-26	2	4,14	Temporalpol superior rechts
	Gyrus parietalis inferior links	-54	-58	42	1	4,06	Gyrus parietalis inferior links

**Tabelle A.16:** Aktivierungscluster des T-Kontrastes „Lateralisation > Intensität“ ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Die Tabelle zeigt signifikante Voxel, in denen der paarweise Vergleich der Ergebnisse der CO<sub>2</sub>-Stimulation in den Versuchen „CO<sub>2</sub>-Lateralisierung“ und „CO<sub>2</sub>-Reizintensität“ größere Signalintensitätsänderungen bei der Stimulus-Lateralisierung ergab.

# Literaturverzeichnis

- [Albrecht und Wiesmann 2006] ALBRECHT, J. ; WIESMANN, M.: [The human olfactory system. Anatomy and physiology]. In: *Nervenarzt* 77 (2006), Aug, Nr. 8, S. 931–939. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- [Albrecht et al. ] ALBRECHT, Jessica ; KOPIETZ, Rainer ; SAKAR, Vehbi ; ANZINGER, Andrea ; SCHREDER, Tatjana ; POLLATOS, Olga ; BRÜCKMANN, Hartmut ; KOBAL, Gerd ; WIESMANN, Martin: *Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of nasal mucosa with low concentrations of S(-)-nicotine vapor - an fMRI study on flavor perception.* – Manuskript bei Human Brain Mapping angenommen
- [Andersson et al. 2001] ANDERSSON, J. L. ; HUTTON, C. ; ASHBURNER, J. ; TURNER, R. ; FRISTON, K.: Modeling geometric deformations in EPI time series. In: *Neuroimage* 13 (2001), May, Nr. 5, S. 903–919. – URL <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0746>
- [Apkarian et al. 2005] APKARIAN, A. V. ; BUSHNELL, M. C. ; TREEDE, Rolf-Detlef ; ZUBIETA, Jon-Kar: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. In: *Eur J Pain* 9 (2005), Aug, Nr. 4, S. 463–484. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- [Ashburner und Friston 2003a] ASHBURNER, J. ; FRISTON, K.: *Rigid body registration.* Kap. 32, S. 635–654. In: ASHBURNER, J. (Hrsg.) ; FRISTON, K. (Hrsg.) ; PENNY, W.D. (Hrsg.): *Human Brain Function, 2003*
- [Ashburner und Friston 2003b] ASHBURNER, J. ; FRISTON, K.: *Spatial Normalization Using Basis Functions.* Kap. 33, S. 655–672. In: ASHBURNER, J. (Hrsg.) ; FRISTON, K. (Hrsg.) ; PENNY, W.D. (Hrsg.): *Human Brain Function, 2003*
- [Ashburner et al. 2006] ASHBURNER, John ; FLANDIN, Guillaume ; HENSON, Rik ; KIEBEL, Stefan ; KILNER, James ; MATTOU, Jeremie ; PENNY, Will ; STEPHAN, Klaas: *SPM5 Manual.* Functional Imaging Laboratory, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, UCL, 12 Queen Square, London WC1N 3BG, UK: The FIL Methods Group (Veranst.), 7 2006. – URL <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [Bantick et al. 2002] BANTICK, Susanna J. ; WISE, Richard G. ; PLOGHAUS, Alexander ; CLARE, Stuart ; SMITH, Stephen M. ; TRACEY, Irene: Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. In: *Brain* 125 (2002), Feb, Nr. Pt 2, S. 310–319
- [Borsook et al. 2004] BORSOOK, David ; BURSTEIN, Rami ; BECERRA, Lino: Functional imaging of the human trigeminal system: opportunities for new insights into pain processing

- in health and disease. In: *J Neurobiol* 61 (2004), Oct, Nr. 1, S. 107–125. – URL <http://dx.doi.org/10.1002/neu.20085>
- [Borsook et al. 2006] BORSOOK, David ; BURSTEIN, Rami ; MOULTON, Eric ; BECERRA, Lino: Functional imaging of the trigeminal system: applications to migraine pathophysiology. In: *Headache* 46 Suppl 1 (2006), Jun, S. S32–S38
- [Bouvet et al. 1987] BOUVET, J. F. ; DELALEU, J. C. ; HOLLEY, A.: Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity. In: *Neurosci Lett* 77 (1987), Jun, Nr. 2, S. 181–186
- [Boyle et al. 2007] BOYLE, Julie A. ; HEINKE, Michael ; GERBER, Johannes ; FRASNELLI, Johannes ; HUMMEL, Thomas: Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. In: *Chem Senses* 32 (2007), May, Nr. 4, S. 343–353. – URL <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjm004>
- [Brand 2006] BRAND, G.: Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. In: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30 (2006), Nr. 7, S. 908–917. – URL [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=GatewayURL&\\_origin=ScienceSearch&\\_method=citationSearch&\\_piikey=S014976340600011X&\\_version=1&\\_returnURL=&md5=b683cff5e64cd61c7c585c7c97713fe3](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=GatewayURL&_origin=ScienceSearch&_method=citationSearch&_piikey=S014976340600011X&_version=1&_returnURL=&md5=b683cff5e64cd61c7c585c7c97713fe3)
- [Brett et al. 2002a] BRETT, M. ; JOHNSRUDE, I. S. ; OWEN, A. M.: The problem of functional localization in the human brain. In: *Nat Rev Neurosci* 3 (2002), Nr. 3, S. 243–9
- [Brett et al. 2002b] BRETT, Matthew ; ANTON, Jean-Luc ; VALABREGUE, Romain ; POLINE, Jean-Baptiste: Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract]. In: *8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*, 2002
- [Briede 2003] BRIEDE, Oliver: *Gebrauchsanweisung Olfaktometer OM4 / OM4b / OM6 / OM6b und Zubehör*. Tinsdaler Weg 175, 22880 Wedel: Heinrich Burghart Elektro-und Feinmechanik GmbH (Veranst.), 2003
- [Buchanan et al. 2003] BUCHANAN, Tony W. ; TRANEL, Daniel ; ADOLPHS, Ralph: A specific role for the human amygdala in olfactory memory. In: *Learn Mem* 10 (2003), Nr. 5, S. 319–325. – URL <http://dx.doi.org/10.1101/lm.62303>
- [Büchel et al. 1998] BÜCHEL, C. ; HOLMES, A. P. ; REES, G. ; FRISTON, K. J.: Characterizing stimulus-response functions using nonlinear regressors in parametric fMRI experiments. In: *Neuroimage* 8 (1998), Aug, Nr. 2, S. 140–148. – URL <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1998.0351>
- [Büchel et al. 1996] BÜCHEL, C. ; WISE, R. J. ; MUMMERY, C. J. ; POLINE, J. B. ; FRISTON, K. J.: Nonlinear regression in parametric activation studies. In: *Neuroimage* 4 (1996), Aug, Nr. 1, S. 60–66. – URL <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1996.0029>
- [Burgess et al. 2002] BURGESS, Neil ; MAGUIRE, Eleanor A. ; O'KEEFE, John: The human hippocampus and spatial and episodic memory. In: *Neuron* 35 (2002), Aug, Nr. 4, S. 625–641

- [Bushnell et al. 1999] BUSHNELL, M. C. ; DUNCAN, G. H. ; HOFBAUER, R. K. ; HA, B. ; CHEN, J. I. ; CARRIER, B.: Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (1999), Jul, Nr. 14, S. 7705–7709
- [Bushnell und Apkarian 2006] BUSHNELL, M. C. ; APKARIAN, A. V.: *Representation of Pain in the Brain*. Kap. 6, S. 107–124. In: MCMAHON, Stephen B. (Hrsg.) ; KOLTZENBURG, Martin (Hrsg.): *Wall and Melzack's Textbook of pain*, Elsevier Churchill Livingstone, 2006
- [Buzsàki et al. 2007] BUZSÀKI, György ; KAILA, Kai ; RAICHLE, Marcus: Inhibition and brain work. In: *Neuron* 56 (2007), Dec, Nr. 5, S. 771–783. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.008>
- [Chandramouli et al. 1993] CHANDRAMOULI, R. ; KANCHAN, B. R. ; AMBADEVI, B.: Right-left asymmetry in tonic pain perception and its modification by simultaneous contralateral noxious stimulation. In: *Neuropsychologia* 31 (1993), Jul, Nr. 7, S. 687–694
- [Christoff et al. 2001] CHRISTOFF, K. ; PRABHAKARAN, V. ; DORFMAN, J. ; ZHAO, Z. ; KROGER, J. K. ; HOLYOAK, K. J. ; GABRIELI, J. D.: Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning. In: *Neuroimage* 14 (2001), Nov, Nr. 5, S. 1136–1149. – URL <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0922>
- [Clare 1997] CLARE, Stuart: *Functional Magnetic Resonance Imaging: Methods and Applications*, University of Nottingham, Dissertation, 1997. – URL <http://www.fmrib.ox.ac.uk/~stuart/thesis/index.html>
- [Cleland und Linster 2003] CLELAND, Thomas A. ; LINSTER, Christiane: *Central olfactory structures*. S. 165–180. In: DOTY, R.L. (Hrsg.): *Handbook of olfaction and gustation*, Marcel Dekker, New York, 2003
- [Coghill et al. 2001] COGHILL, R. C. ; GILRON, I. ; IADAROLA, M. J.: Hemispheric lateralization of somatosensory processing. In: *J Neurophysiol* 85 (2001), Jun, Nr. 6, S. 2602–2612
- [Coghill et al. 1999] COGHILL, R. C. ; SANG, C. N. ; MAISOG, J. M. ; IADAROLA, M. J.: Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. In: *J Neurophysiol* 82 (1999), Oct, Nr. 4, S. 1934–1943
- [Dale 1999] DALE, Anders M.: Optimal experimental design for event-related fMRI. In: *Human Brain Mapping* 8 (1999), Nr. 2-3, S. 109–114. – URL [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:2/3<109::AID-HBM7>3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:2/3<109::AID-HBM7>3.0.CO;2-W)
- [Deichmann et al. 2003] DEICHMANN, R. ; GOTTFRIED, J. A. ; HUTTON, C. ; TURNER, R.: Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex. In: *Neuroimage* 19 (2003), Nr. 2 Pt 1, S. 430–41
- [Devinsky et al. 1995] DEVINSKY, O. ; MORRELL, M. J. ; VOGT, B. A.: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. In: *Brain* 118 ( Pt 1) (1995), Feb, S. 279–306
- [Doty und Cometto-Muñiz 2003] DOTY, Richard L. ; COMETTO-MUÑIZ, J. E.: *Trigeminal Chemosensation*. Kap. 47, S. 981–1000. In: DOTY, Richard L. (Hrsg.): *Handbook of Olfaction and Gustation*, Marcel Dekker, Inc., 2003

- [Dubner und Bennett 1983] DUBNER, R. ; BENNETT, G. J.: Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. In: *Annu Rev Neurosci* 6 (1983), S. 381–418. – URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.06.030183.002121>
- [Dunckley et al. 2007] DUNCKLEY, P. ; AZIZ, Q. ; WISE, R. G. ; BROOKS, J. ; TRACEY, I. ; CHANG, L.: Attentional modulation of visceral and somatic pain. In: *Neurogastroenterol Motil* 19 (2007), Jul, Nr. 7, S. 569–577. – URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.00908.x>
- [Duus 2001] DUUS, Peter ; SPITZER, Gerhard (Hrsg.): *Neurologisch-topische Diagnostik*. Thieme, 2001
- [Fitzek et al. 2004] FITZEK, Sabine ; FITZEK, Clemens ; HUONKER, Ralph ; REICHENBACH, Jürgen R ; MENTZEL, Hans-Joachim ; WITTE, Otto W. ; KAISER, Werner A.: Event-related fMRI with painful electrical stimulation of the trigeminal nerve. In: *Magn Reson Imaging* 22 (2004), Feb, Nr. 2, S. 205–209. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2003.08.031>
- [Frackowiak et al. 2003] FRACKOWIAK, R.S.J. ; FRISTON, K.J. ; FRITH, C. ; DOLAN, R. ; PRICE, C.J. ; ZEKI, S. ; ASHBURNER, J. ; PENNY, W.D.: *Human Brain Function*. 2nd. Academic Press, 2003. – URL <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/books/hbf2/>
- [Friston et al. 1995a] FRISTON, K. J. ; ASHBURNER, J. ; FRITH, C. D. ; POLINE, J. B. ; HEATHER, J. D. ; FRACKOWIAK, R. S. J.: Spatial registration and normalization of images. In: *Human Brain Mapping* 3 (1995), Nr. 3, S. 165–189. – 10.1002/hbm.460030303
- [Friston et al. 1998] FRISTON, K. J. ; FLETCHER, P. ; JOSEPHS, O. ; HOLMES, A. ; RUGG, M. D. ; TURNER, R.: Event-related fMRI: characterizing differential responses. In: *Neuroimage* 7 (1998), Jan, Nr. 1, S. 30–40. – URL <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1997.0306>
- [Friston et al. 1994] FRISTON, K. J. ; HOLMES, A. P. ; WORSLEY, K. J. ; POLINE, J. P. ; FRITH, C. D. ; FRACKOWIAK, R. S. J.: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. In: *Human Brain Mapping* 2 (1994), Nr. 4, S. 189–210. – 10.1002/hbm.460020402
- [Friston et al. 2005] FRISTON, K. J. ; STEPHAN, K. E. ; LUND, T. E. ; MORCOM, A. ; KIEBEL, S.: Mixed-effects and fMRI studies. In: *Neuroimage* 24 (2005), Jan, Nr. 1, S. 244–252. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.055>
- [Friston et al. 1995b] FRISTON, K.J. ; HOLMES, A.P. ; WORSLEY, K.J. ; POLINE, J.B. ; FRITH, C. ; FRACKOWIAK, R.S.J.: Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. In: *Human Brain Mapping* 2 (1995), S. 189–210
- [Genovese et al. 2002] GENOVESE, Christopher R. ; LAZAR, Nicole A. ; NICHOLS, Thomas: Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. In: *Neuroimage* 15 (2002), Apr, Nr. 4, S. 870–878. – URL <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.1037>



- [Gjedde 2001] GJEDDE, Albert: *Brain energy metabolism and the physiological basis of the haemodynamic response*. Kap. 2, S. 37–65. In: JEZZARD, Peter (Hrsg.): *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Oxford University Press, 2001
- [Gottfried et al. 2004] GOTTFRIED, J. A. ; SMITH, A. P. ; RUGG, M. D. ; DOLAN, R. J.: Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. In: *Neuron* 42 (2004), Nr. 4, S. 687–95
- [Gottfried und Zald 2005] GOTTFRIED, J. A. ; ZALD, D. H.: On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: Meta-analysis and comparison to non-human primates. In: *Brain Res Brain Res Rev* (2005)
- [Gottfried et al. 2002] GOTTFRIED, Jay A. ; O'DOHERTY, John ; DOLAN, Raymond J.: Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. In: *J Neurosci* 22 (2002), Dec, Nr. 24, S. 10829–10837
- [Greicius et al. 2003] GREICIUS, Michael D. ; KRASNOW, Ben ; REISS, Allan L. ; MENON, Vinod: Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (2003), Jan, Nr. 1, S. 253–258. – URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- [Greicius und Menon 2004] GREICIUS, Michael D. ; MENON, Vinod: Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. In: *J Cogn Neurosci* 16 (2004), Nov, Nr. 9, S. 1484–1492. – URL <http://dx.doi.org/10.1162/0898929042568532>
- [Gusnard und Raichle 2001] GUSNARD, D. A. ; RAICHLE, M. E.: Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. In: *Nat Rev Neurosci* 2 (2001), Oct, Nr. 10, S. 685–694. – URL <http://dx.doi.org/10.1038/35094500>
- [Hamann et al. 1999] HAMANN, S. B. ; ELY, T. D. ; GRAFTON, S. T. ; KILTS, C. D.: Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. In: *Nat Neurosci* 2 (1999), Mar, Nr. 3, S. 289–293. – URL <http://dx.doi.org/10.1038/6404>
- [Handwerker et al. 2004] HANDWERKER, Daniel A. ; OLLINGER, John M. ; D'ESPOSITO, Mark: Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. In: *Neuroimage* 21 (2004), Apr, Nr. 4, S. 1639–1651. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.029>
- [Hari et al. 1997] HARI, R. ; PORTIN, K. ; KETTENMANN, B. ; JOUSMÄKI, V. ; KOBAL, G.: Right-hemisphere preponderance of responses to painful CO<sub>2</sub> stimulation of the human nasal mucosa. In: *Pain* 72 (1997), Aug, Nr. 1-2, S. 145–151
- [Head und Holmes 1911] HEAD, Henry ; HOLMES, Gordon: Sensor Disturbances from Cerebral Lesions. In: *Brain* 34 (1911), Nr. 2-3, S. 102–254. – URL <http://brain.oxfordjournals.org>
- [Heidemann et al. 2003] HEIDEMANN, Robin M. ; OZSARLAK, Ozkan ; PARIZEL, Paul M. ; MICHIELS, Johan ; KIEFER, Berthold ; JELLUS, Vladimir ; MÜLLER, Mathias ; BREUER, Felix ; BLAIMER, Martin ; GRISWOLD, Mark A. ; JAKOB, Peter M.: A brief review of

- parallel magnetic resonance imaging. In: *Eur Radiol* 13 (2003), Oct, Nr. 10, S. 2323–2337.  
– URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-003-1992-7>
- [Helmchen et al. 2004] HELMCHEN, C. ; MOHR, C. ; ERDMANN, C. ; BINKOFSKI, F.: Cerebellar neural responses related to actively and passively applied noxious thermal stimulation in human subjects: a parametric fMRI study. In: *Neurosci Lett* 361 (2004), May, Nr. 1-3, S. 237–240. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.017>
- [Henson et al. 2002] HENSON, R. N A. ; PRICE, C. J. ; RUGG, M. D. ; TURNER, R. ; FRISTON, K. J.: Detecting latency differences in event-related BOLD responses: application to words versus nonwords and initial versus repeated face presentations. In: *Neuroimage* 15 (2002), Jan, Nr. 1, S. 83–97. – URL <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0940>
- [Henson 2003] HENSON, Rik: *Analysis of fMRI Time Series*. Kap. 40, S. 793–822. In: ASHBURNER, J. (Hrsg.) ; FRISTON, K. (Hrsg.) ; PENNY, W.D. (Hrsg.): *Human Brain Function*, 2003
- [Henson 2006] HENSON, R.N.: *Efficient experimental design for fMRI*. S. 193–210. In: FRISTON, K. (Hrsg.) ; ASHBURNER, J. (Hrsg.) ; KIEBEL, S. (Hrsg.) ; NICHOLS, T. (Hrsg.) ; PENNY, W. (Hrsg.): *Statistical Parametric Mapping: The analysis of functional brain images*, Elsevier, London, 2006
- [Hoge und Pike 2001] HOGE, R. D. ; PIKE, G. B.: Oxidative metabolism and the detection of neuronal activation via imaging. In: *J Chem Neuroanat* 22 (2001), Jul, Nr. 1-2, S. 43–52
- [Hummel et al. 2005] HUMMEL, Thomas ; DOTY, Richard L. ; YOUSEM, David M.: Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. In: *Chem Senses* 30 Suppl 1 (2005), Jan, S. i205–i206. – URL <http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjh186>
- [Jezzard und Balaban 1995] JEZZARD, P. ; BALABAN, R. S.: Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. In: *Magn Reson Med* 34 (1995), Nr. 1, S. 65–73. – 0740-3194 Journal Article
- [Jezzard und Clare 2001] JEZZARD, Peter ; CLARE, Stuart: *Principles of nuclear magnetic resonance and MRI*. Kap. 3, S. 67–92. In: JEZZARD, Peter (Hrsg.): *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Oxford University Press, 2001
- [Kenshalo und Isensee 1983] KENSHALO, D. R. ; ISENSEE, O.: Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. In: *J Neurophysiol* 50 (1983), Dec, Nr. 6, S. 1479–1496
- [Kettenmann et al. 1996] KETTENMANN, B. ; JOUSMÄKI, V. ; PORTIN, K. ; SALMELIN, R. ; KOBAL, G. ; HARI, R.: Odorants activate the human superior temporal sulcus. In: *Neurosci Lett* 203 (1996), Jan, Nr. 2, S. 143–145
- [Kobal 1981] KOBAL, G.: *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchsinns*. Stuttgart : Thieme Verlag, 1981
- [Kobal 1985a] KOBAL, G.: Gustatory evoked potentials in man. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62 (1985), Nr. 6, S. 449–54

- [Kobal 1985b] KOBAL, G.: Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. In: *Pain* 22 (1985), Nr. 2, S. 151–63
- [Kobal und Hummel 1988] KOBAL, G. ; HUMMEL, C.: Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71 (1988), Nr. 4, S. 241–50
- [Kolb und Wishaw 2003] KOLB, Bryan ; WISHAW, Ian Q.: *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 5. Worth Publishers, 2003
- [Kopietz et al. ] KOPIETZ, Rainer ; ALBRECHT, Jessica ; LINN, Jennifer ; SAKAR, Vehbi ; POLLATOS, Olga ; ANZINGER, Andrea ; WESEMANN, Tim ; REIME, Ulrike ; FESL, Gunther ; STEPHAN, Thomas ; WIESMANN, Martin: *Echo time dependence of BOLD FMRI studies of the piriform cortex*. – Manuskript eingereicht
- [Kratskin et al. 2000] KRATSKIN, I. ; HUMMEL, T. ; HASTINGS, L. ; DOTY, R.: 3-Methylindole alters both olfactory and trigeminal nasal mucosal potentials in rats. In: *Neuroreport* 11 (2000), Jul, Nr. 10, S. 2195–2197
- [de Leeuw et al. 2005] LEEUW, Reny de ; ALBUQUERQUE, Romulo ; OKESON, Jeffrey ; CARLSON, Charles: The contribution of neuroimaging techniques to the understanding of supraspinal pain circuits: implications for orofacial pain. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100 (2005), Sep, Nr. 3, S. 308–314. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.11.014>
- [Logothetis et al. 1999] LOGOTHETIS, N. K. ; GUGGENBERGER, H. ; PELED, S. ; PAULS, J.: Functional imaging of the monkey brain. In: *Nat Neurosci* 2 (1999), Jun, Nr. 6, S. 555–562. – URL <http://dx.doi.org/10.1038/9210>
- [Logothetis und Wandell 2004] LOGOTHETIS, Nikos K. ; WANDELL, Brian A.: Interpreting the BOLD signal. In: *Annu Rev Physiol* 66 (2004), S. 735–769. – URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845>
- [Mainero et al. 2007] MAINERO, Caterina ; ZHANG, Wei-Ting ; KUMAR, Ashok ; ROSEN, Bruce R. ; SORENSEN, A. G.: Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. In: *Neuroimage* 35 (2007), Apr, Nr. 3, S. 1201–1210. – URL <http://dx.doi.org/.neuroimage.2007.01.024>
- [Matthews 2001] MATTHEWS, Paul M.: *An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain*. Kap. 1, S. 3–34. In: JEZZARD, Peter (Hrsg.): *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Oxford University Press, 2001
- [May et al. ] MAY, Johanna ; KOPIETZ, Rainer ; ALBRECHT, Jessica ; KLEEMANN, Anna Maria ; SCHÖPF, Veronika ; ANZINGER, Andrea ; SCHREDER, Tatjana ; DEMMEL, Maria ; LINN, Jennifer ; FESL, Gunther ; WIESMANN, Martin: *Representation of the nasal skin and mucosa in the human somatosensory cortex: functional magnetic resonance study*

- [McKiernan et al. 2003] MCKIERNAN, Kristen A. ; KAUFMAN, Jacqueline N. ; KUCERA-THOMPSON, Jane ; BINDER, Jeffrey R.: A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. In: *J Cogn Neurosci* 15 (2003), Apr, Nr. 3, S. 394–408. – URL <http://dx.doi.org/10.1162/089892903321593117>
- [Merskey und Bogduk 1994] MERSKEY, Harold ; BOGDUK, Nikolai ; MERSKEY, Harold (Hrsg.) ; BOGDUK, Nikolai (Hrsg.): *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 1994
- [Meyer et al. 2006] MEYER, Richard A. ; RINGKAMP, Matthias ; CAMPBELL, James N. ; RAJA, Srinivasa N.: *Peripheral mechanisms of cutaneous nociception*. Kap. 1, S. 3–34. In: MCMAHON, Stephen B. (Hrsg.) ; KOLTZENBURG, Martin (Hrsg.): *Wall and Melzack's Textbook of pain*, Elsevier Churchill Livingstone, 2006
- [Nolf 2003] NOLF, E: XMedCon - An open-source medical image conversion toolkit. In: *European Journal of Nuclear Medicine* 30 (suppl. 2) (2003), S. 246. – URL <http://xmedcon.sourceforge.net/>
- [Noll 2001] NOLL, Douglas C.: *A Primer on functional MRI*. 2001
- [Oppenheim 1978] OPPENHEIM, A. V.: *Applications of Digital Signal Processing*. Englewood Cliffs, NJ : Prentice Hall, 1978
- [Pauli et al. 1999a] PAULI ; WIEDEMANN ; NICKOLA: Pressure pain thresholds asymmetry in left- and right-handers: Associations with behavioural measures of cerebral laterality. In: *Eur J Pain* 3 (1999), Jun, Nr. 2, S. 151–156. – URL <http://dx.doi.org/10.1053/eujp.1999.0108>
- [Pauli et al. 1999b] PAULI, P. ; WIEDEMANN, G. ; NICKOLA, M.: Pain sensitivity, cerebral laterality, and negative affect. In: *Pain* 80 (1999), Mar, Nr. 1-2, S. 359–364
- [Penfield und Boldrey 1937] PENFIELD, Wilder ; BOLDREY, Edwin: Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as studied by Electrical Stimulation. In: *Brain* 60 (1937), Nr. 4, S. 389–443. – URL <http://brain.oxfordjournals.org>
- [Penny und Holmes 2003] PENNY, W.D. ; HOLMES, A.J.: *Random Effects Analysis*. Kap. 42, S. 843–850. In: ASHBURNER, J. (Hrsg.) ; FRISTON, K. (Hrsg.) ; PENNY, W.D. (Hrsg.): *Human Brain Function*, 2003
- [Penny und Henson 2006] PENNY, Will ; HENSON, Rik: Analysis of Variance. In: FRISTON, K. (Hrsg.) ; ASHBURNER, J. (Hrsg.) ; KIEBEL, S. (Hrsg.) ; NICHOLS, T. (Hrsg.) ; PENNY, W. (Hrsg.): *Statistical Parametric Mapping: The analysis of functional brain images*. Elsevier, London, 2006
- [Peyron et al. 2000a] PEYRON, R. ; GARCÍA-LARREA, L. ; GRÉGOIRE, M. C. ; CONVERS, P. ; RICHARD, A. ; LAVENNE, F. ; BARRAL, F. G. ; MAUGUIÈRE, F. ; MICHEL, D. ; LAURENT, B.: Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of an unusual case. In: *Pain* 84 (2000), Jan, Nr. 1, S. 77–87

- [Peyron et al. 1999] PEYRON, R. ; GARCÍA-LARREA, L. ; GRÉGOIRE, M. C. ; COSTES, N. ; CONVERS, P. ; LAVENNE, F. ; MAUGUIÈRE, F. ; MICHEL, D. ; LAURENT, B.: Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. In: *Brain* 122 ( Pt 9) (1999), Sep, S. 1765–1780
- [Peyron et al. 2000b] PEYRON, R. ; LAURENT, B. ; GARCÍA-LARREA, L.: Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). In: *Neurophysiol Clin* 30 (2000), Oct, Nr. 5, S. 263–288
- [Ploner et al. 1999] PLONER, M. ; SCHMITZ, F. ; FREUND, H. J. ; SCHNITZLER, A.: Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. In: *J Neurophysiol* 81 (1999), Jun, Nr. 6, S. 3100–3104
- [Ploner und Schnitzler 2004] PLONER, M. ; SCHNITZLER, A.: Kortikale Repräsentation von Schmerz. In: *Der Nervenarzt* V75 (2004), Oktober, Nr. 10, S. 962–969. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-004-1739-y>
- [Ploner et al. 2002] PLONER, Markus ; GROSS, Joachim ; TIMMERMANN, Lars ; SCHNITZLER, Alfons: Cortical representation of first and second pain sensation in humans. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (2002), Sep, Nr. 19, S. 12444–12448. – URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.182272899>
- [R Development Core Team 2007] R DEVELOPMENT CORE TEAM: *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing (Veranst.), 2007. – URL <http://www.R-project.org>. – ISBN 3-900051-07-0
- [Raichle und Mintun 2006] RAICHLE, Marcus E. ; MINTUN, Mark A.: Brain work and brain imaging. In: *Annu Rev Neurosci* 29 (2006), S. 449–476. – URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819>
- [Rilling et al. 2007] RILLING, James K. ; BARKS, Sarah K. ; PARR, Lisa A. ; PREUSS, Todd M. ; FABER, Tracy L. ; PAGNONI, Giuseppe ; BREMNER, J. D. ; VOTAW, John R.: A comparison of resting-state brain activity in humans and chimpanzees. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 (2007), Oct, Nr. 43, S. 17146–17151. – URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0705132104>
- [Roy und Sherrington 1890] ROY, C. S. ; SHERRINGTON, C. S.: On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. In: *J Physiol* 11 (1890), Jan, Nr. 1-2, S. 85–158.17
- [Sarhani et al. 2003] SARLANI, Eleni ; FAROOQ, Naila ; GREENSPAN, Joel D.: Gender and laterality differences in thermosensation throughout the perceptible range. In: *Pain* 106 (2003), Nov, Nr. 1-2, S. 9–18
- [Schaefer et al. 2002] SCHAEFER, Michele L. ; BÖTTGER, Bärbel ; SILVER, Wayne L. ; FINGER, Thomas E.: Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. In: *J Comp Neurol* 444 (2002), Mar, Nr. 3, S. 221–226. – URL <http://dx.doi.org/10.1002/cne.10143>

- [Schmidt et al. 2005] SCHMIDT, Conny F. ; BOESIGER, Peter ; ISHAI, Alunit: Comparison of fMRI activation as measured with gradient- and spin-echo EPI during visual perception. In: *Neuroimage* 26 (2005), Jul, Nr. 3, S. 852–859. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.043>
- [Schnitzler und Ploner 2000] SCHNITZLER, A. ; PLONER, M.: Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. In: *J Clin Neurophysiol* 17 (2000), Nov, Nr. 6, S. 592–603
- [Shulman et al. 1997] SHULMAN, Gordon L. ; FIEZ, Julie A. ; CORBETTA, Maurizio ; BUCKNER, Randy L. ; MIEZIN, Francis M. ; RAICHLE, Marcus E. ; PETERSEN, Steven E.: Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 9:5 (1997), S. 648–663
- [Silver 1992] SILVER, W. L.: Neural and pharmacological basis for nasal irritation. In: *Ann N Y Acad Sci* 641 (1992), Apr, S. 152–163
- [Silver und Finger 1991] SILVER, Wayne L. ; FINGER, Thomas E.: *The Trigeminal System*. Kap. 6, S. 97–108. In: GETCHELL, Thomas V. (Hrsg.) ; DOTY, Richard L. (Hrsg.) ; BARTOSHUK, Linda M. (Hrsg.) ; JAMES B. SNOW, Jr. (Hrsg.): *Smell and Taste in Health and Disease*, Raven Press, 1991
- [Small et al. 2005] SMALL, Dana M. ; GERBER, Johannes C. ; MAK, Y. E. ; HUMMEL, Thomas: Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. In: *Neuron* 47 (2005), Aug, Nr. 4, S. 593–605. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2005.07.022>
- [Smith und Cahusac 2001] SMITH, J. L. ; CAHUSAC, P. M.: Right-sided asymmetry in sensitivity to tickle. In: *Laterality* 6 (2001), Jul, Nr. 3, S. 233–238
- [Smith 2001] SMITH, Stephen M.: *Overview of fMRI analysis*. Kap. 11, S. 215–228. In: JEZZARD, Peter (Hrsg.): *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Oxford University Press, 2001
- [Sobel et al. 1998] SOBEL, N. ; PRABHAKARAN, V. ; DESMOND, J. E. ; GLOVER, G. H. ; GOODE, R. L. ; SULLIVAN, E. V. ; GABRIELI, J. D.: Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. In: *Nature* 392 (1998), Mar, Nr. 6673, S. 282–286. – URL <http://dx.doi.org/10.1038/32654>
- [Sprenger et al. 2006] SPRENGER, Till ; VALET, Michael ; WOLTMANN, Ralph ; ZIMMER, Claus ; FREYNHAGEN, Rainer ; KOCHS, Eberhard F. ; TÖLLE, Thomas R. ; WAGNER, Klaus J.: Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. In: *Anesth Analg* 103 (2006), Sep, Nr. 3, S. 729–737. – URL <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000231635.14872.40>
- [Stoeter et al. 2007] STOETER, P. ; BAUERMANN, Th ; NICKEL, R. ; CORLUKA, L. ; GAWEHN, J. ; VUCUREVIC, G. ; VOSSEL, G. ; EGGLE, U. T.: Cerebral activation in patients with somatoform pain disorder exposed to pain and stress: an fMRI study. In: *Neuroimage* 36 (2007), Jun, Nr. 2, S. 418–430. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.052>

- [Symonds et al. 2006] SYMONDS, Laura L. ; GORDON, Nakia S. ; BIXBY, Jonathan C. ; MANDE, Margaret M.: Right-lateralized pain processing in the human cortex: an fMRI study. In: *J Neurophysiol* 95 (2006), Jun, Nr. 6, S. 3823–3830. – URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.01162.2005>
- [Timmermann et al. 2001] TIMMERMANN, L. ; PLONER, M. ; HAUCKE, K. ; SCHMITZ, F. ; BALTISSEN, R. ; SCHNITZLER, A.: Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. In: *J Neurophysiol* 86 (2001), Sep, Nr. 3, S. 1499–1503
- [Tominaga und Tominaga 2005] TOMINAGA, Makoto ; TOMINAGA, Tomoko: Structure and function of TRPV1. In: *Pflugers Arch* 451 (2005), Oct, Nr. 1, S. 143–150. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-005-1457-8>
- [Tracey et al. 2002] TRACEY, Irene ; PLOGHAUS, Alexander ; GATI, Joseph S. ; CLARE, Stuart ; SMITH, Steve ; MENON, Ravi S. ; MATTHEWS, Paul M.: Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. In: *J Neurosci* 22 (2002), Apr, Nr. 7, S. 2748–2752. – URL <http://dx.doi.org/20026238>
- [Treede et al. 2000] TREEDE, R. D. ; APKARIAN, A. V. ; BROMM, B. ; GREENSPAN, J. D. ; LENZ, F. A.: Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. In: *Pain* 87 (2000), Aug, Nr. 2, S. 113–119
- [Treede et al. 1999] TREEDE, R. D. ; KENSHALO, D. R. ; GRACEY, R. H. ; JONES, A. K.: The cortical representation of pain. In: *Pain* 79 (1999), Feb, Nr. 2-3, S. 105–111
- [Trepel 2004] TREPEL, Martin: *Neuroanatomie*. Urban & Fischer Verlag, 2004
- [Tzourio-Mazoyer et al. 2002] TZOURIO-MAZOYER, N. ; LANDEAU, B. ; PAPATHANASSIOU, D. ; CRIVELLO, F. ; ETARD, O. ; DELCROIX, N. ; MAZOYER, B. ; JOLIOT, M.: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. In: *Neuroimage* 15 (2002), Nr. 1, S. 273–89
- [Vanzetta und Grinvald 1999] VANZETTA, I. ; GRINVALD, A.: Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging. In: *Science* 286 (1999), Nov, Nr. 5444, S. 1555–1558
- [Villringer 1999] VILLRINGER, A.: *Physiological changes during brain activation*. Kap. 1, S. 3–13. In: MOONEN, C. T. W. (Hrsg.) ; BANDETTINI, P. A. (Hrsg.): *Functional MRI*, Springer, 1999
- [Vogt 2005] VOGT, Brent A.: Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. In: *Nat Rev Neurosci* 6 (2005), Jul, Nr. 7, S. 533–544. – URL <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1704>
- [Wiesmann et al. 2006] WIESMANN, M. ; KOPIETZ, R. ; ALBRECHT, J. ; LINN, J. ; REIME, U. ; KARA, E. ; POLLATOS, O. ; SAKAR, V. ; ANZINGER, A. ; FESL, G. ; BRÜCKMANN, H. ; KOBAL, G. ; STEPHAN, T.: Eye closure in darkness animates olfactory and gustatory cortical areas. In: *Neuroimage* 32 (2006), Aug, Nr. 1, S. 293–300. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.022>

- [Wiesmann et al. 2001] WIESMANN, M. ; YOUSRY, I. ; HEUBERGER, E. ; NOLTE, A. ; ILMBERGER, J. ; KOBAL, G. ; YOUSRY, T. A. ; KETTENMANN, B. ; NAIDICH, T. P.: Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. In: *Neuroimaging Clin N Am* 11 (2001), Nr. 2, S. 237–50. – first author cited as Weismann
- [Wiesmann et al. 2004] WIESMANN, Martin ; KETTENMANN, Birgit ; KOBAL, Gerd: *Functional magnetic resonance imaging of human olfaction*. S. 203–27. In: TAYLOR, A.J. (Hrsg.) ; ROBERTS, D.D. (Hrsg.): *Flavor perception*. Oxford : Blackwell, 2004
- [Worsley 2001] WORSLEY, Keith J.: *Statistical analysis of activation images*. Kap. 14, S. 251–270. In: JEZZARD, Peter (Hrsg.): *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Oxford University Press, 2001
- [Worsley et al. 1996] WORSLEY, K.J. ; MARRETT, S. ; NEELIN, P. ; EVANS, A.C.: Searching scale space for activation in PET images. In: *Human Brain Mapping* 4 (1996), Nr. 1, S. 74–90. – URL [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:1<74::AID-HBM5>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:1<74::AID-HBM5>3.0.CO;2-M)
- [Yousry et al. 1997] YOUSRY, T. A. ; SCHMID, U. D. ; ALKADHI, H. ; SCHMIDT, D. ; PERAUD, A. ; BUETTNER, A. ; WINKLER, P.: Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. In: *Brain* 120 ( Pt 1) (1997), Jan, S. 141–157
- [Zatorre et al. 1992] ZATORRE, R. J. ; JONES-GOTMAN, M. ; EVANS, A. C. ; MEYER, E.: Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. In: *Nature* 360 (1992), Nov, Nr. 6402, S. 339–340. – URL <http://dx.doi.org/10.1038/360339a0>
- [Zhang et al. 1999] ZHANG, Z. H. ; DOUGHERTY, P. M. ; OPPENHEIMER, S. M.: Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. In: *Neuroscience* 94 (1999), Nr. 2, S. 351–360



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Rainer Kopietz  
geboren am 19.5.1973 in Duisburg  
Familienstand ledig

## Schulbildung

1979 - 1983 Kath. Grundschule „Am Kreuzacker“  
Duisburg-Wanheim  
1983 - 1992 Erzbischöfliches Suitbertus-Gymnasium  
Düsseldorf-Kaiserswerth

## Hochschulausbildung

1992 - 2002 Universität Dortmund - Studium der Informatik mit Nebenfach  
Biologie  
Projektgruppe „Modellierung von Spanbildungsprozessen mit Genetischem Pro-  
(10/1998 - 9/1999) grammieren und Zellularautomaten“  
Diplomarbeit (5/2002) „DNA-Schmelztemperaturvorhersage mit Genetischem Programmie-  
ren“  
Aug. 2003 Beginn der Promotion in der Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum  
Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

## Beruflicher Werdegang

1998 - 2000 Object Factory GmbH - System und Netzwerk-Administrator  
2000 - 2001 Pixelpark AG - IT-Developer  
2002 - 2003 Definiens AG - Software Developer  
2003 - heute Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum Großhadern, Ludwig-  
Maximilians-Universität München - wissenschaftlicher Angestellter

## Wissenschaftliche Publikationen

Pollatos O., Albrecht J., **Kopietz R.**, Linn J., Schoepf V., Kleemann A.M., Schreder T., Schandry R., Wiesmann M. (2007). *Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms*. J Affective Disord 102(1-3). 101-108

Pollatos O., **Kopietz R.**, Linn J., Albrecht J., Sakar V., Anzinger A., Schandry R., Wiesmann M. (2007). *Emotional states alter olfactory sensitivity and odor judgement*. Chem

Senses 32(6), 583-589.

Wiesmann M., **Kopietz R.**, Albrecht J., Linn J., Reime U., Kara E., Pollatos O., Sakar V., Anzinger A., Fesl G., Brückmann H., Kobal G., Stephan T. (2006). *Eye closure in darkness animates olfactory and gustatory cortical areas*. Neuroimage 32(1), 293-300.

Albrecht J., **Kopietz R.**, Linn J., Sakar V., Anzinger A., Schreder T., Pollatos O., Brückmann H., Kobal G., Wiesmann M. (2008) *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 - Manuskript angenommen.

**Kopietz R.**, Albrecht J., Linn J., Sakar V., Pollatos O., Anzinger A., Wesemann T., Reime U., Fesl G., Stephan T., Wiesmann M. *Echo time dependence of BOLD FMRI studies of the piriform cortex* - Manuskript eingereicht.

**Kopietz R.**, Sakar V., Albrecht J., Kleemann A.M., Schöpf V., Yousry I., Linn J., Fesl G., Wiesmann M. *Activation of primary and secondary somatosensory regions following tactile stimulation of the face* - Manuskript eingereicht.

Albrecht J., Anzinger A., **Kopietz R.**, Schöpf V., Kleemann A.M., Pollatos O., Wiesmann M. *Test-retest reliability of the olfactory detection threshold test of the Sniffin' Sticks* - Manuskript eingereicht.

Albrecht J., Schreder T., Kleemann A.M., Schöpf V., Anzinger A., Demmel M., Pollatos O., **Kopietz R.**, Linn J., Kettenmann B., Wiesmann M. *Olfactory detection thresholds of food and non- food odors in hunger and satiety* - Manuskript eingereicht.

Pollatos O., Kurz A.-L., Albrecht J., Schreder T., Kleemann A.M., Schöpf V., **Kopietz R.**, Wiesmann M., Schandry R. *Reduced perception of bodily signals in anorexia* - Manuskript eingereicht.