

Jessica Albrecht

Zentrale Verarbeitung multimodaler sensorischer Reize nach Stimulation der Nasenschleimhaut mit Nikotin

GRIN -Verlag für akademische Texte

Der GRIN Verlag mit Sitz in München und Ravensburg hat sich seit der Gründung im Jahr 1998 auf die Veröffentlichung akademischer Texte spezialisiert.

Die Verlagswebseite <http://www.grin.com/> ist für Studenten, Hochschullehrer und andere Akademiker die ideale Plattform, ihre Fachaufsätze und Studien-, Seminar-, Diplom- oder Doktorarbeiten einem breiten Publikum zu präsentieren.

Jessica Albrecht

**Zentrale Verarbeitung multimodaler sensorischer
Reize nach Stimulation der Nasenschleimhaut
mit Nikotin**

GRIN Verlag

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek: Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de/> abrufbar.

1. Auflage 2008

Copyright © 2008 GRIN Verlag

<http://www.grin.com/>

Druck und Bindung: Books on Demand GmbH, Norderstedt Germany

ISBN 978-3-638-91574-8

Aus der Abteilung für Neuroradiologie am
Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. H. Brückmann
Direktor: Prof. Dr. med. h.c. M. Reiser

Zentrale Verarbeitung multimodaler sensorischer Reize nach Stimulation der Nasenschleimhaut mit Nikotin

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

vorgelegt von
Dipl.-Troph. Jessica Albrecht
aus Plauen

München 2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. M. Wiesmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. Straube
Prof. Dr. Ing. F. Kolb

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Linn

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
2 Theoretischer Hintergrund	10
2.1 Die Geruchswahrnehmung	10
2.1.1 Das olfaktorische System	10
2.1.1.1 Das periphere olfaktorische System	10
2.1.1.2 Anatomie des zentralen olfaktorischen Systems	12
2.1.2 Das trigeminale System	18
2.1.2.1 Das periphere trigeminale System	18
2.1.2.2 Anatomie des zentralen trigeminalen Systems	19
2.1.3 Interaktionen zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System	21
2.2 Funktionsweise der Magnetresonanztomographie	23
2.2.1 Funktionsweise der funktionellen Magnetresonanztomographie	24
2.2.1.1 Physikalische Grundlagen	24
2.2.1.2 Physiologische Grundlagen	25
2.2.1.3 Experimentelle fMRT-Designs	27
2.3 Die Substanz Nikotin	28
2.3.1 Struktur von Nikotin	28
2.3.2 Chemosensorische Eigenschaften von Nikotin	29
3 Fragestellungen und Hypothesen	31
4 Methoden	33
4.1 Experimenteller Ablauf	33
4.2 Untersuchtes Probandenkollektiv	34
4.3 Chemosensorische Stimulation der Nasenschleimhaut	35
4.4 Testsubstanz Nikotin	38
4.5 Schwellentests	39
4.5.1 Bestimmung der Geruchsschwelle von Nikotin	39
4.5.2 Bestimmung der Schmerzschwelle von Nikotin	40
4.6 Erhebung der funktionellen Bilddaten	42
4.6.1 Stimulationsparadigma für Nikotin in niedrigen Konzentrationen	42
4.6.2 Stimulationsparadigma für Nikotin in hohen Konzentrationen	43
4.7 Bewertung der Nikotinstimuli	44
4.7.1 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli	44
4.7.1.1 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli nach funktioneller Bildgebung mit niedrigen Nikotinkonzentrationen	44
4.7.1.2 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli nach funktioneller Bildgebung mit hohen Nikotinkonzentrationen	45
4.7.2 Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli	45

4.8 Auswertung der funktionellen Bilddaten	46
4.8.1 Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten	46
4.8.1.1 Bewegungskorrektur	46
4.8.1.2 Korrektur der Magnetfeldinhomogenitäten	47
4.8.1.3 Räumliche Normalisierung	47
4.8.1.4 Räumliche Glättung	48
4.8.2 Statistische Auswertung der funktionellen Bilddaten	48
4.8.2.1 Statistische Auswertung des fMRT-Experiments mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen	49
4.8.2.2 Statistische Auswertung des fMRT-Experiments mit Nikotin in hohen Konzentrationen	50
4.8.2.3 Anatomische Zuordnung	51
4.8.2.4 ‚Voxel of Interest‘ Analyse	51
5 Ergebnisse	52
5.1 Schwellentests	52
5.1.1 Geruchsschwellen von Nikotin	52
5.1.2 Schmerzschwellen von Nikotin	52
5.1.3 Vergleich der Geruchs- und Schmerzschwellen von Nikotin	52
5.2 Bewertung der Nikotinstimuli	53
5.2.1 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli in niedrigen Konzentrationen nach dem fMRT-Experiment	53
5.2.2 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli in hohen Konzentrationen während und nach dem fMRT-Experiment	54
5.2.3 Vergleich der psychometrischen Bewertungen der Nikotinstimuli in niedrigen versus hohen Konzentrationen	55
5.2.4 Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli in niedrigen Konzentrationen	56
5.2.5 Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli in hohen Konzentrationen	57
5.2.6 Vergleich der Intensitätsbewertungen der Nikotinstimuli in niedrigen versus hohen Konzentrationen	58
5.3 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin	59
5.3.1 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen (n = 19)	59
5.3.2 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen (n = 30)	63
5.3.3 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen Konzentrationen (n = 30)	65
5.3.4 Vergleich der Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen versus hohen Konzentrationen	69
6 Diskussion	72
6.1 Nikotinstimulation	72
6.2 Vergleich der Geruchs- und Schmerzschwellen von Nikotin	73
6.3 Vergleich der Bewertung der Nikotinstimuli in niedrigen versus hohen Konzentrationen	74
6.4 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen	75

6.5 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen Konzentrationen _____	80
6.6 Vergleich der Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen versus hohen Konzentrationen _____	82
6.7 Schlußbetrachtungen _____	83
7 Ausblick _____	85
8 Zusammenfassung _____	86
9 Summary _____	87
Literaturverzeichnis _____	88
Anhang _____	98
Tabellen _____	98
Danksagung _____	103
Lebenslauf _____	104

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Anatomical Automated Labeling (anatomische automatisierte Benennung von Hirnarealen)
ACPC-Linie	Interkommissurallinie
BOLD-Effekt	Blood Oxygen Level Dependent Effekt
C	Control (Neutralluft im Olfaktometer)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CC	Cross Current (Querstromsystem im Olfaktometer)
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CSERP	Chemosensory Event-Related Potential (chemosensorisch evoziertes Potential)
D	Dilution (Verdünnungsluft im Olfaktometer)
EOG	Elektroolfaktogramm
EPI	Echo Planar Imaging (echoplanare Bildgebung)
FDR	False Discovery Rate
FWE	Family Wise Error
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	General Linear Model (allgemeines lineares Modell)
G _{olf} -Protein	olfaktorisches G-Protein
Hb	Hämoglobin
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
hrf	hemodynamic response function (häodynamische Antwortfunktion)
IP ₃	Inositoltriphosphat
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
nAChR	nikotinerge Acetylcholinrezeptoren
n.s.	nicht signifikant
O	Odorant (duftstoffgesättigte Luft im Olfaktometer)
OEP	Olfactory Evoked Potential (olfaktorisch evoziertes Potential)
OFC	Orbitofrontal Cortex (orbitofrontaler Kortex)
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
rCBV	regionales cerebrales Blutvolumen
ROI	Region of Interest
S I	primärer somatosensorischer Kortex
S II	sekundärer somatosensorischer Kortex
SAM-Skala	Self-Assessment Manikin Skala
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SMA	Supplementary Motor Area (supplementär-motorische Rinde)
SPM2	Statistical Parametric Mapping 2
T1-Relaxation	longitudinale Relaxation
T2-Relaxation	transversale Relaxation
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
V	Vacuum (Vakuumsystem im Olfaktometer)
VC	Velopharyngeal Closure
VOI	Voxel of Interest
V I	Nervus ophthalmicus

V II	Nervus maxillaris
V III	Nervus mandibularis
% V/V	% Volumen in Volumen

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Vergleich der Geruchs- und Schmerzschwelle von intranasal appliziertem Nikotindampf und der korrespondierenden Nikotinkonzentrationen	53
Tab. 2	Bewertung der Intensität der Nikotinstimuli während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen	54
Tab. 3	Bewertung der emotionalen Valenz, der emotionalen Erregung und der ‚Pleasantness‘ der Nikotinstimuli während des Experiments mit niedrigen Nikotinkonzentrationen und während des Experiments mit hohen Nikotinkonzentrationen	56
Tab. 4	Maxima der olfaktorischen und trigeminalen Intensitätsbewertung während des Experiments mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen und während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen	58
Tab. 5	Zeitparameter für die olfaktorische und trigeminale Intensitätsbewertung während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen	58
Tab. 6	Vergleich der prozentualen Signaländerung der ‚Voxel of Interest‘ in Experiment 1 und Experiment 2	71
Tab. A1	Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 19)	98
Tab. A2	Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30)	99
Tab. A3	Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30)	101
Tab. A4	Deaktivierungen des Gehirns nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30)	101
Tab. A5	Hirnregionen, welche nach nasaler Stimulation mit Nikotinstimuli in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen intensitätskodiert aktiviert waren (n = 29)	102

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Überblick über die zentralnervösen Projektionen des olfaktorischen Systems	13
Abb. 2	Strukturen des Riechhirns	14
Abb. 3	Neuronale Netzwerke für die Verarbeitung sensorischer und affektiver Schmerzinhalt	19
Abb. 4	Darstellung einer Häm-Gruppe des Oxyhemoglobins im Vergleich zur Häm-Gruppe des Deoxyhämoglobins	26
Abb. 5	BOLD-Signal mit charakteristischem zeitlichen Verlauf als Reaktion auf einen Einzelstimulus	27
Abb. 6	Strukturformel des verwendeten chemosensorischen Stoffs Nikotin	28
Abb. 7	Studienprotokoll	33
Abb. 8	Olfaktometer OM6b	35
Abb. 9	Schematische Zeichnung des Schaltprinzips des Olfaktometers	36
Abb. 10	Teflonschlauch in der Nase eines Probanden	37
Abb. 11	Darstellung der Nasenatmung und Mundatmung mit ‚velopharyngeal closure‘	38
Abb. 12	Schematische Darstellung des Stimulationsparadigmas für Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem Konzentrationen	43
Abb. 13	Schematische Darstellung des Stimulationsparadigmas für Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligem Konzentrationen	44
Abb. 14	Vergleich der Geruchs- und Schmerzschwelle von intranasal appliziertem Nikotindampf	53
Abb. 15	Bewertung der Schmerzintensität der Nikotinstimuli während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligem Konzentrationen	55
Abb. 16	Olfaktorische und trigeminale Intensitätsbewertung während des Experiments mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem Nikotinkonzentrationen	56
Abb. 17	Olfaktorische und trigeminale Intensitätsbewertung während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligem Nikotinkonzentrationen	57
Abb. 18	Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem Konzentrationen (n = 19)	60
Abb. 19	Absolute Signalintensitäten im sekundären olfaktorischen Kortex zu Beginn und am Ende jedes Nikotinblocks	61
Abb. 20	Absolute Signalintensitäten im sekundären somatosensorischen Kortex zu Beginn und am Ende jedes Nikotinblocks	67
Abb. 21	Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem Konzentrationen (n = 30, p < 0,05 FWE-korrigiert)	63
Abb. 22	Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem Konzentrationen (n = 30, p < 0,05 FDR-korrigiert)	64
Abb. 23	Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligem Konzentrationen (n = 30)	66
Abb. 24	Deaktivierungen des Gehirns nach nasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligem Konzentrationen (n = 30)	67

Abb. 25	Hirnregionen, welche nach nasaler Stimulation mit Nikotinstimuli in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen intensitätskodiert aktiviert waren (n = 29)	68
Abb. 26	Vergleich der Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen mit Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen	69
Abb. 27	Vergleich der Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen mit Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen	70

1 Einleitung

Die chemischen Sinne gehören zu den phylogenetisch ältesten Sinnen des Menschen. Bereits primitive einzellige Organismen haben Strategien entwickelt, Änderungen der chemischen Zusammensetzung ihrer Umgebung wahrzunehmen. Im Laufe der Evolution wurden diese modifiziert und weiterentwickelt. So verfügt auch der Mensch über eine Vielzahl von Chemorezeptoren. Als Enterozeptoren messen sie beispielsweise den Kohlendioxid-Gehalt im Blut. Der Geruchssinn reagiert hingegen auf Substanzen in der Luft, die mit der Atmung an Rezeptoren der Nasen- und Rachenschleimhaut gelangen. Er wird als exterozeptiver Sinn bezeichnet, auch wenn manche der wahrgenommenen Substanzen aus dem Körperinneren stammen.

Der Geruchssinn ist bekanntermaßen für viele Tiere von existenzieller Bedeutung: olfaktorische Signale steuern die Nahrungssuche, die Orientierung in der Umwelt, das Reproduktionsverhalten und die soziale Organisation (Doty 1986; Wallace *et al.* 2002). Viele dieser Aspekte, die aus dem Tierreich bekannt sind, lassen sich auf den Menschen übertragen. Die dazugehörigen Wahrnehmungsprozesse gelangen allerdings oft nicht in das Bewusstsein des Menschen (Stern & McClintock 1998).

Es gibt, vor allem im Vergleich zu den übrigen menschlichen Sinnessystemen, nur wenige Untersuchungen zur Anatomie und Funktion des Geruchssinns. In den letzten Jahren gelangen jedoch enorme Fortschritte im Verständnis der Teilvorgänge des Riechvorgangs: vom ersten Kontakt der Duftstoffe mit den Rezeptorzellen der Nasenschleimhaut über die olfaktorische Signalkaskade bis hin zur zentralnervösen Verarbeitung von Geruchsreizen. Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur weiteren Erforschung des Geruchssinns leisten. Insbesondere sollen die Ergebnisse der vorliegenden Studie dazu dienen, die Interaktionen des olfaktorischen mit dem trigeminalen System während der Wahrnehmung eines multimodalen Duftstoffs zu erklären.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Geruchswahrnehmung

Was im Allgemeinen unter dem Riechen verstanden wird, setzt sich meist aus einer Vielzahl von Sinneseindrücken (Geruch, Schmerz, Berührung, Temperatur, auch Geschmack) zusammen. Während des Riechvorgangs ist die Aktivierung olfaktorischer Rezeptoren entscheidend. Es gibt Substanzen (z. B. Schwefelwasserstoff, H₂S), die selektiv nur das olfaktorische System aktivieren. Ein kribbelnder oder sogar brennender Eindruck während des Riechens entsteht durch Aktivierung des trigeminalen Systems. Kohlendioxid (CO₂) etwa stimuliert nahezu ausschließlich das trigeminale System (Kobal & Hummel 1988). Die Mehrheit der Duftstoffe aktiviert in Abhängigkeit von der Konzentration sowohl das olfaktorische, als auch das trigeminale System des Menschen (Cometto-Muniz *et al.* 1998a; Doty *et al.* 1978; Hummel *et al.* 1992b). Diese multimodalen Duftstoffe werden von zwei anatomisch voneinander unabhängigen Systemen (olfaktorisches/trigeminale System) verarbeitet. Die entsprechende Wahrnehmung wird durch eine sensorische Integration der Informationen erzeugt (Calvert 2001). Bei Tieren tragen darüber hinaus noch das Vomeronasalorgan, der Nervus terminalis und die solitären chemosensorischen Zellen zur Geruchsempfindung bei (Sbarbati & Osculati 2003). Beim Menschen konnten diese Strukturen aber bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die folgenden Abschnitte beschäftigen sich mit dem olfaktorischen und dem trigeminalen System. Obwohl das derzeitige Verständnis der Organisation der Nervenbahnen des olfaktorischen und trigeminalen Systems hauptsächlich auf Studien basiert, welche an Nagetieren und Primaten durchgeführt wurden, wird angenommen, dass diese Systeme eine gleiche oder ähnliche prinzipielle Organisation im menschlichen Körper besitzen.

2.1.1 Das olfaktorische System

2.1.1.1 Das periphere olfaktorische System

Die Geruchsrezeptoren sind nicht gleichmäßig über die Nasen- und Rachenschleimhaut verteilt. Der am hinteren Nasendach gelegene Teil der Nasenschleimhaut (Regio olfactoria) beherbergt die meisten Geruchsrezeptoren. Einige olfaktorische Rezeptoren kann man auch an der oberen Nasenmuschel, am oberen Teil der mittleren Nasenmuschel, am Septum sowie im Rachenraum finden.

Die Riechschleimhaut besteht aus dem Riechepithel und der Lamina propria. Das menschliche Riechepithel ist ein mehrreihiges Flimmerepithel, in dem sich mehrere Millionen primäre olfaktorische Neurone befinden. Das Riechepithel wird durch eine Basalmembran von der Lamina propria getrennt. In der Lamina propria befinden sich

neben zahlreichen Blutgefäßen und Nervenfasern die Glandulae olfactoriae (Bowman-Drüsen). Diese sind maßgeblich an der Bildung des Riechschleims beteiligt.

Olfaktorische Neurone sind bipolare Nervenzellen, deren apikaler Fortsatz in einer Auftreibung mit zahlreichen feinen Sinneshaaren (Cilia) in der das Epithel bedeckenden Schleimschicht endet. Duftstoffe, welche in den Riechschleim penetrieren, interagieren mit den olfaktorischen Rezeptorproteinen, die in der Plasmamembran der Ciliae lokalisiert sind. Die Bindung des Duftstoffs an den G_{olf}-Protein gekoppelten Rezeptor löst eine ‚Second Messenger‘ Kaskade (‚Second Messenger‘: cAMP, cGMP oder IP3) aus, die zu einem Membranpotential führt. Dieses breitet sich über den Zellkörper hinweg auf das Axon aus, das basal aus dem Zellkörper des olfaktorischen Neurons hervorgeht. Die Axone der einzelnen Neurone sammeln sich zu Axonbündeln, die als Fila olfactoria bezeichnet werden. Die Gesamtheit der Fila olfactoria bilden den Nervus olfactorius, bei dem es sich nach neuroanatomischen Kriterien nicht um einen Hirnnerv im eigentlichen Sinne handelt, da es kein kranial liegender Spinalnerv ist.

Olfaktorische Neurone sind die einzigen Neurone, die in unmittelbarem Kontakt mit der Außenwelt stehen und können deshalb sehr leicht durch äußere Noxen geschädigt werden. Die durchschnittliche Lebensdauer der olfaktorischen Neurone beträgt einige Monate. Danach sterben sie ab und werden durch Ausdifferenzierung von neuronalen Stammzellen (Basalzellen), welche der Basalmembran aufliegen und auch im Erwachsenenalter noch zu regelmäßiger mitotischer Teilung fähig sind, ersetzt (Calof *et al.* 1996; Graziadei & Graziadei 1979). Die Stützzellen umhüllen die Dendriten der olfaktorischen Neurone und isolieren diese. Sie schützen die olfaktorischen Neurone vor äußeren Einwirkungen, deaktivieren Duftstoffe und beseitigen Zellreste untergegangener Neuronen. Zwischen den Stützzellen befinden sich verschiedene Arten von mikrovillären Zellen, die möglicherweise chemorezeptive Funktionen besitzen.

Jede olfaktorische Rezeptorzelle exprimiert einen oder höchstens zwei verschiedene Geruchsrezeptortypen. Es wird geschätzt, dass Menschen über 350 bis 400 funktionstüchtige Geruchsrezeptortypen verfügen (Malnic *et al.* 2004; Niimura & Nei 2005). Mit dieser begrenzten Zahl an Rezeptortypen kann der Mensch eine auf den ersten Blick sehr hohe Zahl von ca. 10.000 verschiedenen Duftstoffmolekülen wahrnehmen (Buck & Axel 1991). Dies ist möglich, da ein Duftstoff nicht nur einen spezifischen Rezeptor aktiviert, sondern mit seinen funktionellen Gruppen eine große Menge an Rezeptortypen mit unterschiedlicher Affinität aktivieren kann. Umgekehrt kann ein Rezeptor von funktionellen Gruppen verschiedener Duftstoffe aktiviert werden. Ein Geruch entsteht, wenn ein Duftstoffmolekül mit seinen funktionellen Gruppen mehrere Geruchsrezeptoren mit unterschiedlicher Intensität aktiviert und dadurch ein für diesen Duftstoff charakteristisches Intensitätsmuster an aktivierten Rezeptoren entsteht (Malnic *et al.* 1999). Ein anderer Duftstoff kann ein anderes Set an Rezeptoren aktivieren, von denen einige schon vom ersten Duftstoff aktiviert wurden. Wieder würde ein charakteristisches Intensitätsmuster aktivierter Geruchsrezeptoren

entstehen. Demzufolge scheint die Kodierung der Geruchsqualität mit der neuronalen Analyse der topographischen Verteilung der aktivierten Rezeptorproteine eng in Verbindung zu stehen (Wiesmann *et al.* 2004).

2.1.1.2 Anatomie des zentralen olfaktorischen Systems

Das menschliche zentrale olfaktorische System kann in folgende Bestandteile gegliedert werden (Weismann *et al.* 2001; Wiesmann *et al.* 2004) (Abb. 1):

(1) Primärer olfaktorischer Kortex

Die olfaktorische Information wird von den olfaktorischen Rezeptoren (Neuronen 1. Ordnung) in der nasalen Mukosa über den olfaktorischen Nerv zum Bulbus olfactorius übertragen. Der Bulbus olfactorius ist entwicklungsgeschichtlich kein Ganglion, sondern eine Ausstülpung des Telenzephalons. Er gehört zum Paläokortex, dem, im Vergleich zum Neo- und Archikortex, ältesten Teil des Endhirns. Nach neuroanatomischen Kriterien muss daher der Bulbus olfactorius als primärer olfaktorischer Kortex bezeichnet werden (Albrecht & Wiesmann 2006; Boyle *et al.* 2007; Cleland & Linster 2003). Diese Bezeichnung stellt sich widersprüchlich zur herkömmlichen Literatur dar, in der der Bulbus olfactorius als kortikales olfaktorisches Areal meist ignoriert wird (Zatorre *et al.* 1992).

In der knöchernen Frontobasis des Schädels befindet sich eine vom Siebbein gebildete zarte Knochenlamelle (Lamina cribrosa). Darin ist auf jeder Seite eine Vertiefung erkennbar (Fossa olfactoria), in welcher ein Bulbus olfactorius liegt. Die Lamina cribrosa besitzt im Bereich der Fossae olfactoriae auf jeder Seite Perforationen, durch die die Fila olfactoria das Schädelinnere erreichen und zum ipsilateralen Bulbus olfactorius ziehen (Weismann *et al.* 2001). Im Bulbus olfactorius bilden die Axone der olfaktorischen Neurone Synapsen mit Dendriten der Mitral- und Büschelzellen (Neuronen 2. Ordnung). Dieses Netz aus Synapsen formt sich zu einer funktionellen Einheit, dem Glomerulus. Axone von olfaktorischen Rezeptorneuronen, die einen Rezeptortyp exprimieren, projizieren auf ein Glomerulus im Bulbus olfactorius. Ein Glomerulus ist also eine Art „Sammelstelle“ für Signale eines Rezeptortyps.

Mit den derzeit aktuellen bildgebenden Verfahren ist es nicht möglich, den Bulbus olfactorius des Menschen darzustellen.

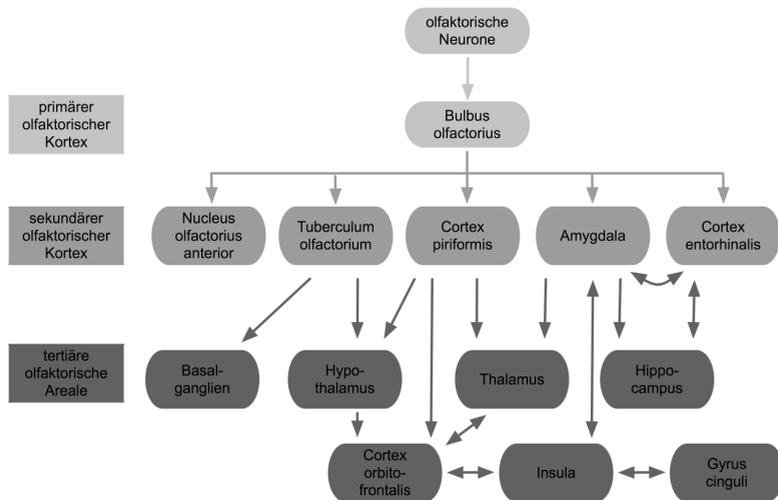


Abb. 1 Überblick über die zentralnervösen Projektionen des olfaktorischen Systems (Abbildung modifiziert nach Albrecht & Wiesmann (2006))

(2) Sekundärer olfaktorischer Kortex

Die Bulbi olfactorii sind über den Pedunculus olfactorius mit dem sekundären olfaktorischen Kortex verbunden. Der Pedunculus olfactorius besteht aus dem Tractus olfactorius und einer dünnen Schicht grauer Substanz, welche zum Nucleus olfactorius anterior gehört. Die Axone aller Mitral- und Büschelzellen, die den Bulbus olfactorius verlassen, bilden zusammen den Tractus olfactorius. Dieser verläuft an der Unterseite des Frontalhirns im Sulcus olfactorius, der lateral zum Gyrus rectus gelegen ist, nach dorsal. So erreicht die olfaktorische Information ipsilaterale Hirnareale im hinteren Teil der frontobasalen Hirnoberfläche und im dorsomedialen Teil der temporalen Hirnoberfläche (Gottfried 2006). Auf diesem Weg entsendet der Tractus olfactorius Nervenfasern zum Nucleus olfactorius anterior. Direkt vor der Substantia perforata anterior teilt sich der Tractus olfactorius in drei Äste oder Striae: Stria olfactoria lateralis, Stria olfactoria intermedialis und Stria olfactoria medialis (Abb. 2). Stria olfactoria intermedialis und Stria olfactoria medialis sind bei vielen Tierarten prominente Strukturen, beim Menschen jedoch nur rudimentär angelegt (Wiesmann *et al.* 2004). Folglich ist die Stria olfactoria lateralis der einzige Ursprung von Afferenzen aus dem Bulbus (Price 2004). Alle Gebiete, welche direkte Projektionen des Bulbus olfactorius über die Stria olfactoria lateralis erhalten, fasst man als sekundären olfaktorischen Kortex zusammen. Dazu gehören der Nucleus olfactorius anterior, das Tuberculum olfactorium, der Cortex piriformis, Teile der Amygdala und ein kleiner Teil des Cortex entorhinalis.

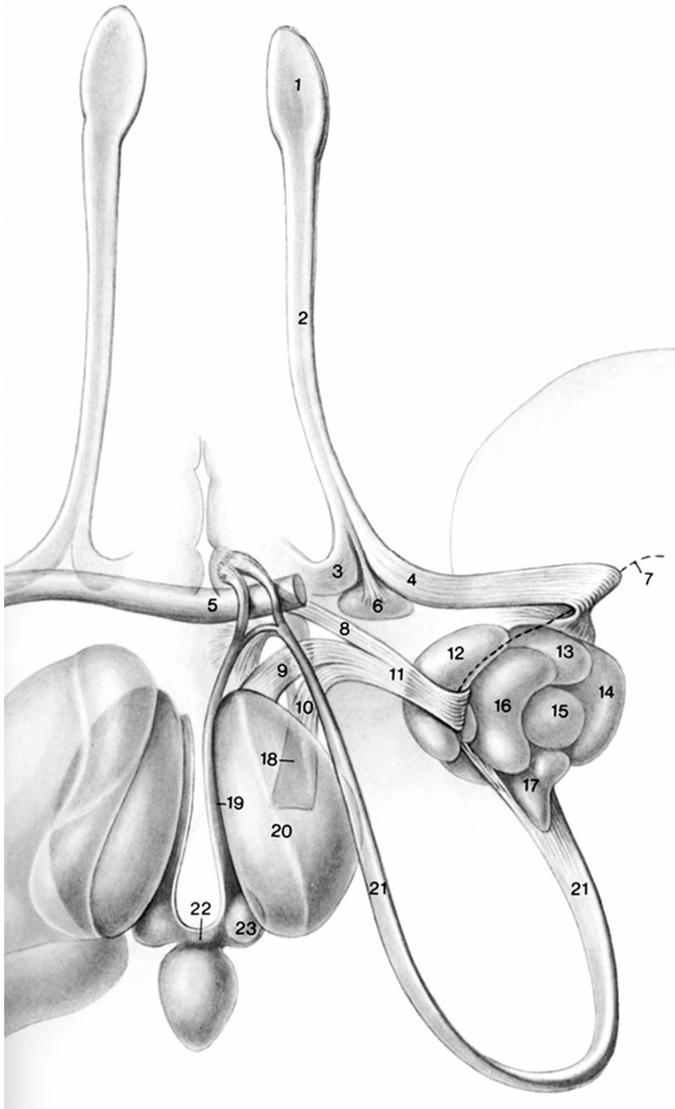


Abb. 2 Strukturen des Riechhirns (von umgebenden Strukturen freigelegt und von oben betrachtet): 1 Bulbus olfactorius, 2 Tractus olfactorius, 3 Stria olfactoria medialis, 4 Stria olfactoria lateralis, 5 Commissura anterior, 6 Tuberculum olfactorium, 7 Limen insulae, 8 Bandeletta diagonalis (diagonales Band nach Broca), 9 Pedunculus thalami inferior, 10 Fasciculus telencephalicus medialis, 11 Fibrae amygdalofugales ventrales, 12 Corpus amygdaloideum, 13 Stria terminalis, 14 Nucleus medialis thalami, 15 Stria medullaris thalami, 16 Commissura habenulae, 17 Nuclei habenulae (modifiziert nach Nieuwenhuys (1988))

Die vorhandenen Kenntnisse über Aufbau und Assoziationsverbindungen der sekundären olfaktorischen Regionen basieren auf Versuchen an Nagetieren und einzelnen Fleisch fressenden Säugetieren. In diesen Versuchen zeigte sich, dass ein ausgeprägtes System von Assoziationsverbindungen zwischen den genannten sekundären Arealen existiert (Gottfried 2006; Wiesmann *et al.* 2004). Jedes der Areale, außer dem Tuberculum olfactorium, entsendet Feedback-Projektionen zum Bulbus olfactorius. Die Projektionen des Bulbus olfactorius sind hauptsächlich unilateral. Allerdings gibt es auch Projektionen zwischen dem Nucleus olfactorius anterior einer Hemisphäre mit dem Nucleus olfactorius anterior der kontralateralen Hemisphäre über die Septalregion und die vordere Kommissur. Diese Projektionen stellen den Hauptweg des olfaktorischen Informationsflusses zwischen beiden Hemisphären dar (Cleland & Linster 2003; Gottfried 2006). Ähnliche Kommissurenfasern entspringen auch im vorderen Teil des piriformen Kortex (Price 2004). So können olfaktorische Informationen nach Umschaltung in sekundären olfaktorischen Arealen die kontralaterale Hemisphäre erreichen. Die olfaktorischen Bahnen, welche auf die Gegenseite ziehen, vermitteln jedoch nur inhibitorische Effekte.

Eine klare Transformation der hochstrukturierten topographischen Karte des Bulbus olfactorius auf den olfaktorischen Kortex konnte bis jetzt nicht demonstriert werden. Kleine Gebiete des Bulbus olfactorius projizieren auf nahezu den gesamten olfaktorischen Kortex und kleine Areale des olfaktorischen Kortex erhalten Afferenzen aus nahezu dem gesamten Bulbus olfactorius (Haberly & Price 1977). Die Ergebnisse einer Studie an Ratten zeigte, dass ein olfaktorischer Rezeptortyp auf diskrete neuronale Cluster im olfaktorischen Kortex projiziert (Zou *et al.* 2001). Daraus kann auf eine ähnliche topographische Organisation des olfaktorischen Kortex im Vergleich zum Bulbus olfactorius geschlossen werden.

Beim Menschen ist der *piriforme Kortex* die wichtigste und größte sekundäre olfaktorische Struktur. Er ist entlang dem Tractus olfactorius lateralis auf dem kaudolateralen Anteil des orbitalen Kortex, nahe der Verbindung zwischen dem Frontal- und dem Temporallappen gelegen und verläuft weiter auf dem dorsomedialen Anteil des Temporallappens. Deshalb wird der piriforme Kortex auch in zwei Teile unterschieden: den anterioren (frontalen) piriformen (oder präpiriformen) Kortex und den posterioren (temporalen) piriformen Kortex. Beide Teile sind im histologischen Aufbau identisch, jedoch sind sie funktionell heterogen (Gottfried 2006). Obwohl die Physiologie der sekundären olfaktorischen Regionen noch weitestgehend unerforscht ist, konnte demonstriert werden, dass der piriforme Kortex während des Riechvorgangs aktiviert wird (Koizuka *et al.* 1994; Levy *et al.* 1997; Zatorre *et al.* 1992). Es wird angenommen, dass der temporale Anteil des piriformen Kortex eher die basale olfaktorische Wahrnehmung vermittelt, während der frontale Anteil des piriformen Kortex die Valenz olfaktorischer Stimuli kodiert (Gottfried *et al.* 2002a). Sobel *et al.* (1998a) konnten zeigen, dass der piriforme Kortex nicht nur während des Riechens,

sondern auch während des Vorgangs des aktiven ‚Schnüffeln‘, auch in Abwesenheit eines Duftstoffes, aktiviert wurde. Dies führte zu der Vermutung, dass das so genannte ‚Sniffing‘ (ein oder mehrere schnelle, kleine Inhalationen durch die Nase) den piriformen Kortex auf eine optimale Geruchswahrnehmung vorbereitet. Außerdem spielt der piriforme Kortex während olfaktorischen Lernens und olfaktorischer Erinnerung eine wichtige Rolle (Dade *et al.* 2002; Savic *et al.* 2000). Aktuelle Daten lassen vermuten, dass der piriforme Kortex eine Art Schlüsselstellung während der Integration der Information über die Art der olfaktorischen Rezeptoren, welche durch einen Duftstoff gleichzeitig aktiviert werden, spielt. Einzelne Zellen des piriformen Kortex erhalten Afferenzen aus unterschiedlichen Glomeruli des Bulbus olfactorius und geben die Information nur dann weiter, wenn diese Glomeruli gleichzeitig erregt sind. Man vermutet, dass auf diese Weise die oben beschriebenen charakteristischen Rezeptorintensitätsmuster kodiert werden und dadurch die Erkennung einzelner Gerüche möglich wird (Zou *et al.* 2005).

Weiterhin wird vermutet, dass die *Amygdala* an der Geruchsverarbeitung beteiligt ist. Sie spielt eine wichtige Rolle während affektiver Reaktionen im Allgemeinen und während kombinierter Valenz- und Intensitätskodierung eines Geruchs im Speziellen (Hudry *et al.* 2003; Winston *et al.* 2005; Zald & Pardo 1997). Zusätzlich ist die *Amygdala* auch an assoziativen Lernvorgängen (Gottfried *et al.* 2003; Gottfried & Dolan 2004) und emotionaler Geruchserinnerung (Herz *et al.* 2004) beteiligt. Der Geruchssinn ist im Vergleich zu den anderen Sinnesmodalitäten sehr eng mit der *Amygdala* verbunden.

Die sekundären olfaktorischen Areale des Menschen sind sehr klein und anfällig für Suszeptibilitätsartefakte während der Bildgebung, deshalb sind sie nur schwer in funktionellen Bildgebungsstudien zu visualisieren.

(3) Tertiäre olfaktorische Areale

Eine ganze Reihe von Hirnarealen erhält Projektionen aus dem sekundären olfaktorischen Kortex. Zu diesen tertiären olfaktorischen Arealen gehören der Cortex orbitofrontalis, der Inselkortex, zusätzliche Kerne der *Amygdala*, Teile des Hypothalamus und des Thalamus, die Basalganglien und der Hippocampus. Die Projektionen zu und innerhalb dieser Gebiete sind sehr komplex und können hier nicht im Detail erläutert werden. Die meisten der genannten Areale sind nicht spezifisch für die Verarbeitung olfaktorischer Stimuli, sondern sprechen auch auf andere sensorische Reize an. Im Gegensatz zu anderen sensorischen Modalitäten gibt es beim olfaktorischen System auch Projektionsbahnen, die ohne Umschaltung im Thalamus in das limbische System und in Areale der Großhirnrinde verlaufen. Das komplexe Netzwerk der tertiären olfaktorischen Areale bildet die Grundlage für die durch Duftstoffe hervorgerufenen Einflüsse auf Verhalten, Ernährung, Emotionen und Erinnerungen (Gottfried 2006).

Der *orbitofrontale Kortex (OFC)* ist das wichtigste tertiäre olfaktorische Areal, die Funktionen sind an verschiedene anatomische Ausmaße des OFC gebunden (Gottfried 2006). Der kaudale Teil des OFC ist mit olfaktorischer Verarbeitung auf niedriger Ebene, wie beispielsweise dem passiven Riechen oder der Detektion von Gerüchen, beschäftigt (Gottfried *et al.* 2002a; Royet *et al.* 2001; Zatorre *et al.* 1992). Mehr rostral gelegene Anteile des OFC befassen sich mit höheren Prozessen der Geruchswahrnehmung, beispielsweise dem assoziativem Lernen (Gottfried *et al.* 2002b; Gottfried & Dolan 2004) und Erinnerungsvorgängen (Dade *et al.* 2001; Savic *et al.* 2000). Außerdem hat man eine Aufgliederung entlang der medio-lateralen Achse des OFC beobachtet, welche mit der Valenz der Geruchsstoffe korreliert: angenehme Duftstoffe aktivieren mediale Regionen, während unangenehme Duftstoffe laterale Regionen des OFC aktivieren (Anderson *et al.* 2003; Gottfried *et al.* 2002a; Rolls *et al.* 2003). Da der OFC nicht nur olfaktorische, sondern auch gustatorische, visuelle, viszerale und thalamische Projektionen erhält, wird vermutet, dass er eine große Vielfalt an komplexen olfaktorischen Funktionen (multimodale Integration, Belohnung, zielgerichtetes Lernen und Verhalten) übernimmt (Gottfried 2006). Schließlich kann festgehalten werden, dass die Antwort im OFC von zahlreichen kognitiven Aufgaben wie beispielsweise der Bewertung der Intensität (Zatorre *et al.* 2000), der Vertrautheit (Royet *et al.* 1999), der Valenz der Duftstoffe (Royet *et al.* 2001) und von qualitativen Diskriminationsaufgaben (Savic *et al.* 2000) beeinflusst wird.

Eine Aktivierung des *Inselkortex* wurde in vielen Experimenten, die sich mit dem menschlichen Geruchssinn befassten (Savic *et al.* 2002; Small *et al.* 2005; Wiesmann *et al.* 2006; Yousem *et al.* 1997; Zald & Pardo 2000), gefunden. Der Inselkortex stellt vermutlich die Hirnregion dar, in welcher der Geschmacks- und der Geruchssinn integriert werden (Small *et al.* 2004; Small & Prescott 2005).

(4) Andere Hirnareale, die an der Geruchsverarbeitung beteiligt sind

Obwohl Verbindungen zwischen dem *Gyrus cinguli* und frontalen Regionen, die für die olfaktorische Reizverarbeitung zuständig sind, bestehen, wurde der Gyrus cinguli typischerweise nicht als ein Teil der Riechbahnen bezeichnet. Der Gyrus cinguli ist an der Verarbeitung verschiedenartiger Information beteiligt. Das vordere Cingulum ist spezifisch an der Verarbeitung von Aufgaben, welche die Aufmerksamkeit des Probanden auf sensorische Eigenschaften in der Umwelt richten, beteiligt. In olfaktorischen Studien wurden Aktivierungen sowohl in anterioren als auch in posterioren Teilen des Cingulums vermerkt (Savic & Gulyas 2000; Weismann *et al.* 2001). Interessanterweise ist das Cingulum auch für die Verarbeitung von Schmerzreizen von besonderer Wichtigkeit (de Leeuw *et al.* 2005). Deshalb kann man annehmen, dass durch einen Geruch oder Schmerz induzierte Emotionen zu ähnlichen Aktivierungsmustern im Gyrus cinguli führen (Wiesmann *et al.* 2004).

Noch nicht abschließend geklärt ist, warum in zahlreichen Studien nach olfaktorischer Stimulation eine Aktivierung des *Cerebellums* beobachtet wurde (Mainland *et al.* 2005; Sobel *et al.* 1998b; Weismann *et al.* 2001). Sobel *et al.* (1998b) und Mainland *et al.* (2006) postulierten, dass das Cerebellum an einem Feedback-Mechanismus beteiligt ist, der das Einatemvolumen beim Riechen, insbesondere beim ‚Sniffing‘, in Abhängigkeit von der Duftstoffkonzentration steuert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die ipsilaterale Natur der zentralen olfaktorischen Projektionen, die fehlende Umschaltung im Thalamus während der Informationsweiterleitung und die enge Überlappung mit limbischen Arealen Besonderheiten sind, die das olfaktorische System von anderen sensorischen Modalitäten unterscheidet (Gottfried 2006).

2.1.2 Das trigeminale System

Neben dem Geruchssystem spielen die durch den Nervus trigeminus (5. Hirnnerv) vermittelten somatosensorischen Empfindungen eine wichtige Rolle für die Chemorezeption. Solche durch das trigeminale System vermittelten Berührungs-, Druck-, Schmerz- und Temperaturempfindungen werden als „zu einem Geruch gehörend“ erlebt. Die Fasern des Nervus trigeminus haben große Bedeutung, da sie als Schutzsystem agieren und den Menschen vor potentiell schädlichen Substanzen warnen.

2.1.2.1 Das periphere trigeminale System

Der Nervus trigeminus unterteilt sich in drei Hauptäste: den Nervus ophthalmicus (V I), den Nervus maxillaris (V II) und den Nervus mandibularis (V III). Der Nervus ophthalmicus (V I) unterteilt sich ebenfalls in drei Äste, wobei einer dieser Äste als Nervus nasociliaris bezeichnet wird. Einer der Unteräste des Nervus nasociliaris, der Nervus ethmoidalis, gelangt schließlich durch die Lamina cribrosa in die Nasenhöhle. Die anterioren und lateralen Anteile der Nase werden durch mediale und laterale Äste des Nervus ethmoidalis innerviert. Der zweite Hauptast des Nervus trigeminus, der Nervus maxillaris (V II), teilt sich auch in mehrere Äste, wobei einer dieser Äste, der Nervus nasopalatinus, die hinteren Anteile der Nasenhöhle innerviert.

Die periphere chemosensitive Innervation des nasalen respiratorischen Epithels besteht hauptsächlich aus zwei Fasertypen: freie Nervenendigungen der myelinisierten A δ - und der unmyelinisierten C-Fasern des Nervus trigeminus (Anton & Peppel 1991; Sekizawa & Tsubone 1994). Myelinisierte A δ -Fasern sind beteiligt an der Vermittlung eines kurzen, stechenden Schmerzes (erster Schmerz), welcher gut lokalisierbar ist (Mackenzie *et al.* 1975; Torebjork & Hallin 1973). Die Aktivierung der unmyelinisierten C-Fasern führt zu einem lang andauernden, dumpfen, brennenden

Schmerz (zweiter Schmerz), der nur schwer zu lokalisieren ist (Mackenzie *et al.* 1975; Torebjork & Hallin 1970).

Die trigeminalen Nervenfasern sind in der Lage, Rezeptoren zu exprimieren, welche spezifisch auf einen Stoff reagieren (beispielsweise Capsaicin (Szallasi *et al.* 1995)), aber auch durch Hitze aktiviert werden können (Caterina *et al.* 1997). Es konnte auch gezeigt werden, dass nikotinerge Acetylcholinrezeptoren auf den trigeminalen Nervenfasern vorhanden sind (Alimohammadi & Silver 2000). Andere reaktive Substanzen agieren vermutlich direkt oder indirekt an der Mukosa.

2.1.2.2 Anatomie des zentralen trigeminalen Systems

Der Pfad der trigeminalen Nozizeption beinhaltet afferente trigeminale Nervenfasern ($A\delta$ -, C-Fasern, Neuronen 1. Ordnung), den spinalen Trigeminskern (Neuronen 2. Ordnung), den Thalamus (Neuronen 3. Ordnung) und die Repräsentation des Gesichts im primären somatosensorischen Kortex (Neuronen 4. Ordnung) (Abb. 3). Die Schmerzweiterleitung funktioniert über zwei verschiedene, parallel organisierte Systeme: das laterale und das mediale Schmerzsystem (de Leeuw *et al.* 2005).

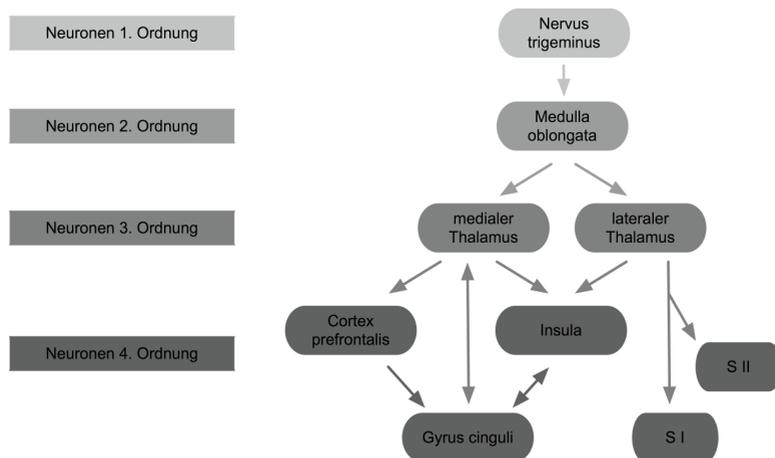


Abb. 3 Neuronale Netzwerke für die Verarbeitung sensorischer und affektiver Schmerzinhalt (Abbildung modifiziert nach Wiech *et al.* (2001))

Das *laterale Schmerzsystem*, welches auch neospinothalamischer Trakt genannt wird, leitet hauptsächlich Informationen an laterale thalamische Strukturen weiter. Die lateralen thalamischen Nuclei projizieren zum primären (S I) und sekundären (S II) somatosensorischen Kortex. Es wird angenommen, dass die lateralen thalamischen Strukturen an der Vermittlung der sensorisch-diskriminativen Komponente der

Schmerzepfindung (Detektion, Lokalisation, Intensitäts- und Qualitätseinschätzung) beteiligt sind. Wenn ein Stimulus durch das laterale Schmerzsystem vermittelt wird, so wird eine kontralaterale Hirnaktivierung erwartet (Treede *et al.* 1999).

Das *mediale Schmerzsystem* oder der paläospinothalamische Trakt projiziert hauptsächlich auf mediale thalamische Strukturen. Die medialen thalamischen Nuclei senden Informationen an den Inselkortex und an den Gyrus cinguli anterior, sie vermitteln hauptsächlich den affektiv-motivationalen Anteil der Schmerzepfindung (negative hedonische Qualität; auf den Stimulus gerichtete, selektive Aufmerksamkeit; Verlangen, den Schmerz abzustellen). Das mediale Schmerzsystem besitzt spinothalamische und spinoretikuläre Projektionen zu verschiedenen Kernen im Hirnstamm und zu limbischen Strukturen (Ingvar & Hsieh 1999). Vom limbischen System wird der nozizeptive Stimulus sowohl zu rechten, als auch zu linken cerebralen Kortizes übertragen, so dass es zu einer bilateralen Aktivierung kommt. Neben dem medialen und dem lateralen Schmerzsystem sind verschiedene kortiko-kortikale Verbindungen für die Schmerzverarbeitung wichtig (Treede *et al.* 1999).

Die bestehenden Studien über die menschliche Schmerzepfindung implizieren, dass der *Gyrus cinguli anterior* sowohl in der emotional-affektiven Komponente von Schmerz, als auch bei der durch Schmerz vermittelten Aufmerksamkeit und Angst eine Rolle spielt (de Leeuw *et al.* 2005). Weiterhin konnten Aktivierungen im Gyrus cinguli anterior mit motorischen Antworten auf Schmerz in Zusammenhang gebracht werden (Kwan *et al.* 2000), als auch mit der Unterdrückung der motorischen Antwort, die durch den Schmerz ausgelöst wird (Treede *et al.* 1999). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass der Gyrus cinguli anterior für die Intensitätskodierung von schädlichen mechanischen (Yamamura *et al.* 1996) und thermischen Reizen (Buchel *et al.* 2002) zuständig ist. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Gyrus cinguli anterior der Integration des Affekts, der Kognition des Schmerzes und der Auswahl der Reaktion auf einen Schmerz dient (Devinsky *et al.* 1995).

Sowohl der *primäre somatosensorische Kortex* als auch der *sekundäre somatosensorische Kortex* sind vermutlich an der Verarbeitung von örtlichen, zeitlichen und Intensitätsaspekten des Schmerzreizes (Bornhovd *et al.* 2002; Dong *et al.* 1989; Dong *et al.* 1994) und an der Integration verschiedener Empfindungen (Treede *et al.* 1999) beteiligt. Trotzdem ist die funktionelle Signifikanz der Aktivierung beider Regionen im Rahmen der Schmerzwahrnehmung noch nicht vollständig geklärt.

Der *Inselkortex* wird in zwei verschiedene Komponenten unterteilt, den anterioren und den posterioren Teil. Aktivität im anterioren Teil der Insula scheint durch die Aufmerksamkeit gegenüber schmerzhaften Stimuli ausgelöst zu werden (Brooks *et al.* 2002). Diese Region spielt eine wichtige Rolle in der Vermittlung des affektiv-motivationalen Teils des Schmerzes (de Leeuw *et al.* 2005). Es gibt Hinweise darauf, dass der posteriore Anteil der Insula für die sensorisch-diskriminative Dimension der Schmerzepfindung verantwortlich ist (Bornhovd *et al.* 2002; Brooks *et al.* 2002). Die

Insula hat wahrscheinlich auch eine integrative Funktion für Schmerz, Geschmack, andere viszerale, taktile und vestibuläre Empfindungen (Treede *et al.* 1999).

Der *Thalamus* stellt ein multifunktionelles System dar. Im Hinblick auf die Schmerzerfahrung wurden drei thalamische Regionen beschrieben. Es wird vermutet, dass die posterioren Nuclei an der Weiterleitung und Verarbeitung von schmerzhaften Reizen beteiligt sind. Die lateralen Nuclei sind am Lokalisationsprozess der Schmerzempfindung und die medialen Nuclei an der Verarbeitung der affektiv-aversiven Natur der Schmerzreize beteiligt (Albe-Fessard *et al.* 1985).

Der *präfrontale Kortex* ist für die Erinnerungsabfrage und die durch den Schmerz ausgelöste Aufmerksamkeit, Emotion und den Affekt zuständig, jedoch hat der präfrontale Kortex keine intensitätskodierenden Eigenschaften (de Leeuw *et al.* 2005). Höhere Schmerzverarbeitungsschritte werden auch in *posterioren parietalen* und *insularen Hirnregionen* vorgenommen, welche somatosensorische nozizeptive Reize mit anderen kontextabhängigen Reizen (z. B. dem Sehen) integrieren, um einen allumfassenden Sinn für die Bedrohung des menschlichen Körpers bereitzustellen (Price 2000).

Verschiedene Autoren, die sich mit nozizeptiver Stimulation beschäftigen, berichteten Aktivierungen der *Amygdala*, die als Aufmerksamkeit und aversives Verhalten in Bezug auf den Schmerzreiz interpretiert wurden (Bornhovd *et al.* 2002; Schneider *et al.* 2001). Zusätzlich wurden als Antwort auf schmerzhafte Stimuli stetig Aktivierungen in Strukturen gefunden, die an der Erzeugung von Entzugerscheinungen beteiligt sind, beispielsweise *supplementär-motorische Areale (SMA)*, der *prämotorische Kortex*, der *Nucleus ruber*, die *Basalganglien* und das *Cerebellum* (Bingel *et al.* 2002).

Obwohl zahlreiche fMRT-Studien mit Fokus auf der Verarbeitung von olfaktorischen Reizen durchgeführt wurden, widmete man bis zum heutigen Stand der Forschung dem nasalen trigeminalen System nur sehr wenig Aufmerksamkeit. Ergebnisse erster fMRT-Studien (Albrecht *et al.* 2005; Boyle *et al.* 2007; Hummel *et al.* 2005) lassen vermuten, dass während der Stimulation der Nasenschleimhaut mit Kohlendioxid sowohl typische olfaktorische (piriformer Kortex, Insula, orbitofrontaler Kortex), als auch typische trigeminale Hirnareale (Thalamus, sekundärer somatosensorischer Kortex, Cerebellum) aktiviert werden. Es wird vermutet, dass durch Stimulation des nasalen trigeminalen Systems im Vergleich zum olfaktorischen System ähnliche kortikale Areale aktiviert werden. Das überlappende Muster an Hirnaktivierungen wird der engen Verbindung in der Informationsverarbeitung der zwei chemosensorischen Hauptsysteme in der Nase des Menschen zugeschrieben (Boyle *et al.* 2007; Iannilli *et al.* 2007).

2.1.3 Interaktionen zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System

Natürliche Duftstoffe sind Mischungen aus verschiedenen chemischen Stoffen. Diese chemischen Stoffe können reine Duftstoffe sein (so dass sie ausschließlich das

olfaktorische System stimulieren) oder sie können gleichzeitig das trigeminale System stimulieren (Cain 1976; Doty *et al.* 1978; Silver *et al.* 1985). Da sowohl das olfaktorische, als auch das trigeminale System während des Riechvorgangs aktiviert werden können, liegt es nahe, dass Interaktionen beider Systeme einen starken Einfluss auf die Geruchswahrnehmung haben (Brand 2006; Hummel & Livermore 2002).

Es gibt verschiedene Erhebungen über die Interaktion zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen/somatosensorischen System. In einem Tierversuch konnten Bouvet *et al.* (1987) zeigen, dass die olfaktorischen Rezeptorzellen des Froschs durch die Aktivität des Nervus trigeminus beeinflusst werden. Es wird vermutet, dass solche Interaktionen über trigeminale Kollaterale in der nasalen Mukosa und im Bulbus olfactorius vermittelt werden (Schaefer *et al.* 2002). Inokuchi *et al.* (1993) zeigten, dass trigeminale Informationen olfaktorische Informationen im mediodorsalen Kern des Thalamus der Ratte hemmen. In einer psychophysischen Studie am Menschen fand Cain (1976), dass während der Wahrnehmung von n-Butanol in niedrigen Konzentrationen die trigeminale Komponente einen geringen Beitrag zum chemosensorischen Gesamteindruck ausmachte, während dieser in Abhängigkeit von der Konzentration anstieg. In einer weiteren Studie beobachteten Cain & Murphy (1980) einen inhibitorischen Einfluss der trigeminalen auf die olfaktorische Aktivität. Sie konnten zeigen, dass Kohlendioxid (CO₂) die Geruchsintensität von Amylbutyrat senkte, wenn beide Duftstoffe in einer Mischung verabreicht wurden. Gleichzeitig stellten sie fest, dass CO₂ als weniger schmerzhaft empfunden wurde, wenn ein Duftstoff beigemischt wurde. Kobal & Hummel (1988) entdeckten, dass der Geruch von Vanillin durch CO₂ unterdrückt wurde und Livermore *et al.* (1992) zeigten eine Unterdrückung des Geruchs von Schwefelwasserstoff durch Carvon und CO₂. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass der Verlust des Geruchssinns mit einer Verschlechterung der trigeminalen Sensitivität einhergeht (Hummel *et al.* 1996).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das trigeminale System das olfaktorische System moduliert (Bouvet *et al.* 1987; Cain & Murphy 1980; Hummel & Kobal 1992; Inokuchi *et al.* 1993; Kobal & Hummel 1988; Livermore *et al.* 1992) und dass umgekehrt das olfaktorische System auch das trigeminale System beeinflusst (Cain & Murphy 1980; Hummel *et al.* 1996; Kobal & Hummel 1988; Livermore *et al.* 1992).

Es gibt verschiedene Stellen, an denen diese Interaktionen vermutlich stattfinden (Frasnelli & Hummel 2007; Hummel & Livermore 2002; Silver 1991). Olfaktorisch-trigeminale Interaktionen können auf einem zentralen Verarbeitungsniveau (Inokuchi *et al.* 1993; Jacquot *et al.* 2004), auf Niveau des Bulbus olfactorius (Schaefer *et al.* 2002; Stone & Rebert 1970), auf Niveau des olfaktorischen Epithels (Bouvet *et al.* 1987) oder indirekt über einen nasalen trigeminalen Reflex (Finger *et al.* 1990) ablaufen.

2.2 Funktionsweise der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch Kernspintomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches magnetische Felder und hochfrequente elektromagnetische Wellen nutzt, um Strukturen im Inneren des Körpers, beispielsweise das Gehirn, abzubilden.

Der menschliche Körper besteht zu einem großen Anteil aus Wasser. Das Verhalten der Wasserstoffatome im Magnetfeld gilt als Grundlage der MRT. Ein Wasserstoffatom ist ein Proton, das einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzt. Diese sich bewegend positive Ladung stellt einen elektrischen Strom dar, der ein Magnetfeld induziert. Die Protonen besitzen also ein magnetisches Moment. Die kreiselförmige Bewegung, die die Protonen ausführen, nennt man auch Präzession. Bringt man den Körper eines Menschen, in welchem sich viele präzedierende Protonen befinden, in ein statisches, homogenes Magnetfeld (1,5 bis 3 Tesla in klinischen Kernspintomographen), so richten sich die Protonen parallel oder antiparallel zum externen Magnetfeld aus. Dabei wird das niedrigere Energieniveau (parallele Ausrichtung) bevorzugt, so dass sich eine größere Zahl von Protonen auf diese Weise ausrichten. Die magnetische Wirkung der Protonen in paralleler Ausrichtung wird durch die Protonen in antiparalleler Ausrichtung aufgehoben. Da jedoch eine größere Anzahl an Protonen parallel zum Magnetfeld ausgerichtet ist, ergibt sich ein magnetisches Moment entlang des externen Magnetfeldes (Längsmagnetisierung). Ein hochfrequenter, elektromagnetischer Puls (HF-Puls), der dieselbe Frequenz wie die Präzessionsfrequenz der Protonen besitzt, löst Resonanz aus und überträgt einen Teil seiner Energie auf die Protonen. Dadurch richtet sich eine größere Zahl von Protonen antiparallel aus und neutralisiert die magnetische Wirkung einer entsprechend größeren Zahl von parallelen Protonen. Deshalb nimmt die Längsmagnetisierung ab. Gleichzeitig wird durch den HF-Puls die Präzession der Protonen synchronisiert, so dass die Protonen in Phase geraten. Dadurch entsteht ein neuer Magnetisierungsvektor, die Quermagnetisierung, welche in einer Antenne ein messbares Signal induziert. Nach Ausschalten des HF-Pulses kehren die Protonen wieder in ihre Ausgangslage zurück. Die Längsmagnetisierung nimmt erneut zu, dieser Prozess wird durch die Zeitkonstante T_1 beschrieben, die durch die Molekülstruktur, in der das Wasserstoffatom vorliegt, beeinflusst wird. Der Prozess der T_1 -Relaxation wird auch Spin-Gitter-Relaxation oder longitudinale Relaxation genannt. Gleichzeitig nehmen die Quermagnetisierung und damit auch das Signal ab und verschwinden schließlich. Dieser Prozess wird durch die Zeitkonstante T_2 beschrieben, welche durch die Molekülstruktur, die Unterschiede im magnetischen Verhalten benachbarter Substanzen (Suszeptibilität) und Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes beeinflusst wird. Dieser Prozess wird auch als T_2 -Relaxation, transversale Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Die Zeitkonstanten zur Wiederherstellung der messbaren Längsmagnetisierung (T_1 -Relaxationszeit) oder zur Abnahme der

Quermagnetisierung (T2-Relaxationszeit) sind für bestimmte Gewebetypen charakteristisch. Durch Wahl der Pulsfrequenzen kann die messbare Magnetresonanz bestimmter Gewebetypen verstärkt oder abgeschwächt werden. Weiterhin ist es für die Bildgebung notwendig, dass das statische Magnetfeld mit einem weiteren Magnetfeld überlagert wird, das eine definierte räumliche Änderung besitzt. Dieses so genannte Gradientenfeld wird durch Gradientenspulen erzeugt und modifiziert die Stärke des ursprünglichen Magnetfeldes. Dadurch besitzen die Protonen in verschiedenen Regionen unterschiedliche Präzessionsfrequenzen und es wird möglich, Resonanzsignale in begrenzten Regionen zu bestimmen.

MRT-Aufnahmen sind üblicherweise aus mehreren zweidimensionalen Schichten zusammengesetzt, die aus Bildpunkten (Pixeln) bestehen. In den Pixeln wird die detektierte Signalstärke durch unterschiedliche Helligkeiten abgebildet. Das dreidimensional rekonstruierte Bild setzt sich aus kubischen Volumeneinheiten (Voxeln) zusammen.

Eine detaillierte Einführung in die Technik und Funktionsweise der MRT ist in Hendrix (2003), Schild (1997) und Weishaupt (2003) zu finden.

2.2.1 Funktionsweise der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt eine Erweiterung der MRT um einen funktionellen Aspekt dar. Während die MRT sich hauptsächlich mit der Darstellung der strukturellen Anatomie eines Menschen, beispielsweise mit seiner Hirnanatomie, beschäftigt, stellt die Methode der fMRT eine Möglichkeit dar, zentralnervöse Veränderungen, welche ein Stimulus auslöst und die daraus resultierenden kortikalen Interaktionen und Assoziationseffekte zu visualisieren. Vorteile der fMRT werden in der guten räumlichen Auflösung, der kurzen Messdauer und der Nicht-Invasivität der Methode gesehen. Nachteile der fMRT sind die relativ geringe zeitliche Auflösung, das geringe Signal-Rausch-Verhältnis und die hohe Sensitivität der Methode gegenüber Bewegungen der Probanden und Magnetfeldinhomogenitäten.

2.2.1.1 Physikalische Grundlagen

Die fMRT nutzt echoplanare Bildgebung (EPI) mit einer T2*-gewichteten Multischichtgradientenechosequenz. Im Vergleich zu typischen MRT-Sequenzen, die mehrere Minuten benötigen, um eine Schicht aufzunehmen, ist die echoplanare Bildgebung ein sehr schnelles Verfahren. Sie wird auch als Einzelschussverfahren („single shot“ Verfahren) bezeichnet, es wird also nur ein Anregungspuls genutzt, um eine Schicht des Hirns aufzunehmen. Auf diesen Anregungspuls folgt ein schnelles Umschalten eines starken Gradienten, so dass eine Serie von Gradientenechos entsteht. So können sehr viele Bilder in sehr kurzer Zeit aufgenommen werden.

Wie in Abschnitt 2.2 schon detailliert beschrieben, findet die Abnahme der Quermagnetisierung aufgrund mikroskopischer, molekularer Interaktionen mit der Zeitkonstante T_2 statt. Die Abnahme der Quermagnetisierung ist jedoch nicht nur von mikroskopischen, molekularen Interaktionen, sondern auch von makroskopischen Interaktionen, wie beispielsweise örtlichen Variationen des externen Magnetfeldes (Gewebe/Luft-, Gewebe/Knochen-Grenze) abhängig. Die Quermagnetisierung zerfällt deshalb schneller mit einer Zeitkonstante, welche als T_2^* bezeichnet wird. Durch die T_2^* -Gewichtung sind die EPI-Bilder besonders sensitiv gegenüber lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und damit relativ anfällig gegenüber Artefakten. Gleichzeitig wird die hohe Sensitivität der EPI-Bilder während der Abbildung funktionell bedingter, sehr geringer Signaländerungen ausgenutzt.

2.2.1.2 Physiologische Grundlagen

Die fMRT beruht auf dem so genannten BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)-Effekt (Kwong *et al.* 1992; Ogawa *et al.* 1990; 1992; Turner *et al.* 1991). Der BOLD-Effekt kann auf die sich ändernden magnetischen Eigenschaften des Blutfarbstoffs Hämoglobin in Abhängigkeit von dessen Sauerstoffbeladung zurückgeführt werden (Pauling & Coryell 1936). Hämoglobin besteht aus vier Häm-Gruppen, im Zentrum jeder Häm-Gruppe befindet sich ein Eisenatom, an das ein Sauerstoffmolekül binden kann. Betrachtet man Oxyhämoglobin, so liegt das Eisenatom relativ abgeschirmt im Hämoglobinmolekül vor (Abb. 4). Es hat deshalb keine Effekte auf das magnetische Feld und wird als diamagnetisch bezeichnet. Wenn Oxyhämoglobin den Sauerstoff abgibt und in Deoxyhämoglobin umgewandelt wird, ändert sich die Struktur des Moleküls. Das Eisenatom ragt aus der Häm-Gruppe heraus und stört das externe magnetische Feld. Das Deoxyhämoglobin ist deshalb paramagnetisch. Es führt zu einer lokalen Inhomogenität des magnetischen Feldes und dadurch zu einem schnelleren T_2^* -Zerfall und zu einem geringeren lokalen MR-Signal.

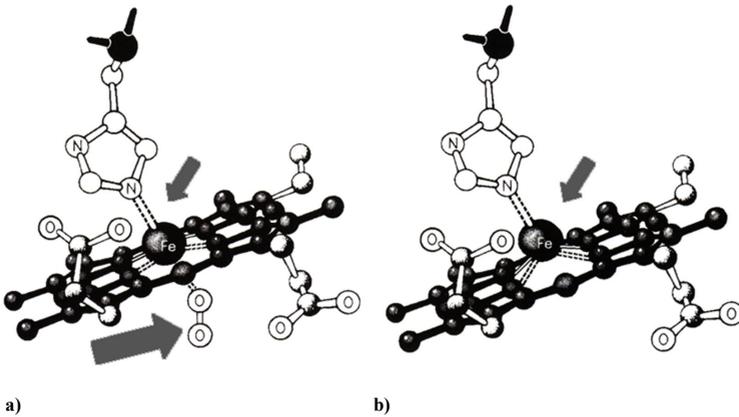


Abb. 4 Darstellung einer Häm-Gruppe des a) Oxyhämoglobins im Vergleich zur Häm-Gruppe des b) Deoxyhämoglobins. Der große Pfeil zeigt auf das Sauerstoffmolekül im Oxyhämoglobin. Erkennbar ist, dass das Eisenatom im Deoxyhämoglobinmolekül (kleiner Pfeil) im Vergleich zum Eisenatom im Oxyhämoglobin (kleiner Pfeil) weiter aus der Häm-Gruppe herausragt. Demzufolge kann auf unterschiedliche magnetische Eigenschaften im Vergleich von Oxy- zu Deoxyhämoglobin geschlossen werden.

Wenn ein Neuron im Gehirn des Menschen aktiv ist, so steigt die Frequenz seiner Aktionspotentiale und seine metabolische Rate nimmt zu. Der gesteigerte Energiebedarf am Ort kortikaler Aktivität wird durch einen komplizierten Regulationsmechanismus der Hirngefäße ausgeglichen. Diesen Vorgang nennt man neurovaskuläre Kopplung. Der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) und das regionale cerebrale Blutvolumen (rCBV) in der aktiven Hirnregion nehmen zu. Dadurch wird diese Region mit mehr sauerstoffhaltigem Blut versorgt, es kommt zu einer lokalen Zunahme des Verhältnisses von Oxy- zu Deoxyhämoglobin. Daraus resultieren eine Reduktion der lokalen Störungen des magnetischen Feldes und eine Verlängerung der T2*-Relaxationszeit. Dies schlägt sich in einer Erhöhung des MR-Signals nieder, welche bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla im Bereich 0,5 – 5 Prozent liegt.

Das BOLD-Signal im aktivierten Hirnareal folgt einem charakteristischen zeitlichen Verlauf (Abb. 5). Man kann verschiedene Phasen erkennen, die sowohl auf den erhöhten Sauerstoffverbrauch, als auch auf die Veränderung des Durchmessers der Hirngefäße zurückführbar sind.

Die Technik der BOLD-fMRT bildet neuronale Aktivität nicht direkt ab, sondern nutzt den indirekten Weg der Sauerstoffsättigung durch Blutflussänderung, also die hämodynamische Antwort auf neuronale Aktivität.

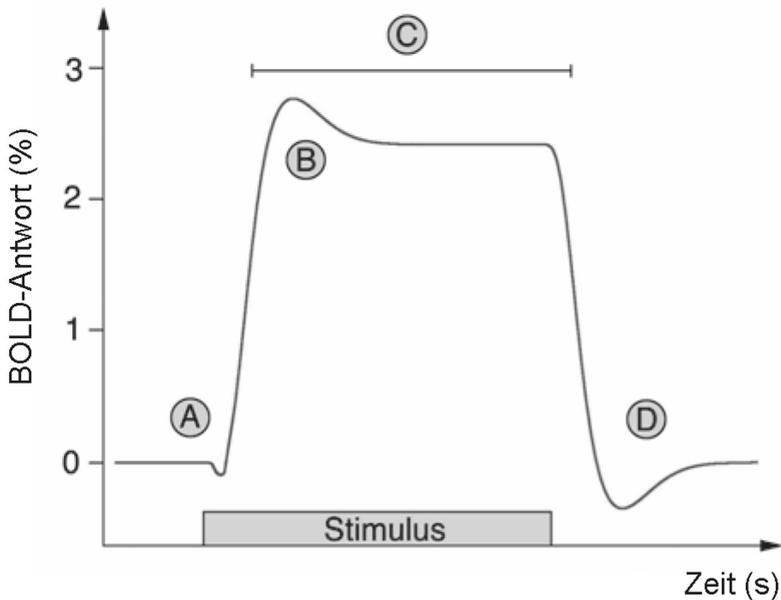


Abb. 5 BOLD („Blood Oxygenation Level Dependent“-)Signal mit charakteristischem zeitlichen Verlauf als Reaktion auf einen Einzelstimulus (A: initialer Abfall des BOLD-Signals, B: positives BOLD-Signal, C: Plateau des BOLD-Signals, D: Abfall des BOLD-Signals nach dem Stimulus)

2.2.1.3 Experimentelle fMRT-Designs

Der zeitliche Verlauf des BOLD-Signals erfordert ein spezifisches fMRT-Design. Im Allgemeinen finden zwei Modelle Verwendung und werden je nach Fragestellung ausgewählt oder auch kombiniert. Das erste dieser Modelle ist das so genannte *Blockdesign*. In einem typischen Blockdesign dauert der Stimulationsblock 10 bis maximal 60 Sekunden, während des Blocks wird die Stimulation kontinuierlich wiederholt. Darauf folgt eine Pause (Ruheblock, Baseline) von gleicher Blocklänge und anschließend wird der nächste Stimulationsblock präsentiert. Untersucht man beispielsweise die Hirnaktivierungen, welche durch olfaktorische Stimulation ausgelöst werden, so wechseln sich Stimulationsblock (olfaktorische Stimulation) mit einem Ruheblock (keine olfaktorische Stimulation) ab. Diese Art der Stimulation hat zur Folge, dass das BOLD-Signal in den entsprechenden Hirnarealen zwischen den einzelnen Stimuli innerhalb eines Blocks nicht wieder abklingt, sondern sich während des Blocks aufsummiert und erst in der Pause eine vollständige Erholung erfährt. Dadurch entsteht ein größerer Abstand des Signals vom Hintergrundrauschen, so dass auch kleinere Effekte detektierbar werden. Zum anderen kann während der fMRT auch das *ereignisbezogene Design* („event-related“ Design) verwendet werden. Dabei wird

mit Einzelreizen in längeren, unregelmäßigen Abständen stimuliert, um eine mögliche Adaptation an den applizierten Stimulus und die Erwartungshaltung des Probanden zu minimieren.

2.3 Die Substanz Nikotin

Reines Nikotin ist eine ölige, farblose Flüssigkeit, die sich an der Luft rasch braun färbt. Nikotin ist natürlicherweise Bestandteil der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum* und *Nicotiana rustica*), aber auch anderer Nachtschattengewächse. Der Nikotingehalt von Rauchtobaksorten beträgt ein bis fünf Gewichtsprozent (Opitz & Horstmann 1981). Nikotin wird in den Wurzeln der Tabakpflanze erzeugt und wandert während der Reifung der Pflanze in die Blätter.

2.3.1 Struktur von Nikotin

Nikotin ist ein tertiäres Amin, welches aus einem Pyridin- und einem Pyrrolidinring zusammengesetzt ist (Abb. 6). Es wird deshalb auch 3-(1-Methyl-2-pyrrolidin-2-yl)-pyridin genannt. Das Molekül Nikotin ist chiral, es gibt zwei mögliche optisch aktive Stereoisomere des Moleküls: das natürlich vorkommende Isomer S(-)-Nikotin (Marion 1950) und das Isomer R(+)-Nikotin, das durch Racemisierung während der Verbrennung des Tabaks entsteht (Zevin *et al.* 1998). Nikotin teilt eine strukturelle Eigenschaft mit Acetylcholin: beide Moleküle besitzen eine Amingruppe. Deshalb kann Nikotin als Agonist für nikotinerge Acetylcholinrezeptoren, welche im zentralen und peripheren Nervensystem vorkommen, wirken.

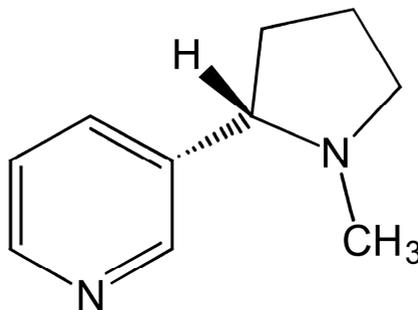


Abb. 6 Strukturformel des verwendeten chemosensorischen Stoffs Nikotin

Die nikotinerge Rezeptoren sind stereospezifisch: während S(-)-Nikotin mit hoher Affinität an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet, ist R(+)-Nikotin nur ein schwacher Agonist für cholinerge Rezeptoren (Ikushima *et al.* 1982).

2.3.2 Chemosensorische Eigenschaften von Nikotin

Während die pharmakologischen und physiologischen Eigenschaften, die Bindungsstellen und die Wirkung von Nikotin im Zentralnervensystem in den letzten Jahren sehr gut untersucht wurden (Aceto & Martin 1982; Domino 1998; Rand 1989; Zevin *et al.* 1998), gibt es nur wenige Studien über die Wirkung von Nikotin auf sensorische Systeme, speziell auf das olfaktorische und das trigeminale System.

Nikotin ist ein multimodaler chemosensorischer Stoff. Appliziert man Nikotin intranasal in geringer Konzentration, so werden Geruchsempfindungen ausgelöst, während Nikotin in höherer Konzentration zusätzlich brennende und stechende Empfindungen in der Nase verursacht, da auch verschiedene trigeminale Schmerzfasern des somatosensorischen Systems erregt werden (Hummel *et al.* 1992b; Sekizawa & Tsubone 1994; Thürauf *et al.* 1999). Das Brennen und Stechen nach intranasaler Applikation von Nikotin wird wahrscheinlich durch nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) vermittelt (Alimohammadi & Silver 2000; Thürauf *et al.* 1999; 2006; Walker *et al.* 1996). Thürauf *et al.* (2006) bewiesen zusätzlich, dass die olfaktorische Chemorezeption von Nikotin unabhängig von peripheren nAChRs in der menschlichen nasalen Mukosa ist und erstellten die Hypothese, dass der Geruch von Nikotin ausschließlich durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren der olfaktorischen Rezeptorfamilie (Mombaerts 1999) vermittelt wird.

Edwards *et al.* (1987) applizierten zum ersten Mal S(-)-Nikotin als Dampf auf das olfaktorische Epithel von Ratten und Mäusen und konnten zeigen, dass das durch Nikotin erzeugte Elektroolfaktogramm (EOG) den EOGs, welche durch herkömmliche Duftstoffe erzeugt wurden, ähnlich war. Des weiteren stieg die Amplitude des EOGs mit steigender Konzentration des applizierten Nikotindampfs an. Sowohl Studien an Ratten (Walker *et al.* 1996) als auch am Menschen (Thürauf *et al.* 1999) lassen auf eine stereoselektive Aktivierung des trigeminalen Systems durch R(+)- und S(-)-Nikotin schließen. Die Ergebnisse zweier Studien lassen vermuten, dass Menschen in der Lage sind, die Stereoisomere von Nikotin zu unterscheiden (Hummel *et al.* 1992a; Thürauf *et al.* 2000). Außerdem wurde in einer Studie gezeigt, dass R(+)-Nikotin sowohl von Rauchern als auch von Nichtrauchern als unangenehm empfunden wurde, während S(-)-Nikotin von Rauchern, jedoch nicht von Nichtrauchern als angenehm empfunden wurde (Hummel *et al.* 1992a). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass R(+)- und S(-)-Nikotin in Konzentrationen leicht oberhalb der Geruchsschwelle von Rauchern als angenehmer im Vergleich zu Nichtrauchern empfunden wurde, während Konzentrationen oberhalb der Schmerzschwelle von Rauchern als weniger unangenehm im Vergleich zu Nichtrauchern empfunden wurden. Diese Unterschiede in der hedonischen Bewertung der Stereoisomere wird auf die Erfahrung der Raucher hinsichtlich der pharmakologischen Wirkung des S(-)-Nikotins zurückgeführt. Thürauf *et al.* (1995) zeichneten EOGs auf, nachdem sie das olfaktorische Epithel des Frosches

mit undestilliertem S(-), destilliertem S(-) und destilliertem R(+)-Nikotin stimuliert hatten. Das Ziel der Studie war, zu zeigen, ob das olfaktorische System verantwortlich für die Unterscheidung zwischen den Stereoisomeren ist. Im Vergleich der Stereoisomere konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Dieses Ergebnis weist auf eine ähnliche Rezeptoraffinität von S(-) und R(+)-Nikotin im olfaktorischen System hin. Im Gegensatz dazu konnten Thürauf *et al.* (1999) zeigen, dass R(+)- und S(-)-Nikotin jeweils zu einer spezifischen stereoselektiven Aktivierung des trigeminalen sensorischen Systems führten und vermuteten, dass es spezifische stereoselektive Rezeptoren für R(+)- und S(-)-Nikotin auf den trigeminalen Fasern gibt.

Hummel *et al.* (1992b) ermittelten Erkennungsschwellen von menschlichen Probanden für die drei Qualitäten von Nikotin (Geruch, Brennen, Stechen), ließen die jeweilige Intensität der Wahrnehmung bewerten, zeichneten den Zeitverlauf dieser Wahrnehmungen und chemosensorisch evozierte Potentiale (CSERPs) nach Stimulation mit jeweils überschwelligem Nikotinkonzentrationen auf. Es konnte gezeigt werden, dass nach Stimulation mit niedrigen Konzentrationen die olfaktorische Wahrnehmung vorherrschte, während nach Stimulation mit mittleren Konzentrationen ein Anstieg der olfaktorischen und der trigeminalen Wahrnehmung zu beobachten war. Nach Stimulation mit der höchsten Konzentration stieg das Brennen und Stechen stark an, während die Geruchswahrnehmung absank. Diese Ergebnisse sprechen für eine Unterdrückung der olfaktorischen durch die trigeminale Komponente. Diese Vermutung wird unterstützt durch die Verteilung der CSERPs nach nasaler Stimulation mit Nikotindampf, die bei niedrigen Nikotinkonzentrationen ein olfaktorisches und bei hohen Nikotinkonzentrationen ein trigeminales Aktivierungsmuster zeigten.

3 Fragestellungen und Hypothesen

Wie bereits dargelegt, werden Geruchsreize in zwei anatomisch getrennten Systemen, dem olfaktorischen und dem trigeminalen System verarbeitet. Die chemosensorische Empfindung wird durch eine multimodale Integration beider sensorischer Informationsgehalte vermittelt (Calvert *et al.* 2000). Interaktionen zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System können die subjektive Wahrnehmung eines chemosensorischen Stimulus beeinflussen. Um die Interaktion zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System verstehen zu können, ist es wichtig, die Effekte des olfaktorischen Systems von denen des trigeminalen Systems zu isolieren und zu beobachten, auf welche Weise sich die Effekte beider Systeme kombinieren, um eine Gesamtwahrnehmung hervorzurufen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung des olfaktorischen, des trigeminalen Systems und Interaktionen beider Systeme während der Stimulation der Nasenschleimhaut mit dem multimodalen chemosensorischen Stoff Nikotin. Die vorliegende Studie wurde auf Grundlage der Studie von Hummel *et al.* (1992b), die im vorigen Kapitel erläutert wurde, geplant und durchgeführt. Es sollte überprüft werden, ob sich die Veränderung des Aktivierungsmusters von einem olfaktorischen hin zu einem trigeminalen Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von der Konzentration der Nikotinstimuli auch in funktionellen Kernspinexperimenten nachvollziehen lässt.

Im ersten Teil der Studie wurden die olfaktorischen und trigeminalen Schwellenwerte von intranasal appliziertem S(-)-Nikotindampf mittels Olfaktometer bestimmt. Basierend auf diesen Schwellenwerten wurden die Hirnaktivierungen, welche durch intranasal applizierte Nikotinstimuli in niedriger, olfaktorisch leicht überschwelliger Konzentration und in hoher, trigeminal leicht überschwelliger Konzentration ausgelöst wurden, mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) untersucht. Es wurde versucht, durch Variation der Stimuluskonzentration zuerst die neuronalen Korrelate der olfaktorischen Komponente des Nikotins abzubilden und im zweiten Schritt die neuronalen Korrelate der olfaktorisch-trigeminalen Komponente des Nikotins darzustellen. Im Anschluss daran wurden die Hirnaktivierungen nach Stimulation der Nasenschleimhaut mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen (olfaktorischer Stimulus) mit denen nach Stimulation mit Nikotin in hohen Konzentrationen (olfaktorisch-trigeminaler Stimulus) verglichen. Außerdem sollte eine Korrelation der subjektiven Empfindung während der chemosensorischen Stimulation mit den fMRT-Aktivierungen stattfinden. Deshalb wurde die subjektive Empfindung der Geruchsempfindung und der sensorischen Irritation während und nach der Stimulation erhoben. Zusätzliches Ziel der Studie war die Erhebung der Hirnaktivierungen, die während der Wahrnehmung von intranasal appliziertem Nikotinstimuli in hohen Konzentrationen intensitätskodiert aktiviert waren.

Im Einzelnen sollten in der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Das olfaktorische System ist im Vergleich zum nasalen trigeminalen System sensitiver, es reagiert auf geringere Stimuluskonzentrationen. Dementsprechend sind die Schwellenwerte für Geruch und Schmerz von intranasal applizierten Nikotinstimuli verschieden. Die Geruchsschwelle ist im Vergleich zur Schmerzschwelle von intranasal appliziertem Nikotin niedriger.
2. Die chemosensorischen Empfindungen, welche durch Nikotin in niedrigen Konzentrationen hervorgerufen werden, unterscheiden sich von denen, die durch Nikotin in hohen Konzentrationen hervorgerufen werden. Intranasal appliziertes Nikotin in niedrigen Konzentrationen führt zu einer Geruchswahrnehmung, während Nikotin in hohen Konzentrationen zusätzlich zu einer Schmerzempfindung führt.
3. Die intranasale Stimulation mit Nikotindampf in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen verursacht Aktivierungen in Hirnarealen, die für die Verarbeitung von olfaktorischen Reizen zuständig sind.
4. Nach nasaler Stimulation mit Nikotindampf in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen werden zusätzlich zu Hirnarealen, die für die Verarbeitung von olfaktorischen Reizen verantwortlich sind, auch Hirnareale, welche für die Verarbeitung von trigeminalen Reizen zuständig sind, aktiviert.
5. Die Effekte von intranasal applizierten Nikotinstimuli auf das olfaktorische und das trigeminale System lassen sich voneinander trennen, indem die Konzentration der intranasal applizierten Nikotinstimuli variiert wird.

4 Methoden

4.1 Experimenteller Ablauf

Die Experimente wurden im Zeitraum Oktober 2004 bis Juli 2006 in der Abteilung für Neuroradiologie im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Studie bestand aus zwei Experimenten (Abb. 7).

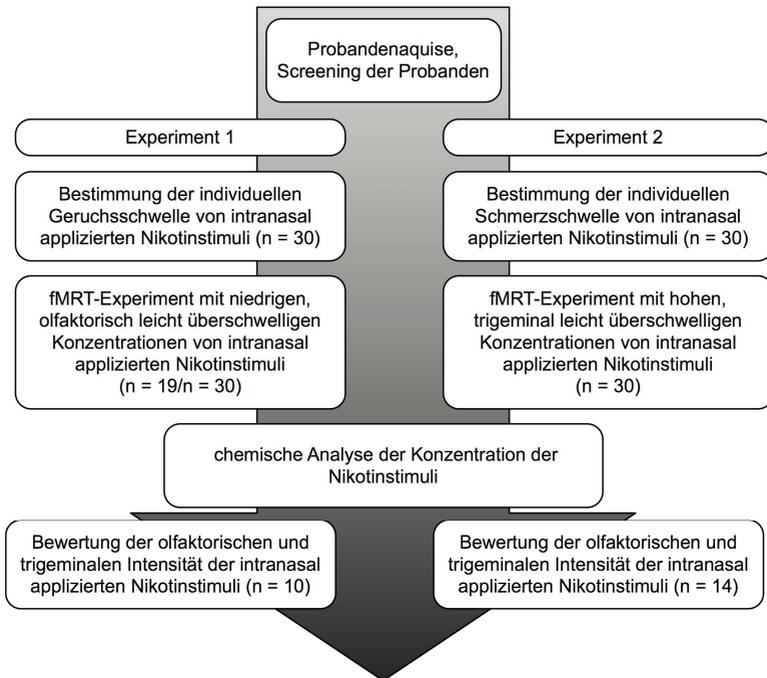


Abb. 7 Studienprotokoll

Im ersten Experiment wurden die Geruchsschwellen von Nikotin mittels Olfaktometer bestimmt und die aktivierten Hirnregionen während intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen mittels fMRT untersucht. Der Schwellentest und das fMRT-Experiment wurden an unterschiedlichen Tagen (Geruchsschwelle an Tag 1, zwei Serien des fMRT-Experiments an Tag 2) durchgeführt. Im zweiten Experiment wurden die Schmerzschwellen von Nikotin mittels Olfaktometer bestimmt und die aktivierten Hirnregionen während intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen

mittels fMRT untersucht. Der Schwellentest und die beiden Serien des fMRT-Experiments wurden jeweils an verschiedenen Tagen durchgeführt (Schmerzschwelle an Tag 1, jeweils eine Serie des fMRT-Experiments an Tag 2 und 3). Im Anschluss an beide fMRT-Experimente füllten die Probanden einen Fragebogen aus, in dem sie die Nikotinstimuli psychometrisch bewerteten. Nach Abschluss der beiden fMRT-Experimente wurden die chemische Analyse der Konzentration der Nikotinstimuli und die Aufzeichnung der jeweiligen Intensität der Geruchs- und Schmerzempfindung in der Nase des Probanden außerhalb des Kernspintomographen durchgeführt.

4.2 Untersuchtes Probandenkollektiv

Die Probanden wurden durch Aushänge im Klinikum Großhadern, an den Münchener Universitäten und durch eine Anzeige im Intranet des Klinikums Großhadern rekrutiert. Ausschlusskriterien für die Studie waren Herz-Kreislauf-, Lungen-, Stoffwechselerkrankungen, Erkrankungen der Nase, des Gehirns oder des Nervensystems, andere wesentliche Erkrankungen, Metallteile im Körper des Probanden, eine bestehende Schwangerschaft, Platzangst, frühere Operationen an Kopf, Herz oder Gefäßen und eine Allergie gegen die verwendete Substanz. Alle Probanden verfügten über eine normale olfaktorische Funktion (dokumentiert anhand der Ergebnisse des Screening-Tests der ‚Sniffin‘ Sticks‘ (Hummel *et al.* 1997; Kobal *et al.* 1996, Burghart Medizintechnik, Wedel, Deutschland) und nahmen zum Zeitpunkt der Experimente keine Medikamente von denen bekannt ist, dass sie mit der sensorischen Wahrnehmung interferieren (Doty & Bromley 2004; Schiffman 1994). Die Probanden waren nicht drogenabhängig, sowie körperlich und geistig gesund. Alle Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt Gelegenheitsraucher, sie rauchten weniger als 20 Zigaretten in einem Monat. Die Probanden wurden angehalten, am Tag des Experiments auf Parfum, Make-up, geruchsintensive Lebensmittel, Medikamente, Alkohol und zwei Stunden vor Durchführung des Experiments auf Zigaretten und Kaffee zu verzichten.

Das schriftliche Einverständnis der Probanden zur Teilnahme nach vorheriger Aufklärung über das Ziel der Studie lag zum Untersuchungszeitpunkt vor. Die Probanden konnten das jeweilige Experiment sowie die komplette Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen abbrechen. Sie erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung für ihre Teilnahme an den Experimenten. Der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkannt.

Im ersten Experiment wurden 19 Probanden (9 Frauen, 10 Männer) im Alter von 22 bis 45 Jahren (MW 29,0 Jahre; SD 6,1 Jahre) untersucht. Nachdem gezeigt werden konnte, dass der gewählte experimentelle Ansatz zur Untersuchung der chemosensorischen Wirkung von Nikotin mittels fMRT geeignet ist, wurde das Experiment auf 30 Probanden (14 Frauen, 16 Männer) im Alter von 22 bis 46 Jahren (MW 29,8 Jahre; SD

6,1 Jahre) ausgeweitet. Im zweiten Experiment wurden 30 Probanden (14 Frauen, 16 Männer) im Alter von 21 bis 41 Jahren (MW 28,3 Jahre, SD 5,7 Jahre) untersucht.

4.3 Chemosensorische Stimulation der Nasenschleimhaut

Zur selektiven chemosensorischen Stimulation der Nasenschleimhaut ohne gleichzeitige Stimulation von Mechano- oder Thermorezeptoren in der Nase der Probanden wurde ein Olfaktometer (OM6b, Burghart Medizintechnik, Wedel, Deutschland) benutzt (Kobal 1981; 1985; Kobal & Hummel 1988). Chemosensorische Reize wurden in einen konstanten Luftstrom (Volumenstrom 140 ml/s) eingebettet, welcher befeuchtet (80% r.F.) und auf eine Temperatur von 36,5° C erwärmt wurde (Abb. 8).



Abb. 8 Olfaktometer OM6b (Burghart Medizintechnik, Wedel, Deutschland)

Die Befeuchtung und Erwärmung der Luft wurde durchgeführt, da kalte, trockene Luft ein Anschwellen der Nasenschleimhaut, erhöhte Mukusproduktion und Schmerz nach sich gezogen hätte. Diese Parameter würden die chemosensorische Wahrnehmung des Stimulus beeinflussen. Die Einbettung der Stimuli in den konstanten Luftstrom wurde erzielt, indem zwei Luftströme mit identischer Temperatur, Feuchtigkeit und identischem Volumenstrom zum Olfaktometerausgang geleitet wurden: ein Luftstrom enthielt duftstofffreie Luft (C, Control), während der zweite Luftstrom Duftstoff einer definierten Konzentration (O + D, Odorant + Dilution) enthielt. Die verschiedenen

Duftstoffkonzentrationen wurden durch Justierung der Verdünnung des Duftstoffs (D, Dilution) erzielt. Zusätzlich war ein Querstromsystem (CC, Cross Current) notwendig, das verhinderte, dass Duftstoffmoleküle in andere Schläuche des Olfaktometers gelangten. Während des Interstimulusintervalls erreichte nur duftstofffreie Luft (C) die Nase des Probanden, während der mit Duftstoff angereicherte Luftstrom über ein Vakuumsystem (V, Vacuum) abgesaugt wurde. Während der Stimulation wurde ein mit Duftstoff angereicherter Luftstrom (O + D) in die Nase des Probanden appliziert, während die duftstofffreie Luft (C) vom Vakuumsystem (V) abgesaugt wurde (Abb. 9).

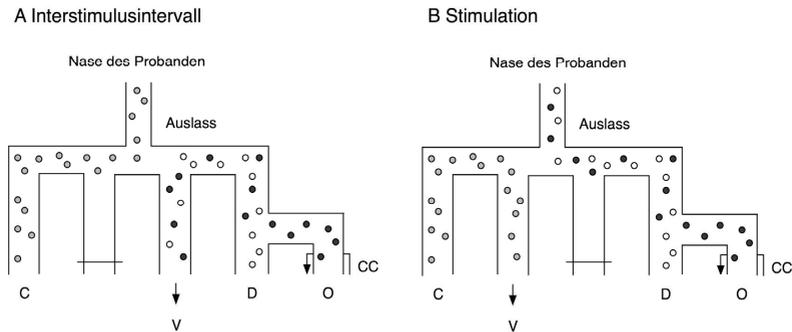


Abb. 9 Schematische Zeichnung des Schaltprinzips des Olfaktometers (A: während des Interstimulusintervalls erreicht duftstofffreie Luft (C) die Nase des Probanden, die mit Duftstoff angereicherte Luft (O + D) wird über ein Vakuumsystem (V) abgeleitet, B: während der Stimulation erreicht die mit Duftstoff angereicherte Luft (O+D) die Nase des Probanden, die duftstofffreie Luft (C) wird über ein Vakuumsystem (V) abgeleitet, CC bezeichnet das Querstromsystem, das verhindert, dass Duftstoffmoleküle in andere Schläuche des Olfaktometers gelangen).

Durch die Benutzung dieses Systems war es möglich, zwischen duftstofffreier Luft und mit Duftstoff angereicherter Luft innerhalb von 20 ms umzuschalten (Kobal 1981). Gleichzeitig konnten so mechanische oder thermische Veränderungen des Luftstroms während des Umschaltprozesses vermieden werden. Die einzelnen Volumenströme wurden durch Flussmesser geregelt, welche gemeinsam mit den Schaltventilen von einem Computerprogramm kontrolliert wurden. Dieses Programm erlaubte die Anpassung der Sequenz der Stimuli mit unterschiedlicher Intensität, Dauer und Interstimulusintervall an das jeweilige Versuchsdesign. Während des Experiments war das Olfaktometer frei von zusätzlichen Duftstoffen.

Die Nikotinstimulation erfolgte über einen Teflonschlauch, der ca. einen Zentimeter in das linke Nasenloch des Probanden eingeführt wurde (Abb. 10). Zur Bestimmung der Schmerzschwelle von Nikotin wurde birhinal stimuliert, das heißt, es wurden Teflonschläuche in beide Nasenlöcher des Probanden eingeführt.



Abb. 10 Teflonschlauch in der Nase eines Probanden (zu sehen ist auch der eingebaute Flüssigkeitsabscheider am Ende des Olfaktometerschlauchs)

Der chemosensorisch wirksame Stoff Nikotin wurde asynchron zur Atmung des Probanden appliziert. Die Probanden wurden trainiert, mit einer speziellen Atemtechnik, dem ‚velopharyngeal closure‘ (Kobal 1981; 1985), zu atmen (Abb. 11). Dabei atmet der Proband durch den Mund, während er das Gaumensegel (Velum) gegen den Rachen (Pharynx) drückt und dadurch den Nasenraum komplett vom unteren Teil des Rachenraums separiert. So war gewährleistet, dass der respiratorische Luftfluss im Nasenraum des Probanden minimiert und der definierte chemosensorische Reiz in der Nase nicht beeinflusst wurde. Zusätzlich war durch diese Atemtechnik gewährleistet, dass Nikotin nicht in die Lunge des Probanden gelangte, wo es schnell resorbiert werden würde.

Es konnte gezeigt werden, dass der Mensch einem nasalen Zyklus unterliegt (Hasegawa & Kern 1977; Principato & Ozenberger 1970). Dieser wird als alternierendes An- und Abschwollen der Nasenschleimhaut, durch welches ein veränderter Luftwiderstand auf jeweils einer Nasenseite zustandekommt, beschrieben. Die Schwellung wechselt alle drei bis sieben Stunden von einer Nasenseite zur anderen. Der Mensch ist sich dessen nicht bewusst, weil der Gesamtwiderstand der Nasenwege konstant bleibt und auch geringer als der Widerstand auf nur einer Nasenseite ist. Wenn die Nasenwege angeschwollen sind, ist das Riechvermögen geringer, da nur geringe Mengen der in der Luft enthaltenen Duftstoffe die Riechschleimhaut erreichen. Um diese natürliche Schwellung der Nasenschleimhaut zu verhindern, wurden den Probanden vor den Schwellentests, vor den fMRT-Experimenten, sowie vor der Intensitätsbewertung Nasentropfen (Xylometazolin, Otriven®; 0,1%) verabreicht. Es sind keine Effekte der Nasentropfen auf die chemosensorische Wahrnehmung des Menschen bekannt.



a)



b)

Abb. 11 Darstellung der a) Nasenatmung und b) Mundatmung mit ‚velopharyngeal closure‘ (Abbildung mit Erlaubnis von Dr. Johannes Gerber, Abteilung für Neuroradiologie, Technische Universität Dresden)

Weiterhin wurde den Probanden sowohl während der Schwellentests, während der fMRT-Experimente, als auch während der Intensitätsbewertung über Kopfhörer weißes Rauschen (ca. 80 db SPL) appliziert. Dadurch wurde verhindert, dass die Probanden den Schaltprozess der Magnetventile des Olfaktometers und andere externe Geräusche akustisch wahrnahmen

Während aller Experimente lagen die Probanden jeweils auf einer Liege in einem Raum mit geregelter Lüftung.

4.4 Testsubstanz Nikotin

Zwei spezielle Anreicherungskammern des Olfaktometers (Thürauf *et al.* 1999; 2000) wurden für die Experimente verwendet. Die Kammern wurden mit 99,9% optisch und chemisch reinem S(-)-Nikotin (Dr. C. Mark, Chemisches Laboratorium Worms, Deutschland) befüllt. Dazu wurden 1,2 ml Nikotin, das bis zur Befüllung der Kammern bei -40°C gelagert wurde, auf drei Filterpapiere, von denen jedes auf einem separaten Edelstahlsieb lag, pipettiert. Diese Edelstahlsiebe wurden dann in die Anreicherungskammer des Olfaktometers eingebaut. Die Befüllung der Kammern mit Nikotin erfolgte in einem speziellen Beutel (Clove Bag, Model X-27-27, I2R, Instruments for Research and Industry, Cheltenham, PA, USA) unter Stickstoffatmosphäre, da Nikotin anderenfalls sehr schnell oxidieren würde und die Schwellenwerte, die Hirnaktivierungen sowie die Intensitätsbewertungen nicht mehr ausschließlich auf Nikotin, sondern auch auf Oxidationsprodukte zurückgeführt werden könnten (Thürauf *et al.* 1995). Die befüllten Kammern wurden kurz vor dem Experiment im Olfaktometer installiert und während aller Experimente wurde Stickstoff als geruchsneutrales Trägergas verwendet. Alle Teile des Olfaktometers, die möglichen Kontakt mit Nikotin hatten, wurden thermostabilisiert, um eine Kondensation innerhalb

des Schlauchsystems des Olfaktometers zu verhindern. Zusätzlich wurde ein speziell für Nikotinexperimente entworfener Flüssigkeitsabscheider verwendet, der sicherstellte, dass ausschließlich Nikotindampf, jedoch keine Nikotintröpfchen die Nase des Probanden erreichten (Abb. 10). Nach jedem Studientag wurden die Nikotinkammern aus dem Olfaktometer ausgebaut und bei -40°C bis zum nächsten Studientag gelagert. Nach ca. 40 Stunden Laufzeit im Olfaktometer erfolgte eine Neubefüllung der Kammern mit Nikotin.

Nachdem die fMRT-Experimente abgeschlossen waren, wurden Nikotinproben am Olfaktometer genommen, welche durch Prof. Dr. Peter Schieberle und Dr. Michael Czerny am Lehrstuhl für Lebensmittelchemie an der Technischen Universität München analysiert und die Konzentration der Nikotinstimuli bestimmt wurden.

4.5 Schwellentests

Eine Methode zur objektiven Bewertung des Geruchssinns ist die Messung von Schwellenwerten, im Speziellen die Messung der Geruchs- und Schmerzschwelle. Mittels Bestimmung beider Schwellenwerte kann eine Aussage darüber getroffen werden, oberhalb welcher Duftstoffkonzentration eine Person den Duftstoff riecht, innerhalb welches Konzentrationsspektrums die Person den Duftstoff wahrnimmt und ab welcher Duftstoffkonzentration der Duftstoff sowohl einen Geruch als auch einen Schmerz in der Nase des Probanden auslöst.

Für die Bestimmung der Geruchs- und Schmerzschwelle wurde eine Microsoft Visual Studio 2002 Software genutzt, die eine automatisierte Schwellentestung in Kombination mit dem Olfaktometer erlaubte.

4.5.1 Bestimmung der Geruchsschwelle von Nikotin

Die Geruchsschwelle ist definiert als die niedrigste Konzentration eines Duftstoffs, bei der ein Proband die Gegenwart des Duftstoffs wahrnimmt. Moderne olfaktorische Schwellentestungen funktionieren nach folgendem Prinzip: der Proband soll bestimmen, welcher der nacheinander in das gleiche Nasenloch applizierten Stimuli (beispielsweise ein Nikotinstimulus und mehrere neutrale Stimuli) als Geruch wahrgenommen werden.

Die Bestimmung der monorhinalen Geruchsschwelle erfolgte mit Hilfe der ‚single staircase‘ Methode (Cornsweet 1962; Doty 1991; Hummel *et al.* 1997) mit Nikotinkonzentrationen in einer geometrischen Reihe (Nikotin in Stickstoff verdünnt, neun Konzentrationen: 0,1 bis 25,0 % V/V Nikotin entsprechend einer Nikotinkonzentration von 3,8 bis 143,0 $\mu\text{g/L}$, Verdünnungsstufe 1:2). Mit Hilfe dieser Methode nähert man sich dem Schwellenwert von beiden Seiten an. Die Schwellenwertbestimmung erfolgte anhand einer ‚three-alternative forced-choice‘ Aufgabe, die identisch war mit der Methode, die bei einer Testung mit den ‚Sniffin‘ Sticks‘ Anwendung findet (Hummel *et al.* 1997; Kobal *et al.* 1996) und welche als

verzerrungsfreie Methode zur Bestimmung der olfaktorischen Sensitivität betrachtet wird (Dalton & Wysocki 1996). Dem Probanden wurden jeweils drei aufeinander folgende Stimuli, zwei Nullreize (geruchsneutraler Stickstoff) und ein Zielreiz (Nikotin verdünnt mit Stickstoff, Reizdauer 500 ms) in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Die Aufgabe des Probanden war es, den Stimulus, der den Duftstoff enthielt, zu identifizieren. Zwischen der Darbietung des ersten Stimulus einer Dreiergruppe bis zur Darbietung des ersten Stimulus der nächsten Dreiergruppe lag ein Abstand von 30 Sekunden. Jeder Reiz wurde jeweils nur einmal angeboten. Die Testung begann mit einer Dreiergruppe, die einen Reiz mit der niedrigsten Nikotinkonzentration enthielt. Bei falscher Antwort wurde eine Dreiergruppe mit einem Stimulus nächsthöherer Nikotinkonzentration angeboten. Nach einer richtigen Antwort wurde eine Dreiergruppe mit einem Stimulus gleicher Konzentration noch einmal getestet. Nach zwei aufeinander folgenden richtigen Identifikationen wurde eine Dreiergruppe mit einem Stimulus nächstniedrigerer Konzentration gegeben (1. Wendepunkt). Wurde auch diese Konzentrationsstufe zweimal korrekt identifiziert, so wurde wieder die nächstniedrigere Konzentrationsstufe gegeben, dies wurde wiederholt bis der Proband falsch geantwortet hatte (2. Wendepunkt). Diese Prozedur wurde so lange wiederholt, bis der Proband sieben Wendepunkte durchlaufen hatte. Das arithmetische Mittel der letzten vier Wendepunkte wurde als Geruchsschwelle definiert.

4.5.2 Bestimmung der Schmerzschwelle von Nikotin

Die Schmerzschwelle ist die niedrigste Konzentration eines chemosensorischen Stoffs, bei der ein Proband die Gegenwart des Stoffs als schmerzhaft wahrnimmt. Der Test zur Bestimmung der Schmerzschwelle verwendet das Prinzip der nasalen Lokalisation oder Lateralisation eines chemosensorischen Stoffes.

Von Skramlik (1925) stellte die Hypothese auf, dass Substanzen, die nur den olfaktorischen Nerv anregen, nicht vom Menschen lokalisiert werden können. Weiterhin behauptete er, dass es möglich sei, den Reiz zu lokalisieren, wenn die Substanz teilweise oder hauptsächlich trigeminale Empfindungen auslöst. Diese Erkenntnisse wurden durch Ergebnisse weiterer Studien (Cometto-Muniz & Cain 1998; Kobal *et al.* 1989; Radil & Wysocki 1998; Schneider & Schmidt 1967; Wysocki *et al.* 2003) bestätigt, während andere Autoren (van Toller *et al.* 1980; Youngentob *et al.* 1982) diese Erkenntnisse nicht nachvollziehen konnten. Im Gegensatz zu dieser Annahme konnte von Békésy (1964) zeigen, dass der Mensch in der Lage ist, verschiedene chemosensorische Stoffe zu lokalisieren. Der Autor vermutete, dass die Lokalisation aufgrund von Zeit- und Intensitätsunterschieden der Präsentation der Duftstoffe in beide Nasenlöcher möglich ist. Eine neuere Studie bestätigt die Hypothese, dass Menschen, wie das auch von Ratten bekannt ist (Rajan *et al.* 2006), olfaktorische Reize korrekt lateralisiert werden können (Porter *et al.* 2005). Allerdings wurde in diesen Studien chemosensorische Mischstoffe (Benzol, Eukalyptus, Eugenol (Nelke), Lavendel,

Propionsäure (Essig), Phenylethylalkohol (Rose), Amylacetat (Banane)), welche eine trigeminale Komponente enthalten, verwendet. Weiterhin unterlagen die Probanden der Studie von von Békésy (1964) einem mehr als einjährigen Training mit der Lokalisation von chemosensorischen Stoffen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Lokalisation eines reinen Duftstoffs nicht möglich ist. Wenn der Duftstoff jedoch auch eine trigeminale Aktivierung auslöst, so ist eine Lokalisation möglich. Deshalb kann eine Lokalisations- oder Lateralisationsaufgabe zur Bewertung der trigeminalen Wirkung eines Duftstoffs, unabhängig von einer simultanen Aktivierung des olfaktorischen Systems, genutzt werden. Es werden gleichzeitig zwei Stimuli (ein chemosensorischer Reiz und ein Nullreiz) in beide Nasenlöcher des Probanden appliziert. Der Proband soll das Nasenloch bestimmen, in welches der chemosensorische Reiz appliziert wurde.

Die Bestimmung der birhinalen Schmerzschwelle erfolgte mit Hilfe der ‚single staircase‘ Methode (Cornsweet 1962; Doty 1991; Hummel *et al.* 1997) mit verschiedenen Nikotinkonzentrationen (Nikotin in Stickstoff verdünnt, neun Konzentrationen: 3,0 – 50,0 % V/V Nikotin entsprechend einer Nikotinkonzentration von 20,0 – 282,8 µg/L). Mit Hilfe dieser Methode nähert man sich dem Schwellenwert von beiden Seiten an. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass man sehr wenige Stimuli benötigt, um den Schwellenwert zu bestimmen (Cornsweet 1962). Für die Testung wurde eine ‚two-alternative forced-choice‘ Aufgabe verwendet. Dem Probanden wurden simultan zwei Stimuli, ein Nullreiz (geruchsneutraler Stickstoff) in ein Nasenloch und ein Zielreiz (Nikotin, Reizdauer 500 ms) in das andere Nasenloch in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Der Proband musste das Nasenloch identifizieren, in welches das Nikotin appliziert wurde. Zwischen der Darbietung des ersten Stimulus einer Zweiergruppe bis zur Darbietung des ersten Stimulus der nächsten Zweiergruppe lag ein Abstand von 30 Sekunden. Jeder Reiz wurde jeweils nur einmal angeboten. Die Testung begann mit einer Zweiergruppe, die einen Reiz mit der niedrigsten Nikotinkonzentration enthielt. Bei falscher Antwort wurde eine Zweiergruppe mit einem Stimulus nächsthöherer Nikotinkonzentration angeboten. Nach einer richtigen Antwort wurde eine Zweiergruppe mit einem Stimulus gleicher Konzentration noch einmal gegeben. Nach zwei aufeinander folgenden richtigen Identifikationen (1. Wendepunkt) wurde eine Zweiergruppe mit einem Stimulus nächstniedrigerer Konzentration gegeben. Wurde auch diese Konzentrationsstufe zweimal korrekt identifiziert, so wurde wieder die nächstniedrigere Konzentrationsstufe gegeben, solange bis der Proband falsch geantwortet hatte (2. Wendepunkt). Diese Prozedur wurde so lange wiederholt, bis der Proband sieben Wendepunkte durchlaufen hatte. Das arithmetische Mittel der letzten vier Wendepunkte wurde als Schmerzschwelle definiert. Die Geruchs- und die Schmerzschwelle wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben (SPSS 14.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) miteinander verglichen. Dabei wurden p-Werte $\leq 0,05$ als signifikant betrachtet.

4.6 Erhebung der funktionellen Bilddaten

Die funktionellen Bilder wurden an einem 1,5 Tesla klinischen Standard-Magnetresonanztomographen (Siemens Vision, Erlangen, Deutschland) aufgenommen. Es wurde echoplanare Bildgebung (EPI) mit einer T2*-gewichteten Multischichtgradientenechosequenz (Echozeit (TE) = 60 ms, Repetitionszeit (TR) = 3200 ms, Voxelgröße 3.75*3.75*6.25 mm, Matrixgröße 64*64) verwendet. Die Positionierung des Probanden erfolgte mit einer Localizer-Sequenz, welche den Kopf des Probanden in den drei Raumebenen abbildete. Das Schichtpaket wurde orthogonal auf der Winkelhalbierenden zwischen einer Interkommissurallinie (ACPC-Linie) und der Hirnstammlinie, welche auf einem sagittalen Localizer-Bild eingezeichnet wurde, geplant (Deichmann *et al.* 2003). Es wurden jeweils 26 halbkoronare Schichten, die das gesamte Gehirn und die Augen des Probanden bedeckten, aufgenommen. Die verwendeten Parameter (TE, Kippung der Schichten und Schichtdicke) wurden vor Beginn der Experimente ausgetestet und für olfaktorische fMRT-Experimente optimiert (unveröffentlichte Daten). Die Triggerung des Kernspintomographen und des Olfaktometers wurde durch einen externen Rechner vorgenommen.

Der Proband lag mit dem Kopf voran im Magnetresonanztomographen. Der Kopf des Probanden lag auf einem Vakuumkissen und wurde außerdem mit einem Klebeband, welches an der Stirn des Probanden und an der Kopfspule befestigt wurde, fixiert. In vorausgegangenen fMRT-Studien konnte gezeigt werden, dass bei Probanden, die in vollkommener Dunkelheit die Augen geschlossen hatten, sensorische Areale aktiviert wurden (Marx *et al.* 2003; 2004; Wiesmann *et al.* 2006). Dementsprechend wurden die Probanden angewiesen, während der Kernspinexperimente den Kopf ruhig und die Augen geschlossen zu halten.

Da die in der fMRT zu erwartenden Signaländerungen im Vergleich zum Hintergrundrauschen sehr gering sind, ist es notwendig, die gesuchten Effekte durch Messwiederholungen und statistische Verfahren sichtbar zu machen. Üblicherweise wird eine Zeitserie aufgenommen. Während dieser Zeitserie variiert man den zu untersuchenden Parameter blockweise (siehe Abschnitt 1.2.1.3).

4.6.1 Stimulationsparadigma für Nikotin in niedrigen Konzentrationen

Jede fMRT-Session umfasste zwei Serien. Diese Serien waren durch eine 30 minütige Pause, in der sich die Probanden außerhalb des Kernspintomographen befanden, unterbrochen, um die Adaptation des olfaktorischen Systems zu minimieren. Jede Serie bestand aus 366 Bildvolumen. In früheren fMRT-Studien wurde ein Blockdesign verwendet (Weismann *et al.* 2001). Dieses Blockdesign war nicht auf die Stimulation mit Nikotin anwendbar, da die olfaktorischen Rezeptoren für Nikotin sehr schnell adaptierten, wenn ein Interstimulusintervall von 4 – 8 Sekunden verwendet wurde (unveröffentlichte Daten). Deshalb wurde ein ‚events-in-blocks‘ Design genutzt, das aus

sechs Nikotinblöcken à 80 Sekunden bestand. In jedem Block wurden vier Nikotinstimuli à 500 ms Dauer und einem Interstimulusintervall von 20 Sekunden gegeben. Für die chemosensorische Stimulation wurden neun Nikotinkonzentrationen (0,1 – 25,0 % V/V entsprechend 3.8 – 143.0 µg/L) am Olfaktometer kalibriert. Die Konzentration der Nikotinstimuli, welche appliziert wurden, entsprach dem individuellen olfaktorischen Schwellenwert, wenn diese Konzentrationsstufe in der Olfaktometerkalibrierung existierte. Falls das nicht der Fall war, wurde die nächsthöhere Konzentration, die in der Olfaktometerkalibrierung vorhanden war, verwendet. Es wurde also mit einer Konzentration an der oder leicht über der individuellen Geruchsschwelle stimuliert. Auf jeden Nikotinblock folgte ein auditorischer Block: die Probanden hörten zu Beginn des Blocks einen auditorischen Stimulus (Ton) und waren instruiert, einen Ball zu drücken, wenn sie diesen Stimulus hörten (Blocklänge 19,2 Sekunden). Auf jeden auditorischen Block folgte eine Ruhebedingung (Blocklänge 80 Sekunden). Mit dieser Prozedur gelang es, trotz sehr langer Ruhe- und Stimulationsblöcke die Vigilanz der Probanden stabil zu halten. Das Paradigma startete und endete mit einer Ruhebedingung. Das ‚events-in-blocks‘ Design ermöglichte dem olfaktorischen System eine Erholung von der Adaptation, während gleichzeitig die Anzahl der Stimuli groß genug war, um ein akzeptables Signal-Rausch-Verhältnis des fMRT-Signals zu erhalten. Das lange Interstimulusintervall wurde gewählt, um eine zeitliche Summierung der Nikotinwirkung an der nasalen Mukosa zu verhindern und dadurch trigeminale Effekte zu minimieren (Cometto-Muniz *et al.* 2004). Insgesamt wurden während jeder fMRT-Serie 24 Nikotinstimuli und sechs auditorische Stimuli appliziert (Abb. 12).

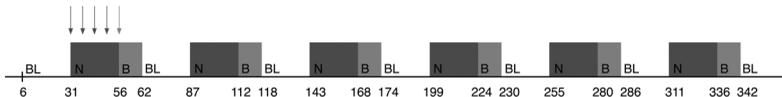


Abb. 12 Schematische Darstellung des Stimulationsparadigmas für Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (N = Nikotinbedingung, B = auditorische Bedingung, BL = Ruhebedingung). Während der Nikotinbedingung wurden vier Nikotinstimuli (dunkelgraue Pfeile) mit einem Interstimulusintervall von 20 s appliziert. Während der auditorischen Bedingung hörten die Probanden einen Ton (hellgrauer Pfeil) und waren instruiert, auf einen Ball zu drücken, wenn sie den Ton hörten.

4.6.2 Stimulationsparadigma für Nikotin in hohen Konzentrationen

Jede fMRT-Session umfasste eine Serie. Diese Serie bestand aus 245 Bildvolumen, es wurde ein Blockdesign mit zwei Bedingungen (Nikotinbedingung, auditorische Bedingung) verwendet. Jede fMRT-Serie bestand aus acht Nikotinblöcken à 32 Sekunden, in welchen jeweils acht Stimuli verabreicht wurden. Um eine optimale trigeminale Reizung durch das Nikotin zu erzielen, wurde die Dauer der einzelnen

Stimuli in Vorexperimenten angepasst (unveröffentlichte Daten). Jeweils der erste Stimulus eines Blocks dauerte 1,5 Sekunden und die darauffolgenden Stimuli dauerten 250 ms. Auf jeden Stimulus folgte ein Interstimulusintervall von 4 Sekunden. Für die chemosensorische Stimulation wurden neun Nikotinkonzentrationen (3 – 50 % V/V Nikotin entsprechend einer Nikotinkonzentration von 20,0 – 282,8 µg/L) am Olfaktometer kalibriert. Die Konzentration der Nikotinstimuli, die appliziert wurden, entsprach dem individuellen trigeminalen Schwellenwert, wenn diese Konzentrationsstufe in der Olfaktometerkalibrierung existierte. Falls das nicht der Fall war, wurde die nächsthöhere Konzentration, welche in der Olfaktometerkalibrierung vorhanden war, verwendet. Es wurde also mit einer Konzentration an der oder leicht über der individuellen Schmerzschwelle stimuliert. Das Stimulationsparadigma startete mit einer Ruhebedingung (32 Sekunden), auf jeden Nikotinblock folgte ein auditorischer Block (32 Sekunden) und darauf folgte eine Ruhebedingung (32 Sekunden). Durch dieses Stimulationsparadigma wurde gewährleistet, dass das trigeminale System zwischen den Nikotinblocks Zeit zur Erholung hatte. Der auditorische Block beinhaltet einen Ton. Die Probanden wurden vor der fMRT-Serie angewiesen, nach Erklängen des Tons einen Ball zu drücken und dabei die empfundene Intensität der Nikotinreize zu kodieren (einmal drücken = Brennen, zweimal drücken = leichter Schmerz, dreimal drücken = starker Schmerz). Während einer Serie wurden insgesamt 64 Nikotinstimuli und acht auditorische Stimuli verabreicht (Abb. 13).

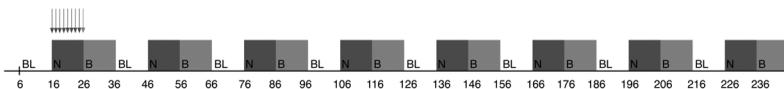


Abb. 13 Schematische Darstellung des Stimulationsparadigmas für Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (N = Nikotinbedingung, B = auditorische Bedingung, BL = Ruhebedingung). Während der Nikotinbedingung wurden acht Nikotinreize (dunkelgraue Pfeile) mit einem Interstimulusintervall von vier Sekunden appliziert. Während der auditorischen Bedingung hörten die Probanden einen Ton (hellgrauer Pfeil) und waren instruiert, nach Erklängen des Tones einen Ball zu drücken und dabei die Intensität der Nikotinreize im vorherigen Block zu kodieren.

4.7 Bewertung der Nikotinstimuli

4.7.1 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli

4.7.1.1 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli nach funktioneller Bildgebung mit niedrigen Nikotinkonzentrationen

Die individuelle psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli in niedrigen Konzentrationen wurde im Anschluss an jede fMRT-Serie erhoben. Die Probanden sollten sowohl die Intensität der olfaktorischen Empfindung (0 = kein Geruch, 4 = sehr

starker Geruch), als auch die Frequenz eines eventuellen Brennens oder Stechens in der Nase nach der Stimulusapplikation (0 = nie, 3 = immer) bewerten. Außerdem sollten die Probanden die empfundene emotionale Valenz (1 = negativ, 9 = positiv) und emotionale Erregung (1 = ruhig, 9 = aufgeregt) während des fMRT-Experiments auf einer speziellen 9-Punkte-Skala (SAM-Skala, ‚Self-Assessment Manikin‘ Skala (Bradley & Lang 1994)) bewerten. Zusätzlich sollten die Probanden angeben, wie angenehm sie die Nikotinreize empfanden (‚Pleasantness‘: -1 = unangenehm, 0 = neutral, 1 = angenehm). Zur statistischen Auswertung wurden alle Parameter der subjektiven psychometrischen Bewertung über das Probandenkollektiv gemittelt.

4.7.1.2 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli nach funktioneller Bildgebung mit hohen Nikotinkonzentrationen

Die individuelle psychometrischen Bewertung der Nikotinstimuli in hohen Konzentrationen wurde nach jeder fMRT-Serie erhoben. Die Probanden sollten die empfundene Intensität der trigeminalen Empfindung (0 = kein Schmerz, 4 = sehr starker Schmerz) bewerten. Außerdem sollten die Probanden die empfundene emotionale Valenz (1 = negativ, 9 = positiv) und emotionale Erregung (1 = ruhig, 9 = aufgeregt) während des fMRT-Experiments auf einer speziellen 9-Punkte-Skala (SAM-Skala, ‚Self-Assessment Manikin‘ Skala (Bradley & Lang 1994)) bewerten. Zusätzlich sollten die Probanden angeben, wie angenehm sie die Nikotinreize empfanden (‚Pleasantness‘: -1 = unangenehm, 0 = neutral, 1 = angenehm). Zur statistischen Auswertung wurden alle Parameter der subjektiven psychometrischen Bewertung über das Probandenkollektiv gemittelt.

Die Parameter der Bewertung der Nikotinreize niedriger und hoher Konzentration wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben (SPSS 14.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) miteinander verglichen. Dabei wurden p-Werte $\leq 0,05$ als signifikant betrachtet.

4.7.2 Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli

Nach Abschluss der fMRT-Experimente wurden zehn der teilnehmenden Probanden (5 Männer, 5 Frauen) im fMRT-Experiment mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Nikotinkonzentrationen im Alter von 24 bis 42 Jahren (MW 32,3; SD 6,7 Jahre) und 14 der teilnehmenden Probanden (9 Männer, 5 Frauen) im fMRT-Experiment mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Nikotinkonzentrationen im Alter von 24 bis 42 Jahren (MW 30,6; SD 6,2 Jahre) nochmals eingeladen. Für die Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli wurde eine eigens entwickelte Software (LabView 7.0, National Instruments Germany GmbH, München, Deutschland) genutzt, welche eine automatisierte Aufzeichnung der Intensität während kombinierter Stimulation mit dem Olfaktometer außerhalb des Kernspintomographen erlaubte. Die chemosensorische Stimulation war identisch mit der Stimulation während des

jeweiligen fMRT-Experimenten. Es erfolgten zwei identische Versuchsdurchläufe. Während des ersten Durchlaufs sollten die Probanden mittels Drücken eines Feedback-Balls die Intensität des wahrgenommenen Geruchs, während des zweiten Durchlaufs die Intensität des wahrgenommenen Schmerzes in der Nase auf einer visuellen Analogskala (0 = schwacher Reiz, 100 = starker Reiz) (Aitken 1969) bewerten. Die Reihenfolge der Bewertung (Geruch/Schmerz) wurde innerhalb des Probandenkollektivs jeweils pseudorandomisiert vorgenommen.

Von der für diesen Test benutzten Software wurde alle 100 ms ein Wert für die Intensität ausgegeben, die mittels Matlab (Matlab 6.5, Release 13, Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) zeitlich geglättet (Glättungskern 20), über alle Probanden gemittelt und graphisch dargestellt wurden. Weiterhin wurden die Daten der Intensitätsbewertung hinsichtlich der Maxima der Intensitätsbewertung und verschiedener Zeitparameter mittels Matlab-Routine analysiert. Da das ‚events-in-blocks‘ Stimulationsdesign, welches für das Experiment mit niedrigen Nikotinkonzentrationen verwendet wurde, eine Auswertung der Zeitparameter des Probandenfeedbacks für dieses Experiment nicht ermöglichte, werden die Zeitparameter des Probandenfeedbacks nur für das Experiment mit den hohen Nikotinkonzentrationen berichtet.

4.8 Auswertung der funktionellen Bilddaten

Die als Bildvolumen vorhandenen Datensätze mußten einige Vorverarbeitungsschritte durchlaufen, um danach statistisch aufbereitet werden zu können. Die Bilddaten wurden mit der Software SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, Großbritannien) (Friston *et al.* 1994), welches in Matlab (Matlab 6.5, Release 13, Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) implementiert war, analysiert. SPM2 stellt Routinen für die Vorverarbeitung und die statistische Auswertung zur Verfügung, die aber nicht standardisiert sind, sondern durch das Setzen gewisser Parameter beeinflusst werden können. Zur Vereinfachung der Auswertung wurden alle Auswertungsschritte mit Matlab-Routinen, in denen die notwendigen Parameter festgehalten wurden, durchgeführt.

4.8.1 Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten

Die ersten fünf Volumen jeder fMRT-Serie wurden verworfen, um Spinsättigungseffekte von der statistischen Auswertung auszuschließen.

4.8.1.1 Bewegungskorrektur

Kopfbewegungen der Probanden sind zwar durch hohe Motivation der Probanden und durch eine gute Fixierung des Kopfes der Probanden minimierbar, jedoch kann man sie

nicht vollständig vermeiden. Für die statistische Auswertung der Bilddaten muss man jedoch sicherstellen, dass der Bereich des Gehirns, welcher einem Voxel zugeordnet wird, sich im Zeitverlauf möglichst wenig verändert. Deshalb wurde als erster Schritt der Vorverarbeitung eine Bewegungskorrektur („Realignment“) der Daten (Friston *et al.* 1995) durchgeführt. Während dieser Korrektur wurde jedes Bildvolumen auf das erste Volumen der jeweiligen Zeitserie mittels Translation und Rotation automatisch anhand von anatomischen Referenzpunkten orientiert. Während der Bewegungskorrektur, die im Allgemeinen auch als Koregistrierung bezeichnet wird, wurden sechs Parameter (drei für die Translation in die drei Raumrichtungen und drei für die Rotation um die drei Raumachsen) errechnet, welche es ermöglichten, die Unterschiede zwischen den Bildvolumen zu minimieren.

4.8.1.2 Korrektur der Magnetfeldinhomogenitäten

Durch Kopfbewegungen des Probanden wird das externe Magnetfeld gestört. Die Deformation des Magnetfelds ändert sich demzufolge mit der Kopfbewegung des Probanden. Aufgrund der gegebenen Zeitserie und der gegebenen Bewegungsparameter des Probanden kann an dieser Stelle der Vorverarbeitung die Veränderung des Magnetfelds, die durch Kopfbewegungen der Probanden verursacht wird, vorhergesagt und korrigiert werden. Die Verzerrung des Magnetfelds wird in Vektoren angegeben und korrigiert. Die Korrektur der Feldinhomogenitäten wird auch als „Unwarping“ bezeichnet (Andersson *et al.* 2001; Friston *et al.* 1996).

4.8.1.3 Räumliche Normalisierung

Während der funktionellen Bildgebung ist man nicht nur an Hirnaktivierungen einzelner Probanden interessiert, sondern möchte möglichst eine Aussage über Hirnaktivierungen eines Probandenkollektivs treffen. Da große hirnanatomische Variabilitäten zwischen verschiedenen Individuen auftreten können, benötigt man eine räumliche Normalisierung („Normalizing“) der Bildvolumen auf einen standardisierten stereotaktischen Raum (Friston *et al.* 1995). Dieser Standardraum wurde durch eine Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI, Montreal, Kanada), welche mit Hilfe von MRT-Aufnahmen von 152 Probanden erstellt wurde, definiert. Die MNI-Vorlage, die SPM2 standardmäßig bereitstellt, ist dem Raum, welcher im Atlas von Talairach & Tournoux (1988) beschrieben wurde, sehr ähnlich. Alle in der vorliegenden Arbeit verwendeten Koordinaten beziehen sich auf das Standardhirn des MNI-Koordinatenraums. Die Normalisierung versucht, die anatomischen Unterschiede zwischen dem Gehirn eines Probanden und diesem Standardhirn zu minimieren. Da durch die Bewegungskorrektur sichergestellt wurde, dass alle Bildvolumen eines Probanden in Form und Lage übereinstimmen, musste dieser Verarbeitungsschritt nicht für jedes, sondern nur für ein einzelnes, repräsentatives Bildvolumen durchgeführt

werden. Üblicherweise verwendet man dazu ein Mittelwertbild aus allen (bewegungskorrigierten) Bildern des Probanden. Um die Bilddaten eines Probanden auf das Standardhirn zu normalisieren, wurde ein der Bewegungskorrektur ähnliches Verfahren genutzt, allerdings wurden hier zusätzlich zu Rotationen und Translationen auch Skalierungen, Scherungen und lokale Verformungen des Bildinhaltes durchgeführt. Die aus der Normalisierung resultierende Voxelgröße war $2*2*2$ mm.

4.8.1.4 Räumliche Glättung

Eine Glättung („Smoothing“) der Bildinhalte ist ein in der Bildverarbeitung übliches Verfahren, um das Signal-Rausch-Verhältnis des fMRT-Signals zu verbessern. Während der Glättung werden benachbarte Voxel räumlich zusammengefaßt. Dadurch wird hochfrequentes Rauschen unterdrückt, jedoch verliert man gleichzeitig Signalstärke. Diese willkürlich herbeigeführte Unschärfe des Bildes gleicht außerdem verbliebene individuelle hirnanatomische Variabilitäten der Versuchspersonen aus, wodurch Aktivierungen, die örtlich zwischen den Versuchspersonen geringfügig variieren, dennoch detektiert werden können. Die räumliche Glättung wurde durch Faltung der Bildinhalte mit einem isotropen Gauß’schen Kernel mit einer Halbwertsbreite von 8 mm realisiert.

4.8.2 Statistische Auswertung der funktionellen Bilddaten

Die statistische Auswertung der Bilddaten erfolgte für jedes Voxel separat. Für die Einzelanalysen der Bilddaten wurden statistische Aktivierungskarten (Statistical Parametric Maps, SPMs) unter Verwendung eines allgemeinen linearen Modells (General Linear Model, GLM) berechnet (Friston *et al.* 1994). Im GLM wurden die gemessenen Daten (Aktivität in einem Voxel) durch eine gewichtete Summe von vorhersagbaren Variablen (Regressoren) erklärt. Das Ziel des GLMs ist es, Regressionsgewichte (Parameter) zu bestimmen, die den Fehler zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Werten minimieren. Die Regressoren wurden in einer Designmatrix zusammengefasst, welche zusätzlich die zeitliche Abfolge von Stimulations- und Ruhebedingungen während des Experiments kodierte. Mit Hilfe des GLMs wurden die Parameter der experimentellen Bedingungen unter Einbeziehung einer hämodynamischen Modellierung der Stimulationsperioden des Experiments (hrf-Kurve (Friston *et al.* 1994)) geschätzt. Als Ergebnis erhielt man zunächst die geschätzten Parameter für die einzelnen Spalten der Designmatrix. Diese Spalten wurden mit verschiedenen Kontrasten unterschiedlich gewichtet. Die gewichteten experimentellen Bedingungen wurden nun mittels t-Statistik gegeneinander getestet. Das Ergebnis wurde in Form einer Karte von t-Werten für jedes Voxel ausgegeben, die nach Anwendung einer Signifikanzschwelle für Schlussfolgerungen herangezogen werden kann. Die direkte Anwendung einer Signifikanzschwelle ist generell allerdings nur

zulässig, wenn eine genaue anatomische Hypothese über den Ort der erwarteten Aktivierung vorliegt. Liegt keine anatomische Hypothese vor, so muss eine Signifikanzschwelle genutzt werden, welche für multiple statistische Tests korrigiert wurde (FWE-/FDR-Korrektur). Dies ist notwendig, da nicht nur ein statistischer Test durchgeführt wurde, sondern das Ergebnis aus vielen, voneinander unabhängigen Tests (für jedes Voxel ein Test) erzeugt wurde. Korrigierte Schwellenwerte besitzen die höchste statistische Güte für den Ausschluss falsch positiv aktivierter Voxel.

4.8.2.1 Statistische Auswertung des fMRT-Experiments mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen

Für die Auswertung des fMRT-Experiments mit Nikotinstimuli in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen wurde eine Designmatrix mit ‚event-related‘ Design, in welchem Nikotinstimuli und auditorische Stimuli als einzelne ‚Events‘ spezifiziert wurden, erstellt. Über lineare Kontraste wurden Aktivierungs- und Deaktivierungskarten für den Haupteffekt von Nikotin erzeugt. Die Anwendung dieser Kontraste stellte sicher, dass nur Hirnaktivierungen, die durch intranasal appliziertes Nikotin ausgelöst wurden, berücksichtigt wurden, während Aktivierungen in der auditorischen oder Ruhebedingung nicht beachtet wurden.

Für die Gruppenauswertung wurden die wiederholten Messungen der einzelnen Probanden zunächst auf ein repräsentatives Bild („Condition-Image“) pro Proband und Bedingung reduziert. Diese Bilder der verschiedenen Probanden wurden dann in einem zweiten Schritt mit SPM2 ausgewertet, um die Aktivierungskarten für das Probandenkollektiv zu erhalten. Dieser zweistufige Ansatz ermöglicht es, nicht nur Aussagen über die untersuchte Personengruppe, sondern auch über die Gesamtpopulation aus der die Probanden rekrutiert wurden, zu treffen („Random Effects“ Modell (Woods 1996)). Dies war insbesondere notwendig, da Daten aus zwei verschiedenen Probandenkollektiven miteinander verglichen werden sollten.

Für die Gruppenanalyse der fMRT-Experimente mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Nikotinkonzentrationen ($n = 19$) wurde eine alternative Korrektur für falsch positive Ergebnisse bei Mehrfachvergleichen (FDR, false discovery rate) (Genovese *et al.* 2002) benutzt. Dieses Verfahren zur Korrektur von falsch positiv aktivierten Voxel basiert auf der Annahme, dass die falsch positiv aktivierten Voxel eine Teilmenge der aktivierten Voxel sind. Die Korrektur erfolgte deshalb nur über die aktivierten Voxel. Die Ergebnisse der ‚Random Effects‘ Analyse mit p -Werten $< 0,05$ (FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) wurden als signifikant betrachtet.

Für die Gruppenanalyse der fMRT-Experimente mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Nikotinkonzentrationen ($n = 30$) wurden p -Werte $< 0,05$ (FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) als signifikant betrachtet.

Zusätzlich wurde für die Gruppenanalyse der fMRT-Experimente mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Nikotinkonzentrationen ($n = 19$) die BOLD-Signalintensität im Aktivierungsmaximum einer sekundären olfaktorischen Region (Cortex piriformis rechts (VOI 22, 4, -16)) und einer sekundären somatosensorischen Region (Gyrus subcentralis rechts (VOI 58, -12, 10)) (siehe Tab. A1) mittels einer Matlab-Routine (Matlab 6.5, Release 13, Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) ausgegeben. Für beide ‚Voxels of Interest‘ (VOIs) wurden die absoluten Signalintensitäten über alle 1./2. ‚Events‘ pro Block (Anfang des Blocks) und über alle 3./4. ‚Events‘ pro Block (Ende des Blocks) gemittelt und miteinander verglichen. Der Zeitverlauf des BOLD-Signals wurde für 14 Sekunden nach der 500 ms langen intranasalen Nikotinstimulation ausgegeben. Es werden Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte berichtet.

4.8.2.2 Statistische Auswertung des fMRT-Experiments mit Nikotin in hohen Konzentrationen

Für die Auswertung des fMRT-Experiments mit Nikotinstimuli in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen wurden die Nikotinstimuli in einem Blockdesign spezifiziert.

Für die Gruppenauswertung wurden die wiederholten Messungen der einzelnen Probanden zunächst auf ein repräsentatives Bild („Condition-Image“) pro Proband und Bedingung reduziert. Diese Bilder der verschiedenen Probanden wurden dann in einem zweiten Schritt mit SPM2 ausgewertet, um die Aktivierungskarten für das Probandenkollektiv zu erhalten („Random Effects“ Modell (Woods 1996)).

Für die Gruppenanalyse der fMRT-Experimente mit hohen Nikotinkonzentrationen ($n = 30$, Kontrast Nikotin) wurden p -Werte $< 0,05$ (FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) als signifikant betrachtet.

Für die zusätzliche Analyse dieser Daten wurde ein parametrisches Design genutzt. Die Idee eines parametrischen Designs besteht darin, dass lokale Aktivität systematisch mit dem Grad des wahrgenommenen Schmerzes variieren kann. Dieses Design wurde genutzt, um Hirnareale, welche während der Wahrnehmung von Nikotinreizen in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen intensitätskodiert aktiviert wurden, zu detektieren. In die Analyse floß die Intensität des Schmerzes, die die Probanden während des fMRT-Experiments bewerteten, als Parameter ein ($n = 29$). Ein Proband wurde wegen unvollständiger Feedbackdaten aus der Auswertung mittels parametrischen Designs ausgeschlossen. Für diese Analyse wurde eine alternative Korrektur für falsch positive Ergebnisse bei Mehrfachvergleichen (false discovery rate, FDR) (Genovese *et al.* 2002) benutzt. Ergebnisse dieser ‚Random Effects‘ Analyse mit p -Werten $< 0,05$ (FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) wurden als signifikant betrachtet.

4.8.2.3 Anatomische Zuordnung

Für die anatomische Zuordnung der aktivierten cerebralen Cluster der Gruppenstudien wurden die MNI-Koordinaten und die Parzellierungsmethode der AAL-Software (Anatomical Automated Labeling, <http://www.cyceron.fr/freeware/>), welche Tzourio-Mazoyer *et al.* (2002) beschrieben haben, benutzt. Da die Benennung einzelner olfaktorischer Areale in der AAL-Software nicht vorhanden ist, wurden diese Aktivierungen durch zwei erfahrene Neuroradiologen (PD Dr. Martin Wiesmann, Dr. Jennifer Linn) anatomisch zugeordnet. Anschließend wurden die anatomischen Bezeichnungen der aktivierten Areale mit einem anatomischen Atlas (Mai *et al.* 2004) verifiziert. Für die Identifikation der cerebellären Aktivierungscluster wurden die Definitionen nach Schmahmann *et al.* (2000) genutzt.

4.8.2.4 ‚Voxel of Interest‘ Analyse

Es wurden VOIs aller lokalen Aktivierungsmaxima des Experiments mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Nikotinkonzentrationen ($n = 30$, $p < 0,05$ FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) mittels der Marseille ROI Toolbox (marsbar-0.38.2-devel, <http://marsbar.sourceforge.net/>) (Brett *et al.* 2002) extrahiert. Die Signalintensitäten dieser Voxel wurden mittels einer Matlab-Routine (Matlab 6.5, Release 13, Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) ausgegeben und zwischen dem Experiment mit niedrigen Nikotinkonzentrationen (Gruppenanalyse, $n = 30$, Kontrast Nikotin, $p < 0,05$ FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) und dem Experiment mit hohen Nikotinkonzentrationen (Gruppenanalyse, $n = 30$, Kontrast Nikotin, $p < 0,05$ FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) mittels t-Test für unabhängige Stichproben (SPSS 14.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) verglichen. Dabei wurden p -Werte $\leq 0,05$ als signifikant betrachtet.

5 Ergebnisse

5.1 Schwellentests

5.1.1 Geruchsschwellen von Nikotin

Die individuellen Geruchsschwellen der Probanden für S(-)-Nikotin lagen zwischen 0,1 und 15,9 % V/V (n = 19: MW 4,3 % V/V; SD 5,1 % V/V; n = 30: MW 3,7 % V/V; SD 4,6 % V/V). Dies entspricht einer Nikotinkonzentration von 3,8 µg/L bis 92,1 µg/L (n = 19: MW 27,3 µg/L; SD 31,9 µg/L; n = 30: MW 23,9 µg/L; SD 28,9 µg/L) in einem Stimulus von 500 ms Dauer. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Geruchsschwellen männlicher und weiblicher Probanden festgestellt werden (n = 19: männliche Probanden: MW 3,2 % V/V; SD 5,1 % V/V; weibliche Probanden: MW 5,5 % V/V; SD 5,1 % V/V; $t(1,17) = 1,0$; $p = \text{n.s.}$; n = 30: männliche Probanden: MW 3,4 % V/V; SD 4,7 % V/V; weibliche Probanden: MW 4,0 % V/V; SD 4,6 % V/V; $t(1,28) = 0,4$; $p = \text{n.s.}$).

5.1.2 Schmerzschwellen von Nikotin

Die individuellen Schmerzschwellen der 30 Probanden für S(-)-Nikotin lagen zwischen 3,0 und 28,8 % V/V (MW 11,2 % V/V; SD 7,2 % V/V). Dies entspricht einer Nikotinkonzentration von 20,0 µg/L bis 164,3 µg/L (MW 65,8 µg/L, SD 43,5 µg/L) in einem Stimulus von 500 ms Dauer. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Geruchsschwellen zwischen männlichen und weiblichen Probanden festgestellt werden (männliche Probanden: MW 11,4 % V/V, SD 6,9 % V/V; weibliche Probanden: MW 10,9 % V/V, SD 7,7 % V/V; $t(1,28) = 0,2$; $p = \text{n.s.}$).

5.1.3 Vergleich der Geruchs- und Schmerzschwellen von Nikotin

Der Mittelwert der individuellen Geruchsschwellen von Nikotin der 30 Probanden aus Experiment 1 (MW 3,7 % V/V; SD 4,6 % V/V) war signifikant niedriger im Vergleich zum Mittelwert der individuellen Schmerzschwellen von Nikotin der 30 Probanden aus Experiment 2 (MW 11,2 % V/V; SD 7,2 % V/V) ($t(1,58) = 4,8$; $p < 0,001$) (Tab. 1, Abb. 14). Die Mittelwerte beider Schwellen unterschieden sich um den Faktor 3,03.

Tab. 1 Vergleich der Geruchs- und Schmerzschwelle von intranasal appliziertem Nikotindampf und der korrespondierenden Nikotinkonzentrationen

	Schwelle (% V/V)		Nikotinkonzentration ($\mu\text{g/L}$)	
	MW	SD	MW	SD
Geruchsschwelle (n = 19)	4,3	5,1	27,3	31,9
Geruchsschwelle (n = 30)	3,7	4,6	23,9	28,9
Schmerzschwelle (n = 30)	11,2	7,2	65,8	43,5

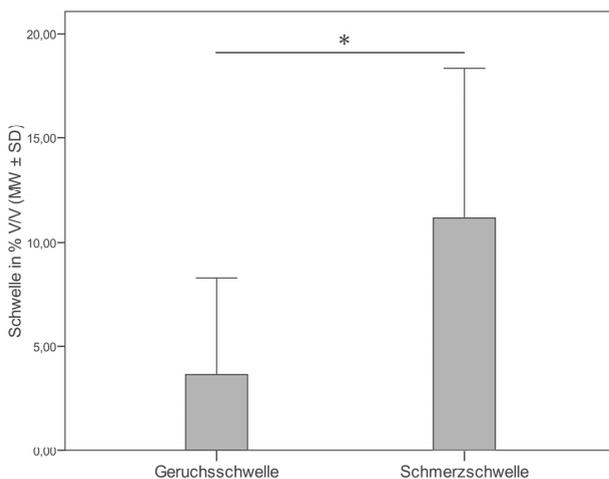


Abb. 14 Vergleich der Geruchs- (n = 30) und Schmerzschwelle (n = 30) von intranasal appliziertem Nikotindampf. Die Fehlerbalken kennzeichnen die Standardabweichung des Mittelwerts (*signifikant verschieden mit $p < 0,001$).

5.2 Bewertung der Nikotinstimuli

5.2.1 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli in niedrigen Konzentrationen nach dem fMRT-Experiment

Die Nikotinstimuli in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen wurden von den Probanden als mittelstarke Geruchsreize (n = 19: MW 2,8; SD 0,8; n = 30: MW 2,7; SD 0,8) empfunden. Elf Probanden empfanden während des fMRT-Experiments kein Brennen oder Stechen in der Nase, sieben Probanden berichteten, dass sie selten ein Brennen oder Stechen in der Nase fühlten und nur ein Proband verspürte häufig ein Brennen oder Stechen in der Nase. Zusammenfassend kann gesagt werden,

dass die Probanden während der Stimulation kein bzw. ein sehr leichtes Brennen in der Nase empfanden (n = 19: MW 0,4; SD 0,6; n = 30: MW 0,3; SD 0,5). Im Allgemeinen fühlten sich die Probanden während des Experiments positiv (emotionale Valenz: n = 19: MW 7,1; SD 2,2; n = 30: MW 7,0; SD 2,1), waren ruhig (emotionale Erregung: n = 19: MW 2,6; SD 2,2; n = 30: MW 2,6; SD 1,9) und bewerteten die Nikotinstimuli als neutral (,Pleasantness': n = 19: MW -0,1; SD 1,0; n = 30: MW -0,1; SD 1,0).

5.2.2 Psychometrische Bewertung der Nikotinstimuli in hohen Konzentrationen während und nach dem fMRT-Experiment

Während des fMRT-Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen wurden die Nikotinblöcke von den Probanden mit einem Feedbackball hinsichtlich ihrer Intensität bewertet. Die Auswertung dieser Daten ergab, dass die Probanden während der Stimulation ein Brennen oder einen leichten Schmerz in der Nase spürten (MW 1,6; SD 0,7). Betrachtet man die Bewertung der einzelnen Stimulationsblöcke, so kann man erkennen, dass die wahrgenommene Schmerzintensität geringen Schwankungen unterworfen war. Während der ersten beiden Blöcke war der Schmerz am intensivsten, während er dann kontinuierlich abnahm (Tab. 2, Abb. 15).

Die Nikotinstimuli in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen wurden nach dem Experiment von den 30 Probanden als intensive Schmerzstimuli (MW 3,1; SD 0,7) bewertet. Im Allgemeinen fühlten sich die Probanden während des Experiments positiv (emotionale Valenz: MW 6,0; SD 1,7) und waren ruhig (emotionale Erregung: MW 2,9; SD 1,5). Die Nikotinstimuli wurden von den Probanden als unangenehm bewertet (,Pleasantness': MW -0,9; SD 0,4).

Tab. 2 Bewertung der Intensität der Nikotinstimuli während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30). Ausgewertet wurden Daten, welche mit einem Feedbackball (einmal drücken = Brennen, zweimal drücken = leichter Schmerz, dreimal drücken = starker Schmerz) jeweils nach einem Nikotinblock während des Experiments erhoben wurden.

<i>Intensitätsbewertung</i>	<i>1. Block</i>	<i>2. Block</i>	<i>3. Block</i>	<i>4. Block</i>	<i>5. Block</i>	<i>6. Block</i>	<i>7. Block</i>	<i>8. Block</i>
Mittelwert	1,75	1,85	1,55	1,53	1,45	1,45	1,42	1,42
Standardabweichung	0,71	0,76	0,75	0,72	0,67	0,67	0,62	0,62

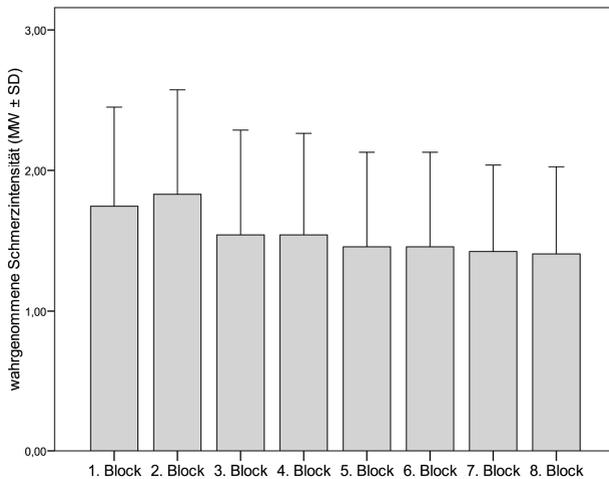


Abb. 15 Bewertung der Schmerzintensität der Nikotinstimuli während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30). Ausgewertet wurden Daten, welche mit einem Feedbackball (einmal drücken = Brennen, zweimal drücken = leichter Schmerz, dreimal drücken = starker Schmerz) jeweils nach einem Nikotinblock während des Experiments erhoben wurden. Die Fehlerbalken kennzeichnen die Standardabweichung des Mittelwerts.

5.2.3 Vergleich der psychometrischen Bewertungen der Nikotinstimuli in niedrigen versus hohen Konzentrationen

Vergleicht man die Bewertung der Nikotinstimuli in beiden Experimenten, so wird deutlich, dass die Nikotinstimuli in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen von den Probanden als mittelstarke Geruchsreize (MW 2,7; SD 0,8) und als sehr leichtes Brennen in der Nase (MW 0,3; SD 0,5) empfunden wurden, während die Nikotinstimuli in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen als Brennen oder leichter Schmerz in der Nase (MW 1,6; SD 0,7) empfunden wurden.

Die Probanden im Experiment mit niedrigen Nikotinkonzentrationen fühlten sich signifikant positiver (MW 7,0; SD 2,1) im Vergleich zu den Probanden im Experiment mit hohen Nikotinkonzentrationen (MW 6,0; SD 1,7) ($t(1,58) = 2,0$; $p < 0,05$). In beiden Experimenten waren die Probanden ruhig (niedrige Konzentrationen: MW 2,6; SD 1,9; hohe Konzentrationen: MW 2,9; SD 1,5; $t(1,58) = 0,7$; $p = \text{n.s.}$). Die Probanden im Experiment mit niedrigen Nikotinkonzentrationen bewerteten die Nikotinstimuli signifikant angenehmer (MW -0,1; SD 1,0) als die Probanden im Experiment mit hohen Nikotinkonzentrationen (MW -0,9; SD 0,4) ($t(1,58) = 4,0$; $p < 0,001$) (Tab. 3).

Tab. 3 Bewertung der emotionalen Valenz, der emotionalen Erregung und der ‚Pleasantness‘ der Nikotinstimuli während des Experiments mit niedrigen Nikotinkonzentrationen (n = 30) und während des Experiments mit hohen Nikotinkonzentrationen (n = 30) (signifikant verschieden mit *p < 0,05; **p < 0,001)

	<i>Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30)</i>		<i>Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30)</i>	
	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
emotionale Valenz	7,0	2,1	6,0	1,7 *
emotionale Erregung	2,6	1,9	2,9	1,5
‚Pleasantness‘	-0,1	1,0	-0,9	0,4 **

5.2.4 Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli in niedrigen Konzentrationen

Die Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen, welche nach dem fMRT-Experiment außerhalb des Kernspintomographen stattfand, zeigt, dass die Stimuli während des Experiments als leichter Geruch (Maximum der Bewertung der olfaktorischen Intensität: 35 %), jedoch nicht als Schmerz (Maximum der Bewertung der trigeminalen Intensität: 19 %) wahrgenommen wurden (Abb. 16, Tab. 4). Betrachtet man die Kurve für die Bewertung der olfaktorischen Intensität, so kann man das verwendete Stimulationsparadigma (Abb. 12) wieder erkennen. Die Nikotinblöcke wurden während des Experiments ungefähr gleich stark hinsichtlich ihrer olfaktorischen Intensität wahrgenommen, nur der letzte Nikotinblock wurde etwas weniger stark bemerkt.

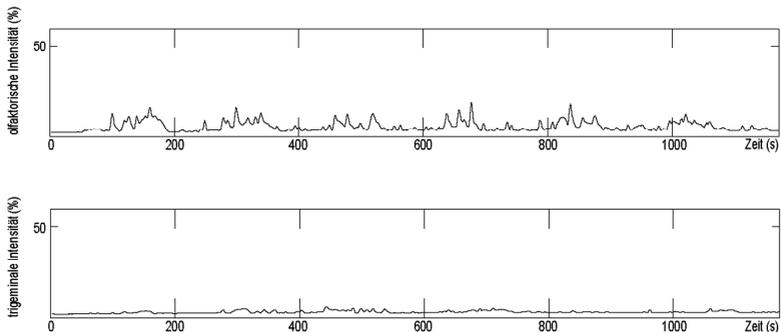


Abb. 16 Olfaktorische und trigeminale Intensitätsbewertung während des Experiments mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Nikotinkonzentrationen (n = 10). Die Reihenfolge der Bewertung der olfaktorischen und der trigeminalen Komponente des Nikotins wurde pseudorandomisiert vorgenommen.

5.2.5 Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli in hohen Konzentrationen

Die Ergebnisse der Intensitätsbewertung der Nikotinstimuli in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen, welche nach dem fMRT-Experiment außerhalb des Kernspintomographen stattfand, machen deutlich, dass die Nikotinstimuli während des Experiments sowohl als starke olfaktorische (Maximum der Bewertung der olfaktorischen Intensität: 51 %), als auch als starke trigeminale Reize (Maximum der Bewertung der trigeminalen Intensität: 56 %) empfunden wurden (Abb. 17, Tab. 4). Erkennbar ist, dass die trigeminale Komponente im Vergleich zur olfaktorischen Komponente hinsichtlich ihrer Intensität als stärker bewertet wurde. Die Bewertung der olfaktorischen Intensität wurde früher begonnen (1,0 s nach Blockbeginn) als die Bewertung der trigeminalen Intensität (1,4 s nach Blockbeginn). Das Maximum der olfaktorischen Intensität (13,9 s nach Blockbeginn) wurde im Vergleich zum Maximum der trigeminalen Intensität etwas früher erreicht (17,2 s nach Blockbeginn). Die Bewertung der trigeminalen Intensität dauerte etwas länger (83,1 s nach Blockbeginn) als die Bewertung der olfaktorischen Intensität (82,8 s nach Blockbeginn) (Tab. 5). Sowohl in der Kurve für die olfaktorische Intensität, als auch in der Kurve für die trigeminale Intensität ist das verwendete Stimulationsparadigma (Abb. 13) erkennbar. Die olfaktorische und die trigeminale Intensität wurden zu Beginn des Experiments als hoch bewertet, beide nahmen jedoch im Laufe des Experiments ab (Abb. 17). Der Kurvenverlauf ist mit der Intensitätsbewertung, welche während der fMRT-Experimente stattfand (Abb. 15), vergleichbar.

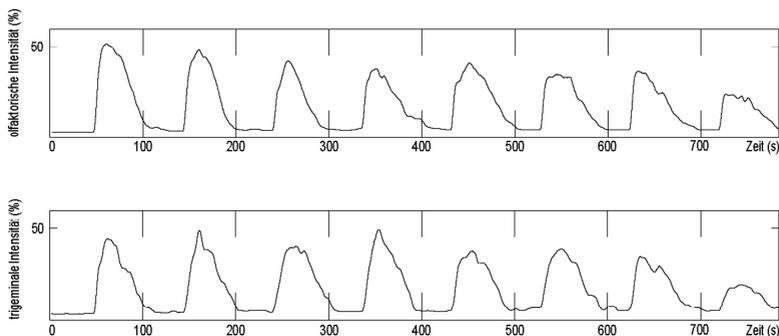


Abb. 17 Olfaktorische und trigeminale Intensitätsbewertung während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Nikotinkonzentrationen (n = 14). Die Reihenfolge der Bewertung der olfaktorischen und der trigeminalen Komponente des Nikotins wurde pseudorandomisiert vorgenommen.

5.2.6 Vergleich der Intensitätsbewertungen der Nikotinstimuli in niedrigen versus hohen Konzentrationen

Vergleicht man die Kurven beider Experimente miteinander, so wird deutlich, dass die Reize in beiden Experimenten unterschiedlich wahrgenommen wurden. Im Experiment mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen wurde fast ausschließlich die olfaktorische Komponente wahrgenommen, während im Experiment mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen die olfaktorische und die trigeminale Komponenten etwa gleichstark wahrgenommen wurden (Abb. 16 und 17, Tab. 4). Ein Vergleich der Zeitparameter zwischen den beiden Experimenten ist nicht sinnvoll, da für beide Experimente verschiedenartige Stimulationsparadigma (Abb. 12 und 13) genutzt wurden.

Tab. 4 Maxima der olfaktorischen und trigeminalen Intensitätsbewertung während des Experiments mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 10) und während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 14). Die Reihenfolge der Bewertung der olfaktorischen und der trigeminalen Komponente des Nikotins wurde pseudorandomisiert vorgenommen.

	<i>Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30)</i>				<i>Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30)</i>			
	<i>Bewertung der olfaktorischen Intensität (n = 10)</i>		<i>Bewertung der trigeminalen Intensität (n = 10)</i>		<i>Bewertung der olfaktorischen Intensität (n = 14)</i>		<i>Bewertung der trigeminalen Intensität (n = 14)</i>	
	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
Maximum der Intensitätsbewertung	35%	21%	19%	11%	51%	31%	56%	31%

Tab. 5 Zeitparameter für die olfaktorische und trigeminale Intensitätsbewertung während des Experiments mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 14). Die Reihenfolge der Bewertung der olfaktorischen und der trigeminalen Komponente des Nikotins wurde pseudorandomisiert vorgenommen.

	<i>Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen</i>			
	<i>Bewertung der olfaktorischen Intensität (n = 14)</i>		<i>Bewertung der trigeminalen Intensität (n = 14)</i>	
	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
Zeit zwischen Blockbeginn und Beginn der Intensitätsbewertung	1,0 s	0,9 s	1,4 s	1,4 s
Zeit zwischen Blockbeginn und Maximum der Intensitätsbewertung	13,9 s	12,2 s	17,2 s	10,1 s
Zeit zwischen Blockbeginn und Ende der Intensitätsbewertung	82,8 s	19,1 s	83,1 s	19,2 s

5.3 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin

5.3.1 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen (n = 19)

Nach intranasaler Stimulation von 19 Probanden mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem Konzentrationen wurden bilaterale Aktivierungen auf FDR-korrigiertem Niveau im Gyrus frontalis superior (supplementär-motorische Rinde, SMA), im Gyrus frontalis inferior, im Cerebellum, im Gyrus supramarginalis, im Thalamus, in der posterioren Insula und im Lobulus parietalis inferior gefunden. Unilaterale rechtsseitige Aktivierungen auf FDR-korrigiertem Niveau wurden im Gyrus cinguli medius, im Gyrus orbitalis posterior, im Cortex piriformis, im Gyrus frontalis medius, im Präcuneus, im Hirnstamm, im Gyrus subcentralis (sekundärer somatosensorischer Kortex, S II), im Gyrus temporalis superior, im Lobulus parietalis superior und im Gyrus orbitalis anterior nachgewiesen. Auf der linken Seite wurden unilaterale Aktivierungen auf FDR-korrigiertem Niveau in der anterioren Insula, im Gyrus cinguli posterior, im Gyrus occipitalis superior, im Gyrus präcentralis, im Gyrus temporalis medius, im Gyrus calcarinus, im Cuneus und im Lobulus paracentralis (SMA) gefunden (Abb. 18). Die detaillierten Ergebnisse werden in Tabelle A1 dargestellt.

Auf FDR-korrigiertem Niveau konnten keine Deaktivierungen nach intranasaler Stimulation von 19 Probanden mit S-Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem Konzentrationen festgestellt werden.

In den Abbildungen 19 und 20 wurde ein Vergleich der Mittelwerte der absoluten Signalintensitäten in einer olfaktorischen Region (Cortex piriformis rechts, VOI 22, 4, -16) und in einer sekundären somatosensorischen Region (Gyrus subcentralis rechts, VOI 58, -12, 10) dargestellt. Der Verlauf der gemittelten Signalintensitätskurve im Cortex piriformis folgt der erwarteten BOLD-Kurve sowohl zu Beginn als auch am Ende jedes Stimulationsblocks. Im Gegensatz dazu folgt der Verlauf der gemittelten Signalintensitätskurve der erwarteten BOLD-Kurve zwar am Ende jedes Blockes, zeigt jedoch zu Beginn jedes Blockes keinen typischen BOLD-Kurvenverlauf.

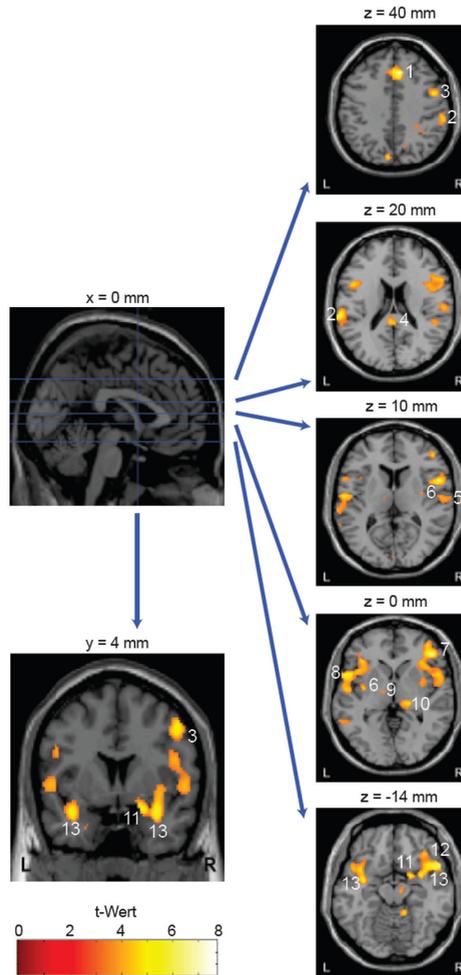
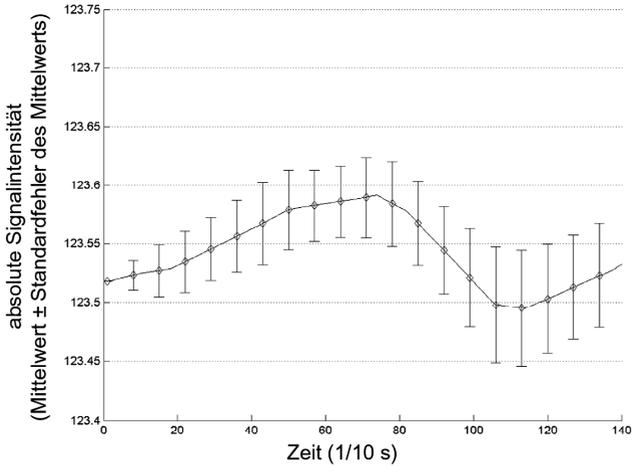


Abb. 18 Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen ($n = 19$). Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals, welcher durch eine statistische Gruppenanalyse („Random Effects“ Analyse, „event-related“ Design, $p < 0,05$ FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L = links, R = rechts) für den Kontrast Nikotin mittels SPM2 errechnet wurde. Die Aktivierungen wurden auf ein Standardgehirn projiziert. Gezeigt werden eine sagittale ($x = 0$ mm), eine koronare ($y = 4$ mm) und ausgewählte axiale Schichten ($z = -14, 0, 10, 20$ und 40 mm). Aktivierungen wurden beidseits im Gyrus cinguli medius (1), beidseits im Gyrus supramarginalis (2), im rechten Gyrus frontalis medius (3), im linken Gyrus cinguli posterior (4), im rechten Gyrus subcentralis (5), beidseits in der posterioren Insula (6), im rechten Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis) (7), im linken Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis) (8), im linken Thalamus (Nucleus ventrolateralis posterior) (9), im rechten Thalamus (Nucleus pulvinaris lateralis) (10), im rechten Cortex piriformis (11), im rechten Gyrus orbitalis posterior (12), und beidseits in der anterioren Insula (13) gefunden.

R. Cortex piriformis (VOI 22, 4, -16)
zu Beginn des Blocks



R. Cortex piriformis (VOI 22, 4, -16)
am Ende des Blocks

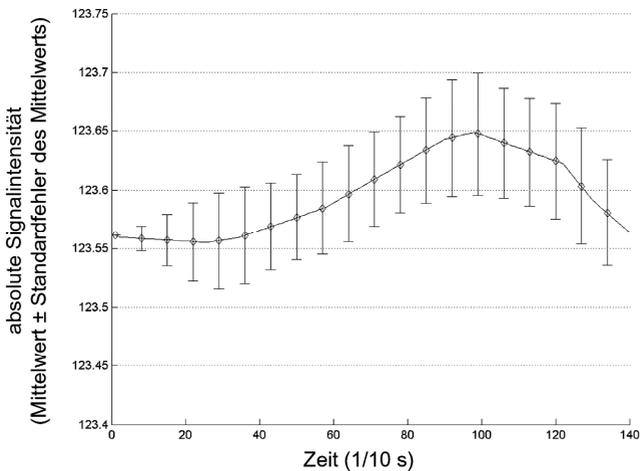
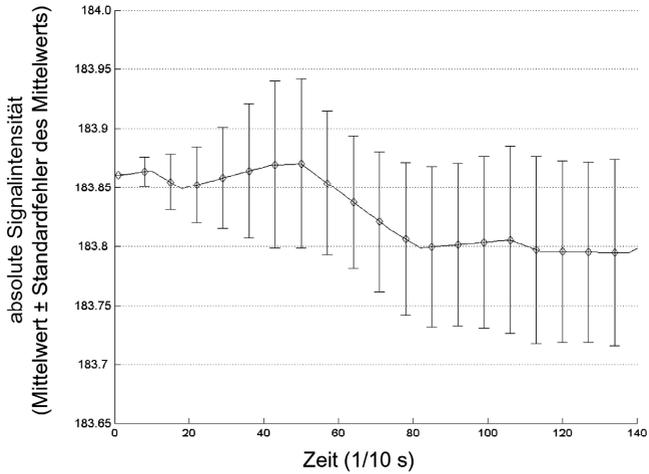


Abb. 19 Absolute Signalintensitäten im sekundären olfaktorischen Kortex (Cortex piriformis rechts, VOI 22, 4, -16) zu Beginn (gemittelter Signalintensitätsverlauf nach 1./2. ‚Event‘ pro Block) und am Ende jedes Nikotinblocks (gemittelter Signalintensitätsverlauf nach 3./4. ‚Event‘ pro Block). Der Nikotindampf wurde über 500 ms appliziert. Gezeigt werden Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der absoluten Signalintensitäten innerhalb eines Zeitfensters von 14 s nach Beginn der Stimulusapplikation.

R. Gyrus subcentralis (VOI 58, -12, 10)
zu Beginn des Blocks



R. Gyrus subcentralis (VOI 58, -12, 10)
am Ende des Blocks

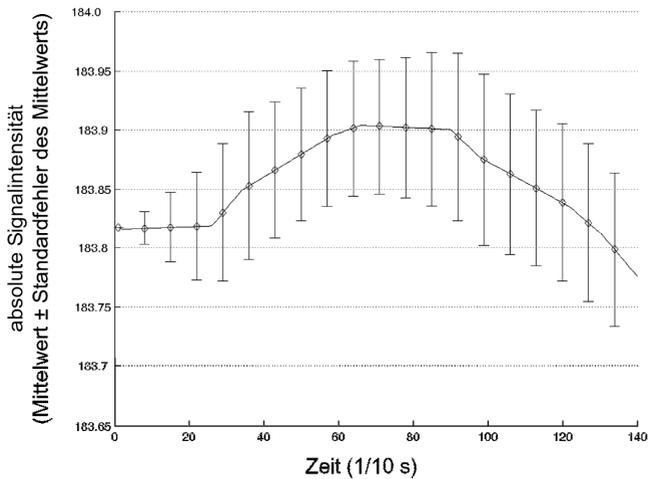


Abb. 20 Absolute Signalintensitäten im sekundären somatosensorischen Kortex (Gyrus subcentralis rechts, VOI 58, -12, 10) zu Beginn (gemittelter Signalintensitätsverlauf nach 1./2. ‚Event‘ pro Block) und am Ende jedes Nikotinblocks (gemittelter Signalintensitätsverlauf nach 3./4. ‚Event‘ pro Block). Der Nikotindampf wurde über 500 ms appliziert. Gezeigt werden Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der absoluten Signalintensitäten innerhalb eines Zeitfensters von 14 s nach Beginn der Stimulusapplikation.

5.3.2 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen (n = 30)

Nach intranasaler Stimulation von 30 Probanden mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen wurden bilaterale Aktivierungen auf FWE-korrigiertem Niveau im Gyrus temporalis superior, in der anterioren Insula und im Gyrus frontalis inferior gefunden. Unilaterale Aktivierungen auf FWE-korrigiertem Niveau wurden in der rechten Amygdala, im rechten Gyrus frontalis superior (SMA) und im linken Cerebellum beobachtet (Abb. 21, Tab. A2).

Auf FDR-korrigiertem Niveau konnten bilaterale Aktivierungen in folgenden Arealen gefunden werden: anteriore Insula, Gyrus frontalis inferior, Gyrus subcentralis (S II), Cerebellum, Gyrus frontalis superior (SMA), Thalamus, Gyrus occipitalis superior und Lobulus parietalis superior. Rechtsseitige Aktivierungen konnten in der posterioren Insula, in der Amygdala, im Gyrus cinguli medius, im Gyrus supramarginalis, im Cortex piriformis, im Gyrus frontalis medius, im Hippocampus, im Gyrus postcentralis und im Präcuneus gezeigt werden. Linksseitige Aktivierungen wurden ermittelt im Gyrus temporalis superior, im Gyrus cinguli posterior, im Gyrus temporalis medius, im Gyrus präcentralis, im Gyrus calcarinus und im Gyrus occipitalis medius (Abb. 22, Tab. A2). Alle lokalen Aktivierungsmaxima dieser Auswertung wurden zur Extraktion der ‚Voxel of Interest‘ (VOIs) genutzt.

Weder auf FWE-korrigiertem, noch auf FDR-korrigiertem Niveau konnten Deaktivierungen nach intranasaler Stimulation von 30 Probanden mit S-Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen nachgewiesen werden.

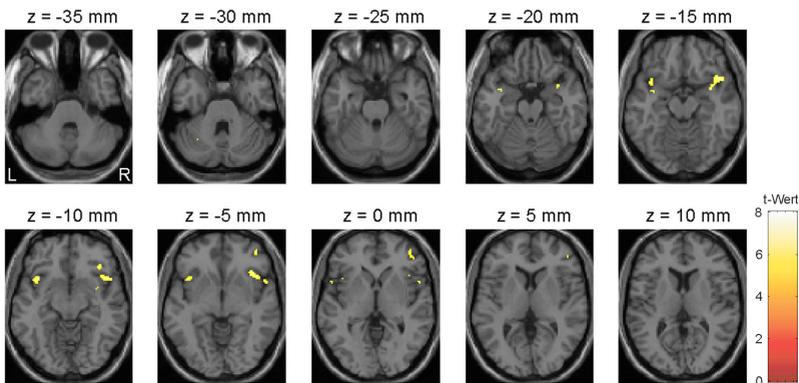


Abb. 21 Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30). Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals, welcher durch eine statistische Gruppenanalyse („Random Effects“ Analyse, „event-related“ Design, $p < 0,05$ FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L = links, R = rechts) für den Kontrast Nikotin mittels SPM2 errechnet wurde. Die Aktivierungen wurden auf ein Standardgehirn gelegt. Gezeigt werden ausgewählte axiale Schichten (z = -35 bis 10 mm).

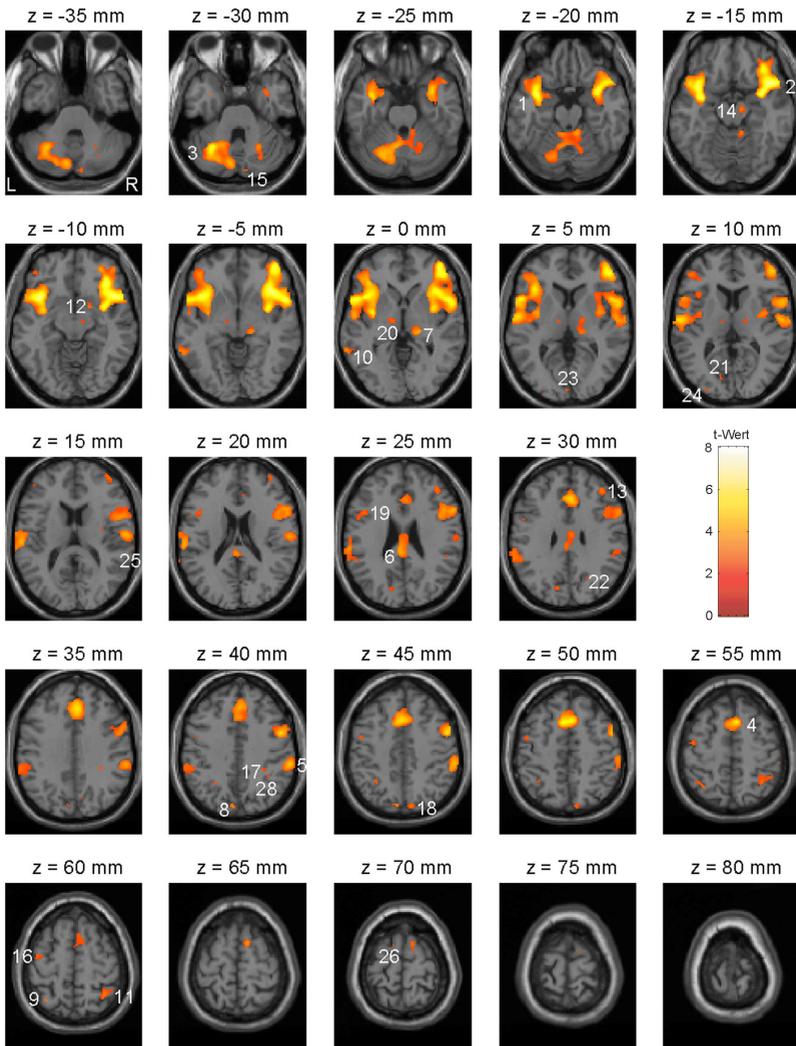


Abb. 22 Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen ($n = 30$). Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals, welcher durch eine statistische Gruppenanalyse („Random Effects“ Analyse, „event-related“ Design, $p < 0,05$ FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L = links, R = rechts) für den Kontrast Nikotin mittels SPM2 errechnet wurde. Die Aktivierungen wurden auf ein Standardgehirn gelegt. Gezeigt werden axiale Schichten ($z = -35$ bis 80 mm). Die Nummern entsprechen den VOIs, welche in Tabelle 6 benannt werden. Aktivierungscluster ≤ 4 Voxel wurden nicht benannt.

5.3.3 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen Konzentrationen (n = 30)

Nach intranasaler Stimulation von 30 Probanden mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen konnten bilaterale Aktivierungen auf FWE-korrigiertem Niveau in der anterioren Insula, im Gyrus orbitofrontalis, im Gyrus frontalis medius, im Gyrus frontalis superior (SMA), im Cerebellum und im Gyrus supramarginalis entdeckt werden. Rechtshemispherisch waren auf FWE-korrigiertem Niveau der Gyrus frontalis inferior, der Gyrus frontalis superior, der Gyrus cinguli medius, der Gyrus temporalis medius, der Gyrus subcentralis (S II), der Nucleus caudatus und der Hirnstamm aktiviert. Linkshemispherisch waren auf FWE-korrigiertem Niveau der Lobulus parietalis inferior, die Substantia nigra, der Thalamus und der Gyrus temporalis superior aktiv (Abb. 23). Die detaillierten Ergebnisse werden in Tabelle A3 dargestellt.

Auf FWE-korrigiertem Niveau konnten bilaterale Deaktivierungen im Präcuneus und unilaterale Deaktivierungen im linken Gyrus occipitalis medius und im linken Gyrus hippocampalis detektiert werden (Abb. 24, Tab. A4).

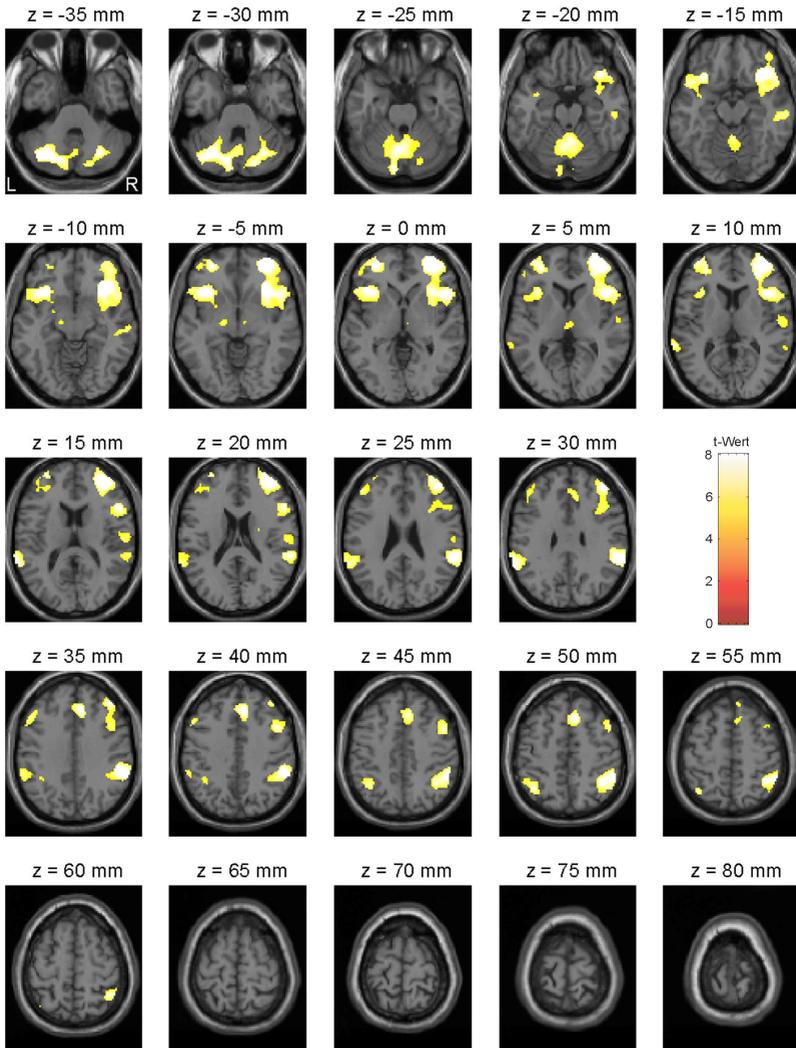


Abb. 23 Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen ($n = 30$). Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals, welcher durch eine statistische Gruppenanalyse („Random Effects“ Analyse, Blockdesign, $p < 0,05$ FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L = links, R = rechts) für den Kontrast Nikotin mittels SPM2 errechnet wurde. Die Aktivierungen wurden auf ein Standardgehirn gelegt. Gezeigt werden axiale Schichten ($z = -35$ bis 80 mm).

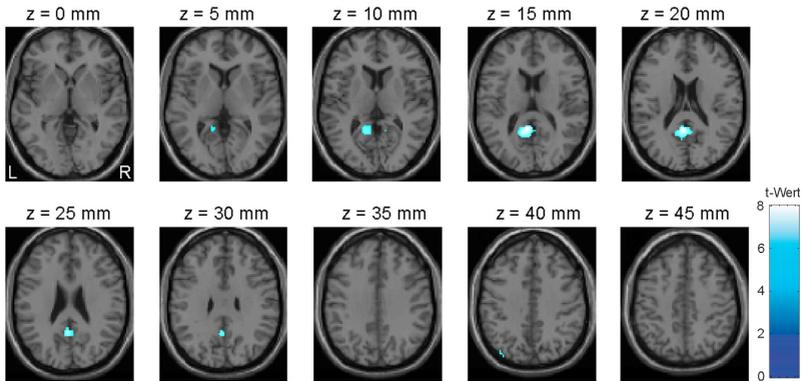


Abb. 24 Deaktivierungen des Gehirns nach nasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30). Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals, welcher durch eine statistische Gruppenanalyse („Random Effects“ Analyse, Blockdesign, $p < 0,05$ FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L = links, R = rechts) für den Kontrast -Nikotin mittels SPM2 errechnet wurde. Die Aktivierungen wurden auf ein Standardgehirn gelegt. Gezeigt werden ausgewählte axiale Schichten (z = 0 bis 45 mm).

Für die zusätzliche Analyse dieser Daten wurde ein parametrisches Design genutzt, um eine Aktivierung von intensitätskodierten Hirnarealen nach Stimulation der Nasenschleimhaut mit Nikotinreizen in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen zu detektieren. Für den Kontrast Parameter konnten auf korrigiertem Niveau keine Hirnaktivierungen festgestellt werden. Auf unkorrigiertem Niveau ($p < 0,001$) wurden bilaterale Aktivierungen im Cerebellum, im Gyrus frontalis superior, im Thalamus, im Gyrus frontalis medius und unilaterale Aktivierungen in der linken Amygdala, der linken posterioren Insula, dem linken Cortex piriformis, im linken Präcuneus, im linken Putamen und im rechten Nucleus caudatus, im rechten Gyrus frontalis inferior, im rechten Gyrus cinguli medius, im rechten Gyrus temporalis superior, im rechten Gyrus supramarginalis und in der rechten supplementär-motorischen Rinde gefunden (Abb. 25, Tab. A5).

Für den Kontrast Parameter konnten Deaktivierungen weder auf korrigiertem noch auf unkorrigiertem Niveau ($p < 0,001$) gefunden werden.

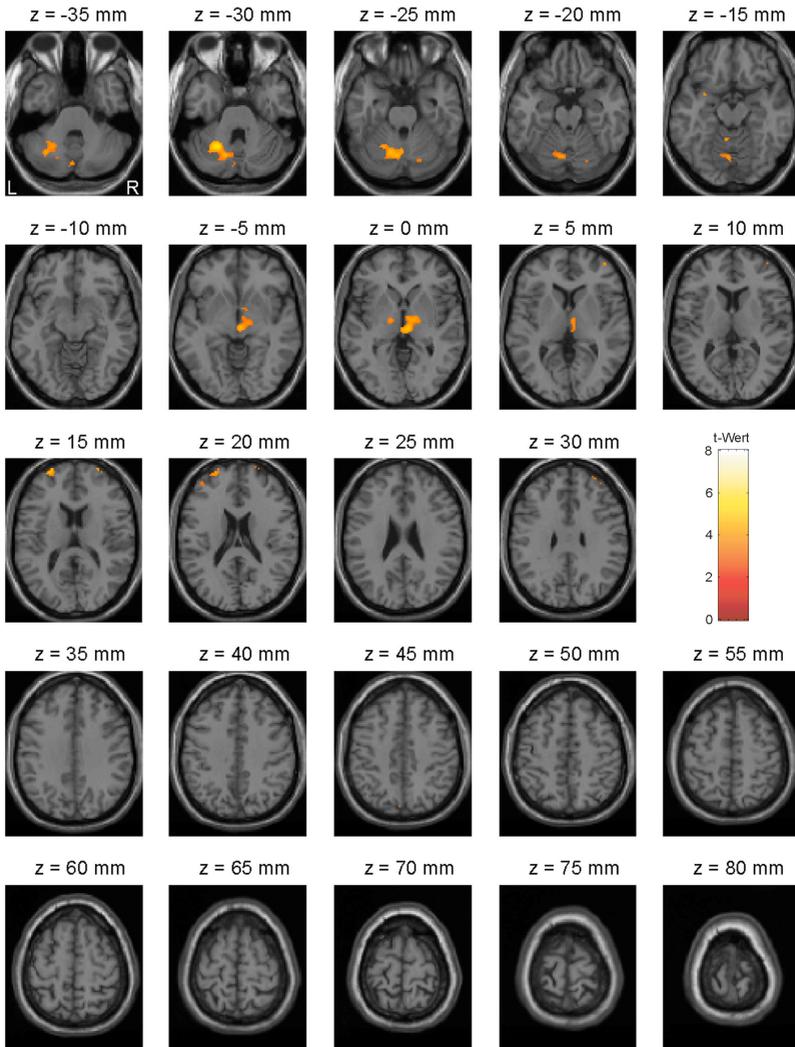


Abb. 25 Hirnregionen, welche nach nasaler Stimulation mit Nikotinstimuli in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen intensitätskodiert aktiviert waren ($n = 29$). Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals, welcher durch eine statistische Gruppenanalyse („Random Effects“ Analyse, Blockdesign, $p < 0,001$ unkorrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L = links, R = rechts) für den Kontrast Parameter mittels SPM2 errechnet wurde. Die Aktivierungen wurden auf ein Standardgehirn gelegt. Gezeigt werden axiale Schichten ($z = -35$ bis 80 mm).

5.3.4 Vergleich der Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen versus hohen Konzentrationen

Vergleicht man die Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen mit denen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (Abb. 26, Abb. 27, aber auch Abbildungen 22, 23, Tabellen A2, A3) so fällt auf, dass die Muster der aktivierten Hirnareale in beiden Versuchen ähnlich sind. Die Ergebnisse des Vergleichs der Signalintensität der VOIs, welche durch die lokalen Maxima des Versuchs mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen ($n = 30$, $p < 0,05$ FDR-korrigiert) definiert wurden (Abb. 22), unterstützen diese Aussage: Die im Experiment mit niedrigen Nikotinkonzentrationen gefundenen VOIs werden im Experiment mit hohen Nikotinkonzentrationen fast ausschließlich mit höheren, jedoch nicht immer mit signifikant höheren Signalintensitäten wieder gefunden (Tab. 6).

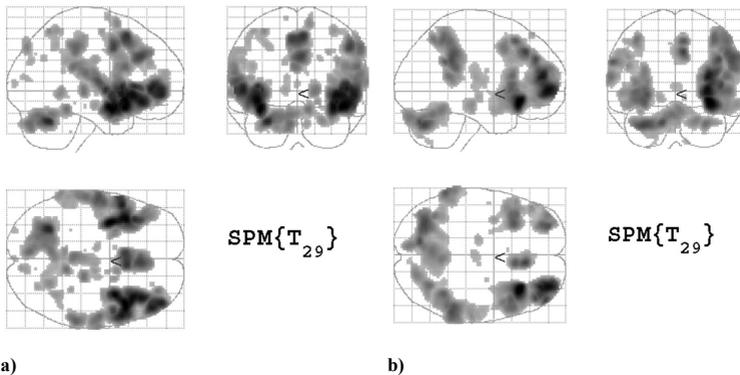
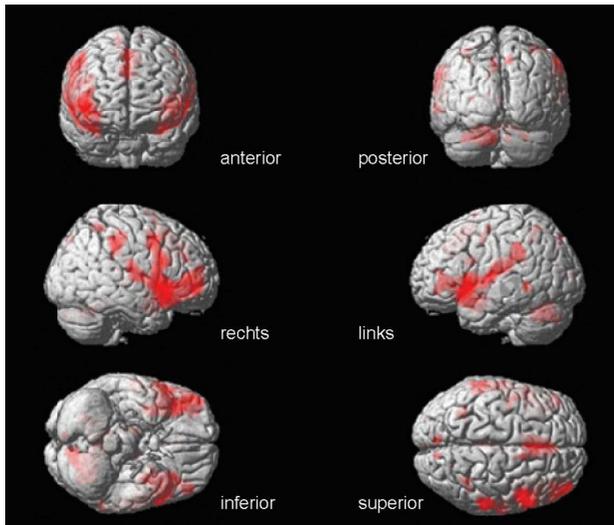
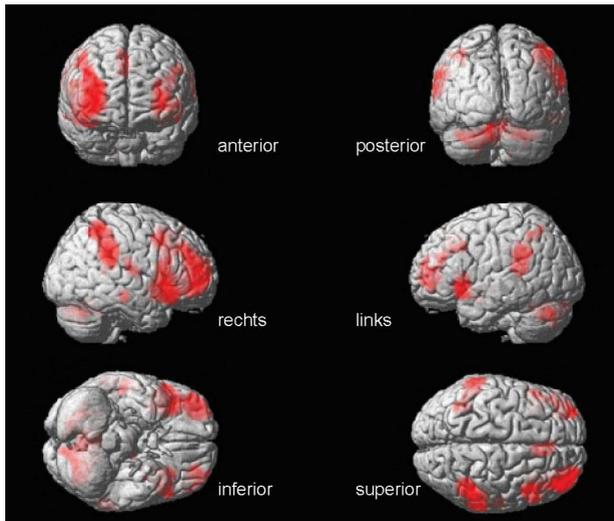


Abb. 26 Vergleich der a) Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen („Random Effects“ Analyse, „event-related“ Design, $p < 0,05$ FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) mit b) Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen („Random Effects“ Analyse, Blockdesign, $p < 0,05$ FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen). Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals, welcher durch eine statistische Gruppenanalyse für den Kontrast Nikotin mittels SPM2 errechnet wurde.



a)



b)

Abb. 27 Vergleich der a) Hirnaktivierungen nach nasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen („Random Effects“ Analyse, „event-related“ Design, $p < 0,05$ FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) mit b) Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen („Random Effects“ Analyse, Blockdesign, $p < 0,05$ FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen). Die Aktivierungskarte zeigt einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals, welcher durch eine statistische Gruppenanalyse für den Kontrast Nikotin mittels SPM2 errechnet wurde.

Tab. 6 Vergleich der prozentualen Signaländerung der ‚Voxel of Interest‘ (VOIs) in Experiment 1 (Nikotin in niedrigen Konzentrationen, ‚Random Effects‘ Analyse, n = 30, ‚event-related‘ Design, Kontrast Nikotin) und Experiment 2 (Nikotin in hohen Konzentrationen, random effects Analyse, Blockdesign, n = 30, Kontrast Nikotin). Die VOIs wurden aus Experiment 1 (‚Random Effects‘ Analyse, ‚event-related‘ Design, p < 0,05 FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen) extrahiert (L. = links, R. = rechts, *signifikant verschieden mit p < 0,05).

Nr.	Hirnregion	MNI-Koordinaten (mm)			% Signaländerung	
		x	y	z	Exp.1	Exp. 2
1	L. Gyrus temporalis superior	-36	2	-18	0,07	0,17 *
2	R. Gyrus frontalis inferior (Pars orbitalis)	46	16	-14	0,15	0,54 *
3	L. Cerebellum (Lobulus 6, Declive)	-30	-60	-30	0,07	0,24 *
4	R. Gyrus frontalis superior (SMA)	6	16	54	0,08	0,23 *
5	R. Gyrus supramarginalis	60	-34	42	0,08	0,31 *
6	R. Gyrus cinguli posterior	-2	-34	24	0,09	0,21 *
7	R. Thalamus	18	-26	0	0,05	0,03
8	L. Gyrus occipitalis superior	-6	-80	42	0,07	0,26 *
9	L. Lobulus parietalis superior	-32	-58	58	0,04	0,14 *
10	L. Gyrus temporalis medius	-64	-48	-2	0,05	0,20 *
11	R. Lobulus parietalis superior	36	-52	60	0,04	0,22 *
12	R. Amygdala / R. Cortex piriformis	20	4	-12	0,05	0,15 *
13	R. Gyrus frontalis medius	40	38	28	0,04	0,30 *
14	R. Hippocampus	12	-14	-14	0,05	0,13 *
15	R. Cerebellum (Lobulus 7, Crus II)	10	-86	-32	0,06	0,21 *
16	L. Gyrus präcentralis	-44	-8	58	0,06	0,15
17	R. Gyrus postcentralis	30	-38	38	0,02	0,06
18	R. Präcuneus	10	-82	46	0,06	0,22 *
19	L. Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis)	-44	12	24	0,04	0,14 *
20	L. Thalamus	-12	-12	2	0,06	0,16 *
21	L. Gyrus calcarinus	-10	-82	12	0,04	0,05
22	R. Gyrus occipitalis superior	22	-64	32	0,03	0,03
23	L. Gyrus calcarinus	0	-92	6	0,04	0,09
24	L. Gyrus occipitalis medius	-28	-92	8	0,03	-0,09
25	R. Gyrus temporalis superior / R. Gyrus supramarginalis	68	-30	14	0,04	0,18 *
26	L. Gyrus frontalis superior (SMA)	-10	6	72	0,05	0,07
27	R. Gyrus frontalis medius (Pars orbitalis) / R. Gyrus orbitofrontalis medius	26	42	-16	0,03	0,08
28	R. Lobulus parietalis inferior	36	-46	38	0,03	0,20 *
29	R. Cuneus	10	-72	36	0,04	0,13 *
30	L. Gyrus cinguli anterior	-2	16	26	0,04	0,14
31	R. Gyrus temporalis medius	64	-34	-12	0,05	0,26 *
32	L. Cerebellum (Lobulus 7b, Tuber)	-28	-38	-40	0,04	0,13
33	L. Gyrus parahippocampalis	-8	-24	-14	0,05	0,11
34	L. Gyrus postcentralis	-60	-6	40	0,04	0,09

6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des olfaktorischen, des trigeminalen Systems und zentraler Interaktionen beider Systeme während der Stimulation der Nasenschleimhaut mit dem multimodalen chemosensorischen Stoff Nikotin in niedrigen und hohen Konzentrationen.

6.1 Nikotinstimulation

Für den Vergleich der aktivierten Hirnregionen wurden Nikotinstimuli genutzt, weil sich so konzentrationsabhängig zwar die empfundene ‚Pleasantness‘ der Stimuli änderte, jedoch nicht verschiedene Substanzen zur Stimulation benutzt werden mussten. In anderen Studien wurden oft die Duftstoffqualitäten verschiedener Substanzen miteinander verglichen (beispielsweise Livermore *et al.* 1992: Schwefelwasserstoff - Kohlendioxid - Karvon; Savic *et al.* 2002: Vanillin - Aceton). Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese unterschiedlichen Substanzen keine Auswirkungen auf zentrale Aktivierungen haben und eventuell die Ergebnisse dadurch verfälscht bzw. fehlinterpretiert wurden.

Das natürlich vorkommende Nikotinisomer in Tabak ist das S(-)-Nikotin (Marion 1950). Deshalb wurde für die vorliegende Studie ausschließlich dieses Isomer genutzt. Um sicherzustellen, dass während der Studie keine Oxidation des S(-)-Nikotins stattfindet (Thürauf *et al.* 1995), wurde das Nikotin bei -40°C gelagert und ausschließlich Stickstoff als geruchsneutrales Trägergas verwendet. Außerdem ist bekannt, dass R(+)- und S(-)-Nikotin spezifische stereoselektive Rezeptoren auf den trigeminalen Fasern aktivieren und S(-)-Nikotin im Vergleich zu R(+)-Nikotin niedrigere Schmerzschwellen besitzt und höhere trigeminale Intensitätsbewertungen auslöst (Thürauf *et al.* 1999). Da intranasal appliziertes S(-)-Nikotin von Rauchern und Nichtrauchern unterschiedlich angenehm wahrgenommen wird (Hummel *et al.* 1992a; Thürauf *et al.* 2000) und diese emotionalen Hintergründe Auswirkungen auf die Hirnaktivierungen während chemosensorischer Stimulation haben können (de Araujo *et al.* 2005; Rolls *et al.* 2003; Royet *et al.* 2003), wurde in der vorliegenden Studie ein homogenes Probandenkollektiv von Gelegenheitsrauchern untersucht.

In der vorliegenden Studie wurde auf die olfaktorische und die trigeminale Komponente von Nikotin eingegangen (Vgl. Thürauf *et al.* 2000; 2006). Eine Unterscheidung der trigeminalen Komponente hinsichtlich der Modalitäten Brennen und Stechen, wie sie von Hummel *et al.* (1992b) und Thürauf *et al.* (1999) durchgeführt wurde, wurde nicht berücksichtigt. Es wird angenommen, dass die trigeminalen Schwellenwerte den vorher berichteten Schwellenwerten des Brennens entsprechen.

Da die Nikotinstimuli mit einem Luftstrom von 8 L/min in die Nase appliziert wurden, hatte das Nikotin eine sehr geringe Kontaktzeit mit der nasalen Mukosa. Durch die

geringe Kontaktzeit und da die Passage von Nikotin zu den Lungenbläschen durch die angewandte Atemtechnik unterbunden wurde, war sichergestellt, dass die berichtete Hirnaktivität nicht durch in den Blutkreislauf absorbiertes Nikotin, sondern nur durch Bindung der Nikotinmoleküle an olfaktorische und trigeminale nasale Rezeptoren ausgelöst wurde.

6.2 Vergleich der Geruchs- und Schmerzschwellen von Nikotin

In der vorliegenden Studie waren die beobachteten Geruchsschwellen, wie angenommen, signifikant niedriger als die Schmerzschwellen von Nikotin. Es konnte gezeigt werden, dass das olfaktorische System im Vergleich zum nasalen trigeminalen System sensitiver ist, da es auf geringere Stimuluskonzentrationen reagierte. Dieses Resultat bestätigt die Ergebnisse früherer Studien (Cometto-Muniz *et al.* 1998a; 1998b; Green & Lawless 1991). Die Mittelwerte der Riech- und Schmerzschwellen unterschieden sich um den Faktor 3,03. Im Vergleich mit anderen Studien, in denen sich Geruchs- und Schmerzschwellen von Nikotin um den Faktor 3,25 bis 14,4 unterschieden (Hummel *et al.* 1992b; Thürauf *et al.* 1999; 2000; 2006; Walker *et al.* 1996), ist der in der vorliegenden Arbeit gefundene Wert geringfügig niedriger. Die Bandbreite dieser Werte ist auf die unterschiedliche Definition von Schwellenwerten (Erkennungs-/Detektionsschwelle) und die unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung dieser Schwellenwerte zurückzuführen. In der vorliegenden Studie wurde eine relativ konservative Prozedur zur Bestimmung des Schwellenwerts genutzt.

Da die meisten chemosensorischen Stimuli sowohl das olfaktorische, als auch das trigeminale System aktivieren, wurden einige Studien mit anosmischen Probanden durchgeführt. Cometto-Muniz *et al.* (1990; 1998a; 1998b) konnten zeigen, dass die Geruchsschwellen für verschiedene chemosensorische Stoffe (z. B. Aldehyde, Carboxylsäuren, Terpene), die an normosmischen Probanden erhoben wurden, um Zehnerpotenzen niedriger waren als die Schmerzschwelle dieser Substanzen, welche an anosmischen Probanden erhoben wurden. Daraus kann geschlossen werden, dass Nikotin ein chemosensorischer Stoff ist, bei dem die Riech- und Schmerzschwelle im Vergleich zu anderen chemosensorischen Stoffen enger beieinander liegen. Diesbezüglich wäre im Rahmen einer zukünftigen Studie noch die Erhebung der Schmerzschwelle von Nikotin in einem anosmischen Probandenkollektiv von Interesse. Im Vergleich zu den Schmerzschwellen sind die Geruchsschwellen von Nikotin im vorliegenden Experiment verhältnismäßig niedrig. Das kann durch die hohe Sensitivität des olfaktorischen Systems erklärt werden. Die Kapazität des olfaktorischen Systems, sehr geringe Konzentrationen chemischer Verbindungen wahrzunehmen, kann darauf zurückgeführt werden, dass Rezeptorströme durch die Aufsummierung von Quantenströmen generiert werden (Menini *et al.* 1995). Diese Quantenströme können

schon durch die Interaktion eines oder sehr weniger Duftstoffmoleküle mit dem Rezeptor erzeugt werden.

Obwohl angenommen wird, dass Frauen im Vergleich zu Männern bessere olfaktorische Leistungen erbringen (Dalton *et al.* 2002; Doty *et al.* 1985; Gilbert *et al.* 1989; Hummel *et al.* 2007; Kobal *et al.* 1996), konnte in dieser Studie kein geschlechtsspezifischer Unterschied der Geruchsschwelle festgestellt werden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Hummel *et al.* (1992a), welche ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Detektionsschwelle von Nikotin in Rauchern und Nichtrauchern finden konnten. Im Hinblick auf eine Abhängigkeit der Schmerzschwelle vom Geschlecht konnten Cometto-Muniz & Noriega (1985) nachweisen, dass Frauen im Vergleich zu Männern das Brennen, das durch einen intranasal applizierten CO₂-Stimulus ausgelöst wurde, als schmerzhafter bewerteten. Jedoch konnten Hummel *et al.* (2003a) entgegen ihren Erwartungen (Fillingim 2000) keine geschlechtsspezifischen Unterschiede während einer Lateralisationsaufgabe trigeminaler Stimuli nachweisen. Frasnelli & Hummel (2003) konnten ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität für CO₂-Stimuli finden. Die vorliegende Studie, in der ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Schmerzschwelle von Nikotin gefunden wurden, unterstützt die Ergebnisse der Studien von Hummel *et al.* (2003a) und Frasnelli & Hummel (2003). Es ist allerdings nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, dass geringe geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Geruchs- und Schmerzschwellen lediglich aufgrund der Größe des untersuchten Probandenkollektivs nicht detektiert werden konnten.

6.3 Vergleich der Bewertung der Nikotinstimuli in niedrigen versus hohen Konzentrationen

Es konnte gezeigt werden, dass die chemosensorischen Empfindungen, welche durch Nikotin in niedrigen Konzentrationen hervorgerufen wurden, sich von denen, die durch Nikotin in hohen Konzentrationen hervorgerufen wurden, unterschieden. Intranasal appliziertes Nikotin in niedrigen Konzentrationen führte hauptsächlich zu einer moderaten Geruchswahrnehmung und allenfalls zu einem sehr leichten Brennen, während Nikotin in hohen Konzentrationen zusätzlich zur starken Geruchswahrnehmung auch zu einer starken Schmerzwahrnehmung führte. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse von Hummel *et al.* (1992b), die zeigten, dass Nikotinreize mit steigender Konzentration als stärker brennend und stechend bewertet werden und dass während Stimulation mit niedrigen Nikotinkonzentrationen die olfaktorische Wahrnehmung vorherrschend war, während bei Stimulation mit einer mittleren Nikotinkonzentration ein Anstieg der olfaktorischen und der trigeminalen Wahrnehmung zu beobachten war.

Diese Ergebnisse werden durch die Unterschiede in der Bewertung der emotionalen Valenz und der ‚Pleasantness‘ der Reize unterstützt: die Probanden fühlten sich während des Experiments mit niedrigen Nikotinkonzentrationen positiver und bewerteten die Stimuli als angenehmer. Dieses Ergebnis bestätigt die Ergebnisse einer früheren Studie (Thürauf *et al.* 2000). Hingegen war die emotionale Erregung in beiden Experimenten gleich stark ausgeprägt. Es wird vermutet, dass ein intranasaler Nikotinstimulus hoher Konzentration alleine nicht ausreicht, um die emotionale Erregung einer Versuchsperson auszulösen.

Außerdem folgten die olfaktorische und trigeminale Wahrnehmung verschiedenen Zeitkurven. Übereinstimmend mit den Ergebnissen einer Studie von Hummel *et al.* (1992b), in der gezeigt werden konnte, dass der Geruch und das Stechen in der Nase sofort nach Gabe von hohen Nikotinkonzentrationen auftraten, während das Brennen erst einige Sekunden nach Reizapplikation auftrat, wurde in der aktuellen Studie während der Stimulation mit hohen Nikotinkonzentrationen die Bewertung der olfaktorischen Intensität früher begonnen und früher beendet und das Maximum der olfaktorischen Intensität im Vergleich zur trigeminalen Intensität früher erreicht. Aus diesen Untersuchungen wird deutlich, dass es wesentliche Unterschiede im Zeitverlauf der Wahrnehmungen zwischen beiden Systemen gibt.

Obwohl versucht wurde, die Stimationsparadigmen hinsichtlich einer möglichen Adaptation zu optimieren, ist in beiden Experimenten eine gewisse Adaptation erkennbar. Da bekannt ist, dass Adaptation und Habituation des olfaktorischen und auch des trigeminalen Systems sehr schnell stattfinden, wurden Stimationsparadigmen mit langen Interblockintervallen (für die niedrige Nikotinkonzentration auch mit langen Interstimulusintervallen) genutzt. Dennoch musste ein Kompromiss hinsichtlich der benötigten Stimulusanzahl und der Dauer der fMRT-Experimente gefunden werden. Die im vorliegenden Experiment auftretende Adaptation war gering, die Reize waren auch am Ende eines jeden fMRT-Experiments noch wahrnehmbar. Ein möglicher Ansatz für zukünftige Studien kann sein, lange Stimationsparadigmen auf mehrere fMRT-Sessions (mehr als zwei Sessions) aufzuteilen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Beurteilung der Nikotinstimuli nach und auch während der Stimulation zeigt, dass die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Stimationsdesigns für eine selektive olfaktorische Wahrnehmung im ersten Experiment und eine olfaktorisch-trigeminale Wahrnehmung des Nikotins im zweiten Experiment geeignet waren.

6.4 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen Konzentrationen

Das Ziel des ersten Experiments war es, zu zeigen, ob die aktivierten Gehirnregionen während Stimulation mit niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem

Nikotinkonzentrationen den Gehirnregionen, welche für die olfaktorische Reizverarbeitung zuständig sind, entsprechen oder ob auch trigeminale kortikale Areale aktiviert werden.

Da bekannt ist, dass Nikotin in niedrigen Konzentrationen Geruchsqualität besitzt, wurde erwartet, dass kortikale Regionen, die an der Verarbeitung von olfaktorischen Stimuli beteiligt sind, aktiviert werden. Die gefundenen Hirnregionen (orbitofrontaler Kortex, piriformer Kortex, Cingulum, Insula, Amygdala, Hippocampus) entsprechen typischen sekundären und tertiären olfaktorischen Regionen und Assoziationskortexen (frontale Gyri, Gyrus supramarginalis), welche an der Verarbeitung von olfaktorischen Stimuli beteiligt sind (siehe Abschnitt 2.1.1.2). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen sowohl mit der Hypothese, als auch mit Ergebnissen vorausgegangener olfaktorischer Studien überein, in denen eine Vielzahl von Duftstoffen außer Nikotin verwendet wurde (Anderson *et al.* 2003; Cerf-Ducastel & Murphy 2001; 2004; Gottfried *et al.* 2002a; Poellinger *et al.* 2001; Savic 2002; Small *et al.* 2004; Weismann *et al.* 2001; Wiesmann *et al.* 2004; 2006).

Zusätzlich wurden aber auch Aktivierungen in Hirnarealen, welche für die Verarbeitung von trigeminalen Reizen zuständig sind, gefunden (Thalamus, Hirnstamm (Nucleus ruber), Gyrus subcentralis (S II), Gyrus frontalis superior (SMA), Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis) (siehe Abschnitt 2.1.2.2). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch andere Forschergruppen, die sich mit der Verarbeitung von schmerzhaften, aversiven Reizen oder von gemischten olfaktorisch-trigeminalen Stimuli beschäftigten (Boyle *et al.* 2007; Hari *et al.* 1997; Hummel *et al.* 2005; Kettenmann *et al.* 1996; Savic *et al.* 2002; Yousem *et al.* 1997).

Weiterhin wurden Aktivierungen im Cuneus, Präcuneus, Gyrus calcarinus, in den okzipitalen, temporalen und parietalen Gyri gefunden. Diese Areale sind keine typischen olfaktorischen oder trigeminalen Areale, konnten jedoch auch in anderen Studien bei olfaktorischer oder olfaktorisch-trigeminaler Stimulation der Nase gezeigt werden (Cerf-Ducastel & Murphy 2006; Di Nardo *et al.* 2000; Qureshy *et al.* 2000; Savic & Berglund 2004; Yousem *et al.* 1997).

Verschiedene Forscher konnten eine Aktivierung im Cerebellum nach olfaktorischer Stimulation zeigen (Cerf-Ducastel & Murphy 2001; Mainland & Sobel 2006; Mainland *et al.* 2005; Sobel *et al.* 1998b; Weismann *et al.* 2001; Yousem *et al.* 1997). Das so genannte ‚Sniffing‘, das definiert ist als ein oder mehrere schnelle, kleine Inhalationen durch die Nase, spielt eine wichtige Rolle für den Transport der Moleküle zu den olfaktorischen Rezeptoren. Sobel *et al.* (1998b) nehmen an, dass das Cerebellum einen Feedback-Mechanismus unterstützt, welcher das ‚Sniff‘-Volumen in Relation zur Duftstoffkonzentration reguliert. In der vorliegenden Studie wurden auch cerebelläre Aktivierungen detektiert, obwohl die Probanden mittels einer speziellen Atemtechnik (VC), die kein ‚Sniffing‘ ermöglichte, atmeten. Dies lässt vermuten, dass die aufgestellte Hypothese des Feedback-Mechanismus‘ zwischen olfaktorischem Kortex

und Cerebellum möglicherweise auch aktiv ist, wenn die Probanden nicht aktiv ‚sniffen‘.

Erstaunlicherweise aktivierte der intranasal applizierte Nikotindampf sowohl das olfaktorische, als auch das trigeminale System, obwohl er in niedrigen Konzentrationen appliziert wurde und die Probanden keinen oder nur sehr leichten Schmerz verspürten. Das lässt eine eventuelle Interaktion zwischen olfaktorischem und trigeminalem System vermuten, wie sie auch in anderen Studien beobachtet wurde (Brand 2006; Cain & Murphy 1980; Hummel & Livermore 2002). Die vorliegenden Daten zeigen, dass es nicht gelingt, durch Absenken der Konzentration olfaktorische und trigeminale Effekte komplett voneinander zu trennen. Sogar in sehr niedrigen Konzentrationen, welche olfaktorisch gerade noch wahrnehmbar waren, führte Nikotin zur Aktivierung trigeminaler Hirnareale.

Eine mögliche Erklärung für Hirnaktivierungen in Arealen, die für die Schmerzverarbeitung zuständig sind, während nur die Hälfte der Probanden ein Brennen in der Nase berichtete, könnte sein, dass die Wahrnehmungsschwelle für Schmerz höher ist als die Schwelle der kortikalen Aktivierung in primären und sekundären somatosensorischen Hirnarealen (Handwerker & Kobal 1993). Das Fehlen der bewussten Schmerzwahrnehmung während der Aktivierung des sekundären somatosensorischen Kortex lässt vermuten, dass es eine Art Aktivierungsschwelle gibt, die eine bewusste Wahrnehmung auslöst. Diese Vermutung wird gestützt durch eine weitere Studie, in der berichtet wird, dass unbewusste cerebrale Vorgänge subjektiven sensorischen Wahrnehmungen vorausgehen (Libet 2006).

Es ist nicht vollkommen auszuschließen, dass die Probanden in diesem Experiment ein brennendes oder schmerzendes Gefühl in der Nase während der fMRT-Experimente zwar spürten, aber nicht berichteten. Berücksichtigt man, dass die subjektive trigeminale Wahrnehmung nach dem Experiment auf einer relativ kurzen Skala (0 = nie, 3 = immer) bewertet wurde, so wäre es vorstellbar, dass das Nichtberichten des schmerzenden Gefühls durch den zeitlichen Abstand zur Bewertung der Stimuli und die kurze Skala zustandekam.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Nikotinstimulation im Hinblick auf Anzahl und Interstimulusintervall der Stimuli während des Schwellentests und der Bildgebungsexperimente unterschiedlich war. Während der Bildgebungsexperimente wurde eine Stimuluskonzentration genutzt, welche gleich oder leicht über der individuellen Geruchsschwelle lag. Da Ergebnisse anderer Studien zeigen, dass die Schmerzschwelle für Nikotin zwischen 3,25 und 14,4 mal höher im Vergleich zur olfaktorischen Schwelle war (Hummel *et al.* 1992a; Thürauf *et al.* 1999; 2000; 2006) und die Mittelwerte beider Schwellen sich in der vorliegenden Studie um den Faktor 3,03 unterschieden, kann ausgeschlossen werden, dass die Stimulation mit einer Konzentration leicht oberhalb der Geruchsschwelle schon die Schmerzschwelle des Probanden erreicht hatte.

Ein generelles Problem von fMRT-Studien ist, dass das Signal ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis beinhaltet. Deswegen würde man in anderen sensorischen Experimenten die Stimulusfrequenz erhöhen, um einen stärkeren Anstieg des BOLD-Signals zu erreichen. Das ist während olfaktorischer Experimente allerdings nicht möglich, da das olfaktorische System nach wiederholter Stimulation sehr schnell desensibilisiert (Poellinger *et al.* 2001). Adaptation und Habituation können sowohl auf Ebene der olfaktorischen Rezeptoren, als auch auf Ebene des Bulbus olfactorius und auch in anderen Hirnarealen, die zur Geruchsverarbeitung beitragen, stattfinden (Dalton 2000; Hummel *et al.* 2003b; Poellinger *et al.* 2001). Edwards *et al.* (1987) zeigten, dass Nikotin eine olfaktorische Komponente besitzt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Adaptation an Nikotinstimuli vergleichbar ist mit der Adaptation an andere chemosensorische Stimuli.

Ein Problem in Studien, welche Nikotin als intranasalen Reiz benutzen, ist, dass die Aktivierung trigeminaler Fasern nicht nur als Konsequenz eines Einzelstimulus in hoher Konzentration auftritt, sondern die Nikotinkonzentration sich an der nasalen Mukosa aufbauen kann und in einer sensorischen Summation resultieren kann (Cometto-Muniz *et al.* 2004). Um die so genannte zeitliche Summierung der Schmerzempfindung zu vermeiden bzw. zu minimieren, wurden im vorliegenden Experiment lange Interstimulusintervalle (20 Sekunden) und Interblockintervalle (99,2 Sekunden) genutzt (Hummel & Livermore 2002; Hummel *et al.* 2003b).

Weiterhin kann spekuliert werden, dass möglicherweise das olfaktorische und das trigeminale System verschiedenen Zeitkurven der Stimulusadaptation folgen, was bedeuten könnte, dass das olfaktorische System über die Zeit betrachtet desensibilisiert, während das trigeminale System sensibilisiert (Vergleich Hummel *et al.* (2003b), Poellinger *et al.* (2001) und Edwards *et al.* (1987)). Diese Vermutung wird durch die Darstellung der BOLD-Antwort in einem olfaktorischen und einem trigeminalen Hirnareal unterstützt. Betrachtet man die Signalintensität im Aktivierungsmaximum des Cortex piriformis (sekundärer olfaktorischer Kortex) zu Beginn und am Ende des Nikotinblocks, so kann man erkennen, dass die olfaktorische Komponente des Nikotins über den gesamten Block empfunden wurde, da beide Kurven dem typischen BOLD-Kurvenverlauf folgen. Die Signalintensitätskurve im Aktivierungsmaximum des Gyrus subcentralis (S II), der typischerweise als Reaktion auf schmerzhafte Stimuli aktiviert wird, zeigt dagegen zu Beginn des Nikotinblocks keinen typischen BOLD-Verlauf, jedoch folgt die Kurve am Ende des Nikotinblocks dem typischen BOLD-Verlauf. Deshalb kann spekuliert werden, dass die trigeminale Empfindung nicht am Anfang, aber am Ende des Blocks wahrgenommen wurde, während die olfaktorische Empfindung während des gesamten Blocks wahrgenommen wurde. Das könnte zu einem Nichtberichten der Schmerzempfindung führen, da Probanden möglicherweise eher auf die erste, rasche Wahrnehmung fokussiert waren, als auf die spätere Wahrnehmung, die mit einer flachen Intensitäts-Zeit-Kurve verläuft.

Die zentrale Integration multisensorischer Aspekte wurde schon für Interaktionen zwischen dem Geruchs- und Geschmackssinn während der Geschmackswahrnehmung (Dalton *et al.* 2000; Small *et al.* 1997) wie auch für Mischungen aus olfaktorischen und trigeminalen Komponenten während der Geruchswahrnehmung (Cain & Murphy 1980) nachgewiesen. Es ist vorstellbar, dass die olfaktorische Komponente von Nikotin die trigeminale Komponente auf zentralnervöser Ebene verstärkt. Das wäre vereinbar mit dem Modell der gemischten sensorischen Adaptations-/Kompensationstheorie während der Interaktion des olfaktorischen mit dem trigeminalen System nach Frasnelli *et al.* (2007), welche auf der Annahme basiert, dass bei gesunden Probanden das olfaktorische System an einer Verstärkung der trigeminalen Aktivierung auf zentralem Niveau beteiligt ist, während gleichzeitig eine Abschwächung der peripheren trigeminalen Aktivierung durch Adaptation stattfindet. Weiterhin ist bekannt, dass sowohl das olfaktorische als auch das trigeminale System ähnliche Hirnstrukturen aktivieren (Boyle *et al.* 2007; Iannilli *et al.* 2007; Savic *et al.* 2002), was eine Unterscheidung der Aktivierungen der beiden Systeme aufgrund von Hirnaktivierungsmustern erschwert. Dennoch wird angenommen, dass olfaktorische Stimulation im Vergleich zu trigeminaler Stimulation eher zu einer Aktivierung olfaktorischer Areale führt und umgekehrt.

In der vorliegenden Studie wurden Nikotinstimuli nur in das linke Nasenloch des Probanden appliziert. Interessanterweise wurde rechtshemisphärisch Hirnaktivierungen gefunden, obwohl das olfaktorische System zum größten Teil ipsilateral organisiert ist. Andererseits verwendet das trigeminale System kontralaterale zentrale Projektionen. Bedenkt man diesen Aspekt, so ist es möglich, dass die kontralateralen Aktivierungen, die in der vorliegenden Studie gefunden wurden, eher durch die trigeminale als durch die olfaktorische Komponente des Nikotins ausgelöst wurden, wie es auch schon in anderen Studien gefunden wurde (Boyle *et al.* 2007; Hummel *et al.* 2005). Die Autoren dieser Studien konnten eine Überlappung olfaktorischer und trigeminaler Hirnareale nach trigeminaler Stimulation zeigen und damit auf eine enge Verbindung der beiden sensorischen Systeme, die die Nasenschleimhaut innervieren, hinweisen. Allerdings kann man davon ausgehen, dass der in der vorliegenden Studie verwendete Versuchsaufbau trotz unilateraler Stimulation bilateral wirksam war: Die linke und rechte Nasenhöhle laufen an ihren dorsalen Enden zusammen und sind über die Choanen miteinander verbunden. Da die Probanden mittels ‚velopharyngeal closure‘ atmeten, verließ der konstante Luftfluss, der in das linke Nasenloch appliziert wurde, die Nase durch das rechte Nasenloch. Deshalb wird angenommen, dass die monorhinale Stimulation in Kombination mit der durchgeführten Atemtechnik zu einer birhinalen chemosensorischen Stimulation der Nasenschleimhaut geführt hat.

Die Ergebnisse dieses Experiments bestätigen und erweitern vorher veröffentlichte Studien, in denen bewiesen wurde, dass intranasal appliziertes Nikotin als Duftstoff wirkt. Zusätzlich führt Nikotin, auch wenn es in sehr niedrigen Konzentrationen auf die

nasale Mukosa appliziert wird, in denen es von den Probanden hauptsächlich als Geruch empfunden wird, zu einer konsistenten Aktivierung von somatosensorischen Hirnregionen. Die Ergebnisse dieses Experiments verdeutlichen die enge Verbindung und Interaktion des olfaktorischen und des somatosensorischen Systems und zeigen, dass es nicht möglich ist die spezifischen Effekte des olfaktorischen Systems sichtbar zu machen, indem man die Konzentration der Stimuli absenkt.

6.5 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen Konzentrationen

Ziel der zweiten Studie war es, zu zeigen, dass nach nasaler Stimulation mit S(-)-Nikotindampf in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen, zusätzlich zu Hirnarealen, die für die Verarbeitung von olfaktorischen Reizen verantwortlich sind, auch Hirnareale, welche für die Verarbeitung von trigeminalen Reizen zuständig sind, aktiviert werden.

Da bekannt ist, dass Nikotin in hohen Konzentrationen sowohl Geruchs- als auch Schmerzempfindungen hervorruft, wurde erwartet, dass kortikale Regionen, die an der Verarbeitung von olfaktorischen Stimuli und Hirnregionen, die an der Verarbeitung von trigeminalen Stimuli beteiligt sind, aktiviert werden. Die gefundenen Hirnregionen (Insula, orbitofrontaler Kortex, Cingulum, Cerebellum) entsprechen typischen sekundären und tertiären olfaktorischen Regionen und Assoziationskortexen (frontale Gyri, Gyrus supramarginalis), welche an der Verarbeitung von olfaktorischen Stimuli beteiligt sind (siehe Abschnitt 2.1.1.2). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen sowohl mit der genannten Hypothese, als auch mit Ergebnissen vorausgegangener olfaktorischer Studien, in denen eine Vielzahl von Duftstoffen außer Nikotin verwendet wurde (Anderson *et al.* 2003; Cerf-Ducastel & Murphy 2001; 2004; Gottfried *et al.* 2002a; Poellinger *et al.* 2001; Savic 2002; Small *et al.* 2004; Weismann *et al.* 2001; Wiesmann *et al.* 2004; 2006), überein.

Außerdem wurden Aktivierungen in Hirnarealen, die für die Verarbeitung von trigeminalen Reizen zuständig sind, gefunden (Gyrus frontalis superior (SMA), Gyrus subcentralis (S II), Thalamus, Hirnstamm (Nucleus ruber), Substantia nigra, Nucleus caudatus) (siehe Abschnitt 2.1.2.2). Zu dieser Erkenntnis kamen auch andere Forscher, die sich mit der Verarbeitung von schmerzhaften, aversiven Reizen oder von gemischten olfaktorisch-trigeminalen Stimuli beschäftigten (Boyle *et al.* 2007; Hari *et al.* 1997; Hummel *et al.* 2005; Kettenmann *et al.* 1996; Savic *et al.* 2002; Yousem *et al.* 1997).

Weiterhin wurden Aktivierungen im Cuneus, Präcuneus, Gyrus calcarinus und in okzipitalen, temporalen und parietalen Gyri gefunden. Diese Areale sind keine typischen olfaktorischen oder trigeminalen Areale, wurden jedoch auch in anderen Studien gefunden, in denen olfaktorische oder olfaktorisch-trigeminal stimuli benutzt

wurden (Cerf-Ducastel & Murphy 2006; Di Nardo *et al.* 2000; Qureshy *et al.* 2000; Savic & Berglund 2004; Yousem *et al.* 1997).

Es kann nicht angenommen werden, dass die Aktivierungen, welche für den multimodalen Stimulus Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen gefunden wurden, repräsentativ für andere olfaktorisch-trigeminal chemosensorischen Stoffe sind. Jedoch wurden ähnliche Aktivierungsmuster auch von anderen Forschungsgruppen, die multimodale Duftstoffe untersuchten, gefunden (Savic *et al.* 2002; Sobel *et al.* 2000).

Die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Deaktivierungen im linken Gyrus occipitalis, im linken Gyrus parahippocampalis und beidseits im Präcuneus wurden auch schon in einer früheren Studie, in der die Effekte von intranasal appliziertem Vanillin mit denen von Aceton verglichen wurden (Savic *et al.* 2002), gefunden. Wie in der vorliegenden Studie konnten Deaktivierungen in somatosensorischen, auditorischen und visuellen Kortextarealen nur während der Stimulation mit dem olfaktorisch-trigeminalen Stimulus Aceton detektiert werden. Die Autoren interpretieren diese Deaktivierungen als eine Art Ausblendung der nicht relevanten sensorischen Information und erklären kreuzmodale Deaktivierungen als ein verbreitetes Phänomen, da es auch in Studien über andere Modalitäten auftrat. Ein weiterer Erklärungsansatz der Autoren beschreibt eine Verschiebung der Aufmerksamkeit auf einen potentiell gesundheitsschädlichen trigeminalen Stimulus. Da dieser Stimulus eventuell lebenswichtige Informationen enthält, wird vermutet, dass weniger relevante sensorische Stimuli vernachlässigt oder ignoriert werden.

Ziel der parametrischen Auswertung der Bilddaten des zweiten Experiments war es, Hirnareale zu identifizieren, welche während der Wahrnehmung von intranasal applizierten Nikotinreizen in hohen Konzentrationen intensitätskodiert aktiviert sind. Der Nucleus caudatus und das Putamen sind Teile der Basalganglien, von denen gezeigt werden konnte, dass sie nach olfaktorischer und auch nach trigeminaler Stimulation aktiviert sind (siehe Einleitung, S. 13 und 20). Alle anderen Areale wurden bereits in der Auswertung des Experiments mit niedrigen Nikotinkonzentrationen gefunden. Deshalb existierte eine anatomische Hypothese für diese Aktivierungen auf unkorrigiertem statistischen Niveau. Wie erwartet, wurden mithilfe dieser Auswertetechnik Hirnareale, die für die Verarbeitung olfaktorischer Stimuli zuständig sind (Cerebellum, frontale Gyri, Amygdala, Insula, Cortex piriformis, Gyrus supramarginalis) wie auch Hirnareale, welche involviert sind in der Verarbeitung trigeminaler Reize (Cerebellum, Thalamus, Nucleus caudatus, Cingulum, Präcuneus, Putamen, Gyrus temporalis superior, Gyrus frontalis superior (SMA)) detektiert. Aus den vorliegenden Ergebnissen wird geschlussfolgert, dass die oben aufgelisteten Hirnareale während der Wahrnehmung von olfaktorisch-trigeminaler Reizen intensitätskodiert aktiviert sind, da in diesen Arealen die lokale Aktivität systematisch mit dem Grad der wahrgenommenen Intensität zugenommen hat.

6.6 Vergleich der Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen versus hohen Konzentrationen

Entgegen der Hypothese der vorliegenden Studie konnten die Effekte von intranasal applizierten Nikotinstimuli auf das olfaktorische und das trigeminale System nicht voneinander getrennt werden, indem die Konzentration der intranasal applizierten Nikotinstimuli variiert wurde. Sowohl in niedrigen als auch in hohen Konzentrationen führten intranasal applizierte Nikotinstimuli zu einer Aktivierung von olfaktorischen als auch trigeminalen Arealen. Fast alle Areale, welche in der Auswertung mit niedrigen Konzentrationen gefunden wurden, konnten in der Auswertung des Experiments mit hohen Nikotinkonzentrationen wieder gefunden werden, jedoch nicht alle mit signifikant höherer Signalintensität.

Das Experiment mit den niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligten Konzentrationen wurde mittels ‚event-related‘ Design ausgewertet, während das Experiment mit hohen, trigeminal leicht überschwelligten Konzentrationen mit einem Blockdesign ausgewertet wurde. Trotzdem ist ein Vergleich beider Experimente und der gefundenen Hirnaktivierungen zulässig, da die Probanden angaben, die Stimuli entsprechend der jeweiligen Auswertetechnik wahrgenommen zu haben (Vgl. Abb. 16 und 17).

Hummel *et al.* (1992b) untersuchten Nikotin hinsichtlich seiner verschiedenen Modalitäten und berichteten, dass bei Erhöhung der Konzentration der Nikotinstimuli eine Verschiebung des Aktivierungsmusters von einer Verteilung, die bekannt ist von olfaktorisch evozierten Potentialen, hin zu einer Verteilung, die bekannt ist von somatosensorisch evozierten Potentialen, stattfindet. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Die Unterschiede der Ergebnisse können nach unserer Einschätzung am ehesten auf die schlechtere räumliche Auflösung der EEG-Bildgebung im Vergleich zur funktionellen Kernspinbildgebung zurückgeführt werden.

Die Aktivierungen von olfaktorischen und trigeminalen Arealen nach chemosensorischer Stimulation mit verschiedenen Nikotinkonzentrationen waren unabhängig von der wahrgenommenen Intensität der Stimuli. Diese Ergebnisse unterstützen die Ergebnisse einer Studie von Kopal und Hummel (1988), die zeigten, dass Duftstoffe mit ähnlichen physiko-chemischen Eigenschaften ähnliche Muster von ereignisbezogenen Potentialen erzeugen, auch wenn sich die maximal empfundene Intensität deutlich unterscheidet.

In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit eines trigeminalen Stoffes (CO₂) während der Wahrnehmung eines Duftstoffs die neuronale Repräsentation eines reinen Duftstoffs in Richtung der Repräsentation des trigeminalen Stoffes verändert (Bensafi *et al.* 2007). Die Autoren schlussfolgerten, dass die neuronale Repräsentation eines Duftstoffs nicht nur olfaktorische Informationen, sondern auch kontextabhängige Informationen, die während der Geruchsverarbeitung präsentiert

werden (in diesem Fall trigeminale Informationen), enthält. Diese Erkenntnisse sind auch auf die vorliegenden Ergebnisse anwendbar: während der Wahrnehmung von Nikotin, einem multimodalen Duftstoff, werden sowohl in niedrigen als auch in hohen Konzentrationen trigeminale Informationen vermittelt, obwohl diese in niedrigen Konzentrationen zum überwiegenden Teil nicht subjektiv wahrgenommen wurden.

Die vorliegende Studie liefert einen weiteren Beleg dafür, dass die Hirnregionen, welche durch das olfaktorische und durch das trigeminale System aktiviert werden, überlappen, was auf die enge Verbindung der beiden Hauptsysteme, die die Nasenhöhle innervieren, hindeutet. Dadurch ist es möglich, dass in Hirnregionen, die sowohl nach olfaktorischer als auch nach trigeminaler Stimulation aktiviert waren, zentralnervöse Interaktionen zwischen beiden Systemen stattfinden. Diese Hinweise bestätigen die Ergebnisse früherer Studien (Boyle *et al.* 2007; Iannilli *et al.* 2007).

Die Ergebnisse einer Übersichtsarbeit von Ghazanfar und Schroeder (2006) deuten darauf hin, dass, obwohl man traditionell versuchte, jeweils nur eine Modalität zu untersuchen bzw. die Effekte der verschiedenen Modalitäten während multimodaler Wahrnehmung aufzutrennen, die Wahrnehmung des Menschen prinzipiell durch eine Integration der Informationen aus verschiedenen sensorischen Quellen stattfindet. Diese Annahme wird anhand von Beispielen aus dem auditorischen, visuellen und somatosensorischen System belegt. Da die verschiedenen Sinnessysteme während der Wahrnehmung nie unabhängig voneinander arbeiten, sollte die traditionelle Denkweise der neuronalen Prozesse in einer unimodalen Art und Weise verworfen werden und stattdessen davon ausgegangen werden, dass die Verarbeitung sensorischer Informationen im Neokortex auf einem multisensorischen Ansatz basiert.

6.7 Schlußbetrachtungen

In Anlehnung an die in der Einleitung genannten Hypothesen der vorliegenden Arbeit werden nachfolgend die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst:

1. Die Geruchs- und die Schmerzschwellen von Nikotin und damit die benutzten Konzentrationen zur Stimulation während der fMRT-Experimente unterschieden sich signifikant voneinander. Im Vergleich zur Geruchsschwelle von Nikotin war die Schmerzschwelle von Nikotin signifikant höher.
2. Nikotindampf in niedrigen und hohen Konzentrationen wurden unterschiedlich wahrgenommen: geringe Nikotinkonzentrationen riefen hauptsächlich Geruchswahrnehmungen hervor, während hohe Nikotinkonzentrationen sowohl olfaktorische als auch trigeminale Empfindungen hervorriefen.

- 3./4. Trotz der unterschiedlichen Wahrnehmung der Nikotinstimuli in niedrigen und hohen Konzentrationen konnten Aktivierungen in nahezu gleichen Hirnarealen in beiden Experimenten gefunden werden. Diese Hirnareale entsprachen sowohl Arealen, von denen bekannt ist, dass sie für die olfaktorische Informationsverarbeitung zuständig sind, als auch Arealen, welche spezifisch für die Verarbeitung von schmerzhaften Reizen sind.
5. Es lässt sich schlussfolgern, dass sowohl das olfaktorische und das trigeminale System während chemosensorischer Wahrnehmung von Nikotindampf aktiviert werden und dass es prinzipiell nicht möglich ist, olfaktorische von trigeminalen Effekten zu trennen, indem man die Konzentration der applizierten Stimuli variiert. Die Aktivierungen von olfaktorischen und trigeminalen Arealen nach chemosensorischer Stimulation mit verschiedenen Nikotinkonzentrationen sind weitgehend unabhängig von der wahrgenommenen Intensität der Stimuli.

7 Ausblick

Die intranasale Stimulation mit verschiedenen Konzentrationen des chemosensorischen Stoffes Nikotin stellt eine Möglichkeit dar, zu definierten Zeitpunkten und auch über bestimmte Zeiträume hinweg eine olfaktorische und auch trigeminale Stimulation in der funktionellen Kernspintomographie anzuwenden. Dadurch wird es möglich, Hirnaktivierungen während der chemosensorischen Wahrnehmung und im Speziellen während zentraler Interaktionen des olfaktorischen mit dem trigeminalen System abzubilden.

Zukünftige Experimente sollten zur Bestimmung der Geruchs- und Schmerzschwellen von chemosensorischen Stoffen und auch für mögliche Kernspinexperimente sowohl anosmische, als auch normosmische Probanden untersuchen. Weiterhin sollte für die Untersuchung der Schwellen die Verwendung eines größeren Probandenkollektivs in Erwägung gezogen werden, da dann möglicherweise auch geschlechtsspezifische Unterschiede nachweisbar wären. Von hohem Interesse wäre es, wenn nicht nur Nikotinstimuli oberhalb der individuellen Schwellenkonzentration, sondern auch Konzentrationen an und unterhalb der individuellen Wahrnehmungsschwellen untersucht werden. Um die Effekte des trigeminalen Systems besser zu verstehen, kann außerdem eine Auftrennung in die Modalitäten Brennen und Stechen hinsichtlich der trigeminalen Wahrnehmung der Reize erfolgen. Zusätzlich wäre ein Vergleich der Hirnaktivierungen nach chemosensorischer Wahrnehmung von Nikotin von Gelegenheitsrauchern mit den Hirnaktivierungen von Nichtrauchern und Rauchern interessant. Gegebenenfalls könnten aus diesem Vergleich Rückschlüsse auf die Rolle der sensorischen Komponente des Nikotins innerhalb des Suchtverhaltens der Raucher gezogen werden. Da verallgemeinernde Aussagen zur Interaktion der beiden sensorischen Systeme, welche die Nasenschleimhaut innervieren nur getroffen werden können, wenn eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere multimodale Geruchsstoffe nachgewiesen werden kann, sollte eine Anwendung des vorliegenden Studienkonzepts auf weitere multimodale chemosensorische Stoffe (z. B. Menthol) in Betracht gezogen werden.

8 Zusammenfassung

Zum heutigen Stand der Forschung gibt es, außer der vorliegenden Arbeit, keine funktionellen Kernspinstudien über kortikale Aktivierungen, welche durch Effekte des multimodalen Stimulus Nikotin auf das olfaktorische und das trigeminale System hervorgerufen werden. Appliziert man Nikotindampf in niedrigen Konzentrationen auf die nasale Mukosa, so ruft es Geruchsempfindungen, die durch das olfaktorische System vermittelt werden, hervor. In höheren Konzentrationen ruft Nikotin zusätzlich ein Brennen oder Stechen in der Nase hervor, welches durch das trigeminale System vermittelt wird. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation von S(-)-Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligem versus hohen, trigeminal leicht überschwelligem Konzentrationen zu vergleichen. Zuerst wurden die individuellen Geruchs- und Schmerzschwellen von Nikotin von jeweils 30 gesunden Gelegenheitsrauchern mittels PC-kontrolliertem Olfaktometer bestimmt. Danach wurden funktionelle Kernspununtersuchungen mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen während der Applikation von intranasalen Nikotinreizen in olfaktorisch und trigeminal leicht überschwelligem Konzentrationen durchgeführt. Nach den Bildgebungsexperimenten nahm ein Teil der Probanden an einem weiteren Experiment teil. Während dieses Experiments sollten die Probanden die Intensität der olfaktorischen und trigeminalen Wahrnehmung während intranasaler Nikotinstimulation außerhalb des Magnetresonanztomographen bewerten. Dabei wurden die gleichen Stimulationsparadigmen verwendet wie während der Bildgebungsexperimente. Obwohl die subjektive Wahrnehmung von Nikotindampf in niedrigen und hohen Konzentrationen sich deutlich voneinander unterschied, konnten Aktivierungen in nahezu gleichen Hirnarealen in beiden Experimenten gefunden werden. Diese Hirnareale entsprachen Arealen, von denen bekannt ist, dass sie für die olfaktorische Informationsverarbeitung zuständig sind, aber auch Arealen, die spezifisch für die Verarbeitung von schmerzhaften Reizen sind. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl das olfaktorische, als auch das trigeminale System während chemosensorischer Wahrnehmung von Nikotindampf aktiviert werden und dass es nicht möglich ist, olfaktorische von trigeminalen Effekten zu trennen, indem man die Stimuluskonzentration variiert. Die Aktivierungen von olfaktorischen und trigeminalen Arealen nach chemosensorischer Stimulation mit verschiedenen Nikotinkonzentrationen sind weitgehend unabhängig von der wahrgenommenen Intensität der Stimuli.

9 Summary

Besides the present study no neuroimaging data are available on cortical activations induced by the effects of the multimodal stimulus nicotine on the olfactory or the trigeminal system. Applied to the nasal mucosa in low concentrations, nicotine vapor evokes odorous sensations (mediated by the olfactory system). At higher concentrations, nicotine vapor produces burning and stinging sensations in the nose (mediated by the trigeminal system). The aim of this study was to compare brain areas activated by intranasal stimulation with S(-)-nicotine vapor in low versus high concentrations using functional magnetic resonance imaging (fMRI). Olfactory detection thresholds and sensory irritation thresholds for nicotine vapor were determined in thirty healthy occasional smokers respectively using a computer-controlled air-dilution olfactometer. Following this, functional magnetic resonance images were acquired using a 1.5T MR scanner with application of concentrations of nicotine vapor just above the individual's olfactory detection threshold and just above the individual's sensory irritation threshold. After the scanning sessions a part of the subjects participated in a further session. They were lying outside the MR scanner and were instructed to evaluate the intensity of the olfactory and the trigeminal percept during the stimulation paradigms used before. Although perceptions of nicotine vapor in low and high concentrations completely differed, activations in basically the same brain areas were found in both fMRI experiments. These brain areas correspond to areas known to be activated following olfactory stimulation of the nasal mucosa, as well as areas specific to processing of painful stimuli. These findings indicate that the olfactory and trigeminal systems are both activated during chemosensory perception of nicotine vapor and it is not possible to separate olfactory from trigeminal effects by varying the concentration of the applied nicotine vapor. Brain activation of olfactory and trigeminal areas related to chemosensory stimulation with different concentrations of nicotine vapor is independent of perceptual strength.

Literaturverzeichnis

- Aceto MD, Martin BR (1982). Central actions of nicotine. *Med Res Rev* 2(1), 43-62.
- Aitken RC (1969). Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 62(10), 989-93.
- Albe-Fessard D, Berkley KJ, Kruger L, Ralston HJ, 3rd, Willis WD, Jr. (1985). Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res* 356(3), 217-96.
- Albrecht J, Wiesmann M, Linn J, Kopietz R, Sakar V, Anzinger A, Kobal G (2005). Activation of the human somatosensory cortex following moderately painful trigeminal stimulation of the nasal mucosa: fMRI study. *Chem Senses* 30(5), A174.
- Albrecht J, Wiesmann M (2006). [The human olfactory system: Anatomy and physiology.]. *Nervenarzt* 77(8), 931-39.
- Alimohammadi H, Silver WL (2000). Evidence for nicotinic acetylcholine receptors on nasal trigeminal nerve endings of the rat. *Chem Senses* 25(1), 61-6.
- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* 6(2), 196-202.
- Andersson JL, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K (2001). Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage* 13(5), 903-19.
- Anton F, Peppel P (1991). Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience* 41(2-3), 617-28.
- Bensafi M, Frasnelli J, Reden J, Hummel T (2007). The neural representation of odor is modulated by the presence of a trigeminal stimulus during odor encoding. *Clin Neurophysiol* 118(3), 696-701.
- Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Buchel C (2002). Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 99(1-2), 313-21.
- Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125(Pt 6), 1326-36.
- Bouvet JF, Delaleu JC, Holley A (1987). Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity. *Neurosci Lett* 77(2), 181-6.
- Boyle JA, Heinke M, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T (2007). Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chem Senses* 32(4), 343-53.
- Bradley MM, Lang PJ (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 25(1), 49-59.
- Brand G (2006). Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev* 30(7), 908-17.
- Brett M, Anton J, Valabregue R, Poline J. Region of interest analysis using an SPM toolbox; 2002. (Available on CD-ROM in *Neuroimage* 16 (2)).
- Brooks JC, Nurmikko TJ, Bimson WE, Singh KD, Roberts N (2002). fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage* 15(2), 293-301.
- Buchel C, Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22(3), 970-6.

- Buck L, Axel R (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65(1), 175-87.
- Cain WS (1976). Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts. *Sens Processes* 1(1), 57-67.
- Cain WS, Murphy CL (1980). Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature* 284(5753), 255-7.
- Calof AL, Hagiwara N, Holcomb JD, Mumm JS, Shou J (1996). Neurogenesis and cell death in olfactory epithelium. *J Neurobiol* 30(1), 67-81.
- Calvert GA, Campbell R, Brammer MJ (2000). Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Curr Biol* 10(11), 649-57.
- Calvert GA (2001). Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 11(12), 1110-23.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389(6653), 816-24.
- Cerf-Ducastel B, Murphy C (2001). fMRI activation in response to odorants orally delivered in aqueous solutions. *Chem Senses* 26(6), 625-37.
- Cerf-Ducastel B, Murphy C (2004). Improvement of fMRI data processing of olfactory responses with a perception-based template. *Neuroimage* 22(2), 603-10.
- Cerf-Ducastel B, Murphy C (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage* 31(1), 386-96.
- Cleland TA, Linster C (2003). Central olfactory structures. In: Doty RL (Eds.). *Handbook of olfaction and gustation*. New York: Marcel Dekker, 165-80.
- Cometto-Muniz JE, Noriega G (1985). Gender differences in the perception of pungency. *Physiol Behav* 34(3), 385-9.
- Cometto-Muniz JE, Cain WS (1990). Thresholds for odor and nasal pungency. *Physiol Behav* 48(5), 719-25.
- Cometto-Muniz JE, Cain WS (1998). Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. *Int Arch Occup Environ Health* 71(2), 105-10.
- Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH (1998a). Nasal pungency and odor of homologous aldehydes and carboxylic acids. *Exp Brain Res* 118(2), 180-8.
- Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH, Kumarsingh R (1998b). Sensory properties of selected terpenes. Thresholds for odor, nasal pungency, nasal localization, and eye irritation. *Ann N Y Acad Sci* 855, 648-51.
- Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH (2004). Chemosensory additivity in trigeminal chemoreception as reflected by detection of mixtures. *Exp Brain Res* 158(2), 196-206.
- Cornsweet TN (1962). The staircase-method in psychophysics. *Am J Psychol* 75, 485-91.
- Dade LA, Zatorre RJ, Evans AC, Jones-Gotman M (2001). Working memory in another dimension: functional imaging of human olfactory working memory. *Neuroimage* 14(3), 650-60.
- Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2002). Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 125(Pt 1), 86-101.
- Dalton P, Wysocki CJ (1996). The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Percept Psychophys* 58(5), 781-92.
- Dalton P (2000). Psychophysical and behavioral characteristics of olfactory adaptation. *Chem Senses* 25(4), 487-92.

- Dalton P, Doolittle N, Nagata H, Breslin PA (2000). The merging of the senses: integration of subthreshold taste and smell. *Nat Neurosci* 3(5), 431-2.
- Dalton P, Doolittle N, Breslin PA (2002). Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci* 5(3), 199-200.
- de Araujo IE, Rolls ET, Velazco MI, Margot C, Cayeux I (2005). Cognitive modulation of olfactory processing. *Neuron* 46(4), 671-9.
- de Leeuw R, Albuquerque R, Okeson J, Carlson C (2005). The contribution of neuroimaging techniques to the understanding of supraspinal pain circuits: implications for orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100(3), 308-14.
- Deichmann R, Gottfried JA, Hutton C, Turner R (2003). Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex. *Neuroimage* 19(2 Pt 1), 430-41.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118 (Pt 1), 279-306.
- Di Nardo W, Di Girolamo S, Galli A, Meduri G, Paludetti G, De Rossi G (2000). Olfactory function evaluated by SPECT. *Am J Rhinol* 14(1), 57-61.
- Domino EF (1998). Tobacco smoking and nicotine neuropsychopharmacology: some future research directions. *Neuropsychopharmacology* 18(6), 456-68.
- Dong WK, Salonen LD, Kawakami Y, Shiwaku T, Kaukoranta EM, Martin RF (1989). Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys. *Brain Res* 484(1-2), 314-24.
- Dong WK, Chudler EH, Sugiyama K, Roberts VJ, Hayashi T (1994). Somatosensory, multisensory, and task-related neurons in cortical area 7b (PF) of unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol* 72(2), 542-64.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav* 20(2), 175-85.
- Doty RL, Applebaum S, Zusho H, Settle RG (1985). Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis. *Neuropsychologia* 23(5), 667-72.
- Doty RL (1986). Odor-guided behavior in mammals. *Experientia* 42(3), 257-71.
- Doty RL (1991). Olfactory system. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB, Jr (Eds.). *Smell and taste in health and disease*. New York: Raven Press, 175-199.
- Doty RL, Bromley SM (2004). Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37(6), 1229-54.
- Edwards DA, Mather RA, Shirley SG, Dodd GH (1987). Evidence for an olfactory receptor which responds to nicotine--nicotine as an odorant. *Experientia* 43(8), 868-73.
- Fillingim RB (2000). Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain* 4(1), 24-30.
- Finger TE, Getchell ML, Getchell TV, Kinnamon JC (1990). Afferent and effector functions of peptidergic innervation of the nasal cavity. In: Green BG, Mason JR, Kare MR (Eds.). *Chemical Senses: Irritation*. New York: Marcel Dekker, 1-20.
- Frasnelli J, Hummel T (2003). Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Res* 987(2), 201-6.
- Frasnelli J, Hummel T (2007). Interactions between the chemical senses: Trigeminal function in patients with olfactory loss. *Int J Psychophysiol* 65(3), 177-81.
- Frasnelli J, Schuster B, Hummel T (2007). Subjects with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal responses. *Cereb Cortex* 17(2), 370-7.

- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2(4), 189-210.
- Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ (1995). Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 3(3), 165-89.
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R (1996). Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 35(3), 346-55.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15(4), 870-8.
- Ghazanfar AA, Schroeder CE (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* 10(6), 278-85.
- Gilbert AN, Greenberg MS, Beauchamp GK (1989). Sex, handedness and side of nose modulate human odor perception. *Neuropsychologia* 27(4), 505-11.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ (2002a). Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22(24), 10819-28.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2002b). Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 22(24), 10829-37.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301(5636), 1104-7.
- Gottfried JA, Dolan RJ (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nat Neurosci* 7(10), 1144-52.
- Gottfried JA (2006). Smell: central nervous processing. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 63, 44-69.
- Graziadei PP, Graziadei GA (1979). Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *J Neurocytol* 8(1), 1-18.
- Green BG, Lawless HT (1991). The psychophysics of somatosensory chemoreception in the nose and mouth. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB, Jr (Eds.). *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press, 235-53.
- Haberly LB, Price JL (1977). The axonal projection patterns of the mitral and tufted cells of the olfactory bulb in the rat. *Brain Res* 129(1), 152-7.
- Handwerker HO, Kobal G (1993). Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 73(3), 639-71.
- Hari R, Portin K, Kettenmann B, Jousmaki V, Kobal G (1997). Right-hemisphere preponderance of responses to painful CO₂ stimulation of the human nasal mucosa. *Pain* 72(1-2), 145-51.
- Hasegawa M, Kern EB (1977). The human nasal cycle. *Mayo Clin Proc* 52(1), 28-34.
- Hendrix A (2003). *Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Erlangen. Siemens AG.
- Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T (2004). Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 42(3), 371-8.
- Hudry J, Perrin F, Ryvlin P, Mauguiere F, Royet JP (2003). Olfactory short-term memory and related amygdala recordings in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 126(Pt 8), 1851-63.
- Hummel T, Hummel C, Pauli E, Kobal G (1992a). Olfactory discrimination of nicotine-enantiomers by smokers and non-smokers. *Chem Senses* 17(1), 13-21.

- Hummel T, Kobal G (1992). Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84(1), 84-9.
- Hummel T, Livermore A, Hummel C, Kobal G (1992b). Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84(2), 192-5.
- Hummel T, Barz S, Lotsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G (1996). Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chem Senses* 21(1), 75-9.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997). 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22(1), 39-52.
- Hummel T, Livermore A (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health* 75(5), 305-13.
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Huttenbrink KB (2003a). Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett* 140-141, 273-80.
- Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lotsch J (2003b). Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. *Int J Psychophysiol* 47(2), 147-58.
- Hummel T, Doty RL, Yousem DM (2005). Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chem Senses* 30 Suppl 1, i205-i206.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264(3), 237-43.
- Iannilli E, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T (2007). Intranasal trigeminal function in subjects with and without an intact sense of smell. *Brain Res* 1139, 235-44.
- Ikushima S, Muramatsu I, Sakakibara Y, Yokotani K, Fujiwara M (1982). The effects of d-nicotine and l-isomer on nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 222(2), 463-70.
- Ingvar M, Hsieh JC (1999). The image of pain. In: Wall PD, Melzack R (Eds.). *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone, 215-32.
- Inokuchi A, Kimmelman CP, Snow JB, Jr. (1993). Convergence of olfactory and nasotrigeminal inputs and possible trigeminal contributions to olfactory responses in the rat thalamus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249(8), 473-7.
- Jacquot L, Monnin J, Brand G (2004). Influence of nasal trigeminal stimuli on olfactory sensitivity. *C R Biol* 327(4), 305-11.
- Kettenmann B, Jousmaki V, Portin K, Salmelin R, Kobal G, Hari R (1996). Odorants activate the human superior temporal sulcus. *Neurosci Lett* 203(2), 143-5.
- Kobal G (1981). *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Stuttgart. Thieme Verlag.
- Kobal G (1985). Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain* 22(2), 151-63.
- Kobal G, Hummel C (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71(4), 241-50.
- Kobal G, Van Toller S, Hummel T (1989). Is there directional smelling? *Experientia* 45(2), 130-2.

- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S (1996). "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 34(4), 222-6.
- Koizuka I, Yano H, Nagahara M, Mochizuki R, Seo R, Shimada K, Kubo T, Nogawa T (1994). Functional imaging of the human olfactory cortex by magnetic resonance imaging. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 56(5), 273-5.
- Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD (2000). An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain* 85(3), 359-74.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R and others (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(12), 5675-9.
- Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D (1997). Functional MRI of human olfaction. *J Comput Assist Tomogr* 21(6), 849-56.
- Libet B (2006). Reflections on the interaction of the mind and brain. *Prog Neurobiol* 78(3-5), 322-6.
- Livmore A, Hummel T, Kobal G (1992). Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83(3), 201-10.
- Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF, Lethlean AK (1975). Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38(9), 865-73.
- Mai JK, Assheuer J, Paxinos G (2004). Atlas of the human brain. Amsterdam. Elsevier Academic Press.
- Mainland J, Sobel N (2006). The sniff is part of the olfactory percept. *Chem Senses* 31(2), 181-96.
- Mainland JD, Johnson BN, Khan R, Ivry RB, Sobel N (2005). Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril. *J Neurosci* 25(27), 6362-71.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB (1999). Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96(5), 713-23.
- Malnic B, Godfrey PA, Buck LB (2004). The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(8), 2584-9.
- Marion L (1950). The pyridine alkaloids. In: Manske RH, Holmes HL (Eds.). *The alkaloids: chemistry and physiology*. New York: Academic Press, 228-69.
- Marx E, Stephan T, Nolte A, Deutschlander A, Seelos KC, Dieterich M, Brandt T (2003). Eye closure in darkness animates sensory systems. *Neuroimage* 19(3), 924-34.
- Marx E, Deutschlander A, Stephan T, Dieterich M, Wiesmann M, Brandt T (2004). Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns. *Neuroimage* 21(4), 1818-24.
- Menini A, Picco C, Firestein S (1995). Quantal-like current fluctuations induced by odorants in olfactory receptor cells. *Nature* 373(6513), 435-7.
- Mombaerts P (1999). Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science* 286(5440), 707-11.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen CH (1988). *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*. Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag. 301.
- Niimura Y, Nei M (2005). Evolutionary changes of the number of olfactory receptor genes in the human and mouse lineages. *Gene* 346, 23-8.

- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24), 9868-72.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(13), 5951-5.
- Opitz K, Horstmann M (1981). Nicotin - Pharmakologie eines abhängig machenden Stoffes. *Deutsches Ärzteblatt* 40, 1869-73.
- Pauling L, Coryell CD (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 22(4), 210-6.
- Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, Kwong KK (2001). Activation and habituation in olfaction--an fMRI study. *Neuroimage* 13(4), 547-60.
- Porter J, Anand T, Johnson B, Khan RM, Sobel N (2005). Brain mechanisms for extracting spatial information from smell. *Neuron* 47(4), 581-92.
- Price DD (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288(5472), 1769-72.
- Price JL (2004). Olfaction. In: Paxinos G, Mai JK (Eds.). *The Human Nervous System*, 2nd edition. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 1197-211.
- Principato JJ, Ozenberger JM (1970). Cyclical changes in nasal resistance. *Arch Otolaryngol* 91(1), 71-7.
- Qureshy A, Kawashima R, Imran MB, Sugiura M, Goto R, Okada K, Inoue K, Itoh M, Schormann T, Zilles K and others (2000). Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol* 84(3), 1656-66.
- Radil T, Wysocki CJ (1998). Spatiotemporal masking in pure olfaction. *Ann N Y Acad Sci* 855, 641-4.
- Rajan R, Clement JP, Bhalla US (2006). Rats smell in stereo. *Science* 311(5761), 666-70.
- Rand MJ (1989). Neuropharmacological effects of nicotine in relation to cholinergic mechanisms. *Prog Brain Res* 79, 3-11.
- Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18(3), 695-703.
- Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Costes N, Vigouroux M, Farget V, Sicard G and others (1999). Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci* 11(1), 94-109.
- Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Gregoire MC, Lavenne F, Costes N, Holley A (2001). Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* 13(3), 506-19.
- Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C (2003). fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* 20(2), 713-28.
- Savic I, Gulyas B (2000). PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport* 11(13), 2861-6.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26(3), 735-45.
- Savic I (2002). Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 12(4), 455-61.

- Savic I, Gulyas B, Berglund H (2002). Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin. *Hum Brain Mapp* 17(1), 17-27.
- Savic I, Berglund H (2004). Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum Brain Mapp* 21(4), 271-8.
- Sbarbati A, Osculati F (2003). Solitary chemosensory cells in mammals? *Cells Tissues Organs* 175(1), 51-5.
- Schaefer ML, Bottger B, Silver WL, Finger TE (2002). Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol* 444(3), 221-6.
- Schiffman S (1994). Changes in taste and smell: drug interactions and food preferences. *Nutr Rev* 52(8 Pt 2), 11-4.
- Schild HH (1997). *MRI made easy*. Berlin. Schering.
- Schmahmann JD, Doyon J, Toga AW, Petrides M, Evans AC (2000). *MRI Atlas of the human cerebellum*. San Diego. Academic Press.
- Schneider F, Habel U, Holthusen H, Kessler C, Posse S, Muller-Gartner HW, Arndt JO (2001). Subjective ratings of pain correlate with subcortical-limbic blood flow: an fMRI study. *Neuropsychobiology* 43(3), 175-85.
- Schneider RA, Schmidt CE (1967). Dependency of olfactory localization on non-olfactory cues. *Physiol Behav* 2, 305-9.
- Sekizawa SI, Tsubone H (1994). Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol* 96(1), 37-48.
- Silver WL, Mason JR, Marshall DA, Maruniak JA (1985). Rat trigeminal, olfactory and taste responses after capsaicin desensitization. *Brain Res* 333(1), 45-54.
- Silver WL (1991). Physiological factors in nasal trigeminal chemoreception. In: Green BG, Mason JR, Kare MR (Eds.). *Chemical Senses: Irritation*. New York: Marcel Dekker, 21-37.
- Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M, Evans AC (1997). Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport* 8(18), 3913-7.
- Small DM, Voss J, Mak YE, Simmons KB, Parrish T, Gitelman D (2004). Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. *J Neurophysiol* 92(3), 1892-903.
- Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T (2005). Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron* 47(4), 593-605.
- Small DM, Prescott J (2005). Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res* 166(3-4), 345-57.
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JD (1998a). Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 392(6673), 282-6.
- Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD, Sullivan EV (1998b). Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 18(21), 8990-9001.
- Sobel N, Prabhakaran V, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JD (2000). Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *J Neurophysiol* 83(1), 537-51.
- Stern K, McClintock MK (1998). Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 392(6672), 177-9.
- Stone H, Rebert CS (1970). Observations on trigeminal olfactory interactions. *Brain Res* 21(1), 138-42.

- Szallasi A, Nilsson S, Farkas-Szallasi T, Blumberg PM, Hokfelt T, Lundberg JM (1995). Vanilloid (capsaicin) receptors in the rat: distribution in the brain, regional differences in the spinal cord, axonal transport to the periphery, and depletion by systemic vanilloid treatment. *Brain Res* 703(1-2), 175-83.
- Talairach J, Tournoux P (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York. Thieme.
- Thürauf N, Renner B, Kobal G (1995). Responses recorded from the frog olfactory epithelium after stimulation with R(+)- and S(-)-nicotine. *Chem Senses* 20(3), 337-44.
- Thürauf N, Kaegler M, Dietz R, Barocka A, Kobal G (1999). Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacology (Berl)* 142(3), 236-43.
- Thürauf N, Kaegler M, Renner B, Barocka A, Kobal G (2000). Specific sensory detection, discrimination, and hedonic estimation of nicotine enantiomers in smokers and nonsmokers: are there limitations in replacing the sensory components of nicotine? *J Clin Psychopharmacol* 20(4), 472-8.
- Thürauf N, Markovic K, Braun G, Bleich S, Reulbach U, Kornhuber J, Lunkenheimer J (2006). The influence of mecamylamine on trigeminal and olfactory chemoreception of nicotine. *Neuropsychopharmacology* 31(2), 450-61.
- Torebjork HE, Hallin RG (1970). C-fibre units recorded from human sensory nerve fascicles in situ. A preliminary report. *Acta Soc Med Ups* 75(1-2), 81-4.
- Torebjork HE, Hallin RG (1973). Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp Brain Res* 16(3), 321-32.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK (1999). The cortical representation of pain. *Pain* 79(2-3), 105-11.
- Turner R, Le Bihan D, Moonen CT, Despres D, Frank J (1991). Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 22(1), 159-66.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15(1), 273-89.
- van Toller C, Kirk-Smith M, Sleight D, Wood N, Lombard J (1980). Hemispheric processing of odours. *Biol Psychology* 11, 262.
- von Békésy G (1964). Olfactory analogue to directional hearing. *J Appl Physiol* 19, 369-73.
- von Skramlik E (1925). Über die Lokalisation der Empfindungen bei den niederen Sinnen. *Zeitschrift für Sinnesphysiologie* 56, 69-140.
- Walker JC, Kendal-Reed M, Keiger CJ, Bencherif M, Silver WL (1996). Olfactory and trigeminal response to nicotine. *Drug development research* 38, 160-8.
- Wallace DG, Gorny B, Wishaw IQ (2002). Rats can track odors, other rats, and themselves: implications for the study of spatial behavior. *Behav Brain Res* 131(1-2), 185-92.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marinček B (2003). How does MRI work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging. Berlin. Springer.
- Weismann M, Yousry I, Heuberger E, Nolte A, Ilmberger J, Kobal G, Yousry TA, Kettenmann B, Naidich TP (2001). Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. *Neuroimaging Clin N Am* 11(2), 237-50.
- Wiech K, Preissl H, Birbaumer N (2001). [Neural networks and pain processing. New insights from imaging techniques]. *Anaesthesist* 50(1), 2-12.

- Wiesmann M, Kettenmann B, Kobal G (2004). Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. In: Taylor AJ, Roberts DD (Eds.). *Flavor perception*. Oxford: Blackwell, 203-27.
- 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.
- Winston JS, Gottfried JA, Kilner JM, Dolan RJ (2005). Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *J Neurosci* 25(39), 8903-7.
- Woods RP (1996). Modeling for intergroup comparisons of imaging data. *Neuroimage* 4(3 Pt 3), 84-94.
- Wysocki CJ, Cowart BJ, Radil T (2003). Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Percept Psychophys* 65(1), 115-22.
- Yamamura H, Iwata K, Tsuboi Y, Toda K, Kitajima K, Shimizu N, Nomura H, Hibiya J, Fujita S, Sumino R (1996). Morphological and electrophysiological properties of ACCx nociceptive neurons in rats. *Brain Res* 735(1), 83-92.
- Youngentob SL, Kurtz DB, Leopold DA, Mozell MM, Hornung DE (1982). Olfactory sensitivity: Is there laterality? *Chem Senses* 7(1), 11-21.
- Yousem DM, Williams SC, Howard RO, Andrew C, Simmons A, Allin M, Geckle RJ, Suskind D, Bullmore ET, Brammer MJ, Doty RL (1997). Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology* 204(3), 833-8.
- Zald DH, Pardo JV (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(8), 4119-24.
- Zald DH, Pardo JV (2000). Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol* 36(2), 165-81.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360(6402), 339-40.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Rouby C (2000). Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *Neuroreport* 11(12), 2711-6.
- Zevin S, Gourlay SG, Benowitz NL (1998). Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol* 16(5), 557-64.
- Zou Z, Horowitz LF, Montmayeur JP, Snapper S, Buck LB (2001). Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature* 414(6860), 173-9.
- Zou Z, Li F, Buck LB (2005). Odor maps in the olfactory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(21), 7724-9.

Anhang

Tabellen

Tab. A1 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 19 ,Random Effects' Analyse , event-related' Design, Kontrast Nikotin, p < 0,05 FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L. = links, R. = rechts, Cluster ≤ 6 Voxel wurden vernachlässigt).

<i>Hirnregion</i>	<i>MNI-Koordinaten (mm)</i>			<i>Anz. d. akt. Voxel</i>	<i>max. Z</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
R. Gyrus cinguli medius	8	28	38	999	5,05
R. Gyrus frontalis superior (SMA)	10	20	44		
L. Gyrus frontalis superior (SMA)	-8	16	50		
R. Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis) /	46	38	0	3266	4,68
R. Gyrus orbitalis posterior					
R. Cortex piriformis	22	4	-16		
L. Cerebellum (Lobulus 6, Declive)	-30	-60	-30	618	4,50
L. Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis)	-54	12	4	2440	4,45
L. Insula anterior	-40	16	-8		
L. Gyrus supramarginalis	-62	-28	20		
R. Gyrus frontalis medius	42	36	30	133	4,24
R. Gyrus frontalis medius	50	4	44	266	4,09
L. Gyrus cinguli posterior	-4	-34	24	353	3,87
R. Präcuneus	24	-64	28	78	3,86
L. Gyrus occipitalis superior	-6	-80	42	79	3,81
R. Thalamus (Nucleus pulvinaris lateralis)	20	-26	2	291	3,79
R. Hirnstamm (Nucleus ruber)	4	-30	-6		
L. Gyrus präcentralis	-22	-18	56	50	3,71
R. Gyrus supramarginalis	58	-30	38	520	3,60
R. Gyrus subcentralis (S II)	58	-12	10		
L. Insula posterior	-34	-4	0	52	3,58
L. Gyrus temporalis medius	-58	-50	-4	123	3,57
L. Cerebellum (Lobulus 7, Crus II)	-8	-76	-34	107	3,49
L. Lobulus parietalis inferior	-38	-52	52	66	3,44
R. Gyrus temporalis superior /	52	-38	22	74	3,43
R. Gyrus supramarginalis					
L. Gyrus calcarinus	2	-92	6	36	3,42
L. Cerebellum (Lobulus 7b)	-30	-40	-40	14	3,36
R. Lobulus parietalis inferior	30	-38	38	94	3,35
R. Gyrus temporalis superior	66	-32	14	19	3,27
R. Cerebellum (Lobulus 7, Crus I)	26	-72	-32	84	3,23
L. Thalamus (Nucleus ventrolateralis posterior)	-10	-12	4	31	3,17
R. Lobulus parietalis superior	50	-46	58	34	3,16
L. Cuneus	-12	-76	28	14	3,11
R. Insula posterior	34	-6	12	17	3,05
R. Gyrus orbitalis anterior	30	50	-8	8	3,03
R. Gyrus frontalis superior (SMA)	12	8	70	8	3,01
L. Lobulus paracentralis (SMA)	-10	-14	62	8	2,97

Tab. A2 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in niedrigen, olfaktorisch leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30, „Random Effects“ Analyse, „event-related“ Design, Kontrast Nikotin, *FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, **FDR-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L. = links, R. = rechts, Cluster ≤ 7 Voxel wurden vernachlässigt).

Hirnregion	MNI-Koordinaten (mm)			Anz. d. akt. Voxel	max. Z	p-Wert
	x	y	z			
L. Gyrus temporalis superior	-36	2	-18	155	5,40	0,05 *
L. Insula anterior	-38	16	-10			
R. Gyrus temporalis superior	46	16	-14	344	5,36	0,05 *
R. Insula anterior / R. Amygdala	36	6	-16			
R. Insula anterior	38	22	-4			
R. Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis)	48	40	2	59	5,00	0,05 *
L. Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis)	-52	12	2	13	4,96	0,05 *
L. Cerebellum (Lobulus 6, Declive)	-30	-60	-30	6	4,88	0,05 *
L. Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis)	-38	24	4	2	4,84	0,05 *
R. Gyrus frontalis superior (SMA)	6	16	54	1	4,72	0,05 *
<hr/>						
L. Gyrus temporalis superior	-36	2	-18	5303	5,40	0,05 **
L. Insula anterior	-38	16	-10			
L. Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis)	-52	12	2			
L. Gyrus subcentralis (S II)	-58	-12	10			
R. Gyrus frontalis inferior (Pars orbitalis)	46	16	-14	6912	5,36	0,05 **
R. Insula posterior / R. Amygdala	36	6	-16			
R. Insula anterior	38	22	-4			
R. Gyrus subcentralis (S II)	58	-12	12			
L. Cerebellum (Lobulus 6, Declive)	-30	-60	-30	2289	4,88	0,05 **
R. Gyrus frontalis superior (SMA)	6	16	54	1675	4,72	0,05 **
L. Gyrus frontalis superior (SMA)	-4	16	50			
R. Gyrus cinguli medius	4	30	34			
R. Gyrus supramarginalis	60	-34	42	548	4,05	0,05 **
L. Gyrus cinguli posterior	-2	-34	24	396	3,88	0,05 **
R. Thalamus	18	-26	0	235	3,81	0,05 **
L. Gyrus occipitalis superior	-6	-80	42	130	3,59	0,05 **
L. Lobulus parietalis superior	-32	-58	58	151	3,47	0,05 **
L. Gyrus temporalis medius	-64	-48	-2	125	3,46	0,05 **
R. Lobulus parietalis superior	36	-52	60	125	3,30	0,05 **
R. Amygdala / R. Cortex piriformis	20	4	-12	35	3,29	0,05 **
R. Gyrus frontalis medius	40	38	28	83	3,28	0,05 **
R. Hippocampus	12	-14	-14	51	3,23	0,05 **
R. Cerebellum (Lobulus 7, Crus II)	10	-86	-32	32	3,19	0,05 **
L. Gyrus präcentralis	-44	-8	58	96	3,18	0,05 **
R. Gyrus postcentralis	30	-38	38	18	3,15	0,05 **
R. Präcuneus	10	-82	46	62	3,14	0,05 **
L. Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis)	-44	12	24	121	3,08	0,05 **
L. Thalamus	-12	-12	2	57	3,06	0,05 **
L. Gyrus calcarinus	-10	-82	12	28	2,88	0,05 **

R. Gyrus occipitalis superior	22	-64	32	18	2,85	0,05	**
L. Gyrus calcarinus	0	-92	6	17	2,84	0,05	**
L. Gyrus occipitalis medius	-28	-92	8	16	2,83	0,05	**

Tab. A3 Hirnaktivierungen nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30, ‚Random Effects‘ Analyse, Blockdesign, Kontrast Nikotin, p < 0,05 FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L. = links, R. = rechts).

<i>Hirnregion</i>	<i>MNI-Koordinaten (mm)</i>			<i>Anz. d.</i>	<i>max.</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>akt. Voxel</i>	<i>Z</i>
R. Gyrus frontalis inferior (Pars orbitalis) / R. Insula anterior /	34	26	-10	7121	7,35
R. Gyrus orbitofrontalis lateralis					
R. Gyrus frontalis medius	32	54	0		
R. Gyrus frontalis medius	34	50	16		
R. Gyrus frontalis superior / R. Gyrus cinguli medius	8	32	40	733	6,53
R. Gyrus frontalis superior (SMA)	8	22	50		
L. Cerebellum (Lobulus 7, Crus I)	-32	-70	-34	3298	6,47
R. Gyrus supramarginalis	58	-42	32	2114	6,40
L. Gyrus frontalis medius (Pars orbitalis)	-28	54	-4	1384	6,35
L. Insula anterior / L. Gyrus orbitofrontalis posterior	-32	20	-10	1621	6,26
L. Gyrus supramarginalis	-62	-48	30	890	6,20
L. Lobulus parietalis inferior	-38	-60	52	333	5,89
R. Gyrus temporalis medius	62	-22	-14	279	5,46
R. Gyrus subcentralis (S II)	58	-18	14	324	5,16
L. Substantia nigra	-16	-16	-6	59	5,14
R. Gyrus frontalis superior	8	40	58	16	5,09
L. Thalamus (Nucleus mediodorsalis)	0	-20	6	66	4,95
R. Cerebellum (Lobulus 8, Pyramis)	12	-66	-52	10	4,85
R. Nucleus caudatus	26	-8	20	9	4,78
R. Cerebellum (Lobulus 7, Crus I)	6	-86	-22	9	4,76
R. Hirnstamm (Nucleus ruber)	8	-14	-6	9	4,74
L. Gyrus frontalis superior (SMA)	-6	14	48	2	4,65
L. Gyrus temporalis superior	-52	-4	-2	2	4,65

Tab. A4 Deaktivierungen des Gehirns nach intranasaler Stimulation mit Nikotin in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen (n = 30, ‚Random Effects‘ Analyse, Blockdesign, Kontrast Nikotin, p < 0,05 FWE-korrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L. = links, R. = rechts).

<i>Hirnregion</i>	<i>MNI-Koordinaten (mm)</i>			<i>Anz. d. akt.</i>	<i>max. Z</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Voxel</i>	
L. Präcuneus	-4	-50	18	567	5,97
L. Gyrus occipitalis medius	-34	-82	42	23	4,93
L. Gyrus parahippocampalis	-30	-36	-16	6	4,67
R. Präcuneus	12	-52	12	8	4,66

Tab. A5 Hirnregionen, welche nach nasaler Stimulation mit Nikotinstimuli in hohen, trigeminal leicht überschwelligen Konzentrationen intensitätskodiert aktiviert waren (n = 29, ‚Random Effects‘ Analyse, parametrisches Design, Kontrast Parameter, p < 0,001 unkorrigiert für Mehrfachvergleiche über das gesamte Hirnvolumen, L. = links, R. = rechts).

<i>Hirnregion</i>	<i>MNI-Koordinaten (mm)</i>			<i>Anz. d. akt. Voxel</i>	<i>max. Z</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
L. Cerebellum (Lobulus 6, Declive)	-24	-58	-28	847	4,42
L. Gyrus frontalis superior	-28	62	16	134	4,09
R. Thalamus	8	-20	0	401	3,98
R. Gyrus frontalis superior	26	66	18	33	3,92
R. Gyrus frontalis medius	44	54	8	19	3,72
L. Cerebellum (Lobulus 4, 5, Culmen)	-6	-48	-16	40	3,69
L. Thalamus	-14	-10	2	43	3,68
R. Cerebellum (Lobulus 9, Uvula)	10	-56	-52	25	3,60
L. Amygdala / L. Insula posterior / L. Cortex piriformis	-30	4	-14	20	3,53
R. Nucleus caudatus	6	4	-4	22	3,42
L. Gyrus frontalis medius	-36	44	34	9	3,40
R. Gyrus frontalis medius	30	56	30	18	3,35
R. Gyrus frontalis medius	40	46	32	14	3,32
R. Cerebellum (Lobulus 7, Crus II)	8	-88	-32	7	3,30
R. Cerebellum (Lobulus 6, Declive)	22	-74	-22	19	3,27
R. Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis)	54	4	6	5	3,25
R. Gyrus cinguli medius	6	32	34	2	3,21
L. Präcuneus	-4	-80	46	6	3,21
R. Cerebellum (Lobulus 7, Crus I)	18	-92	-28	2	3,20
L. Putamen	-22	12	12	2	3,16
R. Gyrus frontalis medius	42	54	16	1	3,14
R. Gyrus temporalis superior /	64	-34	18	2	3,13
R. Gyrus supramarginalis					
R. Gyrus frontalis superior (SMA)	6	12	54	1	3,10

Danksagung

Meinem Doktorvater PD Dr. Martin Wiesmann in der Abteilung für Neuroradiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich für die hervorragende fachliche Betreuung meiner Dissertation und für das in mich gesetzte Vertrauen. Durch seine inhaltlich wertvollen Diskussionen, die Bereitstellung der Ressourcen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und den Freiraum für die Bearbeitung der Fragestellung hat er mein wissenschaftliches Interesse enorm gefördert.

Danken möchte ich allen Kollegen der Abteilung für Neuroradiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Prof. Dr. Hartmut Brückmann, welche es mir ermöglichten, diese Arbeit zu schreiben. Besonderer Dank geht an Dipl.-Inf. Rainer Kopietz, Dr. Jennifer Linn, M.Sc., Dipl.-Ing. Anna M. Kleemann, Dipl.-Ing. Veronika Schöpf, Dr. Olga Pollatos und Dr. Thomas Stephan, die mir mit Rat, Tat und wertvollen Diskussionen bei den Vorbereitungen, Messungen und Auswertungen der Studie zur Seite standen.

Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle Tatjana Schreder, Maria Demmel, Andrea Anzinger, Vehbi Sakar und Tim Wesemann für die tatkräftige Unterstützung während der Durchführung der fMRT-Messungen.

Besonderer Dank geht an Prof. Dr. Gerd Kobal für die wissenschaftlichen Ratschläge und Diskussionen während meiner Arbeit an dieser Studie. Ich danke Dr. Haoxian Zhang für ihre wertvollen Hinweise und das Training im Umgang mit der Chemikalie Nikotin sowie der Nikotinapplikation mittels Olfaktometer und Robert J. Maher für die Entwicklung der Software für die Schwellentestungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dipl.-Ing. Oliver Briede von der Heinrich Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH in Wedel für die andauernde technische Unterstützung und Beratung während der Arbeit am Olfaktometer. Ich möchte Dr. Michael Czerny und Prof. Dr. Peter Schieberle am Lehrstuhl für Lebensmittelchemie an der Technischen Universität München für die quantitative Analyse des Nikotinflusses am Olfaktometer danken.

Weiterhin möchte ich mich bei den Versuchspersonen bedanken, die sich Zeit nahmen, an meinen Experimenten teilzunehmen und somit Teil dieser Arbeit geworden sind.

Natürlich gilt ein besonders herzlicher Dank für die Freundschaft, Kraft und liebevolle Unterstützung meinen Freunden Nicolle, Ivonne, Sandra und Sven.

Besonders danke ich meiner Familie, welche mir jederzeit liebevoll mit Rat, Tat und auch finanzieller Hilfe zur Seite stand und meinem Freund Michael für die Kraft, Liebe und Motivation, die er mir während dieser Zeit gegeben hat.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Jessica Albrecht
Geburtsdatum	01.03.1979 in Plauen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulausbildung

1985 – 1992	Kurt-Spörl-Oberschule Plauen
1992 – 1997	Diesterweg-Gymnasium Plauen

Akademische Ausbildung

1997 – 2003	Studium der Ernährungswissenschaft an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
06/2003	Diplomarbeit bei den Rudolf Wild Werken Heidelberg: „Home-use-Tests als Informationsbasis zur erfolgreichen Umsetzung von Marketing-Mix-Maßnahmen für Lebensmittel – eine empirische Studie an Verbrauchern“
08/2003	Beginn einer Promotion in der Abteilung für Neuroradiologie im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Wissenschaftliche Publikationen

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, Wiesmann M (2006) Das olfaktorische System des Menschen: Anatomie und Physiologie. *Der Nervenarzt*, 77(8): 931-939.

Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, Schreder T, Schandry R, Wiesmann M (2007) Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord*, 102 (1-3): 101-8.

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.

Scheuerecker J, Ufer S, Zipse M, Frodl T, Koutsouleris N, Zetzsche T, Wiesmann M, Albrecht J, Brückmann H, Schmitt G, Möller HJ, Meisenzahl EM (2007) Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia - An fMRI study. *J Psychiatr Res*.

- Frodl TS, Scheuerecker J, Albrecht J, Kleemann AM, Müller-Schunk S, Koutsouleris N, Möller H, Brückmann H, Wiesmann M, Meisenzahl EM (2007) Neuronal correlates of emotional processing in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry*.
- 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* (im Druck).
- Pollatos O, Kurz AL, Albrecht J, Schreder T, Kleemann AM, Schöpf V, Kopietz R, Wiesmann M, Schandry R (2008) Reduced perception of bodily signals in anorexia. *Eat Behav* (im Druck).
- Albrecht J, Anzinger A, Kopietz R, Kleemann AM, Schöpf V, Pollatos O, Wiesmann M (2008) Test-retest reliability of olfactory detection thresholds of the Sniffin' Sticks. *Chem Senses* (im Druck).
- Schreder T, Albrecht J, Kleemann AM, Schöpf V, Kopietz R, Anzinger A, Demmel M, Linn J, Pollatos O, Wiesmann M (2008) Olfactory performance of subjects with anorexia nervosa and healthy subjects in hunger and satiety. *Rhinology* (im Druck).

