

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

**Hirnaktivität nach Darbietung von Düften, die an Aminrezeptoren binden
- eine fMRT-Studie -**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Catharina Weber

aus Leipzig

Dresden 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorwort.....	1
1.2	Das Riechepithel	2
1.2.1	Anatomie und Physiologie	2
1.2.2	Neuronale Verarbeitung des Riechens	3
1.3	TAAR-Rezeptor	4
1.4	Trimethylamin - Struktur, Metabolismus und Vorkommen.....	6
1.5	Sozialverhalten.....	8
1.5.1	Pheromone und chemosensorische Kommunikation bei Tieren	8
1.5.2	Chemosensorische Kommunikation beim Menschen	10
1.6	Funktionelle Magnetresonanztomographie	11
1.6.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie	11
1.6.2	Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie	13
2	Fragestellung	15
3	Material und Methoden.....	16
3.1	Ethische Aspekte	16
3.2	Probandenauswahl.....	16
3.3	Verwendete Duftstoffe	17
3.4	Aufbau des Olfaktometers und Duftdarbietung	18
3.5	Studiendesign	18
3.5.1	Vorbereitung	19
3.5.2	Identifikationstest mit <i>Sniffin' Sticks</i>	19
3.5.3	Schwellentestung für Trimethylamin	20
3.5.4	Probe-MRT	21
3.5.5	fMRT	22
3.6	Auswertung	24
3.6.1	Intensitäten und Hedonik der Düfte	24
3.6.2	fMRT	24
4	Ergebnisse	26
4.1	Evaluation der Düfte während der fMRT-Untersuchung	26
4.2	Ergebnisse der fMRT-Daten.....	28
4.2.1	Aktivierte Areale beim ON-OFF-Vergleich für jeden einzelnen Duft.....	28
4.2.2	Vergleich der Aktivierungen zwischen TMA und den einzelnen Düften.....	33
4.2.3	Aktivierungen von TMA gegenüber BUT+CIV+PEA	35

5	Diskussion.....	37
5.1	fMRT-Ergebnisse	37
5.2	Potenzielle Limitationen der Arbeit	42
5.3	Fazit und Ausblick	43
6	Zusammenfassung/ Summary.....	45
	Literaturverzeichnis	47
	Anhang.....	57
	A1 Ergebnistabellen.....	57
	A2 Dokumentationsbögen.....	63
	A3 Publikationsverzeichnis	67
	Danksagung	68
	Lebenslauf.....	69
	Anlagen.....	71
	B1 Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....	71
	B2 Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel Trimethylamin	6
Abbildung 2: Reaktionsgleichung	7
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf des BOLD-Effekts.....	14
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studiendesigns.....	18
Abbildung 5: <i>Sniffin' Sticks</i>	20
Abbildung 6: Schwellentestung für TMA	21
Abbildung 7: Blockdesign in der fMRT	23
Abbildung 8: Randomisierte Reihenfolge der Duftstoffapplikation.....	23
Abbildung 9: Intensitätsbewertung der einzelnen Düfte	26
Abbildung 10: Hedonikbewertung der einzelnen Düfte	27
Abbildung 11: Aktivierungen durch TMA ON gegen OFF (Gläsernes Gehirn).....	28
Abbildung 12: Aktivierungen durch TMA.....	29
Abbildung 13: Aktivierungen durch BUT ON gegen OFF (Gläsernes Gehirn)	30
Abbildung 14: Aktivierungen durch BUT	30
Abbildung 15: Aktivierungen durch CIV ON gegen OFF (Gläsernes Gehirn)	31
Abbildung 16: Aktivierungen durch CIV	31
Abbildung 17: Aktivierungen durch PEA ON gegen OFF (Gläsernes Gehirn)	32
Abbildung 18: Aktivierungen durch PEA	32
Abbildung 19: Aktivierungen durch PEA gegenüber TMA (Gläsernes Gehirn).....	33
Abbildung 20: Aktivierungen durch PEA gegenüber TMA.....	34
Abbildung 21: Aktivierungen durch TMA gegenüber PEA (Gläsernes Gehirn).....	34
Abbildung 22: Aktivierungen durch TMA gegenüber PEA.....	35
Abbildung 23: ROI-Analyse der Bedingung TMA gegenüber BUT+CIV+PEA	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kontraindikation der MRT	13
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	17
Tabelle 3: Durchschnittliche Bewertung der Düfte mit SEM in Klammern	27
Tabelle 4: Aktivierungen durch TMA im Kontrast ON gegen OFF	57
Tabelle 5: Aktivierungen durch BUT im Kontrast ON gegen OFF	58
Tabelle 6: Aktivierungen durch CIV im Kontrast ON gegen OFF	59
Tabelle 7: Aktivierungen durch PEA im Kontrast ON gegen OFF	60
Tabelle 8: Aktivierungen im Vergleich PEA gegenüber TMA	60
Tabelle 9: Aktivierungen im Vergleich TMA gegenüber PEA	61
Tabelle 10: Aktivierungen im Vergleich TMA gegenüber BUT+CIV+PEA	61
Tabelle 11: Aktivierungen im Vergleich BUT+CIV+PEA gegenüber TMA	62

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
AOB	akzessorischer olfaktorischer Bulbus
BOLD	<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
BUT	Butanol
CIV	Civette
FMO3	Flavin-abhängige Monooxygenase 3
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
hTAAR5	<i>human Trace amine-associated receptor 5</i>
OFC	Orbitofrontaler Kortex
ORN	Olfaktorisches Rezeptorneuron
MRT	Magnetresonanztomographie
PEA	Phenylethylalkohol
β-PEA	β-Phenylethylamin
POC	Primär olfaktorischer Kortex
ROI	<i>Region of Interest</i>
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
TAAR	<i>Trace amine-associated receptor</i>
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TMA	Trimethylamin
TMAO	Trimethylamin- <i>N</i> -oxid
TR	Repetitionszeit
VNO	Vomeronasales Organ
VND	Vomeronasaler Duktus
VN1R1	Vomeronasaler Typ 1-Rezeptor 1
V1R	Vomeronasaler Typ1-Rezeptor
V2R	Vomeronasaler Typ2-Rezeptor

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Lange Zeit wurde dem olfaktorischen System des Menschen eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu den anderen Sinnesmodalitäten zugeschrieben. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass der Wissenschaftler Broca Lebewesen anhand der relativen Größe ihres olfaktorischen Systems in makrosmatische und mikrosmatische Lebewesen einteilte (Turner, 1890), wobei der Mensch den Mikrosmaten (Lebewesen mit weniger ausgeprägtem Geruchssinn) zugeordnet wurde. Dem steht gegenüber, dass die Parfümindustrie jährlich Billionen von Dollar einnimmt und die Verwendung von Duftstoffen einen wesentlichen Bestandteil von menschlichen Ritualen darstellt (Lübke und Pause, 2015). Auch dass die Anzahl der für die olfaktorischen Rezeptoren kodierenden Gene diejenigen für das trichromatische Sehen übersteigt, verdeutlicht in gewisser Weise, dass nicht nur das visuelle System für den Menschen von Bedeutung ist (Hummel, Welge-Lüssen et al., 2009).

Im Tierreich sind chemische Signale oder sogenannte Pheromone ein wichtiger Bestandteil der Kommunikation untereinander. Sie transportieren Informationen von einem Individuum zu einem anderen und können so das Verhalten beeinflussen. Auch beim Menschen ist das Vorhandensein chemosensorischer Kommunikation unbestritten. Zahlreiche Studien zeigen, dass es zum Beispiel im Bereich der Reproduktion und in der Vermeidung von Schaden chemosensorische Kommunikation zwischen Menschen gibt (Havlicek et al., 2006; Mujica-Parodi et al., 2009; Mostafa et al., 2012; Lübke und Pause, 2015).

Trace amine-associated receptors (TAARs) sollen an der Wahrnehmung von sozialen Signalen in Nagern beteiligt sein (Liberles und Buck, 2006). So werden ihnen Funktionen im Bereich der Geschlechtererkennung, Stressreaktionen oder als Trigger der weiblichen Pubertät zugeschrieben (Su et al., 2009).

Doch welche Rolle spielen die TAARs beim Menschen? Führt deren Aktivierung auch zu einem spezifischen Verhalten wie bei Tieren?

Die neuronale Verarbeitung nach Aktivierung der TAARs war noch nicht Gegenstand der Forschung. Ziel dieser Studie ist es daher, die Hirnaktivierung nach Darbietung eines Duftstoffes, der an einen TAAR bindet, mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zu untersuchen.

1.2 Das Riechepithel

1.2.1 Anatomie und Physiologie

In der Nase gibt es drei unterschiedlichen Epithelarten. Im Nasenvorhof (Regio cutanea) befindet sich Epidermis (mehrschichtig verhorntes Plattenepithel), während der Großteil der Nasenschleimhaut von respiratorischem Epithel (Regio respiratoria), einem mehrreihigen hochprismatischen Flimmerepithel, bedeckt ist (Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012). Das Riechepithel (auch olfaktorisches Epithel genannt) stellt den dritten Typus dar und befindet sich beim Menschen in der Riechspalte im Bereich des oberen Nasengangs (Regio olfactoria). Es reicht weiter bis zum Ansatz der mittleren Nasenmuschel (Concha nasalis medialis), sowie einem kleinen Teil des Septums (Leopold et al., 2000; Lane et al., 2002).

Die Riechschleimhaut erstreckt sich beim Erwachsenen auf einem Areal von etwa 500 mm² und setzt sich aus einem hohem mehrreihigem Epithel sowie der subepithelial gelegenen Lamina propria zusammen, welche Bindegewebe, Bowman-Drüsen, blutversorgende Gefäße und die Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) enthält. Im Epithel lassen sich vier verschiedene Zelltypen finden: die ORN, Stützzellen, Basalzellen und Mikrovillizellen. Bei den ORN handelt es sich um bipolare Nervenzellen, aus deren Soma (in der mittleren Schicht des Epithels gelegen) auf der einen Seite marklose dünne Axone hervorgehen und deren dendritische Fortsätze auf der anderen Seite bis in die Mukusschicht der Nase reichen. Von den verdickten Enden der Fortsätze (*Dendritic Knobs*) gehen 10-20 unbewegliche Zilien aus, deren Zellmembranen die Rezeptorproteine beinhalten (Hummel, Welge-Lüssen et al., 2009).

Die für die olfaktorischen Rezeptorproteine codierenden Gene entstammen aus einer der größten Genfamilie des menschlichen Genoms (Buck und Axel, 1991). Die Anzahl der verschiedenen Rezeptorproteintypen beim Menschen beträgt schätzungsweise 400, wobei vermutlich jedes ORN nur einen Rezeptorproteintyp exprimiert. Es zeigt sich allerdings, dass ein Rezeptor verschiedene Duftmoleküle binden und ein Duftstoff mehrere Rezeptorproteintypen mit seinen unterschiedlichen Molekülbestandteilen aktivieren kann (Malnic et al., 1999; Hatt, 2004). Die ortho- oder retronasal am Riechepithel ankommenden Duftmoleküle binden an die Rezeptorproteine und setzen so eine G-Protein gekoppelte Signaltransduktionskaskade in Gang, über die es zur Aktivierung der Adenylylzyklase III und damit zur Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) kommt. Dieser Second Messenger bedingt nun die Öffnung von Kationenkanälen, wodurch es zum Einstrom von Kationen und zur Veränderung des Membranpotentials kommt, was bei Überschreiten einer bestimmten Schwelle in ein Aktionspotential umgewandelt wird. Die Fortleitung erfolgt über das Axon des ORN bis in den Bulbus olfactorius (Hummel, Welge-Lüssen et al., 2009).

Die Lebensdauer der ORN wird mit 60 Tagen angegeben. Ihre lebenslange Regeneration wird von den Basalzellen (Vorläuferzellen), die in der untersten Schicht des olfaktorischen Epithels

liegen, gewährleistet. Die Stützzellen umgeben die ORN und führen mit Hilfe von *Tight Junctions* zu deren Isolation. Außerdem sind sie für die Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts gegenüber der extrazellulären Matrix verantwortlich. Unklar hingegen ist die Funktion der im apikalen Teil des Epithels sitzenden Mikrovillizellen beim Menschen (Hummel, Welge-Lüssen et al., 2009).

1.2.2 Neuronale Verarbeitung des Riechens

Die Axone der ORN ziehen gebündelt als *Fila olfactoria*, deren Gesamtheit auch als *Nervus olfactorius* (erster Hirnnerv) bezeichnet wird, durch die Siebbeinplatte (*Lamina cribrosa*) des *Os ethmoidale* in den *Bulbus olfactorius* in der vorderen Schädelgrube (*Fossa cerebri anterior*). Im *Bulbus olfactorius* befinden sich die Mitralzellen, deren Dendriten mit den Axonen der ORN Synapsen bilden, an denen die Reizübertragung stattfindet. Diese Schaltstelle wird auch als olfaktorischer Glomerulus bezeichnet, wobei die Axone der ORN, die den gleichen Rezeptortyp in der Membran der Zilien besitzen, stets in den gleichen Glomerulus projizieren. Die Anordnung der Glomeruli ist auf beiden Seiten symmetrisch, sodass jeder Duftstoff bestimmte Glomeruli stimuliert und dadurch im *Bulbus olfactorius* ein für jeden Duft spezifisches topographisches Reizmuster entsteht (Vassar et al., 1994). Durch die sich ebenfalls im *Bulbus olfactorius* befindlichen Körnerzellen und periglomerulären Zellen, welche hemmend auf die Mitralzellen wirken, kommt es zu einer Kontrastverstärkung und damit zu einer exakteren Geruchswahrnehmung (Hummel, Welge-Lüssen et al., 2009; Schünke et al., 2018).

Die Axone der Mitralzellen, die das zweite Neuron der Riechbahn bilden, ziehen als *Tractus olfactorius lateral* des *Gyrus rectus* zum primären olfaktorischen Kortex (POC). Phylogenetisch zum ältesten Teil des Gehirns, dem Paleokortex, gehörend, besteht der POC aus dem piriformen Kortex, der *Area entorhinalis* und dem vorderen Anteil des *Corpus amygdaloideum*. Im Gegensatz zum visuellen oder auditorischen System laufen die Fasern der Riechbahn größtenteils ipsilateral. Savic zeigte hingegen, dass bei monorhinaler Duftstoffpräsentation bilaterale Aktivierungen in Bereichen des sekundären olfaktorischen Kortex auftreten, wobei sich keine Unterschiede im Aktivitätsmuster zwischen Stimulation der rechten oder linken Hemisphäre darstellten. Dieser Austausch von Informationen zwischen den Hemisphären erfolgt vermutlich über die *Commissura anterior* (Savic, 2002).

Vom POC erfolgt dann die Weitergabe der olfaktorischen Afferenzen an den sekundären olfaktorischen Kortex, zu dem neben dem orbitofrontalen Kortex (OFC), auch die Inselrinde, der Hippocampus, der Hypothalamus, der Thalamus und die Basalganglien gehören. Diese Strukturen dienen der Wahrnehmung, Interpretation und Integration der Geruchsinformationen und bilden zusammen mit dem POC die Basis für die duftgesteuerte Regulation von Ernährung, Emotion, autonomen Vorgängen, Verhalten und Gedächtnis (Gottfried, 2006). Die Amygdala

spielt dabei für die emotionale Bewertung von Gerüchen eine wichtige Rolle. So wird sie sowohl bei unangenehm, als auch bei angenehm bewerteten Düften aktiviert (Zald, 2003; Ball et al., 2009). Ob dabei Düfte unterschiedlicher Wertigkeit differenziert in der Amygdala repräsentiert werden, ist noch unbekannt, allerdings konnten neuere Studien zeigen, dass negativ bewertete Düfte eine frühzeitigere Aktivierung der Amygdala bewirken (Jin et al., 2015). Dem OFC wird dagegen eine Funktion in der olfaktorischen Informationsverarbeitung zugeschrieben, wobei anscheinend die bewusste Wahrnehmung der Düfte im rechten OFC stattfindet. Diese Annahme wird durch eine Studie von Li et al. untermauert, in der gezeigt werden konnte, dass es bei Verletzungen im Bereich des rechten OFC zu keiner bewussten Duftwahrnehmung mehr kommt (Li et al., 2010). Der Hippocampus ist neben anderen Strukturen für die Entwicklung des Geruchsgedächtnisses zuständig (Levy, 2004; Royet et al., 2011; Kjelvik et al., 2012; Lehn et al., 2013).

Die Funktion des Thalamus ist hingegen noch nicht vollständig geklärt. Es ist beschrieben, dass es neben einem direkten Weg der Afferenzen unter Aussparung des Thalamus als primären Filter der sensorischen Information auch einen indirekten Weg gibt, der über den mediodorsalen Nukleus des Thalamus führt (Price, 1985). Die Rolle des mediodorsalen Nukleus des Thalamus in der Geruchsverarbeitung ist derzeit noch Bestandteil der Forschung. Es konnte jedoch bereits verdeutlicht werden, dass bei Patienten mit Läsionen des Thalamus die Duftidentifikation sowie die Wahrnehmung der Hedonik beeinträchtigt sind, nicht jedoch die Detektion der Düfte (Asai et al., 2008; Sela et al., 2009).

1.3 TAAR-Rezeptor

Im Jahr 2001 wurde in Geweben von Menschen und Nagetieren eine neue Gruppe von G-Protein gekoppelten Rezeptoren gefunden, die in der Lage sind flüchtige Amine (*trace amines*) wie z.B. β -Phenylethylamin (β -PEA) oder Tyramin (körpereigene Aminverbindungen) zu binden und von ihnen aktiviert zu werden, wodurch ihnen eine wichtige Rolle als Neurotransmitter-Rezeptoren bei Vertebraten zugeschrieben wurde. Diese ähneln den Rezeptoren für biogene Amine (Borowsky et al., 2001; Bunzow et al., 2001). Später gelang es Lindemann et al. durch Genomuntersuchungen bei Mäusen, Ratten, Schimpansen und Menschen die unterschiedlichen Rezeptortypen dieser G-Protein gekoppelten Rezeptor-Familie (GPCR) in diesen Spezies zu identifizieren und diese unter dem Namen *Trace amin-associated receptors*, kurz TAARs, zusammenzufassen. Im menschlichen Genom wurden neun für die TAARs (hTAARs) codierenden Gene gefunden, wovon 3, 4 und 7 funktionslose Pseudogene darstellen. Die TAAR-Gene liegen alle in einem schmalen Bereich des Chromosoms 6. Sie können sowohl phylogenetisch als auch aufgrund ihres pharmakologischen Profils in drei Subfamilien (TAARs 1-4, TAAR5 und TAARs 6-9) unterschieden werden (Lindemann et al., 2005).

Mehrere Studien konnten zunächst zeigen, dass *trace amines* wie β -PEA und Tyramin nur Liganden für die TAARs 1 und 4 darstellen und somit einzig diese als spezialisierte Rezeptoren für flüchtige Amine galten, während für die anderen TAARs noch keine Liganden gefunden wurden (Borowsky et al., 2001; Bunzow et al., 2001; Lindemann et al., 2005).

2006 entdeckten Liberles und Buck TAARs als eine zweite Klasse von Rezeptoren im olfaktorischen Epithel von Mäusen. Es zeigte sich, dass alle bis auf den TAAR1 von einem kleinen Teil von olfaktorischen Rezeptorneuronen, die im Epithel verteilt sind, exprimiert werden. Der Anstieg des cAMP-Levels nach Aktivierung der Rezeptoren sowie die Koexpression des Golf-Proteins in den TAAR-exprimierenden ORNs lässt vermuten, dass sie die gleiche Signaltransduktionskaskade verwenden wie die typischen olfaktorischen Rezeptoren (Liberles und Buck, 2006; Zhang et al., 2013). Es konnten weiterhin flüchtige Amine im Urin der Mäuse ausgemacht werden, welche an mehrere der murinen TAARs binden und ihnen möglicherweise eine Funktion im Sozialverhalten verleihen (beispielsweise Verhaltensreaktionen beeinflussen). Ein Beispiel dafür ist Trimethylamin (TMA), welches im Urin von geschlechtsreifen männlichen Mäusen angereichert ist und mTAAR5 aktiviert (Liberles und Buck, 2006). β -PEA hingegen stellt, wie bereits in vorherigen Studien gezeigt (Borowsky et al., 2001), ein Ligand für TAAR1 und 4 dar und kommt bei Stress in erhöhter Konzentration im Urin von Mäusen vor (Liberles und Buck, 2006). Weiterhin identifizierten Ferrero et al. β -PEA im Urin von Raubtieren und zeigten, dass es durch Bindung an TAAR4 bei Ratten und Mäusen ein Vermeidungsverhalten hervorruft (Ferrero et al., 2011). Mäuse, bei denen die Gene für TAAR4 gelöscht wurden, zeigten kein aversives Verhalten gegenüber Urin von Raubtieren (Dewan et al., 2013).

Neben Nagern konnte auch im Riechepithel von Fischen die Expression von TAARs nachgewiesen werden (Hashiguchi und Nishida, 2007).

Um festzustellen, ob auch die olfaktorischen Rezeptorneurone der menschlichen Riechschleimhaut TAARs exprimieren, untersuchten Carnicelli et al. Biopsien der nasalen Mukosa von Patienten, die während routinemäßigen Operationen des Nasenseptums bzw. der Nasenmuscheln entnommen wurden. Dabei zeigte sich, dass alle hTAARs außer hTAAR1 im olfaktorischen Epithel zu finden sind, wobei hTAAR5 und 8 in besonderem Maße exprimiert werden (Carnicelli et al., 2010). Um der Frage nachzugehen, welche Rolle diese Rezeptoren und vor allem der hTAAR5 für den menschlichen Geruchssinn spielen und ob sie auch beim Menschen an der Detektion flüchtiger Amine beteiligt sind, führten Wallrabenstein et al. ein Ligandenscreening für hTAAR5 durch. Es wurden zunächst die flüchtigen Amine getestet, die bereits nachweislich Liganden für die murinen TAARs darstellen (Liberles und Buck, 2006) sowie die bekannten *trace amines*, die an den mTAAR1 bzw. den hTAAR1 binden. Dabei konnten die tertiären Amine TMA und Dimethylethylamin (DMEA) als aktivierende Liganden für hTAAR5 ausgemacht werden, wobei es sich bei ersterem durch seine höhere Wirksamkeit um

einen kompletten Agonisten handelt, während DMEA durch geringere Aktivierung nur als partieller Agonist beschrieben wird. Es zeigte sich jedoch, dass der mTAAR5 insgesamt sensitiver gegenüber TMA als der hTAAR5 ist (Wallrabenstein et al., 2013).

Erst kürzlich wiesen Espinoza et al. die Expression von TAAR5 in Regionen des limbischen Systems, wie dem Nucleus olfactorius anterior, dem Tuberculum olfactorium, dem OFC, der Amygdala, dem Hippocampus, dem piriformen Kortex, dem entorhinalen Kortex, dem Nucleus accumbens und dem Thalamus nach. Das impliziert, dass der TAAR5 nicht nur ein Rezeptor zur Wahrnehmung von Duftstoffen ist, sondern auch der Weitergabe olfaktorische Information in Bereiche des limbischen Systems dient, um emotionale Verhaltensweisen zu regulieren (Espinoza et al., 2020).

1.4 Trimethylamin - Struktur, Metabolismus und Vorkommen

TMA ist eine flüchtige Verbindung mit der Summenformel C_3H_9N und gehört zur Gruppe der Amine, wobei es sich hierbei um ein tertiäres Amin handelt. Die Abbildung 1 zeigt die Strukturformel. Es entsteht z.B. beim Abbau von Trimethylamin-*N*-oxid (TMAO) in Salzwasserfischen und bedingt den markanten Geruch von verrottetem Fisch (Al-Waiz, Ayesh et al., 1987; Eisenbrand und Meyer, 2006).

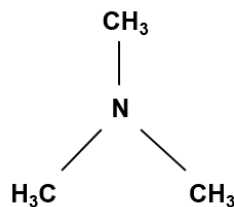


Abbildung 1: Strukturformel Trimethylamin

Der Mensch nimmt TMA entweder direkt beim Verzehr von TMA-haltigen Lebensmitteln wie z.B. Fisch auf oder durch die Zufuhr von Cholin-, Carnitin- oder TMAO-haltigen Nahrungsmitteln (Eier, Innereien, Soja, Hülsenfrüchte), aus denen dann durch Darmbakterien TMA freigesetzt wird (Al-Waiz, Ayesh et al., 1987; Holmes et al., 1997; Zhang et al., 1999). Nach der Aufnahme wird es im Darm effizient resorbiert (Al-Waiz, Mitchell et al., 1987) und mit Hilfe der Flavin-abhängigen Monooxygenase Isoenzym 3 (FMO3) in der Leber zu geruchlosem TMAO oxidiert (Lang et al., 1998). Die Abbildung 2 zeigt diesen Vorgang. Das TMAO und das nicht verstoffwechselte TMA werden zum Großteil über den Urin ausgeschieden (> 95 %) (Al-Waiz, Mitchell et al., 1987).

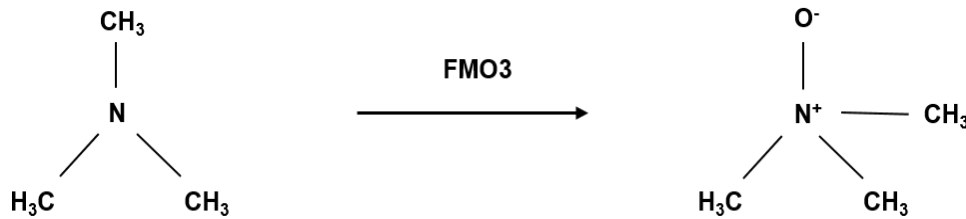


Abbildung 2: Reaktionsgleichung

Bei Unfähigkeit des Körpers TMA in TMAO umzuwandeln, wird es über Körperflüssigkeiten wie Urin und Schweiß sowie Ausatemluft ausgeschieden und verleiht dem Körper dadurch einen unangenehmen Geruch nach verrottetem Fisch. Diese Erkrankung wird als Trimethylaminurie oder auch *Fish Malodor Syndrome* bezeichnet (Mitchell und Smith, 2001; Mackay et al., 2011). Es handelt sich um eine genetische Erkrankung, bei der es durch Mutation zu einer herabgesetzten oder fehlenden Funktionsfähigkeit der FMO3 kommt (Dolphin et al., 1997; Treacy et al., 1998; Hernandez et al., 2003). Dabei steht nicht das Problem einer physischen Schädigung im Vordergrund, sondern vielmehr schwere soziale und psychische Beeinträchtigungen, welche bei vielen Patienten auftreten können. So berichten sie von Schamgefühlen, geringem Selbstwertgefühl, sozialem Rückzug, der Unfähigkeit Beziehungen aufzubauen und zu erhalten, Nachteilen im Berufsleben, Isolation, Depression bis hin zu suizidalen Gedanken und Suizidversuchen (Ayesh et al., 1993; Mountain et al., 2008; Christodoulou, 2012). Deswegen ist es wichtig, diese Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren, da sie durch diätetische Maßnahmen (Weglassen von Salzwasserrfisch und Lebensmittel mit hohem Cholinanteil) und zeitweiligen Gebrauch von Antibiotika und Probiotika zur Modulation der Darmflora effizient behandelt werden kann (Chalmers et al., 2006; Christodoulou, 2012).

Mit der Identifizierung von TMA als Ligand für hTAAR5 (Wallrabenstein et al., 2013) wird die Frage aufgeworfen, welche Rolle das in Körpersekreten vorkommende TMA und damit verbunden die TAARs im Menschen einnehmen und ob sie möglicherweise das Verhalten beeinflussen.

Es konnte bereits verdeutlicht werden, dass TMA Spezies-spezifisches Verhalten hervorruft. Mäuse z.B. zeigen gegenüber TMA ein von der Konzentration abhängiges Verhalten. Dabei führt eine geringere Konzentration von TMA, wie sie physiologisch im Urin von Mäusen vorkommt, zu Anziehung und eine höhere Konzentrationen zu vermeidendem Verhalten (Li et al., 2013). Im Gegensatz dazu verhalten sich Ratten aversiv gegenüber TMA. Bei einem Versuch wurde das Verhalten gegenüber männlichem Mäuseurin, der eine erhebliche Konzentration von TMA enthält, untersucht und es konnte gezeigt werden, dass sie diesen Geruch meiden

(Li et al., 2013). Da Ratten die natürlichen Feinde von Mäusen sind, führt möglicherweise die durch TMA hervorgerufene Aversion zu einer erhöhten Produktion von TMA im Mäuseurin (Liberles, 2015).

Menschen neigen gegenüber dem fischig riechenden TMA ebenfalls zu Aversion (Mitchell und Smith, 2001). Dies zeigt sich vor allem daran, dass Personen, die am *Fish Malodor Syndrome* leiden, oft Ausgrenzung und soziale Isolation erfahren (Christodoulou, 2012). Da TMA auch in höheren Konzentrationen in verdorbenem Fisch vorkommt und dieser im Gegensatz zu frischem Fisch zu einer Aktivierung des hTAAR5 führt, wurde ihm ebenso eine mögliche Rolle im Erkennen von verdorbenem Essen und dem damit verbundenem Vermeidungsverhalten zugeschrieben (Horowitz et al., 2014).

Die Aktivität der FMO3 und damit die Konzentration von TMA im Urin scheint von Sexualhormonen reguliert zu werden. Mehrere Studien zeigten, dass es bei Frauen während der Menstruation zu einer verminderten Aktivität der FMO3 und damit zu einer erhöhten Konzentration von TMA im Urin kommen kann, was zu einer transienten Trimethylaminurie führt (Ayesh et al., 1993; Zhang et al., 1996; Shimizu et al., 2007). Hukkanen et al. stellten eine erhöhte Aktivität der FMO3 während der Schwangerschaft fest, was am ehesten auf die Veränderung der Sexualhormone zurückzuführen ist (Hukkanen et al., 2005).

1.5 Sozialverhalten

1.5.1 Pheromone und chemosensorische Kommunikation bei Tieren

Der Begriff Pheromon wurde 1959 von Karlson und Lüscher eingeführt. Es setzt sich aus den griechischen Wörtern *Pherein* (tragen) und Hormon zusammen. Als Pheromone werden jene Stoffe bezeichnet, die vom Körper eines Individuums in die Umgebung abgegeben werden und bei Artgenossen der gleichen Spezies oder verwandter Spezies bestimmte Verhaltensmuster hervorrufen (Karlson und Lüscher, 1959). Das erste Pheromon, welches 1959 von der Arbeitsgruppe von Butenandt identifiziert wurde, ist der Sexuallockstoff des weiblichen Seidenspinners (*Bombyx mori*). Bombykol verteilt sich im Luftstrom und zieht so männliche Artgenossen an (Butenandt et al., 1961).

Es wurden zunächst zwei Arten der Pheromone unterschieden, von denen die sogenannten *Releaser* eine prompte Veränderung des Verhaltens bewirken, während die *Primer* eher eine langfristige Wirkung haben, in dem sie z.B. das hormonelle System im Empfänger verändern und so die Entwicklung und das Reproduktionsverhalten beeinflussen (Wilson und Bossert, 1963). So können z.B. geschlechtsreife männliche Mäuse die Pubertät in weiblichen Mäusen triggern (Trotier, 2011).

Später wurden neben den *Primer*- und *Releaser*-Pheromonen noch zwei weitere Kategorien beschrieben (Wysocki und Preti, 2004). Die *Signaler* scheinen der Informationsbereitstellung

zu dienen wie z.B. der Verfügbarkeit von Nahrung (Luo, 2004). Die *Modulator* hingegen beeinflussen neuropsychologische Parameter.

Doch wie werden die Pheromone bei Tieren detektiert? In der Literatur wird das Vomeronasale Organ (VNO, auch Jacobsonsches Organ genannt) als möglicher Detektor von Pheromonen gehandelt. Es wurde bei Tieren erstmals 1813 von Jacobson beschrieben und liegt im vorderen Teil der Nasenhöhle nahe der Septumbasis (Trotier und Doving, 1998).

Da es aus verschiedenen Anteilen, wie dem vomeronasalem Ductus, den vomeronasalen Nerven, seromukösen Drüsen, Blutgefäßen und Knorpel besteht, prägen Bhatnager und Meisami auch den Begriff des vomeronasalen Systems (Bhatnagar und Meisami, 1998). Das sensorische Epithel liegt auf der medialen Seite des vomeronasalen Ductus, einem tunnelähnlichem, blind-endendem Kanal, der über eine kleine Öffnung mit dem Ductus nasopalatinus oder der Nasenhöhle, abhängig von der Spezies, verbunden ist (Witt und Hummel, 2006; Trotier, 2011). Von ihm ziehen Nerven über den akzessorischen Bulbus olfaktorius (AOB) zu Kernen in der Amygdala und von dort direkt zum medialen Hypothalamus und somit zu Zentren, die Verhalten und neuroendokrine Aktivität steuern (Brennan, 2001).

Der normale nasale Luftstrom erreicht das VNO nicht. Die Moleküle (gelöst im Nasenschleim) gelangen über einen Pumpmechanismus durch Vasodilatation und Vasokonstriktion der anliegenden Blutgefäße, vermittelt durch das autonome Nervensystem, zum VNO (Meredith, 1994; Salazar et al., 2008).

Zunächst war unklar, über welchen Mechanismus die Signaltransduktion im VNO funktioniert. 1995 beschrieben Dulac und Axel eine erste Rezeptorfamilie im VNO. Sie isolierten aus einzelnen sensorischen Neuronen des VNOs von Ratten circa 30 Gene, die für eine neue Familie von Sieben-Transmembrandomänen G-Protein gekoppelten Rezeptoren, den V1R, kodieren (Dulac und Axel, 1995). Später wurde eine zweite unabhängige Familie von G-Protein gekoppelten Rezeptoren (V2R) in Säugetieren identifiziert, welche ebenfalls als mögliche Pheromon-Rezeptoren gelten (Herrada und Dulac, 1997).

Die V1R mit der G-Protein-Untereinheit $G\alpha_{i2}$ werden in den apikalen Neuronen des VNOs exprimiert und die Axone ziehen in den anterioren Teil des AOB, während die V2R mit der G-Protein-Untereinheit $G\alpha_o$ in den basalen Abschnitten des vomeronasalen Epithels exprimiert werden und die Axone in den posterioren Teil des AOB projizieren (Dulac und Torello, 2003; Tirindelli et al., 2009).

Es wird angenommen, dass diese Rezeptoren möglicherweise Pheromone detektieren können. Del Punto et al. entfernten in Mäusen eine für V1R-Gene kodierende Genomregion und stellten fest, dass die mutierten Mäuse Defizite in VNO-vermitteltem Verhalten (z.B. veränderte mütterliche Aggressivität, verändertes Sexualverhalten männlicher Mäuse) aufwiesen (Del Punta et al., 2002).

Doch auch dem olfaktorischen Epithel wird eine Rolle in der Detektion von Pheromonen zugeschrieben. So ist zum Beispiel die Suche des Hasenjungen nach der Zitze der Mutter durch ein mütterliches Pheromon vermittelt, welches wahrscheinlich vom olfaktorischen Epithel detektiert wird (Hudson und Distel, 1986). Auch Xu et al. konnten mittels einer fMRT Studie bei Mäusen zeigen, dass sowohl der AOB als auch der Bulbus olfactorius durch Pheromone und andere Gerüche stimuliert werden können (Xu et al., 2005).

1.5.2 Chemosensorische Kommunikation beim Menschen

Das Vorhandensein chemosensorischer Kommunikation zwischen Menschen ist unbestritten. Die Verwendung des Begriffs Pheromon ist aber in diesem Zusammenhang als problematisch anzusehen, da er eine unbedingte Reaktion beim gegengeschlechtlichem Gegenüber voraussetzt (Brennan, 2010). Daher wird der Begriff Pheromon im Zusammenhang mit menschlicher sozialer Kommunikation eher vermieden und es wird auch von pheromon-ähnlichen Düften, „sozialen Düften“ oder Chemosignalen gesprochen (Doty, 2010; Wyatt, 2014; Lübke und Pause, 2015). Chemosignale bestehen nicht nur aus einem Molekül, sondern sind eine Komposition aus einer Vielzahl von Molekülen (Wyatt, 2014) und kommen zum Beispiel im Urin, Vaginalsekret, Sperma oder in Tränenflüssigkeit vor (Lübke und Pause, 2015).

Eine wichtige Quelle menschlicher Chemosignale ist die mit verschiedenen Drüsen ausgestattete Axilla. Die Sekrete dieser Drüsen in Zusammenspiel mit der mikrobiellen Flora variieren vom Mensch zu Mensch und bilden einen individuellen Geruch und axillären Schweiß (Lübke und Pause, 2015). In den vergangenen Jahren wurden die Effekte bezüglich des Riechens von Axelschweiß in vielen Studien thematisiert. Ein sehr bekanntes Beispiel ist die Untersuchung des Einflusses axillärer Sekretion auf die Synchronisation des Menstruationszyklus von zusammenlebenden Frauen (McClintock, 1998; Stern und McClintock, 1998). Andere Studien stellten den Effekt aufgrund der fehlenden Reproduzierbarkeit bzw. der normalen Zyklusvariabilität, welche die Synchronität bedingen könnte, in Frage (Schank, 2006; Yang und Schank, 2006).

Über den Körpergeruch oder den axillären Schweiß werden Informationen über Angstzustände oder Stress weitergegeben. Lundström et al. konnten nachweisen, dass Körpergerüche cerebral anders verarbeitet werden als normale Gerüche (Lundström et al., 2008). Es scheinen Gehirnareale aktiviert zu werden, die für die Verarbeitung von Emotionen und die Regulation von Empathie und Aufmerksamkeit zuständig sind (Mujica-Parodi et al., 2009; Prehn-Kristensen et al., 2009).

Weitere Moleküle, die mit chemosensorischer Kommunikation in Verbindung gebracht werden, sind Abkömmlinge menschlicher Sexualhormone. Sie können zum Beispiel die Stimmung oder Gehirnaktivität beeinflussen (Lundström et al., 2003; Bensafi, 2004; Savic und Berglund, 2010).

Wie erfolgt jedoch die Wahrnehmung der Chemosignale? Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, sind bei Tieren dafür hauptsächlich das VNO und das olfaktorische Epithel zuständig. Das Vorhandensein eines funktionsfähigen VNO zur Detektion von Chemosignalen beim Menschen wird diskutiert. Während Monti-Bloch et al. es als funktionsfähig bezeichnen (Monti-Bloch et al., 1998), sprechen viele Autoren von einem rudimentär vorhandenen Organ ohne chemosensorische Funktion (Meredith, 2001; Wysocki und Preti, 2004; Witt und Hummel, 2006).

Im Laufe der embryonalen Entwicklung sind Strukturen des VNO nachweisbar (Müller und O’Rahilly, 2004), scheinen sich aber zurückzubilden und sind zur Geburt nicht mehr vollständig nachzuweisen. Lediglich der vomeronasale Duktus (VND) im vorderen nasalen Septum ist im Erwachsenenalter noch vorhanden und gilt als Überbleibsel des VNO beim Menschen (Witt und Hummel, 2006). Fraglich bleibt die Funktionsfähigkeit. Ein Argument dagegen ist das Fehlen eines AOBs (Meisami et al., 1998; Witt und Hummel, 2006) sowie fehlende Nervenfasern, die ins Gehirn projizieren. Trotier et al. scheiterten an dem Versuch vomeronasale Nervenfasern mittels eines spezifischen Antikörpers gegen Protein S-100, einem charakteristischen axonalen Marker, nachzuweisen (Trotier et al., 2000).

Das bedeutet aber nicht, dass es keine chemosensorische Kommunikation zwischen Menschen gibt. Es wurden fünf intakte Gene für den vomeronasalen-Rezeptor Typ 1 im Menschen entdeckt, wobei der VN1R1 im Epithel der olfaktorischen Mukosa exprimiert wird (Rodriguez et al., 2000; Rodriguez und Mombaerts, 2002). Zudem zeigen Studien, dass die Wahrnehmung von Chemosignalen auch über das olfaktorische Epithel möglich ist (Brennan und Zufall, 2006; Frasnelli, Lundström et al., 2011). Auch die TAARs, die durch die Bindung flüchtiger Amine zum Beispiel Vermeidungsverhalten in Mäusen triggern, könnten ebenfalls an der Detektion von Chemosignalen im Menschen beteiligt sein (Lübke und Pause, 2015).

Bei der Wahrnehmung von Chemosignalen beim Menschen ist auffällig, dass nicht die typischen olfaktorischen Areale im Gehirn aktiviert werden, sondern vielmehr die Gehirnareale, die an der Verarbeitung von sozialen Informationen beteiligt sind, unabhängig davon, über welches System sie erkannt werden (Lundström et al., 2008; Lundström und Olsson, 2010; Pause, 2012; Lübke und Pause, 2015).

1.6 Funktionelle Magnetresonanztomographie

1.6.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT, auch Kernspintomographie) ist ein diagnostisches Schnittbildverfahren, bei der die Bilder ohne den Einsatz von Röntgenstrahlung in einer frei wählbaren Raumebene erzeugt werden (Reiser et al., 2017). Die physikalische Grundlage bildet hierbei das Prinzip der Kernmagnetresonanz (*nuclear magnetic resonance*), welches sich

die Charakteristika von Atomkernen ungerader Nukleonenzahl zu Nutze macht. Das Wasserstoffproton, welches einen Bestandteil des Wassermoleküls darstellt, ist das ideale Element für die MRT-Bildgebung, da es in allen Geweben des menschlichen Körpers vorkommt. Mit seiner positiven Elementarladung dreht sich das Proton um die eigene Achse, was als Eigendrehimpuls (Kernspin) bezeichnet wird. Dadurch baut sich ein individuelles Magnetfeld, das magnetische Moment, auf.

Normalerweise liegen diese Magnetfelder ungerichtet vor. Beim Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes richtet sich die Mehrzahl der Protonen jedoch parallel entlang der Feldlinien aus, ein kleiner Teil antiparallel. Das wird als Grundzustand (Längsmagnetisierung) bezeichnet. Dabei führen die Protonen eine Präzessionsbewegung aus, d.h. sie bewegen sich wie rotierende Kreisel um die Längsachse des Magnetfeldes. Die Präzessionsfrequenz, mit der die Ladung der Protonen zirkuliert, wird von der Stärke des Magnetfeldes bestimmt. Durch einen Hochfrequenzimpuls der Präzessionsfrequenz wird die Anregung der Protonen, d.h. die Drehung der Längsmagnetisierung in die Querrichtung, und die Synchronisation der Präzessionsbewegung bewirkt. Nach Abschalten des Impulses kehren die Protonen in ihren Ausgangszustand zurück, was auch Relaxation genannt wird. Dabei können sie die aufgenommene Energie als magnetische Impulse, die gemessen und für die Bildgebung verwendet werden, wieder abgeben. Bei der Relaxation finden gleichzeitig zwei Mechanismen statt: zum einen die Wiederherstellung der Längsmagnetisierung (Längsrelaxation) unter Abgabe der Energie an das umliegende Gewebe, zum anderen die Desynchronisation der Präzessionsbewegung (Querrelaxation) ohne Abgabe von Energie an die Umgebung. Die Geschwindigkeit, mit der die Protonen den Grundzustand wieder erreichen, wird durch gewebespezifische Zeitkonstanten beschrieben. Bei der Längsrelaxation heißt die Zeitkonstante T_1 und beträgt 300-2000 ms während die Zeitkonstante der Querrelaxation T_2 genannt wird und zwischen 30-150 ms beträgt. Der bei der Längsrelaxation von den Protonen hervorgebrachte magnetische Impuls ist sehr klein, sodass sie mehrere Male angeregt und ihre gemessenen Signale elektronisch gemittelt werden müssen. Als Repetitionszeit (TR) wird dabei die Zeit zwischen zwei Anregungen bezeichnet, während die zeitliche Spanne zwischen Anregung und Signalaufnahme Echozeit (TE) heißt. Ausschlaggebend für den Kontrast im Bild (Helligkeitsunterschiede) sind neben den spezifischen Gewebeparametern wie Wassergehalt, T_1 und T_2 auch die Sequenzparameter TR und TE. Die T_1 -gewichteten Sequenzen zeichnen sich durch eine kurze TR und TE aus, sodass fettreiche Gewebe mit einer kurzen T_1 (Längsrelaxation ist schon weiter abgelaufen als in Geweben mit langer T_1) wie z.B. die weiße Hirnsubstanz hyperintens (hell) und Gewebe mit einer längeren T_1 wie z.B. Muskel hypointens (dunkel) erscheinen. Hingegen weist die T_2 -gewichtete Sequenz eine längere TR und TE (Protonen haben viel Zeit zu desynchronisieren) auf. Muskel ist ein Gewebe mit kurzer T_2 (Desynchronisie-

rung ist weiter abgelaufen, als in Geweben mit langer T2) und erscheint deshalb dunkel. Wasser dagegen ist ein Gewebe langer T2 (z.B. Wasser) und erscheint damit hell (Ewen und Borchers, 2003; Reiser et al., 2017).

Die MRT eignet sich gut zur Beurteilung des Gehirns und des Myelons, da es einen sehr hohen Weichteilkontrast besitzt. Die Untersuchung stellt für den Patienten nicht unmittelbar eine Gefährdung dar, allerdings können durch das starke Magnetfeld im Körper befindliche magnetisierbare Metallteile dislozieren. Die Tabelle 1 zeigt absolute und relative Kontraindikationen der MRT.

Tabelle 1: Kontraindikation der MRT

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Herzschrittmacher • Cochlea-Implantat • Insulinpumpen • Frisch implantierte Endoprothesen 	<ul style="list-style-type: none"> • Herzklappen, Clips abhängig vom Material • Frühschwangerschaft (1. Trimenon) • Granatsplitter • Ausgeprägte Klaustrophobie

1.6.2 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eignet sich zur indirekten Darstellung aktivierter Areale des Gehirns. Führt ein Stimulus, beispielsweise in Form eines Duftreizes, zur Aktivierung eines Hirnareals, erhöht sich dort die lokale Durchblutung und der Sauerstoffbedarf steigt. Sauerstoff wird im Blut über Hämoglobin transportiert. Sauerstoff und das im Hämoglobin enthaltene Eisenatom bestimmen zusammen die magnetische Eigenschaft des Blutes. Wenn Sauerstoff gebunden wird, entsteht Oxyhämoglobin, welches diamagnetisch ist und damit den magnetischen Eigenschaften des umliegenden Hirngewebes ähnelt, während Desoxyhämoglobin (nicht gebundenes Hämoglobin) paramagnetische Eigenschaften besitzt, dadurch Magnetfeldinhomogenitäten induziert und zu einer Verkürzung der Querrelaxationszeit T2 führt. Da aufgrund des erhöhten cerebralen Blutflusses in aktivierten Arealen der Anteil des oxygenierten Hämoglobins größer als der des desoxygenierten Hämoglobins ist, verlängert sich die Querrelaxationszeit und bewirkt eine Signalverstärkung in T2-gewichteten Aufnahmen. Diese Veränderung des Signals wird als *Blood Oxygenation Level-Dependent* (BOLD)-Effekt bezeichnet (Ogawa et al., 1990; Schneider und Fink, 2007). Zu berücksichtigen ist während der Planung eines Versuches, die Reiz- und Pausendauer, da eine Latenzzeit von circa ein bis zwei Sekunden zwischen neuronaler Aktivierung und Steigerung des regionalen cerebralen Blutflusses besteht, gefolgt von dem sogenannten *Undershoot* (siehe Abbildung 3).

Es erfolgen mehrere Zyklen von Reizdarbietung und Pause, deren Signaländerungen gemittelt und mit Hilfe von speziellen Programmen wie *Statistic Parametric Mapping* berechnet und dargestellt werden.

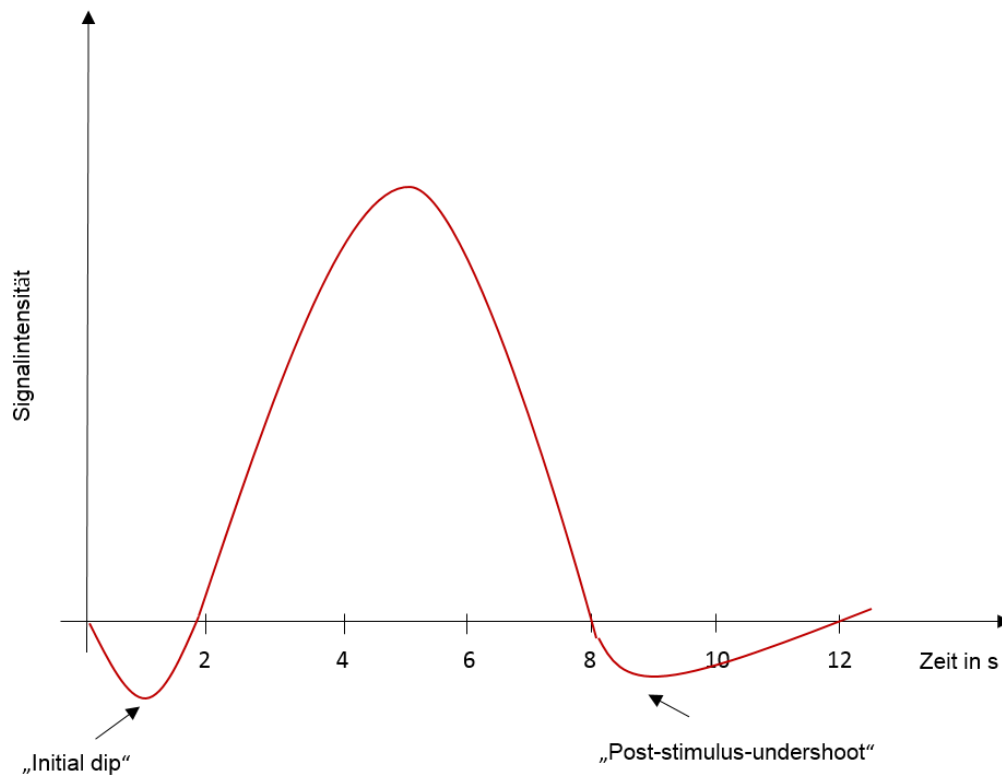


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf des BOLD-Effekts

Auf der X-Achse ist die Zeit in Sekunden und auf der Y-Achse die Signalintensität der fMRT dargestellt. Der „initial dip“ stellt die geringe Abnahme des Signals zu Beginn der neuronalen Aktivität mit einer Latenzzeit von ca. 2 s dar. Nach ca. 4-6 s nach Reizapplikation kann das Maximum an Signaländerung beobachtet werden. Danach folgt der sogenannte Undershoot, eine Art Refraktärzeit, die bis 30 s anhalten kann.

2 Fragestellung

Die TAARs stellen eine zweite Gruppe von Rezeptoren im Riechepithel von Menschen dar, wobei der hTAAR5 in besonderem Maße exprimiert wird. Wallrabenstein et al. konnten TMA als Ligand für den hTAAR5 nachweisen (Wallrabenstein et al., 2013).

TAARs bilden ein olfaktorisches Subsystem, das flüchtige Amine erkennt und angeborenes Verhalten vermittelt, was zumindest für Mäuse nachgewiesen werden konnte (Johnson et al., 2012; Pacifico et al., 2012). Welche Bedeutung die TAARs beim Menschen haben, konnte aktuell noch nicht geklärt werden.

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die Bindung von TMA an den spezifischen TAAR zu einer unterschiedlichen Verarbeitung der Duftinformation führt im Vergleich zu Düften, die nicht an den TAAR, sondern an die „gewöhnlichen“ olfaktorischen Rezeptoren binden.

Für den Vergleich wurden drei weitere Düfte unterschiedlicher Hedonik verwendet: Butanol (ethanolartig, unangenehm), Civette (nach Fäkalien riechend, unangenehm) und Phenylethylalkohol (Rosenduft, angenehm). Die vier Düfte wurden den Probanden nacheinander präsentiert und es erfolgte die Bewertung hinsichtlich der Intensität und Hedonik.

Unsere Arbeitshypothese war, dass es durch Bindung von TMA an den hTAAR5 im Vergleich zu anderen Düften, die nicht an diesen Rezeptor binden, zu einem anderen neuronalen Verarbeitungsmuster kommt und in Folge dessen zu spezifischen Reaktionen des Individuums. Gleichzeitig vermuteten wir eine geringere Aktivierung der primär olfaktorischen Areale durch TMA im Vergleich zu anderen Düften.

Des Weiteren nahmen wir an, dass durch die olfaktorische Stimulation mit TMA im Vergleich zu anderen Düften, eine stärkere Aktivierung der linken Amygdala hervorgerufen wird. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die linke Amygdala an der Verarbeitung von potenziell bedrohlichen chemosensorischen Stimuli beteiligt ist. Die Ergebnisse zeigen, dass beispielsweise der Körpergeruch eines Fremden oder der axilläre Schweiß von Menschen in Extremsituationen Aktivierungen in der linken Amygdala bedingen (Lundström et al., 2008; Mujica-Parodi et al., 2009).

3 Material und Methoden

3.1 Ethische Aspekte

Die Genehmigung der Studie, welche die Anforderungen der Deklaration von Helsinki (Seoul 2008) erfüllte, erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität unter der Antragsnummer EK 385102014.

Zu Beginn der Studie wurden alle Teilnehmerinnen ausführlich über deren Ablauf und die durchzuführenden Untersuchungen informiert und erklärten sich mündlich und schriftlich mit der Teilnahme einverstanden. Diese war freiwillig und wurde mit einer Aufwandsentschädigung von zehn Euro pro Stunde vergütet.

3.2 Probandenauswahl

Es wurden zu Beginn der Studie 18 junge, rechtshändige, gesunde Teilnehmerinnen ausgewählt. Frauen verfügen über eine bessere Wahrnehmung und Fähigkeit der Identifikation und Diskrimination von Gerüchen als Männern, weshalb nur weibliche Personen eingeschlossen wurden (Hummel et al., 2007). Da es in der Literatur uneinheitliche Daten bezüglich der Verarbeitung von sensorischen Reizen abhängig von der Händigkeit gibt, beschränkte sich die Studie auf rechtshändige Probandinnen (Hummel et al., 1998; Royet et al., 2003). Verwendet wurde eine gekürzte Version des standardisierter Fragebogen des „Edinburgh Handedness Inventory“ (s. Anhang A2) (Oldfield, 1971).

Mittels eines standardisierten Anamnesebogens (s. Anhang A2) mit Fragen zu Vorerkrankungen, stattgehabten Operationen im Kopf- und Halsbereich, Rauch- und Trinkgewohnheiten sowie Exposition gegenüber Chemikalien konnte die Eignung der Probandinnen festgestellt werden. Es wurden nur Personen ohne wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen zur Studie zugelassen (Ein- und Ausschlusskriterien der Studie s. Tabelle 2). Zur Überprüfung des Riechvermögens erfolgte die Durchführung eines standardisierten Identifikationstests mit sogenannten *Sniffin' Sticks*. Ein Ergebnis kleiner zwölf Punkte im Test führte zum Ausschluss aus der Studie. Eine Teilnehmerin wurde aus gesundheitlichen Gründen, vier weitere aufgrund einer zu geringen Punktzahl im Riechtest ausgeschlossen. Folglich nahmen 13 Probandinnen an der Studie teil. Das Durchschnittsalter betrug 24,2 Jahre.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre • weiblich • Rechtshändigkeit • Nichtraucher • Normales Riechvermögen (mindestens zwölf Punkte im Identifikationstest des SDI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit akuten oder ausgeprägten chronischen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen • relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich • wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können • Personen mit Herzschrittmacher, Insulinpumpen und Endoprothesen; andere MRT-spezifische Kontraindikationen (z.B. Klaustrophobie) • Schwangerschaft

3.3 Verwendete Duftstoffe

Für die Studie wurden vier verschiedene Düfte verwendet. Wir wählten TMA (Hersteller: Aldrich Chemistry, Steinheim), ein als fischig beschriebener unangenehmer Geruch, von dem man weiß, dass es den hTAAR5 konzentrationsabhängig aktiviert (Wallrabenstein et al., 2013). Als ebenfalls unangenehme Duftstoffe, die nicht an einen TAAR binden, wurden Butanol (BUT, PCode 101543207 Hersteller: Sigma- Aldrich Steinheim) (ethanolartiger Geruch) und Civette (CIV, 53965/1 Hersteller: Fragrance Resources, Hamburg), ein nach Fäkalien riechender Duft, eingesetzt. Um einen möglichen stärkeren Kontrast bei der Hirnaktivierung zu erhalten wurde 2-Phenylethylalkohol (PEA, PCode 101492949 Hersteller: Aldrich Chemistry, Steinheim) verwendet, der als rosenartig beschrieben und von den meisten Menschen als angenehm empfunden wird.

Folgende Konzentrationen wurden verwendet: TMA 0,04 %, BUT 0,4 %, CIV 0,4 %, PEA 0,4 %.

3.4 Aufbau des Olfaktometers und Duftdarbietung

Für die Duftreizdarbietung wurde ein computergesteuertes Drei-Kanal-Olfaktometer genutzt. Über kurze Schläuche wurde es mit fünf Glasflaschen verbunden, von denen wiederum ein Schlauchsystem zu den Nasenstücken der Probandinnen führte. Vier Glasflaschen beinhalteten eine flüssige Duftsubstanz (TMA, BUT, CIV und PEA), eine enthielt Wasser. Über den Computer (Impulsgeber) konnte die genaue Duftreizdarbietung in Form von ein-sekündigen Impulsen gesteuert werden. Er wurde so eingestellt, dass auf einen Duftimpuls von einer Sekunde eine Pause von zwei Sekunden folgte, sodass eine Desensibilisierung vermieden wurde. Raumluft wurde mit 2,5 l/min über das Olfaktometer in eine der geruchsgefüllten Glasflaschen geleitet, mit Duft angereichert und anschließend in die Nasenöffnung der Probandinnen geführt. Die mit Wasser gefüllte Glasflasche diente der Befeuchtung der Luft zum Schutz vor Austrocknung der Nasenschleimhaut. Über das Olfaktometer konnten so die Duftreize während des Probe-MRTs sowie der fMRT-Untersuchung generiert werden.

3.5 Studiendesign

Die Studie beinhaltete zwei Termine, wobei der erste Termin in der Woche vor den geplanten fMRT-Aufnahmen stattfand. Er diente dazu, die Teilnehmerinnen ausführlich über die Studie aufzuklären, die Anamnese zu erheben, sowie ein Identifikationstest und ein Schwellentest für TMA durchzuführen. Außerdem wurde eine Schein-MRT durchgeführt, um die Probandinnen mit dem Versuch und den Messungen vertraut zu machen. Der zweite Termin bestand aus der fMRT-Untersuchung, bei der die zerebralen Aktivierungsmuster unter chemosensorischer Reizdarbietung untersucht wurden (s. Abbildung 4).

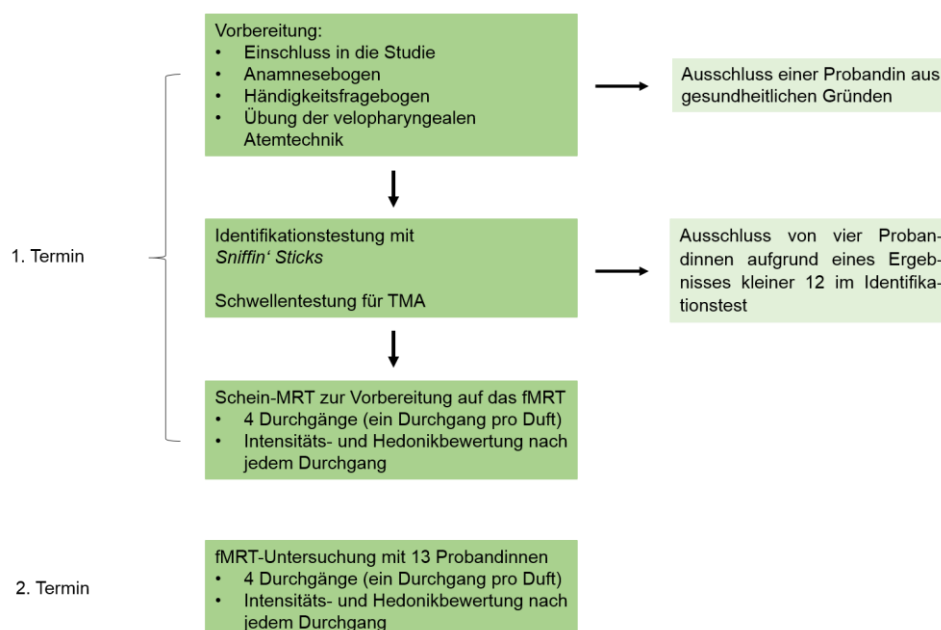


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studiendesigns

3.5.1 Vorbereitung

Zunächst erhielten die Probandinnen eine schriftliche Information über den Ablauf der Studie und gaben ihr mündliches und schriftliches Einverständnis. Danach erfolgte eine ausführliche Anamnese mittels eines bereits im vorherigen Kapitel erwähnten standardisierten Fragebogens sowie die Bestimmung der Händigkeit mittels Fragebogen. Anschließend erfolgte die Demonstration und Übung der velopharyngealen Atemtechnik, die bei der Duftexposition mittels Olfaktometer sowohl in der Schein-MRT als auch in der fMRT angewendet werden sollte. Dabei wird das Gaumensegel durch Kontraktion an die Rachenhinterwand gedrückt und so der Nasopharynx vom Oropharynx getrennt. Die Atmung erfolgt dabei nur durch den Mund und verhindert, dass es zu einer Vermischung der vom Olfaktometer dargebotenen Luft und Atemluft kommt.

3.5.2 Identifikationstest mit *Sniffin' Sticks*

Zum Nachweis eines normalen Riechvermögens wurde ein Identifikationstest mit Hilfe von *Sniffin' Sticks* durchgeführt. Er ist Teil des SDI-Tests (Schwelle, Diskrimination, Identifikation), der dazu entwickelt wurde, mit einer einfachen und schnellen Methode das Riechvermögen von Probanden/Patienten durch Testung dreier unterschiedlicher Riechfunktionen zu bestimmen (Hummel et al., 1997). Es werden Riechstifte, sogenannte *Sniffin' Sticks* verwendet, die Filzstiften ähneln und mit einem Duftstoff befüllt sind. Die Duftfreisetzung erfolgt nur nach Abnahme der Schutzkappe.

Zur Überprüfung der Identifikationsfähigkeit wurde ein Testkit bestehend aus 16 *Sniffin' Sticks* verwendet. Die Aufgabe bei diesem Test war es, einen Alltagsduft aus vier vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten zu identifizieren und zu benennen. Hierfür wurde der Probandin jeweils ein geöffneter *Sniffin' Stick* für ca. drei Sekunden in einem Abstand von zwei Zentimetern unter die Naseöffnung gehalten. Mit Hilfe der vier Auswahlmöglichkeiten musste die Probandin anschließend den Duft benennen. Auch bei Unsicherheit musste sich für einen Geruch entschieden werden. Es konnte eine maximale Punktzahl von 16 erreicht werden. Wurden mindestens zwölf Gerüche richtig identifiziert, war eine Teilnahme an der Studie möglich. Vier Probandinnen erzielten einen Wert kleiner zwölf und wurden von der Studie ausgeschlossen. Die übrigen Probandinnen erreichten einen Durchschnittswert von 14,3 (SD \pm 1,07).



Abbildung 5: Sniffin' Sticks

Die Abbildung zeigt das Testkit für den Identifikationstest aus dem SDI-Test. Es beinhaltet 16 Sniffin' Sticks sowie mehrere Karten für die Antwortmöglichkeiten.

3.5.3 Schwellentestung für Trimethylamin

Die Schwellentestung für TMA wurde nach der Methode des Schwellentests des SDI-Riechtests durchgeführt. Ziel war es, die minimale Konzentration für TMA, also die Grenze, bei der die Probandinnen den Duftstoff erstmals wahrnehmen, herauszufinden. Daraus sollte abgeleitet werden, welche Konzentration in der MRT geeignet sei. Dazu wurde zunächst eine Verdünnungsreihe für TMA im Verhältnis Duftstoff : Lösungsmittel (1,2-Propylenglykol) von $1:10^{10}$ bis $1:10$, ausgehend von einer vierprozentigen Lösung, durch die Klinikapotheke des Universitätsklinikums Dresden hergestellt. Die verschiedenen Konzentrationen wurden in kleine Flaschen von je 10 Millilitern gefüllt und mit einem Deckel verschlossen. Das geruchsneutrale 1,2-Propylenglykol, ebenfalls in kleine Flaschen gefüllt, diente als Kontrolllösung. Die Aufgabe der Probandinnen war es, aus drei nacheinander dargebotenen Flaschen, wobei eine davon TMA in einer bestimmten Konzentration und die weiteren die Kontrolllösung enthielten, diejenige zu benennen, die ihrer Meinung nach den Duftstoff enthält. Zur Verhinderung der visuellen Identifikation der Flaschen trugen die Probandinnen eine Augenmaske. Der Test erfolgte nach einem Stufenschema, bei dem zunächst mit der geringsten Konzentration ($1:10^{10}$) begonnen und den Probandinnen in jedem weiteren Schritt die nächsthöhere Verdünnung ($1:10^9$) dargeboten wurde, bis sie zweimal hintereinander die Flasche mit dem Duftstoff korrekt identifizier-

ten. Dies wurde als der erste Wendepunkt bezeichnet. Daraufhin erfolgte die Darbietung der Konzentrationen in absteigender Reihenfolge. Wurde in einem Schritt eine Flasche nicht korrekt benannt, war der zweite Wendepunkt erreicht und es folgte erneut die Konzentrationssteigerung. Nach diesem Prinzip wurde der Test fortgeführt bis sieben Wendepunkte bestimmt wurden. Aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte ergab sich der individuelle Schwellenwert für TMA für jede einzelne Probandin (Hummel et al., 1997).

	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							
3							
4							XX
5			XX		XX		X-
6	XX		X-	X-		X-	
7	X-	X-					
8	-						
9	-						
10	-						

Abbildung 6: Schwellentestung für TMA

Die Abb. zeigt den Schwellentest für TMA. Die Ziffern 1-10 stehen für die Konzentrationen ($1:10^1 - 1:10^{10}$). Die Pfeile geben die Richtung der Konzentrationsänderung an. Das „X“ steht für „Duftstoff erkannt“ und das „-“ für „Duftstoff nicht erkannt“. Die roten Kreise markieren die Wendepunkte. Grau hinterlegt sind die letzten vier Wendepunkte, aus deren Mittelwert sich der Schwellenwert ergibt.

Zur Ermittlung äquivalenter Konzentrationen für die anderen drei verwendeten Duftstoffe wurden ebenfalls die gleichen Verdünnungsreihen hergestellt und den Probandinnen präsentiert. Diese wählten die Konzentration aus, welche der Schwellenkonzentration für TMA am nächsten kamen.

3.5.4 Probe-MRT

Die Durchführung der Probe-MRTs diente dazu, die Probandinnen an den Versuchsablauf zu gewöhnen und sie auf die folgende fMRT-Untersuchung vorzubereiten. Zur Simulation der MRT-Röhre wurde eine Untersuchungsfläche genutzt, auf der ein nach oben hin geschlossener Pappkarton befestigt wurde. Die Teilnehmerin wurde gebeten sich mit dem Oberkörper in die „Röhre“ zu legen.

Über Kopfhörer wurden die typischen MRT-Geräusche eingespielt. Mit Hilfe des Olfaktometers wurden der Probandin die vier vorher getesteten Düfte nacheinander in die Nase gegeben. Dies erfolgte in randomisierter Reihenfolge für jeweils zwei Minuten mit einer kurzen Pause, in der kein Duftstoff dargeboten wurde. Die Probandin wurde unmittelbar nach jeder Sequenz gebeten, den Duft hinsichtlich der Intensität auf einer Skala von 0 bis 10 und der Hedonik auf einer Skala von -5 bis +5 zu bewerten, wobei 0 neutral bedeutet.

3.5.5 fMRT

Die MRT-Untersuchung wurde an einem 1,5 Tesla-Scanner (Siemens, Sonata, Erlangen) durchgeführt. Vor Untersuchungsbeginn erfolgte eine ausführliche Aufklärung über die Untersuchung mittels eines standardisierten Aufklärungsbogens. Alle am Körper befindliche Metallgegenstände mussten von den Probandinnen abgelegt werden, bevor sie im MRT korrekt gelagert werden konnten. Der Kopf wurde entsprechend fixiert, um mögliche Bewegungen während des Scans zu vermeiden. Eine Notfallklingel wurde in die rechte Hand gelegt. Danach folgte die Platzierung der Duftschläuche in den Naseneingang der Probandinnen, über die die Darbietung der olfaktorischen Reize mittels des Olfaktometers erfolgen sollte. Dieses Befand sich außerhalb des Untersuchungsraumes und war über ein Schlauchsystem mit den Röhren in der Nase verbunden. Zunächst wurde eine Shim-Sequenz gefahren, um Magnetfeldinhomogenitäten auszugleichen und damit möglichst exakte Bilder zu erhalten. Danach erfolgten die funktionellen Aufnahmen mit Reizdarbietung bestehend aus 33 Schichten mit einer Matrix von 384*384 Voxeln sowie einer Voxelgröße (Auflösung) von 3*3*3 Millimetern. Als Scan-Parameter wurden eine TR (Repetitionszeit) von 2500 ms, eine TE (Echozeit) von 40 ms und ein Flip Angel (Anregungswinkel) von 150° verwendet. Die Reizdarbietung wurde während der Messung durch das Olfaktometer im Nebenraum generiert. Die Durchführung erfolgte anhand eines Blockdesigns. Ein Block bestand aus einer ON-Phase (mit Geruchsdarbietung) sowie einer OFF-Phase (ohne Geruchsdarbietung) mit einer Dauer von jeweils 20 Sekunden. Mit einer TR von 2,5 s entstanden so pro Phase acht bzw. pro Block 16 Bilder (Scans). Ein Durchgang mit je einem Duftstoff beinhaltete sechs Blockwiederholungen, sodass 96 Bilder (sechs Blöcke mal 16 Scans) pro Duft entstanden. Da vier verschiedene Duftstoffe verwendet wurden, bestand eine Untersuchung aus vier Durchgängen. Pro Probandin ergab sich somit ein Datensatz von vier mal 96 Bildern. Das Blockdesign ist in Abbildung 7 dargestellt.

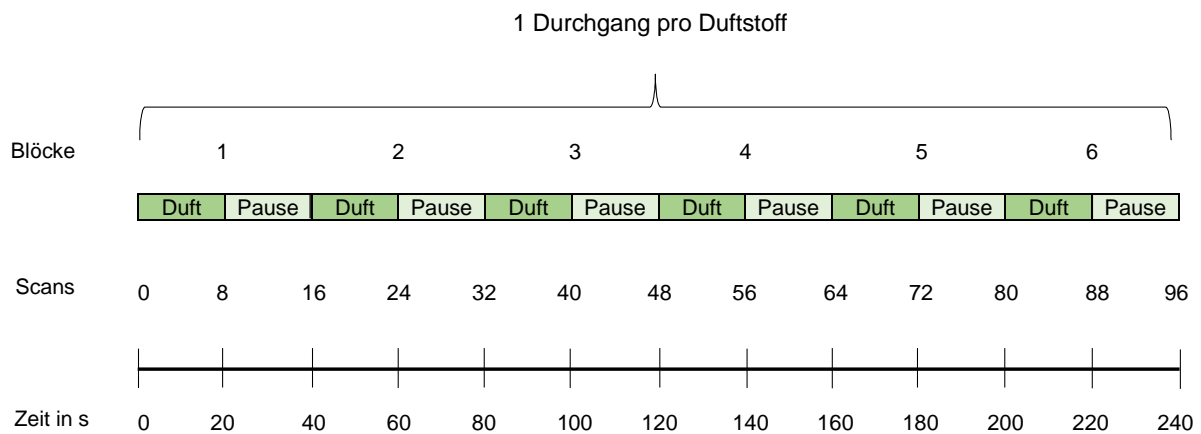


Abbildung 7: Blockdesign in der fMRT

Schematische Darstellung des Blockdesigns der fMRT-Untersuchung. Ein Block besteht aus 20 s Duftpräsentation und 20 s Pause, ein Durchgang besteht aus 6 Blockwiederholungen. So entstehen 96 Scans pro Durchgang pro Probandin.

Nach jedem Durchgang gab es eine kurze Pause der Aufnahmen, in der die Probandin den soeben dargebotenen Duft bezüglich seiner Hedonik auf einer Skala von -5 bis 5 und seiner Intensität auf einer Skala von 0 bis 10 bewerten musste. Die Darbietung der vier Düfte erfolgte in randomisierter Reihenfolge wie Abbildung 8 beispielhaft zeigt.

TMA_01:	1	2	3	4
TMA_02:	2	3	4	1
TMA_03:	3	4	1	2
TMA_04:	4	1	2	3

Abbildung 8: Randomisierte Reihenfolge der Duftstoffapplikation, TMA_01-04: Probandennummer, 1-4: Duftstoffnummer

Zum Schluss wurden T1-gewichtete strukturelle Aufnahmen gemacht, um anatomische Referenzpunkte für die funktionellen Aufnahmen zu erhalten.

Dafür wurden folgende Scan-Parameter verwendet: TR 2180 ms, TE 3,93 ms, FA 150°, Matrix: 352*382, Voxelgröße: 0,7*0,7*0,7 mm.

Die komplette Untersuchung im MRT dauerte ca. 45 Minuten.

3.6 Auswertung

3.6.1 Intensitäten und Hedonik der Düfte

Unter Zuhilfenahme des Analyse- und Statistikprogrammes SPSS (*Statistical Packages for Social Sciences, Version 24.0, SPSS Inc., Chicago Ill., USA*) erfolgte die statistische Auswertung der psychophysiologischen Bewertungen der Probandinnen. Für die deskriptive Statistik wurden zunächst das arithmetische Mittel sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM) berechnet. Zur weiteren Analyse und Darstellung möglicher signifikanter Unterschiede in der Intensität und Hedonik zwischen den einzelnen Duftstoffen wurden Varianzanalysen für Messwiederholungen (ANOVA) durchgeführt und durch Bonferroni post-hoc-Tests ergänzt. Das Signifikanzniveau betrug dabei $p < 0,05$.

Die graphische Darstellung erfolgte mit Hilfe GraphPad Prism (*Version 6, GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA*).

3.6.2 fMRT

Zur statistischen Auswertung der in der MRT entstandenen Datensätze wurde das Programm SPM12 (*Statistical Parametric Mapping, Version r6685, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London*) auf der Oberfläche MATLAB (*2013a, Math Works, MA, USA*) verwendet. Es wurde dabei nach einem standardisierten Schema vorgegangen. Zunächst mussten die in der MRT als DICOM-Format (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) aufgenommenen Datensätze in SPM-lesbare NIFTI-Dateien (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) transformiert werden. Danach erfolgte die Nullpunktjustierung, bei der die *Commissura anterior* als Referenzpunkt (Nullpunkt) diente. Es folgte nun das *Preprocessing*, die Vorverarbeitung der Daten für die folgende statistische Auswertung. Dabei wurde im ersten Schritt das *Realignment* durchgeführt. Es dient dazu, lineare und rotierende Bewegungsartefakte, die während der Aufnahmen durch Bewegungen des Kopfes entstehen können, zu korrigieren. Bei der darauffolgenden „Coregistrierung“ wurden die individuellen T1-gewichteten strukturellen Daten auf die funktionellen Daten angepasst und während der „Segmentierung“ in graue und weiße Substanz geteilt. Die Anpassung der individuellen Daten an Normdaten (orientiert an *Montreal Neurological Institute (MNI)* - System) erfolgte beim Normalisieren. Dies diente dazu, Aktivierungen besser bestimmten Hirnregionen zuordnen zu können und die Ergebnisse mit anderen Studien generell vergleichbar zu machen. Danach erfolgte das *Smoothing*, das Glätten der Daten. Es wurde ein Gaussian Kernel von 8x8x8 verwendet. Zuletzt wurden mittels ArtRepair (*Version 4, Stanford University*) die Artefakte durch Kopfbewegungen in den vorverarbeiteten Bildern entfernt. Die Daten einer Probandin mussten aufgrund einer zu starken Kopfbewegung aus der Auswertung ausgeschlossen werden.

Im Anschluss an das *Preprocessing* folgte die statistische Auswertung auf zwei Ebenen. Die erste Ebene beinhaltete eine Analyse für die individuellen Daten eines jeden Probanden, während auf der zweiten Ebene eine Gruppenanalyse erfolgte. Dabei wurden zum Vergleich der Aktivierungen unter ON-Bedingungen mit denen unter OFF-Bedingungen t-Tests durchgeführt. Anschließend erfolgte eine erste multifaktorielle Analyse (ANOVA), bei der die verschiedenen Duftstoffe miteinander verglichen werden konnten (dabei wurde jeder Duft dem TMA gegenübergestellt). Abschließend wurde eine zweite multifaktorielle Analyse (ANOVA) ergänzt, um nun die Aktivierungen von TMA gegenüber den anderen drei Düften (BUT+CIV+PEA) zu vergleichen. Hierbei wurden die Bewertungen der Düfte (Hedonik und Intensität) als Kovariablen eingeschlossen.

Die Aktivierungen in den Gehirnarealen zeigen sich in Form von Voxeln, welche dreidimensionale Bildpunkte darstellen. Mehrere zusammenhängende Voxel werden zu einem Cluster zusammengefasst. Für die Bedingung ON gegenüber OFF wurde eine Signifikanzschwelle von $p < 0,005$ festgelegt und Cluster ab einer Größe von 5 Voxeln berücksichtigt. Für die erste ANOVA-Analyse galt eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und eine Voxelgröße von ≥ 40 . Diese Voxel bzw. Cluster wurden auf ein zweidimensionales schematisches Gehirn (*glas brain*) projiziert. Um Ergebnisse anschaulicher darzustellen, wurden bestimmte interessante Cluster mit einem standardisierten Gehirn in T1-Wichtung (*single subject*) hinterlegt. Die Farben der Cluster wurden über eine Skala, die die t-Werte dieser darstellt, definiert.

Um die Zuordnung der Clusterkoordinaten zu den entsprechenden Hirnregionen zu ermöglichen, wurde der WFU-Pickatlas (*Functional MRI Laboratory, Wake Forest University School of Medicine, North Carolina, USA*) verwendet. Mit Hilfe dieses Programmes konnten zudem Masken zur genaueren Untersuchung sogenannter *Regions of Interest* (ROI) erstellt werden. Dafür legt man Gehirnregionen, deren Aktivierungen von besonderer Bedeutung sind, anhand von Koordinaten und Durchmesserangaben fest.

Die für unsere zweite ANOVA-Analyse verwendete Maske beinhaltete die Amygdala und primär olfaktorische Areale (Maldjian et al., 2003). Auf individueller Ebene erfolgte eine ROI-Analyse, in der die durchschnittliche BOLD-Signaländerung in % aller Voxel der ROI-Analysen bestimmt wurde. Außerdem wurden *small-volume*-Korrekturen für die ROI-Analysen angewendet, wobei Aktivierungen für $p_{FWE} < 0,05$ als signifikant angesehen wurden. Die initiale Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,005$ und die Clustergröße auf ≥ 10 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Evaluation der Düfte während der fMRT-Untersuchung

Während der Untersuchung im MRT-Scanner erfolgte nach Darbietung der einzelnen vier Düfte die Beurteilung der Intensität und Hedonik durch die Probandinnen. Im Folgenden werden diese Ergebnisse dargestellt.

Intensität

Nach jedem dargebotenen Duft wurden die Probandinnen gebeten, ihn zunächst bezüglich seiner Intensität auf einer Skala von 0 bis 10 zu bewerten, wobei 0 für „nicht wahrzunehmen“ und 10 für „sehr deutlich wahrzunehmen“ steht.

Die Durchschnittswerte der Düfte lagen zwischen 5,83 (SEM \pm 0,41) für CIV und 7,33 (SEM \pm 0,22) für BUT. Die gemittelten Daten sowie Standardfehler der Mittelwerte sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

In Varianzanalysen für Messwiederholungen konnte ein signifikanter Unterschied innerhalb der Intensitätsbewertungen aller Düfte gezeigt werden ($F(3,33) = 7,55$; $p = 0,002$). Die darauffolgenden Bonferroni post-hoc-Testungen ergaben einen signifikanten Unterschied in der Intensitätsbewertung zwischen BUT und CIV ($p = 0,03$) und PEA ($p = 0,02$). Ein signifikanter Intensitätsunterschied zwischen BUT und TMA bestand nicht.

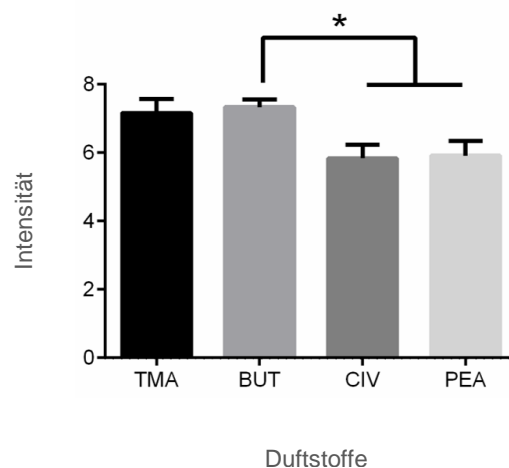


Abbildung 9: Intensitätsbewertung der einzelnen Düfte

Die Abbildung zeigt die Intensitätsbewertung der einzelnen Düfte. Jeder Balken repräsentiert den Mittelwert, der Fehlerbalken den Standardfehler des Mittelwertes. Der Stern zeigt den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$).

Hedonik

Neben der Bewertung der Intensität erhielten die Probandinnen die Aufforderung, jeden dargebotenen Duft auch hinsichtlich seiner Hedonik zu bewerten. Dies erfolgte anhand einer Skala von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm).

Dabei wurde TMA als am unangenehmsten bewertet mit einem Mittelwert von -1,92 (SEM \pm 0,34), während PEA gemittelt mit 1,42 (SEM \pm 0,53) als am angenehmsten bewertet wurde. Die Bewertung von CIV fiel gemittelt mit 0,08 (SEM \pm 0,65) fast neutral aus.

Die Mittelwerte sowie Standardfehler der Mittelwerte befinden sich in Tabelle 3.

Auch hier zeigte sich in Variationsanalysen für Messwiederholungen ein signifikanter Unterschied in der Bewertung der Hedonik zwischen den Düften ($F(3,33) = 9,99, p < 0,001$). Nachfolgende Bonferroni post-hoc-Testungen ergaben einen signifikanten Hedonikunterschied zwischen PEA und TMA ($p < 0,001$) und BUT ($p < 0,02$).

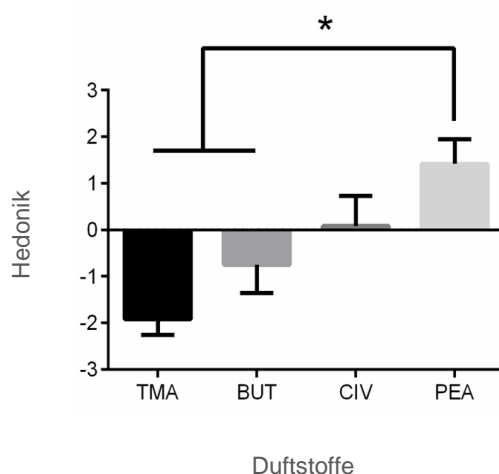


Abbildung 10: Hedonikbewertung der einzelnen Düfte

Die Abbildung zeigt die Hedonikbewertung der einzelnen Düfte. Jeder Balken repräsentiert den Mittelwert, der Fehlerbalken den Standardfehler des Mittelwertes. Der Stern zeigt den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$).

Tabelle 3: Durchschnittliche Bewertung der Düfte mit SEM in Klammern

	TMA	BUT	CIV	PEA
Intensität	7,17 (0,41)	7,33 (0,22)	5,83 (0,41)	5,92 (0,43)
Hedonik	- 1,92 (0,34)	- 0,75 (0,61)	0,08 (0,65)	1,42 (0,53)

4.2 Ergebnisse der fMRT-Daten

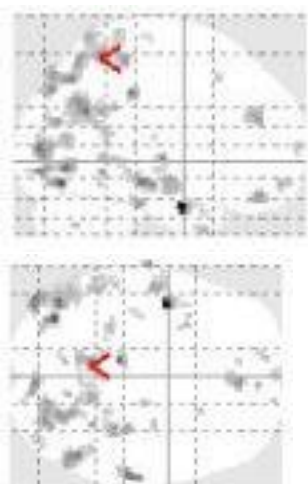
4.2.1 Aktivierte Areale beim ON-OFF-Vergleich für jeden einzelnen Duft

Im ersten Schritt wurde für jeden einzelnen Duftstoff ein Vergleich des Zustandes ON gegen OFF durchgeführt. Dabei erfolgt eine Unterteilung in duftbezogene und nicht duftbezogene Hirnareale.

TMA

Für den als unangenehm bewerteten Duft TMA zeigten sich bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,005$ und einer Voxelgröße ≥ 5 Aktivierungen in typisch olfaktorischen Arealen wie der Insula linksseitig, dem mittleren OFC beidseits sowie dem Gyrus cinguli beidseits.

Des Weiteren waren Voxelcluster im Temporallappen (Gyrus temporalis superior, medius et inferior), Okzipitallappen (Gyrus occipitalis medius et inferior, Gyrus lingualis) zu sehen. Die größten Voxelcluster zeigten sich jedoch im Gyrus angularis und Precuneus (Parietallappen). Alle Aktivierungen mit dazugehörigen p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Gehirnarealen befinden sich in Tabelle 4 im Anhang.



Aktivierungen für den Duftstoff TMA in der Bedingung ON (Duft) gegen OFF (kein Duft), dargestellt mit Hilfe eines „gläsernen Gehirns“. Zu sehen sind multiple Voxelcluster im Bereich des Parietallappens (z.B. Gyrus angularis und Precuneus (roter Pfeil)), des Frontallappens, des Temporallappens, des Gyrus cinguli, des OFC und der Insula.

$p < 0,005$, Clustergröße ≥ 5 .

Abbildung 11: Aktivierungen durch TMA ON gegen OFF (Gläsernes Gehirn)

Zur besseren Veranschaulichung erfolgt die Darstellung der aktivierten Cluster in einem T1-gewichteten Standardgehirn des *Montreal Neurological Institute* (MNI).

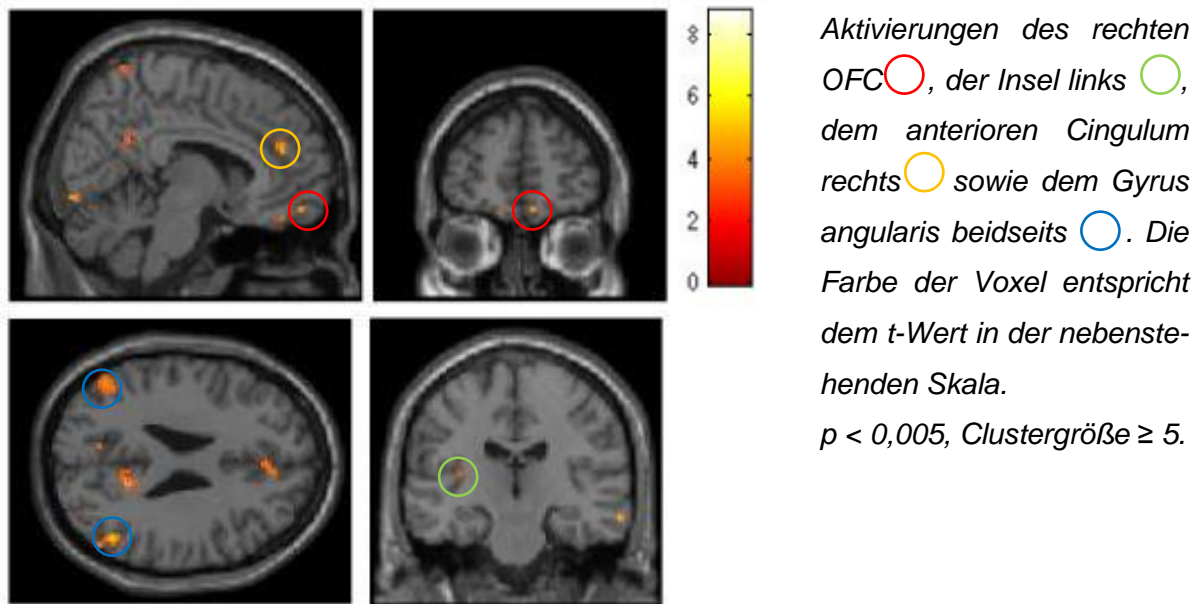
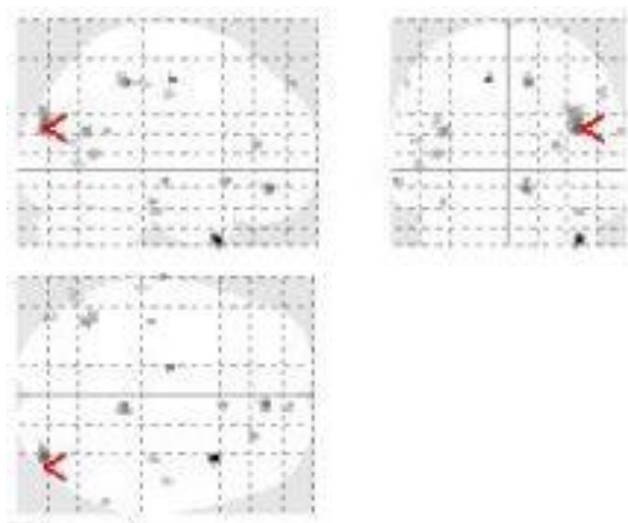


Abbildung 12: Aktivierungen durch TMA

BUT

Der als leicht unangenehm empfundene Duft BUT rief Aktivierungen im Bereich des Gyrus cinguli und des orbitofrontalen Kortex hervor.

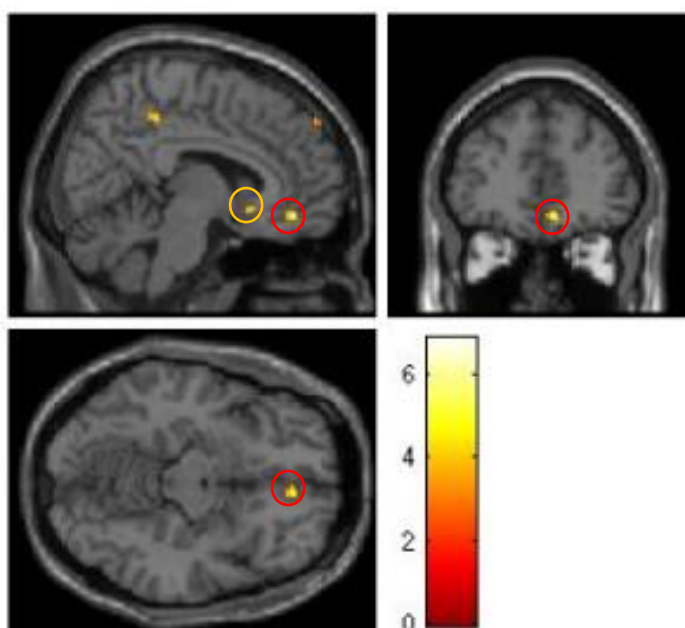
Des Weiteren wurden Voxelcluster im Temporallappen mit Betonung der linken Seite (Gyrus temporalis superior, medius et inferior), im Frontallappen (Gyrus frontalis superior) und im Okzipitallappen (Gyrus occipitalis medius) gefunden. Eine Übersicht aller Aktivierungen mit dazugehörigen p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Gehirnarealen befinden sich in Tabelle 5 im Anhang.





Darstellung der Aktivierungen für den Duftstoff BUT in der Bedingung ON (Duft) gegen OFF (kein Duft) mit Hilfe des „gläsernen Gehirns“. Es zeigen sich verschiedene Voxelcluster im Bereich des Temporallappens, des Frontallappens und des Okzipitallappens (roter Pfeil), des Gyrus cinguli und des OFC.

$p < 0,005$, Clustergröße ≥ 5 .

Abbildung 13: Aktivierungen durch BUT ON gegen OFF (Gläsernes Gehirn)



Aktivierungen des OFC rechts  und dem anterioren Cingulum rechts . Die Farbe der Voxel entspricht dem t-Wert in der nebenstehenden Skala.

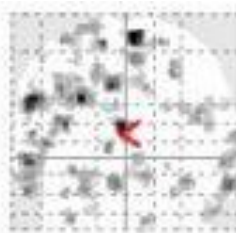
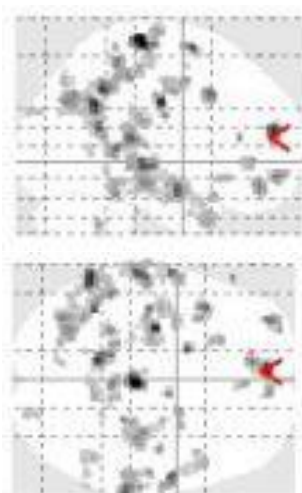
$p < 0,005$, Clustergröße ≥ 5 .

Abbildung 14: Aktivierungen durch BUT

CIV

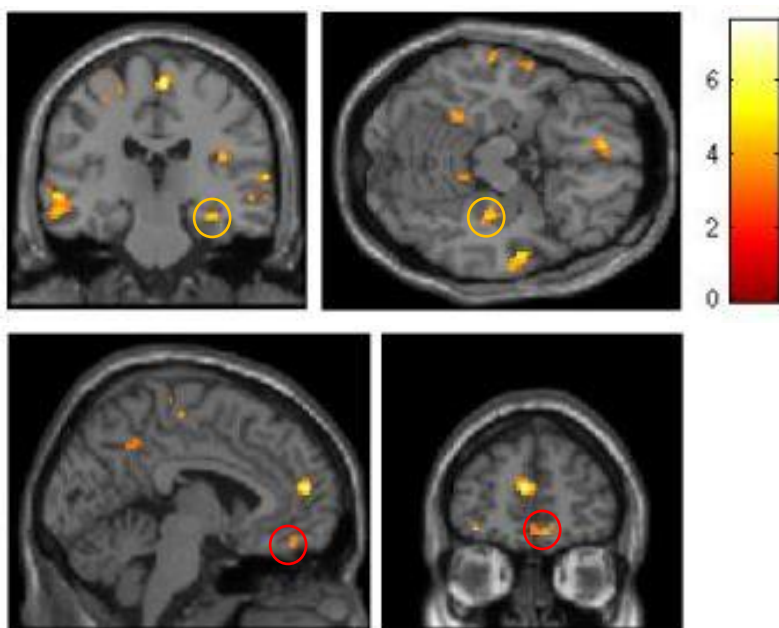
Für den eher als neutral bewerteten Duft CIV stellten sich ebenfalls Aktivierungen anhand von Voxelcluster im Bereich des OFC, des Gyrus cinguli sowie der Insula dar.

Zusätzlich zeigten sich Aktivierungen im Temporallappen (Gyrus temporalis superior et medius, Gyrus fusiforme), Frontallappen (Gyrus frontalis superior, medius et inferior, Gyrus praecentralis), Parietallappen (Gyrus parietalis superior, Gyrus angularis, Precuneus und Gyrus postcentralis) und dem Hippocampus und Parahippocampus. Alle Aktivierung mit entsprechenden p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Gehirnarealen befinden in Tabelle 6 im Anhang.



Aktivierungen für den Duftstoff CIV im Vergleich der Bedingung ON (Duft) gegen OFF (kein Duft). Die Darstellung erfolgt mit Hilfe eines „gläsernen Gehirns“. Zu sehen sind zahlreiche Voxelcluster im Temporallappen, Frontallappen, Parietallappen, dem Gyrus cinguli, dem OFC (roter Pfeil), der Insel und dem Hippocampus.
 $p < 0,005$, Clustergröße ≥ 5 .

Abbildung 15: Aktivierungen durch CIV ON gegen OFF (Gläsernes Gehirn)





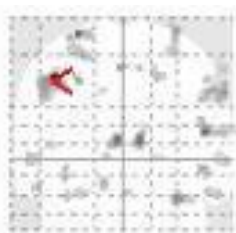
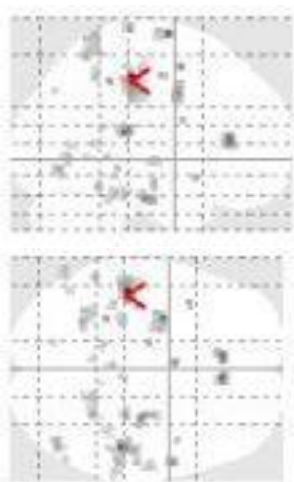
Aktivierungen des OFC rechts  und des Hippocampus rechts .
 Die Farbe der Voxel entspricht dem t-Wert in der nebenstehenden Skala.
 $p < 0,005$, Clustergröße ≥ 5 .

Abbildung 16: Aktivierungen durch CIV

PEA

PEA, der als angenehmster Duft bewertet wurde, rief Aktivitäten im anterioren Cingulum sowie der Insula auf.

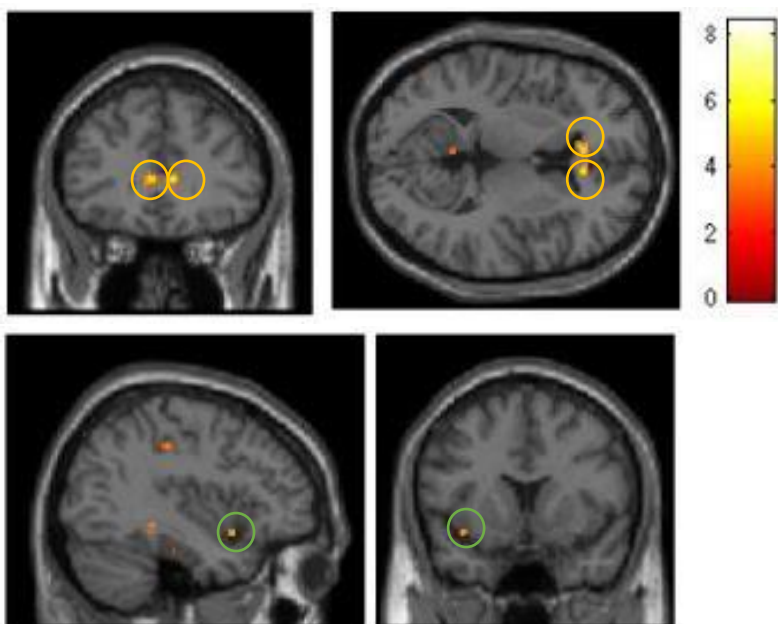
Die größte Aktivierung stellte sich im Parietallappen (Gyrus postcentralis) dar. Weitere fanden sich im Temporallappen (Gyrus superior, medius et inferior), im Frontallappen (Gyrus frontalis superior et medius, Gyrus praecentralis) und Gyrus parahippocampalis. Alle Aktivierungen mit dazugehörigen p-Werten, t-Werten, Koordinaten und entsprechenden Gehirnarealen finden sich in Tabelle 7 im Anhang.





Aktivierungen für den Duftstoff PEA im Vergleich der Bedingung ON (Duft) gegen OFF (kein Duft) dargestellt mit Hilfe eines „gläsernen Gehirns“. Es zeigen sich multiple Voxelcluster im Temporallappen, Frontallappen, Parietallappen (Gyrus postcentralis (roter Pfeil)), dem Gyrus parahippocampalis, dem anterioren Cingulum und der Insula.

$p < 0,005$, Clustergröße ≥ 5 .

Abbildung 17: Aktivierungen durch PEA ON gegen OFF (Gläsernes Gehirn)



Aktivierungen der Insel links  und des anterioren Cingulums beidseits . Die Farbe der Voxel entspricht dem t-Wert in der nebenstehenden Skala.

$p < 0,005$, Clustergröße ≥ 5 .

Abbildung 18: Aktivierungen durch PEA

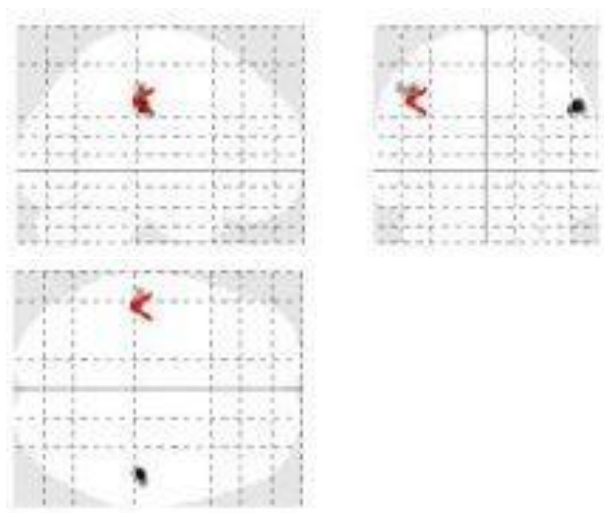
4.2.2 Vergleich der Aktivierungen zwischen TMA und den einzelnen Düften

In einem zweiten Schritt wurden nun die Unterschiede in der Aktivierung zwischen den drei Duftstoffen und TMA untersucht. Hierzu wurden die Daten aller Probanden abhängig vom Duftstoff untersucht und die Kontraste zwischen BUT und TMA bzw. TMA und BUT, zwischen CIV und TMA bzw. TMA und CIV sowie zwischen PEA und TMA bzw. TMA und PEA berechnet. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,001$ und die Clustergröße auf ≥ 40 festgelegt.

Für BUT und für CIV wurden gegenüber TMA keine Mehraktivierungen gefunden. Ebenso konnte keine Mehraktivierungen für TMA gegenüber CIV oder BUT gezeigt werden.

Für PEA wurde im Kontrast zu TMA Aktivierungen im Gyrus postcentralis des Parietallappens bilateral gefunden. Hingegen zeigten sich für TMA gegenüber PEA Mehraktivierungen im Bereich des anterioren Cingulums, des OFC rechts und des Gyrus angularis links.

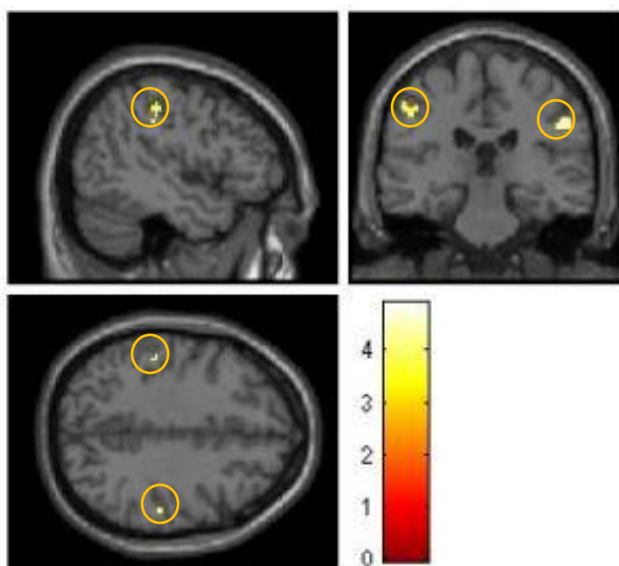
Alle Aktivierungen mit dazugehörigen p-Werten, t-Werten, Koordinaten und den entsprechenden Gehirnarealen finden sich in Tabelle 8 und Tabelle 9.




Aktivierungen durch PEA gegenüber TMA. Es ist jeweils ein großer Voxelcluster im Gyrus postcentralis beidseits zu sehen (roter Pfeil Gyrus postcentralis links).

$p < 0,001$, Clustergröße ≥ 40 .

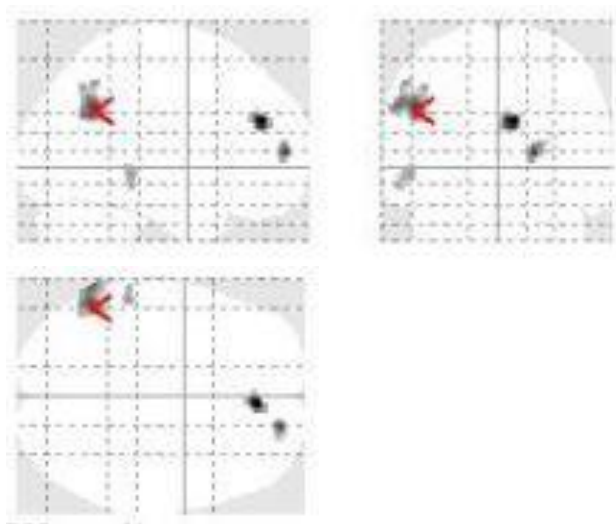
Abbildung 19: Aktivierungen durch PEA gegenüber TMA (Gläsernes Gehirn)



Aktivierungen im Gyrus postcentralis beidseits . Die Farbe der Voxel entspricht dem t-Wert in der nebenstehenden Skala.

$p < 0,001$, Clustergröße ≥ 40 .

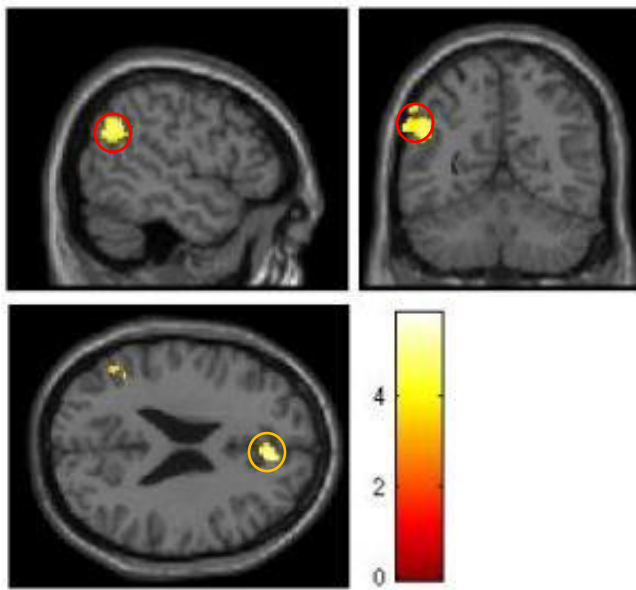
Abbildung 20: Aktivierungen durch PEA gegenüber TMA



Aktivierungen durch Trimethylamin gegenüber PEA. Dabei zeigt sich der größte Voxelcluster im Gyrus angularis links (roter Pfeil) sowie weitere kleinere Voxelcluster im anterioren Cingulum rechts, dem OFC rechts und dem Temporallappen links.

$p < 0,001$, Clustergröße ≥ 40 .

Abbildung 21: Aktivierungen durch TMA gegenüber PEA (Gläsernes Gehirn)



Aktivierung im Gyrus angularis links ○ und im anterioren Cingulum rechts ○. Die Farbe der Voxel entspricht dem t-Wert in der nebenstehenden Skala.

$p < 0,001$, Clustergröße ≥ 40 .

Abbildung 22: Aktivierungen durch TMA gegenüber PEA

4.2.3 Aktivierungen von TMA gegenüber BUT+CIV+PEA

Abschließend wurden die Aktivierungsunterschiede zwischen TMA und den anderen drei Duftstoffen gemeinsam (BUT+CIV+PEA) mittels einer ANOVA untersucht. Die Analyse fokussierte sich hier auf folgende ROI: Amygdala und primär olfaktorischer Kortex.

Die BOLD-Signaländerung in der linken Amygdala für TMA war stärker im Vergleich zu den anderen Düften, wobei dies nicht signifikant war ($p > 0,05$, s. Abbildung 23a). In der ROI-Analyse zeigte sich im Vergleich TMA gegenüber BUT+CIV+PEA eine stärkere Aktivierung der linken Amygdala mit den MNI-Koordinaten -18 -2 22 ($p_{FWE} = 0,08$, s. Abbildung 23b).

Umgekehrt ließen sich keine Mehraktivierungen im Bereich der primär olfaktorischen Areale nachweisen.

Zur Untersuchung, ob es einen Unterschied in der Amygdalaaktivierung zwischen den Düften mit unterschiedlich bewerteter Hedonik gibt, wurde ein Kontrast zwischen BUT+PEA und CIV erstellt, in dem keine Aktivierung der Amygdala gesehen werden konnte. Zudem zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem BOLD-Signal der ROI-Analyse und der Bewertung der Hedonik und Intensität durch die Probandinnen.

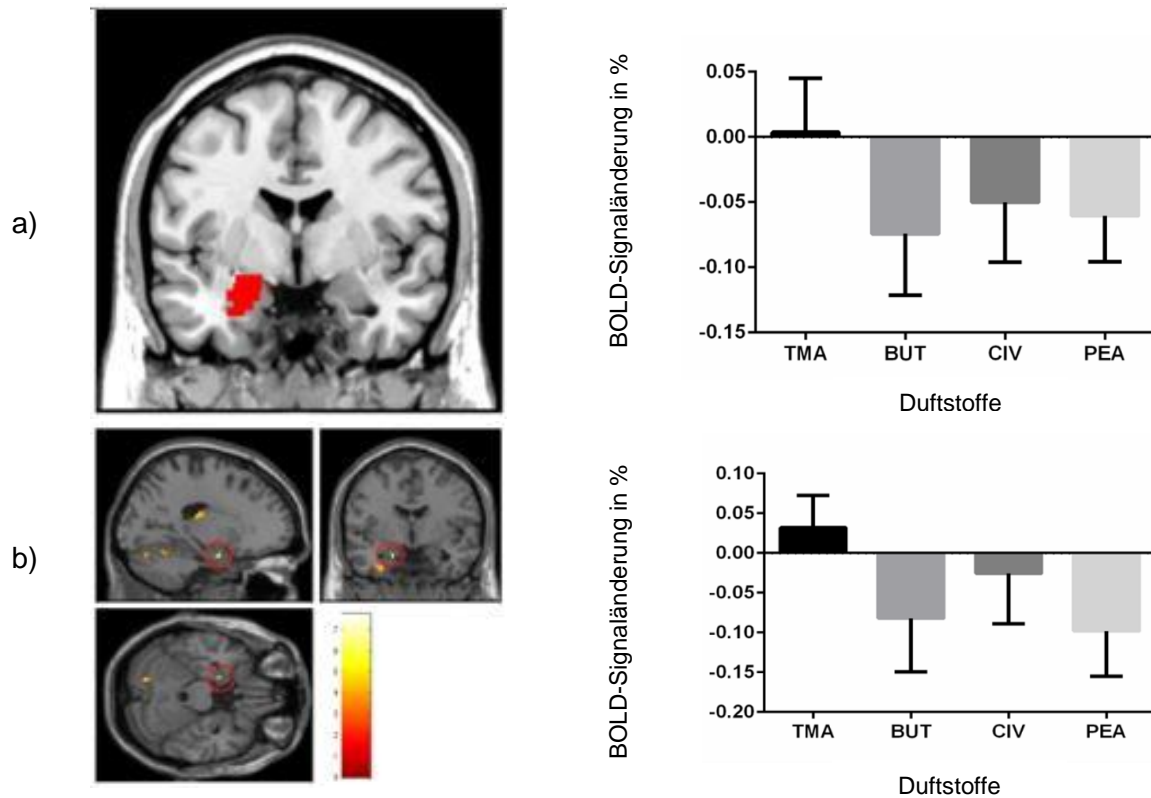


Abbildung 23: ROI-Analyse der Bedingung TMA gegenüber BUT+CIV+PEA

Aktivierungssignal für jeden Duftstimulus aus der a) ROI-Maske für die Amygdala und b) einem Voxelcluster in der linken Amygdala mit small-volume-Korrektur (MNI-Koordinaten -18 -2 22, $p_{FWE} = 0,08$, $T = 4,18$)

In der Analyse, welche das komplette Gehirn mit einbezog, stellten sich Mehraktivierungen im Kleinhirn, der Insula beidseits, dem triangularen Gyrus und dem Gyrus parahippocampalis für den Kontrast TMA gegenüber BUT+CIV+PEA dar. Umgekehrt fanden sich Mehraktivierungen im Gyrus prae- und postcentralis, im anterioren Cingulum und mittleren Cingulum. Die Aktivierungen mit dazugehörigen p-Werten, t-Werten, Koordinaten und den entsprechenden Gehirnarealen finden sich in Tabelle 10 und Tabelle 11 im Anhang.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Hirnaktivierung nach intranasaler Stimulation vom hTAAR5-Agonisten TMA im Vergleich zu anderen Düften, die nicht an diesen Rezeptor binden, untersucht.

Es zeigte sich, dass die neuronale Verarbeitung von TMA der neuronalen Verarbeitung gewöhnlicher Düfte ähnelt. Dabei werden die primär olfaktorischen Areale durch TMA nicht weniger aktiviert im Vergleich zu den Kontrolldüften. Unsere eingangs gestellte Hypothese, dass TMA eine stärkere Aktivierung der linken Amygdala hervorruft, konnte hingegen bestätigt werden.

Daraus lassen sich folgende Aussagen ableiten:

1. Trimethylamin ruft ähnliche cerebrale Verarbeitungsmuster wie die Kontrolldüfte hervor
2. Gleichzeitig werden durch Trimethylamin Gehirnareale aktiviert, die an der Verarbeitung von menschlichen Chemosignalen beteiligt sind
3. Trimethylamin könnte daher durch Bindung an den hTAAR5 als menschliches Chemosignal von Bedeutung sein und TAARs demzufolge an der Detektion von Chemosignalen beteiligt sein

5.1 fMRT-Ergebnisse

Aktivierung olfaktorisch bedeutender Areale

Im Vergleich der Bedingung ON gegenüber OFF zeigten sich für den Duft TMA Aktivierungen in olfaktorischen Arealen wie der Insula linksseitig, dem mittleren OFC beidseits sowie dem Gyrus cinguli beidseits. Bereits in vorausgegangenen Studien wurden diese Areale als olfaktorisch bedeutsam beschrieben (Royet et al., 1999; Zald, 2003; Lundström et al., 2011). Dies trifft ebenfalls für die anderen drei Duftstoffe in der Bedingung ON gegenüber OFF zu. So zeigen sich für Civette signifikante Voxelcluster im mittleren OFC beidseits, der rechten Insula, dem Gyrus cinguli beidseits und dem rechten Hippocampus. Beim Duftstoff PEA fallen Aktivierungen in der linken Insula und dem anterioren Cingulum auf. Für Butanol wurden der rechte mittlere OFC sowie der linke Gyrus cinguli aktiviert. Die Clustergrößen der aktivierten Areale unterscheiden sich zwischen den Duftstoffen nicht wesentlich.

Bei direktem Vergleich von TMA und den anderen drei Düften zusammen (BUT+CIV+PEA) fiel eine Mehraktivierung in der Insula beidseits auf. Aus der Literatur ist bekannt, dass es durch unangenehme Gerüche zu einer stärkeren Aktivierung der ventralen Inselrinde im Vergleich zu angenehmen Gerüchen kommt (Royet et al., 2003). TMA gilt allgemein als unangenehmer Duftstoff und wurde auch in unserer Studie als am unangenehmsten bewertet.

Das Ergebnis fügt sich daher gut in die Literatur ein. Im umgekehrten Kontrast (BUT+CIV+PEA vs. TMA) ließen sich keine Mehraktivierungen in den primär olfaktorischen Arealen nachweisen. Somit kann die eingangs aufgestellte Hypothese unserer Studie, dass TMA geringere Aktivierungen in den primär olfaktorischen Arealen hervorruft, nicht bestätigt werden.

Aktivierung des Precuneus durch TMA

Neben den bereits oben erwähnten Aktivierungen liegen die größten Voxelcluster jedoch im Bereich des Precuneus beidseits und dem Gyrus angularis beidseits.

Dem Precuneus werden in der Literatur verschiedene Funktionen zugeschrieben. So wird er mit der Verarbeitung von Emotionen in Verbindung gebracht, wobei er zusammen mit der Insula auf Ekel-erzeugende Stimuli reagiert (Phillips et al., 2004). Lundström et al. zeigten, dass der Körpergeruch eines Fremden, gegenüber dem eines Freundes, Aktivierungen im Bereich des Precuneus und der Insula hervorruft. Sie führen dies nicht auf die chemische Zusammensetzung, sondern vielmehr auf die unterschiedliche Bewertung des Körpergeruchs zurück, impliziert doch der unbekannte Geruch eines Fremden in der näheren Umgebung eine Bedrohung. Dass auch die mit der Prozessierung von angstvollen Stimuli und negativen Emotionen assoziierte Amygdala aktiviert wurde, zeigt, dass wahrscheinlich beide Emotionen (Ekel und Angst) durch den unbekanntes Körpergeruch ausgelöst werden (Lundström et al., 2008). Eine weitere Studie wies die Aktivierung des Precuneus durch Angstschweiß, der von Probanden vor einer Prüfungssituation gesammelt wurde, auf (Prehn-Kristensen et al., 2009). Hier wird ihm eine Rolle in der sozialen Kommunikation durch empathische Beurteilung und Regulation von empathischen Gefühlen zugeschrieben (Cavanna und Trimble, 2006; Prehn-Kristensen et al., 2009).

Da TMA in unserer Studie als unangenehm bewertet wurde und auch aus der Literatur bekannt ist, dass Menschen zu Aversion gegenüber dem fischigen Geruch neigen (Mitchell und Smith, 2001), könnte abgeleitet werden, dass auch TMA mit der Emotion Ekel assoziiert ist und darüber den Precuneus und auch die Insula aktiviert. Ob es eine Korrelation zwischen der Einschätzung des Ekels und der Stärke der Aktivierungen gibt, war nicht Bestandteil unserer Untersuchungen.

Die Aktivierung des Gyrus angularis wird im folgenden Absatz diskutiert.

Aktivierung des Gyrus angularis durch TMA

Sowohl bei der Betrachtung der Aktivierung durch TMA in der Bedingung ON gegenüber OFF, als auch im direkten Vergleich zwischen TMA und PEA fallen große Voxelcluster im Gyrus angularis beidseits (für TMA ON gegenüber OFF) bzw. linksseitig (TMA gegenüber PEA) auf. Bisher gibt es in der Literatur keinen Nachweis von Aktivierungen dieser Region durch gewöhnliche olfaktorische Stimuli.

Dem Gyrus angularis wird eine vielfältige Funktion zugeschrieben. Aufgrund seiner Lage zwischen Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen dient er als Schnittstelle für die Vermittlung und Integration von Information zwischen verschiedenen Modalitäten. Dabei sollte seine Rolle nicht isoliert, sondern in Verbindung mit verschalteten Gehirnregionen betrachtet werden. Auch eine Funktion im Abrufen von Gedächtnisinhalten, Aufmerksamkeit und sozialer Wahrnehmung wird ihm zugeschrieben (Binder et al., 2009; Seghier, 2013; Bonnici et al., 2016). Dass der Gyrus angularis aber doch von speziellen olfaktorischen Stimuli aktiviert werden kann, zeigt die Studie von Lundström et al., in der Körpergerüche, egal ob fremd oder vertraut, zu einer Aktivierung des Gyrus angularis führen. Er wird dabei als Bestandteil eines Netzwerkes gesehen, welches für die Wahrnehmung eines menschlichen Körpers verantwortlich ist (Lundström et al., 2008). Weiterhin wurde in einer Studie von Cecchetto et al. der Einfluss von Körpergerüchen durch die Veränderung des wahrgenommenen sozialen Kontextes auf moralische Entscheidungen untersucht. Betrachtet man reale unbeabsichtigte Konflikte, zeigt sich, dass durch einen Körpergeruch eine stärkere Aktivierung von Gehirnarealen hervorgerufen wird, die für die Verarbeitung von sozialen und emotionalen Informationen zuständig sind. Unter anderem konnte hier auch eine verstärkte Aktivierung im Gyrus angularis dargestellt werden, was zu dem Ergebnis der Studie von Lundström et al. passt. Der Körpergeruch signalisiert das Dasein einer realen Person und führt darüber zu einer konkreteren Wahrnehmung des sozialen Kontextes (Cecchetto et al., 2019).

Körpergerüche werden auch als soziale Chemosignale betrachtet und weisen eine andere Verarbeitung als übliche olfaktorische Stimuli auf (Lundström und Olsson, 2010). Aus dem Ergebnis unserer Studie könnte abgeleitet werden, dass auch TMA, welches ebenfalls in Körpersekreten vorkommt, eine chemosensorische Funktion besitzt und daher unter anderem den Gyrus angularis aktiviert.

Stärkere Aktivierung der linken Amygdala durch TMA

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass es durch TMA zu einer stärkeren Aktivierung der linken Amygdala kommt im Vergleich zu den anderen verwendeten Düften.

Neben der Verarbeitung emotionaler Stimuli (Price, 2003) wird ihr eine Rolle in der Prozessierung olfaktorischer sowie chemosensorischer Stimuli zugeschrieben (Gottfried, 2006; Root et al., 2014). Besonders scheint die Amygdala, vor allem die linksseitige, in die Verarbeitung von sozialen Chemosignalen involviert zu sein (Patin und Pause, 2015). Eine Studie von Mujica-Parodi et al. untersuchte Gehirnaktivierung nach Darbietung von Stress-getriggertem Schweiß (gesammelt von Menschen, die ihren ersten Skydiving-Tandem-Sprung erleben) gegenüber Schweiß durch körperliche Anstrengung und stellte eine stärkere Aktivierung der linken Amygdala fest (Mujica-Parodi et al., 2009). Auch der Körpergeruch eines Fremden führt zu

einer Aktivierung der linken Amygdala im Vergleich zum Körpergeruch eines Freundes (Lundström et al., 2008). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass vor allem die Verarbeitung potenziell bedrohlicher oder auch schädlicher Chemosignale, welche zum Beispiel in Körperflüssigkeiten vorkommen, in der Amygdala verarbeitet werden.

Auch TMA kommt bei der Trimethylaminurie in erhöhter Konzentration in Körpersekreten wie Urin, Vaginalsekret oder Schweiß vor und führt zu dem unangenehmen fischigen Geruch (Mitchell und Smith, 2001). Auch bei anderen Erkrankungen wie Diabetes, Nierenfunktionsstörungen, Übergewicht oder Krebserkrankungen treten erhöhte Konzentrationen von TMA im Körper auf (Chhibber-Goel et al., 2016). Daraus könnte geschlossen werden, dass TMA ein menschliches Chemosignal darstellt.

Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt, wird in der Literatur diskutiert, dass für die Verarbeitung sozialer Informationen, egal welcher Modalität, spezifische neuronale Netzwerke inklusive spezieller Kerne der Amygdala benötigt werden im Gegensatz zu nicht-sozialen Informationen (Goossens et al., 2009; Dunbar, 2010; Pause, 2012). Vermutlich sind mehrere chemosensorische Systeme an der Detektion von sozialen Chemosignalen beteiligt. Unsere Studie impliziert jedoch, dass Aktivierungen durch soziale chemosensorische Stimuli durch TAARs vermittelt werden können.

In der Literatur werden Amygdalaaktivierungen durch olfaktorische Stimuli unterschiedlicher Art kontrovers beschrieben. So beschreibt zum Beispiel Zald eine besondere Rolle der Amygdala in der Verarbeitung der hedonischen Komponente eines Duftes, wobei diese besonders durch aversive Stimuli aktiviert wird. Zudem fand er eine Korrelation zwischen der Aversionsstärke und der Aktivierung der linken Amygdala, was auch auf die emotionale Verarbeitung der olfaktorischen Stimuli in der Amygdala hinweist (Zald und Pardo, 1997; Zald, 2003). Eine andere Studie stellte hingegen dar, dass die Aktivität der Amygdala von der Intensität des olfaktorischen Stimulus, nicht jedoch von dessen hedonischer Bewertung abhängig ist (Anderson et al., 2003). Eine aktuellere Studie von Jin et al., in der neun Düfte unterschiedlicher hedonischer Bewertung verglichen wurden, zeigte, dass die Amygdala unabhängig von der unterschiedlichen Wertigkeit und Intensität der Düfte aktiviert wird (Jin et al., 2015). Scheinbar codiert die Amygdala eine Kombination aus beiden, die möglicherweise den gesamten emotionalen Wert eines Stimulus widerspiegelt (Winston et al., 2005). In unserer Studie wurden die Bewertungen der Düfte bezüglich der Intensität und Hedonik als Kovariablen in die Auswertung mit einbezogen, wobei sich keine signifikante Korrelation zwischen der Amygdalaaktivierung und den Bewertungen ergab. Somit scheint die Aktivierung in unserer Studie nicht auf die unterschiedliche Wertigkeit der Düfte zurückzuführen zu sein.

Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt ist die Lage der Amygdala in der Nähe zu dem primär olfaktorischen Kortex, wobei sie Informationen aus dem Bulbus olfactorius und dem piriformen Kortex erhält. Dies erlaubt ihr einen raschen Zugang zu ungefilterten chemosensorischen Stimuli (Patin und Pause, 2015). Die Aktivierung der Amygdala erfolgt bevorzugt durch bedrohliche denn nicht-bedrohliche Stimuli, um möglicherweise schnellere Reaktionen hervorzurufen und schnelleres Handeln zu ermöglichen. In einer Studie von Boesveldt et al. wurde die Reaktionsgeschwindigkeit und Genauigkeit der Wahrnehmung verschiedener Düfte untersucht und gezeigt, dass sowohl die Essbarkeit als auch die hedonische Bewertung eines Duftstoffes Einfluss darauf hat. So reagierten die Teilnehmer schneller und genauer auf unangenehme und als essbar bewertete Stimuli als auf angenehmere oder nicht als essbar bewertete Düfte (Boesveldt et al., 2010). Dies ist sinnvoll im Hinblick darauf, dass negative oder unangenehme Düfte als Warnsignal für Menschen fungieren. Andere Studien weisen ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf die Reaktionsschnelligkeit für unangenehme Düfte auf (Bensafi et al., 2002; Jacob und Wang, 2006). Lundström et al. konnten auch für Androstadienon, einem möglichem in männlichem Schweiß vorkommendem Chemosignal, eine schnellere Verarbeitung im Vergleich zu den Kontrolldüften nachweisen (Lundström et al., 2006). Ob es nach Wahrnehmung von TMA vermittelt durch den hTAAR5 als mögliches Chemosignal auch zu einer schnelleren Antwort kommt, wurde in der aktuellen Studie nicht untersucht, könnte aber Bestandteil weiterer Forschung sein.

Der hTAAR5 wird ebenfalls von verdorbenem Fisch aktiviert, dessen charakteristischer unangenehmer Geruch wahrscheinlich hauptsächlich durch TMA entsteht, welches durch Bakterien im Verrottungsprozess gebildet wird (Gram und Dalgaard, 2002). Sowohl der Geruch von TMA als auch der Geruch verdorbener Speisen wirkt abstoßend auf den Menschen, weshalb diskutiert wird, ob TMA als Ligand des hTAAR5 zu angeborenem aversivem Verhalten führt (Horowitz et al., 2014). In einer Studie von Root et al. wurde die Verarbeitung von angeborenem geruchsbezogenem Verhalten bei Mäusen untersucht. Sie stellten fest, dass die Amygdala diesbezüglich eine entscheidende Rolle im Vermitteln dieses Verhaltens spielt (Root et al., 2014). Betrachtet man nun die stärkere Aktivierung der Amygdala durch TMA vermittelt durch den hTAAR5 wie in dieser Studie gezeigt, könnten wir darauf zurückschließen, dass auch TAARs im Menschen angeborenes geruchs-bestimmtes Verhalten vermittelt wie in anderen Lebewesen.

Bilaterale Aktivierung des Gyrus postcentralis im Vergleich PEA gegenüber TMA

Eine weitere Auffälligkeit stellt die Mehraktivierung im Bereich des Gyrus postcentralis beidseits im Vergleich von PEA im Kontrast zu TMA dar. In der Literatur ist eine Aktivierung des

Gyrus postcentralis als Teil des primären somatosensorischen Kortex durch zum Beispiel intranasale trigeminale Stimuli beschrieben (Boyle et al., 2007; Hummel, Oehme et al., 2009; Albrecht et al., 2010).

PEA gilt als ein relativ spezifischer olfaktorischer Duft (definiert dadurch, dass er von Anosmikern nicht detektiert werden kann), vorausgesetzt, es wird eine niedrige Konzentration gewählt (Kobal und Hummel, 1988). Andere Studien wiesen jedoch eine geringe trigeminale Mitaktivierung in höheren Konzentrationen nach (Kobal und Hummel, 1992).

In einer aktuelleren Studie von Croy et al., in der die Lateralisierungsfähigkeit olfaktorischer Stimuli untersucht wurde, zeigte sich, dass durch die Darbietung von PEA Gehirnregionen aktiviert werden, die mit trigeminaler Stimulation assoziiert sind, auch wenn trigeminale Irritationen (Brennen und Stechen) von den Probanden nicht berichtet wurden (Croy et al., 2014). Auch durch die Verwendung eines vergrößerten Stimulationsvolumen konnte eine trigeminale Koaktivierung durch PEA berichtet werden (Frasnelli, Hummel et al., 2011). Möglicherweise ist eine trigeminale Aktivierung immer vorhanden, wird jedoch erst bei Vorhandensein eines entsprechenden Duftstoffes auf einer bestimmten Ebene wahrgenommen (Croy et al., 2014). Trotz der in unserer Studie verwendeten geringen Konzentration von PEA, zeigt sich eine Aktivierung trigeminaler Areale, was die o.g. Studien ebenfalls berichtet haben.

Auch im Vergleich von BUT+CIV+PEA gegenüber TMA konnte eine Mehraktivierung in somatosensorischen Regionen (Gyrus postcentralis und dem mittleren cingulären Kortex) sowie dem anterioren Cingulum, welches ebenfalls durch intranasale trigeminale Stimuli aktiviert werden kann (Hummel, Oehme et al., 2009), nachgewiesen werden. Dies könnte ebenfalls auf mögliche Unterschiede in der Aktivierung trigeminaler Areale zwischen TMA und den anderen Duftstoffen zurückzuführen sein.

5.2 Potenzielle Limitationen der Arbeit

Trotz sorgfältiger Auswahl des Studiendesigns und der Methodik gibt es Limitierungen in unserer Studie.

Es wurden zunächst 13 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei die MRT-Daten einer Probandin aufgrund zu großer Kopfbewegungen während der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten. Somit wurden nur Daten von zwölf Teilnehmerinnen in die Auswertung einbezogen. Die Ergebnisse sind daher nur aus einer kleinen Stichprobe entstanden und können als Anhaltspunkt für zukünftige Studien dienen. Dabei sollte ein größerer Stichprobenumfang gewählt werden, um repräsentativere Aussagen treffen zu können.

Des Weiteren ergaben sich trotz vorheriger Testungen signifikante Unterschiede in der Intensitätsbewertung der einzelnen Düfte. So wurde BUT signifikant intensiver eingeschätzt im Vergleich zu PEA und CIV. Da jedoch diese Duftstoffe nicht einzeln untereinander, sondern nur

mit TMA verglichen wurden, ist dieser Unterschied nicht als relevant für unsere Ergebnisse zu bewerten. Zudem zeigte sich in der Analyse der fMRT-Daten der einzelnen Düfte, dass BUT trotz der stärker bewerteten Intensität keine breitere oder stärkere Aktivierung hervorrief.

Durch die sorgfältige Auswahl unserer Probanden wurden weitere Einflussfaktoren wie Alter (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007) oder Händigkeit (Royet et al., 2003) weitestgehend ausgeschlossen.

In unserer ROI-Analyse fiel zudem auf, dass die Aktivierung der Amygdala der *small-volume*-Korrektur nicht standhielt. Da die Amygdala anfällig für Habituation ist, wäre möglicherweise eine Studie mit einer größeren Probandenanzahl oder mit einer anderen Methodik (ereignis-korreliertes Design) eine Möglichkeit, diesen Effekt zu umgehen (Poellinger et al., 2001). Eine weitere Möglichkeit wäre die Verwendung längerer OFF-Phasen, um das Verschwimmen der Kontraste zu verhindern und eine stärkere Kontrastierung zwischen ON und OFF zu erreichen.

Des Weiteren erfolgte keine Bewertung der Düfte bezüglich ihrer Vertrautheit und der Ekeinschätzung, wodurch dieser Einfluss auf die Hirnaktivierung nicht hervorgehoben werden konnte (Plailly et al., 2005). Dies wäre vor allem in Hinblick auf TMA und seiner möglichen Rolle als Chemosignal von Bedeutung.

Da Frauen über eine bessere Wahrnehmung von Gerüchen zu verfügen scheinen (Hummel et al., 2007), wurden in unsere Studie nur weibliche Personen einbezogen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf männliche Personen sollte daher nur mit Vorsicht durchgeführt werden.

5.3 Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die linke Amygdala durch nasale Stimulation mit TMA stärker aktiviert werden kann im Vergleich zu anderen Düften. Durch das Vorkommen von TMA auch in Körpersekreten des Menschen könnte ihm eine Rolle als menschliches Chemosignal zugeschrieben werden und darüber hinaus durch die Bindung an den hTAAR5 implizieren, dass dieser an der Verarbeitung sozialer Informationen beteiligt ist. Auch die Vermittlung von angeborenem geruchs-bestimmtem Verhalten durch TAARs ist möglich (siehe 5.1). Viele Fragen sind diesbezüglich jedoch noch offen und bedürfen weiterer Nachforschungen. Zur genaueren Beurteilung der physiologischen und psychologischen Relevanz der TAARs sollten sie weiterhin Bestandteil der Forschung sein.

Ein weiterer interessanter Aspekt wurde in unserer Studie nicht betrachtet. Laut Studien sind ca. 7 % der Allgemeinbevölkerung spezifisch anosmisch gegenüber TMA, das heißt sie haben keinen kompletten Verlust des Riechvermögens, sondern eine verminderte Sensibilität gegen-

über einem Duftstoff (Hummel, Welge-Lüssen et al., 2009). Amoore konnte jedoch nachweisen, dass die partiellen Anosmiker TMA in höheren Konzentrationen wahrnehmen können (0,000467 ppm für Normosmiker vs. 1,07 ppm für partielle Anosmiker) (Amoore und Forrester, 1976). Die Ursache der spezifischen Anosmie gegenüber TMA ist noch nicht geklärt, vermutet wurden jedoch Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs; *Single Nucleotide Polymorphisms*) im hTAAR-Gen. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus in der hTAAR5-Kodierungssequenz und der spezifischen Anosmie für TMA nachgewiesen werden (Wallrabenstein et al., 2013). Es stellt sich somit die Frage, ob höhere Konzentrationen des TMAs auch über den hTAAR5 wahrgenommen werden oder ob es nicht noch weitere Rezeptoren im Riechepithel des Menschen gibt, die TMA detektieren können. Für Hedione, einem chemisch hergestellten Duft, der ein Ligand für den vermeintlichen Pheromon-Rezeptor VN1R1 in der menschlichen nasalen Mukosa darstellt, wird Ähnliches diskutiert (Wallrabenstein et al., 2015). Auch diesbezüglich sind nachfolgende Studien sinnvoll, um weitere mögliche Rezeptoren für TMA zu identifizieren.

6 Zusammenfassung/ Summary

Im Tierreich hat die Kommunikation über Pheromone oder Chemosignale eine große Bedeutung. Auch beim Menschen ist das Vorhandensein chemosensorischer Kommunikation unbestritten. Zahlreiche Studien untersuchten bereits vermeintliche Chemosignale vorkommend in menschlichem Schweiß oder auch Abkömmlinge menschlicher Sexualhormone und zeigten deren unterschiedliche neuronale Verarbeitung im Vergleich zu gewöhnlichen olfaktorischen Stimuli auf.

Verschiedene Rezeptorsysteme werden mit der Detektion solcher Signale in Verbindung gebracht. Unter anderem werden *Trace-amine-associated-receptors* (TAARs) im olfaktorischen Epithel exprimiert, welche flüchtige Amine detektieren. Die Rolle der TAARs und die durch sie aktivierten neuronalen Netzwerke wurden jedoch noch nicht beschrieben.

Ziel dieser Studie war es daher, die neuronale Verarbeitung nach Bindung des spezifischen Liganden Trimethylamin (TMA) an den hTAAR5 im Vergleich zu anderen olfaktorischen Stimuli (Butanol, Civette und Phenylethylalkohol) zu untersuchen. Hierfür wurden 13 gesunde, normosmische und rechtshändige Probandinnen (Durchschnittsalter 24,2) mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht.

Aktivierungen fanden sich für alle vier Duftstoffe in einer Reihe typisch olfaktorischer Regionen wie dem orbitofrontalen Kortex, dem Gyrus cinguli und der Insula. Im Vergleich zwischen den Kontrolldüften und TMA ließen sich keine stärkeren Aktivierungen in den primär olfaktorischen Arealen, wie eingangs vermutet, nachweisen. Es zeigte sich jedoch eine stärkere Aktivierung der linken Amygdala im Vergleich von TMA gegenüber den Kontrolldüften. Außerdem wurden große Voxelcluster im Bereich des Gyrus angularis und Precuneus durch TMA aktiviert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das cerebrale Aktivierungsmuster durch die Bindung von TMA, welches aufgrund seines Vorkommens in Körpersekreten des Menschen ein mögliches Chemosignal darstellt, an den spezifischen hTAAR5 Hinweise auf die Beteiligung der TAARs an der Verarbeitung sozialer Chemosignale gibt. Weitere Studien zur Untersuchung der neuronalen Verarbeitung nach Aktivierung der TAARs und möglicher assoziierter Verhaltensreaktionen sind jedoch noch notwendig.

Communication via pheromones or chemical signals is of great importance in the animal kingdom. In humans, the presence of chemosensory communication is indisputable. Numerous studies have already investigated potential chemical signals like odours occurring in human sweat or derivatives of human sex hormones and have shown their different neuronal processing in comparison to common olfactory stimuli.

Various receptor systems are associated with the detection of such signals. Among others, trace-amine-associated receptors (TAARs) are expressed in the olfactory epithelium, which detect volatile amines. However, the role of TAARs, and the neuronal networks they activate, has not yet been described.

As such, the aim of this study was to investigate the neuronal processing following the binding of the specific ligand trimethylamine (TMA) to the hTAAR5 in comparison to other olfactory stimuli (butanol, civette and phenylethyl alcohol). To do so, the study examined thirteen healthy, normosmic and right-handed subjects (women, average age 24.2) using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Activations were found for all four odours in typical olfactory regions such as the orbitofrontal cortex, the cingulate gyrus and the insula. Comparing the control odours to TMA, no stronger activations were found in the primary olfactory areas, as initially assumed. However, a stronger activation of the left amygdala by TMA was observed compared to the common olfactory stimuli. In addition, large voxel clusters in the angular gyrus and the precuneus were activated by TMA.

In summary, through the binding of TMA, which is a possible chemosignal due to its presence in human body secretions, on the specific hTAAR5, the cerebral activation pattern indicates the involvement of TAARs in the processing of social chemosignals. However, further studies are necessary to investigate neuronal processing after activation of the TAARs and possible associated behaviours

Literaturverzeichnis

- Albrecht J, Kopietz R, Frasnelli J, Wiesmann M, Hummel T, Lundström JN. 2010. The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Res Rev*, 62(2):183–196 DOI: 10.1016/j.brainres-rev.2009.11.001.
- Al-Waiz M, Ayesh R, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL. 1987. A genetic polymorphism of the N-oxidation of trimethylamine in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 42(5):588–594.
- Al-Waiz M, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL. 1987. The metabolism of ¹⁴C-labelled trimethylamine and its N-oxide in man. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*, 17(5):551–558.
- Amoore JE, Forrester LJ. 1976. Specific anosmia to trimethylamine: The fishy primary odor. *J Chem Ecol*, 2(1):49–56 DOI: 10.1007/BF00988023.
- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JDE, Sobel N. 2003. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci*, 6(2):196–202 DOI: 10.1038/nn1001.
- Asai H, Udaka F, Hirano M, Ueno S. 2008. Odor abnormalities caused by bilateral thalamic infarction. *Clin Neurol Neurosurg*, 110(5):500–501 DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.01.008.
- Ayesh R, Mitchell SC, Zhang A, Smith RL. 1993. The fish odour syndrome: biochemical, familial, and clinical aspects. *BMJ*, 307(6905):655–657.
- Ball T, Derix J, Wentlandt J, Wieckhorst B, Speck O, Schulze-Bonhage A, Mutschler I. 2009. Anatomical specificity of functional amygdala imaging of responses to stimuli with positive and negative emotional valence. *J Neurosci Methods*, 180(1):57–70 DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.02.022.
- Bensafi M. 2004. Sniffing a human sex-steroid derived compound affects mood and autonomic arousal in a dose-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*, 29(10):1290–1299 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2004.03.007.
- Bensafi M, Rouby C, Farget V, Vigouroux M, Holley A. 2002. Asymmetry of pleasant vs. unpleasant odor processing during affective judgment in humans. *Neurosci Lett*, 328(3):309–313 DOI: 10.1016/S0304-3940(02)00548-7.
- Bhatnagar KP, Meisami E. 1998. Vomeronasal organ in bats and primates: Extremes of structural variability and its phylogenetic implications. *Microsc Res Tech*, 43(6):465–475 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19981215)43:6<465::AID-JEMT1>3.0.CO;2-1.
- Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. 2009. Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. *Cereb Cortex*, 19(12):2767–2796 DOI: 10.1093/cercor/bhp055.
- Boesveldt S, Frasnelli J, Gordon AR, Lundström JN. 2010. The fish is bad: Negative food odors elicit faster and more accurate reactions than other odors. *Biol Psychol*, 84(2):313–317 DOI: 10.1016/j.biopsycho.2010.03.006.

- Bonnici HM, Richter FR, Yazar Y, Simons JS. 2016. Multimodal Feature Integration in the Angular Gyrus during Episodic and Semantic Retrieval. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 36(20):5462–5471 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4310-15.2016.
- Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, Durkin MM, Lakhani PP, Bonini JA, Pathirana S, Boyle N, Pu X, Kouranova E, Lichtblau H, Ochoa FY, Branchek TA, Gerald C. 2001. Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci*, 98(16):8966–8971 DOI: 10.1073/pnas.151105198.
- Boyle JA, Heinke M, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T. 2007. Cerebral Activation to Intranasal Chemosensory Trigeminal Stimulation. *Chem Senses*, 32(4):343–353 DOI: 10.1093/chemse/bjm004.
- Brennan PA. 2010. Pheromones and Mammalian Behavior. In: Menini A (Hrsg) *The Neurobiology of Olfaction*. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL) (Frontiers in Neuroscience) [Aufruf am: 02.08.2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55973/>.
- Brennan PA. 2001. The vomeronasal system: *Cell Mol Life Sci*, 58(4):546–555 DOI: 10.1007/PL00000880.
- Brennan PA, Zufall F. 2006. Pheromonal communication in vertebrates. *Nature*, 444(7117):308–315 DOI: 10.1038/nature05404.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1):175–187.
- Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, Darland T, Suchland KL, Pasumamula S, Kennedy JL, Olson SB, Magenis RE, Amara SG, Grandy DK. 2001. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol*, 60(6):1181–1188.
- Butenandt A, Beckmann R, Hecker E. 1961. Über den Sexuallockstoff des Seidenspinners, I. Der biologische Test und die Isolierung des reinen Sexuallockstoffes Bombykol. *Hoppe-Seyler's Z Für Physiol Chem*, 324(Jahresband):71–83 DOI: 10.1515/bchm2.1961.324.1.71.
- Carnicelli V, Santoro A, Sellari-Franceschini S, Berrettini S, Zucchi R. 2010. Expression of Trace Amine-Associated Receptors in Human Nasal Mucosa. *Chemosens Percept*, 3(2):99–107 DOI: 10.1007/s12078-010-9075-z.
- Cavanna AE, Trimble MR. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3):564–583 DOI: 10.1093/brain/awl004.
- Cecchetto C, Lancini E, Buetti D, Rumiati RI, Parma V. 2019. Body odors (even when masked) make you more emotional: behavioral and neural insights. *Sci Rep*, 9(1):5489 DOI: 10.1038/s41598-019-41937-0.
- Chalmers RA, Bain MD, Michelakakis H, Zschocke J, Iles RA. 2006. Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children. *J Inherit Metab Dis*, 29(1):162–172 DOI: 10.1007/s10545-006-0158-6.
- Chhibber-Goel J, Gaur A, Singhal V, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. 2016. The complex metabolism of trimethylamine in humans: endogenous and exogenous sources. *Expert Rev Mol Med*, 18 DOI: 10.1017/erm.2016.6.

- Christodoulou J. 2012. Trimethylaminuria: an under-recognised and socially debilitating metabolic disorder. *J Paediatr Child Health*, 48(3):E153-155 DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01978.x.
- Croy I, Schulz M, Blumrich A, Hummel C, Gerber J, Hummel T. 2014. Human olfactory lateralization requires trigeminal activation. *NeuroImage*, 98:289–295 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.004.
- Del Punta K, Leinders-Zufall T, Rodriguez I, Jukam D, Wysocki CJ, Ogawa S, Zufall F, Mombaerts P. 2002. Deficient pheromone responses in mice lacking a cluster of vomeronasal receptor genes. *Nature*, 419(6902):70–74 DOI: 10.1038/nature00955.
- Dewan A, Pacifico R, Zhan R, Rinberg D, Bozza T. 2013. Non-redundant coding of aversive odours in the main olfactory pathway. *Nature*, 497(7450):486–489 DOI: 10.1038/nature12114.
- Dolphin CT, Janmohamed A, Smith RL, Shephard EA, Phillips IR. 1997. Missense mutation in flavin-containing mono-oxygenase 3 gene, FMO3, underlies fish-odour syndrome. *Nat Genet*, 17(4):491–494 DOI: 10.1038/ng1297-491.
- Doty RL. 2010. *The great pheromone myth*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Dulac C, Axel R. 1995. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell*, 83(2):195–206.
- Dulac C, Torello AT. 2003. Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 4(7):551–562 DOI: 10.1038/nrn1140.
- Dunbar RIM. 2010. The social role of touch in humans and primates: Behavioural function and neurobiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(2):260–268 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.07.001.
- Eisenbrand G, Meyer AH (Hrsg). 2006. *Römpf-Lexikon Lebensmittelchemie*. 2., völlig überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Espinoza S, Sukhanov I, Efimova EV, Kozlova A, Antonova KA, Illiano P, Leo D, Merkulyeva N, Kalinina D, Musienko P, Rocchi A, Mus L, Sotnikova TD, Gainetdinov RR. 2020. Trace Amine-Associated Receptor 5 Provides Olfactory Input Into Limbic Brain Areas and Modulates Emotional Behaviors and Serotonin Transmission. *Front Mol Neurosci*, 13:18 DOI: 10.3389/fnmol.2020.00018.
- Ewen K, Borchers J (Hrsg). 2003. *Moderne Bildgebung: Physik, Gerätetechnik, Bildbearbeitung und -kommunikation, Strahlenschutz, Qualitätskontrolle ; 24 Tabellen*. Kartonierte Weiterbildungs-Ausg. Thieme, Stuttgart (Referenz-Reihe radiologische Diagnostik).
- Ferrero DM, Lemon JK, Fluegge D, Pashkovski SL, Korzan WJ, Datta SR, Spehr M, Fendt M, Liberles SD. 2011. Detection and avoidance of a carnivore odor by prey. *Proc Natl Acad Sci*, 108(27):11235–11240 DOI: 10.1073/pnas.1103317108.
- Frasnelli J, Hummel T, Berg J, Huang G, Doty RL. 2011. Intranasal localizability of odorants: influence of stimulus volume. *Chem Senses*, 36(4):405–410 DOI: 10.1093/chemse/bjr001.
- Frasnelli J, Lundström JN, Boyle JA, Katsarkas A, Jones-Gotman M. 2011. The vomeronasal organ is not involved in the perception of endogenous odors. *Hum Brain Mapp*, 32(3):450–460 DOI: 10.1002/hbm.21035.

- Goossens L, Kukulja J, Onur OA, Fink GR, Maier W, Griez E, Schruers K, Hurlemann R. 2009. Selective processing of social stimuli in the superficial amygdala. *Hum Brain Mapp*, 30(10):3332–3338 DOI: 10.1002/hbm.20755.
- Gottfried JA. 2006. Smell: Central Nervous Processing. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. KARGER, Basel, S. 44–69 DOI: 10.1159/000093750.
- Gram L, Dalgaard P. 2002. Fish spoilage bacteria – problems and solutions. *Curr Opin Biotechnol*, 13(3):262–266 DOI: 10.1016/S0958-1669(02)00309-9.
- Hashiguchi Y, Nishida M. 2007. Evolution of Trace Amine Associated Receptor (TAAR) Gene Family in Vertebrates: Lineage-Specific Expansions and Degradations of a Second Class of Vertebrate Chemosensory Receptors Expressed in the Olfactory Epithelium. *Mol Biol Evol*, 24(9):2099–2107 DOI: 10.1093/molbev/msm140.
- Hatt H. 2004. Molecular and cellular basis of human olfaction. *Chem Biodivers*, 1(12):1857–1869 DOI: 10.1002/cbdv.200490142.
- Havlicek J, Dvorakova R, Bartos L, Flegr J. 2006. Non-Advertized does not Mean Concealed: Body Odour Changes across the Human Menstrual Cycle. *Ethology*, 112(1):81–90 DOI: 10.1111/j.1439-0310.2006.01125.x.
- Hernandez D, Addou S, Lee D, Orengo C, Shephard EA, Phillips IR. 2003. Trimethylaminuria and a human FMO3 mutation database. *Hum Mutat*, 22(3):209–213 DOI: 10.1002/humu.10252.
- Herrada G, Dulac C. 1997. A Novel Family of Putative Pheromone Receptors in Mammals with a Topographically Organized and Sexually Dimorphic Distribution. *Cell*, 90(4):763–773 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80536-X.
- Holmes HC, Burns SP, Michelakakis H, Kordoni V, Bain MD, Chalmers RA, Rafter JEM, Iles RA. 1997. Choline and L-carnitine as precursors of trimethylamine. *Biochem Soc Trans*, 25(1):96S-96S DOI: 10.1042/bst025096s.
- Horowitz LF, Saraiva LR, Kuang D, Yoon K -h., Buck LB. 2014. Olfactory Receptor Patterning in a Higher Primate. *J Neurosci*, 34(37):12241–12252 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1779-14.2014.
- Hudson R, Distel H. 1986. Pheromonal release of suckling in rabbits does not depend on the vomeronasal organ. *Physiol Behav*, 37(1):123–128 DOI: 10.1016/0031-9384(86)90394-X.
- Hukkanen J, Dempsey D, Jacob P, Benowitz NL. 2005. Effect of pregnancy on a measure of FMO3 activity. *Br J Clin Pharmacol*, 60(2):224–226 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02406.x.
- 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):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- Hummel T, Mohammadian P, Kobal G. 1998. Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chem Senses*, 23(5):541–544 DOI: 10.1093/chemse/23.5.541.

- Hummel T, Oehme L, van den Hoff J, Gerber J, Heinke M, Boyle JA, Beuthien-Baumann B. 2009. PET-based investigation of cerebral activation following intranasal trigeminal stimulation. *Hum Brain Mapp*, 30(4):1100–1104 DOI: 10.1002/hbm.20573.
- 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 DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Hummel T, Welge-Lüssen A, Czesnik D (Hrsg). 2009. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze ; 14 Tabellen. Thieme, Stuttgart.
- Jacob TJC, Wang L. 2006. A new method for measuring reaction times for odour detection at iso-intensity: Comparison between an unpleasant and pleasant odour. *Physiol Behav*, 87(3):500–505 DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.11.018.
- Jin J, Zelano C, Gottfried JA, Mohanty A. 2015. Human Amygdala Represents the Complete Spectrum of Subjective Valence. *J Neurosci*, 35(45):15145–15156 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2450-15.2015.
- Johnson MA, Tsai L, Roy DS, Valenzuela DH, Mosley C, Magklara A, Lomvardas S, Liberles SD, Barnea G. 2012. Neurons expressing trace amine-associated receptors project to discrete glomeruli and constitute an olfactory subsystem. *Proc Natl Acad Sci*, 109(33):13410–13415 DOI: 10.1073/pnas.1206724109.
- Karlson P, Lüscher M. 1959. 'Pheromones': a New Term for a Class of Biologically Active Substances. *Nature*, 183(4653):55–56 DOI: 10.1038/183055a0.
- Kjelvik G, Evensmoen HR, Brezova V, Haberg AK. 2012. The human brain representation of odor identification. *J Neurophysiol*, 108(2):645–657 DOI: 10.1152/jn.01036.2010.
- Kobal G, Hummel C. 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*, 71(4):241–250 DOI: 10.1016/0168-5597(88)90023-8.
- Kobal G, Hummel T. 1992. Olfactory evoked potential activity and hedonics. In: Van Toller S, Dodd GH (Hrsg) *Fragrance: the psychology and biology of perfume*. International Conference on the Psychology of Perfumery. Elsevier Applied Science, New York, S. 175–194.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 257(4):205–211 DOI: 10.1007/s004050050223.
- Lane AP, Gomez G, Dankulich T, Wang H, Bolger WE, Rawson NE. 2002. The Superior Turbinate as a Source of Functional Human Olfactory Receptor Neurons: The Laryngoscope, 112(7):1183–1189 DOI: 10.1097/00005537-200207000-00007.
- Lang DH, Yeung CK, Peter RM, Ibarra C, Gasser R, Itagaki K, Philpot RM, Rettie AE. 1998. Isoform specificity of trimethylamine N-oxygenation by human flavin-containing monooxygenase (FMO) and P450 enzymes: selective catalysis by FMO3. *Biochem Pharmacol*, 56(8):1005–1012.

- Lehn H, Kjøningesen LJ, Kjølvik G, Håberg AK. 2013. Hippocampal involvement in retrieval of odor vs. object memories. *Hippocampus*, 23(2):122–128 DOI: 10.1002/hipo.22073.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium: The Laryngoscope, 110(3):417–421 DOI: 10.1097/00005537-200003000-00016.
- Levy DA. 2004. Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions. *Learn Mem*, 11(6):794–796 DOI: 10.1101/lm.82504.
- Li Q, Korzan WJ, Ferrero DM, Chang RB, Roy DS, Buchi M, Lemon JK, Kaur AW, Stowers L, Fendt M, Liberles SD. 2013. Synchronous Evolution of an Odor Biosynthesis Pathway and Behavioral Response. *Curr Biol*, 23(1):11–20 DOI: 10.1016/j.cub.2012.10.047.
- Li W, Lopez L, Osher J, Howard JD, Parrish TB, Gottfried JA. 2010. Right Orbitofrontal Cortex Mediates Conscious Olfactory Perception. *Psychol Sci*, 21(10):1454–1463 DOI: 10.1177/0956797610382121.
- Liberles SD. 2015. Trace amine-associated receptors: ligands, neural circuits, and behaviors. *Curr Opin Neurobiol*, 34:1–7 DOI: 10.1016/j.conb.2015.01.001.
- Liberles SD, Buck LB. 2006. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature*, 442(7103):645–650 DOI: 10.1038/nature05066.
- Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, Bunzow JR, Grandy DK, Hoener MC. 2005. Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics*, 85(3):372–385 DOI: 10.1016/j.ygeno.2004.11.010.
- Lübke KT, Pause BM. 2015. Always follow your nose: the functional significance of social chemosignals in human reproduction and survival. *Horm Behav*, 68:134–144 DOI: 10.1016/j.yhbeh.2014.10.001.
- Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. 2012. Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen. 4., vollständig überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Lundström JN, Boesveldt S, Albrecht J. 2011. Central Processing of the Chemical Senses: an Overview. *ACS Chem Neurosci*, 2(1):5–16 DOI: 10.1021/cn1000843.
- Lundström JN, Boyle JA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 2008. Functional Neuronal Processing of Body Odors Differs from that of Similar Common Odors. *Cereb Cortex*, 18(6):1466–1474 DOI: 10.1093/cercor/bhm178.
- Lundström JN, Gonçalves M, Esteves F, Olsson MJ. 2003. Psychological effects of subthreshold exposure to the putative human pheromone 4,16-androstadien-3-one. *Horm Behav*, 44(5):395–401 DOI: 10.1016/j.yhbeh.2003.06.004.
- Lundström JN, Olsson MJ. 2010. Functional neuronal processing of human body odors. *Vitam Horm*, 83:1–23 DOI: 10.1016/S0083-6729(10)83001-8.
- Lundström JN, Olsson MJ, Schaal B, Hummel T. 2006. A putative social chemosignal elicits faster cortical responses than perceptually similar odorants. *NeuroImage*, 30(4):1340–1346 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.10.040.
- Luo M. 2004. Got milk? A pheromonal message for newborn rabbits. *BioEssays*, 26(1):6–9 DOI: 10.1002/bies.10391.

- Mackay RJ, McEntyre CJ, Henderson C, Lever M, George PM. 2011. Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition. *Clin Biochem Rev*, 32(1):33–43.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3):1233–1239 DOI: 10.1016/s1053-8119(03)00169-1.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. 1999. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5):713–723.
- McClintock MK. 1998. Whither menstrual synchrony? *Annu Rev Sex Res*, 9:77–95.
- Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. 1998. Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann N Y Acad Sci*, 855:708–715 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10649.x.
- Meredith M. 1994. Chronic recording of vomeronasal pump activation in awake behaving hamsters. *Physiol Behav*, 56(2):345–354 DOI: 10.1016/0031-9384(94)90205-4.
- Meredith M. 2001. Human Vomeronasal Organ Function: A Critical Review of Best and Worst Cases. *Chem Senses*, 26(4):433–445 DOI: 10.1093/chemse/26.4.433.
- Mitchell SC, Smith RL. 2001. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*, 29(4 Pt 2):517–521.
- Monti-Bloch L, Diaz-Sanchez V, Jennings-White C, Berliner DL. 1998. Modulation of serum testosterone and autonomic function through stimulation of the male human vomeronasal organ (VNO) with pregna-4,20-diene-3,6-dione. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1–6):237–242 DOI: 10.1016/s0960-0760(98)00025-9.
- Mostafa T, Khouly GE, Hassan A. 2012. Pheromones in sex and reproduction: Do they have a role in humans? *J Adv Res*, 3(1):1–9 DOI: 10.1016/j.jare.2011.03.003.
- Mountain H, Brisbane JM, Hooper AJ, Burnett JR, Goldblatt J. 2008. Trimethylaminuria (fish malodour syndrome): a „benign“ genetic condition with major psychosocial sequelae. *Med J Aust*, 189(8):468.
- Mujica-Parodi LR, Strey HH, Frederick B, Savoy R, Cox D, Botanov Y, Tolkunov D, Rubin D, Weber J. 2009. Chemosensory cues to conspecific emotional stress activate amygdala in humans. *PloS One*, 4(7):e6415 DOI: 10.1371/journal.pone.0006415.
- Müller F, O’Rahilly R. 2004. Olfactory structures in staged human embryos. *Cells Tissues Organs*, 178(2):93–116 DOI: 10.1159/000081720.
- 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):9868–9872.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1):97–113 DOI: 10.1016/0028-3932(71)90067-4.
- Pacifico R, Dewan A, Cawley D, Guo C, Bozza T. 2012. An Olfactory Subsystem that Mediates High-Sensitivity Detection of Volatile Amines. *Cell Rep*, 2(1):76–88 DOI: 10.1016/j.celrep.2012.06.006.
- Patin A, Pause BM. 2015. Human amygdala activations during nasal chemoreception. *Neuropsychologia*, 78:171–194 DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.009.

- Pause BM. 2012. Processing of Body Odor Signals by the Human Brain. *Chemosens Percept*, 5(1):55–63 DOI: 10.1007/s12078-011-9108-2.
- Phillips ML, Williams LM, Heining M, Herba CM, Russell T, Andrew C, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SCR, Morgan M, Young AW, Gray JA. 2004. Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *NeuroImage*, 21(4):1484–1496 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.013.
- Plailly J, Bensafi M, Pachot-Clouard M, Delon-Martin C, Kareken DA, Rouby C, Segebarth C, Royet J-P. 2005. Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *NeuroImage*, 24(4):1032–1041 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.028.
- 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):547–560 DOI: 10.1006/nimg.2000.0713.
- Prehn-Kristensen A, Wiesner C, Bergmann TO, Wolff S, Jansen O, Mehdorn HM, Ferstl R, Pause BM. 2009. Induction of empathy by the smell of anxiety. *PloS One*, 4(6):e5987 DOI: 10.1371/journal.pone.0005987.
- Price JL. 1985. Beyond the primary olfactory cortex: olfactory-related areas in the neocortex, thalamus and hypothalamus. *Chem Senses*, 10(2):239–258 DOI: 10.1093/chemse/10.2.239.
- Price JL. 2003. Comparative aspects of amygdala connectivity. *Ann N Y Acad Sci*, 985:50–58 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07070.x.
- Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Bartenstein P, Holtermann H (Hrsg). 2017. *Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage.* Thieme, Stuttgart (Duale Reihe).
- Rodriguez I, Greer CA, Mok MY, Mombaerts P. 2000. A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa. *Nat Genet*, 26(1):18–19 DOI: 10.1038/79124.
- Rodriguez I, Mombaerts P. 2002. Novel human vomeronasal receptor-like genes reveal species-specific families. *Curr Biol*, 12(12):R409–R411 DOI: 10.1016/S0960-9822(02)00909-0.
- Root CM, Denny CA, Hen R, Axel R. 2014. The participation of cortical amygdala in innate, odour-driven behaviour. *Nature*, 515(7526):269–273 DOI: 10.1038/nature13897.
- Royet J-P, Koenig O, Gregoire M-C, Cinotti L, Lavenne F, Bars DL, Costes N, Vigouroux M, Farget V, Sicard G, Holley A, Mauguière F, Comar D, Froment J-C. 1999. Functional Anatomy of Perceptual and Semantic Processing for Odors. *J Cogn Neurosci*, 11(1):94–109 DOI: 10.1162/089892999563166.
- Royet J-P, Morin-Audebrand L, Cerf-Ducastel B, Haase L, Issanchou S, Murphy C, Fonlupt P, Sulmont-Rossé C, Plailly J. 2011. True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front Hum Neurosci*, 5:65 DOI: 10.3389/fnhum.2011.00065.
- Royet J-P, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C. 2003. fMRI of emotional responses to odors: *NeuroImage*, 20(2):713–728 DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00388-4.
- Salazar I, Sánchez-Quinteiro P, Alemañ N, Prieto D. 2008. Anatomical, immunohistochemical and physiological characteristics of the vomeronasal vessels in cows and their possible

- role in vomeronasal reception. *J Anat*, 212(5):686–696 DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00889.x.
- Savic I. 2002. Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*, 8(3):204–211.
- Savic I, Berglund H. 2010. Androstenol – a Steroid Derived Odor Activates the Hypothalamus in Women. In: Matsunami H (Hrsg) *PLoS ONE*, 5(2):e8651 DOI: 10.1371/journal.pone.0008651.
- Schank JC. 2006. Do human menstrual-cycle pheromones exist? *Hum Nat*, 17(4):448–470 DOI: 10.1007/s12110-006-1006-y.
- Schneider F, Fink GR (Hrsg). 2007. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie: mit 24 Tabellen. Springer Medizin, Heidelberg.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Schünke M. 2018. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York (Prometheus; LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher ; Illustrationen von Markus Voll, Karl Wesker[...]).
- Seghier ML. 2013. The Angular Gyrus: Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *The Neuroscientist*, 19(1):43–61 DOI: 10.1177/1073858412440596.
- Sela L, Sacher Y, Serfaty C, Yeshurun Y, Soroker N, Sobel N. 2009. Spared and Impaired Olfactory Abilities after Thalamic Lesions. *J Neurosci*, 29(39):12059–12069 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2114-09.2009.
- Shimizu M, Cashman JR, Yamazaki H. 2007. Transient trimethylaminuria related to menstruation. *BMC Med Genet*, 8(1) DOI: 10.1186/1471-2350-8-2.
- Stern K, McClintock MK. 1998. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature*, 392(6672):177–179 DOI: 10.1038/32408.
- Su C-Y, Menuz K, Carlson JR. 2009. Olfactory Perception: Receptors, Cells, and Circuits. *Cell*, 139(1):45–59 DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.015.
- Tirindelli R, Dibattista M, Pifferi S, Menini A. 2009. From Pheromones to Behavior. *Physiol Rev*, 89(3):921–956 DOI: 10.1152/physrev.00037.2008.
- Treacy EP, Akerman BR, Chow LM, Youil R, Bibeau C, Lin J, Bruce AG, Knight M, Danks DM, Cashman JR, Forrest SM. 1998. Mutations of the flavin-containing monooxygenase gene (FMO3) cause trimethylaminuria, a defect in detoxication. *Hum Mol Genet*, 7(5):839–845.
- Trotier D. 2011. Vomeronasal organ and human pheromones. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 128(4):184–190 DOI: 10.1016/j.anorl.2010.11.008.
- Trotier D, Døving KB. 1998. „Anatomical Description of a New Organ in the Nose of Domesticated Animals“ by Ludvig Jacobson (1813). *Chem Senses*, 23(6):743–754 DOI: 10.1093/chemse/23.6.743.
- Trotier D, Eloit C, Wassef M, Talmain G, Bensimon JL, Døving KB, Ferrand J. 2000. The vomeronasal cavity in adult humans. *Chem Senses*, 25(4):369–380.

- Turner W. 1890. The Convulsions of the Brain: A Study in Comparative Anatomy. *J Anat Physiol*, 25(Pt 1):105–153.
- Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nuñez JM, Vosshall LB, Axel R. 1994. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, 79(6):981–991.
- Wallrabenstein I, Gerber J, Rasche S, Croy I, Kurtenbach S, Hummel T, Hatt H. 2015. The smelling of Hedione results in sex-differentiated human brain activity. *NeuroImage*, 113:365–373 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.029.
- Wallrabenstein I, Kuklan J, Weber L, Zborala S, Werner M, Altmüller J, Becker C, Schmidt A, Hatt H, Hummel T, Gisselmann G. 2013. Human Trace Amine-Associated Receptor TAAR5 Can Be Activated by Trimethylamine. *PLoS ONE*, 8(2) DOI: 10.1371/journal.pone.0054950.
- Wilson EO, Bossert WH. 1963. CHEMICAL COMMUNICATION AMONG ANIMALS. *Recent Prog Horm Res*, 19:673–716.
- Winston JS, Gottfried JA, Kilner JM, Dolan RJ. 2005. Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 25(39):8903–8907 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1569-05.2005.
- Witt M, Hummel T. 2006. Vomeronasal Versus Olfactory Epithelium: Is There a Cellular Basis for Human Vomeronasal Perception? In: *International Review of Cytology*. Elsevier, S. 209–259 DOI: 10.1016/S0074-7696(06)48004-9.
- Wyatt TD. 2014. Pheromones and animal behavior: chemical signals and signatures. 2nd edition. Cambridge University Press, Cambridge.
- Wysocki CJ, Preti G. 2004. Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *Anat Rec*, 281A(1):1201–1211 DOI: 10.1002/ar.a.20125.
- Xu F, Schaefer M, Kida I, Schafer J, Liu N, Rothman DL, Hyder F, Restrepo D, Shepherd GM. 2005. Simultaneous activation of mouse main and accessory olfactory bulbs by odors or pheromones. *J Comp Neurol*, 489(4):491–500 DOI: 10.1002/cne.20652.
- Yang Z, Schank JC. 2006. Women do not synchronize their menstrual cycles. *Hum Nat*, 17(4):433–447 DOI: 10.1007/s12110-006-1005-z.
- Zald DH. 2003. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*, 41(1):88–123.
- Zald DH, Pardo JV. 1997. Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci*, 94(8):4119–4124 DOI: 10.1073/pnas.94.8.4119.
- Zhang A, Mitchell S, Smith R. 1996. Exacerbation of symptoms of fish-odour syndrome during menstruation. *The Lancet*, 348(9043):1740–1741 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)65872-2.
- Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL. 1999. Dietary precursors of trimethylamine in man: a pilot study. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*, 37(5):515–520.
- Zhang J, Pacifico R, Cawley D, Feinstein P, Bozza T. 2013. Ultrasensitive Detection of Amines by a Trace Amine-Associated Receptor. *J Neurosci*, 33(7):3228–3239 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4299-12.2013.

Anhang

A1 Ergebnistabellen

Tabelle 4: Aktivierungen durch TMA im Kontrast ON gegen OFF

Clusternr.	Vox/Clu	T	p (unc.)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	39	8,75	7,41434E-07	-42	-2	-28	Temporallappen, Gyrus temporalis medius, inferior	links
2	47	6,28	2,03196E-05	-32	-74	-16	Okzipitallappen, Gyrus occipitalis medius, lingualis	links
3	22	5,86	3,87505E-05	-8	-32	36	Limbische System, Gyrus cinguli	links
4	58	5,73	4,69505E-05	64	-26	-14	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	rechts
5	171	5,71	4,88231E-05	-44	-70	-6	Okzipitallappen, Gyrus occipitalis medius, inferior	links
6	123	5,55	6,2847E-05	-6	-50	58	Parietallappen, Precuneus	links
7	144	5,53	6,4545E-05	50	-60	26	Parietallappen, Gyrus angularis	rechts
8	257	5,17	0,000116578	28	-68	44	Parietallappen, Lobulus parietalis sup., Precuneus	rechts
9	44	5,11	0,000129557	6	-86	-8	Okzipitallappen, Gyrus lingualis	rechts
10	28	4,83	0,000205651	6	44	-22	Frontallappen, Gyrus rectus	rechts
11	19	4,81	0,000212087	-68	-14	0	Temporallappen, Gyrus temporalis medius, superior	links
12	6	4,69	0,00026037	32	-50	-8	Limbische System, Gyrus parahippocampalis	rechts
13	47	4,64	0,000282865	8	42	22	Limbische System, ant. Cingulum	rechts
14	36	4,58	0,000314782	34	-36	56	Parietallappen, Gyrus postcentralis	rechts
15	23	4,55	0,000334287	34	-28	-26	Limbisches System, Gyrus parahippocampalis	rechts
16	29	4,52	0,000348826	34	-76	22	Okzipitallappen, Gyrus occipitalis medius, superior	rechts
17	76	4,50	0,000361846	-52	-10	-12	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
18	29	4,34	0,000479632	14	-52	26	Limbisches System, Gyrus cinguli	rechts
19	7	4,28	0,00053872	8	54	-16	Frontallappen, mittlerer orbitofrontaler Kortex	rechts
20	12	4,19	0,000628865	-30	10	-42	Temporallappen, Gyrus temporalis medius, inferior	links
21	8	4,15	0,000671386	-10	-42	28	Limbische System, Gyrus cinguli	links
22	38	4,03	0,000837295	-52	-48	-2	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
23	107	4,00	0,000877277	-46	-64	24	Parietallappen, Gyrus angularis	links
24	5	3,96	0,000938915	14	-64	-38	Cerebellum	rechts
25	25	3,93	0,001007737	-28	-40	56	Parietallappen, Gyrus postcentralis	links
26	11	3,85	0,001146783	-6	-68	30	Parietallappen, Precuneus	links
27	9	3,82	0,001221667	-10	60	-14	Frontallappen, mittlerer/sup. orbitofrontaler Kortex	links
28	8	3,76	0,001348133	30	-10	-14	Limbisches System, Hippocampus	rechts
29	16	3,73	0,001441081	34	-40	72	Parietallappen, Gyrus postcentralis	rechts
30	4	3,65	0,001656455	46	-52	-16	Temporallappen, subgyral	rechts
31	20	3,64	0,001678096	-58	-46	12	Temporallappen, Gyrus temporalis superior	links
32	5	3,63	0,001718333	16	66	8	Frontallappen, Gyrus frontalis superior, sup. OFC	rechts
33	10	3,63	0,001726195	22	18	44	Frontallappen, Gyrus frontalis superior	rechts
34	18	3,62	0,001742103	40	-84	10	Okzipitallappen, Gyrus occipitalis medius	rechts
35	9	3,61	0,001780876	22	-40	68	Parietallappen, Gyrus postcentralis	rechts
36	5	3,60	0,001809155	12	-46	8	Parietallappen, Precuneus	rechts
37	6	3,59	0,001842024	18	-16	-8	extranukleär	rechts
38	11	3,57	0,001930326	-54	-34	-10	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
39	8	3,57	0,001931497	-6	44	-20	Frontallappen, Gyrus rectus	links
40	12	3,49	0,002221113	0	66	4	Frontallappen, Gyrus frontalis medius	
41	6	3,43	0,002478752	6	-58	58	Parietallappen, Precuneus	rechts
42	4	3,34	0,002961559	8	-56	72	Parietallappen, Precuneus	rechts
43	6	3,27	0,003371819	-38	-24	68	Frontallappen, Gyrus praecentralis	links
44	6	3,26	0,003421985	-36	-20	10	Insula	links
45	5	3,23	0,003571388	2	-42	64	Lobus paracentralis	rechts

Tabelle 5: Aktivierungen durch BUT im Kontrast ON gegen OFF

Clusternr.	Vox/Clu	T	p (unc.)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	25	6,87	8,58E-06	38	14	-42	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	rechts
2	4	5,41	7,8542E-05	-14	-14	48	Limbisches System, Gyrus cinguli	links
3	76	5,24	0,00010419	36	-86	22	Okzipitallappen, Gyrus occipitalis medius	rechts
4	23	4,83	0,00020725	8	42	-12	Frontallappen, mittlere OFC	rechts
5	23	4,66	0,00027314	8	-38	46	Limbisches System, mid. Cingulum	rechts
6	7	4,29	0,00052512	-66	-16	-8	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
7	22	4,22	0,0005891	-40	-62	18	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
8	6	4,19	0,00062913	8	18	-8	Limbisches System, ant. Cingulum	rechts
9	5	4,04	0,00081724	-40	-22	-20	Temporallappen, Gyrus temporalis inferior	links
10	10	4,03	0,00083239	-42	-84	24	Okzipitallappen, Gyrus occipitalis medius	links
11	6	3,95	0,00095653	8	56	46	Frontallappen, Gyrus frontalis superior	rechts
12	10	3,94	0,00097447	24	34	10	subgyral	rechts
13	9	3,84	0,00116766	40	-22	-26	Temporallappen, Gyrus fusiforme	rechts
14	17	3,77	0,00132689	-42	-58	6	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
15	7	3,72	0,00144965	62	-50	20	Temporallappen, Gyrus temporalis superior	rechts
16	11	3,55	0,00201183	52	-14	42	Frontallappen, Gyrus praecentralis	rechts
17	10	3,52	0,00210087	-54	-68	2	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
18	6	3,48	0,00227714	-56	-70	14	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
19	7	3,35	0,00287252	-60	-30	46	Parietallappen, Gyrus postcentralis	links

Tabelle 6: Aktivierungen durch CIV im Kontrast ON gegen OFF

Clusternr.	Vox/Clu	T	p (unc.)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	88	7,65	2,96E-06	4	-28	68	Frontallappen, Gyrus frontalis medius	rechts
2	67	7,59	3,1893E-06	-4	52	14	Frontallappen, orbitofrontaler Kortex	links
3	37	7,54	3,4085E-06	-28	-16	32	subgyral	links
4	159	7,13	5,9783E-06	-58	-54	32	Parietallappen, Gyrus angularis	links
5	97	6,36	1,805E-05	-10	50	40	Parietallappen, Precuneus	links
6	209	6,03	2,9728E-05	-60	-24	-4	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
7	14	5,95	3,3729E-05	-16	4	64	Frontallappen, Gyrus frontalis superior	links
8	117	5,90	3,6076E-05	-38	-52	16	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
9	173	5,70	4,9593E-05	68	-32	10	Temporallappen, Gyrus temporalis superior	rechts
10	117	5,63	5,4951E-05	60	-6	-18	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	rechts
11	32	5,37	8,4372E-05	-40	14	36	Frontallappen, OFC?	links
12	111	5,32	9,0755E-05	-62	-6	-22	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	links
13	144	5,30	9,4388E-05	-40	-18	66	Frontallappen, Gyrus precentralis	links
14	17	5,14	0,00012173	-12	-42	4	Parietallappen, Precuneus	links
15	32	5,13	0,00012395	-32	54	-10	Frontallappen, mittlerer orbitofrontaler Kortex	links
16	53	5,05	0,00014266	-8	44	-16	Frontallappen, Gyrus rectus	links
17	55	4,91	0,00017917	4	-40	56	Lobulus paracentralis	rechts
18	5	4,84	0,00020268	-58	32	12	Frontallappen, Gyrus frontalis inferior	links
19	62	4,73	0,00024512	-26	-42	-22	Temporallappen, Gyrus fusiforme	links
20	22	4,72	0,00025009	26	-34	48	subgyral	rechts
21	37	4,71	0,00025145	34	-24	-16	Limbisches System, Hippocampus	rechts
22	51	4,62	0,00029661	10	54	-12	Frontallappen, mittlerer orbitofrontaler Kortex	rechts
23	10	4,56	0,00032661	20	0	64	Frontallappen, Gyrus frontalis superior	rechts
24	17	4,55	0,00033135	42	-12	24	nicht bekannt	rechts
25	13	4,54	0,00033595	10	-8	38	Limbisches System, Gyrus cinguli	rechts
26	7	4,44	0,00040071	28	0	44	Frontallappen, subgyral	rechts
27	27	4,37	0,00045987	-34	14	-38	Temporallappen, Gyrus temporalis superior	links
28	29	4,32	0,00049524	40	-26	22	Insula	rechts
29	26	4,29	0,00052946	8	-54	-38	Cerebellum	rechts
30	26	4,26	0,00055445	4	40	-2	Limbisches System, ant. Cingulum	rechts
31	17	4,20	0,00061822	-22	26	-10	Frontallappen subgyral	links
32	70	4,13	0,00069444	-30	-2	42	Frontallappen, Gyrus präcentralis	links
33	64	4,13	0,00069933	48	-54	16	Temporallappen, Gyrus temporalis superior	rechts
34	13	4,11	0,00071754	-38	16	-22	Temporallappen, Gyrus temporalis superior	links
35	7	4,04	0,00082559	14	-42	62	Parietallappen, Gyrus postcentralis	rechts
36	13	3,99	0,0008954	12	-38	-14	Cerebellum, Culmen	rechts
37	29	3,94	0,00097477	-20	-74	44	Parietallappen, Lobulus parietalis superior	links
38	13	3,87	0,00112345	-8	-72	30	Okzipitalappen, Cuneus	links
39	5	3,75	0,00139014	22	-46	-6	Limbisches System, Gyrus parahippocampalis	rechts
40	6	3,70	0,00151068	-52	-20	54	Parietallappen, Gyrus postcentralis	links
41	24	3,70	0,00151797	22	-94	26	Okzipitalappen, Cuneus	rechts
42	6	3,57	0,00191701	-32	0	54	Frontallappen, Gyrus frontalis medius, präcentral	links
43	5	3,50	0,00220272	-22	-24	60	Frontallappen, Gyrus präcentralis	links
44	8	3,48	0,00225952	-22	-12	-24	Limbisches System, Hippocampus, Parahippocampus	links
45	11	3,47	0,00231021	66	-56	2	Temporallappen, Gyrus temporalis medius	rechts
46	10	3,43	0,00249077	-22	-30	-32	Cerebellum, Culmen	links
47	6	3,39	0,00268993	-14	-58	26	Limbisches System, Gyrus cinguli	links

Tabelle 7: Aktivierungen durch PEA im Kontrast ON gegen OFF

Clusternr.	Vox/Clu	T	p (unc.)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	145	8,43	1,0997E-06	-44	-28	46	Parietallappen, Lobulus parietalis inf., postcentral	links
2	22	5,77	4,4129E-05	8	32	8	Limbisches System, ant. Cingulum	rechts
3	45	5,75	4,5532E-05	-30	-6	72	Frontallappen, Gyrus frontalis superior	links
4	69	5,73	4,7535E-05	48	-32	14	Temporallappen, Gyrus temporalis superior	rechts
5	39	5,34	8,849E-05	-6	32	8	extranuklär, ant. Cingulum	links
6	36	5,01	0,00015202	32	-20	-24	Limbisches System, Gyrus parahippocampalis	rechts
7	10	4,95	0,00016786	-2	2	52	Frontallappen, supp. Motorische Area	links
8	41	4,93	0,00017306	60	0	36	Frontallappen, Gyrus frontalis medius, praecentral	rechts
9	56	4,61	0,00030258	52	-24	38	Parietallappen, Gyrus postcentralis	rechts
10	10	4,57	0,00032381	30	-30	74	Parietallappen, Gyrus postcentralis	rechts
11	8	4,42	0,0004144	-30	-42	44	Parietallappen, subgyral	links
12	12	4,21	0,00059993	-54	-48	-18	Temporallappen, Gyrus temporalis inferior	links
13	5	4,20	0,00061892	-38	12	-14	Insula	links
14	30	4,19	0,00063221	48	-72	-8	Temporallappen, Gyrus temporalis inferior	rechts
15	59	4,15	0,00067699	-26	-56	58	Parietallappen, Lobulus parietalis superior	links
16	14	4,10	0,00073513	-14	-16	-16	Hirnstamm	links
17	48	4,09	0,00075402	30	-50	70	Parietallappen, Lobulus parietalis sup., postcentral	rechts
18	5	4,05	0,00079887	-32	-10	48	Frontallappen, Gyrus praecentralis	links
19	10	3,99	0,00090098	30	-12	74	Frontallappen, Gyrus praecentralis	rechts
20	6	3,88	0,00110044	46	4	22	Frontallappen, subgyral	rechts
21	4	3,87	0,00110825	0	-38	-22	Cerebellum, Vermis	
22	6	3,85	0,00115025	-38	-36	-8	Temporallappen, subgyral	links
23	23	3,83	0,00119915	20	-50	48	Parietallappen, Precuneus	rechts
24	6	3,81	0,0012319	-36	-22	-24	Limbisches System, Gyrus parahippocampalis	links
25	27	3,79	0,00129701	-58	-68	-2	Temporallappen, Gyrus temporalis medius, inferior	links
26	12	3,76	0,00136998	62	-16	-4	Temporallappen, Gyrus temporalis superior	rechts
27	13	3,75	0,00137342	-26	-32	-22	Temporallappen, Gyrus fusiforme	links
28	15	3,72	0,00144928	56	-32	-24	Temporallappen, Gyrus temporalis inferior	rechts
29	7	3,71	0,00147645	-12	-44	-2	Limbisches System, Gyrus parahippocampalis	links
30	4	3,69	0,00153398	8	-30	50	Lobus paracentralis	rechts
31	14	3,66	0,00162947	60	-22	52	Parietallappen, Gyrus postcentralis	rechts
32	5	3,48	0,00226824	-14	-76	38	Okzipitallappen, Cuneus	links
33	5	3,47	0,00229877	-4	-52	8	Limbische System, post. Cingulum	links
34	4	3,40	0,0026086	10	-46	14	Parietallappen, Precuneus	rechts
35	10	3,40	0,00265495	40	-40	-26	Temporallappen, Gyrus fusiforme	rechts
36	10	3,37	0,00280164	-46	-66	6	Temporallappen, Gyrus temporalis inferior	links
37	6	3,36	0,00281505	20	-54	-2	Okzipitallappen, Gyrus lingualis	rechts
38	9	3,35	0,00288032	56	-68	0	Temporallappen, Gyrus temporalis medius, inferior	rechts

Tabelle 8: Aktivierungen im Vergleich PEA gegenüber TMA

Clusternr.	Vox/Clu	T	p (unc.)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	46	4,91	0,00001	52	-26	34	Gyrus postcentralis	rechts
2	49	4,22	0,00008	-46	-28	44	Gyrus postcentralis	links

Tabelle 9: Aktivierungen im Vergleich TMA gegenüber PEA

Clusternr.	Vox/Clu	T	p (unc.)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	63	5,82	0,00000	6	42	24	anterior Cingulum	rechts
2	219	5,00	0,00001	-50	-56	32	Gyrus angularis	links
3	61	4,99	0,00001	20	56	6	OFC	rechts
4	46	4,06	0,00013	-54	-34	-6	Temporallappen	links

Tabelle 10: Aktivierungen im Vergleich TMA gegenüber BUT+CIV+PEA

Clusternr.	Vox/Clu	T	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	24	7,72	-16	-76	-22	Cerebellum	links
2	198	7,13	6	-84	-14	Cerebellum	links
3	12	6,86	-18	-4	-22	Amygdala	links
4	61	5,94	-12	6	28	Nucleus caudatus	links
5	17	5,67	2	-72	-32	Vermis	
6	37	5,45	-34	20	-2	Insula	links
7	21	5,36	32	-24	26	Insula	rechts
8	42	5,33	40	34	18	Gyrus frontalis inferior	rechts
9	35	5,14	-32	-2	-34	Gyrus temporalis inferior	links
10	16	5,04	-36	38	6	Gyrus frontalis inferior	links
11	22	4,93	-32	-64	-30	Cerebellum	links
12	37	4,87	-18	-20	20	Nucleus caudatus	links
13	18	4,77	14	-22	-16	Gyrus parahippocampalis	rechts
14	10	4,58	-48	32	28	Gyrus frontalis inferior	links
15	17	4,23	-24	38	-10	inferiorer OFC	links
16	16	4,06	-52	30	18	Gyrus frontalis inferior	links
17	11	4,04	30	-58	-30	Cerebellum	rechts
18	11	3,75	-18	-58	-20	Cerebellum	links

Tabelle 11: Aktivierungen im Vergleich BUT+CIV+PEA gegenüber TMA

Clusternr.	Vox/Clu	T	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	27	8,73	-52	-70	-2	Gyrus temporalis medius	links
2	114	7,61	6	32	8	anteriores Cingulum	rechts
3	21	7,34	32	-16	-28	Gyrus parahippocampalis	rechts
4	24	6,73	62	-2	12	Gyrus postcentralis	rechts
5	28	6,63	56	-64	14	Gyrus temporalis medius	rechts
6	23	6,38	40	-12	48	Gyrus präcentralis	rechts
7	29	6,24	-22	20	0	Putamen	links
8	19	5,84	-54	-66	16	Gyrus temporalis medius	links
9	73	5,83	56	-22	44	Gyrus postcentralis	rechts
10	22	5,53	26	-36	-22	Cerebellum	rechts
11	43	5,52	56	-18	0	superiorer temporaler Kortex	rechts
12	19	5,4	10	-48	-32	Cerebellum	rechts
13	125	5,12	-4	4	40	mittleres Cingulum	links
14	12	4,82	-44	-20	-28	Gyrus temporalis inferior	links
15	47	4,82	52	-70	-6	Gyrus temporalis inferior	rechts
16	15	4,67	16	8	-10	Putamen	rechts
17	23	4,6	-4	-12	68	Lobus paracentralis	links
18	12	4,48	-62	-20	-24	Temporaler Kortex	links
19	11	4,46	2	-24	68	Lobus paracentralis	rechts
20	12	4,38	66	-32	20	Temporaler Kortex	rechts
21	27	4,31	30	40	32	Frontaler Kortex	rechts
22	12	4,1	50	-30	16	Temporaler Kortex	rechts
23	20	4,03	30	-84	-18	Cerebellum	rechts
24	10	4,03	10	46	2	anteriores Cingulum	rechts
25	10	3,94	0	-44	-28	Vermis	
26	10	3,79	-16	-64	10	Calcarinus	links