

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

Direktor: Herr Professor Zahnert

Habituation der Geruchsmischung Jasmin mit
aufmerksamkeitseinfangenden Effekt-
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

Karoline Andrä

aus Leipzig

Dresden 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen Habituation	1
1.1.1	Theorie zur Habituation	2
1.1.2	Überblick zu verschiedenen, sensorischen Modalitäten	5
1.2	Habituation beim Riechen	6
1.2.1	Olfaktorisches System im Überblick	6
1.2.2	Habituation: Studien zum Verhalten	9
1.2.3	Habituation: Studien zu den neuronalen Strukturen	10
1.2.4	Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)	14
1.3	Faktoren, welche die Habituation beeinflussen.....	15
1.3.1	Individuelle Faktoren	16
1.3.2	Kontextuelle Faktoren	16
1.3.3	Faktoren, die an den Geruch gekoppelt sind	16
1.4	Probleme bei Habituationsdefizit	19
1.5	Fragestellung und Hypothesen.....	20
2	Material und Methoden.....	23
2.1	Probanden	23
2.2	Durchführung	24
2.2.1	Herstellung der Gerüche	24
2.2.2	Experimenteller Ablauf	25
2.3	Auswertung	29
2.3.1	Psychophysiologische Testung	29
2.3.2	fMRT- Sitzung	29
3	Ergebnisse	33
3.1	Psychophysiologische Testung	33
3.2	fMRT	36
4	Diskussion.....	40
4.1	Psychophysiologische Testung	40

4.2	fMRT	41
5	Zusammenfassung/ Summary	43
6	Literaturverzeichnis	45
6	Abbildungsverzeichnis	54
7	Tabellenverzeichnis	55
8	Anhang.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8.1	Fragebogen Intensität	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8.2	Ergebnisse psychophysiologische Vortestung/ Identifikationstest	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BO	Bulbus olfactorius
BOLD	Blood Oxygenation Level-Dependent
bzw.	beziehungsweise
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CNG	Cyclic-Nucleotide-gated Channels
CSEP	Chemosensorisch evozierte Potentiale
CSSEP	chemo-somatosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale
EOG	Elektroolfaktogramm
F	F-Test
fMRT	funktionelle Magnetresonanztherapie
GFM	Gyrus frontalis medius
GFS	Gyrus frontalis superior
ISI	Interstimulations-Intervall
k	Cluster
mGluIII	metabotropen Glutamatrezeptor 3
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OFC	orbitofrontaler Cortex

ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
P	p-Wert
PEA	Phenylethylalkohol
POC	primär olfaktorischer Cortex
ROI	Region of interest
SD	Standartabweichung
SDI	Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Tab	Tabelle
TE	Echo-Zeit
TR	Repetitionszeit
V	V-Wert
vs.	Versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Im Alltag wird unser olfaktorisches System ständig mit verschiedensten Gerüchen konfrontiert. Viele davon sind angenehm, werden von uns als positiv empfunden und tragen zu unserem Wohlbefinden bei. Einige dieser Reize sind gefährlich und die meisten sogar überflüssig, denn ihre Gegenwart hat keine Konsequenz und bleibt somit bei wiederholter Darbietung für das Individuum ohne Folgen. Deshalb ist es sinnvoll sich an solche Gerüche zu gewöhnen, denn sie zu ignorieren bietet einen bedeutenden Vorteil. Dieser Prozess wird als Habituation bezeichnet und ermöglicht es einem Organismus sich auf wichtige Geruchsreize, die Konsequenzen haben, zu konzentrieren und anschließend adäquat zu reagieren. Bei den meisten natürlichen Gerüchen handelt es sich um Geruchsmischungen, die aus mehreren Geruchskomponenten bestehen, welche eine unterschiedliche Hedonik haben können. Da die Hedonik von Gerüchen wahrscheinlich die Habituation beeinflusst, möchten wir die Hypothese testen, dass unangenehme Gerüche, welche die Aufmerksamkeit einfangen, die Habituation verzögern, wenn diese unangenehme Komponente Teil einer insgesamt angenehmen Geruchsmischung ist.

1.1 Grundlagen Habituation

Habituation hilft dabei, sich wiederholende Reize als bekannt zu ignorieren und sich dadurch auf relevante Reize zu konzentrieren. So gewöhnen wir uns zum Beispiel an unseren eigenen Herzschlag und Körpergeruch, an die Kleidung die wir tragen oder die Kontaktlinsen, die uns helfen zu sehen. Wir lernen uns an die tickende Uhr in der Küche oder den lauten Straßenlärm vor der Haustür zu gewöhnen (vgl. Squire und Kandel, 1999). Ständig von unbedeutenden Reizen abgelenkt zu werden, würde bedeuten viel Energie und Zeit zu verschwenden. Es wird vermutet, dass Menschen, welche Habituationsdefizite aufweisen, auch Schwierigkeiten haben, ihre Aufmerksamkeit auf neue Reize zu lenken (vgl. Mazur, 2006) (siehe Kapitel 1.4).

Habituation wird definiert als Abnahme der Verhaltensreaktion nach wiederholter Stimulus-Präsentation, welche weder eine sensorische Adaptation/ sensorische Ermüdung noch eine motorische Ermüdung involviert (Rankin et al., 2009). Oft wird sie als einfachste Form des Lernens bezeichnet („the simplest form of learning and memory“), obwohl zum jetzigen Zeitpunkt, die zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen schlecht verstanden sind (Rankin et al., 2009). Habituation ist ein zentralnervös bedingter Lernprozess und wird dem

nicht-deklarativen oder auch impliziten Gedächtnis zugeordnet. Dieses arbeitet unbewusst und speichert Informationen, die dazu dienen, bestimmte Dinge auszuführen oder zu assoziieren. Das nicht-deklarative Gedächtnis wird in vier Teile unterteilt: das prozedurale Gedächtnis (Lernen von z. B. Handlungsabläufen), die Bahnung (Vervollständigung fragmentiert präsentierter Objekte und Ergänzung mit Hilfe zuvor erlernter Anleitung), das nicht-assoziative Lernen (Veränderung der Antwortstärke auf Reize bei wiederholter Präsentation) und das assoziative Lernen (Erlernen einer Beziehung zwischen Reizen) (vgl. Pape, 2010) (Abb.1).

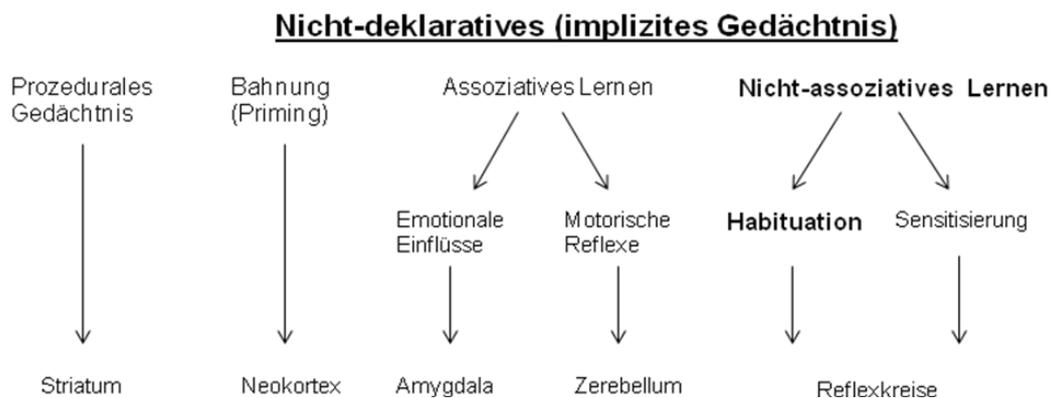


Abb. 1: Aufbau des nicht-deklarativen Gedächtnisses im Überblick

Die Abb. zeigt, dass Habituation dem nicht-assoziativen Lernen zugeordnet wird, welches wiederum ein Teil des nicht-deklarativen Gedächtnisses ist (nach Pape, 2010).

1.1.1 Theorie zur Habituation

Die Merkmale der Habituation verlaufen bei verschiedensten Organismen nach ähnlichen Prinzipien (Rankin, 2009). Thompson und Spencer (1966) definierten neun Charakteristika, die von Rankin et al. (2009) erweitert und spezifiziert wurden:

1. Eine wiederholte Stimuluspräsentation führt zu einer progredienten Abnahme einiger Antwortparameter auf ein asymptotisches Niveau. Diese Veränderung kann einen Frequenzabfall und/ oder eine Abnahme der Antwortgröße enthalten. In vielen Fällen ist die Abnahme exponentiell, aber sie kann auch linear verlaufen; eine Antwort kann auch einen der Reaktionsabnahme vorausgehenden Anstieg zeigen aufgrund des gleichzeitig stattfindenden Prozesses der Sensibilisierung.

2. Bleibt der Stimulus nach Reaktionsabfall aus, kann sich die Reizantwort zumindest partiell erholen (spontane Erholung).
3. Nach vielen Serien der Stimulus-Wiederholung und spontanen Erholung, wird der Reaktionsabfall sukzessive schneller und ausgeprägter (Habituationspotenzierung).
4. Bleiben alle Umstände gleich gilt: Je schneller die Stimulationsfrequenz, desto schneller und ausgeprägter ist die Reaktionsabnahme und desto schneller ist die spontane Erholung.
5. Innerhalb einer Stimulus-Modalität gilt: Je schwächer der Stimulus, desto schneller und/ oder ausgeprägter ist die Abnahme der Verhaltensreaktion. Sehr intensive Stimuli können keinen signifikanten Reaktionsabfall zeigen.
6. Die Effekte einer wiederholten Stimulation können akkumulieren, auch, wenn die Reaktion bereits ein asymptotisches Niveau erreicht hat (welches Null, nicht Null oder keine Reaktion sein kann). Dieser Stimulationseffekt kann darüber hinaus das Verhalten ändern, indem er den Beginn der spontanen Erholung verzögert (Unter-Null-Habituation).
7. Innerhalb einer Stimulus-Modalität, zeigt die Reaktionsabnahme einige Stimulus-Spezifitäten. Um die Stimulus-Spezifität/ Stimulus-Generalisierung zu testen, wurde ein zweiter Stimulus präsentiert und ein Vergleich zwischen den Änderungen der Reaktion zum habituierten Stimulus und zum neuen Stimulus gemacht. In vielen Modellen wurde dieser Test unpassend als Dishabituation-Test bezeichnet und hätte eher als Stimulus-Generalisierungstest, seinem eigentlichen Inhalt entsprechend, bezeichnet werden sollen.
8. Die Präsentation eines andersartigen Stimulus führt zu einer Zunahme der abnehmenden Reaktion zum originalen Stimulus. Dieses Phänomen wird Dishabituation genannt. Es ist wichtig zur Kenntnis zu nehmen, dass der richtige Test für Dishabituation ein Reaktionsanstieg zum originalen Stimulus und nicht einen Reaktionsanstieg zum dishabituerten Stimulus bezeichnet. Allerdings muss der Dishabituation-Stimulus diese Reaktion nicht allein auslösen (Dishabituation).
9. Bei wiederholter Applikation eines dishabituerten Stimulus führt die Menge der Dishabituation zum Reaktionsabfall (Habituation der Dishabituation).

10. Bestimmte Formen der Reizdarbietung können einen Reaktionsabfall bewirken, der Stunden, Tage oder Wochen dauern kann. Diese Persistenz der Habituation wird als Lang-Zeit-Habituation bezeichnet.

1.1.1.1 Habituationsmodelle

Es gibt verschiedene Modelle zur Erklärung der Entstehung von Habituation. Im Folgenden werden die zwei relevantesten Habituationstheorien das Komparatormodell und die Zwei-Prozess-Theorie dargestellt. Der grundlegende Unterschied beider besteht darin, dass das Komparatormodell von nur einem stattfindenden Prozess ausgeht der zur Habituation führt, während die Zwei-Prozess-Theorie die Habituationsbildung als Ergebnis zweier parallel ablaufender Prozesse sieht.

Das Komparatormodell

Sokolov (1963) bezeichnete Habituation als Abnahme der Orientierungsreaktion auf einen Stimulus bei Säugetieren. Seine Theorie basiert auf der Idee, dass ein Organismus reizspezifische Modelle in seinem Gehirn speichert, welche Informationen unter anderem zu Reizqualität und Reizdauer beinhalten. Wird ein unbekannter Reiz präsentiert, entwickelt der Organismus ein vorläufiges neuronales Modell und es folgt eine Orientierungsreaktion. Bei wiederholter Präsentation des gleichen Reizes, muss das bestehende Reizmodell immer weniger angeglichen werden. Somit reagiert das Gehirn weniger auf diesen Reiz. Diese Abnahme der neuronalen Verarbeitung wird von Sokolov als Habituation bezeichnet (vgl. Schandry, 1998).

Die Zwei-Prozess-Theorie

Das Habituationsmodell nach Groves und Thompson (1970) besagt, dass zwei Systeme, zum einem das Habituations-System und zum anderen das Status-System die Reaktion eines Organismus bei wiederholter Reizdarbietung bedingen. Das Habituations-System führt bei wiederholter Reizpräsentation zum Abfall der Verhaltensreaktion. Das Status-System bezeichnet den generellen Aktivierungs-Zustand eines Organismus, bei wiederholter Reizpräsentation setzt eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft ein (Sensibilisierung). Unter Berücksichtigung der Ausprägung der Reaktion von Habituations-System und Status-System ergibt sich die Reaktion auf einen Reiz bzw. findet Habituation statt (vgl. Schandry, 1998) (Abb.2).

Abb. 2: Zwei-Prozess-Theorie (nach Groves und Thompson, 1970)

Die gepunktete Linie stellt die Reaktion auf einen wiederholt dargebotenen Reiz dar. Die gestrichelten Linien zeigen die zwei hypothetisch, gleichzeitig stattfindenden Prozesse. Hierbei steht H für Habituations-System und S bezeichnet den Aktivierungs-Zustand des Organismus.

1.1.2 Überblick zu verschiedenen, sensorischen Modalitäten

Habituation ist ein fundamentaler Prozess, der ermöglicht, Informationen in allen sensorischen Modalitäten zu filtern. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass Neugeborene (Alter: 24 bis 90 Lebensstunden) beim Sehen visuelle Habituation zeigen. Die Autoren präsentierten bei diesem Experiment Bilder von Schachbrettern. Habituation wurde anhand der visuellen Fixierungszeit der Schachbretter nach der Präsentation gemessen. Hierbei wurde ein Abfall der Fixierungszeit bei wiederholter Präsentation des Stimulus beobachtet und vermutet, dass diesem Resultat Habituation zugrunde liegt (Friedman et al, 1970; Friedman, 1972).

Außerdem wurden zwei Experimente von Slater et al. (1983) durchgeführt, in denen Neugeborene monokular habituiert wurden und das nicht-habituierete Auge, nach erfolgter Habituation des ersteren Auges, auf neue Präferenzen getestet wurde. Es wurden signifikante Präferenzen für 1) eine neue Farbe und 2) eine neue Form gefunden. Von Slater et al. (1983) wurde vermutet, dass dieser Abfall der Verhaltensreaktion mit anschließender neuer Präferenzbildung nicht fälschlicherweise durch Adaptation entstanden ist, sondern als Funktion der Gedächtnisausbildung interpretiert werden kann und deshalb Habituation darstellt.

Beim Hören konnte gezeigt werden, dass ein auditiver Stimulus zu einer kardialen Akzeleration beim Neugeborenen führt. Bei wiederholten Stimulationen konnte ein signifikanter Herzfrequenzabfall über die Testung beobachtet werden (Bartoshuk, 1962).

Somatosensible Stimuli führen auch zu Habituation. Van Heteren et al. (2001) führten eine Studie an Feten der 37. bis 40. Woche durch, in der vibroakustische Stimuli über das mütterliche Abdomen an den Beinen des Embryo appliziert wurden. Eine innerhalb von einer Sekunde folgende Bewegung wurde dabei als positive Reaktion gewertet. Desensibilisierung wurde dabei als Abnahme der positiven Reaktion definiert. Es wurde beobachtet, dass der

Großteil der Feten in der Lage war zu desensibilisieren. In einer weiteren Studie, die sich mit der Schmerzempfindung beschäftigt, konnte gezeigt werden, dass die wiederholende, schmerzhaft stimulierte Stimulation über einige Tage zu einem beträchtlichen Abfall der Schmerz-Bewertung identischer schmerzhafter Stimuli führt. Der Abfall der Schmerzwahrnehmung wurde anhand eines Abfalls des BOLD-Signals im fMRT gemessen (Bingel et al., 2007).

Habituation konnte auch an Gerüchen festgestellt werden. Schiffmann et al. (2000) zeigten, dass sich Menschen an süße Nahrung habituieren. Es wurden 9 verschiedene Stimuli präsentiert, welche sich in ihrer Süßheit unterschieden. Habituation wurde hierbei als Abnahme des Wunsches, diesen Geschmack ein weiteres Mal zu probieren, gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass an die Gerüche habituieren wurde.

1.2 Habituation beim Riechen

1.2.1 Olfaktorisches System im Überblick

Eine der Schlüsselfunktionen des olfaktorischen Systems ist es vor potentieller Bedrohung zu warnen (Stevenson, 2010). Unter anderem könnte dies erklären, warum olfaktorische Erinnerungen im Allgemeinen eine höhere Speicherzeit haben, als die Erinnerungen anderer sensorischer Modalitäten (Savic, 2002). Besonders die autobiografischen, olfaktorischen Erinnerungen sind älter (erstes Lebensjahrzehnt), als die, welche durch Sehen und Hören getriggert werden (Willander und Larsson, 2006). Dies hebt die Bedeutung des Geruchs bei der Entwicklung der individuellen Persönlichkeit hervor. Das folgende Kapitel wird die Funktionsweise des olfaktorischen Systems auf peripherer und zentraler Ebene näher erklären.

Peripherie

Beim Menschen befindet sich das Riechepithel entlang der Schleimhautauskleidung des oberen Nasenganges. Es setzt sich aus verschiedenen Zellen zusammen, wobei hier nur die olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) erwähnt werden, die das erste Neuron der Geruchstransduktion darstellen. In ihrer Membran befinden sich die Rezeptorproteine, von denen vermutlich nur ein Rezeptorproteintyp pro ORN exprimiert wird (Axel, 1995; Savic, 2002). Die Rezeptorproteine haben eine unterschiedliche Affinität für Geruchsmoleküle (Buck, 2005). Je nach Struktur dieser, können sich verschiedene Geruchsmoleküle an einen Rezeptorproteintyp binden bzw. mehrere Rezeptorproteintypen von einem Duftstoff aktiviert werden (Buck und Axel 1991; Savic, 2002) (siehe Abb. 3).

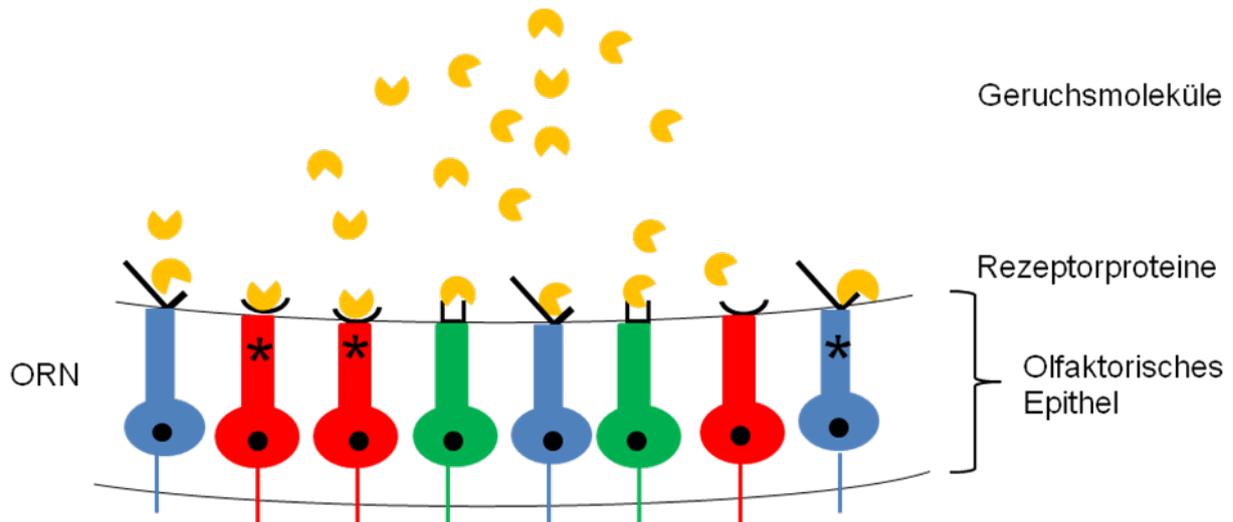


Abb. 3: Interaktion von Geruchsmolekül und Rezeptorprotein der ORN

Ein Geruchsmolekül kann sich je nach Molekülstruktur an unterschiedliche Rezeptoren binden. Es können sich aber auch verschiedene Geruchsmoleküle an den gleichen Rezeptor binden. Durch die aktivierten Rezeptoren () und die darauf entstehende Überschreitung des Schwellenpotentials erfolgt eine Informationsvermittlung an die Glomeruli des BO.*

Die Transformation des chemischen in ein elektrisches Signal erfolgt durch die Duftstoff-Rezeptor-Bindung, welche zu einer Aktivierung von G-Protein und Adenylatcyclase mit anschließender cAMP-Bildung führt. Das cAMP bewirkt die Öffnung der Kationenkanäle und ermöglicht einen Einstrom von Natrium- und Kalziumionen und einen Ausstrom von Chloridionen. Bei einem Membranpotential oberhalb des Schwellenwertes von -50mV wird das Aktionspotential über das Axon zum Bulbus olfactorius (BO) geleitet (Witt und Hansen, 2009).

Zentral

Die Axone der ORN verlaufen in Bündeln als Fila olfactoria (1. Hirnnerv) durch die Löcher der Lamina cribrosa des Siebbeins zu den Mitralzellen im BO, der ersten zentralen Anlaufstation. Die Mitralzellen stellen das zweite Neuron in der olfaktorischen Reizleitung dar und erhalten ihre Informationen von all den ORN, welche den gleichen Rezeptorproteintypen exprimieren. Diese Schaltstelle zwischen ORN und Mitralzelle wird als Glomerulus bezeichnet, in welchem die Informationen zu demselben Duftstoffmolekül zusammenlaufen (siehe Abb. 4). Malnic et al. (1999) fanden, dass ein Geruchsrezeptor verschiedene Gerüche und dass ein Geruch verschiedene Geruchsrezeptoren erkennen kann. Auch fanden sie, dass unterschiedliche Gerüche durch verschiedene Geruchsrezeptor-Kombinationen erkannt

werden. Sie vermuten, dass dieses kombinatorische Rezeptor-Kodierungs-Schema dem olfaktorischen System ermöglicht, verschiedene Geruchsidentitäten zu entschlüsseln.

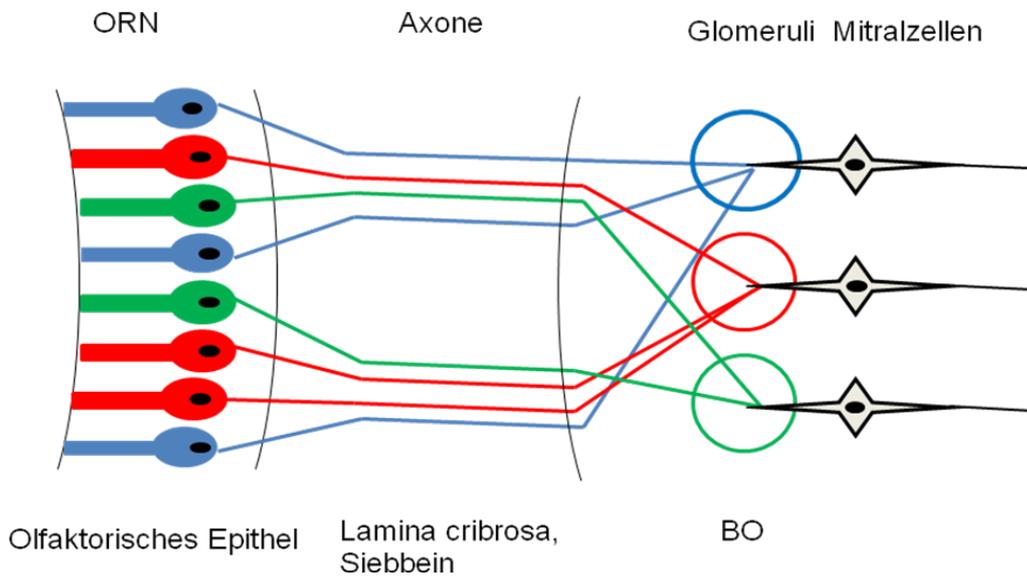


Abb. 4: Neuronale Vermittlung olfaktorischer Informationen

Die Axone der ORN projizieren durch die Lamina cribrosa des Siebbeins als 1. Hirnnerv in den BO. Hier findet eine Umschaltung der ORN (erstes Neuron) auf die Mitralzelle (zweites Neuron) im Glomerulus statt. Jedes ORN exprimiert nur einen Rezeptorproteintyp. Alle ORN mit gleichen Rezeptorproteintypen projizieren auf ein Glomerulus. Die Kombination aktivierter Glomeruli ist entscheidend für das zentrale Erkennen eines Geruches. Die Mitralzellen leiten die Informationen in primär olfaktorische Areale weiter (nach Savic, 2002).

Viele Gerüche in der Natur sind komplex (Hallem und Carlson, 2006; Lei und Vickers, 2008; Grabenhorst et al., 2011), bestehen also aus verschiedenen Molekülen und können eine Vielzahl von Rezeptorproteinen aktivieren. Diese Gerüche werden erst zentral als eben diese Gerüche erkannt, da die Kombination aktivierter Glomeruli die Riechqualität kodiert (Buck 2005; Lei und Vickers, 2008). Die Glomeruli sind immer an derselben Stelle und auf beiden Seiten identisch angeordnet, was ermöglicht, dass im BO ein spezifisches topografisches Reizmuster für einen Geruch entsteht (Vassar et al., 1994). Allerdings präsentiert jeder Geruch sein eigenes Aktivierungsmuster, aufgrund der kombinatorischen Kodierung von Gerüchen. Dies wurde als topografische Karte aktivierter Mitralzellen beobachtet. Wird jeder Geruch als Code von Glomeruli betrachtet, kann vermutet werden, dass eine Geruchsmischung eine einfache Addition der Codes jeder Geruchsponente ist. Jedoch sind die beobachteten Muster für Geruchsmischungen wesentlich anders als die, welche

eine einfache Addition aller aktivierten Glomeruli durch jeden einzelnen Geruch erwarten lassen (Deisig et al., 2006).

Die meisten Riechfasern verlaufen ipsilateral und gelangen ungekreuzt in ihre Zielareale. Trotzdem zeigen beide Gehirnhemisphären Aktivierungen bei einer monorhinalen Geruchsdarbietung, was einen Informationsfluss durch die vordere Kommissur vermuten lässt (Savic, 2002). Die Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius, welcher lateral des Gyrus rectus im Sulcus olfactorius verläuft und in den olfaktorischen Cortex projiziert. Der Hauptteil der primären olfaktorischen Efferenzen projiziert in den Cortex piriformis, die Amygdala und den enthorinalen Cortex. Diese drei kortikalen Areale werden von einigen Autoren auch als Primär olfaktorischer Cortex (POC) zusammengefasst (Bensafi et al., 2008). Weitere Strukturen, die der olfaktorische Cortex beinhaltet, sind: der Nucleus olfactorius anterior, die Substantia perforata anterior, das ventrale Striatum, die Insula und der orbitofrontale Cortex (OFC). Außerdem steht der olfaktorische Cortex mit Kleinhirn, Hirnstamm, Hippocampus und Hypothalamus in Verbindung. (vgl. Witt und Hansen, 2009) (siehe Abb. 5).

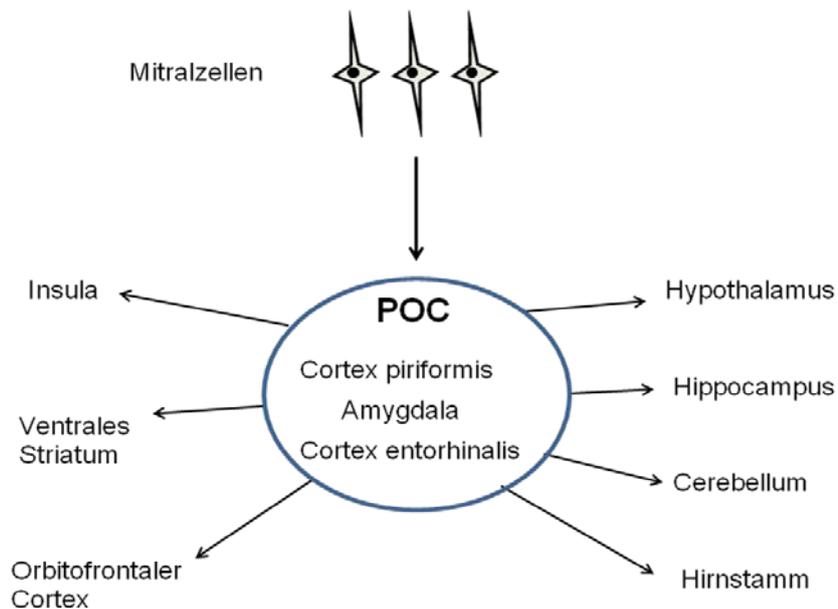


Abb. 5: Projektionen des POC.

1.2.2 Habituation: Studien zum Verhalten

Wenn Habituation mittels der Orientierungsreaktion eines Organismus gemessen wird, wird die Zeit bestimmt, die Nase, Augen oder der Kopf benötigen um sich einem Stimulus

zuzuwenden. Die Orientierungsreaktion dient dazu, auf einen Umgebungsreiz zu reagieren und Handlungen vorzubereiten oder durchzuführen. „Menschen und Tiere zeigen typischerweise auf einen neuen Stimulus eine Orientierungsreaktion. Wird dieser aber wiederholt präsentiert, entsteht bei beiden eine Habituation“ (Mazur, 2006). Da die Habituation stimulusspezifisch verläuft, wird nach erfolgter Habituation eines Reizes bei Präsentation eines neuen, genügend verschiedenen Reizes eine erneute Orientierungsreaktion ausgelöst. Diese erneute Orientierungsreaktion bei Präsentation eines unbekanntes Geruches wurde auch bei Neugeborenen gefunden (Goubet et al. 2002).

Zur Geruchsdesensibilisierung wurden viele Studien durchgeführt. Hier soll nur ein kurzer Überblick gegeben werden, um zu zeigen, dass verschiedene Organismen und insbesondere der Mensch in der Lage sind, sich an Gerüche zu gewöhnen. So zeigten Untersuchungen an Ratten, denen ein Halsband mit angstbesetztem Katzenduft präsentiert wurde, dass sie sich mit steigender Anzahl der Katzenduft-Präsentationen immer kürzer in ihr Versteck zurückzogen, da diesem Reiz keine Konsequenz folgte (Dielenberg und McGregor, 1999). Untersuchungen zur Geruchsdesensibilisierung beim Neugeborenen fanden eine Abnahme der Atmungsantwort nach wiederholter Geruchspräsentation (Engen und Lipsitt, 1965) und in einer Studie mit gesunden, erwachsenen Probanden beobachteten Stankewitz et al. (2012) einen Abfall der Intensitätsbewertung des wiederholt präsentierten Rosenduftes.

1.2.3 Habituation: Studien zu den neuronalen Strukturen

Viele Begriffe wurden benutzt, um über eine Antwortabnahme nach konstanter oder hoher, wiederholender Stimulation zu sprechen. Es soll hier versucht werden jeden dieser Begriffe zu definieren und zu erklären, warum der Begriff Habituation in dieser Arbeit verwendet wird.

1.2.3.1 Desensibilisierung

Unter Desensibilisierung versteht man ein Phänomen, was eine Erfahrung des alltäglichen Lebens darstellt. Beispielsweise wird beim Betreten eines Raumes sofort ein Duft gerochen. Mit der Zeit wird dieser weniger und weniger wahrgenommen, bis er eventuell gar nicht mehr zur Kenntnis genommen wird (Poellinger et al., 2001). Poellinger et al. (2001) vermuten, dass drei Strukturen eine wichtige Rolle bei diesem Phänomen spielen: 1) die ORN, 2) der BO und 3) der POC. Desensibilisierung beinhaltet also Strukturen, die zur Adaptation aber auch zur Habituation führen. Schlussendlich ist Desensibilisierung ein Begriff, der sowohl Habituation als auch Adaptation enthält.

Um zu ermitteln, ob Desensibilisierung eher durch Habituation oder durch Adaptation auf Rezeptor-Ebene begründet werden kann, führten Hummel et al. (1996) eine EOG-Studie, mit dem Geruch Vanillin durch. EOG steht für Elektroolfaktogramm und registriert elektrische Signale, welche durch die ORN im olfaktorischen Epithel abgegeben werden. In ihrer Studie variierten sie das Interstimulations-Intervall (ISI) zweier Geruchsimpulse. Ab einem ISI von 8 Sekunden war die Amplitude des zweiten Geruchsstimulus ähnlich hoch, wie die des ersten Stimulus, während bei den Intensitätsbewertungen ein Abfall beobachtet wurde. Hummel et al. (1996) nahmen an, dass die beobachtete Desensibilisierung eher durch zentrale Prozesse, als durch periphere Adaptation zu erklären ist. Außerdem vermuteten sie, dass die erfasste Desensibilisierung durch Habituation auf unterschiedlichen Ebenen des ZNS begründet sei. Sie nannten: 1) den BO und 2) die kortikale Ebene.

1.2.3.2 Adaptation

Unser olfaktorisches System wird alltäglich mit einer großen Anzahl chemischer Stimuli konfrontiert. Um sich dabei eine hohe Empfindlichkeit und Reaktionsfähigkeit gegenüber Reizen zu bewahren, besitzt der Organismus Möglichkeiten, die Antwort des olfaktorischen Systems einzustellen (Dalton, 2000). Dieser Mechanismus auf peripherer Ebene des Nervensystems wird als Adaptation bezeichnet. Der Adaptationsentstehung im olfaktorischen System liegt nun folgendes physiologisches Modell zu Grunde. Wird über eine gewisse Zeit kontinuierlich derselbe Duftstoff präsentiert, lässt die Reizantwort der ORN nach. Das eingeströmte Kalzium interagiert mit Calmodulin und Calmodulinkinase II zum Kalzium-/Calmodulin-Komplex und bindet an die CNG-Kanäle (Chen und Yau, 1994). Die Empfindlichkeit gegenüber cAMP wird somit gesenkt und die CNG-Kanäle schließen wieder (Kurahashi und Menini, 1997). Dieser Mechanismus führt trotz Ligand-Rezeptor-Bindung zu einer verminderten Rate von Aktionspotentialen und wird als Adaptation bezeichnet (Witt und Hansen, 2009). Die Adaptation des olfaktorischen Rezeptors benötigt einige Sekunden eines kontinuierlichen Stimulus, kann aber auch durch wiederholte kurze Geruchsimpulse erzeugt werden. Potter und Chorover (1976) fanden, dass ab einem ISI von 30 Sekunden eine Erholung der Rezeptor-Adaptation möglich ist.

1.2.3.3 Habituation

Habituation ist eine Reduktion des Inputs der ORN durch das ZNS und involviert verschiedene Mechanismen. Sie kann in Kurz- und Langzeit-Habituation unterschieden werden (Wilson und Linster, 2008). Bei Ratten konnte gezeigt werden, dass Geruchs-Habituation entweder einige Minuten nach schneller und kurzer Präsentation oder mehr als

eine Stunde nach langer oder in Abständen erfolgter Präsentation andauert (McNamara et al., 2008). Kurz und schnell (10 Sekunden ISI) präsentierte Geruchsstimuli induzieren eine Kurzzeit-Habituation (McNamara et al., 2008). Wilson und Linster (2008) vermuten, dass eine Depression der Mitralzellaferenzen zum Cortex piriformis mittels eines präsynaptisch durch den metabotropen Glutamatrezeptor 3 (mGluIII) vermittelten Mechanismus zur Kurzzeit-Habituation führt. Die Blockade des mGluIII reduziert diese Habituation (McNamara et al., 2008; Best et al. 2005). Im Gegensatz dazu ist die Habituation, die durch lange Abstände erfolgt (5 Minuten ISI oder mehr als eine Stunde andauernd) unberührt von der mGluIII-Blockade. Diese Habituation wird Langzeit-Habituation genannt, welcher ein NMDA-Rezeptor-abhängiger Mechanismus zugrunde liegt (Wilson, 2009). NMDA-Rezeptor-Antagonisten blockieren die Langzeit-Habituation, haben aber keinen Effekt auf die Kurzzeit-Habituation (McNamara et al., 2008). Wilson und Linster (2008) vermuten, dass der NMDA-Mechanismus der Langzeit-Habituation im BO lokalisiert ist, während der mGluIII-Mechanismus der Kurzzeit-Habituation im Cortex piriformis lokalisiert ist. Es konnte gezeigt werden, dass die kortikal vermittelte Kurzzeit-Habituation hoch geruchsspezifisch ist, während die Langzeit-Habituation auf BO-Ebene eher eine Stimulus-Generalisierung zeigt (Wilson und Linster, 2008) (siehe Abb. 6).

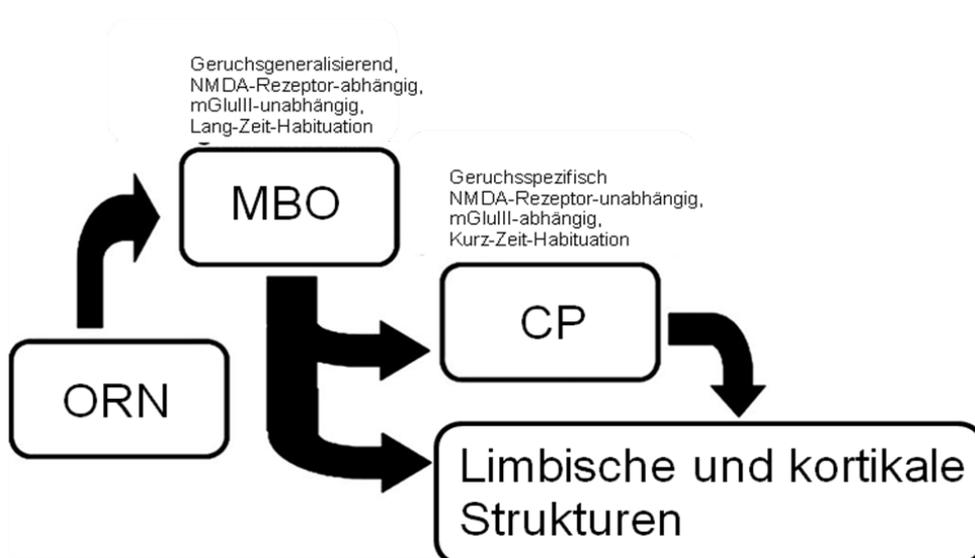


Abb. 6: Mechanismen der Kurzzeit- und Langzeithabituation

Die ORN projizieren zu den Mitralzellen des BO (MBO), welche die Informationen zum Cortex piriformis (CP) und zu weiteren limbischen und kortikalen Strukturen leiten. Auf BO-Ebene erfolgt die Langzeit-Habituation, welche geruchsgeneralisierend, NMDA-Rezeptor-abhängig und mGluIII- unabhängig ist. Die Kurzzeit-Habituation erfolgt auf Ebene des Cortex

piriformis und ist geruchsspezifisch, mGluIII-abhängig und NMDA-Rezeptor-unabhängig (nach Wilson und Linster, 2008).

Auch Kadohisa und Wilson (2006) führten eine Studie zur Detektion von Gerüchen gegen Hintergrundgerüche durch. Sie fanden, dass die Mitralzellen gleichartig auf Hintergrundgerüche und einen neu präsentierten Geruch reagierten. Allerdings zeigte der Cortex piriformis anterior eine Filterung des Hintergrundgeruches, während die Antwort auf den neuen Geruch aufrechterhalten wurde. Sie vermuteten deshalb, dass der Cortex piriformis anterior eine Filterfunktion ausübt, die durch Änderungen der Geruchspräsentation erfolgt und dass es diese erlaubt sich an Hintergrundgerüche zu habituieren, um selektiv auf neue Gerüche zu antworten.

Es wurden einige Studien zu den der Habituation zugrunde liegenden Hirnstrukturen durchgeführt. Wilson (1998) führte Untersuchungen an Ratten durch und fand eine Habituation des Cortex piriformis anterior innerhalb von 25 bis 35 Sekunden. Im BO wurde ein nur geringer Abfall der Aktivität bei prolongierter Stimulation über die Zeit beobachtet (Wilson, 1998). In einer Studie von Sobel et al. (2000) wurde ein ähnlicher Zeitverlauf der Aktivität des Cortex piriformis beim Menschen beobachtet, dessen Aktivierung nach kurzen Anstieg innerhalb von 30 bis 40 Sekunden bis zur Nulllinie abfiel. Trotz Habituation des POC antwortete das olfaktorische System kontinuierlich auf den Geruch, was sich in einer kontinuierlichen Aktivität des Gyrus orbitofrontalis lateralis zeigte. Diese Dissoziation zwischen schneller Habituation des POC und erhaltener Aktivierung im sekundären olfaktorischen Cortex lässt Sobel et al. (2000) vermuten, dass sich die funktionelle Anatomie der Reizantwort durch Erfahrung verändert. Sie folgern, dass der POC als ein Wechsel-Detektor funktioniert, abhängig vom Muster des olfaktorischen Input. Wenn das Input gleich ist, wird die POC-Aktivität auf einem niedrigen Niveau gehalten, wenn aber das Input andersartig ist, wird ein starker Anstieg der Aktivität ersichtlich.

Poellinger et al. (2001) führten eine fMRT-Studie am Menschen mit dem angenehmen Geruch PEA durch. Hierbei wurde die neuronale Aktivität anhand des BOLD-Effekts gemessen (vgl. Kapitel 1.2.4). Sie fanden drei Hauptformen hämodynamischer Antworten in olfaktorischen Hirnarealen: 1) Der POC, der Hippocampus und in einem gewissen Ausmaß die Insula anterior zeigten einen kleinen, Peak-artigen Anstieg des BOLD-Signals, welchem ein anhaltender Abfall unter die Nulllinie folgte (siehe Abb. 7 A), 2) ein Aktivitätsanstieg im OFC über die Nulllinie (siehe Abb. 7 B) und 3) der medial dorsale Thalamus und der Nucleus caudatus antworteten mit einem kurzem Signalanstieg, welcher nach etwa 15 bis 30 Sekunden zur Nulllinie abfiel. Poellinger et al. (2001) vermuten, dass die ähnliche

metabolische Aktivität zwischen POC, Hippocampus und Insula anterior eine enge Interaktion dieser Hirnareale anzeigt und sie eine wichtige Rolle für den Habituationsprozess spielen. Außerdem vermuten sie, dass der Aktivitätsverlauf des OFC zeigt, dass kein signifikanter Aktivitätsabfall während der 60-Sekunden-Stimulation im Gegensatz zu anderen Arealen stattfindet. Es ist möglich, dass der OFC den Habituationsprozess des POC beeinflusst und wichtig für die Geruchsdetektion ist.

Abb. 7: Aktivierungen während 60 Sekunden Stimulation

Der Cortex piriformis (A) zeigt einen initialen Anstieg der Aktivität, dem ein Aktivitätsabfall mit BOLD-Signalwerten unter Nulllinien-Niveau folgt. Die Aktivierung des Cortex orbitofrontalis (B) wird eher aufrechterhalten während der Stimuluspräsentation (nach Poellinger et al., 2001).

Die oben beschriebenen Studien zeigen, dass bei gleichbleibender Stimulation der BO keinen Aktivitätsabfall zeigt, während für den Cortex piriformis ein Aktivitätsabfall zu verzeichnen war. Sekundär olfaktorische Areale zeigen wiederum gleichbleibende Aktivität. Von Rankin et al. (2009) wird davon ausgegangen, dass die zukünftige Forschung zeigen wird, dass der in trügerischer Weise als „einfachste Form des Lernens“ bezeichneten Habituation eine große Anzahl an zellulären Mechanismen zugrunde liegt und dass Habituation komplexer ist als anfänglich gedacht (Thompson, 2009).

1.2.4 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

Bei der fMRT wird mittels des sogenannten BOLD-Effekts („Blood-Oxygenation-Level-dependent-effect“) die neuronale Aktivität des Gehirns erfasst. Ist eine neuronale Struktur aktiviert, verbraucht sie je nach Aktivitätsgrad Sauerstoff, der Blutfluss steigt an und das Konzentrationsverhältnis zwischen desoxygeniertem Blut und oxygeniertem Blut verändert sich (Abb. 8). Diese Änderung des Konzentrationsverhältnisses zeigt sich im BOLD-Effekt (Savic, 2002).

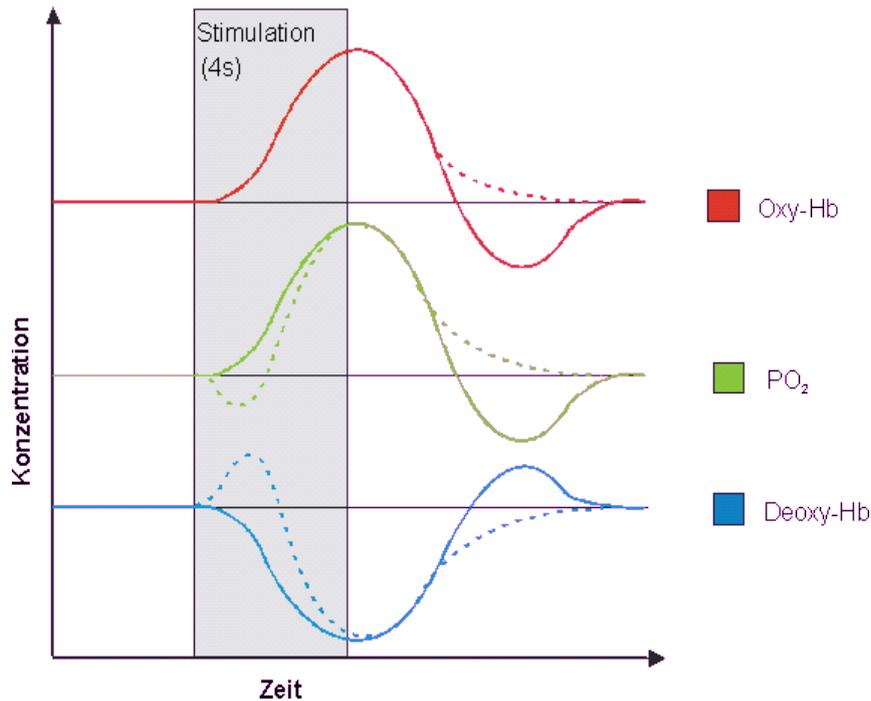


Abb. 8: BOLD-Effekt

Die Abb. zeigt schematisch die Konzentrationsänderungen von oxygeniertem Hämoglobin (Oxy-Hb), Sauerstoff-Partialdruck (PO₂) und desoxygeniertem Hämoglobin (Deoxy-Hb). Dieser Zusammenhang kann in einer durch Stimulation aktivierten neuronalen Struktur beobachtet werden und wird als BOLD-Effekt bezeichnet. „Die verschiedenen in der Literatur beschriebenen Verläufe sind hier als gestrichelte bzw. durchgehende Linien dargestellt“ (Leithner, 2003).

1.3 Faktoren, welche die Habituation beeinflussen

Gerüche haben mehrere Eigenschaften z. B. die Qualität, die Hedonik, die Intensität, die Vertrautheit und die Trigeminalität. Savic (2002) vermutet, dass separate Kernregionen im Gehirn, abhängig von bestimmten Geruchseigenschaften, unsere Geruchswahrnehmung vermitteln. Zum Beispiel wurde der Orbitofrontale Kortex als Zentrum der hedonischen Verarbeitung identifiziert und die Amygdala ist assoziiert mit der Intensität (Anderson et al., 2003). Jedoch sind diese zwei Eigenschaften mehr miteinander verbunden als es scheint (Distel et al., 1999). Eine Studie zeigte zum Beispiel, dass die Amygdala eine Intensitäts-Hedonik-Interaktion bei der olfaktorischen Verarbeitung hat (Winston et al., 2005). All diese oben genannten Faktoren beeinflussen wahrscheinlich die Habituation, genauso wie kontextuelle und individuelle Faktoren.

1.3.1 Individuelle Faktoren

Das Alter eines Menschen beeinflusst seine Habituationfähigkeit. Eine Studie von Bornstein et al. (1988) zeigte, dass die Habituation umso schneller verläuft, je älter Kinder sind. Außerdem wurde beobachtet, dass das Habitationsdefizit bei Kindern mit Migräne mit ansteigendem Alter zunimmt und dass Medikamente wie Beta-Blocker und SSRI die Habituation bei Migränepatienten verbessern können (Coppola et al., 2009). Bezüglich des Geschlechts konnten keine Unterschiede der Desensibilisierung, die durch Intensitätsbewertungen und ereigniskorrelierte Potentiale beurteilt wurden, festgestellt werden (Scheibe et al., 2009).

1.3.2 Kontextuelle Faktoren

Weitere Faktoren beeinflussen die Habituation, z. B. der Glaube an Gesundheitsrisiken, soziale Faktoren oder Persönlichkeit (Andersson et al., 2011). In einem Versuch wurde Anethol (Anis/ Lakritz/ Fenchel), ein wenig vertrauter Geruch verwendet und einer Probandengruppe erklärt, es handle sich um einen gesunden Geruch, während einer anderen Probandengruppe gesagt wurde, es sei ein gefährlicher Geruch. Bei kontinuierlicher Präsentation wurde kein Intensitätsunterschied festgestellt, während bei intermittierender Geruchspräsentation, in der Gruppe, in welcher der Geruch als gefährlich beschrieben wurde, die Intensität als signifikant stärker wahrgenommen wurde, als in der anderen „gesund-beschriebenen“ Geruchs-Gruppe. Die Autoren vermuteten, dass wenn ein nicht-vertrauter Geruch als gefährlich beschrieben und intermittierend präsentiert wird, dieser als intensiver wahrgenommen und langsamer an ihn habituiert wird (vgl. Kobayashi et al., 2008).

1.3.3 Faktoren, die an den Geruch gekoppelt sind

1.3.3.1 Intensität

Der Einfluss der Intensität auf die Habituationbildung wird bereits von Rankin et al. (2009) beschrieben (vgl. Kapitel 1.1.1 Punkt 5). In den Habitations-Charakteristika wird aufgeführt, dass innerhalb einer Stimulus-Modalität gilt: Je schwächer ein Stimulus, desto schneller oder ausgeprägter ist die Habituation.

In einer Studie von Tateyama et al. (1998) wurde ein Abfall der Intensitätsbewertung zweier niedriger Vanillin-Konzentrationen (7%, 28%) über die Zeit in Vergleich zu den höheren Vanillin-Konzentrationen von 56% und 84% beobachtet (Abb.9). Die Autoren vermuteten,

dass die Habituation an Gerüche mit geringer Konzentration schneller verläuft. Auch Wilson (2009) geht aufgrund der Studienlage davon aus, dass das Habituationsausmaß invers zur Stimulusintensität ist, also Geruchsstimuli mit niedriger Intensität zu einer schnelleren Habituation führen, als Geruchsstimuli mit hoher Intensität. Seine Theorie dazu ist, dass bei hohen Geruchsintensitäten die ORN weniger selektiv sind und deshalb zu mehr Aktivierung im BO und Cortex piriformis führen als Gerüche mit niedrigen Intensitäten.

Abb. 9: Verlauf der Intensitätsschätzung vier verschiedener Vanillin-Konzentrationen. Nach Tateyama et al. (1998)

Bensafi et al. (2002a) fanden, dass die Intensität eines Geruches mit der positiven Hedonik streng positiv korreliert. Außerdem zeigten sie eine streng positive Korrelation zwischen Erregung und Intensität bzw. zwischen Erregung und Hautleitfähigkeit-Variation (Abb. 10). Dies lässt einen Zusammenhang zwischen Hautleitfähigkeit und Intensität vermuten. Habituation wird als Abnahme der Reaktion bei wiederholter Stimulation definiert (vgl. Kapitel 1.1). Bei Zunahme der Hautleitfähigkeits-Variation ist deshalb von einer verlangsamten Habituation auszugehen.

Abb. 10: Korrelation von Hautleitfähigkeits-Variation und Erregung

Die Abb. zeigt die Hautleitfähigkeits-Variation in Funktion zur Erregung durch Stimulation verschiedener Gerüche (PYR, MEN, CIN, ISO, IVA, PHO). Je mehr Erregung ein Geruch provozierte, desto höher stieg das Hautleitfähigkeits-Niveau an. Nach Bensafi et al. (2002a).

1.3.3.2 Hedonik

Unangenehme Gerüche sind oft assoziiert mit Toxinen, schlechter Luftqualität und verdorbenen Essen und spielen deshalb eine wichtige Rolle als Warnsignale (Jacob und Wang, 2006). Bensafi et al. (2002b) beobachteten, dass Indol als unangenehmer Duft schneller detektiert wird, als der angenehme Geruch Vanillin.

Bensafi et al. (2002a) fanden eine streng positive Korrelation zwischen Hedonik und Herzfrequenzvariation, d.h. je unangenehmer ein Geruch wahrgenommen wurde, desto höher war die Herzfrequenzvariation (Abb. 11). Da Habituation als Abfall der Verhaltensreaktion nach wiederholender Stimulation definiert wird (vgl. Kapitel 1.1), ist davon auszugehen, dass je höher die Herzfrequenzvariation ist, desto langsamer auch die

Habituation verläuft. Bensafi et al. (2002a) vermuten, dass Hedonik die beste Dimension ist, um die Herzfrequenz-Variation vorauszusagen.

Abb. 11: Herzfrequenz-Variation als Funktion der Hedonik

Die Abb. zeigt die Herzfrequenzvariation in Abhängigkeit zur Hedonik-Bewertung der Gerüche (PYR, MEN, CIN, ISO, IVA, PHO). Je unangenehmer ein Geruch wahrgenommen wurde, desto größer war die Herzfrequenz-Variation. Nach Bensafi et al. (2002a).

Eine weitere Studie fand, dass unangenehme Gerüche zu einem Anstieg der Herzfrequenz und einem Anstieg der Haut-Leitfähigkeit führen und angenehme Gerüche zu deren Abfall (Brauchli et al., 1995). Außerdem wurden Experimente zum Augenzwinkern bei der Schreckreaktion durchgeführt. Hierbei wurde gezeigt, dass unangenehme Gerüche zu einem Anstieg der Reflexamplitude führen, während angenehme Gerüche deren Abfall bewirken (Ehrlichman et al., 1995).

Ferdenzi et al. (2014) maßen die Hedonik-Evaluation über die Zeit. Die Autoren präsentierten die Gerüche Anis und Schokolade. Die Probanden, welche die Gerüche als angenehm empfanden, zeigten einen Abfall der Hedonik-Bewertung über die Zeit. Probanden, welche die Gerüche als unangenehm bewerteten, zeigten stabile oder leicht abfallende Bewertungen. Diese Abweichung gegen Null wurde als affektive Habituation bezeichnet (Ferdenzi et al., 2014).

In einer Studie von Jacob et al. (2003) wurde Gegenteiliges zu Bensafi et al. (2002a) beobachtet. Sie fanden, dass das olfaktorische System schneller an unangenehme Gerüche, als an angenehme Gerüche desensitisiert, allerdings ist es sensitiver für Stimulationsänderungen bei unangenehmen Gerüchen als bei angenehmen Gerüchen (Jacob et al., 2003). Sie folgern daraus, dass das olfaktorische System besonders reaktionsfreudig auf potentielle olfaktorische Warnsignale ist (Jacob et al., 2003). Von Croy et al. (2013) wird vermutet, dass unangenehme Gerüche aufgrund ihrer warnenden Funktion Emotionen hervorrufen, welche die Verhaltensreaktion beeinflussen. Die Autoren zeigten, dass die negative Hedonik eines faulen Eies über die Zeit abnimmt, was eine abfallende Aufmerksamkeit gegenüber diesem Geruch andeutet. Sie vermuteten deshalb einen schnelleren Habituationsprozess für unangenehme Gerüche.

1.3.3.3 Trigeminalität

Eine Studie von Hummel et al. (1994) untersuchte, wie die Intensitätsbewertung und chemosomatosensorisch ereignis-korrelierten Potentiale (CSSEP) im EEG durch wiederholende Stimulation des trigeminalen Kohlenstoffdioxid modifiziert werden. Hierfür wurde der Stimulus Kohlenstoffdioxid mit einer Konzentration von 58% verwendet und die ISI (2s, 4s, 8s) variiert. Als ISI wird die Zeit bezeichnet, die zwischen der Präsentation zweier Stimuli verstreicht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass trigeminale Stimuli eine starke Habituation zeigen (Abb. 12). Jedoch wurde bis jetzt an keinem weiteren trigeminalen Geruch Habituation untersucht.

Abb. 12: CSSEP-Amplituden und Intensitätsschätzungen bei variierenden ISI (nach Hummel et al., 1994)

1.4 Probleme bei Habitationsdefizit

Habituation beschreibt einen Prozess, der es ermöglicht relevante Reize von irrelevanten Reizen zu unterscheiden. Dabei stellt sich die Frage, welche Probleme auftreten können, wenn bei einem Individuum ein Habitationsdefizit besteht. Ständig durch unbedeutende Reize abgelenkt zu werden würde bedeuten viel Energie und Zeit zu verschwenden und es wird vermutet, dass Individuen, welche Habitationsdefizite aufweisen auch Schwierigkeiten haben, ihre Aufmerksamkeit auf neue Reize zu lenken (Mazur, 2006).

Viele Studien fanden ein Habitationsdefizit bei Migränepatienten im interiktalen Intervall. So geben Coppola et al. (2009) einen Überblick zu Studien, die zeigen, dass deren Habitationsdefizite mittels visuell, akustisch und somatosensibel evozierter Potentiale, durch den Lidschlagreflex und mittels schmerz-bezogener evozierter Potentiale gezeigt werden konnten. Außerdem stellen sie eine fMRT-Studie vor, in der gesunde Probanden nach prolongierter visueller Stimulation eine Habituation zeigen, während Migränepatienten einen Anstieg der okzipital-kortikalen Aktivierung zeigen. Dass das Habitationsdefizit bei Migränepatienten das trigeminale System, aber nicht das olfaktorische System mit einschließt wird von Stankewitz et al. (2013) in einer Studie gezeigt. Darin habituierten Migränepatienten in ictaler Phase nicht auf den trigeminalen Reiz in Form des Ammoniakgeruchs in Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und der ictalen Patientengruppe. Auf den olfaktorischen Reiz mit Rosenduft wurde sowohl von der Kontrollgruppe, als auch von Migränepatienten habituiert (Stankewitz et al., 2013). Daraus

wird von Stankewitz et al., (2013) gefolgert, dass Migränepatienten nicht per se eine veränderte Habituation aufweisen und es wird vermutet, dass diese stimulusspezifische Reaktion eintritt, weil das olfaktorische System das einzige sensorische System ist, was nicht den Thalamus passiert.

Daneben gibt es eine Reihe anderer Studien, welche die Folgen von Habituationsdefiziten thematisieren. So konnte gezeigt werden, dass individuelle Habituationsdifferenzen in Bezug zu Adipositas und Essstörungen stehen (Epstein et al., 2009). Epstein et al. (2008) fanden, dass nicht-übergewichtige Kinder sich schneller an Essen habituieren als übergewichtige Kinder, welche somit mehr Energie konsumieren. Außerdem gibt es Hinweise, dass die Habituationsgeschwindigkeit im Kindesalter einen Hinweis auf den späteren Intelligenzquotienten im Erwachsenenalter gibt (Laucht et al., 1994; Kavsek, 2004) und, dass Jugendliche, die sich langsam an neue Reize gewöhnen, ein höheres Risiko haben später an Schizophrenie zu erkranken (Hollister et al., 1994). Auch schizophrene Patienten zeigen ein Habituationsdefizit (Ludewig et al., 2003; Braff et al., 1992). Patienten, die über Tinnitus klagen, können sich nicht richtig an akustische Reize habituieren (Walpurger et al., 2003) und bei Menschen mit Down-Syndrom wurde eine verminderte Habituation beobachtet (Dustman und Callner, 1979). Neugeborene depressiver Mütter habituieren sich weniger schnell als Neugeborene nicht depressiver Mütter (Hernandez-Reif et al., 2002). Bei Patienten mit Hirnschäden (Holloway und Parsons, 1971) und bei mental retardierten Menschen (Siddle und Glenn, 1974) wurde eine verlangsamte Habituation gefunden. Schlussendlich berichteten Schwartzbaum et al. (1961) von einer langsameren Habituation an neue Stimuli nach beidseitiger Amygdalektomie bei Affen.

Es wird vermutet, dass das Wissen um den Zusammenhang von Habituationsdefiziten und Veränderungen des menschlichen Organismus zukünftig ermöglichen kann, sowohl Rückschlüsse auf Krankheitsentwicklungen zu ziehen, als auch eine Hilfe in der Diagnostik bestimmter Krankheiten zu bieten.

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Es wurden bereits viele Faktoren entdeckt, welche Habituation beeinflussen, bevor komplexe Faktoren, wie psychiatrische Syndrome oder kontextuelle Effekte (zum Beispiel stressreiche Situationen) untersucht wurden. Deshalb ist es wichtig, zuerst den Einfluss von Gerüchen zu verstehen. Triggern alle Gerüche die gleiche Habituation oder induzieren einige Gerüche

eine besondere Habituation? Welche Gehirnregionen sind beteiligt an der olfaktorischen Habituation?

In dieser Studie befassten wir uns mit einem speziellen Geruch, dem Indol. Es wurde gezeigt, dass dieser Geruch zu einer ansteigenden Aufmerksamkeit in einer Geruchsmischung führt. Grabenhorst et al. (2007) zeigten am Geruch Jasmin (Abb. 15), der sich aus acht angenehmen (Jas) und einer unangenehmen (Indol) Komponente zusammensetzt, dass das menschliche Gehirn in der Lage ist simultan und unabhängig negative und positive Werte einer Geruchsmischung zu repräsentieren. Jedoch wird die unangenehme Komponente nicht klar in der Geruchsmischung wahrgenommen und ändert die Hedonik des Geruches nicht. Tatsächlich konnten neu aktivierte Gehirnareale gefunden werden, wenn Indol sich in der Geruchsmischung befand. Um die Frage nach der Funktion einer solchen unangenehmen Komponente einer angenehmen Geruchsmischung zu klären, wurde ein Experiment durchgeführt. Indol in der Jasmin-Mischung führt zur Aktivierung des Gyrus frontalis superior (Abb. 13), welches ein Gehirnareal ist, was auch eine Aktivierung zeigt, wenn Indol durch eine selektive Aufmerksamkeitsbedingung (Aufmerksamkeit auf die Intensität oder Hedonik des Geruches) in der Jas-Mischung ersetzt wird (Grabenhorst et al., 2011) (Abb. 14). Deshalb wurde dem Geruch Indol von Grabenhorst et al. (2011) ein aufmerksamkeitseinfangender Effekt („attentional capture effect“) zugesprochen.

Abb. 13: Aktivierung des Gyrus frontalis superior; Koordinaten [-16 18 64](Grabenhorst et al., 2011)



Abb. 14: BOLD-Signalverlauf im Gyrus frontalis superior

Die Abb. zeigt, dass sowohl Jasmin als auch Jas unter der selektiven Aufmerksamkeitsbedingung einen positiven BOLD-Signalverlauf vorweisen. Für Jas und Indol konnte dies nicht nachgewiesen werden (nach Grabenhorst et al., 2011).

Es wurde beobachtet, dass bei unangenehmen Gerüchen zunächst die Aufmerksamkeit ansteigt (Croy et al. 2013) und es wird davon ausgegangen, dass unangenehme Gerüche als Warnsignale fungieren (Jacob und Wang, 2006). Außerdem konnte gezeigt werden, dass je unangenehmer ein Geruch ist, desto langsamer die Habituation verläuft (Bensafi et al., 2002a). Es stellt sich die Frage, ob der unangenehme Geruch Indol in Jasmin, einen biologischen Nutzen hat, indem er die Habituation an diese angenehme Geruchsmischung verändert? Unsere Studie basiert auf der Annahme, dass Indol als unangenehme und möglicherweise auch aufmerksamkeitseinfangende Komponente einen biologischen Nutzen in der Jasmin-Mischung erfüllt, indem die Habituation an Jasmin langsamer erfolgt, als an die Jas-Mischung ohne Indol.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

An der Studie nahmen 18 gesunde Probanden im Alter von 21 bis 34 Jahren teil (mittleres Alter: 25,06 Jahre, SD: 3,51), die mittels Aushängen in Mensen und Unigebäuden sowie mithilfe der „Riechen-und-Schmecken“-Probandendatenbank rekrutiert wurden. Alle Probanden nahmen an einer Vortestung und an zwei fMRT-Terminen teil. Voraussetzung für die Teilnahme waren die Ausschluss- und Einschlusskriterien (Tab. 1).

Tab. 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter: mindestens 18 Jahre	Schwangerschaft und Stillzeit
Nichtraucher	wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z. B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können
Rechtshänder	akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen
freiwillige Teilnahme	relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
normales Riechvermögen: mindestens 12 Punkte im Identifikationstest des SDI (Hummel et al. 1997)	MRT-spezifische Ausschlusskriterien wie bestimmte metallische Implantate im Körper (z. B. Herzschrittmacher), Platzangst, ausgeprägte Tätowierungen etc.

Die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte und der Geruchswahrnehmung mittels „Sniffin' Sticks“-Test (Hummel et al. 1997) ermöglichten es, Probanden auszuwählen, die gesund waren und über einen normalen Riech- und Geschmacksinn verfügten. Nach der individuellen Aufklärung zur Studie, der Überprüfung der zu erfüllenden Studienvoraussetzungen und der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung jedes Probanden, fanden die Testungen statt. Für die Zeit, welche die Probanden mit der Studie beschäftigt waren, erhielten sie eine angemessene Vergütung.

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (Seoul 2008) konzipiert und von einer Ethikkommission der Medizinischen Carl-Gustav-Carus-Fakultät der Technischen Universität Dresden unter der Antragsnummer EK178062012 positiv votiert.

2.2 Durchführung

2.2.1 Herstellung der Gerüche

Die Gerüche wurden aus ihren Komponenten, basierend auf den publizierten Konzentrationsverhältnissen von Grabenhorst et al. (2007), hergestellt (siehe Abb. 15). Alle Gerüche stammen von Sigma-Aldrich aus Hannover.

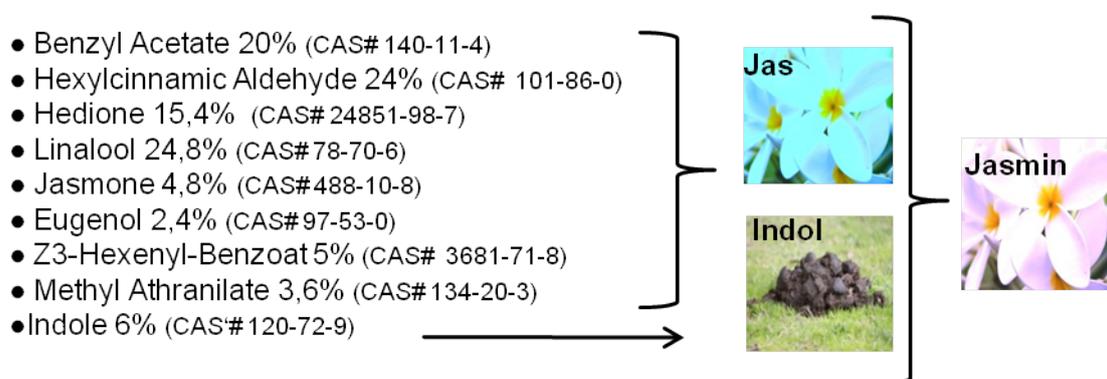


Abb. 15: Zusammensetzung der Gerüche

Die Vortestung zielte auf den Ausgleich der Konzentrationen der Gerüche ab. Es fand eine erste Verdünnungsreihe mittels 1,2-Propandiol der drei Zielgerüche statt. Anschließend wurden die unter geruchsneutralen Bedingungen hergestellten Gerüche in einem dunklen Schrank in braunen Flacons aufbewahrt. Für die fMRT mussten die Konzentrationen erneut mit 1,2-Propandiol verdünnt werden (Tab. 2), weil die Intensitätsparameter mancher Gerüche zu ungleich in der Vortestung durch die Probanden eingeschätzt wurden (vgl. Kapitel 3.1).

Tab. 2: Geruchskonzentrationen während der Testungen

Test	Jasmin	Jas	Indol
Vortestung	10%	10%	10%
fMRT	2%	2%	2%

2.2.2 Experimenteller Ablauf

In zwei Sitzungen (Vortestung und fMRT) wurden die Gerüche birhinal und intranasal mittels eines Computer-kontrollierten 3-Kanal-Olfaktometer präsentiert (Sommer et al. 2012). Durch den Computer ist das Olfaktometer in der Lage, präzise ein-sekündige Impulsstöße abzugeben. Über ihn wird der Weg des Luftstroms durch die vier verschiedenen Ausgänge des Olfaktometer bestimmt. Der Luftstrom entsteht durch den an das Olfaktometer angeschlossenen Druckschlauch (Luftdruck gesamt 1.7 L/min) und verläuft über die mit Geruchstoff gefüllte Glasflasche und endet in der Nase des Probanden. Insgesamt gibt es vier Glasflaschen, drei davon mit Geruchsstoff gefüllt und die vierte Flasche mit Wasser (Abb. 16). Die Befeuchtung der Luft verhindert die Austrocknung der Nasenschleimhaut. Zwischen den einzelnen Messungen wurde der angeschlossene Luftdruck regelmäßig kontrolliert.



Abb. 16: Das Olfaktometer

Die Probanden wurden eingewiesen und gebeten während der Sitzungen velopharyngal zu Atmen (Kobal et al., 1992), das heißt, dass die Luft zum Atmen nur den Mund und nicht die Nase passiert. Für die Geruchspräsentation wurde ein Drei-Sekunden-Zyklus gewählt, welcher sich aus einem Ein-Sekunden-Geruchsimpuls gefolgt von zwei Sekunden ohne Geruch zusammensetzt. Diese Sequenz wurde gewählt, um eine schnelle Desensibilisierung zu verhindern. Alle Gerüche wurden in randomisierter Reihenfolge präsentiert und aller drei Probanden erneuert.

Vortestung

Es erfolgten verschiedene Tests, um die Konzentrationen der drei Gerüche zu vergleichen. Zusätzlich zur Intensität, wurden die Hedonik, die Vertrautheit und die Trigeminalität von den Probanden evaluiert. Sie wurden mündlich eingewiesen und anschließend gebeten auf Fragebögen die Geruchseigenschaften auf numerischen Skalen anzukreuzen. Die Frage zur Hedonik war: „Ist dieser Geruch angenehm oder unangenehm?“. Dafür wurde eine Skala von 1 (unangenehm) bis 9 (angenehm) verwendet. Bezüglich der Intensität wurde wie folgt gefragt: „Ist der Geruch leicht oder stark intensiv?“. Die Probanden wurden gebeten von 1 (leicht) bis 9 (stark) zu antworten. Um die Vertrautheit zu evaluieren, sollte auf folgende Frage geantwortet werden: „Ist ihnen dieser Geruch vertraut oder nicht vertraut?“. Dies war auf einer Skala von 1 (vertraut) bis 9 (nicht vertraut) zu bewerten. Außerdem wurde die Trigeminalität mit der Frage: „Sticht /Beißt der Geruch und ist er warm oder kalt oder hat er keine von diesen Eigenschaften?“ erfragt. Auf der Skala stand 1 für nicht stechend/ nicht kalt/ nicht warm und 9 für stechend/ kalt/ warm (vgl. Anhang 8.1).

Vor jedem Fragebogen wurde der Geruch über 10 Sekunden diskontinuierlich präsentiert. Hierbei wurde der Geruch während der ersten vier Sekunden über die gesamte Zeit freigesetzt, um den Schlauch zur Nase des Probanden mit dem Geruch zu füllen und zu ermöglichen, dass der Geruch schnell die Nase des Probanden erreicht. Anschließend wurde in dem oben beschriebenen Drei-Sekunden-Zyklus der Geruch präsentiert,

fMRT-Sitzung

Im fMRT wurden die Gerüche erneut durch ein Olfaktometer nach einem festgelegtem Testprotokoll präsentiert. Hierbei wurden funktionelle und strukturelle Bilder des Gehirns der Probanden erstellt.

Zu Beginn der fMRT-Sitzung wurden die Probanden zur fMRT aufgeklärt, aufgefordert einen MRT-Aufklärungsbogen zu unterschreiben und gebeten während des Scans velopharyngal zu atmen, da eine unkontrollierte Atmung die Gehirnaktivitäten modifizieren kann (Sobel et al.1998). Die Probanden wurden eingewiesen die Intensität nach Fragestellung auf einer Skala von 1 bis 9 mit den Fingern anzuzeigen (1=wenig intensiv, 9= sehr intensiv) (siehe Anhang 8.1). Anschließend wurden die Probanden korrekt auf dem MRT-Tisch gelagert. Vom im Nebenraum stehenden Olfaktometer ermöglichten sieben Meter lange Schläuche

eine Verbindung zur Nase des im MRT liegenden Probanden und es wurde eine Notfallklingel auf den Bauch positioniert (Abb. 17).

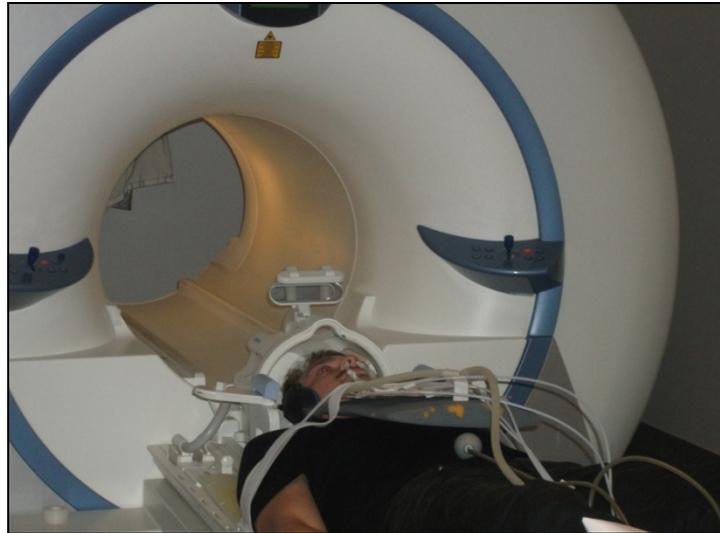


Abb. 17: Proband vor der fMRT-Sitzung

Die MRT-Sitzung setzt sich aus drei (Jas, Jasmin, Indol) 12,5-minütigen Geruchsblöcken, den zwei-minütigen Pausen zwischen den Geruchsblöcken und der abschließenden 14-minütigen anatomischen T1-Gewichtung zusammen. Die Geruchsblöcke wurden in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Insgesamt lagen die Probanden etwa 1 Stunde im MRT-Gerät.

Vor Beginn der Aufzeichnung, wurden mittels „Shimmen“ die Inhomogenitäten des Magnetfelds beseitigt. Dem Shimmen folgten die fMRT-Aufnahmen. Vor jedem 12,5-minütigen Geruchsblock wurde der Geruch über 13 Sekunden ohne Scan präsentiert, um die Intensität des Geruchs im desensibilisierten Zustand (I0) zu erfragen. Dabei wurde die ersten 4 Sekunden der Geruchsreiz dargeboten. Dies ist die Zeit, die der Geruch braucht, um vom Olfaktometer bis ins Bewusstsein des Probanden zu gelangen. Anschließend folgten die oben beschriebenen 3-Sekunden-Sequenzen.

Während eines Geruchsblocks wurde ein Geruch wiederholend ($n=5$) als sogenannte ON-Phase von 60 Sekunden präsentiert. Jeder einzelnen ON-Phase folgte eine 90-sekündige OFF-Phase, in denen den Probanden mit Wasser angereicherte Luft präsentiert wurde (Abb. 18). Poellinger et al. (2001) inspirierte zum verwendeten Blockdesign und zeigt in dieser Publikation, dass eine zu lange Stimulation in der ON-Phase besonders im primären olfaktorischen Cortex eine Habituation verursacht. In jeder ON-Phase wurden die Gerüche als 3-Sekunden-Sequenz freigesetzt. Die OFF-Phase (Interstimulations-Intervall) war lang

genug für die Probanden um sich von der Habituation zu erholen. Innerhalb der ersten 30 Sekunden jeder OFF-Phase wurde nach der Intensität des Geruches gefragt (I1, I2, I3, I4, I5). Hierbei wurden die Probanden wie bereits zuvor für I0 gebeten die Intensität, mittels ihrer Finger auf einer Skala von 1 bis 9 (1= wenig intensiv und 9= sehr intensiv) anzuzeigen. Die Intensitäten wurde anhand eines Fragebogens registriert (siehe Anhang 8.1). Die ersten 30s OFF-Phase wurden nicht mit in die Analyse einbezogen. Alle 2,5 Sekunden wurde ein funktionelles Bild erzeugt.

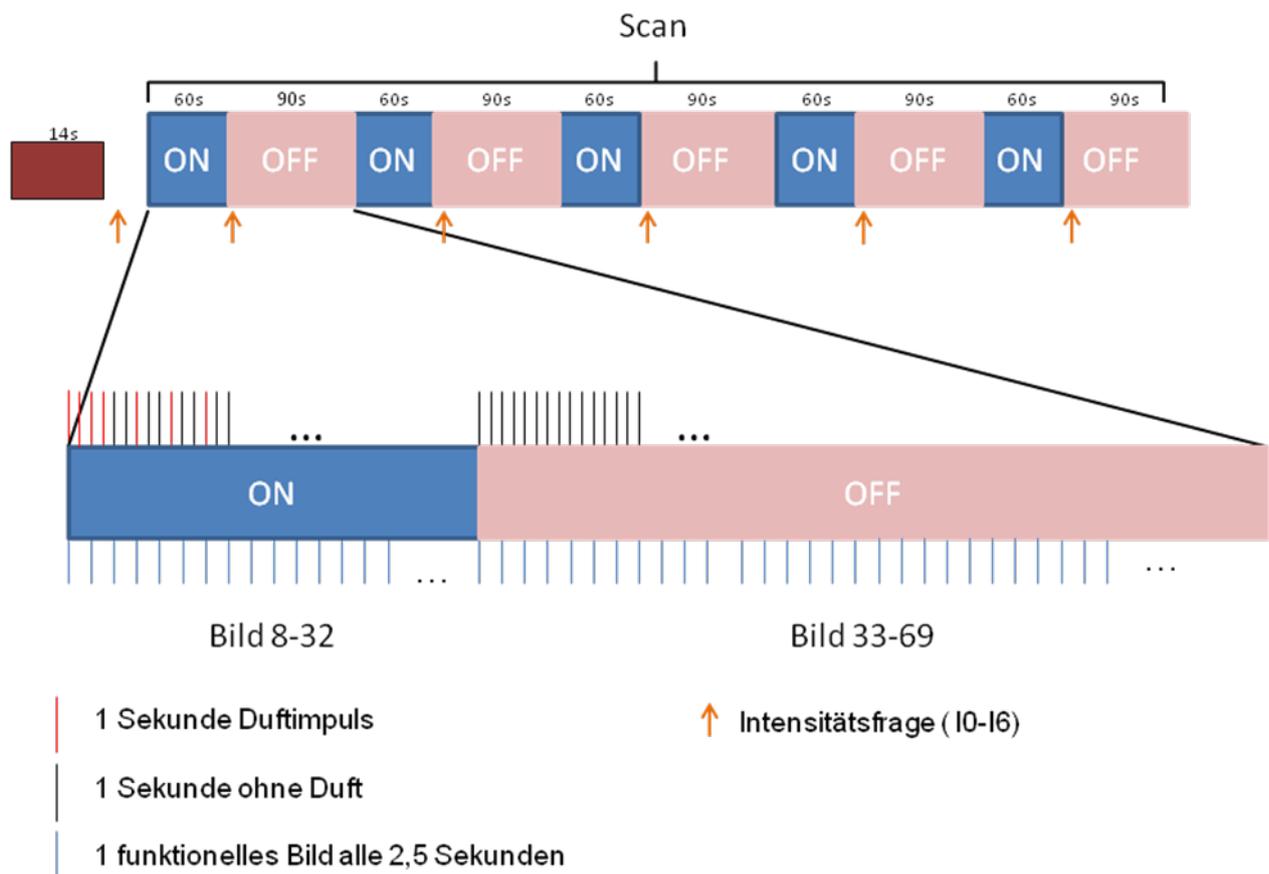


Abb. 18: Aufbau eines Geruchsblockes

Ein Geruchsblock besteht aus fünf 60-Sekunden ON- und fünf 90-Sekunden OFF-Phasen. In der ON-Phase erfolgt die Geruchspräsentation im 3-Sekunden-Zyklus (1. Sekunde: Duft, 2. und 3. Sekunde: kein Duft). Die Intensitätsbewertung erfolgte nach erstmaliger Präsentation (I0) und nach jeder ON-Phase (I1-I5).

Pro Geruchsblock entstanden 306 funktionelle Bilder, welche mit einem 2 D-Gradient-Echo-Planar-Imaging (GE-EPI)-Sequenz aufgezeichnet wurden. Als MRT wurde ein 1.5 Tesla MR-

Scanner (Magnetom Sonata; Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) genutzt. Hierbei wurden die funktionellen Bilder mit einer TR von 2500 ms, einer Auflösung (Voxelgröße) von [3 3 3.75], einer TE von 40 ms, einem Flip Angle (Anregungswinkel) von 90°, einer Bild-Matrix von 64x64 und 33 Schichten aufgenommen. In Anschluss an die Aufnahme der funktionellen Bilder, wurden die anatomischen Bilder mittels T1-Gewichtung aufgezeichnet. Dafür wurde eine 3D IR/GR-Sequenz mit einer TR von 2180 und einer TE 3,93ms gewählt. Die anatomischen Bilder sind notwendig, um sie später über die funktionellen Bilder zu legen und um zufällige pathologische Befunde auszuschließen.

2.3 Auswertung

Zwei Probanden konnten aufgrund von Bewegungsartefakten während der Neuausrichtung (Realignment) nicht in die Studie eingeschlossen werden, sodass nur die Daten der restlichen 16 Probanden ausgewertet wurden.

2.3.1 Psychophysiologische Testung

Zuerst wurde eine ANOVA mit wiederholten Messungen durchgeführt, um nicht im Vorhinein mögliche Unterschiede zu vernachlässigen. Für die Vortestung wurden zwei Faktoren verwendet, der *Geruch* (Jasmin, Jas, Indol) und die *Geruchseigenschaft* (Hedonik, Intensität, Trigeminalität, Vertrautheit). Danach wurden die Gerüche, abhängig von den Ergebnissen in den Tests, mittels eines gepaarten Wilcoxon-Tests verglichen. Dieser Test wurde wegen der geringen Anzahl an Probanden verwendet und bestätigte ab einem $p\text{-Wert} > 0.05$ die Signifikanz.

Während der fMRT-Sitzung wurde die Intensität nach jeder 60-sekündigen Stimulation erfragt (I1, I2, I3, I4, I5) und mit der initialen 10-sekündigen Stimulation (I0) vor dem Scan verglichen. Ebenso wie für die Vortestung wurde eine ANOVA mit zwei Faktoren verwendet. Ein Faktor war der *Geruch* (Jasmin, Indol, Jas) und der andere Faktor die *Stimulation* (I0, I1, I2, I3, I4, I5). Wegen der Anzahl der Vergleiche wurde ein paarweiser t-Test mit einer Bonferroni-Holm-Prozedur verwendet. Der Test bestätigte ab einem $p\text{-Wert} > 0,05$ die Signifikanz und definierte einen Trend als $0,05 < p\text{-Wert} < 0,10$.

2.3.2 fMRT- Sitzung

Die Auswertung der Gehirnbilder der Probanden erfolgte mittels SPM 8 (Statistical Parametric Mapping, Welcome department to cognitive Neurology, University College

London, UK), ausgeführt mit Matlab 7 (Mathworks Inc., Natick, MA, USA). Es wurden die Daten des vom Scanner gelieferten Dicom-Format ins Nifti-Format mittels Flexible Renamer konvertiert, da mit SPM8 nur die Daten im NIFTI-Format bearbeitet werden können.

Die Auswertung fand in zwei Stufen statt. In der ersten Stufe wurde die Vorverarbeitung der Daten („Preprocessing“) und in der zweiten Stufe eine statistische Analyse durchgeführt. Die Vorverarbeitung der Daten (Ashburner und Friston, 2003) setzt sich aus Nullpunktkorrektur, Neuausrichtung (Interpolation: „5th degree B-Spline“), Koregistrierung, Segmentierung, Normalisierung („Interpolation 5th degree B-Spline“) und Glättung („FWHM: [8 8 8]“) zusammen.

Um Fehler zu vermeiden wurde eine Nullpunktkorrektur durchgeführt, bei der die vordere Kommissur manuell für jeden Probanden und separat für jeden Abschnitt bei Bewegung während der Aufnahmen als Nullpunkt [0; 0; 0] festgelegt wurde. Die Nullpunktkorrektur ist wichtig für die korrekte Bearbeitung der folgenden Auswertungs-Schritte. Anschließend wurde die Neuausrichtung durchgeführt, welche dabei hilft Bewegungsartefakte zu korrigieren, indem minimale Bewegungen ausgeglichen werden. Es wurden Bilder von Rotations- und Translationsbewegungen jedes einzelnen Probanden erstellt und diese, wenn notwendig, korrigiert. Abweichungen von mehr als 6mm wurden nicht in die Datenberechnung mit einbezogen. Danach erfolgte die Koregistrierung, deren Ziel die Anpassung der strukturellen und funktionellen Daten war. Bei der anschließenden Segmentierung wurden die funktionellen Bilder in die graue und weiße Substanz zerlegt. Dies wurde auf Artefakte überprüft. Der Prozess der Segmentierung ist für die anschließende Normalisierung von Bedeutung, bei der die Daten an Norm-Daten des MNI-Systems angepasst werden, um sie allgemein vergleichbar zu gestalten. Am Ende der Vorverarbeitung wurde die Glättung durchgeführt. Die Daten wurden mit diesem Schema bearbeitet, um die einzelnen Aktivierungen in den Gehirnarealen darstellen zu können. Es wurden zwei Probanden wegen schlechter Neuausrichtung der Bilder (z. B. zu viele Bewegungen während fMRT) von der Auswertung der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden die Daten von 16 Probanden ausgewertet.

Der Daten-Vorverarbeitung folgte die statistische Analyse, welche sich aus individueller statistischer Analyse und Gruppenanalyse zusammensetzt. In der individuellen statistischen Analyse („Single-Subject-Level“) wurde ein generelles lineares Modell eingebaut, um die Zeitreihen des BOLD-Signals mittels einer Funktion („box-car canonical hemodynamic function“) für Block-Design verfügbar über SPM zu erläutern. Das Matrix-Design beinhaltet als Regressor die drei ON-Geruchs-Bedingungen und die jeweiligen OFF-Phasen. Das

Erstellen eines Modells der OFF-Phasen ist wichtig, um die basale Gehirnaktivität zu supprimieren, welche mit einer fälschlichen mechano-sensorischen und Temperaturbedingten Stimulation des Luftstromes assoziiert ist. Die Kontraste, die in der individuellen statistischen Analyse berechnet wurden, waren ON vs. OFF. Die anschließende Gruppenanalyse wurde mittels Fullfactorial- (oder multifaktoriellen) Design (3 x1; JAS, INDOL; JASMINE) basierend auf dem Box-car-Modell erstellt. Zwei unterschiedliche Kontraste (Abb. 19) wurden benutzt, um Effekte 1) der einzelnen Gerüche zu sehen und um 2) die Gerüche untereinander zu vergleichen. Die Signifikanz-Schwelle wurde auf einen p-Wert < 0,001 festgelegt und die minimale Anzahl an aktivierten Voxel auf k= 3. Der Begriff Cluster (k) beschreibt hierbei eine funktionelle Einheit an aktivierten Voxeln.

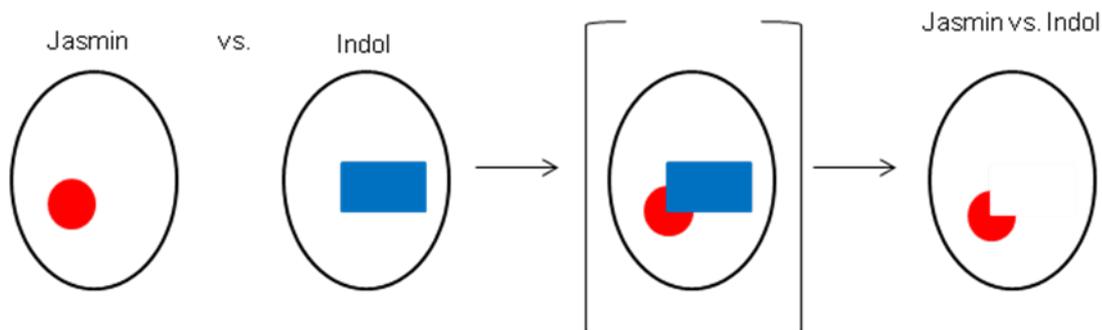


Abb. 19: Funktionsweise eines Kontrastes

Die Abb. zeigt die Funktionsweise eines Kontrastes zwischen zwei Gerüchen am Beispiel Jasmin vs. Indol. Der rote Kreis steht für die Gehirnaktivierungen unter Jasmin-Präsentation und das blaue Viereck für die Gehirnaktivierungen unter Indol-Präsentation. Nur die Aktivierungen von Jasmin, welche Indol nicht beinhaltet werden im Kontrast Jasmin vs. Indol dargestellt.

In einigen Bereichen von Interesse („Region of Interest“= ROI), die von den oben beschriebenen Kontrasten extrahiert wurden, wurde der BOLD-Signal-Verlauf untersucht. Das aktivierte Cluster wurde benutzt, um den ROI mit SPM8 zu bestimmen. In dem Design, was auf Single-Subject-Level kreiert wurde (geglättete Bilder) und welches einen Kontrast zwischen ON und OFF-Phase beinhaltet, zeigten die Zeitverlaufs-Daten (erhalten mit MarsBaR v0.43, Marseille, France) generell ein Abdriften über die Zeit. Deshalb wurde eine lineare Regression über die 360 Scans aller Blöcke berechnet (R software, Version 2.15.1; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und die Ergebnisse (oder Residuen genannt) wurden genutzt, um den BOLD-Signal-Verlauf über 24 Scans der ON-Phase zu repräsentieren. Für jeden Probanden wurde ein Mittelwert über die fünf Wiederholungen

berechnet und anschließend für die 16 Probanden. Eine ANOVA mit wiederholten Messungen wurde mit den zwei Faktoren *Zeit* und *Geruch* an einigen Stellen der Kurvenverläufe durchgeführt.

Die Gehirnareale wurden im Pick-Atlas 2.5 (ANSIR Laboratory, Department of Radiologic Sciences, WFU School of Medicine, Medical Center Blvd., Winston-Salem, NC, USA) angeschaut und anschließend mit dem „Atlas of the Human brain“ (Jürgen K. Mai, Joseph Assheuer, George Paxinos) verglichen und festgelegt. In diesem Manuskript werden die Daten in MNI-Koordinaten dargestellt. Es wurde ein 3-dimensionales Koordinatensystem konstruiert. Somit ist es möglich jedem Punkt im Gehirn eine Koordinate (X Y Z) zuzuordnen (Abb. 20).

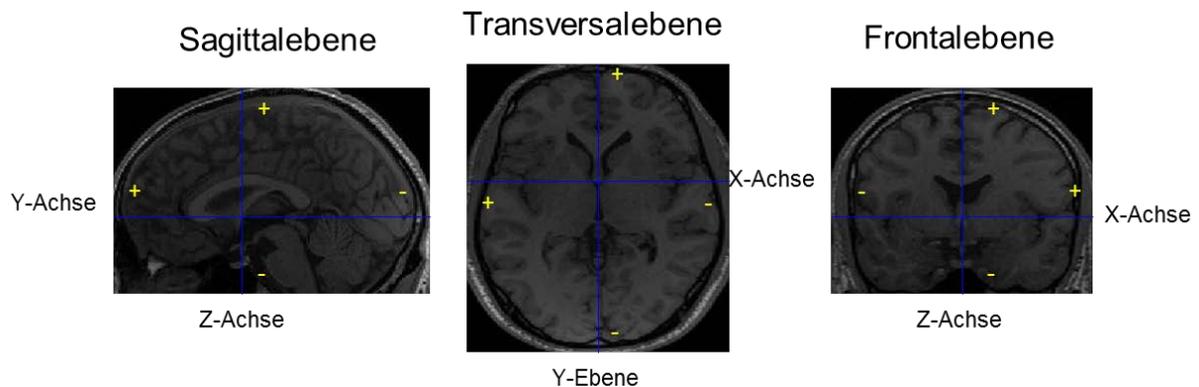


Abb. 20: Dreidimensionale Aufteilung der Gehirnebenen

3 Ergebnisse

3.1 Psychophysiologische Testung

Vor fMRT-Sitzung

Bei der Vortestung wurden die drei Gerüche von den Probanden in den Eigenschaften Trigeminalität, Vertrautheit, Hedonik und Intensität bewertet (siehe Anhang 8.2) (Tab.3). Hierfür wurden Skalen von eins (wenig) bis neun (stark) verwendet (siehe Anhang 8.1).

Tab. 3: Mediane der Gerüche Jasmin, Jas und Indol in Bezug zu ihren im Test von den Probanden evaluierten Geruchseigenschaften (Vertrautheit, Hedonik, Intensität, Trigeminalität)

Test	Jasmin	Jas	Indol
Vertrautheit	6	6	5
Hedonik	6	6	3,5
Intensität	3,8	5	4,5
Trigeminalität	6	5	6

Für die Vortestung (siehe Abb. 21) konnte mit Hilfe einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen gezeigt werden, dass ein Unterschied mit starker Tendenz in der Hedonik der Gerüche besteht ($F=3,22$, $p=0,05$). Es wurde kein Unterschied in der Intensität ($F=1,65$, $p=0,21$), in der Vertrautheit ($F=0,12$, $p=0,89$) und in der Trigeminalität ($F=0,02$, $p=0,98$) berechnet. Anschließend wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests gezeigt, dass Indol als unangenehmer bewertet wurde als Jasmin ($V=0,49$, $p=0,03$) und Jas ($V=49$, $p=0,03$). Es ist zu vermuten, dass Indol die Hedonik von Jas nicht reduziert, wie bei einer einfachen Addition der beiden Gerüche angenommen werden könnte, wenn sie miteinander gemischt präsentiert werden, denn es konnte kein Unterschied in der Hedonik zwischen Jas und Jasmin ($V=45$, $p=1$) festgestellt werden (Abb. 21).

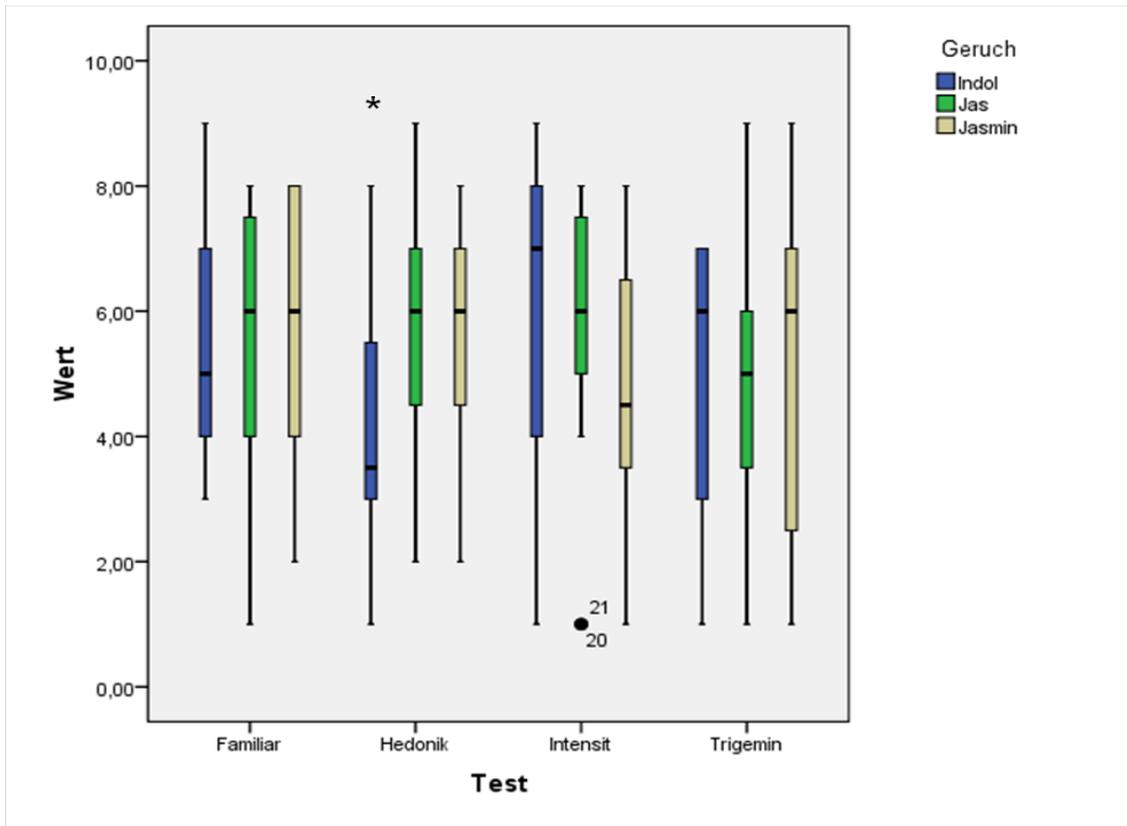


Abb. 21: Box-Plot-Diagramm zur Evaluation der Gerüche

Die Abb. stellt die Evaluation der Gerüche Jasmin, Jas und Indol nach den Eigenschaften Vertrautheit (Familiar), Hedonik, Intensität (Intensit) und Trigemin dar. Indol zeigt in dieser Testung eine signifikante (*) negativere Hedonik im Vergleich zu Jasmin und Jas. Für die anderen Eigenschaftstests gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Während fMRT-Sitzung

Die Messung der Habituation während der fMRT bestand aus einer Intensitätsmessung vor dem Scan nach der ersten kurzen Geruchspräsentation (10s: I0) und aus fünf Messungen nach jeder langen Geruchspräsentation während des Scans (60s: I1, I2, I3, I4, I5) (Tab. 4) (Abb. 22). Für die initiale Intensität (evaluiert nach der ersten Stimulation: I0) wurde zwischen Jasmin, Indol und Jas kein signifikanter Unterschied ($p\text{-Wert} > 0,17$) gezeigt. Die ANOVA mit wiederholten Messungen zeigte signifikante Effekte für den Geruch (Indol, Jas, Jasmin; $F=10,12$, $p=0,001$), die Stimulation (I0, I1, I2, I3, I4, I5; $F=7,40$, $p=0,0001$) und für die Interaktion Geruch*Stimulation ($F=2,76$, $p=0,004$). Wegen der hohen Anzahl an Vergleichen wurde ein paarweiser t-Test mit Bonferroni-Holm-Prozedur durchgeführt, um für jeden Geruch den Intensitätsunterschied im Vergleich zum Initialwert (I0) zu messen. Dabei zeigte sich nur für Indol ein Habituations-Effekt. Obwohl es keinen signifikanten Intensitätsabfall

nach der ersten langen Stimulation I1 im Vergleich zur kurzen Stimulation I0 ($p=0,82$) gab, wurde Indol als signifikant weniger intensiv nach I2 ($p=0,002$), I3 ($p=0,02$) und I4 ($p=0,05$) evaluiert; für die letzte lange Stimulation (I5) gab es keinen signifikanten Unterschied zur initialen Stimulation ($p=0,50$). Der Jasmin-Geruch wurde bei I4 ($P=0,08$) subjektiv als weniger intensiv wahrgenommen und zeigte ab I5 eine signifikant geringere Intensität im Vergleich zu I0 ($p=0,04$). Für Jas begann der Intensitätsabfall ab I3 ($P=0,07$) und zeigte einen signifikanten Intensitätsabfall nach I5 ($P=0,04$). Aus der psychophysiologischen Sicht erscheint der Habituationsprozess ausgeprägter für Indol, als für die anderen Gerüche.

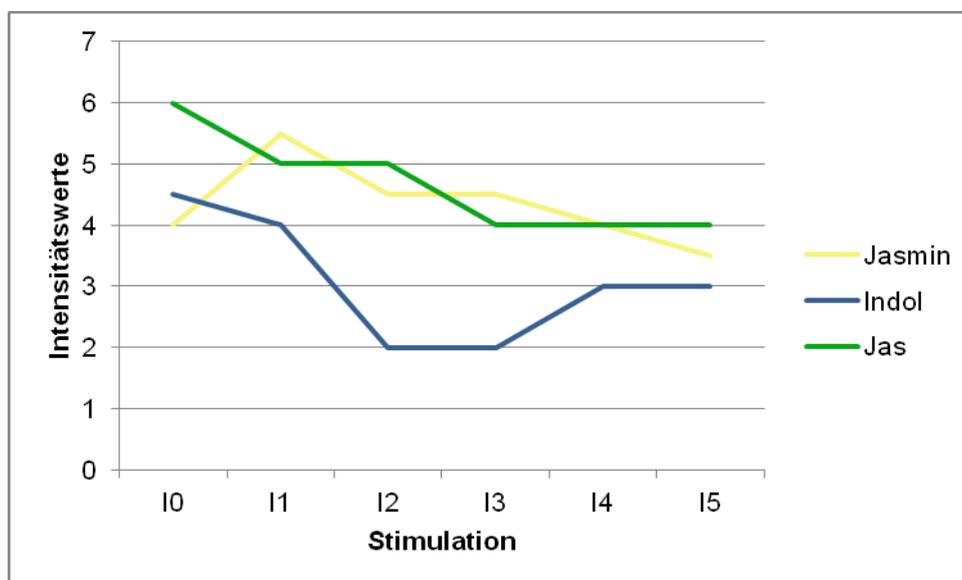


Abb. 22: Mediane der Intensitätsbewertung während fMRT

Die Abb. zeigt die Mediane der Intensitätsevaluation nach kurzer erster Stimulation (10s: I0) und langer Stimulation (60s: I1-I5) während des fMRT-Scans für jeden Geruch (Indol, Jas, Jasmin). Die Gerüche wurden auf einer Skala von 1 (wenig intensiv) bis 9 (sehr intensiv) bewertet

Tab. 4: Mediane der Intensitätsbewertung während der fMRT für Indol, Jasmin und Jas. I0 entspricht der evaluierten Intensität nach den ersten 10 Sekunden Geruchsstimulation. I1 bezeichnet die evaluierte Intensität nach dem ersten 60-Sekunden-Block der Stimulation, welche wahrscheinlich Habituation induziert und so weiter für I2 bis I5.

Geruch	I0	I1	I2	I3	I4	I5
Indol	4,5	4	2	2	3	3
Jasmin	4	5,5	4,5	4,5	4	3,5
Jas	6	5	5	4	4	4

3.2 fMRT

Die Annahme unserer Studie, basierend auf der Arbeit von Grabenhorst et al. (2007, 2011), ist, dass die Jasmin-Mischung zu einer spezifischen, aufrechterhaltenden Aktivierung des Gyrus frontalis superior führt, weil die Komponente Indol einen aufmerksamkeitsselektierenden Prozess bewirkt. Obwohl der Jasmin-Geruch eine signifikante Aktivierung im Gyrus frontalis superior (medialer Teil [3 20 43]) aufwies, konnte auch eine signifikante Aktivierung für den Geruch Jas in dieses Gehirnareal (medialer Teil [3 23 43]) gefunden werden (siehe Tab. 5) (siehe Abb. 23a). Außerdem zeigte sich kein Aktivierungsunterschied der Kontraste Jasmin vs. Jas bzw. Jas vs. Jasmin. Der Kontrast Jasmin vs. Indol präsentierte erneut, dass der Gyrus frontalis superior [3 20 43] bei Jasmin signifikant mehr aktiviert ist als bei Indol. Jasmin zeigte außerdem eine zweite signifikante Aktivierung des Gyrus frontalis medius [51 38 22] (Abb. 23 b).

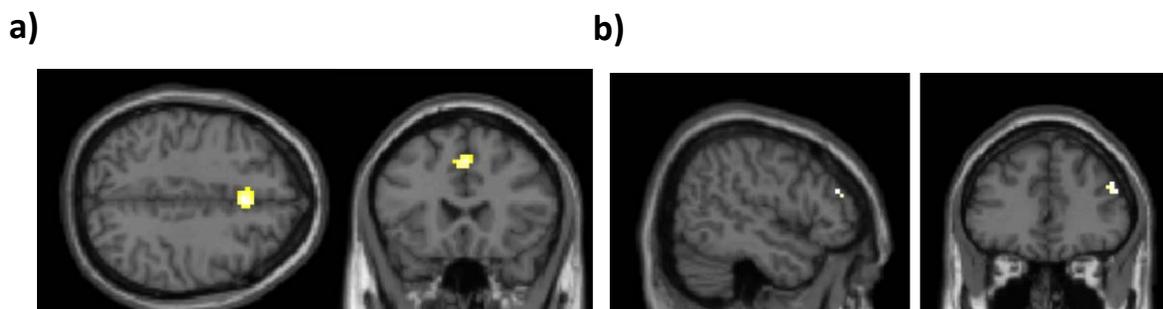


Abb. 23: Cluster der ROI

Abb. 23: (a) Cluster im Gyrus frontalis superior b) Cluster im Gyrus frontalis medius

Tab. 5: Überblick der berechneten Kontraste

Kontrast	Anatomische Region(MNI)	x	y	z	k	t (Peak)	p (Peak)
Jas	Gyrus frontalis superior (medialer Teil)	3	23	43	12	3,98	0.0001
Jasmin	Gyrus frontalis medius	51	38	22	7	3,88	0.0002
	Gyrus frontalis superior (medialer Teil)	3	20	43	7	3,88	0.0002
Indol							
Jasmin vs. Jas							
Jas vs. Jasmin							
Jasmin vs. Indol	Gyrus frontalis superior (medialer Teil)	3	20	43	3	3,59	0.0004

Die Tab. zeigt die Ergebnisse der Kontraste. Die Montreal-Neurological- Institute (MNI) Koordinaten wurden genutzt, um aktivierte Gehirnareale zu identifizieren. Die Anzahl der Voxel ist in Clustern (k) angegeben. Das Ergebnis des t -Tests, welcher für jeden Kontrast genutzt wurde ist t und der p -Wert ist p

Um die Rolle des Gyrus frontalis superior (GFS) in der Geruchswahrnehmung besser zu verstehen, betrachteten wir den Verlauf des BOLD-Signals über die Zeit (Abb. 24). Es konnte weder ein Unterschied für das BOLD-Signal (ANOVA mit wiederholten Messungen zum Zeitpunkt 2 zu 15 Sekunden, $Zeit*Geruch$. $F=0,76$, $p=0,59$) noch für die Zeit des Abfalls des BOLD-Signals beobachtet werden. Jas und Jasmin zeigten einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals mit einem Maximum bei 12,5 Sekunden und anschließend einen kurzen Abfall bis 17,5 Sekunden. Danach gingen Jas und Indol direkt auf Nulllinien-Niveau zurück, während Jasmin ein Signal unter Nulllinien-Niveau, welches auf Nulllinien-Niveau zum Zeitpunkt 32,5 Sekunden zurückkehrte, zeigte.

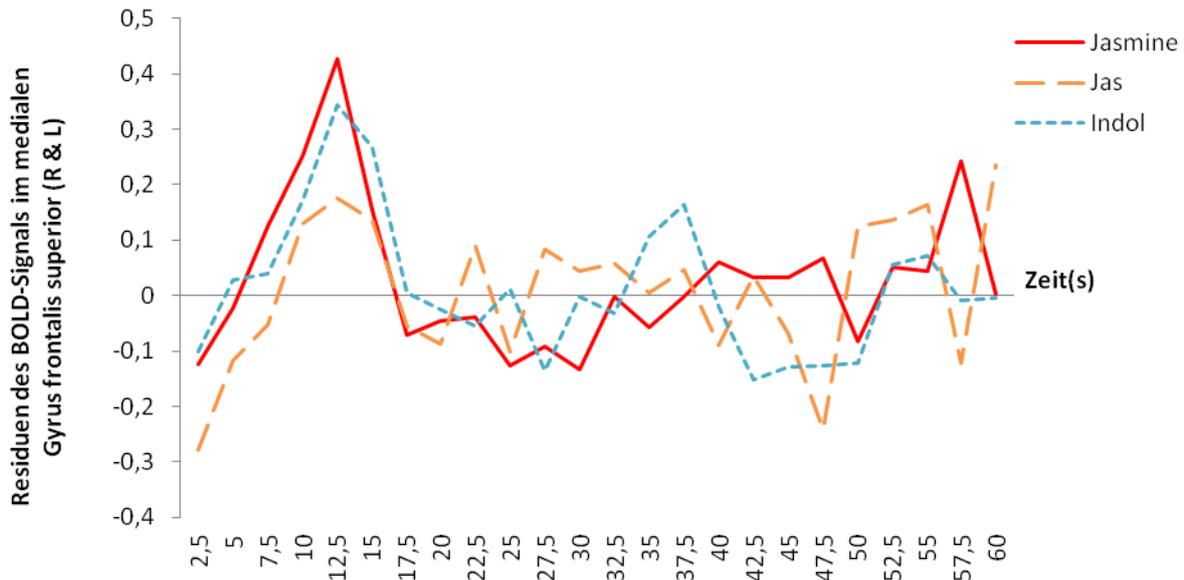


Abb. 24: BOLD-Signal-Verlauf im Gyrus frontalis superior

Die Abb. zeigt einen signifikanten Anstieg von Jas und Jasmin bei 12,5s mit anschließendem Abfall bis 17,5s. Danach gehen Jas und Indol auf Nulllinien-Niveau zurück, während Jasmin ein Signal unter Nulllinien-Niveau zeigt und bei 32,5s auf dieses Nulllinien-Niveau zurückkehrt.

Im Gyrus frontalis medius (GFM) erscheint es, als zeigten Jas und Jasmin einen Anstieg im BOLD-Signal mit ähnlichem Zeitverlauf, obwohl nur Jasmin dieses Gehirnareal signifikant aktiviert. Jas zeigt vermutlich keine signifikante Aktivierung, weil die Aktivierung und der Peak kleiner für Jas als für Jasmin sind (Abb. 25). Allerdings zeigte eine ANOVA mit wiederholten Messungen einen Haupteffekt der *Zeit* ($F=6,43$, $p < 0,0001$) und eine Interaktion zwischen *Zeit* und *Geruch* ($F= 2,19$, $p= 0,02$). Der Haupteffekt des *Geruchs* ist eine Tendenz ($F=2,42$, $p=0,11$). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Jasmin eine aufrechterhaltende Aktivierung bis zum Zeitpunkt 20 Sekunden zeigt, während Jas in gleicher Zeit den Abfall des BOLD-Signals beendet.

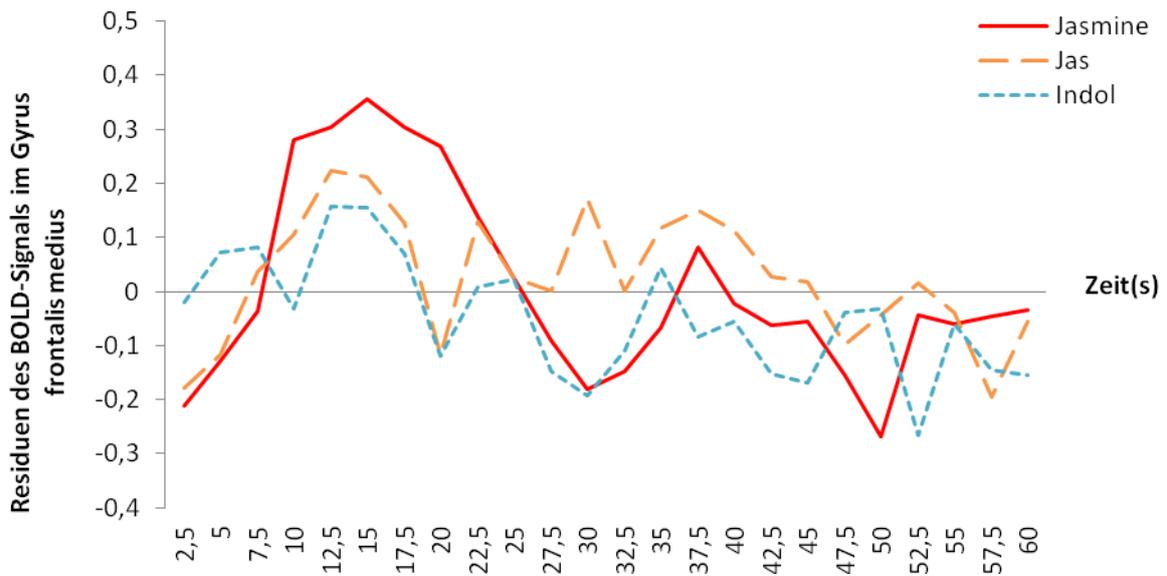


Abb. 25: BOLD-Signalverlauf im Gyrus frontalis medius

Jasmin zeigt eine aufrechterhaltende Aktivierung bis 20s, während für Jas zu diesem Zeitpunkt der Signalabfall beendet ist.

4 Diskussion

4.1 Psychophysiologische Testung

Die Geruchevaluationen der psychophysiologischen Vortestung stimmen mit denen von Grabenhorst et al. (2007, 2011) überein. Es konnte gezeigt werden, dass Indol als unangenehmer bewertet wurde, als Jas und Jasmin und dass es keinen Unterschied in der Hedonik-Bewertung von Jas und Jasmin gibt (vgl. Kapitel 3.1).

In der psychophysiologischen Testung während der fMRT-Sitzung wurde die Habituation mittels Intensitätsbewertung vor (I0) und während wiederholender Habituations-Sitzungen (I1-I5) gemessen (vgl. Kapitel 2.2.2). Wir beobachteten eine Potenzierung der Habituation, was bedeutet, dass, wenn wiederholende Serien von Habituationstraining und spontaner Erholung gegeben sind, die Habituation sukzessive schneller und ausgeprägter verläuft (Thompson und Spencer, 1966). Hierbei konnte für Jas und Jasmin ein signifikanter Intensitätsabfall ab I5 im Vergleich zu I0 beobachtet werden. Da Jas ab I3 und Jasmin erst ab I4 als weniger intensiv im Vergleich zu I0 wahrgenommen wurden, kann vermutet werden, dass sich an Jas etwas schneller habituiert wird als an Jasmin.

Für Indol wurde ein signifikanter Intensitätsabfall für I2, I3 und I4 in Vergleich zu I0 evaluiert. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der unangenehme und monomolekulare Geruch Indol schneller zur Habituation führt, als die komplexen und angenehmen Gerüche Jasmin und Jas. Bensafi et al. (2002b) zeigten, dass unangenehme Gerüche schneller gerochen werden als angenehme Gerüche. Allerdings sind die Gerüche Indol und Vanillin, die Bensafi et al. (2002b) in dieser Studie untersuchten monomolekular. Es kann daher vermutet werden, dass Indol aufgrund seiner Monomolekularität schneller zu einer Habituation führt, als die komplexen Gerüche Jasmin und Jas. Monomolekulare Duftstoffe aktivieren idealerweise nur einen ORN-Rezeptorproteintyp. Alle ORN mit diesem Rezeptorproteintyp projizieren wiederum auf ein Glomerulus im BO (vgl. Kapitel 1.2.1). Bei komplexen oder polymolekularen Gerüchen werden idealerweise mehrere ORN-Rezeptorproteintypen aktiviert, die ein bestimmtes Glomerulimuster aktivieren und so ein Erkennen eines komplexen Geruches ermöglichen. Es kann vermutet werden, dass komplexe Düfte mehr Informationen an das Gehirn übermitteln, als monomolekulare und dass sie deshalb eine umfassendere Bearbeitung durch neuronale Strukturen beanspruchen. Außerdem kann angenommen werden, dass die Habituation schneller an monomolekulare Gerüche, als an komplexe Gerüche erfolgt. Zusammenfassend ist festzustellen, dass mittels

psychophysiologischer Intensitätsmessung kein signifikanter Unterschied der Habituation der Gerüche Jas und Jasmin gezeigt werden konnte. Allerdings konnte beobachtet werden, dass Jas etwas früher als Jasmin auf Nulllinien-Niveau zurückkehrt. Obwohl dieses Ergebnis nicht signifikant ist, kann vermutet werden, dass es einen Unterschied im Habitationsverlauf der Gerüche Jas und Jasmin gibt, was mittels der Ergebnisse im fMRT bestätigt werden konnte.

4.2 fMRT

Die Untersuchungen mittels fMRT führten zu folgenden wesentlichen Ergebnissen:

1) Unsere Studie fand, dass sowohl Jasmin als auch Jas eine signifikante Aktivierung im GFS zeigen, während Indol keine signifikante Aktivierung aufwies (vgl. Kapitel 3.2). Auch die Kontraste Jasmin vs. Jas und Jas vs. Jasmin zeigten keine signifikant aktivierten Gehirnareale. Dies lässt vermuten, dass sich die Aktivierungen im GFS durch die beiden Gerüche Jas und Jasmin nicht unterscheiden. Wird der BOLD-Signalverlauf (Abb. 24) der Gerüche im GFS betrachtet, so ist zu erkennen, dass die komplexen und angenehmen Gerüche Jas und Jasmin zu einem signifikanten Anstieg und anschließenden Abfall der Kurve führen. Auch hierfür konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Gerüche gefunden werden.

Der Aktivitätsabfall des BOLD-Signals im GFS stimmt mit den Beobachtungen von Poellinger et al. (2001) überein, die eine Studie anhand des monomolekularen und angenehmen Geruches PEA durchführten. Allerdings unterstützen die Ergebnisse unserer Studie nicht die Resultate von Grabenhorst et al. (2011). Sie fanden keine Aktivierung des GFS für Jas ohne Aufmerksamkeitsbedingung, welche wir nachweisen konnten. Auch zeigte der von Grabenhorst et al. (2011) ausgeführte Kontrast Jasmin vs. Jas ohne Aufmerksamkeitsbedingung eine signifikante Aktivierung des GFS während bei uns keine Aktivierung nachgewiesen werden konnte. Allerdings fanden Grabenhorst et al. (2011) für die selektive Aufmerksamkeitsbedingung von Jas eine Aktivierung des GFS (vgl. Kapitel 1.5). Auch unsere Studie ließ die Probanden nach der jeweiligen ON-Phase die Geruchsintensität bewerten. Der GFS ist bei der Aufmerksamkeit auf sensorische Stimuli involviert (Grabenhorst et al., 2011), ist mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert und ist Bestandteil eines Aufmerksamkeits-Kontroll-Systems (Hopfinger et al., 2000). Deshalb kann vermutet werden, dass die Fragestellung nach Intensitätsevaluation unserer Studie, welche der Geruchspräsentation der ON-Phase folgte, der selektiven Aufmerksamkeitsbedingung bei Grabenhorst et al. (2011) entspricht und deshalb zu einer Aktivierung des GFS für den

Geruch Jas führte. Diese Annahme würde somit die Ergebnisse von Grabenhorst et al. (2011) bestätigen. Falls diese Annahme falsch ist, stellt sich die Frage, ob der GFS wirklich beim Aufmerksamkeitseinfangenden Effekt von Indol involviert ist. Bezüglich eines Habituationsunterschiedes von Jasmin und Jas im GFS kann keine Aussage getroffen werden, da es keine signifikanten Unterschiede im BOLD-Signalverlauf der Gerüche gibt.

2) Die Studie zeigt, dass der GFM nur von der Geruchsmischung Jasmin signifikant aktiviert wird, während Jas keine signifikante Aktivierung zeigt. Im BOLD-Signalverlauf weist Jas einen kleineren Peak auf als Jasmin und es wurde gefunden, dass Jasmin eine längere aufrechterhaltende Aktivierung zeigt, als Jas (Abb. 25). Dem GFM wurde von Grabenhorst et al. (2011) eine Bedeutung in der Verarbeitung von selektiver Aufmerksamkeit zugesprochen. Der GFM ist ein Gehirnareal, was bei höheren Exekutivfunktionen und Entscheidungsprozessen involviert ist (Talati und Hirsch, 2005) und für die Aufbewahrungs- und Verarbeitungskomponente des Arbeitsgedächtnisses (Leung et al. 2002) zuständig ist. Es kann vermutet werden, dass Jasmin aufgrund seiner hedonischen Komplexität das Arbeitsgedächtnis stärker und länger involviert als Jas und sich deshalb langsamer an Jasmin habituiert wird.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse unsere Hypothese bestätigen. Obwohl kein Unterschied im SFG für den Habitationsverlauf von Jas und Jasmin beobachtet wurde, zeigt sich im GFM eine langsamere Habituation für Jasmin als für Jas und eine signifikante Aktivierung nur für Jasmin. Es kann vermutet werden, dass die Besonderheit der komplexen Zusammensetzung des Geruches Jasmin aus angenehmen Komponenten und dem unangenehmen Indol ursächlich für diesen Habitationsverlauf ist.

5 Zusammenfassung/ Summary

Natürliche Gerüche enthalten manchmal unangenehme und beinahe nicht wahrnehmbare Komponenten (z. B. Moschus im Parfüm, Skatol in Kaffee, Indol in Jasmin). Kann es sein, dass es die Funktion dieser Komponente ist, die Aufmerksamkeit des Riechenden einzufangen? Grabenhorst et al. (2007, 2011) zeigten, dass es wahrscheinlich der Effekt der unangenehmen Komponente Indol in der Jasmin-Mischung war, der die Aufmerksamkeit des Riechenden einfängt. So wurde der Gyrus frontalis superior [-16 18 64] als Gehirnareal identifiziert, welches den aufmerksamkeitsfangenden Effekt unterstützt. Habituation ist ein Lernprozess, der sich bei wiederholter Stimuluspräsentation als Abfall der Verhaltensreaktion äußert. Da Habituation wahrscheinlich bei hervorspringenden Stimuli verlangsamt stattfindet, ist unsere Arbeitshypothese, dass diese Art von Komponente die Habituationszeit verlängert. Um diese Frage zu untersuchen, führten wir eine fMRT-Studie mit Hilfe von 18 gesunden Probanden durch. Diesen wurde die Jasmin-Mischung, die Jas-Mischung, in der kein Indol enthalten ist und die Indol-Komponente in ausgeglichener Reihenfolge über 60 Sekunden präsentiert (vgl. Poellinger et al, 2001 für das Paradigma). Der Scan wurde als 3-Block-Design mit fünf Wiederholungen jedes Geruches präsentiert. Jede der fünf Wiederholungen beinhaltete eine Geruchspräsentation von 60 Sekunden und wurde durch eine anschließende Pause von 90 Sekunden begleitet, in der kein Geruch präsentiert wurde und die Probanden Zeit zum Erholen hatten. Vor dem Scan und nach jeder Wiederholung wurden die Probanden gebeten die Geruchsintensität zu evaluieren (I0-I5). Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Intensitätsabfall für alle Gerüche zumindest in einigen Wiederholungen. Die fMRT-Messung ergab keinen signifikanten Unterschied des Aktivitätsverlaufes im Gyrus frontalis superior für Jasmin und Jas. Der Gyrus frontalis medialis, wies ein signifikant aktiviertes Cluster nur für Jasmin auf und zeigte im BOLD-Signalverlauf eine schnellere Rückkehr zur Nulllinie für Jas als für Jasmin, was eine schnellere Habituation an Jas im Vergleich zu Jasmin vermuten lässt. Der Gyrus frontalis medialis ist für Funktionen des Arbeitsgedächtnisses zuständig, welches sensorischen Stimuli Aufmerksamkeit zuweist. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die hedonische Komplexität der Jasmin-Mischung das Hervorspringen des Geruches gegen Hintergrundgerüche verbessert und den Habituationsprozess verlangsamt.

Natural odors sometimes contain an unpleasant and almost imperceptible component (musk in perfumes, skatol in coffee, indole in jasmine). Could it be that the “function” of this component is to capture the attention of the smeller? Grabenhorst et al (2007, 2011) showed that it was likely the “role” of indole component in the jasmine odor to capture the attention of smellers. The superior frontal gyrus [-16 18 64] was identified as the area supporting attentional-capture effect. Habituation is a reduction in responsiveness to repeated or prolonged stimulation. As habituation is likely slowed down by salient stimuli, the direct hypothesis is that this kind of component could delay the time to habituation. To investigate this question we used an fMRI approach. 18 healthy subjects were exposed during 60 seconds to jasmine mixture, the jas mixture which did not contain indole, and the indole component in a counterbalanced order (cf Poellinger et al. 2001 for the paradigm). The scanning was performed as a 3 block design with 5 repetitions of each odor delivered during 60 seconds. Each repetition was spaced by 90 seconds for the subject to recover. Before scanning and after each repetition subjects were asked to evaluate odor intensities (I0-I5). Results show a significant decrease in intensity for all odors at least in some repetitions. There was no significant difference in time course in superior frontal gyrus for jasmine and jas during fMRI-Session. The middle frontal gyrus showed a significant activated cluster only for jasmine and the BOLD-Signal showed a faster return to baseline for jas than for jasmine, likely suggesting a faster habituation for jas compared to jasmine. This brain area is important for working memory that allocates attention to sensory inputs. The results suggest that the hedonically complexity of jasmine mixture increased the salience of the odor against background and delaying habituation processes.

6 Literaturverzeichnis

- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., ... & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature neuroscience*, *6*(2), 196-202.
- Andersson, L., Lundberg, C., Åström, J., & Nordin, S. (2011). Chemosensory attention, habituation and detection in women and men. *International Journal of Psychophysiology*, *79*(2), 316-322.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2003). Spatial normalization using basis functions. *Human Brain Function*, , 655-672.
- Axel, R. (1995). The molecular logic of smell. *Scientific American*, *273*(4), 154-159.
- Bartoshuk, A. K. (1962). Response decrement with repeated elicitation of human neonatal cardiac acceleration to sound. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *55*(1), 9.
- Bensafi, M., Iannilli, E., Gerber, J., & Hummel, T. (2008). Neural coding of stimulus concentration in the human olfactory and intranasal trigeminal systems. *Neuroscience*, *154*(2), 832-838.
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Bertrand, B., Vigouroux, M., & Holley, A. (2002a). Autonomic nervous system responses to odours: The role of pleasantness and arousal. *Chemical Senses*, *27*(8), 703-709.
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Vigouroux, M., & Holley, A. (2002b). Asymmetry of pleasant vs. unpleasant odor processing during affective judgment in humans. *Neuroscience Letters*, *328*(3), 309-313.
- Best, A. R., Thompson, J. V., Fletcher, M. L., & Wilson, D. A. (2005). Cortical metabotropic glutamate receptors contribute to habituation of a simple odor-evoked behavior. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(10), 2513-2517.

- Bingel, U., Schoell, E., Herken, W., Büchel, C., & May, A. (2007). Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain*, 131(1), 21-30.
- Bornstein, M. H., Pêcheux, M. G., & Lécuyer, R. (1988). Visual habituation in human infants: Development and rearing circumstances. *Psychological Research*, 50(2), 130-133.
- Braff DL, Grillon C, Geyer MA. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49(3), 206-215.
- Brauchli, P., Rüegg, P. B., Etzweiler, F., & Zeier, H. (1995). Electrocortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and an unpleasant odor. *Chemical Senses*, 20(5), 505-515.
- Buck, L. B. (2005). Unraveling the sense of smell (nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 44(38), 6128-6140.
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1), 175-187.
- Chen, T. Y., & Yau, K. W. (1994). Direct modulation by Ca²⁺-calmodulin of cyclic nucleotide-activated channel of rat olfactory receptor neurons. *Nature*, 368(6471), 545-548.
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2009). Habituation and migraine. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 249-259.
- Croy, I., Maboshe, W., & Hummel, T. (2013). Habituation effects of pleasant and unpleasant odors. *International Journal of Psychophysiology*, 88(1), 104-108.
- Dalton, P. (2000). Psychophysical and behavioral characteristics of olfactory adaptation. *Chemical Senses*, 25(4), 487-492.
- Deisig, Nina, Giurfa, Martin, Lachnit, Harald, & Sandoz, Jean-Christophe. (2006). Neural representation of olfactory mixtures in the honeybee antennal lobe. *European Journal of Neuroscience*, 24(4), 1161-1174.
- Dielenberg, R. A., & McGregor, I. S. (1999). Habituation of the hiding response to cat odor in rats (*rattus norvegicus*). *Journal of Comparative Psychology*, 113(4), 376-387.

- Distel, H., Ayabe-Kanamura, S., Martínez-Gómez, M., Schicker, I., Kobayakawa, T., Saito, S., et al. (1999). Perception of everyday Odors—Correlation between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chemical Senses*, 24(2), 191-199.
- Dustman, R. E., & Callner, D. A. (1979). Cortical evoked responses and response decrement in nonretarded and down's syndrome individuals. *American Journal of Mental Deficiency*, 83(4), 391-397.
- Ehrlichman, H., Brown, S., Zhu, J., & Warrenburg, S. (1995). Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology*, 32(2), 150-154.
- Engen, T., & Lipsitt, L. P. (1965). Decrement and recovery of responses to olfactory stimuli in the human neonate. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 59(2), 312-316.
- Epstein, L. H., Robinson, J. L., Temple, J. L., Roemmich, J. N., Marusewski, A., & Nadbrzuch, R. (2008). Sensitization and habituation of motivated behavior in overweight and non-overweight children. *Learning and Motivation*, 39(3), 243-255.
- Epstein, L. H., Temple, J. L., Roemmich, J. N., & Bouton, M. E. (2009). Habituation as a determinant of human food intake. *Psychological Review*, 116(2), 384-407.
- Ferdenzi, C., Poncelet, J., Rouby, C., & Bensafi, M. (2014). Repeated exposure to odors induces affective habituation of perception and sniffing. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8.
- Friedman, S. (1972). Habituation and recovery of visual response in the alert human newborn. *Journal of Experimental Child Psychology*, 13(2), 339-349.
- Friedman, S., Nagy, A. N., & Carpenter, G. C. (1970). Newborn attention: Differential response decrement to visual stimuli. *Journal of Experimental Child Psychology*, 10(1), 44-51.
- Goubet, N., Rattaz, C., Pierrat, V., Allémann, E., Bullinger, A., & Lequien, P. (2002). Olfactory familiarization and discrimination in preterm and full-term newborns. *Infancy*, 3(1), 53-75.

- Grabenhorst, F., Rolls, E. T., Margot, C., da Silva, M. A., & Velazco, M. I. (2007). How pleasant and unpleasant stimuli combine in different brain regions: Odor mixtures. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(49), 13532-13540.
- Grabenhorst, F., Rolls, E. T., & Margot, C. (2011). A hedonically complex odor mixture produces an attentional capture effect in the brain. *Neuroimage*, *55*(2), 832-843.
- Groves, P. M., & Thompson, R. F. (1970). Habituation: A dual-process theory. *Psychological Review*, *77*(5), 419-450.
- Hallem, E. A., & Carlson, J. R. (2006). Coding of odors by a receptor repertoire. *Cell*, *125*(1), 143-160.
- Hernandez-Reif, M., Field, T., Diego, M., & Largie, S. (2002). Depressed mothers' newborns show longer habituation and fail to show face/voice preference. *Infant Mental Health Journal*, *23*(6), 643-653.
- Hollister J, Mednick SA, Brennan P, Cannon TD. (1994). Impaired autonomic nervous system habituation in those at genetic risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *51*(7), 552-558.
- Holloway, F. A., & Parsons, O. A. (1971). Habituation of the orienting reflex in brain damaged patients. *Psychophysiology*, *8*(5), 623-634.
- Hopfinger, J., Buonocore, M., & Mangun, G. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature Neuroscience*, *3*(3), 284-291.
- Hummel, T., Gruber, M., Pauli, E., & Kobal, G. (1994). Chemo-somatosensory event-related potentials in response to repetitive painful chemical stimulation of the nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *92*(5), 426-432.
- Hummel, T., Knecht, M., & Kobal, G. (1996). Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: Electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Research*, *717*(1-2), 160-164.

- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' sticks': Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52.
- Jacob, T. J. C., Fraser, C., Wang, L., Walker, V., & O'Connor, S. (2003). Psychophysical evaluation of responses to pleasant and mal-odour stimulation in human subjects; adaptation, dose response and gender differences. *International Journal of Psychophysiology*, 48(1), 67-80.
- Jacob, T. J. C., & Wang, L. (2006). A new method for measuring reaction times for odour detection at iso-intensity: Comparison between an unpleasant and pleasant odour. *Physiology & Behavior*, 87(3), 500-505.
- Kadohisa, M., & Wilson, D. A. (2006). Olfactory cortical adaptation facilitates detection of odors against background. *Journal of Neurophysiology*, 95(3), 1888-1896.
- Kavšek, M. (2004). Predicting later IQ from infant visual habituation and dishabituation: A meta-analysis. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 25(3), 369-393.
- Kobal, G., Hummel, T., & Van Toller, S. (1992). Differences in human chemosensory evoked potentials to olfactory and somatosensory chemical stimuli presented to left and right nostrils. *Chemical Senses*, 17(3), 233-244.
- Kobayashi, T., Sakai, N., Kobayakawa, T., Akiyama, S., Toda, H., & Saito, S. (2008). Effects of cognitive factors on perceived odor intensity in Adaptation/Habituation processes: From 2 different odor presentation methods. *Chemical Senses*, 33(2), 163-171.
- Kurahashi, T., & Menini, A. (1997). Mechanism of odorant adaptation in the olfactory receptor cell. *Nature*, 385(6618), 725-729.
- Laucht, M., Esser, G., & Schmidt, M. H. (1994). Contrasting infant predictors of later cognitive functioning. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(4), 649-662.
- Lei, H., & Vickers, N. (2008). Central processing of natural odor mixtures in insects. *Journal of Chemical Ecology*, 34(7), 915-927.

- Leithner C. 2003. Untersuchung der Sauerstoffkonzentrationsveränderungen in der Mikroirkulation des Hirnkortex von Ratten bei funktioneller Stimulation mittels Phosphorescence Quenching. Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät Charité, Dissertation. S. 78-81.
- Leung, H., Gore, J., & Goldman-Rakic, P. S. (2002). Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(4), 659-671.
- Ludewig, K., Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2003). Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54(2), 121-128. F
- Malnic, Bettina, Hirono, Junzo, Sato, Takaaki, & Buck, Linda B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell*, 96(5), 713-723.
- Mazur J.2006. Habituation. In: Mazur J (Hrsg) Lernen und Verhalten. Pearson Studium, München, S.84-99
- McNamara, A. M., Magidson, P. D., Linster, C., Wilson, D. A., & Cleland, T. A. (2008). Distinct neural mechanisms mediate olfactory memory formation at different timescales. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 15(3), 117-125.
- Pape H. 2010. Integrative Funktion des Gehirns. In: Klinke R, Pape H, Kurtz A, Silbernagel S (Hrsg) Physiologie. Thieme, Stuttgart, S.828
- Potter, H., & Chorover, S. L. (1976). Response plasticity in hamster olfactory bulb: Peripheral and central processes. *Brain Research*, 116(3), 417-429.
- Rankin, C. H. (2009). Introduction to special issue of neurobiology of learning and memory on habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 125-126.
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., et al. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 135-138.
- Savic, I. (2002). Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *The Neuroscientist*, 8(3), 204-211.

- Schandry, R. 1998. Habituation. In: Schandry, R (Hrsg) Lehrbuch Psychophysiologie. Psychologie Verlags Union, Weinheim, S.60-70
- Scheibe, M., Opatz, O., & Hummel, T. (2009). Are there sex-related differences in responses to repetitive olfactory/trigeminal stimuli? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 266(8), 1323-1326.
- Schiffman, S. S., Graham, B. G., Sattely-Miller, E. A., & Peterson-Dancy, M. (2000). Elevated and sustained desire for sweet taste in african-americans: A potential factor in the development of obesity. *Nutrition*, 16(10), 886-893.
- Schwartzbaum, J. S., Wilson Jr., W. A., & Morrissette, J. R. (1961). The effects of amygdectomy on locomotor activity in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54(3), 334-336.
- Siddle, D. A., & Glenn, S. M. (1974). Habituation of the orienting response to simple and complex stimuli. *American Journal of Mental Deficiency*, 78(6), 688-693.
- Slater, A., Morison, V., & Rose, D. (1983). Locus of habituation in the human newborn. *Perception*, 12(5), 593-598.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J., Glover, G., Goode, R., Sullivan, E., et al. (1998). Sniffing and smelling: Separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*, 392(6673), 282-286.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., Sullivan, E. V., et al. (2000). Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 83(1), 537-551.
- Sokolov, E. N. (1963). Higher nervous functions: The orienting reflex. *Annual Review of Physiology*, 25(1), 545-580.
- Sommer, J. U., Maboche, W., Griebe, M., Heiser, C., Hörmann, K., Stuck, B. A., et al. (2012). A mobile olfactometer for fMRI-studies. *Journal of Neuroscience Methods*, 209(1), 189-194.

- Stankewitz, A., Schulz, E., & May, A. (2013). Neuronal correlates of impaired habituation in response to repeated trigemino-nociceptive but not to olfactory input in migraineurs: An fMRI study. *Cephalalgia*, 33(4), 256-265.
- Stevenson, R. J. (2010). An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical Senses*, 35(1), 3-20.
- Squire L. 1999. Modulierbare Synapsen für das nicht-deklarative Gedächtnis. In: Squire L, Kandel E (Hrsg) Gedächtnis die Natur des Erinnerns. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S. 28-30
- Talati, A., & Hirsch, J. (2005). Functional specialization within the medial frontal gyrus for perceptual go/no-go decisions based on “what,” “when,” and “where” related information: An fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(7), 981-993.
- Tateyama, T., Hummel, T., Roscher, S., Post, H., & Kobal, G. (1998). Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(5), 449-455.
- Thompson, R. F. (2009). Habituation: A history. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 127-134.
- Thompson, R. F., & Spencer, W. A. (1966). Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*, 73(1), 16-43.
- Van Heteren, C. F., Boekkooi, P. F., Jongasma, H. W., & Nijhuis, J. G. (2001). Fetal habituation to vibroacoustic stimulation in relation to fetal states and fetal heart rate parameters. *Early Human Development*, 61(2), 135-145.
- Vassar, R., Chao, S. K., Sitcheran, R., Nunñez, J. M., Vosshall, L. B., & Axel, R. (1994). Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, 79(6), 981-991.
- Walpurger, V., Hebing-Lennartz, G., Denecke, H., & Pietrowsky, R. (2003). Habituation deficit in auditory event-related potentials in tinnitus complainers. *Hearing Research*, 181(1–2), 57-64.

- Willander, J., & Larsson, M. (2006). Smell your way back to childhood: Autobiographical odor memory. *Psychonomic bulletin & review*, 13(2), 240-244.
- Wilson, D. A. (1998). Habituation of odor responses in the rat anterior piriform cortex. *Journal of Neurophysiology*, 79(3), 1425-1440.
- Wilson, D. A. (2009). Olfaction as a model system for the neurobiology of mammalian short-term habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 199-205.
- Wilson, D. A., & Linster, C. (2008). Neurobiology of a simple memory. *Journal of Neurophysiology*, 100(1), 2-7. doi:10.1152/jn.90479.2008
- Winston, J. S., Gottfried, J. A., Kilner, J. M., & Dolan, R. J. (2005). Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 25(39), 8903-8907.
- Witt, M und Hansen, A. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel, T und Welge-Lüssen, A (Hrsg) Riech- und Schmeckstörungen. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S.11-24

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aufbau des nicht-deklarativen Gedächtnisses im Überblick.....	2
Abb. 2: Zwei-Prozess-Theorie (nach Groves und Thompson, 1970).....	5
Abb. 3: Interaktion von Geruchsmolekül und Rezeptorprotein der ORN	7
Abb. 4: Neuronale Vermittlung olfaktorischer Informationen	8
Abb. 5: Projektionen des POC.....	9
Abb. 6: Mechanismen der Kurzzeit- und Langzeithabituation	12
Abb. 7: Aktivierungen während 60 Sekunden Stimulation.....	14
Abb. 8: BOLD-Effekt.....	15
Abb. 9: Verlauf der Intensitätsschätzung vier verschiedener Vanillin-Konzentrationen. Nach Tateyama et al. (1998)	17
Abb. 10: Korrelation von Hautleitfähigkeits-Variation und Erregung.....	17
Abb. 11: Herzfrequenz-Variation als Funktion der Hedonik	18
Abb. 12: CSSEP-Amplituden und Intensitätsschätzungen bei variierenden ISI (nach Hummel et al., 1994)	19
Abb. 13: Aktivierung des Gyrus frontalis superior; Koordinaten [-16 18 64](Grabenhorst et al., 2011)	21
Abb. 14: BOLD-Signalverlauf im Gyrus frontalis superior	22
Abb. 15: Zusammensetzung der Gerüche	24
Abb. 16: Das Olfaktometer	25
Abb. 17: Proband vor der fMRT-Sitzung.....	27
Abb. 18: Aufbau eines Geruchsblockes.....	28
Abb. 19: Funktionsweise eines Kontrastes	31
Abb. 20: Dreidimensionale Aufteilung der Gehirnebenen	32
Abb. 21: Box-Plot-Diagramm zur Evaluation der Gerüche	34
Abb. 22: Mediane der Intensitätsbewertung während fMRT.....	35
Abb. 23: Cluster der ROI	36
Abb. 24: BOLD-Signal-Verlauf im Gyrus frontalis superior.....	38
Abb. 25: BOLD-Signalverlauf im Gyrus frontalis medius.....	39

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie.....	23
Tab. 2: Geruchskonzentrationen während der Testungen	24
Tab. 3: Mediane der Gerüche Jasmin, Jas und Indol in Bezug zu ihren im Test von den Probanden evaluierten Geruchseigenschaften (Vertrautheit, Hedonik, Intensität, Trigeminalität)	33
Tab. 4: Mediane der Intensitätsbewertung während der fMRT für Indol, Jasmin und Jas. I0 entspricht der evaluierten Intensität nach den ersten 10 Sekunden Geruchsstimulation. I1 bezeichnet die evaluierte Intensität nach dem ersten 60-Sekunden-Block der Stimulation, welche wahrscheinlich Habituation induziert und so weiter für I2 bis I5.	36
Tab. 5: Überblick der berechneten Kontraste	37
