



Trigeminale Aktivierung bei gesunden jungen Probanden: Messung mit bildgebenden Verfahren (PET,FMRI)

Dissertationsschrift

zur Erlangung eines doctor medicinae (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von

Michael Heinke

aus Altenburg

Dresden 2008

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Hummel

2. Gutachter:

Verteidigungstermin:

gez: -----
Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

Die Eintragung des zweiten Gutachters und Tag der mündlichen Prüfung erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden. Sie wird durch die Promovenden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin vorgenommen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	8
1.1 Allgemeine Einleitung	8
1.2 Der Geruchssinn	9
1.2.1 Anatomie des olfaktorischen Systems.....	9
1.2.2 Histologie der Nasenschleimhaut	10
1.2.3 Die Anatomie des Trigeminussystems	11
1.3 Physiologie des olfaktorischen und trigeminalen System.....	12
1.3.1 Erweiterte Bedeutung des Nasen-Rachenraumes	12
1.3.4 Olfaktorisches versus trigeminales System	12
1.3.5 Physiologie des trigeminalen Systemes	14
1.3.6 Weitere trigeminal bedeutsame Rezeptoren	19
1.4 Die Bedeutung des Trigeminussystems	17
1.4.1 Funktionelle Bedeutung des Trigeminussystems	17
1.4.2 Trigeminal-olfaktorische Interaktion.....	17
1.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie	20
1.5.1 Die technischen Grundlagen der funktionelle Magnetresonanztomographie	20
1.5.3 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen der funktionellen MRT	22
1.5.4 Die wissenschaftliche Bedeutung der funktionellen MRT	28
1.6 Positronenemissionstomographie (PET)	24
1.6.1 Physikalische Grundlagen	24

1.6.2 Die H ₂ - ¹⁵ O Produktion.....	25
1.6.3 Strahlenbelastung.....	27
1.6.4 Modelle zur Quantifizierung von PET Messungen	29
1.6.5 Messung der Durchblutung	31
2 Material und Methoden	33
2.1 Probanden.....	33
2.1.1 Probandenvorbereitung.....	34
2.2 Geräte zur Stimulierung und Messung	35
2.2.1 Olfaktometer	35
2.2.2 ANAMON-Reizgerät	42
2.2.3 Magnetresonanz-Tomograph	42
2.2.4 PET-Kamera.....	43
2.3. FMRI Untersuchung	44
2.3.1 FMRI-Studiendesign.....	44
2.3.2 FMRI-Untersuchung	45
2.4 PET Untersuchung	46
2.4.1 PET - Studiendesign.....	46
2.4.2 PET – Messung.....	48
3 Ergebnisse	50
3.1 Datenauswertung	50
3.1.1 Datenauswertung FMRI.....	50
3.1.1 Datenauswertung PET	59
3.2 Ergebnisse FMRI.....	53

3.2.1 Neuroimaging Daten.....	54
3.2.2 Vergleich CO _{2R} zu Luft _R (geruchlose Luft)	55
3.2.3 Vergleich CO _{2L} zu Baseline	65
3.2.4 Vergleich PEA _R zu Baseline	58
3.2.5 Vergleich CO _{2R} zu CO _{2L}	59
3.2.6 Vergleich [CO ₂ /PEA – Baseline].....	69
3.2.7 Vergleich [CO ₂ /PEA – (CO ₂ +PEA)]	69
3.2.8 Auswertung der Volumes of Interest	70
3.2.9 Zusammenfassung der Ergebnisse der fMRI-Untersuchung	59
3.3 Ergebnisse PET	61
3.3.1 CO ₂ sensitive Probanden versus nicht CO ₂ sensitive Probanden.....	75
3.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der PET Untersuchung	65
4 Diskussion	67
4.1 Das Ziel der Studie	67
4.2 Aussagekraft der Studie	67
4.2 Literatursynopsis im Vergleich	79
4.4 Warum FMRI und PET als Untersuchungsmethode?	70
4.5 Diskussion FMRI	73
4.6 Diskussion PET	89
4.7 Schlussfolgerungen.....	81
6 Zusammenfassung.....	94
7 Literaturverzeichnis	98
8 Abbildungsverzeichnis.....	111

9 Tabellenverzeichnis	114
10 Abkürzungsverzeichnis	115

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Wer kennt es nicht, das Stechen in der Nase, sei es beim Öffnen einer kohlenstoffhaltigen Wasserflasche oder beim Umgang mit Chlor im Chemieunterricht. Trigeminale Reize, welche wir deutlich wahrnehmen, begleiten uns das ganze Leben hinweg. Doch sind diese Stimuli auch an vielen anderen Empfindungen beteiligt, bei deren Wahrnehmung wir nicht offensichtlich an eine solche Komponente denken würden. Schon eine zu hohe Intensität eines Duftstoffes kann ein Beißen und Brennen und der Nase auslösen. Nach neuem Kenntnisstand besitzen sogar fast alle Duftstoffe eine trigeminale Komponente (Doty, Brugger et al. 1978; Fulbright, Skudlarski et al. 1998).

Im Gegensatz zu der Verarbeitung von Duftreizen mit Stationen wie der Amygdala, Insula sowie dem orbitofrontalen Cortex, ist die Verarbeitung in Folge intranasaler trigeminaler Reizung weniger intensiv erforscht (Fulbright, Skudlarski et al. 1998; Bengtsson, Berglund et al. 2001; Savic 2002).

Die vorliegende Arbeit soll dazu dienen, hier ein wenig mehr Einblick zu erlangen.

zusammengeschaltet (Buck and Axel 1991). Die Glomeruli beinhalten die Synapsen zwischen ORN und Mitralzellen. Die Axone der Mitralzellen folgen dem Tractus olfactorius. Im Folgenden projiziert die Mehrzahl der Fasern direkt auf piriforme und entorhinale Rindenareale sowie zur Amygdala, während nur ein geringer Anteil via Thalamus zum orbitofrontalen Cortex geleitet wird.

1.2.2 Histologie der Nasenschleimhaut.

Entsprechend dem Bau der Nasenschleimhaut wird die Nasenhöhle makroskopisch in 3 Regionen gegliedert.

I. Regio cutanea

Hier befinden sich besonders dicke Haare, Vibrissen, sowie zahlreiche, z.T. freie Talgdrüsen und apokrine Knäueldrüsen. Im hinteren Teil des Vestibulums nasi verliert das Epithel der äußeren Haut seine Hornschicht und geht in das respiratorische Epithel über.

II. Regio respiratoria

Sie nimmt den größten Teil der Nasenhöhle ein und bedeckt vor allem die mittlere und untere Nasenmuschel und entsprechende Abschnitte der Nasenscheidewand.

Das typische respiratorische Epithel (mehrröhiges Flimmerepithel mit Becherzellen) liegt einer breiten Basalmembran auf. Diese grenzt an eine Lamina propria, welche vorwiegend aus lockerem Bindegewebe besteht. In die Lamina propria sind mukoseröse Gll. Nasaes eingelagert. In der Lamina propria breitet sich ein weitlumiger Venenplexus (Plexus cavernosus concharum) aus.

III. Regio olfactoria

Die Regio olfactoria besteht aus 4 je pfenniggroßen Feldern, die im oberen Teil der mittleren Nasenmuschel und den gegenüberliegenden Abschnitten des Septum nasi liegen. Sie nimmt eine Fläche von 2-5 cm² ein und enthält das Organum olfactum.

Mikroskopisch lassen sich primäre Sinneszellen, Stützzellen und undifferenzierte Basal- oder Ersatzzellen unterscheiden (vgl. Abb 3). Die Sinneszellen haben einen gedrungenen Zelleib, der einen langen, kolbenartig aufgetriebenen Fortsatz zur Oberfläche entsendet und in einem Kölbchen endet, von dem einige Sinneshaare /Zilien mit typischer Binnenstruktur ihren Ursprung nehmen. Diese liegen in einer Schleimschicht, dem Produkt alveolärer Drüsen in der Lamina propria der Regio olfactoria (Gll. Olfactoriae, Bowman-Drüsen). Jede Sinneszelle hat ein zentripetales Axon, das durch die Lamina cribrosa des Siebbeins hindurch den Bulbus olfactorius, das primäre Riechzentrum erreicht.

1.2.3 Die Anatomie des Trigeminiussystems

Grundlegend wird der Nervus trigeminus den Branchialnerven (wie auch: N. terminalis, N. facialis, N. glossopharyngeus und N. vagus) zugeordnet. Er beinhaltet sowohl sensible als auch motorische Fasern und ähnelt in seiner Zusammensetzung so den dorsalen Wurzeln der Spinalnerven. Der N. trigeminus spaltet sich in drei Hauptäste auf (synonym „der Dreifache“) (s. Abb. 4).

Der Nervus ophthalmicus führt hierbei ausschließlich sensorische Fasern und versorgt den oberen Gesichtsbereich. Die beiden anderen Äste sind der N. maxillaris (Oberkieferast) und der N. mandibularis (Unterkieferast). Beide Äste waren ursprünglich der zweiten Kiemenspalte zugeordnet, die ebenso wie die erste bei der Kieferbildung verloren ging. Der N. maxillaris enthält ebenso wie der N. ophthalmicus ausschließlich sensorische Fasern, der N. mandibularis hingegen führt sensorische und motorische Fasern.

Die Zielgebiete trigeminaler Innervation entsprechen den Strukturen, welche sich aus den ersten Kiemenbögen entwickelt haben. So liefern afferente trigeminale Fasern sensorische Informationen von der Gesichtshaut inklusive Lippen und Zahnfleisch, der vorderen Gesichtshaarung, Teilen der Hirnhaut, den Zähnen, dem Kiefergelenk sowie den Schleimhäuten von Augen, Mund und Nase. Motorisch innerviert der Trigeminus Teile der Gaumen-, Kiefer- und Kaumusculatur sowie Bereiche des Innenohrs. Nach weiterer peripherer Aufzweigung enden die trigeminalen Fasern als freie Nervenendigungen (s. Abb. 4).

Die pseudounipolaren Somata der meisten sensorischen Fasern sind im bilateralen Ganglion gasserii (trigeminales Ganglion) lokalisiert (Spehr 2004). Diese Ganglien finden sich in den Cava Meckeli ventral der Pons am Boden des Schädels gelegen. Die Kerne der propriozeptiven trigeminalen Neurone, befinden sich im Nucleus trigeminalis mesencephalicus und liefern Informationen über die Kaumuskulatur. Diese sind als ausgewanderte Neurone des trigeminalen Ganglions anzusehen. Die Weiterleitung der propriozeptiven Neurone und deren trigeminalen Motoneurone erfolgt über den Nucleus trigeminalis motorius. Hierdurch entsteht ein monosynaptischer Reflexbogen zur Kontrolle der Kieferbewegung.

Im Folgenden findet die erste synaptische Verschaltung der sensorischen Neurone im Nucleus spinalis nervi trigemini sowie im Nucleus sensoricus principalis statt. Die topographische Ordnung der Peripherie bleibt in diesen trigeminalen Kerngebieten des Stammhirns erhalten. Im weiteren Verlauf ziehen die Neurone zweiter Ordnung zum thalamischen Kerngebiet des Nucleus ventralis posteromedialis (VPM), wo die meisten Fasern zur kontralateralen Seite kreuzen. Zudem gibt es jedoch Fasern, welche äquivalent zum olfaktorischen System (Doty et al., 1997) ipsilateral weiterziehen (Barnett et al., 1995) (s. Abb 5.).

Vom Thalamus ausgehend erfolgt die Weiterleitung der Informationen zum primären somatosensorischen Cortex.

1.3 Physiologie des olfaktorischen und trigeminalen Systems

1.3.1 Erweiterte Bedeutung des Nasen-Rachen-Raumes

Neben der Rezeption der Gerüche in der Luft kommen der Nase noch weitere Aufgaben zu. Hierzu gehören vor allem die Erwärmung der Atemluft auf eine physiologische Temperatur (etwa 34°C) sowie deren Anfeuchtung. Des Weiteren stellt der in der Nase produzierte Schleim eine erste Barriere gegen eindringende Schmutzpartikel und Keime dar. Ferner fungiert die gesamte intranasale Anatomie als ein wichtiger Resonanzraum für die Sprachbildung.

1.3.4 Olfaktorisches versus trigeminales System

Olfaktorisches System

In einer Ausdehnung von 200-500 mm² überzieht die Riechschleimhaut die Kuppel jeder Nasenhöhle. Sie enthält etwa 10⁷ Sinneszellen. Der schlanke apikale Zellfortsatz endet in der Schleimhaut und trägt dort 5 bis 20 Zilien, welche die absolute chemozeptive Oberfläche um ein Vielfaches vergrößern. Basal entspringt aus dem Zellpol ein Axon (Cometto-Muniz, Cain et al. 1997), welches sich mit den zahlreichen Axonen der benachbarten Sinneszellen zu einem Bündel zusammenlagert. Diese Axone bilden in ihrer Gesamtheit den N. olfactorius.

Während des normalen ruhigen Atemvorganges liegt das Riechepithel außerhalb des durch die Nase fließenden Luftstroms und wird von nur ca. zwei Prozent des in der Luft enthaltenen Riechstoffs erreicht. Erst durch bewusstes Schnüffeln werden größere Mengen Riechstoffe in die oberen Nasenabschnitte verwirbelt (Sobel, Prabhakaran et al. 1998).

Nun kommt es zur Bindung der in die Schleimhaut absorbierten Geruchsmoleküle an entsprechende Rezeptorproteine. Es erfolgt die Aktivierung der Adenylatzyklase durch das G-Protein, wodurch eine cAMP-Synthese aus ATP erfolgt. Dieses öffnet Kationenkanäle und führt zur Depolarisation der Zelle und zur Ausbildung eines Rezeptorpotentials. Nach heutigem Wissenstand gibt es etwa 400 verschiedene Rezeptorproteine, von denen eine Sinneszelle wahrscheinlich jeweils nur eines exprimiert.

Trigeminussystem

Ein trigeminal stimulierender Geruch aktiviert die freien Nervenendigungen in der respiratorischen Mucosa des nasalen Vestibulums (s. Abb 6). Diese Erregungen werden von den nichtmyelinisierten C-Fasern und den myelinisierten A_{delta} Fasern fortgeleitet (Anton and Peppel 1991). Die Informationen werden zum rostralen Teil des Nucleus spinalis nervi trigemini gesendet und von dort, über den Nucleus posterior-medialis des Thalamus, zum cerebralen Cortex weitergeleitet (Barnett, Evans et al. 1995).

Im Fokus der vorliegenden Arbeit steht die trigeminale Innervation der Nasenschleimhaut und deren fortgeleitete zentrale Aktivierung. Sowohl das respiratorische als auch das olfaktorische Epithel werden von zwei Ästen des *N. trigeminus* innerviert: *N. ethmoidalis* (von *N. ophthalmicus*) und *N. nasopalatinus* (von *N. maxillaris*). Neben frühen psychophysischen Studien (Skramlik, 1926), weisen auch aktuellere elektrophysiologische Daten (Hummel, Roscher et al. 1996) darauf hin, dass eine erhöhte trigeminale Chemosensitivität im anterioren Drittel der Nasenhöhle zu finden ist.

Die intraepithelialen gelegenen trigeminalen Fasern verlaufen parallel entlang der Basalmembran. Hiervon ausgehend verzweigen sie sich wiederholt zu Fortsätzen in

Richtung der Epitheloberfläche. Diese erreichen als freie Nervenendigungen einige Mikrometer unterhalb der Oberfläche den Bereich der tight-junction Barriere. Im Gegensatz zu den olfaktorischen Rezeptorneuronen reichen sie somit nicht in den Mucus hinein und erhalten entsprechend keinen direkten Kontakt zur Außenwelt. Innerhalb des Epithels besteht eine direkte Nachbarschaft der trigeminalen Fasern zu olfaktorischen Rezeptorneuronen, Stütz- und Basalzellen, aber auch zu nasalen Drüsen und Blutgefäßen (Finger and Bottger 1993).

In weiteren Studien fanden sich trigeminale Kollateralen im olfaktorischen Nerv sowie im Bulbus olfactorius, der ersten synaptischen Verschaltungsstelle des olfaktorischen Systems (Finger and Bottger 1993; Schaefer, Bottger et al. 2002). Auch von diesen Nervenfasern entspringen Kollateralen sowohl in die Nasenschleimhaut (s. Abbildung 4) als auch in den Bulbus olfactorius. Dieses Innervationsmuster stellt die anatomische Grundlage für eine enge physiologische Interaktion zwischen dem trigeminalen und dem olfaktorischen System dar (Spehr 2004).

1.3.5 Physiologie des trigeminalen Systems

Die meisten Duftstoffe aktivieren neben dem olfaktorischen auch das trigeminale System (Silver and Moulton 1982). Als rein olfaktorische Düfte ohne trigeminale Komponente werden z.B. Vanillin und H₂S beschrieben. Zahlreiche Versuche an Tieren mit geschädigtem olfaktorischem System oder mit anosmischen Menschen, welche erworben oder congenital kein funktionsfähiges olfaktorisches System besitzen, belegen die trigeminale Fähigkeit zur Duftdetektion und -diskrimination (Doty, Brugger et al. 1978; Silver and Moulton 1982; Cometto-Muniz, Cain et al. 1997; Laska, Distel et al. 1997; Kendal-Reed, Walker et al. 1998). Mitunter war hierbei eine sehr starke Intensität des Duftstoffes nötig um eine trigeminale Reaktion hervorzurufen. Jedoch war diese Eigenschaft bei fast allen Düften festzustellen. Auch elektrophysiologisch ist dies nachweisbar indem von einem respiratorischen Epithel, welches nur eine trigeminale Innervation besitzt, Reizantworten auf Duftstoffe abgeleitet werden konnten. Des Weiteren waren die Probanden auf diesem Wege sogar in der Lage, aufgrund unterschiedlicher trigeminaler Empfindungen grob zwischen verschiedenen Duftstoffklassen zu unterscheiden (Laska, Distel et al. 1997). Dies ist ein Hinweis darauf, dass auch das trigeminale System über Unterscheidungsmechanismen für bestimmte Düfte verfügt. Empfindungen die hiermit in Zusammenhang stehen sind z.B. kühl, frisch, stechend, schmerzhaft, warm, brennend und prickelnd. Allerdings zeigte sich auch, dass das

trigeminale System eine wesentlich niedrigere Diskriminationsfähigkeit als das olfaktorischen Systems aufweist.

Große Bedeutung hinsichtlich der Intensivität trigeminaler Stimuli hat deren Lipidlöslichkeit. Diese ist grundlegend für das Erreichen der Nervenendigungen durch die Duftstoffe im Epithel. Mit sinkender Lipidlöslichkeit nimmt die trigeminale Aktivierung durch die chemischen Stimuli ab (Cometto-Muniz, Garcia-Medina et al. 1987).

Außerdem sind weitere Strukturmerkmale bekannt, welche einen Einfluss auf das Ausmaß des trigeminalen Stimulus haben. So erhöhen zyklische Strukturen oder lange Kohlenstoffketten im Molekülmuster beispielsweise die trigeminale Wirksamkeit. Auffallend ist jedoch, dass es zu einem abrupten Verlust („cut-off“) der Wirksamkeit kommt, sobald die Kohlenstoffketten eine gewisse Länge überschreiten (Silver, Mason et al. 1986; Cometto-Muniz, Cain et al. 1997).

Des Weiteren unterscheidet sich die Sensitivität der trigeminalen Duftdetektion deutlich von der olfaktorischen Duftwahrnehmung. So haben trigeminale Antworten eine signifikant längere Latenz als die olfaktorischen (Cain 1976; Geisler and Murphy 2000). Auch die trigeminale Wahrnehmungsschwelle liegt mit der 5 bis 45-fachen Reizkonzentration deutlich über der olfaktorischen (Silver, Arzt et al. 1988). Anzumerken ist jedoch, dass die durch den Probanden empfundene Intensität bei steigender Reizkonzentration überproportional stärker zunimmt als bei vergleichbaren olfaktorischen Stimuli (Cain 1976; Cometto-Muniz and Cain 1990). Ferner kommt es zu einer zeitlichen Summation der trigeminalen Reizintensität während des Einatmens, ein Phänomen, das bei primär olfaktorischen Stimuli nicht beobachtet werden kann. Für viele Studien vorteilhaft ist die nur sehr langsame Adaptation bei wiederholter Darbietung trigeminaler Stimuli (Cain 1974). Ein deutlicher Unterschied zum olfaktorischen System besteht auch in der Perzeption komplexer Stimuli. So ist die Intensität der olfaktorischen Komponente eines binären Duftmixes hypoadditiv (die empfundene Intensität durch den Probanden ist geringer als die Summe der Einzelkomponenten). Beinhaltet der Reiz jedoch eine trigeminale Komponente ist das Ergebnis eine additive oder sogar hyperadditive Empfindung (Cometto-Muniz and Cain 1990).

Studien ergaben eine inhomogene Verteilung trigeminaler Rezeptoren in der nasalen Mucosa. So wurde gezeigt, dass im vorderen Nasenbereich die höchste Sensitivität für chemosensorische Stimuli liegt (Hummel, Schiessl et al. 1996; Frasnelli, Heilmann et al. 2004). Hierfür mit verantwortlich könnte die höhere Dichte an CGRP-Nervenfasern sein, welche diesen anterioren Bereich versorgt (Lee, Iwanaga et al. 1995). In einer anderen Studie wurden 3 verschiedene Bereiche der nasalen Mukosa mit Ethylacetat, Acetessigsäure

und CO₂ gereizt. Auch hier zeigten sich die maximalen Reizantworten im Bereich des vorderen Nasenseptums (Scheibe, van Thriel et al. 2007).

1.3.6 Weitere trigeminal bedeutsame Rezeptoren

Auf der Grundlage einer Vielzahl von Studien sind verschiedenste trigeminale Rezeptortypen bekannt. Hierzu zählen GABA- (Durkin, Gunwaldsen et al. 1999), Acetylchlin- (Liu, Pugh et al. 1993), Glutamat- (Gu and Huang 1994), Interleukin- (Jelaso, Acevedo et al. 1998) sowie Prolactinrezeptoren (Royster, Driscoll et al. 1995).

Zudem zeigen aktuelle Studien des olfaktorischen und trigeminalen Systems von Säugetieren eine weitere interessante Rezeptorgruppe, die Purinrezeptoren (Spehr 2004). Im Rahmen ihrer ATP-abhängigen Aktivierung in olfaktorischen Rezeptorneuronen kommt es zu einer Modulation der Duft-Sensitivität dieser Neurone (Hegg, Greenwood et al. 2003). Auch in anderen trigeminalen Neuronen wurden zwei Typen ATP-induzierter Ströme nachgewiesen (Cook et al., 1997). Die Vermutung eines etwaigen physiologischen Zusammenhanges zwischen der Expression von bestimmten P2X-Rezeptor Subtypen und deren nozizeptiven Eigenschaften wird dadurch gestärkt, dass andere sensorische trigeminale Neurone, die als nicht-nozizeptiv beschrieben werden, wiederum andere P2X-Rezeptor Subtypen exprimieren (z.B. propriozeptive Neurone der Kaumuskulatur) (Hegg, Greenwood et al. 2003). Hierdurch lässt sich vermuten, dass die Expression von P2X-Rezeptoren in einem direktem Zusammenhang mit den Detektionseigenschaften von trigeminalen Neuronen steht. Erst kürzlich wurde den trigeminalen Purinrezeptoren eine weitere Rolle für die Signalübermittlung im Zusammenhang mit „einzelnen chemosensitiven Zellen“ (engl. solitary chemosensory cells) im respiratorischen Epithel der Nase zugeschrieben. Hierbei handelt es sich um sekundäre Sinneszellen, welche von trigeminalen Fasern innerviert werden. Die Aktivierung dieser Sinneszellen durch Bittersubstanzen wie Quinine oder Cycloheximid wird von trigeminalen Fasern weitergeleitet (Finger, Bottger et al. 2003).

Neueste Studien zeigen noch weitere Typen von Rezeptoren für chemosensorisch trigeminal vermittelte Reize. Hierzu zählen z.B. säuresensible Ionenkanäle (ASIC) (Ichikawa and Sugimoto 2002) und der Nicotin-Acetylcholine-Rezeptor (Alimohammadi and Silver 2000).

1.4 Die Bedeutung des Trigeminalsystems

1.4.1 Funktionelle Bedeutung des Trigeminalsystems

Der Nervus trigeminus ist für die gesamte Innervation des Gesichtsbereiches verantwortlich und vermittelt neben chemischen auch mechanische, thermische und propriozeptive Stimuli. Primär dient er der Abwehr potentiell schädlicher Umwelteinflüsse. Trigeminal induzierte Schutzreflexe sind z.B. die Steigerung der Tränen-, Speichel- und/oder Nasenschleimsekretion, die Abnahme der Atemfrequenz bis zum Atemstillstand und der Lidschlussreflex. Des Weiteren rufen trigeminale Reize kühle, brennende oder stechende Empfindungen hervor, welche zur erhöhten Aufmerksamkeit eines Lebewesens führen können. Für viele Säugetiere hat dieses System überlebenswichtige Funktionen, da es auch für die taktile Umwelterkennung (z.B. Innervation der Schnurrhaare der Katze) sowie für die Nahrungsaufnahme und die Lauterzeugung (motorische und propriozeptive Innervation der Kaumuskulatur) verantwortlich ist (Spehr 2004). Schlussendlich trägt das trigeminale System aufgrund seiner Chemosensitivität ebenso zur Geschmacks- und Geruchsempfindung bei.

1.4.2 Trigeminal-olfaktorische Interaktion

Trigeminal Neurone besitzen neben ihren afferenten sensorischen Aufgaben auch eine Funktion als Effektoren. So enthalten Capsaicin-sensitive trigeminale Fasern Neuropeptide wie Substanz P, Tachikinin oder CGRP (calcitonin-gene-related peptide), welche bei Stimulation an wenigstens vier verschiedenen Orten freigesetzt werden können: direkt am

Stimulationsort, an peripheren, kollateralen oder zentralen Terminalien (Maggi and Meli 1988). Diese Freisetzung der genannten Neuropeptide an peripheren und kollateralen Terminalien nach retrograder Aktivierung bezeichnet man als Axonreflex. Die auf diesem Weg freigesetzten Neuropeptide zeigen unterschiedlichste Wirkungen. So kommt es bei der Stimulation trigeminaler peptiderger Fasern im Auge durch Freisetzung von Substanz P zu einer Kontraktion der Pupille (Soloway, Stjernerantz et al. 1981). Eine entsprechende CGRP-Freisetzung jedoch steigert den Augendruck und führt in diesem Zusammenhang zum Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke (Wahlestedt, Beding et al. 1986). In Folge dessen könnte sich z.B. ein Makulaödem entwickeln. Auch den peptidergen, Capsaicin-sensitiven Fasern der Nasenschleimhaut wird eine efferente Rolle zugeschrieben (Kruger, Mantyh et al. 1988). Die enge geografische Nähe der trigeminalen Nervenendigungen und der olfaktorischen Sinneszellen, lässt natürlich Spekulationen über die Beeinflussung des Riechempfindens durch die von trigeminalen Fasern freigesetzten Neuropeptide zu. So konnte in Studien tatsächlich sowohl eine inhibitorische als auch exzitatorische Interaktion beider Systeme nachgewiesen werden. Nach deren Aussage ist die Empfindung eines Duftstoffes in bestimmter Konzentration weniger intensiv, sofern ein trigeminaler Stimulus direkt vor diesem Duft oder gleichzeitig angeboten wird (Cain and Murphy 1980; Kobal and Hummel 1988).

Doty et al. führten hierzu 1979 Versuche durch, inwieweit Anosmiker Duftstoffe mit trigeminalem Anteil erkennen können.

Anzahl der Anosmiker (gesamt: n=15)
die den jeweiligen Duftstoff von Luft unterscheiden konnten

Vanillin	0
Phenylethylalkohol	1
Eugenol	1
Geraniol	2
Limonene	6
Anethol	8
Methylsalicylat	9
Linalool	13
Menthol	15

Tabelle 1 Erkennung trigeminaler Komponenten durch Anosmiker
aus: Doty RL (1978) *Physiol Behav* 20: 175-185

Die Tabelle zeigt, dass Duftstoffe mit starken trigeminalen Komponenten wie Menthol von dem größten Teil der Anosmiker von Luft unterschieden werden konnten, während z.B.

Vanillin als rein olfaktorischer Duftstoff nicht von Luft zu differenzieren war. Insgesamt wurden hierbei 40 Düfte getestet. Lediglich 2 Duftstoffe, hierunter das oben genannte Vanillin, wurden von keinem der Anosmiker erkannt

Im Übrigen zeigte sich, dass olfaktorische Reize schneller verarbeitet werden als trigeminale (Geisler and Murphy 2000). Selbst wenn von den Probanden hierbei in einem Block aus olfaktorischen Reizen zufällige trigeminale Reize erwartet wurden („Erwartung einer Gefahr“) führte dies nicht zu einer beschleunigten Verarbeitung.

Aktuelle Studien stellen verschiedene Ebenen der möglichen Interaktion zwischen olfaktorischem und trigeminalem System dar. Wie bereits gesagt finden diese hierbei sowohl direkt in Höhe des Bulbus olfactorius (Schaefer, Bottger et al. 2002; Bensafi, Frasnelli et al. 2007), direkt im olfaktorischen Epithel (Bouvet, Delaleu et al. 1987; Jacquot, Monnin et al. 2004) als auch indirekt als nasal-trigeminaler Reflex statt (Finger, M. L. Getchell et al. 1990). Neben den potentiellen Möglichkeiten der peripheren Interaktion, besteht auch die Möglichkeit einer zentralen Interaktion beider Systeme (speziell vor dem Hintergrund der z.T. überlappenden Projektionsgebiete wie der ventralen Insula, der mittlere Gyrus frontalis oder der mediodorsale Thalamus) (Inokuchi, Kimmelman et al. 1993; Hummel, Doty et al. 2005). Beispielsweise führt eine Blockade des trigeminalen Systems zu einer Steigerung der duftinduzierten Aktivität im Thalamus der Ratte (Inokuchi, Kimmelman et al. 1993).

Überdies ist bei Probanden mit einer Anosmie eine deutlich reduzierte Sensibilität für trigeminale Reize zu erkennen (Hummel, Barz et al. 1996; Gudziol, Schubert et al. 2001; Hummel, Futschik et al. 2003; Frasnelli, Schuster et al. 2007). Im Gegensatz hierzu weisen Probanden mit einer kongenitalen Anosmie höhere periphere Reizantworten auf als gesunde Probanden im Vergleich (Frasnelli, Wohlgemuth et al. 2006).

Livermore et al. haben 1992 mit Hilfe dreier Stimuli eine ausführliche Interaktionsstudie durchgeführt. Mit CO_2 , H_2S und Carvon untersuchten die Autoren einen rein trigeminalen, einen rein olfaktorischen und einen Mischreiz. Hierbei zeigte sich, dass bei gleichzeitiger Gabe eines trigeminalen Reizes, die Intensität eines olfaktorischen Stimulus im Vergleich zur singulären Reizung vermindert wird. Auch die Darbietung der olfaktorischen und trigeminalen Stimuli zusammen mit dem Gemisch aus beiden führte zu einer Änderung der empfundenen Intensität des trigeminalen als auch des olfaktorischen Reizes. Ferner wird eine gleichzeitige Aktivierung beider Systeme stärker empfunden als die Aktivierung eines Einzelsystems (Livermore, Hummel et al. 1992).

Zusammenhängend lässt sich jedoch erkennen, dass keinesfalls eine lineare und vorhersagbare Interaktion zwischen dem olfaktorischen und trigeminalen System vorliegt. Dieses Zusammenspiel ist jedoch von grundlegender Bedeutung hinsichtlich der definitiven Wahrnehmung eines Geruches.

1.5 Die Funktionelle Magnetresonanztomographie

1.5.1 Die technischen Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), auch funktionelle Kernspintomographie genannt, ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur in-vivo Darstellung funktioneller Abläufe im menschlichen Gehirn. Die Tatsache, dass lebendes Gewebe zum Großteil aus Wasser (60-80%) besteht, stellt die Grundlage für die Ausnutzung der magnetischen Ausrichtungsfähigkeit von Wasserstoffprotonen dar.

Das Wasserstoffatom besteht aus einem Kern mit einem positiv geladenen Proton und einer Hülle mit negativ geladenem Elektron. Aufgrund seiner ungeraden Kernladungszahl verfügt das Wasserstoffproton über einen Eigendrehimpuls, welcher Kernspin genannt wird. Durch diese Rotation wird ein magnetischer Dipol erzeugt. Da andere im Stoff befindliche Protonen alle regellos ausgerichtet sind, neutralisieren sich in der Summe all diese Dipole. Wird nun ein äußeres starkes Magnetfeld angelegt, so richten sich Protonen gemäß ihrer magnetischen Dipoleigenschaft entweder parallel oder antiparallel zu den Magnetfeldlinien (z-Richtung) aus. Hierbei stellt die parallele Ausrichtung magnetisch den günstigeren Zustand dar. Nun kommt es zu einer Präzessionsbewegung der Protonen um das äußere Magnetfeld aufgrund der Interaktion dessen mit dem eigenen Magnetfeld. Diese Präzessionsbewegung gleicht der Bewegung eines Kreisels. (s. Abb. 6)

Die Drehgeschwindigkeit bzw. die Präzessionsfrequenz (s. Abb. 7) der Protonen verändert sich proportional zum angelegten Magnetfeld und kann mit Hilfe der Larmorgleichung (s.u.) berechnet werden. Infolge der Präzessionsbewegungen entstehen weitere Bewegungsrichtungen in der y und x Achse, welche sich im zeitlichen Mittel jedoch zu Null addieren.

Für die Präzessionsbewegung existiert eine Resonanzfrequenz. Bei Atomkernen wird diese Eigenfrequenz Larmorfrequenz genannt.

Die Larmorfrequenz ist folgendermaßen definiert:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0 \text{ (Larmorgleichung)}$$

ω_0 = Präzessionsfrequenz in Hz, beziehungsweise in MHz

B_0 = Stärke des äußeren Magnetfeldes in Tesla

In Folge der Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses (MHz-Bereich) werden die im Magnetfeld ausgerichteten Spins nun um 90° (bzw. 180°) aus ihrer Gleichgewichtslage herausgeklappt. Voraussetzung hierfür ist, dass der eingestrahlte Impuls die gleiche Frequenz hat wie die Spins: Hochfrequenzimpuls und Spins müssen also in "Resonanz" treten. Die verschiedenen Atome haben unterschiedliche Präzessionsfrequenzen, die wiederum zusätzlich von der Magnetfeldstärke abhängig sind. Der eingestrahlte Impuls muss also auf die anzuregenden Atomkerne und das Magnetfeld abgestimmt werden:

Beispiel:

H : 42,6 MHz bei B = 1,0 Tesla

H : 64,0 MHz bei B = 1,5 Tesla

Entsprechend werden bei einer Magnetfeldstärke von 1,0 Tesla Atome mit der Präzessionsfrequenz von 42,6 MHz angeregt.

Nach dem Abschalten dieses Hochfrequenzimpulses begeben sich die Atomkerne nun wieder in ihre ursprüngliche Gleichgewichtslage zurück ("Relaxation"). In Folge dessen wird nun ebenfalls ein Signal abgegeben. Der Zeitintervall bis zur folgenden Signalregistrierung wird als Relaxationszeit bezeichnet. Hierbei unterscheidet man die longitudinale Relaxation (T1-Zeit) und die transversale Relaxation (T2-Zeit).

Je nachdem welche Zeiten man als Grundlage für die Bilderzeugung heranzieht bezeichnet man die entstandenen Bilder als „T1-“, bzw. „T2-gewichtet“ (Homebach and Grebe 2004)

Eine Weiterentwicklung erfuhr das Magnetresonanzimaging durch die echoplanare Bildgebung (echo planar imaging – EPI), welche ursprünglich von Mansfield und seinen Mitarbeitern eingeführt wurde (Stehling, Turner et al. 1991). Sie erlaubt es, ein komplettes menschliches Gehirn mit 28 Schichten zu je 5 mm und einer Bildauflösungsmatrix von 64x64 Punkten à 3x3 mm in etwa 2,5-3 Sekunden aufzunehmen.

Die EPI-Anregungssequenz kann hierbei in zwei Modalitäten erfolgen, sowohl als Spinecho- als auch als Gradienten-Echo Sequenz. In beiden Fällen ist es möglich die Zeit bis zur Bildgewinnung eines Schnittes unter 0,2 Sekunden zu verkürzen bei aktuell immer kleiner

werdender Einschränkung der Bildqualität. Dies wird durch abwechselnde Polung des Auslesegradienten in y-Richtung und rasche pulsformige Einschlebung von Gradientenfeldern in x-Richtung realisiert. Bei der Gradientenecho-Version ist die EPI-Sequenz hinsichtlich langer Echozeit sehr sensibel für lokale Suszeptibilitätsunterschiede, zum Beispiel in der Umgebung von desoxygeniertem Hämoglobin. Aufgrund dessen wird die EPI-Sequenz bevorzugt zur funktionellen Darstellung aktivierter Hirnregionen eingesetzt.

1.5.3 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen der funktionellen MRT

Um die für das Gehirn benötigte konstante Zufuhr von Sauerstoff und Glucose zu gewährleisten, findet die Regulation der lokalen Durchblutung in sehr engen Grenzen statt. Sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivierung beeinflussen diese Durchblutung nur zu 5 bis 10 Prozent. Eine Erhöhung der neuronalen Aktivität hingegen ruft eine überproportionale Steigerung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF – cerebral blood flow) im Vergleich zum tatsächlichen Bedarf an O₂ und Glucose hervor (Ingvar and Risberg 1965). Folge hiervon ist ein Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den kapillarvenösen Gefäßen sowie ein Absinken der Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins.

Im Jahre 1992 veröffentlichten Ogawa et al. eine Studie über das unterschiedliche Signalverhalten von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Hierbei stellten sich im Gegensatz zum diamagnetischen Oxyhämoglobin paramagnetische Eigenschaften des desoxygenierten Hämoglobins dar, welches zwei ungepaarte Eisenelektronen besitzt (Ogawa, Kameyama et al. 1992; Ogawa, Tank et al. 1992).

Verantwortlich hierfür ist das an Hämoglobin gebundene Eisen. Für den Sauerstofftransport wird es oxygeniert und es entsteht Oxyhämoglobin. In diesem Molekülverbund werden die magnetischen Eigenschaften des Eisens weitgehend maskiert. Aus diesem Grund ist es diamagnetisch. Hierzu im Gegensatz steht das Desoxyhämoglobin, dessen Eisenatome ihre volle magnetische Eigenschaft besitzen und somit paramagnetisch sind. Aufgrund dieser Eigenschaft verursacht das Desoxyhämoglobin in seinem unmittelbaren Umfeld Magnetfeldinhomogenitäten, aus welchen in der Umgebung der Gefäße lokale Magnetfeldgradienten resultieren.

Aufgrund erhöhter kortikaler Aktivität kommt es nun zu einer Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF). In Folge dessen wird mehr Sauerstoff herantransportiert als aufgrund der neuronalen Aktivität verbraucht werden kann. Es resultiert eine Verschiebung

des Verhältnisses von Desoxyhämoglobin zu Oxyhämoglobin zugunsten des Letzteren. Durch die Abnahme des Anteils von paramagnetischem desoxygeniertem Blut, kommt es zur Verringerung von Magnetfeldinhomogenitäten im Umfeld. Dies bedeutet eine langsamere Dephasierung der Protonenspins in der angeregten Schicht, da die bisher herrschenden Rückstellkräfte nun in ihrer Intensität abgenommen haben. Dies führt zu einem Signalanstieg im T2 gewichteten Gradientenbild in der aktiven Hirnregion, welcher je nach Feldstärke bis zu 15% betragen kann.

Diese Beobachtung war Grundlage für den später beschriebenen BOLD-Effekt (Blood Oxygenation Level Dependent) s. Abb. 9.

Die BOLD-Antwort auf einen Stimulus weist einen charakteristischen zeitlichen Verlauf auf, der hinsichtlich der Testplanung berücksichtigt werden muss. Da die Aktivierung von Hirnarealen mit einer Depolarisierung des Membranpotenzials der Neuronen einhergeht, dessen Erhaltung Energie und Sauerstoff benötigt, kommt es in diesen Regionen zu einer Steigerung des Blutflusses. Während der Metabolismus sofort einsetzt, benötigt die O₂ – Versorgung eine Latenzzeit von 1-2 Sekunden, was die Ursache für diesen „initial dip“ ist (s. Abb. 10). Die eigentliche BOLD-Antwort erreicht ihren Maximalwert erst mit einer Verzögerung von 4-6 Sekunden und wird danach von einem bis zu 30 Sekunden dauernden Undershoot gefolgt (Ogawa, Lee et al. 1990).

Somit führt eine erhöhte Konzentration von Desoxyhämoglobin zu einem inhomogeneren lokalen Magnetfeld. Dieses beschleunigt den Zerfall der bildgebenden Quermagnetisierung angeregter Kernspins. Hingegen zeigen Gradientenechosequenzen, welche auf lokale Feldinhomogenitäten besonders empfindlich reagieren, bei erhöhter Zuführung von diamagnetischem Oxyhämoglobin, z.B. durch verstärkte neuronale Aktivität, eine schwache Intensitätserhöhung im entsprechenden Bildareal.

In der Regel werden bei 1,5 T Feldstärke maximale Signalintensitätsunterschiede von 5-8% zwischen oxy- und deoxygeniertem Hb beobachtet.

Durch die echoplanare Bildgebung (EPI) werden alle 4 Sekunden Volumensätze des Gehirns aufgenommen und in entsprechend schneller Folge sichtbar gemacht. Zumeist werden bei einer einfachen Messung 60 dieser Sets aufgenommen, was einer 4-minütigen Gesamtmesszeit entspricht. Wird in dieser Messzeit dem Probanden z.B. CO₂ in ein Nasenloch appliziert, ist dies mit kurzer Verzögerung durch eine Helligkeitsänderung des Bildes an der entsprechenden Stelle sichtbar. Nach entsprechender rechnerischer

Auswertung lässt sich somit ein Muster angeregter Areale in Bezug auf die Hirnanatomie darstellen.

1.5.4 Die wissenschaftliche Bedeutung der funktionellen MRT

Anfang der 90er Jahren entwickelte man Konzepte, um den BOLD Effekt für die funktionelle Bildgebung nutzbar zu machen. Sehr schnell wurde hierbei die mögliche Bedeutung der funktionellen Magnetresonanztomographie für die Neurowissenschaften und für die Kartierung funktionell wichtiger Hirnareale erkannt (Ogawa and Uemura 1993). In den letzten Jahren wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit auf die Weiterentwicklung und Verbesserung dieser Methode gelegt. Hier profitierte die fMRT vor allen Dingen von der Verfügbarkeit stärkerer Gradientensysteme und der damit verbundenen höheren zeitlichen und örtlichen Auflösung. Hierin begründet sich vor allem die Entwicklung vom klassischen "box car"-Paradigma hin zu effizienteren "event related"- oder "single event"- Paradigmen. Bei einem "box car" Paradigma wechseln Phasen der Ruhe und Phasen der Aktivität in regelmäßigen Abständen.

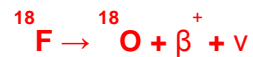
Vor allem bei Systemen mit einer niedrigen zeitlichen Auflösung kommt dieses Muster zur Erleichterung der statistischen Auswertung zum Einsatz. Bei stärkeren Gradientensystemen ist die zeitliche Auflösung so hoch, dass eine ausreichende Anzahl von Einzelbildern für den statistisch signifikanten Nachweis nach einer einzelnen Aktivierung akquiriert werden kann.

1.6 Positronenemissionstomographie (PET)

1.6.1 Physikalische Grundlagen

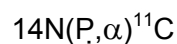
Durch die Positronenemissionstomographie (PET) wird es ermöglicht radioaktiv markierte Substanzen, welche zuvor intravenös injiziert wurden quantitativ nachzuweisen. Hierbei bilden die Elemente, welche als Positronenstrahler verwendet werden, die Grundlage, indem sie durch β -Zerfall in ein Element mit gleicher Nukleonenzahl übergehen. Es entsteht aus einem Proton des Atomes ein Neutron sowie ein Positron und ein Neutrino.

Als Beispiel entsteht aus dem Instabilen ^{18}F ein stabiles Sauerstoff-Atom sowie ein Positron und ein Neutrino.

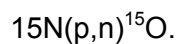


Für diesen Umwandlungsprozess ist es nötig aus stabilen Targets Substanzen wie ${}^{13}\text{C}$, ${}^{15}\text{N}$ und ${}^{18}\text{O}$ durch Beschuss in einem Zyklotron mit Protonen oder Deuteronen die oben genannten radioaktiven Isotope ${}^{11}\text{C}$, ${}^{13}\text{N}$, ${}^{15}\text{O}$ oder ${}^{18}\text{F}$ herzustellen. Hierbei dringt z.B. ein Proton in den stabilen Kern des ${}^{14}\text{N}$ ein und schlägt ein α -Teilchen heraus, welches aus zwei Protonen und zwei Neutronen besteht.

Diese Kernreaktion wird durch folgende Formel beschrieben:



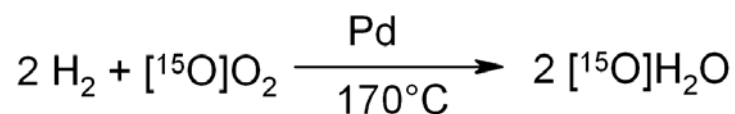
Für Sauerstoff-15 ist sie entsprechend:



Durch die kurzen Halbwertszeiten von ${}^{15}\text{O}$ ist es nötig, ein Cyclotron mit einer Mindestbeschleunigungsenergie von 10 MeV für die direkte Anwendung in unmittelbarer Nähe zu haben.

1.6.2 Die H_2 - ${}^{15}\text{O}$ Produktion

Das gewünschte aktive Wasser wird durch die Palladium-katalysierte Reaktion mit Hilfe des oben genannten erzeugten Sauerstoffs nach folgender Formel mit Wasserstoff hergestellt.



Der Sauerstoff erreicht in Form eines Targetstroms den Katalysator wo ihm im folgenden Prozess H_2 zugesetzt wird. Diese Mischung wird bei erhöhter Temperatur über Pd auf Al_2O_3 -Träger geleitet, und der entstandene Wasserdampf in einer Vorlage in isotonischer Kochsalzlösung aufgefangen (s. Abb. 11).

Die in dieser Flüssigkeit enthaltenen instabilen Isotope zerfallen nun im Körper des Probanden. Die Energie aus diesem Prozess verteilt sich auf das Positron β^+ und das Neutrino ν , so dass bei verschiedenen Zerfällen Positronen unterschiedlicher Energie emittiert und in der umgebenden Materie abgebremst werden. Als masseloses elektrisch

neutrales Teilchen fliegt das Neutrino ungehindert davon. Das positive geladene Positron hingegen tritt mit der umgebenden Materie in Wechselwirkung und wird innerhalb von 10^{-10} sek abgebremst.

Ein solches Positron vereinigt sich schließlich mit seinem Antiteilchen (s. Abb. 12), einem Elektron e^- unter Entstehung von zwei Photonen γ mit einer Energie von je 511 keV entsprechend der Formel:

Mit Hilfe von zwei Strahlungsdetektoren kann nun die Vernichtungsstrahlung der beiden Photonen, welche im Winkel von 180 Grad mit einer Winkelunschärfe von 0,3 Grad (verursacht durch Restimpulse des Elektronen-Positronen-Paares) emittiert wird, in zeitlicher Koinzidenz nachgewiesen werden. Der Zeitraum der zu messenden Detektionen beträgt hierbei 12 Nanosekunden post Annihilation (Zusammentreffen zwischen Positron und Elektron).

Die Entfernung zwischen dem Ort des Zerfallenden ^{15}O und dem Vernichtungsort des emittierten Positrons β^+ ist abhängig von der Energie des Positrons sowie der Dichte der abbremsenden Materie und stellt eine physikalische Grenze für das prinzipiell erreichbare räumliche Auflösungsvermögen der PET dar. Mit geringer Wahrscheinlichkeit können bei der Zerstrahlung auch drei Photonen auftreten, welche, genauso wie die Zerstrahlung des noch nicht völlig abgebremsten Positrons aufgrund ihres geringen Anteils vernachlässigt werden können (Wienhard 1988).

Aufgrund der sehr kurzen Lebensdauer, und der sehr hohen Wahrscheinlichkeit des Positrons, zeitnah auf ein Elektron zu treffen, hat der registrierte Gammaquant eine Entfernung vom Entstehungsort von maximal wenigen Millimetern. Für ^{15}O beträgt die maximale Entfernung in Wasser 8,2 mm.

Nuklid	Halbwertszeit (min)	Maxim. Energie (MeV)	Maxim. Reichweite (mm H ₂ O)	Maxim. Spez. Aktivität (GBq/mol)
^{15}O	2,05	1,72	8,2	$3,4 \times 10^{12}$

Das rekonstruierte Auflösungsvermögen ist zusätzlich von der Detektordimension abhängig. Das Auflösungsvermögen beträgt demnach bei dem verwendeten Gerät theoretisch 2,4 Millimeter bis zur Paarvernichtung. In der Praxis wird bei Ringsystemen jedoch eine Auflösungsgrenze von rund vier bis sechs Millimeter in der transaxialen Schicht erreicht.

1.6.3 Strahlenbelastung

Die vom Organismus des Probanden in der Studie aufgenommene Energiedosis betrug 1,2-1,5 $\mu\text{Sv} / \text{MBq}$. Bei 4 Injektionen a 1,85 GBq entspricht dies einer Ganzkörperdosis von ca. 8,8 – 11,1 mSv.

Die natürliche und zivilisatorisch veränderte natürliche Strahlenbelastung pro Jahr liegt in der BRD zwischen 3– 4 mSv / Jahr. Die Ganzkörperdosis durch dieses Untersuchungsprotokoll entspricht somit in etwa der 4-fachen natürlichen jährlichen Strahlenbelastung (s. Abb. 14 und 14).

Studie	^{18}FDG	C^{15}O	C^{15}O_2	$^{15}\text{O}_2$
Verabreichte Aktivität	185 MBq	37 MBq/l für 20 min		
Hirn	4,00	0,30	2,30	1,40
Herz	8,00	2,90	2,60	2,20
Leber	3,75	1,80	2,20	1,60
Milz	8,00	5,20	2,30	3,20
Nieren	4,25	2,60	2,30	1,90
Lungen	3,90	9,30	3,80	12,00
Ovarien	2,65	3,00	1,90	1,90
Testes	3,40	0,60	2,20	1,00
Ganzkörper	1,95	1,10	1,30	1,00

Table 2 Strahlenbelastung während einer PET Untersuchung Strahlendosis in mSv (1 mSv = 100 mrad) (Wienhard 1988)

Den ^{15}O Werten liegt eine konstante Inhalation von radioaktivem Gas über jeweils 20 min. mit einer Rate von 37 MBq/l zugrunde.

Im Vergleich : Bei einer Röntgen-CT Untersuchung betragen die Dosen 10-50 mSv.

1.6.4 Modelle zur Quantifizierung von PET-Messungen

Der mit ^{15}O markierte und injizierte Sauerstoff wird zum Gehirn transportiert und dort zur Oxidation verwendet.

Die Lokalisation der Photonenemission erfolgt nun aufgrund der Differenz der Zeit, welche die beiden Photonen auf dem Weg zu den gegenüberliegenden Detektoren benötigen. Aufgrund des Impulserhaltungssatzes werden die beiden Photonen in entgegengesetzter Richtung emittiert. Sprechen die Detektoren an, so muss der Entstehungsort der Quanten auf der Verbindungslinie der Detektoren liegen (s. Abb. 15).

Gestreute und zufällige Koinzidenzen sind unerwünscht und werden entsprechend herausgerechnet.

Voraussetzungen einer wahren Koinzidenz sind:

- Detektionen der Photonen im Zeitfenster
- Line of Response (LoR) ist in möglichem Fenster (Abweichung von 20-70°)
- Photonenenergie im Kristall ist in möglichem Fenster (Photopeak: 350-650 keV)

Bildrekonstruktion

Ziel ist es, die durchschnittlich 10^6 - 10^8 Koinzidenzen in ein 2D bzw 3D Bild zu verarbeiten. Hieraus wird eine entsprechende Bildmatrix definiert. Für jede Koinzidenz wird eine Linie zwischen den zugehörigen Detektoren gezogen. Jeder Zelle der Matrix, die durch die Linie geschnitten wird, wird ein Aktivitätswert hinzuaddiert. Dieser Wert wird an der Strecke der Linie durch die Zelle gewichtet. Das Resultat ist ein sehr verschwommenes, ungenaues Bild. Diese unerwünschte Unschärfe wird durch Fouriertransformation behoben.

Hierbei erfolgen folgende Korrekturen:

<ul style="list-style-type: none">▪ Korrektur der Rohdaten aus dem Sinogramm (primäre Aneinanderreihung der erhaltenen Zeilen)
<ul style="list-style-type: none">▪ Erhöhung der Detektoreffizienz durch Platzierung von Musterquellen im Scanner → die erfassten Koinzidenzen werden mit dem „Soll“ verglichen und die Daten bezüglich der Detektoreffizienz korrigiert.
<ul style="list-style-type: none">▪ Korrektur der Energieverluste der Photonen durch Compton-Streuung, woraus sich eine höhere Aktivität am Rand als im Zentrum ergibt.
<ul style="list-style-type: none">▪ Korrektur der Streuung durch<ul style="list-style-type: none">- hohe energetische Auflösung des Scanners- durch Kollimation (heutzutage nur noch selten verwendet)- durch Bestimmung des Eintrittswinkels der Photonen

Iteration

Im Rahmen der Iteration, also der wiederholten Anwendung eines Rechenverfahrens werden die Aktivitätsverteilungen im untersuchten Gewebe geschätzt. Die anschließende „Forwardprojection“ ermittelt die geschätzte Radioaktivitätsverteilung, wenn die Aktivitätsverteilung als korrekt angenommen würde.

Durch Vergleich der realen und geschätzten Radioaktivitätsverteilung wird die erste Schätzung angepasst und der Prozess von neuem durchlaufen.

Etwa 512 Iterationsdurchgänge liefern abschließend ein verwertbares Bild.

Bildanalyse

Ein jedes Voxel repräsentiert eine regionale radioaktive Konzentration des Gewebes. Entsprechend den Studienzielen können nun Regions of Interest (ROI) definiert werden. Auch eine Kombinationen aus ROIs und Volume of Interest (VOI) ist möglich.

Diese VOIs können über den zeitlichen Verlauf verglichen werden, woraus sich eine Time-Activity-Curve ergibt.

Nun werden die erhaltenen Maps verschiedener Probanden oder einzelner Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten entsprechend der anatomischen Strukturen comoduliert und übereinander gelegt. Hierbei sollte auf eine Anpassung gemäß der bekannten anatomischen Vorgaben geachtet werden und man erhält ein endgültiges Aktivitätsbild.

1.6.5 Messung der Durchblutung

Die Grundlagen zur Änderung der cerebralen Durchblutung wurden bereits im Absatz 1.5.3 über die funktionelle Magnetresonanztomographie abgehandelt.

Die Durchblutung kann sowohl durch statische als auch durch dynamische PET-Messungen bestimmt werden. Zugrunde liegt hier stets die Anwendung des Fickschen Prinzips. Dieses besagt, dass die Änderungsrate einer chemisch inerten Tracersubstanz im Gewebe dQ_i/d_t gegeben ist durch die Differenz der durch das arterielle Blut angelieferten und der durch das venöse Blut abtransportierten Tracermenge. Dies kann durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$dQ_i / d_t = F \cdot (C_a - C_v)$$

wobei C_A und C_V die Tracerkonzentration im arteriellen bzw. venösen Blut sind und F die Menge Blut bedeutet, die pro Zeiteinheit angeliefert wird.

Häufig erfolgt die Angabe in Bezug auf die Masse des Gewebes. Die Gleichung lautet dann

$$dC_i / dt = f \cdot (C_a - C_v)$$

wobei C_i die Konzentration des Tracers im Gewebe ist (z.B. mit der Einheit MBq / g) und f die Durchblutung pro Gewebemasse z.B. in den Einheiten ml / (min·g) angibt.

Die spezifische Aktivität einer radioaktiv markierten Verbindung wird in der Regel in der Einheit Bq/mmol angegeben. Hierbei ergibt sich ein direkter Zusammenhang aus der Beziehung zwischen Aktivität und Masse hinsichtlich der Halbwertszeit und der maximalen spezifischen Aktivität.

Je kurzlebiger ein Nuklid ist, desto höher ist dieser Maximalwert. Er ist dann erreicht, wenn eine Verbindung ausschließlich aus Molekülen besteht, die das radioaktive Markierungsnuklid enthalten. Eine solche Präparation bezeichnet man als trägerfrei markiert.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

An der Studie nahmen Männer im Alter zwischen 23 und 59 Jahren teil. Das Durchschnittsalter lag bei 35,3 Jahren.

Die Probanden wurden vorab auf Dysfunktionen hinsichtlich des Riechens untersucht. In diesem Rahmen unterzogen sie sich einem Test mit den „Sniffin´ Sticks“ (Kobal, Klimek et al. 2000) um eine Normosmie zu sichern. Hierbei galt es im Rahmen dieser Geruchssinntestung sechzehn verschiedene Düfte zu identifizieren, wobei eine Probe zur Wiederholung angeboten werden konnte. Der Proband musste hierbei aus vier vorgegebenen Begriffen den zutreffenden Geruch auswählen. Als Grenze zur Dysosmie und zum Ausschluss des Probanden, galt hierbei das Erkennen von 14 Gerüchen oder mehr.

Des Weiteren absolvierte jeder einen standardisierten Händigkeitstest (Oldfield 1971) um sicherzustellen, dass es sich bei dem Probanden um einen Rechtshänder handelt. Alle Probanden wurden vorab hinsichtlich der durchzuführenden Maßnahmen und Risiken aufgeklärt. Sie unterzeichneten die Einwilligung schriftlich. Entsprechend wurde die Studie unter den Auflagen der „Declaration of Helsinki on Biomedical Studies Involving Humans Subjects“ durchgeführt.

2.1.1 Probandenvorbereitung

Den Probanden wurde eine velopharyngeale Atemtechnik beigebracht, bei welcher bewusst während der Inspiration das Gaumensegel gegen die hintere Pharynxwand gepresst werden sollte, um einen atemphasenunabhängigen gleichmäßigen Strömungsverlauf des Reizgases zu gewährleisten. Um dies beim Anlernen zu verdeutlichen, sollten die Probanden anfangs einen „Chi“-Laut artikulieren. Durch diese Wortbildung wird der oben genannte Effekt physiologisch hervorgerufen (s. Abb. 16).

In diesem Zusammenhang wurde den Probanden zum Training eine Sonde unter die Nase gehalten, welche selbst feinste Luftstromänderungen registriert und diese auf einem Oszillographen darstellt. Unter Zuhilfenahme dieser Biofeedbackmethode und der anfänglichen Lautbildung, wurde ein schnelles und genaues Anlernen der gewünschten Technik erreicht.

2.2 Geräte zur Stimulierung und Messung

2.2.1 Olfaktometer

Als Stimulantien während der FMRI wurden Kohlendioxid (CO₂ ; Hersteller Praxair GmbH, Düsseldorf, Deutschland) und Phenylethylalkohol (PEA ; Hersteller Sigma-Aldrich GmbH, Steinheim, Deutschland) verwendet.

Zur Reizabgabe wurde ein Burghart OM6b Olfaktometer (Wedel, Deutschland) herangezogen, welches es erlaubt, gasförmige Reize mit kurzen Anstiegsflanken (< 20 ms) zu generieren ohne eine mechanische oder thermische Kostimulation auf die Nasenschleimhaut zu applizieren. Die Nasensonde des Olfaktometersausganges liegt hierbei direkt in einem Nasenloch, um ein Verstreichen der Rechteckcharakteristik des Riechimpulses zu vermeiden. Der Proband nimmt lediglich den Riechreiz wahr, während andere Afferenzen beim Schaltvorgang nicht erregt werden (Forster, Damm et al. 2004).



Abbildung 2 Olfaktometer OM6b mit angeschlossener PC-Steuerungseinheit

Mit Hilfe des Olfaktometers wurde den Probanden ein konstanter Strom (8 l/min) aus geruchloser und auf 37 °C angewärmter Luft zugeführt.

Diese Temperatur ist notwendig, um die sonst innerhalb weniger Minuten auftretenden Schmerzen und Schleimhautschwellungen im Cavum Nasi zu verhindern (Mohammadian, Schaefer et al. 1999).

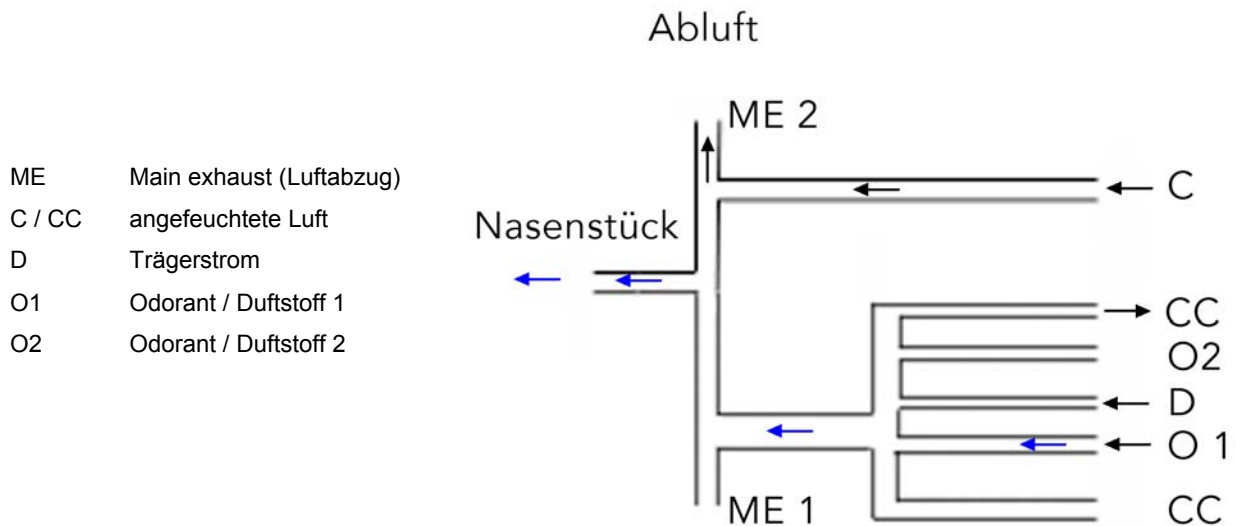


Abbildung 4 Strömungsplan Burghart Olfaktometer OM6b – Zu sehen ist die Olfaktometerschaltung während der Reizabgabe. O1 fließt ungehindert zum Nasenstück, während durch ME2 die restliche Luft abgesaugt wird.

Wie in Abb. 19 zu sehen ist, führt das Öffnen des Magnetventils an ME 2 und das Schließen des selbigen an ME 1 während der Reizdarbietung im Stimulusintervall zu einem Einströmen des Reizgases in Richtung Nasenstück und damit zur Insufflation in das Nasenloch des Probanden. Hierbei wird die gesamte angefeuchtete Luft (C) abgesaugt, sodass nur D und O in der vorgegebenen Konzentration in die Nase gelangen. Dieser Umschaltvorgang zwischen ME 2 und ME 1 dauert weniger als 20 ms und gewährleistet somit eine sofortige Darbietung des Reizes ab dem gewünschten Stimulusbeginn sowie einen entsprechend gewünschtes abruptes Ende bei kontinuierlichem Luftstrom. Dies wird als Rechteckcharakteristik der Reizdarbietung bezeichnet. Alle Parameter werden hierbei über ein eigens für das Olfaktometer entwickeltes Programm „Lab View“ gesteuert.

Aufgrund der gegebenen Räumlichkeiten und des benötigten Magnetresonanztomographen wurde ein für solche Zwecke extra angefertigter 10 Meter langer Schlauch am Olfaktometer montiert. Dieser wurde durch einen eigens geschaffenen Tunnel in der Wand des Untersuchungsraumes geführt und zum Probanden geleitet. Der Schlauch besteht aus nicht magnetischem Kupfermaterial welches, wie frühere Tests belegten, zu keiner Resonanzänderung während des FMRI führt. Der Proband lag bequem auf der Liege des Magnetresonanztomographen in einem gut belüfteten Raum. In dem entsprechenden Nasenloch wurde das Nasenstück des Olfaktometerausgangs zur Reizdarbietung positioniert (s. Abb. 20). Um die akustische Beeinflussung des Probanden durch die Tätigkeit des MRT

und die hörbaren Schaltgeräusche des Olfaktometers zu minimieren, wurden diese für die Versuchsperson mittels Ohropax gedämpft.

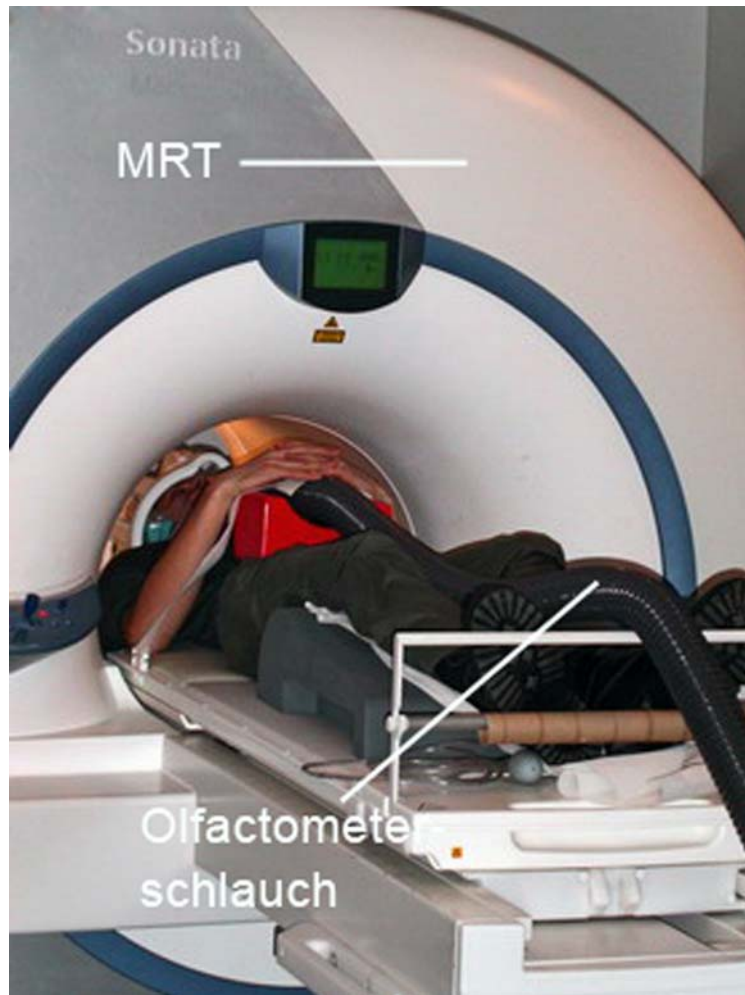


Abbildung 5 Proband im MRT-Gerät mit Olfaktometerschlauch – Man erkennt einen Probanden im FMRI Gerät mit anliegendem Olfaktometerschlauch.

Zum einen diente der Reiz CO_2 Reiz zur selektiven trigeminalen Stimulation (Cain, 1967), zum anderen wurde der rosenähnliche Duftstoff PEA als selektiv olfaktorischer Reiz angeboten (Doty, Brugger et al. 1978).

CO_2 wird in Konzentrationen von über 30% v/v mit einer Stimulusdauer von 200 ms bei dem genannten Gesamtfluß von 8 l/min als brennend, schmerzhaft und beißend empfunden, während PEA stets nur eine zumeist angenehme Rosenduftwahrnehmung auslöst.

Gemäß Tabelle 3 erfolgte eine zufällige Verteilung einer der Reize auf ein Nasenloch. Um einen flüssigen Ablauf der Untersuchung zu gewährleisten wurden die Probanden selbst beauftragt, auf einen entsprechenden Hinweis hin, für die nächste Sequenz das Nasenloch zu wechseln.

Proband Nr. **Sequenzreihenfolge**

1	CO ₂ re	CO ₂ + PEA re	PEA re	CO ₂ li
2	CO ₂ + PEA re	CO ₂ re	CO ₂ li	PEA re
3	PEA re	CO ₂ li	CO ₂ re	CO ₂ + PEA re
4	CO ₂ li	PEA re	CO ₂ + PEA re	CO ₂ re
5	CO ₂ re	CO ₂ + PEA re	PEA re	CO ₂ li
6	CO ₂ + PEA re	CO ₂ re	CO ₂ li	PEA re
7	PEA re	CO ₂ li	CO ₂ re	CO ₂ + PEA re
8	CO ₂ li	PEA re	CO ₂ + PEA re	CO ₂ re
9	CO ₂ re	CO ₂ + PEA re	PEA re	CO ₂ li
10	CO ₂ + PEA re	CO ₂ re	CO ₂ li	PEA re
11	PEA re	CO ₂ li	CO ₂ re	CO ₂ + PEA re
12	CO ₂ li	PEA re	CO ₂ + PEA re	CO ₂ re
13	CO ₂ re	CO ₂ + PEA re	PEA re	CO ₂ li
14	CO ₂ + PEA re	CO ₂ re	CO ₂ li	PEA re
15	PEA re	CO ₂ li	CO ₂ re	CO ₂ + PEA re

Tabelle 3 Sequenzreihenfolge FMRI-Messung – Zu sehen sind die Verteilungen der verschiedenen Reizmodi [Kohlendioxid(CO₂) und Phenylethylalkohol(PEA) einzeln rechts(re) und links(li) sowie beide in Kombination rechts (CO₂ + PEA) auf die Probanden

Nachfolgend ist in Tabelle 4 eine Übersicht über die Probandenphysiognomie zu sehen.

Nr.	Gewicht/kg	Größe/cm	Schwelle (200ms)	Händigk.	Reizempfindung			
					PEA	CO ₂ links	CO ₂ rechts	PEA+ CO ₂
1	90	188	60%	re	3	8	8	7
2	95	193	55%	re	3	8	6	8
3	105	185	60%	re	5	9	9	8
4	76	181	70%	re	3	8	7	9
5	70	175	45%	re	6	5	5	6
6	74	176	80%	re	1	4	4	4
7	92	183	55%	re	7	8	9	10
8	87	180	85%	re	1	5	4	5
9	75	176	60%	re	0	7	8	5
10	80	184	55%	re	2	6	5	8
11	68	172	60%	re	5	10	10	8
12	78	183	60%	re	2	8	9	10
13	80	176	75%	re	2	7	8	9
14	73	177	80%	re	1	7	7	8
15	70	181	65%	re	2	9	8	8

Tabelle 4 Probandenübersicht hinsichtlich Physiognomie, CO₂-Schwellenwert und Reizempfindung

Legende: Die Übersicht zeigt die einzelnen physiognomischen Eigenschaften der Probanden sowie die Konzentrationsschwelle in Prozent, ab welcher ein CO₂ Reiz als schmerzhaft charakterisiert wurde. Desweiteren werden die Intensitätsbewertungen aufgeführt, welche die Probanden nach jedem Stimulusblock während der FMRI Messung abgegeben haben.

Während der Messung herrschte ein beständiger Strom aus Reinluft (RI), Duftluft (DI) und Mischluft (MI) in parallelen Schläuchen vom Gerät in Richtung der Nase der Versuchsperson (RI + DI + MI). Mit Hilfe eines Schaltventils wurde geregelt, dass während des Interstimulusintervalls (ISI) Duftluft und Mischluft sowie ein Teil der Reinluft zum Nasenstück gelangt. Bei Duftpräsentation hingegen regelt das Ventil die Absaugung der Reinluft durch eine Vakuumpumpe (s. Abb. 21).

Um sicher zu stellen, dass im ISI keine Duftmoleküle die Nase erreichen, wurde die Reinluft in ihrer Strömungsintensität höher eingestellt als die Duftluft und Mischluft und der überschüssige Anteil mit abgesaugt. Mit diesem Mechanismus blieb der Luftstrom, welcher der Nase zugeführt wird, hinsichtlich der Stromstärke in jeweils einer Reiz-Gruppe konstant und änderte sich lediglich in seiner molekularen Zusammensetzung (s. Abb. 21). Zu erwähnen ist, dass minimale Schwankungen der Ströme im Moment des Umschaltens der Absaugung auch mit diesem Verfahren nicht vollständig vermieden werden können. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese stets kleiner als 5 ml/s sind. Eine solche Fluktuation ist nach aktuellem Meinungsstand nicht ausreichend, um eine somatosensorische Stimulation durch den Schaltprozess auszulösen (Pause, Raack et al. 2003).

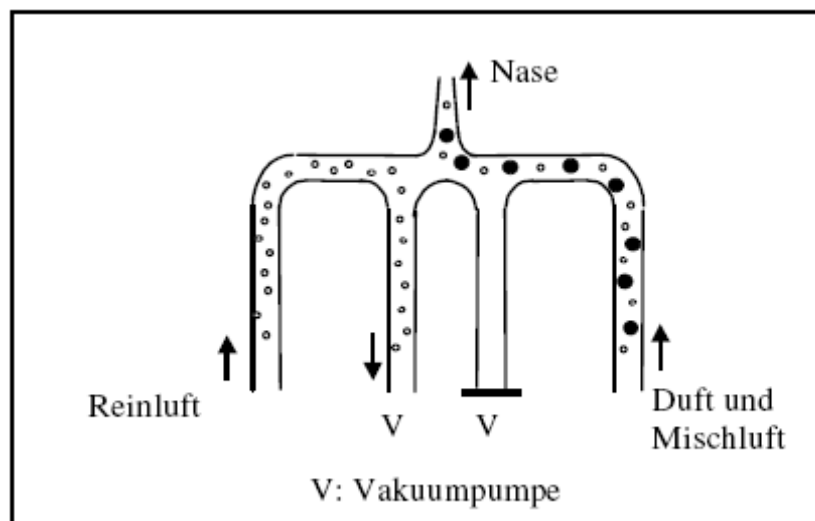


Abbildung 6 Schaltung Nasenventil Olfaktometer OM6b während der Reizabgabe – Die zugeführte Reinluft wird über die Vakuumpumpe abgesaugt, sodass der Duft in der voreingestellten Konzentration das Nasenventil erreichen kann.

2.2.2 ANAMON-Reizgerät

Für die Reizstellung im PET-Zentrum Rossendorf bedurfte es einer portablen Lösung, welche dort für die Wochen der Studienzeit platziert werden konnte. Aufgrund der Größe und Unabkömmlichkeit des Olfaktometers entschieden wir uns für das ANAMON-Reizgerät (Burghart Instruments, Wedel).

Diese relativ kleine Einheit ist ein universeller Stimulator, welcher jeden Stoff, der innerhalb einer Druckluftflasche angeschlossen wird, mit einem Impuls über eine Nasensonde abgeben kann. Die Arbeitsweise des Gerätes entspricht in etwa der des zuvor beschriebenen Olfaktometers OM6b, weswegen im Folgenden nur eine knappe Beschreibung des ANAMON-Gerätes erfolgt.

Verwendung fand hier eine CO₂ Druckluftflasche. Bei Anfordern des Impulses entlässt das Gerät eine zuvor eingestellte Menge des Gemisches aus der angeschlossenen Druckluftflasche mit dem gewünschten Gas in Richtung Nasenstück. Auch hier wird dieses Gemisch einem ständig laufenden Trägerstrom beigemischt, welcher durch einen Filter gereinigt und in einem mit Wasser gefülltem Thermoausgleichsbehälter angefeuchtet und erwärmt wird.

Nach dem Anschließen erfolgte hierbei zuerst eine Eichmessung mit Hilfe eines CO₂-Konzentrationsmessgerätes, um die Werte für die Druckluftstrom- sowie CO₂-Stromabgabe für die einheitslose Werteinstellung am Gerät zu finden.

2.2.3 Magnetresonanz-Tomograph

Für die Studie wurde ein 1.5 Tesla MR-Scanner (SONATA, Siemens, Erlangen) verwendet. Dieses Siemens-Gerät ist optimiert für cerebrale Studien, in deren Rahmen es sowohl für angiographisches Imaging als auch für funktionelles Echo-Planar-Imaging, Diffusions Imaging und viele andere studienorientierte Methoden eingesetzt werden kann. Es beherbergt ein Gradientensystem, welches 40 mT/m pro Achse bei einer Anstiegsgeschwindigkeit von 200 T/m/s pro Achse produziert.

2.2.4 PET-Kamera

Die PET-Untersuchungen wurden an einem ECAT EXACT HR+ Ganzkörper-Scanner von Siemens (CTI, Knoxville, TN, USA) durchgeführt. Der Scanner zeichnet sich durch eine sehr gute räumliche Auflösung aus. Dies wurde durch die Verwendung von sehr kleinen Detektorkristallen erreicht, so dass sich in jedem der 24 Detektorringe 784 Kristalle befanden (zum Vergleich ECAT EXACT: 384 Kristalle pro Ring). Die Bildauflösung beim ECAT-EXACT HR+ betrug 5,5 mm (siehe Tab. 5)

	ECAT-EXACT HR+
Aufbau der Blockdetektoren	8x 7 50 x 23 x30
Größe der Kristalle (mm ²)	5,9 x 2,9
Anzahl der detektorringe	24
Kristalle pro Ringe	784
Gesamtanzahl der Kristalle	18816
Axiales Gesichtsfeld (cm)	150
Schichtabstand (mm)	3,125

Tabelle 5 Eigenschaften ECAT-EXACT HR+ MR-Scanner

2.3. FMRI Untersuchung

2.3.1 FMRI-Studiendesign

Es wurde ein 30s „on“ – 30s „off“ Design verwendet. Hierbei wurde während des „on“-Blocks aller 3 Sekunden ein Reiz für 1 Sekunde präsentiert. Hingegen bekamen die Probanden während des „off“-Blocks nur geruchlose Luft (s. Abb. 22). Die Reihenfolge der Blocks wurde randomisiert.

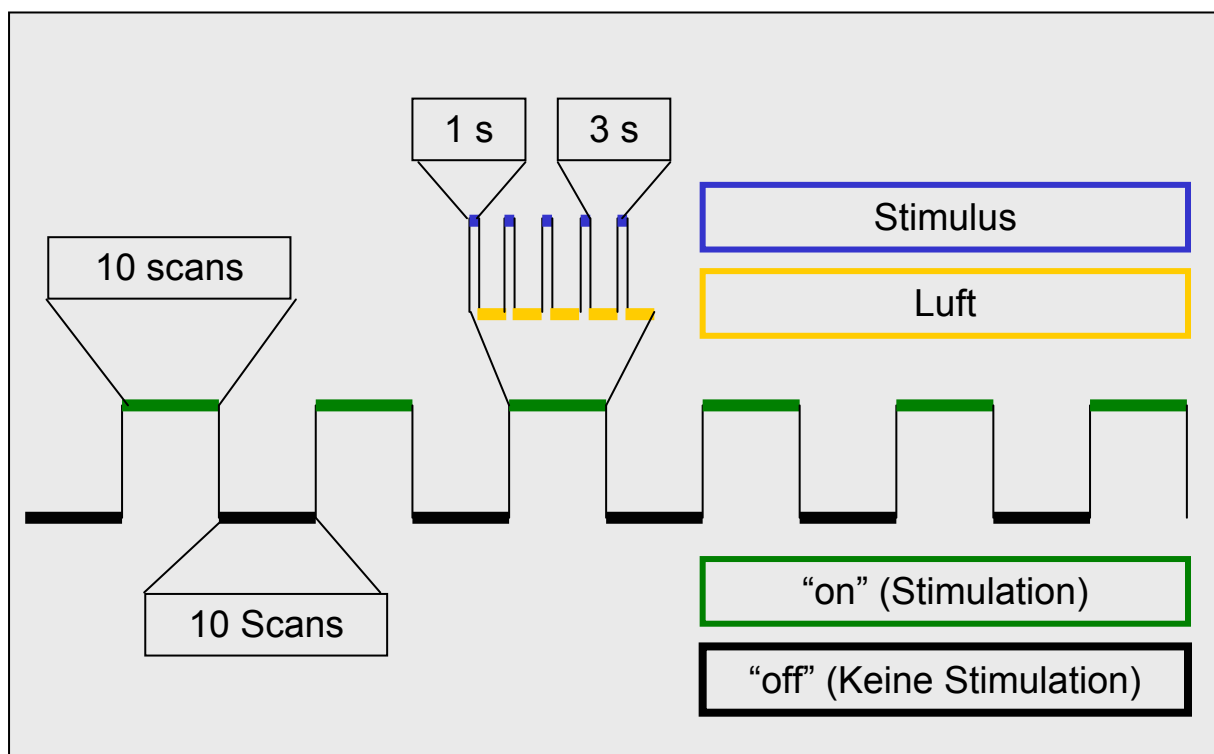


Abbildung 7 Blockdesign FMRI Untersuchung – Dargestellt ist das Blockdesign. Der grüne Intervall steht hierbei für einen Stimulationsblock in welchem alle 3 Sekunden ein Reiz mit einer Dauer von 1 sek dargeboten wird. Im darauffolgenden Block wird nur geruchlose Luft angeboten. Pro Block finden 10 Scans statt.

Wie eine vorherige Studie von Hummel und Becherer (unveröffentlicht) zeigen konnte, kam es bei einer Reizung von 4 gesunden Probanden mit 2,27 l reinem CO₂ über einen Zeitraum von 4 min (equivalent zu 28 Stimuli von einer Sekunde Dauer mit einer Durchschnittskonzentration von 60% v/v CO₂ bei einem Gesamtfluss von 8 l/min) zu keinem bedeutenden Anstieg des pHs und der CO₂ Konzentration im Blut (Durchschnittliche Werte \pm SD: pCO₂: vor CO₂ Stimulation $7.35 \pm 0,02$, nach CO Stimulation $7,39 \pm 0,03$; pH vor $7,38 \pm 0,03$, danach $7,39 \pm 0,03$). Entsprechend ist davon auszugehen, dass es hierbei zu keiner dauerhaften Anhebung des Niveaus der cerebralen Durchblutung und somit zu keiner negativen Beeinflussung der Messung kommt.

Während des „on“-Blocks führten die Probanden die erlernte velopharyngeale Atemtechnik durch, um ein Atmen gegen den Reiz zu verhindern. Hierdurch wurde sichergestellt, dass die Atmung der Probanden die Qualität und den Fluss der Reizabgabe nicht behinderte.

2.3.2 FMRI-Untersuchung

Zuerst wurde ein T1-gewichteter anatomischer Axial-scan (turboflash sequence) mit 224 Schnitten, bei einer Voxelgröße von 1,6 x 1,1 x 1,5mm, einer Wiederholungsrate (TR) von 2130 ms, echo Time (TE) von 3,93 ms, und 2 Averages (2130/3,93/2) durchgeführt. Die eigentliche FMRI Untersuchung wurde dann ebenfalls planaxial (am planum sphenoidale orientiert zur Vermeidung von Knochenartefakten) per multi-slice spin-echo echo-planar imagin (SE-EPI) Sequenz durchgeführt.

Als Scanparameter dienten:

Matrix	64x64
Voxel Size	3x3x3,75mm
TR	3000ms
TE	35ms

An jeder der 24 Schnittlokalisationen wurden 120 Images erstellt.

Hierbei gab es 4 Reizbedingungen:

- Reizung mit PEA im rechten Nasenloch (PEA_R)
- Reizung mit CO₂ im rechten Nasenloch (CO_{2R})
- Reizung mit CO₂ im linken Nasenloch (CO_{2L})
- Reizung mit CO₂ + PEA im rechten Nasenloch (CO₂ + PEA_R)

Jede Variante bestand entsprechend dem zuvor genannten Schema dabei aus 6 Reizzyklen verteilt auf 6 Minuten.

Nach dem Abschluss eines Scans wurden die Probanden aufgefordert, die Intensität des erhaltenen Stimulus auf einer Skala von 0 (geruchlos / schmerzlos) bis 10 (sehr starker Geruch / Schmerz) zu bewerten.

Hierbei galt es, die Gesamtintensität der trigeminalen CO₂-Reize und die Geruchsintensität der PEA-Reize zu beurteilen.

2.4 PET Untersuchung

2.4.1 PET - Studiendesign

Auch hier wurden insgesamt 15 Probanden in die Untersuchung einbezogen. Es fanden nur gesunde männliche Probanden Aufnahme in die Untersuchung. Alle Probanden waren normalgewichtig. Bei jedem Probanden wurde eine ausführliche Anamnese erstellt. Erkrankungen, die das ZNS, die Riechfunktion oder die Nasenatmung maßgeblich beeinflussen können, galten als Ausschlusskriterien (z.B. Hirninfarkt, Nasenpolypen, chronischer Schnupfen). Eine Medikation mit Substanzen, bei denen eine Riechstörung mit einer Wahrscheinlichkeit von >1% hervorgerufen wird, hätte ebenfalls zu einem Ausschluss von der Untersuchung geführt.

Die Probanden sollten zuvor noch keine PET-Untersuchung erhalten haben, und es sollte keine PET-Untersuchung geplant sein. Probanden, die aus anderen Gründen bereits eine Computertomographie erhalten hatten, oder die sich geplant einer solchen unterziehen sollten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Im Weiteren galt es, ein entsprechendes Intervall für den Stimulus zu finden. In diesem Zusammenhang wurde in einer Vorabsitzung mit den Probanden eine Stimulusreihe durchgeführt. Hierbei wurden den Probanden 3 verschiedene Konzentrations-Intervall Kombinationen angeboten:

50% CO₂ für 4 Sekunden; 50% CO₂ für 8 Sekunden und 50% CO₂ für 12 Sekunden.

Die Probanden mussten hierbei nach jedem Reiz die empfundene Intensität auf einer grafischen Skala bewerten, welche anschließend in einem Punktesystem ausgewertet wurde.

Die Voruntersuchung hinsichtlich der Adaptation der Probanden an den CO₂ Stimulus erbrachte das in Abb. 23 dargestellte Diagramm:

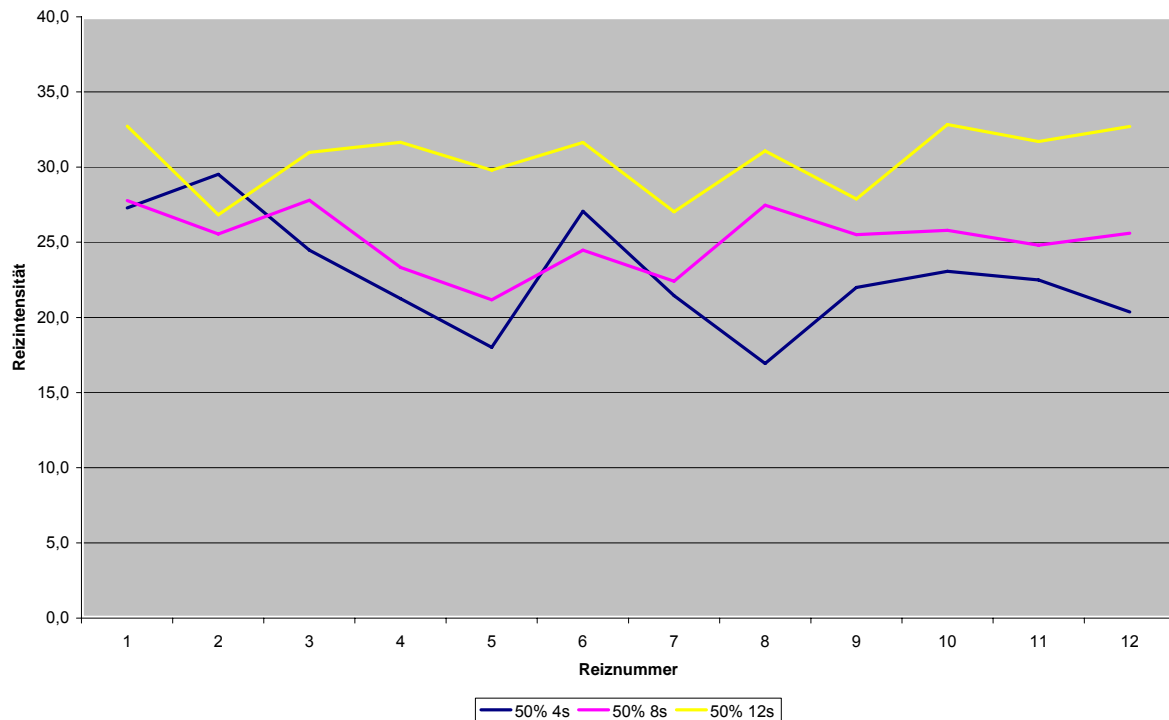


Abbildung 8 Mittelung über die Intensitätsschätzung aller Probanden bei mehrmaliger Darbietung des CO₂ Reizes in verschiedenen Intervallen - Aufgetragen sind hier die von den Probanden abgegebenen Bewertungen hinsichtlich der Intensität bei mehreren aufeinander folgenden Reizen durch ein 50%iges CO₂ – Luftgemisch für unterschiedliche Intervalle.

Bei einem 4 Sekunden Intervall kam es zu starken Fluktuationen in der Empfindung. Des Weiteren rief dieses kurzes Intervall verstärkt physiologische Reaktionen wie z.B. Augentränen hervor und wurde von der Mehrzahl der Probanden als äußerst unangenehm beschrieben. Es zeigte sich dass eine Intervalllänge von 8 Sekunden eine relativ gleich bleibende Intensität bei den Probanden im Bezug auf die Darbietung von CO₂ hervorrief. Auch subjektiv wurde dieses Intervall von den Probanden als tolerabel beschrieben. Entsprechend wurde dieses Intervall für die Interstimulusdauer ausgewählt.

2.4.2 PET – Messung

Die Messung der reizinduzierten cerebralen Durchblutungsänderung wurde mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten an einer dezidierten PET-Kamera (ECAT EXACT HR+, Fa. Siemens/CTI) am PET-Zentrum Rossendorf.

Nach Positionierung der Probanden in der PET Kamera erfolgte die Fixation des Kopfes mit Hilfe eines Vakuumkissens, welches nach korrekter Lage des Kopfes durch Ablassen der Luft, zu einer starren Fixation führte. Nach dieser, für die weitere Untersuchung unablässigen starren Positionierung des Probanden, wurde die Stimulation mit CO₂ (Anamon) bei einem Stimulusintervall von 8 Sekunden und einer Konzentration von 55% CO₂ begonnen. Die PET Messung wurde in einem ruhigen, leicht abgedunkelten Raum durchgeführt. Den Probanden wurde eine Venenverweilkanüle in den Unterarm gelegt. Nachfolgend führte man Ihnen eine Nasensonde in das linke Nasenloch ein (s. Abb. 24).



Abbildung 9 PET Kamera mit Proband und Kontrollleinheit sowie Aktivitätsmesser (links)

Nach einer Transmissionsmessung über 1 min zur Bestimmung der körpereigenen Schwächungsfaktoren wurden mit Beginn der ersten reellen Messung ca. 1,85 GBq ¹⁵O-H₂O langsam intravenös injiziert und gleichzeitig eine dynamische Aufnahmesequenz über 5 Minuten gestartet.

Das $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ stammte hierbei aus dem, ebenfalls im Forschungszentrum vorhandenen, Cyclotron und wurde über entsprechende Rohrsysteme in den PET-Kameraraum geleitet. Um eine stetige und hochwertige Qualität der Tracerlösung zu gewährleisten, erfolgte vor und nach jeder Untersuchung eine Qualitätskontrollmessung, bei welcher eine festgelegte Menge an $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ im Untersuchungsraum in ein Messsystem eingefüllt und die dortige Aktivität sowie deren Abnahme protokolliert wurden (s. Abb. 26).

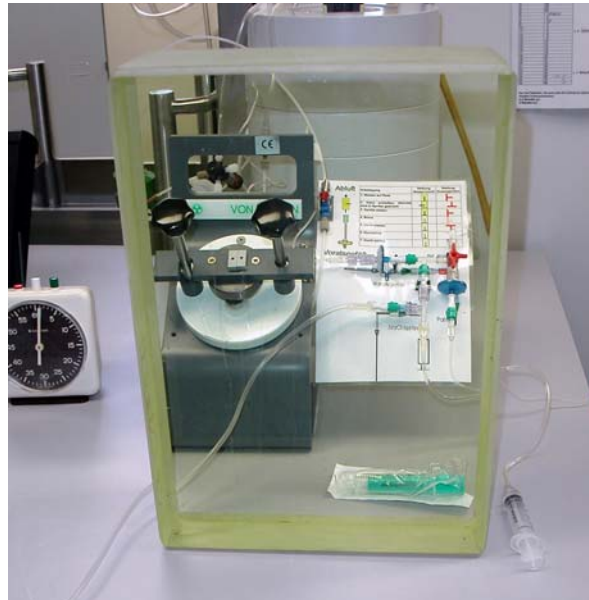


Abbildung 10 Kontrolleinheit für radioaktive Zuleitung hinter Schutzglas

Die Messung wurde insgesamt 4 Mal durchgeführt, wobei sich Ruheuntersuchungen ohne trigeminalem Reiz und Aktivierungsuntersuchungen mit trigeminalem Reiz abwechselten. Die Stimulierung wurde ca. 30s vor Tracerapplikation gestartet und bis ca. 60s nach Start der Applikation beibehalten. Die Pause zwischen den Untersuchungsvorgängen betrug ca. 15 Minuten, um das Abklingen der Traceraktivität im Körper des Probanden zu gewährleisten. Die Gesamtuntersuchungszeit incl. Vorbereitungen betrug entsprechend ca. 2 Stunden.

3 Ergebnisse

3.1 Datenauswertung

3.1.1 Datenauswertung FMRI

Die Neuroimaging Daten wurden mit SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, eingebettet in Matlab 6.5 R13; The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) ausgewertet. Die funktionellen Daten wurden aufgenommen, hinsichtlich entstandener Artefakte korrigiert und zurechtgeschnitten mit Hilfe von SPM2 „Preprocessing Procedures“. Die erhaltenen Masken wurden dann auf die korrespondierenden T1 Bilder aufgetragen.

Es folgte die sog. second level Analyse. Ziel dieser war es, herauszuarbeiten inwieweit die die gefundene Aktivierung bestimmter Cortexareale für die Gruppe signifikant ist. Diese Aussage ist nur in dieser Analyse möglich, da hierbei die Variabilität der Aktivierungen von Proband zu Proband berechnet wird. Die Grundlage hierfür liegt in der verwendeten Berechnung der Fehlervarianz. Bei der second level- Analyse basiert die Fehlervarianz auf der von Proband zu Proband unterschiedlichen Aktivierung. Somit ist es möglich, das Ergebnis auf die gesamte Studienpopulation zu übertragen, aus denen die Probanden stammen.

Im Rahmen der second level Analyse wurden die Bilder einem gepaarten T-Test unterzogen um die Unterschiede zwischen den einzelnen Reizkonditionen aufzuzeigen. Weiterhin wurden die Effekte auf $p < 0.001$ korrigiert mit einem Clustermerkmal von wenigstens drei Voxeln. Aufgefallene Peaks wurden bei einem Schwellenwert von $p < 0.005$ korrigiert auf das gesamte Gehirn oder unkorrigiert mit $p < 0.001$ auf bestimmte Regionen mit einbezogen.

Es folgte die Glättung (Smoothing) der Daten:

Mit Hilfe eines sog. „smoothing kernels“ werden starke Abweichungen geglättet, indem die Signalintensitäten eines Voxels unter Abhängigkeit der ihn umgebenden Voxel bei stark konträren Werten angepasst werden (s. Abb 27 „Smoothing“). Hierzu wird in SPM ein sog. Gaussian Kernel verwendet. Entsprechend findet als Glättungsfunktion eine Gaussfunktion Verwendung. Diese kann je nach den Bedürfnissen des Benutzers angepasst werden.

Angegeben wird dies durch den Ausdruck „Full Width at Half Maximum“ (FWHM). Die FWHM ist in Relation zum σ der Gausskurve zu sehen.

Die Glättung erfolgt nun, indem für jeden Punkt in einem Datensatz ein neuer Wert erzeugt wird. Dieser ist durch eine Funktion definiert, die sich aus ihm und seinem „gaussgewichteten“ Nachbarn ergibt (s. Abb. 27).

Entsprechend der gewählten Breite für die Gaussfunktion ergibt sich eine proportionale Anzahl von Nachbarn, welche mit in die Berechnung einbezogen werden. Je höher die Anzahl der Nachbarn, desto glatter wird das Ergebnis. Angenommen wird eine Gaussfunktion, deren Zentrum den neu zu berechnenden Datenpunkt darstellt. Die Gaussfunktion wird mittels Histogrammverfahren in eine Anzahl von Flächen geteilt (s. Abb. 25 b) deren Höhe mit dem ihnen entsprechenden Nachbarn multipliziert wird. Nun werden die Werte addiert und es resultiert der neue Wert des Datenpunktes (s. Abb. 25 c).

Es gibt 3 Hauptgründe für die Glättung:

- I. Verbesserung des Signal- / Rauschverhältnisses.
- II. Bessere Vereinbarung mit dem Modell des „Gaussian field“, welches benötigt wird, um Schlussfolgerungen hinsichtlich regionaler Effekte zu ziehen.
- III. Deutlich besserer interindividueller Vergleich von regional spezifischen Aktivitäten.

3.1.1 Datenauswertung PET

Die Bestimmung der cerebralen Perfusion erfolgte unter Verwendung einer Standard-Input-Funktion, die es erlaubt, auf eine gemessene individuelle arterielle Blutkurvenbestimmung zu verzichten. Die unter Verwendung der standardisierten Inputfunktion berechneten Flussbilder der Ruheuntersuchungen bzw. der Aktivierungsuntersuchungen wurden gemittelt und das Mittel der Ruheuntersuchung von dem Mittel der Aktivierungsuntersuchung subtrahiert. Eine zu erwartende Perfusionssteigerung sollte sich im mediobasalen temporalen Cortex darstellen.

Die Auswertung der Aufzeichnungen erfolgte mittels statistischen Parameter-Mappings (SPM99 sowie SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College, London, UK), implementiert mit MATLAB 5.3 (Maths Works, Inc., Natick, MA, USA). Bei allen Schichtaufnahmen wurden die Pixelintensitäten auf die globale zerebrale Aktivität normiert, um intra- und interindividuelle Unterschiede der Gehirndurchblutung zu eliminieren. Hierzu wurde das Prinzip der proportionalen Normierung (Division der lokalen Aktivität durch den globalen Mittelwert) herangezogen (Fox and Ciani 1985). Es erfolgte ein Realignment um eventuelle Kopfbewegungen der Probanden auszugleichen.

Diesbezüglich wurde neben einer transversen und koronaren Korrektur auch eine Zentrierung der Bilder vorgenommen (Minoshima, Berger et al. 1992). Ebenso erfolgte eine stereotaktische Normalisierung der Daten (Talairach 1988). Des Weiteren wurden die Datensätze mittels eines dreidimensionalen Gauß'schen Filters geglättet, um das Verhältnis von Signal- zu Rauschanteilen zu verbessern und auch kleinere Areale mit Aktivierungen sichtbar zu machen (Friston, Frith et al. 1991).

Die Identifizierung aktiver Voxel erfolgte mittels T-Test im Vergleich zur über das gesamte Gehirn gemittelten Varianz (gepoolte Varianz) nach Korrektur des statistischen Schwellenwertes p für multiple Vergleiche, um falsch positive Resultate zu vermeiden. Für jeden Probanden wurden statistische Subtraktionsbilder erster Ordnung erstellt, zwischen der Kondition Ruhe (R) einerseits und den Aktivitätsbildern (A) andererseits [(A – R) bzw. (LS – R)]. Anhand dieser Bildersets wurden voxelweise die p - bzw. Z-Werte berechnet. Nächster Schritt der Auswertung war eine Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung, welche die Berechnung der statistischen Differenz (Z-Werte) der beiden im ersten Schritt erstellten Subtraktionsbilder (difference of differences) beinhaltete [(LS – R) – (KS – R)].

Auf Basis vorangegangener PET-Studien wurden anatomische Areale von besonderem Interesse, sogenannte "Volumes of interest" (VOIs) definiert, welche ein trigeminales Netzwerk darstellen (Savic, Gulyas et al. 2002) bzw. für schmerzspezifische Effekte Bedeutung haben (Derbyshire, Jones et al. 1999; Tolle, Kaufmann et al. 1999). Dazu gehörten die Insula sowie der primäre somatosensorische (SSI) und sekundärer somatosensorischer Cortex (SSII). Das Talairach-Koordinatensystem wurde hierfür herangezogen, um die Koordinaten der ausgewählten Regionen zu definieren. Der korrigierte Schwellenwert wurde berechnet unter Einbeziehung der Anzahl der gesuchten Pixel und des Glättungsgrades (Smoothness). Entsprechend folgte die Darstellung der Werte innerhalb der VOIs, bezogen auf den Schwellenwert.

3.2 Ergebnisse FMRI

Bezugnehmend auf die nach jedem FMRI Scan abgegebenen Bewertungen hinsichtlich der Reizintensität wurde ein gepaarter T-Test durchgeführt, um die erhaltenen Ergebnisse zwischen links- und rechtsseitiger Reizung zu vergleichen. Hieraus ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen der Präsentation von CO₂ im rechten und linken Nasenloch (s. Abb. 28).

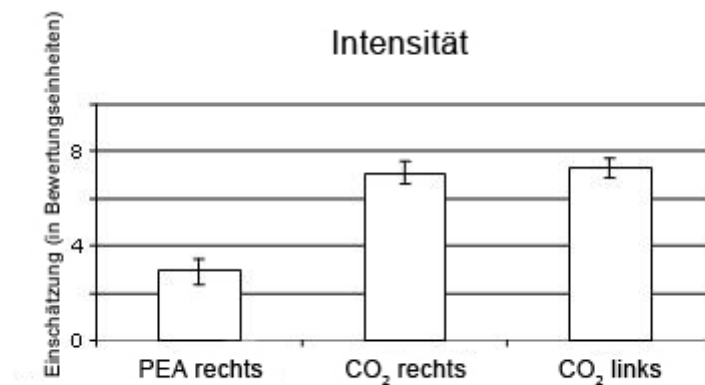


Abbildung 11 Intensitätsschätzungen der Reize (Mittelwerte und Standardfehler, n=15)

Legende: PEA = Phenylethanol CO₂ = Kohlendioxid

Zu sehen ist die durchschnittliche Bewertung der einzelnen Reizvarianten hinsichtlich ihrer Intensität, bei CO₂ zusätzlich im Seitenvergleich.

3.2.1 Neuroimaging Daten

Nach Gegenüberstellung der durch CO_{2R} erhaltenen Images mit der Baseline (reizlos ; Luft) zeigten sich signifikante Aktivierungen in Bereichen, welche generell mit Schmerz assoziiert sind (Borsook et al., 2004; De Leeuw et al. 2005) (vgl. Tab. 6):

- **bilateraler Gyrus praecentralis**
- **linker primärer somatosensorischer Cortex (SSI)**
- **rechter sekundärer somatosensorischer Cortex (SSII)**
- **rechte Insula, linkes Cerebellum**
- **und der ventrolaterale Thalamus**

Desweiteren zeigten sich klassische olfaktorische Regionen wie

- **der linke piriforme Cortex**
- **der linke mediale orbitofrontale Cortex**
- **und der rechtsanteriore orbitofrontale Cortex.**

Zusätzlich wurde der Cortex um den linken Sulcus temporalis superior aktiviert.

Zum Verständnis der folgenden Daten ist es notwendig einen kurzen Hinweis auf die Verwendung des Talairach – Koordinatensystems zu geben (s. Abb. 29).

Abbildung 12 Talairach Koordinatensystem ((Funktionelle MRT, Schneider 2007)

X-Achse: Zunahme von Links nach Rechts
 Y-Achse: Zunahme von Posterior nach Anterior
 Z-Achse: Zunahme von Inferior nach Superior

Für einen Vergleich der erhaltenen Daten zwischen den einzelnen Probanden bedarf es der Transformation der Bilder in einen standardisierten anatomischen Raum. Dieser wurde von Talairach & Tournoux (1988) definiert.

Dieses Koordinatensystem basiert auf einer transversalen Grundebene durch die vordere und hintere Kommissur, einer koronaren Grundebene vertikal dazu durch die vordere Kommissur und einer sagittalen Grundebene durch den Interhemispärenspalt. Aufgrund dieser Einteilung der anatomischen Strukturen, ist es möglich, jeden einzelnen Punkt im Gehirn anhand der auf die jeweilige Ebene bezogenen Koordinaten zu definieren.

3.2.2 Vergleich CO_{2R} zu Luft_R (geruchlose Luft)

In Tabelle 6 ist nachfolgend die Auflistung der in 3.2.1 beschriebenen aktivierten Areale bei Stimulation mit CO₂ im rechten Nasenloch zu sehen.

a) CO _{2R} - Luft _R	K	Links				Rechts			
		x	y	z	Z	x	y	z	Z
Gyrus präcentralis	95					48	-6	48	4.57
Sulcus temporalis superior	104	-45	-42	12	4.44				
Rostrale Insula	12					33	-3	3	4.42
Gyrus postcentralis(SSI)		-60	-21	33	4.34				
Gyrus postcentralis (SSII)	5					42	-15	25	4.25

Gyrus präcentralis	41	-51	0	39	4.16				
Cortex cerebellaris	8	-33	-48	-48	4.06				
Ventrolateraler Thalamus	11	-18	-12	3	3.84				
Piriformer Cortex	8	-24	15	-15	3.25				
Cortex orbitofrontalis medialis	10	-24	48	-9	3.54				
Cortex orbitofrontalis anterior	5					21	58	-9	3.50

Erklärung zur Variable K :

Der K -Raum wird in einer z -Schicht einer 64×64 Bildpunktmatrix bei jedem Schritt um einen Bildpunkt auf der X -Achse um den Wert 1 vergrößert. Er entspricht der Clustergröße.

Tabelle 6 Aktivierungsvergleich mit Talairach-Koordinaten CO_{2R} zu $Luft_R$; K = Clustergröße; Z = Wert der Aktivierung

3.2.3 Vergleich CO_{2L} zu Baseline

Der Vergleich zwischen den CO_{2L} -Images mit der Baseline (reizlos, $Luft_L$) zeigte die ähnliche Aktivierungen wie CO_{2R} zur Baseline (vgl. Tab. 6) entsprechend der contralateralen Reizung (s. Tab. 7):

- linker Gyrus praecentralis
- rechter sekundärer somatosensorischer Cortex (SSII)
- rechte Insula, linkes Cerebellum
- und der ventrolaterale Thalamus
- und der rechtsanteriore orbitofrontale Cortex

b) CO_{2L} - $Luft_L$

Aktivierung	K	Links				Rechts			
		x	y	z	Z	x	y	z	Z
Dorsomediale Insula	121					36	-6	12	5.16
Hirnstamm (nucl. trig.)	12					12	-39	-39	4.91
Gyrus postcentralis (SSII)	223					57	-6	24	4.42
Sulcus temporalis superior	222					48	-6	24	4.42
Nucleus thalamicus ventralis anterioris	47					12	-15	9	4.3
nucleus thalamicus centromedialis	10					12	-18	-9	4.01
Gyrus präcentralis	18	-51	-9	45	3.9				
Ventrale Insula	5					39	12	-6	3.88
Cortex cerebellaris	25	-18	-57	-27	3.74				
Cortex orbitofrontalis Anterioris	5					27	51	-9	3.56
Piriformer Cortex	5					24	9	-15	3.25

Tabelle 7 Aktivierungsvergleich zwischen CO_{2L} und Luft_L

Legende:

(a) Zu sehen ist ein Koronarschnitt bei $z = -12$ (nach Talairach Koordinatensystem) sowie ein Sagitalschnitt bei $y = -8$

Aktivierung klassischer olfaktorischer Areale bei Vergleich CO_{2L} Stimulation mit der Baseline:

- rechter piriformer Cortex, rechter lateraler orbitofrontaler Cortex, und linke Insel

(b) Zu sehen ist ein Koronarschnitt bei $z = -12$ (nach Talairach Koordinatensystem) sowie ein Sagitalschnitt bei $y = -12$

Aktivierungen bei Vergleich zwischen CO_{2R} gegen die Baseline:

- linker piriformer Cortex, linker medialer orbitofrontaler Cortex und rechter anteriorer orbitofrontaler Cortex sowie linke rostrale Insel und linker somatosensorischer Cortex (SII)

3.2.4 Vergleich PEA_R zu Baseline

Die Analyse der PEA_R Bilder hinsichtlich der Unterschiede zur Baseline (Luft_R) zeigten signifikante Aktivierungen in (s. Tab. 8):

- der linken rostralen Insula
- den primären und sekundären olfaktorischen Regionen, wie der Amygdala
- sowie dem rechten Cortex orbitofrontalis medialis.

c) PEA_R - Luft_R

Aktivierung	K	Left				Right			
		x	y	z	Z	x	y	z	Z
Rostrale Insula	12	-42	12	0	4.36				
Amygdala	5					21	-12	-9	3.48
Cortex orbitofrontalis medialis	5					20	48	-11	3.45

Tabelle 8 Aktivierungsvergleich zwischen PEA_R und Luft_L

Legende:

Zu sehen ist ein Koronarschnitt bei $z = -11$ (nach Talairach Koordinatensystem) sowie zwei Sagittalschnitte bei $y = 12$ und $y = -12$.

Aktivierungen bei Vergleich zwischen PEA_R und der Baseline (AIR_R):

- linker Cortex orbitofrontalis lateralis, rechte rostrale Insel sowie linke Amygdala.

3.2.5 Vergleich CO_{2R} zu CO_{2L}

Legende:

(a)

Bei Reizung im rechten Nasenloch zeigte der Vergleich zwischen CO_{2R} und CO_{2L} eine primär stärkere linkshemisphärische Aktivierung: linker Cortex orbitofrontalis posterior und rechter Gyrus frontalis superior sowie der cerebelläre Cortex bilateral.

(b)

Die gegensätzliche Reizung im linken Nasenloch zeigte sich in Regionen wie dem Sulcus temporalis superior und dem rechten Sulcus temporalis superior, dem rechten Hirnstamm und in der Region des Nucleus trigeminus.

3.2.6 Vergleich [CO_2 /PEA – Baseline]

Die Mischung aus CO_2 und PEA zeigte signifikante Aktivierungen sowohl in den olfaktorischen Integrationszentren wie dem linken piriformen Cortex und rechten medialen orbitofrontalen Cortex als auch typischen trigeminalen Loci, zu sehen in den bilateralen sekundären somatosensorischen Cortex (s. Abb. 33).

3.2.7 Vergleich [CO_2 /PEA – (CO_2 +PEA)]

Die Mischung aus beiden Komponenten erbrachte stärkere Aktivierungen in den Integrationszentren wie dem rechten Sulcus temp. sup. und sekundären olfaktorischen Arealen wie z.B. dem linken medialen und lateralen orbitofrontalen Cortex als die Summe der Einzelkomponenten (s. Abb. 34).

Zu sehen sind zwei Koronarschnitte in Höhe von $Z=-12$ und $z=39$ mit Aktivierungen im re. Sulcus temp sowie linkem orbitofrontalen Cortex..

3.2.8 Auswertung der Volumes of Interest

Nachfolgend wurde ein Aktivierungsvergleich der zuvor festgelegten (vgl. S. 64) Volumes of Interest durchgeführt.

Linker piriformer Cortex (I-PirC) A1:

1. Das Gemisch aus CO_2 und PEA führte zu einer höheren Aktivierung im linken piriformen Cortex als die Summe beider Einzelkomponenten.

2. Zwischen den Einzelkomponenten wurde hingegen kein Unterschied festgestellt.

Linker Cortex orbitofrontalis lateralis (I-IOFC) A2:

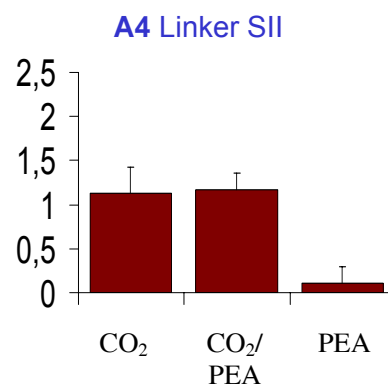
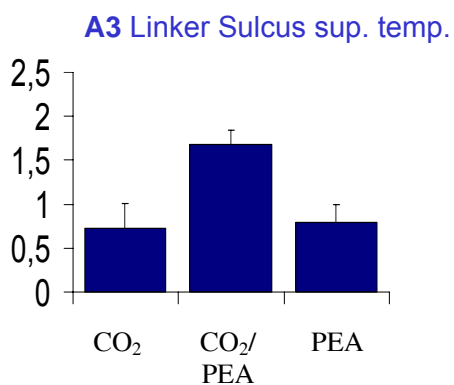
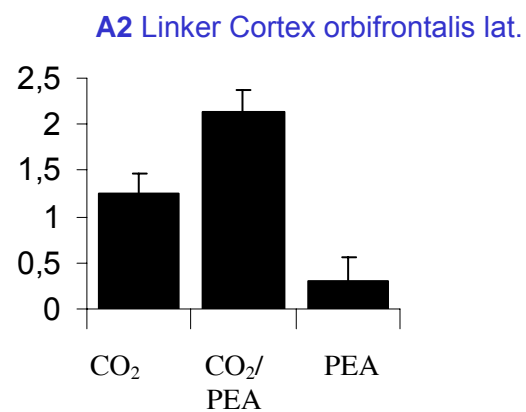
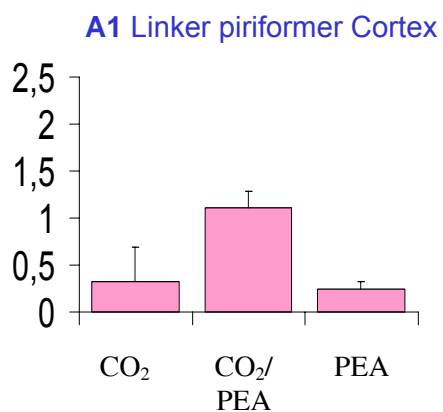
1. Das Gemisch führte zu einer signifikant höheren Aktivierung als CO₂ und PEA in der Summe.
2. CO₂ zeigte eine höhere Aktivierung als PEA.

Linker Sulcus temporalis superior (ISTS) A3:

1. Das Gemisch zeigte eine signifikant höhere Aktivierung im ISTS als die Summe beider Komponenten.
2. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Einzelkomponenten.

Linker sekundärer somatosensorischer Cortex (SII) A4:

1. Sowohl das Gemisch als auch CO₂ zeigten eine gleich starke Aktivierung im Bereich von SII deutlich über dem Niveau von PEA.



3.2.9 Zusammenfassung der Ergebnisse der fMRI Untersuchung

- ⇒ Die durch CO₂ hervorgerufenen Aktivierungen fanden sich vorrangig in der rechten Hemisphäre.
- ⇒ Trigeminaler Reizung der Nasenschleimhaut führte des Weiteren zur signifikanten Aktivierung cerebraler Areale, welche generell mit Schmerz assoziiert sind.
- ⇒ Darüber hinaus ergaben sich ebenso Aktivierungen in klassischen olfaktorischen Regionen.
- ⇒ Diese "olfaktorischen Aktivierungen" fanden sich sowohl bei der Reizung im linken als auch im rechten Nasenloch verstärkt links-cerebral.
- ⇒ Die Aktivierungen deuten darauf hin, dass die rechte Hemisphäre in hohem Maße für die Verarbeitung von chemosensorischen Informationen zuständig ist.

3.3 Ergebnisse PET

Bei 12 Probanden konnten je 2 Ruhe- und Aktivierungsmessungen akquiriert werden. Aufgrund technischer Schwierigkeiten erfolgte bei den restlichen 3 Probanden nur mindestens je 1 Ruhe- bzw. Aktivierungsstudie. Für die Untersuchung fand das in Abb. 35 dargestellte Blockdesign Anwendung.

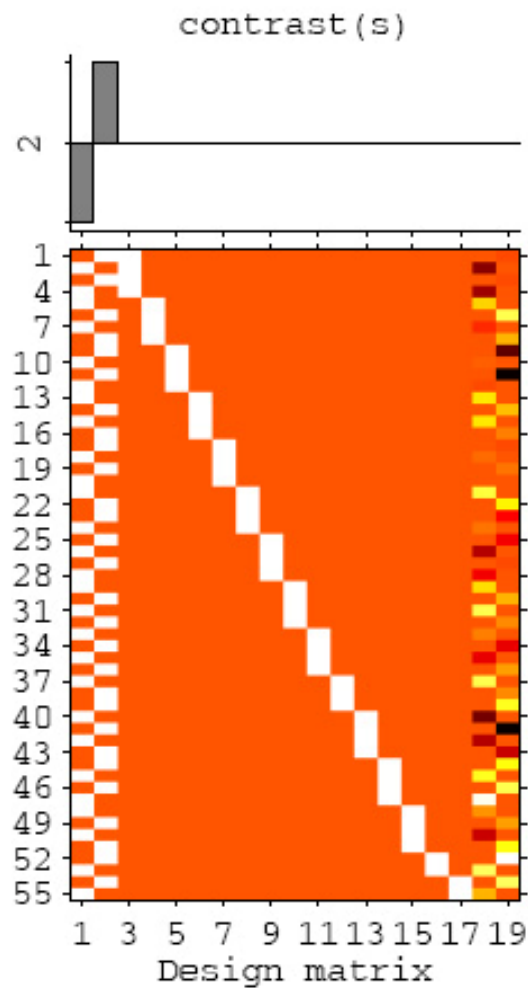


Abbildung 13 Die Designmatrix für die Gruppenstudie

Legende: Jeweils ein Block steht für die gesamte Untersuchung eines Probanden mit 2 Aktivierungs- und 2 Ruhephasen. Wie bereits oben beschrieben konnten bei 3 Probanden, nämlich Nummer 10, 14 und 15, nicht alle 4 Messungen durchgeführt werden, was eine entsprechende Verkleinerung des Blockes in der Matrix ergibt. Die kleinere Unterteilung entlang der Y-Achse der Matrix stellt die Reihenfolge dar, in der Aktivierungs- und Ruhephasen durchgeführt wurden. Ein kleiner weißer Block steht hierbei für eine Aktivierungsphase ein roter hingegen für das Nichtaktivierungs-Pendant. Die Blöcke auf der Diagonalen entsprechen der Untersuchung eines Probanden, wie im Ausschnitt dargestellt (unten): die drei Blöcke enthalten die Regressoren für Sitzung eins, zwei und drei. Jeweils am Rand in weiß dargestellt sind die Regressoren für globale Sitzungseffekte.

Insgesamt zeigten sich deutliche Aktivierungen (S. Abb 37) im Projektionsfeld des:

- **Nervus trigeminus am Fuße des postzentralen Gyrus**

die rechtsseitig stärker ausgeprägt ist als in der linken Hemisphäre

Zusätzlich fanden sich Aktivierungen (S. Abb 36)

- **im ipsilateralen piriformen Cortex**
- **und im orbitofrontalen Cortex**

welche sich typischerweise bei Stimulierung durch Gerüche finden.

Es zeigte sich eine Aktivierung im orbitofrontalen Cortex (OFC). Dieser stellt eine funktionell heterogene Region dar, welche sich als ein Teil von konzentrischen Ringen um den primären olfaktorischen Cortex (PMC) entwickelt haben (Carmichael, Clugnet et al. 1994). Dieser und der anteriore olfaktorische Nucleus projizieren sehr stark zum posterior-medialen OFC sowie zur inferioren Insula. So ist es nicht verwunderlich dass auch Letztere in der obigen Abbildung eine Aktivierung zeigte, denn diese Areale sind in ihrer Gesamtheit dem olfaktorischen System zuzuordnen. Hieraus ergibt sich die logische Erklärung der Aktivierung aller an diesem System beteiligten Regionen.

Wie erwartet fanden sich Aktivierungen sowohl im primären als auch im sekundären somatosensorischen Cortex im Gyrus postcentralis. Die Ausläufer der aktivierten Areale reichten bis in angrenzende Gebiete des Temporallappens und in den occipitotemporalen Übergang hinein. Klassischerweise erfolgt in diesen Gebieten die topographisch gegliederte sensible Verarbeitung von Reizen. Die temporale Lage der Aktivierungen auf dem Gyrus postcentralis entspricht der bekannten Abbildung von Reizen des Gesichtes.

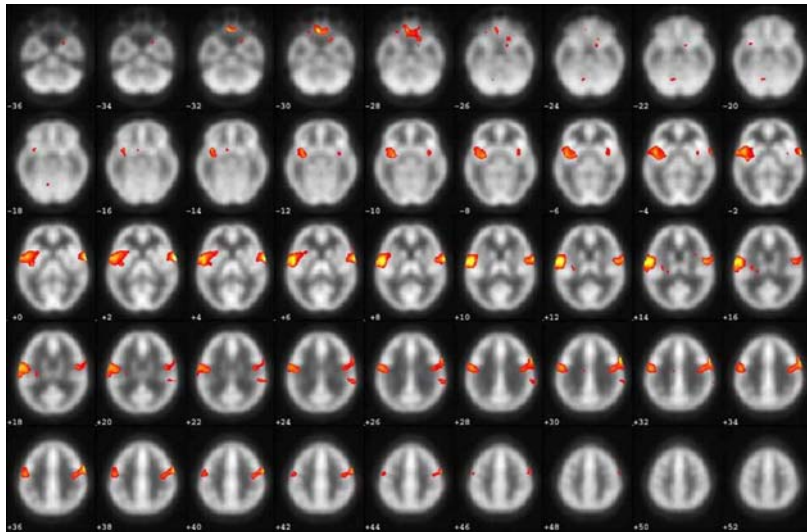
3.3.1 CO₂ sensitive Probanden versus nicht CO₂ sensitive Probanden

Im Folgenden wurden die Probanden in eine CO₂ sensitive Gruppe (n=6; Grenzwert: 45-55 % CO₂) und eine CO₂ nicht sensitive Gruppe (n=6; Grenzwert: 60-85 % CO₂) eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte aus den erfassten Werten hinsichtlich der Schmerzschwelle bei CO₂-Reizung (s. Tab. 4 „Probandenübersicht hinsichtlich Physiognomie, CO₂-Schwellenwert und Reizempfindung“).

Hier ergab sich, dass sensitivere Probanden eine stärkere orbitofrontale Aktivierung zeigen, als weniger sensitive Probanden (s. Abb. 38 und 39). Entsprechend ist davon auszugehen,

dass CO₂-sensitive Probanden auf einen Reiz durch CO₂ eine wesentlich höhere Aktivierung in olfaktorischen Arealen zeigen. Dies ließ sich auch bei jedem Einzelprobanden der sensitiven Gruppe individuell erkennen.

Aktivierung bei CO₂-sensitiven Probanden:



*Abbildung 14 Aktivierung bei CO₂ sensitiven Probanden (N=6; Grenzwert 45-55% CO₂)
Es zeigen sich Aktivierungen sowohl im primären als auch sekundären somatosensorischen Cortex
sowie im orbitofrontalen Cortex.*

Aktivierung bei nicht-CO₂--sensitiven Probanden:

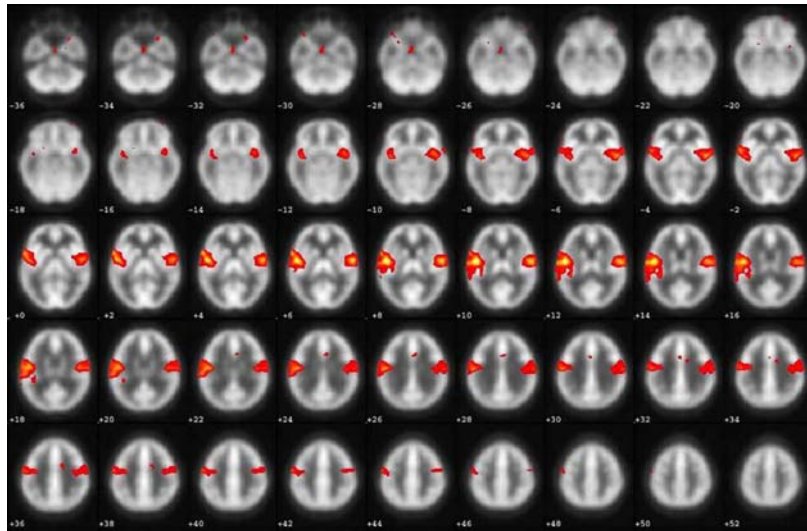


Abbildung 15 Aktivierung bei nicht-CO₂-sensitiven Probanden (N=6; thresholds 60-85% CO₂)
Es zeigen sich Aktivierungen sowohl im primären als auch sekundären somatosensorischen Cortex.
Die Aktivierungen im orbitofrontalen Cortex wie bei den sensitiven Probanden ist jedoch nicht zu sehen.

3.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der PET Untersuchung

- ⇒ Die Trigeminalreizung der Nasenschleimhaut führte zur Aktivierung cerebraler Areale, wie sie z.B. auch nach schmerzhafter Hautreizung gefunden werden.
- ⇒ In Übereinstimmung mit vorangegangenen FMRI-Untersuchungen fanden sich Hinweise darauf, dass die trigeminale, intranasale Reizung auch zur Aktivierung von "olfaktorischen" Arealen führt.
- ⇒ Diese "olfaktorische Aktivierung" fand sich verstärkt bei Probanden, die relativ sensitiv für CO₂-Reize sind.
- ⇒ Insgesamt deuten die Befunde auf die enge funktionelle Verknüpfung des chemosensorischen Inputs aus der Nasenschleimhaut hinsichtlich der Rezeption und Verarbeitung hin.

4 Diskussion

4.1 Das Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war der Vergleich trigeminal und olfaktorisch ausgelöster cerebraler Aktivierung. Das Augenmerk lag dabei auf der genauen Lokalisation der Aktivierungen von trigeminalen und olfaktorischen Zentren sowie deren unterschiedlicher Ausprägung im Vergleich zueinander.

4.2 Aussagekraft der Studie

Zu den untersuchten Inhalten gab es bis zu diesem Zeitpunkt nur wenige detaillierte Studien. Der Probandenumfang von zwei mal 15 Probanden für jeweils die PET und die FMRI Untersuchung liegt hierbei im oberen Niveau bisheriger Veröffentlichungen. In anderen Studien wurde zumeist eine Probandenpopulation von kleiner 8 Personen gewählt. Die in dieser Studie akquirierte Population ist somit beinahe im doppelt so groß und lässt somit eine stärkere Aussagekraft zu, als Untersuchungen mit einer geringeren Probandenzahl.

Bis zu diesem Zeitpunkt war außerdem die Kombination aus PET und FMRI in einer Studie zur Untersuchung trigeminaler Aktivierung einzigartig. Beide Methoden stellen für sich alleine schon hochpräzise Untersuchungstechniken dar, die ein großes Maß an Aufwand bedürfen. Durch die Möglichkeit der Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Rossendorf sowie Abt. Neuroradiologie, ist es jedoch gelungen, die Vorteile beider Verfahrensweisen zu kombinieren und somit die Ergebnisse in ihrer gemeinsamen Aussagekraft zu unterstreichen.

4.2 Literatursynapse im Vergleich

Nachfolgend zu sehen ist ein Überblick aktueller „Functional Imaging“ Studien mit Focus auf trigeminaler Aktivierung im Vergleich zur jetzigen.

Studie	Population	Art der Untersuchung und Parameter	Ergebnisse
(Savic, Gulyas et al. 2002)	12 gesunde, rechtshändige, weibliche Probanden (20-28 Jahre)	Intranasale Reizung mit Aceton (trig.) und Vanillin (olf.), Auswertung per PET	<u>Vanillin</u> : bilaterale Aktivierung von Amygdala, Cortex piriformis, re. Cortex orbitofrontalis, li. Insula <u>Aceton</u> : bil. Insula, Claustrum, Amygdala, Cortex piriformis; li. SI, re. Cerebellum, Hypothalamus, Thalamus, Hirnstamm(Nuc. Trigemini)
(Hummel et al. 2005)	19 Probanden (7 Frauen, 12 Männer) mittl. Alter 35,9 Jahre	intranasale trig.+ olf. Reizung und Auswertung per fMRI	<u>Trig. und olf. Stimulation</u> erbrachte Aktivierungen in: Ventrale Insula, Gyrus frontomedialis. Beide Stimuli erzeugten stärkere rechtsseitige Aktivierungen - <u>Olf. Stim.</u> aktivierte zus. Cerebellum, parahippo-campalen gyrus - <u>Trig. Stim.</u> aktivierte zus. Mittelhirn, orbitofrontalen Cortex, Gyrus temp. sup., Gyrus fron. Med. und Nucl. caudatus
(Frasnelli et al. 2006)	46 Patienten mit olf. Dysfunktion (mittl. Alter 50,5 Jahre) 45 gesunde Probanden (mittl. Alt. 48,4 Jahre)	intranasale + cutane Hautreizung mit Erkennungstest durch die Probanden	-Probanden mit olf. Dysfunktion hatten eine geringere trig. Sensitivität als die Kontrollgruppe -Hautreizung im Trigemini-gebiet zeigte keinen Unterschied
(Iannilli, Gerber et al. 2007)	12 Anosmiker 11 gesunde Probanden	Intranasale Reizung mit CO ₂ , Auswertung per fMRI	-Kontrollgr. stärkere rechtsseitige Akt. -stärkere Akt. bei Kontrollgr. in: re. präfront. Cortex re. SI, li Insula stärkere Akt. bei Anosmikern in li suppl. motor. Areal des Frontrallappens, re. sup. + med. Temporallappen, li Gyr. Parahip., Putamen

(Miyanari et al. 2007)	12 männliche Probanden mittl. Alter 30,8 Jahre	intravenöse Applikation von olf. Geruchsstoffen (stark und schwach) Auswertung per fMRI	- <u>Akt. bei starken Stimulus:</u> Nucleus subthalamicus, Gyrus präcentralis, Insula - <u>Akt. bei schw. Stim.:</u> Gyrus frontalis superior - Beide aktivierten den sek. olf. Cortex jedoch nicht den prim. olf. Cortex
(Iannilli, Del Gratta et al. 2008)	18 gesunde Probanden (8 Männer, 10 Frauen)	Intranasale trig. Reizung per CO ₂ , kutane elektrische Schmerzreizung, kutane mechanische Reizung, Auswertung per fMRI	<u>Aktivierung durch CO₂:</u> Lobus frontalis, rechte Insula, Putamen, prämotor. Cortex und andere typisch. Trig. Zentren <u>Aktivierung durch elektr. Reiz:</u> Cortex orbitofrontalis, SI, SII, Insula, Thalamus, Gyrus cing. <u>Aktivierung durch mech. Reiz:</u> Cortex orbitofrontalis, Cortex präfrontalis, Insula, Thalamus, Nucl. caudatus
(Lombion, Comte et al. 2008)	15 gesunde, rechtshändige, weibliche Probanden (20-23 Jahre)	Intranasale Reizung mit Iso-amyl-acetat (AA) (trig.+olf.) und PEA (olf.), Auswertung per fMRI	<u>(AA+PEA)-Luft Kontrast:</u> Bilaterale Akt.rechtsseitiger Dominanz von Amygdala, Cortes piriformis, Insula, Gyrus orbitalis post./ant. <u>AA-PEA Kontrast:</u> Re. Insula, bil. Gyrus cingularis, Gyrus frontalis/parietalis <u>PEA-AA Kontrast:</u> Geringere rechtsseitige Dominanz, Aktivierung von re. Gyrus occipitalis inf. und linkem Gyrus postcentralis
(Albrecht, Kopietz et al. 2008)	19 gesunde Raucher (9 Frauen, 10 Männer) mittl. Alter 29 Jahre	Intranasale Reizung mit Nikotindampf, Auswertung per fMRI	- <u>bilaterale Aktivierung von:</u> Gyrus frontalis superior/inferior, Cerebellum, Insula, Thalamus, Lobus parietalis inferior - <u>unilaterale Aktivierung von:</u> rechts: Cortex piriformis, Gyrus orbitalis ant./post., Hirnstamm, Gyrus temp. sup. Links : Gyrus präcentralis, Gyrus temp., Gyrus calcarinus, Cortex cingularis
(Bensafi, Iannilli et al. 2008)	8 gesunde, rechtshändige, weibliche Probanden (mittl. Alter 27,5 Jahre)	Intranasale Reizung mit CO ₂ und H ₂ S (olf.)	<u>H₂S:</u> re. Gyrus front. med., re. Insula, re. Hippocampus/Putamen <u>CO₂:</u> Gyrus cing. ant., re. Cerebellum, re. Gyrus sup. temp., re. Gyrus postcentralis

Tabelle 9 Literatursynopsis aktueller Imaging Studien

4.4 Warum FMRI und PET als Untersuchungsmethode?

Mit der Einführung von modernen bildgebenden Verfahren wurde die direkte, nichtinvasive Darstellung der Anatomie und von Teilaspekten der Funktion des menschlichen Gehirns (funktionelle Bildgebung) ermöglicht. Die kontinuierliche Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eröffnete neue Möglichkeiten zur weiteren Aufklärung der Mechanismen der zentralen Reizwahrnehmung. Zum einen entfiel damit die Notwendigkeit, den Probanden radioaktive Substanzen zu injizieren, wodurch wiederholte Messungen ohne Strahlenbelastung ermöglicht wurden. Zum anderen bot die neue Methode eine bessere sowohl räumliche, vor allem aber auch zeitliche Auflösung der gewonnenen Messdaten.

fMRI-Vorteile:

- hohen räumlichen Auflösung (ca. 1mm^3 pro Voxel)
- Vielschichtigkeit der strukturellen sowie funktionellen Informationen über das untersuchte Organ,
- vollständigen Nicht-Invasivität:
- keine Strahlenbelastung
- Die Methode läuft vollkommen zerstörungsfrei.
- Im Vergleich zu PET deutlich kostengünstiger

Üblicherweise werden fMRI-Daten mit Hilfe einer Korrelationsanalyse ausgewertet. Hierbei wird versucht, die gemessenen Daten als Linearkombination bekannter Funktionen (Filter und vermutete Aktivität) darzustellen. Bei dieser Analyse ist man jedoch darauf angewiesen, dass die Aktivität der gesuchten Gehirnareale gut mit der vermuteten Aktivität übereinstimmt. Sucht man jedoch Aktivitäten mit unbekanntem Zeitverlauf, so ist diese Methode nur sehr eingeschränkt nutzbar.

fMRI - Nachteile:

- je nach verwendetem System, schwaches Signal welches einer intensiven Aufbereitung bedarf
- man muss abschätzen können, welche Aktivität in etwa zu erwarten ist
- hohe Lärmbelastung vor Allem in den EPI-Sequenzen während der Messung, die sich negativ auf das Probandenbefinden und einen störungsarmen Ablauf auswirken können
- Einschränkungen hinsichtlich der zu verwendenden Technik aufgrund des starken Magnetfeldes

Zwar kann die Positronenemissionstomographie nur mit Hilfe der Applikation von radioaktiven Tracersubstanzen erfolgen, jedoch ist sie hinsichtlich der räumlichen Auflösung in ihrer Aussage noch immer eine der sensitivsten und herausragendsten Methoden. Ferner hat der in der Studie verwendete Tracer nur eine sehr geringe Halbwertszeit, und wird entsprechend schnell aus dem Körper des Probanden eliminiert. Des Weiteren kennt die PET keine Suszeptibilitätsartefakte. Hierdurch lassen sich tiefe Hirnstrukturen wie z.B. der B. olfactorius zumindest theoretisch besser erfassen.

PET - Vorteile:

- Gute räumliche Auflösung
- Keine Suszeptibilitätsartefakte
- Bessere Erfassbarkeit tiefer Hirnstrukturen
- Konkurrenzlos bei Untersuchungen, bei denen absolute Ruhe nötig ist (z.B. Erfassung kortikaler Aktivierung während Musik-, Sprach- oder Tonwahrnehmung)
- Direkte Lokalisation von Neurotransmittern und deren Rezeptoren (z.B. Opiatrezeptor) ist sehr bedeutsam für psychiatrische oder neurologische Fragestellung

PET - Nachteile:

- Je nach verwendetem Tracer starke Strahlungsbelastung des Probanden und auch der Untersucher (während der Applikation)
- Notwendigkeit z.B. Für $^{15}\text{H}_2\text{O}$ ein Cyclotron in unmittelbarer Nähe zur Verfügung zu haben
- Subtraktionsmethode erfordert umfassendes Fachwissen
- Probandenakquise ist für diese Untersuchung oft schwieriger
- Oft Ausschluss von Frauen im gebärfähigen Alter durch Ethikkommissionen

Aufgrund dieser bisher bereits sehr breiten Anwendung und der voraussichtlichen Möglichkeit ein zeitlich und örtlich gut aufgelöstes Aktivierungsmuster zu erhalten, konnte die Entscheidung nur zugunsten dieser beiden Imaging-Methoden ausfallen.

Da bei der PET auf das direkt angrenzende Cyclotron zurückgegriffen werden konnte, und beim fMRI eigens dafür angepasste, nichtmagnetische Materialien verwendet wurden, konnten diese zwei Hauptnachteile der Untersuchungsmethoden ausgeglichen werden. Somit erlaubte es die Kombination aus PET und fMRT in dieser Studie die Vorteile beider

Untersuchungsoptionen zusammen zu fassen und somit ein optimiertes Ergebnis zu erhalten.

4.5 Diskussion fMRI

Wie vorhergesagt, zeigten sich enge Beziehungen zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System (Hummel and Livermore 2002; Hummel, Doty et al. 2005). Entsprechend gab es überlappende Aktivierungen in folgenden Bereichen:

- Cortex piriformis
- Cortex orbitofrontalis anterior
- Insula ventralis
- Gyrus postcentralis
- Gyrus superiotemporalis

Zusätzlich ergab sich bei CO₂ Stimulation eine stärkere rechtshemisphärische Aktivierung. Diese lässt darauf schließen, dass die rechte Hemisphäre in hohem Maße für die Verarbeitung von Chemosensorischen Informationen zuständig ist. Zu demselben Schluss kamen entsprechende frühere Imagingstudien ((Hummel, Pauli et al. 1995; Hari, Portin et al. 1997; Zatorre, Jones-Gotman et al. 2000).

Auffällig war die Aktivierung von primär schmerzzugeordneten Arealen bei der Stimulation von CO₂ sowohl im linken als auch rechten Nasenloch. Zu beobachten waren hier vor allem Aktivierungen im Bereich des:

- Gyrus postcentralis
- Cerebellum
- Ventrolateralen, ventroanterioren und dorsomedialen Thalamus-Regionen (Borsook, Burstein et al. 2004; Jantsch, Kemppainen et al. 2005).

Diese Aktivierung von Schmerzzentren entspricht der Erwartung, welche bisher aus verschiedenen Studien, die sich rein mit dem trigeminalen Reiz bzw. Schmerz und dessen Verarbeitung befasst haben, heraus aufgestellt wurde (Borsook, Burstein et al. 2004; Jantsch, Kemppainen et al. 2005).

Interessant ist nun die Tatsache, dass trigeminale Stimulation signifikante Aktivierungen in neuronalen Bereichen verursacht, welche primär für die Verarbeitung von Geruchsinformationen verantwortlich sind.

Hierzu gehören:

(1) **der piriforme Cortex** welcher als primärer olfaktorischer Cortex angesehen wird (unter der Prämisse, dass der Bulbus olfactorius nicht als primärer Cortex gilt). Diese Zuordnung trafen erstmals Zatorre et al. im Jahre 1992, als sie Aktivierungen in diesem Bereich nach Reizung mit Duftstoffen feststellten (Zatorre, Jones-Gotman et al. 1992). Auch eine Studie von Dade et al. zeigte 1998 eine ähnlich starke Aktivierung im Bereich des piriformen Cortex (Dade, Jones-Gotman et al. 1998). Dade et al. beschrieben des Weiteren eine Abhängigkeit der Reizstärke von anderen kognitiven Prozessen. So zeigte sich eine verstärkte Aktivierung bei Duftstoffen, welche dem Probanden bereits kurz zuvor präsentiert wurden und somit als „bekannt“ galten. Stammt die Erinnerung jedoch aus einer früheren Messung erfolgte keine verstärkte Aktivierung.

Da in der jetzigen Studie nun jedem Probanden stets der gleiche, wenn auch trigeminale, Reiz offeriert wurde, kann man davon ausgehen, dass dieser Effekt einen Einfluss auf das Aktivierungsmuster hatte.

Die Überlappungen der Aktivierungsmuster im piriformen Cortex in dieser Studie untermauern die bisherigen Ergebnisse hinsichtlich trigeminaler Aktivierung in diesem wichtigen „olfaktorischen“ Gebiet.

(2) **der anteriore orbitofrontale Cortex**, welcher typischerweise durch Gerüche aktiviert wird (Tanabe, Yarita et al. 1975; Inokuchi, Kimmelman et al. 1993; Francis, Rolls et al. 1999; Zald and Pardo 2000; Kareken, Sabri et al. 2004).

Lombion et al. stellten 2008 in einer Studie, in welcher sie ebenso mit einem olfaktorischen Duftstoff (PEA) sowie dem bimodalen (trigeminal + olfaktorisch) Iso-Amyl-Acetat ein sehr ähnliches Aktivierungsmuster in diesem Bereich fest. Auch unterstrichen sie, dass die eher rechtseitig betone Aktivierung des orbitofrontalen Cortex dem normalen Aktivierungsmuster bei Darbietung eines Geruches darstellt. In einer Studie von 2001 erhielten Cerf-Ducastel und Murphy ähnliche Aktivierungen im Bereich des orbitofrontalen Cortex, als sie Probanden mit Gerüchen in wässriger Lösung stimulierten (Cerf-Ducastel and Murphy 2001). Diese

waren dort in unterschiedlichen Lokalisationen vor allem jedoch linksseitig zu finden und widersprachen damit den bisherigen Ergebnissen, welche doch primär eine Aktivierung des rechten orbitofrontalen Teils deklarierten (Zatorre, Jones-Gotman et al. 1992; Yousem, Williams et al. 1997; Francis, Rolls et al. 1999). Anfänglich wurde in diesem Zusammenhang dem rechten Teil dieses Hemisphärenabschnitts eine dominante Rolle in der Verarbeitung von Gerüchen zugesprochen. So stimmten diese Vermutungen auch mit Beobachtungen überein, welche vornehmlich eine Beeinträchtigung des Geruchssinnes bei rechtsseitigen Kopf- und Hirnverletzungen aufwiesen (Zatorre and Jones-Gotman 1990; Zatorre and Jones-Gotman 1991).

Spätere Studien jedoch zeigten auch eine starke linksseitige Aktivierung sowohl bei angenehmen als auch unangenehmen Gerüchen (Zald and Pardo 1997; Zald and Pardo 2000). So erbrachte z.B. die Stimulation mit Bananenduft (O'Doherty, Rolls et al. 2000) sowie Tee- und Vanilleduft (Francis, Rolls et al. 1999) eine überwiegend linksseitige Aktivierung des orbitofrontalen Cortex. In diesem Rahmen beschrieben auch Royet et al., dass aversive Gerüche als auch der Geschmack eher eine linksseitige Aktivierung hervorrufen (Royet, Zald et al. 2000). Auch die Bekanntheit des Reizes verschiebt die Aktivierungssituation eher in Richtung linker Seite. Zusammenfassend ist also zu sagen, dass Gerüche, welche Emotionen oder Erinnerungen wecken und somit mit dem limbischen System vergesellschaftet sind, eher zu einer linksseitigen Aktivierung führen.

Auch in dieser Studie wurde in der fMRT Untersuchung eine eher linksseitige Aktivierung des orbitofrontalen Cortex festgestellt. Ein Grund hierfür kann zum einen die Bekanntheit des Reizes sein. Denn es wurde ja stets der selbe CO₂ sowie PEA Reiz präsentiert, welcher dem Probanden so immer wieder in Erinnerung gerufen wurde. Zum anderen induzierte der CO₂ Reiz bei den Probanden sicherlich ein starkes Gefühl der Abneigung und der PEA Duftstoff führte zu einem Wohlbefinden oder zumindest eine neutrale Einstellung des Probanden. All diese Gefühle und Erinnerung lassen also eine Erklärung der eher linksseitigen Aktivierung entsprechend der genannten Studien zu.

(3) die rostrale Insula, welcher Aktivitäten bei der Diskriminierung von Gerüchen zugeschrieben werden (Savic-Berglund 2004). Schon seit längerem ist bekannt, dass der das olfaktorische System direkt zur Insula projiziert (Carmichael, Clugnet et al. 1994). Viele nachfolgende Neuroimaging-Studien zeigten ebenso entsprechende Aktivierungen der Insula bei Aktivierungen durch verschiedenste Geruchsstimuli (Zatorre, Jones-Gotman et al. 1992; Small, Jones-Gotman et al. 1997; Fulbright, Skudlarski et al. 1998; Savic and Berglund 2000; Zald and Pardo 2000). Der in dieser Studie aufgezeigte rostrale Bereich der Insula wurde

1984 von Shipley und Geinisman den Projektionsbahnen des primären olfaktorischen Cortex von Primaten zugeordnet (Shipley, Geinisman 1984). Lombion et al. erhielten in der bereits erwähnten Studie 2008 eine eher rechtsseitig betonte Aktivierung der Insula. Im Vergleich zur ventralen Insula, welche in früheren Studien zumeist eine unilaterale und symetrische Aktivierung in Bezug auf die Händigkeit des Probanden zeigte (Kettenmann, Hummel et al. 1997), erfolgte in der rostralen Insel die Aktivierung zumeist bilateral (Cerf, Lebihan et al. 1998). Grundsätzlich wird angenommen, dass der rostrale Teil der Insula für die Verarbeitung von Schmerzreizen zuständig ist (Kong, White et al. 2006), während Aktivierungen im anterioren Teil eher eine Rolle bei der Verarbeitung von emotionalen Aspekten des Schmerzes, auch im Zusammenhang mit dem Schmerzgedächtnis zugeschrieben wird (Treede, Kenshalo et al. 1999). Auch eine Studie von Iannilli et al. in welcher trigeminale Aktivierung sowohl mit chemosensorischen, als auch mechanischen und elektrischen Reizen hervorgerufen wurden, zeigte Aktivierungen im Bereich der linken anterioren Insula (chemosensorisch und elektrisch), der rechten anterioren Insula (chemosensorisch und mechanisch) sowie bilateral im Bereich der anterioren Insula (mechanisch und elektrisch) (Iannilli, Del Gratta et al. 2008).

Die in dieser Studie dargelegten Foci im Bereich der rechten rostralen Insula fanden sich ebenso in früheren fMRI Studien, welche den Geschmack und die somatosensorische Stimulierung der Zunge untersuchten (Faurion, Cerf et al. 1998; Cerf-Ducastel and Murphy 2001). Es ist also anzunehmen, dass die Funktion über die alleinige olfaktorische Diskriminierung hinausgeht und ein komplexes Integrationszentrum für verschiedenste Düfte und Geschmäcker darstellt.

Zusätzlich aktivierte CO₂ in dieser Studie den superioren temporalen Gyrus, eine Region welcher eine frühe kognitive Verarbeitung von olfaktorischen Informationen zugesagt wird (Kettenmann, Jousmaki et al. 1996). Diese Aktivierungsmuster ähneln bis auf das Fehlen einer piriformen Aktivierung, den Arealen welche kürzlich in einer anderen Studie gefunden wurden (Hummel, Doty et al. 2005). Diese Studie war ähnlich strukturiert. Auch hier fand ein Olfaktometer im Rahmen eines funktionellen Imaging Verwendung. Die hier erhobenen Ergebnisse bestätigen also die früher postulierten Aktivierungsmuster zu. Das Muster dieser Aktivierungen erklärt sich zum Teil aus der Beziehung des trigeminalen Systems zur Amygdala über aufsteigende Fasern durch den lateralen parabrachialen Komplex (Bernard, Peschanski et al. 1989) welche dort zur contralateralen Seite kreuzen oder ipsilateral weiter aufsteigen (Kobal and Hummel 1988; Barnett, Evans et al. 1995).

Auch Schaefers Erläuterungen "some trigeminal ganglion cells with sensory endings in the nasal epithelium also have branches reaching directly into both the olfactory bulb and the spinal trigeminal complex" (Schaefer, Bottger et al. 2002) bedeuten einen zusätzlichen Weg der Aktivierung des olfaktorischen Systems durch trigeminale Afferenzen. Die in der Studie von Schaefer et al. vorgestellten Ergebnisse untermauern die in dieser Studie ersichtliche Komplexität der trigeminal - olfaktorischen Interaktion.

Ebenfalls befasste sich eine Arbeit von Yousem et al. (Yousem, Williams et al. 1997) mit der Aktivierung unterschiedlicher Regionen beim Vergleich zwischen olfaktorisch und trigeminal vermittelten Gerüchen. Sobald eine trigeminale Komponente hinzukam, dehnte sich die Aktivierung auf eine Vielzahl an cerebralen Bezirken aus. Dies steht im Einklang mit den hier aufgezeigten Ergebnissen. So ergaben sich bei der Stimulation mit PEA Aktivierungen im linken Cortex orbitofrontalis lateralis, in der rechten rostralen Insula sowie in der linken Amygdala. Bei der Reizkombination aus PEA und CO₂ wurden des Weiteren Aktivierungen im Bereich des linken piriformen Cortex, des rechten medialen orbitofrontalen Cortex sowie bilateral im sekundären somatosensorischen Cortex deutlich.

Miyanari et al. führten eine Studie durch, in welcher die Geruchssubstanzen intravenös statt intranasal appliziert wurden. Miyanari et al. verwendeten TPD (Alinamin®) welcher Aktivierungen im Nucleus subthalamicus, im Gyrus präcentralis links sowie der Insula rechts hervorrief. Ein sehr schwacher Geruchsstoff TTFD (Alinamin F®) hingegen aktivierte signifikant nur den Gyrus frontalis superior rechts. In beiden Fällen kam es ferner zu einem Anstieg des Blutflusses im sekundären olfaktorischen Cortex jedoch aber nicht im primären olfaktorischen Cortex. Die Autoren führten dieses Phänomen auf die Habituation des SI an die wiederholten olfaktorischen Reize zurück (Miyanari, Kaneoke et al. 2007).

Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeigten Aktivierungen im Bereich des Cerebellums finden sich auch zum Teil in anderen Studien wieder (Savic 2002; Herz, Eliassen et al. 2004). Hierbei wurde jedoch nie ein direkter Zusammenhang zwischen der Aktivierung und einem bestimmten Duftstoff gefunden. Vielmehr wurde geschlossen, dass die geringen Unterschiede in der empfundenen Intensität der Duftstoffe Einflüsse auf die motorische Kontrolle des Riechverhaltens haben. Diese Regulierung z.B. des Riechvolumens findet ihren Ursprung zum Teil im Bereich des Cerebellums und kann dortige Aktivierungen erklären (Lombion, Comte et al. 2008).

In einer Studie von Hummel et al. ergaben sich Unterschiede im Aktivierungsmuster durch nasale trigeminale Stimulierung im Vergleich zu einer Hautreizung im Bereich der

trigeminalen Versorgung (z.B. Gesicht) (Hummel, Doty et al. 2005). Auch Iannilli et al. äußerten diese Vermutung. In ihrer Studie fanden sich Unterschiede hinsichtlich der Aktivierung des Thalamus, welcher als ein Teil des „lateralen Schmerzsystemes“ gilt. So rief der intranasale trigeminale Reiz eine deutlich stärkere und örtlich ausgedehntere Aktivierung hervor als eine mechanische und elektrische Hautreizung (Iannilli, Del Gratta et al. 2008). Damals wurde die Vermutung geäußert, dass bei der nasalen Stimulation im Gegensatz zum klassischen Schmerzreiz ein anderer Weg der Verarbeitung stattfindet. In der jetzigen Studie hatte sich jedoch gezeigt, dass sehr wohl auch typische schmerzsensorische Areale (vgl. 3.2.1 z.B. primärer und sekundärer somatosensorischer Cortex) aktiviert wurden. Es ist entsprechend anzunehmen, dass der trigeminale Reiz über einer bestimmten Schwelle liegen muss um eben als „Schmerz“ verarbeitet zu werden und nicht nur als Komponente der Riechwarnehmung. In der hier vorliegenden Studie wurde mit Hilfe der genannten Voruntersuchungen bei einem jeden Probanden eine „Schmerzschwelle“ bestimmt, um während der Untersuchung einen durchschnittlichen Reiz anbieten zu können, welcher über diesem Wert lag und somit diesen speziellen Effekt hervorrufen konnte. So ist wahrscheinlich dieser überschwelligen Reiz verantwortlich dafür, dass eine deutliche Aktivierung schmerzbezogener Areale zu erkennen war.

Ferner wurde in verschiedenen ERP (event related potentials)-Studien gezeigt, dass ein Verlust von olfaktorischer Sensitivität in einer Abnahme der Stärke einer Reizantwort auf eine trigeminale Stimulation resultiert (Hummel and Kobal 1992). So ergaben sich bei Patienten mit kürzlich zugezogener Anosmie kleinere Antwortamplituden auf trigeminale Reize als bei Patienten deren Anosmie schon seit langem bestand (Hummel 2000).

Eine tief greifende und auch durch diese Ergebnisse längst nicht vollständig deutbare Verknüpfung beider Systeme ist also anzunehmen.

4.6 Diskussion PET

Insgesamt sind die Ergebnisse von Imaging Studien sowohl per fMRI als auch per PET hinsichtlich trigeminaler Stimulation ähnlich. So zeigte sich zumeist eine rechtsseitig betonte Aktivierung im Bereich des orbitofrontalen Cortex, des piriformen Cortex sowie Bereichen von SI und SII (Yousem, Williams et al. 1997; Savic, Gulyas et al. 2002; Albrecht, Kopietz et al. 2008). Da die Aktivierungen stets innerhalb des Talairach Koordinatensystems angegeben werden, ist die Tatsache interessant, dass sich bei vielen der vergangenen PET-Studien ein kleiner Focus zwischen 17 und 30 mm lateral der Mittellinie und zwischen 28 und 45 mm rostral der anterioren Kommissur gezeigt hatte, welcher stets ähnlich starke Aktivierungen aufwies (s. Abb. 40) (Zald and Pardo 1999).

Das trigeminale System vermittelt ein ungleich geringer differenziertes Spektrum an Empfindungen im Vergleich zur immensen Anzahl an verschiedenen Gerüchen im Rahmen der olfaktorischen Wahrnehmung. Am ehesten ist es als ein Teil eines protektiven Reflex-Systemes zu sehen (Brand 2006). So hatte es wohl bei unseren Ahnen bzw. im heutigen Tierreich eine größere Bedeutung hinsichtlich der frühzeitigen und effektiven Wahrnehmung potentiell gefährlicher Reize. Dies lässt sich z.B. daran erkennen, dass hohe Dosen an CO₂ zu Flucht- und Abwehrbewegungen führen (Borsook, Burstein et al. 2004). In einer Studie von Savic et al. 2004 zeigte sich eine Deaktivierung von sekundären olfaktorischen Regionen sowie des sekundären somatosensorischen Cortex bei der Stimulation durch CO₂. Savic et al. deuteten hieraus eine Deprivation anderer kognitiver Reize des Individuums, um diesem eine vorrangige Konzentration auf den potentiell schädlichen Reiz zu ermöglichen.

In einer anderen PET Studie von Savic et al. (Savic, Gulyas et al. 2002) zeigt sich, dass sich die Stimulation durch bimodal (trig. + olf.) vermittelten Geruchsstoff enorm hinsichtlich der cerebralen Aktivierung von dem rein olfaktorisch vermittelten Vanillin unterschied. Ersterer rief starke Aktivierungen in der Pons, im Mesencephalon, Thalamus, Hypothalamus, im bilateralen anterioren und posterioren Teil der Insula sowie im postcentralen Gyrus hervor. Vanillin hingegen bewirkte eine Aktivierung des piriformen Cortex, der linken Amygdala und der linken Insula. Die Autoren schlussfolgerten hieraus, dass die geringe Aktivierung von olfaktorischen Arealen bei Reizung mit Aceton auf einer Inhibition der olfaktorischen Komponenten von Aceton durch seine trigeminalen Anteile beruht. Auch waren die geringen Aktivierungen der Amygdala und des piriformen Cortex durch Aceton stets einseitig, was sich

mit den in der hiesigen Studie gezeigten Ergebnissen deckt. Vanillin hingegen führte bei Savic et al. zu einer bilateralen Aktivierung.

Da in früheren Studien das Aktivierungsmuster der somatosensorischen Areale dem der Amygdala ähnelte, wird eine Beteiligung bei der Erwartungshaltung gegenüber aversiven Stimuli diskutiert (Bornhövd et al. 2002). Aufgrund der Stetigkeit des Reizintervalls, ist anzunehmen, dass die Probanden ein Gefühl dafür entwickelt haben, wann der nächste Reiz eintritt und eine entsprechende kognitive Einstellung hierauf stattfand. Dies ist leider nur schwer vermeidbar, zumal für die Auswertung der Rohdaten ein gleichmäßiger Reizablauf von großem Vorteil ist. Auch in der hiesigen Studie, waren bei der PET Untersuchung die Reizintervalle und Stimulus-Konzentration stets gleich. Es ist also anzunehmen, dass der von Bornhövd et al. beschriebene Effekt auch hier einen Einfluss hatte.

In den Voruntersuchungen hatte sich jedoch ergeben, dass bei einem Intervall von 8s die Reizempfindung über einen längeren Zeitraum relativ konstant bleibt. Zwar zeigten auch höhere CO₂ Konzentrationen bei 8s Intervalllänge eine relative Stabilität hinsichtlich der Intensitätsempfindung, jedoch bestand hier die Gefahr, dass es aufgrund eines zu starken Schmerzempfindens seitens der Probanden zu Abwehrbewegungen des Kopfes kommt, welche die Genauigkeit der Messung gefährden würden. So ist die Entscheidung für die genannte Intervalllänge bei 50% CO₂ hinsichtlich der Abwägung zwischen Beeinflussung des Studienergebnisses und der Praktikabilität hinsichtlich der Auswertung vertretbar.

Aufgrund der hohen Strahlenbelastung wurde in vielen Studien auf eine männliche Probandenpopulation zurückgegriffen, da die Ethikkommissionen zumeist keine Frauen im gebähr-fähigen Alter zuließen. Aufgrund dieser einseitigen Betrachtung ist jedoch keine geschlechtsübergreifende Aussage zur Gleichheit oder Ähnlichkeit der trigeminalen Aktivierung möglich. So fanden Yousem et al. 1999 in einer Studie, dass Frauen stärkere kortikale Aktivierungen als Männer für den gleichen Geruch zeigten.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sowohl das olfaktorische als auch das trigeminale System, gemeinsam von verschiedenen Stimuli aktiviert werden, und somit der Gesamtheit der Wahrnehmung dienen.

Bis heute ist allerdings nicht abschließend geklärt, wie beide Systeme bis ins Detail interagieren. Doch gerade diese Ungewissheit gilt es besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Andernfalls werden auch zukünftige Studien, welche sich nur mit olfaktorischen Prozessen beschäftigen und dabei trigeminale Komponenten trotz ihrer Existenz außer Acht lassen, stets eine unbeleuchtete Fehlerquelle in ihren Ergebnissen aufweisen.

4.7 Schlussfolgerungen

Die jetzige Studie kommt zu folgenden Ergebnissen.

Trigeminaler Stimulation führt zu Aktivierungen im Bereich von:

primär schmerzassoziierten Regionen

- bilateraler Gyrus praecentralis
- linker primärer somatosensorischer Cortex (SSI)
- rechter sekundärer somatosensorischer Cortex (SSII)
- rechte Insula, linkes Cerebellum
- und der ventrolaterale Thalamus

klassischen olfaktorischen Regionen

- Cortex piriformis
- der anteriore orbitofrontale Cortex
- die rostrale Insula

überlappenden olfaktorischen und trigeminalen Arealen:

- Gyrus postcentralis
- Gyrus superiotemporalis

Stimulation mit **PEA** zeigt Aktivierungen im Bereich:

- der linken rostralen Insula
- der primären und sekundären olfaktorischen Regionen, wie der Amygdala
- des rechten Cortex orbitofrontalis medialis.

Es ist unbestritten, dass das trigeminale System Anteil an der Geruchswahrnehmung des Menschen besitzt. Viele Gerüche beinhalten trigeminale Komponenten, welche in der Nase zu einer trigeminalen Stimulation und im Gehirn zu einer Aktivierung führen. Das intranasale trigeminale System kann im Gegensatz zum olfaktorischen System nur eine begrenzte Anzahl an Qualitäten vermitteln. Es findet seine Begründung wohl eher in einer protektiven Funktion hinsichtlich der Steuerung von Schutzreflexen und tief begründeten natürlichen Verhaltensweisen. Nichtsdestotrotz sind in den meisten Geruchsstoffen der hiesigen Umwelt

trigeminale Komponenten vorhanden, welche die entsprechende Wahrnehmung beeinflussen.

Des Weiteren stehen zur Verarbeitung von trigeminalen Reizen andere Zentren im Gehirn zur Verfügung als für die olfaktorische Wahrnehmung. Es gibt jedoch auch sich überlappende Gebiete, welche sowohl dem einen als auch dem anderen System dienlich sind. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass es während eines trigeminalen Reizes zu einer Deaktivierung von olfaktorischen aktiven Gehirnregionen kommt, die der aktuellen Wahrnehmung nicht dienlich sind, um eine verbesserte Konzentration auf diesen eventuell schädlichen Reiz zu ermöglichen.

Trigeminale Reize, welche über einer bestimmten Intensitätsschwelle liegen, werden als Schmerz wahrgenommen und auch als solcher verarbeitet. Im Gegensatz zu „unterschwellig“ Reizen findet sich hier auch in somatosensorischen Arealen eine Aktivierung, welche sonst z.B. bei einer schmerzhaften Reizung der Gesichtshaut bzw. des intranasalen Epithels durch Stromstöße zu beobachten ist.

Die grundlegende Frage jedoch, wie und in welchem Maße beide Systeme miteinander interagieren ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Ein Grund hierfür besteht darin, dass die meisten Studien auf das olfaktorische System fokussieren, ohne zu beachten, dass die von Ihnen verwendeten Geruchsstoffe zumeist eine trigeminale Komponente besitzen. Das Außenvorlassen dieser, auf den verschiedensten Ebenen vorhandenen Interaktionen, lässt jedoch die eigentliche Aussagekraft der erzielten Ergebnisse solcher Studien fragwürdig erscheinen.

Es scheint also dringend erforderlich zu sein, die Grundlagen der olfaktorisch-trigeminalen Interaktion zu kennen bzw. weiter zu vertiefen, um weitere wirklich wertvolle Studien mit olfaktorischer Ausrichtung durchführen zu können.

6 Zusammenfassung

Thema der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der zerebralen Verarbeitung nasal applizierter trigeminaler Reize.

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie sowie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sollten Gehirnareale lokalisiert werden, die bei trigeminaler Stimulation im Cavum Nasi eine Aktivitätszu- bzw. Abnahme zeigen. Ziel war es, diese unter standardisierten Bedingungen reproduzierbar nachzuweisen und somit bisherige Studien zu dieser Thematik in ihren Ergebnissen zu validieren bzw. neue Aktivierungsmuster zu erkennen.

Hierzu wurden 15 gesunde rechtshändige Männer in die Studie einbezogen, bei welchen keine wahrnehmungsmindernde HNO-Erkrankung vorlag. Weiterhin wurden alle Probanden einem Duft-Erkennungstest mit „Sniffin Sticks“ unterzogen um eine Normosmie sicherzustellen.

Sowohl an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen mit Hilfe von Echo-planar-imaging (EPI) Sequenzen als an einem ECAT EXACT HR+ Ganzkörper-PET-Scanner wurden entsprechende Neuroimagingdaten aufgenommen.

Hierbei gab es im FMRI folgende Reizqualitäten.

- Reizung mit PEA im rechten Nasenloch (PEA_R)
- Reizung mit CO_2 im rechten Nasenloch (CO_{2R})
- Reizung mit CO_2 im linken Nasenloch (CO_{2L})
- Reizung mit CO_2+PEA im rechten Nasenloch ($(CO_2+PEA)_r$)

Bei der PET wurde nach einer, für die weitere Untersuchung unablässigen starren Fixierung des Probandenkopfes, die Stimulation mit CO_2 (Anamon, Burghart Instruments, Wedel) bei einem Interstimulusintervall von 8 Sekunden und einer Konzentration von 55% CO_2 begonnen. Nach einer Transmissionsmessung über 1 min. zur Bestimmung der körpereigenen Schwächungsfaktoren wurden mit Beginn der ersten reellen Messung ca. 1,85 GBq $^{15}O-H_2O$ langsam intravenös injiziert und gleichzeitig eine dynamische Aufnahmesequenz über 5 Minuten gestartet. Das $^{15}O-H_2O$ stammte hierbei aus dem, ebenfalls im Forschungszentrum vorhandenen Cyclotron und wurde über entsprechende Leitungssysteme in den PET-Kameraraum geleitet.

Nach Gegenüberstellung der durch CO_{2R} erhaltenen Images mit der Baseline im FMRI zeigten sich signifikante Aktivierungen in Bereichen, welche generell mit Schmerz assoziiert sind (Borsook et al., 2004; De Leeuw et al. ; 2005):

- bilateraler Gyrus praecentralis
- linker primärer somatosensorischer Cortex (SSI)
- rechter sekundärer somatosensorischer Cortex (SSII)
- rechte Insula, linkes Cerebellum
- und der ventrolaterale Thalamus

Desweiteren zeigten Aktivierungen in sich klassischen olfaktorischen Regionen wie

- dem linken piriformen Cortex
- dem linken Cortex orbitofrontalis medialis
- und dem rechten Cortex orbitofrontalis anterior.

Die Analyse von PEA_r zu Luft zeigte Aktivierungen im Bereich:

- der linken rostralen Insula
- der primären und sekundären olfaktorischen Regionen, wie der Amygdala
- des rechten Cortex orbitofrontalis medialis.

In der Positronen Emissionstomographie zeigten sich Aktivierungen im Projektionsfeld des N. trigeminus am Fuße des Gyrus postcentralis, die rechtsseitig stärker ausgeprägt waren als in der linken Hemisphäre

Zusätzlich fanden sich im orbitofrontalen und ipsilateralen piriformen Cortex Aktivierungen, welche sich typischerweise auch bei Stimulierung durch Gerüche finden.

Des Weiteren gab es Aktivierungen in überlappenden olfaktorischen und trigeminalen Arealen:

- Cortex piriformis
- Cortex orbitofrontalis anterior
- Insula ventralis
- Gyrus postcentralis
- Gyrus superiotemporalis

Interessant ist weiterhin die Tatsache, dass trigeminale Stimulation signifikante Aktivierungen in neuronalen Bereichen verursachte, welche primär für die Verarbeitung von Geruchsinformationen verantwortlich sind:

- Der kontralaterale piriforme Cortex
- Der anteriore orbitofrontale Cortex
- Die rostrale Insula

Diese Aktivierungsmuster ähneln insgesamt, bis auf das Fehlen einer piriformen Aktivierung, den Arealen welche kürzlich in einer anderen Studie (Hummel, Doty et al. 2005) gefunden wurden.

Eine tief greifende und auch durch diese Ergebnisse längst nicht vollständig deutbare Verknüpfung beider Systeme ist also anzunehmen.

7 Literaturverzeichnis

- ALBRECHT, J., R. KOPIETZ, ET AL. (2008). "ACTIVATION OF OLFACTORY AND TRIGEMINAL CORTICAL AREAS FOLLOWING STIMULATION OF THE NASAL MUCOSA WITH LOW CONCENTRATIONS OF S(-)-NICOTINE VAPOR-AN FMRI STUDY ON CHEMOSENSORY PERCEPTION." HUM BRAIN MAPP.
- ALIMOHAMMADI, H. AND W. L. SILVER (2000). "EVIDENCE FOR NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS ON NASAL TRIGEMINAL NERVE ENDINGS OF THE RAT." CHEM SENSES **25**(1): 61-6.
- ANTON, F. AND P. PEPPEL (1991). "CENTRAL PROJECTIONS OF TRIGEMINAL PRIMARY AFFERENTS INNERVATING THE NASAL MUCOSA: A HORSERADISH PEROXIDASE STUDY IN THE RAT." NEUROSCIENCE **41**(2-3): 617-28.
- BARNETT, E. M., G. D. EVANS, ET AL. (1995). "ANTEROGRADE TRACING OF TRIGEMINAL AFFERENT PATHWAYS FROM THE MURINE TOOTH PULP TO CORTEX USING HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1." J NEUROSCI **15**(4): 2972-84.
- BENGTSSON, S., H. BERGLUND, ET AL. (2001). "BRAIN ACTIVATION DURING ODOR PERCEPTION IN MALES AND FEMALES." NEUROREPORT **12**(9): 2027-33.
- BENSAFI, M., J. FRASNELLI, ET AL. (2007). "THE NEURAL REPRESENTATION OF ODOR IS MODULATED BY THE PRESENCE OF A TRIGEMINAL STIMULUS DURING ODOR ENCODING." CLIN NEUROPHYSIOL **118**(3): 696-701.
- BENSAFI, M., E. IANNILLI, ET AL. (2008). "NEURAL CODING OF STIMULUS CONCENTRATION IN THE HUMAN OLFACTORY AND INTRANASAL TRIGEMINAL SYSTEMS." NEUROSCIENCE **154**(2): 832-8.
- BERNARD, J. F., M. PESCHANSKI, ET AL. (1989). "A POSSIBLE SPINO (TRIGEMINO)-PONTO-AMYGDALOID PATHWAY FOR PAIN." NEUROSCI LETT **100**(1-3): 83-8.
- BORSOOK, D., R. BURSTEIN, ET AL. (2004). "FUNCTIONAL IMAGING OF THE HUMAN TRIGEMINAL SYSTEM: OPPORTUNITIES FOR NEW INSIGHTS INTO PAIN PROCESSING IN HEALTH AND DISEASE." J NEUROBIOL **61**(1): 107-25.

- BOUVET, J. F., J. C. DELALEU, ET AL. (1987). "OLFACTORY RECEPTOR CELL FUNCTION IS AFFECTED BY TRIGEMINAL NERVE ACTIVITY." NEUROSCI LETT **77**(2): 181-6.
- BRAND, G. (2006). "OLFACTORY/TRIGEMINAL INTERACTIONS IN NASAL CHEMORECEPTION." NEUROSCI BIOBEHAV REV **30**(7): 908-17.
- BUCK, L. AND R. AXEL (1991). "A NOVEL MULTIGENE FAMILY MAY ENCODE ODORANT RECEPTORS: A MOLECULAR BASIS FOR ODOR RECOGNITION." CELL **65**(1): 175-87.
- CAIN, D. P. (1974). "THE ROLE OF THE OLFACTORY BULB IN LIMBIC MECHANISMS." PSYCHOL BULL **81**(10): 654-71.
- CAIN, W. S. (1976). "OLFACTION AND THE COMMON CHEMICAL SENSE: SOME PSYCHOPHYSICAL CONTRASTS." SENS PROCESSES **1**(1): 57-67.
- CAIN, W. S. AND C. L. MURPHY (1980). "INTERACTION BETWEEN CHEMORECEPTIVE MODALITIES OF ODOUR AND IRRITATION." NATURE **284**(5753): 255-7.
- CARMICHAEL, S. T., M. C. CLUGNET, ET AL. (1994). "CENTRAL OLFACTORY CONNECTIONS IN THE MACAQUE MONKEY." J COMP NEUROL **346**(3): 403-34.
- CERF-DUCASTEL, B. AND C. MURPHY (2001). "FMRI ACTIVATION IN RESPONSE TO ODORANTS ORALLY DELIVERED IN AQUEOUS SOLUTIONS." CHEM SENSES **26**(6): 625-37.
- CERF, B., D. LEBIHAN, ET AL. (1998). "FUNCTIONAL LATERALIZATION OF HUMAN GUSTATORY CORTEX RELATED TO HANDEDNESS DISCLOSED BY FMRI STUDY." ANN N Y ACAD SCI **855**: 575-8.
- COMETTO-MUNIZ, J. E. AND W. S. CAIN (1990). "THRESHOLDS FOR ODOR AND NASAL PUNGENCY." PHYSIOL BEHAV **48**(5): 719-25.
- COMETTO-MUNIZ, J. E., W. S. CAIN, ET AL. (1997). "AGONISTIC SENSORY EFFECTS OF AIRBORNE CHEMICALS IN MIXTURES: ODOR, NASAL PUNGENCY, AND EYE IRRITATION." PERCEPT PSYCHOPHYS **59**(5): 665-74.

- COMETTO-MUNIZ, J. E., M. R. GARCIA-MEDINA, ET AL. (1987). "INTERACTIONS BETWEEN CO₂ ORAL PUNGENCY AND TASTE." PERCEPTION **16**(5): 629-40.
- DADE, L. A., M. JONES-GOTMAN, ET AL. (1998). "HUMAN BRAIN FUNCTION DURING ODOR ENCODING AND RECOGNITION. A PET ACTIVATION STUDY." ANN N Y ACAD SCI **855**: 572-4.
- DERBYSHIRE, S. W., A. K. JONES, ET AL. (1999). "CEREBRAL RESPONSES TO PAIN IN PATIENTS SUFFERING ACUTE POST-DENTAL EXTRACTION PAIN MEASURED BY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)." EUR J PAIN **3**(2): 103-113.
- DOTY, R. L., W. E. BRUGGER, ET AL. (1978). "INTRANASAL TRIGEMINAL STIMULATION FROM ODOROUS VOLATILES: PSYCHOMETRIC RESPONSES FROM ANOSMIC AND NORMAL HUMANS." PHYSIOL BEHAV **20**(2): 175-85.
- DURKIN, M. M., C. A. GUNWALDSEN, ET AL. (1999). "AN IN SITU HYBRIDIZATION STUDY OF THE DISTRIBUTION OF THE GABA(B₂) PROTEIN MRNA IN THE RAT CNS." BRAIN RES MOL BRAIN RES **71**(2): 185-200.
- FAURION, A., B. CERF, ET AL. (1998). "FMRI STUDY OF TASTE CORTICAL AREAS IN HUMANS." ANN N Y ACAD SCI **855**: 535-45.
- FINGER, T. E. AND B. BOTTGER (1993). "PERIPHERAL PEPTIDERGIC FIBERS OF THE TRIGEMINAL NERVE IN THE OLFACTORY BULB OF THE RAT." J COMP NEUROL **334**(1): 117-24.
- FINGER, T. E., B. BOTTGER, ET AL. (2003). "SOLITARY CHEMORECEPTOR CELLS IN THE NASAL CAVITY SERVE AS SENTINELS OF RESPIRATION." PROC NATL ACAD SCI U S A **100**(15): 8981-6.
- FINGER, T. E., M. L. GETCHELL, ET AL. (1990). "ACCEPTOR AND EFFECTOR FUNCTIONS OF PEPTIDERGIC INNERVATION OF THE NASAL CAVITY."
- FORSTER, G., M. DAMM, ET AL. (2004). "[TESTING THE SENSE OF SMELL USING VALIDATED PROCEDURES]." Z ARZTL FORTBILD QUALITATSSICH **98**(4): 279-81.

- FOX, J. AND S. CIANI (1985). "EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDIES ON TL+ INTERACTIONS WITH THE CATION-SELECTIVE CHANNEL OF THE SARCOPLASMIC RETICULUM." J MEMBR BIOL **84**(1): 9-23.
- FRANCIS, S., E. T. ROLLS, ET AL. (1999). "THE REPRESENTATION OF PLEASANT TOUCH IN THE BRAIN AND ITS RELATIONSHIP WITH TASTE AND OLFACTORY AREAS." NEUROREPORT **10**(3): 453-9.
- FRASNELLI, J., S. HEILMANN, ET AL. (2004). "RESPONSIVENESS OF HUMAN NASAL MUCOSA TO TRIGEMINAL STIMULI DEPENDS ON THE SITE OF STIMULATION." NEUROSCI LETT **362**(1): 65-9.
- FRASNELLI, J., B. SCHUSTER, ET AL. (2007). "INTERACTIONS BETWEEN OLFACTION AND THE TRIGEMINAL SYSTEM: WHAT CAN BE LEARNED FROM OLFACTORY LOSS." CEREB CORTEX **17**(10): 2268-75.
- FRASNELLI, J., C. WOHLGEMUTH, ET AL. (2006). "THE INFLUENCE OF STIMULUS DURATION ON ODOR PERCEPTION." INT J PSYCHOPHYSIOL **62**(1): 24-9.
- FRISTON, K. J., C. D. FRITH, ET AL. (1991). "PLASTIC TRANSFORMATION OF PET IMAGES." J COMPUT ASSIST TOMOGR **15**(4): 634-9.
- FULBRIGHT, R. K., P. SKUDLARSKI, ET AL. (1998). "FUNCTIONAL MR IMAGING OF REGIONAL BRAIN RESPONSES TO PLEASANT AND UNPLEASANT ODORS." AJNR AM J NEURORADIOL **19**(9): 1721-6.
- GEISLER, M. W. AND C. MURPHY (2000). "EVENT-RELATED BRAIN POTENTIALS TO ATTENDED AND IGNORED OLFACTORY AND TRIGEMINAL STIMULI." INT J PSYCHOPHYSIOL **37**(3): 309-15.
- GU, Y. AND L. Y. HUANG (1994). "MODULATION OF GLYCINE AFFINITY FOR NMDA RECEPTORS BY EXTRACELLULAR CA²⁺ IN TRIGEMINAL NEURONS." J NEUROSCI **14**(7): 4561-70.
- GUDZIOL, H., M. SCHUBERT, ET AL. (2001). "DECREASED TRIGEMINAL SENSITIVITY IN ANOSMIA." ORL J OTORHINOLARYNGOL RELAT SPEC **63**(2): 72-5.

- HARI, R., K. PORTIN, ET AL. (1997). "RIGHT-HEMISPHERE PREPONDERANCE OF RESPONSES TO PAINFUL CO₂ STIMULATION OF THE HUMAN NASAL MUCOSA." PAIN **72**(1-2): 145-51.
- HEGG, C. C., D. GREENWOOD, ET AL. (2003). "ACTIVATION OF PURINERGIC RECEPTOR SUBTYPES MODULATES ODOR SENSITIVITY." J NEUROSCI **23**(23): 8291-301.
- HERZ, R. S., J. ELIASSEN, ET AL. (2004). "NEUROIMAGING EVIDENCE FOR THE EMOTIONAL POTENCY OF ODOR-EVOKED MEMORY." NEUROPSYCHOLOGIA **42**(3): 371-8.
- HOMEBACH, H. AND O. GREBE (2004). "KARDIOVASKULÄRE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE. GRUNDLAGEN - TECHNIK - KLINISCHE ANWENDUNG." 1. AUFLAGE, SCHATTAUER VERLAG, 2004
- HUMMEL, T. (2000). "ASSESSMENT OF INTRANASAL TRIGEMINAL FUNCTION." INT J PSYCHOPHYSIOL **36**(2): 147-55.
- HUMMEL, T., S. BARZ, ET AL. (1996). "LOSS OF OLFACTORY FUNCTION LEADS TO A DECREASE OF TRIGEMINAL SENSITIVITY." CHEM SENSES **21**(1): 75-9.
- HUMMEL, T., R. L. DOTY, ET AL. (2005). "FUNCTIONAL MRI OF INTRANASAL CHEMOSENSORY TRIGEMINAL ACTIVATION." CHEM SENSES **30 SUPPL 1**: I205-I206.
- HUMMEL, T., T. FUTSCHIK, ET AL. (2003). "EFFECTS OF OLFACTORY FUNCTION, AGE, AND GENDER ON TRIGEMINALLY MEDIATED SENSATIONS: A STUDY BASED ON THE LATERALIZATION OF CHEMOSENSORY STIMULI." TOXICOL LETT **140-141**: 273-80.
- HUMMEL, T. AND G. KOBAL (1992). "DIFFERENCES IN HUMAN EVOKED POTENTIALS RELATED TO OLFACTORY OR TRIGEMINAL CHEMOSENSORY ACTIVATION." ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL **84**(1): 84-9.
- HUMMEL, T. AND A. LIVERMORE (2002). "INTRANASAL CHEMOSENSORY FUNCTION OF THE TRIGEMINAL NERVE AND ASPECTS OF ITS RELATION TO OLFACTION." INT ARCH OCCUP ENVIRON HEALTH **75**(5): 305-13.

- HUMMEL, T., E. PAULI, ET AL. (1995). "CHEMOSENSORY EVENT-RELATED POTENTIALS IN PATIENTS WITH TEMPORAL LOBE EPILEPSY." EPILEPSIA **36**(1): 79-85.
- HUMMEL, T., S. ROSCHER, ET AL. (1996). "INTRANASAL CHEMORECEPTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE CHEMICAL SENSITIVITIES: A DOUBLE-BLIND INVESTIGATION." REGUL TOXICOL PHARMACOL **24**(1 PT 2): S79-86.
- HUMMEL, T., C. SCHIESSL, ET AL. (1996). "PERIPHERAL ELECTROPHYSIOLOGICAL RESPONSES DECREASE IN RESPONSE TO REPETITIVE PAINFUL STIMULATION OF THE HUMAN NASAL MUCOSA." NEUROSCI LETT **212**(1): 37-40.
- IANNILLI, E., C. DEL GRATTA, ET AL. (2008). "TRIGEMINAL ACTIVATION USING CHEMICAL, ELECTRICAL, AND MECHANICAL STIMULI." PAIN, [EPUB AHEAD OF PRINT] 1872-6623
- IANNILLI, E., J. GERBER, ET AL. (2007). "INTRANASAL TRIGEMINAL FUNCTION IN SUBJECTS WITH AND WITHOUT AN INTACT SENSE OF SMELL." BRAIN RES **1139**: 235-44.
- ICHIKAWA, H. AND T. SUGIMOTO (2002). "THE CO-EXPRESSION OF ASIC3 WITH CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE AND PARVALBUMIN IN THE RAT TRIGEMINAL GANGLION." BRAIN RES **943**(2): 287-91.
- INGVAR, D. H. AND J. RISBERG (1965). "INFLUENCE OF MENTAL ACTIVITY UPON REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN. A PRELIMINARY STUDY." ACTA NEUROL SCAND SUPPL **14**: 183-6.
- INOKUCHI, A., C. P. KIMMELMAN, ET AL. (1993). "CONVERGENCE OF OLFACTORY AND NASOTRIGEMINAL INPUTS AND POSSIBLE TRIGEMINAL CONTRIBUTIONS TO OLFACTORY RESPONSES IN THE RAT THALAMUS." EUR ARCH OTORHINOLARYNGOL **249**(8): 473-7.
- JACQUOT, L., J. MONNIN, ET AL. (2004). "INFLUENCE OF NASAL TRIGEMINAL STIMULI ON OLFACTORY SENSITIVITY." C R BIOL **327**(4): 305-11.

- JANTSCH, H. H., P. KEMPPAINEN, ET AL. (2005). "CORTICAL REPRESENTATION OF EXPERIMENTAL TOOTH PAIN IN HUMANS." PAIN **118**(3): 390-9.
- JELASO, A. M., S. ACEVEDO, ET AL. (1998). "INTERLEUKIN-1BETA AND ITS TYPE 1 RECEPTOR ARE EXPRESSED IN DEVELOPING NEURAL CIRCUITS IN THE FROG, XENOPUS LAEVIS." J COMP NEUROL **394**(2): 242-51.
- KAREKEN, D. A., M. SABRI, ET AL. (2004). "OLFACTORY SYSTEM ACTIVATION FROM SNIFFING: EFFECTS IN PIRIFORM AND ORBITOFRONTAL CORTEX." NEUROIMAGE **22**: 456-465.
- KAUFFMANN G, MOSER E, ET AL. (1996). RADIOLOGIE, GRUNDLAGEN DER RADIODIAGNOSTIK, RADIOTHERAPIE UND NUKLEARMEDIZIN. SCHATTAUER VERLAG, F.K., 1. ÜBERARB. AUFLAGE 1996
- KENDAL-REED, M., J. C. WALKER, ET AL. (1998). "HUMAN RESPONSES TO PROPIONIC ACID. I. QUANTIFICATION OF WITHIN- AND BETWEEN-PARTICIPANT VARIATION IN PERCEPTION BY NORMOSMICS AND ANOSMICS." CHEM SENSES **23**(1): 71-82.
- KETTENMANN, B., C. HUMMEL, ET AL. (1997). "MULTIPLE OLFACTORY ACTIVITY IN THE HUMAN NEOCORTEX IDENTIFIED BY MAGNETIC SOURCE IMAGING." CHEM SENSES **22**(5): 493-502.
- KETTENMANN, B., V. JOUSMAKI, ET AL. (1996). "ODORANTS ACTIVATE THE HUMAN SUPERIOR TEMPORAL SULCUS." NEUROSCI LETT **203**(2): 143-5.
- KOBAL, G. AND C. HUMMEL (1988). "CEREBRAL CHEMOSENSORY EVOKED POTENTIALS ELICITED BY CHEMICAL STIMULATION OF THE HUMAN OLFACTORY AND RESPIRATORY NASAL MUCOSA." ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL **71**(4): 241-50.
- KOBAL, G., L. KLIMEK, ET AL. (2000). "MULTICENTER INVESTIGATION OF 1,036 SUBJECTS USING A STANDARDIZED METHOD FOR THE ASSESSMENT OF OLFACTORY FUNCTION COMBINING TESTS OF ODOR IDENTIFICATION, ODOR DISCRIMINATION, AND OLFACTORY THRESHOLDS." EUR ARCH OTORHINOLARYNGOL **257**(4): 205-11.

- KONG, J., N. S. WHITE, ET AL. (2006). "USING FMRI TO DISSOCIATE SENSORY ENCODING FROM COGNITIVE EVALUATION OF HEAT PAIN INTENSITY." HUM BRAIN MAPP **27**(9): 715-21.
- KRUGER, L., P. W. MANTYH, ET AL. (1988). "CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE (CGRP) IN THE RAT CENTRAL NERVOUS SYSTEM: PATTERNS OF IMMUNOREACTIVITY AND RECEPTOR BINDING SITES." BRAIN RES **463**(2): 223-44.
- LASKA, M., H. DISTEL, ET AL. (1997). "TRIGEMINAL PERCEPTION OF ODORANT QUALITY IN CONGENITALLY ANOSMIC SUBJECTS." CHEM SENSES **22**(4): 447-56.
- LEE, S. H., T. IWANAGA, ET AL. (1995). "REGIONAL DIFFERENCES OF CGRP-IMMUNOREACTIVE NERVE FIBERS IN NASAL EPITHELIUM OF THE RAT." ARCH HISTOL CYTOL **58**(1): 117-26.
- LIU, L., W. PUGH, ET AL. (1993). "IDENTIFICATION OF ACETYLCHOLINE RECEPTORS IN ADULT RAT TRIGEMINAL GANGLION NEURONS." BRAIN RES **617**(1): 37-42.
- LIVERMORE, A., T. HUMMEL, ET AL. (1992). "CHEMOSENSORY EVENT-RELATED POTENTIALS IN THE INVESTIGATION OF INTERACTIONS BETWEEN THE OLFATORY AND THE SOMATOSENSORY (TRIGEMINAL) SYSTEMS." ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL **83**(3): 201-10.
- LOMBION, S., A. COMTE, ET AL. (2008). "PATTERNS OF CEREBRAL ACTIVATION DURING OLFATORY AND TRIGEMINAL STIMULATIONS." HUM BRAIN MAPP. EPUB AHEAD OF PRINT 2008 Mar 10
- MAGGI, C. A. AND A. MELI (1988). "THE SENSORY-EFFERENT FUNCTION OF CAPSAICIN-SENSITIVE SENSORY NEURONS." GEN PHARMACOL **19**(1): 1-43.
- MARINCEK, W. (2006). "WIE FUNKTIONIERT MRI?: EINE EINFUHRUNG IN PHYSIK UND FUNKTIONSWEISE DER MAGNETRESONANZBILDGEBUNG." SPRINGER, BERLIN; AUFLAGE: 5., AUFL., 2006

- MINOSHIMA, S., K. L. BERGER, ET AL. (1992). "AN AUTOMATED METHOD FOR ROTATIONAL CORRECTION AND CENTERING OF THREE-DIMENSIONAL FUNCTIONAL BRAIN IMAGES." J NUCL MED **33**(8): 1579-85.
- MIYANARI, A., Y. KANEOKE, ET AL. (2007). "HUMAN BRAIN ACTIVATION IN RESPONSE TO OLFATORY STIMULATION BY INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF ODORANTS." NEUROSCI LETT **423**(1): 6-11.
- MOHAMMADIAN, P., D. SCHAEFER, ET AL. (1999). "EXPERIMENTALLY INDUCED NASAL IRRITATION." RHINOLOGY **37**(4): 175-8.
- O'DOHERTY, J., E. T. ROLLS, ET AL. (2000). "SENSORY-SPECIFIC SATIETY-RELATED OLFATORY ACTIVATION OF THE HUMAN ORBITOFRONTAL CORTEX." NEUROREPORT **11**(4): 893-7.
- OGAWA, A., M. KAMEYAMA, ET AL. (1992). "CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM FOLLOWING SUPERFICIAL TEMPORAL ARTERY TO SUPERIOR CEREBELLAR ARTERY BYPASS FOR VERTEBROBASILAR OCCLUSIVE DISEASE." J NEUROSURG **76**(6): 955-60.
- OGAWA, S. AND T. M. LEE (1990). "MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF BLOOD VESSELS AT HIGH FIELDS: IN VIVO AND IN VITRO MEASUREMENTS AND IMAGE SIMULATION." MAGN RESON MED **16**(1): 9-18.
- OGAWA, S., T. M. LEE, ET AL. (1990). "BRAIN MAGNETIC RESONANCE IMAGING WITH CONTRAST DEPENDENT ON BLOOD OXYGENATION." PROC NATL ACAD SCI U S A **87**(24): 9868-72.
- OGAWA, S., T. M. LEE, ET AL. (1990). "OXYGENATION-SENSITIVE CONTRAST IN MAGNETIC RESONANCE IMAGE OF RODENT BRAIN AT HIGH MAGNETIC FIELDS." MAGN RESON MED **14**(1): 68-78.
- OGAWA, S., D. W. TANK, ET AL. (1992). "INTRINSIC SIGNAL CHANGES ACCOMPANYING SENSORY STIMULATION: FUNCTIONAL BRAIN MAPPING WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING." PROC NATL ACAD SCI U S A **89**(13): 5951-5.

- OGAWA, T. AND K. UEMURA (1993). "[CT AND MRI DIAGNOSIS OF HEMORRHAGIC INFARCTION]." NIPPON RINSHO **51 SUPPL**: 800-5.
- OLDFIELD, R. C. (1971). "THE ASSESSMENT AND ANALYSIS OF HANDEDNESS: THE EDINBURGH INVENTORY." NEUROPSYCHOLOGIA **9**(1): 97-113.
- PAUSE, B. M., N. RAACK, ET AL. (2003). "CONVERGENT AND DIVERGENT EFFECTS OF ODORS AND EMOTIONS IN DEPRESSION." PSYCHOPHYSIOLOGY **40**(2): 209-25.
- ROYET, J. P., D. ZALD, ET AL. (2000). "EMOTIONAL RESPONSES TO PLEASANT AND UNPLEASANT OLFATORY, VISUAL, AND AUDITORY STIMULI: A POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY STUDY." J NEUROSCI **20**(20): 7752-9.
- ROYSTER, M., P. DRISCOLL, ET AL. (1995). "THE PROLACTIN RECEPTOR IN THE FETAL RAT: CELLULAR LOCALIZATION OF MESSENGER RIBONUCLEIC ACID, IMMUNOREACTIVE PROTEIN, AND LIGAND-BINDING ACTIVITY AND INDUCTION OF EXPRESSION IN LATE GESTATION." ENDOCRINOLOGY **136**(9): 3892-900.
- SAVIC-BERGLUND, I. (2004). "IMAGING OF OLFACTION AND GUSTATION." NUTR REV **62**(11 PT 2): S205-7; DISCUSSION S224-41.
- SAVIC, I. (2002). "IMAGING OF BRAIN ACTIVATION BY ODORANTS IN HUMANS." CURR OPIN NEUROBIOL **12**(4): 455-61.
- SAVIC, I. AND H. BERGLUND (2000). "RIGHT-NOSTRIL DOMINANCE IN DISCRIMINATION OF UNFAMILIAR, BUT NOT FAMILIAR, ODOURS." CHEM SENSES **25**(5): 517-23.
- SAVIC, I., B. GULYAS, ET AL. (2002). "ODORANT DIFFERENTIATED PATTERN OF CEREBRAL ACTIVATION: COMPARISON OF ACETONE AND VANILLIN." HUM BRAIN MAPP **17**(1): 17-27.
- SCHAEFER, M. L., B. BOTTGER, ET AL. (2002). "TRIGEMINAL COLLATERALS IN THE NASAL EPITHELIUM AND OLFATORY BULB: A POTENTIAL ROUTE FOR DIRECT MODULATION OF OLFATORY INFORMATION BY TRIGEMINAL STIMULI." J COMP NEUROL **444**(3): 221-6.

- SCHEIBE, M., C. VAN THRIEL, ET AL. (2008). "RESPONSES TO TRIGEMINAL IRRITANTS AT DIFFERENT LOCATIONS OF THE HUMAN NASAL MUCOSA." LARYNGOSCOPE **118**(1):152-5
- SILVER, W. L., A. H. ARZT, ET AL. (1988). "A COMPARISON OF THE DISCRIMINATORY ABILITY AND SENSITIVITY OF THE TRIGEMINAL AND OLFACTORY SYSTEMS TO CHEMICAL STIMULI IN THE TIGER SALAMANDER." J COMP PHYSIOL [A] **164**(1): 55-66.
- SILVER, W. L., J. R. MASON, ET AL. (1986). "NASAL TRIGEMINAL CHEMORECEPTION: RESPONSES TO N-ALIPHATIC ALCOHOLS." BRAIN RES **376**(2): 221-9.
- SILVER, W. L. AND D. G. MOULTON (1982). "CHEMOSENSITIVITY OF RAT NASAL TRIGEMINAL RECEPTORS." PHYSIOL BEHAV **28**(5): 927-31.
- SMALL, D. M., M. JONES-GOTMAN, ET AL. (1997). "FLAVOR PROCESSING: MORE THAN THE SUM OF ITS PARTS." NEUROREPORT **8**(18): 3913-7.
- SOBEL, N., V. PRABHAKARAN, ET AL. (1998). "SNIFFING AND SMELLING: SEPARATE SUBSYSTEMS IN THE HUMAN OLFACTORY CORTEX." NATURE **392**(6673): 282-6.
- SOLOWAY, M. R., J. STJERNSCHANTZ, ET AL. (1981). "THE MIOTIC EFFECT OF SUBSTANCE P ON THE ISOLATED RABBIT IRIS." INVEST OPHTHALMOL VIS SCI **20**(1): 47-52.
- SPEHR, J. (2004). "MOLEKULARE MECHANISMEN DER CHEMOREZEPTION TRIGEMINALER NEURONE VON SÄUGETIEREN." MED. DISS. BOCHUM
- STEHLING, M. K., R. TURNER, ET AL. (1991). "ECHO-PLANAR IMAGING: MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN A FRACTION OF A SECOND." SCIENCE **254**(5028): 43-50.
- TALAIRACH, J., TOURNOUX, P. (1988). "CO-PLANAR STEREOTAXIC ATLAS OF THE HUMAN BRAIN." THIEME STUTTGART, NEW YORK, 1988

- TANABE, T., H. YARITA, ET AL. (1975). "AN OLFACTORY PROJECTION AREA IN ORBITOFRONTAL CORTEX OF THE MONKEY." J. NEUROPHYSIOL. **38**: 1269-1283.
- TOLLE, T. R., T. KAUFMANN, ET AL. (1999). "REGION-SPECIFIC ENCODING OF SENSORY AND AFFECTIVE COMPONENTS OF PAIN IN THE HUMAN BRAIN: A POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY CORRELATION ANALYSIS." ANN NEUROL **45**(1): 40-7.
- TREDE, R. D., D. R. KENSHALO, ET AL. (1999). "THE CORTICAL REPRESENTATION OF PAIN." PAIN **79**(2-3): 105-11.
- WAHLESTEDT, C., B. BEDING, ET AL. (1986). "CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE IN THE EYE: RELEASE BY SENSORY NERVE STIMULATION AND EFFECTS ASSOCIATED WITH NEUROGENIC INFLAMMATION." REGUL PEPT **16**(2): 107-15.
- WIENHARD, W. R. A. H. W.-D. (1988). "PET GRUNDLAGEN UND ANWENDUNGEN DER POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE." 1. AUFLAGE BERLIN: SPRINGER VERLAG 1988
- YOUSEM, D. M., S. C. WILLIAMS, ET AL. (1997). "FUNCTIONAL MR IMAGING DURING ODOR STIMULATION: PRELIMINARY DATA." RADIOLOGY **204**(3): 833-8.
- ZALD, D. H. AND J. V. PARDO (1997). "EMOTION, OLFACTION, AND THE HUMAN AMYGDALA: AMYGDALA ACTIVATION DURING AVERSIVE OLFACTORY STIMULATION." PROC NATL ACAD SCI U S A **94**(8): 4119-24.
- ZALD, D. H. AND J. V. PARDO (1999). "THE FUNCTIONAL NEUROANATOMY OF VOLUNTARY SWALLOWING." ANN NEUROL **46**(3): 281-6.
- ZALD, D. H. AND J. V. PARDO (2000). "FUNCTIONAL NEUROIMAGING OF THE OLFACTORY SYSTEM IN HUMANS." INT J PSYCHOPHYSIOL **36**(2): 165-81.
- ZATORRE, R. J. AND M. JONES-GOTMAN (1990). "RIGHT-NOSTRIL ADVANTAGE FOR DISCRIMINATION OF ODORS." PERCEPT PSYCHOPHYS **47**(6): 526-31.

ZATORRE, R. J. AND M. JONES-GOTMAN (1991). "HUMAN OLFACTORY DISCRIMINATION AFTER UNILATERAL FRONTAL OR TEMPORAL LOBECTOMY." BRAIN **114 (PT 1A)**: 71-84.

ZATORRE, R. J., M. JONES-GOTMAN, ET AL. (1992). "FUNCTIONAL LOCALIZATION AND LATERALIZATION OF HUMAN OLFACTORY CORTEX." NATURE **360(6402)**: 339-40.

ZATORRE, R. J., M. JONES-GOTMAN, ET AL. (2000). "NEURAL MECHANISMS INVOLVED IN ODOR PLEASANTNESS AND INTENSITY JUDGMENTS." NEUROREPORT **11(12)**: 2711-6.

9 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 ERKENNUNG TRIGEMINALER KOMPONENTEN DURCH ANOSMIKER AUS DOTY RL (1978) PHYSIOL. BEHAV. 20: 175-185	21
TABELLE 2 STRAHLENBELASTUNG WÄHREND EINER PET UNTERSUCHUNG	37
TABELLE 3 SEQUENZREIHENFOLGE FMRI-MESSUNG	39
TABELLE 4 PROBANDENÜBERSICHT HINSICHTLICH PHYSIOGNOMIE, CO ₂ -SCHWELLENWERT UND REIZEMPFINDUNG	40
TABELLE 5 EIGENSCHAFTEN ECAT-EXACT HR+ MR-SCANNER	43
TABELLE 6 AKTIVIERUNGSVERGLEICH MIT TALAIRACH-KOORDINATEN CO _{2R} ZU LUFT _R ; K = CLUSTERGRÖÖÖE ; Z = WERT DER AKTIVIERUNG	56
TABELLE 7 AKTIVIERUNGSVERGLEICH ZWISCHEN CO _{2L} UND LUFT _L	57
TABELLE 8 AKTIVIERUNGSVERGLEICH ZWISCHEN PEA _R UND LUFT _L	58
TABELLE 9 LITERATURSYNOPSIS AKTUELLER IMAGING STUDIEN	69