

**Aus der Abteilung für Neuroradiologie des
Institutes für Radiologie der Universität München**

Leiter: Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann

_____ **LMU**
Ludwig_____ **LMU**
Maximilians—
Universität____
München_____

**Etablierung eines Blockdesigns zum Nachweis einer Hirnaktivierung
beim Menschen nach olfaktorischer Stimulation mittels funktioneller
Magnetresonanztomographie (fMRT)**

Dissertation

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München**

vorgelegt von

Esma Kara

aus

Mühlacker

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. - Doz. Dr. med. Martin Wiesmann

Mitberichterstatter: Priv. – Doz. Dr. med. St. Teipel

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.2008

Danksagung

Mein Dank gilt ganz besonders Priv. - Doz. Dr. med. Martin Wiesmann, der mir die Gelegenheit zur Durchführung der vorliegenden Dissertation gab, der mir ermöglichte, an Fortbildungen teilzunehmen und der mein wissenschaftliches Arbeiten durch wertvolle Anregungen förderte und unterstützte bzw. mich auch in der Endphase der Dissertation intensiv beraten und betreut hat.

Insbesondere möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann bedanken, der es mir ermöglichte meine Forschungstätigkeiten am Institut für Neuroradiologie am Klinikum der Ludwig - Maximilians - Universität durchzuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt darüber hinaus Jessica Albrecht und Rainer Kopietz, die mich gemeinsam mit meinem Doktorvater Priv. - Doz. Dr. med. Martin Wiesmann bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation intensiv betreut haben und mir im Rahmen der Datenerhebung und –auswertung stets hilfreich und unterstützend zur Seite standen.

Auch Ulrike Reime möchte ich hiermit ganz speziell erwähnen und meinen besten Dank dafür ausdrücken, dass sie mich bei der Vorantreibung der Doktorarbeit sehr motiviert hat.

Ich bedanke mich ferner bei den Mitarbeitern der Forschungsgruppe funktionelle Bildgebung der Klinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikums München, Tim Wesemann und Melissa Mühling, Dr. psych. Olga Pollatos, Dr. med. Jennifer Linn, die direkt oder indirekt an der Entstehung dieser Dissertation beteiligt waren.

Außerdem danke ich all denen, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen und ohne deren Mitwirken die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Zudem bin ich Dipl. - Ing. Wasim Mirza zu Dank verpflichtet, der sich viel Zeit für die Überarbeitung der vorliegenden Dissertation genommen hat.

Meinem Bruder Hanifi Kara danke ich vielmals für die Unterstützung beim Druck der Dissertation.

Weiterhin danke ich meinen lieben Eltern Nuriye Kara und Ökkas Kara für die psychische Unterstützung und große Motivation während der Durchführung und Fertigstellung dieser Doktorarbeit.

Zuletzt danke ich dem geliebten Gott für die Kraft und Energie, die er mir für die Fertigstellung dieser Dissertation gegeben hat.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	10
Einleitung	11
Zielsetzung und Konzept der Arbeit.....	12
Zusammenfassung	15
Kapitel 1:.....	17
Grundlagen.....	17
1.1 - Physikalische Grundlagen der MRT	18
1.1.1 - Exzitation und Signalgewinnung	19
1.1.2 - Relaxation.....	21
1.1.3 - Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR)	24
1.1.4 - Echo Planar Imaging (EPI)	24
1.1.5 - Bildstörungen in der MRT/ fMRT - Artefakte.....	25

1.1.5.a - Bewegungsartefakte	25
1.1.5.b - Chemical - Shift - Artefakte	26
1.1.5.c - Suszeptibilitätsartefakte	26
1.1.5.d - Magnetfeldinhomogenitäten	26
1.1.6 - Biologische Grundlagen des BOLD - Effekts	27
1.2 - Anatomie des olfaktorischen Systems	28
1.2.1 - Regio olfactoria	29
1.2.2 - Nervus olfactorius, Bulbus olfactorius und höhere Zentren	31
1.2.3 - Primärer und sekundärer olfaktorischer Kortex	33
1.3 - Physiologie des Riechsystems	35
1.3.1 - Signaltransduktion	35
1.3.2 - Habituation und Adaptation	37

Kapitel 2:	39
Material und Methoden	39
2.1 - Probandenkollektiv	40
2.1.1 - Vorbereitung der Probanden auf das Experiment.....	40
2.2 - Versuchsaufbau.....	41
2.2.1 - Riechstoff.....	41
2.2.2 - Paradigma	42
2.2.3 - Funktionsweise des Olfaktometers	44
2.2.4 - Erfassung der anatomischen und funktionellen MR - Bilder	45
2.2.5 - Datenanalyse.....	47
2.2.5.a - Verarbeitung der Daten in SPM2.....	47
2.2.5.b - Bewegungskorrektur.....	48
2.2.5.c - 3D - Normalisierung	48
2.2.5.d - Glättung	49
2.2.5.e - Spezifikation der Design-Matrix	50

2.2.5.f - Allgemeines lineares Modell	50
Kapitel 3:	52
Ergebnisse	52
3.1 - Tabellarische Darstellung der Ergebnisse	53
3.2 - Übersicht aller Aktivierungen	55
3.2.1 - Hirnaktivierungen nach olfaktorischer Stimulation mit PEA (p<0.05, korrigiert für Mehrfachvergleiche über das ganze Gehirn)	55
3.2.2 - Hirnaktivierungen nach olfaktorischer Stimulation mit PEA (p<0.001, nicht korrigiert für Mehrfachvergleiche)	56
3.3 - Nachgewiesene Aktivierung von Hirnarealen bei Stimulation mit PEA	58
3.4 - Aktivierungen in den einzelnen Arealen für einen p – Wert < 0,05	59
3.5 - Aktivierungen der Gehirnregionen für den p - Wert < 0.001	66

Kapitel 4:	70
Diskussion	70
4.1 - Diskussion der Methoden	71
4.1.1 - Stimulationsdesign.....	71
4.1.2 - Verabreichung von Coffein bzw. Kaffee vor Beginn der Untersuchung der Probanden	71
4.1.3 - Beziehung zwischen Aktivierungen und BOLD - Effekt.....	72
4.1.4 - Transformation der akquirierten Daten in das Montreal - Neurological - Institute (MNI) Template	72
4.2 - Diskussion der Ergebnisse	74
4.2.1 - Cortex piriformis.....	74
4.2.2 - Orbitofrontaler Kortex (OFC)	75
4.2.3 - Insula	77
4.2.4 - Gyrus frontalis inferior.....	78
4.2.5 - Operculum frontale	78
4.2.6 - Gyrus postcentralis / Gyrus supramarginalis	79

4.2.7 - Gyrus frontalis medius	80
4.2.8 - Gyrus cinguli	80
4.2.9 - Pallidum	81
4.3 - Zusammenfassung	81
Anhang	83
Abbildungsverzeichnis.....	84
Literaturverzeichnis.....	86
Lebenslauf	96
Erklärung der eigenständigen Fertigstellung.....	97

Abkürzungsverzeichnis

Alpha - Puls	transversaler Hochfrequenzpuls
AC	Commissura anterior
B ₀	äußeres Magnetfeld
BOLD	blood oxygen level dependent
EPI	Echo Planar Imaging
FID	free induction decay
fMRI	functional magnetic resonance imaging
G	Gauss
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
ISI	Interstimulusintervall
M ₀	Gleichgewichtsmagnetisierung
MPRAGE	Multi Planar Rapid Acquisition Gradient Echo
MRI	magnetic resonance imaging
MNI	Montreal Neurological Institute
Nucl	Nucleus
AaV	Anzahl aktivierter Voxel
PC	Commissura posterior
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluß
rCBV	regionales zerebrales Blutvolumen
S/N	Signal - Rausch - Verhältnis
SPM2	Statistical Parametric Mapping 2
T1 - Relaxation	longitudinale Relaxation
T2 - Relaxation	transversale Relaxation
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

Einleitung

Der Geruchssinn ist in vielerlei Hinsicht unter den Sinnesmodalitäten als eine Besonderheit anzusehen.

Er ist älteste der Sinne und in seiner Bedeutung für die menschliche Existenz generell unterschätzt. Obwohl der Geruchssinn phylogenetisch eine Involution erfahren hat, beeinflusst er beim Menschen seine Geschicke weit mehr als Gerüche bei der Ausbildung von Verhaltensweisen bewußt in Erscheinung treten.

Das Riechvermögen trägt maßgeblich zum Erhalt der Lebensqualität bei. Der Verlust der Geruchswahrnehmung wird fast immer als eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität erlebt und löst nicht selten sogar eine Depression aus.

Im Tierreich dient die Wahrnehmung von Riechstoffen zur Identifizierung von Nahrung, von Artgenossen und von Feinden und trägt somit zum Sozialverhalten bei.

Das Paarungsverhalten von Männchen und Weibchen wird in erster Linie durch Riechstoffe signalisiert, welche auch der interindividuellen Kommunikation und räumlichen Orientierung dienen.

Ein Mensch kann eine Vielzahl von Gerüchen identifizieren und besitzt die Fähigkeit, sie im Gedächtnis zu behalten.

Gerüche können Interesse wecken und werden häufig mit Emotionen in Verbindung gebracht, umgekehrt können Gefühle die Erinnerung an spezielle Gerüche auslösen.

Das Riechen ist von genetischen Programmen und Wahrnehmungsprozessen, vom Zustand der Luft und von Lernprozessen im Gehirn abhängig.

All diese Faktoren machen das Riechsystem zu einem interessanten Forschungsgebiet und dienen als Anregung zur Entwicklung der vorliegenden Studie.

Zielsetzung und Konzept der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und einer Darstellung des gesamten Gehirns die Gehirnareale nachzuweisen, die direkt oder indirekt an der Verarbeitung olfaktorischer Signale mitwirken.

Dieser Frage sind in der Vergangenheit bereits andere Wissenschaftler nachgegangen. Jedoch war das Ergebnis in den meisten Fällen nicht zufrieden stellend.

Ein für die olfaktorische Signalverarbeitung sehr wichtiges Hirnareal ist der Cortex piriformis. In vergangenen Studien ließ sich dieser bisher nur sehr schlecht darstellen.

Bei Untersuchungen mit der fMRT werden sensorische Reize üblicherweise mehrfach über längere Zeiträume dargeboten (20 – 40 sek.).

Bei einer Stimulationsdauer von 30 sek. konnte in einer olfaktorischen Studie keine Aktivierung in den erwarteten Arealen bzw. nur sehr geringfügige Aktivierungen dargestellt werden (Yousem et al., 1997). Diese schwachen Aktivierungen ließen sich vor allem auf den in der Olfaktorik bekannten Habituationsprozess zurückführen. Der Habituationsprozess ist dadurch charakterisiert, dass es in Gegenwart eines langanhaltenden Stimulus initial zu einer phasischen Reizantwort der Neurone kommt, die nach einem Zeitraum von 1 - 2 Sekunden aber bereits zu einer tonischen Komponente reduzierter Amplitude zurückkehrt.

Dieses Phänomen des Geruchssinnes ist auch aus dem Alltag bekannt. Wenn man beispielsweise ein bekanntes Haus betritt, nimmt man den typischen Geruch dieses Hauses wahr. Kurze Zeit später ist einem jedoch diese Geruchsempfindung schon nicht mehr bewusst.

Um diese unerwünschten Vorgänge zu vermeiden und einen sicheren Nachweis einer Hirnaktivierung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie zu gewährleisten, ist es notwendig, dass die Reizantwort der Neurone zum Grundzustand zurückkehrt. Hierfür sind Zeitintervalle von mindestens 30 Sekunden zwischen den Reizen notwendig (Potter et Chorover, 1976).

Eine andere Gruppe versuchte mit einer sehr langen Stimulationsdauer von 60 sek. bessere Ergebnisse zu erzielen. Eine Aktivierung des piriformen Kortex war jedoch nicht nachweisbar (Poellinger et al., 2001). Dies belegt noch einmal, dass eine Rückkehr der Neurone in ihren Grundzustand essentiell ist, um die Habituation der Neurone zu vermeiden und damit eine bessere Erfassung aktivierter Areale zu ermöglichen.

In einer weiteren Studie wurde mit einer vergleichsweise sehr kurzen, ereignisbezogenen Stimulationstechnik gearbeitet. Hierbei werden die Stimuli nicht in einem Block appliziert, sondern vielmehr als Einzelstimuli mit längeren Zwischenräumen den Versuchspersonen dargeboten. Dies führte dazu, dass Aktivierungen des Cortex piriformis aufzeigt werden konnten, die allerdings nur relativ schwach ausgeprägt waren. (Poellinger et al., 2001, Teil 1 der Studie: Stimulationsdauer: 9 sek.). Die Erkenntnis, die hieraus gezogen werden konnte, war, dass es durch Verabreichung einzelner verstreuter Stimuli nur zu einer gering ausgeprägten Reizantwort kommt, die aus diesem Grunde schlecht erfassbar ist.

Die Schlussfolgerung, die somit aus diesen Studien gezogen werden konnten, war, dass es zur Identifikation olfaktorischer Areale grundsätzlich besser ist, zur Stimulation ein Blockdesign zu verwenden.

Unter einem Blockdesign versteht man in der funktionellen Magnetresonanztomographie, dass sich Stimulations – und Ruhephasen mit einer Dauer von jeweils 20 – 40 sek. abwechseln und in einer Stimulationsphase nicht ein einzig langer Stimulus, sondern viele in kurzem Abstand aufeinanderfolgende Stimuli appliziert werden.

Aus Untersuchungen z.B. des visuellen Systems weiß man, dass dann die Einzelaktivierungen als Reizantwort nicht zur Nulllinie zurückkehren wie es im Falle einer ereignisbezogenen Stimulationsform zu erwarten ist, sondern sich überlagern. Die Überlagerung der Aktivierungen führen dann zu einer insgesamt stärker ausgeprägten Plateau – Bildung der Reizantwort, wodurch die Aktivierungen besser erfassbar werden.

Als weitere Komponente sind gleichzeitig lange Ruheblöcke zwischen den Stimulationen notwendig, damit dem Habituations- und Adaptationsprozess erfolgreich entgegengewirkt werden kann (Potter et Chorover, 1976).

Dies wurde in der vorliegenden Studie folgendermaßen umgesetzt:

Das Blockdesign wurde so konzipiert, dass eine Blockdauer von jeweils 32 sek. gewählt wurde, um durch den langen Abstand zwischen den Stimulationsblöcken eine weitestgehende Reduzierung von Habituationseffekten zu erreichen.

Innerhalb des Stimulationsblocks wurde aber kein Dauerreiz appliziert, sondern 8 Einzelstimuli pro Block von 0,5 sek. Länge in einem Abstand von 4 Sekunden. Dadurch sollte eine verbesserte Plateaubildung der Reizantwort provoziert werden, um die Reizantwort besser erfassen zu können und damit eine deutlich erfolgreichere Darstellung olfaktorischer Hirnareale als in den bisher durchgeführten Studien o.g. Forschungsgruppen zu ermöglichen.

Zusammenfassung

Fragestellung:

Wesentliches Ziel der Studie war die Etablierung eines Blockdesigns, das zur Detektion von Hirnarealen an Ganzkopfaufnahmen herangezogen wurde, die der olfaktorischen Impulsverarbeitung dienen.

Material und Methoden:

22 gesunde Probanden (9 weiblichen und 12 männlichen Geschlechts) im Alter von 22 bis 40 Jahren bei einem mittleren Alter von $27,0 \pm 3,8$ Jahren partizipierten an der Studie. Alle Teilnehmer waren Nichtraucher.

Die olfaktorische Stimulation wurde mittels eines Olfaktometers der Firma Burghart gemäß folgendem Paradigma verwirklicht: Blockdesign, 175 Einzelmessungen, 8 Riechstoff-Blöcke, 10 Grundlinien - Blöcke (sog. „Baseline-Blöcke“). Hierbei kam Phenyl-Ethyl-Alkohol (PEA) als reiner Olfactorius-Riechstoff zur Anwendung.

Die Messungen fanden an einem 1,5 Tesla Ganzkörper - Magnetresonanztomographen („Vision“, Siemens Magnetom, Erlangen) statt. Für die Messungen wurde folgende MRT – Sequenz verwendet:

Gradienten - Echo - Echoplanar (EPI) Sequenz in T2* - Gewichtung (TE = 60ms, TR = 3200 ms, Voxel - Größe $3,75 \times 3,75 \times 5 \text{ mm}^3$, Matrix - Größe 64×64 , 26 Einzelschichtens, halbcoronar).

Im Vorfeld wurden für jeden Probanden anatomische Bilder (MPRAGE) erfasst.

Die statistische Auswertung der Datensätze erfolgte mit dem Softwarepaket SPM2 implementiert in Matlab 6.5.

Ergebnisse:

Folgende Areale wurden in aktivierter Form für p - Wert < 0.05 (korrigiert), Schwellenwert („Threshold“ (T)): 6.55, in dieser Studie vorgefunden:

Cortex piriformis dexter / Insula anterior dexter: MNI - Koordinaten (mm): $x = 38$, $y = 12$, $z = -2$, Anzahl aktiverter Voxel (AaV): 592. Cortex piriformis sinister / Insula anterior sinister: $x = -36$, $y = -2$ und $z = -14$, AaV: 9. Gyrus frontalis inferior sinister / Cortex orbitofrontalis lateralis sinister: $x = -38$, $y = 18$, $z = -16$, AaV: 285. Gyrus frontalis inferior dexter / Cortex orbitofrontalis lateralis dexter: $x = 38$, $y = 20$, $z = -18$. AaV : 2. Linker Gyrus postcentralis: $x = -56$, $y = -2$, $z = 18$, AaV: 108. Linkes Pallidum: $x = -16$, $y = 4$, $z = 2$, AaV: 46. Rechter Gyrus frontalis medius: $x = 54$, $y = -2$, $z = 44$, AaV: 20. Gyrus cinguli medius sinister: $x = 2$, $y = 4$, $z = 60$, AaV: 5. Linker Gyrus frontalis inferior (Operculum frontale): $x = 38$, $y = 20$, $z = 8$, AaV: 3. Linker Gyrus supramarginalis: $x = -56$, $y = -40$, $z = 20$. AaV: 2.

Desweiteren konnte für p - Wert < 0.001 und $T = 3.53$ nachgewiesen werden:

Mittleres Cingulum links: $x = -12$, $y = -30$, $z = 30$. AaV:13. Cingulum anterior rechts: $x = 8$, $y = 36$, $z = 16$. AaV: 8. Cingulum posterior rechts: $x = 6$, $y = -38$, $z = 20$. AaV: 5.

Schlussfolgerungen:

Das Blockdesign, welches in dieser Studie verwendet wurde, erfüllte seinen Zweck, da Hirnareale nachgewiesen werden konnten, die – wie aus anderen, ähnlichen Studien bekannt, unmittelbar mit der olfaktorischen Signalverarbeitung zusammenhängen.

Dies gilt insbesondere für den Cortex piriformis, die Insula anterior, den Cortex orbitofrontalis lateralis, die direkt an der Geruchsidentifikation, der Erinnerung eines Duftes oder an der Diskriminierung von Gerüchen teilhaben bzw. bei der Bestimmung der Wertigkeit eines Geruchsstoffes beteiligt sind.

Auch andere Areale wie der Gyrus cinguli oder das Pallidum, der Gyrus frontalis inferior oder der Gyrus postcentralis, die indirekt an der Signalverarbeitung mitwirken, konnten in dieser Studie nachgewiesen werden.

Kapitel 1:

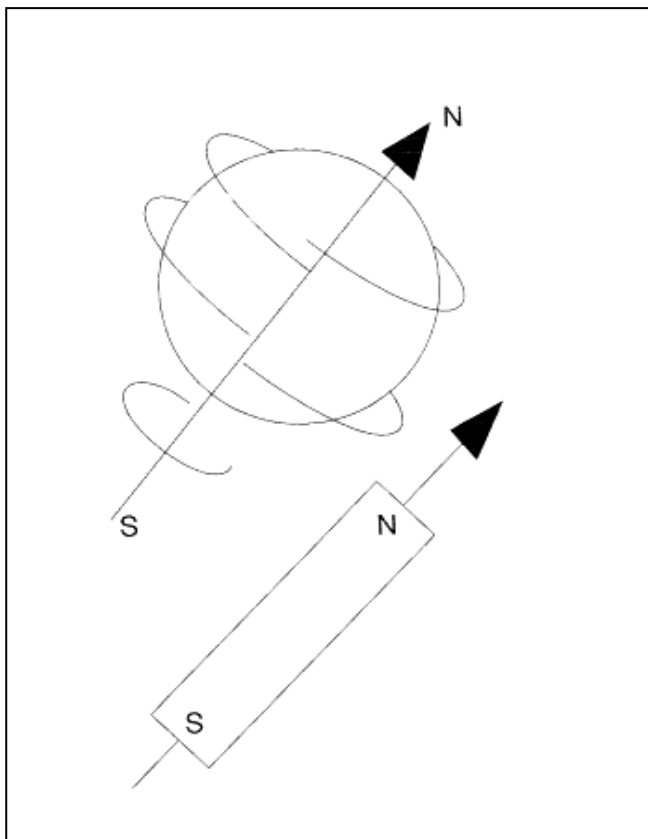
Grundlagen

1.1 - Physikalische Grundlagen der MRT

Jeder Atomkern wird durch die Anzahl seiner Nukleonen (Protonen = Kernladungszahl und Neutronen) charakterisiert. Die Kernladungszahl gibt an, wie viele positive Elementarladungen ($e = 1,6022 \times 10^{-19}$) sich im Kern befinden. Die Gesamtzahl der Nukleonen (Massenzahl) ergibt sich aus der Summe von Protonen und Neutronen.

Atome mit ungerader Nukleonenzahl (Protonen + Neutronen) weisen einen sogenannten „spin“ auf, d.h. sie rotieren um ihre eigene Achse. Dieses Phänomen bildet die Basis der Kernspintomographie. Durch das obligatorische Vorhandensein mindestens eines Protons im Kern ist dieser immer positiv geladen. Aufgrund der bewegten positiven Ladung (spin) entsteht ein Magnetfeld, das in seinem Verhalten einem kleinen Stabmagneten entspricht.

Abbildung 1: Darstellung eines Stabmagneten



(aus „MRI for Radiographers“, 1995)

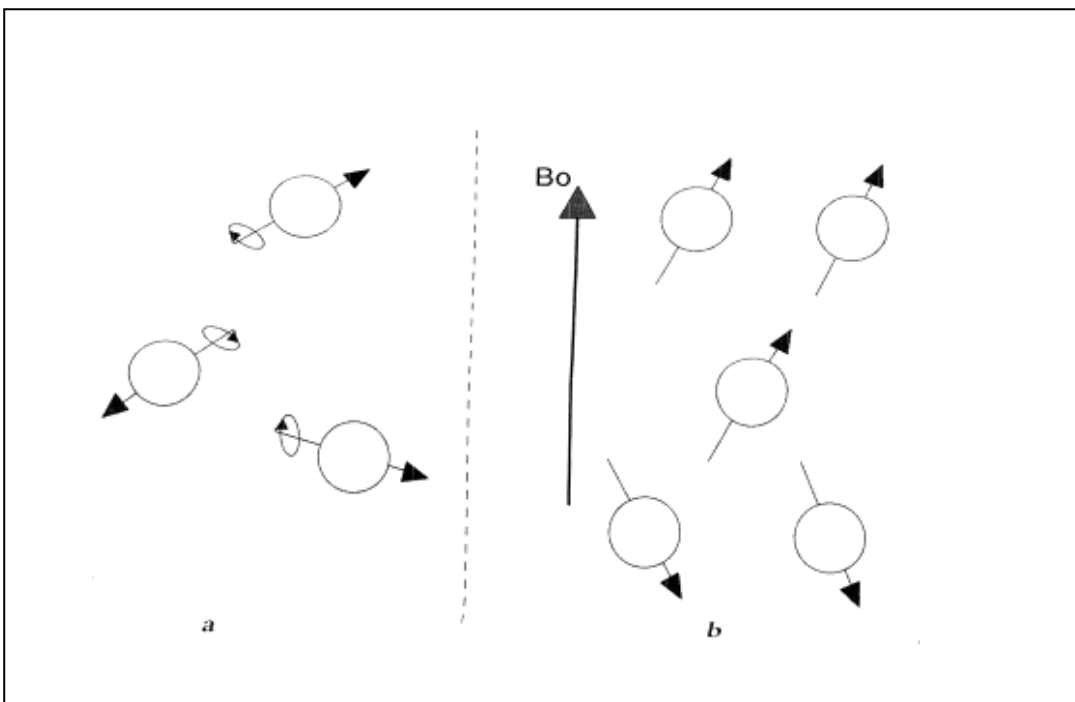
Da der menschliche Körper zu ca. 60 - 80 % aus Wasser besteht, bildet das Wasserstoffatom ^1H die wichtigste Komponente des MR - Signals. Deshalb fokussieren sich die folgende Darstellungen auf das Verhalten des ^1H - Atoms.

1.1.1 - Exzitation und Signalgewinnung

Unter Normalbedingungen sind die Richtungen der Magnetisierung zufällig verteilt, weshalb sie sich gegenseitig aufheben und keine Nettomagnetisierung resultiert. Bei Anlegung eines äußeren Magnetfeldes B_0 richten sich die spins entlang dessen Längsachse (sie entspricht der z - Achse eines dreidimensionalen Koordinatensystems) aus.

Die Ausrichtung erfolgt entweder parallel oder antiparallel, wobei der parallele Zustand den energetisch günstigeren darstellt.

Abbildung 2: Ausrichtung der Atome bei Anlegen eines Magnetfeldes B_0 in paralleler und antiparalleler Ausrichtung zum Magnetfeld



(aus „MRI for Radiographers“, 1995)

Die magnetischen Vektoren rotieren dabei kegelförmig („präzedieren“) mit einer charakteristischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz, um die Feldlinien von B_0 .

Die Larmorfrequenz verhält sich direkt proportional zur Feldstärke B_0 :

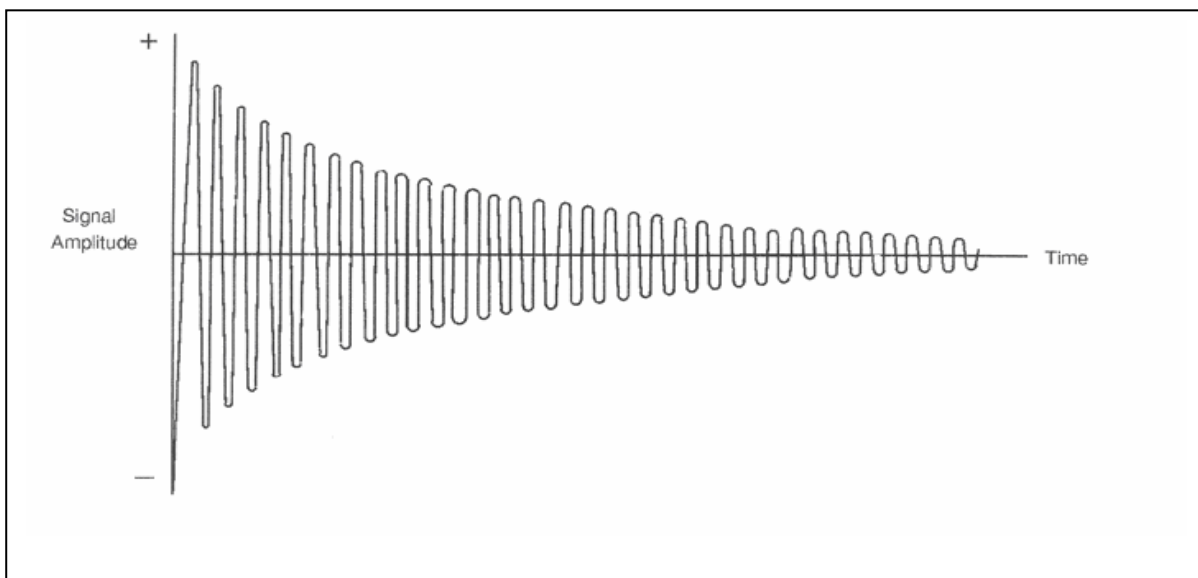
$$\omega_0 = \gamma B_0$$

γ beschreibt eine Proportionalitätskonstante (auch gyromagnetisches Verhältnis genannt), die für ^1H den Wert 4257,43 Hz/G annimmt. Bei einem äußeren Magnetfeld B_0 von 1,5 Tesla (1T = 10000 Gauss) errechnet sich eine Larmorfrequenz von 63,9 MHz.

Das MR - Signal beruht auf einer Lageveränderung der magnetischen Dipole (in x - y - Achse), die durch einen transversalen Hochfrequenzpuls (HF - Puls) in Larmorfrequenz ausgelöst wird (Resonanz). Je nach Amplitude und Dauer des HF - Pulses variiert der Winkel, um den die Nettomagnetisierung ausgelenkt wird (alpha - Winkel, flip angle).

MR - Geräte messen lediglich die transversale Magnetisierung, d.h. die Magnetisierung in x - y - Ebene. Durch Präzession der Vektoren in Transversallage entsteht durch Induktion an der Empfangsspule eine Wechselspannung. Der zeitliche Verlauf dieser Spannung ist das MR - Signal („Free Induction Decay“).

Abbildung 3: Free Induction Decay



(aus „MRI for Radiographers“, 1995)

Nach Abschalten des HF - Pulses kehren die Vektoren wieder in ihre Ausgangslage (z - Achse) zurück. Je nach Aufbau des Gewebes resultiert ein spezifisches Signal, das die Grundlage des MR - Bildes darstellt. Dieses Signal wird durch Mitwirkung der Gradienten und der sogenannten „Fourier - Transformation“, die eine zweidimensionale Rekonstruktion der Signale erlaubt, in ein räumlich koordiniertes MRT - Bild umgewandelt.

1.1.2 - Relaxation

Die Geschwindigkeit mit der die ausgelenkten Protonen wieder in ihre Ausgangslage zurückkehren wird durch 2 Phänomene maßgeblich beeinflusst. Zum einen übertragen die Dipole Energie auf nicht angeregte Molekülgitter (z.B. von Protein - u. Lipidverbindungen). Die resultierende Zeitkonstante wird als T1 - Relaxation (spin - gitter - Relaxation, longitudinale Relaxation) bezeichnet. Sie beschreibt die Zunahme des Summenvektors in z - Richtung durch Rückkehr der Protonen und ist somit eine Größe für die Stärke der magnetischen Affinität der H - Atome an die Umgebung.

Sie kann durch folgende Exponentialfunktion beschrieben werden:

$$M_z = M_0 (1 - e^{-(t/T1)})$$

So erhält man bei der Messung der longitudinalen Relaxation für biologische Materialien Werte in der Größenordnung von 200 - 2000 msek. (Aine, 1995)

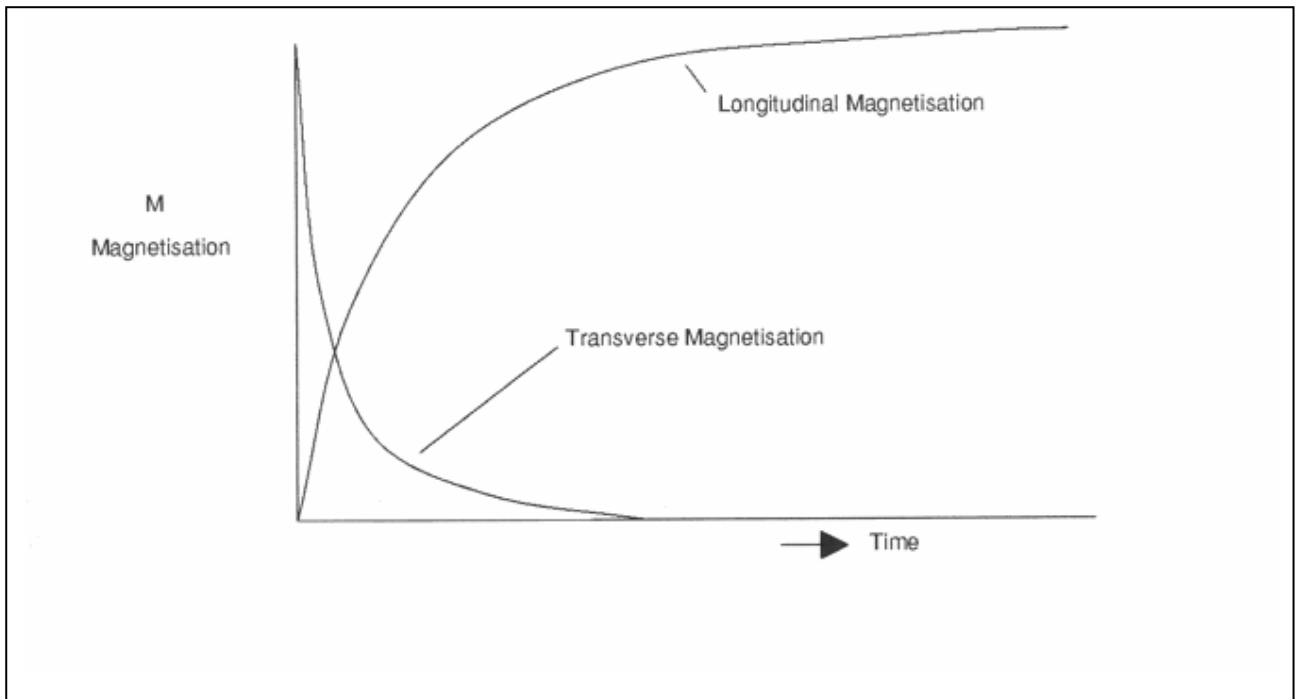
Zum anderen wird Energie an benachbarte, sich in Phase befindliche spins abgegeben. Diese sogenannte T2 - Relaxation (spin - spin - Relaxation, transversale Relaxation) charakterisiert die Abnahme des Summenvektors in x - y - Richtung.

Die T2 - Magnetisierung kann hierbei durch folgende Exponentialfunktion dargestellt werden:

$$M_{xy} = M_0 e^{-(t/T2)}$$

Charakteristischerweise liegen T2 Werte für Gewebe im Bereich von 50 - 500 msek.

Abbildung 4: Darstellung des Kurvenverlauf für die longitudinale und transversale Magnetisierung in Abhängigkeit von der Zeit



(aus „MRI for Radiographers“, 1995)

Zur weiteren Veranschaulichung:

Abbildung 5: Relaxationszeiten in verschiedenen Geweben bei 1,5, 1,0 und 0,2 Tesla.

Region:		Longitudinale T1-Relaxationszeiten (ms)		
		1,5 T	1,0 T	0,2 T
Hirn	Graue Hirnsubstanz (GM)	921	813	495
	Weißer Hirnsubstanz (WM)	787	683	390
	Liquor (CSF)	3000	2500	1200
	Ödem	1090	975	627
	Meningiom	979	871	549
	Gliom	957	931	832
	Astrozytom	1109	1055	864
	Tumoröses Gewebe	1073	963	629
Leber	Normalgewebe	493	423	229
	Hepatom	1077	951	580
	Tumoröses Gewebe	905	857	692
Milz	Normalgewebe	782	683	400
Pankreas	Normalgewebe	513	455	283
	Tumoröses Gewebe	1448	1235	658
Niere	Normalgewebe	652	589	395
	Tumoröses Gewebe	907	864	713
Muskel	Normalgewebe	868	732	372
	Tumoröses Gewebe	1083	946	554

(aus „Klinische Bildgebung“)

Inhomogenitäten des Magnetfeldes wirken sich ähnlich der T2 - Relaxation auf die Rückkehrvorgänge aus. Solche Magnetfeldschwankungen bewirken einen Kohärenzverlust der ^1H - Atomkerne und führen infolgedessen wie der T2 - Effekt zu einer Verminderung der transversalen Magnetisierung. Dieses als T2* - Relaxation bezeichnete Phänomen verläuft meist viel schneller als die T2 - Relaxation und ist abhängig von Eigenschaften des MR - Gerätes sowie von dem untersuchten Objekt.

Um solche eigentlich unerwünschten Effekte zu minimieren, bedient man sich einer besonderen Technik, bei der man einen Puls, den sog. Refokussierungspuls, der 180°

beträgt, abgibt, der die Nuclei um 180° in der x - y - Achse dreht. Dies ist die Grundlage des sogenannten Spin - Echo (SE) - Messverfahrens.

Durch diese Methode lässt sich dann viel genauer die Relaxation bestimmen, die durch das Gewebe hervorgerufen wird und somit der Einfluss der Magnetfeldinhomogenitäten größtenteils ausschalten.

1.1.3 - Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR)

Die Echozeit (TE) steht für den Zeitraum zwischen Anregungsimpuls und Messung des Signals am MRT - Gerät. Als Repetitionszeit (TR) bezeichnet man das Intervall zwischen zwei Anregungsimpulsen. Charakteristischerweise erzielt man durch lange TE und TR ein T2 - gewichtetes Bild, während eine kurze TE und TR zu einem T1 - gewichteten Bild führen.

Lange TE und TR führen gleichzeitig zu einer Minimierung des T1 - Kontrasts und umgekehrt kurze TE und TR zu einer Minimierung des Kontrasts, das durch T2 erzeugt wird.

Im Bereich der funktionellen Magnetresonanztomographie finden gewöhnlicherweise T2* - Gewichtungen zur Erfassung der Signale Anwendung, da sich damit am besten die durch Änderung des lokalen Sauerstoffgehaltes verursachten Magnetfeldinhomogenitäten abbilden lassen.

1.1.4 - Echo Planar Imaging (EPI)

Da im Bereich der funktionellen Kernspintomographie die EPI - Sequenz im Vergleich zu anderen Sequenzen (Spin - Echo - Sequenz, Flash - , TSE - Technik) eine übergeordnete Rolle spielt, wird sie hier gesondert betrachtet.

Die 1977 von Mansfield (Mansfield, 1977) eingeführte Technik ermöglicht es, an den in der klinischen Routine verwendeten MRT - Geräten ein menschliches Gehirn in 28 Schichtaufnahmen zu je 5 mm Schichtdicke mit einer Bildauflösung von 64 x 64 Punkten zu 3 x 3 mm in 2,5 - 3 Sekunden aufzuzeichnen.

Neben der hohen Aufnahmegeschwindigkeit ist ein weiterer Vorteil der EPI - Sequenz die geringere Anfälligkeit für Bewegungsartefakte.

1.1.5 - Bildstörungen in der MRT/ fMRT - Artefakte

Als Artefakte werden Strukturen in einem MRT - Bild bezeichnet, die nicht mit den realen anatomischen Gegebenheiten, welche dargestellt werden sollen, übereinstimmen. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, ist es daher von besonderer Bedeutung, die verschiedenen Artefakte zu kennen bzw. die Artefaktbildung so weit wie möglich zu reduzieren.

1.1.5.a - Bewegungsartefakte

Der am häufigsten auftretende Artefakt, der sog. Bewegungsartefakt, entsteht durch Körperbewegungen des Individuums oder durch Bewegungen, die nicht vermeidbar sind, wie z.B. der atmungsabhängigen Thoraxhebung und - senkung oder der Darmperistaltik. Auch die Bewegung von Körperflüssigkeiten wie der Blut - oder Liquorfluss kann zu derartigen Artefakten führen.

Die dabei auftretenden Bildstörungen äußern sich im MRT - Bild wellenförmig und bilden konturenähnliche Strukturen in Richtung des Phasenkodiergradienten.

Sie können durch entsprechende Hinweise an das Individuum, durch Fixierung des Individuums oder z.B. durch Verwendung schneller Sequenzen, flusskompensierter Gradienten und durch Applikation von Vorsättigungsimpulsen („Präparationsimpulse“) vermindert werden.

1.1.5.b - Chemical - Shift - Artefakte

Ein Artefakt durch chemische Verschiebung („chemical - shift - artefact“) in Geweben führt dazu, dass verschiedene Gewebe eine unterschiedliche Protonenresonanzfrequenz aufweisen. Diese Differenzen können bei der Ortskodierung mittels Gradientenfelder eine unterschiedliche Position im Bild vortäuschen.

Fett und Wasser weisen bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T eine um ca. 220 Hz unterschiedliche Larmorfrequenz auf, weshalb es zu einer Pixelverschiebung an den Grenzflächen dieser Gewebe kommt. Man erkennt im Bild ein signalreiches Band an der einen Seite und ein entsprechendes signalarmes Band an der gegenüberliegenden Seite der Fett - Wasser - Grenzfläche.

Durch Nutzung starker Frequenzkodier - und Schichtselektionsgradienten bzw. durch Verwendung von Sequenzen, die Fett - und Wasser unterdrücken, kann diesem Phänomen Abhilfe geschaffen werden.

1.1.5.c - Suszeptibilitätsartefakte

Stoffe, die magnetische Eigenschaften besitzen (paramagnetische Stoffe), rufen magnetische Suszeptibilitätsartefakte hervor, indem sie das lokale Magnetfeld im Individuum stören.

1.1.5.d - Magnetfeldinhomogenitäten

Ferromagnetische Substanzen (Eisen, Kobalt und Nickel) bewirken ausgeprägte Inhomogenitäten im Magnetfeld. Die Folge sind Verzerrungen und kreiselförmige Signalauslöschungen, die sich bis in die angrenzenden anatomischen Nachbarstrukturen ziehen. Um diese Erscheinungen auszuschalten, ist es wichtig möglichst kurze Echozeiten zu nutzen.

Um einwandfreie Bilder in der Magnetresonanztomographie zu erhalten, ist es unverzichtbar ein möglichst homogenes Magnetfeld zu erzeugen. Störungen der

Magnetfeldinhomogenität können durch das sogenannte Shimmen des MRT - Gerätes, das eine Homogenisierung des Magnetfeldes bewirkt, kompensiert werden.

1.1.6 - Biologische Grundlagen des BOLD - Effekts

Neuronale Aktivierung kann per se nicht mit bildgebenden Verfahren angezeigt werden. Deshalb bedient man sich in der fMRT des Zusammenhangs zwischen Neuronenaktivität und Perfusionsveränderungen im Gehirn, der mit Hilfe von elektrophysiologischen Zellaufzeichnungen und gleichzeitiger fMRT - Messung nachgewiesen werden konnte (Logothetis et al. 2001).

Demnach verbraucht neuronale Aktivität (z.B. nach Stimulation durch einen bestimmten Reiz) vermehrt Energie, was im Rahmen der aeroben Glykolyse zu einem initialen Abfall der Sauerstoffkonzentration (2,5 Sekunden nach Stimulation) und damit zu einem Desoxy - Hämoglobinanstieg im Blut der betroffenen Hirnregion führt.

Das bei der Energiegewinnung anfallende ADP wirkt reaktiv vasodilatierend auf die Kapillaren, wodurch sowohl der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF) als auch das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV) ansteigen.

Dieser Perfusionsanstieg ist überproportional zum entsprechenden Sauerstoffverbrauch, wodurch sich 5 - 6 Sekunden nach Stimulation (Kwong et al. 1992) der Sauerstoffgehalt im betroffenen Hirnareal erhöht und infolgedessen der Anteil an oxygeniertem Hämoglobin im Verhältnis zum desoxygeniertem Hämoglobin ansteigt.

Dies führt zu einem Signalanstieg in T2 - und T2* - gewichteten MR - Bildern (Kim et Ugurbil, 1997) durch Reduktion der Dephasierungsvorgänge. Dabei liegt der mittlere Signalanstieg für ein 1,5 Tesla Feld bei ca. 4,7 % (Aine 1995).

Nach einer sogenannten Plateauphase sinkt der Sauerstoffgehalt durch Dilatation der venösen Abstrombahn.

Das BOLD - Signal (Blood Oxygen Level Dependent - Signal) nach Ogawa (Ogawa et al. 1990), beruht dementsprechend auf den paramagnetischen Eigenschaften des Desoxy - Hämoglobins gemäß dem oben beschriebenen Kurvenverlauf.

Ein gravierendes Problem dieser Mehrdurchblutungs - Abhängigkeit des Signals entsteht dann, wenn die Durchblutung - wie etwa bei arteriovenösen Malformationen - bereits maximal ist. Hier können dann bei einer Nervenzellaktivierung die Gefäße nicht noch weiter gestellt werden.

In diesem Fall würde also in der fMRT ein falsch negatives Ergebnis resultieren.

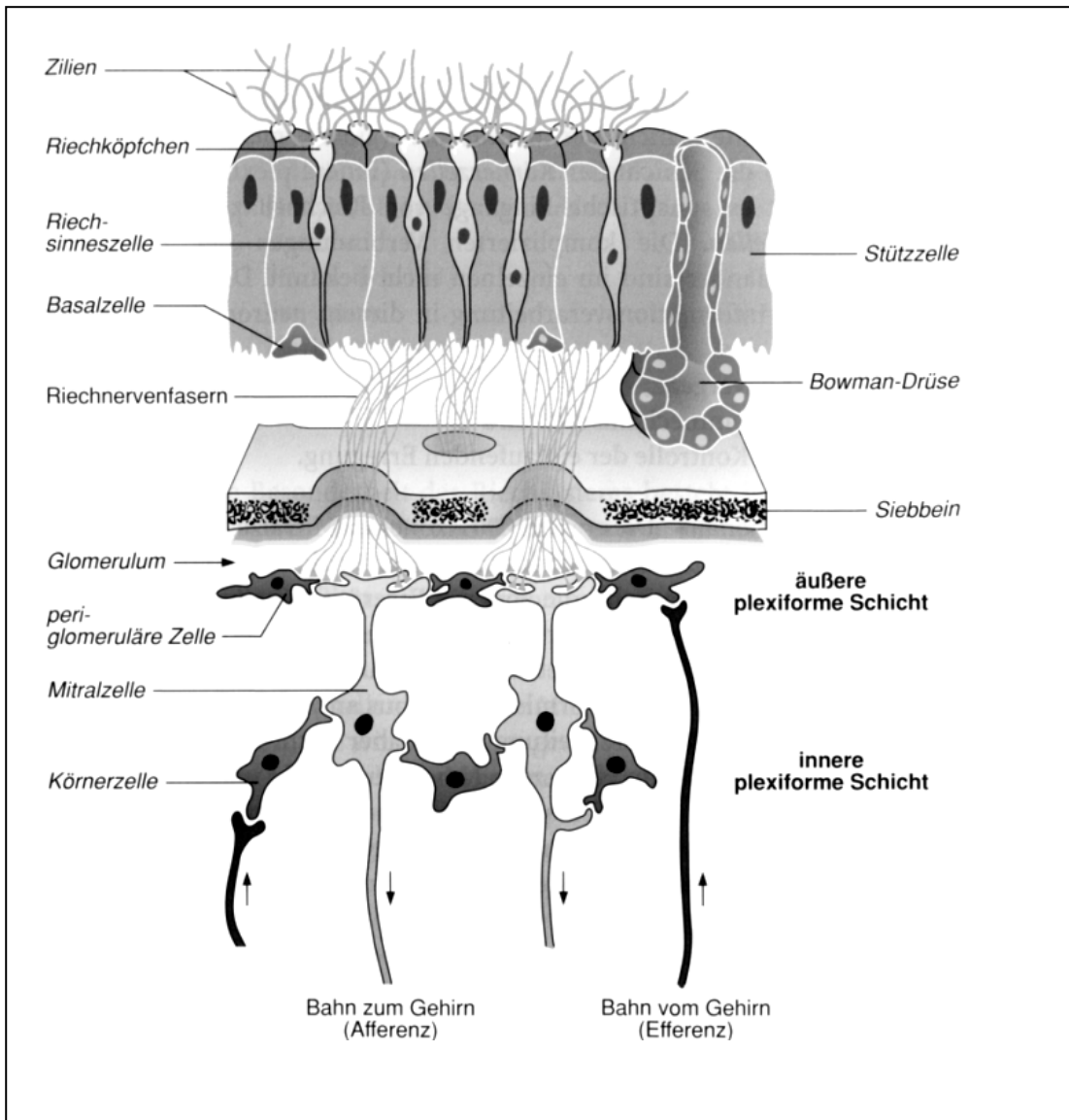
1.2 - Anatomie des olfaktorischen Systems

1.2.1 - Regio olfactoria

Die Riechschleimhaut (Regio olfactoria) besteht aus einer ca. 2 - 4 cm² großen Fläche im Bereich der oberen Nasenmuschel sowie der lateralen Nasenwand und des Septum nasi.

Der Übergang von der Pars olfactoria zur Pars respiratoria ist fließend. Mikroskopisch baut sich die Regio olfactoria aus dem Riechepithel und einer Lamina propria auf. Das Riechepithel setzt sich aus olfaktorischen Sinneszellen, Stützzellen, Mikrovillizellen (epitheliale Zellen) und Basalzellen zusammen.

Abbildung 6: Systematische Darstellung des Riechepithels



(aus „ Neuro - und Sinnesphysiologie“, 2001)

Die Riechsinneszellen gehören zur Gruppe der primären Sinneszellen. Es handelt sich dabei um echte bipolare Neurone, deren Axone sich zu den sogenannten Filae olfactoriae vereinigen.

Der der Schleimhaut zugewandte Pol der Neurone verdickt sich zu einem mit Kinozilien besetzten Riechkolben. Die Kinozilien bilden die eigentlichen Riechrezeptoren und stehen mit der Außenwelt in direktem Kontakt. Über den zentralwärts gerichteten Pol findet die Reizweiterleitung statt.

Im Vergleich zu anderen Sinneszellen haben die Riechzellen eine verkürzte Lebensdauer von 30 - 60 Tagen und sind regenerationsfähig. Sie entstehen aus neuronalen Stammzellen, den Basalzellen (Caggiano et al., 1994).

Eine weitere Gruppe von Zellen, die Stützzellen, umschließen die olfaktorischen Neurone. Sie erfüllen die Funktion der Phagozytose und Beseitigung degenerierter Neurone und Zelltrümmer. Weiterhin tragen sie zur elektrischen Isolierung der Dendriten bei.

Im subepithelialen Bindegewebe (Lamina propria) verlaufen cholinerge, adrenerge, peptiderge Nervenfasern, die auch dem N. trigeminus zugeschrieben werden. Sie modulieren die Sekretion der olfaktorischen Drüsen (Bowman'sche Drüsen), deren Ausführungsgänge auf dem Riechepithel enden (Akert 1985). Die von ihnen produzierte Riechflüssigkeit transportiert die gegenwärtigen Geruchsstoffe zu den Riechrezeptoren und spült alte Duftstoffe weg.

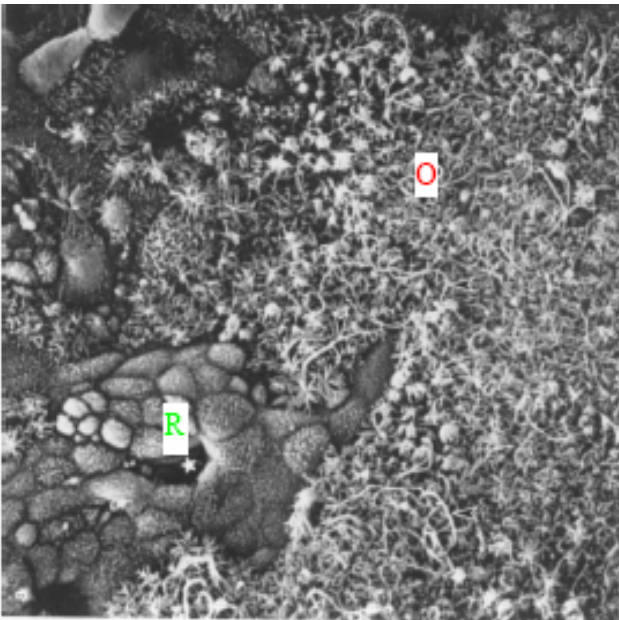


Abbildung 7:

Elektronenmikroskopische Aufnahme des Riechepithels

R kennzeichnet das olfaktorische Epithel

O zeigt ein Geflecht olfaktorischer Zilien

(aus „Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie“, 2004)

1.2.2 - Nervus olfactorius, Bulbus olfactorius und höhere Zentren

Die Gesamtheit der Filae olfactoriae, die wie bereits erwähnt, sich aus den Axonen der bipolaren Riechrezeptoren zusammensetzen, wird als N. olfactorius bezeichnet.

Sie ziehen durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale (Siebbein) zum Bulbus olfactorius.

Der Bulbus olfactorius zählt zum Palaeocortex und weist einen Sechsschichtenaufbau auf, der sich folgendermaßen von außen nach innen zusammenfügt:

- 1.) Stratum fibrosum
- 2.) Stratum glomerulosum
- 3.) Stratum plexiforme externum
- 4.) Stratum mitrale
- 5.) Stratum plexiforme internum
- 6.) Stratum granulosum

Über das Stratum fibrosum erreichen die Filae olfactoriae die Glomeruli im Stratum granulosum, die als eine Art Verschaltungsareale für Impulse anzusehen sind:

Hier nehmen die Axone der im Riechepithel verstreuten Sensoren des gleichen Typs über Synapsen mit den Dendriten der jeweils selben Mitralzellen und Büschelzellen Verbindung auf.

Die Mitralzellen stellen das zweite Neuron der Riechbahn dar. Ihre Zellkörper sind in das nach ihnen benannte Stratum mitrale eingestekt. Während ihre Dendriten im Stratum plexiforme externum verlaufen, kann man ihre Afferenzen, die Axone und Axonkollaterale, im Stratum plexiforme internum wiederfinden.

Eine mit der Mitralzelle - zumindest in ihrer Funktion verwandte - Zellart, die interne und externe Büschelzelle, gibt ebenfalls ihre Axone in das Stratum plexiforme internum ab. Externe Büschelzellen, deren Neurone in der Nähe des Stratum glomerulosum liegen, führen ihre Axone über das Stratum plexiforme internum zu anderen Arealen im ipsilateralen Bulbus.

Die Axone der Mitral - und inneren Büschelzellen ziehen teils zu sekundären olfaktorischen Arealen (Stria olfactoria medialis et lateralis, präpiriformer Kortex, Tuberculum olfactorium, Hypothalamus), teils nach Verschaltung im Nucleus olfactorius anterior über die vordere Kommissur zu den Mitralzellen des kontralateralen Bulbus.

Die letzte Schicht des Bulbus bildet das Stratum granulosum. In diese sind die Zellkörper der Körnerzellen eingebettet. Sie fungieren zusammen mit den periglomerulären Zellen als Interneurone und verbinden Mitral - und Büschelzellen untereinander.

1.2.3 - Primärer und sekundärer olfaktorischer Kortex

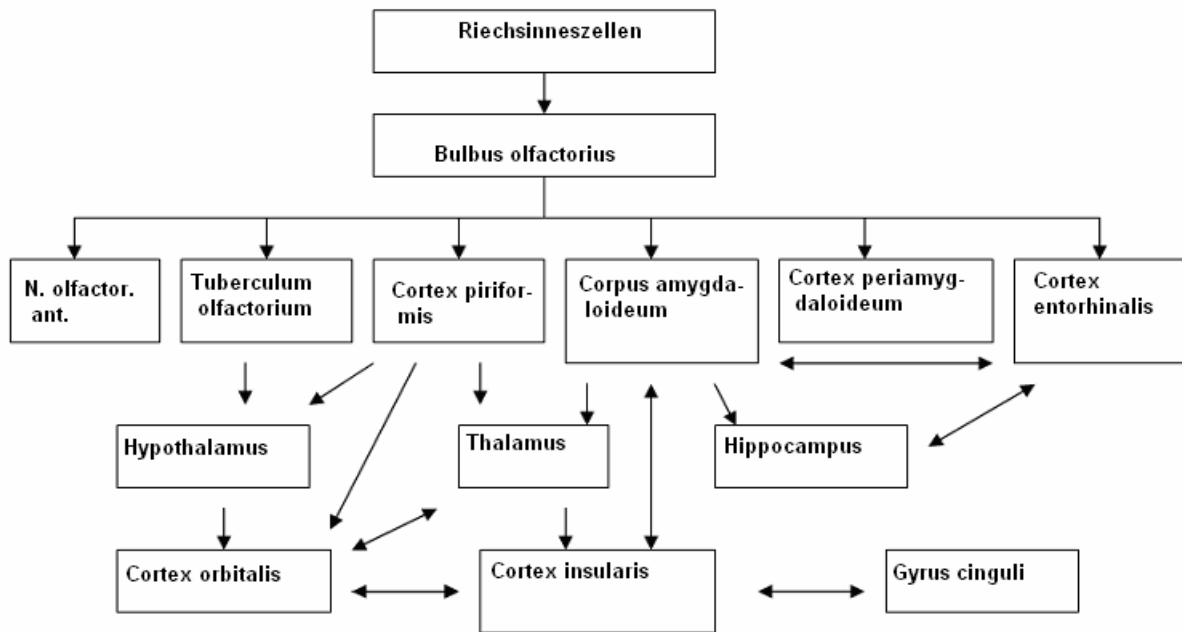
Die Axone aus dem Bulbus olfactorius, der als primärer olfaktorischer Kortex (Albrecht et al., 2006) bezeichnet wird, verlaufen über den Tractus olfactorius zum Cortex piriformis, Tuberculum olfactorium, Cortex entorhinalis rostralis, dem Cortex periamygdaloideum und zur Amygdala. Diese Areale werden als sekundärer olfaktorischer Kortex zusammengefasst (Albrecht et al., 2006).

In sekundären olfaktorischen Hirnarealen werden die olfaktorischen Impulse umgeschaltet und in zahlreiche Regionen, die dem tertiären olfaktorischen Kortex angehören, zu denen der Hippocampus, das ventrale Striatum, das Pallidum, der laterale Anteil des Hypothalamus, der Cortex orbitofrontalis und die Insula gezählt werden, weitergeleitet. Weitere dem tertiären olfaktorischen Kortex angehörige Areale sind der Thalamus und die *Formatio reticularis*.

Tertiäre olfaktorische Hirnareale sind zwar selbst nicht an der Geruchsverarbeitung beteiligt, jedoch stellen sie eine Verbindung zwischen sensomotorischen und autonomen Zentren bzw. dem olfaktorischen Sinnessystem her. Die Informationen werden außerdem über den Thalamus an frontobasale Neocortexareale wie die Insel oder den orbitofrontalen Kortex weitergeleitet, die im Sinne übergeordneter olfaktorischer Zentren an der Analyse, Interpretation und Wiedererkennung der Reize mitwirken.

Es muss hierbei allerdings angemerkt werden, dass diese Daten vorwiegend auf Studien an Ratten basieren (Carmichael et al., 1994).

Abbildung 8: Riechbahn und Cortices



(E.Kara, 2007, modifiziert nach Albrecht, 2006)

1.3 - Physiologie des Riechsystems

1.3.1 - Signaltransduktion

Obwohl der Mensch als Mikrosmatiker anderen Lebewesen (Makrosmatiker, z.B. Hund) was den Geruchssinn angeht weit unterlegen ist, spielt auch bei ihm die Geruchswahrnehmung in vielen Bereichen eine wichtige Rolle.

Nicht nur vegetative Funktionen wie die Speichel - und Magensaftsekretion sondern auch die Abschätzung der Toxizität von Speisen oder sogar soziale Interaktionen werden durch das Riechvermögen maßgeblich beeinflusst.

Mit der eingeatmeten Luft gelangen die Geruchsstoffe zur Regio olfactoria, wo sie, nachdem sie in der Schleimschicht gelöst worden sind, auf die Rezeptorproteine der Zilienmembran der Riehzellen treffen. Durch Schnüffeln wird dieser Vorgang beschleunigt bzw. verstärkt.

Die verschiedenen Rezeptorproteine werden durch eine große Genfamilie (500 - 800 Gene) kodiert. Jedes Gen kodiert nur einen einzigen Rezeptortyp. Jede Rezeptorzelle exprimiert an ihrer Oberfläche nur einen einzigen Rezeptortyp.

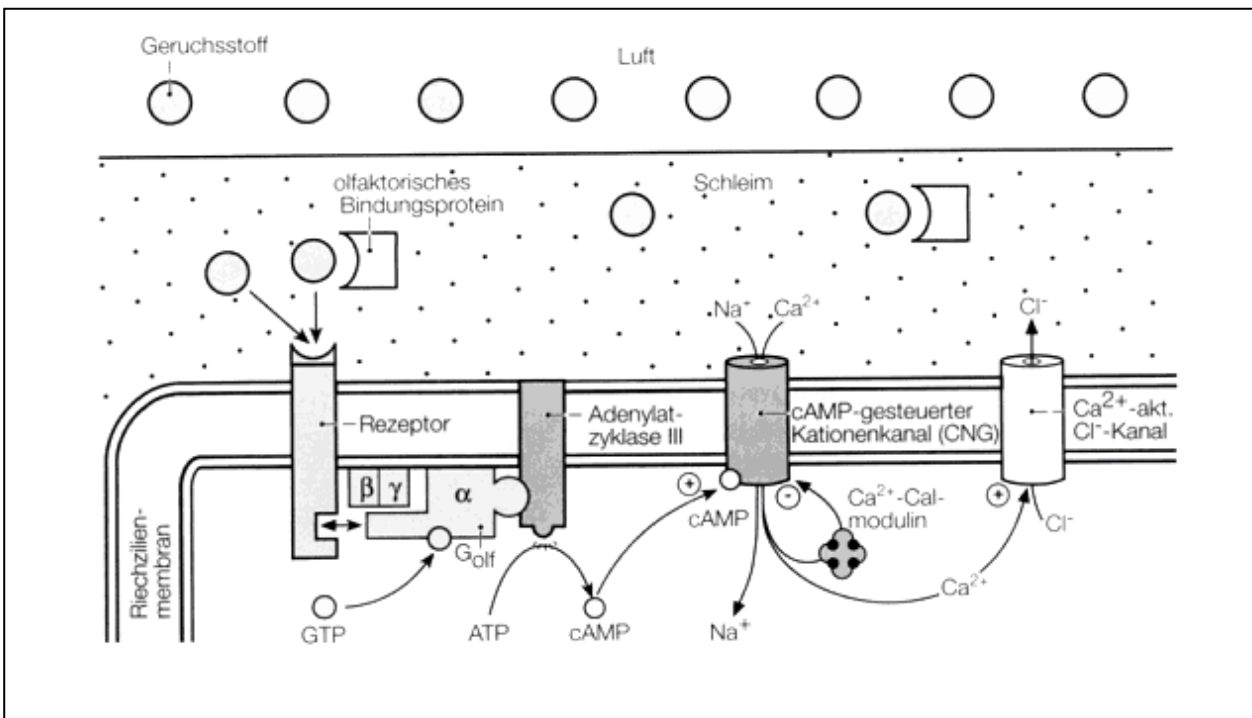
Die Zahl der menschlichen Rezeptortypen beläuft sich jedoch nur auf etwa 360 verschiedene Typen, da ein Teil der Gene Stopp - Codons beinhaltet und somit nicht mehr funktionsfähig ist. Dabei kann ein Rezeptor lediglich eine spezifische chemische Struktur erkennen. Allerdings können Moleküle mit einer geringfügig abweichenden Struktur ebenfalls an den Rezeptor binden, dann jedoch mit niedrigerer Bindungsaffinität.

Bei Kontakt mit einer spezifischen chemischen Struktur einem sogenannten Duftstoffmolekül wird G - Protein gekoppelt über verschiedene intrazelluläre second messenger die Kationenleitfähigkeit der Zilienmembran erhöht, was durch Steigerung der Öffnungswahrscheinlichkeit der Na^+ - und Ca^{2+} - Ionenkanäle zu einem vermehrten Einstrom dieser Ionen führt. Gleichzeitig strömt K^+ aus der Zelle heraus.

Ca^{2+} bewirkt eine Öffnung von Ca^{2+} - abhängigen Cl^- - Kanälen. Es fließt Cl^- aus der Zelle, das dann durch Depolarisation die Entstehung eines Aktionspotentials am Axon des olfaktorischen Rezeptors hervorruft.

Die Beendigung des Signals erfolgt möglicherweise durch Proteinkinasen, die die Phosphorylierung des olfaktorischen Rezeptors bewirken (Buck, 1996b).

Abbildung 9: Olfaktorische Signaltransduktion



(aus „Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie“, 2004)

Da aber ein Duftmolekül nicht nur aus einer bestimmten chemischen Struktur, sondern meistens aus mehreren verschiedene Strukturen besteht (z.B. aromatische Seitenketten, Aldehyde, etc.), erregt es also folgendermaßen auch mehrere Rezeptoren. Aufgrund der Tatsache, dass die Axone von Rezeptoren des gleichen Typs jeweils zu den gleichen Mitralzellen projizieren, ergibt sich im Bulbus olfactorius ein für diesen Geruch charakteristisches räumliches Aktivierungsmuster.

Auf der Ebene des Bulbus olfactorius werden nicht nur die Aktivierungsmuster erstellt, sondern es findet auch eine Vorverarbeitung dieser Aktivierungen im Sinne einer Kontrastierung statt. Dieser Prozess wird durch folgende Mechanismen in Gang gesetzt:

Zum einen erfolgt eine Hemmung der Mitralzellen von Seiten der Körner - und periglomerulären Zellen, wobei die Mitralzellen in umgekehrter Richtung erregend auf die Körner - und periglomerulären Zellen Einfluss nehmen (reziproke Hemmung; Selbst - und Umfeldhemmung).

Zum anderen wirken der präpiriforme Kortex bzw. der kontralaterale Nucl. olfactorius anterior inhibierend auf die Körner - und periglomerulären Zellen ein. (Enthemmung der Mitralzellen durch „höhere“ Areale).

1.3.2 - Habituation und Adaptation

Charakteristischerweise nimmt man einen dauerhaft bestehenden Geruch nach einem gewissen Zeitintervall nicht mehr in der gleichen Intensität wie zu Beginn oder gar nicht mehr wahr.

Dieses Phänomen wird durch mehrere Faktoren hervorgerufen:

Zum einen führt die Modifikation von cAMP gesteuerten Kanälen zu einer verminderten Öffnungswahrscheinlichkeit von cAMP gesteuerten Na^+ - und besonders Ca^{2+} - Ionenkanälen an den olfaktorischen Rezeptoren.

Aufgrund des genannten Prozesses kommt es in Gegenwart eines langanhaltenden Stimulus initial zu einer phasischen Reizantwort der Neurone, die nach einem Zeitraum von 1 - 2 Sekunden zur tonischen Komponente reduzierter Amplitude zurückkehrt. Dieser Adaptationsvorgang entwickelt sich vergleichsweise schnell (innerhalb von einigen Sekunden).

Nicht nur auf der Molekularebene sondern auch im Bereich des Bulbus olfactorius finden Adaptations - und Habituationsprozesse statt. Diese werden von übergeordneten Zentren, wie z.B. dem Ncl. olfactorius anterior, dem Cortex piriformis, dem entorhinalen Kortex und der Amygdala moduliert (Shipley und Ennis, 1996b).

Im gleichen Sinne reagiert der piriforme Kortex auf langandauernde bzw. sich schnell wiederholende Reize - nur schneller (Wilson, 1998a).

Um Adaptationvorgänge und Habituationvorgänge (während fMRT - Messungen) zu vermeiden und zum Grundzustand zurückzukehren, sind Zeitintervalle von etwa 30 Sekunden zwischen den Einzelreizen (Potter et Chorover, 1976) notwendig.

Kapitel 2:

Material und Methoden

2.1 - Probandenkollektiv

Es nahmen an der Studie 22 Probanden teil, unter denen sich 9 Frauen und 12 Männer befanden. Das Alter der Teilnehmer variierte zwischen 22 und 40 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 27,0 Jahren und einer Standardabweichung von $\pm 3,8$ Jahren. 18 der 22 Probanden waren Rechtshänder und 4 Linkshänder, wovon eine weiblich und drei männlichen Geschlechts waren.

2.1.1 - Vorbereitung der Probanden auf das Experiment

Es wurde darauf Wert gelegt, dass alle Probanden am Tag der Untersuchung und am Vortag nicht geraucht hatten, keinen Alkohol zu sich genommen und keine Medikamente eingenommen hatten (3 Frauen nahmen Kontrazeptiva ein). Eine mögliche Beeinflussung des Reichsystems durch diese Faktoren sollte hiermit ausgeschlossen werden.

Alle Probanden wiesen keinerlei neurologische oder Erkrankungen im Hals - Nasen - Ohren - Bereich auf.

Vor der Untersuchung wurden die Probanden schriftlich und mündlich über die Risiken der Kernspintomographie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis schriftlich ab.

Mit Hilfe von Riechstiften (Sniffin`Sticks) wurden die Probanden hinsichtlich ihres Riechvermögens getestet, wodurch ein Ausschluss eines verminderten Riechvermögens bei den Probanden erfolgte.

Es wurde mit ihnen eine Atemtechnik eingeübt, das sog. Velopharyngeal closure, die während der Messungen von den Probanden ausgeführt wurde. Dies diente dazu, den Geruchsstoff länger in der Nase präsent zu halten und einen atemabhängigen Luftstrom in der Nase zu vermeiden (Kobal,1985).

Außerdem wurden ihnen Nasentropfen (Otriven) verabreicht, um einem physiologischen Anschwellen der Nasenschleimhaut vorzubeugen.

Da durch das lange Liegen während der Messungen leicht Müdigkeit eintreten konnte, die die Konzentration der Probanden auf den Riechstoff beeinträchtigt hätte, wurde den Probanden vor der Untersuchung eine Tasse Kaffee oder eine Coffeintablette wahlweise angeboten, um sicher zu stellen, dass alle Probanden aufmerksam und wach blieben.

Desweiteren wurden die Probanden instruiert, während der Messungen die Augen geschlossen zu halten.

Ihnen wurde während der Messungen über einen Kopfhörer ein Rauschen, sog. white noise, mit einer Lautstärke von 50 db SPL eingespielt. Dies stellte sicher, dass die Probanden keinem akustischen Stimulus ausgesetzt waren, der sie von der Fokussierung auf den Riechstoff ablenkte.

Um zusätzlich die Bewegungen des Kopfes weitestgehend zu reduzieren, wurde über ein Klebeband die Stirn des Probanden vorsichtig mit der Kopfspule fixiert. Dies bewirkte, dass es bei kleinster Bewegung des Kopfes zu einer Reizung an der Stirn kam, die den Probanden zur Selbstkontrolle diente. Somit konnten Bewegungsartefakte deutlich minimiert werden.

Bei der Lagerung der Probanden wurde darauf geachtet, dass ihnen obgleich der Tatsache, dass sie sich nicht bewegen durften, das Liegen auf der Trage des MR - Gerätes so angenehm wie möglich gestaltet wurde. Zu diesem Zweck wurde ihnen ein Schaumstoffkissen unter den Kopf gelegt. Unter ihre Knie wurde eine Rolle positioniert, die zur Entlastung der Wirbelsäule führte.

Es wurden keine weiteren speziellen Instruktionen an die Probanden weitergegeben.

2.2 - Versuchsaufbau

2.2.1 - Riechstoff

Da Gegenstand der Untersuchung das Riechsystem war, musste bei der Überlegung, welcher Geruchsstoff eingesetzt werden sollte, berücksichtigt werden, dass es Riechstoffe gibt, die nicht nur den Nervus olfactorius, sondern auch den Nervus trigeminus stimulieren.

Der Einsatz eines solchen Riechstoffes würde dazu führen, dass die Probanden während der Messungen über die Äste des Nervus trigeminus, die sich in der Cavitas nasi befinden (Nervus nasopalatinus, Nervus ethmoidalis ant., Nervus palatinus major, Nervus infraorbitalis), nicht nur einen Duftstoff wahrnehmen, sondern auch gleichzeitig einen Schmerzreiz empfinden würden.

Die meisten Duftstoffe sind in unterschiedlichem Ausmaß auch trigeminal wirksam. Daher war es wichtig einen Riechstoff zu selektieren, der allein das Riechsystem stimuliert.

Ein klassischer reiner Olfactorius - Riechstoff ist das Phenyl - Ethyl - Alkohol (PEA) (Kobal et al. 1998, Kobal and Hummel 1991, Hummel et al. 1996). Es besitzt die chemische Formel $C_8H_{10}O$ und besitzt einen angenehmen rosig - blumigen Geruch.

Dieser Duftstoff wurde für die Versuche verwendet.

2.2.2 - Paradigma

Für die Messungen kam ein sog. Blockdesign zum Einsatz, d.h. dass Blöcke von geruchslosen Messungen mit Blöcken, in denen Geruchsstoff verabreicht wurde, alternierten.

Die Geruchsstimulation fand während einer Messreihe in 8 Aktivierungsblöcken statt. Da dem ersten Aktivierungsblock ein Grundlinien - Block vorgeschaltet war und dem letzten Aktivierungsblock ein Grundlinien - Block folgte, beinhaltete das Blockdesign 10 Grundlinien - Blöcke.

Eine Messreihe fügte sich aus 175 Einzelmessungen zusammen, wobei jeweils 10 Einzelmessungen einen Block ergaben. Der Begriff „Measurement“ bezeichnet hier die Akquisition eines gesamten 3D - Datensatzes, d.h. die einmalige Abbildung des Kopfes in 26 Einzelschichten.

Das Measurementintervall belief sich auf 2,999 sek.

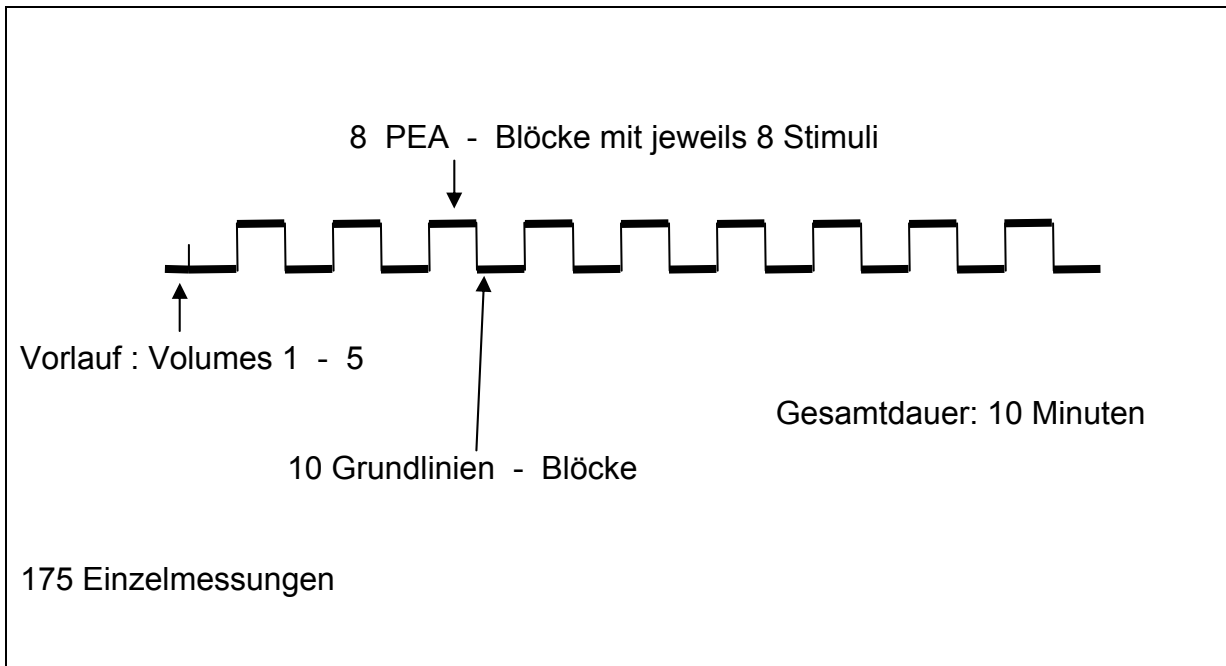
Dem ersten Grundlinien - Block ging ein kleiner Block von 5 Einzelmessungen voraus. Sie dienten als Vorlaufphase, da bekannt ist, dass es auf den ersten 2 - 3 Aufnahmen einer MRT – Messung zu gerätetechnisch bedingten spontanen Schwankungen der Bildhelligkeit kommen kann. Die ersten 5 Aufnahmen wurden daher in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Sowohl der Grundlinien - Block als auch der Aktivierungsblock dauerten jeweils 32 Sekunden an.

Während eines Aktivierungsblocks wurden 8 Duftreize mit einer Dauer von 500 ms in einem Abstand von 4 sek. appliziert.

Somit betrug die Gesamtdauer einer Messreihe ca. 10 Minuten.

Abbildung 10: Paradigma



(E.Kara, 2007, eigenhändige Zeichnung)

2.2.3 - Funktionsweise des Olfaktometers

Das Olfaktometer OM 6b (Firma Heinrich Burghart, Wedel) ist ein Gerät, das die standardisierte Abgabe von Riechstoffen erlaubt.

Es besitzt 8 Anreicherungsmodule, in denen die zur Verabreichung vorgesehenen Duftstoffe und das destillierte Wasser, welches der Befeuchtung der Luft und des Duftstoffes dient, eingefüllt werden können.

Diese Anreicherungsmodule werden von einem auf 37°C temperierten Wärmebad umgeben, das dafür sorgt, dass die in Wassermolekülen gelösten Duftstoffe den Probanden angenehm temperiert zugeführt werden können.

Der Anschlusschlauch, der als Leitung für die Riechstoffe zum Ort der Applikation dient, war 4 m lang und besteht aus einer doppelten Wand. Der innere Schlauch führt warmes Wasser, der äußere erfüllt die Funktion einer Isolationsschicht, die gegen Wärmeverluste abschirmt.

Am Ausgang des Schlauches ist ein aus Teflon bestehendes Nasenstück mit einem Durchmesser von 4 mm befestigt, das in ein Nasenloch des Probanden eingeführt werden kann und somit zur unmittelbaren Applikation des Riechstoffes dient.

Im Olfaktometer werden zwei Luftströme produziert, die beide zum Ausgang geleitet werden.

Druckluft, die aus einem Druckluftbehälter stammt, wird über einen Luftbefeuchter geleitet. Somit wird diese Luft mit geruchsneutralem Wasserdampf angereichert.

In den zweiten Luftstrom wurde 40 %ige Phenyl – Ethyl – Alkohol - Lösung (in geruchslosem Propylenglykol gelöst) eingebettet. Die Temperatur dieser Luftströme wurde über das Wärmebad auf ca. 37°C erhitzt, die Luftfeuchtigkeit betrug 80%.

Die Flussrate betrug 8 l/min (133 ml/s).

Unmittelbar vor dem Ausgang der Geruchsapplikationsvorrichtung fand der Zu - und Abschaltprozess dieser Luftströme je nach Bedarf statt. Über einen Absaugmechanismus konnte das Duftstoffgemisch entweder vollständig entfernt werden (keine Stimulation) oder während der Reizung die geruchslose Luft über eine Leitung abgesaugt und der Reizstoff den Probanden zugeführt werden.

Das Nasenstück des Olfaktometers wurde grundsätzlich immer in die linke Nasenhöhle (monorhinale Reizung) des Probanden eingebracht.

Die Triggerung der Geruchsstoffe erfolgte gemäß dem oben genannten Paradigma computergesteuert.

2.2.4 - Erfassung der anatomischen und funktionellen MR - Bilder

Die Studie wurde an einem 1,5 Tesla Ganzkörper Magnetresonanztomographen („Vision“, Siemens Magnetom, Erlangen) mittels einer zirkulären Sende - und Empfangskopfspule durchgeführt.

An einem Messtermin wurden sowohl anatomische Referenzbilder (MPRAGE) als auch funktionelle Bilder akquiriert.

Die Messungen für einen kompletten Datensatz (MPRAGE und funktionelle Daten) beliefen sich auf 1 - 1,5 Stunden.

Nach korrekter Positionierung des Probanden im MRT wurde als erstes eine Übersichtsaufnahme des Gehirns (Scout) aufgenommen. Dies beinhaltet die Messung eines sagittalen, koronaren und axialen Bildes, wodurch man sich der richtigen Positionierung des Probanden im MRT vergewissern kann.

Danach erfolgte das sogenannte Shimmen, das notwendig ist, um das Magnetfeld B_0 zu homogenisieren. Als Untersuchungsobjekt wurde das komplette Gehirn gewählt. Daher erstreckte sich das zu homogenisierende Areal über den ganzen Kopf.

Sowohl vor den anatomischen Referenzbildern als auch vor den funktionellen Daten wurde geshimmt.

Mit einer T1 - gewichteten MPRAGE - Sequenz wurden zunächst hochauflösende anatomische Aufnahmen der einzelnen Probanden aufgenommen, um eine genaue Lokalisation der Aktivierungen für jeden Probanden gewährleisten zu können.

Bei der Erstellung der funktionellen Bilder kam eine Gradienten - Echo - Echoplanar (EPI) Sequenz zum Einsatz, die T2* - gewichtet war (TE = 60ms, TR = 3200 ms, Voxel - Größe 3,75 x 3,75 x 5 mm³, Matrix - Größe 64 x 64, 26 Einzelschichten, halbcoronar).

Um das ganze Gehirn abzudecken, waren 26 Schichten (slices) mit einer Dicke von jeweils 5 mm notwendig.

Die Schichten wurden so über das Gehirn gelegt, dass sie halbcoronar zum Liegen kamen. Dabei wurden sie folgendermaßen auf das Gehirn positioniert:

Es wurde eine sagittale Übersichtsaufnahme akquiriert. Auf dem Bild wurde die Commissura anterior (AC) und die Commissura posterior (PC) bestimmt. Beide Punkte wurden durch eine Gerade miteinander verbunden. Eine zweite Gerade wurde dorsal an die Längsachse des Hirnstammes angelegt. Durch den Schnittpunkt dieser Geraden wurde eine Winkelhalbierende gezogen. Orthogonal zu dieser Linie wurden die Einzelschichten so angeordnet, dass sie das ganze Gehirn abdeckten.

Bei einer Matrixgröße von 64 x 64, belief sich die Voxelgröße auf 3,75 x 3,75 x 5 mm³.

Während eines Experiments wurden 175 Messvolumina, d.h. komplette Aufnahmen des Kopfes, erfasst. Die Dauer einer Messreihe betrug ca. 10 Minuten.

2.2.5 - Datenanalyse

Die aufgenommenen Datensätze wurden von dem Speicher des MRT - Computers zur weiteren Verarbeitung auf einen PC transferiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket SPM2 implementiert in Matlab 6.5.

Hiermit können statistical parametric maps erzeugt werden, die dann farbkodiert in Abhängigkeit von einem gewählten Schwellenwert die Wahrscheinlichkeiten einer signifikanten Durchblutungsänderung im Gehirn in Voxeln aufzeigen.

2.2.5.a - Verarbeitung der Daten in SPM 2

Die einzelnen Schritte wurden in Matlab folgendermaßen nacheinander durchgeführt:

Die ersten fünf Bilder jeder Serie wurden verworfen, da ihre Funktion lediglich darin bestand Spinsättigungseffekte zu eliminieren.

2.2.5.b - Bewegungskorrektur

Da die Magnetresonanztomographie äußerst empfindlich gegenüber jeder Form von Bewegung ist und trotz detailliert durchgeführter Präventivmaßnahmen eine leichte unwillkürlich ausgeführte Bewegung des Probanden nicht ausgeschlossen werden kann, wurde als Erstes eine Bewegungskorrektur durchgeführt.

Dieses sog. Realignment korrigiert nicht nur Rotations - sondern auch Translationsverschiebungen (Abweichung in x - y - Ebene).

Die Ausgangsdaten wurden in Relation zu einem Referenzbild A ausgerichtet. Das Referenzbild A entspricht dem ersten Bild, das während der Messungen aufgezeichnet worden ist.

Ausgehend von diesem Referenzbild A wurden die Bilder erst in x - y - Richtung korrigiert und im Anschluss um einen dem während der Messungen im MRT stattgefundenen Rotationsausmaß entsprechenden Winkel α rotiert. Dies bewirkte eine Übereinstimmung des Einzelbildes mit dem Referenzbild A (Friston et al. 1995).

Durch diese Bearbeitung der Daten konnten falsch negative und falsch positive Ergebnisse vermieden werden.

Da auch immer Verschiebungen in den Daten aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten auftreten, fand für jedes Volume eine Berichtigung dessen statt.

2.2.5.c – 3D - Normalisierung

Es folgte eine Projektion der Daten in einen standardisierten, dreidimensionalen anatomischen Referenzraum, der durch das Montreal Neurological Institute (MNI) definiert ist. Dieses ist ein in ein Koordinatensystem eingebundenes Referenzhirn, das mit Hilfe von MRT - Aufnahmen an 152 Probanden erstellt wurde und es ermöglicht, einen interindividuellen Vergleich in einer Gruppenanalyse durchzuführen (Mazziotta et al. 1995).

Zur Transformation der Daten (sog. Normalisierung) wurden zunächst Entzerrungs - Parameter (sog. „Unwarping“) für das Durchschnittsbild (Meanimage) der anatomischen Bilder bestimmt.

Entzerrungsparameter berücksichtigen die Größe des Gehirns, die Feldstärke, die Messesequenz und die Spulenform. Sie beziehen sich auf die durch den Computer errechneten Durchschnittswerte aller in die Auswertung einfließenden Einzelaufnahmen, die dann in einem Bild, dem sog. Meanimage, vereint werden.

Der anatomische Datensatz wurde dann in Bezug auf dieses Meanimage durch Rotation und Translation korrigiert und dann auf das Standard - Gehirn des MNI angepasst.

Die Voxelgröße entsprach nach der Transformation der funktionellen Daten $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$.

2.2.5.d - Glättung

Die schwierige Unterscheidbarkeit der aktivierten Areale von nicht - aktivierten kommt dadurch zustande, dass die durch Durchblutungsänderungen verursachten Helligkeitsänderungen nur wenige Prozent der Bildhelligkeit ausmachen, während es im Hintergrundrauschen zu zufälligen Helligkeitsänderungen kommt, die in ihrem Ausmaß annähernd denen der aktivierten Areale entsprechen.

Das Rauschen in den Bildern führt dazu, dass die aktivierten Areale im Gehirn im Vergleich zu den sich in Ruhe befindlichen Arealen kaum voneinander abgrenzen sind.

Daher musste als Nächstes ein Schritt eingeleitet werden, der den Rauschpegel vermindert.

Zu diesem Zwecke wurde die Glättung (sog. „Smoothing“) herangezogen (Frackowiak et al. 1997).

Die bis hierhin verarbeiteten Daten wurden mittels einer 8 mm FWHM (Full Width at Half Minimum) breiten isotropen gausschen Kernel geglättet. Dazu werden alle Voxel im Abstand von 8 mm zueinander unter Berücksichtigung einer gausschen Verteilungskurve geglättet. Dies führt zu einer Verbesserung des Signal - Rausch - Verhältnisses.

Durch die Glättung wird die räumliche Auflösung etwas vermindert. Dies ist von Vorteil, weil der Einfluss interindividueller anatomischer Variabilität zwischen den Probanden dadurch reduziert und Gruppenanalysen erleichtert werden.

2.2.5.e – Spezifikation der Design -Matrix

Design - Matrix

Die hämodynamische Signalantwort auf einen Stimulus entsteht mit einer Latenz von 2 - 6 sec aufgezeichnet (Kwong et al. 1992). Daher wurde eine Design - Matrix erstellt, die diesem erwarteten verzögerten Antwortsignal in Abhängigkeit von dem erstellten Paradigma in Form einer verspäteten Boxcar - Funktion (rechteckig gestaltete Funktion) entspricht.

Hochpass - Filter

Durch Anwendung eines Hochpass - Filters mit einem Grenzwert (sog. Cut - off – Periode) von 128 sek. wurden dann niedrig frequente Schwankungen - wie sie z.B. durch atemabhängige Blutschwankungen entstehen - herausgefiltert.

2.2.5.f - Allgemeines lineares Modell

Für die Einzelauswertungen wurde dann eine dreidimensionale statistische parametrische Aktivierungskarte erstellt, indem das allgemeine lineare Modell (Friston et al. 1995) mit diesem hämodynamischen Modell, das, wie zuvor erklärt, zwei Stimulationsbedingungen des Experiments integrierte, verwendet wurde.

Das allgemeine lineare Modell beinhaltet statistische Tests, wie z.B. den t - Test oder ANOVA (Analysis Of Variances). Das Modell verdeutlicht, dass die Dimension Zeit im Rahmen des vierdimensionalen fMRT - Datensatzes einer linearen Funktion entspricht.

Zunächst wurden Einzelauswertungen anhand des vorliegenden Datensatzes angefertigt.

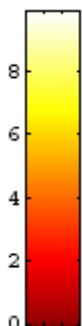
Durch die Anwendung der random effects analysis, einem weiteren Verfahren, wurde dann die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf größere Bevölkerungspopulationen möglich gemacht. Hierbei werden die Resultate der Einzelauswertungen hinsichtlich interindividueller Schwankungen überprüft.

In Übereinstimmung mit der Literatur wurden alle Ergebnisse berichtet, die bei einem Schwellenwert von $p < 0.05$ (korrigiert für Mehrfachvergleiche über das ganze Gehirn) eine Aktivierung zeigten. Ferner wurden zusätzliche Aktivierungen bei einem Schwellenwert von $p < 0.001$ (nicht korrigiert für Mehrfachvergleiche) dann berichtet, wenn für die gefundenen Hirnareale aus früheren Hirnaktivierungsstudien bzw. der neuroanatomischen Literatur bereits eine Beteiligung bei der Verarbeitung olfaktorischer Reize bekannt war, d.h. eine a-priori-Hypothese vorlag.

Nach Wahl eines Schwellenwertes werden die signifikanten Aktivierungsareale in Voxeln in einer durch die Software erstellten farblich kodierten statistical parametric map graphisch dargestellt.

Die Zuordnung der Voxel zu ihrer anatomischen Region erfolgte durch Verwendung der Software Automated Anatomical Labelling (AAL) nach Tzourio - Mazoyer et al. (2002), das durch Vergleich der in Koordinaten kodierten Voxel mit einer Standard - Template in der Lage ist, die anatomischen Areale zu bestimmen.

Skalierung der Aktivierungen



Die dargestellte Farbskala von 0 - 10 illustriert den Intensitätsgrad der Aktivierungen für die einzelnen Aufnahmen (T-Wert der Aktivierungen). Dabei veranschaulicht der dunkelrote Farbbereich eine geringe Aktivierungsintensität in dem dargestellten Areal, der hellrot - orange Bereich zeigt eine mittlere Aktivierungsstärke auf, die gelb - weiße Fläche deutet auf eine starke Aktivierung hin.

Kapitel 3:

Ergebnisse

Es traten keine Komplikationen während der Versuchsreihen auf. Die Probanden fühlten sich während der ganzen Messung wohl.

Hinsichtlich der Qualität der Reize berichteten die Probanden, dass sie die Geruchsreize mittelstark bis stark wahrgenommen haben. Innerhalb eines Reizblockes gaben manche Probanden eine abnehmende Reizintensität an. Trotz dieser Aussage waren aber auch am Ende einer Messreihe die olfaktorischen Reize noch gut wahrnehmbar.

3.1 - Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

In der unten aufgeführten Tabelle werden gemäß dem Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute (MNI) detailliert die Gehirnaktivierungen bei Stimulation mit Phenyl - Ethyl - Alkohol in x - , y - , und z - Ausrichtung veranschaulicht. Zusätzlich wird die Anzahl der aktivierten Voxel angegeben und der p - Wert und Z - Wert aufgelistet.

Induzierte Aktivierungen bei Stimulation mit PEA

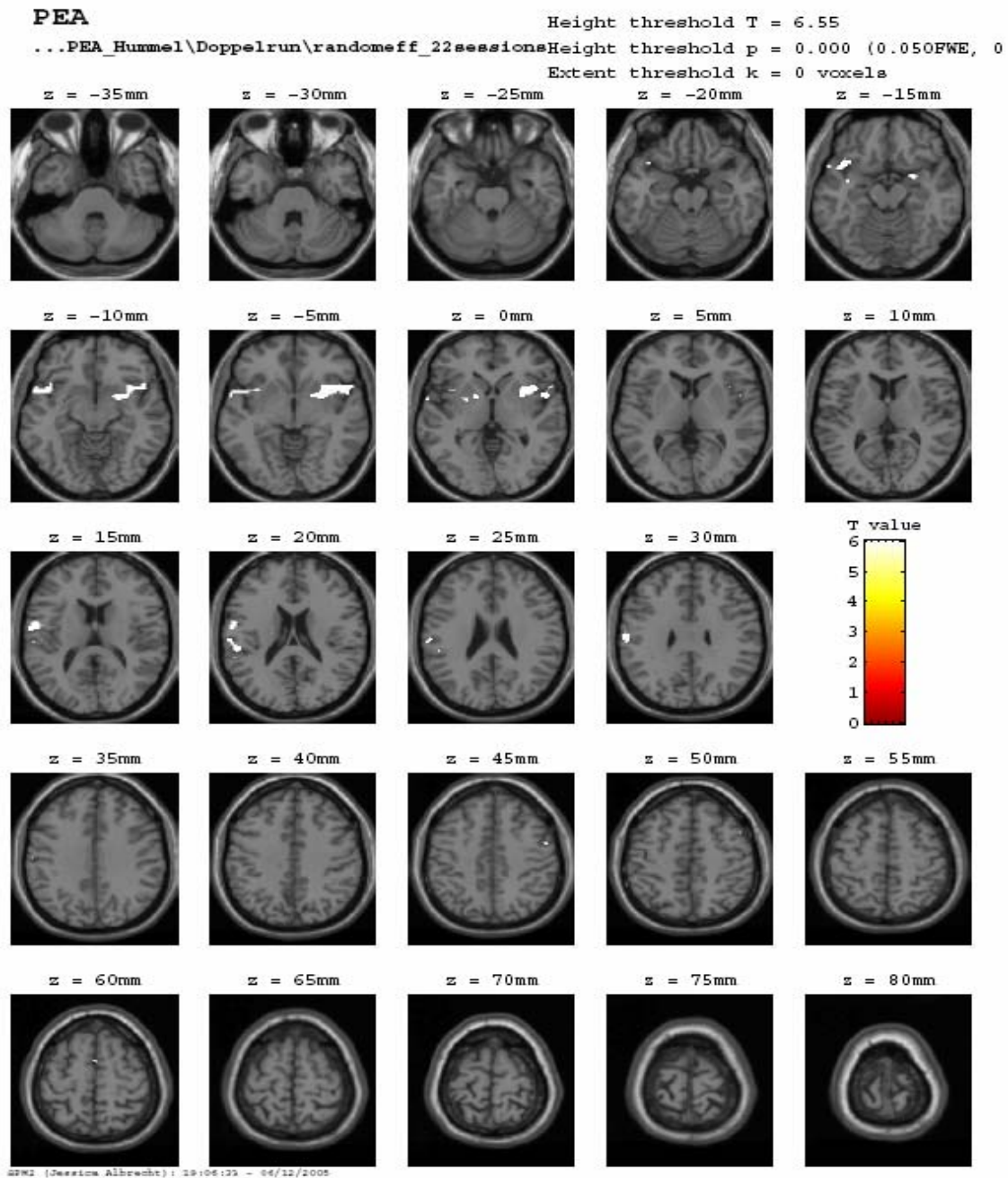
Gehirnregion	MNI Koordinaten (mm)			Anzahl aktivierter Voxel	Peak Z	P - Wert
R. anterior insula/R. piriform Cortex	38	12	- 2	592	5.96	p < 0.05**
L. inferior frontal gyrus/lateral orbitofrontal Cortex	- 38	18	-16	285	5.65	p < 0.05**
L. postcentral gyrus	- 56	- 2	18	108	5.56	p < 0.05**
L. postcentral gyrus	- 58	-8	32	181	5.55	p < 0.05**
L. pallidum	- 16	4	- 2	46	5.23	p < 0.05**
L. anterior insula/L. piriform Cortex	- 36	-2	14	9	5.00	p < 0.05**
R. middle frontal gyrus	54	- 2	44	20	4.98	p < 0.05**
L. middle cingulum	2	4	60	5	4.97	p < 0.05**
L. inferior frontal gyrus (frontal operculum)	- 38	20	8	3	4.95	p < 0.05**
L. supramarginal gyrus	- 56	- 40	20	2	4.92	p < 0.05**

R. middle frontal gyrus	48	10	52	3	4.92	p < 0.05**
R. inferior frontal gyrus/lateral orbitofrontal Cortex	38	20	- 18	2	4.80	p < 0.05**
L. middle cingulum	- 12	- 30	30	13	3.35	p < 0.001***
R. anterior cingulum	8	36	16	8	3.36	p < 0.001***
R. posterior cingulum	6	- 38	20	5	3.29	p < 0.001***

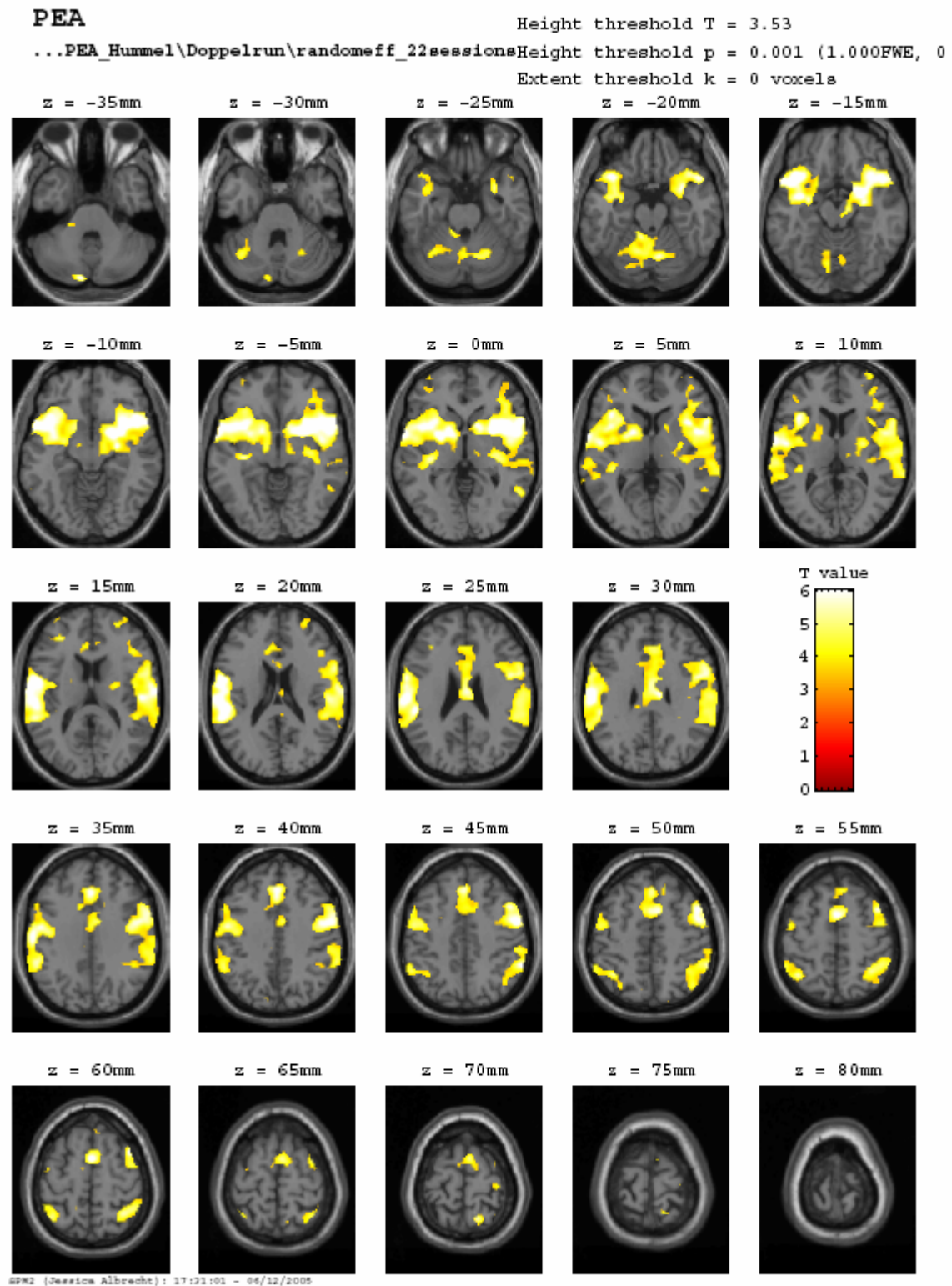
** korrigiert für das ganze Gehirn; *** nicht korrigiert

3.2 - Übersicht aller Gehirnaktivierungen

3.2.1 – Hirnaktivierungen nach olfaktorischer Stimulation mit PEA (p<0.05, korrigiert für Mehrfachvergleiche über das ganze Gehirn)



3.2.2 – Hirnaktivierungen nach olfaktorischer Stimulation mit PEA (p<0.001, nicht korrigiert für Mehrfachvergleiche)



3.3 - Nachgewiesene Aktivierungen von Hirnarealen bei Stimulation mit PEA

Die olfaktorische Stimulation mittels Phenyl - Ethyl - Alkohol bewirkte eine bilaterale Aktivierung in der Insula anterior und dem Cortex piriformis.

Desweiteren wurde eine Aktivierung im linken Gyrus postcentralis, dem rechten Gyrus frontalis medius, dem Cingulum und dem linken Pallidum festgestellt.

Aktivierung konnte auch bilateral im Cortex orbitofrontalis lateralis nachgewiesen werden.

In den Abbildungen werden die Gehirnaktivierungen bei Stimulation mit Phenyl - Ethyl - Alkohol dreidimensional in sagittaler, koronarer und axialer Schnittführung dargestellt. Die Aktivierungen wurden auf ein Standard - Gehirn übertragen (random effect analysis).

Dabei illustriert der in den Abbildungen ersichtliche Schnittpunkt der zwei Geraden den Mittelpunkt des jeweils aktivierte Areales, welches farblich kodiert (je nach Signalstärke) erscheint.

3.4 - Aktivierungen in den einzelnen Arealen für einen p – Wert < 0.05

Im folgenden werden die einzelnen aktivierten Areale für einen Schwellenwert von $T = 6.55$ und p - Wert < 0.05 (korrigiert für das ganze Gehirn) visuell dargestellt.

Die Abbildungen beziehen sich auf die Areale:

- piriformer Kortex
- Insula anterior
- Cortex orbitofrontalis lateralis
- Gyrus frontalis inferior
- Gyrus postcentralis
- Gyrus supramarginalis
- Pallidum
- Gyrus frontalis medius
- Gyrus cinguli medius

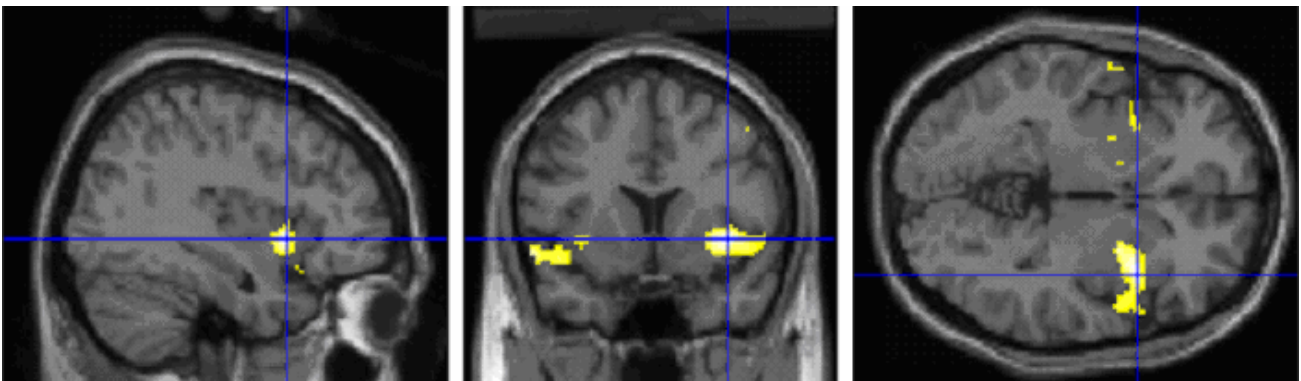
Besondere Anmerkungen zu den Abbildungsreihen 1 und 2:

In den folgenden Abbildungsreihen 1 und 2 erfolgt die Darstellung der Cortices piriformis dexter et sinister bzw. der Insulae anteriores dexter et sinister. Diese sind jedoch in den Abbildungen schwer voneinander zu differenzieren.

Bereits von anderen Autoren wurde berichtet, dass die Abgrenzung zwischen Aktivierungen des piriformen Kortex und der anterioren Insel schwierig ist. Die beiden Areale sind funktionell eng verknüpft (Cleland, T.A., Linster, C., 2003, Doty, R.L. 2003) und werden nach olfaktorischer Stimulation in der Regel beide aktiviert. Wenn es zu einer sichtbaren Aktivierung im piriformen Kortex kommt, ist die Aktivierung in der benachbarten anterioren Insel häufig bereits so stark, dass die Areale graphisch „verschmelzen“. Dieses Problem lässt sich bei der eingeschränkten anatomischen Auflösung bei Verwendung eines 1.5 Tesla MRTs nicht suffizient lösen.

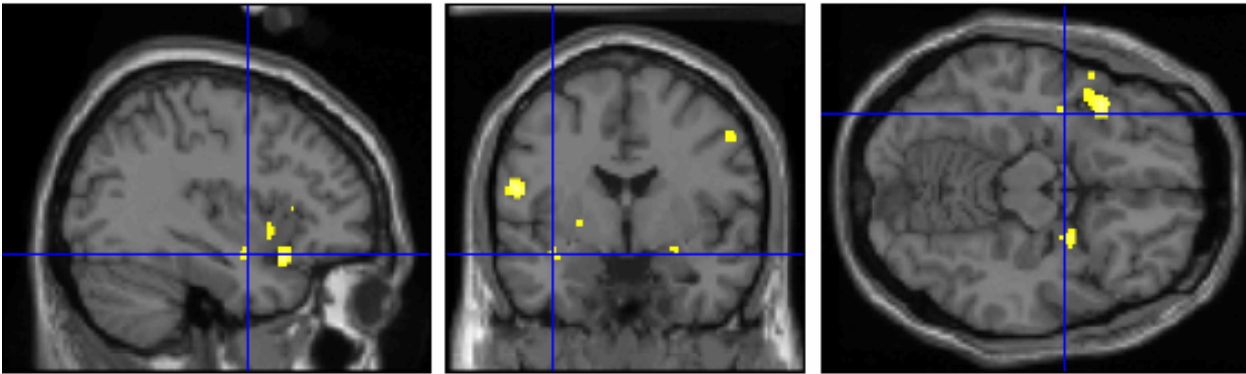
Daher erfolgte die Darstellung der o.g. Hirnareale in jeweils einer gemeinsamen Abbildungsreihe.

Abbildungsreihe 1: Cortex piriformis dexter / Insula anterior dexter



Der Schnittpunkt der Geraden in der Abbildungsreihe 1 kennzeichnet jeweils bei sagittaler, koronarer und axialer Schnitfführung durch das Gehirn das Areal des rechten Cortex piriformis bzw. der rechten Insula anterior in aktivierter Form bei Stimulation mit Phenyl - Ethyl - Alkohol (Schwellenwert T: 6.55, p - value < 0.05 (korrigiert), MNI - Koordinaten (mm):x = 38, y = 12, z = - 2, Anzahl aktivierter Voxel (AaV): 592.

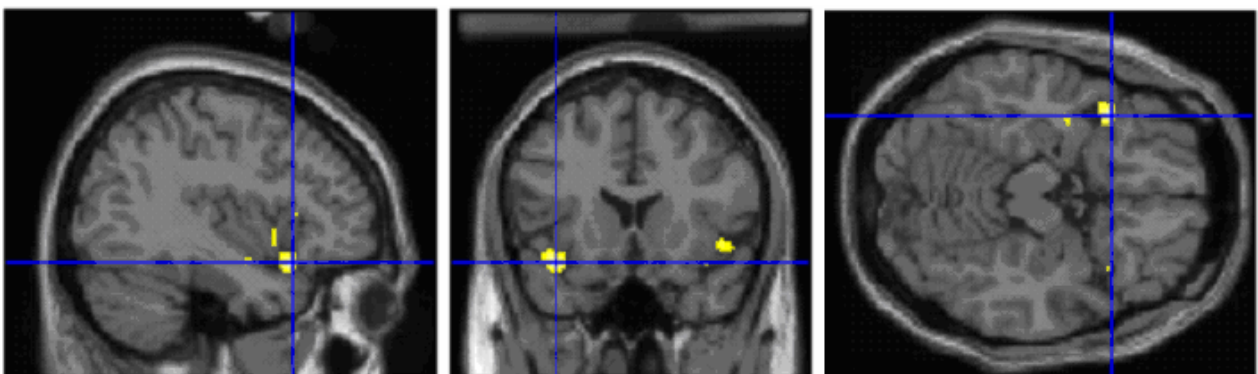
Abbildungsreihe 2: Cortex piriformis sinister / Insula anterior sinister



Die sagittale, koronare und axiale Aufnahme veranschaulicht die Aktivierungen im Bereich der Insula anterior sinister. Das Aktivierungsfeld hat in AaV ausgedrückt eine Größe von 9. Die Bilder zeigen die Aktivierungen gemäß den MNI - Koordinaten bei $x = -36$, $y = -2$ und $z = -14$. $p < 0.05$ (korrigiert).

Auf der gegenüberliegenden Seite zeigt sich eine Aktivierung im Cortex piriformis dexter.

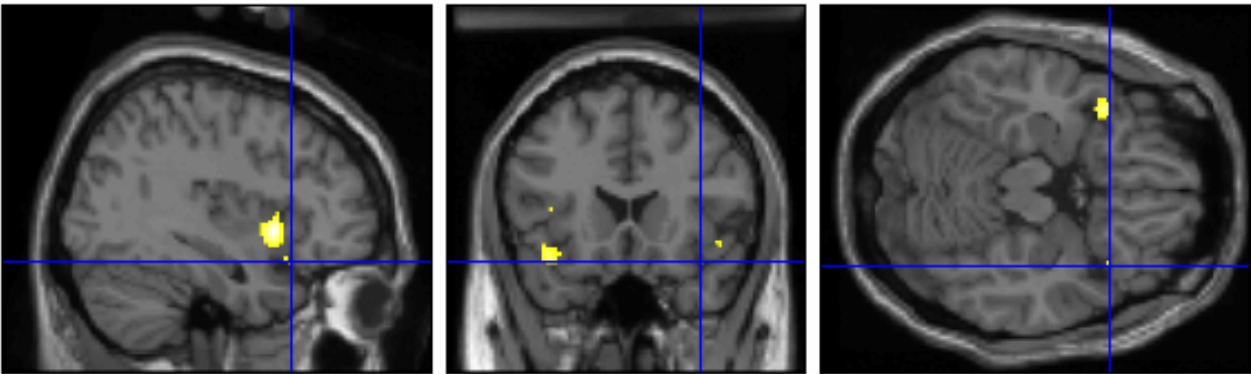
Abbildungreihe 3: Gyrus frontalis inferior sinister / Cortex orbitofrontalis lateralis sinister



Hier werden durch die Schnittpunkte beider Geraden die aktivierten Areale im linken Gyrus frontalis inferior bzw. dem Cortex orbitofrontalis lateralis sinister für $p < 0.05$ (korrigiert) dargestellt.

Im MNI - Koordinatensystem ergeben sich hierbei folgende Punkte: $x = -38, y = 18, z = -16$. Die Anzahl aktivierter Voxel beträgt für diese Region des Gehirns bei Stimulation mit PEA 285.

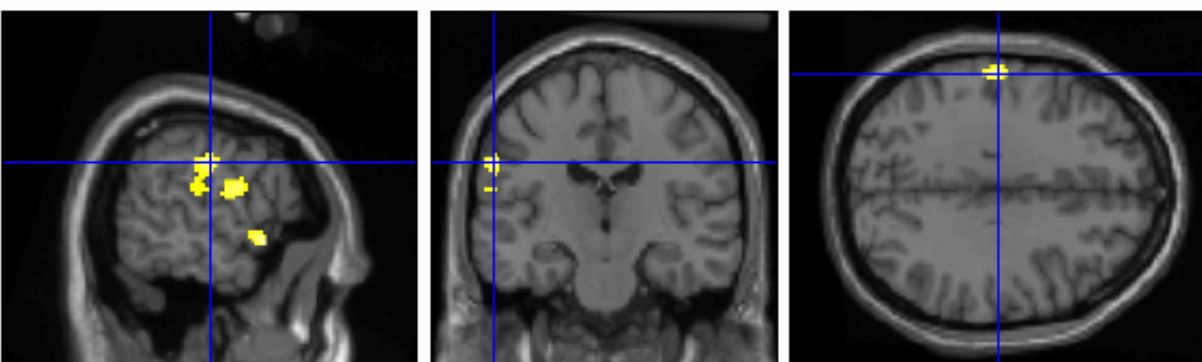
Abbildungsreihe 4: Gyrus frontalis inferior dexter / Cortex orbitofrontalis lateralis dexter



Die Aktivierungen im Gyrus frontalis inferior dexter und Cortex orbitofrontalis lateralis dexter bei Stimulation mit PEA werden durch obige Bilder visualisiert.

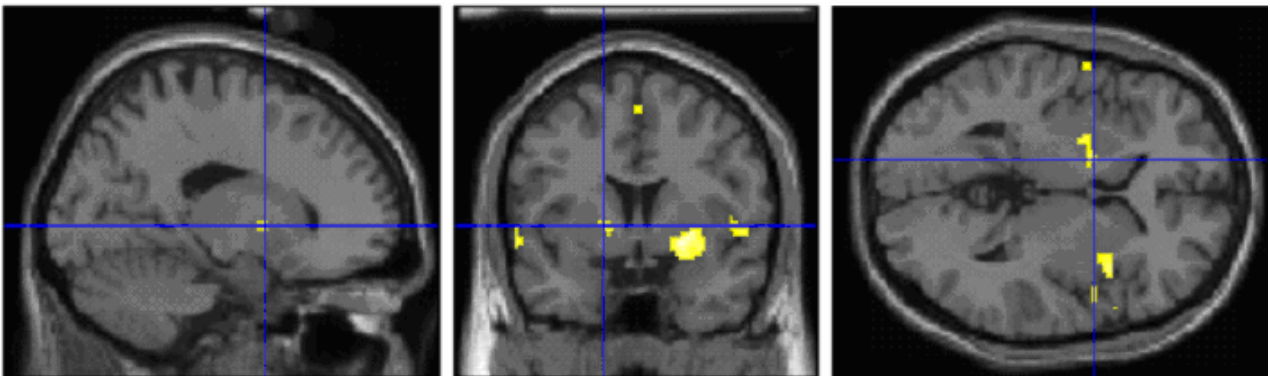
MNI: $x = 38, y = 20, z = -18$. AaV = 2, $p < 0.05$ (korrigiert).

Abbildungreihe 5: Linker Gyrus postcentralis



MNI - Koordinaten für diese Region: $x = -56$, $y = -2$, $z = 18$. Number of activated Voxels (AaV): 108 für ein korrigiertes $p < 0,05$.

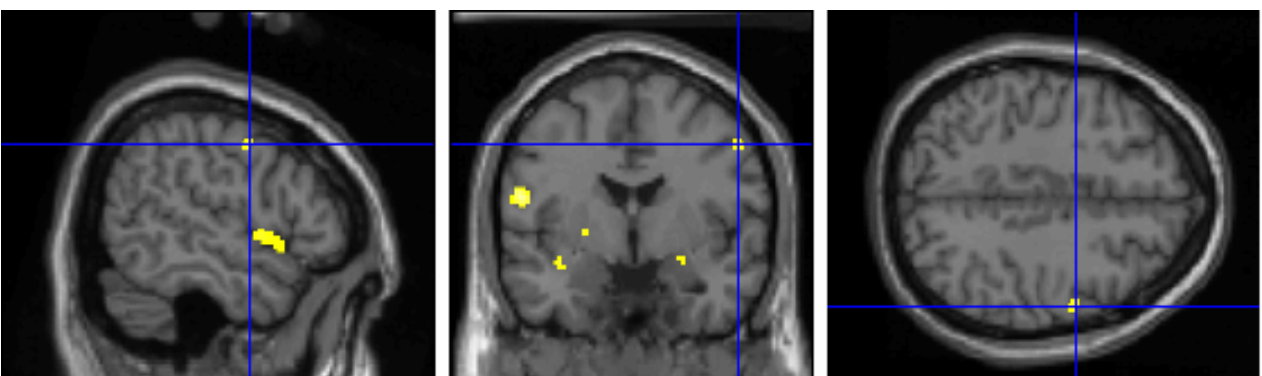
Abbildungsreihe 6: Linkes Pallidum



Auch hier erkennt man eindeutig eine sehr starke Aktivierung im Bereich des linken Pallidum. Eine bilaterale Aktivierung lässt sich jedoch nicht darstellen.

Das Areal ist mit einer AaV =46 relativ groß. Die MNI - Koordinaten für das linke Pallidum bestehen aus: $x = -16$, $y = 4$, $z = 2$. $p < 0.05$ (korrigiert).

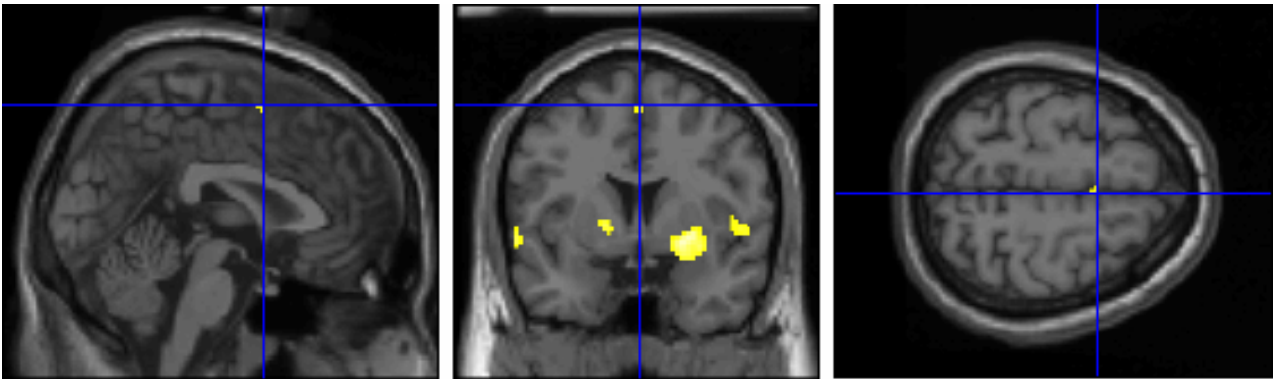
Abbildungsreihe 7: Rechter Gyrus frontalis medius



Sowohl im sagittalen, als auch im koronaren und axialen Bild lassen sich eindeutig die aktivierten Areale im Bereich des Gyrus frontalis medius erkennen.

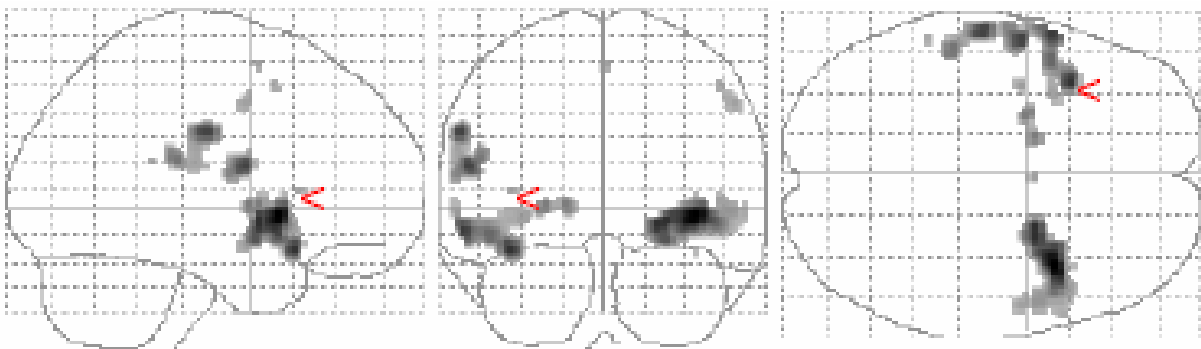
Im MNI - Koordinatensystem eingetragen ergeben sich folgende Punkte in x, y, und z – Richtung: x = 54, y = - 2, z = 44. Die Anzahl der Voxel, die hier in angeregtem Zustand erscheinen beläuft sich auf 20. $p < 0.05$ (korrigiert).

Abbildungsreihe 8: Gyrus cinguli medius sinister



Die kleinen Aktivierungspunkte sind auf allen drei Abbildungen eindeutig festzustellen. Sie definieren den mittleren Bereich des Cingulum. Die MNI - Punkte für diese Abbildungen lauten: x =2, y =4, z =60. Die Anzahl aktiverter Voxel beträgt 5. $p < 0.05$ (korrigiert).

Abbildungsreihe 9: Linker Gyrus frontalis inferior (Operculum frontale)

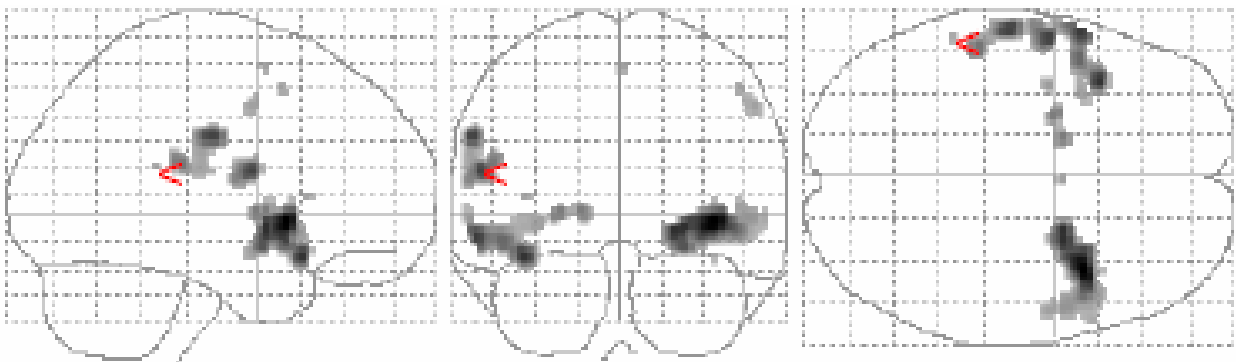


Die Abbildung des Hirnareals erfolgt in einem gläsernen Gehirn, da es zur Darstellung in einem standardisierten MRT-Bild zu klein ist.

Die durch den Pfeil im gläsernen Standard - Gehirn demonstrierten Areale kennzeichnen den angeregten linken Gyrus frontalis inferior bei Stimulation der Probanden mittels Phenyl - Ethyl - Alkohol.

Die Areale können im MNI - System unter den Koordinaten $x = 38$, $y = 20$, $z = 8$ aufgefunden werden. Die Voxelanzahl, die aktiviert ist, beträgt im Bereich des linken Operculum frontale 3. $p < 0.05$ (korrigiert).

Abbildungsreihe 10: Linker Gyrus supramarginalis



Auch hier zeigen die Pfeile auf die Areale die durch PEA - Stimulation angeregt worden sind.

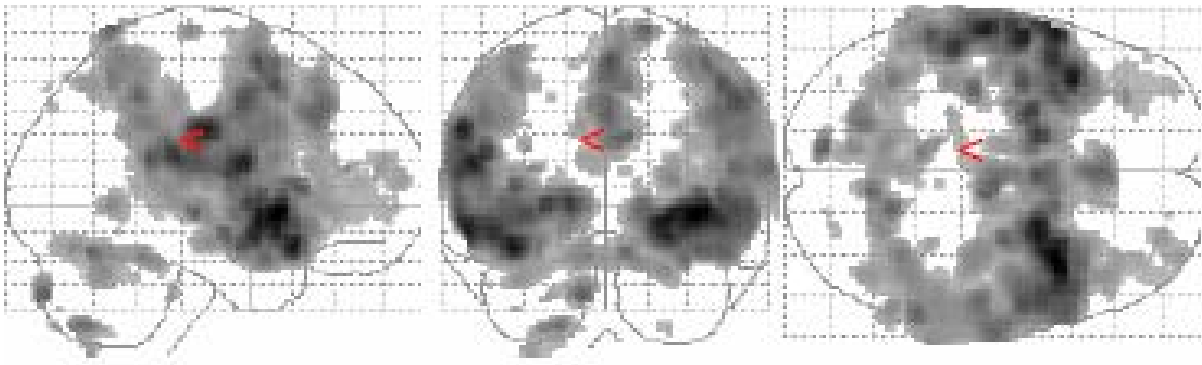
Die MNI - Daten für den linken Gyrus supramarginalis sind:

$x = -56$, $y = -40$, $z = 20$. AaV = 2. $p < 0.05$ (korrigiert).

3.5 - Aktivierungen der Gehirnregionen für den p - Wert < 0.001

Die nachfolgenden Abbildungsreihen beziehen sich auf drei weitere Aktivierungsgebiete im Cingulum, die für den p - Wert < 0.001 (nicht korrigiert) bei einem Schwellenwert von $T = 3.53$ berechnet worden sind. Die Aktivierungen werden ausschließlich durch standardisierte gläserne 3 - D Gehirne veranschaulicht.

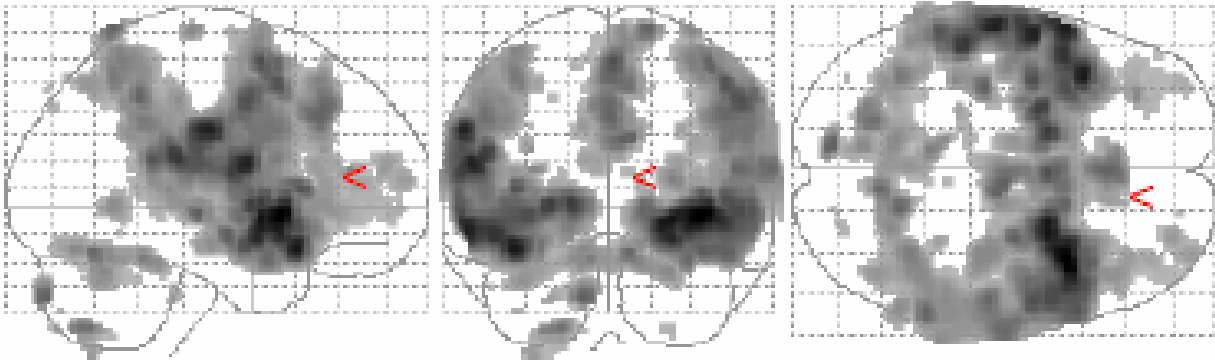
Abbildungsreihe 11: Mittleres Cingulum links



Die oben dargestellten roten Marker in den Abbildungen zeigen auf die aktivierten Areale im linken mittleren Bereich des Cingulums.

Die hierfür zu erwähnenden MNI - Koordinaten lauten: $x = - 12$, $y = - 30$, $z = 30$. AaV:13.
p - Wert < 0.001 (nicht korrigiert).

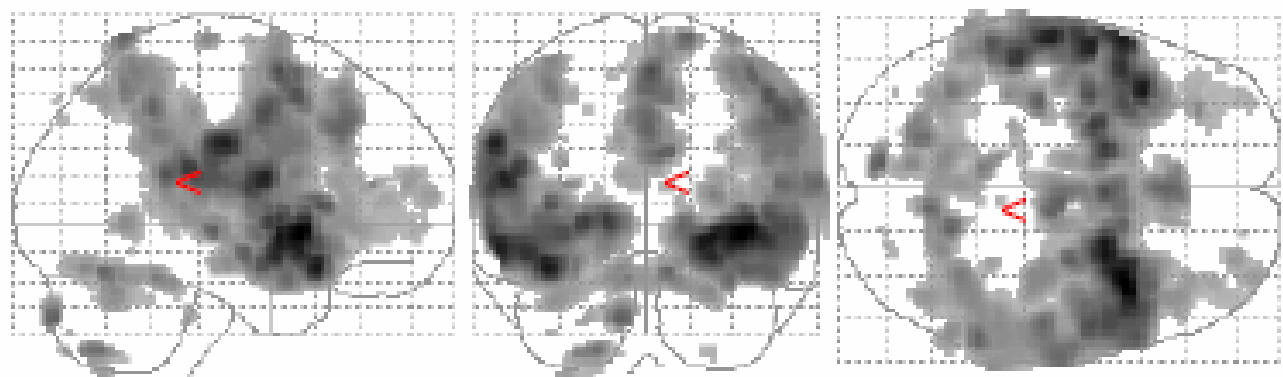
Abbildungsreihe 12: Cingulum anterior rechts



Auch im rechten Cingulum anterior konnten eindeutig starke Aktivierungen nachgewiesen werden.

MNI (mm): x =8, y =36, z =16. AaV: 8. p - Wert < 0.001 (nicht korrigiert).

Abbildungsreihe 13: Cingulum posterior rechts



Dieses gläserne Gehirn illustriert die Aktivierungen im rechten Cingulum posterior.

MNI (mm): x =6, y = - 38, z =20. AaV: 5. p - Wert < 0.001 (nicht korrigiert).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich im rechten Cortex piriformis und in der rechten Insula anterior (AaV =592) die größten Aktivierungen (AaV) befinden. Außerdem sind in dieser Hinsicht der linke Gyrus frontalis inferior und der linke Cortex orbitofrontalis lateralis (AaV =285) zu erwähnen.

Ferner ist zu bemerken, dass bei einem p - Wert < 0.05 deutlich mehr aktivierte Areale in der linken Hemisphäre als in der rechten Hemisphäre festzustellen sind.

Dies veranschaulicht auch die unten aufgeführte Tabelle:

Vergleich:

Aktivierte Areale der rechten Hemisphäre:	Aktivierte Regionen der linken Hemisphäre:
<ul style="list-style-type: none">• Insula anterior dexter• Cortex piriformis dexter• Gyrus frontalis medius dexter• Gyrus frontalis inferior dexter• Cortex orbitofrontalis lateralis dexter	<ul style="list-style-type: none">• Insula anterior sinister• Cortex piriformis sinister• Gyrus frontalis inferior sinister• Cortex orbitofrontalis lateralis sinister• Gyrus postcentralis sinister• Pallidum sinister• Cingulum medius sinister• Gyrus supramarginalis sinister

Kapitel 4:

Diskussion

4.1 - Diskussion der Methoden

4.1.1 - Stimulationsdesign

Ziel der Studie war es durch ausschließliche Stimulation des Nervus olfactorius, die Hirnareale ausfindig zu machen, die mit dem Riechsystem in Verbindung stehen. Da aufgrund der anatomischen Gegebenheiten im Bereich der Nasenhöhle auch Nerven verlaufen, die dem Nervus trigeminus zuzuordnen sind, musste besonders darauf geachtet werden, dass nicht durch falsche Auswahl des Riechstoffes eine zusätzliche Reizung dessen erfolgte.

Dieser Problematik wurde durch Verwendung eines reinen olfaktorischen Riechstoffes entgegengewirkt.

Jedoch sollte nicht allein eine Reizung des Nervus trigeminus ausgeschlossen werden, sondern auch jede Art von Stimulation, die zu einer Reizung eines anderen Systems führt. Andere Systeme, im Bereich der Nase aufzufinden sind, wären Rezeptoren, die auf Berührung, auf Luftfeuchtigkeit oder auf Temperaturschwankungen ansprechen. Daher wurde versucht, während der Durchführung dieser Studie diese Parameter konstant zu halten, um dadurch Aktivierungen, die solche fakultativer Stimuli möglichst gering zu halten.

4.1.2 – Verabreichung von Coffein bzw. Kaffee vor Beginn der Untersuchung der Probanden

Die Gabe von Coffeintabletten bzw. Kaffee erfolgte, um während des gesamten Versuchs eine ausreichend hohe Vigilanz zu gewährleisten. In der Literatur war zudem mehrfach berichtet worden, dass die Gabe von Koffein zu einer verstärkten BOLD-Antwort führt (Zitate: Parrish et al, Neuroimage 2001; Mulderink et al, Neuroimage 2001). In späteren Arbeiten wurde dagegen berichtet, dass Koffein bei Probanden, die einen hohen Koffeinkonsum haben, die BOLD-Antwort verstärkt, bei Probanden mit einem niedrigen Koffeinkonsum abschwächt (Laurienti et al, Neuroimage 2002). In wieder anderen Arbeiten fand sich, dass die Koffeingabe zu keinen signifikanten Änderungen der BOLD-Antwort führt (Laurenti et al, AJNR 2003) oder sich diese sogar vermindern kann (Burnett

LR. Caffeine induces BOLD signal decreases in subjects without pre-scan withdrawal. Vortrag bei Human Brain Mapping, Florenz, 2006). In Zusammenschau der gesamten mittlerweile vorliegenden Literaturergebnisse, die jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchungsplanung so noch nicht bekannt waren, muss man konstatieren, dass die Effekte einer Koffeingabe auf die BOLD-Antwort von mehreren intraindividuellen Faktoren abhängen und daher nicht vorhergesagt werden können. Bei einem zufällig ausgewählten Probandenkollektiv wie in der vorliegenden Untersuchung kann man aber wohl davon ausgehen, dass die Effekte sich statistisch über alle Probanden wohl am ehesten gegenseitig aufheben. Aus heutiger Sicht würde man die Studie ohne vorherige Koffeingabe durchführen. Aus den genannten Gründen ist es aber unwahrscheinlich, dass die Koffeingabe zu messbaren Änderungen der Ergebnisse geführt hat.

4.1.3 - Beziehung zwischen Aktivierungen und BOLD - Effekt

Da sich der Begriff "Aktivierung einer Hirnregion" in der funktionellen Magnetresonanztomographie nicht unmittelbar auf die neuronale Aktivierung bezieht, sondern vielmehr abhängig vom vaskulären Zustand des Gehirns eine Änderung der BOLD - Signals meint, muss auch dies bei der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt werden (DeYoe et al., 1994, Silvia et al., 2000).

4.1.4 - Transformation der akquirierten Daten in das Montreal - Neurological - Institute (MNI) Template

Zur Umrechnung der Datensätze wurde das MNI - Template verwendet.

Das MNI - Template stellt einen dreidimensionalen, anatomischen Referenzraum dar, der ein standardisiertes Gehirn in einem Koordinatensystem wiedergibt.

Dieses Referenzhirn wurde mit Hilfe von MRT - Studien an 152 Probanden ermittelt (Mazziotta et al. 1995) und gewährleistet aufgrund der Bildung eines Durchschnittsgehirns, das auf einer sehr großen Anzahl individueller Gehirne beruht, dass individuelle Lagevariationen aktivierter anatomischen Strukturen der einzelnen Gehirne - auch wenn nur zu einem gewissen Teil – beim Transfer auf dieses Durchschnittsgehirn Berücksichtigung finden.

Im Gegensatz hierzu beruht das von Talairach und Tournoux (Talairach et Tournoux, 1988) konzipierte Standard - Template auf dem Gehirn einer einzigen Person und wurde ursprünglich für die Lokalisation von Basalganglien entwickelt.

Dieses Template wurde noch vor wenigen Jahren zum Zwecke der Bestimmung anatomischer Relationen im Rahmen von MRT - Experimenten herangezogen.

Das MNI - Template ist zwar zur standardisierten Bestimmung anatomischer Lokalisationen besser geeignet als der Talairach - Raum, hat aber, wie zuvor erwähnt, auch eine eingeschränkte Aussagekraft:

Die Gehirne werden durch Zerren, Strecken und Stauchen auf das MNI - Koordinatensystem angepasst.

Dies bedeutet, dass beim Anpassen der Ursprungskoordinaten diese möglicherweise auf dem Template zwar unter den gleichen Koordinaten, aber in einem Areal zum Liegen kommen, das nicht mit dem des Ursprungsgehirns übereinstimmt. Dies kann insbesondere bei der Definition von kortikalen Arealen eine immense Rolle spielen, da hier eine besonders große individuelle Variabilität herrscht.

Ein weiteres Problem besteht in der Mittelung der Datensätze. Sowohl die anatomischen als auch die funktionellen Daten wurden unmittelbar getrennt voneinander vor Überführung in das MNI - System über alle Probanden gemittelt.

Dies führt dazu, dass Areale ungeachtet ihrer individuellen Herkunft, miteinander verrechnet werden. Somit werden nicht nur anatomische sondern auch funktionelle Gegebenheiten falsch interpretiert.

Die durch die Mittelung entstandenen Aktivierungen können zum einen, falls große individuelle Unterschiede bestehen, irrtümlich minimiert werden. Zum anderen aber, falls die individuellen Variationen nicht sehr ausgeprägt sind, zu einem Resultat führen, dass realitätsgemäß ist.

Vergleicht man solche Datensätze miteinander, können durch solche Verrechnungen Aktivierungen fälschlicherweise verstärkt oder abgeschwächt abgebildet werden und damit zu Fehlinterpretationen führen.

Auch wenn diese Prozedur Fehlinterpretationen nach sich ziehen kann, ist es sinnvoll, diese Möglichkeit der standardisierten Darstellung von Ergebnissen wahrzunehmen.

Denn trotz der oben genannten Einschränkung ist dieser Prozess in der Datenverarbeitung wichtig und essentiell, da erst hierdurch Mittelung der Daten ein allgemeiner Überblick über Aktivierungen in einer Gruppe möglich werden.

4.2 - Diskussion der Ergebnisse

Die Diskussion der Ergebnisse der jeweiligen aktivierten Hirnareale basiert auf den Effekten für ein korrigiertes Signifikanzniveau.

4.2.1 – Cortex piriformis

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei Stimulation über 32 sek. mit 40 % Phenyl - Ethyl - Alkohol der Cortex piriformis, der dem sekundären olfaktorischen Kortex zugeordnet wird (Albrecht et al., 2006), aktiviert wird.

Die Aktivierungen konnten sowohl im rechten als auch im linken Cortex piriformis nachgewiesen werden, wobei die Aktivierung auf der rechten Seite stärker ausgeprägt war.

Beim Vergleich mit anderen Studien, die das Ziel verfolgten, olfaktorische Areale durch Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie zu detektieren, ließ sich im Bereich des Cortex piriformis bei einer vergleichbaren Stimulationdauer über 30 sek. keine Aktivierung (Yousem et al., 1997) oder nur schwache Aktivierungen des Cortex piriformis aufzeigen (Poellinger et al., 2001).

Verantwortlich für dieses Ergebnis seien Suszeptibilitätsartefakte (Poellinger et al., 2001), die aufgrund der anatomischen Lage des Cortex piriformis an der Schädelbasis und der damit verbundenen Situation, dass hier viele verschiedene Gewebe aufeinanderprallen, Magnetfeldinhomogenitäten und konsekutiv Bildstörungen hervorgerufen werden.

Außerdem sei der Habituationseffekt, der nach einer gewissen Zeit einsetzt, ein Grund für ein schlechtes Resultat (Poellinger et al., 2001, Teil 2 der Studie: Stimulation über 60 sek., 3 Tesla, kein piriformer Kortex).

Die in dieser Studie aufgezeigte Lateralisation der Aktivierungen auf die rechte Seite im piriformen Kortex konnte auch in einer anderen Studie signifikant nachgewiesen werden (Poellinger et al., 1999/2001).

4.2.2 - Orbitofrontaler Kortex (OFC)

Auch im Cortex orbitofrontalis konnte eine sehr starke Aktivierung festgestellt werden, die sich besonders im Bereich des linken aber auch im rechten Cortex orbitofrontalis lateralis nachweisen ließ.

Die Aufgabe des Cortex orbitofrontalis besteht (Zatorre et al., 1992) in der Identifikation und Diskriminierung von Gerüchen (Zatorre et Jones - Gotman, 1991) und als sekundär gustatorischer Kortex in der Verarbeitung gustatorischer Reize (de Araujo IE et al., 2003, Small et al., 2001).

Er erhält Impulse von Nucleus mediodorsalis thalami, vom Cortex piriformis, von der Substantia inominata und der Amygdala (Price et al., 1990a).

Da in dieser Studie sich ähnliche Aktivierungsmuster im orbitofrontalen Kortex und im piriformen Kortex zeigten, könnten die Aktivierungen des orbitofrontalen Kortex auf den piriformen Kortex zurückzuführen sein.

Bei der Studie von Zaldo und Pardo (1997) ging es um die Frage, wo die Wertigkeit eines Duftstoffes verarbeitet wird. Man entdeckte, dass ein unangenehm empfundener Geruchsstoff Aktivierungen im linken OFC hervorruft (Zaldo et al., 1997). Eine weitere Studie (Royal et al., 2000) demonstrierte, dass Geruchstoffe, die emotional neutral zu bewerten sind, wenig Aktivierung im linken OFC nach sich ziehen.

Daraus lässt sich schließen, dass die Wertigkeit eines Geruchs im OFC verarbeitet wird.

Bei Vergleich des linken mit dem rechten Cortex orbitofrontalis konnte man bei dieser Studie deutlich stärkere Aktivierungen im Bereich des linken OFC darstellen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass viele Probanden den Geruch zu aufdringlich und damit als unangenehm empfunden haben.

4.2.3 - Insula anterior

Die Insula lässt sich in einen agranulären, dysgranulären und granulären Bereich unterteilen.

Der agranuläre und dysgranuläre Bereich bildet den anterioren Teil der Insula.

Der granuläre Bereich befindet sich im posterioren Teil der Insula. Dieser hat keinen direkten Bezug zum olfaktorischen System (Mufson et Mesulam, 1982).

Dies konnte in dieser Studie belegt werden: Auch hier sah man nur Aktivierungen im Bereich der Insula anterior.

Die Aktivierungen waren wie im Cortex piriformis sehr stark. Wie in vielen anderen Studien konnte eine Lateralisation auf die rechte Hemisphäre beobachtet werden (Poellinger et al., 1999 - statistisch signifikant bei $p < 0.025$).

Funktion der Insula für das olfaktorische System:

Die Afferenzen der Insula anterior stammen aus dem sek. olfaktorischen Kortex wie dem Cortex piriformis, dem Cortex entorhinalis (Mufson et Mesulam, 1982) und aus neokortikalen Projektionsarealen (Hippocampus, Thalamus).

Ferner erhält die Insula Impulse aus dem Operculum frontale, dem Cortex orbitofrontalis, dem Sulcus temporalis superior (Mufson et Mesulam, 1982).

Die Areale Cortex piriformis, Cortex orbitofrontalis und das Operculum frontale konnten auch in dieser Studie eine Aktivierung aufzeigen, was somit den Befund oben genannter Studien, dass sie an der olfaktorischen Impulsverarbeitung mitbeteiligt sind, bestätigt.

Die hier beschriebenen Vernetzungen zeigen, dass die Insula anterior eng mit limbischen (Hippocampus), olfaktorischen (sek. olfaktorischer Kortex) und gustatorischen (Operculum frontale) Strukturen verbunden ist.

4.2.4 - Gyrus frontalis inferior

Mesula und Mufson (1982b) konnten reziproke Projektionen zwischen Insula anterior und dem ventralen Anteil der Area 6 (Gyrus frontalis inferior) nachweisen.

Fasern aus dem Nucl. mediodorsalis thalami ziehen zur Area 6 (Matelli et al. 1989).

Im ventralen Anteil der Area 6 kann man die Repräsentation von Gesicht und Hals auffinden.

Die Funktion der Area 6 besteht in der Integration motorischer und somatosensorischer Informationen.

Erklärungsversuch der Aktivierung des Gyrus frontalis inferior in dieser Studie:

Hier stellt sich die Frage, welchen Weg die olfaktorischen Impulse genommen haben könnten, dass es zu einer Aktivierung im Bereich des Gyrus frontalis inferior kam.

Wie aus anderen Studien belegt, kommen dafür der Nucl. mediodorsalis thalami oder aber der somatosensorische Kortex in Frage.

Da in dieser Studie eine Aktivierung des Nucl. mediodorsalis thalami nicht nachgewiesen werden konnte, ist die Möglichkeit einer Signaltransduktion über somatosensorische Areale am ehesten in Betracht zu ziehen.

Diese Annahme lässt sich durch Aktivierungen, die sich im Gyrus postcentralis (Abbildungsbereich für Nase/ Mund) darstellen ließen, untermauern.

4.2.5 - Operculum frontale

Scott und Plata - Salaman (Scott et al. 1999) haben in ihrer Studie geruch - und geschmackempfindliche Zellen bei Affen im Operculum frontale identifiziert. Small et al., 2004 zeigten, dass das Operculum frontale an der Verarbeitung gustatorischen und olfaktorischen Inputs beteiligt ist.

Auch diese Studie wies Aktivierungen im Operculum frontale nach.

4.2.6 - Gyrus postcentralis / Gyrus supramarginalis

Die Funktion des Gyrus postcentralis besteht in der Erfassung somatosensorischer Projektionen, die entweder durch Druck, Vibration, Wärme, Kälte und Schmerz ausgelöst werden (Oberflächensensorik) oder in Spannungs und Dehnungszuständen von Muskeln, Sehnen (Tiefensensorik) ihren Ursprung finden (Benninghoff, 2004).

Der Gyrus postcentralis wird in drei Bereiche getrennt in denen die verschiedenen die Submodalitäten abgebildet werden.

Die Oberflächensensibilität beschränkt sich auf die Area 1 und 3b.

Die Tiefensensibilität wird durch Afferenzen in die Area 2 und 3a projiziert (Benninghoff, 2004).

In dieser Studie konnte eindeutig gezeigt werden, dass es zu einer Aktivierung des Gyrus postcentralis gekommen ist.

Dieses Areal konnte bisher nicht durch olfaktorische Stimulation nachgewiesen werden. Daher muss davon ausgegangen werden, dass die Aktivierungen auf somatosensorischer Reizung beruhen.

Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Probanden im Vorfeld schon wussten, dass eine Geruchsempfindung über die Nase kommt, so dass aufgrund dieses Wissens die somatosensorischen Projektionsfelder möglicherweise mitaktiviert wurden.

Die Spekulation, dass diese Ergebnisse auf somatosensorischer Basis beruhen, kann durch Aktivierungen im Gyrus supramarginalis (sekundär somatosensorisches Projektionsfeld), bestätigt werden.

4.2.7 - Gyrus frontalis medius

Der Gyrus frontalis medius erhält Afferenzen aus präfrontalen Arealen, die sehr starke Verbindungen zum Gyrus cinguli, dem retrosplenialen Kortex, der Area parahippocampalis – also Arealen, die dem limbischen System zugeordnet werden können - unterhalten (Nieuwenhuys et al., 1991a).

Die Funktion des limbischen Systems besteht darin, eine Signalwahrnehmung (Umweltreiz) mit einer Emotion bzw. einem Gedächtnisinhalt zu verknüpfen. Dabei ist es nicht von Bedeutung, ob es sich hierbei um einen motorischen, somatosensorischen oder sensiblen Reiz handelt.

Somit wird dann auch dem olfaktorischen Reiz eine Emotionalität oder Gedächtnisinhalt auf diesem Weg zugeordnet.

4.2.8 - Gyrus cinguli

In der vorliegenden Studie konnte bereits bei korrigiertem Signifikanzniveau eine Aktivierung im mittleren Abschnitt des Cingulums nachgewiesen werden. In der Literatur wurden nach olfaktorischer Stimulation mehrfach auch Aktivierungen anderer Bereiche des Cingulums berichtet. Um zu zeigen, dass dies auch in der vorliegenden Studie der Fall war, wurden in Anbetracht der vorliegenden a-priori-Hypothese auch die Aktivierungen im Cingulum berichtet, die bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$ nachweisbar waren. So fanden sich weitere Aktivierungen im vorderen, mittleren und hinteren Abschnitt des Cingulums.

Der Gyrus cinguli stellt die Hauptmasse der limbischen Areale dar. Ihre Aufgabe ist es, eine Wahrnehmung mit einem Affekt, einem Gefühl oder einer Stimmung zu verbinden. (Benninghoff, 2004).

Es bestehen über das Pallidum und den Nucleus mediodorsalis Verbindungen zum Hippocampus, zum Cortex entorhinalis und zu temporalen Arealen.

Sowohl der Hippocampus als auch der Cortex entorhinalis sind Areale, die mit dem olfaktorischen System zusammenarbeiten.

Die Impulse können diesen Weg genommen haben, um den Gyrus cinguli zu aktivieren.

4.2.9 - Das Pallidum

Das Pallidum ist Bestandteil der Basalganglien. Sie bilden das extrapyramidale System und sind verantwortlich für die Regulation des Muskeltonus, wodurch die Form und Qualität der Bewegungsausführung bestimmt wird.

Das Pallidum erhält Afferenzen aus dem Hippocampus, dem Cortex entorhinalis, aus dem Gyrus cinguli und leitet Impulse an den Nucl. mediodorsalis thalami weiter (Benninghoff, 2004) und ist demnach an der Verarbeitung olfaktorischen Inputs beteiligt.

4.3 - Zusammenfassung

Bei der Geruchswahrnehmung spielen mehrere Faktoren eine zentrale Rolle. Zum einen die gerichtete Aufmerksamkeit in Bezug auf einen Geruchsstoff, zum anderen die Erfahrung und damit auch das Erinnerungsvermögen, welche sich ein jeder im Laufe seines Lebens aneignet. Aufgrund individueller Erfahrungen fallen dem zu Folge auch die Diskriminierungs – und Erinnerungsfähigkeiten eines Individuums unterschiedlich aus.

In der vorliegenden MRT- Studie wurde die olfaktorische Reizverarbeitung auf akut einwirkende olfaktorische Reize untersucht. Ziel der Studie war es, mit Hilfe eines Blockdesigns Hirnregionen zu identifizieren, die direkt oder indirekt an der olfaktorischen Signalverarbeitung beteiligt sind.

Auf neuronaler Ebene drückt sich die Erfassung von Geruchsreizen in einer gesteigerten Aktivierung der an der Verarbeitung beteiligten Hirnareale aus. Hierzu gehören in erster Linie als primärer olfaktorischer Kortex der Bulbus olfactorius, als nächstes Hirnareale wie der Cortex piriformis, der Cortex entorhinalis oder die Amydala, die einen Teil des sek. olfaktorischen Kortex darstellen (Albrecht et al., 2006) und zuletzt Hirnareale wie der

Hypothalamus, der Cortex orbitofrontalis , der Inselkortex, der Gyrus cinguli und das Pallidum, die definitionsgemäß dem tertiären olfaktorischen Kortex zugeordnet werden.

Andere Forschungsgruppen belegen das Vorliegen dieses o.g. Netzwerk der olfaktorischen Signalverarbeitung im Gehirn.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein experimentelles Verfahren beschrieben werden, das zu einer zuverlässigen Aktivierung der aufgrund anatomischer Hypothesen erwarteten Hirnareale führt.

Die dargestellten Ergebnisse, die durch Anwendung eines Blockdesigns während der Erfassung von Ganzkopfaufnahmen entstanden sind welches primär der Reduzierung von Habituationseffekten dient und somit eine qualitativ hochwertige Abbildung aktivierter Hirnareale ermöglichte, erweitern das Verständnis des olfaktorischen Systems.

Das vorgestellte experimentelle Verfahren ermöglicht es, die funktionelle Magnetresonanztomographie in zukünftigen olfaktorischen Untersuchungen einzusetzen. Denkbar sind z.B. Studien, in denen die Wirksamkeit von Therapieverfahren bei Störungen des Geruchssinnes im Verlauf überprüft werden.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Grundlagen

Abbildung 1: Darstellung eines Stabmagneten; S. (Seite) 18

Abbildung 2: Ausrichtung der Atome bei Anlegen eines Magnetfeldes B_0 in paralleler und antiparalleler Ausrichtung zum Magnetfeld; S.19

Abbildung 3: Free Induction Decay; S.20

Abbildung 4: Darstellung des Kurvenverlaufs für die longitudinale und transversale Magnetisierung in Abhängigkeit von der Zeit; S.22

Abbildung 5: Relaxationszeiten in verschiedenen Geweben bei 1,5, 1,0 und 0,2 Tesla; S.23

Abbildung 6: Systematische Darstellung des Riechepithels; S.30

Abbildung 7: Elektronenmikroskopische Aufnahme des Riechepithels; S.31

Abbildung 8: Riechbahn und Cortices; S.34

Abbildung 9: Olfaktorische Signaltransduktion; S.36

Material und Methoden

Abbildung 10: Paradigma; S.44

Ergebnisse

Abbildungsreihe 1: Cortex piriformis dexter / Insula anterior dexter; S.60

Abbildungsreihe 2: Cortex piriformis sinister / Insula anterior sinister; S.61

Abbildungsreihe 3: Gyrus frontalis inferior sinister / Cortex orbitofrontalis lateralis sinister; S.61

Abbildungsreihe 4: Gyrus frontalis inferior dexter / Cortex orbitofrontalis lateralis dexter; S.62

Abbildungreihe 5: Linker Gyrus postcentralis; S.62

Abbildungsreihe 6: Linkes Pallidum; S.63

Abbildungsreihe 7: Rechter Gyrus frontalis medius; S.63

Abbildungsreihe 8: Gyrus cinguli medius sinister; S.64

Abbildungsreihe 9: Linker Gyrus frontalis inferior (Operculum frontale); S.64

Abbildungsreihe 10: Linker Gyrus supramarginalis; S.65

Abbildungsreihe 11: Mittleres Cingulum links; S.66

Abbildungsreihe 12: Cingulum anterior rechts; S.67

Abbildungsreihe 13: Cingulum posterior rechts; S.67

Literaturverzeichnis

Aine CJ (1995)

A conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans: I. MRI/ fMRI and PET
Crit Rev Neurobiol.;9(2 - 3):229 - 309

Akert K. (1982)

Dynamic changes of membrane structure in chemically and electrotonically transmitting synapses.
Experientia.1982 Dec 15;38(12):1408-15

Albrecht J, Wiesmann M. (2006)

The human olfactory system. Anatomy and physiology.
Nervenarzt. 2006 Aug;77(8):931-9.

Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N. (2003)

Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction.
Nat Neurosci. (2003) Feb;6(2):196 - 202.

Bargmann CI. (1997)

Olfactory receptors, vomeronasal receptors, and the organization of olfactory information.
Cell. (1997) Aug 22;90(4):585 – 7

Belliveau JW, Kwong KK, Kennedy DN, Baker JR, Stern CE, Benson R, Chesler DA, Weisskoff RM, Cohen MS, Tootell RB, et al. (1992)

Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual Cortex.
Invest Radiol. (1992) Dec;27 Suppl 2:S59-65.

Benninghoff, A.; Drenckhahn, D. (2004)

Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie (Bd. 2)

Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrine Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. 16., überarb. u. aktualis. Aufl. 2003. 1000 S. m. 792 meist farb. Abb.

27,5 cm

Urban & Fischer

ISBN-13: 9783437423505

Buck LB (1996)

Information coding in the vertebrate olfactory system

Annu Rev Neurosci (1996) 19: 517 - 544

Burghart H (2003)

Gebrauchsanweisung

Olfaktometer OM4 / OM4b / OM6 / OM 6b, (2003)

Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. (1994a)

Central olfactory connections in the macaque monkey.

J Comp Neurol. 1994 Aug 15; 346(3):403 - 34

Cerf - Ducastel B, Murphy C. (2004)

Improvement of fMRI data processing of olfactory responses with a perception - based template.

Neuroimage. (2004) Jun;22(2):603 - 10.

Cleland TA, Linster C. (2002)

How synchronization properties among second-order sensory neurons can mediate stimulus salience.

Behav Neurosci. 2002 Apr;116(2):212-21.

Deichmann R, Gottfried JA, Hutton C, Turner R. (2003)

Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal Cortex.

Neuroimage. (2003) Jun;19(2 Pt 1): 430 - 41.

Doty, Richard L.; [Ed.] (2003)
Handbook of Olfaction and Gustation
Second Edition, Revised and Expanded
Taylor & Francis Ltd
0-8247-0719-2
ISBN-13: 9780824707194

English, Philip T; Moore, Christine (1995)
MRI for Radiographers 187 pp. illustrations hardback
Springer Verlag
ISBN-13: 9780387197500

Friston KJ, Frackowiak RSJ et al. (1995)
Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach
Human Brain Mapping (1995) 2: 189 - 210

Fuller TA., Russchen FT., Price JL. (1987)
Sources of presumptive glutamergic/aspartergic afferents to the rat ventral striatopallidal region.
J Comp Neurol. (1987) Apr 15;258(3): 317 - 38

Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ.(2002)
Functional heterogeneity in human olfactory Cortex: an event - related functional magnetic resonance imaging study.
J Neurosci. (2002) Dec 15;22(24):10819 - 28.

Herminghaus, S., A. Poellinger, H. Hacker, and F.E. Zanella (1997)
Nachweis neokortikaler Projektionen des primären olfaktorischen Kortex mit fMRI.
Klinische Neuroradiologie (1997) 7: 154

Hunter DD, Caggiano M, Kauer JS.(1994)
Lineage analysis of the olfactory epithelium using a replication-incompetent retrovirus.
Chem Senses. (1994) Dec;19(6):683-93.

Jones - Gotman, M. and R.J. Zatorre (1988)

Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision.

Neuropsychologia (1988) 26:387 - 400.

Kettenmann, B., C. Hummel, H. Stefan, and G. Kobal (1997)

Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging.

Chem Senses (1997) 22:493 - 502.

Kim SG, Hendrich K, Hu X, Merkle H, Ugurbil K.(1994)

Potential pitfalls of functional MRI using conventional gradient - recalled echo techniques.

NMR Biomed. (1994) Mar;7(1 - 2):69 – 74

Kobal G., Kettenmann B. (1999)

Cerebral representation of odor perception.

Adv Neurol. (1999);81:221 - 9

Kurahashi T. and Shibuya T. (1990)

Ca²⁺ dependent adaptive properties in the solitary olfactory receptor cell of the newt

Brain Res (1990) 515: 261 - 268

Kurahashi T. and Menini A. (1997)

Mechanism of odorant adaptation in the olfactory receptor cell (see comments)

Nature (1997) 385: 725 - 729

Kwong, K.K. (1995)

Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging.

Magn Reson Q (1995) 11:1 - 20.

Levy, L.M., R.I. Henkin, A. Hutter, C.S. Lin, D. Martins, and D. Schellinger (1997)

Functional MRI of human olfaction.

J Comput Assist Tomogr (1997) 21:849 - 56.

Levy, L.M., R.I. Henkin, and C.S. Lin (1996)

Olfactory detection, recognition, and perception in patients with olfactory impairment: functional MRI evaluation (abstr).

Book of abstracts: Human Brain Mapping Conference.
Boston, Mass: Massachusetts General Hospital

Lauterbur PC (1973)

Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance

Nature (1973) 242: 190 – 191

Laurienti PJ, Field AS, Burdette JH, Maldjian JA, Yen YF, Moody DM. (2002)

Dietary caffeine consumption modulates fMRI measures.

Neuroimage. 2002 Oct;17(2):751-7.

Laurienti PJ, Field AS, Burdette JH, Maldjian JA, Yen YF, Moody DM. (2003)

Relationship between caffeine-induced changes in resting cerebral perfusion and blood oxygenation level-dependent signal.

AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Sep;24(8):1607-11.

Linster C, Cleland TA. (2002)

Cholinergic modulation of sensory representations in the olfactory bulb.

Neural Netw. 2002 Jun-Jul;15(4-6):709-17.

Linster C, Cleland TA. (2001)

How spike synchronization among olfactory neurons can contribute to sensory discrimination.

J Comput Neurosci. 2001 Mar-Apr;10(2):187-93.

Logothetis NK, Pauls J, Auguth M (2001)

Neurophysiological investigation of the basis of the fMRT signal

Nature (2001) 412 (6843): 150 - 157

Mansfield P (1977)

Multiplanar image formation using spin - echoes

Journal of solid state Physics (1977) 10: 85 - 108

Menini A et al. (1995)

Quantal - like current fluctuations induced by odorants in olfactory receptor cells (see comments)

Nature (1995) 373: 435 - 437

Mesulam, M.M. and E.J. Mufson (1982a)

Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo - orbito - temporal component of the paralimbic brain.

J Comp Neurol (1982a) 212:1 - 22.

Mesulam, M.M. and E.J. Mufson (1982b)

Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function.

J Comp Neurol (1982b) 212:38 - 52.

Mesulam, M.M. , and E.J. Mufson (1985)

The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity, and function.

In A. Peters and E.G. Jones (eds): Cerebral Cortex.

New York: Plenum, (1985) pp. 179 - 226.

Mufson, E.J. and M.M. Mesulam (1982)

Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum.

J Comp Neurol (1982) 212:23 - 37.

Mufson, E.J., M.M. Mesulam, and D.N. Pandya (1981)

Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey.

Neuroscience (1981) 6:1231 - 1248.

Mulderink TA, Gitelman DR, Mesulam MM, Parrish TB. (2002)

On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies.

Neuroimage. 2002 Jan;15(1):37-44.

Nieuwenhuys, R., J. Voogd , and C. van Huijzen (1991a)

Das Zentralnervensystem des Menschen.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer - Verlag.

Nieuwenhuys, R., J. Voogd , and C. van Huijzen (1991b)

Das Zentralnervensystem des Menschen.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer - Verlag.

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P (1990)

Oxygenation - sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields

Magn Reson Med (1990) 14: 68 - 78

Ottoson D (1956)

Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium

Acta Physiol Scand (1956) 351: 1 – 83

Price JL (1990a)

Olfactory System. In G. Paxinos (ed). The Human Nervous System

San Diego: Academic Press: 979 - 998

Poellinger A (1997)

Mapping des olfaktorischen Cortex mit fMRI

Röfo (1997) 166: 101

Poellinger, A., S. Herminghaus, H. Hacker, R. Goebel, H. Lanfermann, and F.E. Zanella (1998a)

Functional imaging during olfactory stimulation.

Revista di Neuroradiologia (1998a) 11:165 - 166.

Poellinger A (1998b)

Functional MRI during olfactory stimulation in humans.

Symposium neuroradiologicum XVI, Philadelphia, May 15 - 17

Poellinger, A. (1999)

Olfactory Habituation - a functional MRI study in humans.

Futura, Boehringer Ingelheim Fonds (1999) 14:164 - 168.

Poellinger, A., S. Herminghaus, H. Hacker, R. Goebel, and F.E. Zanella (1997a)
Functional MRI during olfactory stimulation in humans.
Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine (1997a) 5:55

Potter H and Chorover SL (1976)
Response plasticity in hamster olfactory bulb: peripher and central processes
Brain Res (1976) 116: 417 - 429

Rohen, Johannes W. (2001)
Funktionelle Neuroanatomie; Lehrbuch und Atlas
6., neubearb. u. erw. Aufl. 320 S. 187 Abb. in 271 Einzeldarst., davon 189 farb., 42 Tab. Kt
Schattauer GmbH
ISBN-13: 9783794521289

Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P.(2000)
Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing.
Neuron. (2000) Jun;26(3):735 - 45.

Savic I.(2002)
Imaging of brain activation by odorants in humans.
Curr Opin Neurobiol. (2002) Aug;12(4):455 - 61. Review.

Schmidt, Robert F.; Schaible, Hans G; [Ed.] (2001)
Neuro- und Sinnesphysiologie
4., überarb. u. aktualis. Aufl. 568 S. 159 farb. Abb., 12 schw.-w. Tab., 4 farb. Fotos, 155
farb. Zeichn. Pb 127x190 mm 550 gr
Springer Bln
ISBN-13: 9783540413479

Shiple MT and Ennis M (1996a)
Functional organization of olfactory system . J
Neurobiol (1996a) 30: 123 - 176

Small DM, Zald DH, Jones - Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, Petrides M.(1999)
Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data.
Neuroreport. (1999) Jan 18;10(1):7 - 14.

Small DM, Voss J, Mak YE, Simmons KB, Parrish T, Gitelman D.(2004)
Experience - dependent neural integration of taste and smell in the human brain.
J Neurophysiol. (2004) Sep;92(3):1892 - 903. Epub 2004 Apr 21.

Sobel, N., V. Prabhakaran, J.E. Desmond, G.H. Glover, R.L. Goode, E.V. Sullivan, and
J.D. Gabrieli (1998)
Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory Cortex.
Nature (1998) 392:282 - 6.

Sobel, N., V. Prabhakaran, C.A. Hartley, J.E. Desmond, G.H. Glover, E.V. Sullivan, and
J.D. Gabrieli (1999)
Blind smell: brain activation induced by an undetected airborne chemical.
Brain (1999) 122 (Pt 2):209 - 217.

Talairach, J. , and P. Tournoux (1988a)
Co - planar Stereotactic Atlas of the Human Brain.
New York: Thieme Medical Publishers.

Talairach, J. , and P. Tournoux (1988b)
Co - planar Stereotactic Atlas of the Human Brain.
New York: Thieme Medical Publishers.

Trepel, Martin (2003)
Neuroanatomie; Struktur und Funktion 2003
3., veränd. Aufl. 448 S. 60 schw.-w. Abb., 27 farb. Tab. Kt 196x270 mm
Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG
ISBN-13: 9783437412974

Tzourio - Mazoyer, N., Landeau, B., Papathaassiou, D., Crivello, F., Etard, O., et. al.(2002)
Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical
parcellation of the mni mri single - subject
BRAIN, NeuroImage (2002)15, p. 273 - 289, 2002

Wiesmann M., Yousry I., Heuberger E., Nolte A., Ilmberger J., Kobal G., Yousry T.A.,
Kettenmann B., Naidich T.P.(2001)
Functional Magnetic Resonance Imaging Of Human Olfaction
Neuroimaging Clinics of North America Volume 11, Number 2, May (2001), 237 - 250

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

Wilson, D.A. (1998a)
Habituation of odor responses in the rat anterior piriform Cortex.
J Neurophysiol (1998a) 79:1425 - 40.

Wilson, D.A. (1998b)
Synaptic correlates of odor habituation in the rat anterior piriform Cortex.
J Neurophysiol (1998b) 80:998 - 1001.

Yousem, D.M., S.C. Williams, R.O. Howard, C. Andrew, A. Simmons, M. Allin, R.J.
Geckle, D. Suskind, E.T. Bullmore, M.J. Brammer, and R.L. Doty (1997)
Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data.
Radiology (1997) 204:833 - 8.

Yousem, D.M., Hummel T. (1999)
Gender effects on odor - stimulated functional magnetic resonance imaging
Brain Research (1999) 818: 480 - 487

Zatorre, R.J., M. Jones - Gotman, A.C. Evans, and E. Meyer (1992)
Functional localization and lateralization of human olfactory Cortex.
Nature (1992) 360:339 - 40.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Esma Kara

Geburtsdatum: 17.05.1980

Geburtsort: Mühlacker (Baden-Württemberg)

Ausbildung

Studienabschluss	Humanmedizin
Akademische Ausbildung	5/2000 - 4/2007 Ludwig-Maximilians-Universität München, Studium der Humanmedizin
-Physikum	3/2002
-1.Staatsexamen	3/2003
-2.Staatsexamen	4/2005
-3.Staatsexamen	4/2007
Schulische Ausbildung	1990 -1999 Theodor-Heuss-Gymnasium Mühlacker, Abitur
	1986 -1990 Grundschule Lienzingen (Baden-Württemberg)

Interessen

Sport, Lesen, Internet, Dokumentarfilme, Musik

München, im April 2007

Erklärung der eigenständigen Fertigstellung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit eigenständig und mit keinen anderen als den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln fertig gestellt zu haben. Zitate habe ich kenntlich gemacht.

Ich habe die Dissertation in der vorgelegten oder in einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht.

München, im April 2007

Esma Kara