

방향성 후각 자극에 의한 대뇌 피질의 활성화: Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)를 이용한 비모수 통계 지도

성균관대학교 의과대학 신경과학교실, 영상의학과*, 충남대학교 의과대학 신경과학교실[†],
건국대학교 의과대학 신경과학교실[‡], GNR Community (주)중앙연구소[§]

정기영 김재문[†] 이일근[‡] 김지현 주은연 홍승봉 변홍식* 이주형[§]

Cortical Representation to Odorant Stimulation: Statistical Non-parametric Mapping of Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)

Ki-Young Jung, M.D., Jae-Moon Kim, M.D.[†], Il Keun Lee, M.D.[‡], Ji Hyun Kim, M.D.,
Eun Yeon Joo, M.D., Seung Bong Hong, M.D., Hong Sik Byun, M.D.*, Joo Hyung Lee, Ph.D.[§]

Departments of Neurology and Radiology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul;*
Department of Neurology, Chungnam National University College of Medicine[†], Daejeon;
Department of Neurology, Kunkuk University, College of Medicine[‡], Seoul;
Research Laboratory, GNR Community, Ltd.[§], Seoul, Korea

Background: Although olfactory stimulation has been known to produce effects on human mood and cognition, the specific EEG patterns of activity was reported diversely. The purpose of this study was to investigate EEG changes by odorant using low resolution electromagnetic tomography (LORETA) in young healthy subjects. **Methods:** The EEG's of nineteen (10 males, 9 females) non-smoking right-handed college students were recorded after odorant stimulation. A nineteen-channel EEG was recorded referenced to linked ears before and during olfactory stimulation. Olfactory stimulation was presented with lavender essential oil by blotter method. The LORETA power was computed from ten 2-s epochs, separately for the different EEG frequencies. The power values were logarithmically transformed and paired sample t-tests were done for each voxel and frequency band (1.5-30 Hz). Statistical results were displayed 3-dimensionally on the standard brain template. **Results:** All subjects experienced positive feelings (relaxed and pleasant) by olfactory stimulation with lavender oil ($p < 0.01$). The LORETA power of theta and alpha band was increased in the dorsolateral and medial frontal areas, predominantly in the posterior cingulate gyri. The alpha LORETA power was also increased in bilateral orbitofrontal regions and the left perisylvian region including the insular cortex. Beta power was increased in the posterior cingulated gyri and mesial temporal region, predominantly on the left side. **Conclusions:** These results suggest that olfaction associated with emotional feeling might induce brain electrical power changes not only in the limbic system but also in the neocortex with lateralization to the dominant hemisphere.

J Korean Neurol Assoc 22(4):334~339, 2004

Key Words: Olfactory stimulation, Emotion, Electroencephalography, Low resolution electromagnetic tomography, Statistical non-parametric mapping

Received January 11, 2004 Accepted April 12, 2004

* Address for correspondence **Ki-Young Jung, M.D.**

Department of Neurology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-3597 Fax : +82-2-3410-0052
E-mail : kyjung@smc.samsung.co.kr

서 론

인간의 후각은 다른 감각에 비해 상대적으로 관심의 대상이 되지 못하였으며 잘못 이해되는 경우도 많았다. 그러나 후각기능의 상실은 식욕저하나 우울증에 잘 동반되고, 특히 특발성 파킨슨병이나 알츠하이머병과 같은

퇴행성 신경 질환에서 전형적인 증상이 발현하기 전에 후각기능이 먼저 저하된다는 보고는 후각기능에 대한 새로운 관심을 끌게 하였다. 그러나, 인간에서 후각기능은 종종 복잡하면서 미세한 효과만을 나타내거나 무의식적으로 인지되는 경우가 많고, 많은 사람들이 자신의 후각기능에 대한 장애를 인지하지 못하는 경우가 많아, 후각 자극에 대한 주관적인 보고(self-report)는 정확하지 않을 소지가 많다. UPSIT-40 (40-odor University of Pennsylvania Smell Identification Test) 등과 같은 후각기능에 대한 설문지 형식의 정량적 척도가 개발되어 있으나, 퇴행성 신경 질환 환자의 경우 인지기능의 감소가 동반되어 있는 경우가 많아, 환자들의 주관적 평가에 신뢰성이 저하되는 문제점이 있다.¹

냄새에 의한 후각 입력 신호는 중추신경계의 중뇌(telencephalon)의 다양한 부위에 전달되며, 특히 전뇌(forebrain)를 가로 질러 광범위한 활성을 유발하여 뇌파의 변화를 초래할 수 있다. 다른 종류의 냄새 물질(odorant)들이 일관되게 서로 다른 양상의 뇌파 변화를 보이고 이것이 피검자들의 보고와 일치하는 것으로 보아, 뇌파는 냄새 물질 자극 후의 신경생리학적 변화를 민감하게 측정할 수 있는 검사 방법이라고 할 수 있다.²

후각 자극에 의한 뇌 활성화 정도를 뇌파를 이용하여 분석한 이전의 연구들이 있었으나, 전극의 수가 제한되어 있거나, 파워스펙트럼분석에 의한 변화만을 분석하였다.² 그러나, 파워스펙트럼분석 방법은 기준전극 선택에 의해 뇌파파위의 분포가 달라지게 되고(즉, 기준전극-의존적이며), 두피전위 분포에서 주어진 전극에서 최대 전위가 검출된다고 하더라도 전위 발생원이 반드시 전극 직하부의 대뇌피질과 일치하지 않는 점 등이 외부 자극에 의한 뇌 활성화 부위를 찾는 데는 적절하지 않다.

이러한 단점을 극복하기 위해서는 기준전극의 영향을 받지 않고, 3차원적으로 뇌 활성화 부위를 찾는 역문제(inverse problem) 풀기 방법이 필요하다.³ Low resolution electromagnetic tomography (LORETA)는 역문제 풀기의 한 방법으로, 동일한 성상의 신경세포들의 집단은 동시에 활성화되고 동기화된다는 이론에 기초하여, 많은 역문제풀기의 해 중에서 가장 부드러운(smoothest) 분포를 보이는 유일한 3차원적 전기소스의 분포를 계산하여 나타낸다.^{4,5} 계산된 역문제 풀기의 해는 Talairach human brain atlas에 기초하여 결정된 Digitized Probability Atlas (Brain Imaging Center, Montreal Neurologic Institute)의 대뇌 회백질과 해마 부위에 국한된 영역을 7×7×7 mm 크기를 갖는 2394 개의 voxel로 나뉜 해 영역(solution space)에 전류밀도(current density)의 분포로 나타낸다. 따라서, LORETA는 양극자 모델 추정과는 달리,³ 뇌파의 전기적 소스의 해상도는 낮지만(즉, 영상은 흐려 보이지만) 분포는 3차원적으로 정확히 국지화할 수 있는 장점이 있다.

저자들은 건강한 성인을 대상으로 방향 물질에 자극

된 후각이 뇌의 활성화에 어떠한 영향을 미치는지, 그런 경우 뇌의 어느 부위가 주로 활성화되는지를 LORETA를 이용하여 뇌 전류 밀도의 분포를 3차원적으로 파악하고, voxel-by-voxel에 기초한 비모수적 통계 방법으로 그 영향을 평가하였다.

대상과 방법

1. 대상

담배를 전혀 피운 경험이 없고 오른손 잡이인 19명(남자 10명, 여자 9명)의 건강한 대학생을 대상으로 실험을 하였다. 이들의 평균 연령은 22.4±1.0세(범위; 21-25세)였다. 환경적인 요인들의 영향을 배제하기 위하여 실험실의 습도와 온도를 일정하게 유지하였으며, 뇌파검사 당시의 피검자들의 호흡수, 맥박수 및 혈압을 측정하여 비교하였다(Table 1).

2. 뇌파 측정 및 후각 자극

후각 자극 물질로는 이완 효과가 있다고 알려진 라벤더 순수 오일(학명; *Lavendula angustifolia*)을 사용하였다. 세 방울의 라벤더 오일을 10%의 포도씨 오일에 희석한 후, 작은 솜 뭉치에 묻혀 100 mL 플라스틱 컵에 넣고 피검자의 콧구멍에서 5 cm 앞에서 3분간 노출시켰다. 피검자들은 입을 다물고 코를 통하여 정상적으로 호흡하게 하였으며, 뇌파 측정 동안 조용히 앉아 있게 하였다.

뇌파검사 직전에, 그리고 뇌파검사가 끝나자마자, 피검자들에게 0-10점으로 구성된 시각 척도(visual analog scale)에 점수를 매기게 하여, 향 자극 전후에 얼마나 긴장하였는지(0; 매우 이완, 5; 중성 상태, 10; 매우

Table 1. Variables during olfactory stimulation

	Olfactory stimulation		
	Before (Mean±SD)	During (Mean±SD)	<i>p</i> *
SBP (mmHg)	112.6±13.5	115.1±15.9	NS
DBP (mmHg)	71.8±11.7	73.8±13.0	NS
PR (BPM)	72.6±10.6	70.6±10.9	NS
RR (RPM)	20.0±2.1	19.8±1.9	NS
Room Temp (°C)	27.1±0.5	27.4±0.2	NS
Humidity (%)	54.0±4.8	52.1±3.4	NS
Visual analog scale			
Tenseness	5.3±0.8	3.7±0.8	0.0014
Pleasantness	5.1±0.8	6.3±1.1	0

SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, PR; pulse rate, BPM; beat per minute, RR; respiration rate, RPM; respiration per minute, Temp; Temperature, NS; not significant
*Paired-test

긴장)와 얼마나 즐거웠는지(0; 매우 불쾌, 5; 중성 상태, 10; 매우 유쾌)를 평가하였다.⁶

뇌파는 조용한 방에서 피검자가 충분히 휴식을 취한 상태에서 기록하였다. 전극은 국제 10-20 체계에 맞추어 19 채널(Fp1, F7, T7, P7, Fp2, F8, T8, P8, F3, C3, P3, O1, F4, C4, P4, O2, Fz, Cz, Pz)로 측정하였으며, 저항은 5 Kohm 이하로 유지하였고, 필터 대역은 0.5-70 Hz로 하였다. 피검자의 각성도를 유지하기 위하여 20초 간격으로 눈을 뜨고 눈을 감는 상태를 반복시켰다. 아무런 냄새 자극이 없는 상태에서 3분간 편안히 앉아서 쉬는 안정 상태에서 측정 후, 라벤더 향을 주면서 3분 동안 측정하였다.

3. LORETA 계산 및 비모수 통계 분석

한 피검자 당 후각 자극 전과 후각 자극 시의 뇌파에서 10개의 2초 길이의 절편(epoch)을 선택하여 총 190 EEG data pairs(19명×10 epochs×2 conditions)로 만든 후, LORETA-KEY (KEY Institute for Brain-Mind Research, Switzerland) 프로그램을 이용하여 LORETA 파워를 계산하였다.⁷ 뇌파 샘플 시의 기준 전극은 linked-ear 전극으로 하였다. 뇌파의 주파수대역은 국제약물뇌파연구회(International pharmacology-EEG group)에서 제안한 분류에 따라 delta (1.5-6 Hz), theta (6-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta1 (12-18), beta2 (18-21 Hz), beta3 (21-30 Hz)로 나누었다.⁸

여기서 LORETA 파워는 LORETA에 의해 추정된 전류 밀도(current density)의 스펙트럼파워를 의미하며 (즉, 전류밀도의 제곱), 이 값을 표준화된 뇌템플릿 위에 정규화 과정을 거친 후, 3차원인 해부학적인 공간에 나타내어 LORETA 영상을 얻는다. 파워 값을 로그 지수로 변형시킨 후, 후각 자극 전과 자극 시의 뇌파 짝(pair)을 voxel과 주파수 대역을 종속 변수로 하여 paired-sample t-test를 시행하였다. 다중 분석에 대한 보정으로 비모수 단일 역치 검사(single threshold test)를 하였다.⁹ 즉, 5000번의 무작위 과정(randomization)과 순열 과정(permutation)을 거쳐 통계적으로 의미가 있다고 결정된 역치 값(tCRIT)을 넘는 최대 t값(tMAX)이 있으면, 뇌의

어떤 부위도 전혀 활성화가 되지 않는다는 귀무 가설을 기각하게 된다. 통계적으로 가장 의미있게 차이가 나는 부위를 3차원 평면에서 나타낸 후, 공간해상도 7 mm 범위 내에서 Talairach 좌표 값과 Brodmann 영역 및 대뇌 피질의 해부학적인 위치를 구하였다. 본 연구에서 유의 수준은 $p < 0.01$ 이하로 하여 LORETA image를 표시하였다.

결 과

후각 자극 전후의 피검자의 혈압, 호흡수, 맥박에는 차이가 없었고, 실험실의 온도 및 습도도 일정하게 유지되었다. 향 자극 전후의 피검자들이 평가한 주관적 시각 척도(visual analog scale)상, 자극 전에는 즐거움 정도와 긴장 정도가 각각 5.1점, 5.3점으로 중성 상태였으나, 향 자극 후에는 즐거움 정도는 6.3점으로 다소 즐거운 정도였고, 긴장도 정도는 3.7점으로 상당히 이완이 되는 상태로 나타났으며, 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다(긴장도 $p=0.0014$, 쾌락도 $p=0.0000$, paired t-test; Table 1).

후각 자극 시의 뇌의 전기적 활성화는 기저 상태에 비해, 델타 주파수 대역에서는 차이가 미약하였으나, 세타, 알파 및 베타 주파수 대역은 뇌의 비교적 넓은 부위에서 의미 있는 증가를 보였다. 델타 대역의 LORETA 파워는 띠이랑(cingulate gyri)의 중반부의 작은 영역에서 활성화가 증가되었으며, 세타 및 알파 파워는 양측 전두엽의 배외측과 띠이랑의 중후반부를 포함한 내측 전두엽에 광범위하게 증가하였는데, 좌반구의 활성화가 우반구에 비하여 우세하였다. 특히 알파 파워는 안와전두엽을 포함하는 양측 기저 전두엽 부위 및 좌측 실비우스그랑 주위의 하전두엽, 섬피질(insular cortex), 상측두엽 부위에도 의미있게 증가되어 나타났다. 베타 파워는 띠이랑의 중후반부와 해마 및 편도를 포함한 좌측 내측두엽에서 증가되었다(Table 2, Fig. 1).

고 찰

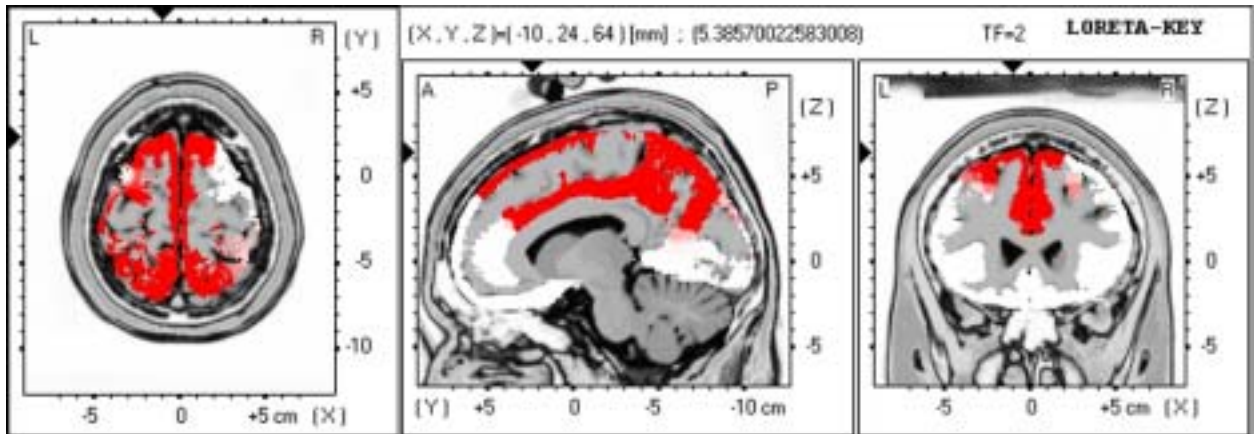
본 연구에서 즐거움 및 이완 효과가 있는 후각 자극 후에 대뇌 피질의 전기적 활성화가 뚜렷하게 나타남을

Table 2. Anatomical location of the local maxima of LORETA power distribution induced by odorant in each frequency band.

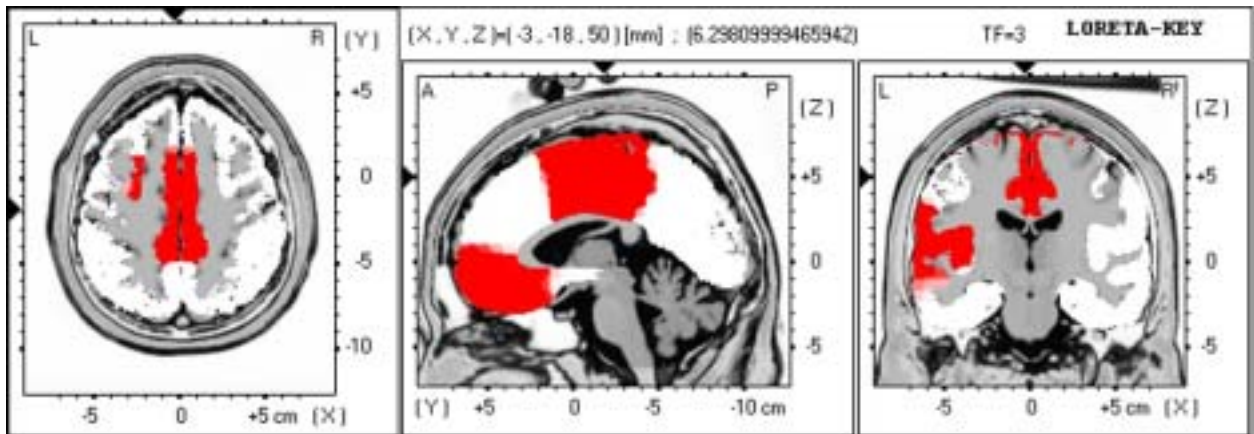
Frequency band	Talairach coordinates	Brodman area	Nearest gray matter
Delta	X=4, Y=-46, Z=57	7	Precuneus, Parietal Lobe, Rt
Theta	X=-10, Y=24, Z=64	6	Superior Frontal Gyrus, Frontal Lobe, Lt
Alpha	X=-3, Y=-18, Z=50	6	Medial Frontal Gyrus, Frontal Lobe, Lt
Beta1	X=11, Y=-25, Z=43	31	Cingulate Gyrus, Limbic Lobe, Rt
Beta2	X=4, Y=-32, Z=36	31	Cingulate Gyrus, Limbic Lobe, Rt
Beta3	X=-3, Y=-25, Z=29	23	Cingulate Gyrus, Limbic Lobe, Lt

Lt; left hemisphere, Rt; right hemisphere

(A) theta band



(B) alpha band



(C) beta band

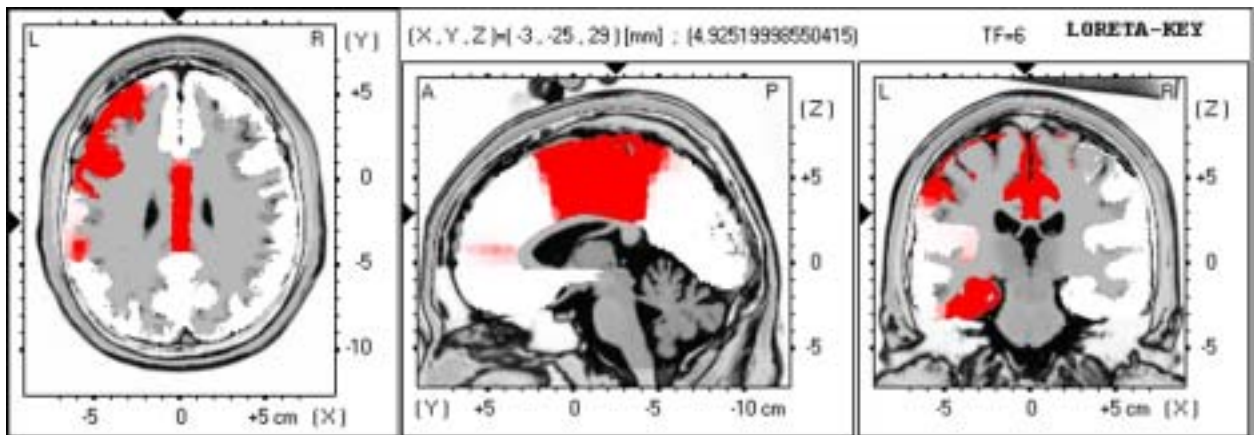


Figure 1. LORETA Images of voxel-by-voxel non-parametric t-statistics of brain regional electrical activity for each frequency band. The red indicates maximal t-values ($p < 0.01$) of increased EEG activity after olfactory stimulation with lavender essential oils.

보여 주었다. 띠이랑과 안와전두엽, 내측두엽을 포함하는 변연계와 전두엽의 배외측 및 실비우스 주위 영역을 포함하는 신피질이 주로 활성화가 증가된 부위였다.

사람의 후각 경로는 조롱박피질(piriform cortex)까지는 잘 밝혀져 있으나, 신피질의 투사 및 그들의 기능적 조직화는 아직 잘 모르는 상태이다.¹⁰ 양성자방출단층촬영

영(positron emission tomography; PET)과 기능적 자기 공명영상술(functional magnetic resonance imaging, fMRI)을 이용한 신경영상술의 연구 결과들은, 냄새를 맡기 위한 쿵쿵거림(sniffing)은 일차적으로 조롱박피질과 안와전두이랑의 내측 및 후반부에 의해서 활성화가 유도되며, 냄새를 감지하는 것(smelling)은 안와전두이랑

의 외측 및 전반부의 활성화에 의해 기인한다고 알려져 있으며,¹¹ 조롱박피질, 안와전두피질, 편도 및 해마 지역과 많은 연결이 있는 것으로 알려져 있다.¹² 따라서, 후각은 일차 감각뿐만 아니라 감각과 연관된 정서 및 동기의 처리 과정에 중요하다고 볼 수 있다.¹³ H₂O¹⁵-PET를 이용한 최근의 연구에서, Small 등은 초코렛을 즐겁게 먹는 경우에는 뇌돌보밀구역(subcallosal region), 안와전두피질의 내후측, 섬피질, 선조체, 중뇌에서 뇌혈류가 증가하였으나, 배가 부르는데도 억지로 먹는 경우에는 해마 옆이랑(parahippocampal gyrus), 안와전두피질의 외후측, 전전두엽 부위가 증가되었고, 두 상황에서 공통으로 증가된 부위는 띠이랑 피질의 후반부로, 이런 시스템 내부에 정서적 반응을 조화롭게 하거나 회피하게 하는 행동 조절 기능이 있다고 주장하였다.¹³ 이전의 결과들을 고려해 볼 때, 본 실험에서 뇌돌보밀구역과 안와전두피질, 섬피질 주변부와 함께 띠이랑피질의 후부가 의미있게 증가된 것은 후각의 일차적인 반응이 아니라, 후각 자극에 의한 정서 내지는 감정의 변화를 반영하는 것으로 볼 수 있다.

Kettenmann 등은 냄새 자극 동안에 측정된 뇌과도 연구에서 양측 상측두엽의 활성화가 됨을 보고하였는데, 이는 후각 자극이 변연계 외부의 신피질에도 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 결과이다.¹⁰ 본 연구에서도, 변연계 이외에 볼란도 영역 주변 부위와 전두엽의 배외측의 활성화가 증가되어 이와 비슷한 소견을 보였으며, 특히 피질의 활성화가 대칭적이지 않고 좌반구가 비대칭적으로 우세하게 나타났는데, 이것은 후각과 감정이 언어나 기억과 같이 반구 편측화(hemispheric lateralization)가 되는 소견이라고 볼 수 있다. 즉, 후각의 일차적 처리는 주로 우반구에서 담당하나,¹⁴ 후각과 연관된 정서적 반응은 좌반구가 담당하는 것으로 볼 수 있다. 이러한 소견은, 긍정적인 감정 반응은 좌측 전두엽과 측두엽 앞쪽에서 담당하고, 부정적인 감정 반응은 우측 전두엽과 측두엽 앞쪽에서 담당한다는 이전의 연구 결과들과 부합한다.^{6,15} Royet 등은 PET를 이용한 연구에서, 감정을 수반하는 자극은 자극의 수단이 다르더라도 공통적으로 좌반구의 안와전두피질, 측두엽 앞쪽, 그리고 전전두엽에 뇌혈류가 증가한다고 보고하였다.¹⁶ 이러한 결과들은, 감정과 연관된 후각 자극은 감정과 연관이 있는 변연계뿐만 아니라 신피질에도 비교적 광범위하게 전기적 활성을 유도함을 알 수 있었고, 후각과 연관된 감정의 처리가 우성반구로 편측화된다고 가정할 수 있다.

뇌과는 대뇌피질에 수직으로 배열된 피라미드세포 집단의 연결부후전위(post-synaptic potential)의 선형적 시-공간적 합산에 의해서 검출된다. 이때 하나의 피라미드세포는 표층부는 음극을 심층부는 양극을 띄는 전류 양극자(current dipole) 형태를 취하며, 심부에서 표층부로 흐르는 방사상의 전류(radial current)를 발생시킨다. 따라서, 뇌파 신호는 대뇌 피질층을 따라 전류의 밀도

차에 의해서 연속적으로 분산되는 모델(분산 모델, distributed model)로 볼 수 있으며, 이 방법은 사전에 모델에 대한 정확한 추정(a priori knowledge)이 없어도 계산이 가능하다는 장점이 있으나 공간분해능이 떨어지는 단점도 있다. LORETA는 분산모델법의 하나로써, 대뇌 피질을 3차원 공간에서 일정한 간격의 격자(voxel)로 분할한 다음, 역문제 풀기의 해는 신경세포들의 전류 밀도가 최대한 유사성을 유지하는 분포를 찾게 된다.

LORETA는 간질양 발작과의 국지화¹⁷뿐만 아니라, 중추신경계 작용 약물의 효과^{18,19} 및 정신 질환^{7,20} 등에 다양하게 적용할 수 있음이 보고되었다. 게다가, 단순히 활성 영역만을 표현해 주는 것이 아니라, 통계적인 검증을 거쳐 의미 있는 부위만을 나타냄으로써, PET나 fMRI와 같은 신경영상술에 이용하는 Statistical Parametric Mapping 기법과 유사하다고 할 수 있다.

본 연구에서는 작은 통을 통해서 피검자에게 뇌과검사 동안 후각 자극을 지속적으로 주었는데, 이 방법은 후각 자극의 양과 시간을 정확히 통제할 수 없고, 피검자로 하여금 암시를 주거나 이차 효과가 나타날 수 있다.² 따라서, Olfactometer와 같은 정량적 도구를 사용하여 정확한 양과 시간의 후각 자극을 제시하지 못한 점이 제한점이라고 할 수 있다.

LORETA는 뇌파 및 인지유발전위를 이용한 뇌 기능 연구에 있어서 뇌전위 발생의 국지화에 대한 좋은 정보를 제공해 줄 것이라 생각되고, 본 연구의 결과가 향후 퇴행성 신경 질환의 초기 진단에 있어서 후각기능에 대한 평가를 연구하는 데 기초 자료로 활용될 수 있기를 기대해 본다.

REFERENCES

1. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18:364-372.
2. Lorig TS. The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *Int J Psychophysiol* 2000;36:91-104.
3. Jung KY. Dipole source localization in EEG. *Journal of Korean Epilepsy Society* 2002;Suppl:119-122.
4. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;18:49-65.
5. Kim MR, Kim KR, Ha CK, Choi SH, Lee IK. Comparative Study between Visual Analysis and Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) Method in the Localization of Epileptiform Discharges. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:164-168.
6. Kline JP, Blackhart GC, Woodward KM, Williams SR, Schwartz GE. Anterior electroencephalographic asymmetry changes in elderly women in response to a pleasant and an unpleasant odor. *Biol Psychol* 2000;52:241-250.
7. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo

- MC, Hell D, et al. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999;90:169-79.
8. Versavel M, Leonard JP, Herrmann WM. Standard operating procedure for the registration and computer-supported evaluation of pharmaco-EEG data. 'EEG in Phase I' of the Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum (CIPS). *Neuropsychobiology* 1995;32:166-170.
 9. Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:7-22.
 10. Kettenmann B, Jousmaki V, Portin K, Salmelin R, Kobal G, Hari R. Odorants activate the human superior temporal sulcus. *Neurosci Lett* 1996;203:143-145.
 11. Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 1998;392:282-286.
 12. Zald DH, Pardo JV. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol* 2000;36:165-181.
 13. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M. Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 2001;124:1720-1733.
 14. Herz RS, McCall C, Cahill L. Hemispheric lateralization in the processing of odor pleasantness versus odor names. *Chem Senses* 1999;24:691-695.
 15. Davidson RJ, Fox NA. Asymmetrical brain activity discriminates between positive and negative affective stimuli in human infants. *Science* 1982;218:1235-1237.
 16. Royet JP, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, Koenig O, et al. Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 2000;20:7752-7759.
 17. Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelli L, Seeck M, Seri S, et al. Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:414-422.
 18. Anderer P, Saletu B, Pascual-Marqui RD. Effect of the 5-HT(1A) partial agonist buspirone on regional brain electrical activity in man: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Res* 2000;100:81-96.
 19. Frei E, Gamma A, Pascual-Marqui R, Lehmann D, Hell D, Vollenweider FX. Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Hum Brain Mapp* 2001;14:152-165.
 20. Anderer P, Klosch G, Gruber G, Trenker E, Pascual-Marqui RD, Zeitlhofer J, et al. Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience* 2001;103:581-592.