

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

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

---

Veränderungen der fungiformen Papillendichte und der  
Speichelzusammensetzung bei idiopathischen Schmeckstörungen

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Franz Schöps

aus Weimar

Dresden 2016

1. Gutachter: \_\_\_\_\_

2. Gutachter: \_\_\_\_\_

Tag der mündlichen Prüfung: \_\_\_\_\_

gez.: \_\_\_\_\_  
Vorsitzender der Promotionskommission

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Der Schmecksinn</b>	<b>1</b>
1.1.1	Periphere Anatomie	1
1.1.2	Schmeckqualitäten	3
1.1.3	Rezeptoren	4
1.1.4	Signalübertragungswege	6
1.1.5	Innervation der Schmecksinneszellen	6
1.1.6	Zentrale Verarbeitung	7
1.1.7	Kodierung	8
1.2	<b>Speichel</b>	<b>8</b>
1.2.1	Überblick	8
1.2.2	Bedeutung des Speichels für das Schmecken	10
1.3	<b>Schmeckstörungen</b>	<b>13</b>
1.3.1	Allgemeines	13
1.3.2	Ursachen	14
1.3.3	Diagnostik	19
1.3.4	Therapie	20
1.4	<b>Zielsetzung</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1	<b>Patienten und Probanden</b>	<b>22</b>
2.2	<b>Analogskalen und Beck-Depressionsinventar</b>	<b>22</b>
2.3	<b>Untersuchung des Schmecksinns</b>	<b>23</b>
2.3.1	Schmecksprays	23
2.3.2	Schmeckstreifen	24
2.3.3	Elektrogustometrie	25
2.4	<b>Untersuchung des Riechvermögens</b>	<b>26</b>
2.4.1	Geruchsschwellentest	27
2.4.2	Diskriminierungstest	28
2.4.3	Identifikationstest	28
2.5	<b>Speicheluntersuchung</b>	<b>30</b>
2.6	<b>pH-Wert Messung</b>	<b>30</b>
2.7	<b>Zählung der fungiformen Papillen</b>	<b>30</b>
2.8	<b>Statistik</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1	<b>Allgemeines</b>	<b>32</b>

<b>3.2</b>	<b>Fungiforme Papillen .....</b>	<b>33</b>
3.2.1	Vergleich der Papillenzahl zwischen Patienten und Probanden .....	33
3.2.2	Zusammenhang zwischen Papillenzahl und Schmeckvermögen .....	34
<b>3.3</b>	<b>Zusammenhang Elektrogustometrie und Taste Strips .....</b>	<b>38</b>
<b>3.4</b>	<b>Auffälligkeiten der klinischen Untersuchung der Patienten .....</b>	<b>39</b>
3.4.1	Riechvermögen .....	39
3.4.2	Schmeckvermögen .....	41
3.4.3	Qualitative Dysgeusien .....	43
<b>3.5</b>	<b>Speicheluntersuchungen .....</b>	<b>46</b>
3.5.1	Speichelflussrate .....	46
3.5.2	Proteinanteil .....	46
3.5.3	GST-P1 .....	47
3.5.4	Katalase .....	47
3.5.5	Antioxidative Kapazität .....	48
3.5.6	CA-VI .....	49
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Anzahl der fungiformen Papillen .....	52
4.2	Zusammenhang Elektrogustometrie und Taste Strips .....	54
4.3	Besonderheiten bei Schmeckstörungen .....	55
4.4	Speicheluntersuchungen .....	57
<b>5</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>60</b>
	<b>Zusammenfassung/ Summary .....</b>	<b>61</b>
	Deutsch .....	61
	Englisch .....	62
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>80</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<b>Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

# Abkürzungsverzeichnis

## Abkürzungen

BMS	Burning Mouth Syndrome
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CA-VI	Carboanhydrase-VI
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CT	Computertomographie
DAG	Diazylglycerol
dBg	gustatorische Dezibel
EG	Elektrogustometer
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
ENaC	epithelialer Natriumkanal
FO	frontales Operculum
GC	Guanylatcyclase
GST-P1	Glutathion-S-Transferase-P1
HSP70	Hitzeschockprotein 70
INRA	French National Institute for Agricultural Research
IP <sub>3</sub>	Inositol-1,4,5-triphosphat
IX	Nervus glossopharyngeus
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nerv
NCAM	neurales Zelladhäsionsmoleküls
NOS	Stickstoffmonoxidsynthase
NPY	Neuropeptid Y
NTS	Nucleus tractus solitarii
OFC	orbitofrontaler Cortex
P	p-Wert; Signifikanzwert
PDE	Phosphodiesterase
PEA	Phenylethylalkohol
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PKD	polycystic kidney disease
PROP	6-n-Propylthiouracil
PTC	Phenylthiocarbamid

PYY	Peptid YY
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RCT	Radiochemotherapie
SDI-Test	Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest
T	t-Test für Mittelwertgleichheit
TEAC	Trolox äquivalente antioxidative Kapazität
TGF $\alpha$	transformierender Wachstumsfaktor $\alpha$
V <sub>3</sub>	Nervus mandibularis
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis thalami
X	Nervus vagus
$\bar{x}$ , MW	Mittelwert
XII	Nervus facialis
$\alpha$	Signifikanzniveau
$\sigma$ , S	Standardabweichung

### Einheiten

%	Prozent
°C	Grad Celsius
$\mu$ A	Mikroampere
$\mu$ m	Mikrometer
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratzentimeter
g	Gramm
h	Stunde
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter
N	Anzahl
ng	Nanogramm
U	Units

# 1 Einleitung

## 1.1 Der Schmecksinn

Die Fähigkeit zu schmecken erlaubt die Identifikation energiereicher, zuckerhaltiger oder proteinreicher Nahrung. Gleichzeitig fungiert dieses chemosensorische System, neben dem Riechsinn, als letzte Kontrollmöglichkeit, um eventuell ungenießbare oder sogar schädigende Nahrungsbestandteile zu erkennen, bevor sie über die Mundhöhle in den Magen-Darm-Trakt gelangen können. Der Geschmackssinn spielt für die Ernährungsgewohnheiten eine tragende Rolle (Yarmolinsky et al., 2009). Substanzen, deren Aufnahme physiologisch wichtig ist, lösen positive Emotionen aus, wohingegen schädigende Stoffe eher als unangenehm empfunden werden. Was als unangenehm charakterisiert wird, kann dabei interkulturell enorm variieren. Zum Beispiel werden verschiedene bittere Lebensmittel in einigen Kulturen als Genussmittel eingestuft, in anderen wiederum verschmäht.

Neben dem eigentlichen Schmecken, das über die verschiedenen gustatorischen Rezeptoren wahrgenommen wird, modulieren auch das Aroma (retronasale olfaktorische Wahrnehmung), sowie Konsistenz, Temperatur und Schärfe (trigeminale Wahrnehmung) den Gesamteindruck einer Speise. Sogar das Sehen und Hören spielen beim Verzehr von Speisen eine Rolle.

In den folgenden Kapiteln sollen die anatomischen und physiologischen Grundlagen des Schmeckens, sowie die besondere Bedeutung des Speichels beschrieben werden. Daran knüpft ein Überblick über Störungen des gustatorischen Systems und die Zielsetzung dieser Arbeit an.

### 1.1.1 Periphere Anatomie

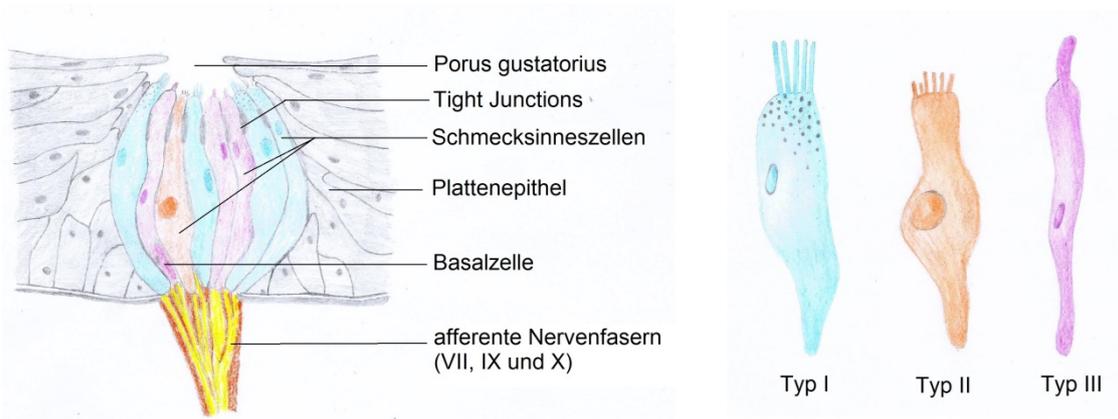
Die modifizierten Epithelzellen, die durch Schmeckmoleküle gereizt werden können, befinden sich hauptsächlich in der Mundhöhle. Mehrere dieser sekundären Sinneszellen bilden eine Geschmacksknospe (Abbildung 1), das eigentliche Schmeckorgan. Allerdings wurden in jüngster Vergangenheit auch gustatorische Rezeptoren in extraoralen Strukturen entdeckt, die nicht zu solchen Knospen gruppiert sind (Dawes et al., 2015). Sie wurden im Verdauungstrakt (Wu et al., 2002; Kitamura et al., 2014), in Epithelzellen der Nasenhöhle (Finger et al., 2003), in beweglichen Zilien des Nasenepithels (Shah et al., 2009), in der glatten Muskulatur der Bronchien (Deshpande et al., 2010), im Gehirn (Singh et al., 2011) und im Hoden (Li, 2013) gefunden.

Die Schmecksinneszellen sind länglich und schlank geformt. Am apikalen Zellpol befinden sich Mikrovilli, die zur Vergrößerung der Oberfläche dienen. In ihre Membran sind Proteine eingebettet, die der Reizaufnahme dienen. Es sind ungefähr 50 - 100 Zellen orangenschnittartig in einer Geschmacksknospe gebündelt (Finger, 2005). Im Bereich der Mikrovilli befindet sich der Geschmacksporus (Porus gustatorius). Dieser misst im Durchmesser ca. 20 µm und ist nach apikal geöffnet. Durch den Porus können die Schmeckmoleküle zu den entsprechenden Sinneszellen gelangen.

Bereits 1967 beschrieb Murray ultrastrukturelle Unterschiede der Zellen innerhalb der Geschmacksknospen. Bei den länglich und schlank geformten Zellen, die von basal nach apikal reichen, unterscheidet man 3 verschiedene Typen (Murray und Murray, 1967). Die Zellen des Typs I werden auch als „dark cells“ bezeichnet, da sie im apikalen Teil gehäuft dunkle Granula aufweisen. Lange Mikrovilli erstrecken sich von ihnen in den Geschmacksporus und sezernieren verschiedene Substanzen. Die Expression eines bestimmten Transporterproteins (Glia-Glutamat-Transporter, GLAST) und die funktionelle Isolation der anderen Zellen deuten auf gliaähnliche Eigenschaften dieses Zelltyps hin (Lawton et al., 2000). Kürzere Mikrovilli und ein charakteristisch großer Zellkern sind anatomische Merkmale der Zellen des Typs II. In ihnen konnte die Expression verschiedener Proteine nachgewiesen werden, die für die Signalverarbeitung der Schmeckqualitäten bitter, süß und umami notwendig sind. Typ III-Zellen besitzen nur einen einzigen dicken Mikrovillus und können Informationen der Qualitäten salzig und sauer registrieren.

Die Schmecksinneszellen sind sekundäre Sinneszellen, d. h. sie besitzen keine Axone. Durch die Ausbildung von Rezeptorpotenzialen wird die Information weitergeleitet. Die Zellen des Typs II geben den Hauptteil der Stimuli weiter an die Zellen des Typs III, in welchen die Expression des synaptischen Membranproteins SNAP 25 (Yang et al., 2000) und des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls NCAM (Nelson und Finger, 1993) nachgewiesen werden konnte. Daher geht man davon aus, dass zwischen Typ III Zellen und den Afferenzen der Hirnnerven synaptische Kontakte bestehen (Finger, 2005). Ein Teil der Informationen kann aber auch direkt von den Zellen des Typs II auf jene Afferenzen geleitet werden.

Zum Schutz vor eindringendem Wasser und anderen potenziell schädigenden Agenzien sind die Schmecksinneszellen apikal über Tight Junctions miteinander verbunden. Am basalen Pol der Geschmacksknospen befinden sich Basalzellen, deren Aufgabe noch nicht umfassend geklärt werden konnte (Manzini und Czesnik, 2008).



**Abbildung 1:** Schematischer Aufbau einer Geschmacksknospe (links) und der Schmecksinneszellen des Typs I, II und III (rechts) (eigene Abbildung nach Finger, 2005; Trepel, 2011).

Ein Erwachsener besitzt etwa 2000 - 4000 Geschmacksknospen, die hauptsächlich in den Wänden und Gräben der verschiedenen Geschmackspapillen der Zunge (Papillae gustatoriae), sowie vereinzelt im Bereich des weichen Gaumens, des Pharynx, der Epiglottis und des oberen Drittels des Ösophagus liegen (Schmidt et al., 2010).

Auf der Zunge befinden sich insgesamt 4 verschiedene Papillenarten. Davon dienen lediglich 3 der Detektion von Schmeckreizen. Von den pilzförmigen Papillen (Papillae fungiformes), die im Mittel ca. 4 - 5 Geschmacksknospen enthalten, befinden sich 200 bis 400 Stück in der Region der vorderen  $\frac{2}{3}$  des Zungenrückens. Faltenförmige Blattpapillen (Papillae foliatae) sind am hinteren seitlichen Zungenrand lokalisiert. Diese 15 - 20 Papillen enthalten jeweils ca. 50 Geschmacksknospen in ihren Falten. Die großen Wallpapillen (Papillae vallatae) sind bogenförmig vor dem Sulcus terminalis linguae angeordnet. So befinden sich an der Grenze zum Zungengrund ca. 7 - 12 Papillen, von denen jede bis zu 100 Geschmacksknospen enthalten kann. Fadenpapillen (Papillae filiformes), welche nicht der Schmeckwahrnehmung, sondern ausschließlich der Tastempfindung dienen, sind auf dem kompletten Zungenrücken verteilt. In der Nähe der Geschmackspapillen befinden sich seröse Spüldrüsen (von-Ebner-Drüsen). Diese sind dazu in der Lage Proteine zu produzieren, welche Geschmacksstoffe binden können. Mittels serösen Sekrets dienen sie außerdem der Reinigung der Geschmacksporen (Smith und Margolskee, 2001; Manzini und Czesnik, 2008; Welsch und Deller, 2010).

### 1.1.2 Schmeckqualitäten

Momentan werden grundsätzlich 5 verschiedene Schmeckqualitäten unterschieden (Nilius und Appendino, 2011). Süß und umami generieren ein positives Geschmackserlebnis und dienen dem Auffinden energiereicher Nahrung, die sich für

Wachstum und Entwicklung des Körpers als nützlich erweisen könnte. Nicht nur Zucker, wie z.B. Glukose oder Saccharose, sondern auch einige Aminosäuren, Alkohole und synthetische Verbindungen schmecken süß. Umami stammt vom japanischen Wort „umai“ ab, das so viel bedeutet wie fleischig oder herzhaft. 1908 beschrieb der japanische Professor K. Ikeda diese Qualität in Unabhängigkeit der bereits bekannten Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig und bitter (Ikeda, 1909). Glutaminsäure, die durch Dissoziation von Mono-L-Natriumglutamat in wässriger Lösung entsteht, und 5'-Nucleotide (5'-Inosinat und 5'-Guanylat) sind die Substanzen, welche den Geschmack von umami auslösen. Größere Mengen dieser Stoffe finden sich z.B. in Fleisch, Käse, Tomaten und Pilzen (Kurihara, 2015). Die Schmeckqualität salzig spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Elektrolythaushalts und kann durch Speisesalze, wie Natriumchlorid, erzeugt werden.

Bitter und sauer verbinden wir häufig mit unangenehmen Schmeckeindrücken. Bitterstoffe warnen den Körper vor möglicherweise giftigen Nahrungsbestandteilen. Alkaloide wie Koffein, Chinin oder Nikotin sind bekannte Vertreter dieser Stoffgruppe. Die Empfindung von sauer wird durch Protonen verursacht. Falls ein Lebensmittel nicht mehr bekömmlich sein sollte und einen niedrigen pH-Wert aufweist, kann dies über die Rezeptoren wahrgenommen werden. Die aktuelle Studienlage gibt zudem Hinweise darauf, dass Rezeptoren für langkettige Fettsäuren existieren könnten. Die Expression des dafür verantwortlichen Rezeptors GPR120 wurde in Geschmacksknospen und umliegenden Epithelzellen nachgewiesen (Galindo et al., 2011).

### 1.1.3 Rezeptoren

Die Schmeckstoffe der beschriebenen Qualitäten gelangen über den Porus gustatorius zu den entsprechenden Rezeptoren der Schmeckzellen, werden dort gebunden und lösen durch Signaltransduktionskaskaden eine Erregung der Zelle aus. Die Moleküle der Qualitäten süß, umami und bitter binden an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Ionenströme, die durch spezielle Ionenkanäle erzeugt werden, bewirken die Wahrnehmung von sauer und salzig.

Mit Hilfe welcher Rezeptoren dies für die verschiedenen Geschmacksqualitäten geschieht, soll nachfolgend beschrieben werden.

#### 1.1.3.1 Süß und umami

Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren T1R2 und T1R3, die die spezifischen „süßen“ Liganden binden können, gehören zur T1R-Familie. Sie bilden Heterodimere und besitzen ein langes N-terminales Ende (Yarmolinsky et al., 2009). Ein weiterer Subtyp

der T1R-Familie ist T1R1. Das Heterodimer, das aus T1R1 + T1R3 besteht, bildet den Rezeptor für umami. Hierbei fällt auf, dass sich die Selektivität der Rezeptoren allein durch die Anordnung der Subtypen (T1R2 + T1R3 für süß und T1R1 + T1R3 für umami) entscheidend verändern kann. Auch teilen sich diese Rezeptoren, die für positive Schmeckempfindungen verantwortlich sind, eine gemeinsame Rezeptorstruktur und ihren evolutionären Ursprung (Chandrashekar et al., 2006).

#### 1.1.3.2 Bitter

Auch die Schmeckqualität bitter wird über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wahrgenommen. Diese gehören zur T2R-Familie und besitzen im Gegensatz zur T1R-Familie ein kurzes N-terminales Ende. Mehr als 25 verschiedene T2R-Rezeptoren sind bereits bekannt, z. B. T2R4 für Denatonium, T2R38 oder T2R44 für Phenylthiocarbamide (PTC) oder 6-n-Propylthiouracil (PROP) und T2R43 oder T2R44 für Saccharin. Während Rezeptoren der T1R-Familie in unterschiedlichen Schmeckzellen exprimiert werden, finden sich in Bitterschmeckzellen die meisten oder sogar alle Rezeptoren der T2R-Familie parallel (Chandrashekar et al., 2006). Dadurch können die einzelnen Bitterschmeckzellen sehr viele verschiedene Liganden binden, aber diese nicht unterscheiden.

#### 1.1.3.3 Salzig und sauer

Über die Rezeptoren zur Wahrnehmung von salzigen oder sauren Geschmäckern ist im Vergleich zu denen von süß, bitter und umami weniger bekannt. Für die Qualität salzig wird bei Nagern ein amiloridsensitiver epithelialer Natriumkanal (ENaC) vermutet (Chandrashekar et al., 2006; Niki et al., 2010). Da dieser Natriumkanal bei Nagetieren durch Amilorid und beim Menschen durch Chlorhexidin inhibiert wird, geht man allerdings davon aus, dass ein grundlegender Unterschied im Aufbau des Kanals oder ein gänzlich anderer Typ in humanen Schmecksinneszellen vorherrscht (Bachmanov und Beauchamp, 2007; Yarmolinsky et al., 2009; Niki et al., 2010).

Sauer schmecken zu können spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushalts. Verdorbene Lebensmittel oder unreife Früchte können durch ihren sauren Geschmack identifiziert werden (Roper, 2007). Sehr lang wurden viele verschiedene Ionenkanäle und Austauscher, die für die Wahrnehmung der Qualität sauer verantwortlich sein könnten, diskutiert. Die aktuellsten Ansätze der Wissenschaft stellen die Vermutung an, dass ein Heterodimer, das aus PKD1L3 und PKD2L1 besteht, der in Sauerschmeckzellen exprimierte Rezeptor sein könnte (Chandrashekar et al., 2006; Roper, 2007; Niki et al., 2010). Das Gen PKD codiert für das „polycystic

kidney disease protein“. Mutationen in anderen Vertretern dieser Proteinfamilie können Nierenversagen verursachen. Huang konnte an Knockout-Mäusen, denen PKD2L1 fehlte, zeigen, dass diese nicht mehr auf sauer reagierten (Huang et al., 2006). Entgegen längerjähriger Annahmen scheint der intrazelluläre pH-Wert eine größere Rolle zu spielen, als der extrazelluläre (Chandrashekar et al., 2006; Roper, 2007; Yarmolinsky et al., 2009).

#### 1.1.4 Signalübertragungswege

Da die Schmecksinneszellen der Qualitäten salzig und sauer über die oben beschriebenen Ionenströme durch die vermuteten Kanäle depolarisiert werden können, soll nachfolgend der physiologische Transduktionsmechanismus in Süß-, Bitter und Umamischmeckzellen erläutert werden.

Bindet ein Ligand an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor, so wird dieser aktiviert und dissoziiert in eine  $\alpha$ -Untereinheit und eine  $\beta\gamma$ -Untereinheit. Bekannt ist, dass Gustducin die  $\alpha$ -Untereinheit in T2Rs ist (Chandrashekar et al., 2006). Die  $\alpha$ -Untereinheit aktiviert die Phosphodiesterase (PDE), sowie die Guanylatcyclase (GC). Sind die beiden Enzyme aktiviert, regulieren sie die intrazellulären Spiegel an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Diese zellulären Botenstoffe beeinflussen wiederum die Proteinkinase A (PKA) und die Stickstoffmonoxidsynthase (NOS). Die  $\beta\gamma$ -Untereinheit des dissoziierten G-Protein-gekoppelten Rezeptors aktiviert die Phospholipase C $\beta$ 2 (PLC $\beta$ 2). Dadurch kommt es zur Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP $_2$ ) und es entstehen Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP $_3$ ). DAG aktiviert die Proteinkinase C (PKC). Nachdem IP $_3$  an seinen Rezeptor IP $_3$ R3 gebunden hat, wird Kalzium aus intrazellulären Speichern ausgeschüttet. Als Reaktion darauf wird der transiente Rezeptorpotenzialkanal M5 (TRPM5) geöffnet und als Folge der Depolarisation die Exozytose verschiedener Neurotransmitter, wie Adenosintriphosphat und Serotonin initiiert (Smith und Margolskee, 2001; Chandrashekar et al., 2006; Huang et al., 2006; Simon et al., 2006; Manzini und Czesnik, 2008).

#### 1.1.5 Innervation der Schmecksinneszellen

Die Schmeckimpulse werden innerhalb der Geschmacksknospen auf die speziell-viszerosensiblen Afferenzen der pseudounipolaren Ganglienzellen des N. facialis (VII), N. glossopharyngeus (IX) und N. vagus (X) geleitet.

Die Innervation der vorderen  $\frac{2}{3}$  der Zunge, und somit hauptsächlich die fungiformen Papillen, erfolgt über die Chorda tympani. Die Fasern der Chorda tympani verlassen

den Hirnstamm separat als N. intermedius, werden aber aufgrund der anatomischen Gegebenheiten zum N. facialis gezählt. In der Fossa infratemporalis schließen sich die Nervenfasern dann dem N. lingualis an, der aus dem N. mandibularis ( $V_3$ ) entspringt und gelangen so zur Zunge. Der N. petrosus superficialis, ebenfalls ein Ast des N. intermedius, versorgt den weichen Gaumen. Die Zellkörper der Ganglienzellen der beschriebenen Intermediusäste befinden sich im Ganglion geniculi. Die Papillae foliatae und vallatae des hinteren Zungendrittels werden von den Rami linguales des N. glossopharyngeus innerviert. Die Somata dieser Nerven befinden sich im Ganglion petrosum. Die Schmeckzellen im Bereich des Kehlkopfes und des Rachens werden vom N. laryngeus superficialis des N. vagus innerviert, dessen Zellkörper im Ganglion nodosum lokalisiert sind (Manzini und Czesnik, 2008; Nilius und Appendino, 2011; Trepel, 2011).

#### 1.1.6 Zentrale Verarbeitung

Nach Eintritt der zentripetalen Fortsätze der Ganglienzellen in den Hirnstamm, gelangen die gustatorischen Informationen der Hirnnerven N. facialis (VII), N. glossopharyngeus (IX) und N. vagus (X) als Faserstrang, dem Tractus solitarius, zum Nucleus tractus solitarii (NTS) der Medulla oblongata.

Anhand von Rattenmodellen konnte bereits gezeigt werden, dass die Verschaltung der Afferenzen vom ersten auf das zweite Neuron im rostralen Teil dieses Kerns stattfindet (Hamilton und Norgren, 1984). Möglicherweise kann die Frequenz der Impulse der Schmeckinformationen bereits auf dieser ersten Ebene der Verschaltung durch parallel verlaufende trigeminale Stimuli moduliert werden (Simons et al., 2006). Vom Nucleus tractus solitarii gelangen die Fasern im Tractus tegmentalis centralis zum Nucleus ventralis posteromedialis thalami (VPM) und weiter zum frontalen Operculum (FO), sowie zur vorderen Inselrinde (anteriore Insula, AI) (Heckmann et al., 2003). Diese Regionen werden als primärer gustatorischer Cortex beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass die Projektionen der Schmeckqualitäten salzig und umami auf der Ebene des Thalamus und auf dem Weg zum genannten primären gustatorischen Cortex, ipsilateral erfolgen (Iannilli et al., 2012). Teilweise kreuzen Fasern der Schmeckbahn aber auch auf der Ebene des Mittelhirns zur kontralateralen Seite (Heckmann et al., 2003). In einer zweiten Bahn gelangen Fasern vom Thalamus in den primär somatosensorischen Cortex (Areae 3a, 3b, 2 und 1). Der orbitofrontale Cortex (OFC) stellt den sekundären gustatorischen Cortex dar. Er erhält Afferenzen vom primären gustatorischen Cortex und unterhält Verbindungen zur Amygdala, der Substantia nigra, dem Sulcus rhinalis und auch zum mediodorsalen Anteil des Thalamus (Manzini und Czesnik, 2008). Wie auf der Ebene des NTS werden die Schmeckinformationen auch

im primären und sekundären gustatorischen Cortex durch somatosensorische und olfaktorische Sinneseindrücke moduliert (Simon et al., 2006).

### 1.1.7 Kodierung

Auf welche Art und Weise die Weiterleitung der Informationen über die verschiedenen Schmeckqualitäten kodiert wird, ist noch nicht eindeutig nachgewiesen. Momentan existieren 2 verschiedene Theorien, die zumindest versuchen das räumliche Muster zu erklären.

Das Labeled-Line-Modell beschreibt, dass Schmeckzellen einer Schmeckqualität auch nur die entsprechenden Rezeptoren exponieren und dass die afferenten Neuronen auf die einzelnen Qualitäten spezialisiert sind (Breslin und Huang, 2006; Simon et al., 2006). Diese Theorie konnte durch verschiedene Tierexperimente bekräftigt werden. Genetisch modifizierte Mäuse empfanden keinerlei Abneigung gegenüber bitteren Stoffen, wenn bei ihnen Rezeptoren für bitter in Schmeckzellen gebildet wurden, die eigentlich nur jene für süß exprimieren würden (Mueller et al., 2005).

Laut des Across-Line-Modells laufen Reize verschiedener Qualitäten in einzelnen Neuronen zusammen. Dabei soll über die Frequenz der Aktionspotenziale ein spezielles räumliches Aktivierungsmuster entstehen, das erst im Cortex dekodiert werden kann (Manzini und Czesnik, 2008).

## 1.2 **Speichel**

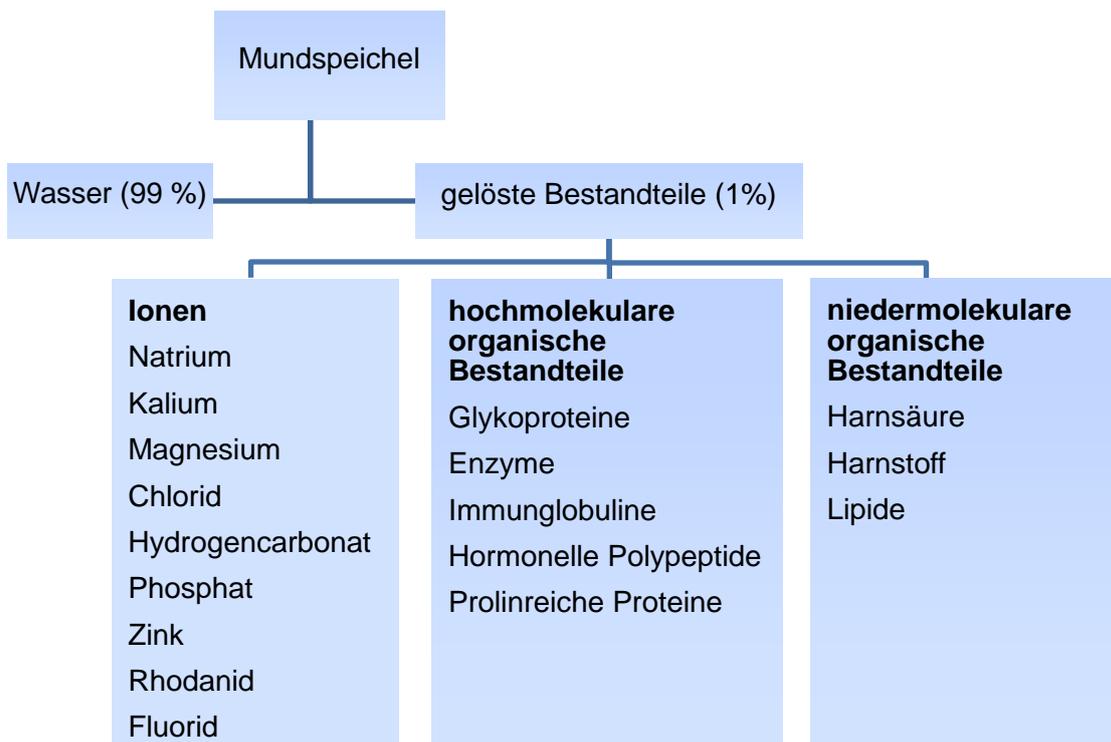
### 1.2.1 Überblick

Speichel ist eine Körperflüssigkeit, die hauptsächlich von den paarig angelegten, großen Kopfspeicheldrüsen gebildet wird. Dazu zählen die Ohrspeicheldrüsen (Glandulae parotidiae), die Unterkieferdrüsen (Glandulae submandibulares), sowie die Unterzungendrüsen (Glandulae sublinguales). Einen geringeren Beitrag zur Speichelproduktion leisten die kleinen Drüsen, die in die Mukosa der Mundhöhlenschleimhaut eingebettet sind. Dazu gehören auch die bereits erwähnten von-Ebner-Drüsen, die sich in topografischer Nähe zu den Papillae foliatae und vallatae befinden. Diese erfüllen mittels serösen Sekrets eine Spülfunktion und sezernieren zusätzlich Proteine, die durch Konzentration und Transport von hydrophoben Schmeckstoffen an deren Wahrnehmung durch die Schmecksinneszellen beteiligt sind (Gurkan und Bradley, 1988; Schmale et al., 1990).

Der Primärspeichel wird von den Endstücken der Drüsen, den Azini, als isotones Sekret gebildet und gelangt von dort über intra-, inter- und extralobuläre Gänge in die

Mundhöhle. Auf diesem Weg wird er durch Resorptions- und Sezernierungsprozesse zu hypotonem Sekundärspeichel umgewandelt, von dem täglich ungefähr 0,6 - 1,5 l produziert werden. Der Umfang dieser Vorgänge wird durch den Grad der Stimulation und der Verweildauer im Gangsystem beeinflusst.

Einen Überblick über die generelle Zusammensetzung des Mundspeichels zeigt Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Zusammensetzung des Mundspeichels im Überblick (eigene Abbildung nach Humphrey und Williamson, 2001; Scheibe, 2006; Fábíán et al., 2015).

In der Mundhöhle wird der Sekundärspeichel mit weiteren Komponenten, wie z. B. abgeschilferten Epithelzellen, Immunzellen, oralen Mikroorganismen und Blutbestandteilen vermengt und folglich als Mischspeichel bezeichnet (Fábíán et al., 2007).

Der physiologische Speichelfluss minimiert Abrasionsschäden an benachbarten oralen Strukturen. Die Gleitmittelfunktion spielt eine wichtige Rolle für Kau-, Schluck- und Sprechvorgänge. Diese wird durch das Zusammenspiel von Muzinen, prolinreichen und anderen Proteinen ermöglicht (Dawes, 2012; Yakubov, 2014). Weiterhin leistet der Speichel einen Beitrag zur Heilung von kleineren Läsionen innerhalb der Mundhöhle (Brand et al., 2014). In Kombination mit Bestandteilen aus Sulkusfluid, Blut und Mukosa bilden Makromoleküle des Speichels die Pellikel (Pellicula dentis). Dieser

initiale Biofilm, der die Zahnoberflächen bedeckt, verringert die Demineralisation der exponierten Zahnhartsubstanzen, welche durch einen niedrigen pH-Wert, Abrasion und Attrition hervorgerufen werden kann (Hannig und Hannig, 2014).

Schäden der Mundhöhlenschleimhaut durch zu heiße Speisen können durch den Temperatur puffernden Speichel verringert werden. Ein komplexes System, welches aus Bicarbonat-, Phosphat- und Proteinpuffern besteht, schützt sowohl Mundhöhlenstrukturen, als auch die Speiseröhre vor zu niedrigen pH-Werten. Glykogen und Stärke können bereits durch 6 im Speichel befindliche Isoformen der  $\alpha$ -Amylase in kleinere Einheiten gespalten werden (Kaczmarek und Rosenmund, 1977). Auch unmittelbar nach einem Schluckvorgang verbleibt ein Speichelrestvolumen von ca. 0,8 - 1,1 ml im Mund (Lagerlöf und Dawes, 1984). Dadurch wird die Möglichkeit des Ausspuckens bitter schmeckender und potenziell schädlicher Substanzen permanent sichergestellt (Dawes et al., 2015). Verschiedene Proteine und Peptide, die sich im Speichel befinden, besitzen antibakterielle, antivirale und antifungale Eigenschaften (Gorr, 2009; Malamud et al., 2011; Fábíán et al., 2012). Die genannten Funktionen des Speichels und die entsprechende Beeinflussung und Gesunderhaltung des Mundhöhlenmilieus bilden die Grundlage für einen funktionierenden Schmeckmechanismus. Die speziellen Einflüsse des Speichels auf das Schmeckvermögen sollen nachfolgend näher beschrieben werden.

## 1.2.2 Bedeutung des Speichels für das Schmecken

### 1.2.2.1 Transport der Schmeckstoffe zu den Rezeptoren

Zunächst müssen die Schmeckstoffe der Nahrung gelöst werden, um anschließend durch Konvektion und Diffusion zu den Rezeptoren gelangen zu können. Dabei ist die Funktion des Speichels von immenser Bedeutung. Verdeutlicht wird dies z.B. durch die Lösung von in Pflanzen vorkommenden, lipophilen Polyphenolen. Durch Speichelkomponenten wie Albumin oder Muzinen, die diese Schmeckstoffe lösen können, wird deren Transport zu den Rezeptoren erst ermöglicht (Ginsburg et al., 2012; Ginsburg et al., 2013; Fábíán et al., 2015).

Die Herauslösung der Ionen und Moleküle aus dem Nahrungsbolus geschieht in zeitlich starker Abhängigkeit vom Aggregatzustand der aufgenommenen Nahrung. Matsuo und Kollegen konnten dies durch den Vergleich der Latenzzeiten bis zur maximalen Reizausprägung von fester, trockener Nahrung zu wässrigen Schmecklösungen aufzeigen (Matsuo et al., 1994). Die Diffusion der Schmeckstoffe durch den ca. 10  $\mu$ m dicken, den Geschmacksporus bedeckenden Flüssigkeitsfilm, nimmt deutlich weniger Zeit in Anspruch (Beidler, 1961; Kelling und Halpern, 1993).

Für das Vordringen der Schmeckstoffe zu den Rezeptoren der Papillae foliatae und valatae in den tiefen Furchen der Zunge spielen deren mechanische Bewegungen während des Kauens und Schluckens eine wichtige Rolle (Beidler, 1961). Durch die bereits erwähnten Schmeckstoff-bindenden Proteine (z.B. Ebnerin), welche von den von-Ebner-Drüsen in den Spalten dieser beiden Papillenarten abgegeben werden, können hydrophobe Schmeckstoffe konzentriert und zu den Rezeptoren befördert werden. Proteine mit ähnlichen Eigenschaften werden auch im Mischspeichel vermutet (Li und Snyder, 1995; Fábíán et al., 2015).

#### 1.2.2.2 Umgebungsmilieu der Rezeptoren

Der Geschmacksporus ist mit einer mukösen Flüssigkeit gefüllt, die sich aus Bestandteilen des Speichels und wahrscheinlich auch aus Sekreten der Schmecksinneszellen zusammensetzt (Brouwer und Wiersma, 1980). Immunhistochemische Untersuchungen am Hasen haben gezeigt, dass der Inhalt der Geschmacksporen variiert und anders beschaffen ist, als die muköse Schicht, die die benachbarten Epithelien bedeckt (Witt und Miller, 1992). Sowohl der Speichel, als auch die Zusammensetzung der Flüssigkeit in den Geschmacksporen kann durch verschiedene Stimuli eine Veränderung erfahren. So wurde in einem Versuch aufgezeigt, dass der Proteinanteil des Speichels bei Stimulation mit einem salzigen Geschmack deutlich höher war, als bei Reizung durch andere Qualitäten (Dawes, 1984). Auch zwischen dem Gesamtproteinanteil und der Schmeckempfindlichkeit besteht ein Zusammenhang, der in zahnmedizinischen Untersuchungen bereits bemerkt wurde (Shaila et al., 2013).

Eine entsprechende Variabilität der Flüssigkeitsbeschaffenheit innerhalb der Poren und eine damit einhergehende Schmecksensibilitätsänderung könnte daher angenommen werden.

#### 1.2.2.3 Wirkung auf Schmecksubstanzen

Verschiedene Bestandteile des Speichels interagieren mit den Substanzen der Nahrung, die die Schmeckreize auslösen. Die Wahrnehmung von sauer wird durch Protonen-puffernde Komponenten, wie z. B. durch Hydrogencarbonat als deren Hauptvertreter, abgeschwächt. Menschen mit höherer Speichelflussrate sind folglich weniger empfindlich für sauer (Helm et al., 1982; Norris et al., 1984; Christensen et al., 1987).

Prolinreiche Proteine können den Bittergeschmack beeinflussen, indem sie zum Beispiel Tannine binden und somit eine Reizung der Rezeptoren verhindern oder die

empfundene Geschmacksqualität ändern (Matsuo, 2000). Der pH-Wert des Speichels wirkt sich auf G-Protein-gekoppelte Rezeptoren aus, die mit der Wahrnehmung süßer Stoffe assoziiert sind. Bei niedrigeren pH-Werten wird die Süßempfindung vermindert (Matsuo und Yamamoto, 1992). Die Aminosäuren Glutamat, Glycin, Prolin und Serin können synergistisch die Wahrnehmung von Umami-Schmeckstoffen verstärken (Yamaguchi, 1991; Doty, 2015).

#### 1.2.2.4 Wirkung auf die Rezeptoren

Der Speichel spielt eine wichtige Rolle für das Wachstum und die Aufrechterhaltung der Geschmacksknospen. Die beiden Peptide Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor, EGF) und Transformierender Wachstumsfaktor  $\alpha$  (Transforming Growth Factor  $\alpha$ , TGF $\alpha$ ) werden mit dieser Funktion in Verbindung gebracht. Die dabei ablaufenden zellulären Vorgänge sind momentan noch unklar (Morris-Wiman et al., 2000). Weiterhin werden immunologische Schutzfunktionen durch Speichelbestandteile beschrieben. Man vermutet, dass das Hitzeschockprotein 70 (HSP70) als Warnsignal dienen und eine Kaskade von Abwehrmechanismen gegen Bakterien und Viren initiieren kann (Fábián et al., 2007).

Die im Speichel befindlichen Natrium- und Chloridionen beeinflussen die Schmeckrezeptoren. Je nach Konzentration der Ionen wird die Wahrnehmungsschwelle für salzige Empfindungen verändert (Doty, 2015). Es wurde gezeigt, dass die Speichel-Natriumionen die Wahrnehmungsschwelle von Natriumchlorid erhöhen, gleichzeitig aber die Intensitätsbewertung überschwelliger Reize herabstufen (McBurney und Pfaffmann, 1963).

An der Feinmodulation der Schmeckwahrnehmung auf der Ebene der sekundären Sinneszellen sind auch metabolische Polypeptide beteiligt. Im Mundspeichel konnte die Anwesenheit von Leptin, Ghrelin, Insulin, Neuropeptid Y (NPY), sowie Peptid YY (PYY) nachgewiesen werden (Vallejo et al., 1984; Dawidson et al., 1997; Gröschl et al., 2001; Gröschl et al., 2005; Acosta et al., 2011). Die Existenz der zugehörigen Rezeptoren in den Schmeckzellen wird in der Literatur ebenfalls beschrieben (Fábián et al., 2015).

Das Enzym Carboanhydrase-VI (CA-VI, Gustin), welches Zink als Cofaktor nutzt, wird von den Ohrspeichel-, Unterkieferspeichel- und von-Ebner-Drüsen sezerniert (Kadoya et al., 1987; Kivela et al., 1999; Leinonen et al., 2001). Neben der Regulation der pH-Homöostase und dem damit verbundenen Einfluss auf die Wahrnehmung der Schmeckqualität sauer, wird diesem Enzym ein Beitrag zu Wachstum, Entwicklung und Apoptose-Schutz der Geschmacksknospen respektive der Schmecksinneszellen speziell in fungiformen Papillen zugeschrieben (Shatzman und Henkin, 1981; Melis et al., 2013).

Schädigungen der Rezeptoren und Zellen durch reaktive Sauerstoffspezies werden durch antioxidativ wirksame Proteine und Enzyme minimiert. Inwiefern sich die totale antioxidative Kapazität des Speichels auf die Perzeption von Schmeckreizen auswirkt, ist momentan noch unklar. Im Fokus aktueller Untersuchungen stehen dabei die beiden Enzyme Glutathion-S-Transferase-P1 (GST-P1) und Katalase.

## **1.3 Schmeckstörungen**

### **1.3.1 Allgemeines**

Schmeckstörungen treten deutlich seltener als Riechstörungen auf. Weniger als 10% der Patienten, die eine spezielle Riech- und Schmecksprechstunde aufsuchten, zeigten reine Schmeckstörungen (Deems et al., 1991). Dass das Retronasale Riechen von enormer Bedeutung für die Wahrnehmung von Aromen und folglich für den Gesamtgeschmackseindruck ist, wissen viele Patienten nicht. So kommt es häufig vor, dass anosmische Patienten gleichzeitig von einem Riech- und Schmeckproblem berichten, obwohl sie an einem isolierten Riechverlust leiden (Landis und Just, 2009). Von besonderer Bedeutung im klinischen Alltag ist daher die Frage, ob die Grundschmeckqualitäten süß, sauer, salzig und bitter erkannt werden können. Außerdem sollte neben den verschiedenen Schmeckuntersuchungen auch ein Riechtest durchgeführt werden.

Schmeckstörungen können verschieden eingeteilt werden. Entweder man betrachtet den Ort, an dem eine mögliche Schädigung vorliegt. Hierbei unterscheidet man zwischen epithelialen, nervalen und zentralen Ursachen. Oder man teilt die Schmeckstörungen nach ihrer Art ein. Für diese Möglichkeit der Einteilung soll Tabelle 1 einen Überblick bieten.

Schmeckstörungen (Dysgeusien)		
Quantitative Schmeckstörungen	Hypergeusie	Überempfindlichkeit im Vergleich zu gesunden, jungen Probanden
	Normogeusie	Normale Empfindlichkeit
	Hypogeusie	Verminderte Empfindlichkeit im Vergleich zu gesunden, jungen Probanden
	Ageusie	<u>Komplette A.:</u> Vollständiger Verlust des Schmeckvermögens <u>Funktionelle A.:</u> sehr deutliche Einschränkung des Schmeckvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung <u>Partielle A.:</u> Verlust der Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Schmeckstoff
Qualitative Schmeckstörungen	Parageusie	Veränderte Wahrnehmung von Schmeckreizen
	Phantogeusie	Wahrnehmung von Schmeckeindrücken in Abwesenheit einer Reizquelle

**Tabelle 1:** Einteilung der Schmeckstörungen nach ihrer Art (Arbeitsgemeinschaft OuG, Schmeckstörungen, 1996).

Die quantitativen Schmeckstörungen können mit Hilfe psychophysischer Untersuchungen gemessen und beurteilt werden. Bei den qualitativen Schmeckstörungen ist dies bisher nicht möglich. Die Diagnostik beruht hauptsächlich auf Angaben der Patienten. Die am häufigsten auftretenden Schmeckstörungen sind Dysgeusien, die in Anwesenheit oder Abwesenheit von Schmeckstoffen eine unangenehme Schmeckempfindung auslösen (Deems et al., 1991; Hummel et al., 2012). Diese werden häufig als metallisch, bitter oder salzig charakterisiert. Solche qualitativen Schmeckstörungen werden von den Patienten subjektiv wahrgenommen, liefern aber, wie bereits beschrieben, keine belastbaren Ergebnisse in verschiedenen Riech- und Schmeckuntersuchungen. Im Gegensatz dazu werden starke quantitative Einbußen der Schmeckwahrnehmung von den Patienten teilweise nicht bemerkt. Dies liegt möglicherweise an der mehrfachen gustatorischen Innervation der entsprechenden oralen Strukturen (Landis und Just, 2009).

### 1.3.2 Ursachen

Die Hauptursachen für Schmeckstörungen sind Traumata im Kopf-Hals-Bereich, Infektionen, der Kontakt zu giftigen Substanzen, Nebenwirkungen von Medikamenten,

iatrogene Verletzungen oder als begleitendes Symptom des Burning Mouth Syndrome (BMS) (Hummel et al., 2012). In einer retrospektiven Studie wurden die Ursachen für Schmeckstörungen der Patienten analysiert, die sich in der Riech- und Schmecksprechstunde der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden vorstellten. Von 491 Fällen waren 34 % idiopatisch, 24 % posttraumatisch und 15 % postoperativ (Fark et al., 2013).

Das gustatorische System scheint aber deutlich widerstandsfähiger gegenüber den meisten der genannten Ursachen zu sein, als das olfaktorische System (Deems et al., 1991). Im Gegensatz zu den anderen Sinnessystemen sind bis jetzt keine kongenitalen Ageusien für alle Schmeckqualitäten bekannt. Ob dies am Stand der Studienlage oder an der phylogenetischen Bedeutung des Schmecksinns liegt, ist jedoch unklar (Landis und Just, 2009). Nachfolgend sollen die möglichen Ursachen der Schmeckstörungen bezüglich der Lokalisation der Schädigung beschrieben werden.

#### 1.3.2.1 Epitheliale Ursachen

Sind die Schmecksinneszellen oder -knospen betroffen, so spricht man von epithelial verursachten Schmeckstörungen. Bei der Behandlung von Tumorpatienten mittels Radiochemotherapie (RCT) können durch die Zerstörung von Sinneszellen Veränderungen der Schmeckwahrnehmung auftreten. In Folge einer RCT wird eine Abnahme der Anzahl der funktionstüchtigen Sinneszellen angenommen. Ebenso können Veränderungen der Zellstruktur und der Oberfläche der Rezeptoren dazu führen. Auch eine Unterbrechung der neuronalen Kodierung, als Auslöser von gustatorischen Dysfunktionen, wird diskutiert (Hovan et al., 2010).

Unter der Nutzung der Konfokalmikroskopie konnte gezeigt werden, dass es bei RCT-Patienten mit Schmeckstörungen zu epithelialen Veränderungen der fungiformen Papillen kommt. Die Struktur der Geschmacksknospen alternierte hingegen nicht (Just et al., 2005). Chemotherapeutische Substanzen könnten außerdem über den Speichel oder Sulkusfluid, eine seröse Flüssigkeit, die über den Spalt zwischen Zahn und Zahnfleisch sezerniert wird, eine direkte Reizung der Schmeckrezeptoren bewirken und so zu Schmeckstörungen führen (Epstein und Barasch, 2010). Die Beschädigung der Chorda tympani durch Streustrahlung oder das Blockieren von Geschmacksporen durch abgeschilferte Epithelzellen können ebenfalls zur Veränderung der gustatorischen Wahrnehmung führen (Just et al., 2005).

Hypogeusien und metallisch-bitter Dysgeusien werden auch in Verbindung mit BMS beobachtet (Hummel et al., 2012). Bei dieser Erkrankung kommt es ohne klinisch erkennbare Veränderungen zu einem Brennen in verschiedenen intra- und extraoralen Regionen. Betroffen sind meistens Zunge, Lippen und die Schleimhäute der

Mundhöhle (Grushka et al., 2003). Durch immunhistochemische Untersuchungen und Konfokalmikroskopie von Zungengewebsproben konnten Lauria und Kollegen zeigen, dass bei BMS Patienten die Dichte von epithelialen Nervenfasern im Bereich der vorderen  $\frac{2}{3}$  der Zunge signifikant geringer ist und dass es zu ausgeprägten morphologischen Umbildungen der epithelialen und subpapillären Nervenfasern kommt (Lauria et al., 2005). Inwieweit diese nervalen Umgestaltungsprozesse tatsächlich mit der Entstehung der BMS-Symptomatik zusammenhängen ist momentan noch unklar (Landis und Just, 2009).

Oftmals haben Zahnärzte Erstkontakt zu Patienten mit Schmeckstörungen. Zum Beispiel kann es durch Abszesse oder Entzündungen im dentoalveolären Bereich zur veränderten Wahrnehmung gustatorischer Reize kommen. Ebenso können Materialunverträglichkeiten gegenüber Füllungswerkstoffen oder prothetischen Restaurationen dazu führen (Ship und Chávez, 2001). Schäden an den peripheren Schmeckorganen können auch in Folge bakterieller, viraler oder fungaler Infektionen entstehen.

Auch Systemerkrankungen können sekundär zu Schmeckstörungen führen, da sie auf verschiedensten Wegen das Mundhöhlenmilieu beeinflussen. Als Beispiele hierfür seien Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypothyreodismus, das Sjögren Syndrom, sowie Leber- und Nierenerkrankungen erwähnt. Schmeckstörungen können ebenfalls sekundär durch Zink- und Eisendefizite hervorgerufen werden, die wiederum durch psychische Erkrankungen, wie zum Beispiel Anorexia nervosa, ausgelöst werden können (Ship und Chávez, 2001; Su et al., 2013).

Schmeckstörungen als Nebenwirkung von Medikamenten werden relativ häufig beobachtet. Über 200 verschiedene Medikamente können zu Störungen des gustatorischen Systems führen (Landis und Heckmann, 2013). Doty und Kollegen kategorisierten die Medikamente zu 22 Gruppen, um behandelnden Ärzten einen Überblick zu ermöglichen und in Hinblick auf die Abnahme der Lebensqualität durch solche medikamenteninduzierten Schmeckstörungen zu sensibilisieren (Doty et al., 2013). Die Annahmen zu den Mechanismen, die zu den veränderten Perzeptionen führen, sind momentan spekulativer Natur (Landis und Heckmann, 2013). Dazu zählen unter anderem die Ansammlung von Silbersulfaten in Nervenfasern, veränderte Strömungen von Kalzium und anderen Ionen und Veränderungen im Metabolismus von Prostaglandinen (Ackerman und Kasbekar, 1997).

#### 1.3.2.2 Nervale Ursachen

Läsionen des N. facialis (VII), N. glossopharyngeus (IX) und des N. vagus (X) führen zu Funktionseinschränkungen des gustatorischen Systems. Schädigungen dieser Art

bestehen am häufigsten nach Operationen im Kopf-Hals-Bereich. Nervenschädigungen durch Tumoren oder Entzündungen sind seltener (Landis und Just, 2009).

Die Chorda tympani, die die vorderen  $\frac{2}{3}$  der Zunge gustatorisch innerviert, verläuft zwischen Hammer und Amboss durch die Paukenhöhle (Trepel, 2011). Aufgrund dieser anatomischen Gegebenheit kann sie in Folge von Erkrankungen oder Operationen im Bereich des Mittelohres in Mitleidenschaft gezogen werden. Verletzungen, die von Operationen in diesem Bereich stammen, führen am ehesten zu metallisch Dysgeusien (Clark und O'Malley, 2007). Im Spatium pterygomandibulare verlaufen die Fasern der Chorda tympani bereits im Zusammenschluss mit denen des N. lingualis. Zu iatrogenen Schädigungen in diesem Bereich kann es zum Beispiel durch Leitungsanästhesien in zahnärztlicher Behandlung kommen. Die Inzidenz hierfür wird auf 1:400.000 geschätzt (Ehrenfeld et al., 1992).

Ebenso können der N. lingualis, der N. glossopharyngeus, sowie der N. hypoglossus durch das Verfahren der Mikrolaryngoskopie lädiert werden (Michel und Brusis, 1990; Klusmann et al., 2002; Landis et al., 2007). In einer klinisch prospektiven Studie beobachteten Landis und Kollegen, dass quantitative Schmeckstörungen nach diesem Eingriff selten auftraten. Dagegen wurden in ca. 10 % der Fälle qualitative Dysfunktionen beobachtet. Diese waren jedoch reversibel und die gustatorische Funktion nach 14 Tagen wieder normalisiert (Landis et al., 2007).

Bei idiopathischen Fazialispareesen können Schmeckstörungen das vorherrschende und manchmal auch das früheste Symptom sein. Wenn sich die Läsion zwischen dem Ganglion geniculi und dem Abzweig der Chorda tympani befindet, kommt es ipsilateral zu einer Hypo- oder Ageusie der vorderen  $\frac{2}{3}$  der Zunge (Roob et al., 1999; Finsterer, 2008).

Die gustatorische Innervation des posterioren Zungendrittels geschieht, wie bereits beschrieben, durch den lingualen Ast des N. glossopharyngeus (N. IX). Im Spatium parapharyngeum verläuft dieser in der Nähe der Gaumenmandel (Tonsilla palatina), sodass er im Rahmen einer Tonsillektomie leicht verletzt werden kann (Goins und Pitovski, 2004; Windfuhr et al., 2010).

### 1.3.2.3 Zentrale Ursachen

Als zentrale neurologische Ursachen gelten Schädigungen der Schmeckbahn im Bereich zwischen dem Nucleus tractus solitarii des Hirnstamms und den entsprechenden kortikalen Regionen der gustatorischen Verarbeitung. In den akuten Phasen solcher Erkrankungen bestehen neben den Schmeckstörungen allerdings meistens noch andere deutlich schwerwiegendere Symptome, sodass isolierte zentral verursachte gustatorische Dysfunktionen selten beschrieben werden. Bei dieser Art

von Schmeckstörungen kann man eine Einteilung in Läsionen des Hirnstamms, des Thalamus und des Kortex vornehmen (Sánchez-Juan und Combarros, 2000; Heckmann et al., 2003).

Am häufigsten führen demyelinisierende und zerebrovaskuläre Vorgänge zu Störungen der Schmeckbahn auf Hirnstammebene (Sánchez-Juan und Combarros, 2000). Dabei sind Bereiche auf Höhe des Nucleus tractus solitarii und des Pons Lokalisationen potenzieller Schädigungen. Dadurch, dass die Fasern bis in den Bereich des Mittelhirns ipsilateral verlaufen und erst dort einige von ihnen kreuzen, kommt es bei solchen Läsionen dementsprechend zu ipsilateralen Schmeckausfällen (Landis et al., 2006).

Die erste Schmeckstörung in Folge einer Thalamusläsion wurde 1934 von Adler wie folgt beschrieben: „[...] Die Geschmacksstörung unserer Patientin hingegen war das erste Symptom, das ihre 2 Jahre dauernde Krankheit einleitete und sich im Laufe dieser Erkrankung immer mehr verstärkte. Zur Zeit der Aufnahme in die Klinik, die 6 Tage vor ihrem plötzlichen Tod (akuter Hirndruck) erfolgte, war das Geschmacksvermögen auf der linken Zungenseite für „süß“, „sauer“ und „salzig“ vorkommen [sic!] aufgehoben [...]“ (Adler, 1934). Adler berichtete über einen Tumor, der in das Gebiet des rechten Nucleus ventralis posteromedialis thalami reichte und mit einer linksseitigen Hypogeusie und Hemihypästhesie im Gesicht assoziiert war. Sie beschrieb auch, dass die Schmeckstörung das erste Symptom der Erkrankung war. Dieser Bericht zeigte erstmalig, dass kontralaterale Fasern des gustatorischen Systems im Thalamus vertreten sind. Diese Theorie wird auch von aktuelleren Studien bekräftigt. In Folge von Schlaganfällen wurden kontralaterale Dysgeusien nach Schädigungen des Thalamus und der Corona radiata beobachtet (Hähner und Heckmann, 2009). Weiterhin wurde auch schon von bilateralen Hypogeusien nach einseitiger Thalamusläsion berichtet (Nakajima et al., 2010). Besonders in Fällen von Thalamusläsionen in Kombination mit Schmeckstörungen sollten hedonistische Aspekte bedacht werden. Gerade bei bilateralen Schädigungen des Thalamus können Schmeckstörungen zur Verringerung der Attraktivität von Nahrungsmitteln und so zu einem starken Gewichtsverlust führen (Woschnagg et al., 2002; Heckmann et al., 2003).

Dysgeusien, die durch Schädigung bestimmter kortikaler Bereiche ausgelöst werden, sind anhand der Patientengeschichte und klinischer Untersuchungen nur sehr schwer zu erkennen (Heckmann et al., 2003). Läsionen in den Arealen des primären und sekundären gustatorischen Kortex können qualitative Schmeckstörungen, wie z. B. Phantogeusie erzeugen oder auch zu quantitativen Verlusten führen (Landis und Heckmann, 2013). Cerebrovaskuläre und neurodegenerative Ursachen gelten als am

häufigsten beobachtet. In einer prospektiven Studie wurde gezeigt, dass über 30 % der Patienten, die zum ersten Mal von einem Schlaganfall betroffen waren, Störungen in der gustatorischen Wahrnehmung erlitten. Die Folgeuntersuchungen zeigten aber auch eine Verbesserung der Symptome bei fast der Hälfte der Schmeckstörungen (Heckmann et al., 2005).

Morbus Alzheimer, als Beispiel für eine neurodegenerative Erkrankung, wird bereits im frühen Stadium mit Schmeckstörungen in Verbindung gebracht (Broggio et al., 2001). Daneben gibt es weitere Erkrankungen, die sich örtlich nicht exakt begrenzen lassen und organübergreifende Schädigungen hervorrufen. Dazu gehören beispielsweise Polyneuropathien, familiäre Dysautonomie, Tollwut, die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, das Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose und Parkinson (Landis und Heckmann, 2013).

#### 1.3.2.4 Andere Ursachen

Die Abnahme der Empfindlichkeit für Schmeckreize im Alter stellt einen physiologischen Prozess dar. Viele verschiedene Faktoren des Alterns können zu einer verringerten gustatorischen Sensitivität beitragen. Durch den Verlust von Zähnen und in Folge der darauf notwendigen zahnärztlichen prothetischen Therapie sinkt möglicherweise die Kauaktivität. Geschieht dies, können Nahrungsbestandteile eventuell nicht ausreichend zerkleinert werden und somit nicht zu den Geschmacksporen gelangen. Eine Abnahme der Speichelproduktion verschlechtert die Lösung und den Transport der Schmeckstoffe (Boyce, 2006). Kunststoffplatten von Zahnprothesen verhindern möglicherweise den Kontakt zu den Rezeptoren des Gaumens. Auch die Schmecksinneszellen, insbesondere die Ionenkanäle und Rezeptoren, erfahren einen Umbau, der wiederum eine Reduktion der gustatorischen Leistungsfähigkeit bewirkt (Mistretta, 1984). Bei älteren Menschen tritt eher eine Verringerung der regionalen Schmeckleistung ein. In Ganzmundschmecktests schneiden sie vergleichsweise gut ab (Boyce, 2006).

Veränderungen der gustatorischen Wahrnehmungsschwellen bestehen auch während einer Schwangerschaft oder im Verlauf des Menstruationszyklus. Es wird vermutet, dass die Umstellungen im Hormonhaushalt hierfür eine tragende Rolle spielen (Kuga et al., 1999; Bajaj et al., 2001; Kuga et al., 2002).

#### 1.3.3 Diagnostik

Die Basis der Diagnostik bildet eine gründliche Anamnese. Fragen nach Veränderungen im Bereich der Mundhöhle, zahnärztlichen Eingriffen, der

Medikamentenverordnung oder vorangegangenen Operationen stehen im Vordergrund. Daran sollte sich eine HNO-ärztliche Untersuchung inklusive psychophysischer Schmecktestung (siehe Kap. 3.3) anschließen. Führen diese Schritte nicht zu einer Diagnose, sollte unter Nutzung bildgebender Verfahren, wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), Ursachenforschung auf zentralnervöser Ebene durchgeführt werden. Mit Hilfe eines Blutbildes können Leber-, Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen, sowie Auffälligkeiten des Immunsystems erkannt werden (Landis und Heckmann, 2013). Weiterhin können Mangelzustände von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen aufgedeckt werden. Besteht der Verdacht bakterieller Erkrankungen oder Mykosen sollte ein Abstrich durchgeführt werden (Hummel et al., 2012). Bei qualitativen Schmeckstörungen kann mittels topischer Anästhesie untersucht werden, ob eventuell eine periphere Schädigung des gustatorischen Systems vorliegt (Knecht et al., 1999).

#### 1.3.4 Therapie

Bei der Behandlung von Schmeckstörungen müssen zunächst Grunderkrankungen, die sekundär zu Dysgeusien führen können, erkannt und therapiert werden. Dazu ist häufig ein interdisziplinäres Vorgehen zum Beispiel mit Internisten, Zahnärzten, Dermatologen oder Neurologen angezeigt. Gegebenenfalls sollte eine Umstellung der Medikation in Betracht gezogen werden.

Zur Therapie idiopathischer Störungen des gustatorischen Systems existieren bislang keine adäquaten Richtlinien (Hummel et al., 2012). Signifikante Verbesserungen der Symptome wurden in Studien lediglich durch Zink-Gluconat (140 mg/d für 12 Wochen) oder Polaprezinc (68 mg Zink/d für 12 Wochen) gezeigt. Weiterhin führte die Therapie mit Zink zu einem verbesserten Wohlbefinden und wirkte leicht antidepressiv (Heckmann et al., 2005; Sakagami et al., 2009). In einer klein angelegten klinischen Studie konnte der positive Effekt von Alpha-Liponsäure (200 mg alle 8h) aufgezeigt werden (Femiano et al., 2002). Auch Akupunktur wird als Therapiemittel diskutiert (Brandt et al., 2008).

Für Patienten, die an Mund- und Zungenbrennen (BMS) leiden, stellt eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin) oder Benzodiazepinen, wie Clonazepam oder Diazepam, eine sinnvolle Therapieoption dar (Hampf et al., 1990; Barker et al., 2009). In einem Fallbericht beschreiben Fujiyama und Kollegen eine Verbesserung der Schmeckstörungssymptome durch die Kühlung der intraoralen Strukturen mit Hilfe eines Eiswürfels (Fujiyama et al., 2010).

Oftmals treten bei idiopathischen Schmeckstörungen spontan Besserungen ein. Den Patienten muss aber verdeutlicht werden, dass dies auch unter der Therapie mit Zink nicht sofort geschieht, sondern mehrere Monate dauern kann (Su et al., 2013).

#### **1.4 Zielsetzung**

Trotz deutlicher Fortschritte auf dem Gebiet der Schmeckstörungen in den letzten Jahren, ist es häufig nicht möglich die Ursachen für das Versagen des gustatorischen Systems zu erkennen (Landis und Just, 2009).

In Studien wurde beobachtet, dass es in Folge einer Schädigung der entsprechenden Nerven oder im Zusammenhang mit bestimmten Allgemeinerkrankungen zu einer Abnahme der Anzahl fungiformer Papillen kommt (Just et al., 2006; Akçiçek et al., 2014; Pavlidis et al., 2014; Correa et al., 2015). Auch eine durch Veränderungen in der Speichelflussrate und –zusammensetzung hervorgerufene Reduktion der Papillendichte, sowie eine Abnahme der Schmecksensibilität wurden bereits diskutiert (Morris-Wiman et al., 2000; Nagler und Hershkovich, 2004).

Das Ziel dieser Studie sollte es sein zu untersuchen, ob Veränderungen der Dichte der fungiformen Papillen und der Speichelflussrate und -zusammensetzung bei idiopathischen Schmeckstörungen auftreten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten und Probanden

Die Patienten mit Schmeckstörungen stellten sich ambulant in der Riech- und Schmecksprechstunde der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden vor. Die Probanden wurden durch einen Aushang akquiriert. Zu Beginn wurden sowohl die Patienten, als auch die Probanden, ausführlich über eventuelle Erkrankungen und einzunehmende Medikamente befragt. Bei den Patienten erfolgte, falls nicht bereits durch den überweisenden Facharzt für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde durchgeführt, eine umfassende Untersuchung. Geeignete Patienten und Probanden wurden nach den in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien für die Studie ausgewählt. Für die gesunden Probanden der Vergleichsgruppen galten, bis auf den Punkt „Schmeckstörung“, die gleichen Kriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>- Alter &gt; 18 Jahre</li><li>- Schmeckstörung (Dysgeusie, Hypogeusie, Ageusie, Mund- und Zungenbrennen)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die mit Störungen der gustatorischen Funktion einhergehen können</li><li>- akute oder chronische Entzündungen im Mund- und Rachenraum</li><li>- Schwangerschaft</li></ul>

**Tabelle 2:** Kriterien zur Auswahl der Patienten.

Alle Teilnehmer wurden zu Beginn der Untersuchung umfangreich über den Ablauf und die Ziele der Studie informiert. Anschließend wurden ihnen die Teilnahmebedingungen und Datenschutzbestimmungen erläutert und eine Einwilligungserklärung, die jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgenommen werden kann, unterzeichnet. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden mit dem Aktenzeichen EK 320082014 genehmigt. Die in der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 1997) verankerten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen wurden eingehalten.

### 2.2 Analogskalen und Beck-Depressionsinventar

Die Patienten wurden nach der allgemeinen Anamnese gebeten zwei weitere Fragebögen auszufüllen. Zunächst sollten sie auf einer visuellen Analogskala die Intensität der Schmeckstörung im Moment und im Verlauf der letzten Woche angeben.

Die Art einer Dysgeusie (süß, sauer, salzig, bitter, metallisch oder anders) konnte gegebenenfalls ergänzt werden.

Für das Screening auf depressive Symptome wurde das Beck-Depressionsinventar in der zweiten Version genutzt (Beck et al., 1961). Dieser Fragebogen besteht insgesamt aus 21 Kategorien. Themata dieser 21 Kategorien, die auch Items genannt werden, sind z. B. Reizbarkeit, Schlafstörungen oder Gewichtsverlust. Zu jeder Gruppe sind 4 bzw. 7 Aussagen formuliert und der Patient soll sich für die entscheiden, die im Verlauf der letzten Woche am ehesten auf ihn zutrifft. Für die Antworten werden 0 - 3 Punkte vergeben. Je deutlicher eine Antwort auf depressive Symptome hindeutet, desto höher fällt die zu vergebende Punktzahl aus. Schließlich werden die einzelnen Punktzahlen addiert und die Summe kann mit Cut-off Werten verglichen werden. Nach der S3 Leitlinie/ NVL für Unipolare Depressionen (DGPPN, BÄK, KBV, et al., 2009) entsprechen 0 - 13 Punkte einer klinischen Unauffälligkeit, 14 - 19 Punkte einer milden Depression, 20 - 28 Punkte einer mittleren Depression und 29 - 63 Punkten einer schweren Depression.

## **2.3 Untersuchung des Schmecksinns**

Die Untersuchung der Fähigkeit zu Schmecken kann als sogenannter Ganzmundtest oder als regionale Schmecktestung erfolgen. Verwendet werden hierfür entweder Schmeckstoffe, wie z. B. Saccharose, die einen adäquaten Reiz darstellen oder elektrische Stimuli, die einen inadäquaten Reiz erzeugen. Ganzmundtests erlauben eine einfache und schnelle Überprüfung der Schmeckfunktion, die im Alltag eine wichtige Rolle spielt. Mit Hilfe der etwas umfangreicheren regionalen Tests lassen sich auch umschriebene bzw. halbseitige Läsionen identifizieren (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Nachfolgend sollen die Methoden vorgestellt werden, die in dieser Studie angewandt wurden.

### **2.3.1 Schmecksprays**

Als Ganzmundtest dienen „Schmecksprays“. Sie sind einfach zu handhaben und bieten sich für einen Screening-Test an. Die Patienten werden gebeten, den Mund leicht zu öffnen und die Zunge etwas herauszustrecken. Dann wird das Spray auf die Zunge appliziert und dem Patienten erlaubt, den Mund zu schließen und die Zunge in der Mundhöhle zu bewegen. Auf diesem Weg sollen die verschiedenen Geschmacksqualitäten erkannt werden. Nach jedem Spray kann der Patient kurz mit Wasser spülen. Die Substanzen, welche zur Erzeugung der überschwellig, adäquaten Reize genutzt werden, sind Saccharose (1 g auf 10 g Aqua; süß),

Zitronensäure (0,5 g auf 10 g Aqua; sauer), Kochsalz (0,75 g auf 10 g Aqua; salzig), und Chininhydrochlorid (0,005 g auf 10 g Aqua; bitter). Dieser Test gibt Aufschluss darüber, ob der Patient grundsätzlich dazu in der Lage ist, verschiedene Schmeckqualitäten zu erkennen und zu unterscheiden (Hummel und Welge-Lüssen, 2008).

### 2.3.2 Schmeckstreifen

Um das regionale Schmeckvermögen zu untersuchen eignen sich sogenannte „Taste-Strips“ (Mueller et al., 2003). Diese wurden vom Doktoranden hergestellt. Die 8 cm langen Filterpapierrohlinge wurden mit der 2 cm<sup>2</sup> großen „Funktionsfläche“ in die jeweilige Lösung getaucht und an einem sich langsam drehenden Rad getrocknet. Die Lösungen wurden nach dem in Tabelle 3 aufgeführtem Verdünnungsprotokoll hergestellt. Als Lösungsmittel wurde destilliertes Wasser verwendet.

	1. Stufe (in g/l)	2. Stufe (in g/l)	3. Stufe (in g/l)	4. Stufe (in g/l)
Süß (Saccharose)	666,67	250,00	111,11	52,63
Sauer (Citrat)	428,57	197,60	99,81	52,53
Bitter (Chininhydrochlorid)	6,05	2,41	0,96	0,39
Salzig (Natriumchlorid)	333,33	111,11	41,67	18,52

**Tabelle 3:** Konzentrationen der Lösungen zur Herstellung der Schmeckstreifen.

Insgesamt wurden von den Schmeckqualitäten süß, sauer, bitter und salzig jeweils vier unterschiedliche Konzentrationen hergestellt. Vor dem Beginn des Schmeckstreifentests, sowie nach jedem einzelnen Schmeckstreifen wird der Patient dazu aufgefordert, den Mund gründlich mit Wasser zu spülen. Die Streifen werden im vorderen Bereich der Zunge abwechselnd links und rechts positioniert (Abbildung 3c). Dabei ist es besonders wichtig, dass der Patient die Zunge leicht herausstreckt und den Mund geöffnet lässt, um zu gewährleisten, dass sich die Schmeckstoffe nicht weiter in der Mundhöhle verteilen. Noch während der Schmeckstreifen auf der Zunge liegt, soll sich der Patient für eine der vier Schmeckqualitäten entscheiden. Die Konzentrationen der einzelnen Qualitäten nehmen im Verlauf der Untersuchung zu.

Insgesamt werden auf diese Art und Weise 32 Taste Strips, in einer für den Patienten nicht ersichtlichen Reihenfolge, angeboten. Bei weniger als 9 richtigen Antworten pro Zungenseite spricht man von einer Hypogeusie. Erreicht der Patient auf beiden Seiten addiert nur 13 oder weniger korrekte Angaben, deutet dies auf eine globale Ageusie, also den totalen Verlust des Schmecksinnes, hin.



**Abbildung 3:** Die Abbildung zeigt den Umgang mit den "Taste strips".

- a) Nachdem die Schmeckstreifen mit den entsprechenden Lösungen imprägniert wurden, werden sie an einem sich langsam drehenden Rad getrocknet
- b) Hier wird die Box gezeigt, in der die Streifen gelagert werden und wie sie vor dem Patienten platziert wird. Die Reihenfolge wirkt für den Patienten zufällig gewählt.
- c) Ein Schmeckstreifen wird im Rahmen einer regionalen, lateralisierten Testung im vorderen, rechten Bereich der Zunge platziert.

### 2.3.3 Elektrogustometrie

Die Wahrnehmungsschwelle für elektrisch induziertes Schmecken wurde mit Hilfe des Elektrogustometers RION TR-06 bestimmt. Die Vorteile dieses Gerätes bestehen in der guten Handhabbarkeit und Kontrollmöglichkeit der peripheren Nervenverläufe der Schmeckbahn. Zu den Nachteilen zählt, dass Schmeckstörungen, die nur einzelne Schmeckqualitäten betreffen, nicht erfasst werden können. Außerdem können bei höheren Stromstärken Reizungen des trigeminalen Systems nicht vermieden werden. Bei überschwelliger Reizung konnte zudem nur eine marginale Korrelation zwischen Messungen mit dem Elektrogustometer und Messungen unter Anwendung von adäquaten Reizen aufgezeigt werden (Stillman et al., 2003).

In dieser Studie wurden mit dem Elektrogustometer vier Bereiche der Zunge untersucht. Monopolar (anodisch) wurde bei einer Reizbreite von 500 ms mit Reizstärken zwischen 4  $\mu\text{A}$  und 400  $\mu\text{A}$  (-6 dBg bis 34 dBg) vorn und hinten jeweils zu beiden Seiten des Sulcus medianus linguae getestet. So ist es möglich die Areale der Zunge zu testen, die durch die Chorda tympani (vorderes Drittel der Zunge) und den N. Glossopharyngeus (hinteres Drittel der Zunge) gustatorisch innerviert werden.

Vor der Aufnahme der Messwerte wurde den Patienten und Probanden ein überschwelliger Reiz (10 - 22 dBg) präsentiert. Sie beschrieben den Geschmack der

Reizelektrode als sauer, metallisch, bitter oder selten auch als schmerzhaft. Zur Ermittlung der Schwellenwerte wurde ein Zwei-Alternativen-Forced-Choice-Verfahren mit einer Transformierten-Up-Down-Methode kombiniert (Zwisler, 1998). Das heißt, dass die Zunge immer zweimal pro Durchgang angetippt, jedoch nur einmal der Reiz gesetzt wurde. Danach musste stets entschieden werden, bei welcher Berührung der spezielle Geschmack der aktivierten Reizelektrode wahrgenommen wurde. Der Test begann mit niedrigen Reizintensitäten, die so lange gesteigert wurden, bis der Patient das erste Mal 2 korrekte Angaben hintereinander machte. Dann konnte die Intensität verringert werden, bis eine falsche Antwort gegeben wurde. Nun erfolgte erneut eine Steigerung bis zur ersten Falschantwort. Der Schwellenwert wurde dann als Mittelwert der letzten vier Umkehrpunkte errechnet.

Wichtiger als die Betrachtung der Absolutwerte eines einzelnen Messareals ist jedoch der intraindividuelle Vergleich der beiden Seiten, die gustatorisch gleich innerviert werden. Seitendifferenzen von über 7 dBg gelten, laut den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Olfaktologie und Gustologie, als pathologisch (Arbeitsgemeinschaft OuG, Schmeckstörungen, 1996).



**Abbildung 4:** Elektrogustometer RION TR-06 und dessen Anwendung.

- a) Abgebildet ist das Elektrogustometer. An dem schwarzen Drehschalter in der Mitte des Gerätes kann die Reizstärke reguliert werden. Appliziert wird der Reiz nach vorgegebenem Intervall mit Hilfe des grauen Schalters links unten (Markierung durch Pfeile). Die Kathode, die über die Klemme am Hals befestigt wird, ist über das grüne Kabel mit dem Gerät verbunden. Die Reizelektrode wird im schwarzen Kunststoffhandstück verschraubt und ist mit einem ebenfalls schwarzen Kabel an das RION TR-06 gekoppelt.
- b) Anwendung des Elektrogustometers im vorderen rechten Bereich der Zunge.

## 2.4 Untersuchung des Riechvermögens

Im Rahmen dieser Studie wurde sowohl bei den Patienten, als auch bei den Probanden, das orthonasale Riechvermögen mituntersucht. Dazu wurde der

sogenannte erweiterte Test mit Sniffin` Sticks (Hummel et al., 1997) genutzt. Dieser besteht aus drei Teilen: Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest. Es gibt Tendenzen, dass der Schwellentest eher die Peripherie des olfaktorischen Systems erfasst, wohingegen die Diskrimination und Identifikation eher zentralen Verarbeitungsprozessen unterliegen sollen (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Eine vollständige Trennung dieser beiden Prozesse ist allerdings nicht möglich (Doty et al., 1995). Zum einen sind auch bei Schwellentests komplexe Unterscheidungs- und Gedächtnisfunktionen wichtig und zum anderen wurde gezeigt, dass auch die Intensität von Düften mit der Aktivität der olfaktorischen Rezeptorneuronen korreliert (Knecht und Hummel, 2004).



**Abbildung 5:** Sniffin` Sticks, erweiterter Test bestehend aus Schwellentest (links), Diskriminierungstest (mitte) und Identifikationstest mit Antwortkatalog (rechts).

#### 2.4.1 Geruchsschwellentest

Mit Hilfe des Schwellentests kann untersucht werden, ab welcher Konzentration ein bestimmter Duft vom Patienten wahrgenommen wird. Im Set der Sniffin` Sticks stehen dazu 16 Triplets an Stiften zur Verfügung. Nur ein Riechstift pro Triplet enthält Phenylethylalkohol (PEA) als riechende Substanz. Die beiden anderen Stifte, auch als Blanks bezeichnet, riechen neutral. Die stärkste Konzentration an PEA weist der riechende Stift in Triplet 1 auf. Diese beträgt 4 %. In einer geometrischen Reihe wird die Konzentration an PEA in einem Verhältnis von 1:2 in 16 Schritten weiter verdünnt.

Der mit einer Maske verblindete Patient hat nun die Aufgabe aus den 3 angebotenen Sniffin` Sticks den einen Stift, der riecht, zu erkennen. Die Reihenfolge, in welcher die Stifte dem Patienten innerhalb eines Triplets angeboten werden, ist zufällig. Zur Bestimmung des Schwellenwertes wird, wie bei der Elektrogustometrie, eine Transformierte-Up-Down-Methode mit dem Forced-Choice-Verfahren kombiniert.

#### 2.4.2 Diskriminierungstest

Dieser Test zeigt auf, ob der Patient in der Lage ist, verschiedene Düfte zu unterscheiden. Hierbei werden überschwellige Konzentrationen genutzt. Dem verblindeten Patienten werden 3 Riechstifte angeboten, von denen 2 identisch und einer anders riecht. Nun besteht die Aufgabe darin, den einen Stift zu erkennen, der anders riecht. An jedem Stift darf nur einmal gerochen werden. Insgesamt besteht der Test aus 16 Triplets.

#### 2.4.3 Identifikationstest

Hierbei werden dem Patienten Gerüche aus dem Alltag mit Hilfe der Sniffin` Sticks angeboten. Ein kleiner Katalog mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten liegt vor dem Patienten, der sich dann zwingend für eine Antwort entscheiden muss. Insgesamt werden 16 verschiedene Stifte präsentiert.

1	<b>Orange</b>	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	<b>Schuhleder</b>	Klebstoff	Gras
3	Honig	Vanille	<b>Zimt</b>	Schokolade
4	Schnittlauch	Zwiebel	Fichte	<b>Pfefferminze</b>
5	Kokos	Kirsche	Walnuss	<b>Banane</b>
6	Pfirsich	Apfel	<b>Zitrone</b>	Grapefruit
7	Gummibärchen	<b>Lakritze</b>	Kaugummi	Kekse
8	<b>Terpentin</b>	Menthol	Gummi	Senf
9	<b>Knoblauch</b>	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren
10	Zigarette	<b>Kaffee</b>	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	<b>Apfel</b>	Orange
12	Senf	Pfeffer	Zimt	<b>Gewürznelke</b>
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	<b>Ananas</b>
14	Kamille	Himbeere	<b>Rose</b>	Kirsche
15	Rum	<b>Anis</b>	Honig	Fichte
16	<b>Fisch</b>	Brot	Käse	Schinken

**Tabelle 4:** Auswahlmöglichkeiten des Identifikationstests, korrekte Antworten sind fett hervorgehoben.

Sind Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest vollständig durchgeführt, werden die erreichten Teilpunktzahlen addiert. Diese Summe kann mit dem Normwert der entsprechenden Altersgruppe verglichen werden und erlaubt so eine Einschätzung des orthonasalen Riechvermögens.

Durch eine Studie (Hummel et al., 2007), die 3282 Probanden einschloss, wurden die ursprünglichen Normwerte aus dem Jahr 2000 (Kobal et al., 2000) modifiziert. Die 10. Perzentile trennt die Hyposmie von der Normosmie.

Alter	<15	16-35	36-55	>55
10. Perzentile	24,9	30,3	27,3	19,6

**Tabelle 5:** Modifizierte Normwerte nach Hummel et. al, 2007.

## **2.5 Speicheluntersuchung**

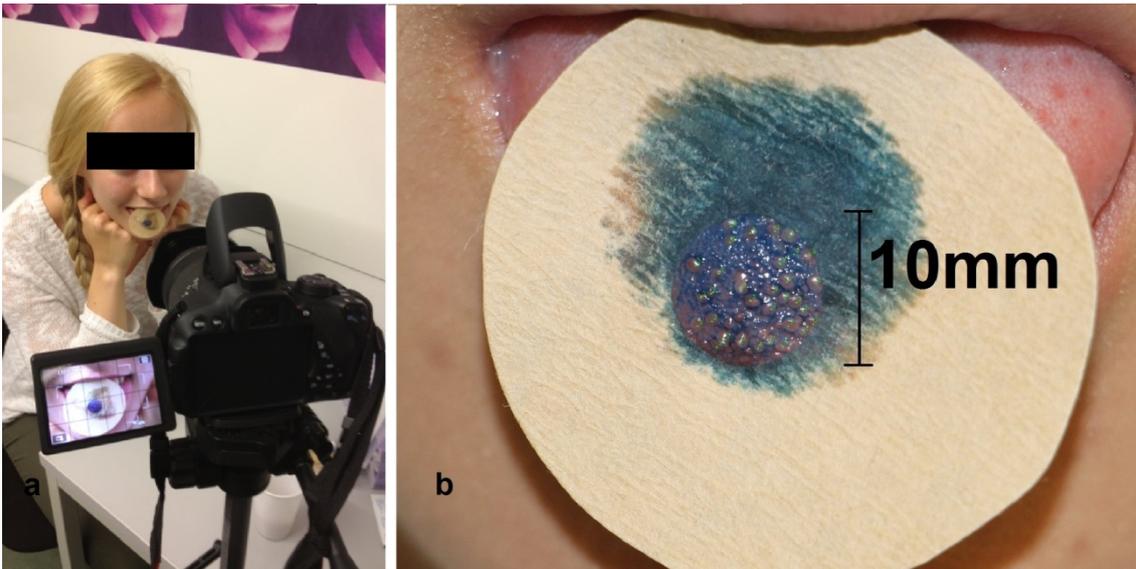
Das Sammeln des Speichels erfolgte nach einer Pause von mindestens 10 min, nachdem die Patienten das letzte Mal den Mund gründlich mit Wasser gespült hatten. Die Dauer der kompletten Untersuchung stellte ebenfalls sicher, dass mindestens eine Stunde vor Abgabe der Speichelprobe nichts gegessen oder etwas anderes, als Wasser getrunken wurde. Die Patienten wurden dazu aufgefordert für die Dauer von 5 min in regelmäßigen Intervallen in einem Gefäß Speichel zu sammeln (Neyraud et al., 2012). Dabei durften jene nicht reden, um zu gewährleisten, dass es sich bei der Probe um unstimulierten gemischten Speichel handelt. Unmittelbar nach der Sammlung des Speichels wurde dieser bei -30 °C eingefroren. Die biochemische Auswertung fand in Zusammenarbeit mit dem French National Institute for Agricultural Research (INRA) statt. Bestimmt wurden Speichelflussrate, Gesamtproteinanteil, Trolox äquivalente antioxidative Kapazität (TEAC), Glutathion-S-Transferase-P1 (GST-P1) und Carboanhydrase-VI (CA-VI).

## **2.6 pH-Wert Messung**

Die Messung des pH-Wertes auf der Zunge wurde mit einem Teststreifen durchgeführt (Rebasit Indikatorpapier). Diese Methode deckt ein Untersuchungsspektrum von pH 5,2 - 7,4 ab. Je nach pH-Wert ändert der Teststreifen seine Farbe und diese kann anschließend mit der beiliegenden Skala verglichen werden.

## **2.7 Zählung der fungiformen Papillen**

Zunächst wurde das vordere Drittel der rechten Seite der Zunge mit blauer Lebensmittelfarbe (Wusitta Lebensmittelfarbe blau mit Indigotin (E132)) angefärbt. Dann wurde ein Filterpapier aufgelegt, das mit einem Loch versehen war. Der Durchmesser des Lochs betrug 1 cm, die Fläche folglich 0,79 cm<sup>2</sup>. Anschließend wurden mit einer Canon EOS 700D und einem EF-S 18 - 135 mm 1:3,5 - 5,6 IS Objektiv mehrere Fotos dieses Bereichs im Makromodus aufgenommen. So konnten nach dem „Denver Papillae Protocol for Objective Analysis of Fungiform Papillae“ (Nuessle et al., 2015) und mittels „Dichotomous Key“ die fungiformen Papillen anhand von Form, Größe, Farbe und Erhöhung identifiziert und mit dem PC-Programm „Image J“ vermessen und markiert werden.



**Abbildung 6:** Zählung der fungiformen Papillen.

- a) Auf der angefärbten Zunge liegt das Filterpapier und der Patient stützt den Kopf auf den Armen ab. Mit der auf dem Stativ montierten Kamera werden mehrere Bilder gemacht.
- b) Das Ergebnis nach der Vermessung, Auszählung und Markierung der fungiformen Papillen als Beispiel.

## 2.8 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS 21.0 der Firma IBM durchgeführt. Für vergleichende Untersuchungen zwischen den Patienten und Probanden hinsichtlich der Dichte der fungiformen Papillen und Auffälligkeiten im Riech- und Schmeckvermögen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben genutzt.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Dichte der Papillae fungiformes und dem Schmeckvermögen oder den Ergebnissen der Speichelanalyse zu beschreiben, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt. Der U-Test nach Mann und Whitney wurde für die Untersuchung des Katalaseanteils am Speichel von Patienten und Probanden verwendet.

Bei diesen Berechnungen wurde das Signifikanzniveau  $\alpha$  auf 0,05 festgesetzt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Allgemeines**

Es wurden insgesamt 81 Patienten mit Schmeckstörungen im Alter von 24 - 82 Jahren in die Studie aufgenommen. Sie stellten sich im Zeitraum von Oktober 2014 bis August 2015 ambulant in der Riech- und Schmecksprechstunde der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden vor.

Von den 81 Patienten waren 42 weiblichen und 39 männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre ( $\bar{x} \pm \sigma = 58 \pm 13$ ).

Für die Vergleichsgruppen wurden 40 gesunde Probanden untersucht und in die Kategorien „Young“ (Alter 21 - 29 Jahre) und „Older“ (Alter 32 - 77 Jahre) eingeteilt, um den Einfluss des Alters ausschließen zu können. In der Gruppe „Young“ befanden sich 19 Probanden (9 Frauen, 10 Männer). Die Vergleichsgruppe „Older“ bestand aus 21 Probanden (13 Frauen, 8 Männer).

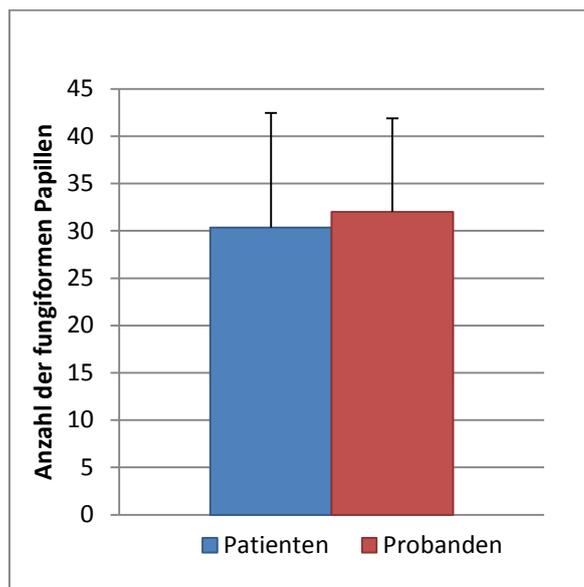
## 3.2 Fungiforme Papillen

### 3.2.1 Vergleich der Papillenanzahl zwischen Patienten und Probanden

Die Anzahl der fungiformen Papillen der Patienten mit Schmeckstörungen wurde mit den Auszählungsergebnissen des Probandenkollektivs „Older“ verglichen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse dieser Gegenüberstellung sind in Tabelle 6 dargestellt.

	Gruppen	MW	S
fungiforme Papillen	Patienten (N = 80)	30,4	12,1
	Probanden „Older“ (N = 21)	32,0	9,9

**Tabelle 6:** Mittelwert und Standardabweichung der fungiformen Papillen der Patientengruppe und der Probandengruppe „Older“.



**Abbildung 7:** Mittelwert und Standardabweichung der fungiformen Papillen der Patientengruppe und der Probandengruppe „Older“.

Bei den Patienten wurden weniger Schmeckpapillen gezählt, als bei den gleichaltrigen gesunden Probanden. Die Differenz ist in Abbildung 7 dargestellt.

Bei bestehender Varianzhomogenität ergab sich im t-Test für die Mittelwertgleichheit keine Signifikanz bezüglich des Unterschieds in der Anzahl der Papillen zwischen den beiden Gruppen ( $T = 0,57$ ,  $p(2\text{-seitig}) = 0,57$ ).

### 3.2.2 Zusammenhang zwischen Papillenanzahl und Schmeckvermögen

#### 3.2.2.1 Bestimmung des Schmeckvermögens mittels Elektrogustometrie

Um den Zusammenhang zwischen der Dichte der fungiformen Papillen und dem Schmeckvermögen zu untersuchen, wurden die Elektrogustometerschwellen ermittelt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppe aller Patienten und Probanden sind in Tabelle 7 aufgeführt. Innerhalb dieser Untersuchung wurde keine Korrelation festgestellt.

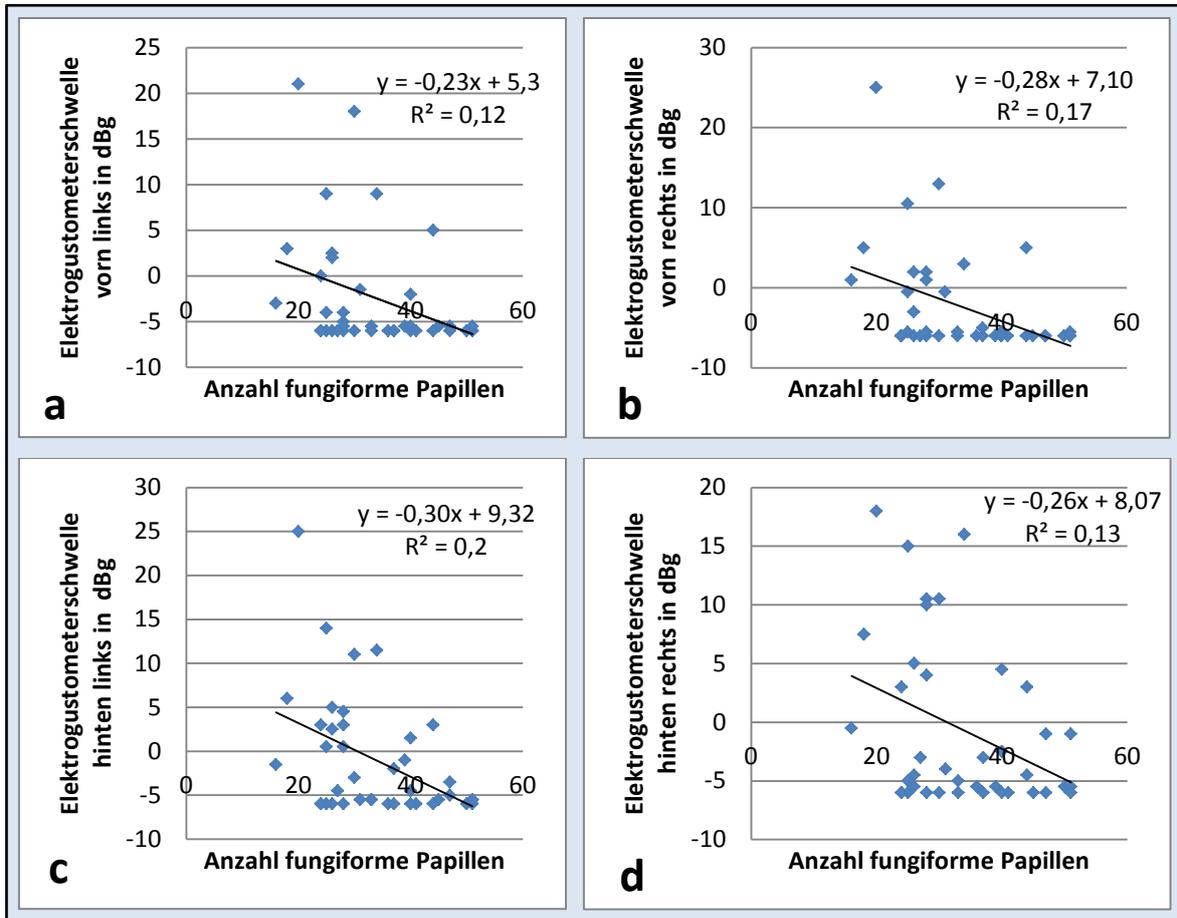
	EG (dBg) vorn links		EG (dBg) vorn rechts		EG (dBg) hinten links		EG (dBg) hinten rechts		fungiforme Papillen	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
Patienten + Probanden (N = 121)	4	11,5	3,1	11,8	5,2	12	5,7	12,6	34	9,8

**Tabelle 7:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrogustometerschwellen und Papillenanzahl aller Patienten und Probanden.

Weiterhin sind die Schwellenwerte der Elektrogustometrie und die Anzahl der fungiformen Papillen aller gesunden Probanden sind in Tabelle 8 aufgeführt.

	EG (dBg) vorn links		EG (dBg) vorn rechts		EG (dBg) hinten links		EG (dBg) hinten rechts		fungiforme Papillen	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
Probanden (N = 40)	-2,4	6,5	-2,3	6,6	-1	7	-0,7	7	33,7	9,8

**Tabelle 8:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrogustometerschwellen und Papillenanzahl aller Probanden.



**Abbildung 8:** Darstellung der Korrelationen und Regressionsgeraden zwischen den Elektrogustometerschwellen in den 4 Bereichen der Zunge (vorn links (a), vorn rechts (b), hinten links (c) und hinten rechts (d)) und der Anzahl der fungiformen Papillen.

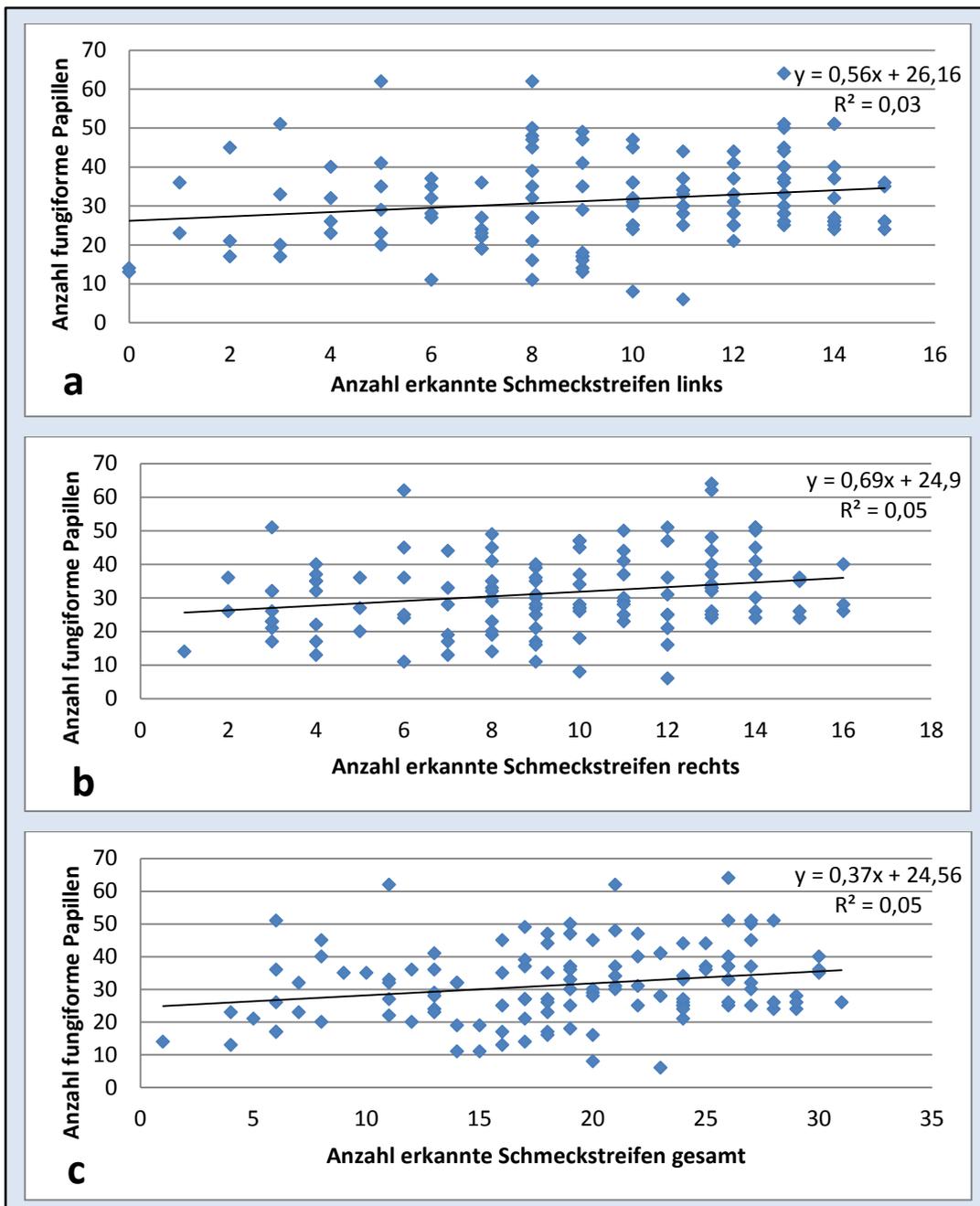
Bei Betrachtung der Anzahl der fungiformen Papillen in der Gruppe aller Probanden und deren Schwellenwerten in der Elektrogustometeruntersuchung ergaben sich signifikante Korrelationen: vorn links ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,03$ ), vorn rechts ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ), hinten links ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,01$ ), sowie hinten rechts ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,02$ ) (Abbildung 8).

### 3.2.2.2 Bestimmung des Schmeckvermögens mittels Schmeckstreifen

Weiterhin sollte auch untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Papillenanzahl und den Resultaten der psychophysischen Testung mittels Schmeckstreifen besteht. Hierfür wurden die Patienten und Probanden zu einer Gruppe zusammengefasst. Die erhobenen Daten sind in Tabelle 9 aufgeführt.

	Schmeckstreifen linke Seite		Schmeckstreifen rechte Seite		Schmeckstreifen gesamt		fungiforme Papillen	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
Patienten + Probanden (N = 121)	9,4	3,8	9,4	3,7	18,7	7	31	11,4

**Tabelle 9:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Richtiganworten im Schmeckstreifentest und Papillenanzahl aller Patienten und Probanden.



**Abbildung 9:** Darstellung der Korrelationen und Regressionsgeraden zwischen der Anzahl der fungiformen Papillen und der Anzahl erkannter Schmeckstreifen (links (a), rechts (b) und gesamt (c)).

Die Anzahl der fungiformen Papillen korreliert signifikant mit der Anzahl der richtig erkannten Schmeckstreifen links ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,04$ ) und rechts ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,01$ ), sowie mit der Summe beider Seiten ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,01$ ) (Abbildung 9).

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppe aller gesunden Probanden sind in Tabelle 10 dargestellt. In dieser Gruppe wurden keine Korrelationen zwischen der Papillenzahl und den Ergebnissen im Schmeckstreifentest beobachtet.

	Schmeckstreifen linke Seite		Schmeckstreifen rechte Seite		Schmeckstreifen gesamt		fungiforme Papillen	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
Patienten + Probanden (N = 40)	12,1	2,2	12,4	2,2	24,4	4,1	33,7	9,8

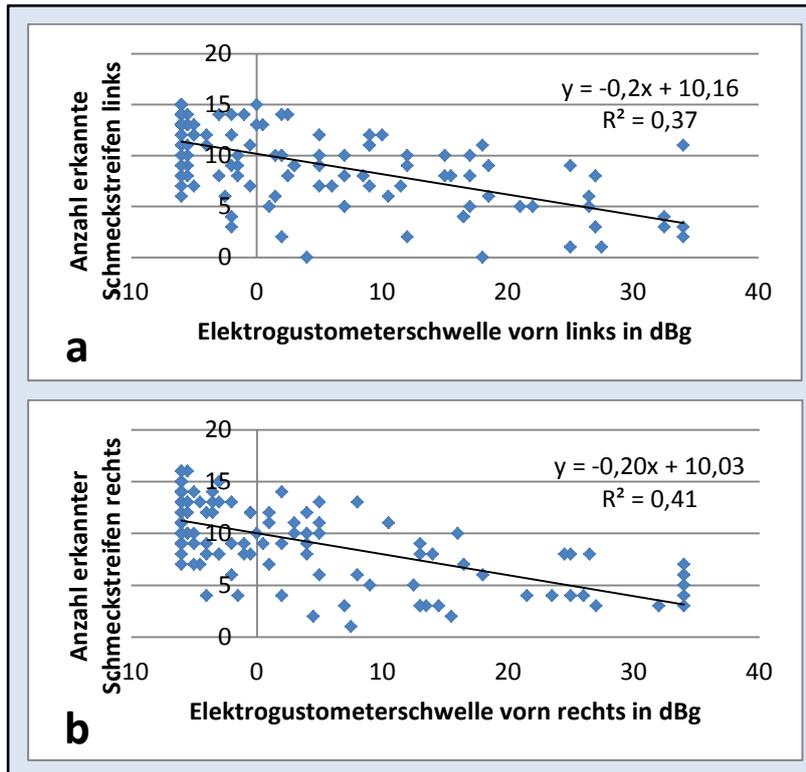
**Tabelle 10:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Richtigantworten im Schmeckstreifentest und Papillenzahl aller Probanden.

### 3.3 Zusammenhang Elektrogustometrie und Taste Strips

Die verwendeten Methoden der Elektrogustometrie und Schmeckstreifentestung, die zur Erfassung der gustatorischen Sensibilität im Rahmen dieser Studie genutzt wurden, sollten ebenfalls auf Zusammenhänge untersucht werden. Patienten und Probanden wurden hierfür zu einer Gruppe zusammengefasst und die Richtigantworten im Schmeckstreifentest mit den Schwellenwerten der Elektrogustometrie seitentrennt verglichen. Die aufgenommenen Werte sind in Tabelle 11 aufgeführt.

	Schmeckstreifen links		Schmeckstreifen rechts		EG (dBg) vorn links		EG (dBg) vorn rechts	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
Patienten + Probanden (N = 121)	9,4	3,8	9,4	3,7	4	11,5	3,1	11,8

**Tabelle 11:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Richtigantworten im Schmeckstreifentest und der Elektrogustometerschwellen aller Patienten und Probanden.



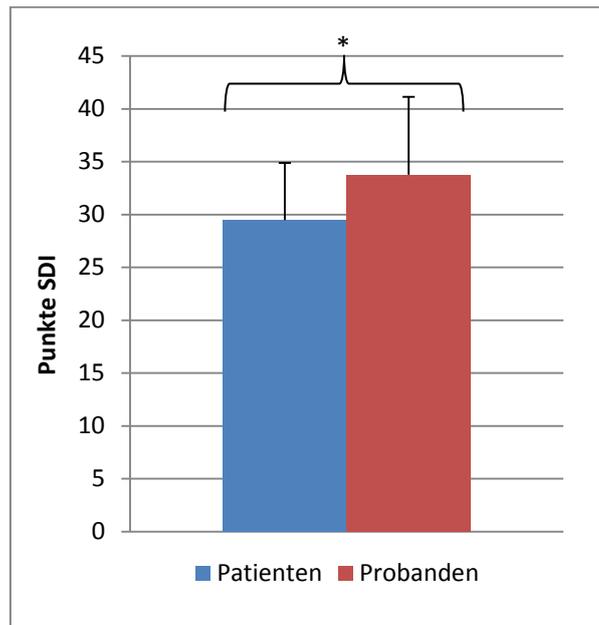
**Abbildung 10:** Darstellung der Korrelationen und Regressionsgeraden zwischen der Anzahl erkannter Schmeckstreifen und den Elektrogustometerschwellen in den vorderen Bereichen der Zunge links (a) und rechts (b).

Es zeigten sich hochsignifikante Korrelationen zwischen diesen beiden Testverfahren sowohl auf der linken ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ), als auch auf der rechten Seite ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 10).

### 3.4 Auffälligkeiten der klinischen Untersuchung der Patienten

#### 3.4.1 Riechvermögen

Die Ergebnisse der Riechtestung mit Hilfe der Sniffin` Sticks der Patienten und gleichaltrigen Probanden sind in Abbildung 11 gezeigt.

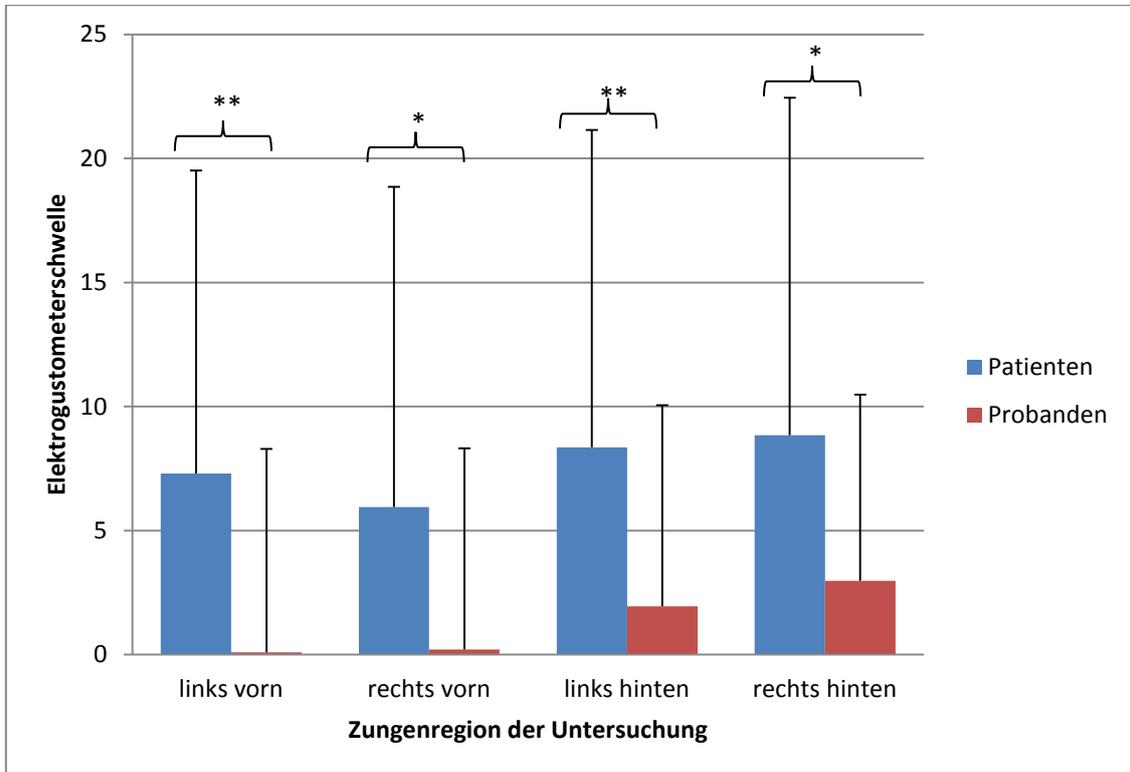


**Abbildung 11:** Mittelwert und Standardabweichung der erreichten Gesamtpunkte im Riechtest (SDI) der Patienten und der Probandengruppe "Older".

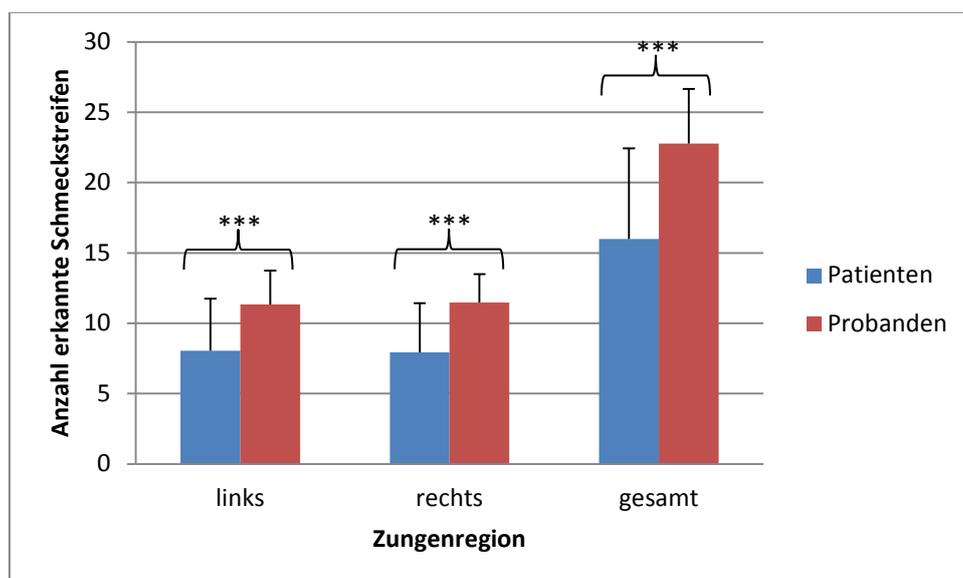
Bei bestehender Varianzhomogenität ergab der t-Test für die Mittelwertgleichheit einen signifikanten Unterschied für das Riechvermögen (Gesamtpunktzahl im SDI-Test) der Patienten und der Probandengruppe „Older“ ( $T = 2,5$ ,  $p(2\text{-seitig}) = 0,01$ ) (Abbildung 11).

### 3.4.2 Schmeckvermögen

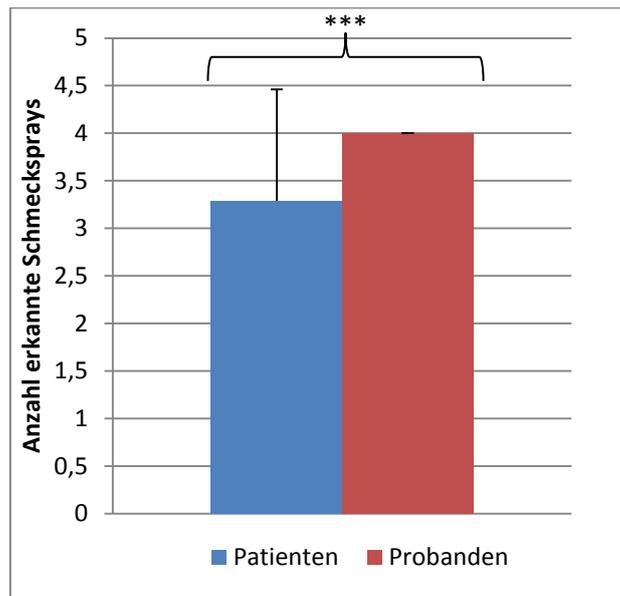
Das Schmeckvermögen wurde mittels Elektrogustometrie, Schmeckstreifen und Schmecksprays untersucht. Nachfolgend sind die Ergebnisse der Patienten im Vergleich zu den gleichaltrigen Probanden aufgeführt.



**Abbildung 12:** Mittelwert und Standardabweichung der Elektrogustometerschwellen in den verschiedenen Regionen der Zunge von Patienten und der Probandengruppe "Older".



**Abbildung 13:** Mittelwert und Standardabweichung der erkannten Schmeckstreifen links, rechts und gesamt von Patienten und der Probandengruppe "Older".



**Abbildung 14:** Mittelwert und Standardabweichung der erkannten Schmecksprays der Patienten und der Probandengruppe "Older".

Bei nicht bestehender Varianzhomogenität ergab der t-Test für die Mittelwertgleichheit signifikante Unterschiede der Elektrogustometerschwellen zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe vorn ( $T = -3,21$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,01$ ) und hinten links ( $T = -2,82$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,01$ ), sowie vorn ( $T = -2,52$ ,  $p(2\text{-seitig}) = 0,02$ ) und hinten rechts ( $T = -2,63$ ,  $p(2\text{-seitig}) = 0,01$ ) (Abbildung 12).

Weiterhin wurden hochsignifikante Unterschiede der Richtigantworten im Schmeckstreifentest auf beiden Seiten der Zunge, wie auch der Gesamtpunktzahl festgestellt: links ( $T = 3,9$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,001$ ), rechts ( $T = 6,02$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,001$ ) und gesamt ( $T = 6,08$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,001$ ) (Abbildung 13).

Ein ebenso signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und Probanden konnte im Hinblick auf das Ganzmundschmeckvermögen, welches mit den Schmecksprays untersucht wurde, beobachtet werden ( $T = 5,44$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,01$ ) (Abbildung 14).

### 3.4.3 Qualitative Dysgeusien

Insgesamt stellten sich 42 Patienten mit qualitativen Schmeckstörungen vor. Die Schmeckeindrücke wurden als salzig (N = 20), bitter (N = 10), metallisch (N = 9) und sauer (N = 3) beschrieben (Abbildung 15). Bei Betrachtung der nachfolgenden deskriptiven Darstellungen sollte die geringe Stichprobenanzahl der Patienten mit Missempfindungen der Qualität sauer beachtet werden. Im Rahmen der induktiven Statistik wurde diese Schmeckstörungsqualität nicht aufgeführt.

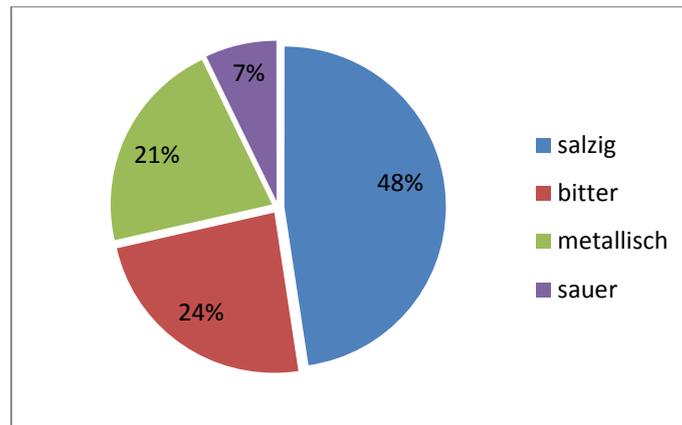


Abbildung 15: Verteilung der qualitativen Schmeckstörungen.

Im Vergleich dieser Gruppen untereinander zeigten sich Unterschiede bezüglich der Mittelwerte der Elektrogustometerschwellen (Abbildung 16), Schmeckstreifen (Abbildungen 17 und 18) und Schmecksprays (Abbildung 19).

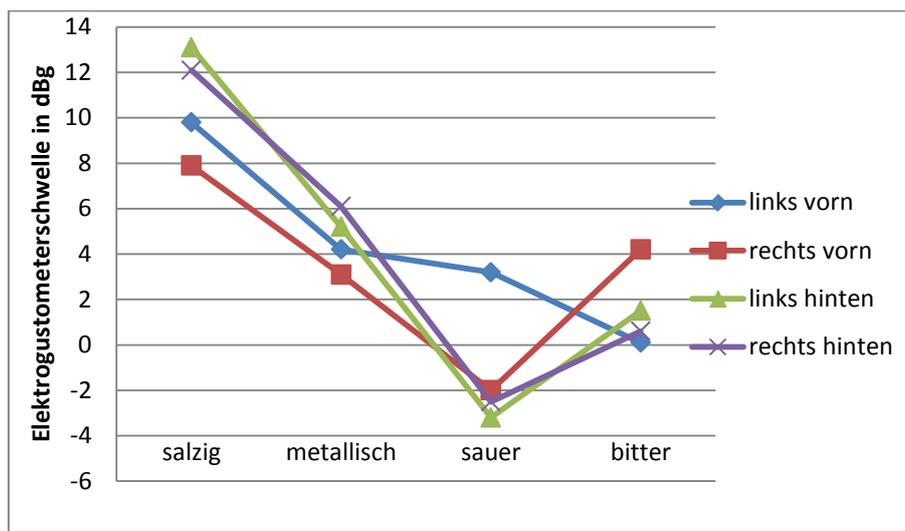


Abbildung 16: Mittelwertvergleiche der Elektrogustometerschwellen der qualitativen Schmeckstörungen der verschiedenen Regionen der Zunge.

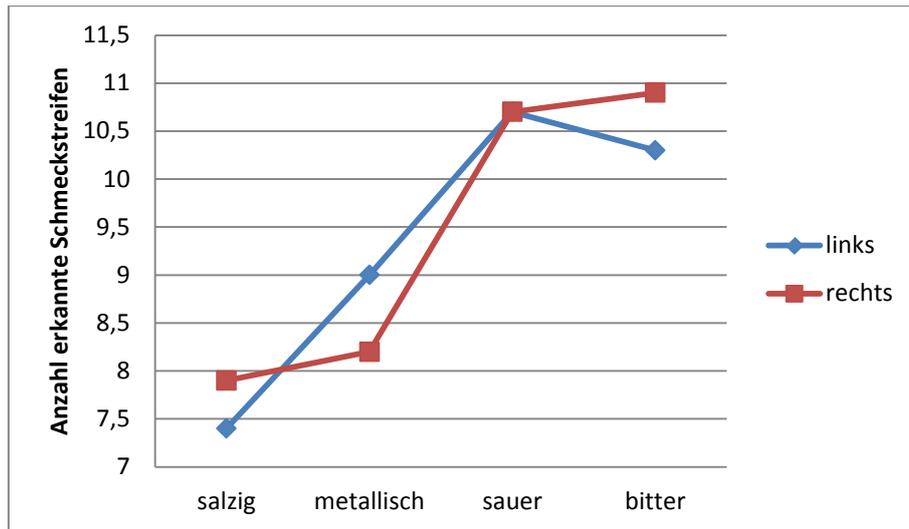


Abbildung 17: Anzahl der erkannten Schmeckstreifen links und rechts.

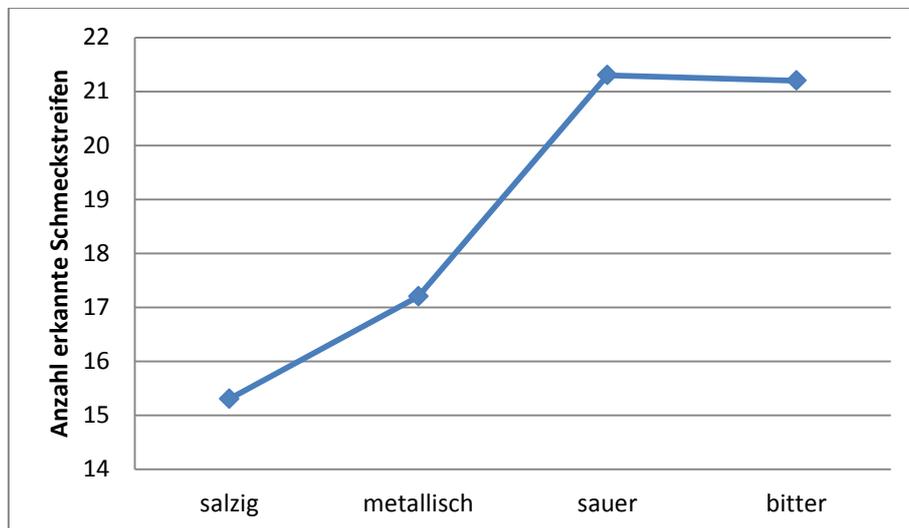


Abbildung 18: Anzahl der erkannten Schmeckstreifen gesamt.

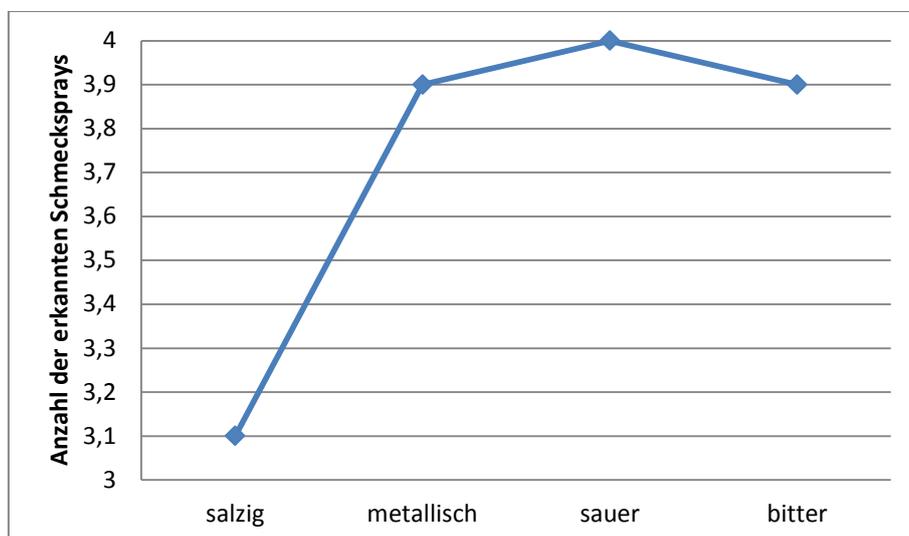
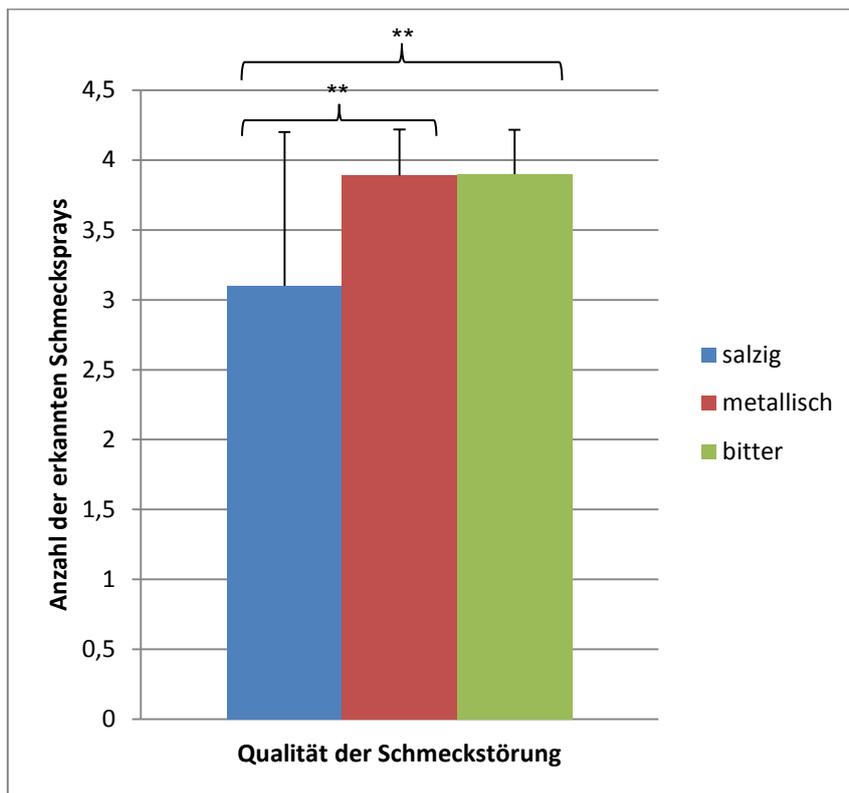


Abbildung 19: Anzahl der erkannten Schmecksprays.

Das Schmeckvermögen der Patienten, die an einer salzig-Dysgeusie litten, war im Vergleich zu den anderen beschriebenen Qualitäten hinsichtlich der Mittelwerte der erzielten Punkte und Schwellen der Schmecktests am schlechtesten. Etwas besser fielen die Ergebnisse für die metallischen Schmeckstörungen aus. Die niedrigsten Mittelwerte zeigten die Patienten, die sauer und bitter Schmeckstörungen aufwiesen (Abbildungen 16, 17, 18 und 19).



**Abbildung 20:** Mittelwert und Standardabweichung der erkannten Schmecksprays innerhalb der Gruppe der qualitativen Schmeckstörungen.

Die Untersuchung des Ganzmundschmeckvermögens mittels Schmecksprays zeigte, dass die Patienten, die Ihre Dysgeusie als salzig charakterisierten, schlechter abschnitten als jene, die sie als metallisch oder bitter beschrieben. Für die beiden Vergleiche zeigten sich im t-Test für die Mittelwertgleichheit bei nicht bestehender Varianzhomogenität folgende signifikanten Unterschiede: salzig-metallisch ( $T = -2,881$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,01$ ) und salzig-bitter ( $T = -3$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,01$ ). Die Größe der Stichprobe sauer-Dysgeusie war zu gering, um im Zusammenhang mit dem Ganzmundschmeckvermögen und mittels Methoden der induktiven Statistik betrachtet zu werden und wurde deshalb nicht dargestellt (Abbildung 20).

### 3.5 Speicheluntersuchungen

#### 3.5.1 Speichelflussrate

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Speichelflussrate von Patienten und Probanden sind in Tabelle 12 aufgelistet. Der Speichelfluss der Patienten war im Mittel 0,13 ml/min größer, als bei den gesunden Probanden.

	Gruppen	MW	S
Speichelflussrate in ml/min	Patienten (N = 81)	0,58	0,42
	Probanden (N = 40)	0,45	0,26

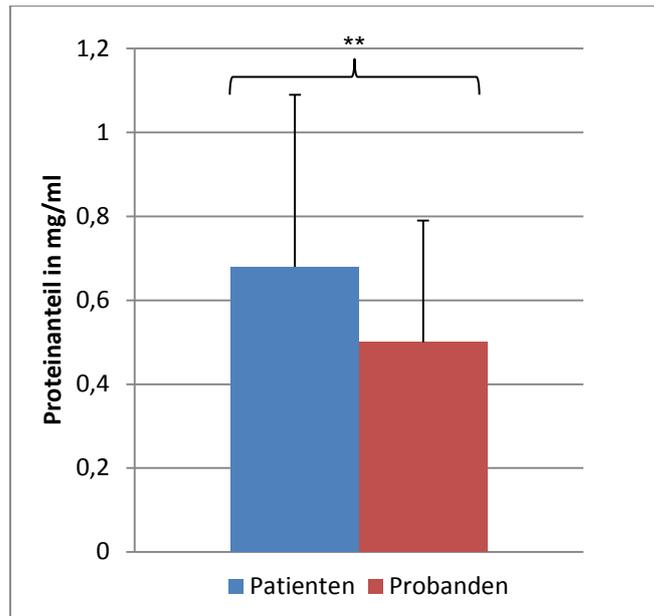
**Tabelle 12:** Mittelwert und Standardabweichung der Speichelflussrate der Patienten und Probanden.

#### 3.5.2 Proteinanteil

Der Proteinanteil des Speichels konnte bei 77 Patienten und 37 Probanden bestimmt werden (Tabelle 13).

	Gruppen	MW	S
Proteinanteil in mg/ml	Patienten (N = 77)	0,68	0,41
	Probanden (N = 37)	0,5	0,3

**Tabelle 13:** Mittelwert und Standardabweichung des Proteinanteils im Speichel der Patienten und Probanden.



**Abbildung 21:** Mittelwert und Standardabweichung des Proteinanteils bei Patienten und Probanden.

Der Proteinanteil war bei den Patienten im Mittel 0,18 mg/ml größer als bei den Probanden. Bei nicht bestehender Varianzhomogenität ergab der t-Test für die Mittelwertgleichheit einen signifikanten Unterschied ( $T = -2,75$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,01$ ) (Abbildung 21).

### 3.5.3 GST-P1

Die Menge des Proteins GST-P1 war im Speichel der Patienten ebenfalls größer. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 14 dargestellt.

	Gruppen	MW	S
GST-P1 in ng/ml	Patienten (N = 77)	19,01	25,07
	Probanden (N = 37)	9,54	9,11

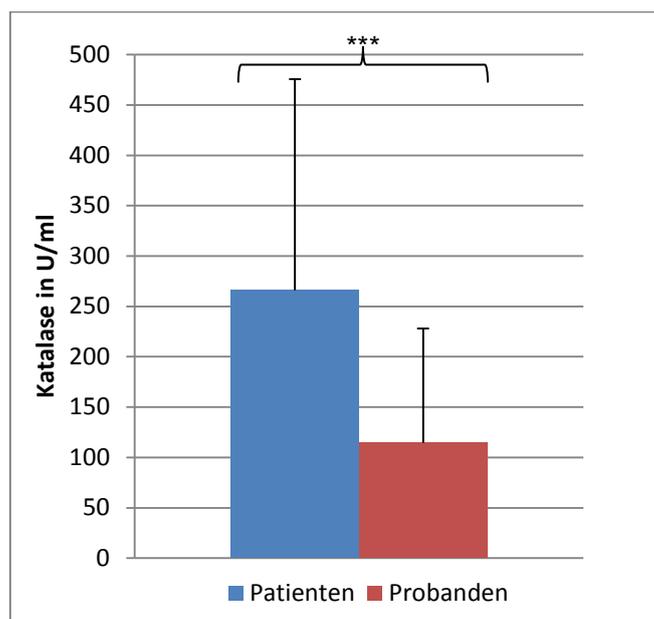
**Tabelle 14:** Mittelwert und Standardabweichung von GST-P1 im Speichel der Patienten und Probanden.

### 3.5.4 Katalase

Ein weiterer Unterschied wurde für das im Speichel befindliche Enzym Katalase festgestellt. Die Menge dieses Proteins war bei den Patienten mit Schmeckstörung größer als bei den gesunden Probanden (Tabelle 15).

	Gruppen	MW	S
Katalase in U/ml	Patienten (N = 73)	266	209,64
	Probanden (N = 36)	114,5	113,65

**Tabelle 15:** Mittelwert und Standardabweichung von Katalase im Speichel der Patienten und Probanden.



**Abbildung 22:** Mittelwert und Standardabweichung der Katalase im Speichel bei Patienten und Probanden.

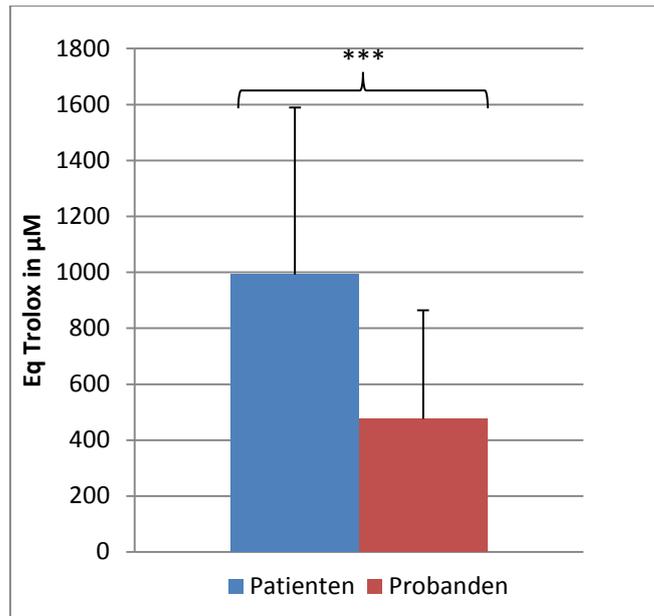
Der U-Test nach Mann und Whitney zeigte, dass der Unterschied in der Menge an Katalase im Speichel hochsignifikant war ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 22).

### 3.5.5 Antioxidative Kapazität

Die Antioxidative Kapazität, die in Trolox Äquivalenten angegeben ist, konnte bei 77 Patienten und 37 Probanden gemessen werden (Tabelle 16).

	Gruppen	MW	S
Eq Trolox in $\mu\text{M}$	Patienten (N = 77)	992,33	596,51
	Probanden (N = 37)	476,42	388,35

**Tabelle 16:** Mittelwert und Standardabweichung der Trolox Äquivalenten Antioxidativen Kapazität im Speichel der Patienten und Probanden.



**Abbildung 23:** Mittelwert und Standardabweichung der Trolox Äquivalenten Antioxidativen Kapazität im Speichel der Patienten und Probanden.

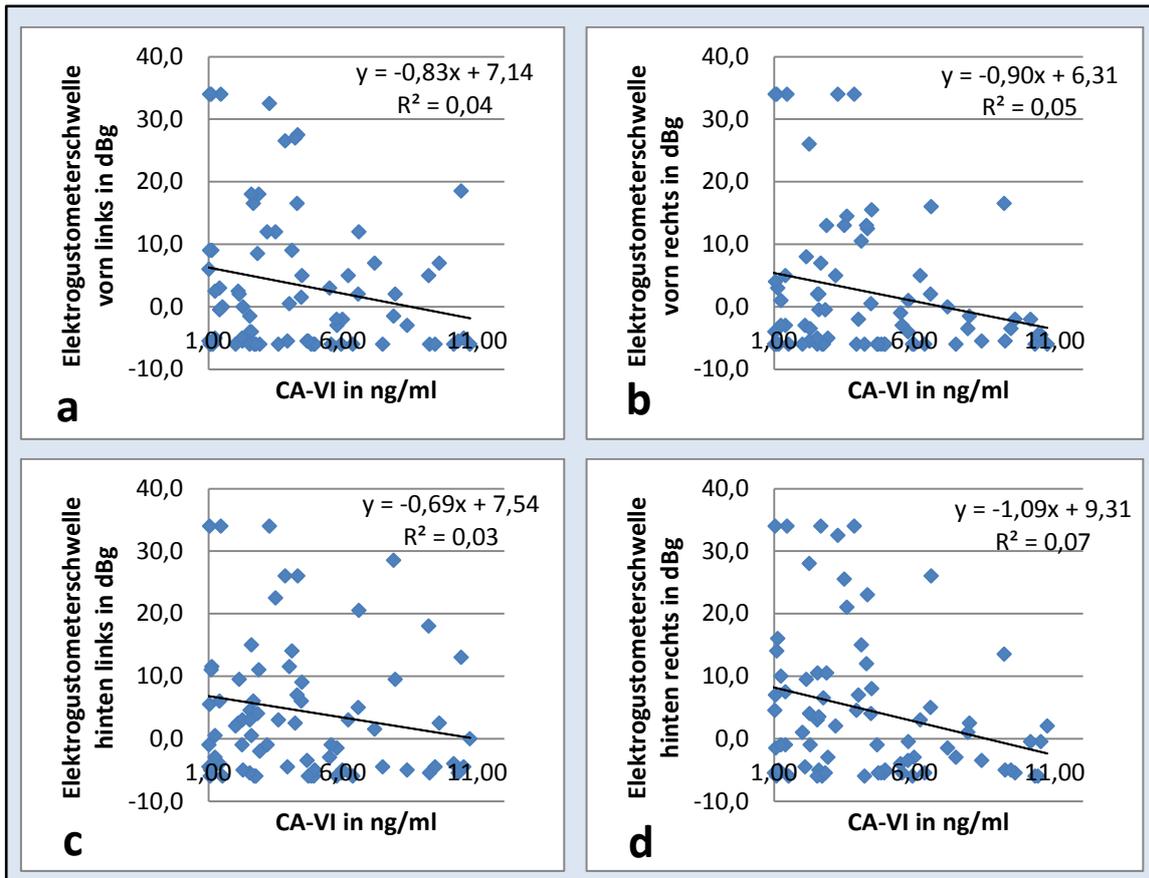
Die Antioxidative Kapazität der Patientenspeichelproben war mehr als doppelt so groß, als die der Probanden. Bei nicht bestehender Varianzhomogenität ergab der t-Test für die Mittelwertgleichheit eine Signifikanz für diesen Unterschied ( $T = -2,75$ ,  $p(2\text{-seitig}) < 0,001$ ) (Abbildung 23).

### 3.5.6 CA-VI

Die Konzentration an CA-VI im Speichel korreliert mit den Ergebnissen der adäquaten und inadäquaten Schmecktestungen. Für die Untersuchung dieses Zusammenhangs konnten die Daten von 73 Patienten und 31 Probanden genutzt werden (Tabellen 17 und 18).

	EG (dBg) vorn links		EG (dBg) vorn rechts		EG (dBg) hinten links		EG (dBg) hinten rechts		CA-VI in ng/ml	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
Patienten + Probanden (N = 104)	4,4	11,79	3,4	12,06	5,3	11,6	5,8	14,43	3,27	2,97

**Tabelle 17:** Mittelwert und Standardabweichung der Konzentration an CA-VI im Speichel und der Elektrogustometerschwellen der Patienten und Probanden.

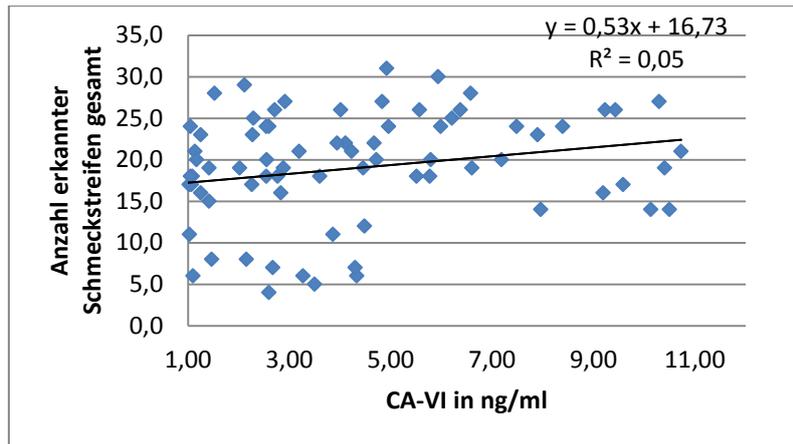


**Abbildung 24:** Darstellung der Korrelationen und Regressionsgeraden zwischen den Elektrogustometerschwellen in den 4 Bereichen der Zunge (vorn links (a), vorn rechts (b), hinten links (c) und hinten rechts (d)) und der Konzentration an CA-VI im Speichel der Patienten und Probanden.

Die Konzentration an CA-VI im Speichel der Patienten und Probanden korreliert signifikant mit den Schwellen der Elektrogustometeruntersuchung der folgenden Zungenbereiche: vorn links ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,03$ ), vorn rechts ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), sowie hinten rechts ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,01$ ). Knapp über dem festgelegten Signifikanzniveau befindet sich die Korrelation hinten links ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,07$ ) (Abbildung 24).

	Schmeckstreifen gesamt		CA-VI in ng/ml	
	MW	S	MW	S
Patienten + Probanden (N = 104)	18,5	7,02	3,27	2,97

**Tabelle 18:** Mittelwert und Standardabweichung der Konzentration an CA-VI im Speichel und der Schmeckstreifenergebnisse der Patienten und Probanden.



**Abbildung 25:** Darstellung der Korrelation und Regressionsgeraden zwischen der Anzahl erkannter Schmeckstreifen und der Konzentration an CA-VI im Speichel.

Die Anzahl der richtig erkannten Schmeckstreifen korreliert signifikant mit der Konzentration an CA-VI im Speichel der Patienten und Probanden ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,02$ ) (Abbildung 25).

Ein signifikanter Unterschied der Speichelkonzentration von CA-VI zwischen Patienten und Probanden wurde nicht beobachtet (Tabelle 19).

	Gruppen	MW	S
CA-VI in ng/ml	Patienten (N=73)	3,31	3,1
	Probanden (N=31)	3,18	2,68

**Tabelle 19:** Mittelwert und Standardabweichung der Konzentration an CA-VI im Speichel der Patienten und Probanden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Anzahl der fungiformen Papillen

Die Zählung der fungiformen Papillen und die Erfassung des Schmeckvermögens mittels psychophysischer Testmethoden führte zu drei wesentlichen Ergebnissen:

- Bei den Patienten mit Schmeckstörung wurden weniger fungiforme Papillen gezählt, als bei gleichaltrigen Probanden (Abbildung 7).
- Die Anzahl der fungiformen Papillen korrelierte signifikant mit den Ergebnissen der Elektrogustometrie (Abbildung 8).
- Die Anzahl der fungiformen Papillen korrelierte signifikant mit den Ergebnissen des Schmeckstreifentestung (Abbildung 9).

Bei den Patienten mit Schmeckstörung wurden im Mittel 1,6 fungiforme Papillen weniger gezählt, als bei den gleichaltrigen Probanden (Tabelle 6). Statistisch konnte dieser Unterschied jedoch nicht abgesichert werden ( $p(2\text{-seitig}) = 0,57$ ).

Die vorliegende Arbeit ist die Erste, die potenzielle Veränderungen der Papillendichte bei idiopathischen Schmeckstörungen untersucht. In der Literatur werden verschiedene Faktoren beschrieben, die die Dichte der fungiformen Papillen im vorderen Bereich der Zunge beeinflussen könnten. Aktuellere Studien zeigen, dass Unterschiede durch Alter, Geschlecht oder Rauchen unwahrscheinlich sind (Kullaa-Mikkonen et al., 1987; Zuniga et al., 1993; Konstantinidis et al., 2010; Pavlidis et al., 2013). Jedoch existieren auch Studien, die im Gegensatz dazu eine Einwirkung von Alter und Geschlecht auf die Anzahl der Papillae fungiformes beschreiben (Bartoshuk et al., 1994; Just et al., 2006; Hayes et al., 2008; Duffy et al., 2010).

Die Stichproben der vorliegenden Studie waren hinsichtlich des Alters und des Geschlechts ausgeglichen. Somit spielten diese Einflüsse, falls sie bestehen sollten, keine Rolle.

Just und Kollegen untersuchten Veränderungen der fungiformen Papillendichte bei Schädigungen der Chorda Tympani in Folge von Operationen im Bereich des Mittelohres. Die Quantifizierung der Papillae fungiformes erfolgte dabei unter Anwendung der Kontaktendoskopie und zeigte bei der gesunden Kontrollgruppe im vorderen Bereich der rechten Zungenseite  $28,3 \pm 8,7$  Papillen pro  $\text{cm}^2$ . Die Zählung bei den Patienten ergab auf der nervgeschädigten Seite  $21,1 \pm 4,1$  Papillen pro  $\text{cm}^2$  und auf der kontralateralen gesunden Seite  $31,6 \pm 7,1$  Papillen pro  $\text{cm}^2$  (Just et al., 2006).

Die vorliegende Studie zeigt eine geringe Abnahme der Anzahl fungiformer Papillen bei idiopathischen Schmeckstörungen. Die Zählung ergab  $32 \pm 9,9$  Papillen pro  $0,79 \text{ cm}^2$  bei den gesunden Probanden und  $30,4 \pm 12,1$  Papillen pro  $0,79 \text{ cm}^2$  bei den Patienten, die an einer Dysgeusie litten.

Die kreisförmige Fläche der Auszählung betrug  $0,79 \text{ cm}^2$  und schränkt damit die Vergleichbarkeit mit der genannten Studie von Just und Kollegen ein. Dennoch fällt auf, dass in der aktuellen Studie sowohl bei den Patienten, als auch bei den Probanden, auf einer kleineren Fläche ähnlich viele bzw. mehr fungiforme Papillen gezählt wurden. Eine mögliche Ursache dafür könnten die verschiedenen Methoden der Papillenquantifizierung sein.

Eine Abnahme der Anzahl fungiformer Papillen wurde bei chronischem Nierenversagen bei Kindern und bei Diabetes Mellitus beobachtet (Pavlidis et al., 2014; Correa et al., 2015). Auch bei der Systemerkrankung Morbus Behçet, die durch Merkmale des rheumatischen Formenkreises gekennzeichnet ist, wurde eine Reduktion der Papillae fungiformes festgestellt und als mögliches diagnostisches Mittel diskutiert (Akçiçek et al., 2014).

Welche pathologischen Prozesse zur Abnahme der fungiformen Papillendichte führen, ist momentan unklar. In einem Experiment mit Ratten bemerkten Oakley und Kollegen die Degeneration der Papillen bei Unterbrechung der Innervation. Außerdem fand in Folge der Denervierung eine Umbildung zu Strukturen statt, die den filiformen Papillen ähnelten (Oakley et al., 1990). Auch durch Veränderungen der Speichelflussrate und –zusammensetzung könnte die Reduktion der Papillendichte induziert werden (Morris-Wiman et al., 2000).

Um die Differenz der Papillendichte zwischen Patienten und Probanden in dieser klinischen Studie deutlicher zu zeigen, hätte die Fläche der Auszählung größer gewählt werden können. Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse ist weiterhin dadurch limitiert, dass, dem „Denver Papillae Protocol for Objective Analysis of Fungiform Papillae“ folgend, ein runder Ausschnitt gewählt wurde, wohingegen ältere Studien mit einer größeren, rechteckigen Fläche von einem Quadratzentimeter arbeiteten. Eventuell führte das Ausmaß der interindividuellen Variabilität in der Anzahl fungiformer Papillen (Patienten: 6 - 64; Probanden: 16 - 51), sowie eine zu kleine Stichprobe dazu, dass sich der Unterschied zwischen Patienten und Probanden ohne statistische Signifikanz darstellte.

Die Dichte der Papillen korrelierte signifikant mit der Sensibilität gegenüber elektrisch induzierten Schmeckreizen in der Gruppe aller Probanden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Papillenzahl und der Wahrnehmung natürlich

erzeugter Schmeckreize mittels Schmeckstreifen wurde in der Gruppe aller Patienten und Probanden festgestellt.

Je mehr Papillae fungiformes gezählt wurden, desto niedriger war die Elektrogustometerschwelle der entsprechenden Zungenseite bzw. desto mehr Schmeckstreifen konnten richtig identifiziert werden.

In einer von Fischer und Kollegen durchgeführten Studie, in der 2371 Probanden untersucht wurden, fand man keinerlei Verknüpfung zwischen der Papillendichte und der Wahrnehmung der 4 Grundschnackqualitäten süß, sauer, salzig und bitter. Die in dieser Arbeit gezeigten Zusammenhänge zwischen der Dichte der Papillae fungiformes und der Schnacksensibilität stehen jedoch im Einklang mit weiteren durchgeführten Studien (Miller und Reedy, 1990; Zuniga et al., 1993; Doty et al., 2001).

Die angewandte Methodik zur Erfassung der Papillenanzahl in dem beschriebenen Zungenareal (vgl. Kap. 3.7) erlaubt theoretisch keine Rückschlüsse auf die Anzahl der Schnackknospen respektive Rezeptoren (Miller, 1986). Miller und Reedy konnten allerdings eine Korrelation zwischen der Anzahl von Schnackpapillen und –knospen zeigen (Miller und Reedy, 1990).

Der vordere Bereich der Zunge, der für die Zählung gewählt wurde, wird in der Literatur als zuverlässiges Gebiet zur Quantifizierung der Papillae fungiformes charakterisiert (Shahbake et al., 2005).

## **4.2 Zusammenhang Elektrogustometrie und Taste Strips**

Die Ergebnisse der Elektrogustometrie und der Schnackstreifentestung korrelierten hochsignifikant (Abbildung 10). Je höher die Anzahl an richtig identifizierten Schnackstreifen war, desto niedriger war die Elektrogustometerschwelle auf der entsprechenden Zungenseite.

Einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Testmethoden konnten auch Berling und Kollegen für gesunde Probanden aufzeigen (Berling et al., 2011). Hingegen fanden Stillman und Kollegen nur eine marginale Korrelation zwischen beiden Verfahren bei überschwelliger Reizung (Stillman et al., 2003).

Durch den Einschluss von Patienten mit verminderter Schnacksensibilität, sowie jüngeren und älteren gesunden Probanden in diese Studie, wurde die Bandbreite der Testergebnisse vergrößert und ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Testung mit adäquaten und inadäquaten Reizen gezeigt.

Für die klinische Untersuchung von Schnackstörungspatienten zeigen beide Verfahren spezielle Vor- und Nachteile. Mit Hilfe der Elektrogustometrie können periphere Läsionen schnell identifiziert werden, da sie wahrscheinlich qualitätsunabhängig sind. Ab einer Reizintensität von 50  $\mu$ A könnte allerdings die Schnackwahrnehmung von

trigeminalen Begleiterscheinungen beeinflusst werden (Stillman et al., 2003). Diese Wirkung kann auch in der vorliegenden Studie nicht vollkommen ausgeschlossen werden, da höhere Reizstärken genutzt wurden. Im Gegensatz zur Elektrogustometrie erlaubt die Testung mit Schmeckstreifen eine Überprüfung der regionalen Schmeckfunktion für die einzelnen Qualitäten. In der vorliegenden Studie wurden die Schmeckstreifen schräg auf den vorderen Bereich der Zunge platziert. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass das Ausstreichen der Strips in diesem Bereich die Intensität und Präzision erhöht (Manzi und Hummel, 2014).

### **4.3 Besonderheiten bei Schmeckstörungen**

Im Rahmen der klinischen Untersuchungen der Patienten und Probanden fielen weitere Besonderheiten auf. Dazu zählen:

- Das Riechvermögen der Patienten war gegenüber gleichaltrigen Probanden signifikant schlechter (Abbildung 11).
- In sämtlichen psychophysischen Testungen ergab sich für die Patienten ein signifikant herabgesetztes Schmeckvermögen (Abbildungen 12, 13 und 14).
- Patienten, die an einer salzig-Dysgeusie litten, zeigten in den Untersuchungen ein niedrigeres Schmeckvermögen, als Patienten die Dysgeusien der Qualitäten metallisch, sauer oder bitter beschrieben (Abbildungen 16, 17, 18 und 19).

Die Patienten mit Schmeckstörung erreichten im Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest des Riechvermögens eine Punktzahl von  $29,5 \pm 7,4$ . Wohingegen die altersangeglichene Kontrollgruppe einen Wert von  $33,8 \pm 5,4$  erzielte. Bei dem Altersdurchschnitt der Patienten zeigt dieses Ergebnis keinen pathologischen Befund, dennoch wird ein signifikanter Unterschied zu den gesunden Probanden deutlich ( $p(2\text{-seitig}) = 0,014$ ).

Die chemosensorischen Sinne Riechen und Schmecken beeinflussen sich gegenseitig. Patienten mit vermindertem Riechvermögen schmecken schlechter als gesunde Menschen (Hummel et al., 2001). Verschiedene Duftstoffe können den Geschmack von Substanzen auch verändern. Sakai und Kollegen haben gezeigt, dass das gleichzeitige Riechen von Vanillin die süße Schmeckempfindung von Aspartam verstärkt (Sakai et al., 2001). Für diese Richtung der Beeinflussung existieren einige Nachweise. Eine Umkehr dieses Zusammenhangs, Veränderungen im olfaktorischen System hervorgerufen durch Alternation des gustatorischen Systems, wird dagegen

seltener beschrieben. Dennoch scheint auch eine solche Verbindung zu bestehen. Welge-Lüssen und Kollegen zeigten, dass durch Vanillin evozierte Potentiale bei simultaner Darbietung süßer Schmecksubstanzen verstärkt wurden. Der gleiche Effekt wurde bei Applikation von saurem Geschmack und durch Kohlenstoffdioxid evozierte Potentiale bemerkt (Welge-Lüssen et al., 2004). Auch Landis und Kollegen stellten im Zusammenhang mit einer Studie zur Interaktion der chemosensorischen Sinne die Vermutung an, dass durch eine länger bestehende erworbene Störung des einen Systems eine Einschränkung des Anderen stattfinden könnte (Landis et al., 2010). Das Ergebnis der vorliegenden Studie bekräftigt eine solche Vermutung. Es wurde gezeigt, dass Patienten, die länger an einer Störung des gustatorischen Systems litten, signifikant schlechter im Riechtest abschnitten.

Diese Arbeit zeigt, dass die Gruppe der Patienten in allen Teilbereichen der Schmeckvermögenstestung, die durchgeführt wurden, signifikant schlechter abschnitt als die Probanden. Die erreichten Schwellenwerte in der Elektrogustometrie waren im vorderen Bereich der Zunge bei beiden Gruppen niedriger, als im hinteren Drittel. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten kürzlich auch Doty und Kollegen (Doty et al., 2015). Vermutlich liegt der beobachtete Unterschied an der differierenden Papillendichte und -art, sowie an der verschiedenen Innervation durch die Chorda tympani und den N. glossopharyngeus (IX).

Weiterhin sollten die Resultate der Patientenuntergruppen „Qualitative Dysgeusie“ hinsichtlich potentieller Unterschiede im Schmeckvermögen betrachtet werden. Dabei erzielten die Patienten mit salzig-Dysgeusie in der Elektrogustometrie die höchsten und in der Schmeckstreifen- und Schmeckspraytestung die niedrigsten Mittelwerte. Signifikante Unterschiede zwischen den beschriebenen Qualitäten salzig ( $3,1 \pm 1,1$ ), metallisch ( $3,9 \pm 0,3$ ) und bitter ( $3,9 \pm 0,3$ ) wurden in der Anzahl der erkannten Lösungen im Schmeckspraytest festgestellt. Diese Studie ist die Erste, die einen solchen Unterschied in der Perzeption überschwellig verabreichter Schmecksubstanzen innerhalb verschiedener qualitativer Dysgeusieformen beschreibt.

Warum das Schmeckvermögen der Patienten, die an einer salzig-Dysgeusie litten, im Vergleich zu den anderen Qualitäten vermindert war, lässt sich momentan nicht beantworten. Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der fungiformen Papillen, der eine mögliche periphere Ursache darstellen könnte, war nicht ausgeprägt. Untersuchungen zur Anzahl der Knospendichte der Papillen, Veränderungen des molekularen Transduktionsmechanismus oder neuralen Auffälligkeiten blieben in

dieser Studie aus, könnten jedoch Hinweise auf die Ursachen des beobachteten Unterschieds liefern.

#### 4.4 Speicheluntersuchungen

Die Untersuchungen der Speichelflussrate und –zusammensetzung zeigten folgendes auf:

- Zwischen Patienten und Probanden wurde kein signifikanter Unterschied in der Speichelflussrate beobachtet (Tabelle 12).
- Der Proteinanteil im Speichel der Patienten war signifikant größer als bei den Probanden (Abbildung 21).
- GST-P1 war bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden erhöht (Tabelle 14).
- Im Speichel der Patienten wurde signifikant mehr Katalase gemessen als bei den Probanden (Abbildung 22).
- Die Antioxidative Kapazität des Speichels der Patienten war signifikant höher als bei den Probanden (Abbildung 23).
- Der Speichelanteil an CA-VI korrelierte signifikant mit den Ergebnissen der psychophysischen Schmeckuntersuchungen (Abbildungen 24 und 25).
- In der Konzentration von CA-VI bestand bei Patienten und Probanden kein signifikanter Unterschied (Tabelle 19).

Die Speichelflussrate der Patienten betrug  $0,58 \pm 0,42$  ml/min und war damit im Mittel  $0,13$  ml/min größer als die der Probanden ( $0,45 \pm 0,26$  ml/min). Beide Werte liegen in einem Bereich, der in der Literatur als physiologisch angegeben wird (Heintze et al., 1982; Dawes et al., 2015). Weiterhin wird beschrieben, dass bei erhöhter Speichelflussrate die Sensibilität in der Wahrnehmung von Schmeckreizen tendenziell zunimmt (Lugaz et al., 2005; Fábíán et al., 2015). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Speichelflussrate der Patienten mit Schmeckstörungen gegenüber der der Probanden gering erhöht war. Jedoch müssen dabei auch die verhältnismäßig großen Standardabweichungen beachtet werden.

Poon und Kollegen beobachteten für ihre Kontrollprobanden eine Speichelflussrate von  $0,52 \pm 0,26$  ml/min. Bei den Patienten, die an Schmeckstörungen bzw. am Burning mouth syndrome litten, war die Speichelflussrate allerdings signifikant verringert (Poon et al., 2014).

In klinischen Studien wurden weiterhin tägliche und jährliche Schwankungen der Speichelflussrate und -zusammensetzung festgestellt (Dawes, 1972; Edgar, 1990). Der

Einfluss dieser Rhythmen konnte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht ausgeblendet werden.

Der Gesamtproteinanteil des Patientenspeichels ( $0,68 \pm 0,41$  mg/ml) war gegenüber dem der Probanden ( $0,5 \pm 0,3$  mg/ml) um  $0,18$  mg/ml signifikant erhöht. Dabei besteht vermutlich ein Zusammenhang mit den ebenfalls erhöhten Werten der Enzyme GST-P1 und Katalase der Patienten in Relation zu den gesunden Probanden. Insgesamt liegen die gemessenen Gesamtproteinanteile des unstimulierten Mischspeichels beider Gruppen in einem Bereich, der bereits in vorangegangenen Studien wie z.B. von Lin und Chang ermittelt wurde (Lin und Chang, 1989).

Es wurde die Vermutung angestellt, dass Veränderungen in der oralen Sinneswahrnehmung mit Erhöhung des Gesamtproteinanteils des Speichels einhergehen könnten (Nagler und Hershkovich, 2004). Ein solcher Anstieg wurde auch bei Erkrankungen des Zahnhalteapparates wie Gingivitis und Parodontitis bemerkt (Shaila et al., 2013).

Während die Verteilung und Expression der GST Isoenzyme in den meisten menschlichen Geweben größtenteils bekannt ist, wird über die Distribution und mögliche versteckte Funktionen im Speichel aktuell kontrovers diskutiert (Fabrini et al., 2014). Das in dieser Studie quantifizierte Protein GST-P1 war im Mischspeichel der Patienten fast in der doppelten Menge vorzufinden als im Probandenspeichel. Bei statistisch induktiver Betrachtung zeigte dieses Ergebnis jedoch keine Signifikanz. Einen Anstieg von GST stellten Singh und Kollegen auch im Zusammenhang mit Plattenepithelkarzinomen fest (Singh et al., 2014).

Der Anteil an Katalase betrug im Patientenspeichel  $266 \pm 209,64$  U/ml und war im Vergleich zu dem der Probanden ( $114,5 \pm 113,65$  U/ml) signifikant um  $151,5$  U/ml erhöht. Vergleichbare Studien zu den Veränderungen von GST-P1 und Katalase im Mischspeichel bei idiopathischen Schmeckstörungen liegen nicht vor. Mussavira und Kollegen beobachteten bei Patienten, die an Diabetes Mellitus Typ 2 litten, eine Abnahme der Katalaseaktivität im Speichel (Mussavira et al., 2015). Auch bei der Systemerkrankung Lupus erythematoses verringerte sich die Aktivität der Katalase (Zaieni et al., 2015).

Der Anstieg der beiden Enzyme GST-P1 und Katalase ist wahrscheinlich auch der Grund für die ebenfalls erhöhte antioxidative Kapazität des Patientenspeichels. Die Trolox Equivalent Antioxidative Capacity (TEAC) der Patienten ( $992,33 \pm 596,51$ ) war mehr als doppelt so groß wie die der Probanden ( $476,42 \pm 388,35$ ). Dies würde bedeuten, dass das Potential der Entfernung freier Radikale im Speichel der Patienten

erhöht wäre. Antioxidantien sind wichtig für den Schutz der Zellen und die Gesundheit. Dabei sind aber weder die richtige Dosis, als auch die Wechselwirkungen der einzelnen antioxidativ wirksamen Substanzen bekannt (Singh et al., 2014). Die vorliegende Studie zeigt, dass es bei idiopathischen Schmeckstörungen zu einer signifikanten Zunahme der antioxidativen Kapazität des Speichels kommt. Eine ähnliche Erhöhung beobachteten Ahmadi-Motamayel und Kollegen auch in Folge kariöser Prozesse der Zahnhartsubstanz (Ahmadi-Motamayel et al., 2013). Eine andere Studie ergab, dass der Speichel von Übergewichtigen die Freisetzung von verschiedenen Aromen aus Wein hemmte. Dabei war die antioxidative Kapazität in diesem Speichel ebenfalls signifikant erhöht (Piombino et al., 2014).

Bei Untersuchungen der antioxidativen Kapazität des Speichels existieren jedoch viele Faktoren, die einen Einfluss auf diese ausüben können. Dazu zählen z. B. individuelle genetische Einflüsse, sportliche Aktivität, Rauchen oder die aktuelle Stressbelastung (Pereslegina, 1989; Ahmadi-Motamayel et al., 2013).

Die gemessenen Speichelkonzentrationen an CA-VI korrelierten signifikant mit den Resultaten der psychophysischen Untersuchungsmethoden. Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass CA-VI ein Marker für die Sensibilität der Schmeckwahrnehmung ist.

Entgegen der Beobachtungen von Shatzmann und Henkin wurden im Rahmen dieser Studie keinerlei Unterschiede zwischen der Speichelkonzentration an CA-VI von Pateinten und Probanden festgestellt (Shatzman und Henkin, 1981). Bei diesem Vergleich muss allerdings die geringe Stichprobengröße und die Sammlung von stimuliertem Speichel im Rahmen der Untersuchungen von Shatzmann und Henkin beachtet werden.

Für die Sekretion von CA-VI in den Speichel wird ebenfalls eine circadiane Rhythmik angenommen, die in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung erfahren konnte (Parkkila et al., 1995; Kivelä et al., 1997).

## 5 Ausblick

Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob die Dichte der fungiformen Papillen bei idiopathischen Schmeckstörungen vermindert ist und ob dabei die Zusammensetzung des Speichels Veränderungen aufweist.

Aus der aktuellen Studie geht hervor, dass die Anzahl der Papillae fungiformes im vorderen Bereich der Zunge bei den Patienten leicht vermindert war. Dieser Unterschied stellte sich ohne statistische Signifikanz dar. Um einen potentiellen Zusammenhang erkennen zu können, ist eine weitere Studie angedacht, die die Papillendichte der Patienten im Verlauf von 6 Monaten erforscht. Dabei könnte der Fokus ebenfalls auf das verminderte Riechvermögen, das im Zusammenhang mit Schmeckstörungen beobachtet wurde, gerichtet werden.

Die Ursachen für die gezeigten Unterschiede in der Sensitivität gegenüber überschwelligen Ganzmundschmeckreizen innerhalb der qualitativen Dysgeusieformen bleiben unklar. Mit Hilfe größerer Stichproben und objektiveren Messmethoden, wie z. B. gustatorisch evozierten Potentialen, könnte diesen Auffälligkeiten weiter auf den Grund gegangen werden.

Die festgestellten signifikanten Korrelationen zwischen der Anzahl der fungiformen Papillen und den Ergebnissen der psychophysischen Charakterisierung des Schmeckvermögens mittels Elektrogustometrie und Schmeckstreifen zeigen, dass die beschriebene Quantifizierung der Papillen die Diagnostik von Schmeckstörungen in einem gewissen Umfang objektivieren könnte.

Veränderungen in der Zusammensetzung des Speichels bei idiopathischen Schmeckstörungen wurden in dieser Arbeit beschrieben. Korrelationen zwischen der CA-VI-Konzentration und der Schmecksensibilität wurden im Einklang mit vorangegangenen Studien beobachtet. Dennoch wurde kein Unterschied zwischen den Patienten und Probanden festgestellt. Interessanterweise war die antioxidative Kapazität im Speichel der Patienten signifikant erhöht. Um diese Differenz besser beurteilen zu können, empfiehlt sich auch hier die longitudinale Betrachtung.

Weitere Untersuchungen der Beeinflussung des Schmeckvermögens durch bestimmte Speichelbestandteile könnten helfen zu klären, ob die non-invasive Methodik der Speichelanalyse als prognostischer und therapeutischer Marker bei idiopathischen Schmeckstörungen dienen könnte.

# Zusammenfassung/ Summary

## Deutsch

**Hintergrund:** Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Dichte der fungiformen Papillen und der Sensibilität der Schmeckwahrnehmung besteht. Weiterhin wurden Veränderungen der Speichelflussrate und –zusammensetzung bei Erkrankungen beobachtet, die mit Störungen in der Perzeption gustatorischer Reize einhergehen können.

**Ziel, Material und Methoden:** Das Ziel dieser klinisch prospektiven Studie war es zu untersuchen, ob es im Rahmen von idiopathischen Schmeckstörungen zu Veränderungen in der Dichte der fungiformen Papillen und der Speichelflussrate und –zusammensetzung kommt.

Es wurden 81 Patienten mit Schmeckstörungen untersucht. Ihr Durchschnittsalter betrug  $58 \pm 13$  Jahre. Zum Vergleich wurden die Ergebnisse 20 jüngerer ( $24 \pm 3$  Jahre) und 20 älterer ( $55 \pm 10$  Jahre) gesunder Probanden herangezogen.

Die Erfassung des Schmeckvermögens erfolgte mit Hilfe von Schmeckstreifen, Elektrogustometer und Schmecksprays. Die fungiformen Papillen wurden nach dem "Denver Papillae Protocol", sowie unter Anwendung des "Dichotomous Key" quantifiziert. Unstimulierter gemischter Speichel der Patienten und Probanden wurde für eine Dauer von 5 Minuten gesammelt. Anschließend erfolgte die Bestimmung von Speichelflussrate, Gesamtproteinanteil, Glutathion-S-Transferase-P1 (GST-P1), Katalase, Carboanhydrase-VI (CA-VI) und antioxidativer Kapazität.

**Ergebnisse:** Signifikante Korrelationen wurden zwischen der Dichte der fungiformen Papillen, den Schwellenwerten der Elektrogustometrie und der Anzahl richtig identifizierter Schmeckstreifen festgestellt. Die Anzahl der fungiformen Papillen der Patienten mit Schmeckstörung ( $30,4 \pm 12,1$ ) war etwas geringer als die der gleichaltrigen Probanden ( $32,9 \pm 9,9$ ) und zeigte keine statistische Signifikanz.

Innerhalb der Gruppen der qualitativen Schmeckstörungen wurden Unterschiede der Schmecksensibilität deutlich. Patienten, die an einer salzig-Dysgeusie litten, zeigten höhere Schwellenwerte in der Elektrogustometrie und eine geringere Anzahl richtig erkannter Schmeckstreifen im Vergleich zu denen mit bitter-, metallisch- oder sauer-Dysgeusie.

Bei den Patienten wurden charakteristische Unterschiede im Proteinanteil, in der antioxidativen Kapazität, sowie der Konzentrationen von GST-P1 und Katalase des

Speichels aufgezeigt. Keine Unterschiede bestanden hingegen in der Speichelflussrate und dem Anteil an CA-VI.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse zeigen, dass die Dichte der fungiformen Papillen bei idiopathischen Schmeckstörungen nicht signifikant vermindert ist, aber dass Veränderungen in der Speichelkomposition bestehen. Um diese Alterationen im zeitlichen Verlauf einer Schmeckstörung und bei potentieller Verbesserung der Symptome einschätzen zu können, ist eine Follow-up-Studie geplant.

## Englisch

**Background:** Previous studies have shown a correlation between fungiform papillae density and acuity of taste. In addition changes of salivary composition in oral sensation complaints were observed as well.

**Aim, Material and Methods:** Aim of this prospective investigation was to determine correlations between the fungiform papillae density, salivary flow, salivary composition and taste acuity of healthy individuals and patients with idiopathic taste disorders.

The present study was performed in 81 patients with a mean age of  $58 \pm 13$  years complaining of gustatory dysfunctions and groups of 20 younger (age  $24 \pm 3$  years) and 20 older healthy subjects (age  $55 \pm 10$  years).

Taste perception was measured using taste strips, taste sprays and electrogustometry (EIGu). Fungiform papillae were quantified using "Denver Papillae Protocol" and "Dichotomous Key". Resting saliva was collected for 5 minutes. Salivary flow, protein amount, glutathione S-transferase pi gene (GST-P1), catalase, carbonic anhydrase VI (CA-VI) and antioxidant capacity have been compared between patients and controls.

**Results:** Statistically significant correlations were found between fungiform papillae density, EIGu threshold and the total score of correctly identified taste strips. The average number of counted fungiform papillae in taste disorders ( $30.4 \pm 12.1$ ) was slightly lower than in age-matched controls ( $32 \pm 9.9$ ), without showing statistically significance.

Regarding qualitative taste disorders differences in taste acuity were shown. Patients with salty dysgeusia exhibited lower sensitivity (both, with EIGu and taste strips) compared to patients with bitter, metallic or sour dysgeusia.

Characteristic changes of saliva were observed in protein amount, antioxidant capacity, GST-P1 and catalase. No differences between patients and controls were found for flow and CA-VI.

**Conclusions:** Results indicate that there are no significant changes in fungiform papillae density but in saliva composition in idiopathic taste disorders. A follow-up study is underway to examine these changes regarding improvements of the disorders.

## Literaturverzeichnis

- Ackerman BH, Kasbekar N. 1997. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*, 17(3):482–496.
- Acosta A, Hurtado MD, Gorbatyuk O, La Sala M, Duncan D, Aslanidi G, Campbell-Thompson M, Zhang L, Herzog H, Voutetakis A, Baum BJ, Zolotukhin S. 2011. Salivary PYY: A Putative Bypass to Satiety. *PLoS ONE*, 6(10):e26137
- Adler DA. 1934. Zur Topik des Verlaufes der Geschmackssinnsfasern und anderer afferenter Bahnen im Thalamus. *Z. Für Gesamte Neurol. Psychiatr.*, 149(1):208–220
- Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Hendi SS, Kasraei S, Moghimbeigi A. 2013. Total antioxidant capacity of saliva and dental caries. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 18(4):e553–e556
- Akçiçek G, Avcu N, Uysal S. 2014. Evaluation of the fungiform papillae number in Behçet's disease. *Clin. Oral Investig.*, 19(4):887–890
- Arbeitsgemeinschaft OuG, Schmeckstörungen. 1996. AWMF: Aktuelle Leitlinien, Registriernummer 017-052.
- Bachmanov AA, Beauchamp GK. 2007. Taste Receptor Genes. *Annu. Rev. Nutr.*, 27:389–414
- Bajaj P, Arendt-Nielsen L, Bajaj P, Madsen H. 2001. Sensory changes during the ovulatory phase of the menstrual cycle in healthy women. *Eur. J. Pain Lond. Engl.*, 5(2):135–144
- Barker K, Batstone M, Savage N. 2009. Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. *Aust. Dent. J.*, 54(4):300–305
- Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. 1994. PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiol. Behav.*, 56(6):1165–1171.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 4:561–571.
- Beidler LM. 1961. Taste Receptor stimulation. In: *Progress in biophysics and biophysical chemistry*. Pergamon Press, New York, S. 107–151.
- Berling K, Knutsson J, Rosenblad A, von Unge M. 2011. Evaluation of electrogustometry and the filter paper disc method for taste assessment. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 131(5):488–493
- Boyce JM. 2006. Effects of ageing on smell and taste. *Postgrad. Med. J.*, 82(966):239–241
- Brand HS, Ligtenberg AJM, Veerman ECI. 2014. Saliva and Wound Healing. In: Ligtenberg AJM, Veerman ECI (Hrsg) *Monographs in Oral Science*. S. KARGER AG, Basel, S. 52–60
- Brandt H, Hauswald B, Langer H, Gleditsch J, Zahnert T. 2008. Wirksamkeit der Akupunktur bei der Therapie von idiopathischen Schmeckstörungen: Eine

randomisierte Placebo-kontrollierte Studie. Dtsch. Z. Für Akupunkt., 51(1):24–31

- Breslin PAS, Huang L. 2006. Human taste: peripheral anatomy, taste transduction, and coding. *Adv. Otorhinolaryngol.*, 63:152–190
- Broggio E, Pluchon C, Ingrand P, Gil R. 2001. [Taste impairment in Alzheimer's disease]. *Rev. Neurol. (Paris)*, 157(4):409–413.
- Brouwer JN, Wiersma A. 1980. Stimulus-induced appearance of proteinaceous material in the taste pore. *Starre H Van Ed Olfaction Taste*, 7:179–182.
- Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJP, Zuker CS. 2006. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, 444(7117):288–294
- Christensen CM, Brand JG, Malamud D. 1987. Salivary changes in solution pH: a source of individual differences in sour taste perception. *Physiol. Behav.*, 40(2):221–227.
- Clark MPA, O'Malley S. 2007. Chorda tympani nerve function after middle ear surgery. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.*, 28(3):335–340
- Correa M, Laing DG, Hutchinson I, Jinks AL, Armstrong JE, Kainer G. 2015. Reduced taste function and taste papillae density in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.*, 30(11):2003–2010
- Dawes C. 1972. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J. Physiol.*, 220(3):529–545.
- Dawes C. 2012. Salivary clearance and its effects on oral health. In: *Saliva and oral health*. S. 81–96.
- Dawes C. 1984. Stimulus effects on protein and electrolyte concentrations in parotid saliva. *J. Physiol.*, 346:579–588.
- Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, Aframian D, McGowan R, Aliko A, Narayana N, Sia YW, Joshi RK, Jensen SB, Kerr AR, Wolff A. 2015. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch. Oral Biol.*, 60(6):863–874
- Dawidson I, Blom M, Lundeberg T, Theodorsson E, Angmar-Månsson B. 1997. Neuropeptides in the saliva of healthy subjects. *Life Sci.*, 60(4-5):269–278.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. 1991. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 117(5):519–528.
- Deshpande DA, Wang WCH, McIlmoyle EL, Robinett KS, Schillinger RM, An SS, Sham JSK, Liggett SB. 2010. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.*, 16(11):1299–1304
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für, die Leitliniengruppe Unipolare Depression\*. S3-Lei,

linie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare, Depression-Kurzfassung, 1. Auflage 2009. DGPPN, ÄZQ, AWMF. 2009. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression.

- Doty DRL, Shah M, Bromley SM. 2013. Drug-Induced Taste Disorders. *Drug Saf.*, 31(3):199–215
- Doty RL. 2015. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 3. Auflage. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
- Doty RL, Bagla R, Morgenson M, Mirza N. 2001. NaCl thresholds: relationship to anterior tongue locus, area of stimulation, and number of fungiform papillae. *Physiol. Behav.*, 72(3):373–378.
- Doty RL, Heidt JM, MacGillivray MR, Dsouza M, Tracey EH, Mirza N, Bigelow D. 2015. Influences of age, tongue region, and chorda tympani nerve sectioning on signal detection measures of lingual taste sensitivity. *Physiol. Behav.*
- Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. 1995. A Study of the Test-retest Reliability of Ten Olfactory Tests. *Chem. Senses*, 20(6):645–656
- Duffy VB, Hayes JE, Davidson AC, Kidd JR, Kidd KK, Bartoshuk LM. 2010. Vegetable Intake in College-Aged Adults Is Explained by Oral Sensory Phenotypes and TAS2R38 Genotype. *Chemosens. Percept.*, 3(3-4):137–148
- Edgar WM. 1990. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br. Dent. J.*, 169(3-4):96–98.
- Ehrenfeld M, Cornelius C P, Altenmüller E. 1992. Nerveninjektionsschäden nach Leitungsanästhesie im Spatium pterygomandibulare. *Dtsch Zahnärztl Z*, 47:36–39.
- Epstein JB, Barasch A. 2010. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol.*, 46(2):77–81
- Fábián TK, Beck A, Fejérdy P, Hermann P, Fábián G. 2015. Molecular mechanisms of taste recognition: considerations about the role of saliva. *Int. J. Mol. Sci.*, 16(3):5945–5974
- Fábián TK, Fejérdy P, Csermely, Begley TP. 2007. Saliva in Health and Disease, Chemical Biology of. In: *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*. John Wiley & Sons, Inc.
- Fábián TK, Fejérdy P, Nguyen MT, Soti C, Csermely P. 2007. Potential immunological functions of salivary Hsp70 in mucosal and periodontal defense mechanisms. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 55(2):91–98
- Fábián TK, Hermann P, Beck A, Fejérdy P, Fábián G. 2012. Salivary Defense Proteins: Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 13(4):4295–4320
- Fabrini R, Bocedi A, Camerini S, Fusetti M, Ottaviani F, Passali FM, Topazio D, Iavarone F, Francia I, Castagnola M, Ricci G. 2014. Inactivation of Human Salivary Glutathione Transferase P1-1 by Hypothiocyanite: A Post-Translational Control System in Search of a Role. *PLoS ONE*, 9(11)

- Fark T, Hummel C, Hähner A, Nin T, Hummel T. 2013. Characteristics of taste disorders. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, 270(6):1855–1860
- Femiano F, Scully C, Gombos F. 2002. Idiopathic dysgeusia; an open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 31(6):625–628
- Finger TE. 2005. Cell Types and Lineages in Taste Buds. *Chem. Senses*, 30(suppl 1):i54–i55
- Finger TE, Böttger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL. 2003. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100(15):8981–8986
- Fujiyama R, Ishitobi S, Honda K, Okada Y, Oi K, Toda K. 2010. Ice cube stimulation helps to improve dysgeusia. *Odontol. Soc. Nippon Dent. Univ.*, 98(1):82–84
- Galindo MM, Voigt N, Stein J, Lengerich J van, Raguse J-D, Hofmann T, Meyerhof W, Behrens M. 2011. G Protein–Coupled Receptors in Human Fat Taste Perception. *Chem. Senses*:bjr069
- Ginsburg I, Kohen R, Shalish M, Varon D, Shai E, Koren E. 2013. The oxidant-scavenging abilities in the oral cavity may be regulated by a collaboration among antioxidants in saliva, microorganisms, blood cells and polyphenols: a chemiluminescence-based study. *PloS One*, 8(5):e63062.
- Ginsburg I, Koren E, Shalish M, Kanner J, Kohen R. 2012. Saliva increases the availability of lipophilic polyphenols as antioxidants and enhances their retention in the oral cavity. *Arch. Oral Biol.*, 57(10):1327–1334
- Goins MR, Pitovski DZ. 2004. Posttonsillectomy taste distortion: a significant complication. *The Laryngoscope*, 114(7):1206–1213
- Gorr S-U. 2009. Antimicrobial peptides of the oral cavity. *Periodontol.* 2000, 51:152–180
- Gröschl M, Rauh M, Wagner R, Neuhuber W, Metzler M, Tamgüney G, Zenk J, Schoof E, Dörr HG, Blum WF, Rascher W, Dötsch J. 2001. Identification of leptin in human saliva. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86(11):5234–5239
- Gröschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klussmann S, Dötsch J, Rascher W, Rauh M. 2005. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin. Chem.*, 51(6):997–1006
- Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. 2003. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc. J. Société Can. Pour Trait. Douleur*, 8(3):133–135.
- Gurkan S, Bradley RM. 1988. Secretions of von Ebner's glands influence responses from taste buds in rat circumvallate papilla. *Chem. Senses*, 13(4):655–661
- Hähner A, Heckmann JG. 2009. Riech- und Schmeckstörungen bei neurologischen Erkrankungen. In: *Riech- und Schmeckstörungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 107–121.

- Hamilton RB, Norgren R. 1984. Central projections of gustatory nerves in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 222(4):560–577
- Hampf G, Aalberg V, Sundén B. 1990. Experiences from a facial pain unit. *J. Craniomandib. Disord. Facial Oral Pain*, 4(4):267–272.
- Hannig M, Hannig C. 2014. The pellicle and erosion. *Monogr. Oral Sci.*, 25:206–214
- Hayes JE, Bartoshuk LM, Kidd JR, Duffy VB. 2008. Supertasting and PROP Bitterness Depends on More Than the TAS2R38 Gene. *Chem. Senses*, 33(3):255–265
- Heckmann JG, Stössel C, Lang CJG, Neundörfer B, Tomandl B, Hummel T. 2005. Taste disorders in acute stroke: a prospective observational study on taste disorders in 102 stroke patients. *Stroke J. Cereb. Circ.*, 36(8):1690–1694
- Heckmann J, Heckmann SM, Lang CG, Hummel T. 2003. NEurological aspects of taste disorders. *Arch. Neurol.*, 60(5):667–671
- Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann M, Heckmann JG, Hummel T. 2005. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia--a randomized clinical trial. *J. Dent. Res.*, 84(1):35–38.
- Heintze U, Birkhed D, Björn H. 1982. Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed. Dent. J.*, 7(6):227–238.
- Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, Soergel KH, Egide MS, Wood CM. 1982. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology*, 83(1 Pt 1):69–74.
- Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KEO, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT, Section D, Group OCS, (isoo) MA of SC in C (MASCC)/International S of OO. 2010. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support. Care Cancer*, 18(8):1081–1087
- Huang AL, Chen X, Hoon MA, Chandrashekar J, Guo W, Tränkner D, Ryba NJP, Zuker CS. 2006. The Cells and Logic for Mammalian Sour Taste detection. *Nature*, 442(7105):934–938
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the „Sniffin' Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, 264(3):237–243
- Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. 2012. Smell and taste disorders. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.*, 10
- Hummel T, Nesztler C, Kallert S, Bende M, Kobal G, Nordin S. 2001. Gustatory Sensitivity in patients with anosmia. *Chem. Senses*, (26):118.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem. Senses*, 22(1):39–52
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart.

- Humphrey SP, Williamson RT. 2001. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J. Prosthet. Dent.*, 85(2):162–169
- Iannilli E, Singh PB, Schuster B, Gerber J, Hummel T. 2012. Taste laterality studied by means of umami and salt stimuli: an fMRI study. *NeuroImage*, 60(1):426–435
- Ikeda K. 1909. New Seasonings. *Chem. Senses*, 27(9):847–849.
- Just T, Pau HW, Bombor I, Guthoff RF, Fietkau R, Hummel T. 2005. Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. *The Laryngoscope*, 115(12):2178–2182
- Just T, Pau HW, Witt M, Hummel T. 2006. Contact Endoscopic Comparison of Morphology of Human Fungiform Papillae of Healthy Subjects and Patients with Transected Chorda Tympani Nerve. *The Laryngoscope*, 116(7):1216–1222
- Kaczmarek MJ, Rosenmund H. 1977. The action of human pancreatic and salivary isoamylases on starch and glycogen. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, 79(1):69–73.
- Kadoya Y, Kuwahara H, Shimazaki M, Ogawa Y, Yagi T. 1987. Isolation of a novel carbonic anhydrase from human saliva and immunohistochemical demonstration of its related isozymes in salivary gland. *Osaka City Med. J.*, 33(1):99–109.
- Kelling ST, Halpern BP. 1993. Gustatory neural response latencies in the frog. *Chem. Senses*, 18(2):169–187
- Kitamura A, Tsurugizawa T, Uematsu A, Uneyama H. 2014. The sense of taste in the upper gastrointestinal tract. *Curr. Pharm. Des.*, 20(16):2713–2724.
- Kivela J, Parkkila S, Parkkila AK, Leinonen J, Rajaniemi H. 1999. Salivary carbonic anhydrase isoenzyme VI. *J. Physiol.*, 520 Pt 2:315–320.
- Kivelä J, Parkkila S, Waheed A, Parkkila AK, Sly WS, Rajaniemi H. 1997. Secretory carbonic anhydrase isoenzyme (CA VI) in human serum. *Clin. Chem.*, 43(12):2318–2322.
- Klussmann JP, Knoedgen R, Wittekindt C, Damm M, Eckel HE. 2002. Complications of suspension laryngoscopy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 111(11):972–976.
- Knecht M, Hummel T. 2004. Recording of the human electro-olfactogram. *Physiol. Behav.*, 83(1):13–19
- Knecht M, Huttenbrink K-B, Hummel T. 1999. Störungen des Riechens und Schmeckens. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 129(27-28):1039–1046.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, 257(4):205–211.

- Konstantinidis I, Chatziavramidis A, Printza A, Metaxas S, Constantinidis J. 2010. Effects of smoking on taste: Assessment with contact endoscopy and taste strips. *The Laryngoscope*, 120(10):1958–1963
- Kuga M, Ikeda M, Suzuki K. 1999. Gustatory changes associated with the menstrual cycle. *Physiol. Behav.*, 66(2):317–322.
- Kuga M, Ikeda M, Suzuki K, Takeuchi S. 2002. Changes in gustatory sense during pregnancy. *Acta Oto-Laryngol. Suppl.*, (546):146–153.
- Kullaa-Mikkonen A, Koponen A, Seilonen A. 1987. Quantitative study of human fungiform papillae and taste buds: variation with aging and in different morphological forms of the tongue. *Gerodontology*, 3(3):131–135.
- Kurihara K. 2015. Umami the Fifth Basic Taste: History of Studies on Receptor Mechanisms and Role as a Food Flavor. *BioMed Res. Int.*, 2015
- Lagerlöf F, Dawes C. 1984. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. *J. Dent. Res.*, 63(5):618–621.
- Landis BN, Giger R, Dulguerov P, Hugentobler M, Hummel T, Lacroix J-S. 2007. Gustatory function after microlaryngoscopy. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 127(10):1086–1090
- Landis BN, Heckmann JG. 2013. Taste Disorders. In: *Management of Smell and Taste Disorders: A Practical Guide for Clinicians*. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 179–188.
- Landis BN, Just T. 2009. Schmeckstörungen. In: *Riech- und Schmeckstörungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 95–105.
- Landis BN, Leuchter I, San Millán Ruíz D, Lacroix J-S, Landis T. 2006. Transient hemiageusia in cerebrovascular lateral pontine lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 77(5):680–683
- Landis BN, Scheibe M, Weber C, Berger R, Brämerson A, Bende M, Nordin S, Hummel T. 2010. Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J. Neurol.*, 257(8):1303–1308
- Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sapelli P. 2005. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*, 115(3):332–337
- Lawton DM, Furness DN, Lindemann B, Hackney CM. 2000. Localization of the glutamate-aspartate transporter, GLAST, in rat taste buds. *Eur. J. Neurosci.*, 12(9):3163–3171.
- Leinonen J, Parkkila S, Kaunisto K, Koivunen P, Rajaniemi H. 2001. Secretion of carbonic anhydrase isoenzyme VI (CA VI) from human and rat lingual serous von Ebner's glands. *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.*, 49(5):657–662.
- Li F. 2013. Taste perception: from the tongue to the testis. *Mol. Hum. Reprod.*, 19(6):349–360

- Lin LY, Chang CC. 1989. Determination of protein concentration in human saliva. *Gaoxing Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 5(7):389–397.
- Li XJ, Snyder SH. 1995. Molecular cloning of Ebnerin, a von Ebner's gland protein associated with taste buds. *J. Biol. Chem.*, 270(30):17674–17679.
- Lugaz O, Pillias A-M, Boireau-Ducept N, Faurion A. 2005. Time-intensity evaluation of acid taste in subjects with saliva high flow and low flow rates for acids of various chemical properties. *Chem. Senses*, 30(1):89–103
- Malamud D, Abrams WR, Barber CA, Weissman D, Rehtanz M, Golub E. 2011. Antiviral activities in human saliva. *Adv. Dent. Res.*, 23(1):34–37
- Manzi B, Hummel T. 2014. Intensity of regionally applied tastes in relation to administration method: an investigation based on the „taste strips“ test. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, 271(2):411–415
- Manzini I, Czesnik D. 2008. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Schmeckens. In: *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 27–42.
- Matsuo R. 2000. Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. *Crit. Rev. Oral Biol. Med. Off. Publ. Am. Assoc. Oral Biol.*, 11(2):216–229.
- Matsuo R, Yamamoto T. 1992. Effects of inorganic constituents of saliva on taste responses of the rat chorda tympani nerve. *Brain Res.*, 583(1–2):71–80
- Matsuo R, Yamamoto T, Ikehara A, Nakamura O. 1994. Effect of salivation on neural taste responses in freely moving rats: analyses of salivary secretion and taste responses of the chorda tympani nerve. *Brain Res.*, 649(1):136–146
- McBurney DH, Pfaffmann C. 1963. Gustatory adaptation to saliva and sodium chloride. *J. Exp. Psychol.*, 65(6):523–529
- Melis M, Atzori E, Cabras S, Zonza A, Calò C, Muroli P, Nieddu M, Padiglia A, Sogos V, Tepper BJ, Tomassini Barbarossa I. 2013. The gustin (CA6) gene polymorphism, rs2274333 (A/G), as a mechanistic link between PROP tasting and fungiform taste papilla density and maintenance. *PLoS One*, 8(9):e74151
- Michel O, Brusis T. 1990. Hypoglossusparesis nach Tonsillektomie\*. *Laryngo-Rhino-Otol.*, 69(05):267–270
- Miller IJ. 1986. Variation in human fungiform taste bud densities among regions and subjects. *Anat. Rec.*, 216(4):474–482
- Miller IJ, Reedy FE. 1990. Quantification of fungiform papillae and taste pores in living human subjects. *Chem. Senses*, 15(3):281–294
- Mistretta CM. 1984. Aging effects on anatomy and neurophysiology of taste and smell. *Gerodontology*, 3(2):131–136.
- Morris-Wiman J, Segó R, Brinkley L, Dolce C. 2000. The effects of sialoadenectomy and exogenous EGF on taste bud morphology and maintenance. *Chem. Senses*, 25(1):9–19.

- Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AFP, Hummel T, Kobal G. 2003. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated „taste strips“. *Rhinology*, 41(1):2–6.
- Mueller KL, Hoon MA, Erlenbach I, Chandrashekar J, Zuker CS, Ryba NJP. 2005. The receptors and coding logic for bitter taste. *Nature*, 434(7030):225–229
- Murray RG, Murray A. 1967. Fine structure of taste buds of rabbit foliate papillae. *J. Ultrastruct. Res.*, 19(3–4):327–353
- Mussavira S, Dharmalingam M, Omana Sukumaran B. 2015. Salivary glucose and antioxidant defense markers in type II diabetes mellitus. *Turk. J. Med. Sci.*, 45(1):141–147.
- Nagler RM, Hershkovich O. 2004. Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, 5(1):56–63
- Nakajima M, Ohtsuki T, Minematsu K. 2010. Bilateral hypogeusia in a patient with a unilateral paramedian thalamic infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 81(6):700–701
- Nelson GM, Finger TE. 1993. Immunolocalization of different forms of neural cell adhesion molecule (NCAM) in rat taste buds. *J. Comp. Neurol.*, 336(4):507–516
- Neyraud E, Palicki O, Schwartz C, Nicklaus S, Feron G. 2012. Variability of human saliva composition: Possible relationships with fat perception and liking. *Arch. Oral Biol.*, 57(5):556–566
- Niki M, Yoshida R, Takai S, Ninomiya Y. 2010. Gustatory signaling in the periphery: detection, transmission, and modulation of taste information. *Biol. Pharm. Bull.*, 33(11):1772–1777.
- Nilius B, Appendino G. 2011. Tasty and healthy TR(i)Ps. *EMBO Rep.*, 12(11):1094–1101
- Norris MB, Noble AC, Pangborn RM. 1984. Human saliva and taste responses to acids varying in anions, titratable acidity, and pH. *Physiol. Behav.*, 32(2):237–244
- Nuessle TM, Garneau NL, Sloan MM, Santorico SA. 2015. Denver Papillae Protocol for Objective Analysis of Fungiform Papillae. *J. Vis. Exp.*, (100)
- Oakley B, Wu LH, Lawton A, deSibour C. 1990. Neural control of ectopic filiform spines in adult tongue. *Neuroscience*, 36(3):831–838.
- Parkkila S, Parkkila AK, Rajaniemi H. 1995. Circadian periodicity in salivary carbonic anhydrase VI concentration. *Acta Physiol. Scand.*, 154(2):205–211
- Pavlidis P, Gouveris H, Anogeianaki A, Koutsonikolas D, Anogianakis G, Kekes G. 2013. Age-related Changes in Electrogustometry Thresholds, Tongue Tip Vascularization, Density, and Form of the Fungiform Papillae in Humans. *Chem. Senses*, 38(1):35–43
- Pavlidis P, Gouveris H, Kekes G, Maurer J. 2014. Electrogustometry thresholds, tongue tip vascularization, and density and morphology of the fungiform papillae in diabetes. *B-ENT*, 10(4):271–278.

- Pereslegina IA. 1989. The activity of antioxidant enzymes in the saliva of normal children. *Lab. Delo*, (11):20–23.
- Piombino P, Genovese A, Esposito S, Moio L, Cutolo PP, Chambery A, Severino V, Moneta E, Smith DP, Owens SM, Gilbert JA, Ercolini D. 2014. Saliva from Obese Individuals Suppresses the Release of Aroma Compounds from Wine. *PLOS ONE*, 9(1):e85611
- Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. 2014. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *Br. Dent. J.*, 217(7):E14
- Roper SD. 2007. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflugers Arch.*, 454(5):759–776
- Sakagami M, Ikeda M, Tomita H, Ikui A, Aiba T, Takeda N, Inokuchi A, Kurono Y, Nakashima M, Shibasaki Y, Yotsuya O. 2009. A zinc-containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 129(10):1115–1120
- Sakai N, Kobayakawa T, Gotow N, Saito S, Imada S. 2001. Enhancement of sweetness ratings of aspartame by a vanilla odor presented either by orthonasal or retronasal routes. *Percept. Mot. Skills*, 92(3 Pt 2):1002–1008
- Sánchez-Juan P, Combarros O. 2000. [Gustatory nervous pathway syndromes]. *Neurol. Barc. Spain*, 16(6):262–271.
- Scheibe R. 2006. Speichel. In: *Einführung in die Zahnmedizin*. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 124–127.
- Schmale H, Holtgreve-Grez H, Christiansen H. 1990. Possible role for salivary gland protein in taste reception indicated by homology to lipophilic-ligand carrier proteins. *Nature*, 343(6256):366–369
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. 2010. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 31. Aufl. 2011. Springer, Heidelberg.
- Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, Kline JN, Welsh MJ. 2009. Motile Cilia of Human Airway Epithelia Are Chemosensory. *Science*, 325(5944):1131–1134
- Shahbake M, Hutchinson I, Laing DG, Jinks AL. 2005. Rapid quantitative assessment of fungiform papillae density in the human tongue. *Brain Res.*, 1052(2):196–201
- Shaila M, Pai GP, Shetty P. 2013. Salivary protein concentration, flow rate, buffer capacity and pH estimation: A comparative study among young and elderly subjects, both normal and with gingivitis and periodontitis. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 17(1):42–46
- Shatzman AR, Henkin RI. 1981. Gustin concentration changes relative to salivary zinc and taste in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 78(6):3867–3871.
- Ship JA, Chávez EM. 2001. *Special Senses: Disorders of Taste and Smell*. *Essent. Oral Med.*:277–288.
- Simon SA, de Araujo IE, Gutierrez R, Nicolelis MAL. 2006. The neural mechanisms of gustation: a distributed processing code. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7(11):890–901

- Simons CT, Boucher Y, Carstens MI, Carstens E. 2006. Nicotine Suppression of Gustatory Responses of Neurons in the Nucleus of the Solitary Tract. *J. Neurophysiol.*, 96(4):1877–1886
- Singh H, Shetty P, S.V. S, Patidar M. 2014. Analysis of Salivary Antioxidant Levels in Different Clinical Staging and Histological Grading of Oral Squamous Cell Carcinoma: Noninvasive Technique in Dentistry. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, 8(8):ZC08–ZC11
- Singh N, Vrontakis M, Parkinson F, Chelikani P. 2011. Functional bitter taste receptors are expressed in brain cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 406(1):146–151
- Smith DV, Margolskee RF. 2001. Making sense of taste. *Sci. Am.*, 284(3):32–39.
- Stillman JA, Morton RP, Hay KD, Ahmad Z, Goldsmith D. 2003. Electrogustometry: strengths, weaknesses, and clinical evidence of stimulus boundaries. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, 28(5):406–410
- Su N, Ching V, Grushka M. 2013. Taste disorders: a review. *J. Can. Dent. Assoc.*, 79:d86.
- Trepel M. 2011. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 5. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Vallejo G, Mead PM, Gaynor DH, Devlin JT, Robbins DC. 1984. Characterization of immunoreactive insulin in human saliva: evidence against production in situ. *Diabetologia*, 27(4):437–440
- Welge-Lüssen A, Drago J, Wolfensberger M, Hummel T. 2004. Interaktion von Schmecken und Riechen. *Laryngo-Rhino-Otol*, 83(02):15\_10
- Welsch U, Deller T. 2010. *Sobotta Lehrbuch Histologie: Unter Mitarbeit von Thomas Deller*. 3. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Windfuhr JP, Sack F, Sesterhenn AM, Landis BN, Chen Y-S. 2010. Post-tonsillectomy taste disorders. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, 267(2):289–293
- Witt M, Miller Jr IJ. 1992. Comparative lectin histochemistry on taste buds in foliate, circumvallate and fungiform papillae of the rabbit tongue. *Histochemistry*, 98(3):173–182
- World Medical Association. 1997. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA*, 277(11):925–926.
- Woschnagg H, Stöllberger C, Finsterer J. 2002. Loss of taste is loss of weight. *The Lancet*, 359(9309):891
- Wu SV, Rozengurt N, Yang M, Young SH, Sinnott-Smith J, Rozengurt E. 2002. Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99(4):2392–2397

- Yakubov GE. 2014. Lubrication. *Monogr. Oral Sci.*, 24:71–87
- Yamaguchi S. 1991. Basic properties of umami and effects on humans. *Physiol. Behav.*, 49(5):833–841
- Yang R, Crowley HH, Rock ME, Kinnamon JC. 2000. Taste cells with synapses in rat circumvallate papillae display SNAP-25-like immunoreactivity. *J. Comp. Neurol.*, 424(2):205–215.
- Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJP. 2009. Common Sense about Taste: From Mammals to Insects. *Cell*, 139(2):234–244
- Zaieni SH, Derakhshan Z, Sariri R. 2015. Alternations of salivary antioxidant enzymes in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(13):1400–1405
- Zuniga JR, Chen N, Phillips CL. 1997. Chemosensory and somatosensory regeneration after lingual nerve repair in humans. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 55(1):2–13
- Zuniga JR, Davis SH, Englehardt RA, Miller IJ, Schiffman SS, Phillips C. 1993. Taste performance on the anterior human tongue varies with fungiform taste bud density. *Chem. Senses*, 18(5):449–460
- Zwisler R. 1998. Psychophysische Methoden. *Psychol. Methodenlehre* [Aufruf am: 12.06.2015] URL: <http://www.zwisler.de/scripts/methoden/node4.html>.

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematischer Aufbau einer Geschmacksknospe und der Schmecksinneszellen des Typs I, II und III.....	3
<b>Abbildung 2:</b> Zusammensetzung des Mundspeichels im Überblick.....	9
<b>Abbildung 3:</b> Die Abbildung zeigt den Umgang mit den "Taste strips" .....	25
<b>Abbildung 4:</b> Elektrogustometer RION TR-06 und dessen Anwendung.....	26
<b>Abbildung 5:</b> Sniffin` Sticks, erweiterter Test.....	27
<b>Abbildung 6:</b> Zählung der fungiformen Papillen.....	31
<b>Abbildung 7:</b> Mittelwert und Standardabweichung der fungiformen Papillen der Patientengruppe und der Probandengruppe „Older“ .....	33
<b>Abbildung 8:</b> Darstellung der Korrelationen und Regressionsgeraden zwischen den Elektrogustometerschwellen und der Anzahl der fungiformen Papillen .....	35
<b>Abbildung 9:</b> Darstellung der Korrelationen und Regressionsgeraden zwischen der Anzahl der fungiformen Papillen und der Anzahl erkannter Schmeckstreifen.....	37
<b>Abbildung 10:</b> Darstellung der Korrelationen und Regressionsgeraden zwischen der Anzahl erkannter Schmeckstreifen und den Elektrogustometerschwellen.....	39
<b>Abbildung 11:</b> Vergleich der erreichten Gesamtpunkte im Riechtest (SDI) der Patienten und der Probandengruppe "Older".....	40
<b>Abbildung 12:</b> Vergleich der Elektrogustometerschwellen in den verschiedenen Regionen der Zunge von Patienten und der Probandengruppe "Older" .....	41
<b>Abbildung 13:</b> Mittelwert und Standardabweichung der erkannten Schmeckstreifen links, rechts und gesamt von Patienten und der Probandengruppe "Older" .....	41
<b>Abbildung 14:</b> Mittelwert und Standardabweichung der erkannten Schmecksprays der Patienten und der Probandengruppe "Older" .....	42
<b>Abbildung 15:</b> Verteilung der qualitativen Schmeckstörungen.....	43
<b>Abbildung 16:</b> Mittelwertvergleiche der Elektrogustometerschwellen der qualitativen Schmeckstörungen der verschiedenen Regionen der Zunge .....	43

<b>Abbildung 17:</b> Anzahl der erkannten Schmeckstreifen links und rechts.....	44
<b>Abbildung 18:</b> Anzahl der erkannten Schmeckstreifen gesamt.....	44
<b>Abbildung 19:</b> Anzahl der erkannten Schmecksprays .....	44
<b>Abbildung 20:</b> Mittelwert und Standardabweichung der erkannten Schmecksprays innerhalb der Gruppe der qualitativen Schmeckstörungen .....	45
<b>Abbildung 21:</b> Mittelwert und Standardabweichung des Proteinanteils bei Patienten und Probanden.....	47
<b>Abbildung 22:</b> Mittelwert und Standardabweichung der Katalase im Speichel bei Patienten und Probanden.....	48
<b>Abbildung 23:</b> Mittelwert und Standardabweichung der Trolox Äquivalenten Antioxidativen Kapazität im Speichel der Patienten und Probanden...	49
<b>Abbildung 24:</b> Darstellung der Korrelationen und Regressionsgeraden zwischen den Elektrogustometerschwellen und der Konzentration an CA-VI im Speichel der Patienten und Probanden .....	50
<b>Abbildung 25:</b> Darstellung der Korrelation und Regressionsgeraden zwischen der Anzahl erkannter Schmeckstreifen und der Konzentration an CA-VI im Speichel .....	51

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Einteilung der Schmeckstörungen nach ihrer Art.....	14
<b>Tabelle 2:</b>	Kriterien zur Auswahl der Patienten .....	22
<b>Tabelle 3:</b>	Konzentrationen der Lösungen zur Herstellung der Schmeckstreifen	24
<b>Tabelle 4:</b>	Auswahlmöglichkeiten des Identifikationstests .....	29
<b>Tabelle 5:</b>	Modifizierte Normwerte SDI.....	29
<b>Tabelle 6:</b>	Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung der fungiformen Papillen der Patientengruppe und der Probandengruppe „Older“ .....	33
<b>Tabelle 7:</b>	Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrogustometerschwellen und Papillenanzahl aller Patienten und Probanden .....	34
<b>Tabelle 8:</b>	Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrogustometerschwellen und Papillenanzahl aller Probanden .....	34
<b>Tabelle 9:</b>	Mittelwerte und Standardabweichungen der Richtigantworten im Schmeckstreifentest und Papillenanzahl aller Patienten und Probanden .....	36
<b>Tabelle 10:</b>	Mittelwerte und Standardabweichungen der Richtigantworten im Schmeckstreifentest und Papillenanzahl aller Probanden .....	38
<b>Tabelle 11:</b>	Mittelwerte und Standardabweichungen der Richtigantworten im Schmeckstreifentest und der Elektrogustometerschwellen aller Patienten und Probanden.....	38
<b>Tabelle 12:</b>	Mittelwert und Standardabweichung der Speichelflussrate der Patienten und Probanden.....	46
<b>Tabelle 13:</b>	Mittelwert und Standardabweichung des Proteinanteils im Speichel der Patienten und Probanden.....	46
<b>Tabelle 14:</b>	Mittelwert und Standardabweichung von GST-P1 im Speichel der Patienten und Probanden.....	47
<b>Tabelle 15:</b>	Mittelwert und Standardabweichung von Katalase im Speichel der Patienten und Probanden.....	48
<b>Tabelle 16:</b>	Mittelwert und Standardabweichung der Trolox Äquivalenten Antioxidativen Kapazität im Speichel der Patienten und Probanden...	48

<b>Tabelle 17:</b>	Mittelwert und Standardabweichung der Konzentration an CA-VI im Speichel und der Elektrogustometerschwellen der Patienten und Probanden .....	49
<b>Tabelle 18:</b>	Mittelwert und Standardabweichung der Konzentration an CA-VI im Speichel und der Schmeckstreifenergebnisse der Patienten und Probanden .....	50
<b>Tabelle 19:</b>	Mittelwert und Standardabweichung der Konzentration an CA-VI im Speichel der Patienten und Probanden .....	51

# Anhang

## Anamnesebogen

Womit haben Sie ein Problem - <i>Sie können mehrere Angaben machen.</i>	<input type="checkbox"/> mit dem Riechen <input type="checkbox"/> mit dem feinen Geschmack beim Essen <input type="checkbox"/> mit dem Schmecken (süß, sauer, bitter, salzig)
Seit wann besteht dieses Problem?	<input type="checkbox"/> seit weniger als 3 Monaten <input type="checkbox"/> seit 3 bis 24 Monaten <input type="checkbox"/> seit mehr als 2 Jahren <input type="checkbox"/> immer schon / seit ich mich erinnern kann <input type="checkbox"/> weiß nicht
Wie begann dieses Problem?	<input type="checkbox"/> allmählich <input type="checkbox"/> plötzlich <input type="checkbox"/> ich habe noch nie in im Leben gerochen <input type="checkbox"/> weiß nicht
Wie hat sich Ihre Störung seither verändert?	<input type="checkbox"/> hat sich gebessert <input type="checkbox"/> unverändert <input type="checkbox"/> hat sich verschlechtert
Worauf führen Sie Ihr Problem zurück?	<input type="checkbox"/> Unfall <input type="checkbox"/> Erkältung / Infekt <input type="checkbox"/> Medikamenteinnahme <input type="checkbox"/> Operation <input type="checkbox"/> Nasenatmung/Polypen/Nebenhöhlenentzündung <input type="checkbox"/> Mundtrockenheit <input type="checkbox"/> Zahnersatz <input type="checkbox"/> anderes (bitte angeben)
Haben Sie chronische Nasenprobleme ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – wenn ja, welche? Nasenlaufen, verstopfte Nasen, Niesen, Allergien, Polypen, Gesichtsschmerzen, ..... .....
Ist ihre Störung veränderlich oder konstant?	<input type="checkbox"/> veränderlich <input type="checkbox"/> konstant <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> wird durch bestimmte Umstände verändert – wenn ja, welche?
Wie stark fühlen Sie	<input type="checkbox"/> extrem stark <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> mittel

sich insgesamt durch Ihr Problem beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> kaum <input type="checkbox"/> gar nicht
Wie würden Sie Ihre Nasendurchgängigkeit beschreiben?	<input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> schlecht <input type="checkbox"/> sehr schlecht <input type="checkbox"/> ich bekomme gar keine Luft durch die Nase
Bitte das Folgende bei Störungen des <b>Schmeckvermögens</b> ausfüllen	
Die Schmeckstörung hat vor allem zu tun mit der Wahrnehmung von ?	<input type="checkbox"/> süß <input type="checkbox"/> sauer <input type="checkbox"/> salzig <input type="checkbox"/> bitter <input type="checkbox"/> scharf <input type="checkbox"/> keinem der genannten
Haben Sie ständig im Mund eine der folgenden Empfindungen?	Brennen: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein bitterer Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein salziger Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein saurer Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Mundtrockenheit: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Fremdkörpergefühl: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

## Spade Analysis Descriptions – Papillenquantifizierung

When counting all pictures, keep the counting window zoomed only to 50%. You can zoom the measuring window in and out as much as you'd like. To determine if a papilla should be counted or excluded at any step, look at both the zoomed in window and the 50% windows.

### Amorphous

- Zoomed in and out (50%), if you can distinguish at least a continuous semicircular or U shape to the papilla, count it. If you can only see a J, consider it amorphous. If enough has a shape to get an accurate diameter, count it. If less than that has defined shape, consider it amorphous.

### Size

- Measure the papilla across the longest part to determine if it is 0.5mm or greater.
- Count papillae that are partially covered by the wafer only if you can get a measurement of 0.5mm or greater.

### Color

- Look at the entire tongue to get a feel for the staining pattern
- If an individual papilla is blue when all surrounding papillae are pink, do not count it
- If any part of the papilla is pink or lightly stained, count it (exception: glare)
- If the entire tongue is solid blue, disregard color and use other criteria

### Recessed

- If a papilla is recessed compared to surrounding papillae, do not count it
- If a papilla looks to be the same level as the rest of the tongue, do not exclude it
- If a papilla is in a crevice (on a lower part of the tongue) but is elevated, consider it elevated

### Multiples

- If in the zoomed out (50%) window, you can see separate lobes, and a definite line dividing the papillae, count as multiple
- If it looks like a single, uniform shape and/or there is no distinct dividing line, count as one

## Spade Dichotomous Key - Papillenquantifizierung

