

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

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

Orale Texturempfindung bei Patienten mit Riech-und Schmeckstörung

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 Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Jule Anna Reinhard

aus Homburg/Saar

Dresden 2021

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

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____
(Vorsitzender der Promotionskommission)

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
GENDER-ERKLÄRUNG	VII
1 EINLEITUNG	1
1.1 DER SCHMECKSENSINN	1
2 GRUNDLAGEN	2
2.1 GESCHMACKSKNOSPEN.....	2
2.2 DIE SINNESZELLEN	4
2.3 NEUROTRANSMITTER	7
2.4 DAS TRIGEMINALE SYSTEM	9
2.5 PROTONEN-SENSITIVE KANÄLE	12
2.6 DER SPEICHEL	12
2.7 DIE KODIERUNG DER SCHMECKQUALITÄTEN.....	13
2.8 DAS LABELED-LINE MODELL	13
2.9 DAS ACROSS-LINE MODELL.....	14
2.10 DIE SCHMECKBAHN.....	14
2.11 SCHMECKMODULATOREN.....	18
2.12 ZENTRALE VERARBEITUNG	19
2.13 ZUSAMMENSPIEL VON TEXTUR, ORALER TRIGEMINALER CHEMOSENSORIK UND GUSTATORISCHER SENSIBILITÄT	20
3 SCHMECKSTÖRUNGEN	22
3.1 ALLGEMEINES UND EPIDEMIOLOGIE	22
3.2 ÄTIOLOGIE	22
3.3 EPITHELIALE DYSGEUSIEN.....	23
3.3.1 <i>Burning-Mouth-Syndrome</i>	24
3.3.2 <i>Radiochemotherapie und Mukositis</i>	25
3.3.3 <i>Andere Ursachen</i>	25
3.4 MEDIKAMENTE	26
3.5 NERVALE DYSGEUSIEN.....	26
3.6 EINTEILUNG IN QUALITATIVE UND QUANTITATIVE SCHMECKSTÖRUNGEN	27
3.7 DIAGNOSTIK	28

3.8	THERAPIE.....	29
4	ZIELE UND HYPOTHESEN	30
5	MATERIAL UND METHODEN.....	32
5.1	ÜBERBLICK DES UNTERSUCHUNGSABLAUFS.....	32
5.2	ALLGEMEINES	33
5.3	TESTPERSONEN	33
5.4	PROBANDEN- UND PATIENTENKOLLEKTIV	33
5.5	ABLAUF	36
5.5.1	<i>Fragebogen und Anamneseerhebung</i>	<i>36</i>
5.6	OLFAKTOMETRIE	37
5.7	GUSTOMETRIE	39
5.7.1	<i>Schmecksprays</i>	<i>39</i>
5.7.2	<i>Schmeckstreifen</i>	<i>40</i>
5.7.3	<i>3D-Buchstaben</i>	<i>41</i>
5.7.4	<i>Metallplatten</i>	<i>42</i>
5.8	STATISTIK.....	44
6	ERGEBNISSE	45
6.1	ERGEBNISSE DES ADS-L FRAGEBOGENS	45
6.2	VERGLEICH DER CHEMOSENSORISCHEN FUNKTION VON PROBANDEN UND PATIENTEN.....	46
6.2.1	<i>Olfaktorische Funktion</i>	<i>46</i>
6.2.2	<i>Gustatorische Funktion</i>	<i>47</i>
7	DISKUSSION	54
7.1	ERGEBNISSE DER TESTUNG DER ORALEN TEXTUREMPFINDUNG.....	54
7.1.1	<i>Alter und Herkunft.....</i>	<i>54</i>
7.1.2	<i>Ort der Läsion.....</i>	<i>55</i>
7.1.3	<i>Kognition.....</i>	<i>56</i>
7.1.4	<i>Filiforme und fungiforme Papillen.....</i>	<i>56</i>
7.1.5	<i>Auswirkungen.....</i>	<i>57</i>
7.1.6	<i>Metallplatten</i>	<i>58</i>
7.2	ERGEBNISSE DER SCHMECKTESTUNG.....	58
7.3	ERGEBNISSE DES ADS-L-FRAGEBOGENS.....	59
7.4	ERGEBNISSE DER RIECHTESTUNG	59
7.5	ERGEBNISSE DER HYPOTHESEN	61
8	AUSBLICK	63
9	ZUSAMMENFASSUNG/ SUMMARY.....	64

9.1	DEUTSCH	64
9.1.1	<i>Hintergrund & Ziel</i>	64
9.1.2	<i>Fragestellungen</i>	64
9.2	MATERIAL UND METHODEN	64
9.2.1	<i>Ergebnisse</i>	64
9.2.2	<i>Schlussfolgerungen</i>	65
9.3	ENGLISCH	66
9.3.1	<i>Background & Aim</i>	66
9.3.2	<i>Questions</i>	66
9.3.3	<i>Material and Methods</i>	66
9.3.4	<i>Results</i>	66
9.3.5	<i>Conclusions</i>	66
10	LITERATURVERZEICHNIS	67
11	DANKSAGUNG	84
12	ANLAGEN	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Schmeckorgan	6
Abbildung 2: Die drei Schmeckrezeptorzellen.....	8
Abbildung 3: Übersicht der drei Rezeptoren des trigeminalen Systems.	11
Abbildung 4: Zwei Hypothesen der möglichen Kodierung der Schmeckqualitäten	13
Abbildung 5: Das menschliche Schmecksystem.....	21
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Schmeckstörungen.	23
Abbildung 7: Altersverteilung der beiden Gruppen.....	34
Abbildung 8: Verteilung der Parageusien.	36
Abbildung 9: Schwelle, Diskrimination, Identifikation.	38
Abbildung 10: Die fünf verschiedenen Schmecksprays süß, salzig, sauer, bitter und umami	39
Abbildung 11: Beispielhaft zwei Schmeckstreifen der Grundqualitäten süß, salzig, sauer oder bitter.	41
Abbildung 12: Die vier verschiedenen Metallplatten, welche zur Testung verwendet wurden..	43
Abbildung 13: Verteilung der Punktzahlen der Kontrollgruppe und der Patienten im ADS-L- Fragebogen.	45
Abbildung 14: Verteilung der Daten der SDI-Werte.....	46
Abbildung 15: Ergebnisse der Testung mit den Schmecksprays	47
Abbildung 16: Verteilung der Ergebnisse der Testung mit den Schmeckstreifen.	48
Abbildung 17: Ergebnis der Testung mit 3D-Buchstaben	49
Abbildung 18: Verteilung der Ergebnisse der Testung mit den 3D-Buchstaben.	50
Abbildung 19: Ergebnis der Testung mit den Metallplatten.....	51
Abbildung 20: Verteilung der Ergebnisse der Testung mit den Metallplatten.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die fünf verschiedenen Zelltypen der Geschmacksknospen sowie ihre Funktion..	5
Tabelle 2: Zusammenfassung der Schmeckrichtungen	17
Tabelle 3: Beispielhafte Agonisten und Antagonisten der Schmeckqualitäten süß, salzig und bitter.....	19
Tabelle 4: Beispielhafte Übersicht verschiedener Medikamentengruppen, welche möglicherweise zu einer Schmeckstörung führen können	26
Tabelle 5: Einteilung der quantitativen Dysgeusien in Hypergeusie, Normogeusie, Hypogeusie und Ageusie.....	28
Tabelle 13: Detaillierte Informationen über die beiden untersuchten Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ausprägung der Riechstörung	34
Tabelle 15: Genauere Unterteilung der Parageusien anhand ihrer Ausprägung.	35
Tabelle 6: Antwortmöglichkeiten des ADS-L Fragebogens	37
Tabelle 7: Referenzwerte für die Testung mit ‚Sniffin‘ Sticks‘.....	38
Tabelle 8: Darstellung der fünf verwendeten Stoffe süß, salzig, sauer, bitter und umami. ...	39
Tabelle 9: Übersicht der Stoffe und ihrer vier verschiedenen Konzentrationen zur Herstellung der Schmeckstreifen.....	40
Tabelle 10: Beispielhafte Darstellung einer Testung der 3D-Buchstaben.....	42
Tabelle 11: Beispielhafte Darstellung einer Testung mit den Metallplatten.....	43
Tabelle 12: Schliff der Metallplatten in Ra	43
Tabelle 16: Mittelwerte der Summe der SDI-Werte der beiden getesteten Gruppen.....	46
Tabelle 17: Ergebnisse der Mittelwerte der Testung mit den fünf Schmecksprays.....	47
Tabelle 18: Ergebnis des Mittelwertes der Testung mit den Schmeckstreifen.....	48
Tabelle 19: Ergebnisse der Mittelwerte der Testung mit den 3D-Buchstaben	49
Tabelle 20: Ergebnisse der Mittelwerte der Testung mit den Metallplatten.....	50

Abkürzungsverzeichnis

ADS-L	Allgemeine Depressionsskala
ATP	Adenosintriphosphat
BMS	Burning-Mouth- Syndrom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
KCNK	Kalium-zwei-Poren-Domäne-Kanäle
N.	Nerv
NaCl	Natriumchlorid
Ncl.	Nucleus
PROP	6-n-Propylthiouracil
PTU	Phenylthiocarbamid
TRP	transientes Rezeptor Potential
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 *Der Schmecksinn*

Das Schmecken begleitet uns tagtäglich, und erst dann, wenn es zu Beeinträchtigungen kommt, wird uns bewusst, welche bedeutende Rolle es in unserem Leben spielt. Die von uns wahrgenommene Schmeckempfindung ist ein Zusammenspiel aus Riechen, Schmecken und Tasten, wobei die beiden Grundqualitäten süß und sauer, welche Freude und Ekel entsprechen, bereits seit Geburt vom Hirnstamm erkannt werden (Shepherd, 2006). Sie hat drei wesentliche Funktionen, nämlich die Wahrnehmung von Gefahren, also ob Speisen potentiell schädlich sind, die interpersonelle Kommunikation und die Bedeutung von Essen und Trinken im Allgemeinen (Hummel et al., 2011). Hierbei hat jede Qualität bestimmte physiologische Funktionen, so dient süß der Wahrnehmung des Energiegehalts, salzig dem Elektrolythaushalt, sauer dem pH-Wert und bitter der Wahrnehmung potentieller Toxine (Lundström et al., 2011). Der Schmecksinn spielt eine der zentralen Rollen, wenn es um unsere Lebensqualität geht, insbesondere auch um unsere psychische Gesundheit (Berlit, 2020), was die möglichen negativen Folgen erklären kann, wenn die Fähigkeit des Schmeckssinns abnimmt oder gar vollkommen abhandenkommt. Dies zeigt sich besonders bei älteren Patienten, die manchmal infolge von verminderter Schmeckfunktion an Körpergewicht verlieren (Stuck, 2010; Draguhn, 2018).

Grundsätzlich dient unser Schmecksinn neben bzw. in Zusammenspiel mit dem Riechen als letzte Instanz zur Überprüfung, ob Bestandteile der Nahrung nährstoffreich und noch genießbar sind, bevor sie durch den Magen-Darm-Trakt resorbiert werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009), unter anderem gewährleistet durch die Wahrnehmung der Qualität bitter. Außerdem von Relevanz ist das Erkennen kalorienreicher Nahrung, also ob die Speise Zucker oder Proteine enthält und ob sie verträglich ist (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2018). Das Schmecken spielt außerdem eine große Rolle bei der Auswahl der Speisen bzw. der Gewürze, so führt ein Mangel an Natriumchlorid zu einem Verlangen nach salzhaltigen Speisen (Draguhn, 2018).

Bei weniger als 10% der Konsultationen in einer Riech- und Schmecksprechstunde liegt jedoch tatsächlich ein Schmeckverlust zugrunde (Deems et al., 1991; Fark et al., 2013), viel häufiger kommen Patienten mit Beschwerden des Riechvermögens oder mit qualitativen Schmeckstörungen, also einer veränderten Wahrnehmung. Viele verwechseln daher auch eine Schmeckstörung mit einer Riechstörung, da das Schmecken sehr eng mit der retronasalen Duftwahrnehmung verknüpft ist (Hummel et al., 2011). Außerdem beklagen die meisten

Patienten eine Dysgeusie im Sinne eines veränderten Geschmacks, wenn zum Beispiel Schokolade bitter statt süß schmeckt (Ferreira et al., 2017). Auch ein partieller Verlust ist möglich, wenn einige Schmeckqualitäten noch wahrgenommen werden können, andere dagegen gar nicht oder deutlich schlechter (Lugaz et al., 2002; Welge-Lüssen et al., 2011).

Unser Schmecksinn zeichnet sich auch durch sein großes Regenerationspotential und seine multiple Innervation aus (Behrends et al., 2016b), wodurch eine Beeinträchtigung durch die Kompensationsmechanismen manchmal gar nicht bewusst wahrgenommen wird (Welge-Lüssen et al., 2011).

2 Grundlagen

2.1 Geschmacksknospen

Der Mensch besitzt zwischen 3000-5000 Geschmacksknospen (Pape et al., 2019), welche durch jeweils 50-120 bipolare Zellen gebildet werden (Witt, 2020) und eine zwiebelartige Form aufweisen. Die darin enthaltenen sekundären Sinneszellen erkennen das Quintett der fünf Grundschmeckrichtungen süß, salzig, sauer, bitter und umami. Diese Sinneszellen sind polare spezialisierte Epithelzellen, welche apikal Mikrovilli ausbilden (Pape et al., 2019). In neueren Studien konnten außerdem Rezeptoren für Fett (Chamoun et al., 2018), Kokumi (Ahmad und Dalziel, 2020), was aus dem Japanischen übersetzt köstlich bedeutet, sowie für Wasser (Rosen et al., 2010; Zocchi et al., 2017) nachgewiesen werden. Die Mikrovilli ragen in den Porus der Geschmacksknospe hinein und dienen damit unter anderem der Oberflächenvergrößerung. Hier entsteht dann durch die Interaktion mit den verschiedenen Schmeckstoffen ein Rezeptorpotential, welches durch die Transformation in ein Aktionspotential dann über die Afferenzen der Hirnnerven VII (N. Facialis), IX (Glossopharyngeus) und X (Vagus), also die aufsteigenden Bahnen, weitergeleitet wird. Die verschiedenen Membranbezirke sind durch Tight Junctions miteinander verbunden, was sie vor schädigenden Substanzen aus der Mundhöhle, hierunter besonders Wasser und Ionen, schützt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Pape et al., 2019). Dabei kann eine Geschmacksknospe über verschiedene Afferenzen verfügen und ein afferenter Nerv wiederum kann unterschiedliche Geschmacksknospen innervieren (Hummel et al., 2012). Die unspezifische und taktile Sensibilität erfolgt durch den V. (N. Trigemini), IX. (N. Glossopharyngeus) und X. Hirnnerven (N. Vagus), wobei sich deren Endigungen in direkter Nachbarschaft zu den Geschmacksknospen befinden.

Die Sinneszellen einer Geschmacksknospe werden mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Tagen stetig erneuert und danach aus unterschiedlichen Vorläuferzellen regeneriert, eine davon

ist die Basalzelle (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Hummel et al., 2011). Weitere Vorläuferzellen wandern während der Differenzierung vom Stratum germinativum ein, welches sich außerhalb der Sinneszellen befindet. Durch diese Vorläuferzellen ist manchmal sogar nach einer Läsion eine Regeneration möglich.

Die Geschmacksknospen sind in drei verschiedene Formen von Papillen eingebettet. Daneben existieren Fadenpapillen, welche keine Geschmacksknospen enthalten.

Die fungiformen Papillen liegen in den vorderen zwei Dritteln der Zunge und werden durch wenige Knospen gebildet, hiervon besitzt die Zunge zwischen 200 bis 400. Sie enthalten etwa jeweils vier bis fünf Geschmacksknospen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009), was ca. 24% der gesamten Geschmacksknospen ausmacht. (Witt, 2020). Es existieren auch einige fungiforme Papillen, welche keinerlei Geschmacksknospen enthalten, diese Zahl variiert interindividuell zwischen 1-67%. Besonders Kinder, welche eine erhöhte Sensitivität für Saccharose aufweisen, was in Verbindung mit fungiformen Papillen steht, weisen eine höhere Dichte dieser Papillen auf (Segovia et al., 2002).

Daneben gibt es etwa zehn große Wallpapillen, welche bogenförmig am hinteren Zungenrücken angeordnet sind. Sie enthalten etwa 48 % aller Geschmacksknospen, was einer Zahl von ca. 2200 entspricht (Witt, 2020). Sie liegen direkt vor dem V-förmigen Sulcus terminalis an der Grenze zum Zungengrund und dienen unter anderem der Oberflächenvergrößerung, wobei sie einen Durchmesser von ungefähr 2 bis 8 mm messen (Witt, 2020).

Außerdem zu finden sind sogenannte Blattpapillen, wovon beim Menschen ca. 15-20 Stück zu finden sind. Diese befinden sich seitlich am hinteren Zungenrücken und sie bestehen aus etwa 50 Knospen, ebenfalls der Oberflächenvergrößerung dienend. Gebildet werden diese Papillen durch parallel verlaufende Erhöhungen und Vertiefungen, welche sich angrenzend zu den unteren Backenzähnen befinden (Witt, 2020).

Zuletzt zu nennen sind die Fadenpapillen, ausgestattet mit einer verhornten epithelialen Spitze, vorkommend auf dem gesamten Zungenrücken. Diese dienen der Wahrnehmung taktiler Reize, also der Tastwahrnehmung, und tragen weniger zur Chemosensitivität bei, denn sie enthalten keine Geschmacksknospen. In die am Zungengrund und am seitlichen Zungenrand gelegenen Papillen münden außerdem die Ausführungsgänge der serösen Ebner-Drüsen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Insgesamt befinden sich etwa zwei Drittel der genannten Papillen auf dem Zungenrücken, die Übrigen sind auf den Gaumen, die Epiglottis sowie den Pharynx verteilt, diese Chemosensoren sind dabei jedoch nicht in Papillen angeordnet, sondern in die Schleimhaut eingebettet (Witt, 2020).

Es kann keinem der fünf Grundschmeckqualitäten ein exakter Zungenbereich zugeordnet werden, vielmehr verteilen sie sich über die gesamte Zunge (Hummel und Welge-Lüssen, 2009), mit Ausnahme des Zungenrückens.

2.2 Die Sinneszellen

Die Geschmacksknospen werden durch 60-120 Sinneszellen gebildet, welche ähnlich einer Orange angeordnet sind (s. Abb. 1). Die apikal befindlichen Teile der Zellen bilden einen flüssigkeitgefüllten Geschmacksporus, welcher zur Oberfläche hin offen ist und einen Durchmesser von etwa 20 μm hat (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Durch diese Öffnung, auch Porus gustatorius genannt, bekommen die Moleküle der Nahrung Zugang zu den Sinneszellen.

Es werden fünf verschiedene Formen von Zelltypen anhand ihrer morphologischen, immunohistochemischen und physiologischen Eigenschaften unterschieden, wobei diese in die drei länglichen Zelltypen I-IV sowie die Basalzellen am unteren Pol unterteilt werden (Murray und Murray, 1967; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Nach wie vor stammen die meisten Erkenntnisse über Chemorezeption und Transfer der Informationen zu den primär afferenten Axonen von Studien an Mäusen, wobei davon auszugehen ist, dass diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind (Dando und Roper, 2009; Witt, 2020)

- Typ-I-Zellen, auch gliaähnliche Zellen genannt, ähneln Astrozyten (Kinnamon und Finger, 2013) und besitzen lange Mikrovilli (1-2 μm), sie bilden etwa 50% der gesamten vorhandenen Zellen. Außerdem sezernieren sie Substanzen in den Porus, auch phagozytotische Eigenschaften werden diskutiert. Ähnlich wie Glia-Zellen im Nervensystem sind die Typ-I-Zellen in die Wiederverteilung von Ionen sowie in die Wiederaufnahme von Neurotransmittern und deren Katabolismus involviert. Mit ihren lamellaren zellulären Fortsätzen umgeben sie Typ-II- und Typ-III-Zellen (Kinnamon und Finger, 2013; Witt, 2020)
- Typ-II-Zellen besitzen kürzere Mikrovilli, verglichen mit denen der Typ-I-Zellen, diese ragen in den Porus hinein. Sie sind eher in der Peripherie der Geschmacksknospen lokalisiert. Besonders in diesem Zelltyp konnten die Proteine, welche für die Signaltransduktion notwendig sind, nachgewiesen werden. Sie weisen Rezeptoren für die Schmeckqualitäten bitter, süß und umami auf und sind an G-proteine gekoppelt, damit einhergehend Teil der Phospholipase-C-gesteuerten, nachgeschalteten Kaskade. In hohen Konzentrationen sind sie außerdem in der Lage, salzig durch einen Amilorid-insensitiven Mechanismus zu erkennen (Kinnamon und Finger, 2013; Oka et al., 2013) Zu einem geringen Teil sind diese Zellen selbst in der Lage, Informationen direkt an die Afferenzen der Hirnnerven weiterzuleiten (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Witt, 2020),

möglicherweise über Kontakt mit spezialisierten Mitochondrien im Untergrund (Kinnamon und Finger, 2013).

- Typ-III-Zellen detektieren die Schmeckqualitäten salzig und sauer. Als einzige der vorkommenden Zellen haben sie direkten Kontakt zu Nervenfasern, welche sich innerhalb der Geschmacksknospe befinden. Außerdem sind sie in die Synthese von Neurotransmittern, darunter GABA, Serotonin und Norepinephrin, involviert. Sie besitzen einen großen Mikrovillus, welcher in den Porus der Geschmacksknospe hineinragt und Kanäle zur Detektion saurer Substanzen enthält, unter anderem den Protonenkanal OTOP1 (Teng et al., 2019; Witt, 2020).
- Die Funktion der Basalzellen, manchmal auch als Typ-IV-Zellen bezeichnet, ist noch nicht vollkommen geklärt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009), sie sind Teil der Vorläuferzellen und damit des regenerativen Apparates. Die Basalzellen liegen als kleine, undifferenzierte, postmitotische Zellen am Grund der Geschmacksknospen vor (Witt, 2020).
- Typ- V-Zellen, auch bekannt als Marginalzellen, wurden erstmals 1965 von Beidler und Smallmann beschrieben und stellen potenzielle Stammzellen für Geschmacksknospen dar. Sie exprimieren nicht-schmeck-assoziierte Proteine, darunter CD44-Isoformen (Witt und Kasper, 1998) und spielen während der menschlichen Geschmacksknospen-Ontogenese eine Rolle (Witt und Reutter, 2015).

Typ-I-Zellen	Gliaähnliche Sinneszellen
Typ-II-Zellen (Rezeptorzellen)	Qualitäten süß, bitter, umami
Typ-III-Zellen (präsynaptische Zellen)	Qualitäten salzig und sauer, zugleich präsynaptische Zellen für Afferenzen der Hirnnerven
Basalzellen	Vorläuferzellen
Typ-V-Zellen (Marginalzellen)	Stammzellen der Geschmacksknospen

Tabelle 1: Die fünf verschiedenen Zelltypen der Geschmacksknospen sowie ihre Funktion (in Anlehnung an Hummel et al, 2009 sowie Witt, 2020)

Abbildung 1: Das Schmeckorgan

a) Schmeckorgan mit den drei verschiedenen Arten von Papillen. Die großen Wallpapillen befinden sich im hinteren Drittel der Zunge, direkt vor dem Sulcus terminalis. Daneben gibt es sogenannte Blattpapillen (Papillae foliatae), welche sich am hinteren seitlichen Zungenrand befinden. Die fungiformen Papillen befinden sich in den vorderen zwei Dritteln der Zunge.

b) Schematische Abbildung einer Geschmacksknospe mit den verschiedenen Zelltypen I-III sowie Basalzellen und den Afferenzen der Hirnnerven VII, IX und X. Durch Tight Junctions (TJ) wird eine Diffusionsbarriere zwischen dem Porus und den Geschmacksknospenzellen gebildet, wodurch die registrierten Stoffe durch die einzelnen Zellen wahrgenommen werden können. Daraufhin erfolgt eine Modulation des Aktionspotentials (AP). Die Kommunikation zwischen den einzelnen Geschmacksknospenzellen erfolgt entweder elektrisch über Gap Junctions (GJ), oder aber chemisch über Pannexine (PX1).

c) schematische Darstellung der Topographie der Zunge, wobei kein Bereich einer bestimmten Schmeckrichtung zugeordnet werden kann, vielmehr werden alle Grundqualitäten in sämtlichen sensorischen Bereichen der Zunge wahrgenommen. (Quelle: Hummel et al. (2009), Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Thieme, Stuttgart, S.28,)

2.3 Neurotransmitter

Der erste entdeckte gustatorische Neurotransmitter war Adenosintriphosphat, kurz ATP, welches durch Typ-II-Zellen als Reaktion auf einen süßen, bitteren oder umami Stimulus sezerniert wird (Chandrashekar et al., 2006) und daraufhin an einen der beiden ATP-Rezeptoren, P2X2 und P2X3, bindet (Chaudhari, 2014a). Es kommt initial zu einem Phospholipase-C-abhängigen Anstieg von Kalzium, wodurch ATP nicht-vesikulär ausgeschüttet wird. Dadurch werden purinerge Rezeptoren afferenter Nervenfasern aktiviert (Chaudhari, 2014). Außerdem führt die Freisetzung von ATP zu einem positiven Feedbackmechanismus durch einen Anstieg von intrazellulärem Kalzium einerseits und einer Steigerung der ATP-Freisetzung andererseits, wodurch noch mehr ATP zur Verfügung gestellt wird (Chaudhari, 2014a). Dieser Vorgang ist unter anderem abhängig von P2X-Rezeptoren.

Ein weiterer wichtiger Neurotransmitter ist 5-HT, also Serotonin, welches durch Typ-III-Zellen nach einem sauren Stimulus sezerniert wird. Dies kann aber auch durch einen süßen oder bitteren Wahrnehmung durch die Rezeptoren erfolgen, in diesem Fall sekundär folgend auf ATP, wenn die präsynaptischen Zellen in intakte Geschmacksknospen eingebettet sind (Chaudhari, 2014b). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass präsynaptische Zellen zwei verschiedene Reservoirs von 5-HT enthalten, welche an unterschiedlichen subzellulären Orten vorhanden sind und welche nach bestimmten Schemata, abhängig vom Kalziumanstieg, 5-HT ausschütten. Außerdem fungiert Serotonin endogen in einem negativen Feedbackmechanismus. So konnte gezeigt werden, dass eine pharmakologische Blockade von 5-HT-Rezeptoren zu einer erhöhten ATP-Sekretion, herbeigeführt durch einen Stimulus, führt, wohingegen eine Blockade der 5-HT-Wiederaufnahme zu einer geringeren ATP-Sekretion führt (Huang et al., 2009).

Eine wichtige Rolle spielt auch Glutamat, welches über die drei Rezeptoren VGLUT 1,2 und 3 aufgenommen wird. Zwei dieser Transporter, VGLUT1 und VGLUT2, werden von Nervenfasern exprimiert, welche die Geschmacksknospen innervieren (Vandenbeuch et al., 2010). VGLUT2 wird außerdem häufig gemeinsam mit P2X2, einem spezifischen Marker für gustatorische Nervenfasern, koexprimiert, was darauf schließen lässt, dass der überwiegende Anteil VGLUT2-exprimierender Nervenfasern gustatorischen Ursprungs sind. Auch in gustatorischen Ganglienzellen konnten VGLUT-Transporter nachgewiesen werden (Vandenbeuch et al., 2010). Die Freisetzung von Glutamat hat gleichzeitig einen positiven Einfluss auf die Ausschüttung von 5-HT und daraus resultierend einen negativen Einfluss auf die Freisetzung von ATP (Huang et al., 2012). Daneben exprimieren Typ-I-Zellen unter anderem Enzyme, welche für die Inaktivierung oder Wiederaufnahme von Neurotransmittern verantwortlich sind, darunter auch den Transport für Glutamat GLAST (Lawton et al., 2000).

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Typ-III-Zellen auf Konzentrationen von Glutamat reagieren, welche normalerweise zur Aktivierung der Neurotransmitter-Rezeptoren führen. Typ-II-Zellen hingegen benötigen höhere Glutamat-Konzentrationen, eher entsprechend einer Konzentration zur Aktivierung der Umami-Rezeptoren. Typ-III-Zellen exprimieren GluR7, ein Kainsäurerezeptor, welcher mit niedriger Affinität für Kalzium permeabel ist und durch seine Aktivierung die Sezernierung von Neurotransmittern durch Typ-III-Zellen moduliert (Vandenbeuch et al., 2010).

Daneben existieren einige autokrine Regulatoren, welche die Freisetzung anderer Neurotransmitter positiv beeinflussen, beispielsweise Acetylcholin. Es wird durch Typ-II-Zellen sezerniert und führt zu vermehrter Ausschüttung von ATP (Dando und Roper, 2009). Im Gegensatz dazu hat GABA, freigesetzt durch präsynaptische oder Glia-ähnliche Zellen, einen negativen Einfluss auf die Sezernierung von ATP durch die Geschmacksknospe (Dvoryanchikov et al., 2011). Außerdem reagieren Schmeckzellen sowohl auf α - wie auch auf β - Adrenorezeptor-Agonisten, was darauf schließen lässt, dass auch Noradrenalin das Schmecken beeinflusst (Heath et al., 2006).

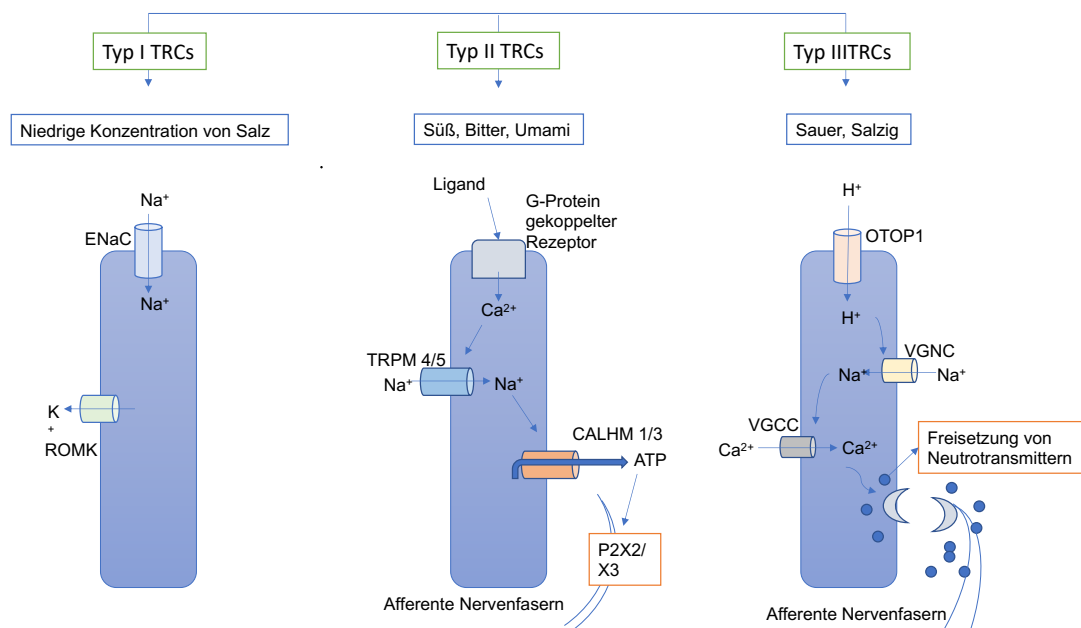


Abbildung 2: Die drei Schmeckrezeptorzellen (TRCs) mit ihrem Signalweg und den dazugehörigen Geschmackskvalitäten. Typ-I-TRCs dienen einerseits der Unterstützung der anderen TRCs, ähnlich wie Glia-Zellen des Nervensystems, andererseits dienen sie der Wiederverteilung von Kalium mithilfe des Kaliumkanals des äußeren Nierenmarks, ROMK. Die Beteiligung an der Wahrnehmung einer niedrigen Salzkonzentration ist Thema aktueller Forschung (Ahmad und Dalziel, 2020). Typ-II-Zellen, hier in der Mitte abgebildet, sind G-Protein gebundene Rezeptorzellen der Qualitäten süß, bitter und umami und exprimieren deren jeweilige Rezeptoren der TAS-Familie. Der Rezeptor der Qualität süß ist TAS1R2/TAS1R3 und jener für umami

TAS1R1/TAS1R3. Die verschiedenen Rezeptoren TAS2R sind verantwortlich für die Qualität bitter. Bindet eine der Qualitäten an ihren Rezeptor, kommt es zu einem Einstrom von Calcium, wodurch es wiederum durch die Aktivierung der transienten Rezeptor-Potential-Mitglieder 4 bzw. 5 zu Natrium-Einstrom kommt. Dadurch wird ATP über die Calcium-Hämostase-Modulatoren (CALHM) 1 und 3 freigesetzt und bindet dann an seine Rezeptoren P2X2/X3, wodurch es zur Erregungsweiterleitung über afferente Nervenfasern kommt. Typ-III-Zellen exprimieren Rezeptoren für die Qualitäten salzig und sauer. Durch den Protonenkanal OTOP1 kommt es zu Einstrom von Protonen, was wiederum zum Natrium-Einstrom durch den ladungsabhängigen Natriumkanal (VGNC) führt. Dadurch kommt es zum Einstrom von Calcium durch den ladungsabhängigen Calcium-Kanal (VGCC), wodurch es wiederum zur Freisetzung von Neurotransmittern kommt. Durch den direkten Kontakt der Typ-III-Zellen mit afferenten Nervenfasern führt diese Freisetzung zur direkten Erregungsweiterleitung (in Anlehnung an Ahmad und Dalziel, 2020).

2.4 Das trigeminale System

Auch der N. Trigemini, also der V. Hirnnerv, spielt eine wesentliche Rolle beim Schmecken. Durch seine freien Nervenendigungen leiten afferente somatosensorische Fasern Informationen über die Beschaffenheit sowie Temperatur der Nahrung an unser Gehirn weiter, dieses System wird daher auch der chemesthetische Sinn genannt (Klein, 2019).

Der N. Trigemini setzt sich aus seinen drei Hauptästen zusammen, dem N. ophthalmicus, N. maxillaris und N. mandibularis, welche das Gesicht sowohl sensorisch als auch motorisch innervieren. Auf Höhe der Temporalknochen lagern sich die sensiblen Fasern der Äste zusammen und bilden das Ganglion trigeminale, von wo aus die Fasern durch das Cavum trigeminale Richtung Gehirn ziehen. Sie treten seitlich der Pons aus und bündeln sich zum N. trigeminus und verlaufen dann über den Trigeminskern, welcher die Mechanorezeption registriert, den spinalen Trigeminskern, welcher zur Detektion der Temperatur und Nozizeption dient, sowie dem mesenzephalischen Kern zur Propriozeption zum primär sensorischen Kortex. Der trigeminale motorische Kern dient der Kontrolle des Kauens sowie des Schluckens (Klein, 2019).

Die trigeminale Wahrnehmung kann zu sehr variierenden Empfindungen führen, darunter beispielsweise kalt, brennend, stechend oder kitzelnd (Büttner, 2017). Auch eine Änderung des pH-Wertes innerhalb der Mundhöhle wird durch die afferenten Fasern wahrgenommen, was im Falle eines niedrigen pH-Wertes als Kribbeln oder Brennen registriert wird (Liu und Simon, 2000). Eine ganz wesentliche Rolle spielen dabei Ionenkanäle, welche zur Familie der transienten-Rezeptor-Potential-Rezeptoren, kurz TRP, gehören. Sie werden sowohl durch eine bestimmte Änderung der Temperatur wie auch durch chemische Reize aktiviert, darunter Capsaicin, Menthol und Camphor (Frasnelli und Manescu, 2017).

Drei dieser Rezeptoren sind unter anderem dem trigeminalen System zugeordnet, darunter TRPV1, TRPM8 und TRPA1 (Simon und Gutierrez, 2017).

Der TRPV1-Rezeptor registriert eine absolute Temperaturwahrnehmung ab 42 °C (González-Ramírez et al., 2017), was bei einer Basaltemperatur von etwa 34 °C in der Mundhöhle einer Erhitzung entspricht. Die Aktivierung dieses Rezeptors erfolgt unter anderem durch Capsaicin, was je nach Konzentration zu einem warmen bzw. brennenden Gefühl führt (Simon et al., 2008; Simon und Gutierrez, 2017). Auch Piperin, enthalten in schwarzem Pfeffer, sowie Eugenol, enthalten in Gewürznelken, führen zur Aktivierung von TRPV1. Die dabei wahrgenommene stechende Empfindung entsteht durch die nicht vollkommen vorhandene Selektivität der einzelnen Stoffe für den Rezeptor, hinzukommend diffundieren sie mit unterschiedlicher Flussrate durch ihre hydrophobischen Eigenschaften in das linguale Epithel, wo sie die perigemmalen Nervenenden primär aktivieren und im Verlauf desensitivieren (Liu et al., 2000). Die perigemmalen Enden sind in diesem Zusammenhang die Nervenenden des linguale Trigeminalastes, welche die Geschmacksknospen umgeben. Sensibilisiert wird dieser Rezeptor insbesondere durch Entzündungsmediatoren, Zytokine und Kinasen, darunter unter anderem Bradykinin, Proteinkinase K und Prostaglandine.

Der TRPM8-Rezeptor dagegen reagiert auf eine relative Temperaturänderung ab ca. 28 °C, also einem Herunterkühlen der Mundhöhle. Das geschieht beispielsweise durch Menthol oder aber durch Geraniol aus Zitronengras (Nilius und Appendino, 2013).

Der letzte der drei bekannten trigeminalen Rezeptoren ist TRPA1, welcher auf relative Temperaturabfälle unter 17 °C reagiert (González-Ramírez et al., 2017). Er wird häufig mit dem Rezeptor TRPV1 koexprimiert, wodurch die Aktivierung der Rezeptoren zu einem ähnlichen Empfinden im Mund führen kann (Simon und Gutierrez, 2017), daher erzeugt Knoblauch beispielsweise häufig ein ähnliches Gefühl wie die Chilischote. Der TRPA1-Rezeptor reagiert auf Elektrophile, welche ein hohes Bestreben haben Elektronen aufzunehmen, um eine kovalente Bindung einzugehen (Simon und Gutierrez, 2017). Dazu zählt Isothiozyanat, welches in Senf sowie in Wasabi zu finden ist. Des Weiteren reagiert er auf Allicin, vorkommend in Knoblauch. Dieser Stoff wird außerdem durch TRPV1 detektiert. Auch auf Kurkumin, eine Substanz in Kurkuma, sowie auf saure und basische Stimuli reagiert der TRPA1-Rezeptor.

Alle drei Rezeptoren können aber auch zu einer Desensibilisierung der Nervenfasern führen, wodurch die Sensitivität gegenüber ihren Agonisten wie auch die der anderen Rezeptoren herabgesetzt wird. Diese Desensibilisierung macht man sich unter anderem in der Therapie von Neuropathien durch Capsaicin zunutze, aber auch bei Gewebeentzündungen durch die Desensibilisierung von TRPM8 (Klein, 2019).

Rezeptor	TRPV1	TRPM8	TRPA1
Temperatur, ab welcher es zu einer Aktivierung des Rezeptors kommt	42 °C (absolut)	28 °C (relativ)	< 17 °C (relativ)
Empfindung	Stechend, warm, brennend	kühl	kühl
Beispielhafte Stoffe	Capsaicin, Piperin (schwarzer Pfeffer)	Menthol, Eugenol (Nelke)	Isothiozyanat (Senf, Wasabi), Allicin (Knoblauch)

Abbildung 3: Übersicht der drei Rezeptoren des trigeminalen Systems, ihrer wahrgenommenen Temperaturänderungen, die dadurch ausgelöste Wahrnehmung und beispielhafte Stoffe, welche diese Wahrnehmung hervorrufen (in Anlehnung an Simon und Gutierrez, 2017).

Daneben existieren einige weitere TRPV-Rezeptoren, welche in der Weiterleitung von Wärme involviert sind, jedoch deutlich geringere Schwellenwerte aufweisen als TRPV1. Diese beiden Rezeptoren, TRPV3 und TRPV4, werden besonders in Keratinozyten exprimiert, welche die Informationen dann mithilfe von ATP an afferente Fasern weiterleiten (Klein, 2019). Der Rezeptor TRPV3, auch Vanniloid-Rezeptor-1 genannt, reagiert auf Temperaturen >31 °C und wird aktiviert durch monoterpene Agonisten, wie beispielsweise Nelken, Thymian und Oregano (Smith et al., 2002).

TRPV4 wird ebenfalls durch Hitze sowie durch Veränderungen in der Osmolarität aktiviert, unter anderem durch Apigenin der Kamille (Ma et al., 2012) sowie durch das Endocannabinoid Anadamid (Watanabe et al., 2003). TRPV3 und TRPV4 liegen in direkter Nachbarschaft gemeinsam mit TRPV1 in sensorischen Nervenfasern vor (Klein, 2019).

Die Mechanotransduktion im trigeminalen System erfolgt über weitere Kanäle, darunter Piezo 1 und 2 (Bagriantsev et al., 2014), welche unter anderem in periodontalen Ligamentzellen nachgewiesen wurden (Jin et al., 2015) und auf leichte Berührungen reagieren. Außerdem involviert sind die Kalium-zwei-Poren-Domäne-Kanäle, kurz KCNK.

Am häufigsten nachgewiesen werden konnten KCNK12, KCNK3 und KCNK1 in den trigeminalen Ganglien (Flegel et al., 2015), insgesamt sind 18 vorhandene Subtypen bekannt. Die Aktivierung dieser Kanäle erfolgt durch verschiedene Stoffe, welche bei der Weiterleitung von Schmerz eine Rolle spielen, so wird beispielsweise KCNK12 durch Halothan inhibiert. KCNK3 wird durch Halothan aktiviert, durch Anadamid hingegen inhibiert, während KCNK1 durch extrazelluläre Protonen inhibiert wird (Klein, 2019).

2.5 Protonen-sensitive Kanäle

Sowohl Säure als auch die Fermentation von Kohlenhydraten kann zu einer Reizung in der Mundhöhle führen (Klein, 2019). Das geschieht durch die Ansäuerung von Gewebe und peripheren Nervendigungen, indem Kohlenstoffdioxid zu Karbonsäure hydratisiert wird. Durch Protonen werden Säure-wahrnehmende Ionenkanäle -1,-2 und -3, kurz ASIC, aktiviert, welche sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem exprimiert werden. ASIC3 reagiert außerdem auf den endogenen Arginin-Metaboliten Agmatin (Li und Xu, 2011).

2.6 Der Speichel

Der Speichel ist das primäre Verdauungsssekret unseres Körpers. Der Mensch verfügt über drei große Speicheldrüsen, sowie mehr als 100 kleinere, welche in die orale Mukosa eingebettet sind. Die Sekretion wird über das vegetative Nervensystem gesteuert, wobei es einen Ruhe- und einen Hauptfluss gibt. Der Speichel ist ein Lösemittel für unsere Nahrung, dadurch beginnt die Zersetzung der Speisen bereits im Mund. Außerdem gewährleistet er die Interaktion mit den Rezeptormechanismen in der Mundhöhle sowie ein Gleichgewicht der Mikroorganismen (Witt, 2020).

Der Ruhefluss erfolgt kontinuierlich gleichermaßen durch alle Drüsen und ohne vorhandene Reizquelle. Durch das Bedecken der Zahnoberfläche mit Speichel gewährleistet er unter anderem die Gesundheit der Zähne. Dieser Speichel besteht zu 72% aus seromukösem Submandibularisspeichel, zu 24% aus Parotisspeichel und zu 4% aus Sublingualisspeichel (Reiß, 2009).

Reiz-oder Stimulusspeichel dagegen, auch Hauptfluss genannt, entsteht durch Schmecken, Kauen und Geruch und führt zur aktiven Anregung der Speichelsekretion. Hierbei steigt der Anteil des durch die Parotisdrüse sezernierten Speichels auf ungefähr 60%. Über den Tag werden zwischen 500-1500 ml/Tag nach Stimulation durch einen Reiz gebildet (Reiß, 2009). Speichel hat einen signifikanten Effekt auf die Schmeckwahrnehmung. So konnte gezeigt werden, dass ein saurer pH die Fähigkeit zu Schmecken negativ beeinflusst und auch die Wahrnehmung von süß wird dadurch beeinträchtigt (Braud und Boucher, 2020). Bei einer Hyposalivation wurde außerdem eine Atrophie der fungiformen Papillen beobachtet (Yamamoto et al., 2009).

2.7 Die Kodierung der Schmeckqualitäten

Prinzipiell gibt es zur Kodierung der Schmeckqualitäten zwei Hypothesen, welche versuchen, die Kodierung der Qualitäten zu verdeutlichen. Nach wie vor ist diese jedoch nicht vollständig verstanden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Ohla et al., 2019)

Abbildung 4: Zwei Hypothesen der möglichen Kodierung der Schmeckqualitäten: Das Labeled Line Modell oben, welches davon ausgeht, dass jede Schmeckzelle exakt einen Rezeptor einer Qualität besitzt. Das Across Line Modell dagegen, unten dargestellt, wonach die Kombination der Informationen verschiedener Fasern einen Code generiert, welcher über die afferenten Fasern weitergeleitet wird. (Quelle: Manzini und Czesnik (2008). Gustatorische Verarbeitung. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg.), Riech- und Schmeckstörungen. Thieme, Stuttgart, S.36)

2.8 Das Labeled-Line Modell

Dieses Modell geht davon aus, dass jede Schmeckzelle genau einen Rezeptor einer Qualität exprimiert. Demnach geben die Zellen der Schmeckrezeptorzellen Informationen an primär sensible Afferenzen für genau eine Qualität weiter, hierbei ist jeder Qualität eine Bahn zugeordnet und die afferenten Neuronen sind wiederum Spezialisten der Schmeckqualität, welche

sie erkennen. Diese Bahnen sind getrennt, und laufen parallel, sind aber eindeutig einer Qualität zuzuordnen und unterscheidbar (Ohla et al., 2019). Diese neuronale Spezifizierung gilt auf allen neuronalen Ebenen der zentralnervösen Verarbeitung (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

2.9 *Das Across-Line Modell*

Bei diesem Modell führt eine Aktivität in einer einzigen Nervenfasern alleine zu keiner Information über die Qualitäten, sondern erst die kombinierte Aktivität vieler Fasern generiert einen Code und damit Informationen zur Weiterleitung. Neuronen haben zwar eine höhere Empfindlichkeit für eine Qualität, sogenannte Spezialisten, können aber auch Informationen über andere registrieren. Im Gegensatz dazu gibt es die Generalisten, welche die Schmeckqualitäten mit keinerlei Präferenz erkennen (Ohla et al., 2019). Hierbei ergeben sich die Informationen aus einem bestimmten generierten Signal, welches über alle afferenten Neuronen weitergeleitet wird, also die Kombination aus Spezialisten sowie Generalisten (Ohla et al., 2019).

2.10 *Die Schmeckbahn*

Das gustatorische System hat unterschiedliche Signalwege, jedoch enden alle in einer Depolarisation. Durch den intrazellulären Anstieg von Calcium kommt es zur Bildung von ATP sowie anderen Transmittern. Diese wiederum führen zu einem Aktionspotential in den afferenten Fasern der Nervenendigungen. Die Qualitäten salzig und sauer sind ionotrop, die Qualitäten süß, bitter und umami dagegen metabotrop, also gekoppelt an ein G-Protein (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Bei der Schmeckqualität sauer wird der verminderte pH-Wert durch Typ-III-Zellen erkannt. Das erfolgt durch die Aktivierung von Kationen-Kanälen der transient receptor potential (TRP)-Familie, PKD1L3 und PKD2L1 (Ishimaru et al., 2006). Die Öffnung dieser Kanäle erfolgt durch die steigende Konzentration von Wasserstoff-Ionen, wodurch überwiegend Natrium- und Calcium-Ionen einströmen.

PKD2L1-exprimierende Schmeckrezeptoren der Qualität sauer werden außerdem durch das Auswaschen von Speichel mit Wasser aktiviert (Zocchi et al., 2017). Durch die Verdünnung der vorhandenen Ionen im Speichel, hierbei spielt Bikarbonat eine zentrale Rolle in der Antwortkaskade, kommt es zu einer lokalen Veränderung des pH-Wertes durch die steigende Aktivität der karbonischen Anhydrasen. Im Gegensatz dazu scheint Osmolalität, also die Konzentration aller gelösten Teilchen, eine untergeordnete Rolle zu spielen (Zocchi et al., 2017).

Das Wasser gelangt durch Aquaporine in die Schmeckrezeptorzellen, hierbei sind Aquaporine 5 an der apikalen Membran und Aquaporine 1 sowie 2 an der basolateralen Membran zu finden. Das Wasser führt zu einer Schwellung der Rezeptorzellen, wodurch es zu einer Aktivierung von spannungs-sensitiven Anion-Kanälen kommt, was wiederum zu einer Depolarisation der Zelle führt (Rosen et al., 2010), welche in den primär gustatorischen Kortex des Gehirns weitergeleitet wird (Araujo et al., 2003). Erregbare Zellen, welche auf Wasser reagieren, sind hierbei hauptsächlich im parabrachialen Kern der Pons zu finden, aber auch im Geschmackskern in der Rautengrube des Hirnstammes konnten erregbare Zellen nachgewiesen werden (Rosen et al., 2010). Inhibitorische Zellen für Wasser konnten dagegen bisher ausschließlich im Geschmackskern gefunden werden. Auch in gustatorischen Nerven, welche am Schluckreflex beteiligt sind, hierunter N. laryngeus superior, konnten wasser-sensitive Nervenfasern nachgewiesen werden (Rosen et al., 2010).

Gesalzene Speisen weisen einen hohen Gehalt von NaCl auf, was durch Kanäle der ENaC-Familie erkannt wird. Diese Kanäle gewährleisten den permanenten Einstrom von Natrium, welcher durch salzige Speisen nochmal gesteigert wird. Dadurch kommt es zum depolarisierenden Rezeptorpotential, welches durch die basolateral gelegenen NaK-ATPasen stabilisiert wird, um das Ruhepotential aufrechtzuerhalten.

Die Schmeckqualität süß wird durch T₁-Rezeptoren auf Typ-II-Zellen erkannt. Diese sind G-Protein-gekoppelt, genannt Gustducin, und führen zum Calcium-Einstrom, was wiederum zur Freisetzung von Transmittern führt. Bekannt sind drei verschiedene T₁-Rezeptoren, TAS₁R₁, TAS₁R₂ und TAS₁R₃, wobei die beiden letzteren die Rezeptoren für süße Speisen darstellen. Sie liegen als Heterodimer TAS₁R₂/TAS₁R₃ vor, woran Agonisten durch eine Domäne ähnlich einer Venusfliegenfalle binden können (DeSimone et al., 2015). Diese Rezeptoren, hierunter hauptsächlich TAS₁R₃, finden sich außerdem in den pankreatischen β -Zellen (von Molitor et al., 2020). Zucker wird durch unsere Schmeckzellen erst ab einer sehr hohen Konzentration zwischen 10 bis 100 mM wahrgenommen, was durch die niedrige Affinität der T₁-Rezeptoren zu den spezifischen Liganden zu erklären ist (Pape et al., 2019). Das deutet daraufhin, dass der Körper sowohl Zucker als auch bestimmte Aminosäuren erst dann wahrnimmt, wenn sie in ausreichender Konzentration vorliegen, um eine ergiebige Ernährung zu gewährleisten. Außerdem ist ein alternativer Weg Gegenstand aktueller Forschung, hierbei werden die beiden Transporter GLUT sowie SGLT1 in Typ-II-Zellen diskutiert, welche Zucker und Oligosaccharide detektieren, jedoch nicht auf artifiziell hergestellte Süßstoffe reagieren, und daraufhin zur Aktivierung ATP-sensitiver Kalium-Kanäle führen. Dieser alternative Weg könnte als metabolischer Sensor sowie Energieregulator eine Rolle spielen (von Molitor et al., 2020).

Umami, charakterisiert durch Glutamat, wird ebenfalls durch T₁-Rezeptoren erkannt, nämlich durch das TAS₁R₁/R₃-Heteromer. Auch diese Rezeptoren sind G-Protein gekoppelt und sind identisch mit dem oben genannten Signalweg.

Die Rezeptoren der Schmeckqualität bitter sind phylogenetisch mit denen von süß und umami verwandt (Pape et al., 2019), bestehen aber aus der größeren Familie der T₂-Rezeptoren, TAS₂R, welche ungefähr 30 umfasst. Diese Variation lässt sich durch die Notwendigkeit erklären, dass eine Vielfalt potenziell toxischer Stoffe erkannt werden muss, es existieren etwa 35 verschiedene Rezeptoren (Hummel et al., 2012; Ohla et al., 2019). Auch bei diesem Signalweg erfolgt die Aktivierung des G-Proteins Gustducin, welches dieselbe Kaskade aktiviert wie bei den T₁-Rezeptoren.

Außerdem scheinen Schmeckzellen Fettrezeptoren bzw. -transporter, hierunter das Glykoprotein CD36 sowie den Rezeptor GPR120, zu exprimieren (Nolden und Feeney, 2020). GPR120 bindet langkettige Fettsäuren und erleichtert dadurch deren Transport ins Zellinnere. Dieser Fettrezeptor wurde primär bei Mäusen entdeckt, konnte danach aber auch beim Menschen nachgewiesen werden (Reed, 2010; Chamoun et al., 2018). Aktiviert wird er zum Beispiel durch Linolsäure, vorkommend in Öl, Nüssen oder Mandeln.

Auch unter den verschiedenen Schmeckrezeptoren gibt es interindividuelle genetische Unterschiede. Am besten erforscht sind diese bei dem TAS2R38-Rezeptor der Schmeckrichtung Bitter. Der erste bekannte Stoff, welcher große Unterschiede beim Schmecken von Bitter hervorbrachte, war Phenylthiocarbamid, kurz PTC, primär entdeckt durch Blakeslee (1932). Später fand man dann eine mit PTC verwandte Verbindung, 6-n-Propylthiouracil, kurz PROP (Nolden und Feeney, 2020). Bei diesem Rezeptor fand man diese Unterschiede aufgrund Einzelnukelotidpolymorphismen (SNPs), welche je nach Vererbung zu unterschiedlicher genetischer Ausprägung führen. Am häufigsten vorhanden sind die beiden Haplotypen PAV, welcher als der funktionelle Teil des Rezeptors gesehen wird, sowie AVI, der nicht funktionelle Teil. Hat ein Mensch nun den homozygoten Teil des PAV-Rezeptors, so wird er bitter besonders ausgeprägt schmecken, wohingegen der AVI-Rezeptor Homozygot bitter am geringsten wahrnehmen wird (Kim et al., 2003; Kim et al., 2005).

Aber auch unter den anderen Schmeckrichtungen sind Polymorphismen bekannt, wie beispielsweise bei dem Heterodimer TAS1R1 und TAS1R3, welcher für die Detektion von Umami verantwortlich ist. Diese Polymorphismen können in diesem Fall zu einer unterschiedlichen Sensitivität hinsichtlich des Schwellenwertes für Umami führen (Shigemura et al., 2009).

Empfindung	Rezeptoren	Beispielhafter Stoff
Schmeckrichtungen		
Süß	TAS1R2, TAS1R3	Sucrose, Sucralose
Salzig	ENaC, TRPV1	NaCl, KCl
Sauer	PKD2L1, PKD1L3	Zitronensäure
Bitter	TAS2Rs	PROP, Koffein
Umami	TAS1R1, TAS1R3	Glutamat
Fett	CD36, GPR120	Linolsäure

Tabelle 2: Zusammenfassung der Schmeckrichtungen, ihrer Rezeptoren und beispielhafte Stoffe, welche zur Aktivierung der Rezeptoren führen (in Anlehnung an Nolden und Feeney, 2020).

Abbildung 4: Die Schmeckbahn

Die Schmeckzellen registrieren Stoffe und Schmeckqualitäten, welche dann über die Chorda tympani, ein Ast des N. facialis, den N. glossopharyngeus und den N. vagus an ihre jeweiligen Ganglien weitergeleitet werden. Von dort aus verlaufen Bahnen zu den einzelnen Hirnnervenkernen, also Ncl. Spinalis N. trigemini, Ncl. Dorsalis n. vagi, Ncl. Tractus solitarii, Ncl. Parabrachialis medialis und Ncl. Ovalis, welche die Informationen dann über den Tractus solitarius zum Ncl. Soltarius in der Medulla Oblongata, weiter über den Thalamus und schließlich zum unteren Gyrus postcentralus, Operculum, zur Insel und zum orbitofrontalen Kortex, außerdem zum Hypothalamus und zur Amygdala.

(Quelle: Hähner A, Heckmann J. Ergänzende Zusatzdiagnostik. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, Hrsg. Riech- und Schmeckstörungen. 1. Auflage. Stuttgart: 2009)

2.11 Schmeckmodulatoren

Chemische Stoffe, welche die Wahrnehmung einer der fünf Schmeckqualitäten verstärken oder vermindern, aber an sich geschmackslos sind, werden auch Schmeckmodulatoren genannt (DeSimone et al., 2015).

Positive allosterische Modulatoren, PAMs, agieren an den extrazellulären Domänen von T_1R_2/T_1R_3 , wodurch sie die Wahrnehmung von süß verstärken (Li et al., 2002; Servant et al., 2020). Kohlenhydrat-Süßungsmittel, CHO, aktivieren neben diesem Signalweg außerdem weitere Mechanismen, wodurch weitere Mechanismen gestartet werden, worin unter anderem Transporter für Zucker und Glukose-wahrnehmende Proteine involviert sind (Yee et al., 2011). Außerdem führen einige Salze, wie Natriumchlorid, zu einer leichten Wahrnehmung von süß, wenn ihre Konzentration etwas unterhalb ihrer Schwelle liegt oder sie ihre Schwelle erreichen (Shallenberger, 1993).

Im Gegensatz dazu stehen Antagonisten der Qualität süß, auch genannt negative allosterische Modulatoren, wie beispielsweise die Phenoxyalkancarbonsäuresalze, auch bekannt als Lactisol, sowie Indol-3-Essigsäure (Lindley, 1991). Außerdem besteht eine Korrelation mit der Antagonisierung von süß und dem Auftreten von Nachgeschmack, welcher als süßer Wasser-Nachgeschmack bezeichnet wird (DeSimone et al., 2015).

Über den T_2 -Rezeptor, welcher bitter detektiert, können beispielsweise Isoflavonoide, hierunter Soja-Isoflavonoid, zu einer Agonisierung der Qualität führen (Roland et al., 2011). Carbon-säure dagegen fungiert als ein Antagonist der Bitterkeit von Saccharin (Slack et al., 2016).

Auch für die Schmeckqualitäten umami, salzig und sauer sind Agonisten und Antagonisten bekannt. Hierunter fallen neben verschiedenen Stoffen auch Temperatur, der pH-Wert und die Osmolarität (DeSimone et al., 2015).

Capsaicin ist ein weiterer Stoff, welcher zur Senkung der Schwelle der Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter führt, auf umami hat es hingegen keinen nachweisbaren Einfluss. Das lässt darauf schließen, dass durch die Beimengung geringer Konzentrationen von Capsaicin die gustatorische Sensitivität zunimmt (Hummel et al., 2020).

Daneben gibt es Kokumi, welches an einen Calcium-wahrnehmenden Rezeptor binden kann, aber im Gegensatz zu den Grundqualitäten führt es zu einer Wahrnehmung von Vollmundigkeit, ist aber an sich geschmacklos. Durch die verbundene Aufnahme mit süß, salzig oder umami kommt es zu einer Augmentation und damit zu einer intensiveren Empfindung der Schmeckstoffe (Ahmad und Dalziel, 2020).

Schmeckqualität	Agonist	Antagonist
Süß	PAMs	NAMs
Salzig	↑ pH, ↓ Ca ²⁺	↓ pH, ↑ Ca ²⁺
Bitter	Isoflavonoide	Carbonsäure

Tabelle 3: Beispielhafte Agonisten und Antagonisten der Schmeckqualitäten süß, salzig und bitter (DeSimone et al., 2015).

2.12 Zentrale Verarbeitung

Die zentrale Verarbeitung erfolgt über die pseudounipolaren Nerven VII, IX und X, welche unterschiedliche Bereiche der Zunge innervieren (Pape et al., 2019). Der N. facialis, auch bekannt als der VII. Hirnnerv, versorgt einerseits die vorderen zwei Drittel der Zunge über seinen Ast N. lingualis, welcher wiederum der Chorda tympani entspringt, sowie andererseits die Papillen des Gaumens über den N. petrosus major (Pape et al., 2019).

Der N. glossopharyngeus, also der IX. Hirnnerv, und der N. vagus, der X. Hirnnerv, innervieren das hintere Drittel der Zunge sowie den Hypopharynx und Larynx (Hummel et al., 2012).

Zur Verarbeitung der Informationen über Temperatur, Beimengung reizender Stoffe sowie der Konsistenz dient besonders der N. trigeminus, aber auch der N. glossopharyngeus sowie vagus.

Die Fasern leiten die Reize dann in den rostralen und lateralen Teil des Nucleus tractus solitarii, also die erste Synapse, weiter, von wo aus die Axone über den Nucleus ventralis posterior ohne Kreuzung in den Neokortex führen, oder aber in das Kerngebiet des limbischen Systems (Pape et al., 2019). Das primäre Projektionsbild erstreckt sich vom Operculum bis zur Insel, die sekundären Schmeckareale befinden sich im orbitofrontalen Kortex. Dieser vereint die gustatorischen, olfaktorischen und visuellen Reize und beeinflusst so unser Essverhalten.

Die Empfindlichkeit des individuellen Schmecksinns ist durch einen Schwellenwert definiert, welcher wiederum konzentrationsabhängig ist. Beispielsweise ist der Wert für Zucker 10.000-mal so hoch wie jener für Ersatzstoffe, wie z.B. Saccharin. Bitter hingegen hat einen niedrigeren Schwellenwert, um jederzeit eine effiziente Warnung gewährleisten zu können. Außerdem liegt die Wahrnehmungsschwelle unterhalb der Erkennungsschwelle, das heißt man schmeckt zwar schon etwas, ist aber womöglich noch nicht in der Lage, diesen Geschmack zuzuordnen. An dieser Stelle ist auch das Fechner-Gesetz zu nennen (Pape et al., 2019), welches besagt, dass die Empfindung nicht linear von der Reizstärke abhängt, sondern mit zunehmender Konzentration immer weniger steil ansteigt (Behrends et al., 2016). Außerdem

werden so gut wie alle Schmeckstoffe in extrem hoher Konzentration als unangenehm empfunden, was zum Schutz vor biochemischer und osmotischer Überlastung dient. Wie bei anderen Sinnen auch, zeigt der Schmecksinn eine ausgeprägt Adaption an einen Reiz, demnach nimmt bei konstanter Konzentration die empfundene Intensität der einzelnen Wahrnehmung ab (Pape et al., 2019).

2.13 Zusammenspiel von Textur, oraler trigeminaler Chemosensorik und gustatorischer Sensibilität

Das Schmecken, welches wir als Reaktion auf viele Stimuli und den darauffolgenden weitergeleiteten Informationen wahrnehmen, ist ein komplexer Vorgang, welcher nach wie vor viele Unklarheiten aufweist. Neben beinahe allen sensorischen Modalitäten sind auch komplexe faciale, das Schmecken betreffende und respiratorisch-motorische Systeme involviert (Shepherd, 2006), das Schmecken beansprucht vielleicht sogar die meisten sensorischen Systeme, wenn man die täglichen Erfahrungen und Eindrücke betrachtet (Spence, 2015). Ein Stimulus wird häufig dem Schmecken zugeordnet, unabhängig davon, ob diese Wahrnehmung vielleicht auch durch einen Duft oder einen trigeminalen Reiz erfolgt ist (Lundström et al., 2011), was verdeutlicht, wie eng verbunden diese Systeme miteinander sind.

Eine Studie aus dem Jahr 2007 von Bult et al. zeigte, dass die Intensität der Schmeckwahrnehmung abnimmt, je mehr die Viskosität einer Flüssigkeit zunimmt, unabhängig davon, ob der Duft ortho- oder retronasal verabreicht wurde. Dafür wurde ein cremiger Duft orthonasal bzw. retronasal mithilfe eines Olfaktometers appliziert, während dem Patienten gleichzeitig Milch-ähnliche Substanzen unterschiedlicher Viskosität in den Mund gegeben wurden (Bult et al., 2007). Diese Erkenntnisse zeigen unter anderem, wie wichtig die Texturempfindung und die Wahrnehmung im Mund bei der Wahrnehmung des Schmeckens sind und wie eng orale Texturempfindung und Schmecken zusammenhängen. Des Weiteren wird verdeutlicht, dass retronasal applizierte Düfte auch einen Einfluss auf die wahrgenommene Stärke einer Substanz haben (Spence, 2015). Außerdem wird die gustatorische Sensibilität durch oral-somatosensorische Reize beeinflusst, da sie eine große Rolle dabei spielen, Essen und Trinken im Mund zu lokalisieren (Stevenson, 2014).

Durch diese multisensorische Verknüpfung kommt es bei jedem Stimulus zu einer einzigartigen Schmeckwahrnehmung, welche durch die gustatorische Sensibilität und die orale trigeminale Chemosensorik, verantwortlich unter anderem für die Texturempfindung, gewährleistet wird, in Zusammenspiel mit olfaktorischen Stimuli. Diese Kombination und Integration der

Stimuli findet auf vielen unterschiedlichen Stufen der Verarbeitung statt (Lundström et al., 2011).

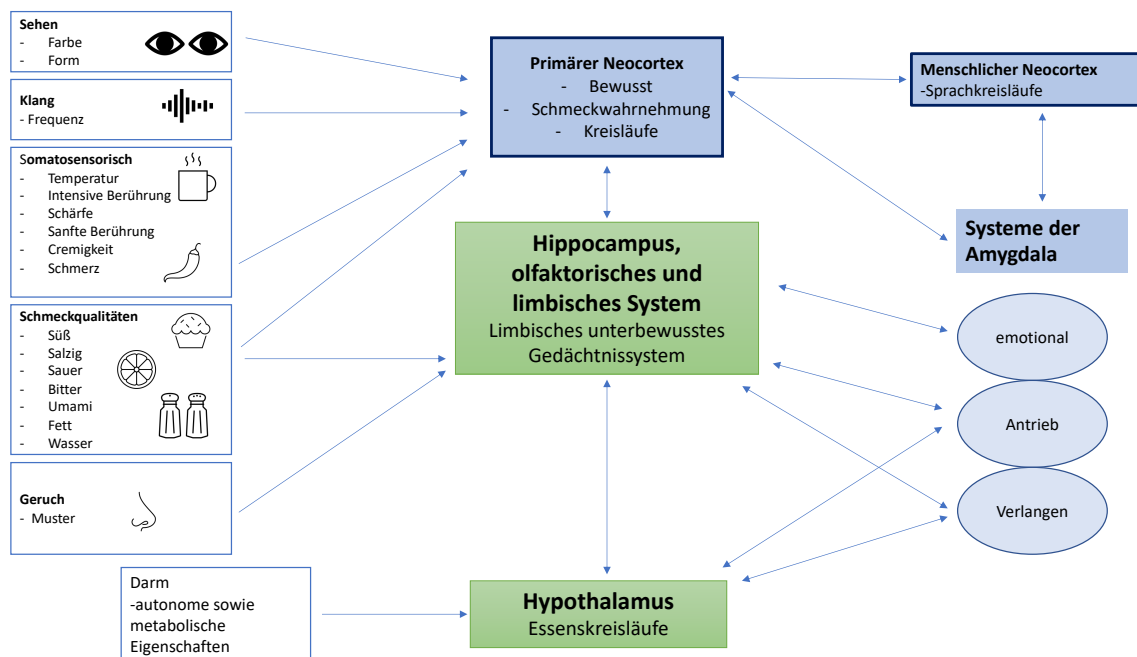


Abbildung 5: Das menschliche Schmecksystem. Abgebildet sind die Regionen, welche für die Wahrnehmung, die emotionalen, Gedächtnis-assozierten, antriebsgesteuerten und sprachlichen Aspekte der Nahrungsevaluation zuständig sind, gesteuert durch verschiedene Schmeckstoffe. Links dargestellt sind sensorische Modalitäten sowie Submodalitäten, welche zur Schmeckwahrnehmung beitragen. In der Mitte sowie rechts abgebildet sind Untereinheiten des Gehirns, welche das Schmecksystem steuern, wobei die blauen Felder die bewusste sensorische Wahrnehmung darstellen, Hierbei spielen die dunkelblau umrandeten Felder eine größere Rolle. Grüne Felder dagegen stellen die unterbewusste Nahrungsregulation dar (in Anlehnung an Shepherd, 2006, S. 319)

3 Schmeckstörungen

3.1 Allgemeines und Epidemiologie

Schmeckstörungen können das Leben deutlich beeinträchtigen, etwa wenn verschiedene Lebensmittel anders bzw. vermindert wahrgenommen werden oder subjektiv nach nichts mehr schmecken. Aber auch eine permanent vorhandene Wahrnehmung kann sehr störend sein, wenn beispielsweise ein dauerhaft bitteres Empfinden vorliegt und daraus resultierend auch Essen und Trinken bitter schmeckt.

Eine isolierte Schmeckstörung ist deutlich seltener als eine isolierte Riechstörung, denn weniger als 10% der Patienten, welche sich in einem Riech- und Schmeckzentrum vorstellen, haben nachgewiesen eine qualitative oder quantitative Schmeckstörung. Deutlich häufiger hingegen besteht eine kombinierte Beeinträchtigung einerseits des Riechens, damit zusammenhängend auch des retronasalen Riechens, und andererseits des Schmeckens. Eine Hypogeusie, also eine verminderte Funktion zu schmecken, kann bei etwa 5 % der Menschen nachgewiesen werden. Ageusie hingegen, also ein kompletter Funktionsverlust des Schmeckens, ist sehr viel seltener. (Fark et al., 2013)

3.2 Ätiologie

Generell kann man die Ursachen einer Dysgeusie in epithelial und neural unterteilen, je nach Ort der Schädigung. Um die Ätiologie der Schmeckstörungen besser einordnen zu können, wurde 2013 eine retrospektive Studie veröffentlicht, in welcher untersucht wurde, wieviele Patienten sich in dem Zeitraum von 1998 bis 2011 im Riech- und Schmeckzentrum des Universitätsklinikums Dresden vorstellten. Untersucht wurden 4680 Patienten, wovon 491 eine Schmeckstörung hatten, also lediglich 10,5 %.

Der häufigste Grund einer Schmeckstörung war laut Fark et al., 2013, ein idiopathischer Schmeckverlust bei 34 % der Patienten, gefolgt von posttraumatischen Störungen, beispielsweise durch ein Schädelhirntrauma oder eine Mittelgesichtsfraktur bei 24% der Patienten. Darauf folgte ein postoperativer Schmeckverlust bei 15%, wie durch eine Operation des Mittelohrs oder zahnärztliche Behandlungen. 14% der Patienten hatten eine postinfektiöse Schmeckstörung nach einem viralen Infekt der oberen Atemwege, wobei die auslösenden Viren unklar blieben. Darauf folgten medizinische Gründe, welche 9% der Probanden anga-

ben, zum Beispiel durch einen Schlaganfall, Parkinson, Diabetes Mellitus und Radiochemotherapie. Der seltenste Grund waren mit 4 % Chemikalien, wie beispielsweise Formaldehyd (Fark et al., 2013).

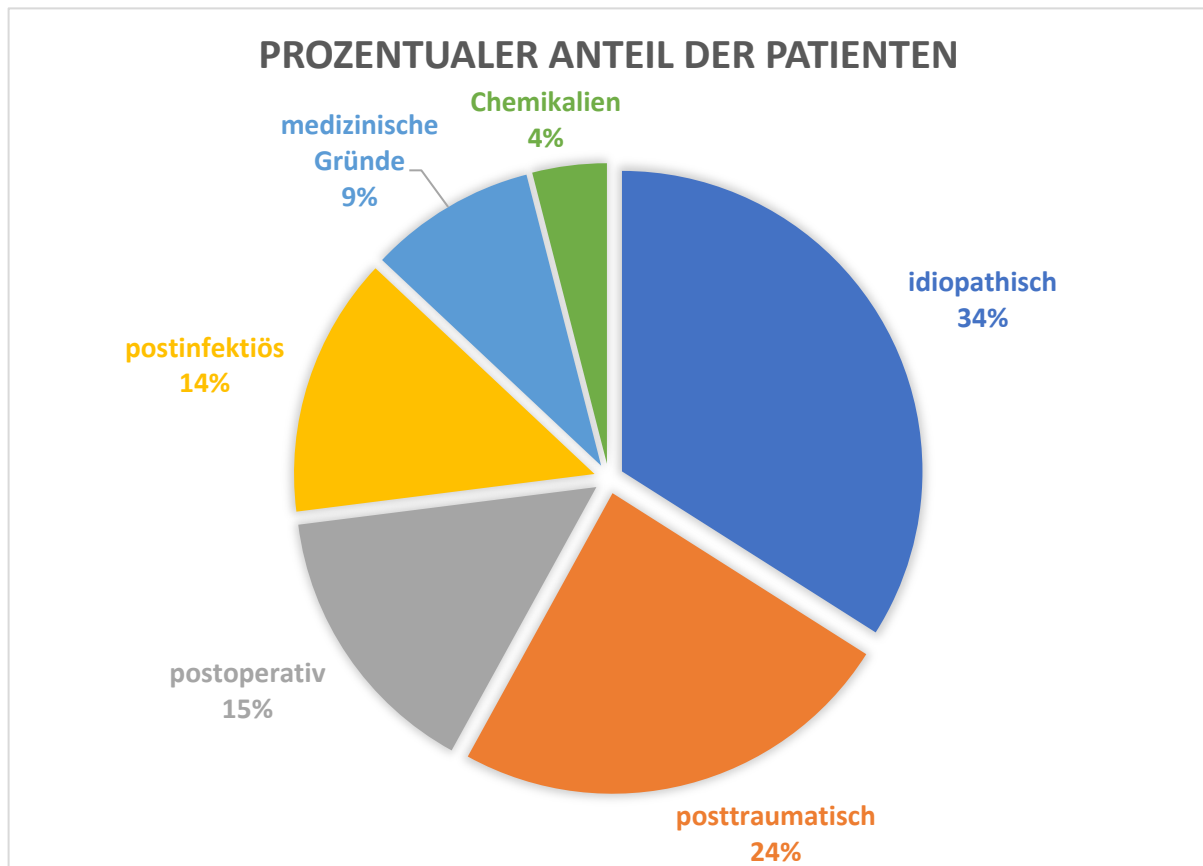


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Schmeckstörungen (Fark et al., 2013). Mit 34% treten Schmeckstörungen am häufigsten idiopathisch auf, gefolgt von posttraumatisch mit 24% und postoperativ mit 15%. Diese Ursachen bedingen zusammen bereits fast drei Viertel aller Schmeckstörungen. An vierter Stelle kommen postinfektiös bedingte Schmeckstörungen mit 14%, danach medizinische Gründe mit 9% und am seltensten werden sie durch Chemikalien ausgelöst, diese sind nur für 4% verantwortlich.

3.3 Epitheliale Dysgeusien

Bei den epithelialen Dysgeusien sind die Geschmacksknospen oder die Sinneszellen betroffen. Diese können durch ihre superfizielle Lage direkt geschädigt werden, sie sind deutlich anfälliger als die Zellen des Riechapparates. Epitheliale Schädigungen kann man weiterhin in direkte und indirekte Schädigung unterteilen. Zu den direkten Schädigungen gehören Entzün-

dung, Chemotherapie, Bestrahlung, Stoffwechsel- und Systemerkrankungen sowie Nebenwirkungen von Medikamenten. Indirekte Dysgeusien können durch virale, bakterielle oder fungale orale Infektionen entstehen.

3.3.1 *Burning-Mouth-Syndrome*

Das Burning-Mouth-Syndrom, auch Glossodynie genannt, ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, wobei die Ätiologie noch nicht genau geklärt ist. Bei diesem Krankheitsbild finden sich keine sichtbaren Schleimhautveränderungen, die Patienten beklagen jedoch subjektiv Schleimhautbrennen. In den meisten Fällen ist der vordere Teil der Zunge betroffen (Feller et al., 2017). Das BMS betrifft besonders Frauen zwischen 40- 60 Jahren in der Zeit um die Menopause. Bei mehr als zwei Dritteln der Patienten mit BMS liegt zusätzlich eine Schmeckstörung vor, besonders in der Form einer metalligen Dysgeusie, auch ein Zusammenhang mit Depression wird diskutiert (Lamey et al., 2005). Dieses Krankheitsbild kann entweder primär, also idiopathisch, oder aber sekundär, beispielsweise durch lokale Faktoren wie ein Weißheitszahndurchbruch, orale Faktoren wie Kandidiasis oder systemische Faktoren wie Vitamin-B₁₂-Mangel verursacht sein. Es stellt eine klinische Ausschlussdiagnose dar, da hierfür noch keine Untersuchungen zur Verfügung stehen. Einteilen kann man das BMS in drei spezifische Typen anhand der zeitlichen Auffälligkeit der Symptomatik sowie der eventuell vorliegenden Komorbidität (Bookout et al., 2020):

- Typ 1: initial bestehen keine Symptome am Morgen, jedoch Zunahme der Symptomatik über den Tag, hinzukommend nächtliche Beschwerden. Diese Form kann assoziiert sein mit ernährungsbedingten Mangelzuständen sowie Diabetes, gegebenenfalls auch gemischt auftretend.
- Typ 2: Die Symptomatik ist über den Tag weg vorhanden. Diese Form ist assoziiert mit chronischen Angststörungen.
- Typ 3: fluktuierende Symptomatik über den Tag verteilt, zeitweise sogar keinerlei Beschwerden. Diese Unterform steht möglicherweise mit Nahrungsmittelallergien in Verbindung.

Die Therapie erfolgt symptomatisch zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität, hier hat sich vor allem α -Liponsäure (Femiano et al., 2000; Feller et al., 2017) bewährt. Zur nicht-medikamentösen Therapie gehört besonders das kognitive Training, was sich

manchmal jedoch als schwierig herausstellen kann, da viele Patienten keinen psychischen Zusammenhang sehen.

3.3.2 Radiochemotherapie und Mukositis

Es ist bekannt, dass es im Rahmen einer Chemotherapie zu Entzündungen der Schleimhaut und damit einhergehenden Schmeckstörungen kommen kann. Die Beschwerden beginnen einige Tage nach Therapiebeginn, sie erreichen ihr Maximum zwischen dem 7.-10. Tag und klingen dann meist wieder etwas ab. Nach etwa fünf Wochen ist eine deutliche Besserung der Epithelschäden zu erkennen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009), die Schmeckstörung kann allerdings weiter bestehen. Diese Symptomatik wurde besonders dann beobachtet, wenn die Zunge im Bestrahlungsfeld lag oder die Behandlung mit Streustrahlung erfolgte. Durch die Chemotherapie kommt es zu epithelialen Veränderungen in der Mundhöhle und des peripheren Schmeckorgans, was von Atrophie bis zu Ulzerationen führen kann. Meistens bessern sich die Symptome, inklusive der Schmeckstörung, innerhalb eines halben Jahres (Sandow et al., 2006).

3.3.3 Andere Ursachen

Auch im Rahmen anderer Erkrankungen kann es zu einer Schmeckstörung kommen. Dazu gehören zum Beispiel Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ II oder aber die Hypothyreose. Auch eine Sialopenie, also eine verminderte Speichelproduktion, kann zu einer Schmeckstörung führen, weshalb wir die Speichelmenge im Rahmen dieser Studie gemessen haben. Des Weiteren können Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu einer Dysgeusie führen, wie die atrophische Glossitis bei perniziöser Anämie oder aber die Hunter-Glossitis nach Gastrektomie. Auch im Rahmen einer Leber- oder Nierenerkrankung, beispielsweise bei Immunsuppression nach Transplantation, kann es zu einer Schmeckstörung kommen (Osiak et al., 2018). An dieser Stelle sollten auch Nebenwirkungen von Medikamenten genannt werden, welche am häufigsten zu einer metallischen Dysgeusie führen, wie das Antimykotikum Terbinafin (Jain, 2017), aber auch Alkohol und Tabak (Hummel und Welge-Lüssen, 2009)

3.4 Medikamente

Eine beeinträchtigte Schmeckfunktion wird im Rahmen aller Medikamenten-Kategorien beschrieben, aber vorwiegend besonders bei antineoplastischen und immunmodulatorischen Substanzen, antientzündlichen Medikamenten für den systemischen Gebrauch sowie Substanzen zur Behandlung des Nervensystems (Rademacher et al., 2020). Nebenwirkungen von Medikamenten werden für 9-22% der Schmeckstörungen verantwortlich gemacht (Hamada et al., 2002; Fark et al., 2013). Ein Medikament kann manchmal auch nur dann zu einer Schmeckstörung führen, wenn es über eine bestimmte Applikationsart verabreicht wurde, beispielsweise als Tablette. Auch nach Jahren der Einnahme können Medikamente noch zu Schmeckstörungen führen, was die Diagnostik unter Umständen erschweren kann (Rademacher et al., 2020).

Medikamentengruppe	Beispiele
Antibiotika, Antimykotika	Ampicillin, Tetracyclin, Bleomycin, Metronidazol
Antihistaminika	Chlorpheniramin, Trifluoperazin
Immunsuppressiva	Doxorubicin, Methotrexat
Antithyroidale Medikation	Thiouracil, Methimazol, Carbimazol
Kortikosteroide	Dexamethason, Hydrocortison
Antidiabetika	Glipizid, Phenformin
Antiparkinsonmittel	L-Dopa
Psychopharmaka	Amphetamine, Psilocybin

Tabelle 4: Beispielhafte Übersicht verschiedener Medikamentengruppen, welche möglicherweise zu einer Schmeckstörung führen können (in Anlehnung an Hummel et al., 2011).

3.5 Nervale Dysgeusien

Die nervalen Dysgeusien können nochmal unterteilt werden in peripher-nervöse und zentral-nervöse Schädigungen. Sie betreffen Axone, also Nervenzellfortsätze welche elektrische Nervenimpulse vom Zellkörper fortleiten, oder die afferenten Nerven, welche aus Axon und Hüllzellen bestehen (Mense, 2020). Die meisten nervalen Schädigungen treten postchirurgisch auf, zum Beispiel durch eine Operation am Mittelohr oder dem Gaumen. Diese Komplikation kann zum einen durch eine Läsion des N. glossopharyngeus auftreten, welcher etwa zwei bis vier Millimeter von der Tonsillenkapsel entfernt verläuft (Windfuhr, 2019), wenn intraoperativ

eine Umstechung oder eine Koagulation notwendig wird. Jedoch treten Schmeckstörungen nach einer Tonsillektomie, also der operativen Entfernung der Gaumenmandel, eher selten auf (Windfuhr et al., 2009). Zum anderen kann es besonders bei Operationen des Mittelohrs zu Komplikationen des Schmeckens führen, was sich durch den anatomischen Verlauf der Chorda tympani, welche durch speziell viszeroafferente Schmeckfasern gebildet wird, erklären lässt. Diese Fasern werden durch den N. facialis im Felsenbein abgegeben, welches das Innenohr umgibt, und durch eine Läsion vor Abgang der Chorda tympani kann es zu ipsilateralen Schmeckstörungen kommen (Fark et al., 2013; Aumüller et al., 2020). Neuere Studien zeigten auch, dass es durch Operationen des Mittelohrs durchaus zu Schmeckstörungen kommen kann, die somatosensorische Wahrnehmung jedoch vergleichbar zu präoperativen Ausgangswerten ist (Pellegrino und Hummel, 2020).

Die peripher-nervösen Schädigungen können den N. facialis, N. intermedius, N. glossopharyngeus sowie N. vagus betreffen und kommen besonders postoperativ vor (Hummel, 2017). Zentralnervöse Schädigungen dagegen spielen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen eine Rolle, zum Beispiel im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung, oder aber als Folge dieser.

3.6 Einteilung in qualitative und quantitative Schmeckstörungen

Spricht man hingegen von der Art der Störung, unterscheidet man zwischen qualitativen Störungen, welche nicht objektiv messbar sind, und quantitativen Störungen, welche psychophysisch nachweisbar sind.

Zu qualitativen Störungen gehören die Phantogeusie, eine Schmeckwahrnehmung ohne einen Schmeckstimulus, sowie eine Parageusie, wenn beispielsweise etwas salziges bitter schmeckt, ein Stoff also zur Weiterleitung einer inadäquaten bzw. falschen Information führt. Dieses Phänomen ist unter anderem beschrieben bei Patienten mit Multipler Sklerose, Epilepsie und Depression. Eine Phantogeusie der Qualität süß kann ein Hinweis auf einen Tumor im Thoraxbereich sein (Fark et al., 2013). Unter den Parageusien wurde die Qualität salzig am häufigsten beschrieben, gefolgt von bitter, metallig, süß und schließlich sauer (Fark et al., 2013), was im Kontrast zu früher beschriebenen Studien steht, welche besonders Parageusien der Qualitäten bitter und metallig beschrieben (Heiser et al., 2010).

Die quantitativen Schmeckstörungen werden je nach erhobenem Wert in vier Kategorien eingeteilt, s. Tab. 5 (Hummel, 2017; Ferreira et al., 2017).

Hypergeusie	Überempfindlichkeit
Normogeusie	Normale Empfindlichkeit
Hypogeusie	Verminderte Empfindlichkeit
Ageusie	Funktionell: sehr deutlicher Verlust der Wahrnehmung, Restwahrnehmung möglich Komplett: kein Schmeckvermögen vorhanden Partiell: Empfindlichkeitsverlust gegenüber einem bestimmtem Stoff

Tabelle 5: Einteilung der quantitativen Dysgeusien in Hypergeusie, Normogeusie, Hypogeusie und Ageusie anhand ihrer Empfindlichkeit (Hummel, 2017; Ferreira et al., 2017).

3.7 Diagnostik

Wie in jedem medizinischen Fachbereich gehört auch bei Schmeckstörungen eine ausführliche Anamnese zur Basisdiagnostik. Gefragt wird nach einem möglichen auslösenden Faktor, z.B. einem viralen Infekt, sowie nach der Dauer der Beschwerden. Des Weiteren spielen die Begleiterkrankungen, Medikamente, Operationen, Noxen und die Familienanamnese eine große Rolle (Hummel, 2017). Danach erfolgt der HNO-Status, eine Endoskopie der Nase und des Nasenrachens, eine Lupenlaryngoskopie und eine Palpation der Zunge.

Zur Diagnostik des Riechvermögens wurden die ‚Sniffin Sticks‘ verwendet (Kobal et al., 1996; Reden et al., 2016), bestehend aus der Schwelle, der Diskrimination und der Identifikation. Darauf folgte ein Ganzmundtest mit fünf Schmecksprays der Grundqualitäten süß, salzig, sauer, bitter und umami, gefolgt von einer Testung mit Schmeckstreifen zur genaueren Differenzierung. Die Schmeckstreifen konnten je nach Fragestellung auch seitengetreunt durchgeführt werden, da Schmeckstörungen durch Komplikationen einer Operation, einen Tumor oder durch einen Schlaganfall häufig auch einseitig auftreten (Landis et al., 2009a).

Zur weiterführenden Diagnostik gehörten je nach Indikation eine Bildgebung mittel Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, einige Laborparameter, wie z.B. Vitamin A und Vitamin B12, Folsäure sowie Zink, das Zählen der Scheckknospenzahl und eine Probeexzision.

3.8 Therapie

Grundsätzlich gilt es, die unter Umständen vorliegende Grunderkrankung zu behandeln und auslösende Medikamente zu identifizieren, auch ein Verzicht auf Noxen wie z.B. Nikotin sollte mit dem Patienten besprochen werden.

Generell kommt es bei Schmeckstörungen häufig auch zur Spontanerholung, dies kann allerdings einige Monate dauern, weshalb die Patienten zur regelmäßigen Nachkontrolle einbestellt werden sollten (AWMF Leitlinie, 2016).

Eine mögliche Therapieform von Schmeckstörungen ist Zink, welches als Cofaktor zahlreicher Enzyme fungiert (Behrends et al., 2016a), wobei die Wirksamkeit umstritten ist (Windfuhr et al., 2010; Michelson und Veitz-Keenan, 2018). Allerdings lassen neuere Studien einen Erfolg bei idiopathischen Dysgeusien und bei renalem Zinkmangel vermuten (Heckmann et al., 2005; Sakagami et al., 2009), wenn auch mit niedrigem Evidenzgrad (Kumbargere Nagraj et al., 2017).

Clonazepam, ein GABA-Agonist zur antiepileptischen Therapie, ist außerdem Gegenstand aktueller Studien im Rahmen der Therapie des BMS (Heckmann et al., 2012; Lafreniere, 2020). Die Studie von Heckmann et al., erschienen 2012, konnte eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik unter der Therapie mit Clonazepam im Vergleich zu Placebo zeigen, ohne gravierende Nebenwirkungen zu verursachen, auch auf den psychologischen Status hatte es nur einen geringen Einfluss.

4 Ziele und Hypothesen

Wie bereits erwähnt, haben viele Faktoren einen Einfluss auf das Schmecken im Allgemeinen, wie auch auf die orale Texturempfindung, was durch Studien der multimodalen sensorischen Integration bereits gezeigt werden konnte (Simon et al., 2008; Han et al., 2018). Eine Untersuchung des Zusammenspiels zwischen dem Geruchssinn und der oralen Texturwahrnehmung konnte beispielsweise zeigen, welche Bedeutung die modalübergreifenden Interaktionen haben, was deutlich für eine multimodal-sensorische Integration spricht (Bult et al., 2007). Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich die erste Hypothese aufstellen:

1. Patienten mit einer Schmeckstörung haben gleichzeitig eine beeinträchtigte orale Texturempfindung im Vergleich zu gesunden Probanden, da die herabgesetzte Funktion des Schmeckens die multimodal-sensorische Integration negativ beeinflusst. Demnach hat eine Schmeckstörung gleichzeitig einen negativen Einfluss auf die trigeminale Empfindung der oralen Textur.

Das Regenerationspotential von Nervenzellen der Menschen und auch anderer Lebewesen ist schon seit einigen Jahren ein sehr diskutiertes Thema aktueller Forschung (Horner und Gage, 2000; Jeffery et al., 2000). So zeigte sich, dass nach der Durchtrennung von Nervenfasern das distale Axonsegment zugrunde geht, die erhaltenen Schwann-Zellen jedoch proliferieren und ein sogenanntes Bügner-Band bilden, eine röhrenförmige Struktur, in welche ein aussprossender Axonfortsatz hineinwächst (Ulfig, 2019). Wenn eine kontinuierliche Verbindung durch die Schwann-Zellen gewährleistet ist, kann es so zu einer Reinnervation des Zielorgans kommen (Rassow et al., 2016).

Durch diese Erkenntnisse ergibt sich die zweite Hypothese:

2. Mit länger andauernder Schmeckstörung regenerieren sich die beeinträchtigten Nervenfasern teilweise und Kompensationsmechanismen werden etabliert, wodurch sich nach längerer Schmeckstörung die Schmeckfunktion wieder verbessern kann. Demnach haben Patienten mit einer erst seit kurzem bestehenden Schmeckstörung eine schlechtere Schmeckfunktion verglichen mit Patienten, welche bereits seit Monaten eine Beeinträchtigung der Schmeckfunktion haben.

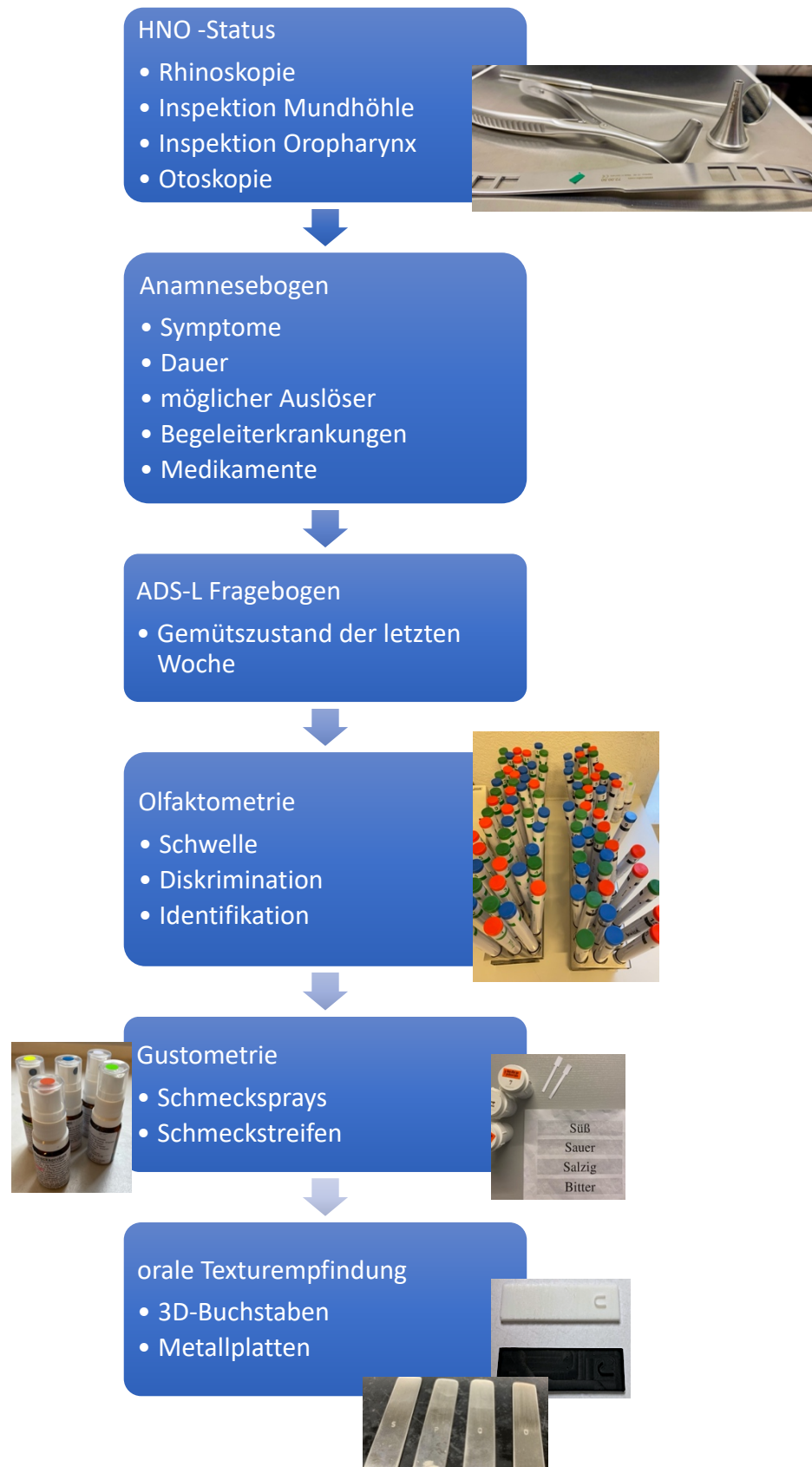
Die Texturempfindung wurde bereits im Vergleich der Geschlechter männlich und weiblich in unterschiedlichen Körperregionen untersucht, wobei eine höhere Druckpunktgenauigkeit bei

Frauen festgestellt werden konnte (Weinstein et Kenshalo, 1968), jedoch liegen kontroverse Untersuchungsergebnisse der Zunge vor (Bangcuyo und Simons, 2017). In vorhergehenden Studien konnte kein signifikanter Unterschied der oralen Texturempfindung zwischen Männern und Frauen festgestellt werden (Bangcuyo und Simons, 2017), woraus sich unsere dritte Hypothese ergibt:

3. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Ausprägung der beeinträchtigten lingualen Texturempfindung

5 Material und Methoden

5.1 Überblick des Untersuchungsablaufs



5.2 Allgemeines

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 95 Personen untersucht, welche in der Riech- und Schmeckambulanz der HNO-Klinik am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden vorstellig wurden. Sie erfolgte in Zusammenarbeit mit Chris Simons, Ohio State Universität, sowie Francis McGlone, Liverpool, John-Moores-Universität. Als gesunde Referenzgruppe kamen alle Patienten ohne nachweisbare Schmeckstörung infrage, eine Hyposmie oder Anosmie zählte nicht als Ausschlusskriterium. Diese Zahl belief sich auf 50 Probanden. Zur Gruppe der Patienten mit Schmeckstörung gehörten sowohl solche mit Dysgeusie, in diesem Fall 37 Patienten, als auch Hypogeusien im Allgemeinen, was in diesem Fall bei 45 Patienten nachweisbar war. Häufig liegen Dysgeusie und Hypogeusie jedoch auch parallel vor. Nachdem sowohl Patienten als auch Probanden darüber informiert wurden, dass die Teilnahme auf freiwilliger Basis beruht, gaben Sie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und der damit verbundenen Verwendung persönlicher Daten. Außerdem wurden Sie über die Möglichkeit aufgeklärt, ihr Einverständnis jederzeit zurückzuziehen, wodurch alle erhobenen Daten gelöscht werden. Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden positiv begutachtet (EK 156052012) und die Untersuchungen erfolgten nach den Leitlinien der Deklaration von Helsinki.

5.3 Testpersonen

Zu den Einschlusskriterien gehörte das vollendete 18. Lebensjahr, eine obere Altersgrenze gab es nicht. Ausschlusskriterien waren Entzündungen des Mund- und Rachenraums, akute sowie chronische Entzündungen und eine vorliegende Schwangerschaft.

5.4 Probanden- und Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 94 Patienten untersucht und 89 in die statistische Auswertung einbezogen, wovon 43 in die Kategorie der gesunden Probanden und 46 in das Patientenkollektiv mit Schmeckstörung eingeschlossen wurden.

Die Gruppe der Probanden kann man nochmal anhand ihres Riechvermögens unterteilen, wobei 15 Probanden eine Normosmie nachwiesen, 24 eine Hyposmie, 9 eine Anosmie und 2 Probanden eine konnatale Anosmie. Dieses Kollektiv war im Mittel 55,26 ($\pm 15,6$) Jahre alt, wobei die Altersspanne zwischen 22 und 79 Jahren reichte.

In der Gruppe der Hypo- bzw. Parageusien wurden 46 Patienten getestet, worunter 21 männlich waren und 24 weiblich. Im Mittel waren die Patienten 60 Jahre alt, wobei die Altersspanne von 30 bis 81 Jahren reichte. Durch die enge Verbindung zwischen Riechen und Schmecken war es auch in dieser Gruppe von Relevanz, die mögliche Beeinträchtigung des Riechens zu untersuchen. Danach ergab sich, dass 25 Patienten eine Normosmie hatten, 14 eine Hyposmie und 6 Patienten eine Anosmie nachwiesen.

Genauere Informationen bezüglich der Altersverteilung sowie den Parageusien finden sich in nachfolgender Tabelle (s. Tab. 6)

	Gesunde (n= 43)	Patienten mit Schmeckstörung (n= 46)
Alter in Jahren	55,3 (±16)	60,0 (±12)
Männlich	20	21
Weiblich	23	25
Normosmie	13	26
Hyposmie	19	14
Anosmie	9	5
Koninatale Anosmie	2	0

Tabelle 6: Detaillierte Informationen über die beiden untersuchten Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ausprägung der Riechstörung

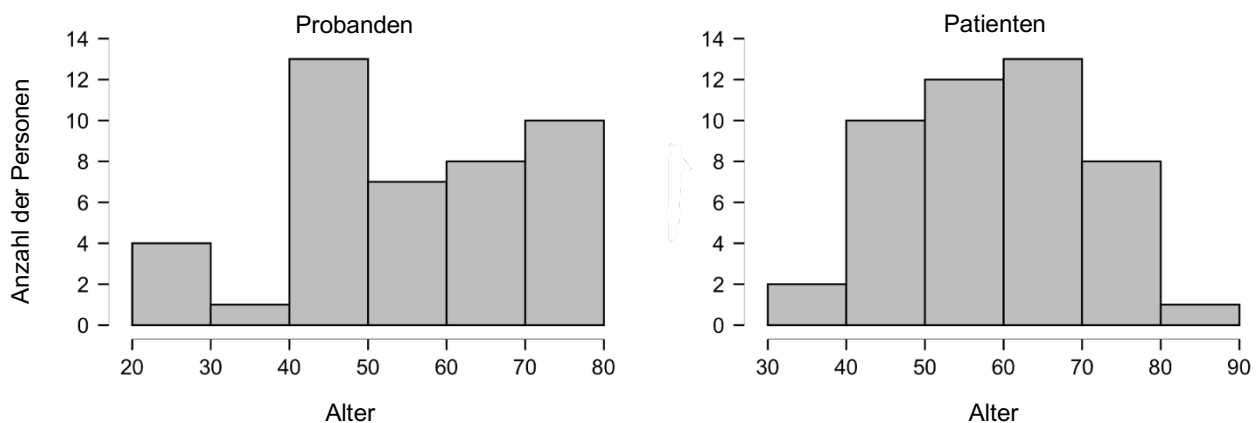


Abbildung 7: Altersverteilung der beiden Gruppen. Links zu sehen das Probandenkollektiv, rechts die Gruppe der Patienten mit einer Schmeckstörung. Abgebildet auf der y-Achse ist die Anzahl der Personen, auf der x-Achse dargestellt das Alter in Jahren.

Auch hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen kann man Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen, welche in nachfolgender Tabelle dargestellt sind (s. Tab.7).

	Gesunde (n=43)	Patienten mit Schmeckstörung (n=46)
BMS	1	7
Sinusitis/Rhinitis	3	0
Tremor	2	0
Karzinom	3	1
Xerostomie	0	3
Myelofibrose	0	1
MLS	0	1
Lichen ruber	0	1

Tabelle 7: Detaillierte Informationen über die Vorerkrankungen der beiden untersuchten Gruppen, hierunter war das BMS in der Gruppe der Patienten mit Schmeckstörungen am häufigsten vertreten. Gesunde Probanden gaben am häufigsten eine begleitende Sinusitis bzw. Rhinitis sowie ein Karzinom an.

Das untersuchte Patientenkollektiv lässt sich außerdem nochmal hinsichtlich der Art der Parageusie unterteilen, siehe nachfolgende Tabelle (Tab. 8). Bitter war unter den Parageusien am häufigsten vertreten, gefolgt von der Schmeckrichtung salzig.

Art der Parageusie	Anzahl der Patienten
Bitter	14
Salzig	13
BMS/brennend	7
Feingeschmack	7
Sauer	7
Süß	6
Scharf	2
Ätzend	1

Tabelle 8: Genauere Unterteilung der Parageusien anhand ihrer Ausprägung, wobei die Qualität bitter am häufigsten angegeben wurde, gefolgt von salzig. Jeweils sieben Patienten mit einer Schmeckstörung hatten eine brennende, den Feingeschmack betreffende oder saure Parageusie. Darauf folgte eine Parageusie der Qualität süß, zwei Patienten gaben eine scharfe und nur ein Patient eine ätzende Parageusie an.

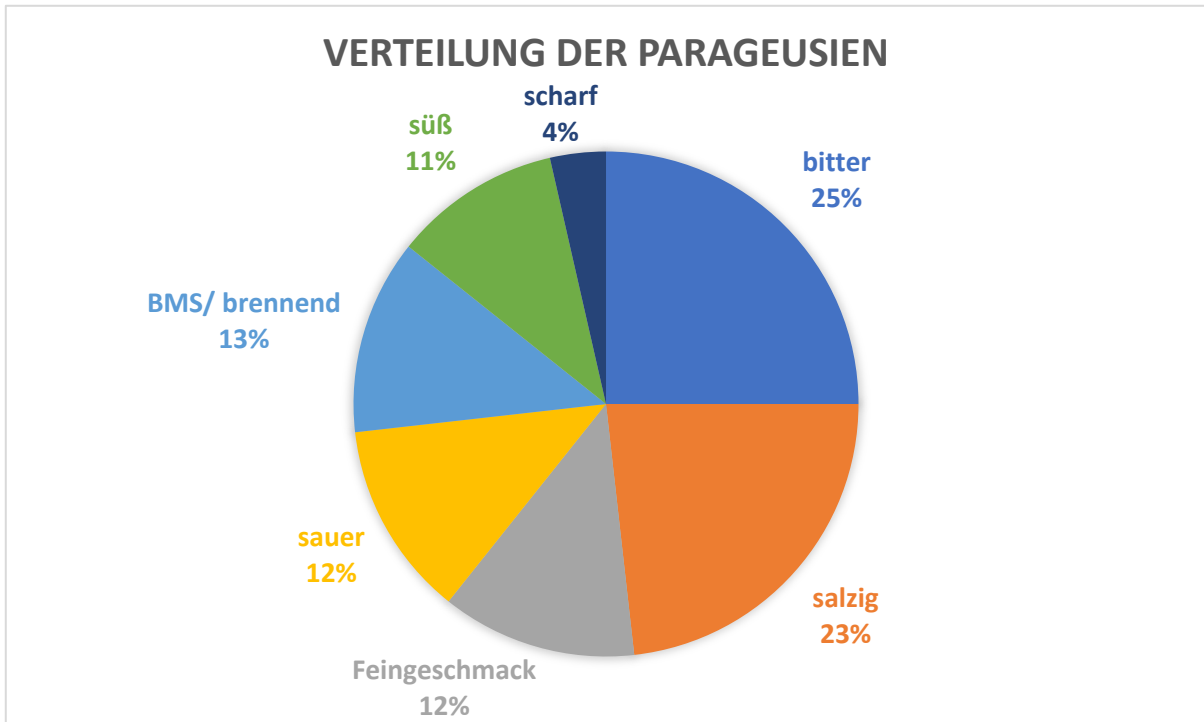


Abbildung 8: Verteilung der Parageusien. Von einem Viertel der Patienten wurde eine Bitter-Parageusie angegeben, darauf folgte salzig mit 23%. Die Parageusien sauer, BMS und Feingeschmack wurden gleich häufig genannt, von jeweils 7 Patienten, was 12 % entsprach. Darauf folgte süß mit 11%, scharf wurde nur zwei Mal angegeben entsprechend 4%, ätzend sogar nur einmal.

5.5 Ablauf

5.5.1 Fragebogen und Anamneseerhebung

Vor der Untersuchung wurde jedem Teilnehmer ein ADS-L Fragebogen (Schneider et al., 2017) ausgehändigt. Dieser bestand aus 20 Fragen zum Gemütszustand der letzten Woche. Bewertet wurden die Antworten mit Punkten zwischen null und drei, wobei null an dieser Stelle für keine vorhandenen Symptome einer depressiven Verstimmung stand und drei die stärksten Symptome einer depressiven Verstimmung darstellten (s. Tab. 9)

,0': selten oder überhaupt nicht
,1': manchmal'
,2': öfter
,3': meistens, die ganze Zeit

Tabelle 9: Antwortmöglichkeiten des ADS-L Fragebogens. Ziel der Befragung war es, die Ausprägung der Symptomatik einer depressiven Verstimmung innerhalb der letzten sieben Tage zu erfassen (Schneider et al., 2017).

In der Summe war ein Wert zwischen null und sechzig möglich, wobei höhere Werte für eine stärkere depressive Verstimmung sprachen. Im deutschsprachigen Raum spricht man ab einem Wert von ≥ 22 von einer depressiven Störung. (Radloff, 2012)

Vor der eigentlichen Testung wurde dann eine strukturierte Anamnese mithilfe eines Anamnesebogens erhoben (Welge-Luessen et al., 2014). Besonders von Interesse war hierbei die Dauer der Symptomatik, die ausschlaggebende Ursache sowie weitere Komorbiditäten.

5.6 Olfaktometrie

Zu Beginn der Testung erfolgten drei Tests des Riechvermögens durch ein validiertes Verfahren mit sogenannten ‚Sniffin Sticks‘, ein dreiteiliges psychopathologisches Vorgehen hergestellt mit Phenylethanol (Kobal et al., 1996; Reden et al., 2016).

Der erste Teil diente der Schwellenbestimmung, um herauszufinden, ab welcher Konzentration der Patient einen Geruch wahrnahm. Begonnen wurde mit einer sehr niedrigen Konzentration, nach und nach wurde diese dann gesteigert, um die Schwelle zu bestimmen.

Daraufhin folgte die Diskrimination zur Feststellung, wie gut der Getestete Gerüche voneinander unterscheiden konnte. Die beiden ersten Teile wurden mit geschlossenen Augen durchgeführt, um die alleinige Konzentration auf den Geruchssinn sicherzustellen, sowie um eine Identifikation anhand der farblichen Markierung zu vermeiden. Für beide Tests bekam der Proband pro Durchgang drei Stifte präsentiert, danach musste er sich für eine Antwort entscheiden, auch genannt das Forced-Choice-Prinzip. Zuletzt folgte die Identifikation von Gerüchen anhand von jeweils vier Bildern und der Präsentation von einem Stift. Bei diesem Test durfte der Proband auch wiederholt an dem präsentierten Duft riechen, auch hierbei nutzte man das Forced-Choice-Verfahren. Alle Düfte dieser Stifte waren durch das alltägliche Leben bekannt, wie beispielsweise Kaffee oder Schokolade. Die Testung erfolgte generell mit Ein-

weghandschuhen, um den Eigengeruch des Untersuchers auszublenden, und die Stifte wurden mit einem Abstand von etwa zwei Zentimetern unter der Nase des Probanden für etwa drei Sekunden geschwenkt.

Danach erfolgte die Kalkulation des SDI-Wertes, wobei S für Schwelle, D für Diskrimination und I für Identifikation steht. Anhand dieses Wertes erfolgte die Einteilung in Normosmie, Hyposmie sowie Anosmie (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019). Durch den physiologischen Rückgang der intakten Riechzellen im Alter, was teilweise in einer Abnahme des Riechvermögens resultiert, werden diese Werte dem Alter entsprechend eingeteilt (s. Tab.10)

Alter	5-10 Jahre	11-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40	41-50
SDI-Wert	19,4	28,5	30,75	30,5	28,15
Alter	51-60	61-70	71-80	81-90	
SDI-Wert	27,25	24,88	19,2	13	

Tabelle 10: Referenzwerte für die Testung mit ‚Sniffin‘ Sticks‘, durch die Summe der erreichten Punkte erhält man den SDI-Wert anhand der 10.Perzentile, zusammengesetzt aus der Schwelle, der Diskrimination und der Identifikation (Oleszkiewicz et al., 2019).

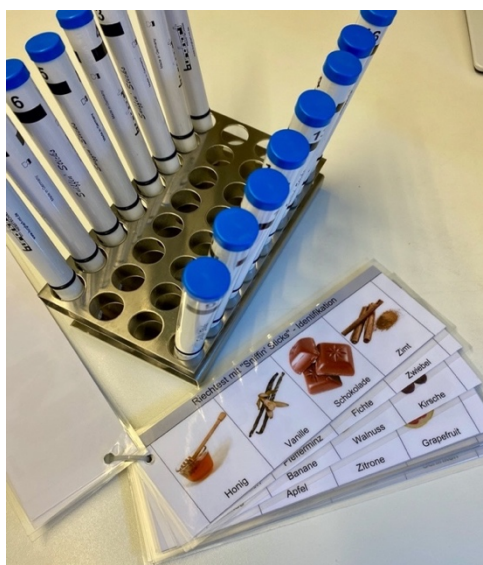


Abbildung 9: Schwelle, Diskrimination, Identifikation. Auf dem linken Bild erkennbar ist ein Auszug der Identifikationstestung. Insgesamt werden 16 Stifte präsentiert und jeweils 4 passende Bilder stehen zur Auswahl. Dabei sind alltägliche Gerüche vertreten, wie in diesem Beispiel Honig, Vanille, Schokolade und Zimt, wobei nur eine Antwort als korrekt gezählt wird. Das rechte Bild zeigt die Stifte der Testungen für die Schwelle, dargestellt mit schwarzem Streifen, sowie die Diskrimination, mit grünem Streifen.

5.7 Gustometrie

5.7.1 Schmecksprays

Die Testung des Schmecksinns erfolgte zunächst durch fünf Schmecksprays, welche die fünf Grundschmeckrichtungen süß, salzig, sauer, bitter und umami darstellen. Aufgrund der Verteilung im Mund handelt es sich hier um einen Ganzmundtest. Vor jeder Applikation spült der Patient den Mund mit ein wenig Leitungswasser, danach gibt man einen Hub, entsprechend ungefähr einem Volumen von 150 µl, auf die Zunge. Die maximal erreichbare Punktzahl entspricht fünf, ab einem Wert von drei oder weniger spricht man von einem pathologisch auffälligen Befund, also von einer Hypogeusie.

Die Anmischung der Sprays erfolgte jeweils auf 10 g Aqua (Hummel und Welge-Lüssen, 2009) (s.Tab.11)

Schmeck- richtung	Süß	Salzig	Sauer	Bitter	Umami
Stoff	Saccharose	Natrium- chlorid	Citrat	Chinin	Natrium- Glutamat
Konzentra- tion (in g/100 ml)	10	7,5	5	0,025	4

Tabelle 11: Darstellung der fünf verwendeten Stoffe süß, salzig, sauer, bitter und umami sowie deren Konzentration in den Schmecksprays (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).



Abbildung 10: Die fünf verschiedenen Schmecksprays süß, salzig, sauer, bitter und umami, verwendet zur Ganzmundtestung. Sie wurden dem Probanden nacheinander präsentiert, nach jedem Spray wurde der Mund mit etwas Leitungswasser gespült.

5.7.2 Schmeckstreifen

Nach der Testung mit den Sprays erfolgte gegebenenfalls ein Test mit Schmeckstreifen, um eine genauere Differenzierung zu ermöglichen, sowie eine gegebenenfalls vorhandene Hypogeusie genauer bestimmen zu können. Hierbei handelt es sich um Streifen aus Filterpapier, welche am breiteren Ende (etwa 2cm²) in jeweils vier verschiedenen Konzentrationen imprägniert werden (Landis et al., 2009b). Die Imprägnierung erfolgte mit den vier Grundschmeckrichtungen süß, salzig, sauer und bitter. Auch hier wurde destilliertes Wasser als Lösemittel verwendet.

Die Testpersonen erhielten in einer bestimmten Reihenfolge immer einen Teststreifen, beginnend mit der niedrigsten Konzentration auf die herausgestreckte Zunge. Die Antwort wurde dann auf dem dargestellten Bild (s.Abb.11) gezeigt, sodass gewährleistet war, dass der Mund der Testperson offenblieb. Dadurch konnte man herausfinden, ab welcher Konzentration jeweils welcher Grundschmecksinn wahrgenommen werden konnte. Zwischen jedem Schmecken wurde der Mund mit Leitungswasser gespült.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die verwendeten Konzentrationen der Stoffe (s.Tab.12)

Konzentration in g/ml	Süß (Saccharose)	Salzig (Natrium- chlorid)	Sauer (Zitronen- säure)	Bitter (Chinin- Hydrochlorid)
Niveau1	0,05	0,016	0,05	0,0004
Niveau 2	0,1	0,04	0,09	0,0009
Niveau 3	0,2	0,1	0,165	0,0024
Niveau 4	0,4	0,25	0,3	0,006

Tabelle 12: Übersicht der Stoffe und ihrer vier verschiedenen Konzentrationen zur Herstellung der Schmeckstreifen in den Qualitäten süß, salzig, sauer und bitter (in Anlehnung an (Landis et al., 2009b).

Außerdem konnte man durch diesen Test herausfinden, ob die Hypogeusie beispielsweise nur eine Grundschmeckqualität betrifft und die andern noch intakt sind. Gegebenenfalls ist eine gezielte seitengetrennte Testung möglich, was im Gegensatz dazu bei den Sprays aufgrund der Ganzmundtestung nicht der Fall war.

Betrachtet man den Unterschied zwischen der linken sowie der rechten Seite der Zunge, dann entspricht die 90. Perzentile für Patienten zwischen 18-40 Jahren 3.3, demnach entspricht ein pathologischer Befund einem Unterschied von mehr als drei Punkten zwischen beiden Seiten (Landis et al., 2009a).

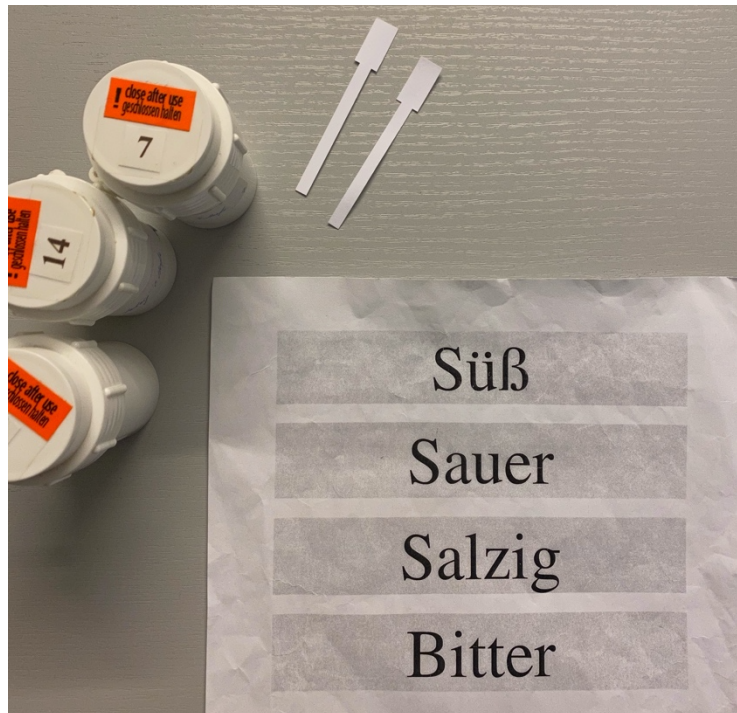


Abbildung 11: Beispielhaft zwei Schmeckstreifen der Grundqualitäten süß, salzig, sauer oder bitter, bestehend aus Filterpapier, welches am breiten Ende mit einem der Stoffe in vier verschiedenen Konzentrationen imprägniert wurde (Landis et al., 2009). Zwischen jeder Testung erfolgte die Spülung des Mundes mit Leitungswasser.

5.7.3 3D-Buchstaben

Der Test mit 3D-gedruckten Buchstaben repräsentierte den ersten Teil der Untersuchung zur oralen Texturempfindung (Linne und Simons, 2017; Miles et al., 2018). Dabei war die Aufgabe des Patienten, Buchstaben mit verbundenen Augen mit der Zunge zu ertasten. Die Buchstaben waren zwischen zwei Millimetern und acht Millimetern groß, alle großgeschrieben und zehn Buchstaben standen zur Auswahl, wobei der Patient davon ausging, dass jeder Buchstabe des Alphabets repräsentiert war. Begonnen wurde mit zwei Millimetern, bei einer Steigerung um jeweils einen Millimeter, bis der Patient zwei Treffer nacheinander hatte. Danach ging man wieder zum nächstkleineren, bis der Proband einen Buchstaben falsch erriet. Es folgten insgesamt fünf Durchgänge (s.Tab. 13). Vertreten waren die Buchstaben A, I, J, L, O, T, U, und W. Zusätzlich wurden zwei Watterollen für fünf Minuten in die Backetaschen der Testperson gelegt, wodurch eine Evaluation der Speichelproduktion möglich war.

Buchstabengröße in mm	↑	↓	↑	↓	↑
8					
7					
6			XX		XX
5	XX		-	-	-
4	-	-	-	-	-
3	-		-		-
2	-		-		-

Tabelle 13: Beispielhafte Darstellung einer Testung der 3D-Buchstaben: Zeigte der Pfeil nach oben, wiederholte man die Testung, bis zwei korrekte Antworten genannt wurden. Sollte eine Antwort falsch sein, testete man den nächstgrößeren Buchstaben. Zeigte der Pfeil dagegen nach unten, testete man so lange, bis der Proband eine falsche Antwort nannte, um in die nächste Spalte zu wechseln. Nannte der Proband zwei korrekte Antworten nacheinander, erhielt er den nächstkleineren Buchstaben. Nach fünf Durchgängen war dieser Teil der Testung beendet.

5.7.4 Metallplatten

Die Untersuchung mit vier verschiedenen geschliffenen Metallplatten stellte den zweiten Teil der Testung dar (Miles et al., 2018). Die Anfertigung der Platten erfolgte durch Sterling Verfahrenstechnik in Ohio, USA. Es wurde Edelstahl vom Typ 316 mit Sandpapier in unterschiedlicher Körnung geschliffen. Danach erfolgte die Messung der Oberflächenrauheit jeder Metallplatte durch optische Profilometrie.

Auch diese Untersuchung erfolgte mit verbundenen Augen. Im ersten Durchlauf wurden dem Patienten zwei Metallplatten präsentiert, von welchen er die vordere Kante mit seiner Zunge abtasten musste. Begonnen wurde mit der feinsten und rauesten geschliffenen Platte direkt nacheinander im Vergleich, welche den stärksten Unterschied der Rauigkeit zueinander hatten. Auch hier wurde nach dem Forced-Choice Prinzip gearbeitet. Wie bei den 3D-Buchstaben wurde nach zwei nacheinander korrekten Antworten gesucht, um in die nächste Kategorie zu wechseln, also zu der nächstfeineren Platte. Sobald dann eine Falschaussage genannt wurde, wechselte man wieder zur gröber geschliffenen Platte.

Metallplatte	↓	↑	↓	↑	↓
Q	XX	XX			
O	-		XX	XX	
P			-		-
S					

Tabelle 14: Beispielhafte Darstellung einer Testung mit den Metallplatten. Zuerst wurde bis zur ersten falschen Antwort getestet, da sich die Platten von der Feinheit des Schliffes immer näherten. Danach wechselte man in die nächste Spalte, bis zwei korrekte Antworten genannt wurden. Diese Testung wurde insgesamt fünfmal wiederholt.

Die Metallplatten wurden an Metallklemmen befestigt, welche der Testperson dann in die Hand gegeben wurden. Es erfolgten fünf Durchgänge mit folgendem Schliff (s.Tab.15)

Metallplatte	S	P	O	Q
Schliff in Ra	0.39	0.42	0.48	0.56

Tabelle 15: Schliff der Metallplatten in Ra, wobei S die feinste Platte darstellt, gefolgt von den Platten P und O, Q war die am rauesten geschliffene Metallplatte. Ra gilt als Einheit für den Mittenrauwert einer technischen Oberfläche.

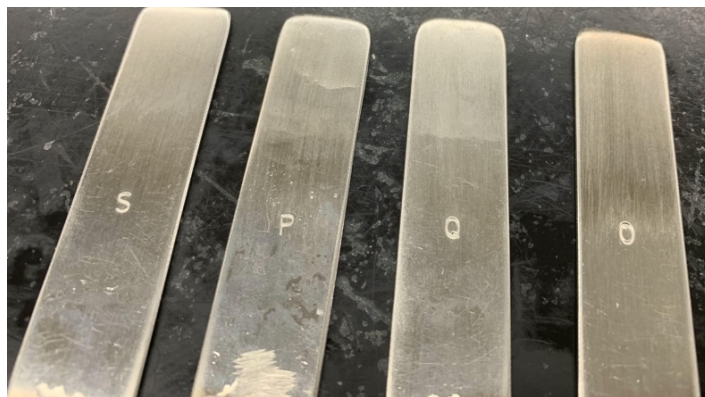


Abbildung 12: Die vier verschiedenen Metallplatten, welche zur Testung verwendet wurden. Hierbei steht der Buchstabe ‚S‘ für die am feinsten geschliffene Platte, gefolgt von ‚P‘, ‚O‘ und schließlich ‚Q‘, welche gemessen in Ra die rauester der Metallplatten war.

5.8 Statistik

Zur Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, USA) der Firma IBM in der Version 27 verwendet. Das Programm JASP der Universität von Amsterdam in der Version 0.13 wurde zur Darstellung der Graphen genutzt. Zur Analyse der Riech- und Schmeckfunktion sowie der Testergebnisse der Patientengruppe im Vergleich zu den Probanden wurde das Programm JASP der Universität von Amsterdam in der Version 0.13 benutzt. Hierbei fand ein t-Test für unabhängige Gruppen Anwendung. Zum Vergleich der Mittelwerte der beiden getesteten Gruppen fand die Varianzanalyse ANOVA, eine Analysis of Variance, mittels ‚JASP‘ Anwendung. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgelegt.

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnisse des ADS-L Fragebogens

Im Fragebogen bezüglich der Stimmung des Patienten innerhalb der letzten Woche hatten die Patienten durchschnittlich nur einen Punkt weniger im Vergleich zur Kontrollgruppe, was bei einem unabhängigen t-Test keinem signifikanten Unterschied entsprach ($p=0,4$). Die Kontrollgruppe hatte 15,7 Punkte im Durchschnitt $\pm 9,7$ Standardabweichung, die Patienten erreichten $14,2 \pm 6,2$ Punkte.

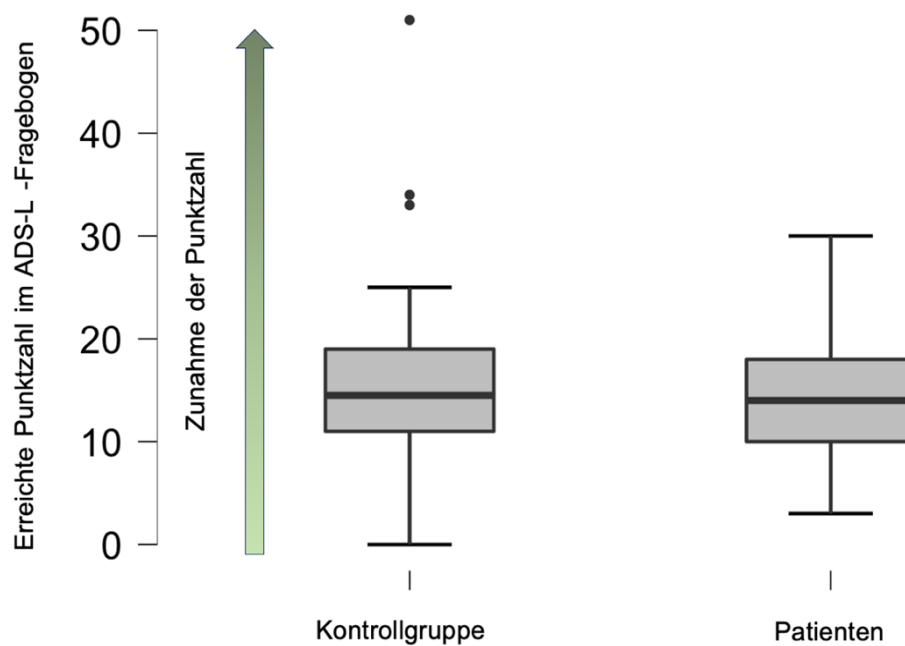


Abbildung 13: Verteilung der Punktzahlen der Kontrollgruppe und der Patienten im ADS-L-Fragebogen. Je höher die Punktzahl, desto stärker waren die Symptome einer depressiven Verstimmung innerhalb der letzten sieben Tage. Links abgebildet die Ergebnisse der Probanden, rechts die Ergebnisse der Patienten.

6.2 Vergleich der chemosensorischen Funktion von Probanden und Patienten

6.2.1 Olfaktorische Funktion

Mithilfe der dreiteiligen ‚Sniffin‘ Sticks‘ wurde das Riechvermögen der Probanden und Patienten getestet, dadurch ergab sich aus der Summe der Ergebnisse der SDI-Wert (s. Tab. 16). Ein T-Test für unabhängige Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen ($p=0,5$).

	Probanden (n= 37)	Patienten (n= 29)
SDI-Wert	20,5 ($\pm 8,5$)	19,1 ($\pm 8,6$)

Tabelle 16: Mittelwerte der Summe der SDI-Werte der beiden getesteten Gruppen unter Angabe der Standardabweichung. Die 37 getesteten Probanden erreichten im Mittel $20,5 \pm 8,5$ Punkte, die 29 getesteten Patienten erreichten $19,1 \pm 8,6$ Punkte im Durchschnitt.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und dem SDI-Wert ($r= -0,07$), auch bei den Patienten mit Schmeckstörung ergab sich keine Korrelation ($r= 0,07$).

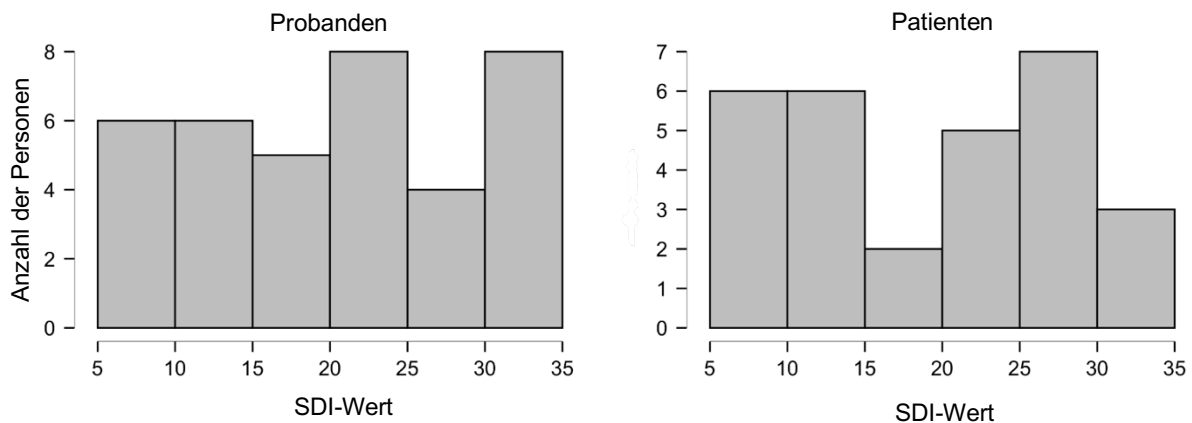


Abbildung 14: Verteilung der Daten der SDI-Werte, links der Probanden, rechts der Patienten. Auf der y-Achse dargestellt wird die Anzahl der Personen, welche den entsprechenden Wert erreichten, auf der x-Achse die dazugehörigen SDI-Werte.

6.2.2 Gustatorische Funktion

6.2.2.1 Schmecksprays

Aufgrund der vorherigen Aufteilung in Schmeckstörung und Normogeusie erklären sich die Unterschiede in dieser Testung (s.Tab.17)

	Probanden (n=40)	Patienten (n=45)
Testergebnis Schmecksprays	4,78(±0,4)	3,78(±1,0)

Tabelle 17: Ergebnisse der Mittelwerte der Testung mit den fünf Schmecksprays unter Angabe der Standardabweichung. Die 40 getesteten Probanden nannten 4,78 ±0,4 Schmecksprays im Mittel korrekt, die Patienten mit einer Schmeckstörung dagegen nannten 3,78 ±1,0 richtig.

Ein Wert ≥ 4 entspricht einer Normogeusie, wie in diesem Fall in der Gruppe der Probanden. Je nach erreichtem Ergebnis der Schmecksprays erhielten einige Patienten dann eine Testung mit den Schmeckstreifen, um den Charakter der Hypogeusie genauer zu erfassen. Mittels eines t-Tests konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen festgestellt werden.

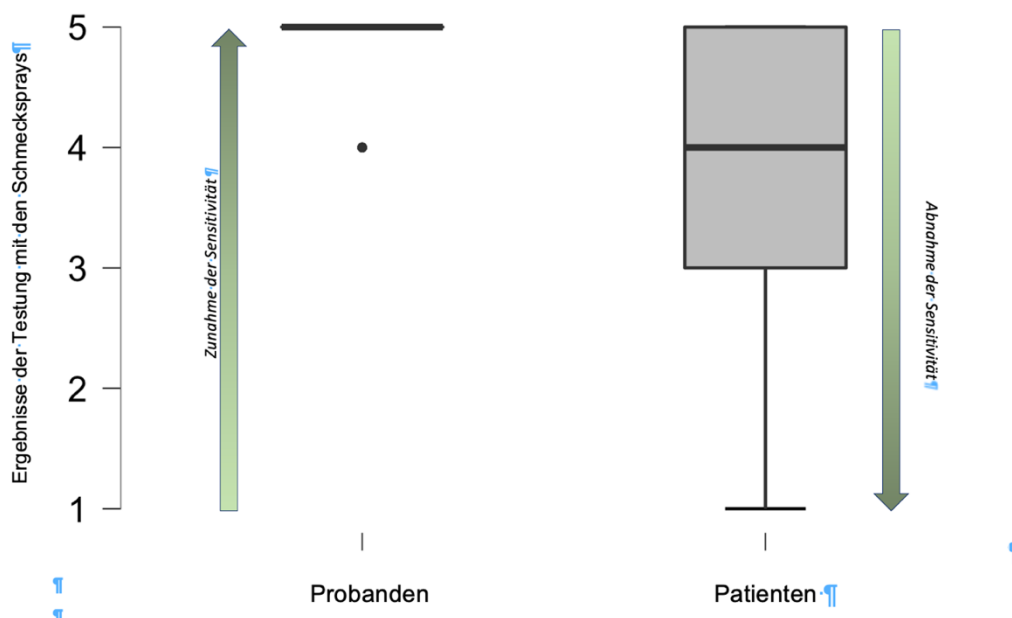


Abbildung 15: Ergebnisse der Testung mit den Schmecksprays der Probanden auf der linken Seite und der Patienten rechts. Je mehr korrekte Schmecksprays genannt wurden, desto mehr nahm die Sensitivität der getesteten Person zu.

6.2.2.2 Schmeckstreifen

In der Gruppe der Probanden wurden lediglich drei Personen mit den Schmeckstreifen getestet, da das Schmeckvermögen in der Regel nicht beeinträchtigt war und deshalb kein Test zur genaueren Differenzierung des Schmeckvermögens durchgeführt wurde. In der Gruppe der Patienten wurden dagegen 21 Personen getestet (s.Tab. 18)

	Probanden (n=3)	Patienten (n=21)
Testergebnis Schmeckstreifen	13,3 ($\pm 2,3$)	9,8 ($\pm 3,0$)

Tabelle 18: Ergebnis des Mittelwertes der Testung mit den Schmeckstreifen unter Angabe der Standardabweichung. Es wurden drei Probanden getestet, sie erreichten im Durchschnitt $13,3 \pm 2,3$ Punkte, die 21 getesteten Patienten dagegen erreichten im Schnitt $9,8 \pm 3,0$ Punkte.

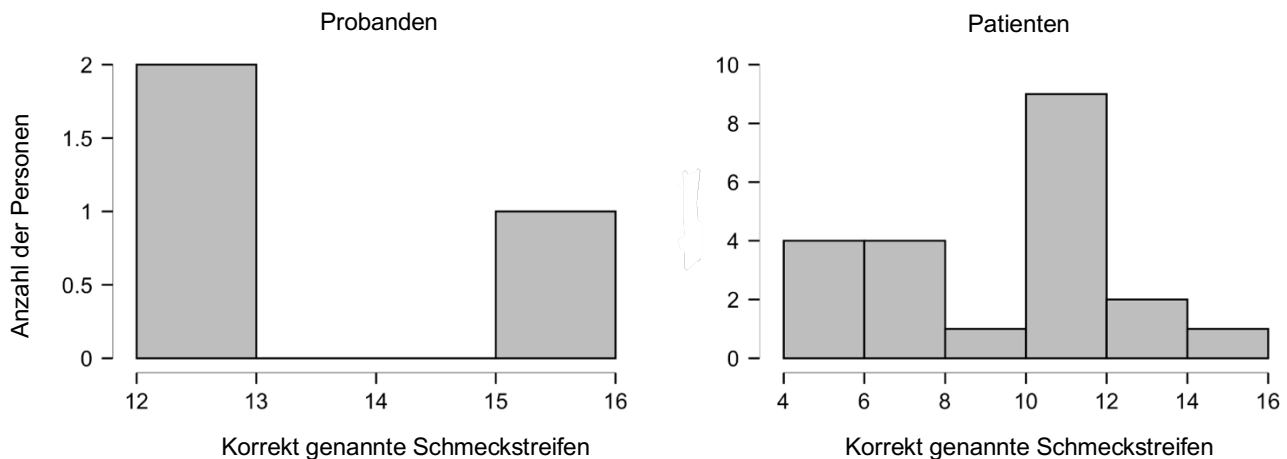


Abbildung 16: Verteilung der Ergebnisse der Testung mit den Schmeckstreifen. Links abgebildet sind die Ergebnisse der Probanden, rechts die Ergebnisse der Patienten. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Personen dargestellt, auf der x-Achse die Anzahl der korrekt genannten Schmeckstreifen, wobei 16 der Anzahl maximal möglichen korrekt nennbaren Streifen entspricht.

6.2.2.3 3D-Buchstaben

Bei diesem ersten Test zur oralen Texturempfindung erreichten die Patienten einen niedrigeren Wert als die Gruppe der Probanden (s. Tab. 19).

	<i>Probanden (n=43)</i>	<i>Patienten (n=46)</i>
Ergebnis der Buchstabentestung	5,1 mm ($\pm 1,7$)	6,2 mm ($\pm 1,6$)

Tabelle 19: Ergebnisse der Mittelwerte der Testung mit den 3D-Buchstaben unter Angabe der Standardabweichung. Die 43 getesteten Probanden errieten im Durchschnitt die Buchstaben ab 5,1 \pm 1,7 mm richtig, die 46 getesteten Patienten nannten den korrekten Buchstaben ab 6,2 mm \pm 1,6 mm im Schnitt.

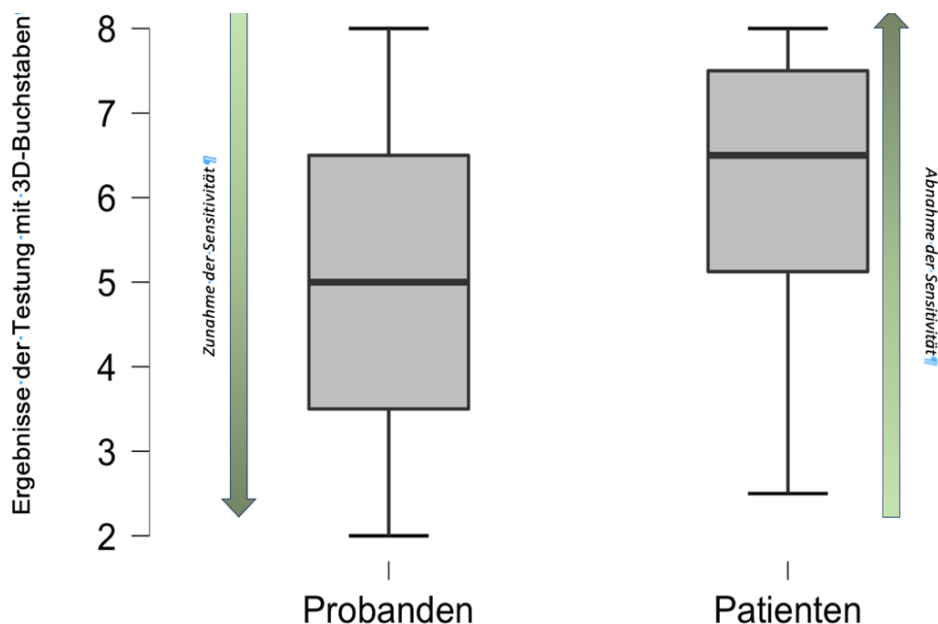


Abbildung 17: Ergebnis der Testung mit 3D-Buchstaben. Auf der linken Seite abgebildet ist das Ergebnis der Probanden, rechts das der Patienten. Mit zunehmender Größe der 3D-Buchstaben in mm nimmt die Sensitivität ab.

Es liegt keine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis der Schmecksprays und dem Ergebnis der Testung mit den 3D-Buchstaben vor ($r = -0,13$), jedoch zeigt der signifikante Unterschied zwischen Patienten mit Schmeckstörung und Probanden einen Zusammenhang zwischen Schmeckstörungen und beeinträchtigter oraler Texturempfindung.

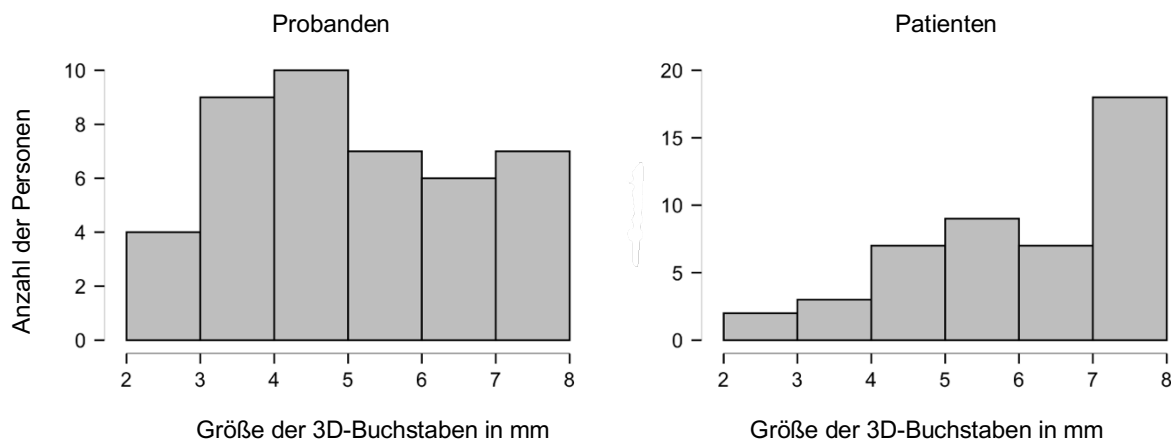


Abbildung 18: Verteilung der Ergebnisse der Testung mit den 3D-Buchstaben. Links abgebildet die Werte der Probanden, rechts die Werte der Patienten. Auf der y-Achse abgebildet ist die Anzahl an Personen, welche den jeweiligen Wert erreichten, auf der x-Achse die Größe der 3D-Buchstaben in mm.

6.2.2.4 Metallplatten

In dieser Testung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden und Patienten (s.Tab. 20).

	Probanden (n=43)	Patienten (n=46)
Ergebnis der Testung mit Metallplatten, Mittelwert in Ra	1,4 (±0,5)	1,2 (± 0,5)

Tabelle 20: Ergebnisse der Mittelwerte der Testung mit den Metallplatten unter Angabe der Standardabweichung. Die 43 getesteten Probanden erreichten einen Mittelwert von $1,4 \pm 0,5$ Ra, die Patienten erreichten im Schnitt einen Wert von $1,2 \pm 0,5$ Ra.

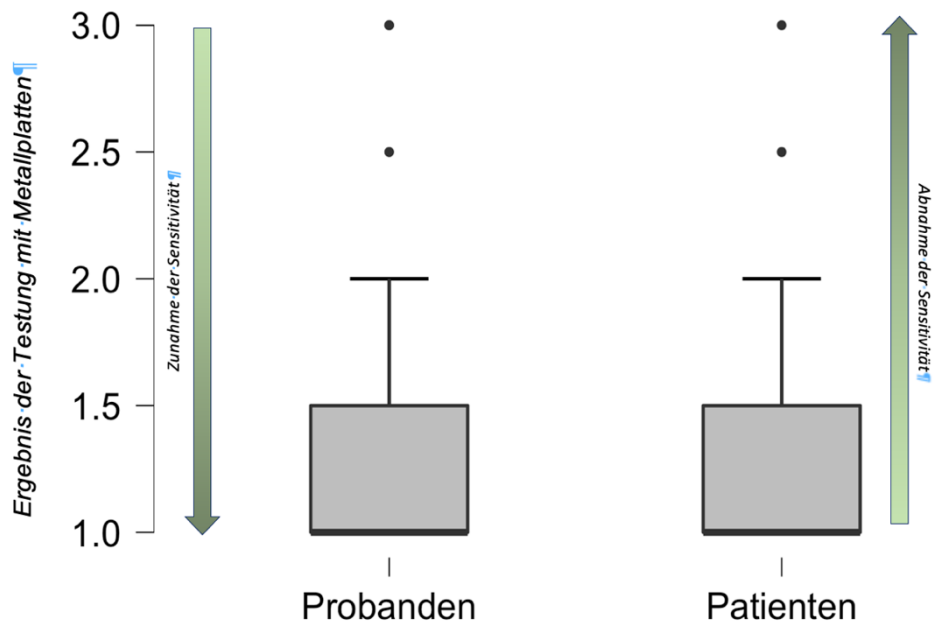


Abbildung 19: Ergebnis der Testung mit den Metallplatten. Links abgebildet ist das Ergebnis der Probanden, rechts das der Patienten. Je ähnlicher sich die Metallplatten im Schliff in Ra waren, desto größer wurde die Sensitivität.

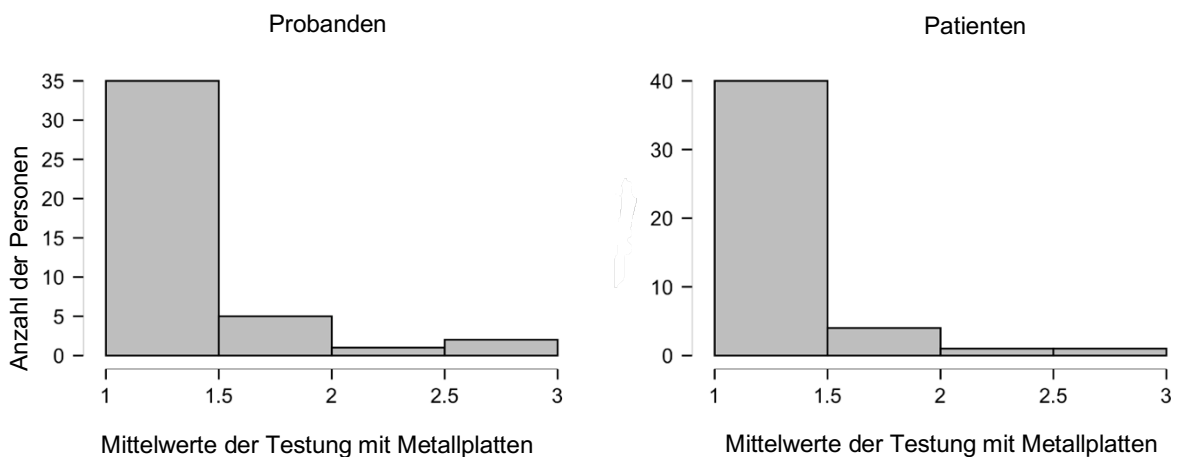


Abbildung 20: Verteilung der Ergebnisse der Testung mit den Metallplatten. Links abgebildet die Resultate der Probanden, rechts die Ergebnisse der Patienten. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Personen abgebildet, auf der x-Achse jeweils der erreichte Mittelwert der Testung mit Metallplatten

6.2.2.5 *Speichel*

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Probanden und der Gruppe der Patienten. Festzustellen war aber eine signifikante Abnahme der Sensitivität mit Zunahme der Speichelproduktion in beiden Gruppen. Je mehr Speichel produziert wurde, desto größer mussten die Buchstaben sein, um ein korrektes Ergebnis zu erzielen.

6.2.2.6 *Korrelationen*

Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und dem Ergebnis der Schmecksprays ($r = -0,46$), was bereits vorhandene Erkenntnisse über den Zusammenhang des Alters mit dem Schmecken unterstützt (Bangcuyo und Simons, 2017). Hingegen zeigte sich keine Korrelation zwischen den korrekt genannten Schmecksprays und den Ergebnissen der Testung mit den 3D-Buchstaben oder den Metallplatten. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Ergebnissen der Schmeckspray-Testung und den SDI-Werten ($r = 0,35$), was die Erkenntnisse über das retronasale Riechen und die multimodal-sensorische Integration unterstützt (Simon et al., 2008; Braud und Boucher, 2020). Der Speichelfluss stand in positiver Korrelation zu dem Geschlecht ($r = 0,34$), im Gegensatz dazu gab es keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Testung mit den Schmeckstreifen und den Resultaten der beiden Tests der taktilen Empfindung. (3D-Buchstaben: $r = -0,05$, Metallplatten: $r = -0,18$).

Im Gegensatz zu aktuellen Erkenntnissen bezüglich dem Zusammenhang zwischen spezifischer kross-modaler Vernetzung und dem Geschlecht, welcher zwischen dem Riechen und taktiler Texturempfindung bei Frauen festgestellt werden konnte (Sijben et al., 2021), zeigte sich bei den Testungen mit 3D-Buchstaben ($r = 0,09$) sowie Metallplatten ($r = 0,14$) keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und den jeweiligen Ergebnissen.

6.2.2.7 Zusammenfassung

- In der olfaktorischen Testung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.
- Bei der ersten gustatorischen Testung, den Schmecksprays, schnitt die Patientengruppe schlechter ab als die Gruppe der Probanden, was sich durch die initiale Einteilung der Kollektive in Hypo- und Normogeusie erklären lässt.
- Bei der Speichelproduktion innerhalb der ersten fünf Minuten der Testung konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen festgestellt werden.
- Bezüglich der Testung mit den 3D-Buchstaben ergab sich ein signifikanter Unterschied, das Patientenkollektiv erreichte ein schlechteres Ergebnis als die Probanden.
- Bei der Testung mit den Metallplatten konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.
- Die Pearson-Korrelation zeigte keine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen Variablen und Schmeckstörungen.

7 Diskussion

7.1 Ergebnisse der Testung der oralen Texturempfindung

Mithilfe der 3D-Buchstaben wurde der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen, verglichen mit den Metallplatten (p 's $>0,13$), am besten deutlich, es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($6.2 \text{ mm} \pm 1.6$ vs. $5.1 \text{ mm} \pm 1.7$; $t > 2.68$, $df = 87$, p 's < 0.01), welcher einen Zusammenhang zwischen Schmeckstörungen und beeinträchtigter oraler Texturempfindung nahelegt. Es zeigte sich jedoch keine direkte Korrelation zwischen einer beeinträchtigten oralen Texturempfindung und Schmeckstörungen im Allgemeinen.

Das signifikante Ergebnis der Testung mit 3D-Buchstaben unterstreicht die bisherigen Erkenntnisse der komplexen multimodal-sensorischen Integration des Schmeckens (Bult et al., 2007; Braud und Boucher, 2020), weshalb es bei einer Beeinträchtigung der Schmeckwahrnehmung im Mund gleichzeitig auch zu einer Beeinträchtigung der taktilen Wahrnehmung der Zunge kommen kann.

7.1.1 Alter und Herkunft

Die Ergebnisse der Mittelwerte der 3D-Buchstaben stehen im Kontrast zu einer Studie von Essick et al., 2003, in welcher 83 gesunde Frauen kaukasischer und asiatischer Herkunft im Alter von 18 und 35 Jahren untersucht wurden. Die Frauen erkannten im Mittel 3D-gedruckte Buchstaben ab einer Größe von $3,7 \text{ mm} \pm 1,26$, entsprechend 1,4 Millimeter kleiner als der Durchschnittswert unserer Referenzgruppe. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die orale Texturempfindung mit dem Alter abnimmt. So zeigte eine Studie von Bangcuyo und Simons, 2017, zeigte einen signifikanten Unterschied der oralen Texturempfindung im Verhältnis zu dem Alter der getesteten Personen. Dieser wurde besonders deutlich bei Menschen unter 60, denn gerade Probanden zwischen 40-59 zeigten eine niedrigere Sensitivität gegenüber den 3D-Buchstaben im Vergleich zu den Kohorten von 18-29 bzw. 30-39 Jahren. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit vorherigen Untersuchungen, welche eine signifikante Abnahme der Sensitivität bei Probanden über 60 Jahren im Vergleich zu Probanden unter 40 Jahren zeigten (Steele et al., 2014).

Da in der Studie von Essick et al. ausschließlich Frauen britisch-kaukasischen und indisch-asiatischen Ursprungs untersucht wurden, wären weitere Untersuchungen bezüglich der Unterschiede der lingualen taktilen Empfindung zwischen Menschen verschiedener ethnischer Herkünfte von Interesse, gerade auch in Hinblick auf die Essgewohnheiten der

jeweiligen Kulturen. So stellt sich z.B. die Frage, ob womöglich ein Unterschied zwischen der Wahrnehmung von asiatischem Essen im Vergleich zu europäischen Essen besteht und ob sich diese Wahrnehmung subjektiv messen lässt. Außerdem könnten hier weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Probanden zur genaueren Differenzierung der altersspezifischen Unterschiede weitere aufschlussreiche Erkenntnisse liefern, möglicherweise auch unter Berücksichtigung der Pathogenese der Schmeckstörung.

7.1.2 Ort der Läsion

Eine beeinträchtigte orale Texturempfindung kann außerdem abhängig sein von der Ursache der Schmeckstörung, und damit zusammenhängend auch an welchem Punkt der Sinneswahrnehmung diese beeinträchtigt ist. Liegt eine Läsion der am Schmecken beteiligten Nerven VII, IX und X vor, so kann es durch das Zusammenspiel der Systeme zu einer Schmeckstörung auf der einen und einer gleichzeitig beeinträchtigten Texturempfindung auf der anderen Seite kommen. Gerade der N. glossopharyngeus sowie der N. vagus sind neben dem N. trigeminus auch an der Texturwahrnehmung beteiligt, weshalb diese gleichzeitig in Mitleidenschaft gezogen werden kann (Pape et al., 2019).

Just et al., 2007, zeigten eine signifikante Beeinträchtigung der oralen Texturempfindung prä- und postoperativ nach Operation des Mittelohrs mithilfe von Capsaicin-imprägnierten Filterpapierstreifen. Im Gegensatz dazu konnte eine Studie von Pellegrino und Hummel, 2020, keine Beeinträchtigung der somatosensorischen Sensitivität nach Operation des Mittelohrs von 25 weiblichen Patientinnen feststellen, eine Schmeckstörung war jedoch vorhanden. Während der durchgeführten Operationen wurde die Chorda tympani variierendem Stress ausgesetzt, je nach Art der Operation, der daraus resultierenden Operationstechnik und Lokalbefund. Hier wäre ein größeres Patientenkollektiv von Interesse, außerdem wurden zur Untersuchung der Sensitivität Von Frey Haare verwendet, wohingegen vergleichbare Studien die 2-Punkte-Diskrimination zur Verwendung nutzten. Im Rahmen einer Untersuchung eines größeren Kollektivs wären Testungen mit den 3D-Buchstaben zusammen mit anderen Tests der oralen Texturempfindung, wie den Von Frey Haaren oder aber der 2-Punkte-Diskrimination, eine Möglichkeit, um noch weitgehendere Erkenntnisse über mögliche Läsionen und deren Folgen nach einer Operation des Mittelohrs zu erlangen. Auch weitere Studien bezüglich Operationen in den Gebieten der Nerven VII, IX und X, hierunter Operationen im Rahmen von Tumorerkrankungen oder Operationen der Ohrspeicheldrüse und den daraus möglicherweise resultierenden Folgen könnten genauere Einblicke liefern.

7.1.3 Kognition

Von Interesse wäre auch, ob das Ergebnis der Testung in Korrelation zu kognitiven Fähigkeiten der Testpersonen steht, also inwiefern die kognitiven Fähigkeiten möglicherweise die Wahrnehmung der oralen Texturempfindung beeinflussen (McCabe et al., 2008). Vergleichbare Studien konnten bisher keinen Einfluss der Kognition feststellen, jedoch wurden die kognitiven Fähigkeiten auch nicht direkt untersucht (Bangcuvo und Simons, 2017). Eine vorherige Untersuchung der Kognition, beispielsweise mithilfe einiger Untersuchungen und des Montreal cognitive Assessment als Screening-Test (Nasreddine et al., 2005), könnte genauere Erkenntnisse bezüglich des Einflusses auf die orale Texturempfindung liefern. Weitere Forschung über mögliche objektive Testungen der oralen Texturempfindung könnten weitere Möglichkeiten liefern, den kognitiven Einfluss besser zu erfassen, gerade auch im Vergleich der subjektiven zu den objektiven Tests, denn die beiden hier verwendeten Tests dienten der subjektiven Wahrnehmung.

7.1.4 Filiforme und fungiforme Papillen

Neuere Studien über Untersuchungen der Zungen von Mäusen wiesen mechanosensorische Kanäle nach, genannt Piezo2, welche unter anderem einige filiforme Papillen innervieren und Krause-Endkolben, verantwortlich für die Mechanorezeption, enthalten, wodurch sie möglicherweise einen Einfluss auf die orale Texturempfindung haben könnten (Fang et al., 2021; Moayedi et al., 2021). Hier wären Biopsien filiformer Papillen der menschlichen Zunge einschließlich der Untersuchung mithilfe neurochemischer Marker von Bedeutung.

Ein weiterer möglicher Grund für eine beeinträchtigte orale Texturempfindung könnte die Dichte der fungiformen Papillen auf der Zunge sein, da eine reduzierte Anzahl der Papillen mit einer reduzierten oralen Texturempfindung assoziiert ist (Bangcuvo und Simons, 2017). So zeigte bereits eine Studie von Essick et al., 2003, eine starke Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung von Bitterkeit und der Dichte fungiformer Papillen. Die Probanden wurden primär anhand ihrer Wahrnehmung der Qualität Bitter mithilfe von PROP in Superschmecker, mittelmäßige Schmecker und Nicht-Schmecker eingeteilt, wobei die Dichte der fungiformen Papillen besonders bei den Superschmeckern eine Rolle spielte. So war die Dichte der Papillen zwar bei Nicht-Schmeckern eher von untergeordneter Rolle, bei Superschmeckern hingegen schienen sie einen entscheidenden Einfluss auf die hohe Sensitivität bei der oralen Texturempfindung gespielt zu haben. Außerdem nahm der Durchmesser der

fungiformen Papillen linear zur Dichte der Papillen ab, also je mehr fungiforme Papillen vorhanden waren, desto kleiner waren sie in ihrem Durchmesser. Die Genauigkeit der Texturempfindung korrelierte weiterhin stark mit der Dichte der fungiformen Papillen auf der Zungenspitze, vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von Bangcuyo und Simons, 2017. Jedoch nahmen Essick et al., 2003, ausschließlich Biopsien von Zungen der asiatischen Probanden, weitere Gewebsuntersuchungen von Probanden sowohl anderer ethnischer Herkunft wie auch von männlichen Probanden könnten weitere Ergebnisse liefern und die bisherigen ergänzen.

Neuere Studien fanden außerdem Meissnersche Korpuskel in fungiformen Papillen, generell zuständig für die Detektion von Vibrationen, welche gerade bei der sensorischen Wahrnehmung während dem Sprechen eine Rolle spielen könnten (Moayedi et al., 2021), möglicherweise aber auch zur oralen Texturempfindung beitragen. Auch hier wäre es interessant, bei einer größeren Anzahl an Patienten Papillen anhand von biotptischem Material zu untersuchen. Die Gewebsuntersuchungen sowohl bezüglich filiformer als auch fungiformer Papillen könnten gerade im Vergleich von gesunden Probanden und Patienten mit Schmeckstörung weitere Informationen bieten, ob Unterschiede und Korrelationen zwischen der Anzahl der jeweiligen Papillen und Schmeckstörungen bestehen und wie ausgeprägt diese sind. Auch weitere Untersuchungen bezüglich des Durchmessers der Papillen und einem möglichen Zusammenhang mit der oralen Texturempfindung wäre interessant, also beispielsweise, ob jemand mit einem größeren Durchmesser an fungiformen Papillen Textur anders wahrnimmt als jemand mit kleineren Papillen, welche dafür in der Stückzahl überwiegen.

7.1.5 Auswirkungen

Gegenstand weiterer Untersuchungen sollte außerdem sein, inwiefern sich eine beeinträchtigte orale Texturempfindung auf die Wahrnehmung von Essen und Trinken oder aber das Sprechen auswirkt, also ob Patienten mit einer Schmeckstörung auch subjektiv eine Veränderung der oralen Texturempfindung wahrnehmen und wie sich diese äußert. Von Interesse wäre auch, ob dadurch gewisse Präferenzen des Essens und Trinkens entstehen. So zeigten Linne und Simons, 2017, dass Probanden mit einer höheren Schwelle der Sensitivität für Rauigkeit Lebensmittel mit einer stärkeren zusammenziehenden, also einer adstringierenden Wirkung, bevorzugen, hierunter z.B. unreife Bananen oder dunkle Schokolade.

7.1.6 Metallplatten

Bei der Testung mithilfe der Metallplatten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Patienten, wobei Probanden $1,4 \pm 0,5$ und Patienten $1,2 \pm 0,5$ im Mittel erreichten. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass die vier Metallplatten, welche zum Testen verwendet wurden, subjektiv einen zu geringen Unterschied im Schliff nachwiesen. Die Maschinen, welche zum Schliff der verschiedenen Metallplatten verwendet wurden, konnten zwar unterschiedliche Rauigkeiten der Platten gewährleisten, allerdings war der Unterschied so gering, dass nur wenige Patienten und Probanden die Metallplatten sicher unterscheiden konnten, häufiger kam jedoch die Rückfrage, ob es überhaupt einen Unterschied gäbe. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu einer Studie von Miles et al., 2015, in welcher eine signifikant bessere Fähigkeit der Zunge verglichen mit der Fingerspitze gezeigt werden konnte. Auch hier ging es darum, unterschiedlich geschliffene Metallplatten in ihrer Rauigkeit zu unterscheiden (Miles et al., 2018). Allerdings wurden in dieser Studie sieben verschieden geschliffene Metallplatten verwendet, was eine genauere Differenzierung gewährleisten könnte, im Gegensatz zu den vier verschiedenen Metallplatten, welche in dieser Untersuchung verwendet wurden. Außerdem hatten nur 13 der 43 Probanden eine Normosmie und waren demnach hinsichtlich des Schmeckens und Riechens gesund, an dieser Stelle wäre es von Interesse, wie sich das Ergebnis mit den vier Metallplatten bei vollkommen gesunden Probanden darstellen würde, oder aber bei Probanden welche weder eine Riech- noch eine Schmeckstörung aufzeigen, jedoch durchaus andere Komorbiditäten.

7.2 Ergebnisse der Schmecktestung

Die Gruppe der Patienten erkannte im Durchschnitt eines der Schmecksprays weniger als die Kontrollgruppe, was sich durch die initiale Gruppeneinteilung erklären lässt. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied der beiden Resultate ($3,8 \pm 1,0$ vs. $4,8 \pm 0,4$; $t=5,80$, $df=82$, $p<0,001$). Dies könnte daran liegen, dass zu einer Schmeckstörung auch Patienten mit einer Phanto- oder Parageusie zählten, welche unter Umständen aber die fünf Grundschmeckqualitäten, welche bei den Schmecksprays verwendet wurden, erkennen konnten. Außerdem werden qualitative Schmeckstörungen häufig von quantitativen Schmeckstörungen begleitet, sie treten also gemeinsam auf, entsprechend einer veränderten Wahrnehmung eines Schmeckreizes zusammen mit einer verminderten Schmeckwahrnehmung im Allgemeinen. Im Klinikalltag dient dieser Test der groben Einteilung, ob generell eine Schmeckstörung vorliegen könnte und wie sehr diese ausgeprägt ist. (Hummel, 2017).

Durch die Testung mit den Schmeckstreifen wurde dann ein Unterscheid unter den Gruppen sichtbar, welcher durch mehr Kontrollen in der Probandengruppe vielleicht noch deutlicher geworden wäre. Dieser Test dient besonders der Differenzierung der Art der quantitativen Schmeckstörung, also ob ein kompletter bzw. verminderter Schmeckverlust vorliegt sowie der seitengetrennten Untersuchung (Landis et al., 2009a). Hier erkannten die Probanden $13,3 \pm 2,3$ Schmeckstreifen im Durchschnitt, Patienten hingegen erkannten $9,8 \pm 3,0$ Schmeckstreifen. Durch mehr Testungen in beiden Gruppen könnte man diesen Unterschied unter Umständen noch deutlicher darstellen, da gerade in der Gruppe der Probanden nur drei mithilfe der Schmeckstreifen getestet wurden, was für ein aussagekräftiges Ergebnis zu wenig ist.

7.3 Ergebnisse des ADS-L-Fragebogens

In der Kontrollgruppe hatten acht Probanden einen Wert ≥ 22 , entsprechend einer depressiven Verstimmung, in der Gruppe der Patienten dagegen nur vier. Ein Grund dafür könnte sein, dass Patienten häufig eine Schmeckstörung subjektiv gar nicht oder nur sehr wenig wahrnehmen. Dazu kommt, dass eine herabgesetzte Schmeckfunktion eventuell kompensiert werden kann, wodurch es den Patienten weniger beeinträchtigt als vielleicht vermutet (Welge-Lüssen et al., 2011). Diese Erkenntnisse stehen im Kontrast zu einer Studie von Han et al., 2019, welche zeigte, dass Schmeckstörungen häufiger mit Depressionen assoziiert sind als beispielsweise Riechstörungen. Hier könnten weitere Untersuchungen aufschlussreich sein, möglicherweise auch bezüglich der generellen Auswirkungen einer Schmeckstörung auf die psychische Verfassung auch unter Einbezug eines längeren Zeitraumes. Möglicherweise könnten diese Ergebnisse auch im Kontext der Komorbiditäten, der generellen sozialen Situation sowie der Ausprägung der Schmeckstörung interessant sein, beispielsweise ob es signifikante Unterschiede gibt zwischen einer qualitativen und einer quantitativen Schmeckstörung. Auch der Verlauf der psychischen Auswirkungen einer Schmeckstörung, also unmittelbar nach Auftreten der Symptomatik im Vergleich zu Jahren danach, könnte Unterschiede aufweisen.

7.4 Ergebnisse der Riechtestung

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Riechvermögens der beiden getesteten Gruppen (t 's < 1.18 , p 's > 0.24).

Ein Grund dafür könnte die bereits erwähnte enge Verknüpfung zwischen Riechen und Schmecken sein (Hummel und Welge-Lüssen, 2009), denn nur 26 der 46 Patienten mit Schmeckstörung hatten eine Normosmie, was etwa 57% entspricht, von den Probanden hatten nur etwa 30% eine Normosmie, nämlich 13 von 43 Personen.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es hier einen signifikanten Unterschied hätte geben können, hätte man beispielsweise nur Probanden mit einer Normosmie in die Studie einbezogen, wodurch die Testergebnisse womöglich deutlich anders ausgefallen wären.

Diese Annahme lässt sich auch auf die Ergebnisse der anderen Testungen übertragen. Je nachdem, welche Probanden man als Kontrollgruppe einschließt, variieren die Ergebnisse und deren Signifikanzen. Auch bei genauer differenzierten Einschlusskriterien der Patienten mit Schmeckstörung bzw. der Unterteilung der Patientengruppe in Untergruppen anhand der qualitativen oder aber der quantitativen Schmeckstörung könnte man wiederum genauer auf einzelne Untersuchungen und den daraus resultierenden Ergebnissen eingehen und dadurch womöglich zu weiteren Erkenntnissen kommen. Auch der direkte Vergleich zwischen qualitativen und quantitativen Schmeckstörungen wäre interessant, wobei sich dabei das Problem der objektiven Testung bei qualitativen Schmeckstörungen ergeben würde, da diese eine subjektive Wahrnehmung darstellen und demnach eine Herausforderung für objektive Messungen sind bzw. derzeit keine objektiven Messmethoden existieren.

7.5 Ergebnisse der Hypothesen

Betrachtet man jetzt die zu Beginn aufgestellten Hypothesen, kann man folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Patienten mit einer Schmeckstörung haben eine beeinträchtigte orale Texturempfindung im Vergleich zu gesunden Probanden, da die herabgesetzte Funktion des Schmeckens die multimodal-sensorische Integration negativ beeinflusst.

Diese Hypothese erwies sich als korrekt, Patienten mit einer Schmeckstörung haben eine signifikant beeinträchtigte orale Texturempfindung im Vergleich zu gesunden Probanden, welche sich besonders im Test mit den 3D-Buchstaben gezeigt hat. Die Kontrollgruppe hat im Schnitt die Buchstaben ab einer Größe von 5,1 mm, mit einer Differenz zur Patientengruppe von 1.1 mm, sicher erkannt. Es zeigte sich jedoch keine direkte signifikante Korrelation zwischen Schmeckstörungen und beeinträchtigter oraler Texturempfindung.

2. Mit länger andauernder Schmeckstörung regenerieren sich die beeinträchtigten Nervenfasern teilweise und Kompensationsmechanismen werden etabliert, wodurch sich nach längerer Schmeckstörung die Schmeckfunktion wieder verbessern kann. Demnach haben Patienten mit einer erst seit kurzem bestehenden Schmeckstörung eine schlechtere Schmeckfunktion verglichen mit Patienten, welche bereits seit Monaten eine Beeinträchtigung der Schmeckfunktion haben.

Die zweite Hypothese wurde widerlegt, denn die Dauer der Schmeckstörung hatte keinen Einfluss auf deren Ausprägung.

So konnten Patienten mit einer neu aufgetretenen Schmeckstörung ein ähnliches Ergebnis erreichen wie Patienten, bei denen die Schmeckstörung schon seit Jahren vorhanden war.

3. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Ausprägung der beeinträchtigten lingualen Texturempfindung

Die Ergebnisse konnten die bisher bekannten Studien untermauern, das Geschlecht spielte bei Patienten mit einer Schmeckstörung im Gegensatz zu gesunden Probanden keine Rolle. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen.

Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse die bereits bekannten Erkenntnisse über die multimodale Integration des Schmeckens (Simon et al., 2008; Han et al., 2018). Neuronen reagieren hierbei nicht nur auf einen spezifischen Reiz, sondern vielmehr auf spezifische Kombinationen von Modalitäten, unter anderem auf Kombinationen aus Schmecken und Texturwahrnehmung (Bult et al., 2007). Bei Schmeckstörungen jedweder Ursache kann dies gleichzeitig zu einer Beeinträchtigung der oralen Texturempfindung führen, was sich durch das enge Zusammenspiel der verschiedenen involvierten Sinne und Systeme erklären lässt. Erst durch die Interaktion des Schmeckens, Sehens, des Geruchs, der trigeminalen Stimulation und des Hörens entstehen die Reize, welche wir als die eigentlichen Schmeckstoffe wahrnehmen.

8 Ausblick

Die orale Texturempfindung bei Patienten mit Schmeckstörungen jedweder Ursache ist im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich beeinträchtigt. Um ein genaueres Bild über die Ausprägung zu gewinnen, können Tests wie die 3D-Buchstaben oder die Metallplatten herangezogen werden (Linne und Simons, 2017; Miles et al., 2018), wobei diese Tests gerade auch im experimentellen Bereich an Bedeutung gewinnen könnten, besonders in angepasster Form, beispielsweise durch eine größere Variabilität der Metallplatten, oder aber eine Testung der oralen Texturempfindung durch alltäglichere Gegenstände oder Substanzen, wie es bereits durch Michon et al. im Jahr 2009 mithilfe von Kuchenglasur durchgeführt wurde .

Für die klinische Praxis ist eine Kombination der Testungen eventuell zu umfangreich, gerade wenn noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden, aber auch hier könnte eine reduzierte Probe etwa mit weniger Buchstaben Anwendung finden. Außerdem von Interesse wäre, ab welcher Größe von Buchstaben Probanden diese sicher detektieren können, gerade im Vergleich zu Patienten mit Schmeckstörungen, und wie sich die verschiedenen Altersgruppen unterscheiden, also welche Altersgruppe die Buchstaben wie erkennt.

Ein weiterer Aspekt wäre das mögliche Training der oralen Texturempfindung, ähnlich wie ein Riechtraining (Liu et al., 2020), wo bereits signifikante Verbesserungen gezeigt werden konnten. Dieses wäre auch mit Gegenständen zuhause durchführbar, etwa durch das bewusste Tasten von Lebensmitteln auf der Zunge verbunden mit persönlichen Notizen, durch welche der subjektiv wahrgenommene Fortschritt registriert werden könnte. Aber auch die verwendeten 3D-Buchstaben wären praktikabel, um ein Training zuhause durchzuführen und den Fortschritt nach einiger Zeit zu dokumentieren.

Schmeckstörungen sind eher unter älteren Patienten vertreten (Welge-Lüssen et al., 2011; Steele et al., 2014), auch hier wären genauere Untersuchungen von Interesse hinsichtlich der Art und Ausprägung der möglichen Schmeckstörungen, wie auch der altersspezifischen Unterschiede.

Außerdem von Interesse könnten die Testungen für die Pharmaindustrie und deren Forschung sein, etwa um die Auswirkungen einzelner Medikamente auf die orale Texturempfindung zu überprüfen (Reiter et al., 2006) oder aber neue Therapiekonzepte für Schmeckstörungen zu entwickeln.

Auch gerade in Hinblick auf die Corona-Pandemie und eine daraus resultierende Schmeckstörung (Mp Jolobe, 2021; Singer-Cornelius et al., 2021) wäre es interessant, inwiefern diese Infektion die orale Texturempfindung beeinträchtigt, gerade auch im Vergleich zu anderen Krankheiten, und ob es ähnlich wie bei der Schmeckstörung möglicherweise zu einer Regeneration kommt.

9 Zusammenfassung/ Summary

9.1 Deutsch

9.1.1 Hintergrund & Ziel

Essen und Trinken sind zwei Beispiele der Interaktionen verschiedener Sinne, in diesem Fall Riechen, Schmecken, Sehen, Hören und trigeminale Funktion. Durch dieses enge Zusammenspiel lässt sich erklären, warum ein beeinträchtigter Sinn gleichzeitig auch einen Einfluss auf andere Sinnesmodalitäten hat. Besonders im Fall Riechen und Schmecken konnte dies schon gezeigt werden.

9.1.2 Fragestellungen

Haben Patienten mit einer Schmeckstörung eine signifikant beeinträchtigte orale Texturempfindung im Vergleich zu gesunden Probanden? Welche Rolle spielt die Dauer der Schmeckstörung bei der Ausprägung? Spielt das Geschlecht bei der Ausprägung der Schmeckstörung eine Rolle und wenn ja, wie groß ist diese?

9.2 Material und Methoden

Insgesamt wurden 89 Patienten in die Studie eingeschlossen. In der Kontrollgruppe waren 43 Patienten mit einer Normogeusie, das durchschnittliche Alter betrug 55 ± 16 Jahre, hierunter 20 Männer und 23 Frauen.

In der Gruppe mit Hypo-oder Parageusie wurden 46 Patienten eingeschlossen, das Durchschnittsalter betrug 60 ± 12 Jahre, hierunter 21 Männer und 25 Frauen. Sowohl die Kontrollgruppe als auch die Probanden wurden olfaktorisch und gustometrisch getestet, beginnend mit den ‚Sniffin‘ Sticks‘. Darauf folgten die fünf Schmecksprays mit den Schmeckrichtungen süß, sauer, salzig, bitter und umami und gegebenenfalls eine Testung mit den Schmeckstreifen zur genaueren Differenzierung der Schmeckstörung. Zur Testung der oralen Texturempfindung erfolgte zuerst das Erkennen von 3D-gedruckten Buchstaben, gefolgt von Metallplatten, welche sich in ihrer Rauigkeit unterschieden. Außerdem wurde die Speichelproduktion innerhalb der ersten fünf Minuten der beiden Tests gemessen.

9.2.1 Ergebnisse

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der olfaktorischen Testung zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit Schmeckstörung.

Bei den Schmecksprays schnitt die Patientengruppe schlechter ab als die Kontrollgruppe, was sich durch die initiale Einteilung in Normo-und Hypogeusie erklären lässt.

Hinsichtlich der Speichelproduktion konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In der Testung mit 3D-Buchstaben gab es einen signifikanten Unterschied, die Patienten schnitten schlechter ab als die Kontrollgruppe.

Bei den Metallplatten konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

9.2.2 Schlussfolgerungen

Eine Schmeckstörung ist assoziiert mit einer erniedrigten Sensitivität zur Erkennung der 3D-gedruckten Buchstaben, was darauf schließen lässt, dass eine Schmeckstörung die orale Texturempfindung beeinträchtigt. Hingegen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Fähigkeit des Schmeckens und der Menge der Speichelproduktion gezeigt werden. Außerdem besteht keine Korrelation zwischen der Dauer der Schmeckstörung und der Ausprägung der beeinträchtigten oralen Texturempfindung.

9.3 *Englisch*

9.3.1 *Background & Aim*

Eating as well as Drinking are two examples of interactions of various senses, in this case smell, taste, vision, hearing and trigeminal function. Through this close interaction, it is possible to understand why an impaired sense affects other senses as well. Especially in case of smell and taste, this has been proven before.

9.3.2 *Questions*

Do patients with a taste disorder have significantly impaired oral texture sensation compared to healthy subjects? What role does the duration of a taste disorder play regarding the manifestation? Does gender play a role in the manifestation of a taste disorder and if so, what kind?

9.3.3 *Material and Methods*

We included 89 volunteers. The control group consisted of 43 subjects with normogeusia, average age was 55 ± 16 years (20 male and 23 female). In the group of patients, we included 46 people with hypo- or parageusia, average age 60 ± 12 years (21 male, 25 female). Both groups were olfactory and gustometry tested, starting with the 'Sniffin' Sticks'. Afterwards, they were tested with five different taste sprays in sweet, sour, salty, bitter and umami, eventually followed by a test with taste stripes for further investigation.

Then followed the oral character recognition task using 3D-printed letters, ranging from 2 mm to 8 mm and finally a test with metal plates differing in surface roughness.

9.3.4 *Results*

There was no significant difference in olfactory testing between the two groups. Regarding the taste sprays, patients scored lower than control group due to initial classification into normo- and hypogeusia. Concerning saliva production, no difference could be found.

In the test of oral character recognition, there was a significant difference and patients scoring lower than control group. Regarding metal plates on the other hand, no significant difference could be found.

9.3.5 *Conclusions*

A taste disorder is associated with a decreased sensitivity in recognition of oral characters, which suggests that a taste disorder impairs oral texture sensation. On the other hand, no significant correlation between the ability to taste and the amount of saliva production could be shown. In addition, there was no correlation between the duration of taste disorder and the manifestation of impaired oral texture sensation.

10 Literaturverzeichnis

- Ahmad R, Dalziel JE. 2020. G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. *Front Pharmacol*, 11 DOI: 10.3389/fphar.2020.587664.
- Araujo IET, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F. 2003. Human Cortical Responses to Water in the Mouth, and the Effects of Thirst. *Journal of Neurophysiology*, 90(3):1865–1876.
- Aumüller G, Wennemuth G, Kirsch J. 2020. Kopf. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spänel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ (Hrsg) *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-007-170976.
- Bagriantsev SN, Gracheva EO, Gallagher PG. 2014. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes. *J Biol Chem*, 289(46):31673–31681 DOI: 10.1074/jbc.R114.612697.
- Bangcuayo RG, Simons CT. 2017. Lingual tactile sensitivity: effect of age group, sex, and fungiform papillae density. *Exp Brain Res*, 235(9):2679–2688 DOI: 10.1007/s00221-017-5003-7.
- Barragán R, Coltell O, Portolés O, Asensio EM, Sorlí JV, Ortega-Azorín C, González JI, Sáiz C, Fernández-Carrión R, Ordovas JM, Corella D. 2018. Bitter, Sweet, Salty, Sour and Umami Taste Perception Decreases with Age: Sex-Specific Analysis, Modulation by Genetic Variants and Taste-Preference Associations in 18 to 80 Year-Old Subjects. *Nutrients*, 10(10) DOI: 10.3390/nu10101539.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4(6):561–571 DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. 2016. *Physiologie*. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-004-132217.
- Bensmaïa S, Hollins M. 2005. Pacinian representations of fine surface texture. *Perception & Psychophysics*, 67(5):842–854 DOI: 10.3758/BF03193537.

- Berlit P. 2020. Geruchs- und Geschmacksstörungen. In: Berlit P (Hrsg) Klinische Neurologie. Springer, Berlin, Heidelberg (Springer Reference Medizin), S. 553–558 DOI: 10.1007/978-3-662-60676-6_49.
- Blakeslee AF. 1932. Genetics of Sensory Thresholds: Taste for Phenyl Thio Carbamide. Proc Natl Acad Sci U S A, 18(1):120–130 DOI: 10.1073/pnas.18.1.120.
- Bookout GP, Ladd M, Short RE. 2020. Burning Mouth Syndrome. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Brandes R, Lang F, Schmidt RF (Hrsg). 2019. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (Springer-Lehrbuch) DOI: 10.1007/978-3-662-56468-4.
- Braud A, Boucher Y. 2020. Intra-oral trigeminal-mediated sensations influencing taste perception: A systematic review. J Oral Rehabil, 47(2):258–269 DOI: 10.1111/joor.12889.
- Bult JHF, de Wijk RA, Hummel T. 2007. Investigations on multimodal sensory integration: Texture, taste, and ortho- and retronasal olfactory stimuli in concert. Neuroscience Letters, 411(1):6–10 DOI: 10.1016/j.neulet.2006.09.036.
- Büttner A. 2017. Springer Handbook of Odor. Springer International Publishing, Cham (Springer Handbooks) URL: <https://books.google.de/books?id=9Rs9DgAAQBAJ>.
- Chamoun E, Mutch DM, Allen-Vercoe E, Buchholz AC, Duncan AM, Spriet LL, Haines J, Ma DWL, Guelph Family Health Study. 2018. A review of the associations between single nucleotide polymorphisms in taste receptors, eating behaviors, and health. Crit Rev Food Sci Nutr, 58(2):194–207 DOI: 10.1080/10408398.2016.1152229.
- Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJP, Zuker CS. 2006. The receptors and cells for mammalian taste. Nature, 444(7117):288–294 DOI: 10.1038/nature05401.
- Chaudhari N. 2014. Synaptic communication and signal processing among sensory cells in taste buds. J Physiol, 592(Pt 16):3387–3392 DOI: 10.1113/jphysiol.2013.269837.

- Dando R, Dvoryanchikov G, Pereira E, Chaudhari N, Roper SD. 2012. Adenosine Enhances Sweet Taste through A2B Receptors in the Taste Bud. *J Neurosci*, 32(1):322–330 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4070-11.2012.
- Dando R, Roper SD. 2012. Acetylcholine is released from taste cells, enhancing taste signalling. *J Physiol*, 590(13):3009–3017 DOI: 10.1113/jphysiol.2012.232009.
- Dando R, Roper SD. 2009. Cell-to-cell communication in intact taste buds through ATP signalling from pannexin 1 gap junction hemichannels. *J Physiol*, 587(Pt 24):5899–5906 DOI: 10.1113/jphysiol.2009.180083.
- 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 DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170065015.
- DeSimone JA, Dubois GE, Lyall V. 2015. Chemical Modulators of Taste. In: *Handbook of Olfaction and Gustation*. John Wiley & Sons, Ltd, S. 665–684 DOI: 10.1002/9781118971758.ch30.
- Draguhn A. 2018. Störungen des Schmeckens. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg) *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-006-149284.
- Dvoryanchikov G, Huang YA, Barro-Soria R, Chaudhari N, Roper SD. 2011. GABA, Its Receptors, and GABAergic Inhibition in Mouse Taste Buds. *J Neurosci*, 31(15):5782–5791 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5559-10.2011.
- Essick GK, Chen CC, Kelly DG. 1999. A letter-recognition task to assess lingual tactile acuity. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 57(11):1324–1330 DOI: 10.1016/S0278-2391(99)90871-6.
- Essick GK, Chopra A, Guest S, McGlone F. 2003. Lingual tactile acuity, taste perception, and the density and diameter of fungiform papillae in female subjects. *Physiol Behav*, 80(2–3):289–302 DOI: 10.1016/j.physbeh.2003.08.007

- Fang X-Z, Zhou T, Xu J-Q, Wang Y-X, Sun M-M, He Y-J, Pan S-W, Xiong W, Peng Z-K, Gao X-H, Shang Y. 2021. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels. *Cell Biosci*, 11(1):13 DOI: 10.1186/s13578-020-00522-z.
- Fark T, Hummel C, Hähner A, Nin T, Hummel T. 2013. Characteristics of taste disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270(6):1855–1860 DOI: 10.1007/s00405-012-2310-2.
- Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. 2017. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res Manag*, 2017 DOI: 10.1155/2017/1926269.
- Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, Luca PD. 2000. Clinical Oral Medicine: Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Diseases*, 6(5):274–277 DOI: 10.1111/j.1601-0825.2000.tb00138.x.
- Ferreira JNAR, Friction J, Rhodus N (Hrsg). 2017. Orofacial Disorders. Springer International Publishing, Cham DOI: 10.1007/978-3-319-51508-3.
- Flegel C, Schöbel N, Altmüller J, Becker C, Tannapfel A, Hatt H, Gisselmann G. 2015. RNA-Seq Analysis of Human Trigeminal and Dorsal Root Ganglia with a Focus on Chemoreceptors. *PLoS One*, 10(6):e0128951 DOI: 10.1371/journal.pone.0128951.
- Frasnelli J, Manescu S. 2017. The Intranasal Trigeminal System. In: Buettner A (Hrsg) *Springer Handbook of Odor*. Springer International Publishing, Cham (Springer Handbooks), S. 113–114 DOI: 10.1007/978-3-319-26932-0_46.
- Fukunaga A, Uematsu H, Sugimoto K. 2005. Influences of aging on taste perception and oral somatic sensation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60(1):109–113 DOI: 10.1093/gerona/60.1.109.
- González-Ramírez R, Chen Y, Liedtke WB, Morales-Lázaro SL. 2017. TRP Channels and Pain. In: Emir TLR (Hrsg) *Neurobiology of TRP Channels*. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL) (Frontiers in Neuroscience) [Aufruf am: 11.11.2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476120/>.

- Hamada N, Endo S, Tomita H. 2002. Characteristics of 2278 patients visiting the Nihon University Hospital Taste Clinic over a 10-year period with special reference to age and sex distributions. *Acta Otolaryngol Suppl*, (546):7–15 DOI: 10.1080/00016480260046373.
- Han P, Georgi M, Cuevas M, Haehner A, Gudziol V, Hummel T. 2018. Decreased electrogustometric taste sensitivity in patients with acquired olfactory dysfunction. *Rhinology*, 56(2):158–165 DOI: 10.4193/Rhin17.186.
- Han P, Fark T, Wijk R, Roudnitzky N, Iannilli E, Seo H-S, Hummel T. 2018. Modulation of sensory perception of cheese attributes intensity and texture liking via ortho- and retro-nasal odors. *Food Quality and Preference*, 73 DOI: 10.1016/j.foodqual.2018.11.019.
- Heath TP, Melichar JK, Nutt DJ, Donaldson LF. 2006. Human Taste Thresholds Are Modulated by Serotonin and Noradrenaline. *J Neurosci*, 26(49):12664–12671 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3459-06.2006.
- 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 DOI: 10.1177/154405910508400105.
- Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. 2012. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*, 122(4):813–816 DOI: 10.1002/lary.22490.
- Heiser C, Landis BN, Giger R, Van HC, Guinand N, Hörmann K, Stuck BA. 2010. Taste disturbance following tonsillectomy—a prospective study. *The Laryngoscope*, 120(10):2119–2124 DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.20971>.
- Henkin RI, Shallenberger RS. 1970. Aglycogeusia: the inability to recognize sweetness and its possible molecular basis. *Nature*, 227(5261):965–966 DOI: 10.1038/227965a0.
- Horner PJ, Gage FH. 2000. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature*, 407(6807):963–970 DOI: 10.1038/35039559.
- Howes PD, Wongsriruksa S, Laughlin Z, Witchel HJ, Miodownik M. 2014. The Perception of Materials through Oral Sensation. *PLoS One*, 9(8) DOI: 10.1371/journal.pone.0105035.

- Huang YA, Dando R, Roper SD. 2009. Autocrine and Paracrine Roles for ATP and Serotonin in Mouse Taste Buds. *J Neurosci*, 29(44):13909–13918 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2351-09.2009.
- Huang YA, Grant J, Roper S. 2012. Glutamate May Be an Efferent Transmitter That Elicits Inhibition in Mouse Taste Buds. *PLOS ONE*, 7(1):e30662 DOI: 10.1371/journal.pone.0030662.
- Hummel T, Kobal G, H. Gudziol, 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 Otorhinolaryngol*, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- Hummel T, Landis BN, Frasnelli JA, Heilmann S, Hüttenbrink K-B. 2005. Riechstörungen. In: Biesinger E, Iro H (Hrsg) *Funktionsstörungen und funktionelle Störungen*. Springer, Berlin, Heidelberg (HNO Praxis heute), S. 99–107 DOI: 10.1007/3-540-26779-4_6.
- Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. 2012. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 10:Doc04 DOI: 10.3205/cto000077.
- Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. 2011. Störungen des Riechens und Schmeckens. *Laryngo-Rhino-Otol*, 90(S 01):S44–S55 DOI: 10.1055/s-0030-1270445.
- Hummel T, Livermore A. 2002. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health*, 75(5):305–313 DOI: 10.1007/s00420-002-0315-7.
- Hummel T, Mueller L, Pengfei HP. 2020. Decreased taste thresholds in the presence of low concentrations of capsaicin. *Chem Senses*:737.
- Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg). 2009. *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*; 14 Tabellen. Thieme, Stuttgart.
- Huque T, Cowart BJ, Dankulich-Nagrudny L, Pribitkin EA, Bayley DL, Spielman AI, Feldman RS, Mackler SA, Brand JG. 2009. Sour ageusia in two individuals implicates ion channels of the ASIC and PKD families in human sour taste perception at the anterior tongue. *PLoS One*, 4(10):e7347 DOI: 10.1371/journal.pone.0007347.

- Ishimaru Y, Inada H, Kubota M, Zhuang H, Tominaga M, Matsunami H. 2006. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(33):12569–12574 DOI: 10.1073/pnas.0602702103.
- Jain S. 2017. Pharmacology and Drug Reactions. In: Jain S (Hrsg) *Dermatology: Illustrated Study Guide and Comprehensive Board Review*. Springer International Publishing, Cham, S. 317–343 DOI: 10.1007/978-3-319-47395-6_7.
- Jeffery W, Strickler A, Guiney S, Heyser D, Tomarev S. 2000. Prox 1 in eye degeneration and sensory organ compensation during development and evolution of the cavefish *Astyanax*. *Dev Genes Evol*, 210(5):223–230 DOI: 10.1007/s004270050308.
- Jin Y, Li J, Wang Y, Ye R, Feng X, Jing Z, Zhao Z. 2015. Functional role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in human periodontal ligament cells. *Angle Orthod*, 85(1):87–94 DOI: 10.2319/123113-955.1.
- Just T, Steiner S, Strenger T, Pau HW. 2007. Changes of oral trigeminal sensitivity in patients after middle ear surgery. *Laryngoscope*, 117(9):1636–1640 DOI: 10.1097/MLG.0b013e31806dd060.
- Kawagishi S, Kou F, Yoshino K, Tanaka T, Masumi S. 2009. Decrease in stereognostic ability of the tongue with age. *Journal of Oral Rehabilitation*, 36(12):872–879 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2009.02005.x>.
- Kim U, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna D. 2003. Positional Cloning of the Human Quantitative Trait Locus Underlying Taste Sensitivity to Phenylthiocarbamide. *Science*, 299(5610):1221–1225 DOI: 10.1126/science.1080190.
- Kim U, Wooding S, Ricci D, Jorde LB, Drayna D. 2005. Worldwide haplotype diversity and coding sequence variation at human bitter taste receptor loci. *Human Mutation*, 26(3):199–204 DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.20203>.
- Kinnamon SC, Finger TE. 2013. A taste for ATP: neurotransmission in taste buds. *Front Cell Neurosci*, 7:264 DOI: 10.3389/fncel.2013.00264.

- Klein AH. 2019. Chapter 13 - The orotrigeminal system. In: Doty RL (Hrsg) Handbook of Clinical Neurology. Elsevier (Smell and Taste), S. 205–216 DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00013-7.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. „Sniffin’ sticks“: screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4):222–226.
- Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, Levenson D, Ferraiolo DM, Shrestha A. 2017. Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*, 12:CD010470 DOI: 10.1002/14651858.CD010470.pub3.
- Lafreniere. 2020. Evaluation and treatment of taste and smell disorders. *UpToDate*:1–20.
- Lamey P-J, Freeman R, Eddie S-A, Pankhurst C, Rees T. 2005. Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 99(1):48–54 DOI: 10.1016/j.tripleo.2004.01.021.
- Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, Hummel T. 2009. „Taste Strips“- a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol*, 256(2):242–248 DOI: 10.1007/s00415-009-0088-y.
- 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 DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00207.x.
- Lederman SJ, Klatzky RL. 2009. Haptic perception: A tutorial. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 71(7):1439–1459 DOI: 10.3758/APP.71.7.1439.
- Lenarz T, Boenninghaus H-G. 2012. Anatomie und Physiologie. In: Lenarz T, Boenninghaus H-G (Hrsg) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Springer, Berlin, Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S. 365–367 DOI: 10.1007/978-3-642-21131-7_22.
- Li W-G, Xu T-L. 2011. ASIC3 channels in multimodal sensory perception. *ACS Chem Neurosci*, 2(1):26–37 DOI: 10.1021/cn100094b.
- Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. 2002. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(7):4692–4696 DOI: 10.1073/pnas.072090199.

- Lindley MG. 1991. Phenoxyalkanoic Acid Sweetness Inhibitors. In: Sweeteners. American Chemical Society (ACS Symposium Series; 450), S. 251–260 DOI: 10.1021/bk-1991-0450.ch019.
- Linne B, Simons CT. 2017. Quantification of Oral Roughness Perception and Comparison with Mechanism of Astringency Perception. *Chem Senses*, 42(7):525–535 DOI: 10.1093/chemse/bjx029.
- Liu DT, Sabha M, Damm M, Philpott C, Oleszkiewicz A, Hähner A, Hummel T. 2020. Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *Laryngoscope* DOI: 10.1002/lary.29277.
- Liu L, Chen L, Liedtke W, Simon SA. 2007. Changes in osmolality sensitize the response to capsaicin in trigeminal sensory neurons. *J Neurophysiol*, 97(3):2001–2015 DOI: 10.1152/jn.00887.2006.
- Liu L, Oortgiesen M, Li L, Simon SA. 2001. Capsaicin inhibits activation of voltage-gated sodium currents in capsaicin-sensitive trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol*, 85(2):745–758 DOI: 10.1152/jn.2001.85.2.745.
- Liu L, Simon SA. 2000. Capsaicin, acid and heat-evoked currents in rat trigeminal ganglion neurons: relationship to functional VR1 receptors. *Physiology & Behavior*, 69(3):363–378 DOI: 10.1016/S0031-9384(00)00209-2.
- Liu L, Simon SA. 2003. Modulation of IA currents by capsaicin in rat trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol*, 89(3):1387–1401 DOI: 10.1152/jn.00210.2002.
- Liu L, Simon SA. 1998. Responses of Cultured Rat Trigeminal Ganglion Neurons to Bitter Tastants. *Chemical Senses*, 23(2):125–130 DOI: 10.1093/chemse/23.2.125.
- Liu L, Welch JM, Erickson RP, Reinhart PH, Simon SA. 2000. Different responses to repeated applications of zingerone in behavioral studies, recordings from intact and cultured TG neurons, and from VR1 receptors. *Physiol Behav*, 69(1–2):177–186 DOI: 10.1016/s0031-9384(00)00200-6.

- Liu L, Yang TM, Liedtke W, Simon SA. 2006. Chronic IL-1beta signaling potentiates voltage-dependent sodium currents in trigeminal nociceptive neurons. *J Neurophysiol*, 95(3):1478–1490 DOI: 10.1152/jn.00509.2005.
- Lugaz O, Pillias A-M, Faurion A. 2002. A new specific ageusia: some humans cannot taste L-glutamate. *Chem Senses*, 27(2):105–115 DOI: 10.1093/chemse/27.2.105.
- Lukasewycz LD, Mennella JA. 2012. Lingual tactile acuity and food texture preferences among children and their mothers. *Food Quality and Preference*, 26(1):58–66 DOI: 10.1016/j.foodqual.2012.03.007.
- Lundström JN, Boesveldt S, Albrecht J. 2011. Central Processing of the Chemical Senses: an Overview. *ACS Chem Neurosci*, 2(1):5–16 DOI: 10.1021/cn1000843.
- Ma X, He D, Ru X, Chen Y, Cai Y, Bruce IC, Xia Q, Yao X, Jin J. 2012. Apigenin, a plant-derived flavone, activates transient receptor potential vanilloid 4 cation channel. *Br J Pharmacol*, 166(1):349–358 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01767.x.
- Mainland JD, Barlow LA, Munger SD, Millar SE, Vergara MN, Jiang P, Schwob JE, Goldstein BJ, Boye SE, Martens JR, Leopold DA, Bartoshuk LM, Doty RL, Hummel T, Pinto JM, Trimmer C, Kelly C, Pribitkin EA, Reed DR. 2020. Identifying Treatments for Taste and Smell Disorders: Gaps and Opportunities. *Chemical Senses*, 45(7):493–502 DOI: 10.1093/chemse/bjaa038.
- McCabe C, Rolls ET, Bilderbeck A, McGlone F. 2008. Cognitive influences on the affective representation of touch and the sight of touch in the human brain. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 3(2):97–108 DOI: 10.1093/scan/nsn005.
- Melis M, Grzeschuchna L, Sollai G, Hummel T, Tomassini Barbarossa I. 2019. Taste disorders are partly genetically determined: Role of the TAS2R38 gene, a pilot study. *Laryngoscope*, 129(9):E307–E312 DOI: 10.1002/lary.27828.
- Mense S. 2020. Afferenzen/Efferenzen. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzingler LJ (Hrsg) *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag DOI: 10.1055/b-007-170976.

- Michelson M, Veitz-Keenan A. 2018. Taste disturbances - are there any effective treatments? *Evid Based Dent*, 19(2):60–61 DOI: 10.1038/sj.ebd.6401312.
- Michon C, O'sullivan MG, Delahunty CM, Kerry JP. 2009. The Investigation of Gender-Related Sensitivity Differences in Food Perception. *Journal of Sensory Studies*, 24(6):922–937 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1745-459X.2009.00245.x>.
- Miles BL, Van Simaey K, Whitecotton M, Simons CT. 2018. Comparative tactile sensitivity of the fingertip and apical tongue using complex and pure tactile tasks. *Physiology & Behavior*, 194:515–521 DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.07.002.
- Miziara I, Chagury A, Vargas C, Freitas L, Mahmoud A. 2014. Therapeutic Options in Idiopathic Burning Mouth Syndrome: Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 19(01):086–089 DOI: 10.1055/s-0034-1378138.
- Moayed Y, Michlig S, Park M, Koch A, Lumpkin EA. 2021. Somatosensory innervation of healthy human oral tissues. *bioRxiv:2021.02.03.429664* DOI: 10.1101/2021.02.03.429664.
- von Molitor E, Riedel K, Krohn M, Rudolf R, Hafner M, Cesetti T. 2020. An alternative pathway for sweet sensation: possible mechanisms and physiological relevance. *Pflugers Arch* DOI: 10.1007/s00424-020-02467-1.
- Mp Jolobe O. 2021. Implications of underrecognition of smell and taste as a symptom of COVID-19 infection. *QJM* DOI: 10.1093/qjmed/hcab017.
- Murray RG, Murray A. 1967. Fine structure of taste buds of rabbit foliate papillae. *J Ultrastruct Res*, 19(3):327–353 DOI: 10.1016/s0022-5320(67)80224-7.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4):695–699 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Nilius B, Appendino G. 2013. Spices: the savory and beneficial science of pungency. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 164:1–76 DOI: 10.1007/112_2013_11.

- Nolden AA, Feeney EL. 2020. Genetic Differences in Taste Receptors: Implications for the Food Industry. *Annu Rev Food Sci Technol*, 11:183–204 DOI: 10.1146/annurev-food-032519-051653.
- Nordin S, Brämerson A, Bringlöv E, Kobal G, Hummel T, Bende M. 2007. Substance and tongue-region specific loss in basic taste-quality identification in elderly adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(3):285–289 DOI: 10.1007/s00405-006-0169-9.
- Ohla K, Yoshida R, Roper SD, Di Lorenzo PM, Victor JD, Boughter JD, Fletcher M, Katz DB, Chaudhari N. 2019. Recognizing Taste: Coding Patterns Along the Neural Axis in Mammals. *Chem Senses*, 44(4):237–247 DOI: 10.1093/chemse/bjz013.
- Oka Y, Butnaru M, von Buchholtz L, Ryba NJP, Zuker CS. 2013. High salt recruits aversive taste pathways. *Nature*, 494(7438):472–475 DOI: 10.1038/nature11905.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(3):719–728 DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1.
- Osiak M, Szubińska-Lelonkiewicz D, Wychowański P, Karakulska-Prystupiak E, Jędrzejczak W, Wojtowicz A, Fiedor P. 2018. Frequency of Pathologic Changes in the Oral Cavity in Patients Subjected to Long-term Pharmacologic Immunosuppressive Therapy After Kidney, Liver, and Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 50(7):2176–2178 DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.003.
- Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. 2019. Der Geschmackssinn. In: *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 810–816.
- Pellegrino R, Hummel T. 2020. Chemical, Electrical and Tactile Sensitivity Changes After Middle Ear Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 129(6):572–577 DOI: 10.1177/0003489419901136.
- Rademacher WMH, Aziz Y, Hielema A, Cheung K-C, de Lange J, Vissink A, Rozema FR. 2020. Oral adverse effects of drugs: Taste disorders. *Oral Dis*, 26(1):213–223 DOI: 10.1111/odi.13199.

- Rassow J, Hauser, Karin, Deutzmann, R. 2016. Gliazellen und Myelin. In: Duale Reihe Biochemie. Thieme, Stuttgart, S. 801–802 [Aufruf am: 08.12.2020] URL: https://eref.thieme.de/e-books/1232218?fromSearch=true#/ebook_1232218_SL53201499.
- Reden J, Draf C, Frank RA, Hummel T. 2016. Comparison of clinical tests of olfactory function. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273(4):927–931 DOI: 10.1007/s00405-015-3682-x.
- Reed DR. 2010. Heritable Variation in Fat Preference. In: Montmayeur J-P, le Coutre J (Hrsg) *Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects*. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL) (Frontiers in Neuroscience) [Aufruf am: 12.05.2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53538/>.
- Reiß M (Hrsg). 2009. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: differenzierte Diagnostik und Therapie ; mit 142 Tabellen*. Springer Medizin, Heidelberg.
- Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2006. Toxic Effects on Gustatory Function. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. KARGER, Basel, S. 265–277 DOI: 10.1159/000093765.
- Roland WSU, Vincken J-P, Gouka RJ, van Buren L, Gruppen H, Smit G. 2011. Soy isoflavones and other isoflavonoids activate the human bitter taste receptors hTAS2R14 and hTAS2R39. *J Agric Food Chem*, 59(21):11764–11771 DOI: 10.1021/jf202816u.
- Rosen AM, Roussin AT, Di Lorenzo PM. 2010. Water as an independent taste modality. *Front Neurosci*, 4:175 DOI: 10.3389/fnins.2010.00175.
- 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*, 129(10):1115–1120 DOI: 10.1080/00016480802552550.
- Sadow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW. 2006. Taste Loss and Recovery Following Radiation Therapy. *J Dent Res*, 85(7):608–611 DOI: 10.1177/154405910608500705.
- Schneider F, Härter M, Schorr S (Hrsg). 2017. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2. Aufl.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien) DOI: 10.1007/978-3-662-52906-5.

- Segovia C, Hutchinson I, Laing DG, Jinks AL. 2002. A quantitative study of fungiform papillae and taste pore density in adults and children. *Brain Res Dev Brain Res*, 138(2):135–146 DOI: 10.1016/s0165-3806(02)00463-7.
- Servant G, Kenakin T, Zhang L, Williams M, Servant N. 2020. Chapter Three - The function and allosteric control of the human sweet taste receptor. In: Langmead CJ (Hrsg) *Advances in Pharmacology. Academic Press (From Structure to Clinical Development: Allosteric Modulation of G Protein-Coupled Receptors)*, S. 59–82 DOI: 10.1016/bs.apha.2020.01.002.
- Shallenberger RS. 1993. *Taste Chemistry*. Springer US DOI: 10.1007/978-1-4615-2666-7.
- Shepherd GM. 2006. Smell images and the flavour system in the human brain. *Nature*, 444(7117):316–321 DOI: 10.1038/nature05405.
- Shigemura N, Shirosaki S, Sanematsu K, Yoshida R, Ninomiya Y. 2009. Genetic and molecular basis of individual differences in human umami taste perception. *PLoS One*, 4(8):e6717 DOI: 10.1371/journal.pone.0006717.
- Sijben R, Hensel SM, Rodriguez-Raecke R, Freiherr J. 2021. Gender-Dependent Crossmodal Interactions Between Olfactory and Tactile Stimulation Revealed Using the Unimodal Tactile Stimulation Device (UniTaSD). *Chem Senses*, 46(1) DOI: 10.1093/chemse/bjaa077.
- Simon SA, de Araujo IE, Stapleton JR, Nicolelis M a. L. 2008. Multisensory Processing of Gustatory Stimuli. *Chemosens Percept*, 1(2):95–102 DOI: 10.1007/s12078-008-9014-4.
- Simon SA, Gutierrez R. 2017. TRP Channels at the Periphery of the Taste and Trigeminal Systems. In: Emir TLR (Hrsg) *Neurobiology of TRP Channels*. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL) (Frontiers in Neuroscience) [Aufruf am: 11.11.2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476105/>.
- Singer-Cornelius T, Cornelius J, Oberle M, Metternich FU, Brockmeier SJ. 2021. Objective gustatory and olfactory dysfunction in COVID-19 patients: a prospective cross-sectional study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* DOI: 10.1007/s00405-020-06590-8.
- Slack JP, Simons CT, Hansen CA. 2016. Method relating to sweetness enhancement. [Aufruf am: 02.12.2020] URL: <https://patents.google.com/patent/EP2995950A1/en>.

- Smith GD, Gunthorpe MJ, Kelsell RE, Hayes PD, Reilly P, Facer P, Wright JE, Jerman JC, Walhin J-P, Ooi L, Egerton J, Charles KJ, Smart D, Randall AD, Anand P, Davis JB. 2002. TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature*, 418(6894):186–190 DOI: 10.1038/nature00894.
- Smith ME, Morton DG. 2017. *Organsysteme verstehen - Verdauungssystem: Integrative Grundlagen und Fälle*. Elsevier Health Sciences.
- Spence C. 2015. Multisensory Flavor Perception. *Cell*, 161(1):24–35 DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.007.
- Steele CM, Hill L, Stokely S, Peladeau-Pigeon M. 2014. Age and strength influences on lingual tactile acuity. *J Texture Stud*, 45(4):317–323 DOI: 10.1111/jtxs.12076.
- Stevenson RJ. 2014. Flavor binding: Its nature and cause. *Psychological Bulletin*, 140(2):487–510 DOI: 10.1037/a0033473.
- Stoll W. 2008. *Klinik der menschlichen Sinne*. Springer-Verlag Vienna, Vienna [Aufruf am: 21.04.2020] URL: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=511363>.
- Stuck BA. 2010. Riechen und Schmecken – die chemischen Sinne. *HNO*, 58(7):643–643 DOI: 10.1007/s00106-010-2134-6.
- Tanaka EM, Ferretti P. 2009. Considering the evolution of regeneration in the central nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(10):713–723 DOI: 10.1038/nrn2707.
- Teng B, Wilson CE, Tu Y-H, Joshi NR, Kinnamon SC, Liman ER. 2019. Cellular and Neural Responses to Sour Stimuli Require the Proton Channel Otop1. *Curr Biol*, 29(21):3647-3656.e5 DOI: 10.1016/j.cub.2019.08.077.
- Thurnher D (Hrsg). 2011. *HNO-Heilkunde: ein symptomorientiertes Lehrbuch*. Springer, Wien.
- Ulfig N. 2019. *Kurzlehrbuch Histologie*. In: Thieme, Stuttgart [Aufruf am: 08.12.2020] URL: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10193088?fromSearch=true#/ebook_cs_10193088_cs903.

- Vandenbeuch A, Tizzano M, Anderson CB, Stone LM, Goldberg D, Kinnamon SC. 2010. Evidence for a role of glutamate as an efferent transmitter in taste buds. *BMC Neurosci*, 11:77 DOI: 10.1186/1471-2202-11-77.
- Watanabe H, Vriens J, Prenen J, Droogmans G, Voets T, Nilius B. 2003. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels. *Nature*, 424(6947):434–438 DOI: 10.1038/nature01807.
- Weinstein et Kenshalo. 1968. The skin senses. In: S. 195–222.
- Welge-Luessen A, Hummel T, Abolmaali N, Ching V, Damm M, Davidson TM, DeVere R, Duda JE, Epstein J, Frasnelli J, Freiherr J, Grushka M, Haehner A, Heckmann JG, Hornung DE, Hummel C, Hummel T, Just T, Kern RC, Kobayakawa T, Laing DG, Landis BN, Leopold DA, Leung RM, Meredith M, Miwa T, Muttray A, Nordin S, Ogawa H, Philpott C, Rawson NE, Rombaux P, Sakagami M, Schaal B, Shusterman D, Small DM, Stuck BA, Tuorila H, Welge-Luessen A, Wiesmann M, Witt M. 2014. Management of Smell and Taste Disorders. 2014. Aufl. Thieme Verlag DOI: 10.1055/b-002-89586.
- Welge-Lüssen A, Dörig P, Wolfensberger M, Krone F, Hummel T. 2011. A study about the frequency of taste disorders. *J Neurol*, 258(3):386–392 DOI: 10.1007/s00415-010-5763-5.
- Windfuhr JP. 2019. Glossopharyngeusläsion. In: Feldmann H, Brusis T (Hrsg) Das Gutachten des Hals-Nasen-Ohren-Arztes. Georg Thieme Verlag DOI: 10.1055/b-006-163230.
- Windfuhr JP, Cao Van H, Landis BN. 2010. Recovery from long-lasting post-tonsillectomy dysgeusia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(1):e11–e14 DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.08.031.
- Windfuhr JP, Schlöndorff G, Sesterhenn AM, Kremer B. 2009. From the expert's office: localized neural lesions following tonsillectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266(10):1621–1640 DOI: 10.1007/s00405-009-0910-2.
- Witt M. 2020. Anatomy and Development of the Human Gustatory and Olfactory Systems. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. DOI: 10.1016/B978-0-12-809324-5.24204-1.

- Witt M, Kasper M. 1998. Immunohistochemical distribution of CD44 and some of its isoforms during human taste bud development. *Histochem Cell Biol*, 110(1):95–103 DOI: 10.1007/s004180050270.
- Witt M, Reutter K. 2015. Anatomy of the Tongue and Taste Buds. In: *Handbook of Olfaction and Gustation*. John Wiley & Sons, Ltd, S. 637–664 DOI: 10.1002/9781118971758.ch29.
- Yamamoto K, Kurihara M, Matsusue Y, Komatsu Y, Tsuyuki M, Fujimoto T, Nakamura S, Kirita T. 2009. Atrophic change of tongue papilla in 44 patients with Sjögren syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107(6):801–805 DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.02.018.
- Yee KK, Sukumaran SK, Kotha R, Gilbertson TA, Margolskee RF. 2011. Glucose transporters and ATP-gated K⁺ (KATP) metabolic sensors are present in type 1 taste receptor 3 (T1r3)-expressing taste cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(13):5431–5436 DOI: 10.1073/pnas.1100495108.
- Zocchi D, Wennemuth G, Oka Y. 2017. The cellular mechanism for water detection in the mammalian taste system. *Nat Neurosci*, 20(7):927–933 DOI: 10.1038/nn.4575.