Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

Zentralnervöse Verarbeitung gustatorischer Reize bei Patienten mit Schmeckstörungen im Vergleich zu gesunden Probanden

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

Lisa Sophie Grzeschuchna
aus Finsterwalde

Dresden, 2021

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 1

2 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT 2

3 THEORETISCHE GRUNDLAGEN 3

3.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES GUSTATORISCHEN SYSTEMS 3

3.1.1 DAS PERIPHERE SCHMECKORGAN 3

3.1.2 DIE ZENTRALNERVÖSE VERARBEITUNG VON GESCHMACKSREIZEN 6

3.2 SCHMECKSTÖRUNGEN 8

3.2.1 SYSTEMATIK 8

3.2.2 ÄTIOLOGIE 10

3.2.3 DIAGNOSTIK 14

3.2.4 THERAPIE 16

3.3 EREIGNISKORRELIERTE POTENTIALE 18

3.3.1 GUSTATORISCH EREIGNISKORRELIERTE POTENTIALE 19

4 MATERIAL UND METHODEN 22

4.1 ETHISCHE ASPEKTE 22

4.2 PATIENTEN UND PROBANDEN 22

4.3 STUDIENABLAUF 23

4.3.1 ANAMNESE, HNO-ÄRZTLICHE UNTERSUCHUNG UND FRAGEBÖGEN 23

4.3.2 TESTUNG DES ORTHONASALEN RIECHVERMÖGENS 24

4.3.3 ERFASSUNG DER GUSTATORISCHEN FUNKTION 26

4.3.4 MESSUNG GUSTATORISCH EREIGNISKORRELIERTER POTENTIALE 28

4.4 DATENANALYSE 32

4.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG 33

5 ERGEBNISSE 34

5.1 DESKRIPTIVE STATISTIK 34

5.1.1 CHARAKTERISTIKA DER SCHMECKSTÖRUNGEN 35

5.2 ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG DES ORTHONASALEN RIECHVERMÖGENS 37

5.3 ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG DER GUSTATORISCHEN FUNKTION 38

5.3.1 SCHMECKSPRAYS 38
5.3.2 SCHMECKSTREIFEN 38
5.3.3 ELEKTROGUSTOMETRIE 39
5.4 ERGEBNISSE DER GUSTATORISCH EREIGNISKORRELIERTEN POTENTIALE 40
5.5 PROSPEKTIVE ERGEBNISSE 42
5.6 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE 44

6 DISKUSSION 45

6.1 PSYCHOPHYSISCHE UND ELEKTROPHYSIOLOGISCHE TESTUNGEN 45
6.2 GUSTATORISCH EREIGNISKORRELIERTE POTENTIALE 47
6.2.1 UNTERSCHIEDE VON AMPLITUDEN UND LATENZEN SOWIE EINFLUSS DER STIMULUSKONZENTRATION 47
6.2.2 LOKALISATION DER SCHMECKVERARBEITUNG UND TOPOGRAFISCHE VERTEILUNG 49
6.2.3 STELLENWERT IM KLINISCHEN ALLTAG 52
6.3 METHODENKRITIK 55
6.4 AUSBLICK 57

7 ZUSAMMENFASSUNG 59

8 SUMMARY 60

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 61

10 TABELLENVERZEICHNIS 62

11 LITERATURVERZEICHNIS 63

12 ANHANG 81

12.1 ÜBERBLICK ALLER GETESTETEN PATIENTEN SOWIE DEREN KLINISCHE DATEN 81
12.2 ANAMNESEBOGEN 85
12.3 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN VON LATENZEN SOWIE AMPLITUDEN DER EINZELNEN POTENTIALCHARAKTERISTIKA BEZÜGLICH FZ 88
12.4 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN VON LATENZEN SOWIE AMPLITUDEN DER EINZELNEN POTENTIALCHARAKTERISTIKA BEZÜGLICH CZ 89
12.5 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN VON LATENZEN SOWIE AMPLITUDEN DER EINZELNEN POTENTIALCHARAKTERISTIKA BEZÜGLICH PZ 90

13 ERKLÄRUNGEN ZUR ERÖFFNUNG DES PROMOTIONSVERFAHRENS GEMÄß DER PROMOTIONSORDNUNG VOM 24. JULI 2011 92

14 ERKLÄRUNG ZUR EINHALTUNG DER AKTUELLEN GESETZLICHEN VORGABEN 93

15 CURRICULUM VITAE 94

16 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS 96

Abkürzungsverzeichnis

BDI-FS	Beck Depression Inventar-Fast Screen
BMS	Burning-Mouth-Syndrom
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
c	Stoffmengenkonzentration
ca.	circa
CI	Cochlea-Implantat
d	Tag
EEG	Elektroenzephalogramm
etc.	et cetera
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
gERP	gustatory event-related potential (gustatorisch ereigniskorreliertes Potential)
ggf.	gegebenenfalls
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ISI	Interstimulusintervall
KCl	Kaliumchlorid
m	männlich
M	Mittelwert
Mo.	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
$NaHCO_3$	Natriumhydrogencarbonat
Nr.	Nummer
OFC	Orbifrontaler Kortex
PEA	Phenylethylalkohol
PNS	peripheres Nervensystem
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle-Diskrimination-Identifikation
TE	Tonsillektomie
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel

Z. n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

Einheiten

%	Prozent
°C	Grad Celsius
µA	Mikroampere
µl	Mikroliter
µV	Mikrovolt
cm	Zentimeter
g	Gramm
gdB	gustatorische Dezibel
Hz	Hertz
l	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mM	Millimol pro Liter
ms	Millisekunden
s	Sekunden

1 Einleitung

Wenn das Essen plötzlich anders schmeckt, kann dies gravierende Auswirkungen auf das alltägliche Leben haben. Gemäß der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie sind davon jährlich ca. 50 000 Menschen betroffen. Ursächlich ist eine Beeinträchtigung der chemischen Sinne Riechen und Schmecken.

Der menschliche Sinn „Schmecken“ beschreibt die Wahrnehmung der Geschmäcker süß, salzig, bitter, sauer sowie umami und liefert uns so täglich wichtige Informationen über unsere Umwelt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Nilius und Appendino, 2011). Nicht nur werden alle verzehrten Lebens- und Genussmittel auf potenziell schädliche Substanzen überprüft, zeitgleich erfolgt eine erste Bewertung des Aufgenommenen hinsichtlich dessen Nährstoffgehaltes (Hummel et al., 2011). Beispielsweise weist die Information "süß" auf hochkalorische und damit überlebenswichtige Inhaltsstoffe hin. Salziges impliziert einen hohen Natriumgehalt, welcher für den Elektrolythaushalt bedeutsam ist. Sauer hingegen hat durch die Erfassung des pH-Wertes eine Warnfunktion bspw. vor unreifen oder verdorbenen Früchten und bitter wiederum spricht für giftige Stoffe, die gemieden werden sollten (Lundström et al., 2011; Guido et al., 2016; Draguhn, 2018). Umami wird aus dem Japanischen mit wohlschmeckend übersetzt und charakterisiert den Geschmack von Glutamat, einem Baustein von Proteinen (Ikeda, 2002).

Gegenüber dem Sinn „Schmecken" steht der Sinneseindruck „Geschmack“, dessen komplexes Bild aus unterschiedlichen Informationen über Textur, Temperatur, Duft und letztlich Geschmack der Speise geformt wird (Bojanowski und Hummel, 2012; Fark et al., 2013). Ferner wird das Geschmackserlebnis durch optische und emotionale Einflüsse, wie Erinnerungen oder die aktuelle Stimmungslage, ergänzt (Hummel et al., 2011). Der große Anteil des Geschmacksinnes am Genuss ist daher nicht zu unterschätzen.

Wie wichtig die Fähigkeit zu schmecken ist, wird häufig erst deutlich, wenn Einschränkungen auftreten. Da Geruchs- und Geschmacksstörungen im Allgemeinen jedoch nicht lebensbedrohlich sind, wird ihnen von ärztlicher Seite häufig zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Oftmals reduzieren sie jedoch die Lebensqualität der Patienten aufgrund des fehlenden Genusserlebnisses und des Wegfalles eines wichtigen Warnsensors stark. Viele Betroffene berichten zudem von störenden Fehlwahrnehmungen, die das Vertrauen in den eigenen Körper weiterhin schwächen (Stuck, 2010; Berlit, 2019). Nicht selten wird daher bei Störungen der chemischen Sinne ein ängstliches Verhalten bis hin zur Entwicklung einer Depression beobachtet (Berlin et al., 1998; Croy et al., 2014). Außerdem haben Patienten mit Schmeckstörungen im Vergleich zum Altersdurchschnitt öfter eine Immunschwäche oder zeigen Zeichen einer Mangelernährung (Bromley und Doty, 2015; Kinnaird et al., 2018).

2 Fragestellung der Arbeit

Wie unterscheidet sich die Verarbeitung gustatorischer Reize von Patienten mit Schmeckstörungen und gesunden Probanden?

Eine objektive Evaluation der Schmeckfunktion ist als wesentlicher Bestandteil in der klinischen Diagnostik von Schmeckstörungen wünschenswert, kann jedoch aufgrund von bisher fehlenden etablierten Verfahren noch nicht standardmäßig durchgeführt werden.
Derzeit existiert eine Vielzahl von Testverfahren zur Überprüfung des gustatorischen Systems, deren Reliabilität mehrfach nachgewiesen wurde (Gudziol und Hummel, 2007; Nordin et al., 2007; Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Landis et al., 2009). Allerdings sind diese psychophysischen Methoden lediglich in der Lage, ein quantitativ eingeschränktes Schmeckvermögen zu detektieren, obwohl die häufigsten Schmeckstörungen qualitativer Art sind (Müller et al., 2007b). Darüber hinaus ist zu bedenken, dass sie von der Mitarbeit der Patienten abhängig und die Testergebnisse damit potenziell manipulierbar sind.
Bestrebungen andere Techniken zu entwickeln, zeigten Erfolge in der Konstruktion eines computergesteuerten Apparats, dem Gustometer, welcher eine standardisierte Reizung der Testperson mit verschiedenen Schmecklösungen zulässt und somit die Ableitung von sogenannten gustatorisch ereigniskorrelierten Potentialen möglich macht (Haberland et al., 1974; Plattig et al., 1988; Evans et al., 1993; Mizoguchi et al., 2002; Iannilli et al., 2015). Diese können als elektroenzephalographisches Korrelat der Reizverarbeitung aussagekräftige, objektive Befunde über die Funktionalität des Schmecksinnes liefern.

Wenigen Studien gelang bisher die Aufzeichnung jener gustatorisch ereigniskorrelierter Potentiale (gERP) bei Betroffenen einer Schmeckstörung. Vielversprechend war jedoch zum einen der Nachweis von kleineren Amplituden und verlängerten Latenzen einzelner Signalkomponenten bei Patienten mit einer herabgesetzten Schmeckempfindlichkeit (Kobal, 1985). Zum anderen zeigte sich bei der lateralisierten Untersuchung einer Patientin mit linksseitigem Schmeckverlust durch Hummel und Kollegen lediglich auf der kontralateralen Seiten eine regelhafte Reizantwort (Hummel et al., 2009).

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage der Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse und soll überprüfen, inwiefern sich die Verarbeitung gustatorischer Reize bei Patienten mit Schmeckstörungen und gesunden Probanden unter Anwendung der gERP unterscheidet. Ein weiteres Ziel ist, erste normative Daten für die klinisch diagnostische Auswertung gustatorisch ereigniskorrelierter Potentiale zu etablieren.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Anatomie und Physiologie des gustatorischen Systems

3.1.1 Das periphere Schmeckorgan

In der Mundhöhle beginnt der Schmeckprozess, in dessen Zentrum initial unsere Zunge steht. Makroskopisch imponieren an ihrer Oberfläche sogenannte Papillen, die diese zum einen vergrößern und zum anderen das Schmecken mithilfe spezialisierter, in Schmeckknospen integrierter Sinneszellen in der Peripherie realisieren.

Es existieren vier Papillenarten, die sich durch ihre Lage, ihre optische Erscheinung und teilweise auch durch ihre physiologische Funktion voneinander unterscheiden: Papillae filiformes, auch Fadenpapillen genannt, dienen als einzige Papillen der Wahrnehmung taktiler Reize (Kobayashi et al., 2004). Sie tragen somit im Gegensatz zu den Pilzpapillen (Papillae fungiformes), den Blätterpapillen (Papillae foliatae) und den Wallpapillen (Papillae circumvallatae) nicht zur Chemosensorik bei (Kobayashi et al., 2004). Dafür sind im Epithel dieser drei Papillenarten zahlreiche Schmeckknospen eingebettet (Draguhn et al., 2018).
Mit 48 % enthalten Wallpapillen die meisten aller Schmeckknospen, auch wenn sie zahlenmäßig am geringsten vertreten sind. Nur sieben bis 15 Wallpapillen finden sich V-förmig verteilt am Übergang zum Zungengrund (Gravina et al., 2013). In unmittelbarer Nähe liegen an den hinteren, seitlichen Zungenrändern ca. 15 - 30 Blätterpapillen. Die meisten Papillen sind jedoch im vorderen Bereich der Zunge angeordnet: Dort beherbergen ungefähr 150 - 400 Pilzpapillen etwa 24 % aller Schmeckknospen (Schünke et al., 2018; Witt, 2020). Inmitten der Papillen sind zudem sogenannte Ebner-Spüldrüsen lokalisiert, durch deren Hilfe die Schmeckknospen gereinigt und folglich kontinuierlich mit neuen Molekülen besetzt werden können (Manzini und Czesnik, 2008). Darüber hinaus finden sich auf dem Gaumen, der Epiglottis sowie dem Pharynx einzelne Schmeckknospen (Hatt, 2011).
Ca. 3000 - 5000 solcher zwiebelförmigen Knospen sind so in der gesamten menschlichen Mundhöhle verteilt. Gebildet werden sie aus jeweils 50 - 100 spindelförmigen Zellen. Definitionsgemäß spricht man von sekundären Sinneszellen, da es sich um spezialisierte Epithelzellen ohne Axone handelt (Smith und Margolskee, 2001). Sie gelten als eigentliches peripheres Schmeckorgan.

Werden bspw. Lebensmittel aufgenommen, ermöglicht die mechanische und chemische Zerkleinerung im Mund deren Aufspaltung in einzelne Moleküle, die im Speichel gelöst zu den Sinneszellen transportiert werden. Dort treten die Schmeckstoffe dann mit speziellen Rezeptorproteinen auf sogenannten Mikrovilli in Kontakt (Finger, 2005; Chaudhari und Roper, 2010). Darunter versteht man Ausstülpungen der apikalen Sinneszellmembran, die in den zentralen

Porus der Schmeckknospen hineinragen. Nach der Bindung eines passenden Liganden wird zellintern eine Signalkaskade ausgelöst, welche wiederum die Informationsweiterleitung ins ZNS veranlasst (Liman et al., 2014).

Interessanterweise beschreiben verschiedene Studien das Vorkommen gustatorischer Rezeptoren auch in extraoralen Strukturen, wie dem Verdauungstrakt, der Nasenhöhle oder den Bronchien (Finger et al., 2003; Deshpande et al., 2010; Kitamura et al., 2014). Lin et al. zeigten, dass Rezeptoren, die normalerweise für bitteren und süßen Geschmack verantwortlich sind, in den oberen Atemwegen auf bestimmte bakterielle Signalmoleküle reagieren und daraufhin eine Immunantwort hervorrufen (Lin et al., 2021). Weiterhin besteht die Aufgabe dieser Bitter-Rezeptoren in der Aktivierung des Hustenreflexes, um möglichst schnell vor potenziell Gefährlichem zu schützen (A. Shah et al., 2009). Von besonderer klinischer Relevanz ist dahingehend auch die Erkenntnis von Bogdanov et al., dass Patienten mit Asthma bronchiale in Abhängigkeit von der Schwere ihrer Erkrankung weniger sensitiv für Bitterstoffe sind (Bogdanov et al., 2020).

In der Mundhöhle ist jede Sinneszelle nur für eine der fünf Hauptqualitäten verantwortlich (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Während die Wahrnehmung von salzig und sauer überwiegend durch spannungsabhängige Ionenkanäle initiiert wird, stehen bei den übrigen Geschmacksrichtungen verschiedene G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren im Zentrum des peripheren Schmeckens (Bachmanov und Beauchamp, 2007; Liman et al., 2014). Man unterscheidet zwischen T1- und T2-Rezeptoren (Kinnamon, 2012). Bindet ein Molekül an die Subtypen T1R1 und T1R3, wird „umami“ signalisiert. Werden hingegen T1R2 und T1R3 besetzt, deutet dies auf einen süßen Geschmack hin (Yarmolinsky et al., 2009; Chen et al., 2011). Die gesamte T2R-Familie wiederum ist zuständig für alle Bitterstoffe und besteht aus ca. 30 unterschiedlichen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Adler et al., 2000; Chandrashekar et al., 2006). Allein durch diese Rezeptorvielfalt, mit der ein breites Spektrum bitter schmeckender und damit potenziell toxischer Stoffe identifiziert werden kann, wird deutlich, wie wichtig deren Detektion ist (Jaggupilli et al., 2016).
Eine andere wichtige Komponente unseres Geschmackserlebnisses ist Schärfe. Diese Empfindung entsteht jedoch durch das Triggern von TRPV1-Kanälen durch Capsaicin an trigeminalen Nervenendigungen (Kawashima et al., 2012).

Die aktuelle Forschung beschäftigt sich mit der Wahrnehmung weiterer Geschmacksqualitäten. Bisher wurde angenommen, der Geschmackseindruck „fettig“ wird v. a. durch das Wahrnehmen von Textur und Viskosität geformt. Unterschiedlichen Arbeiten gelang jedoch der Nachweis spezifischer Rezeptoren, die durch Fettsäuren aktiviert werden und den

entsprechenden Sinneseindruck vermitteln (Reed, 2009; Chamoun et al., 2018). Zudem scheint diese Rezeptorklasse in der Lage zu sein, reflektorisch die Magensäureproduktion zu steuern und damit bereits die Verdauung fettreicher Kost im Darm vorzubereiten.
Bereits 2010 postulierten Rosen et al., dass auch Wasser zu den Grundgeschmacksrichtungen gehört (Rosen et al., 2010). Neue Untersuchungen an Mäusen unterstützen diese These: Fehlt den Tieren durch Genmanipulation die Fähigkeit, sauer zu schmecken, ist eine Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale nach Stimulation mit Wasser an den entsprechenden Nervenfasern nicht mehr möglich. In einem zweiten Teilexperiment veränderten Zocchi und Kollegen dann die Geschmacksrezeptoren, die normalerweise auf saure Speisen ansprechen, soweit, dass sie durch blaues Licht angeregt werden können. Sind die Mäuse durstig, zieht es sie zu eben diesem Licht, was für die Existenz eines Wasser-Geschmacks spricht (Zocchi et al., 2017). Man geht davon aus, dass die Veränderung des oralen Ionengehaltes durch Verdünnung des Speichels mittels Wasser durch die entsprechenden Sauer-Geschmacksrezeptoren erkannt wird und zu einer Reaktion führt.
Außerdem scheinen gewisse Calcium-Rezeptoren sensibel für sogenannte γ-Glutamyl-Peptide zu sein, die bspw. in Gouda oder (Soja-)Bohnen vorhanden sind. Dadurch wird eine weitere Empfindung namens „Kokumi“ hervorgerufen (Toelstede et al., 2009; Maruyama et al., 2012; Shibata et al., 2017; Ahmad und Dalziel, 2020). Kokumi kommt aus dem Japanischen und kennzeichnet einen ausgewogenen und harmonischen Geschmack. Ueda et al. umschreiben damit das Phänomen, dass bestimmte Substanzen zwar nicht selbst schmecken, aber Speisen sensorisch verändern und damit zu einem vollmundigen und vielschichtigen Geschmackserlebnis beitragen (Ueda et al., 1990).

Die unterschiedlichen Geschmacksrichtungen können - entgegen früherer Annahmen - in allen Bereichen der Zunge wahrgenommen werden, da jede Schmeckknospe Zellen für alle Qualitäten enthält (Yarmolinsky et al., 2009). Allerdings besteht eine gewisse Verbindung zwischen der Geschmacksqualität und der Papillenart: So wiesen bspw. Segovia und Kollegen bei Kindern eine höhere Dichte fungiformer Papillen nach, die als anatomisches Korrelat für die erhöhte Sensitivität gegenüber Saccharose bei Kindern angesehen werden kann (Segovia et al., 2002).

Generell nimmt die Dichte der Schmeckknospen sowie die Anzahl der Sinneszellen pro Knospe im Laufe des Lebens ab. So besitzt ein Mensch bis zu seinem frühen Erwachsenenalter noch 3000 - 5000 Schmeckknospen, deren Epithel täglich dem physiologischen Zelltod unterliegt. Eine Sinneszelle wird nach durchschnittlich acht bis zwölf Tagen durch ausdifferenzierte Vorläuferzellen ersetzt (Perea-Martinez et al., 2013). Da jedoch das Regenerationspotential des Epithels zunehmend nachlässt, reduziert sich die Zahl der Schmeckknospen im

Alter auf ungefähr 2000 Stück (Draguhn et al., 2018). Damit geht physiologischerweise eine allgemeine Abnahme der Sensibilität einher und erklärt, warum ältere Menschen regelrecht höhere Konzentrationen von gewissen Schmeckstoffen benötigen, um diese Reize überhaupt zu erkennen (Heft und Robinson, 2010; Feng et al., 2014). Insbesondere die Geschmäcker bitter und salzig sind davon betroffen, wohingegen die Wahrnehmung von Süßem und Saurem häufig nur moderat eingeschränkt ist (Stevens und Lawless, 1981). Durch einfaches Nachzuckern bzw. Nachsalzen kann dieses Problem allerdings leicht kompensiert werden, weshalb sich Betroffene in den meisten Fällen selten subjektiv beeinträchtigt fühlen und kaum Beschwerden äußern.

3.1.2 Die zentralnervöse Verarbeitung von Geschmacksreizen

Die nervale Weiterleitung der rein gustatorischen Informationen zum Gehirn wird durch die Hirnnerven VII (N. facialis), IX (N. glossopharyngeus) und X (N. vagus) gewährleistet. Dies geschieht, wie bereits beschrieben, nachdem durch die Interaktion von Schmeckstoffen aus der Nahrung und den Geschmacksrezeptoren zunächst ein Rezeptorpotential in den Sinneszellen entsteht, welches wiederum durch Weitergabe über den basalen Zellpol in ein Aktionspotential transformiert und damit über die Afferenzen jener Hirnnerven weitergeleitet wird. So erhält der N. facialis zum einen Informationen durch die Chorda tympani über das vordere Zungendrittel und zum anderen durch den N. petrosus major, der wie der N. vagus für die Papillen am Gaumen verantwortlich ist. Das hintere Drittel der Zunge sowie Teile der Zungenseiten werden durch den N. glossopharyngeus versorgt, wohingegen die sensorische Innervation von Pharynx und Larynx vom N. vagus übernommen wird (Schünke et al., 2018; Draguhn et al., 2018).
Ergänzende taktile sowie thermische Signale werden im vorderen Zungendrittel durch den N. trigeminus bzw. im mittleren und hinteren Drittel über den N. glossopharyngeus und N. vagus vermittelt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Als Tractus solitarii, dem sogenannten ersten Neuron, verlaufen diese Nervenfasern zur Medulla oblongata, wo sie im Nucleus tractus solitarius umgeschaltet werden (Boucher et al., 2003; Norgren et al., 2006). Von dort erfolgt die Signalübertragung über das zweite Neuron u. a. zum Nucleus ventralis posteromedialis im Thalamus, welcher nach Umschaltung auf das dritte Neuron weiter ins Großhirn projiziert (Heckmann et al., 2003).
Dort werden wiederum verschiedene Bereiche angesprochen: Die anteriore und mittlere Inselrinde und das darüberliegende Operculum gelten als primärer gustatorischer Kortex, dem Ort der ersten bewussten Geschmackswahrnehmung (Maffei et al., 2012; Iannilli et al., 2014). Untersuchungen der Schmeckverarbeitung bei Mäusen zeigen separate, kortikale Aktivitäten in Abhängigkeit vom jeweiligen Reiz, wodurch Vermutungen über eine definierte

topographische Anordnung von Gehirnarealen für die verschiedenen Geschmacksqualitäten - ähnlich einer gustatorischen Landkarte - bekräftigt werden (Chen et al., 2011).
Der eigentliche Geschmackseindruck entsteht jedoch durch die Verschaltung hauptsächlich gustatorischer und olfaktorischer, aber auch thermischer, taktiler und visueller Informationen. Dies geschieht in der sekundären Schmeckrinde, welche sich im orbifrontalen Kortex und im hinteren Teil der Insula befindet und die aus der primären Schmeckrinde empfangenen Signale mit weiteren Sinneseindrücken verknüpft (O'Doherty et al., 2001; Simon et al., 2006; Carleton et al., 2010; Iannilli et al., 2014).
Neben der Großhirnrinde erhalten auch der Hippocampus und die Amygdala Fasern aus dem Nucleus tractus solitarii. Deren Aufgabe liegt in der emotionalen Schmeckverarbeitung (Carleton et al., 2010). So werden bspw. Mimik, insbesondere bei Ekel, ebenso wie vegetative Reaktionen von dort aus initiiert (Piette et al., 2012). Zugleich ist die Amygdala als Teil des limbischen Systems essenzieller Bestandteil der Gedächtnisbildung und kann Schmeckeindrücke mit Erinnerungen verknüpfen. Sie nimmt des Weiteren Einfluss auf das Hunger- und Sättigungsgefühl und ist verantwortlich für Belohnung sowie die hedonische Bewertung der Nahrung (Haase et al., 2009; Kazour et al., 2017).

Weiterhin von Bedeutung für die Entstehung des Geschmacks bzw. den eigentlichen Schmeckprozess ist die Speichelproduktion. Der beim Essen ausgelöste Speichelreflex wird dabei durch Kollateralen des ersten und zweiten Neurons der Geschmacksafferenzen beeinflusst, welche zu den Nuclei salivatorii superiores und inferiores ziehen (Schünke et al., 2018).
Im Allgemeinen erfolgt die Schmeckverarbeitung in beiden Hemisphären, wobei Studienergebnisse von Singh et al. auf eine Dominanz der rechten Hemisphäre hinweisen (Singh et al., 2011).

3.2 Schmeckstörungen

Unser Geschmackseindruck entsteht durch das Zusammenwirken der drei chemischen Sinne: Dem Schmecken, dem Riechen und dem oralen Tastsinn (Landis und Just, 2010).

Fällt eine dieser Komponenten aus bzw. ist in ihrer Funktion eingeschränkt, hat dies einen bedeutsamen Einfluss auf die verbleibenden Sinne (Dalton et al., 2000). Ein herabgesetztes Schmeckvermögen kann bspw. eine Minderung der trigeminalen Sensibilität bestimmter Zungenareale bedingen (Just et al., 2007). Bei Anosmikern sind dagegen nicht selten höhere Erkennungsschwellen für die einzelnen Schmeckqualitäten messbar (Gudziol und Rahneberg, 2004).

Es verwundert also nicht, dass sich häufig Patienten mit einer subjektiven Schmeckstörung ärztlich vorstellen, obwohl vielmehr deren Riechwahrnehmung gestört ist und sie dadurch Schwierigkeiten haben, das Aroma einer Speise zu identifizieren (Deems et al., 1991). Isolierte Schmeckstörungen treten insgesamt selten auf (Hoffman et al., 1998): Untersuchungen zeigen, dass weniger als 10 % der Patienten, die aufgrund einer gestörten Chemosensorik in spezialisierten Zentren vorstellig werden, tatsächlich unter einer objektivierbaren Schmeckstörung leiden (Deems et al., 1991; Pribitkin et al., 2003; Welge-Lüssen et al., 2011; Fark et al., 2013). Neuere Arbeiten berichten sogar von nur 2 % (Merkonidis et al., 2015).

Nicht zu vernachlässigen ist zudem, dass unser Geschmacksinn lebenslang Veränderungen unterliegt und temporäre Beeinträchtigungen physiologischer Natur sein können. Da z. B. mit steigendem Alter die Dichte der Schmeckknospen und Papillen sowie die Anzahl der Vorläuferzellen und folglich die Regenerationsfähigkeit zurückgeht, nimmt die Sensitivität gegenüber Schmeckreizen regelhaft ab dem Ende des sechsten Lebensjahrzehntes ab (Nordin et al., 2007). Auch während einer Schwangerschaft oder im Verlauf des Menstruationszyklus stehen Umstellungen im Hormonhaushalt unter Verdacht, das Schmecken zu beeinflussen (Kuga et al., 1999; Bajaj et al., 2001; Kuga et al., 2002).

Wenngleich also solche Abweichungen meist ohne Krankheitswert sind, soll es in den folgenden Kapiteln ausschließlich um pathologische Veränderungen des gustatorischen Systems, also den reinen Schmeckstörungen, gehen. Beleuchtet werden deren Ätiologie ebenso wie der aktuelle Stand der Diagnostik und der Therapie.

3.2.1 Systematik

Die Einteilung der Schmeckstörungen kann aus verschiedensten Blickwinkeln erfolgen. Zur Übersicht soll Tabelle 1 dienen.

Am häufigsten findet die Klassifikation nach der klinischen Symptomatik in quantitative und qualitative Dysgeusien Anwendung: Während es bei quantitativen Störungen zu einer verstärkten bzw. verminderten bis hin zum vollständigen Verlust der Schmeckwahrnehmung

kommt, beschreiben Betroffene qualitativer Störungen hingegen gustatorische Fehlwahrnehmungen (Arbeitsgemeinschaft OuG, 2016).
Die gemäß Deems et al. mit 34 % wesentlich häufiger auftretenden qualitativen Dysgeusien lassen sich in Abhängigkeit von der Anwesenheit eines Schmeckreizes weiter untergliedern (Deems et al., 1991). Demnach definiert man eine Fehlwahrnehmung ohne vorliegenden Stimulus als Phantogeusie – ähnlich einer Halluzination. Bei der sogenannten Parageusie ist dagegen tatsächlich ein Reiz vorhanden, dessen Geschmack jedoch als verändert wahrgenommen wird. Konkret kann so bspw. ein für gesunde Menschen süßes Stück Schokolade nun salzig schmecken. Insgesamt variieren die Beschreibungen der Symptome stark und reichen von bitteren, süßen oder auch metallischen bis hin zu undefinierbaren, fauligen Schmeckmissempfindungen. Zudem können diese im Tagesverlauf unterschiedlich intensiv ausgeprägt sein und von patientenspezifischen Triggern ausgelöst werden (Landis und Just, 2010; Fark et al., 2013). Nachvollziehbar ist daher der große negative Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit qualitativen Schmeckstörungen sowie deren hoher Leidensdruck.

Eine bloße Minderung der Schmeckwahrnehmung, auch Hypogeusie genannt, fällt dagegen eher selten auf, obwohl ca. 5 % der Bevölkerung betroffen sind (Bartoshuk, 1989; Vennemann et al., 2008; Welge-Lüssen et al., 2011). Gründe dafür sind, dass jene Beeinträchtigung meist lokal begrenzt ist und v. a., dass die gustatorische Innervation durch mehrere Nerven gewährleistet wird, so dass eine Kompensation möglich ist (Hummel et al., 2011).
Die noch seltener auftretenden Ageusien können auch in vielen Fällen ausgeglichen werden (Welge-Lüssen et al., 2011). So gibt es Berichte von einseitigen, vollständigen Verlusten des Schmeckvermögens bspw. infolge der Durchtrennung der Chorda tympani während einer Tonsillektomie, die trotz Nachweis mittels (elektro-)physiologischer Testverfahren subjektiv unbemerkt bleiben (Grant et al., 1989; Saito et al., 2001).

Darüber hinaus ist eine Spezifizierung von Schmeckstörungen nach dem Ort der Schädigung in peripher-nervöse und zentral-nervöse Dysgeusien möglich (Welge-Lüssen, 2009; Barlow, 2015). In Hinblick auf peripher-nervöse Schmeckstörungen kann die ursächliche Läsion zum einen den afferenten Nerv bzw. das Axon betreffen, weshalb man folglich von einer nervalen, peripheren Dysgeusie spricht. Zum anderen kann eine Schädigung der Schmeckknospe ursächlich sein, was definitionsgemäß zu einer epithelialen Dysgeusie führt (Landis und Just, 2010).
Liegt die Schädigung hingegen im Bereich des Hirnstammes, der Pons, des Thalamus oder in einem mit der Gustation assoziierten Kortexareal, ist von einer zentralen Störung die Rede (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Beeinträchtigungen dieser Strukturen wirken sich als

ipsilaterale (Hirnstamm) bzw. kontralaterale (Thalamus) Hemiageusie oder Hemihypogeusie aus (J. Heckmann et al., 2005).

Anhand der Ursache der Dysgeusie lässt sich ebenso eine Unterteilung vornehmen, was insbesondere dann sinnvoll ist, wenn der Ort der Schädigung nicht genau definiert werden kann (Arbeitsgemeinschaft OuG, 2016). Die häufigsten Gründe werden im folgenden Abschnitt beleuchtet.

Einteilung von Schmeckstörungen

nach klinischer Symptomatik	quantitativ	Hypergeusie - Überempfindlichkeit	
		Hypogeusie - verminderte Empfindlichkeit	
		Ageusie - partiell: Verlust der Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Schmeckstoff - komplett: vollständiger Verlust des Schmeckvermögens	
	qualitativ	Parageusie - veränderte Wahrnehmung von Schmeckreizen	
		Phantogeusie - Schmeckhalluzination	
nach Ort der Schädigung	zentral-nervös		
	peripher-nervös	epithelial	
		nerval	
nach Ursache	idiopathisch		
	posttraumatisch		
	postoperativ/iatrogen		
	postinfektiös		
	medikamentös-toxisch		
	im Rahmen systemischer Erkrankungen; BMS		
	andere		

Tabelle 1: Systematik von Schmeckstörungen (in Anlehnung an Arbeitsgemeinschaft OuG, 2016)

3.2.2 Ätiologie

Vielfältig sind die Auslöser von Schmeckstörungen und nicht immer gelingt die eindeutige Aufklärung.

In einer retrospektiven Analyse von 491 Patientendaten identifizierten Fark und Kollegen u. a. Gründe für Schmeckstörungen: 24 % der Dysgeusien dieses Patientenkollektivs sind posttraumatischer Natur und damit neben den postoperativen Störungen mit 15 % am häufigsten vertreten (Fark et al., 2013). Weitere Ursachen sind Infektionen der oberen Atemwege, eine Exposition gegenüber toxischen Substanzen sowie die Einnahme von Medikamenten. Das

Auftreten eines beeinträchtigen Schmecksinnes im Rahmen von systemischen Erkrankungen wird ebenso beobachtet. In den meisten Fällen kann jedoch keine direkte Ursache festgestellt werden (Fark et al., 2013).

Vor allem bei jungen, männlichen Patienten ist ein verändertes Schmeckvermögen in den meisten Fällen auf ein Trauma im Kopf-Hals-Bereich und eine dadurch bedingte Schädigung zentral- oder auch peripher-nervöser Strukturen zurückzuführen (Hummel et al., 2011; Fark et al., 2013). Besonders gefährdet ist hierbei der N. facialis, welcher sowohl bei Frakturen des Os temporale als auch des Os mandibulare eine prädisponierte Lage aufweist (Renzi et al., 2002; Heckmann und Lang, 2006; Landis und Guinand, 2009).

Ähnlich beeinträchtigende Läsionen des ZNS können darüber hinaus einerseits infolge neurodegenerativer Erkrankungen, bspw. Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und Multipler Sklerose, entstehen und andererseits durch Neoplasien, wie Meningeome, Neurinome und andere Tumore, hervorgerufen werden (M. Shah et al., 2009; Dahlslett et al., 2012; Onoda et al., 2012; Ribas und Duffau, 2012). Insbesondere eine Süß-Dysgeusie kann als Hinweis auf einen Lungentumor dienen (Nakazato et al., 2006).
Nach zerebralen Hämorrhagien bzw. Ischämien wird ebenfalls, wenn auch selten isoliert, das Auftreten von Schmeckstörungen verzeichnet (Landis et al., 2006; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). So weisen Untersuchungen von insgesamt 102 Schlaganfallpatienten bei 6 % ein herabgesetztes und bei 30 % sogar ein vollständig aufgehobenes Schmeckvermögen nach (J. Heckmann et al., 2005). Ein hohes Risiko dafür haben gemäß Heckmann v. a. Männer, deren Frontallappen betroffen ist und die zeitgleich Schluckbeschwerden beschreiben. Allerdings ist diese Art der Schmeckstörungen von einer guten Prognose gekennzeichnet, da etwa die Hälfte der nachuntersuchten Patienten eine Besserung ihrer Symptome angab (J. Heckmann et al., 2005).

Das PNS betrachtend können Manipulationen bei laryngoskopischen Untersuchungen oder operativen Eingriffen, vornehmlich im Mittelohr, in der Mundhöhle und im Oropharynx, Dysgeusien bedingen (Hamada et al., 2002; Müller et al., 2007a; Heiser et al., 2012). Besonders bei Tonsillektomien besteht die Gefahr einer iatrogenen Verletzung der Rami linguales des N. glossopharyngeus, weshalb laut Heiser et al. ungefähr 8% der Patienten anschließend unter einer Schmeckstörung leiden (Goins und Pitovski, 2004; Heiser et al., 2012). Auch beklagen Patienten, v. a. mit einer nicht-entzündlichen Ohrerkrankung, nach einer Operation häufig einen - wenn auch nur transienten - metallischen Geschmack (Clark und O'Malley, 2007; Michael und Raut, 2007).

Dennoch zeigt die Arbeit von Bull auch hier die Regenerationsfähigkeit des gustatorischen Systems: Etwa ein Fünftel der Patienten erholt sich nach einer bilateralen Durchtrennung der Chorda tympani innerhalb weniger Monate vollständig (Bull, 1965).
Als weiterer Vertreter der iatrogen verursachten Dysgeusien soll die Leitungsanästhesie im Spatium pterygomandibulare erwähnt werden. Diese findet v. a. bei zahnärztlichen Behandlungen Anwendung und birgt das Risiko, dort verlaufende Fasern der Chorda tympani sowie des N. lingualis zu beschädigen (Ehrenfeld et al., 1992).

Des Weiteren treten postinfektiöse Schmeckstörungen verschiedener Pathophysiologie auf. Im Rahmen des Ramsay-Hunt-Syndroms, einem Sonderfall des Herpes Zoster, kommt es aufgrund der Infektion mit Herpesviren zu einer Irritation des N. facialis und folglich neben der pathognomonischen Bläschenbildung im Bereich des Gehörganges, den typischen Ohrenschmerzen und der ipsilateralen, peripheren Fazialisparese auch zu einem beeinträchtigten Schmeckvermögen (Arbeitsgemeinschaft OuG, 2016).
Viel häufiger jedoch schädigen Influenza-ähnliche Virusinfekte durch Auslösung einer Entzündung das Epithel und wirken sich auf diese Art negativ auf den Geschmackssinn aus (Henkin et al., 1975).

Eine Entzündung der Schleimhaut kann allerdings nicht nur von einem Infekt ausgelöst werden, sondern auch von einer chemo- sowie radiotherapeutischen Behandlung ausgehen (Steinbach et al., 2009; Hovan et al., 2010).
Die toxische Wirkung von Chemotherapeutika, wie z. B. 5-Fluorouracil und Cisplatin, führt gemäß Sonis und Yuan bei ca. 40 % der Patienten innerhalb weniger Tage zu Schleimhautläsionen sowie im Verlauf zu Ulzerationen und Atrophien des Epithels mit konsekutiver Schmeckstörung über mehrere Monate hinweg (Just et al., 2005; Landis und Just, 2010; Sonis und Yuan, 2017). Zusätzlich können einzelne Bestandteile der Chemotherapeutika selbst nach Sezernierung in den Speichel die Schleimhaut reizen und somit Fehlwahrnehmungen generieren (Epstein und Barasch, 2010).
Infolge der Radiotherapie kommt es ferner zur Fibrosierung bis hin zur Nekrose der Speicheldrüsen (Sandow et al., 2006). Zwar ist das Epithel in der Lage, sich innerhalb einiger Monate nach Beendigung der Therapie zu regenerieren, so dass dauerhafte Schmeckstörungen nach einer Radiochemotherapie nur selten beobachtet werden, jedoch kann die Mundtrockenheit aufgrund nekrotisierter Speicheldrüsen persistieren und so die Schmeckfähigkeit auch langfristig beeinträchtigen (Seikaly et al., 2004).

Generell übernimmt der Speichel eine wichtige Rolle beim Schmecken, indem er den Transport der zerkleinerten Nahrungsmoleküle zu den entsprechenden Sinneszellen gewährleistet.

Fehlt dieser Faktor, können weniger Rezeptoren besetzt und damit weniger Signale generiert bzw. weniger Informationen über Geschmack und Sensorik der Nahrung weitergeleitet werden (Boyce und Shone, 2006; Maheswaran et al., 2014). Daher wundert es nicht, dass Schmeckstörungen in einigen Fällen auch mit Mundtrockenheit vergesellschaftet sind (Sasano et al., 2010; Sasano et al., 2015). Regelmäßig kommt dies beim Sjögren-Syndrom, einer Autoimmunerkrankung, vor (Negoro et al., 2004).
Genauso kann eine herabgesetzte Speichelproduktion durch Medikamente, wie den anticholinerg wirkenden trizyklischen Antidepressiva, Opioiden oder Antihypertensiva, induziert werden (Doty et al., 2008).
Wenngleich über die einzelnen Mechanismen wenig bekannt ist, existiert eine Vielzahl anderer Medikamente, deren Einnahme ebenfalls mit Schmeckstörungen assoziiert sein kann. Dazu zählen u. a. orale Antidiabetika, Immunsuppressiva, Muskelrelaxantien wie Baclofen, Antiepileptika wie Carbamazepin, einige Antibiotika oder auch Antihistaminika (Ackerman und Kasbekar, 1997; Doty und Bromley, 2004; Hummel et al., 2011).

Dysgeusien treten zudem in Verbindung mit weiteren Systemerkrankungen auf. So beschreiben Studien regelhaft Veränderungen beim Schmecken im Rahmen von Hypothyreoidismus, Diabetes mellitus oder Leber- und Nierenversagen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Maheswaran et al., 2014). Speziell bei Autoimmunkrankheiten geht man davon aus, dass die freigesetzten Zytokine verantwortlich für eine gestörte Homöostase in den Schmeckknospen sind, was folglich zu einem veränderten Geschmackssinn führt (Feng et al., 2014). Durch den Anstieg von Glukokortikoiden im Blutplasma, wie es beim Cushing-Syndrom üblich ist, kommt es ebenso zu einer Abnahme der Geschmackssensitivität (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).
Auch Patienten mit Bulimie leiden häufiger unter Schmeckstörungen, was einerseits wieder den Zusammenhang von Dysgeusien und Mundhygiene bzw. der Speichelmenge und -zusammensetzung verdeutlicht (Ship und Chávez, 2002; Su et al., 2013). Andererseits kann diese Erkrankung zu einer Mangelversorgung an Vitaminen und Mineralstoffen führen, die auch als Auslöser einer Schmeckstörung fungieren kann (Arbeitsgemeinschaft OuG, 2016).
Weitere durch Zink- und Eisendefizite sekundär ausgelöste Dysgeusien finden sich so z. B. auch bei Betroffenen einer perniziösen Anämie oder im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn (Mann, 2002; Landis und Just, 2010). Speziell die Vergesellschaftung von Schmeckstörungen mit Zinkmangelzuständen hat auch therapeutische Konsequenzen, worauf im weiteren Verlauf eingegangen wird.
Ferner werden bei Epilepsien bzw. Schizophrenien Veränderungen des Geschmackssinnes im Sinne gustatorischer Auren beobachtet (Hausser-Hauw und Bancaud, 1987; Fark et al., 2013).

Als Sonderfall sei das Burning-Mouth-Syndrom (BMS) genannt, einer Erkrankung, die überwiegend postmenopausale Frauen betrifft und deren Ursache bisher weitestgehend ungeklärt ist (Gurvits und Tan, 2013). Denn obwohl aus immunhistochemischen und mikroskopischen Untersuchungen von Zungengewebsproben Betroffener hervorgeht, dass die Dichte epithelialer Nervenfasern im Bereich der vorderen zwei Zungendrittel zum einen signifikant geringer ist und diese Fasern zum anderen einem ausgeprägten morphologischen Umbau unterliegen, geht man aktuell dennoch von einer multifaktoriellen Genese aus psychischen, endokrinen, immunologischen sowie iatrogenen Faktoren aus (Lauria et al., 2005; Gurvits und Tan, 2013). Klinisch kommt es bei diesem Krankheitsbild neben einem unangenehmen, brennenden Schmerz auf der Zunge bzw. der gesamten Mundhöhle regelmäßig zu einer Hypogeusie mit zeitweise begleitender Bitter- oder Metallisch-Para- bzw. Phantogeusie (Grushka et al., 2003). Therapieversuche mittels hormoneller Substitution zeigen bislang nur geringe Erfolge. Allerdings wird in ca. 50% der Fälle eine partielle Remission der Symptome etwa sechs Jahre nach Erkrankungsbeginn verzeichnet (Forabosco et al., 1992).

Insgesamt wird durch diese Zusammenfassung die Komplexität der Schmeckstörungen deutlich, die eine ebenso vielfältige Auswahl an diagnostischen Mitteln bedarf.

3.2.3 Diagnostik

Die Diagnostik ändert sich entsprechend der Störung.

Da sich qualitative Schmeckstörungen grundsätzlich nicht im klinischen Alltag objektivierbar nachweisen lassen, muss jede Untersuchung mit einer besonders gründlichen Anamnese beginnen (Müller et al., 2007b). Erfragt werden sollte selbstverständlich die Symptomausprägung selbst sowie ggf. das auslösende Ereignis und die zeitliche Entwicklung, aber auch vorangegangene Operationen bzw. zahnärztliche Eingriffe, die Medikamenteneinnahme sowie Vorerkrankungen des Patienten. Von Interesse ist auch, ob eine Exposition mit potenziell toxischen Stoffen besteht. Andere wichtige Themen sind die oralen Hygienegewohnheiten des zu Untersuchenden sowie mögliche Veränderungen im Bereich der Mundhöhle inklusive Mundtrockenheit oder Brennen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Welge-Lüssen et al., 2014).

Daran schließt sich eine umfangreiche HNO-ärztliche Untersuchung inklusive Laryngoskopie, nasaler Endoskopie und Otoskopie an. Neoplasien, wie Nasenpolypen, Entzündungen im Halsbereich oder Ohrinfektionen können so als mögliche Auslöser der Dysgeusie identifiziert werden.

Danach steht eine Reihe zahlreicher Tests zur Verfügung, die eine Evaluation der geäußerten Symptome ermöglichen. Die einzelnen Verfahren sollen hier nur namentlich erwähnt werden; eine ausführliche Erläuterung der Methodik selbst findet in Kapitel 4.3.3 statt.
Wie eingangs bereits beschrieben, nimmt das Riechen Einfluss auf den Geschmackseindruck, weshalb bei der Mehrzahl der Patienten mit subjektiven Schmeckstörungen vielmehr olfaktorische Beeinträchtigungen im Sinne einer abgeschwächten Wahrnehmung des Aromas ursächlich sind (Fark et al., 2013). Um eine reine Dysgeusie handelt es sich hingegen definitionsgemäß nur dann, wenn keine Unterscheidung der Grundgeschmacksqualitäten süß, bitter, salzig und sauer möglich ist. Wichtig ist daher stets auch die orientierende Überprüfung der Riechfunktion, für die die Sniffin‘ Sticks als Mittel der Wahl gelten (Hummel et al., 2001a; T. Hummel et al., 2007).

Zur eigentlichen Testung des gustatorischen Systems finden routinemäßig folgende Verfahren Anwendung: Als Screening des globalen Schmeckvermögens werden zunächst Tropfen oder auch Sprays mit überschwelligen Schmecklösungen für süß, sauer, salzig, bitter und umami verwendet (Gudziol und Hummel, 2007). Die Schmeckschwelle für die einzelnen Qualitäten kann anschließend z. B. mittels Schmeckstreifen für die gesamte Mundhöhle oder auch für einzelne Areale ermittelt werden (Henkin et al., 1963; Landis et al., 2009). Ergänzend können elektrophysiologische Verfahren, wie die Elektrogustometrie, genutzt werden (Haberland et al., 1974).
Zusätzlich besteht die Möglichkeit, lokale Anästhetika zur genaueren Lokalisation der Störung einzusetzen. So wird von einer peripheren Nervenläsion ausgegangen, wenn die unangenehme Geschmackswahrnehmung nach Ausschaltung der sensorischen Funktion des jeweiligen Zungenareals nachlässt (Knecht et al., 1999; Hummel et al., 2011).
Bisher eher auf klinische Studien und das Erstellen medizinischer Gutachten begrenzt, ist die Ableitung gustatorisch ereigniskorrelierter Potentiale (Hummel et al., 2009). Aufgrund der besonderen Stellung in dieser Arbeit wird dieses Thema in Kapitel 3.3 gesondert behandelt.

Bei speziellen Fällen kann die Diagnosestellung zudem durch den Einsatz bildgebender Verfahren, wie der Computertomographie und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), unterstützt werden. Hiermit kann zum einen die Anatomie neuronaler Strukturen analysiert und auf Pathologien untersucht und zum anderen die neuronale Aktivierung im Gehirn visualisiert werden (C. Hummel et al., 2007).
In Hinblick auf mögliche Ursachen der Schmeckstörung können auch Blutuntersuchungen hilfreich sein, um bspw. endokrinologische Krankheitsbilder oder auch Mangelzustände von Vitaminen und Spurenelementen zu erkennen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Wird hingegen eine Candidose oder eine bakterielle Erkrankung vermutet, sollte ein Abstrich durchgeführt

werden (Hummel et al., 2011). Selten wird auch die Kontaktendoskopie herangezogen, um morphologische Veränderungen des Zungenepithels aufzudecken (Just et al., 2006).
Ist die Diagnostik abgeschlossen und die Herkunft der Symptome im besten Fall geklärt, stellt sich die Frage nach therapeutischen Möglichkeiten.

3.2.4 Therapie

Obwohl zahlreiche Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schmeckstörungen vorhanden sind, geht hinsichtlich deren Wirksamkeit aus der Literatur nur ein geringes Evidenzniveau hervor.
Ohne Zweifel ist, dass bei sekundär bedingten Dysgeusien zuallererst der mutmaßliche Auslöser beseitigt werden muss. Der wichtigste Schlüssel zur Therapie ist daher eine möglichst exakte Diagnosestellung.
Häufig ist ein interdisziplinäres Vorgehen nötig, um die Behandlung von Schmeckstörungen im Rahmen von internistischen oder neurologischen Erkrankungen zu realisieren. Angenommen die Dysgeusie ist mit der Einnahme eines Medikamentes vergesellschaftet, sollte dieses, soweit möglich, abgesetzt oder zumindest ersetzt werden. Da insbesondere Arzneimittel mit einer Sulfhydrylgruppe, wie Penicillamin, auch Zinkmangelzustände bedingen können, kann eine entsprechende Supplementierung sowie eine zusätzliche Selensubstitution erwogen werden. Gleiches gilt für andere Mangelzustände, die ein verändertes Schmeckvermögen zur Folge haben. Eine Ernährungsberatung kann daher als Therapiemaßnahme ratsam sein (Arbeitsgemeinschaft OuG, 2016).

Für die Behandlung idiopathischer Schmeckstörungen hingegen existieren keine klaren, therapeutischen Richtlinien (Hummel et al., 2011).
Grundsätzlich werden Maßnahmen wie Schleimhautpflege mittels Sialagoga sowie der Verzicht auf Nikotin als potenzielle Noxe empfohlen (Arbeitsgemeinschaft OuG, 2016). Hervorzuheben ist, dass sich die Symptomatik bei der Mehrheit der Patienten im Krankheitsverlauf aufgrund der hohen Regenerationsfähigkeit des Epithels auch ohne Therapie verbessert und sogar einstellt. Dies kann allerdings mehrere Monate bis Jahre dauern. Speziell bei den qualitativen Schmeckstörungen berichten Studien von einer Spontanremissionsrate von 66% nach etwa zehn Monaten (Deems et al., 1996). Die Wahrscheinlichkeit einer solchen Remission hängt jedoch auch vom Depressionsgrad der Betroffenen ab (Deems et al., 1996).
Bei Patienten mit einem besonders hohen Leidensdruck kann der Versuch einer lokalen Behandlung mit Lidocain bspw. als Spülung, Spray oder auch als Gel kurzfristig Abhilfe bringen (Formaker et al., 1998).

Langfristig wird am häufigsten Zink genutzt. Die Therapie erfolgt dabei in der Regel mit 140 mg/d Zinkglukonat bzw. 68 mg/d Polaprezinc über zwölf Wochen. Hintergrund dessen ist die unterstützende Rolle von Zink bei der Synthese von Wachstumshormonen und der Regeneration sowie Neubildung von Schmecksinneszellen (Henkin et al., 1999). Zudem verbessert es laut einer Arbeit von Nowak et al. insgesamt das Wohlbefinden und wirkt sich positiv auf depressive Verstimmungen aus (Nowak et al., 2003).
Obwohl neuere Literaturanalysen den Evidenzgrad dieses Therapieansatzes bei idiopathischen Dysgeusien als niedrig beurteilen, sprechen zahlreiche Studien für die Wirksamkeit von Zink (Sakai et al., 2002; S. Heckmann et al., 2005; Sakagami et al., 2009; Nagraj et al., 2014). Daher rät die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Hals-Chirurgie auch weiterhin zu einer Zinksubstitution bei Schmeckstörungen (Arbeitsgemeinschaft OuG, 2016).
Daten über weitere Therapiemaßnahmen existieren zwar, allerdings begründen sich die beschriebenen positiven Effekte v. a. auf Fallberichte und nicht-kontrollierte Studien: Gemäß Hauswald et al. ist eine Verbesserung sowohl der gustatorischen als auch der psychiatrischen Beschwerdesymptomatik sowie der Lebensqualität mittels einer Akupunkturbehandlung möglich (Hauswald et al., 2008). Femiano und Kollegen weisen eine positive Wirkung von Alpha-Liponsäure nach (Femiano et al., 2002). Andere Untersuchungen zeigen Symptomverbesserungen nach der Gabe von Biotin (Greenway et al., 2011), durch eine Speichelförderung mittels Glutamat (Sasano et al., 2010) sowie nach Kühlung der Mundhöhle mit Eiswürfeln (Fujiyama et al., 2010). Einige Patienten mit einer Phantogeusie profitieren auch von einer transkraniellen Magnetstimulation (Henkin et al., 2011).

In Hinblick auf das veränderte Schmeckempfinden beim BMS finden neben der Hormonersatztherapie auch trizyklische Antidepressiva und Antikonvulsiva Anwendung (Barker et al., 2009). Ferner scheinen Clonazepam und Diazepam das charakteristische Brennen und die unangenehmen Sinneseindrücke zu lindern (Hampf et al., 1990).

3.3 Ereigniskorrelierte Potentiale

Werden Rezeptoren von Sinnesorganen durch geeignete Stimuli gereizt, reagieren die entsprechenden Neuronen mit einer Spannungsänderung darauf. Diese elektrische Aktivität neuronaler Strukturen entspricht einem ereigniskorrelierten Potential (Rösler, 1982; Ikui, 2002; Light et al., 2010).

Mittels Elektroenzephalogramm (EEG) können die dadurch erzeugten Spannungsschwankungen an der Kopfhaut aufgezeichnet und zu Forschungszwecken sowie zur Diagnostik genutzt werden (Murphy et al., 2000). Eine breite Anwendung in der Medizin erfahren bspw. die somato-sensibel evozierten Potentiale ebenso wie die visuell und die akustisch evozierten Potentiale. Man bedient sich ihrer z. B., um eine Optikusneuritis etwa im Rahmen einer Multiplen Sklerose zu diagnostizieren oder nutzt sie bei Neugeborenen-Hörscreenings (Broughton et al., 1969; Bremerich et al., 1991; Radeloff et al., 2014; Leocani et al., 2018).

Voraussetzung für die Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale ist die Aktivierung ausreichend großer Neuronenverbände (Niedermeyer und Lopes Da Silva, 2005). Während der eigentlichen Aufzeichnung werden allerdings die relevanten Spannungsänderungen von der normalen Aktivität des Gehirns, dem sogenannten Grundrauschen, und spontanen EEG-Schwankungen überlagert. Um dennoch ein möglichst reines ereigniskorreliertes Potential darstellen zu können, wiederholt man den Reiz mehrfach und wendet anschließend ein Averaging-Verfahren an. Bei dieser Art der Datenverarbeitung kommt es zur Addition der positiven und negativen Störsignale, so dass die übrige EEG-Aktivität gemittelt und dadurch die spezifische kortikale Reaktion deutlich wird (Landis et al., 2005; Seifert, 2005).

Nach dieser Mittelung ergibt sich folgende Darstellung:

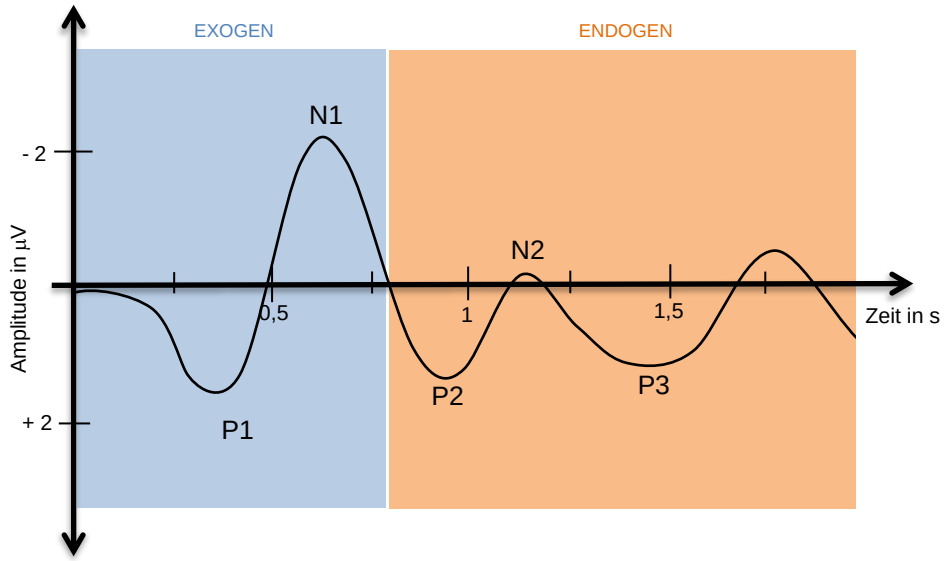


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines gERP. Unterschieden werden exogene und endogene Signalkomponenten, die anhand ihrer Polarität (P für positiv, N für negativ) und Reihenfolge benannt werden.

Ein ereigniskorreliertes Potential setzt sich aus verschiedenen Signalkomponenten, den Peaks, zusammen. Deren Nomenklatur beruht auf ihrer Polarität und ihrem Auftrittszeitpunkt sowie ggf. dem Ort ihrer Ableitung (Seifert, 2005).
Positive Auslenkungen werden demnach mit P und negative Wellen mit N gekennzeichnet. Diesem Buchstaben folgt eine Zahl, die entsprechend der Reihenfolge ihres Auftretens gewählt wird. Bspw. heißt der erste positive Peak P1; der zweite Negative wird als N2 bezeichnet. In einigen Fällen werden die Buchstaben C (zentral), F (frontal) bzw. P (parietal) für die Position der Elektrode, mit der das Signal aufgenommen wurde, ergänzt.
Eine andere Bezifferung orientiert sich an der Latenz, also der Zeit in Millisekunden zwischen dem Reizbeginn und dem Auftreten des Peaks. Unter P300 versteht man folglich einen positiven Gipfel, der 300 ms nach der Reizapplikation aufgezeichnet wurde.
Allerdings sind Latenzen reizspezifisch: Bei akustisch evozierten Potentialen tritt P300 häufig nach etwa 350 ms auf, wohingegen man jene Welle nach einer visuellen Reizung meist erst nach 400 ms beobachtet. Um Missverständnissen vorzubeugen, ist die einfache Nummerierung der Signalkomponenten dieser Kennzeichnung daher vorzuziehen (Luck, 2005).

Anhand der Latenz lassen sich trotzdem reizübergreifend wichtige Rückschlüsse auf spezifische Teilschritte der Informationsverarbeitung ziehen, da sie durch die einzelnen Signalkomponenten im EEG visualisiert werden. Eine grobe Einteilung erfolgt dafür in endogene und exogene Potentialkomponenten (Donchin et al., 1978; Picton, 1988). Unter Letzteren versteht man Peaks mit einer kurzen Latenz von in der Regel weniger als 100 ms. Reizspezifische Unterschiede sind auch hier möglich. Charakteristisch ist deren alleinige Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften des Reizes, wie der Intensität oder der Dauer. Zudem zeigen sie eine reizspezifische Topografie mit Maxima über den jeweils erregten primären sensorischen Hirnarealen (Stöhr et al., 2005). Ihnen folgen die endogenen Anteile des ereigniskorrelierten Potentials, deren Lage weitaus weniger streng reizkorrelierend ist und deren Gestalt eher dem Einfluss psychischer Eigenschaften des Individuums, darunter die Aufmerksamkeit und die Gedächtnisspanne, unterliegt (Polich, 2007; Sur und Sinha, 2009).

3.3.1 Gustatorisch ereigniskorrelierte Potentiale

Gustatorisch ereigniskorrelierte Potentiale entstehen durch eine Reizung – entweder elektrischer jedoch häufiger chemischer Art – gustatorischer Sensoren und simultaner Aufzeichnung eines EEGs.
Erste Erkenntnisse über gustatorisch ereigniskorrelierte Potentiale wurden vor mehr als 50 Jahren gesammelt und gehen auf die Arbeiten von Plattig sowie von Funakoshi und Kawamura zurück: Während Ersterer die Zunge der Studienteilnehmer elektrisch stimulierte, wählten

Funakoshi und Kawamura einen anderen Ansatz, indem sie verschiedene Schmeckstoffe auf die Zunge ihrer Probanden applizierten (Funakoshi und Kawamura, 1970; Plattig, 1996).
Auch wenn die Bezeichnung als reine gERP für die so aufgenommenen ereigniskorrelierten Potentiale wegen der mechanischen Reizung und der daraus resultierenden Aktivierung somatosensibler Fasern aus heutiger Sicht nicht zutrifft, wurden wichtige Beobachtungen angestellt: Funakoshi und Kawamura sahen initial einen von der Art der Geschmackslösung unabhängigen Peak P1, den sie auf den taktilen Reiz zurückführten. Anschließend verzeichneten sie einen weiteren Ausschlag ca. 500 bis 1500 ms nach der Stimulation und werteten ihn schließlich als eigentliches gERP. Diese als P2 bezeichnete Komponente war im Gegensatz zu P1 durch eine Änderung der Konzentration der Lösung modulierbar, wurde allerdings nur für saure und salzige Reize aufgezeichnet (Funakoshi und Kawamura, 1970). Insgesamt weicht die Form dieser Art ereigniskorrelierter Potentiale jedoch von anderen sensorisch ereigniskorrelierten Potentialen ab (s. 3.3) und konnte in späteren Studien nicht reproduziert werden (Schaupp, 1971; Bujas, 1980). In der darauffolgenden Zeit bestand demnach die Herausforderung im Ausschluss von Bewegungsartefakten sowie taktiler Reize.
1985 gelang Kobal dahingehend der bis dato wichtigste Schritt in der Aufzeichnung von gERP. Er minimierte die taktile Reizung durch eine gepulste Applikation gasförmiger Schmeckstoffe innerhalb eines konstanten Luftstroms, dessen Temperatur und Feuchtigkeit ebenso kontrolliert werden konnten (Kobal, 1985). Nicht nur leitete er damit erstmals reine gERP ab und publizierte Normwerte für deren einzelne Signalkomponenten (P1 nach 302 ms, N1 nach 410 ms, P2 nach 660 ms), er zeigte zudem eine intensitätsbedingte Änderung der Potentiale sowie eine topografische Verteilung der Potentiale mit Maxima am Scheitelpunkt auf. Darüber hinaus wurden erstmalig insgesamt vier Patienten untersucht und damit der Weg für die diagnostische Anwendung der gERP geebnet. Gemäß Kobal sind bei Personen mit einer herabgesetzten Schmeckschwelle nach Reizung mit einem süßlichen Gas die Amplituden kleiner und die Latenzen länger als bei gesunden Vergleichspersonen. Bei einem Studienteilnehmer, der sich im Rahmen einer Tumorerkrankung vor der Untersuchung einer Strahlentherapie unterzogen hatte, waren sogar keinerlei Reizantworten im EEG nachweisbar (Kobal, 1985).
Ergänzt und unterstützt wurden diese Ergebnisse in den Folgejahren durch zahlreiche sowohl EEG- als auch Magnetenzephalographie-Studien. Demnach besteht ein typisches Muster für gERP aus P1 nach ca. 130 - 150 ms, N1 nach 200 - 265 ms und P2 nach mehr als 400 ms mit maximalen Potentialamplituden über der zentralen Elektrode Cz (Mizoguchi et al., 2002; Wada, 2005; Ohla et al., 2009; Ohla et al., 2010).
Mit der Entwicklung des sogenannten Gustometers, einem Gerät zur verbesserten und präziseren Reizapplikation, wurde ein weiterer Meilenstein in der Ableitung reiner gERP gesetzt. Eine detaillierte Erläuterung der Funktionsweise befindet sich im Abschnitt 4.3.4.1. Mithilfe dessen fanden bspw. Singh und Kollegen größere Reizantworten über der rechten im

Vergleich zur linken Hemisphäre und implizieren damit – ähnlich wie Resultate von Hummel et al. – eine hemisphärendominante Schmeckverarbeitung (Hummel et al., 2009; Singh et al., 2011). Gleichzeitig wurden unterschiedliche Potentialmaxima für einzelne Geschmäcker registriert. So sind z. B. die Amplituden für umami und salzig an der parietalen Messelektrode am größten, was belegt, dass verschiedene Reizqualitäten unterschiedliche Gehirnareale aktivieren (Singh et al., 2011). Weitere Ergebnisse deuten darüber hinaus teilweise eine geschlechterspezifische Schmeckfunktion mit verbesserter gustatorischer Sensitivität bei Frauen an, da weibliche Probanden bspw. in der Studie von Hummel et al. sowohl kürzere Latenzen als auch größere Amplitude als Männer zeigen (Hummel et al., 2009; Singh et al., 2011).
In Hinblick auf die Darstellung und Erforschung pathologischer gERP wurden Kobals Beobachtungen um die von Hummel et al. erweitert: Die seitengetrennte Untersuchung einer Patientin mit linksseitiger Ageusie zeigte lediglich ein regelhaftes gERP nach Stimulation der nicht betroffenen Zungenhälfte (Hummel et al., 2009).

4 Material und Methoden

4.1 Ethische Aspekte

Die Datenerhebung dieser Studie fand gemäß den ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki statt und wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden bewilligt (EK 286112008).

Alle Teilnehmer wurden ausführlich über den Hintergrund, das Ziel sowie den Ablauf der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich informiert. Nach gründlicher Aufklärung über die Datenschutzbestimmungen sowie die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme wurde die Zustimmung aller Probanden und Patienten mithilfe einer schriftlichen Einwilligungserklärung dokumentiert. Gesunde Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von zehn Euro pro Stunde.

4.2 Patienten und Probanden

Insgesamt nahmen 86 Personen im Alter von 29 bis 83 Jahren an der Studie teil. Im Zeitraum von April 2017 bis Februar 2018 erfolgte die Testung der neun männlichen und 36 weiblichen Patienten, die sich aufgrund einer Beeinträchtigung des Schmecksinnes im Zentrum für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden vorstellten. Deren detaillierte Diagnosestellung, Erkrankungsdauer vor der Erstvorstellung in der Klinik sowie Ursache der Schmeckstörung und Therapieempfehlungen sind zusammen mit dem Alter und Geschlecht der Patienten im Anhang 12.1 nachvollziehbar.

Gleichzeitig wurden 17 gesunde Männer und 24 gesunde Frauen über Aushänge auf dem Gelände der Universitätsklinik Dresden rekrutiert.

Voraussetzung für die Studienteilnahme waren die in Tabelle 2 aufgelisteten Kriterien, deren Einhaltung mittels der Erhebung einer Anamnese sowie Fragebögen vor Beginn der Untersuchung überprüft wurde.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Volljährigkeit - normales Riechvermögen	- Schwangerschaft, Stillzeit - wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z. B. Diabetes mellitus, Morbus Parkinson, Niereninsuffizienz, Tumorerkrankungen, Z. n. Radiatio, Einnahme bestimmter Medikamente, die mit Störungen der gustatorischen Funktion einhergehen können) - Alkohol- oder Drogenmissbrauch

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

4.3 Studienablauf

Die gesamte Datenerhebung erfolgte während einer Sitzung im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken und dauerte ca. zweieinhalb Stunden. Eine Stunde vor Beginn der Untersuchung mussten die Studienteilnehmer auf Rauchen sowie Essen verzichten. Bei Bedarf konnte stilles Wasser getrunken werden.

An das Anamnesegespräch sowie die Untersuchung der Patienten durch einen Arzt schloss sich die Aufklärung über die durchzuführende Studie, die Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Einholung des Einverständnisses aller Patienten und Probanden an. Ferner wurden Fragebögen zur subjektiven Einschätzung der Riech- und Schmeckfunktion ausgehändigt.

Danach erfolgte zunächst die psychophysische Testung sowohl des Riech- als auch des Schmeckvermögens und anschließend die elektrophysiologische Untersuchung.

Die einzelnen Untersuchungsmethoden sollen im Folgenden ausführlicher beleuchtet werden.

4.3.1 Anamnese, HNO-ärztliche Untersuchung und Fragebögen

Zunächst erfolgte die Erhebung einer detaillierten Anamnese. Diese beinhaltete neben Fragen zu der aktuellen Symptomatik der Patienten auch Fragen über weitere Erkrankungen, Voroperationen im Kopfbereich, den Nikotinkonsum sowie über die derzeitige Medikamenteneinnahme (s. Anhang 12.2).

Die subjektive Schilderung der eigenen Beschwerden ist insbesondere zur Diagnosestellung qualitativer Schmeckstörungen nötig, da diese im Gegensatz zu quantitativen Dysgeusien mit den in Kapitel 4.3.3 beschriebenen Verfahren bisher nicht getestet werden können (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Falls nicht bereits durch den überweisenden Facharzt für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde durchgeführt, wurde dann bei allen Patienten ein standardmäßiger HNO-Status von Ärzten der Abteilung für Allergologie der HNO-Universitätsklinik erhoben.

Vor Beginn der eigentlichen Testung sollten die Studienteilnehmer ihre eigene Riech- und Schmeckfunktion auf einer visuellen Analogskala beurteilen, wobei „0“ für „keine Wahrnehmung“ und „8“ für eine „sehr gute Wahrnehmung“ steht. Im Rahmen einer zweiten telefonischen Befragung im November 2018 wurden die Patienten um eine erneute Bewertung anhand selbiger Skala gebeten.

Darüber hinaus galt es, mithilfe des Beck Depression Inventars das Vorhandensein einer Depression und ggf. deren Schwere auf Basis der nicht-somatischen Symptome festzustellen (Beck et al., 1961). Da hier die Kurzform des Originalfragebogens (BDI-FS, Kliem et al., 2014) verwendet wurde, erfolgte das Screening mithilfe von sieben Kategorien, darunter bspw. Selbstablehnung, Traurigkeit und Selbstmordgedanken, zu denen jeweils vier Aussagen formuliert sind. Die Patienten und Probanden müssen sich für diejenige entscheiden, die in Hinblick auf die vergangenen zwei Wochen am ehesten zutrifft. Je deutlicher eine Antwort auf depressive Symptome hindeutet, desto mehr Punkte werden erreicht. Vergeben werden null bis maximal drei Punkte. Nach Addition aller Punkte ist die Einordnung nach folgenden Grenzwerten möglich:

0 - 3	minimale Depression
4 - 6	leichte Depression
7 - 9	mittlere Depression
10 - 21	schwere Depression

4.3.2 Testung des orthonasalen Riechvermögens

Um das orthonasale Riechvermögen zu testen, wurde mithilfe riechender Filzstifte, den Sniffin‘ Sticks (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland), zuerst die Riechschwelle ermittelt. Anschließend wurden die Fähigkeiten, Düfte voneinander zu unterscheiden und zu identifizieren, getestet (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997b).

Durch Addition aller Punkte aus den einzelnen Tests ergibt sich der sogenannte SDI-Wert, welcher eine Einordnung in Normosmie, Hyposmie sowie Anosmie unter Berücksichtigung der Altersklasse gemäß Tabelle 3 zulässt (Kobal et al., 2000; T. Hummel et al., 2007).

Alle Teilschritte werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Abbildung 2: Sniffin' Sticks
Links: Abgebildet sind das Set zur Bestimmung der Riechschwelle (vorn) sowie zur Bestimmung der Diskriminationsfähigkeit von Düften (hinten), jeweils bestehend aus 48 Riechstiften.
Mitte: Die Fähigkeit zur Identifikation von Düften wird mit den hier gezeigten Sniffin‘ Sticks sowie bebilderten Antwortkarten getestet.
Rechts: Das Bild zeigt die Testung eines Probanden mit den Sniffin‘ Sticks.

Alter in Jahren	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80
Normosmie	> 30,75	> 30,5	> 28,15	> 27,25	> 24,88	> 19,2
Hyposmie	16,25 - 30,75	16,25 - 30,5	16,25 - 28,15	16,25 - 27,25	16,25 - 24,88	16,25 - 19,2
Anosmie	≤ 16	≤16	≤16	≤16	≤16	≤16

Tabelle 3: Altersabhängige Normwerte zur Interpretation des SDI-Wertes. Als Referenzgruppe für die Diagnosestellung soll die Altersgruppe der 21- bis 30-Jährigen verwendet werden (Oleszkiewicz et al., 2019).

4.3.2.1 Schwellentestung

Ziel dieses ersten Tests ist es, die Wahrnehmungsschwelle der Studienteilnehmer für den Duftstoff Phenylethylalkohol (PEA) zu bestimmen. Dafür werden 16 Tripletts von Sniffin‘ Sticks mit unterschiedlichen Konzentrationen von PEA verwendet, wobei die höchste Konzentration bei 4% PEA liegt und die Lösungen in den darauffolgenden Stiften jeweils im Verhältnis 1:2 verdünnt werden. Lediglich ein Riechstift eines Tripletts ist mit PEA befüllt, während die anderen zwei eine geruchlose Lösung enthalten.

Beginnend mit der niedrigsten Konzentration werden der zu testenden Person nacheinander drei Sniffin‘ Sticks dargeboten, aus denen der eine riechende Stift ausgewählt werden soll. Ist die Person dazu nicht in der Lage, wird die Konzentration so lange erhöht, bis zweimal hintereinander die richtige Antwort gegeben wird. Danach wird die nächstniedrige Reizstärke gewählt bzw. so weit minimiert, bis keine Erkennung des Duftes mehr möglich ist. Dieses Schema wird fünfmal wiederholt. Aus dem Durchschnitt der letzten vier Wendepunkte ergibt sich schließlich die individuelle Riechschwelle.

4.3.2.2 Diskrimination

Hier werden dem verblindeten Patienten bzw. Probanden analog zum ersten Subtest nacheinander 16 Tripletts Sniffin‘ Sticks in randomisierter Reihenfolge präsentiert, die nun jedoch

Düfte in überschwelliger Konzentration enthalten. Zwei der drei Stifte eines Tripletts sind mit dem gleichen Duftstoff befüllt und riechen identisch. Aufgabe ist es, den Stift auszuwählen, der sich von den anderen beiden unterscheidet. Für jede richtige Antwort erhält der Studienteilnehmer einen Punkt.

4.3.2.3 Identifikation

Zuletzt wird der zu testenden Person lediglich ein Sniffin‘ Stick dargeboten, dessen überschwelligen Duft es zu erkennen gilt. Zur Unterstützung werden vier Antwortmöglichkeiten in Schrift und Bild zu Verfügung gestellt. Insgesamt besteht dieser Test aus 16 Riechstiften und damit einer maximal erreichbaren Punktzahl von 16.

4.3.3 Erfassung der gustatorischen Funktion

Zur Messung der gustatorischen Funktion fanden zwei psychophysische sowie ein elektrophysiologischer Test Anwendung, die im Folgenden näher erläutert werden.

4.3.3.1 Schmecksprays

Dieser Test überprüft die Fähigkeit, die vier Geschmacksrichtungen süß, sauer, bitter und salzig zu identifizieren. Zur Applikation eines Pumpstoßes des jeweiligen Sprays streckt die Testperson ihre Zunge heraus. Um den Geschmackstoff ganzheitlich in der Mundhöhle verteilen zu können, wird die Zunge zunächst wieder in den Mund genommen und anschließend mit ausreichend stillem Wasser gespült.

Verwendet werden vier Lösungen mit jeweils 0.1 g/ml Saccharose für „süß“, 0.05 g/ml Zitronensäure für „sauer“, 0.0005 g/ml Chininhydrochlorid für „bitter“ bzw. 0.075 g/ml Natriumchlorid für „salzig“ (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland).

Da diese hohen Konzentrationen überschwellige Reize erzeugen, wird jene Methode häufig als Screeningtest angewendet (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

4.3.3.2 Schmeckstreifen

Ergänzend zu den Schmecksprays erlaubt die Testung mittels Schmeckstreifen die Bestimmung der Erkennungsschwelle für die oben genannten Geschmacksrichtungen (Müller et al., 2003; Landis et al., 2009). Möglich ist auch eine differenzierte Überprüfung der gustatorischen Funktion spezifischer Zungenareale, insbesondere bei halbseitigen Schmeckstörungen. Dies war jedoch nicht Teil der vorliegenden Studie.

Zur Herstellung der sogenannten „taste strips“ werden Filterpapierstreifen in definierte Lösungen entsprechend Tabelle 4 getränkt und getrocknet. Insgesamt werden 16 Schmeckstreifen - also vier unterschiedliche Konzentrationen je Geschmacksrichtung - in randomisierter Ordnung sowie aufsteigender Reihenfolge präsentiert. Nach der Platzierung eines Streifens auf

der Zunge, wird der Studienteilnehmer gebeten, sich gemäß eines „mutiple forced choice“ - Verfahrens für eine Geschmacksrichtung zu entscheiden. Zur Neutralisierung erfolgt eine gründliche Spülung mit Wasser.

Substanz	1. Verdünnung (g/ml)	2. Verdünnung (g/ml)	3. Verdünnung (g/ml)	4. Verdünnung (g/ml)
Saccharose	0,4	0,2	0,1	0,05
Zitronensäure	0,3	0,165	0,09	0,05
Chininhydrochlorid	0,25	0,1	0,04	0,016
Kochsalz	0,006	0,0024	0,0009	0,0004

Tabelle 4: Konzentrationen der Lösungen zur Herstellung der Schmeckstreifen

Abbildung 3: Schmeckstreifen
Links: Die Abbildung zeigt die insgesamt 16 verschiedenen Schmeckstreifen sowie die dazu gereichte Karte mit den Antwortmöglichkeiten.
Rechts: Dem Patienten wird ein Schmeckstreifen mittig auf der Zunge platziert.

4.3.3.3 Elektogustometrie

Während bei den oben genannten Methoden die Reaktion auf chemische Reize überprüft wird, erfasst die Elektrogustometrie die Wahrnehmungsschwelle für einen elektrischen Impuls (Stillman et al., 2000). Dieser wurde mithilfe einer Elektrode des Elektrogustometers (Rion, TR-06, Sensonics Inc., Haddon Heights, New Jersey, USA) für 500 ms sowie einer Reizstärke zwischen 4 µA und 400 µA (-6 gdB bis 34 gdB) appliziert.

Die monopolare (anodische) Reizung erfolgt in vier verschiedenen Arealen der Zunge, um bspw. lokale Nervenläsionen diagnostizieren zu können: im vorderen Drittel der Zunge, welches das Versorgungsgebiet der Chorda tympani (N. facialis) repräsentiert, sowie im hinteren Drittel der Zunge als Innervationsgebiet des N. glossopharyngeus jeweils beidseits des Sulcus medianus linguae (Schünke et al., 2018; Draguhn et al., 2018).

Zur Schwellenbestimmung diente der sogenannte „two forced choice alternative test“. Beginnend mit der geringsten Reizstärke wird die Zunge pro Durchgang zweimal berührt, wobei lediglich einmal eine Stimulation erfolgt. Der Studienteilnehmer soll anschließend entscheiden,

wann der Reiz vernommen wird. Beschrieben wird dieser häufig als „Kribbeln“, metallisch oder auch salzig. Ist die Antwort falsch, wird die Reizintensität gesteigert, bis zwei richtige Antworten hintereinander gegeben werden. Dann wird die Reizstärke bis zur nächsten Falschantwort erneut reduziert.

Nach mehrmaliger Wiederholung dieses Prinzips errechnet sich der Schwellenwert als Mittelwert der letzten vier Umkehrpunkte.

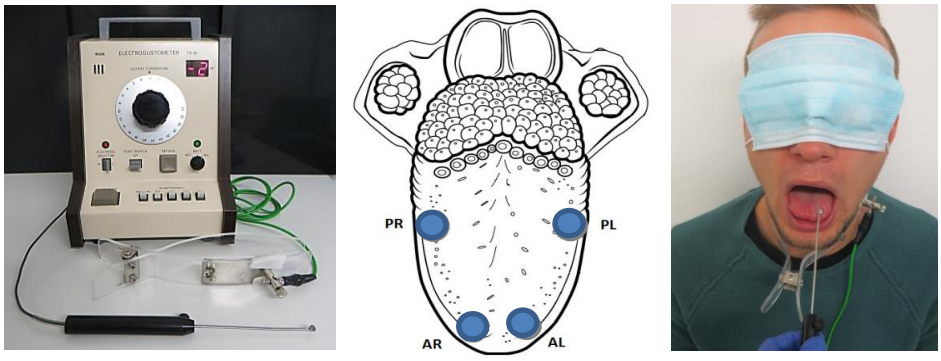


Abbildung 4: Elektrogustometrie

Links: Elektrogustometer Rion, TR-06. Mittels des zentralen, schwarzen Drehknopfes wird die zu applizierende Reizstärke eingestellt. Durch Tätigen des grauen Schalters in der unteren linken Ecke wird der Reiz mithilfe der Reizelektrode im schwarzen Kunststoffhandstück in gewählter Reizdauer übertragen. Über das grüne Kabel ist das Gerät mit der Kathode verbunden.

Mitte: Reizareale. Die farbig hervorgehobenen Stellen markieren die Berührungspunkte auf der Zunge zur Ermittlung der Reizschwelle entsprechend der unterschiedlichen Innervation.

Rechts: Untersuchung. Der Patient ist verblindet und trägt die Kathode des Elektrogustometers als Spange um den Hals. Die Anode wird auf das vordere linke Drittel der herausgestreckten Zunge gehalten.

4.3.4 Messung gustatorisch ereigniskorrelierter Potentiale

Zur Erzeugung gustatorisch ereigniskorrelierter Potentiale wurden alle Studienteilnehmer während simultaner EEG-Aufzeichnung mit verschiedenen Schmeckreizen stimuliert. Die Reizapplikation erfolgte mithilfe eines Gustometers.

Vor Beginn wurden die Patienten und Probanden mit dem Versuchsaufbau sowie den einzelnen Schmecklösungen (s. 4.3.4.2) vertraut gemacht. Die gesamte Messung wurde in drei gleichlange Abschnitte unterteilt, zwischen denen die Versuchspersonen die Möglichkeit hatten, sich zu entspannen und Wasser zu trinken. Insgesamt dauerte die Aufzeichnung ca. 35 Minuten.

Wie Abbildung 5 zeigt, saß der Studienteilnehmer während des gesamten Versuches in möglichst bequemer Körperhaltung mit dauerhaft ausgestreckter Zunge vor dem Ausgang des Gustometers, durch den die Schmecklösungen gesendet wurden.

Um Artefakte aufgrund akustischer Reize, wie dem Klicken des Gustometers, im EEG zu vermeiden, wurde Brownsches Rauschen über Kopfhörer abgespielt. Ein Paravent diente zusätzlich der Isolierung des Patienten bzw. Probanden gegenüber visuellen Reizen.

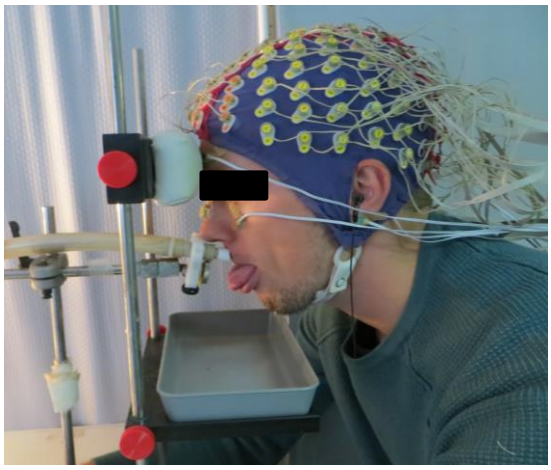


Abbildung 5: Experimentelles Setup

4.3.4.1 Das Gustometer

In der vorliegenden Studie fand das Gustometer GU002/GM5 (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland) Anwendung. Über einen Computer gesteuert, erhält dieses Gerät konkrete Informationen darüber, mit welcher Pulsdauer sowie welchem Interstimulusintervall (ISI) die Testlösungen gesendet werden. Die in den Glasflaschen enthaltenen Schmecklösungen werden daraufhin in die Spritzpumpen des Gustometers gesaugt, mittels Leitung durch ein Wasserbad erwärmt und entsprechend der programmierten Sequenz über ein Schlauchsystem zum Patienten bzw. Probanden geleitet. Damit gelingt die Erzeugung klar definierter, reproduzierbarer Schmeckreize auf der Zunge (Singh et al., 2011; Iannilli et al., 2015).

Abbildung 6: Gustometer. Dargestellt ist das Gustometer GU002/GM5 der Firma Burghart Messtechnik. Verwendet werden eine salzige Geschmackslösung sowie eine Speichelersatzlösung. Alle ungenutzten Pipetten werden mit destilliertem Wasser befüllt.

4.3.4.2 Verwendete Schmecklösungen

Zur Stimulation wurden zwei salzige Lösungen genutzt, die sich lediglich in der Konzentration von Natriumchlorid (NaCl, CAS-Nummer: 7647-14-5, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) unterschieden. Um diese herzustellen, wurde eine NaCl-Lösung (c = 150 g/l)

zum einen 50%ig und zum anderen 15%ig mit destilliertem Wasser verdünnt. Die resultierenden Konzentrationen der verwendeten Lösungen sind Tabelle 5 zu entnehmen.
Eine den menschlichen Speichel imitierende Flüssigkeit, bestehend aus Kaliumchlorid (KCl) und Natriumhydrogencarbonat ($NaHCO_3$), gewährleistete die Feuchthaltung der Zunge zwischen der Reizapplikation. Durch die kontinuierliche Abgabe von Sprühstößen dieser Speichelersatzlösung, kann darüber hinaus eine ungewollte mechanische Stimulation während der EEG-Aufzeichnung verhindert werden (Ikui, 2002).

Schmecklösung	Substanz	Konzentration (mM)
Non-Target	Natriumchlorid	1283.0
Target	Natriumchlorid	171.0
Speichelersatzlösung	Kaliumchlorid Natriumhydrogencarbonat	25.0 2.5

Tabelle 5: Verwendete Konzentrationen der Schmecklösungen

4.3.4.3 Sequenzdesign

Die verwendete Sequenz bestand aus insgesamt 120 Stimuli, die jeweils mit einem Pulsvolumen von 100 µl für 500 ms (durchschnittliches Pulsvolumen = 200 µl/s) auf die Zunge des Probanden bzw. Patienten gesprüht wurden.
Dargeboten wurden 95 stark salzige sowie 25 schwach salzige Stimuli (s. 4.3.4.2). Letzterer entsprach dem Zielreiz (Target) und wurde gemäß eines Oddball-Paradigmas (Squires et al., 1975) in einer Serie gleicher Reize, die in diesem Fall durch die stark konzentrierte NaCl-Lösung (Non-Target) hervorgerufen wurden, in zufälliger Reihenfolge präsentiert.
Das ISI betrug 12 s, in denen der Studienteilnehmer dauerhaft einer Speichelersatzlösung ausgesetzt wurde. Zudem wurden alle Flüssigkeiten vor Applikation entsprechend der menschlichen Körpertemperatur auf 37 °C erwärmt, um eine Stimulation des Druck- und Temperaturempfindens bestmöglich auszuschließen. Durch diese Methoden kann die Aufnahme einer reinen Reizreaktion infolge gustatorischer Stimulation gewährleistet werden (Ikui, 2002).

4.3.4.4 EEG-Ableitung und -Aufzeichnung

Die Vorbereitung der EEG-Ableitung begann mit dem Anbringen der acht externen Elektroden. Dazu wurden zuerst bestimmte Stellen am Kopf der Studienteilnehmer mithilfe der Peelingcreme „skinPure“ (Nihon Kohden, Nishiochiai, Shinjukuku, Tokyo, Japan) gereinigt, dann mit Alkohol (Cutasept® F, BODE Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland) desinfiziert und schließlich die Elektroden aufgeklebt. Die Aufgabe der supra- und infraorbital sowie der auf dem Nasenrücken positionierten Elektroden besteht in der Aufzeichnung von Augenbewegungen. Als Referenzelektroden dienen jene an den rechten und linken Ohrläppchen bzw. Mastoiden.

Daran schloss sich die Vermessung des Kopfumfanges der Teilnehmer an, um die passende Elektrodenhaube (BioSemi-CAP) aus den drei Größen S (52-56 cm), M (54-58 cm) und L (56-60 cm) auswählen zu können. Besonders wichtig ist die Ausrichtung der Elektrode Cz. Diese soll auf dem Kreuzungspunkt der Achsen zwischen Nasion und Inion sowie zwischen den beiden präaurikulären Punkten liegen. Nach Sicherstellung einer korrekten Anlage wurde Elektrodengel (Signa gel, Parker laboratories, Inc. Fairfield, New Jersey, USA) in die dafür vorgesehenen Löcher mithilfe einer Spritze injiziert, wodurch zum einen die Leitfähigkeit maximiert und zum anderen die Impedanz an den Elektroden minimiert wird.

Anschließend wurden die insgesamt 128 Elektroden (Ag-AgCl active-electrodes, BioSemi, Amsterdam, Niederlande) gemäß des internationalen 10-20-Systems fixiert. Die Signale jeder Elektrode wurden mithilfe der BioSemi Active Two AD-box verstärkt und über ein Glasfaserkabel zu einem USB2-Receiver (BioSemi) gesendet. Dieser war mit einem Computer verbunden, auf dem schließlich die Registrierung der Daten mithilfe einer Software (ActiveView 605, BioSemi) erfolgte. Die Abtastfrequenz betrug 512 Hz.

Während der gesamten EEG-Aufzeichnung wurden die Patienten und Probanden gebeten, die Anzahl der weniger salzigen Stimuli zu zählen. Ziel dieser Aufgabe ist es, die Aufmerksamkeit der Studienteilnehmer über die gesamte Versuchsdauer hinweg konstant zu halten.

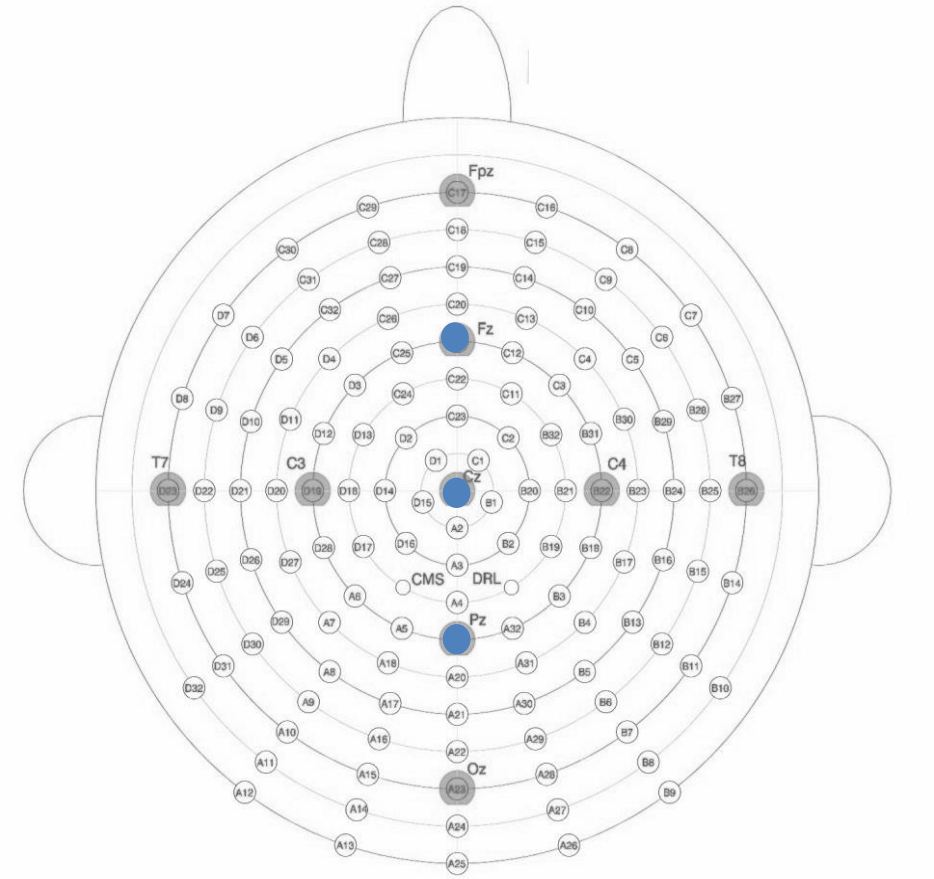


Abbildung 7: Elektrodenlokalisation. Gezeigt ist die Positionierung der Elektroden gemäß des internationalen 10-20-Systems. Die farbig markierten Elektroden werden bei der späteren Analyse berücksichtigt.

4.4 Datenanalyse

Für die Datenanalyse ist eine Aufbereitung der aufgenommenen Daten nötig, welche mithilfe des Programms Cartool 3.70 (Denis Brunet, Functional Brain Mapping Laboratory, Universität Genf, Schweiz) vorgenommen wurde.
Durch Anwendung eines Bandpassfilters wurden alle Signalanteile mit Frequenzen zwischen 0,5 und 30 Hz ausgewählt. Darüber hinaus gewährleistete der verwendete Kerbfilter von 50 Hz den Ausschluss von Störfrequenzen, z.B. durch Netzstrom.

Nach Unterteilung der aufgezeichneten Daten in zwei Gruppen abhängig vom dargebotenen Reiz wurden diese in einzelne Segmente zurechtgeschnitten. Ergebnis war ein als Epoche bezeichneter Abschnitt mit einer Dauer von insgesamt 3000 ms. Damit wurden die 1000 ms vor der Applikation des Stimulus und 2000 ms danach betrachtet. Als Baseline wurde der Bereich -0,1 s bis 0 s definiert.
Anschließend wurden die einzelnen Epochen auf Bewegungs- und Zwinkerartefakte überprüft und ggf. entfernt, so dass sie nicht in die anschließende Mittelung der ausgewählten Signale einflossen.
Schließlich erhielt man für jeden Studienteilnehmer und jeden abgeleiteten Kanal ein gemitteltes Signal für den Target- sowie den Non-Target-Stimulus, dessen Komponenten hinsichtlich ihrer Latenz sowie Amplitude vermessen wurden (s. Abbildung 8). In die Analyse wurden lediglich die Elektroden Fz, Cz, und Pz eingeschlossen. Zur Aufbereitung und Darstellung der Grafiken fanden das Programm Matlab (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) sowie die dazugehörige Toolbox Letswave (Version 5, Nocions, Brüssel, Belgien) Anwendung.

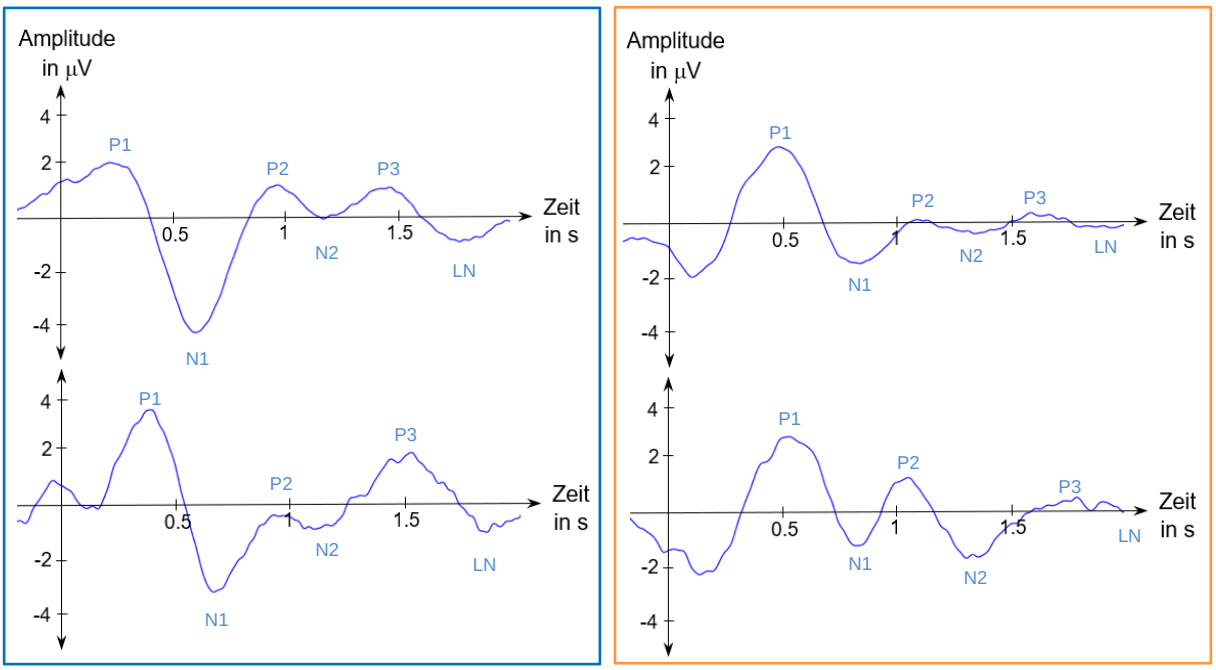


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung von gERP zweier Studienteilnehmer (rechts: Patient, links: Kontrollperson) nach Stimulation mit der Non-Target- (oben) sowie der Target-Lösung (unten) aufgezeichnet mit Fz

4.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten sowie deren grafische Darstellung diente SPSS® Version 25 (Statistical Packages for Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA) sowie Microsoft® Office Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA).

Zum Vergleich der Gruppenmittelwerte diente ein t-Test für unabhängige Stichproben. Die Auswertung der gERP erfolgte mit einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse. Das Signifikanzniveau p wurde jeweils auf < 0,05 festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 86 Teilnehmer, davon 45 Patienten und 41 Probanden, getestet. Um eine Normalverteilung hinsichtlich der gustatorischen Funktion in den einzelnen Gruppen zu erreichen, mussten einige Studienteilnehmer aufgrund ihrer Anzahl richtig identifizierter Schmeckstreifen ausgeschlossen werden. Nicht berücksichtigt wurden folglich fünf Patienten mit einem Wert über zwölf von 16 möglichen Punkten sowie zwei Probanden, die weniger als acht Punkte erreichten.

Damit wurden insgesamt 40 Patienten und 39 Probanden in die Datenauswertung eingeschlossen. Die mittlere Altersverteilung und deren Standardabweichung (SD) der jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 6 dargestellt. Beide Gruppen unterschieden sich bei bestehender Varianzhomogenität nicht signifikant in Hinblick auf das Alter (t = -0,97, p (2-seitig) = 0,34). Jedoch ergab der Chi-Quadrat-Test Unterschiede der Geschlechterverteilung innerhalb der untersuchten Gruppen (p = 0,042).

	Patienten	Probanden
Anzahl (n; %)	40	39
weiblich	32; 80%	23; 58,97%
männlich	8; 20%	16; 41,03%
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	60,68 ± 13,78	57,97 ± 10,77

Tabelle 6: Alter- und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer

Neben Informationen bezüglich der Schmeckstörung wurden während des Anamnesegespräches ebenso Daten zur dauerhaften Medikamenteneinnahme, Voroperationen im Kopfbereich sowie Begleiterkrankungen erhoben, welche Einfluss auf die beschriebene Schmeckstörung haben können. Sowohl unter den Patienten als auch unter den Probanden zählten Bluthochdruck und Hypothyreose und daraus folgend Antihypertensiva sowie L-Thyroxin zu den meistgenannten Erkrankungen bzw. Medikamenten. Darüber hinaus wurde der Raucherstatus erfragt. Die absoluten Häufigkeiten zu den genannten Kategorien sind vergleichend zwischen Patienten- und Probandengruppe in Abbildung 9 dargestellt.

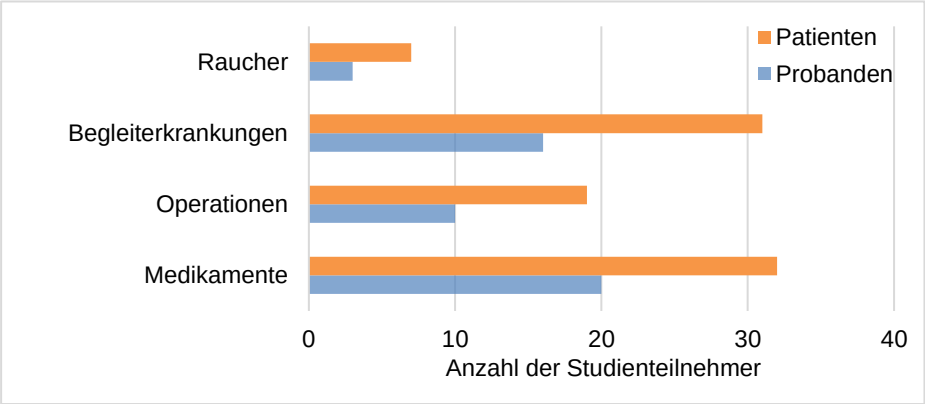


Abbildung 9: Absolute Häufigkeiten der erhobenen Anamnesedaten von Patienten und Probanden

Zur Erfassung des Schweregrads einer möglichen Depression wurden alle Studienteilnehmer gebeten, das BDI-FS auszufüllen. Hinsichtlich dessen ergab sich bei fehlender Varianzhomogenität ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (t = -3,03; p (2-seitig) = 0,003). Im Durchschnitt erhielten Patienten 2,13 ± 2,13 Punkte, was einer minimalen Depression entspricht. Im Gegensatz dazu wurden durchschnittlich 0,58 ± 1,6 Punkte von den gesunden Kontrollpersonen erzielt.

5.1.1 Charakteristika der Schmeckstörungen

Von den 40 hier betrachteten Studienpatienten stellte sich die Mehrheit aufgrund einer rein qualitativen Schmeckstörung vor (n = 19; 47,5 %). Zwölf Patienten (30 %) klagten über eine Verminderung ihres Geschmacksinnes, ein Patient (2,5 %) litt unter dem Burning-Mouth-Syndrom und bei den verbleibenden acht Patienten (20 %) wurde eine Kombination aus qualitativer und quantitativer Störung des gustatorischen Systems diagnostiziert.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Qualitäten der qualitativen Dysgeusien. Am häufigsten wurden von den getesteten Patienten gemischte Schmeckstörugen beschrieben, unter denen Salzig-Bitter-Dysgeusien (n = 5) die Mehrheit darstellten. Außerdem traten die folgenden Qualitäten auf: metallisch-bitter (n = 2), sauer-salzig-bitter (n = 2), metallisch-süß (n = 1) und salzig-süß (n = 1). An zweiter Stelle hinsichtlich der Häufigkeit von qualitativen Schmeckstörungen standen Patienten mit einer Salzig-Dysgeusie (n = 9) gefolgt von Patienten mit Bitter- sowie Süß-Dysgeusien (n = 6 bzw. n = 1). Patienten mit einer isolierten Sauer-Dysgeusie konnten für die vorliegende Studie nicht rekrutiert werden.

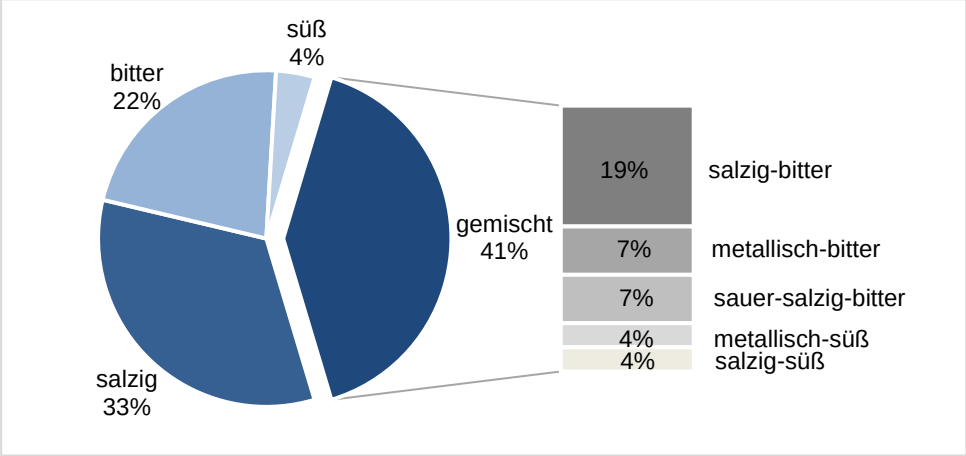


Abbildung 10: Verteilung der qualitativen Dysgeusien getesteter Patienten

Bei der Erstvorstellung betrug die Erkrankungsdauer der Studienpatienten durchschnittlich 20,57 ± 33,33 Monate. Die Hälfte aller Patienten ersuchte die Sprechstunde des Zentrums für Riechen und Schmecken innerhalb der ersten sechs Monate nach Symptommanifestation. Darunter war ebenso ein Patient, der sich bereits drei Wochen nach erstmaligem Auftreten der Symptome vorstellte. Fünf Personen wurden während des ersten Jahres, sieben Patienten innerhalb des zweiten Jahres vorstellig. Mehr als 24 Monaten nach Auftreten der Beschwerden wurden insgesamt acht Personen untersucht, eine Patientin davon nach 14,5 Jahren.

Hinsichtlich der Ursache ihrer Schmeckstörung konnten die Patienten in fünf Gruppen unterteilt werden (siehe Abbildung 11). In den meisten Fällen war es nicht möglich, einen konkreten Auslöser für die Symptome der Patienten zu identifizieren (n = 18; 45 %). Zweithäufigster Grund für die Schmeckstörung der Studienpatienten war ein medizinischer Eingriff (n = 12; 30 %), wie bspw. eine Zahnbehandlung, das Einsetzen eines Cochlea-Implantates oder eine Tonsillektomie, die bei fünf Patienten dieser Gruppe unmittelbar vor Auftreten der Beschwerden stattfand. Bei weiteren fünf Studienteilnehmern stand die Schmeckstörung in zeitlichem Zusammenhang mit einem Infekt der oberen Atemwege. Medikamentös induziert waren vier der hier betrachteten Schmeckstörungen. Unter „Sonstiges“ wurden zwei Patienten zusammengefasst, bei denen die Schmeckstörung am ehesten im Rahmen eines Hörsturzes bzw. eines bekannten Systemischen Lupus Erythematodes auftraten.

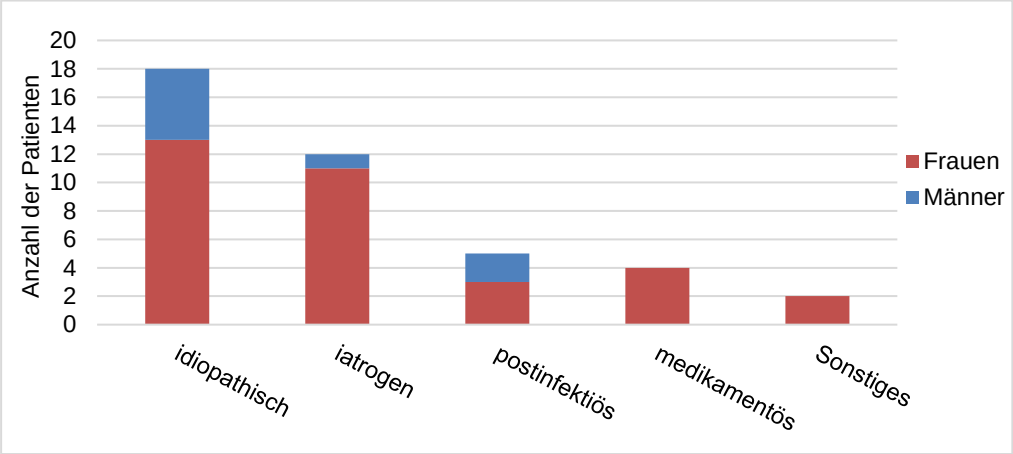


Abbildung 11: Verteilung der Ursachen der Schmeckstörungen

5.2 Ergebnisse der Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens

Zur Evaluation des orthonasalen Riechvermögens wurde der SDI-Wert angewendet. Patienten erreichten im Mittel 29,86 ± 8,13 Punkte. Diese ergaben sich durch Addition der Punkte aus den einzelnen Subtests, in denen folgende Werte erreicht wurden: Schwelle = 6,71 ± 3,12, Diskrimination: 11,18 ± 2,79, Identifikation: 12,25 ± 2,85. Bei vier der Patienten wurde aufgrund ihrer Punktzahl eine Hyposmie, bei fünf Patienten eine Anosmie diagnostiziert.

Im Vergleich dazu lag die Riechschwelle der gesunden Probanden durchschnittlich bei 6,78 ± 2,51 Punkte. Während der Diskiminationsaufgabe wurden im Mittel 11,87 ± 2,27 Punkte erreicht und bei der Identifikation wurden 13,59 ± 1,23 Düfte richtig erkannt. Daraus ergab sich für die gesunden Kontrollpersonen ein SDI-Wert von 32,24 ± 4,29 Punkten. 34 Probanden konnten unter Berücksichtigung ihres Wertes als normosmisch angesehen werden, wohingegen fünf Personen der Hyposmie zugeordnet wurden.

In Hinblick auf die Mittelwerte der SDI-Werte und damit auf die Riechfunktion unterschieden sich die beiden Gruppen bei fehlender Varianzhomogenität nicht signifikant (t = 1,64; p (2-seitig) = 0,11).

Auch bei der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens konnte bei fehlender Varianzhomogenität kein signifikanter Unterschied zwischen der Bewertung von Patienten und Probanden festgestellt werden (t = -1,179, p (2-seitig) = 0,243).

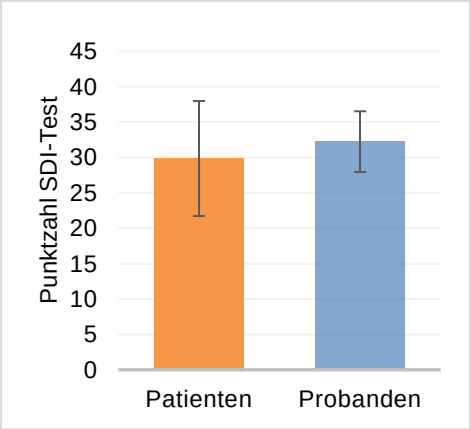


Abbildung 12: Mittelwert und Standardabweichung der erreichten SDI-Werte der Patienten sowie Probanden

5.3 Ergebnisse der Untersuchung der gustatorischen Funktion

Das Schmeckvermögen wurde mittels drei verschiedener Testverfahren, den Schmecksprays, den Schmeckstreifen sowie der Elektrogustometrie, untersucht. Deren Ergebnisse werden nachfolgend im Vergleich zwischen Patienten- und Probandengruppe beschrieben.

5.3.1 Schmecksprays

Von insgesamt vier applizierten Schmecksprays wurden durchschnittlich 3,53 ± 0,78 Sprays von den Patienten richtig identifiziert. Die getesteten Probanden waren in der Lage, 3,77 ± 0,58 Sprays zu erkennen. Bei fehlender Varianzhomogenität ergab der t-Test für Mittelwertgleichheit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (t = 1,57; p (2-seitig) = 0,12).

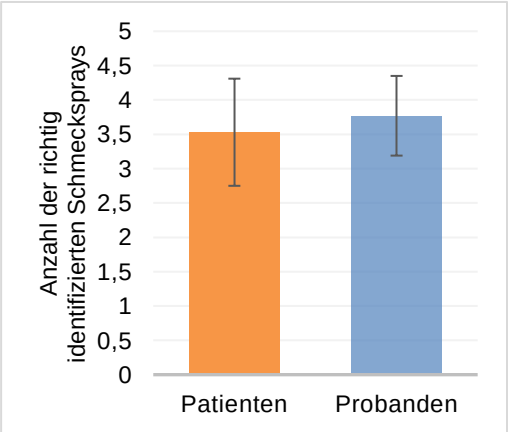


Abbildung 13: Mittelwert und Standardabweichung der richtig identifizierten Schmecksprays der Patienten sowie Probanden

5.3.2 Schmeckstreifen

Bei der Ganzmundtestung mittels Schmeckstreifen konnte ein signifikanter Unterschied bei bestehender Varianzhomogenität zwischen den im Mittel erkannten Streifen festgestellt

werden (t = 3,82; p (2-seitig) < 0,001). In der Gruppe der Patienten wurden durchschnittlich 9,35 ± 2,3 von insgesamt 16 dargebotenen Schmeckstreifen korrekt erkannt. In der zu vergleichenden Gruppe gelang im Gegensatz dazu die Identifikation von 11,18 ± 1,93 Streifen.

Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte sowie Standardabweichungen der richtig benannten Schmeckstreifen der jeweiligen Geschmacksqualität. In beiden Gruppen lag die Identifikationsrate der süßen Schmeckstreifen am höchsten, gefolgt von den der bitteren und salzigen Schmeckstreifen. Selten hingegen wurden saure Schmeckstreifen erkannt.

Schmeckstreifen (M ± SD)	Patienten	Probanden
süß	2,97 ± 0,9	3,33 ± 0,7 *
sauer	0,8 ± 0,83	1,56 ± 0,88 **
salzig	2,69 ± 1,22	3,08 ± 1,01
bitter	2,77 ± 0,93	3,15 ± 0,96

Tabelle 7: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der richtig identifizierten Schmeckstreifen innerhalb der jeweiligen Geschmacksqualität von Patienten sowie Probanden
* p = 0,054
** p = 0,001

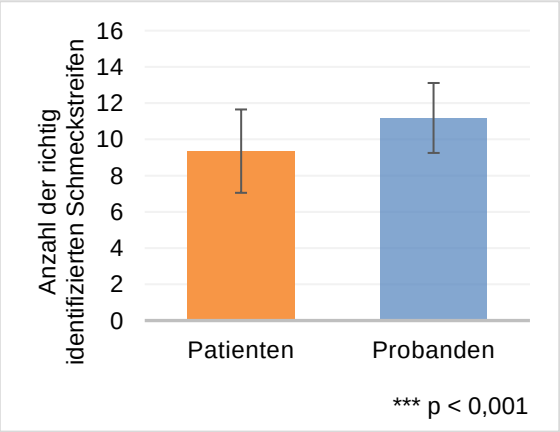


Abbildung 14: Mittelwert und Standardabweichung der richtig identifizierten Schmeckstreifen der Patienten sowie Probanden

5.3.3 Elektrogustometrie

Wie Abbildung 15 zeigt, ergaben sich signifikante Unterschiede für die Erkennungsschwellen elektrischer Impulse in allen Zungenquadranten zwischen beiden Gruppen: vorn links (t = -2,75; p (2-setig) = 0,008), hinten links (t = -2,55; p (2-seitig) = 0,013), vorn rechts (t= -3,51; p (2-seitig) = 0,01) und hinten rechts (t = -3,45; p (2-seitig) = 0,01).

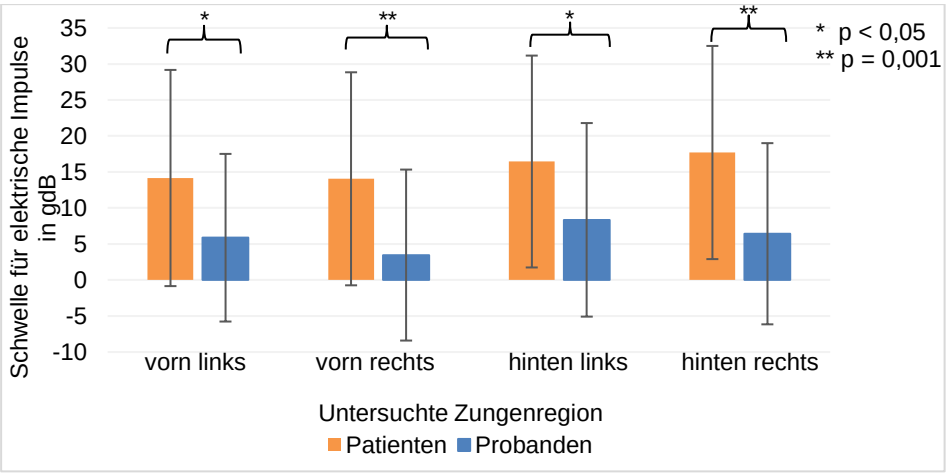


Abbildung 15: Mittelwert und Standardabweichung der Elektrogustometerschwelle der verschiedenen Zungenregionen von Patienten und Probanden

5.4 Ergebnisse der gustatorisch ereigniskorrelierten Potentiale

Aufgrund zu schlechter Qualität durch stark verrauschte Signale und/oder hoher Belastung mit Artefakten war die Auswertung der EEG-Aufnahmen bei insgesamt elf Studienteilnehmern, davon neun Patienten und zwei Probanden, nicht möglich.

Alle Mittelwerte inklusive dazugehöriger Standardabweichungen sind den Tabellen sowie Grafiken im Anhang 12.3 bis 12.5 zu entnehmen.

Wie Abbildung 16 darstellt, waren bei den getesteten Patienten signifikant höhere Amplituden hinsichtlich N1 messbar ($F(1,0/16,0) = 5,99$; $p = 0,026$). Für alle weiteren Peaks zeichnete sich eine ähnliche Tendenz ab, die sich jedoch nicht als statistisch signifikant erwies.

Darüber hinaus zeigt die gleiche Abbildung, dass der Target-Stimulus im Vergleich zum Non-Target-Stimulus in beiden Gruppen größere N1-Amplituden generierte ($F(1,0/16,0) = 11,91$; $p = 0,003$). Ebenfalls signifikant war dieses Ergebnis für die Amplituden von P1 ($F(1,0/12,0) = 8,35$; $p = 0,014$), N2 ($F(1,0/18,0) = 4,48$; $p = 0,049$), P3 ($F(1,0/19,0) = 11,11$; $p = 0,003$) sowie von LN ($F(1,0/19,0) = 7,55$; $p = 0,01$).

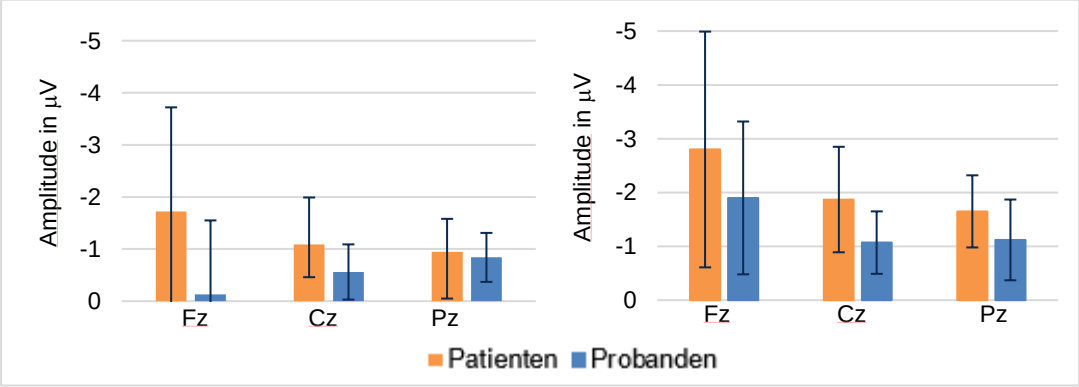


Abbildung 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden für N1 von Patienten und Probanden an den jeweiligen Elektrodenpositionen
Links: Non-Target
Rechts: Target

Hinsichtlich der gemessenen Latenzen erzeugte eine verstärkte Intensität in beiden Gruppen verkürzte Latenzen. Signifikant war dieser Effekt in Bezug auf die Latenz von P3 (F(1,0/19,0)=6,63; p=0,019) sowie von N2 (F(1,0/18,0)=5,43; p=0,032) und LN (F(1,0/19,0)=6,55; p=0,019).

Zusätzlich konnte eine signifikante Interaktion zwischen beiden Gruppen sowie den zwei verwendeten Stimuli nachgewiesen werden (s. Abbildung 17). Während Applikation des Non-Target-Stimulus war die durchschnittliche Amplitude von LN der Patientengruppe kleiner als die der Kontrollgruppe, wohingegen sich in Hinblick auf den Target-Stimulus ein gegenteiliges Bild darstellte: Absolute Zahlen betrachtend, übertraf die mittlere Amplitude von LN der Patienten die der gesunden Vergleichspersonen um 0,94 µV (F(1,0/19,0) = 6,77; p = 0,018). Dies stand in Übereinstimmung mit den Amplituden von P2 und P3, was sich dort jedoch nicht als signifikant erwies.

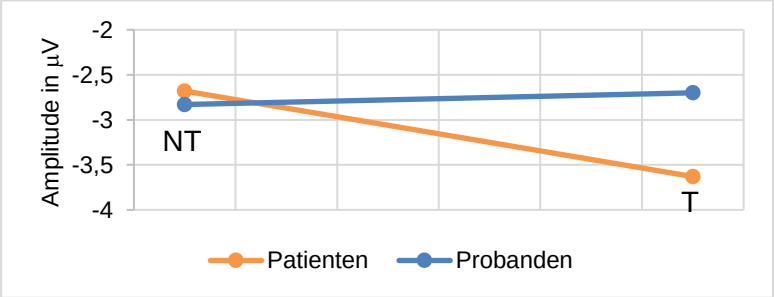


Abbildung 17: Mittlere Amplituden für LN von Patienten und Probanden jeweils nach Applikation des Non-Target- (NT) und Target-Stimulus (T) aufgezeichnet mit der Fz - Elektrode

Die topografische Verteilung der Amplituden von P1 (F(1,25/15,03) = 10,08; p = 0,004; Greenhouse-Geisser korrigiert), P2 (F(1,24/22,35) = 35,32; p < 0,0001; Greenhouse-Geisser korrigiert), P3 (F(1,28/24,23) = 20,93; p < 0,0001; Greenhouse-Geisser korrigiert) und LN (F(1,43/27,14) = 32,59; p < 0,0001, Greenhouse-Geisser korrigiert) zeigte ein Maximum über dem frontalen Cortex. Die zweithöchsten Amplituden wurden mithilfe der Elektrode Cz aufgezeichnet, während die niedrigsten Amplituden an der parietalen Elektrodenposition aufgenommen wurden.

Betrachtet man das zeitliche Auftreten der einzelnen Peaks wird deutlich, dass vor allem P3 (F(2,0/38,0)=14,48; p<0,0001) sowie LN (F(2,0/38,0)=7,49; p=0,002) zunächst am frontalen Cortex aufgezeichnet wurden und sie sich von dort aus über den zentralen zum parietalen Messpunkt ausbreiteten. Ein ähnliches Verhalten zeigten die anderen Signalkomponenten, was allerdings statistisch nicht belegt werden konnte.

5.5 Prospektive Ergebnisse

Sowohl im Rahmen des Anamnesegespräches als auch bei einer späteren Telefonbefragung wurden alle Studienpatienten gebeten, ihr Schmeckvermögen anhand einer visuellen Analogskala (s. 4.3.1) einzuordnen. Von den 40 betrachteten Patienten konnten lediglich 19 ein zweites Mal befragt werden. Aus den erhobenen Daten, die in Abbildung 18 dargestellt sind, geht eine Verbesserung von durchschnittlich 1,03 Punkten hervor: Während die Patienten ihr Schmeckvermögen zum Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung im Zentrum für Riechen und Schmecken mit durchschnittlich 3,39 ± 1,72 Punkten bewerteten, vergaben sie bei der zweiten Befragung im Mittel 4,42 ± 1,76 Punkte. Daran gemessen verbesserten sich 73,68% (n = 14) des Patientenguts, sieben dieser Teilnehmer berichteten von einer kompletten Remission ihrer Beschwerden. Lediglich ein Patient verschlechterte sich anamnestisch um einen Punkt. Fünf von 13 befragten Patienten mit qualitativer Schmeckstörung gaben darüber hinaus eine Verbesserung ihrer Dysgeusie-Beschwerden an.

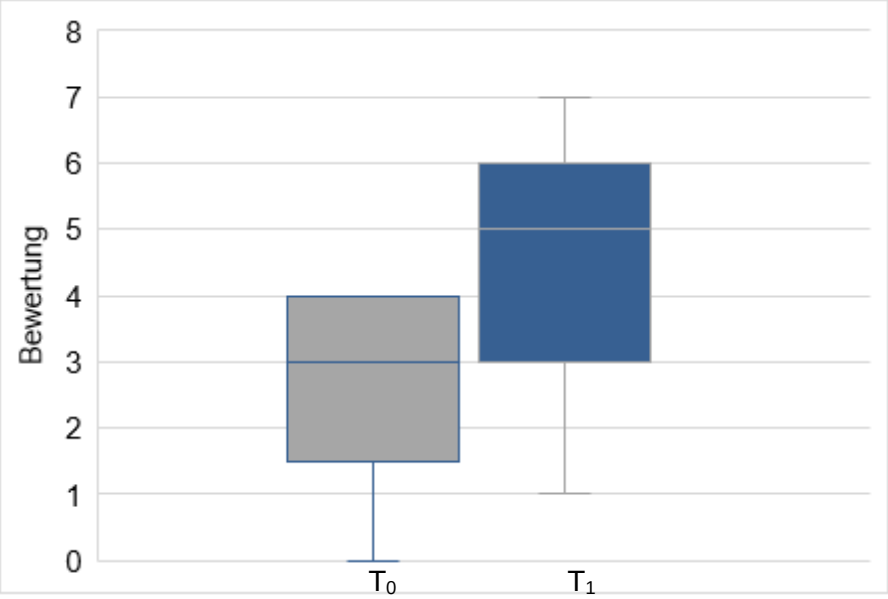


Abbildung 18: Subjektive Einschätzung des Schmeckvermögens getesteter Patienten bei der Erstvorstellung (T_0) sowie nach mindestens sechs Monaten (T_1)

Personen mit nicht mehr vorhandenen Beschwerden unterschieden sich von den restlichen Patienten durch signifikant größere Amplituden von P3 nach Reizung mit dem Non-Target-Stimulus (t = -2,463; p (2-seitig) = 0,032), welche am frontalen Messpunkt ermittelt wurden. Gleiches galt für die vom Target-Stimulus hervorgerufenen Amplituden von P1 an der Cz-Position (t = -2,476; p (2-seitig) = 0,031), während die Amplituden von N1 bei selbiger Stimulation sowie Position signifikant kleiner waren (t = -2,237; p (2-seitig) = 0,047).

Die Latenz betrachtend, zeigte sich darüber hinaus ein signifikanter Unterschied hinsichtlich LN: Jener Peak trat bei Patienten, die eine Verbesserung angaben, bezogen auf den Target-Stimulus und die Elektrode Cz signifikant eher auf (t= 2,536; p (2-seitig) = 0,03).
Im Gegensatz dazu waren die Latenzen von P2 und N2, welche nach Applikation der Target-Lösung am parietalen Cortex aufgezeichnet wurden, verlängert (t = -2,66; p (2-seitig) = 0,022 bzw. t = -3,012; p (2-seitig) = 0,012).

Zusätzlich waren Patienten mit Remission im Vergleich zu den übrigen Studienpatienten an der Zungenspitze tendenziell sensitiver gegenüber elektrischen Stimuli (t = 1,943; p (2-seitig) = 0,069). So lag die Schwelle dieser Personen durchschnittlich bei 5,79 ± 15,08 gdB, wohingegen andere Patienten im Mittel 18,71± 13,35 gdB benötigten, um den dargebotenen Stimulus zu erkennen.

5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Folgende Unterschiede in der Verarbeitung gustatorischer Reize zwischen Patienten mit Schmeckstörungen und gesunden Probanden wurden mittels psychophysischer und elektrophysiologischer Testverfahren in der vorliegenden Studie erhoben:

1. Patienten mit Schmeckstörungen zeigten signifikant höhere Schwellen für gustatorische sowie elektrische Reize. Keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen traten hingegen bei der Riechtestung sowie bei der Identifikation überschwelliger Schmeckreize mittels Schmecksprays auf.

2. Im Vergleich zu Gesunden zeigten Patienten tendenziell höhere Amplituden im EEG. Signifikant größer erwies sich ausschließlich die Amplitude von N1. Signifikante Latenzunterschiede traten ebenso wie topografische Differenzen zwischen beiden Gruppen nicht auf.

3. Der schwächer konzentrierte Target-Stimulus führte in beiden Gruppen zu größeren Amplituden und längeren Latenzen. Signifikant war dieses Ergebnis für die Amplituden von P1, N1, N2, P3 und LN bzw. die Latenzen von P3, N2 und LN.

4. Im Vergleich zu Gesunden reagierten Patienten auf den stärker salzigen Non-Target-Stimulus mit kleineren LN-Amplituden. Der schwächere Target-Stimulus rief bei ihnen hingegen größere Amplituden von LN hervor. Ähnliches zeigte sich für die Amplituden von P2 und P3, konnte allerdings statistisch nicht belegt werden.

5. Bei der zweiten Befragung berichteten ca. 74% der Patienten von einer Beschwerdebesserung um durchschnittlich einen Punkt auf der visuellen Analogskala.
   Bei der Erstuntersuchung war diese Gruppe im Vergleich zu den restlichen Patienten tendenziell sensitiver gegenüber elektrischen Stimuli. Ferner waren deren Amplituden von P3 in Bezug auf Fz und den Non-Target-Stimulus bzw. von P1 an Cz nach Applikation des Target-Stimulus signifikant größer. Die Amplitude von N1 war hingegen signifikant kleiner (gemessen mittels Cz-Elektrode nach Target-Stimulus). Hinsichtlich der Latenz trat bei diesen Patienten LN signifikant eher auf (Target-Stimulus, Cz). P2 und N2 wurden im Vergleich zu Patienten mit Symptompersistenz später gemessen (Target-Stimulus, Pz).

6 Diskussion

Für die Arbeit mit Patienten jeglicher Disziplin sind Untersuchungsmöglichkeiten, die nicht von der Mitarbeit der Testperson abhängig sind und somit auch in gutachterlichen Fragestellungen oder bei Rentenbegehren eingesetzt werden können, essenziell.

In Hinblick auf die Chemosensorik, speziell das Schmecken, besteht jedoch ein Mangel an solchen Methoden, obwohl sich bspw. Schuster und Kollegen schon vor über zehn Jahren für die Etablierung objektiver Verfahren aussprachen (Schuster et al., 2009). Die Forderung nach deren standardisierter Anwendung ist auch heute noch aktuell.

Ziel dieser Dissertation ist es daher, die Verarbeitung von Schmeckreizen von Patienten mithilfe von psychophysischen sowie elektrophysiologischen Testverfahren im Vergleich zu gesunden Probanden zu demonstrieren und zeitgleich erste normative Daten für die klinisch, diagnostische Auswertung gustatorisch ereigniskorrelierter Potentiale zu erarbeiten. Die dafür erhobenen Daten und Ergebnisse werden im Folgenden vor dem Hintergrund bisheriger Literatur diskutiert.

6.1 Psychophysische und elektrophysiologische Testungen

Das alleinige Erfragen von Symptomen ist selbstverständlich nicht ausreichend, v. a. da die meisten Personen ihr Riech- sowie Schmeckvermögen nicht richtig einschätzen können (Landis et al., 2003; Soter et al., 2008).

Die Diagnosestellung soll daher stets im Kontext mit den Ergebnissen aus psychophysischen und elektrophysiologischen Tests erfolgen.

Im Rahmen der klinischen Untersuchungen dieser Arbeit fiel auf:

- Das Riechvermögen der Patienten sowie deren Fähigkeit, überschwellige Schmeckreize zu identifizieren, unterschied sich nicht signifikant gegenüber gleichaltrigen Probanden (s. Abbildung 12, Abbildung 13).
- Die Ermittlung der Schwelle für gustatorische und elektrische Reize mittels Schmeckstreifen und Elektrogustometrie zeigte ein für die Patienten signifikant herabgesetztes Schmeckvermögen (s. Abbildung 14, Abbildung 15).

Diese Ergebnisse stimmen mit den Erwartungen überein.

Obwohl nur wenige Studienteilnehmer pathologische Resultate im SDI-Test aufwiesen, ist zu bedenken, dass sich die chemischen Sinne gegenseitig beeinflussen. Vielfach wurde berichtet, dass ein eingeschränktes Riechvermögen langfristig auch die Fähigkeit zu schmecken mindert (Hummel et al., 2001b; Landis et al., 2010). Auch umgekehrt ist dieser Sachverhalt relevant, wie Studien belegen (Sakai et al., 2001; Welge-Lüssen et al., 2004). Eine

Überwachung der Riechfunktion von Schmeckpatienten im Krankheitsverlauf sollte demnach in Erwägung gezogen werden.

Die Ganzmundtestung mittels überschwelliger Schmecksprays konnte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen. Ursächlich dafür kann sein, dass die Mehrheit der getesteten Patienten (67,5 %) von einer qualitativen Schmeckstörung betroffen ist und folglich keine Probleme mit der Detektion und Identifikation überschwelliger Reize, wie sie bei diesem Test Anwendung finden, hat bzw. die Stimuli intensiv genug für Patienten mit anderen Beschwerden sind.
In den restlichen Teilbereichen der Schmeckvermögenstestung schnitt die Gruppe der Patienten erwartungsgemäß signifikant schlechter ab als die Probanden. Die erreichten Schwellenwerte in der Elektrogustometrie waren zudem im vorderen Bereich der Zunge bei beiden Gruppen niedriger als im hinteren Drittel, was Ergebnisse von Doty und Kollegen bestätigt (Doty et al., 2016). Die unterschiedliche Papillendichte und -art sowie Innervation durch einerseits die Chorda tympani und andererseits den N. glossopharyngeus in den jeweiligen Quadranten können dies erklären.
Interessanterweise waren Patienten, die bei der zweiten Befragung eine Remission ihrer Beschwerden angaben, im Vergleich zu den Übrigen an der Zungenspitze tendenziell sensitiver gegenüber elektrischen Stimuli ($t = 1{,}943$; p (2-seitig) $= 0{,}069$). Leider konnte für dieses Ergebnis keine statische Signifikanz nachgewiesen werden, was jedoch vermutlich weniger an den mittleren Schwellen, sondern viel eher an den hohen Standardabweichungen liegt (Schwelle von Patienten mit Remission: 5,79 ± 15,08 gdB; Schwelle von Personen ohne Remission: 18,71 ± 13,35 gdB). Bei pathologischen Werten in der Elektrogustometrie, die als Seitendifferenzen von über 7 gdB definiert sind (Roseburg und Fikentscher, 1984), ist häufig eine unzureichende Innervation bspw. infolge geschädigter Endungen gustatorischer Nervenfasern ursächlich. Bei entsprechend starker und langfristiger Schädigung kann man eine Degeneration der Schmeckknospen und dementsprechend schlechtere Heilungschancen vermuten, was die oben genannten Resultate erklärt (Kida und Rollin, 1975). Anhand dessen ist es also denkbar, die Elektrogustometrie als Prognostikum zu berücksichtigen. Weitere Untersuchungen, die diese Überlegung unterstützen, sind bis dato allerdings nicht vorhanden. Gleichzeitig muss bedacht werden, dass hohe Reizstärken ab 50 µA ebenso das trigeminale System ansprechen (Stillman et al., 2003). Die daraus resultierende Kontamination der Ergebnisse kann auch in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden.
Dennoch bestätigen Berling und Kollegen eine gute Reliabilität und hohe Reproduzierbarkeit der mittels Elektrogustometrie und auch Schmeckstreifen erhobenen Daten (Berling et al., 2011). Schwäche dieser Methoden ist jedoch nach wie vor, dass sie auf die Beurteilung quantitativer Schmeckstörungen begrenzt sind, weshalb insbesondere objektive Messverfahren,

wie gERP, von Interesse sind. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen daher im Folgenden diskutiert werden.

6.2 Gustatorisch ereigniskorrelierte Potentiale

Bereits in der Vergangenheit berichteten verschiedene Studien von gustatorisch ereigniskorrelierten Potentialen und deren mögliche Anwendbarkeit im klinischen Alltag zur objektiven und nichtinvasiven Evaluation der Schmeckfunktion.

Bisher wurden jedoch nur wenige gERP von Patienten mit Schmeckstörungen aufgenommen: Kobal stellte bspw. fest, dass die zwei von ihm getesteten Patienten mit Hypogeusie nach Stimulation mit Chloroform im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen kleinere Amplituden sowie verlängerte Latenzen zeigten (Kobal, 1985). Im Rahmen der Studie von Hummel et al. erfolgte u. a. die lateralisierte Stimulation mit Essigsäure einer 55-jährigen Patientin mit idiopathischem, linksseitigem Schmeckverlust. Lediglich nach Stimulation der rechten Zungenhälfte wurde eine regelhafte Reizantwort aufgezeichnet, während keine gERP nach Reizung der linken Seite der Zunge messbar waren (Hummel et al., 2009).

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage der Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse.

6.2.1 Unterschiede von Amplituden und Latenzen sowie Einfluss der Stimuluskonzentration

Zwischen dem untersuchten Patienten- und Probandenkollektiv konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Latenz einzelner Signalanteile beobachtet werden, jedoch in Bezug auf deren Amplituden.

So zeigte sich bei allen vermessenen Peaks der Patienten die Tendenz einer erhöhten Amplitude; signifikant erwies sich dieser Unterschied nur in Hinblick auf N1. Jenes Resultat ist jedoch inkonsistent mit den bereits unter 6.2 erwähnten Ergebnissen früherer Studien, in denen erkrankte Testpersonen kleinere Amplituden vorweisen (Kobal, 1985).

Selten wurde bisher in der Literatur über den Nachweis von N1 in gustatorisch ereigniskorrelierten Potentialen berichtet (Kobal, 1985; Mizoguchi et al., 2002). Mizoguchi et al. nahmen während der Stimulation von acht gesunden Probanden mit NaCl Elektro- sowie Magnetenzephalogramme auf. Ihnen gelang es u. a., den Peak N1 aufzuzeichnen und dessen Ursprung vorrangig im rechten Sulcus temporalis superior sowie im linken Sulcus centralis zu lokalisieren. Dies spricht dafür, dass N1 höher verarbeitende Aufgaben widerspiegelt (Mizoguchi et al., 2002). Folglich kann man annehmen, dass Patienten verstärkt Nervenzellen rekrutieren, um den dargebotenen Reiz zu erkennen, zu identifizieren und zu kategorisieren. Der Anstieg der Amplituden in der vorliegenden Arbeit kann daraus resultieren.

Hummel et al. verglichen ebenfalls die Geschmacksverarbeitung von Patienten mit quantitativen Schmeckstörungen mit der gesunder Probanden und fanden übereinstimmende Ergebnisse: Während alle zwölf Kontrollpersonen die verabreichten süßen sowie sauren Schmecklösungen wahrnehmen konnten, gelang dies lediglich zwei der acht Patienten. Das dabei aufgezeichnete fMRT zeigte jedoch bei den Patienten stärkere Aktivierungen in der Inselregion sowie im Orbifrontalen Kortex – den anatomischen Korrelaten der primären bzw. sekundären Geschmacksrinde (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Auch hier wird eine kompensatorische Neuronenaktivierung infolge des Geschmacksverlustes als mögliche Ursache angeführt (C. Hummel et al., 2007).

Ein Unterschied zwischen den Amplituden sowie Latenzen in Abhängigkeit vom dargebotenen Stimulus konnte ebenso in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Hierbei waren die Latenzen einzelner Signalkomponenten bei gesteigerter Salzkonzentration signifikant kürzer, die Amplituden kleiner.
Intensitätsbedingte Veränderungen ereigniskorrelierter Potentiale waren schon Gegenstand früherer Untersuchungen: Sowohl Hummel et al. als auch Kobal wiesen größere Amplituden sowie verkürzte Latenzen nach Erhöhung der Stimuluskonzentration von Essigsäure nach (Kobal, 1985; Hummel et al., 2009) und ergänzen damit übereinstimmende Arbeiten über weitere Sinnesmodaltiäten, wie dem Hören (Rapin et al., 1966), dem Sehen (Spekreijse et al., 1973) und dem Riechen (Kobal und Hummel, 1988). Als Grund für die vergrößerten Amplituden wird die vermehrte Neuronenaktivierung bei gesteigerter Reizintensität diskutiert (Ganchrow und Erickson, 1970; Scott und Perrotto, 1980).
In der Arbeit von Saito et al. wurden ähnliche Effekte mithilfe der Magnetoenzephalographie untersucht: Nach Stimulation der Studienteilnehmer mit stärker salzigen Konzentrationen wurde allerdings nur eine kürzere Reaktionszeit festgestellt (Saito et al., 1998), was mit Ergebnissen von Wada (2005), Kobayakawa et al. (2008) und der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Funakoshi und Kawamura wiesen dagegen nach, dass die Erhöhung der Reizkonzentration lediglich einen Einfluss auf die Amplitude der endogenen Signalkomponente P2 hat, ein Effekt auf P1 allerdings ausbleibt (Funakoshi und Kawamura, 1970). Keinerlei Unterschiede in Abhängigkeit von der applizierten Stimuluskonzentration zeigten sich in der Studie von Singh et al. (Singh et al., 2011).
Im Gegensatz dazu verursachte in der vorliegenden Studie jedoch der schwächer konzentrierte Target-Stimulus in beiden Gruppen größere Amplituden. Zur Stimulusapplikation fand hier ein Oddball-Paradigma Anwendung. Ziel dessen ist es, die endogenen Signalkomponenten, speziell P3, als Korrelat der kognitiven Verarbeitung des Reizes im EEG, zu verstärken (Squires et al., 1975). Zusätzlich wurden alle Studienteilnehmer vor der EEG-Aufnahme aufgefordert, die Anzahl der wahrgenommen, weniger salzigen Reize gedanklich zu

zählen. Damit wird dieser gegenüber dem sich wiederholenden, stärkeren Reiz priorisiert und die Aufmerksamkeit bewusst auf den Target-Stimulus gelenkt.
Mehrere Studien zeigen bereits den Einfluss von Erwartungen und Motivation auf die Verarbeitung verschiedenster chemosensorischer Reize (Spence et al., 2000; Marks, 2003; Wilton et al., 2019). Durch die Verknüpfung des dargebotenen Reizes mit einer Aufgabe verstärkt sich die Relevanz dieses Ereignisses, was als Grund für die gemessene Amplitudenerhöhung denkbar ist.

Interessanterweise waren die Amplituden von P2, P3 und LN nach Applikation des Non-Target-Stimulus in der Patientengruppe kleiner als die der Kontrollgruppe, wohingegen sich in Hinblick auf den Target-Stimulus genau gegensätzliches Bild zeichnete. Auch hier liegt die Erklärung nahe, dass die Untersuchung und die daraus resultierenden Ergebnisse die Therapie sowie ggf. die Prognose der Schmeckstörung maßgeblich beeinflussen und somit das Experiment insgesamt einen weitaus höheren Stellenwert für die Patienten hat. Diese sind dadurch möglicherweise motivierter und konzentrierter als die gesunden Probanden, was mit den Ergebnissen der bereits oben erwähnten Untersuchungen von C. Hummel et al. (2007) einhergeht.

Die vorliegende Studie macht daher nochmals deutlich, wie wichtig der Grad der Aufmerksamkeit und die Erwartungen für die Aufzeichnung von gERP sind. Zukünftig muss geklärt werden, ob weitere Unterschiede in der zentralen Verarbeitung gustatorischer Reize bei Patienten mit Schmeckstörungen, v. a. in Hinblick auf andere Schmeckreize wie bspw. süß oder sauer, bestehen und inwiefern die zugrundeliegende Schmeckstörung einen Einfluss darauf nimmt.

6.2.2 Lokalisation der Schmeckverarbeitung und topografische Verteilung

Um nachzuvollziehen, wann und wo bspw. die Intensität eines Reizes verarbeitet wird, wurden bereits zahlreiche Untersuchungen mit dem Ziel der Identifikation der primären Schmeckrinde angestellt (Small et al., 1999; Faurion et al., 2005).
Aufgrund der verschiedenen Ergebnisse herrschte lange Zeit Uneinigkeit über den gustatorischen Kortex, wodurch eine klare Definition des Ortes des Schmeckverarbeitung erschwert wird. Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie wurde der gustatorische Kortex bspw. am Übergang der Insula zum frontalen Operculum lokalisiert (O'Doherty et al., 2001; De Araujo et al., 2003). Demgegenüber stehen Erkenntnisse von Kobayakawa und Kollegen, die mittels Magnetoenzephalographie erste Reizantworten am Übergang zwischen posteriorer Insel und parietalem Operculum aufzeichneten (Kobayakawa et al., 1996; Kobayakawa et al., 1999; Kobayakawa et al., 2005). Eine Metaanalyse von insgesamt 15 Studien beschreibt signifikante kortikale Aktivierungen in einer Vielzahl von Gebieten, darunter die bilaterale

anteriore Inselregion und das darüberliegende frontale Operculum, die bilaterale posteriore Inselregion, das parietale Operculum, der Gyrus postcentralis sowie der linke laterale und der rechte mediale orbitofrontale Kortex (OFC) (Veldhuizen et al., 2011).
In der aktuellen Literatur wird der primäre gustatorische Kortex im anterioren und mittleren Teil der Inselregion vermutet, während sekundär neuronale Aktivitäten wahrscheinlich im hinteren Teil der Insula sowie im OFC registriert werden (Iannilli et al., 2014; Iannilli und Gudziol, 2019; Avery et al., 2020). Interessanterweise berichten einige Studien darüber hinaus von einer Hemisphärendominanz zu Gunsten der rechten Gehirnhälfte (Small et al., 1999; Barry et al., 2001; Hummel et al., 2009; Singh et al., 2011).
Neben der dennoch bestehenden Diskrepanz, welche sich u. a. auf den Gebrauch verschiedener, schlecht miteinander vergleichbarer Methoden zurückführen lässt, ist bis dato auch nur vereinzelt Literatur über zentrale Veränderungen der Schmeckbahn und daraus resultierende Schmeckstörungen vorhanden (Onoda et al., 2012). Fallberichte beschreiben z. B. Läsionen in der Pons aufgrund hämorrhagischer bzw. ischämischer Schlaganfälle, die in der Folge u. a. zu temporären Hemiageusien führten (Goto et al., 1983; Landis et al., 2006).
Allerdings ist die Mehrzahl aller Schmeckstörungen im Gegensatz zu den beschriebenen Fällen von qualitativer Art und vornehmlich durch periphere Ursachen, wie Krebserkrankungen bzw. die damit einhergehende Radiochemotherapie, chronische Krankheiten, Infektionen, Traumata und Operationen bedingt oder auch durch Medikamente induziert (Deems et al., 1991; Hamada et al., 2002; Bernhardson et al., 2008; Landis und Just, 2010; Fark et al., 2013; Bloise und Davis, 2016). In den meisten Fällen kann jedoch keine eindeutige Ursache eruiert werden. Eine ähnliche Verteilung ist auch in der getesteten Patientengruppe ersichtlich (s. 5.1.1 Charakteristika der Schmeckstörungen).

Welchen Einfluss unterschiedliche Schmeckstörungen auf die zentrale Schmeckverarbeitung haben und welche möglichen topografischen Veränderungen der gERP dies zur Folge hat, ist bislang nicht bekannt. Auch in der vorliegenden Arbeit ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die Verteilung der gERP.
Dennoch lassen sich aus der Topografie einzelner Signalkomponenten Hinweise auf die Aktivierung spezifischer Kortexareale ableiten. Bei Messungen von gesunden Probanden in der Vergangenheit zeigte sich bspw. die erste positive Signalkomponente P1 126 ± 31 ms (Mizoguchi et al., 2002) bzw. 84 - 188 ms (Wada, 2005) nach Stimulation mit 0,3 M bzw. 1,7 M NaCl-Lösung. Mizoguchi und Kollegen bestimmten den Ursprung dieses Peaks mittels Magnetoenzephalographie am Übergang der Insula zum parietalen Operculum und werten diesen damit als Ausdruck einer Antwort der primären Schmeckrinde (Mizoguchi et al., 2002). In Analogie dazu wurde P1 in der vorliegenden Arbeit 128 ms ± 28 ms bei gesunden Probanden sowie 110 ms ± 44 ms bei Patienten nach Applikation der 1,28 M Salzlösung

aufgenommen. Dies erfolgte mittels der frontalen Elektrode, an der sich ebenso ein Maximum für P1 abgezeichnete. Auch Hummel et al. maßen die kürzeste Latenz für P1 bei Fz und beschreiben ein frontozentrales Maximum, welches spezifisch bei gERP aufzutreten scheint (Hummel et al., 2009). Die Amplitude von P2 hingegen ist bisher sowohl bei olfaktorischen und intranasal trigeminalen als auch bei gustatorischen Reizungen am Vertex sowie am parietalen Kortex am größten (Kobal und Hummel, 2001; Hummel et al., 2009). Das konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit frontal die höchsten und parietal die kleinsten Amplituden aufgezeichnet, was teilweise mit den Ergebnissen von Kobal übereinstimmt. Dieser beschreibt die Maxima am Scheitelpunkt, stimulierte allerdings wie Hummel und Kollegen mit Essigsäure und nicht mit NaCl (Kobal, 1985; Hummel et al., 2009). Nimmt man an, dass verschiedene, räumlich getrennte Zellpopulationen innerhalb des primären gustatorischen Kortex für die Verarbeitung verschiedener Schmeckstoffe verantwortlich sind (Avery et al., 2020), ist die Arbeit von Singh et al. eher vergleichbar mit den hier erhobenen Studienergebnissen. Dort wurden nach Stimulation gesunder Personen mit salziger Lösung die größten Reizantworten parietal und frontal aufgenommen und folglich eine Aktivierung des parietalen Kortex, der anterioren Insula sowie des frontalen Operculums vermutet (Singh et al., 2011).

Auch wenn die Messergebnisse von Singh et al. an der parietalen Elektrode hier nicht reproduziert wurden, kann man dennoch annehmen, dass die anteriore Insel und der OFC durch ihre anatomischen Lage zu der Reizantwort am frontalen Messpunkt führen. Dies scheint zudem unabhängig vom gesundheitlichen Status zu sein. Denkbar ist auch, dass der OFC eine besondere Rolle bei der Entstehung der Ergebnisse spielt. Wie bekannt ist, übernimmt der OFC wichtige Aufgaben bei der Entscheidungsfindung, der Impuls- und Emotionskontrolle und ist Teil des Belohnungszentrums (Tremblay und Schultz, 1999; Rolls und Grabenhorst, 2008; Nogueira et al., 2017; Hirokawa et al., 2019). Ferner beurteilt er den Wert verschiedener Stimuli und entscheidet bspw., wie angenehm ein Reiz wahrgenommen wird (Rolls, 2007; Small et al., 2007).

Die hier getesteten Studienteilnehmer wurden gebeten, die dargebotenen Stimuli zu unterscheiden und die Anzahl der Target-Stimuli während der EEG-Aufnahme gedanklich zu zählen. Tremblay und Schultz zeigten bereits in Tierstudien, dass die Aktivität des OFC u. a. bei Reizen mit Aussicht auf Belohnung, während der Erwartung von Belohnung und nach Erhalt von Belohnungen zunimmt (Tremblay und Schultz, 1999). Unter der Annahme, dass die korrekte Diskrimination der zwei applizierten Reize ein gewisses Erfolgserlebnis für die Patienten und auch motivierte Probanden darstellt, ist von einer vermehrten Aktivierung des OFC durchaus auszugehen.

Darüber hinaus wird die neuronale Antwort des OFC durch den Faktor Hunger beeinflusst: Wie Studien beweisen, nimmt die Feuerungsrate der Neuronen im OFC bei zunehmender

Sättigung ab (Rolls et al., 1989; Kringelbach et al., 2003; Rolls und Grabenhorst, 2008). Da alle Studienteilnehmer in dieser Arbeit vor der EEG-Aufzeichnung bereits ca. drei Stunden nüchtern waren und zuvor schon fordernde Tests absolvierten, kann man dementsprechend von Hunger modulierten, gesteigerten Reizantworten ausgehen. All das kann als Erklärung für die - verglichen mit den oben genannten Studien - hauptsächlich frontal aufgezeichneten gERP erachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aus den Studienergebnissen zwar keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Ort der Schmeckverarbeitung bei Patienten hervorgehen, jedoch in Hinblick auf die Art und Weise (s. 6.2.1 Unterschiede von Amplituden und Latenzen sowie Einfluss der Stimuluskonzentration). Dies wiederum wirft die Frage nach dem diagnostischen und prognostischen Stellenwert dieser Untersuchungsmethode auf, welcher im Folgenden beleuchtet wird.

6.2.3 Stellenwert im klinischen Alltag

Dysgeusien treten v. a. im Kontext chronisch-progredienter Krankheiten bzw. in Verbindung mit Multimorbidität auf, weshalb Mondon et al. Schmeck- und auch Riechstörungen als geriatrisches Syndrom bezeichnet (Mondon et al., 2014). So berichtete auch das hier getestete Patientenkollektiv von mehr Nebenerkrankungen als die gleichaltrigen Vergleichspersonen (s. Abbildung 9).

Veränderungen des Geschmackssinnes spielen allerdings längst nicht mehr nur im Fachgebiet der Geriatrie eine zunehmende Rolle, da besonders eine Erniedrigung der Schmeckschwelle bei Hypogeusie sowie Ageusie zu einem veränderten Ernährungsverhalten bspw. im Sinne einer gesteigerten Einnahme von Salz oder Zucker führen kann. Dies wiederum nimmt Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz sowie Diabetes mellitus, und kann Schwierigkeiten schaffen, eine ausgewogene Ernährung zu gewährleisten (Syed et al., 2016).

Darüber hinaus verursachen Schmeckstörungen jeglicher Art eine Einschränkung in der Lebensqualität: Patienten berichten von neu entwickelten Abneigungen gegenüber verschiedenen Lebensmitteln, der verlorenen Freude am Essen und daraus resultierend ebenso Veränderungen im Sozialleben (Brisbois et al., 2006; Yavuzsen et al., 2009; Brisbois et al., 2011; Bernhardson et al., 2012). Beim Betrachten der Studienergebnisse fällt ebenso auf, dass der Durchschnitt der untersuchten Patienten nach Screening mittels BDI-FS signifikant schlechter abschnitt als die gesunde Kontrollgruppe und damit laut Definition eine minimale Depression aufweist (Beck et al., 1961; Kliem et al., 2014). Dies zeigt noch einmal, wie eng unsere Chemosensorik auch mit der mentalen Gesundheit verbunden ist (Striebel et al., 1999; Pause et al., 2001). Damit wird die Notwenigkeit einer optimalen, möglichst objektiven Diagnosestellung

sowie einer Aussage über die Prognose trotz der vergleichsweise niedrigen Prävalenz von Schmeckstörungen mehr als deutlich (Welge-Lüssen et al., 2011).

In der aktuellen Literatur liegen derzeit keinerlei vergleichbare Studien vor, die sich anhand einer Probandengruppe dieser Größe mit Unterschieden im EEG zwischen Gesunden und Kranken beschäftigen.
In den wenigen, bislang durchgeführten Untersuchungen wurde lediglich festgestellt, dass das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit nicht nur gustatorischer sondern chemosensorischer Potentiale im Allgemeinen beweisend für Fähigkeit, Reize wahrzunehmen, ist (Lötsch und Hummel, 2006; Rombaux et al., 2007). Dennoch kann nach Interpretation der hier vorliegenden Resultate festgehalten werden, dass sich Unterschiede zwischen Patienten mit Schmeckstörungen und gesunden Vergleichspersonen nicht nur subjektiv im Rahmen psychophysischer Testungen finden, sondern mithilfe gERP auch objektiv darstellen lassen. Es stellt sich die Frage nach deren Anwendung und Übertragung in die klinische Routine, da die Messung von gERP unbestritten einen diagnostischen Mehrwert in Hinblick auf die Erstellung von Gutachten bei medizinisch-rechtlichen Verfahren oder auch die Untersuchung von Personen mit verminderten Kooperationsvermögen, wie bspw. Kindern, bietet. Wie bereits unter 6.2.1 und 6.2.2 diskutiert, scheint es, als würden Patienten mehr Neuronen zur Evaluation des dargebotenen Reizes nutzen, da die Amplitude von N1 signifikant größer war als die der zu vergleichenden Gruppe. Daher ist es denkbar, bei der EEG-Auswertung in Zukunft ein besonderes Augenmerk auf die Amplituden von N1 sowie der eher spät auftretenden, endogenen Peaks zu richten.
Es ist dennoch notwendig, weitere Messungen im klinischen Kontext durchzuführen und dadurch normative Daten zu etablieren. Ebenso muss die Aufnahme der gERP selbst zukünftig praktikabler und auch kürzer gestaltet werden, um so eine Integration in den klinischen Alltag zu ermöglichen.

Neben der Bedeutung bei der Diagnose ist es vorstellbar, dass gERP auch als prognostisches Instrument Anwendung finden. In der vorliegenden Studie berichteten 79 % der nochmals kontaktierten Patienten von einer subjektiven Besserung bzw. sogar von einer Remission ihrer Beschwerden.
Auch wenn Dysgeusien eine insgesamt relativ hohe Remissionsrate zeigen (Deems et al., 1996), stellt sich die Frage nach Unterschieden zwischen denen, die eine Verbesserung angeben, und denen, die nach wie vor unter der Beeinträchtigung ihres Schmeckvermögens leiden. Gibt es möglicherweise Variablen im EEG, die Hinweise auf Verbesserung der Symptome geben könnten bzw. diese wahrscheinlicher machen?

Patienten mit geminderten Symptomen wiesen bei der initialen Untersuchung signifikant größere Amplituden von P3 am frontalen Messpunkt nach Reizung mit dem Non-Target-Stimulus auf. P3 stammt zum einen aus stimulusgesteuerten, frontalen Aufmerksamkeitsmechanismen während der Aufgabenverarbeitung (Polich, 2007). Zum anderen reflektiert es die Evaluation und Kategorisierung des Stimulus und geht aus Aktivitäten hervor, die mit der nachfolgenden Gedächtnisverarbeitung zusammenhängen (Polich, 2007; Ohla et al., 2012). Das bedeutet, dass Patienten mit einer Besserung aufmerksamer gegenüber dem Stimulus sind und/oder diesen im Gegensatz zu den anderen Patienten zunächst besser identifizieren. Denn auch die exogene Signalkomponente P1 war im Vergleich höher, was impliziert, dass diese Patienten damit überhaupt aufmerksamer sein können.

Im Gegensatz dazu war die Amplitude von N1 signifikant kleiner. Geht man, wie zuvor bereits diskutiert, von einer kompensatorischen Neuronenaktivierung infolge des Geschmacksverlustes als mögliche Ursache für die im Allgemeinen und v. a. speziell für N1 erhöhten Amplituden bei Patienten aus (C. Hummel et al., 2007), lässt dieses Ergebnis vermuten, dass im initialen EEG von Patienten mit einer Beschwerdeverbesserung im Verlauf noch keine Kompensation zu verzeichnen ist. Dies kann zum einen Hinweise auf die tatsächliche Dauer der Symptomatik geben, die gemäß Nomura et al. Einfluss auf den Therapieerfolg hat, und damit zum anderen auch widerspiegeln, dass die Symptome noch reversibel sind (Nomura et al., 2020). Vereinfacht kann man demnach annehmen, dass die Aufzeichnungen von Patienten mit späterer Besserung bei der Erstvorstellung eher denen gesunder Testpersonen ähneln. Unterstützt wird diese Hypothese durch die signifikant kürzeren Latenzen von LN dieser Patientengruppe und den Ergebnissen Kobals, der bei Gesunden ebenfalls kürzere Latenzen nachwies (Kobal, 1985). Dagegen sprechen allerdings die gleichzeitig verlängerten Latenzen von P2 und N2, die eher auf eine verlängerte Integration der Wahrnehmung schließen lassen (Pause und Krauel, 2000; Rombaux et al., 2006).

Leider gibt es keine vergleichbare Literatur im engeren Sinne. In einer retrospektiven Studie von Deems et al. wurden Daten von Patienten mittels verschiedener Fragebögen über deren Gesundheitszustand, inklusive des BDI-FS, erhoben und festgestellt, dass ca. zwei Drittel der Betroffenen nach durchschnittlich zehn Monaten von einem Rückgang ihrer Symptome bis hin zur vollständigen Remission berichten. Besonders wahrscheinlich ist dies bei Personen, welche bei der Erstbefragung weniger Anzeichen einer Depression zeigen (Deems et al., 1996). Gemäß Erkenntnissen von Nomura et al. haben zudem v. a. die Faktoren „weibliches Geschlecht“, „Andauern der Symptome weniger als drei Monaten vor Therapiebeginn“ sowie eine „milde Symptomatik“ einen positiven Einfluss auf Heilungschancen von Patienten (Nomura et al., 2020).

Die Forschung der Chemosensorik im weiteren Sinne betrachtet, können auch Daten zur Verarbeitung olfaktorischer Sinnesreize herangezogen werden: So existiert gemäß Rombaux et

al. ein direkter Zusammenhang zwischen der Erholungsrate von Patienten mit postinfektiös bedingtem Riechverlust und dem Vorhandensein olfaktorisch ereigniskorrelierter Potentiale (Rombaux et al., 2010).
Es ist also in der Tat vorstellbar, auch gERP dahingehend zu verwenden. Dennoch müssen bei den hier erhobenen Studienresultaten die kleine Fallzahl sowie die Dauer der Beschwerden bis zur Vorstellung, die zwischen drei Wochen und 14,5 Jahren deutlich variiert hat, bedacht werden. Wenngleich also diese Daten, im Einzelnen v. a. die Bedeutung der Signalkomponente N1, vielversprechend erscheinen, sind weitere Studien mit größeren Patientenkohorten und ggf. längeren Follow-ups nötig, um die vorläufigen Ergebnisse zu ergänzen und definitive Aussagen über den prognostischen Stellenwert der gERP treffen zu können.

6.3 Methodenkritik

In dieser Dissertation wird das Schmeckvermögen von insgesamt 79 Personen, darunter 40 Patienten mit beeinträchtigtem Geschmacksinn, evaluiert. Einschlusskriterien waren neben der Volljährigkeit eine normale Riechfunktion sowie bei Probanden eine ebenso normale Schmeckfunktion, welche mittels subjektiver Testverfahren überprüft wurden und damit die Mitarbeit der einzelnen Testpersonen verlangten. Um den Einfluss der Faktoren „Alter“ (Murphy und Gilmore, 1989; Murphy, 1993; Boesveldt et al., 2011; Mondon et al., 2014) und „Geschlecht“ (Fikentscher et al., 1977) zu minimieren, wurde auf eine jeweils ähnliche Verteilung in den zwei getesteten Gruppen geachtet und für die Variable „Alter“ auch statistisch bestätigt.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, wird deutlich, dass Frauen in der Patientengruppe einen Anteil von 80 % ausmachen, in der zu vergleichenden Gruppe hingegen nur 59 %. Man kann argumentieren, dass einige Ergebnisse dadurch beeinflusst werden, da verschiedene Studien eine höhere Sensitivität gegenüber chemosensorischen Stimuli bei Frauen nachweisen (Hummel et al., 1997a; Ahne et al., 2000). Die Mehrheit der hier getesteten Teilnehmer (68 %) leidet allerdings an qualitativen Schmeckstörungen, die bekanntermaßen nicht mittels psychophysiologischer Verfahren, wie den Schmeckstreifen (s. 5.3.2), beurteilt werden können (Fark et al., 2013). Folglich werden die Aussagen aus diesen Tests also höchstwahrscheinlich nicht verändert. Betrachtet man jedoch gERP, besteht gemäß Hummel und Kollegen bei Frauen eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber gustatorischen Stimuli (Hummel et al., 2009), die sich durch hormonelle Unterschiede ergeben (Doty, 1978). Möglicherweise erklärt dies die fehlenden Latenzunterschiede, welche in anderen Arbeiten durchaus bei Patienten nachweisbar sind (Kobal, 1985; Hummel et al., 2009).

Da Betroffene einer Schmeckstörung in dieser Arbeit durchschnittlich etwa 61 Jahre alt sind und die Probanden entsprechend ausgewählt wurden, gestaltete es sich schwierig, Teilnehmer ohne chronische Krankheiten zu rekrutieren. So zeigt Abbildung 9, dass in beiden Gruppen Nebenerkrankungen vorhanden sind. Es ließ sich daher nicht vermeiden, Personen mit Krankheiten, die einen potenziellen Einfluss auf die Schmeckfunktion haben, einzuschließen (McConnell et al., 1975; Hong et al., 2009; Kashihara et al., 2011; Pavlidis et al., 2014).

Die wohl größte Schwäche dieser Arbeit ist die Inhomogenität der untersuchten Schmeckstörungen. Neben den verschiedenen und häufig nicht eindeutig identifizierbaren Ursachen variieren die Beschwerden der Patienten sehr: Beschrieben wurden z. B. Salzig-Bitter- oder Metallisch-Süß-Dysgeuien sowie Hypo- und Ageusien. Vorstellbar ist, dass sich gERP von Patienten mit bspw. einem metallischen Geschmack im Mund anders darstellen als solche von Betroffenen einer generellen Erhöhung der Schmeckschwelle. Die einzelnen Entitäten werden in der vorliegenden Studie jedoch von zu wenigen Patienten repräsentiert, weshalb eine Auswertung aufgrund einer zu geringen Stichprobengröße nicht aussagekräftig ist. Dadurch wurden alle Patienten unabhängig von ihren individuellen Symptomen den gesunden Probanden als Einheit gegenübergestellt, wodurch eventuell für die Störung spezifische Effekte in der Masse verloren gehen. Dies kann auch erklären, warum sich die erhobenen Ergebnisse von denen zuvor durchgeführter Studien abheben, bei denen ausschließlich quantitative Schmeckstörungen berücksichtigt werden (Kobal, 1985; C. Hummel et al., 2007; Hummel et al., 2009).

Eine weitere Herausforderung der Datenerhebung stellt die EEG-Aufzeichnung selbst dar. Wie bereits 1993 von Evans et al. publiziert, müssen einige Voraussetzungen erfüllt werden, um chemosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale aufzuzeichnen (Evans et al., 1993): Zunächst wurden in der vorliegenden Studie akustische Reize in der Umgebung durch Kopfhörer reduziert. Zur eigentlichen Applikation der verschiedenen Flüssigkeiten diente das Gustometer (Iannilli et al., 2015). Dieses Gerät garantiert durch Erwärmen der Schmecklösungen auf Körpertemperatur und kontinuierliche Darbietung von Sprühstößen den Ausschluss thermischer sowie taktiler Reize. Technische Einstellungen waren auch jederzeit vergleichbar.
Trotz dieser kontrollierten Bedingungen sollte man nicht außer Acht lassen, dass die verschiedenen Konstitutionen der Studienteilnehmer zu unterschiedlichen Körperhaltungen und folglich zu Artefakten führen, wenngleich versucht wurde, dies durch den höhenverstellbaren Gustometerauslass auf ein Minimum zu reduzieren. Eine weitere Störgröße ist die Vigilanz und Konzentrationsfähigkeit der einzelnen Teilnehmer, die mit fortschreitender Untersuchungsdauer auch trotz zwischenzeitlicher Erholungspausen abnimmt. Gerade in Hinblick auf den Einfluss der Aufmerksamkeit auf EEG-Aktivitäten (s. 6.2.1) ist dies zu bedenken.

Die Bearbeitung der Daten wurde, wie die gesamte Durchführung aller Messungen inklusive Vorbereitung und Positionierung der Teilnehmer, ausnahmslos durch eine Person verrichtet, um interindividuelle Fehler zu vermeiden.
Insgesamt orientierte sich das experimentelle Set-up an bereits erfolgreich durchgeführten Messungen von gERP (Singh et al., 2011). Fehlerquellen finden sich somit hauptsächlich in der Auswahl der Studienteilnehmer.

6.4 Ausblick

In Anbetracht der genannten Kritikpunkte ergeben sich zahlreiche Aspekte, die zukünftig bei der Aufnahme von gERP bedacht werden müssen.
Zunächst wird es eine große Herausforderung sein, die verschiedenen Störungen im Bereich des Schmeckens im EEG darzustellen und anhand eines ausreichend großen Patientenkollektivs zu normieren. Denn nur so wird eine feste Integration in den klinischen Alltag möglich sein.
Darüber hinaus ist von einem starken Wachstum des bereits jetzt schon großen Anteils älterer Personen an der Gesellschaft auszugehen. Eine signifikante Anzahl dieser Menschen wird von altersabhängigen Erkrankungen des chemosensorischen Systems betroffen sein, die einer objektiven Bewertung bedürfen (Doty et al., 1984; Schiffman, 1997; Boesveldt et al., 2011). Wichtig zu berücksichtigen, ist dahingehend auch die mit dem Alter abnehmende Belastbarkeit sowie Konzentrationsfähigkeit der Patienten. Auch wenn es zurzeit noch notwendig ist, viele Reizantworten aufzuzeichnen und damit genügend Signale auswerten zu können, muss mit der Etablierung von gERP in Analogie zu den bereits regelmäßig eingesetzten olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentialen eine Verkürzung der Untersuchungsdauer möglich werden. Unterstützend kann dabei auch die Zeit-Frequenz-Analyse sein. Wie Huart et al. vor einigen Jahren berichteten, dient diese Methode dazu, das Signal-Rausch-Verhältnis im EEG zu erhöhen, wodurch die Ergebnisse robuster gegenüber Störsignalen sind. Gleichzeitig können Reizantworten identifiziert werden, die durch eine konventionelle Mittelung verloren gehen, jedoch weitere Prozesse der kortikalen Verarbeitung chemosensorischer Reize abbilden (Huart et al., 2012). Auch wenn sich die Aussagen von Huart et al. vorerst nur auf olfaktorisch und trigeminal ereigniskorrelierte Potentiale beschränken, ist die Übertragung auf gERP in Zukunft durchaus denkbar.

Auch die Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer wird steigen. Bisher gilt Riechverlust als ein Kennzeichen in der frühen Diagnosestellung von Morbus Parkinson, da es als eines der ersten Symptome auftritt (Hähner et al., 2007; Barresi et al., 2012). Naudin und Kollegen verglichen die Fähigkeit, Geschmäcker zu identifizieren und zu bewerten, von Patienten mit schweren depressiven Episoden, von Patienten mit

Morbus Alzheimer und von gesunden Probanden. Dabei stellten sie fest, dass von Morbus Alzheimer Betroffene wesentlich schlechter abschneiden und ergänzen damit Erkenntnisse von Broggio et al., die Morbus Alzheimer ebenso mit Schmeckstörungen in Verbindung bringen (Broggio et al., 2001; Naudin et al., 2015). Wird das verminderte Schmeckvermögen in weiteren Studien bestätigt, können gERP in Zukunft möglicherweise auch die diagnostische Strategie neurodegenerativer Krankheiten ergänzen, v. a. wenn man bedenkt, dass die subjektive Einschätzung des Riech- und Schmeckvermögens häufig gar nicht mit den eigentlichen psychophysiologischen Testergebnissen korreliert (Soter et al., 2008).

Die Notwendigkeit und der Mehrwert von gERP als objektive und - im Vergleich zu den ebenfalls objektiven Verfahren fMRT und Magnetenzephalographie - auch finanziell tragbare Messtechnik ist ohne Zweifel. In Einzelfällen werden gERP schon bei rechtlichen Verfahren genutzt. Zur Erweiterung dieses und zusätzlicher Einsatzgebiete sind die Ergebnisse dieser Dissertation neben anderen, interessanten Arbeiten wichtige Schritte, denen weitere zum langfristigen Ziel der standardisierten gERP-Messung folgen müssen.

7 Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Schmeckstörungen betreffen jährlich mehrere Tausend Menschen weltweit und haben Einfluss auf die physische und psychische Gesundheit. Schlüssel zur adäquaten Diagnose und Therapie ist eine objektive Evaluation der Schmeckfunktion, die nach wie vor eine große Herausforderung im klinischen Alltag darstellt. Bislang routinemäßig verwendete Methoden sind anfällig für Manipulationen. Zur Alternative stehen gustatorisch ereigniskorrelierte Potentiale (gERP). Die vorliegende Studie soll daher überprüfen, inwiefern sich die Verarbeitung gustatorischer Reize bei Patienten mit Schmeckstörungen und Gesunden insbesondere hinsichtlich gERP unterscheidet. Ein weiteres Ziel ist die Etablierung erster, normativer Daten für deren klinisch diagnostische Anwendung.

Material und Methoden: Verglichen wurde die Riech- und Schmeckfunktion von 40 Patienten mit verschiedenen qualitativen und quantitativen Dysgeusien und 39 gesunden Probanden. Zur Anwendung kamen Sniffin‘ Sticks, Schmecksprays und -streifen sowie die Elektrogustometrie. Zudem erfolgte die Ableitung von gERP durch Stimulation der Studienteilnehmer mit zwei unterschiedlich stark salzigen Lösungen, die mithilfe eines Gustometers während simultaner EEG-Aufzeichnung kontrolliert appliziert wurden. Alle Personen wurden mittels BDI-FS auf das Vorliegen depressiver Symptome gescreent; die Patienten bewerteten zusätzlich ihr Schmeckvermögen vor und nach der Therapie gemäß einer visuellen Analogskala.

Ergebnisse: Patienten zeigten signifikant höhere Schwellen für gustatorische und elektrische Reize. Keine Einschränkungen gab es bei der Riechtestung sowie der Identifikation überschwelliger Schmeckreize. Eine beeinträchtigte Schmeckfunktion ging mit einem höheren Wert im BDI-FS und folglich einer eher depressiven Stimmung einher. Im EEG waren Amplituden der Patienten höher. Signifikante Latenzunterschiede traten ebenso wie topografische Differenzen zwischen beiden Gruppen nicht auf. Eine Erhöhung der Reizintensität führte bei allen Studienteilnehmern zu kleineren Amplituden und verkürzten Latenzen. Patienten mit einer subjektiven Beschwerdebesserung im Verlauf waren tendenziell sensitiver gegenüber elektrischen Stimuli und deren Reizantworten im EEG ähnelten denen Gesunder.

Schlussfolgerung: Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden in psychophysischen Tests lassen sich auch mittels gERP objektiv darstellen. Pathologische Veränderungen der Signalkomponenten deuten auf eine kompensatorische Neuronenaktivierung infolge der Geschmacksbeeinträchtigung hin. Deren Ausmaß kann eine Aussage über die Dauer sowie eine mögliche Remissionsfähigkeit der Symptomatik erlauben. Einen großen Einfluss auf gERP haben zudem kognitive Prozesse, wie Aufmerksamkeit und Erwartung des Untersuchten. Zur definitiven Integration in den klinischen Alltag sind weitere Daten bezüglich der einzelnen Schmeckstörungen sowie eine kürzere Untersuchungsdauer nötig.

8 Summary

Background and Aim: Taste disorders are affecting thousands of people every year all around the globe and can have a drastic influence on their physical and mental health. The key to a correct diagnosis and an adequate treatment is an objective assessment, which is still a challenge in everyday clinical practice. Default techniques require patients' collaboration and are yet manipulable. Gustatory event related potentials (gERP) could be used as an alternative. Therefore, the aim of this study is to investigate differences in the processing of taste stimuli between patients with dysgeusia in comparison to healthy controls, in particular regarding gERP. Another aim is to provide normative data for their clinical use.

Material and Methods: A comprehensive evaluation of the smell and taste function of 40 patients with different qualitative and quantitative taste disorders and 39 healthy controls was made using Sniffin' Sticks, taste sprays respectively strips and the electrogustometry. In addition, gERP were captured by an EEG that was recorded simultaneously while all participants were stimulated with two different salty taste solutions, which were applied via a gustometer. Using the BDI-FS all participants underwent a screening for depression. Furthermore, patients were asked to rate their ability to taste on a visual analog scale prior and after therapy.

Results: Patients showed significantly higher thresholds for gustatory and electrical stimuli, but didn't perform any different from controls in olfactory testing and in the taste sprays. Their impaired taste function was associated with higher scores in the BDI-FS indicating a more depressive mood. Regarding the EEG, patients' amplitudes were higher. However, no significant latency as well as no topographical differences were found between the two groups. An increased stimuli intensity led to smaller amplitudes and shorter latencies within the entire participant collective. Patients, who reported about an improvement of their symptoms after the treatment, were more sensitive towards electrical stimuli. In addition, their gERP were more similar to the healthy counterparts.

Conclusion: Differences between patients and healthy controls in psychophysical tests can also be portrayed objectively using gERP. Pathological peak deviations in patients might indicate a compensatory neuronal acitivation due to the taste impairment. Their extend could possibly allow an assessment of the time symptoms already exist and might predict the probability to recover. However, gERP are greatly influenced by cognitve processes such as attention and expectitaion of the participant. To integrate the recording of gERP as a diagnostic tool in clinical everyday practice more data - especially about the different taste disturbances - is needed as well as a shorter examination time.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines gERP 18
Abbildung 2: Sniffin' Sticks 25
Abbildung 3: Schmeckstreifen 27
Abbildung 4: Elektrogustometrie 28
Abbildung 5: Experimentelles Setup 29
Abbildung 6: Gustometer 29
Abbildung 7: Elektrodenlokalisation 31
Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung von gERP zweier Studienteilnehmer nach Stimulation mit der Non-Target- sowie der Target-Lösung 33
Abbildung 9: Absolute Häufigkeiten der erhobenen Anamnesedaten von Patienten und Probanden 35
Abbildung 10: Verteilung der qualitativen Dysgeusien getesteter Patienten 36
Abbildung 11: Verteilung der Ursachen der Schmeckstörungen 37
Abbildung 12: Mittelwert und Standardabweichung der erreichten SDI-Werte der Patienten sowie Probanden 38
Abbildung 13: Mittelwert und Standardabweichung der richtig identifizierten Schmecksprays der Patienten sowie Probanden 38
Abbildung 14: Mittelwert und Standardabweichung der richtig identifizierten Schmeckstreifen der Patienten sowie Probanden 39
Abbildung 15: Mittelwert und Standardabweichung der Elektrogustometerschwelle der verschiedenen Zungenregionen von Patienten und Probanden 40
Abbildung 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden für N1 von Patienten und Probanden an der jeweiligen Elektrodenpositionen 40
Abbildung 17: Mittlere Amplituden für LN von Patienten und Probanden jeweils nach Applikation des Non-Target- und Target-Stimulus aufgezeichnet mit der Fz - Elektrode 41
Abbildung 18: Subjektive Einschätzung des Schmeckvermögens getesteter Patienten bei Erstvorstellung (T_0) sowie nach mindestens sechs Monaten (T_1) 42

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Systematik von Schmeckstörungen 10
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien 23
Tabelle 3: Altersabhängige Normwerte zur Interpretation des SDI-Wertes. 25
Tabelle 4: Konzentrationen der Lösungen zur Herstellung der Schmeckstreifen.....27
Tabelle 5: Verwendete Konzentrationen der Schmecklösungen 30
Tabelle 6: Alter- und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer.....34
Tabelle 7: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der richtig identifizierten Schmeckstreifen innerhalb der jeweiligen Geschmacksqualität von Patienten sowie Probanden 39

11 Literaturverzeichnis

Ackerman BH, Kasbekar N. 1997. Disturbances of Taste and Smell Induced by Drugs. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther, 17(3):482–496 DOI: 10.1002/j.1875-9114.1997.tb03058.x.

Adler E, Hoon MA, Müller KL, Chandrashekar J, Ryba NJP, Zuker CS. 2000. A novel family of mammalian taste receptors. Cell, 100(6):693–702 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80705-9.

Ahmad R, Dalziel JE. 2020. G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. Front Pharmacol, 11:587664 DOI: 10.3389/fphar.2020.587664.

Ahne G, Erras A, Hummel T, Kobal G. 2000. Assessment of gustatory function by means of tasting tablets. Laryngoscope, 110(8):1396–1401 DOI: 10.1097/00005537-200008000-00033.

De Araujo IET, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F. 2003. Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. J Neurophysiol, 90(3):1865–1876 DOI: 10.1152/jn.00297.2003.

Arbeitsgemeinschaft OuG. 2016. S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen. AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin, S. 27–34. [aktualisiert Oktober 2016, Aufruf am: 23.03.2021], URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2021-04.pdf.

Avery JA, Liu AG, Ingeholm JE, Riddell CD, Gotts SJ, Martin A. 2020. Taste quality representation in the human brain. J Neurosci, 40(5):1042–1052 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1751-19.2019.

Bachmanov AA, Beauchamp GK. 2007. Taste receptor genes. Annu Rev Nutr, 27:389–414 DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111329.

Bajaj P, Arendt-Nielsen L, Bajaj P, Madsen H. 2001. Sensory changes during the ovulatory phase of the menstrual cycle in healthy women. Eur J Pain, 5(2):135–144 DOI: 10.1053/eujp.2001.0236.

Barker KE, Batstone MD, Savage NW. 2009. Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. Aust Dent J, 54(4):300–305 DOI: 10.1111/j.1834-7819.2009.01154.x.

Barlow LA. 2015. Progress and renewal in gustation: New insights into taste bud development. Dev, 142(21):3620–3629 DOI: 10.1242/dev.120394.

Barresi M, Ciurleo R, Giacoppo S, Foti Cuzzola V, Celi D, Bramanti P, Marino S. 2012. Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. J Neurol Sci, 323(1–2):16–24 DOI: 10.1016/j.jns.2012.08.028.

Barry MA, Gatenby JC, Zeiger JD, Gore JC. 2001. Hemisperic dominance of cortical activity evoked by focal electrogustatory stimuli. Chem Senses, 26(5):471–482 DOI: 10.1093/chemse/26.5.471.

Bartoshuk LM. 1989. Taste: Robust across the Age Span? Ann N Y Acad Sci, 561(1):65–75 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb20970.x.

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.

Berlin I, Givry-Steiner L, Lecrubier Y, Puech AJ. 1998. Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. Eur Psychiatry, 13(6):303–309 DOI: 10.1016/S0924-9338(98)80048-5.

Berling K, Knutsson J, Rosenblad A, Von Unge M. 2011. Evaluation of electrogustometry and the filter paper disc method for taste assessment. Acta Otolaryngol, 131(5):488–493 DOI: 10.3109/00016489.2010.535850.

Berlit P. 2019. Geruchs- und Geschmacksstörungen. In: Berlit P (Hrsg.) Klinische Neurologie. Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 1–6 DOI: 10.1007/978-3-662-44768-0_49-1.

Bernhardson BM, Olson K, Baracos VE, Wismer W V. 2012. Reframing eating during chemotherapy in cancer patients with chemosensory alterations. Eur J Oncol Nurs, 16(5):483–490 DOI: 10.1016/j.ejon.2011.11.004.

Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. 2008. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. Support Care Cancer, 16(3):275–283 DOI: 10.1007/s00520-007-0319-7.

Bloise R, Davis MP. 2016. Dysgeusia #304. J Palliat Med, 19(4):462–463 DOI: 10.1089/jpm.2016.0017.

Boesveldt S, Lindau ST, McClintock MK, Hummel T, Lundström JN. 2011. Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: A national probability study. Rhinology, 49(3):324–330 DOI: 10.4193/Rhino10.155.

Bogdanov V, Herzog M, Kazopoulos T, Grafmans D, Zhu Y, Hummel T. 2020. Bitter perception is altered in asthma and predicts its severity. J Allergy Clin Immunol, 146(4):919-921.e4 DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.010.

Bojanowski V, Hummel T. 2012. Retronasal perception of odors. Physiol Behav, 107(4):484–487 DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.03.001.

Boucher Y, Simons CT, Faurion A, Azérad J, Carstens E. 2003. Trigeminal modulation of gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. Brain Res, 973(2):265–274 DOI: 10.1016/S0006-8993(03)02526-5.

Boyce JM, Shone GR. 2006. Effects of ageing on smell and taste. Postgrad Med J, 82(966):239–241 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039453.

Bremerich A, Claeys T, Kovacs B, Cesteleyn L. 1991. Somato-sensory evoked potentials in facial pain diagnosis. Acta Stomatol Belg, 88(3):117–121.

Brisbois TD, Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. 2006. Taste and smell abnormalities as an independent cause of failure of food intake in patients with advanced cancer - An argument for the application of sensory science. J Palliat Care, 22(2):111–114 DOI: 10.1177/082585970602200208.

Brisbois TD, De Kock IH, Watanabe SM, Baracos VE, Wismer WV. 2011. Characterization of chemosensory alterations in advanced cancer reveals specific chemosensory phenotypes impacting dietary intake and quality of life. J Pain Symptom Manage, 41(4):673–683 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.06.022.

Broggio E, Pluchon C, Ingrand P, Gil R. 2001. Taste impairment in Alzheimer’s disease. Rev Neurol, 157(4):409–413.

Bromley SM, Doty RL. 2015. Clinical Disorders Affecting Taste: An Update. In: Handbook of Olfaction and Gustation: Third Edition. S. 887–910 DOI: 10.1002/9781118971758.ch39.

Broughton R, Meier-Ewert KH, Ebe M. 1969. Evoked visual, somato-sensory and retinal potentials in photosensitive epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 27(4):373–386 DOI: 10.1016/0013-4694(69)91446-1.

Bujas Z. 1980. Adequate stimulation of taste receptors and summated cortical responses in man. Acta Instituti Psychol Univ Zagrabiensis, 87:3–10.

Bull TR. 1965. Taste and the chorda tympani. J Laryngol Otol, 79(6):479–493 DOI: 10.1017/S0022215100063969.

Carleton A, Accolla R, Simon SA. 2010. Coding in the mammalian gustatory system. Trends Neurosci, 33(7):326–334 DOI: 10.1016/j.tins.2010.04.002.

Chamoun E, Mutch DM, Allen-Vercoe E, Buchholz AC, Duncan AM, Spriet LL, Haines J, Ma DWL. 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, Roper SD. 2010. The cell biology of taste. J Cell Biol, 190(3):285–296 DOI: 10.1083/jcb.201003144.

Chen X, Gabitto M, Peng Y, Ryba NJP, Zuker CS. 2011. A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain. Science, 333(6047):1262–1266 DOI: 10.1126/science.1204076.

Clark MPA, O'Malley S. 2007. Chorda tympani nerve function after middle ear surgery. Otol Neurotol, 28(3):335–340 DOI: 10.1097/01.mao.0000247820.16325.f0.

Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. Chem Senses, 39(3):185–194 DOI: 10.1093/chemse/bjt072.

Dahlslett SB, Göktas O, Schmidt F, Harms L, Olze H, Fleiner F. 2012. Psychophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology, 269(4):1163–1169 DOI: 10.1007/s00405-011-1812-7.

Dalton P, Doolittle N, Nagata H, Breslin PAS. 2000. The merging of the senses: Integration of subthreshold taste and smell. Nat Neurosci, 3(5):431–432 DOI: 10.1038/74797.

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 Neck Surg, 117(5):519–528 DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170065015.

Deems DA, Yen DM, Kreshak A, Doty RL. 1996. Spontaneous resolution of dysgeusia. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg, 122(9):961–963 DOI: 10.1001/archotol.1996.01890210037009.

Deshpande DA, Wang WCH, McIlmoyle EL, Robinett KS, Schillinger RM, An SS, Sham JSK, Liggett SB. 2010. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. Nat Med, 16(11):1299–1304 DOI: 10.1038/nm.2237.

Donchin E, Ritter W, McCallum WC. 1978. Cognitive Psychophysiology: the Endogenous Components of the Erp. In: Callaway E, Teuting P, Koslow S (Hrsg.) Event-Related Brain Potentials in Man. Academic Press, New York, S. 349–411 DOI: 10.1016/b978-0-12-155150-6.50019-5.

Doty RL. 1978. Gender and Reproductive State Correlates of Taste Perception in Humans. In: Sex and Behavior. S. 337–362 DOI: 10.1007/978-1-4899-0421-8_14.

Doty RL, Bromley SM. 2004. Effects of drugs on olfaction and taste. Otolaryngol Clin North Am, 37(6 SPEC.ISS.):1229–1254 DOI: 10.1016/j.otc.2004.05.002.

Doty RL, Heidt JM, MacGillivray MR, Dsouza M, Tracey EH, Mirza N, Bigelow D. 2016. Influences of age, tongue region, and chorda tympani nerve sectioning on signal detection measures of lingual taste sensitivity. Physiol Behav, 155:202–207 DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.12.014.

Doty RL, Shah M, Bromley SM. 2008. Drug-induced taste disorders. Drug Saf, 31(3):199–215 DOI: 10.2165/00002018-200831030-00002.

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: Changes with age. Science, 226(4681):1441–1443 DOI: 10.1126/science.6505700.

Draguhn A. 2018. Geschmack und Geruch. In: Silbernagl S, Pape H-C, Kurtz A (Hrsg.) Physiologie. 8. Aufl., S. 805–817, Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-006-149284.

Ehrenfeld M, Cornelius CP, Altenmüller E. 1992. Nervinjektionsschäden nach Leitungsanästhesie im Spatium pterygomandibulare. Dtsch Zahnärztl Z:36–39.

Epstein JB, Barasch A. 2010. Taste disorders in cancer patients: Pathogenesis, and approach to assessment and management. Oral Oncol, 46(2):77–81 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008.

Evans WJ, Kobal G, Lorig TS, Prah JD. 1993. Suggestions for collection and reporting of chemosensory (olfactory) event-related potentials. Chem Senses, 18(6):751–756 DOI: 10.1093/chemse/18.6.751.

Fark T, Hummel C, Hähner A, Nin T, Hummel T. 2013. Characteristics of taste disorders. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology, 270(6):1855–1860 DOI: 10.1007/s00405-012-2310-2.

Faurion A, Kobayakawa T, Cerf-Ducastel B. 2005. Cerebral imaging in taste. Chem Senses, 30 Suppl 1:i230-231 DOI: 10.1093/chemse/bjh198.

Femiano F, Scully C, Gombos F. 2002. Idiopathic dysgeusia; An open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy. Int J Oral Maxillofac Surg, 31(6):625–628 DOI: 10.1054/ijom.2002.0276.

Feng P, Huang L, Wang H. 2014. Taste bud homeostasis in health, disease, and aging. Chem Senses, 39(1):3–16 DOI: 10.1093/chemse/bjt059.

Fikentscher R, Rosenburg B, Spinar H, Bruchmüller W. 1977. Loss of taste in the elderly: sex differences. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2(3):183–189 DOI: 10.1111/j.1365-2273.1977.tb01356.x.

Finger TE. 2005. Cell types and lineages in taste buds. Chem Senses, 30 Suppl 1:i54-55 DOI: 10.1093/chemse/bjh110.

Finger TE, Böttger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL. 2003. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. Proc Natl Acad Sci U S A, 100(15):8981–8986 DOI: 10.1073/pnas.1531172100.

Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, Botticelli A, Volpe A. 1992. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol, 73(5):570–574 DOI: 10.1016/0030-4220(92)90100-5.

Formaker BK, Mott AE, Frank ME. 1998. The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. Ann N Y Acad Sci, 855:776–780 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10657.x.

Fujiyama R, Ishitobi S, Honda K, Okada Y, Oi K, Toda K. 2010. Ice cube stimulation helps to improve dysgeusia. Odontology, 98(1):82–84 DOI: 10.1007/s10266-009-0110-y.

Funakoshi M, Kawamura Y. 1971. Summated cerebral evoked responses to taste stimuli in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 30(3):205–209 DOI: 10.1016/0013-4694(71)90055-1.

Ganchrow JR, Erickson RP. 1970. Neural correlates of gustatory intensity and quality. J Neurophysiol, 33(6):768–783 DOI: 10.1152/jn.1970.33.6.768.

Goins MR, Pitovski DZ. 2004. Posttonsillectomy taste distortion: A significant complication. Laryngoscope, 114(7):1206–1213 DOI: 10.1097/00005537-200407000-00015.

Goto N, Yamamoto T, Kaneko M, Tomita H. 1983. Primary pontine hemorrhage and gustatory disturbance: Clinicoanatomic study. Stroke, 14(4):507–511 DOI: 10.1161/01.STR.14.4.507.

Grant R, Miller S, Simpson D, Lamey PJ, Bone I. 1989. The effect of chorda tympani section on ipsilateral and contralateral salivary secretion and taste in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 52(9):1058–1062 DOI: 10.1136/jnnp.52.9.1058.

Gravina SA, Yep GL, Khan M. 2013. Human biology of taste. Ann Saudi Med, 33(3):217–222 DOI: 10.5144/0256-4947.2013.217.

Greenway FL, Ingram DK, Ravussin E, Hausmann M, Smith SR, Cox L, Tomayko K, Treadwell B V. 2011. Loss of Taste Responds to High-Dose Biotin Treatment. J Am Coll Nutr, 30(3):178–181 DOI: 10.1080/07315724.2011.10719958.

Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. 2003. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: A unifying hypothesis. Pain Res Manag, 8(3):133–135 DOI: 10.1155/2003/654735.

Gudziol H, Hummel T. 2007. Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. Acta Otolaryngol, 127(6):658–661 DOI: 10.1080/00016480600951491.

Gudziol H, Rahneberg K. 2004. Anosmiker schmecken schlechter als Gesunde. Laryngo-Rhino-Otologie, 83:640–643 DOI: 10.1055/s-2004-823479.

Guido D, Perna S, Carrai M, Barale R, Grassi M, Rondanelli M. 2016. Multidimensional evaluation of endogenous and health factors affecting food preferences, taste and smell perception. J Nutr Heal Aging, 20(10):971–981 DOI: 10.1007/s12603-016-0703-4.

Gurvits GE, Tan A. 2013. Burning mouth syndrome. World J Gastroenterol, 19(5):665–672 DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.665.

Haase L, Cerf-Ducastel B, Murphy C. 2009. Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. Neuroimage, 44(3):1008–1021 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.044.

Haberland EJ, Fikentscher R, Roseburg B. 1974. Ein neues Elektrogustometer. MschrOhrenheilk, 108(6):254–258.

Hähner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. 2007. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord, 22(6):839–842 DOI: 10.1002/mds.21413.

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 Oto-Laryngologica, Suppl, (546):7–15 DOI: 10.1080/00016480260046373.

Hampf G, Aalberg V, Sundén B. 1990. Experiences from a facial pain unit. J Craniomandib Disord, 4(4):267–272.

Hatt H. 2011. Geschmack und Geruch. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.) Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 386–400 DOI: 10.1007/978-3-642-01651-6.

Hausser-Hauw C, Bancaud J. 1987. Gustatory hallucinations in epileptic seizures: Electrophysiological, clinical and anatomical correlates. Brain, 110(2):339–359 DOI: 10.1093/brain/110.2.339.

Hauswald B, Langer H, Gleditsch J, Zahnert T, Brandt H. 2008. Wirksamkeit der Akupunktur bei der Therapie von idiopathischen Schmeckstörungen: Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie. Dtsch Zeitschrift fur Akupunkt, 51(1):24–31 DOI: 10.1016/J.DZA.2008.01.003.

Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJG, Hummel T. 2003. Neurological aspects of taste disorders. Arch Neurol, 60(5):667–671 DOI: 10.1001/archneur.60.5.667.

Heckmann JG, Lang CJG. 2006. Neurological causes of taste disorders. Adv Otorhinolaryngol, 63:255–264 DOI: 10.1159/000093764.

Heckmann JG, Stössel C, Lang CJG, Neundörfer B, Tomandl B, Hummel T. 2005. Taste disorders in acute stroke: A prospective observational study on taste disorders in 102 stroke patients. Stroke, 36(8):1690–1694 DOI: 10.1161/01.STR.0000173174.79773.d3.

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.

Heft MW, Robinson ME. 2010. Age differences in orofacial sensory thresholds. J Dent Res, 89(10):1102–1105 DOI: 10.1177/0022034510375287.

Heiser C, Landis BN, Giger R, Cao Van H, Guinand N, Hörmann K, Stuck BA. 2012. Taste disorders after tonsillectomy: A long-term follow-up. Laryngoscope, 122(6):1265–1266 DOI: 10.1002/lary.23270.

Henkin RI, Gill JR, Bartter FC. 1963. Studies on Taste Thresholds in Normal Man and in Patients With Adrenal Cortical Insufficiency: the Role of Adrenal Cortical Steroids and of Serum Sodium Concentration. J Clin Invest, 42(5):727–735 DOI: 10.1172/jci104765.

Henkin RI, Larson AL, Powell RD. 1975. Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection. Ann Otol Rhinol Laryngol, 84(5):672–682 DOI: 10.1177/000348947508400519.

Henkin RI, Martin BM, Agarwal RP. 1999. Efficacy of Exogenous Oral Zinc in Treatment of Patients with Carbonic Anhydrase VI Deficiency. Am J Med Sci, 318(6):392 DOI: 10.1097/00000441-199912000-00006.

Henkin RI, Potolicchio SJ, Levy LM. 2011. Improvement in smell and taste dysfunction after repetitive transcranial magnetic stimulation. Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg, 32(1):38–46 DOI: 10.1016/j.amjoto.2009.10.001.

Hirokawa J, Vaughan A, Masset P, Ott T, Kepecs A. 2019. Frontal cortex neuron types categorically encode single decision variables. Nature, 576(7787):446–451 DOI: 10.1038/s41586-019-1816-9.

Hoffman HJ, Ishii EK, Macturk RH. 1998. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). Ann N Y Acad Sci, 855:716–722 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10650.x.

Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, Dietrich AM, Duncan SE, Lee YW, Lesser G. 2009. Taste and odor abnormalities in cancer patients. J Support Oncol, 7(2):58–65.

Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KEO, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. 2010. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. Support Care Cancer, 18(8):1081–1087 DOI: 10.1007/s00520-010-0902-1.

Huart C, Legrain V, Hummel T, Rombaux P, Mouraux A. 2012. Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans. PLoS One, 7(3):e33221 DOI: 10.1371/journal.pone.0033221.

Hummel C., Frasnelli J, Gerber J, Hummel T. 2007. Cerebral processing of gustatory stimuli in patients with taste loss. Behav Brain Res, 185(1):59–64 DOI: 10.1016/j.bbr.2007.07.019.

Hummel T, Erras A, Kobal G. 1997a. A test for the screening of taste function. Rhinology, 35(4):146–148.

Hummel T, Genow A, Landis BN. 2009. Clinical assessment of human gustatory function using event related potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 81(4):459–464 DOI: 10.1136/jnnp.2009.183699.

Hummel T., Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the “Sniffin’’ Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.” Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.

Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. 2001a. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: Reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. Ann Otol Rhinol Laryngol, 110(10):976–981 DOI: 10.1177/000348940111001015.

Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. 2011. Smell and taste disorders. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 10:Doc04.

Hummel T, Nesztler C., Kallert S, Bende M, Kobal G, Nordin S. 2001b. Gustatory Sensitivity in patients with ansomia. Chem Senses, (26):118.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997b. “Sniffin” sticks’. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses, 22(1):39–52 DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.

Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg.). 2009. Riech- und Schmeckstörungen, Physiologie, Pathophysiologie und Therapieansätze. Thieme, Stuttgart. S. 43–133 DOI: 10.1055/b-002-33686.

Iannilli E, Beger M, Fürer R, Hummel T. 2015. A gustatory stimulator. J Neurosci Methods, 255:12–16 DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.07.019.

Iannilli E, Gudziol V. 2019. Gustatory pathway in humans: A review of models of taste perception and their potential lateralization. J Neurosci Res, 97(3):230–240 DOI: 10.1002/jnr.24318.

Iannilli E, Noennig N, Hummel T, Schönfeld AM. 2014. Spatio-temporal correlates of taste processing in the human primary gustatory cortex. Neuroscience, 273:92–99 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.017.

Ikeda K. 2002. New seasonings. Chem Senses, 27(9):847–849 DOI: 10.1093/chemse/27.9.847.

Ikui A. 2002. A review of objective measures of gustatory function. Acta Otolaryngol, 122(SUPPL. 546):60–68 DOI: 10.1080/00016480260046427.

Jaggupilli A, Howard R, Upadhyaya JD, Bhullar RP, Chelikani P. 2016. Bitter taste receptors: Novel insights into the biochemistry and pharmacology. Int J Biochem Cell Biol, 77(Pt B):184–196 DOI: 10.1016/j.biocel.2016.03.005.

Just T, Pau HW, Bombor I, Guthoff RF, Fietkau R, Hummel T. 2005. Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: Comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. Laryngoscope, 115(12):2178–2182 DOI: 10.1097/01.MLG.0000181502.07160.86.

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.

Kashihara K, Hanaoka A, Imamura T. 2011. Frequency and characteristics of taste impairment in patients with Parkinson’s disease: Results of a clinical interview. Intern Med, 50(20):2311–2315 DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5935.

Kawashima M, Imura K, Sato I. 2012. Topographical organization of TRPV1-immunoreactive epithelium and CGRP-immunoreactive nerve terminals in rodent tongue. Eur J Histochem, 56(2):129–134 DOI: 10.4081/ejh.2012.e21.

Kazour F, Richa S, Desmidt T, Lemaire M, Atanasova B, El Hage W. 2017. Olfactory and gustatory functions in bipolar disorders: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev, 80:69–79 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.009.

Kida A, Rollin H. 1975. Where lies the boundary between common sensation and taste perception in electrogustometry. HNO, 23(3):72–723 PMID: 1205988.

Kinnaird E, Stewart C, Tchanturia K. 2018. Taste sensitivity in anorexia nervosa: A systematic review. Int J Eat Disord, 51(8):771–784 DOI: 10.1002/eat.22886.

Kinnamon SC. 2012. Taste receptor signalling - from tongues to lungs. Acta Physiol, 204(2):158–168 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02308.x.

Kitamura A, Tsurugizawa T, Uematsu A, Uneyama H. 2014. The Sense of Taste in the Upper Gastrointestinal Tract. Curr Pharm Des, 20(16):2713–2724 DOI: 10.2174/13816128113199990569.

Kliem S, Mößle T, Zenger M, Brähler E. 2014. Reliability and validity of the beck depression inventory-fast screen for medical patients in the general German population. J Affect Disord, 156:236–239 DOI: 10.1016/j.jad.2013.11.024.

Knecht M, Hüttenbrink KB, Hummel T. 1999. Störungen des Riechens und Schmeckens. Schweiz Med Wochenschr, 129(27–28):1039–1046.

Kobal G. 1985. Gustatory Evoked Potentials in Man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 62(6):449–454 DOI: 10.1016/0168-5597(85)90055-3.

Kobal G, Hummel C. 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials, 71(4):241–250 DOI: 10.1016/0168-5597(88)90023-8.

Kobal G, Hummel T. 2001. Olfactory Event-Related Potentials. In: Simon S, Nicolelis M (Hrsg.) Methods and Frontiers in Chemosensory Research. CRC Pres, S. 429–464 DOI: 10.1201/9781420038729.ch17.

Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. “Sniffin” Sticks’: Screening of olfactory performance. Rhinology, 34(4):222–226 PMID: 9050101.

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology, 257(4):205–211 DOI: 10.1007/s004050050223.

Kobayakawa T, Endo H, Ayabe-Kanamura S, Kumagai T, Yamaguchi Y, Kikuchi Y, Takeda T, Saito S, Ogawa H. 1996. The primary gustatory area in human cerebral cortex studied by magnetoencephalography. Neurosci Lett, 212(3):155–158 DOI: 10.1016/0304-3940(96)12798-1.

Kobayakawa T, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H, Saito S. 1999. Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in humans. Chem Senses, 24(2):201–209 DOI: 10.1093/chemse/24.2.201.

Kobayakawa T, Saito S, Gotow N, Ogawa H. 2008. Representation of salty taste stimulus concentrations in the primary gustatory Area in humans. Chemosens Percept, 1(4):227–234 DOI: 10.1007/s12078-008-9030-4.

Kobayakawa T, Wakita M, Saito S, Gotow N, Sakai N, Ogawa H. 2005. Location of the primary gustatory area in humans and its properties, studied by magnetoencephalography. Chem Senses, 30 Suppl 1:i226-227 DOI: 10.1093/chemse/bjh196.

Kobayashi Kan, Kumakura M, Yoshimura K, Takahashi M, Zeng JH, Kageyama I, Kobayashi Keiichi, Hama N. 2004. Comparative morphological studies on the stereo structure of the lingual papillae of selected primates using scanning electron microscopy. Ann Anat, 186(5–6):525–530 DOI: 10.1016/S0940-9602(04)80101-8.

Kringelbach ML, O’Doherty J, Rolls ET, Andrews C. 2003. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. Cereb Cortex, 13(10):1064–1071 DOI: 10.1093/cercor/13.10.1064.

Kuga M, Ikeda M, Suzuki K. 1999. Gustatory changes associated with the menstrual cycle. Physiol Behav, 66(2):317–322 DOI: 10.1016/S0031-9384(98)00307-2.

Kuga M, Ikeda M, Suzuki K, Takeuchi S. 2002. Changes in gustatory sense during pregnancy. Acta Oto-Laryngologica, Suppl, (546):146–153 DOI: 10.1080/00016480260046544.

Kumbargere Nagraj S, Naresh S, Srinivas K, Renjith George P, Shrestha A, Levenson D, Ferraiolo DM. 2014. Interventions for the management of taste disturbances. Cochrane Database Syst Rev, (11) DOI: 10.1002/14651858.CD010470.pub2.

Landis BN, Guinand NO. 2009. Selective taste disorder after temporal bone fracture. J Clin Neurosci, 16(4):605 DOI: 10.1016/j.jocn.2008.05.012.

Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of overall olfactory function. Chem Senses, 28(8):691–694 DOI: 10.1093/chemse/bjg061.

Landis BN, Hummel T, Lacroix JS. 2005. Basic and clinical aspects of olfaction. Adv Tech Stand Neurosurg, 30:69–105 DOI: 10.1007/3-211-27208-9_3.

Landis BN, Just T. 2010. Schmeckstörungen: Ein Update. HNO, 58(7):650–655 DOI: 10.1007/s00106-010-2145-3.

Landis BN, Leuchter I, Ruíz DSM, Lacroix JS, Landis T. 2006. Transient hemiageusia in cerebrovascular lateral pontine lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77(5):680–683 DOI: 10.1136/jnnp.2005.086801.

Landis BN, Scheibe M, Weber C, Berger R, Brämerson A, Bende M, Nordin S, Hummel T. 2010. Chemosensory interaction: Acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. J Neurol, 257(8):1303–1308 DOI: 10.1007/s00415-010-5513-8.

Landis BN, Welge-Lüssen A, Brämerson A, Bende M, Müller 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.

Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sapelli P. 2005. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. Pain, 115(3):332–337 DOI: 10.1016/j.pain.2005.03.028.

Leocani L, Guerrieri S, Comi G. 2018. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. J Neuro-Ophthalmology, 38(3):350–357 DOI: 10.1097/WNO.0000000000000704.

Light GA, Williams LE, Minow F, Sprock J, Rissling A, Sharp R, Swerdlow NR, Braff DL. 2010. Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) with human participants. Curr Protoc Neurosci, 52:Chapter 6, Unit 6.25.1-6.25.24 DOI: 10.1002/0471142301.ns0625s52.

Liman ER, Zhang Y V., Montell C. 2014. Peripheral coding of taste. Neuron, 81(5):984–1000 DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.022.

Lin C, Civantos AM, Arnold M, Stevens EM, Cowart BJ, Colquitt LR, Mansfield C, Kennedy DW, Brooks SG, Workman AD, Blasetti MT, Kohanski MA, Doghramji L, Douglas JE, Maina IW, Palmer JN, Adappa ND, Reed DR, Cohen NA. 2021. Divergent bitter and sweet taste perception intensity in chronic rhinosinusitis patients. Int Forum Allergy Rhinol, 11(5):857–865 DOI: 10.1002/alr.22686.

Lötsch J, Hummel T. 2006. The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. Behav Brain Res, 170(1):78–83 DOI: 10.1016/j.bbr.2006.02.013.

Luck SJ (Hrsg.). 2005. An Introduction to Event-Related Potentials and Their Neural Origins. In: An introduction to the event-related potential technique. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, USA, S. 2–50 ISBN: 9780262122771.

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.

Maffei A, Haley M, Fontanini A. 2012. Neural processing of gustatory information in insular circuits. Curr Opin Neurobiol, 22(4):709–716 DOI: 10.1016/j.conb.2012.04.001.

Maheswaran T, Abikshyeet P, Sitra G, Gokulanathan S, Vaithiyanadane V, Jeelani S. 2014. Gustatory dysfunction. J Pharm Bioallied Sci, 6(SUPPL. 1):30–33 DOI: 10.4103/0975-7406.137257.

Mann NM. 2002. Management of smell and taste problems. Cleve Clin J Med, 69(4):329–336 DOI: 10.3949/ccjm.69.4.329.

Manzini I, Czesnik D. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Schmeckens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg.) Riech- und Schmeckstörungen. Physiologie, Pathophysiologie, therapeutische Ansätze. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 27–42 DOI: 10.1055/b-0034-33242.

Marks LE. 2003. The role of attention in chemosensation. Food Qual Prefer, 14(2):147–155 DOI: 10.1016/S0950-3293(02)00076-9.

Maruyama Y, Yasuda R, Kuroda M, Eto Y. 2012. Kokumi substances, enhancers of basic tastes, induce responses in calcium-sensing receptor expressing taste cells. PLoS One, 7(4):e34489 DOI: 10.1371/journal.pone.0034489.

McConnell RJ, Menendez CE, Smith FR, Henkin RI, Rivlin RS. 1975. Defects of taste and smell in patients with hypothyroidism. Am J Med, 59(3):354–364 DOI: 10.1016/0002-9343(75)90394-0.

Merkonidis C, Grosse F, Ninh T, Hummel C, Hähner A, Hummel T. 2015. Characteristics of chemosensory disorders—results from a survey. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology, 272(6):1403–1416 DOI: 10.1007/s00405-014-3210-4.

Michael P, Raut V. 2007. Chorda tympani injury: Operative findings and postoperative symptoms. Otolaryngol - Head Neck Surg, 136(6):978–981 DOI: 10.1016/j.otohns.2006.12.022.

Mizoguchi C, Kobayakawa T, Saito S, Ogawa H. 2002. Gustatory evoked cortical activity in humans studied by simultaneous EEG and MEG recording. Chem Senses, 27(7):629–634 DOI: 10.1093/chemse/27.7.629.

Mondon K, Naudin M, Beaufils É, Atanasova B. 2014. Perception of taste and smell in normal and pathological aging: an update. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 12(3):313–320 DOI: 10.1684/pnv.2014.0484.

Müller CA, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AFP, Hummel T, Kobal G. 2003. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips.” Rhinology, 41(1):2–6 PMID: 12677732.

Müller CA, Khatib S, Landis BN, Temmel AFP, Hummel T. 2007a. Gustatory function after tonsillectomy. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg, 133(7):668–671 DOI: 10.1001/archotol.133.7.668.

Müller CA, Reiter M, Renner B. 2007b. Diagnostik von Riech- und Schmeckstörungen in der klinischen Routine. Laryngorhinootologie, 86(9):630–633 DOI: 10.1055/s-2007-986570.

Murphy C. 1993. Nutrition and chemosensory perception in the elderly. Crit Rev Food Sci Nutr, 33(1):3–15 DOI: 10.1080/10408399309527607.

Murphy C, Gilmore MM. 1989. Quality-specific effects of aging on the human taste system. Percept Psychophys, 45(2):121–128 DOI: 10.3758/BF03208046.

Murphy C, Morgan CD, Geisler MW, Wetter S, Covington JW, Madowitz MD, Nordin S, Polich JM. 2000. Olfactory event-related potentials and aging: Normative data. Int J Psychophysiol, 36(2):133–145 DOI: 10.1016/S0167-8760(99)00107-5.

Nakazato Y, Imai K, Abe T, Tamura N, Shimazu K. 2006. Unpleasant sweet taste: A symptom of SIADH caused by lung cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77(3):405–406 DOI: 10.1136/jnnp.2005.073726.

Naudin M, Mondon K, El-Hage W, Perriot E, Boudjarane M, Desmidt T, Lorette A, Belzung C, Hommet C, Atanasova B. 2015. Taste identification used as a potential discriminative test among depression and Alzheimer's disease in elderly: A pilot study. Psychiatry Res, 228(2):228–232 DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.021.

Negoro A, Umemoto M, Fujii M, Kakibuchi M, Terada T, Hashimoto N, Sakagami M. 2004. Taste function in Sjögren's syndrome patients with special reference to clinical tests. Auris Nasus Larynx, 31(2):141–147 DOI: 10.1016/j.anl.2004.01.005.

Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. 2005. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. 5. Aufl., S. 991–1002 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia ISBN-10: 0781751268.

Nilius B, Appendino G. 2011. Tasty and healthy TR(i)Ps. the human quest for culinary pungency. EMBO Rep, 12(11):1094–1101 DOI: 10.1038/embor.2011.200.

Nogueira R, Abolafia JM, Drugowitsch J, Balaguer-Ballester E, Sanchez-Vives M V., Moreno-Bote R. 2017. Lateral orbitofrontal cortex anticipates choices and integrates prior with current information. Nat Commun, 8:14823 DOI: 10.1038/ncomms14823.

Nomura Y, Toi T, Ikeda M, Ikeda A, Tanaka M, Oshima T. 2020. Prognostic factors of recovery with medication in patients with taste disorders. PLoS One, 15(10):e0237270 DOI: 10.1371/journal.pone.0237270.

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 Oto-Rhino-Laryngology, 264(3):285–289 DOI: 10.1007/s00405-006-0169-9.

Norgren R, Hajnal A, Mungarndee SS. 2006. Gustatory reward and the nucleus accumbens. Physiol Behav, 89(4):531–535 DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.05.024.

Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. 2003. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: A preliminary placebo-controlled study. Pol J Pharmacol, 55(6):1143–1147 PMID: 14730113.

O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. 2001. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. J Neurophysiol, 85(3):1315–1321 DOI: 10.1152/jn.2001.85.3.1315.

Ohla K, Busch NA, Lundström JN. 2012. Time for taste - A review of the early cerebral processing of gustatory perception. Chemosens Percept, 5(1):87–99 DOI: 10.1007/s12078-011-9106-4.

Ohla K, Hudry J, Le Coutre J. 2009. The cortical chronometry of electrogustatory event-related potentials. Brain Topogr, 22(2):73–82 DOI: 10.1007/s10548-009-0076-7.

Ohla K, Toepel U, Le Coutre J, Hudry J. 2010. Electrical neuroimaging reveals intensity-dependent activation of human cortical gustatory and somatosensory areas by electric taste. Biol Psychol, 85(3):446–455 DOI: 10.1016/j.biopsycho.2010.09.007.

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 Oto-Rhino-Laryngology, 276(3):719–728 DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1.

Onoda K, Ikeda M, Sekine H, Ogawa H. 2012. Clinical study of central taste disorders and discussion of the central gustatory pathway. J Neurol, 259(2):261–266 DOI: 10.1007/s00415-011-6165-z.

Pause BM, Krauel K. 2000. Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. Int J Psychophysiol, 36(2):105–122 DOI: 10.1016/S0167-8760(99)00105-1.

Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. J Psychiatr Res, 35(5):271–277 DOI: 10.1016/S0022-3956(01)00029-2.

Pavlidis P, Gouveris H, Kekes G, Maurer J. 2014. Electrogustometry thresholds, tongue tip vascularization, and density and morphology of the fungiform papillae in diabetes. B-ENT, 10(4):271–278 PMID: 25654950.

Perea-Martinez I, Nagai T, Chaudhari N. 2013. Functional Cell Types in Taste Buds Have Distinct Longevities. PLoS One, 8(1):e53399 DOI: 10.1371/journal.pone.0053399.

Picton TW. 1988. Endogenous Event-Related Potentials. In: Dynamics of Sensory and Cognitive Processing by the Brain. Springer Series in Brain Dynamics. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 258–265 DOI: 10.1007/978-3-642-71531-0_17.

Piette CE, Baez-Santiago MA, Reid EE, Katz DB, Moran A. 2012. Inactivation of basolateral amygdala specifically eliminates palatability-related information in cortical sensory responses. J Neurosci, 32(29):9981–9991 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0669-12.2012.

Plattig KH. 1969. Den elektrischen Geschmack. Reizstärkeabhängige evozierte Hirnpotentiale nach elektrischer Reizung der Zunge beim Menschen. Z Biol, 116(3):161–211.

Plattig KH, Dazert S, Maeyama T. 1988. A new gustometer for computer evaluation of taste responses in men and animals. Acta Otolaryngol, 105(S458):123–128 DOI: 10.3109/00016488809125115.

Polich J. 2007. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. Clin Neurophysiol, 118(10):2128–2148 DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.

Pribitkin E, Rosenthal MD, Cowart BJ. 2003. Prevalence and causes of severe taste loss in a chemosensory clinic population. Ann Otol Rhinol Laryngol, 112(11):971–978 DOI: 10.1177/000348940311201110.

Radeloff A, Cebulla M, Shehata-Dieler W. 2014. Akustisch evozierte Potenziale: Grundlagen und klinische Anwendung. Laryngorhinootologie, 93(9):625–637 DOI: 10.1055/s-0034-1385868.

Rapin I, Schimmel H, Tourk LM, Krasnegor NA, Pollak C. 1966. Evoked responses to clicks and tones of varying intensity in waking adults. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 21(4):335–344 DOI: 10.1016/0013-4694(66)90039-3.

Reed D. 2009. Heritable Variation in Fat Preference. In: Montmayeur J, le Coutre J (Hrsg.) Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, Florida, USA, S. 395–415 DOI: 10.1201/9781420067767-c16.

Renzi G, Carboni A, Gasparini G, Perugini M, Becelli R. 2002. Taste and olfactory disturbances after upper and middle third facial fractures: A preliminary study. Ann Plast Surg, 48(4):355–358 DOI: 10.1097/00000637-200204000-00003.

Ribas ESC, Duffau H. 2012. Permanent anosmia and ageusia after resection of a left temporoinsular low-grade glioma: Anatomofunctional considerations - Case report. J Neurosurg, 116(5):1007–1013 DOI: 10.3171/2012.2.JNS111982.

Rolls ET. 2007. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. Proc Nutr Soc, 66(1):96–112 DOI: 10.1017/S0029665107005332.

Rolls ET, Grabenhorst F. 2008. The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. Prog Neurobiol, 86(3):216–244 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.001.

Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. 1989. Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. Eur J Neurosci, 1(1):53–60 DOI: 10.1111/j.1460-9568.1989.tb00774.x.

Rombaux P, Bertrand B, Keller T, Mouraux A. 2007. Clinical significance of olfactory event-related potentials related to orthonasal and retronasal olfactory testing. Laryngoscope, 117(6):1096–1101 DOI: 10.1097/MLG.0b013e31804d1d0d.

Rombaux P, Huart C, Collet S, Eloy P, Negoias S, Hummel T. 2010. Presence of olfactory event-related potentials predicts recovery in patients with olfactory loss following upper respiratory tract infection. Laryngoscope, 120(10):2115–2118 DOI: 10.1002/lary.21109.

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit J, Hummel T. 2006. Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. Neurophysiol Clin, 36(2):53–62 DOI: 10.1016/j.neucli.2006.03.005.

Roseburg B, Fikentscher R. 1984. Riech- und Schmeckstörungen. In: HNO-Begutachtung. Georg Thieme, Leipzig, 2. Aufl. S. 75–80.

Rosen AM, Roussin AT, Di Lorenzo PM. 2010. Water as an independent taste modality. Front Neurosci, 4:175 DOI: 10.3389/fnins.2010.00175.

Rösler F. 1982. Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse. Albert D, Pawlik K, Stapf K-H, Ströbe W (Hrsg.) Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.

Saito S, Endo H, Kobayakawa T, Ayabe-Kanamura S, Kikuchi Y, Takeda T, Ogawa H. 1998. Temporal process from receptors to higher brain in taste detection studied by gustatory-evoked magnetic fields and reaction times. Ann N Y Acad Sci, 855:493–497 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10612.x.

Saito T, Manabe Y, Shibamori Y, Yamagishi T, Igawa H, Tokuriki M, Fukuoka Y, Noda I, Ohtsubo T, Saito H. 2001. Long-term follow-up results of electrogustometry and subjective taste disorder after middle ear surgery. Laryngoscope, 111(11):2064–2070 DOI: 10.1097/00005537-200111000-00037.

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.

Sakai F, Yoshida S, Endo S, Tomita H. 2002. Double-blind, placebo-controlled trial of zinc picolinate for taste disorders. Acta Oto-Laryngologica, Suppl, (546):129–133 DOI: 10.1080/00016480260046517.

Sakai N, Kobayakawa T, Gotow N, Saito S, Imada S. 2001. Enhancement of Sweetness Ratings of Aspartame by a Vanilla Odor Presented Either by Orthonasal or Retronasal Routes. Percept Mot Skills, 92(3_suppl):1002–1008 DOI: 10.2466/pms.2001.92.3c.1002.

Sandow 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.

Sasano T, Satoh-Kuriwada S, Shoji N. 2015. The important role of umami taste in oral and overall health. Flavour, 4(1):10 DOI: 10.1186/2044-7248-4-10.

Sasano T, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Sekine-Hayakawa Y, Kawai M, Uneyama H. 2010. Application of umami taste stimulation to remedy hypogeusia based on reflex salivation. Biol Pharm Bull, 33(11):1791–1795 DOI: 10.1248/bpb.33.1791.

Schaupp H. 1971. Probleme der objektiven Gustometrie. Z Laryngol Rhinol Otol, 50(3):208–213 PMID: 5125586.

Schiffman SS. 1997. Taste and smell losses in normal aging and disease. J Am Med Assoc, 278(16):1357–1362 DOI: 10.1001/jama.278.16.1357.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. 2018. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5. Aufl., S. 188–202; 488. Georg Thieme, Stuttgart DOI: 10.1055/b-006-149644.

Schuster B, Iannilli E, Gudziol V, Landis BN. 2009. Gustatory testing for clinicians. B-ENT, 5 Suppl 13:109–113 PMID: 20084811.

Scott TR, Perrotto RS. 1980. Intensity coding in pontine taste area: Gustatory information is processed similarly throughout rat's brain stem. J Neurophysiol, 44(4):739–750 DOI: 10.1152/jn.1980.44.4.739.

Segovia C, Hutchinson I, Laing DG, Jinks AL. 2002. A quantitative study of fungiform papillae and taste pore density in adults and children. Dev Brain Res, 138(2):135–146 DOI: 10.1016/S0165-3806(02)00463-7.

Seifert J. 2005. Ereigniskorrelierte EEG-Aktivität. Pabst Science Publishers, Lengerich. S. 61-101 ISBN: 3899672364.

Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, McGaw T, Rieger J, Wolfaardt J, Hanson J. 2004. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg, 130(8):956–961 DOI: 10.1001/archotol.130.8.956.

Shah AS, Yehuda BS, Moninger TO, Kline JN, Welsh MJ. 2009. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. Science, 325(5944):1131–1134 DOI: 10.1126/science.1173869.

Shah M, Deeb J, Fernando M, Noyce A, Visentin E, Findley LJ, Hawkes CH. 2009. Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease. Park Relat Disord, 15(3):232–237 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.05.008.

Shibata M, Hirotsuka M, Mizutani Y, Takahashi H, Kawada T, Matsumiya K, Hayashi Y, Matsumura Y. 2017. Isolation and characterization of key contributors to the "kokumi" taste in soybean seeds. Biosci Biotechnol Biochem, 81(11):2168–2177 DOI: 10.1080/09168451.2017.1372179.

Ship J, Chávez E. 2002. Special Senses: Disorders of Taste and Smell. In: Silverman S, Eversole LR, Truelove ED (Hrsg.), Essentials of Oral Medicine. BC Decker Inc. S. 277–288 ISBN: 1550091468.

Simon SA, De Araujo IE, Gutierrez R, Nicolelis MAL. 2006. The neural mechanisms of gustation: A distributed processing code. Nat Rev Neurosci, 7(11):890–901 DOI: 10.1038/nrn2006.

Singh PB, Iannilli E, Hummel T. 2011. Segregation of gustatory cortex in response to salt and umami taste studied through event-related potentials. Neuroreport, 22(6):299–303 DOI: 10.1097/WNR.0b013e32834601e8.

Small DM, Bender G, Veldhuizen MG, Rudenga K, Nachtigal D, Felsted J. 2007. The role of the human orbitofrontal cortex in taste and flavor processing. Ann N Y Acad Sci, 1121:136–151 DOI: 10.1196/annals.1401.002.

Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo J V., Frey S, Petrides M. 1999. Human cortical gustatory areas: A review of functional neuroimaging data. Neuroreport, 10(1):7–14 DOI: 10.1097/00001756-199901180-00002.

Smith DV., Margolskee RF. 2001. Making sense of taste. Sci Am, 284(3):32–9 DOI: 10.1038/scientificamerican0301-32.

Sonis S, Yuan A. 2017. Oral complications of cancer and their treatment. In: Holland J, Frei E (Hrsg.) Cancer medicine. Lea & Febiger, 9. Aufl., S. 1821–1833 ISBN: 9781119000839.

Soter A, Kim J, Jackman A, Tourbier I, Kaul A, Doty RL. 2008. Accuracy of self-report in detecting taste dysfunction. Laryngoscope, 118(4):611–617 DOI: 10.1097/MLG.0b013e318161e53a.

Spekreijse H, Van der Tweel LH, Zuidema T. 1973. Contrast evoked responses in man. Vision Res, 13(8):1577–1601 DOI: 10.1016/0042-6989(73)90016-3.

Spence C, Ketenmann B, Kobal G, McGlone FP. 2000. Selective attention to the chemosensory modality. Percept Psychophys, 62(6):1265–1271 DOI: 10.3758/BF03212128.

Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. 1975. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 38(4):387–401 DOI: 10.1016/0013-4694(75)90263-1.

Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, Heinrich P, Sommer H, Hanusch C, Prechtl A, Schmidt B, Bauerfeind I, Seck K, Jacobs VR, Schmalfeldt B, Harbeck N. 2009. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. J Clin Oncol, 27(11):1899–1905 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2690.

Stevens DA, Lawless HT. 1981. Age-related changes in flavor perception. Appetite, 2(2):127–136 DOI: 10.1016/S0195-6663(81)80006-2.

Stillman JA, Morton RP, Goldsmith D. 2000. Automated electrogustometry: A new paradigm for the estimation of taste detection thresholds. Clin Otolaryngol Allied Sci, 25(2):120–125 DOI: 10.1046/j.1365-2273.2000.00328.x.

Stillman JA, Morton RP, Hay KD, Ahmad Z, Goldsmith D. 2003. Electrogustometry: Strengths, weaknesses, and clinical evidence of stimulus boundaries. Clin Otolaryngol Allied Sci, 28(5):406–410 DOI: 10.1046/j.1365-2273.2003.00729.x.

Stöhr M, Dichgans J, Hess C, Büttner U. 2005. Evozierte Potentiale. SEP - VEP - AEP. Springer Verlag, Berlin Heidelberg. 4. Aufl., S. 499–537 DOI: 10.1007/3-540-26659-3_7.

Striebel KM, Beyerstein B, Remick RA, Kopala L, Honer WG. 1999. Olfactory identification and psychosis. Biol Psychiatry, 45(11):1419–1425 DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00245-5.

Stuck BA. 2010. Riechen und Schmecken - die chemischen Sinne. HNO, 58(7):643–643 DOI: 10.1007/s00106-010-2134-6.

Su N, Ching V, Grushka M. 2013. Taste disorders: A review. J Can Dent Assoc (Tor), 79:d86 PMID: 24309062.

Sur S, Sinha V. 2009. Event-related potential: An overview. Ind Psychiatry J, 18(1):70 DOI: 10.4103/0972-6748.57865.

Syed Q, Hendler KT, Koncilja K. 2016. The Impact of Aging and Medical Status on Dysgeusia. Am J Med, 129(7):753.e1-753.e6 DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.02.003.

Toelstede S, Dunkel A, Hofmann T. 2009. A series of kokumi peptides impart the long-lasting mouthfulness of matured gouda cheese. J Agric Food Chem, 57(4):1440–1448 DOI: 10.1021/jf803376d.

Tremblay L, Schultz W. 1999. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. Nature, 398(6729):704–708 DOI: 10.1038/19525.

Ueda Y, Sakaguchi M, Hirayama K, Miyajima R, Kimizuka A. 1990. Characteristic Flavor Constituents in Water Extract of Garlic. Agric Biol Chem, 54(1):163–169 DOI: 10.1271/bbb1961.54.163.

Veldhuizen MG, Albrecht J, Zelano C, Boesveldt S, Breslin P, Lundström JN. 2011. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. Hum Brain Mapp, 32(12):2256–2266 DOI: 10.1002/hbm.21188.

Vennemann MM, Hummel T, Berger K. 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. J Neurol, 255(8):1121–1126 DOI: 10.1007/s00415-008-0807-9.

Wada M. 2005. Evoked response to taste stimulations. Int Tinnitus J, 11(1):43–47 PMID: 16419688.

Welge-Lüssen A. 2009. Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. B-ENT, 5 Suppl 13:129–132 PMID: 20084814.

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.

Welge-Lüssen A, Drago J, Wolfensberger M, Hummel T. 2004. Interaktion von Schmecken und Riechen. Laryngo-Rhino-Otologie, 83(02) DOI: 10.1055/s-2004-823486.

Welge-Lüssen A, Leopold DA, Miwa T. 2014. Smell and Taste Disorders - Diagnostic and Clinical Work-Up. In: Welge-Lüssen A, Hummel T (Hrsg.) Management of Smell and Taste Disorders - A Practical Guide for Clinicians. Thieme, Stuttgart, S. 49–57 DOI: 10.1055/b-002-89586.

Wilton M, Stancak A, Giesbrecht T, Thomas A, Kirkham T. 2019. Intensity expectation modifies gustatory evoked potentials to sweet taste: Evidence of bidirectional assimilation in early perceptual processing. Psychophysiology, 56(3):e13299 DOI: 10.1111/psyp.13299.

Witt M. 2020. Anatomy and Development of the Human Gustatory and Olfactory Systems. In: The Senses: A Comprehensive Reference. S. 85–118 DOI: 10.1016/b978-0-12-809324-5.24204-1.

Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJP. 2009. Common Sense about Taste: From Mammals to Insects. Cell, 139(2):234–244 DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.001.

Yavuzsen T, Walsh D, Davis MP, Kirkova J, Jin T, Legrand S, Lagman R, Bicanovsky L, Estfan B, Cheema B, Haddad A. 2009. Components of the anorexia-cachexia syndrome: Gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. Support Care Cancer, 17(12):1531–1541 DOI: 10.1007/s00520-009-0623-5.

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.

12 Anhang

12.1 Überblick aller getesteten Patienten sowie deren klinische Daten

Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Diagnosen	Dauer	Ursache	Therapieempfehlung
1	w	53	Bitter-Dysgeusie, rechtsseitige Hypogeusie	16 Mo.	idiopathisch	Zink (50mg/d, 1-0-1), Akupunktur
2	m	49	Metallisch-Bitter-Dysgeusie, Hyposmie	5 Mo.	postinfektiös	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate
3	w	68	Salzig-Dysgeusie, Hypogeusie	3 Mo.	idiopathisch	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate, Akupunktur
4	w	56	Bitter-Dysgeusie	12 Mo.	postinfektiös/medikamentös induziert (Antibiotika)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate, Akupunktur
5	w	70	Hypogeusie, funktionelle Ansomie	6 Mo.	postinfektiös	Coldastop-Nasenöl in Kaiteki-Position für 2 Monate, Riechtraining für 9 Monate, Zink (50mg/d, 1-0-0) für 6 Monate, Akupunktur
6	w	75	Salzig-Dysgeusie, funktionelle Anosmie, Parosmie II°, Phantosmie I°	7 Mo.	postinfektiös	Coldastop-Nasentropfen in Kaiteki-Position für 2 Monate, Riechtraining, Zink (50mg/d, 1-0-1)
7	w	58	Salzig-Dysgeusie	30 Mo.	idiopathisch	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate, Akupunktur
8	w	51	Salzig-Süß-Dysgeusie, linksseitige Hypogeusie	6 Mo.	iatrogen (CI-Implantation links)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate
9	w	83	Bitter-Dysgeusie, funktionelle Anosmie	6 Mo.	idiopathisch	Zink (50mg/d, 1-0-0) für 4-6 Monate, Akupunktur
10	w	41	Bitter-Dysgeusie	5 Mo.	iatrogen (TE)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate
11	w	74	Bitter-Dysgeusie, funktionelle Anosmie	4 Jahre	postviral	Coldastop-Nasenöl in Kaiteki-Position für 2

						Monate, Riechtraining für 9 Monate, Zink (50mg/d, 1-0-0) für 6 Monate, Akupunktur
12	w	71	Salzig-Dysgeusie, Hypogeusie	15 Mo.	medikamentös induziert (Sedative Original Bombastus)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate, Akupunktur
13	w	32	Hypogeusie	5 Mo.	iatrogen (TE)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate
14	m	53	Salzig-Bitter-Dysgeusie, Hypogeusie, Hyposmie	3 Mo.	iatrogen (Zahnoperation)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate, Akupunktur
15	m	68	Hypogeusie, funktionelle Anosmie	2 Mo.	postinfektiös	Riechtraining für 9 Monate, Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate
16	w	81	Hypogeusie, Hyposmie	36 Mo.	iatrogen (Ohroperation)	Zink (50mg/d, 0-0-1) für 4 Monate
17	w	77	Salzig-Dysgeusie	3 Mo.	iatrogen (Zahnbehandlung mit Lokalanästhesie)	alpha-Liponsäure (600mg, 0-0-1) für 3-4 Monate, Akupunktur
18	w	63	Salzig-Dysgeusie, Hypogeusie, Hyposmie	6 Mo.	Hörsturz	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate
19	w	83	Bitter-Salzig-Dygeusie	5 Jahre	idiopathisch	Zink-Gluconat (140 mg/d, 0-0-1) für 4 Monate
20	w	53	Sauer-Salzig-Bitter-Dysgeusie Mundbrennen, Hypogeusie	36 Mo.	idiopathisch	Zink-Gluconat (140 mg/d, 0-0-1) für 4 Monate, alpha-Liponsäure (600mg/d, 1-0-1) für 4 Monate
21	m	46	Süß-Metallisch-Dysgeusie, Parästhesie der Zungenspitze, Mundtrockenheit	3 Wo.	idiopathisch	Zink, alpha-Liponsäure (600mg/d 1-0-1)
22	w	60	Bitter-Salzig-Dysgeusie	14 Mo.	idiopathisch	Antibiose (Clarithromycin)
23	w	56	Schmeckminderung bei Normgeusie, Hyposmie	14,5 Jahre	idiopathisch	Zink-Gluconat (140 mg/d), Akupunktur
24	m	60	Hypogeusie	6 Mo.	idiopathisch	Akupunktur

25	m	48	Bitter-Dysgeusie, Hypogeusie im Bereich des N. glossopharyngeus bds.	6 Mo.	iatrogen (Zahnbehandlung)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate
26	m	76	Hypogeusie, funktionelle Anosmie	10 Jahre	idiopathisch	Riechtraining für 9 Monate, Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate
27	w	52	Salzig-Bitter-Dysgeusie, Mundtrockenheit	36 Mo.	medikamentös induziert (Chemotherapie)	Akupunktur
28	w	81	Salzig-Dysgeusie, Mundbrennen, Hyposmie	3 Mo.	Systemischer Lupus Erythematodes	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate, Akupunktur
29	m	68	Bitter-Dysgeusie, Hyposmie	12 Mo.	idiopathisch	Zink (50 mg/d, 1-0-1), alpha-Liponsäure (600mg/d 1-0-1) für 2-4 Monate, Akupunktur
30	w	83	Normogeusie, Hyposmie	21 Mo.	iatrogen (Gallengangsoperation)	Mometason-Nasenspray für 1 Monat
31	w	54	Bitter-Dysgeusie, Hypogeusie	9 Mo.	iatrogen (TE)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate, Akupunktur
32	w	65	Hypogeusie, postvirale funktionelle Anosmie, Phantosmie II°	18 Mo.	postinfektiös	Coldastop-Nasenöl in Kaiteki-Position für 2 Monate, Riechtraining für 9 Monate, Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate, Akupunktur
33	w	66	Mundbrennen, Mundtrockenheit	22 Mo.	idiopathisch	alpha-Liponsäure (600mg, 1-0-1) für 4 Monate, Akupunktur
34	w	70	Bitter-Metallisch-Dysgeusie, Hyposmie	3 Mo.	iatrogen (Ohroperation)	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 - 6 Monate, Akupunktur
35	w	62	linksseitige Ageusie bei Ganzmund-Normgeusie	12 Mo.	idiopathisch	_
36	w	53	Süß-Dysgeusie	5 Mo.	idiopathisch	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate, Akupunktur

37	w	64	Salzig(-Bitter-Sauer)-Dysgeusie	5 Mo.	idiopathisch	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate, Akupunktur
38	w	60	Schmeckminderung bei Normgeusie, Mundbrennen	24 Mo.	idiopathisch	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 4 Monate, Akupunktur
39	m	59	Salzig-Dysgeusie	5 Jahre	idiopathisch	Zink (50mg/d, 1-0-0)
40	w	61	Schmeckminderung bei Normgeusie (initial Salzig-Dysgeusie)	6 Mo.	medikamentös induziert (Ketoconazol - Shampoo)	Zink (50mg/d, 1-0-1), Akupunktur, alpha-Liponsäure (600mg/d, 1-0-1)
41	w	46	Bitter-Salzig-Dysgeusie	3 Mo.	iatrogen (Grippeschutzimpung)	Zink (50mg/d, 1-0-1), Akupunktur, alpha-Liponsäure (600mg/d, 1-0-1)
42	w	73	Bitter-Salzig-Dysgeusie	6 Mo.	iatrogen (Stimmlippenoperation)	Zink (50mg/d, N3 1-0-1), alpha-Liponsäure (600mg; 1-0-1) für 4-6 Monate, Akupunktur
43	w	43	Sauer-Dysgeusie mit Burning-Mouth-Syndrom	36 Mo.	postinfektiös	Zink (50mg/d, 1-0-1) für 6 Monate, Akupunktur, alpha-Liponsäure (600mg/d) für 4 Monate
44	w	29	Schmeckminderung bei Normogeusie	4 Mo.	iatrogen (TE)	Zink (50mg/d, 1-0-0), Akupunktur
45	w	36	Schmeckminderung	21 Mo.	iatrogen (TE)	Zink (50mg/d, 1-0-1), Akupunktur, alpha-Liponsäure (600mg/d, 1-0-1) für 2-4 Monate

12.2 Anamnesebogen

Datum: …….. Patientennummer / Probandennummer: ……..

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an. Etwaige Anmerkungen bitte am Rand eintragen.

1. Allgemeine Angaben

Körpergröße (in cm) ..... Körpergewicht (in kg) ..... Alter (Jahre) ……..

Geschlecht ☐ männlich ☐ weiblich

Beruf: Ausbildung:

derzeit beschäftigt als: .....

2. Vorgeschichte

Bestehen oder bestanden folgende **Krankheitsbilder**?

☐ nein

ja, folgende

- ☐ Unfall mit Kopfbeteiligung?
- ☐ häufige Erkältungen/Grippe?
- ☐ häufige Nasennebenhöhlenentzündungen?
- ☐ Nasenpolypen?
- ☐ Heuschnupfen?
- ☐ behinderte Nasenatmung?
- ☐ Kopfschmerzen?
- ☐ Nasenlaufen?
- ☐ verschleimter Rachen?
- ☐ Schnarchen?
- ☐ Nerven- / Hirnerkrankung?
- ☐ Gelbsucht/Leberentzündung
- ☐ Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)?
- ☐ Nierenerkrankung?
- ☐ Schilddrüsen**über**funktion (Hyperthyreose)?
- ☐ Schilddrüsen**unter**funktion?
- ☐ Andere (welche): ……

Sind Sie bereits im **Kopfbereich operiert** worden?

☐ nein

ja, an

- ☐ Nasennebenhöhlen wann?
- ☐ Nasenscheidewand wann?
- ☐ Nasenmuscheln wann?
- ☐ Gaumenmandeln wann?
- ☐ Rachenmandel (“Polypen”) wann?
- ☐ Mittelohr ☐ rechts ☐ links wann?
- ☐ größere Zahnoperation ..... wann? .....
- ☐ andere Operationen …….…….

Trinken Sie **Alkohol**?

☐ nein

☐ ja ☐ gelegentlich ☐ regelmäßig

Rauchen Sie?

☐ nein, noch nie

☐ nein, nicht mehr seit ..... Jahren

☐ ja seit ..... Jahren

Sind Sie **Chemikalien / Stäuben / Gasen** besonders ausgesetzt bzw. ausgesetzt gewesen?
☐ nein, noch nie ☐ ja, gegenüber was?

3. Schmecken

Wie beurteilen Sie Ihr **Schmeckvermögen** im Vergleich zu anderen?

sehr gut ---------- ☐

deutlich besser ---------- ☐

etwas besser ---------- ☐

normal ---------- ☐

etwas schlechter ---------- ☐

deutlich schlechter ---------- ☐

sehr schlecht ---------- ☐

keine Riechwahrnehmung ---------- ☐

Haben Sie Probleme bei dem **Erkennen** einer der folgenden Qualitäten?

süß ---------- ☐

salzig ---------- ☐

sauer ---------- ☐

bitter ---------- ☐

Haben Sie **ständig** im Mund eine der folgenden Empfindungen?

Brennen ---------- ☐

Bitterer Geschmack ---------- ☐

Salziger Geschmack ---------- ☐

Saurer Geschmack ---------- ☐

Mundtrockenheit ---------- ☐

Fremdkörpergefühl ---------- ☐

4. Riechen

Wie beurteilen Sie Ihr **Riechvermögen** im Vergleich zu anderen?

sehr gut---------- ☐

deutlich besser---------- ☐

etwas besser ---------- ☐

normal ---------- ☐

etwas schlechter ---------- ☐

deutlich schlechter ---------- ☐

sehr schlecht ---------- ☐

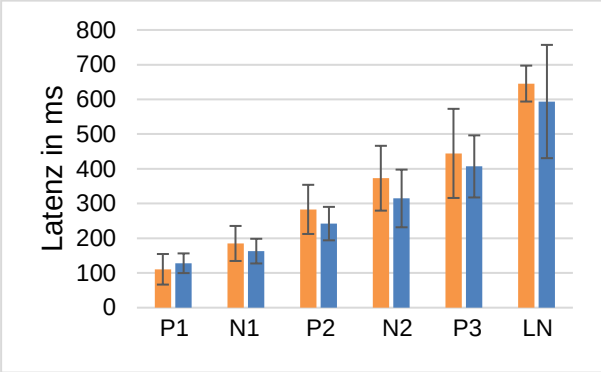
keine Riechwahrnehmung ---------- ☐

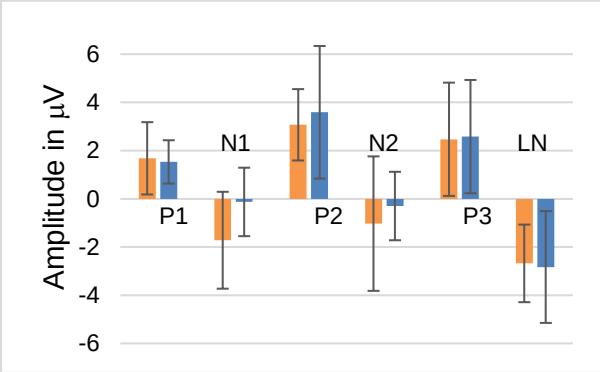
Wie beurteilen Sie Ihre **Nasenatmung**?

	linke Seite	rechte Seite
sehr gut	☐	☐
deutlich besser	☐	☐
etwas besser	☐	☐
normal	☐	☐
etwas schlechter	☐	☐
deutlich schlechter	☐	☐
sehr schlecht	☐	☐
nicht durchgängig	☐	☐

12.3 Mittelwerte und Standardabweichungen von Latenzen sowie Amplituden der einzelnen Potentialcharakteristika bezüglich Fz

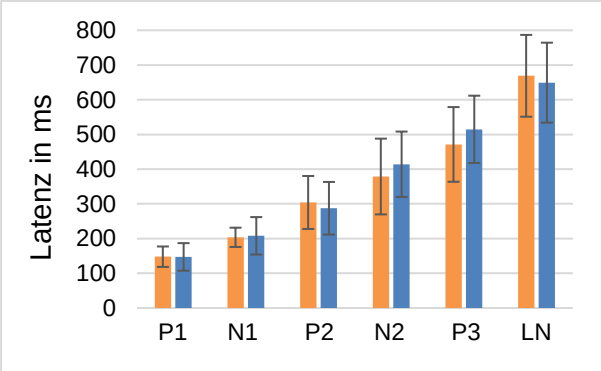
		Patienten	Probanden
Non - Target	Latenz P1 (ms) Amplitude P1 (µV)	111 ± 44 1,68 ± 1,5	128 ± 28 1,53 ± 0,9
	Latenz N1 (ms) Amplitude N1 (µV)	185 ± 50 -1,72 ± 2,01	163 ± 36 -0,13 ± 1,42
	Latenz P2 (ms) Amplitude P2 (µV)	283 ± 71 3,07 ± 1,48	242 ± 48 3,59 ± 2,75
	Latenz N2 (ms) Amplitude N2 (µV)	373 ± 93 -1,03 ± 2,79	315 ± 83 -0,3 ± 1,42
	Latenz P3 (ms) Amplitude P3 (µV)	444 ± 128 2,47 ± 2,35	407 ± 89 2,58 ± 2,35
	Latenz LN (ms) Amplitude LN (µV)	645 ± 52 -2,68 ± 1,61	594 ± 163 -2,83 ± 2,32
Target	Latenz P1 (ms) Amplitude P1 (µV)	148 ± 29 2,95 ± 1,82	147 ± 40 1,35 ± 1,2
	Latenz N1 (ms) Amplitude N1 (µV)	204 ± 28 -2,8 ± 2,19	208 ± 54 -1,9 ± 1,42
	Latenz P2 (ms) Amplitude P2 (µV)	304 ± 76 3,59 ± 1,42	287 ± 76 3,4 ± 2,56
	Latenz N2 (ms) Amplitude N2 (µV)	379 ± 109 -1,58 ± 2,23	414 ± 94 -0,78 ± 1,65
	Latenz P3 (ms) Amplitude P3 (µV)	471 ± 108 4,52 ± 2,05	515 ± 97 3,46 ± 1,43
	Latenz LN (ms) Amplitude LN (µV)	669 ± 118 -3,63 ± 1,39	649 ± 115 -2,7 ± 1,85

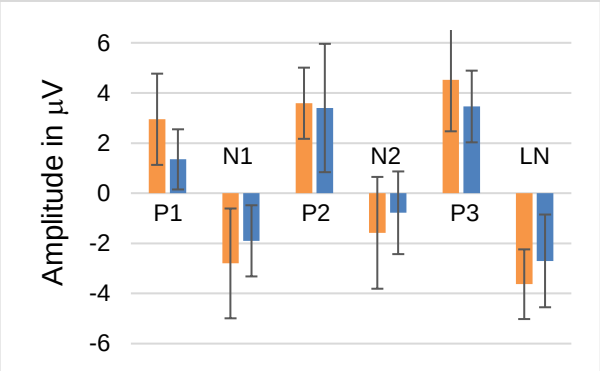




Non-Target

Patienten Probanden



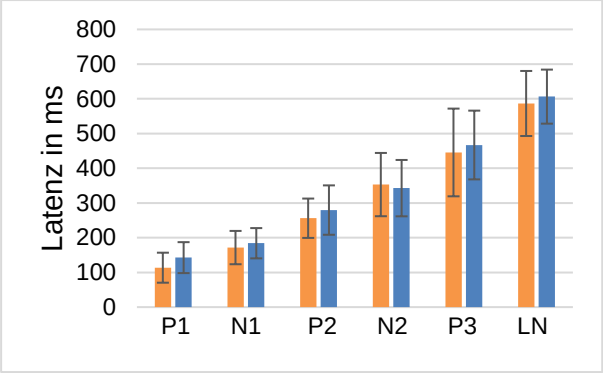


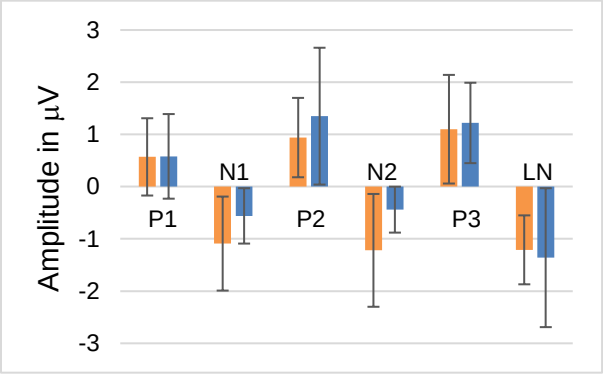
Target

12.4 Mittelwerte und Standardabweichungen von Latenzen sowie Amplituden der einzelnen Potentialcharakteristika bezüglich Cz

		Patienten	Probanden
Non - Target	Latenz P1 (ms) Amplitude P1 (µV)	114 ± 43 0,57 ± 0,74	143 ± 45 0,58 ± 0,81
	Latenz N1 (ms) Amplitude N1 (µV)	171 ± 48 -1,09 ± 0,9	184 ± 44 -0,56 ± 0,53
	Latenz P2 (ms) Amplitude P2 (µV)	256 ± 57 0,94 ± 0,76	279 ± 71 1,35 ± 1,31
	Latenz N2 (ms) Amplitude N2 (µV)	353 ± 91 -1,22 ± 1,08	343 ± 81 -0,44 ± 0,44
	Latenz P3 (ms) Amplitude P3 (µV)	445 ± 126 1,1 ± 1,04	467 ± 99 1,22 ± 0,77
	Latenz LN (ms) Amplitude LN (µV)	587 ± 94 -1,21 ± 0,66	606 ± 78 -1,36 ± 1,33
	Latenz P1 (ms) Amplitude P1 (µV)	114 ± 32 1,25 ± 1,32	145 ± 36 0,94 ± 1,04
	Latenz N1 (ms) Amplitude N1 (µV)	186 ± 56 -1,87 ± 0,98	180 ± 35 -1,07 ± 0,58

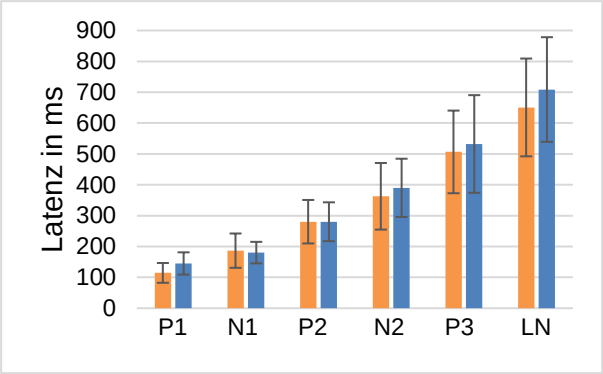
	Latenz P2 (ms) Amplitude P2 (µV)	280 ± 70 1,59 ± 0,87	280 ± 63 1,15 ± 1,1
	Latenz N2 (ms) Amplitude N2 (µV)	363 ± 108 -1,2 ± 0,93	390 ± 94 -1,1 ± 1,14
	Latenz P3 (ms) Amplitude P3 (µV)	506 ± 134 2,01 ± 1,09	532 ± 158 2,16 ± 1,08
	Latenz LN (ms) Amplitude LN (µV)	651 ± 158 -2,06 ± 1,03	709 ± 169 -1,21 ± 0,59

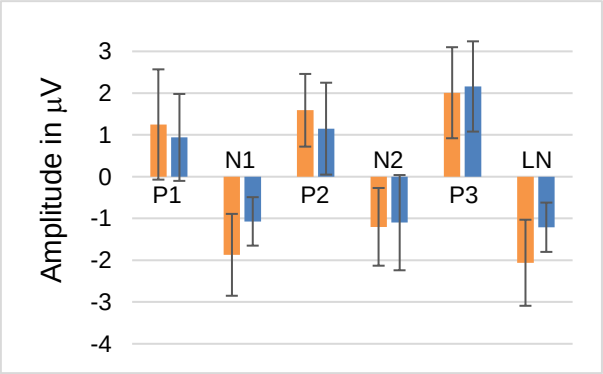




Non-Target

Patienten Probanden



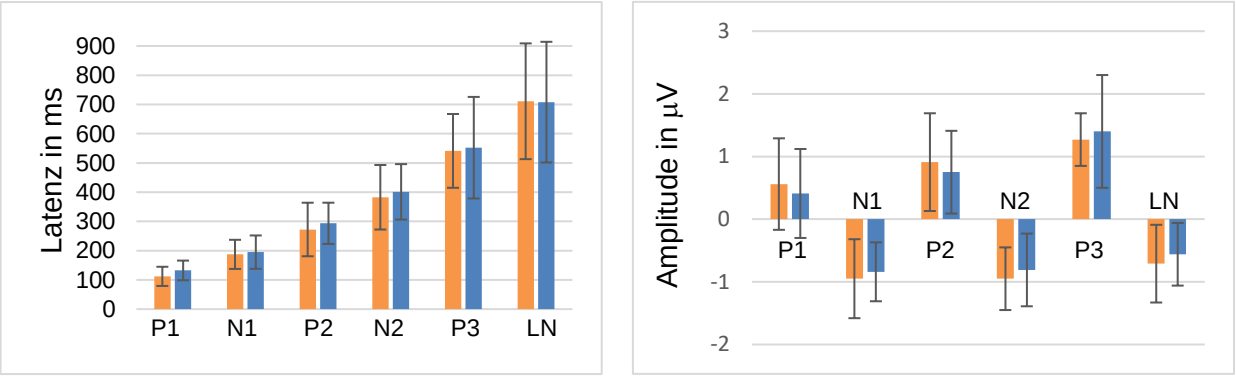


Target

12.5 Mittelwerte und Standardabweichungen von Latenzen sowie Amplituden der einzelnen Potentialcharakteristika bezüglich Pz

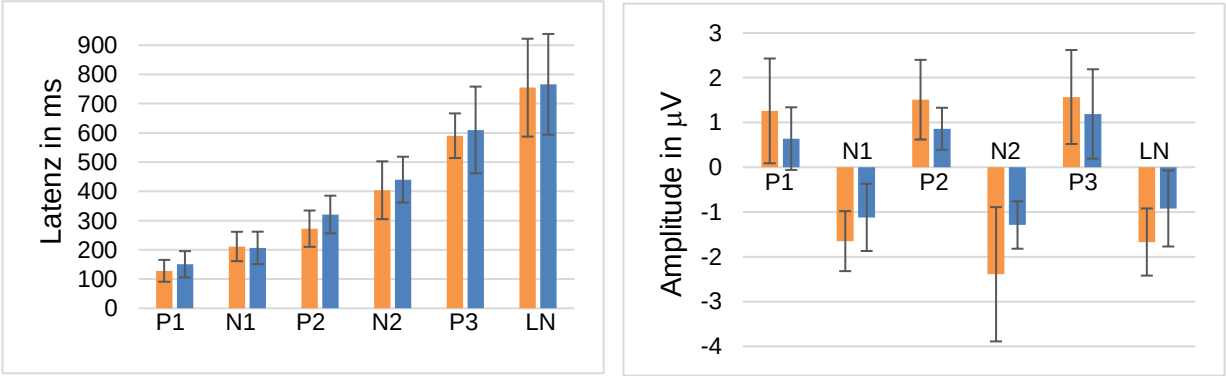
		Patienten	Probanden
Non - Target	Latenz P1 (ms) Amplitude P1 (µV)	112 ± 33 0,56 ± 0,73	132 ± 34 0,41 ± 0,71
	Latenz N1 (ms) Amplitude N1 (µV)	187 ± 50 -0,95 ± 0,63	195 ± 57 -0,84 ± 0,47
	Latenz P2 (ms) Amplitude P2 (µV)	272 ± 91 0,91 ± 0,78	293 ± 70 0,75 ± 0,66
	Latenz N2 (ms)	383 ± 110	401 ± 95

	Amplitude N2 (µV)	-0,95 ± 0,5	-0,81 ± 0,58
	Latenz P3 (ms) Amplitude P3 (µV)	541 ± 126 1,27 ± 0,42	552 ± 174 1,4 ± 0,9
	Latenz LN (ms) Amplitude LN (µV)	711 ± 198 -0,71 ± 0,62	708 ± 206 -0,56 ± 0,5
Target	Latenz P1 (ms) Amplitude P1 (µV)	128 ± 37 1,26 ± 1,17	151 ± 45 0,64 ± 0,7
	Latenz N1 (ms) Amplitude N1 (µV)	211 ± 50 -1,65 ± 0,67	207 ± 55 -1,12 ± 0,75
	Latenz P2 (ms) Amplitude P2 (µV)	272 ± 62 1,51 ± 0,89	321 ± 64 0,86 ± 0,47
	Latenz N2 (ms) Amplitude N2 (µV)	404 ± 99 -2,39 ± 1,5	440 ± 78 -1,29 ± 0,53
	Latenz P3 (ms) Amplitude P3 (µV)	590 ± 76 1,57 ± 1,05	610 ± 148 1,19 ± 1,0
	Latenz LN (ms) Amplitude LN (µV)	755 ± 167 -1,67 ± 0,75	766 ± 172 -0,92 ± 0,85



Non-Target

Patienten Probanden



Target

16 Publikationsverzeichnis

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, E307-e312