

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

Zentralnervöse Verarbeitung von Zucker-Süße vs. Süßstoff-Süße

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Maria Elena Banz

aus Kelkheim

Dresden 2017

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Tag der mündlichen Prüfung: _____

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	2
2.1 Der Schmecksinn	2
2.2 Süßstoff, Essverhalten und Gewichtszunahme	3
2.3 Periphere Anatomie	3
2.4 Schmeckqualitäten und Schmeckrezeptoren.....	5
2.4.1 Überblick	5
2.4.2 Zucker und Süßstoff	5
2.5 Periphere Schmeckbahn.....	6
2.6 Zentrale Schmeckbahn	7
2.7 Erfassung der gustatorischen und olfaktorischen Funktionen.....	8
2.7.1 Schmecksprays	9
2.7.2 Schmeckstreifen	9
2.7.3 Sniffin´Sticks.....	9
2.8 Magnetresonanztomographie (MRT).....	10
2.8.1 Grundlagen.....	10
2.8.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	12
3 Material & Methoden	14
3.1 Studiendesign	14
3.2 Ethische Aspekte	15
3.3 Probanden	15
3.4 Verwendete Schmeckstoffe.....	15
3.5 Das Gustometer	16
3.6 Screening und Training	17
3.6.1 Anamnese	17
3.6.2 Händigkeitstest.....	17
3.6.3 Testung des Schmeckvermögens.....	17
3.6.4 Testung des Riechvermögens	17
3.6.5 Training	18
3.7 MRT-Scanning	19
3.7.1 Vorbereitung des MRT-Scannings.....	19

3.7.2 MRT-Scanning.....	19
3.8 Auswertung.....	20
3.8.1 Bewertung der Zucker- und Süßstofflösung.....	20
3.8.2 Statistische Auswertung der fMRT Daten	20
4 Ergebnisse	22
4.1 Probandenkollektiv.....	22
4.2 Bewertung der Stimuli	23
4.3 Ergebnisse der Geschmacksdarbietung.....	23
4.3.1 Intensität.....	23
4.3.2 Süße.....	25
4.3.3 Hedonik	26
4.4 Ergebnisse der fMRT Daten.....	28
5 Diskussion	34
5.1 Psychophysische Ergebnisse.....	34
5.2 Identifikation der von Zucker und Süßstoff aktivierten Hirnareale	34
5.3 Unterschiede der Verarbeitung zwischen Zucker und Süßstoff	37
5.4 Konsequenzen für das Essverhalten und mögliche Essstörungen in Folge unterschiedlicher neuronaler Aktivitätsmuster	39
5.5 Ausblick	41
Zusammenfassung/Summary.....	43
Deutsch	43
English.....	44
Literaturverzeichnis	45
Abbildungsverzeichnis	51
Tabellenverzeichnis	52
Anhang.....	53
Anhang 1: Einverständniserklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anhang 2: Anamnesebogen.....	53
Anhang 3: Auswahlmöglichkeiten der „Sniffin‘ Sticks“	55
Anhang 4: Schmeckspray	56
Anhang 5: Schmeckstreifentest	57

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
BA	Brodman Area
BMI.....	Body Mass Index
BOLD	Blood oxygen level dependent
C	Kohlenstoff
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomographie
F.....	Frontal
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
H	Wasserstoff
HNO	Hals-Nasen-Ohren Klinik
I.....	Insula
Ip3.....	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IOrg	Intermedial orbital gyrus
MNI	Montreal Neurological Institute
N	Nervus
N	Anzahl
O	Sauerstoff
P	p-Wert; Signifikanzwert
PET	Positronenemissionstomographie
R	Rechts
SD.....	Standardabweichung (Standard deviation)
SFG.....	Superior frontal gyrus
SFGOr.....	Inferior frontal gyrus orbital part
sn	Substantia nigra
SPM	Statistical parametric mapping
sTh.....	Subthalamic nucleus
Th.....	Thalamus
TU	Technische Universität

1 Einleitung

Der Zucker ist als Energielieferant lebenswichtig, aber kann neben seinen positiven Effekten aufgrund der hohen Kalorienzufuhr auch einen negativen Einfluss auf die Gesundheit haben. Als Folge von übermäßigem Zuckerkonsum können die Patienten an Übergewicht, Diabetes, Herzkrankheiten oder sogar Krebs erkranken. Daher wird in Lebensmitteln oft Zucker durch Süßstoff ersetzt (Horowitz, 2013). Trotzdem steigt die Anzahl der Adipositas-kranken in Deutschland an. Das Statistische Bundesamt meldet, dass im Jahr 2013 52% der erwachsenen Bevölkerung (62% der Männer und 43% der Frauen) übergewichtig waren. Der Anteil der Übergewichtigen ist damit im Vergleich zum Jahr 1999 um 48% (56% der Männer und 40% der Frauen) gestiegen (Statistisches Bundesamt, 2014). Aktuelle Studien untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Freigabe des Süßstoffs und der kontinuierlichen Gewichtszunahme gibt. Normalerweise steht süßer Geschmack immer in Verbindung mit energiereicher Nahrung. Die Süße ist also ein Hinweis auf die damit zusammenhängende Energie und hat somit als physiologische und psychologische Folge Einfluss auf den Appetit. Wenn also trotz des süßen Geschmacks keine Kalorien aufgenommen werden, wird dies als Energiebedarf registriert und der Appetit wird angeregt (Blundell & Rogers, 1994; Blundell et al., 1988; Davidson & Swithers, 2004; Tordoff, 1988).

Die vorliegende Dissertation hat folgende Erkenntnisziele:

- Die Bewertung der empfundenen Intensität, Süße und Hedonik der drei in gelöster Form applizierten Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser.
- Die Identifikation der Hirnareale, die von Zucker und Süßstoff aktiviert werden.
- Die Unterschiede der neuronalen Verarbeitung von Zucker und Süßstoff.
- Der Einfluss von Zucker und Süßstoff auf das Belohnungssystem und das Essverhalten.

2 Grundlagen

2.1 Der Schmecksinn

Im täglichen Sprachgebrauch versteht man unter "Schmecken" die Eindrücke, die beim Essen und Trinken entstehen (Landis & Just, 2010). Die entstandene Empfindung ist das Ergebnis drei verschiedener Sinneskanäle: Zum einen werden die vier grundlegenden Geschmacksrichtungen (süß, sauer, bitter, salzig) durch das gustatorische System (Nervus facialis (VII), Nervus glossopharyngeus (IX), Nervus vagus (X)) vermittelt. Zweitens vermittelt der Nervus trigeminus (V) die trigeminale Chemosensitivität wie beispielsweise die Empfindung von Schärfe, Brennen, Stechen und Kühle. Drittens werden durch den Nervus olfactorius (I) Riecheindrücke verschiedener Gerüche vermittelt (Hummel & Hüttenbrink, 2005). Dies führt dazu, dass der Schmecksinn nicht allein durch die Papillen in der Zunge vermittelt wird, sondern auch taktile Reize wie die Konsistenz oder die Temperatur der Nahrung einen erheblichen Einfluss auf die Geschmacksempfindung haben (Szczesniak, 2002). Auch die retro- und orthonasale Aromawahrnehmung haben einen Effekt auf den empfundenen Geschmack. Bei der retronasalen Aromawahrnehmung werden durch den Verzehr von Nahrung in der Mundhöhle Aromen freigesetzt, die über den Rachenraum bis in den Nasenraum gelangen und dort einen olfaktorischen Reiz auslösen. Beim orthonasalen Riechen gelangen die Duftstoffe direkt durch das Atmen in den Nasenraum (Murphy et al., 1977; Murphy & Cain, 1980; Rozin, 1982; Shepherd, 2007). Die Geschmacksempfindung wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst: Qualität, Intensität und der Lokalisation im Mund. Alle diese Faktoren werden schnell bewertet und beeinflussen die Wahrnehmung derart, dass die Nahrung als angenehm oder unangenehm empfunden wird (Breslin & Huang, 2006).

Für die Nahrungsaufnahme spielt der Schmecksinn eine entscheidende Rolle. Er hilft bei der Entscheidung, ob die Nahrung lebensnotwendige gehaltvolle Bausteine enthält oder ob sie giftig ist und gemieden werden sollte (Scott & Mark, 1987; Bartoshuk, 1991). Der süße Geschmack signalisiert die Aufnahme von Kalorien und führt zur Akzeptanz der Speise, während bittere Nahrungsmittel als giftig eingestuft und daher abgelehnt werden. Dieser Hirnstammreflex ist bereits pränatal vorhanden und alle Essensvorlieben im Erwachsenenalter können zwar etwas angepasst werden, sind jedoch auf diesem Reflex begründet (Steiner, 1973; Steiner, 1974). Es werden jedoch nicht alle bitteren Speisen als unangenehm empfunden, sondern in ausgewählten Speisen und Getränken wie beispielsweise Kaffee, Bier oder Wein wird ein gewisses Maß an Bitterkeit akzeptiert. Da die individuelle Geschmacksempfindung für Bitteres von einer Person zur anderen sehr stark variiert, kann die Schwelle für das, was als angenehm empfunden wird, sehr unterschiedlich sein (Mattes, 1994). Kreuzblütler

wie zum Beispiel Broccoli und Kohlrabi enthalten Glucosinolate, welche als natürliche Pestizide gegen Insekten wirken und einen bitteren Geschmack haben (Fenwick et al., 1990).

2.2 Süßstoff, Essverhalten und Gewichtszunahme

Zahlreiche Studien haben den Zusammenhang zwischen dem Süßstoffkonsum, dem Essverhalten und der damit verbundenen Gewichtszunahme untersucht.

Davidson & Swithers haben in einer Studie an Ratten den Effekt von nicht kalorienhaltigen Süßungsmitteln auf die Regulierung ihres Essverhaltens erforscht. Die erste Gruppe der Ratten erhielt eine konstante Kombination von süßem Geschmack und Kalorien, während die zweite Gruppe eine nicht konstante Kombination der beiden Komponenten verabreicht bekam. Als Resultat war zu erkennen, dass die Regulierung des Essverhaltens bei der zweiten Gruppe verändert war (Davidson & Swithers, 2004).

Eine fMRT-Studie von Rudenga & Small zeigt eine negative Korrelation zwischen dem Süßstoffkonsum und der Antwort auf Saccharoseaufnahme in der Amygdala. Dies ist die Hirnregion, in der normalerweise die kognitive Verarbeitung von Nährstoffinhalten stattfindet (Rudenga & Small, 2012). Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothese, dass die Aufnahme von Süßstoff mit einer Veränderung im Gehirn zusammenhängen und Einfluss auf das Essverhalten haben könnte.

Die San Antonio Longitudinal Study of Aging (SALSA) mit 474 Teilnehmern zwischen 65–74 Jahren hat den Zusammenhang zwischen Diät-Softdrinks und der langfristigen Veränderung des Umfangs der Taille beobachtet. Während neuneinhalb Jahren konnte bei den Trinkern eines Diät-Softdrinks pro Tag eine 70%ige Zunahme des Taillenumfangs verzeichnet werden im Vergleich zu denjenigen, die keine Diät-Softdrinks konsumierten. Bei denjenigen Personen, die am Tag zwei oder mehr Diät-Softdrinks zu sich genommen haben, wurde sogar eine 500%ige Zunahme des Taillenumfangs gemessen (Fowler et al., 2015).

Diese Studien lassen die Frage aufkommen, ob durch Süßstoffkonsum aufgrund der Kalorienlosigkeit die Gewichtszunahme unterbunden wird oder ob durch neuronale Veränderungen im Gehirn, die das Belohnungssystem und somit das Essverhalten beeinflussen, sogar eine Gewichtszunahme gefördert wird.

2.3 Periphere Anatomie

Am Eingang des Verdauungstrakts befindet sich die Mundhöhle (Cavum oris), wobei folgende drei Teile unterschieden werden: Mundvorhof (Vestibulum oris), Mundhauhöhle (Cavitas oris propia) und die Gaumenbögen und -segel (Fauces). Im Mundvorhof wird die Nahrung mit Speichel aus den kleinen Speicheldrüsen der Wangen- und Lippenschleimhaut und der

Glandula parotidea durchmischt. Die Nahrung wird in der Mundhauhöhle zerkleinert und mit dem Speichel der großen Speicheldrüsen Glandula submandibularis und Glandula sublingualis vermenget. Die Gaumenbögen und -segel bilden den Abschluss der Mundhöhle gegen den Nasopharynx (Aumüller et al., 2010). Die Funktion der Zunge besteht neben der Artikulation und der Nahrungsaufnahme in der Vermittlung von mechanischen Sinnesreizen und des Geschmacks. Die Schleimhautoberfläche des Zungenrückens ist mit vier verschiedenen Arten von Papillen besetzt. Dies sind von spezialisiertem Epithel überzogene Bindegewebszapfen, die sich in Aufbau, Lokalisation und Funktion unterscheiden. Die Fadenpapillen (Papillae filiformes) sind in unregelmäßigen Reihen über den gesamten Zungenrücken verteilt und dienen der Zerkleinerung von Gewebfasern und der Mechanorezeption. Darunter versteht man den Vergrößerungseffekt der Zunge beim Abtasten von Strukturen im Mundbereich. Die pilzförmigen Papillen (Papilla fungiformes) sind im Zungenseiten- und Zungenspitzenbereich lokalisiert. Ihre Funktion liegt in der Mechanorezeption, Thermorezeption und in der Vermittlung des Geschmacks. Am hinteren Zungenrand sind die Blattpapillen (Papillae foliatae) zu finden, welche dem Geschmack dienen. Die Wallpapillen (Papillae vallatae) befinden sich in der Reihe vor dem Sulcus terminalis auf der Zunge und dienen der Geschmacksempfindung (Aumüller et al., 2010; Liao & Schultz, 2003; Kitagawa et al., 2001; Yarmolinsky et al., 2009).

Die Zungenschleimhaut enthält verschiedene Drüsen. Die serösen Ebner-Spüldrüsen (Glandulae gustatoriae) umgeben die Wallpapillen und reinigen mit speziellen Bindungsproteinen die Oberfläche der Geschmackszellen, während die gemischte Glandula lingualis anterior an der Zungenspitze zu finden ist. Die muköse Glandula radialis linguae ist an der Zungenwurzel lokalisiert (Aumüller et al., 2010).

Die Schmeckknospen (Caliculi gustatorii) bilden zusammen mit freien Nervenendigungen das Geschmacksorgan. Der Schmecksinn ist ein chemosensorisches System, das externe chemische Signale in Form von gelösten Geschmacksstoffen anhand der Schmeckknospen in neuronale Aktivitäten umwandelt (Liao & Schultz, 2003). Die Schmeckknospen sind tönchenähnliche Gebilde und bestehen aus Sinneszellen (Geschmacksrezeptoren), Stützzellen und Basalzellen, welche apikal einen engen Porus gustatorius bilden. In diese ragen Mikrovilli mit Rezeptorproteinen hinein. Schmeckknospen sind intraepitheliale Organe und bestehen aus 60–120 langen gestreckten Zellen, welche zentral gerade ausgerichtet sind und peripher entsprechend der Tönchenform abgelenkt sind (Breslin & Huang, 2006; Liao & Schultz, 2003). Sie kommen in den Wallpapillen, Blattpapillen, bei Kindern auch in den pilzförmigen Papillen, am Gaumen, Hypopharynx und der Rückseite der Epiglottis vor (Welsch & Deller, 2010). Die Schmeckzellen sind im Gegensatz zu den Geruchsrezeptoren keine Neurone und haben nur eine kurze Lebensdauer (Breslin & Huang, 2006).

Es gibt auf der Zunge keine „Karte“ der fünf Geschmacksqualitäten, sondern es sind wie in Abbildung 1 dargestellt die Geschmacksrichtungen – bitter, salzig, süß, umami und sauer – auf der gesamten Zunge zu finden (Chandrashekar et al., 2006).

Abbildung 1: Lokalisation der Papillen und Schmeckknospen auf der Zunge (modifiziert nach Chandrashekar et al., 2006).

2.4 Schmeckqualitäten und Schmeckrezeptoren

2.4.1 Überblick

Es gibt bei Menschen die vier Geschmacksqualitäten süß, sauer, bitter und salzig. Im Jahr 1909 hat Kikunae Ikeda das erste Mal von einer fünften Geschmacksrichtung umami berichtet. Es handelt sich dabei um den Geschmack von Glutamat. Dies ist eine Aminosäure, die in Proteinen vorkommt (Schoenfeld et al., 2004). Die Fett- und Metallwahrnehmung werden in der Literatur als weitere Geschmacksqualitäten diskutiert (Landis & Just, 2010).

Die Menschen haben eine Vorliebe für die folgenden energieliefernden Makronährstoffe entwickelt: Kohlenhydrate, Proteine und Fette. Von den fünf oben genannten Geschmacksqualitäten gehören die Nährstoffe für die Geschmacksqualitäten süß und umami zu den Makronährstoffen (Behrens et al., 2011). Die Geschmackswahrnehmung von süß, bitter und umami wird durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren vermittelt (Kitagawa et al., 2001; Liao & Schultz, 2003). Die Rezeptoren für die Geschmacksqualität umami reagieren auf bestimmte L-Aminosäuren, welche die Bausteine der Proteine bilden (Nelson et al., 2002). Laut elektrophysiologischer Studien beeinflussen saure und salzige Geschmacksstoffe die Funktion der Geschmacksrezeptorzellen durch Natrium- und Wasserstoffmembrankanäle (Kitagawa et al., 2001; Liao & Schultz, 2003; Singh et al., 2011).

2.4.2 Zucker und Süßstoff

Die Wahrnehmung von Zucker (Saccharose, Fructose und Glucose) als auch eine Vielzahl von Süßstoffen (Saccharin, Acesulfam K, Aspartam und Cyclamat) wird auf der Zunge durch die G-Protein gekoppelten T1R2- und T1R3-Rezeptoren vermittelt, die in den Schmeckknospen zu finden sind. Die T1R2- und T1R3-Heterodimere werden jedoch auch von D-Aminosäuren, Glycinen und Proteinen (Monellin und Thaumatin) aktiviert (Frank et al., 2008; Yarmolinsky et al., 2009). G-Proteine bestehen aus drei Proteinketten und sind in die Signalkaskade zwischen G-Protein gekoppelten Rezeptoren und Second Messenger eingeschaltet. Süße Substanzen lösen als Antwort auf die Aktivierung der G-Protein gekoppelten Rezeptoren eine Erhöhung der Second Messenger cAMP und Ip3 aus (Liao & Schultz, 2003).

Laut der Studie von Damak und Kollegen zeigten die Mäuse, die keine T1R3-Rezeptoren besitzen, keine Präferenz für Süßstoff, sondern nur für Zucker. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es für Zucker noch andere T1R3 unabhängige Rezeptoren geben könnte (Damak et al., 2003).

2.5 Periphere Schmeckbahn

Die periphere Schmeckbahn wird aus den oben beschriebenen Schmeckknospen und den afferenten Neuronen, welche die Verbindung zum Nucleus tractus solitarii herstellen, gebildet. Zusammen mit der zentralen Schmeckbahn bilden sie das Geschmackssystem.

Die vorderen zwei Drittel der Zunge (Schmeckknospen der Papillae fungiformis, zum Teil auch von den doppelt innervierten Papillae vallatae) werden durch den Nervus lingualis des Nervus trigeminus (V) beziehungsweise der Chorda tympani (des Nervus facialis (VII)) innerviert. Das hintere Drittel der Zunge (Papillae vallatae und foliatae) wird durch den Nervus glossopharyngeus (IX) versorgt. Die Afferenzen der Zungenbasis, der Epiglottis, des Larynx, des Pharynx und des Oesophagus verlaufen im Nervus vagus (X).

An den sekundären Sinneszellen der Schmeckknospen werden Aktionspotenziale generiert und auf das erste Neuron der Schmeckbahn übertragen. Die Perikarya der Schmeckbahn liegen in den Ganglien des Nervus facialis (Ganglion geniculi), Nervus glossopharyngeus (Ganglion petrosum) und Nervus vagus (Ganglion nodosum), welche in den Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm projizieren (Benninghoff et al., 2008). Einen Überblick über die periphere Schmeckbahn zeigt Abbildung 2.

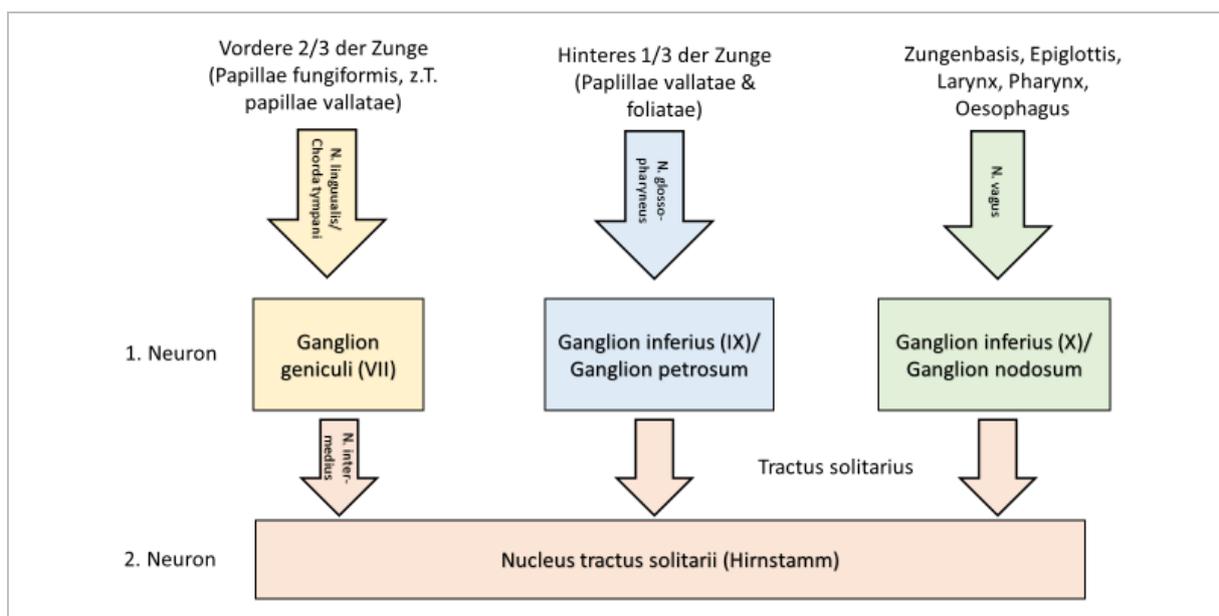


Abbildung 2: Periphere Schmeckbahn (eigene Darstellung nach Benninghoff et al., 2008).

2.6 Zentrale Schmeckbahn

Über den Tractus solitarius gelangen die Geschmacksfasern des Nervus facialis (VII), des Nervus glossopharyngeus (IX) und des Nervus vagus (X) zum Nucleus solitarius im Hirnstamm, wo sich das zweite Neuron befindet. Die Fasern steigen im Tractus tegmentalis centralis beziehungsweise im Lemniscus medialis zum Nucleus ventralis posteromedialis des Thalamus auf. Hier befindet sich das dritte Neuron. Die Fasern projizieren in den unteren Bereich des frontalen Operculums und in das anschließende Areal der Inselrinde. In diesen Bereichen wird der primäre gustatorische Kortex vermutet. Dieser zeichnet sich durch eine somatotopische Gliederung aus (Benninghoff et al., 2008; Heckmann et al., 2003; Ogawa, 1994; Iannilli et al., 2014).

Der sekundäre gustatorische Kortex besteht aus dem orbitofrontalen Kortex und erhält Affenzen vom primären gustatorischen Kortex. Außerdem hat er Verbindungen sowohl zur Amygdala, der Substantia nigra, dem Sulcus rhinalis als auch zum mediodorsalen Anteil des Thalamus (Manzini & Czesnik, 2008; Aggleton et al., 1980).

Durch eine weitere Bahn gelangen Fasern ausgehend vom Thalamus in den primär somatosensorischen Kortex (Areae 3a, 3b, 2 und 1). Es werden auch Bereiche in der Insula und dem Operculum aktiviert, da die für den Geschmack relevanten Areale und die somatosensorischen Verarbeitungsbereiche entweder überlappen oder dicht nebeneinanderliegen. Daher wird bei den meisten Neuroimaging-Studien eine Baseline subtrahiert, die meist durch eine geschmacklose Lösung festgelegt wird, um nicht-gustatorische Komponenten aus dem Geschmackssignal zu eliminieren (Hirata et al., 2005; Kadohisa et al., 2005; Pritchard et al., 1989; Smith-Swintosky et al., 1991; Yamamoto et al., 1985). Einen Überblick über die zentrale Schmeckbahn zeigt Abbildung 3.

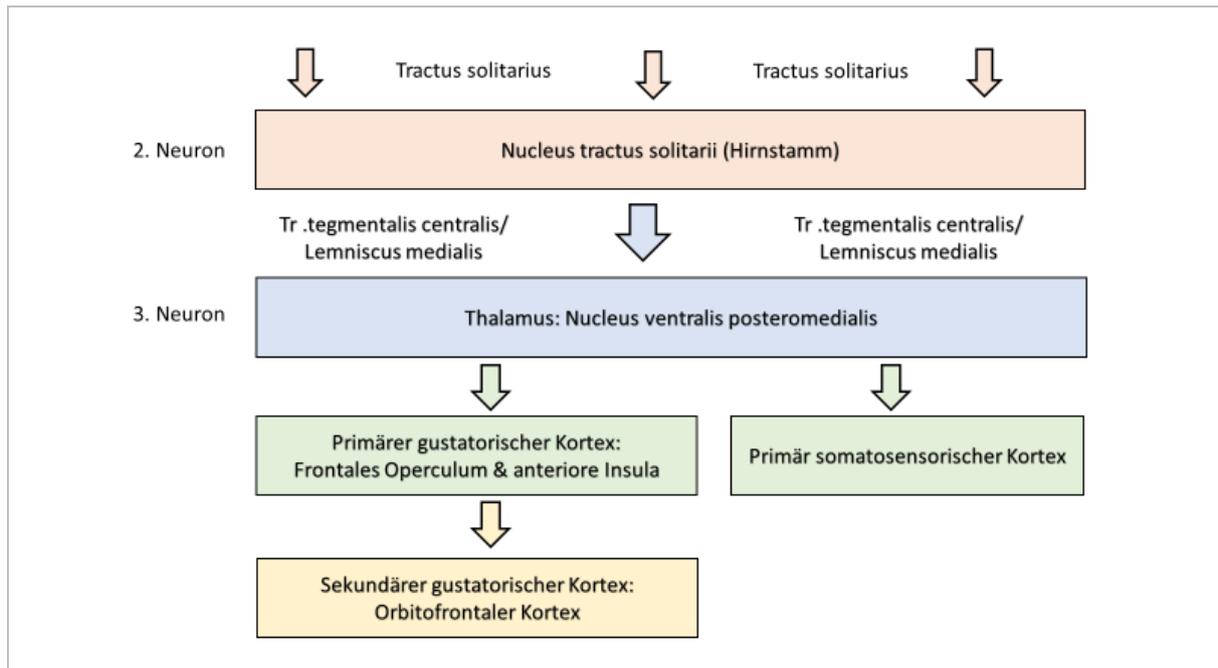


Abbildung 3: Zentrale Schmeckbahn (eigene Darstellung nach Benninghoff et al., 2008; Heckmann et al., 2003; Manzini & Czesnik, 2008).

Über den genauen Verlauf der Schmeckbahn gibt es in der Literatur verschiedene Meinungen. Es wird von Shikama und seinen Kollegen eine ipsilaterale Projektion der Schmeckfasern in das Mittelhirn angenommen. Die Grundlage für diese Annahme ist die Beobachtung einer ipsilateralen Minderung des Schmeckvermögens nach einer Hirnschädigung (Shikama et al., 1996). Eine andere Studie zeigt ebenfalls, dass die Projektionen der Schmeckqualitäten salzig und umami auf der Ebene des Thalamus und auf dem Weg zum primären gustatorischen Kortex ipsilateral erfolgen (Iannilli et al., 2012). Onoda und Kollegen hingegen vermuten, dass die Schmeckbahn an der oberen Pons kreuzt und dann bilateral über das Mittelhirn zum Kortex aufsteigt (Onoda et al., 2012). Lee und seine Kollegen gehen auch von einer Kreuzung der Fasern vor dem Erreichen des Mittelhirns aus. Die Annahme basiert auf einer Studie, bei der eine kontralaterale Minderung des Schmeckvermögens bei Hirnläsionen im oberen Teil der Pons beobachtet wurde (Lee et al., 1998).

2.7 Erfassung der gustatorischen und olfaktorischen Funktionen

Es wurden einige psychophysische Tests entwickelt, um quantitative Geschmacksstörungen zu erfassen. Dabei werden chemische und elektrische Tests unterschieden. Während der chemische Test Geschmacksstoffe der grundlegenden Geschmacksqualitäten (süß, sauer, salzig, bitter und umami) zur Stimulation verwendet, wird bei dem elektrischen Test anhand von Strom auf der Zungenoberfläche eine Geschmackswahrnehmung hervorgerufen. Die Grundlagen für beide Tests sind die Mitarbeit und die verbalen Fähigkeiten eines nicht dementen Patienten. Der Vorteil der psychophysischen Tests liegt in der hohen Praktikabilität

und Objektivität, da der Test nur leicht durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden kann. In dieser Studie wurde nur der chemische Test zur Bewertung der gustatorischen und olfaktorischen Fähigkeiten angewandt. Das Gesamtschmeckvermögen wird durch die sogenannten „Schmecksprays“ getestet. Anschließend wird anhand der „Schmeckstreifen“ das lokale Schmeckvermögen geprüft. Die sogenannten „Sniffin´ Sticks“ erfassen das qualitative und quantitative subjektive Riechvermögen (Delank, 1998; Schuster et al., 2009).

2.7.1 Schmecksprays

Das Gesamtschmeckvermögen wird anhand der „Schmecksprays“ festgestellt, die auf die herausgestreckte Zunge gesprüht werden. Sie enthalten die vier Geschmacksrichtungen süß, salzig, sauer und bitter, welche von den Probanden bei normalem Schmeckvermögen alle richtig identifiziert werden sollten. Zwischen den Anwendungen der Sprays wird ausreichend stilles Wasser getrunken um den Mund geschmacklich zu neutralisieren. Da sich das applizierte Spray im gesamten Mundraum verteilt, dient dieser Test lediglich der Testung des Gesamtschmeckvermögens und weniger der lokalen Eingrenzung des Schmeckvermögens.

2.7.2 Schmeckstreifen

Dieser Test erlaubt die Erfassung des lokalen Schmeckvermögens anhand von in Schmecklösungen getauchter und anschließend getrockneter Filterpapierstreifen. Die Schmecklösungen haben vier Geschmacksrichtungen (süß, salzig, sauer und bitter) mit jeweils vier unterschiedlichen Konzentrationen, die dem Probanden in aufsteigender Reihenfolge angeboten werden. Die Schmeckstreifen werden auf dem jeweils rechten oder linken vorderen Drittel der herausgestreckten Zunge appliziert. Der Proband wählt eine der vorgeschlagenen vier Geschmacksrichtungen aus („multiple forced choice“). Die Reihenfolge der Geschmacksrichtungen ist randomisiert. Zwischen der Applikation der Schmeckstreifen wird ausreichend stilles Wasser getrunken, um die Zunge zu neutralisieren und zu befeuchten. Die Ergebnisse des Tests werden festgehalten und die Gesamtpunktzahl jeder Zungenseite wird ermittelt. Auf jeder Zungenhälfte können maximal 16 Punkte erreicht werden. Bei normalem Schmeckvermögen sollten mindestens acht Streifen pro Zungenseite richtig identifiziert werden. Der Vorteile dieses Tests sind, dass er einfach, schnell durchführbar und kosteneffizient ist (Landis et al., 2009).

2.7.3 Sniffin´Sticks

Die sogenannten Sniffin´Sticks sind riechstoffbeladene und wiederverwendbare Filzstifte und werden für die qualitative und quantitative subjektive Riechprüfung angewandt. Durch die standardisierte Anwendung dieser Riechprüfung ist eine Vergleichbarkeit verschiedener Probanden gegeben. Die Stifte haben eine Länge von 14 cm und sind mit etwa 4 ml Duftstoff

gefüllt. Da der Test auf der Erkennung der Gerüche beruht, ist man auf die verbalen Fähigkeiten der Probanden angewiesen.

Es ist eine dreistufige Olfaktometrie möglich: Die erste Prüfung ist ein Diskriminationstest. Er wird als Routineuntersuchung verwendet und prüft die Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden. Von drei riechstoffbeladenen Filzstiften werden zwei mit dem gleichen Riechstoff angeboten und einer mit einem anderen Geruchsstoff, den der Proband identifizieren soll. Der zweite Test dient der Schwellenprüfung. Er soll prüfen, ab welcher Schwelle ein Geruch wahrgenommen wird. Der Test beinhaltet 16 Konzentrationsstufen mit n-Butanol oder Phenylethylalkohol. Dies sind Geruchsstoffe mit einer minimalen trigeminalen Komponente. Die dritte Stufe ist ein Identifikationstest, der 16 Duftstoffe in überschwelliger Konzentration beinhaltet. Personen mit einem normalen Riechvermögen sollen mindestens zwölf Sniffin´Sticks richtig identifizieren. Dieser Test wird vor allem in der Diagnostik zentraler Riechstörungen angewandt. Der Proband muss sich bei den Tests für eine Lösung entscheiden („forced choice“). Auf diese Weise soll die Objektivität der Tests erhöht werden. Mit diesen drei Tests werden unterschiedliche Strukturen und Funktionen erfasst, welche mit der Verarbeitung olfaktorischer Information zusammenhängen (Delank, 1998; Hummel et al., 2007; Hummel et al., 2000; Hummel et al., 1997).

2.8 Magnetresonanztomographie (MRT)

2.8.1 Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und die Sonographie zählen zu den modernen Schnittbildverfahren. Im Gegensatz zum CT und zum konventionellen Röntgen werden bei der MRT keine ionisierenden Strahlen verwendet, sondern der Patient wird in das Zentrum eines sehr starken Magnetfeldes gebracht (Novelline et al., 2007). Es werden elektromagnetische Wellen einer geeigneten Frequenz eingeschaltet. Die Atomkerne von Wasserstoffatomen werden angeregt, sodass sie nach Abschalten des Hochfrequenzfeldes selber Hochfrequenzwellen abstrahlen. Auf diese Weise werden Informationen über die Dichte, Bindungen, Konzentration, chemische und physikalische Eigenschaften des Wasserstoffs gesammelt, welche dann durch einen Computer zu Schnittbildern verarbeitet werden. Die wesentlichen Bestandteile eines Magnetresonanztomographen sind ein Magnet, Gradientenspulen, Hochfrequenzspulen und ein Rechnersystem (Lasserre & Blohm, 2003; Reiser et al., 2011). Derzeit sind für die MRT als Verfahren ohne ionisierende Strahlung keine schädigende Nebenwirkung durch die Hochfrequenz- und Magnetfelder bekannt, aber es sollten folgende Risiken gemieden werden. Es besteht Verletzungsgefahr durch unbefestigte Metalle, die von dem starken Magneten angezogen werden. Aus demselben Grund besteht die Gefahr der Dislokation potenziell beweglicher, magnetisierbarer Metallteile im Patienten.

Der starke Magnet kann außerdem Funktionsstörungen von elektrischen Implantaten und eine Erhöhung der Körpertemperatur erzeugen (Reiser et al., 2011). Die Tabelle 1 zeigt die absoluten und relativen Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen.

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Herzschrittmacher • Cochleaimplantate 	<ul style="list-style-type: none"> • Herzklappen • Clips • Kava-Schirme je nach Material • Granatsplitter • Frühschwangerschaft

Tabelle 1: Kontraindikationen für MRT Untersuchungen (Reiser et al., 2011).

Die Kernmagnetresonanz basiert auf den physikalischen Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Im Menschen haben Wasserstoff, Natrium, Phosphor und Fluor ungerade und Kohlenstoff gerade Nukleonenzahlen. Das Wasserstoffproton eignet sich besonders gut, da Wasser die am häufigsten vorkommende chemische Verbindung im menschlichen Körper ist. Die positive Ladung eines jeden Protons bewegt sich in einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um die eigene Achse. Dieser Eigendrehimpuls nennt sich Kernspin. Ein eigenes magnetisches Dipolmoment wird durch die bewegte elektrische Ladung induziert. Diese Magnetfelder liegen im menschlichen Körper ungeordnet vor. Die magnetischen Dipole richten sich jedoch in einem starken äußeren Magnetfeld entlang der Feldlinien parallel oder antiparallel aus. Es entsteht eine messbare Nettomagnetisierung, da die Mehrzahl der Protonen eine energetisch etwas günstigere Parallelposition einnimmt. Atome mit einer ungeraden Protonenzahl rotieren wie ein taumelnder Kreisel um die Längsachse des Magnetfeldes, was als Präzession bezeichnet wird. Durch das äußere Magnetfeld wird auch die sogenannte Präzessionsgeschwindigkeit/-Frequenz oder Larmorfrequenz (in Hz oder MHz) beeinflusst, mit der die Ladung sich kreisförmig um die Längsachse bewegt (Reiser et al., 2011).

Die Ausrichtung der Kernspins wird durch das Einstrahlen von elektrischen Hochfrequenzwellen (Radiowellen) beeinflusst, wobei der Hochfrequenzimpuls und die Protonen die gleiche Geschwindigkeit und Frequenz haben müssen. Die Hochfrequenzenergie wird von den Protonen aufgenommen und hat eine Richtungsänderung zur Folge, sodass die Longitudinalmagnetisierung abnimmt und die Transversalmagnetisierung zunimmt. Sobald die Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses beendet ist, klappen die Kernspins in ihre Ausgangslage zurück. Das daraus resultierende elektromagnetische Induktionsfeld wird auf einer Empfänger-Spule (Antenne) aufgefangen, was als Kernrelaxation bezeichnet wird. Nach dem Abschalten des Hochfrequenzimpulses nimmt die Longitudinalmagnetisierung wieder zu und die Kernspins kehren in die Gleichgewichtsverteilung vor der Schaltung zurück. Diese sog-

nannte T1-Relaxationszeit heißt auch Spin-Gitter-Relaxationszeit oder Longitudinalrelaxationszeit und ist etwa 300–2000 ms lang. Die Transversalmagnetisierung nimmt nach dem Abschalten des Hochfrequenzimpulses ab und diese Zeitkonstante wird als T2-Relaxationszeit, Spin-Spin-Relaxationszeit oder Transversalrelaxationszeit bezeichnet. Sie hat etwa eine Dauer von 30–150 ms. Die Zeit, in der bestimmte Hochfrequenzimpulse zur Bilderzeugung wiederholt werden, nennt man Repetitionszeit. Die Zeit des Auftretens eines Echos nach dem Hochfrequenzimpuls wird als Echozeit bezeichnet. Die Magnete, die für die Ausrichtung der magnetischen Momente benötigt werden, sind etwa um den Faktor 10.000 stärker als das Erdmagnetfeld (Lasserre & Blohm, 2003).

2.8.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Durch die Entwicklung der bildgebenden Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie ist es heutzutage möglich, die Hirnfunktionen bestimmten Arealen sehr präzise zuzuordnen. Es können hochwertige anatomische Bilder in der gleichen Sitzung erhoben werden, sodass der aktivierte Bereich sicher identifiziert werden kann. Das Signal basiert auf dem erhöhten Blutfluss und wird somit indirekt bestimmt und nicht direkt durch die Neurorezeptoren. Die Vor- und Nachteile der fMRT sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Exzellente räumliche Auflösung bis zu 3 mm • Nicht invasiv • Kein Kontrastmittel nötig 	<ul style="list-style-type: none"> • Nur für Studien, welche die Aktivität analysieren, geeignet • Teuer

Tabelle 2: Vor- und Nachteile der fMRT.

Während eines fMRT-Experiments wird das Gehirn des Probanden mehrmals gescannt, wobei der Proband aufgefordert wird bestimmte Aufgaben auszuführen. Dabei gibt es Phasen der Aktivität und Phasen der Ruhe. Der zerebrale Blutfluss nimmt in den aktivierten Bereichen des Gehirns überproportional zu. Aufgrund des im Hämoglobin gebundenen Eisens unterscheiden sich die magnetischen Eigenschaften des sauerstoffreichen (oxygenierten) und des sauerstoffarmen (desoxygenierten) Blutes. Als Folge des gestiegenen zerebralen Blutflusses wird viel sauerstoffreiches Blut zum Ort des steigenden Bedarfs transportiert und der Anteil des Oxyhämoglobins steigt gegenüber dem des Desoxyhämoglobins an. Die sogenannten diamagnetischen Eigenschaften des Oxyhämoglobins verstärken das gemessene Signal, während die paramagnetischen Eigenschaften des Desoxyhämoglobins es abschwächen. Die Signalsuppression nimmt durch die gestiegene Oxyhämoglobinkonzentration im aktivierten Gewebe ab. Auf diesen Erkenntnissen basiert der in Abbildung 4 dargestellte BOLD-Effekt („blood oxygen level dependent“), welcher die neuronale Aktivität im Gehirn

darstellt (Ogawa et al., 1990; Ogawa et al., 1993; Schneider & Fink, 2013; Fox & Raichle, 2007; Buxton, 2009).

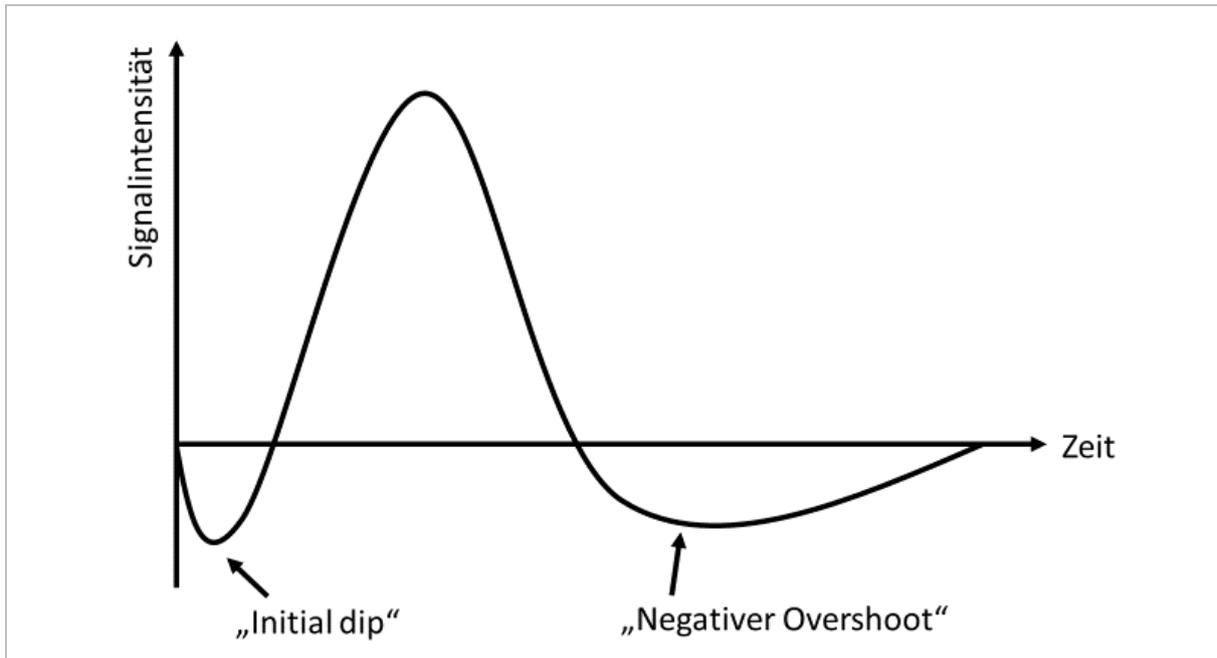


Abbildung 4: Bold-Effekt (modifiziert nach <http://www.fmri-easy.de/fmri.htm>).

In der Abbildung 4 beschreibt die X-Achse die Zeit und die Y-Achse die Signalintensität. Der „Initial dip“ stellt die Latenzzeit von etwa zwei Sekunden dar, welche nach Reizdarbietung bis zur Veränderung der Oxygenierung des Blutes vergeht. Das Maximum des Signals findet man etwa vier bis acht Sekunden nach dem Reiz. Der „negative Overshoot“ beschreibt eine Art Refraktärzeit und kann bis zu 30 Sekunden dauern (Kornak et al., 2011).

3 Material & Methoden

3.1 Studiendesign

Die funktionelle Magnetresonanztomographie wurde während gustatorischer Reizdarbietung durchgeführt. Dabei gab es drei verschiedene Untersuchungsbedingungen in gelöster Form: Zucker (Saccharose), Süßstoff (Saccharin) und Wasser. Jede einzelne Untersuchungsbedingung wurde sechs Mal nacheinander auf eine Zungenhälfte appliziert (jeweils 1 ml) und nach jeder einzelnen Applikation wurde mit Wasser gespült (jeweils 2 ml). Nachdem alle drei Untersuchungsbedingungen jeweils sechs Mal mit einer Zwischenspülung auf der einen Zungenhälfte appliziert wurden, folgte das gleiche Vorgehen auf der anderen Zungenhälfte. Sowohl die Reihenfolge der Untersuchungsbedingungen als auch die Reihenfolge der Zungenhälfte war zufällig. Die beiden Durchläufe der fMRT dauerten zwei Mal 13 Minuten. Anschließend wurde eine elf-minütige strukturelle MRT durchgeführt.

Vor und nach der fMRT gaben die Probanden Einschätzungen über folgende Parameter der applizierten Lösungen an: Intensität (Skala: 0–10), Süße (Skala: 0–10) und Hedonik (Skala: -5 bis +5).

Dieser Untersuchung ging in einer Einzelsitzung eine einmalige 40-minütige Eignungsprüfung der Probanden und eine ebenfalls 30-minütige Übung des Versuchsablaufs im Riech- und Schmecklabor der HNO der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden voraus. Die Eignungsprüfung beinhaltete eine ausführliche Anamnese, einen Händigkeitstest und die psychophysische Testung des olfaktorischen und gustatorischen Systems. Die Übung des Versuchsablaufs bereitete in einem aus Pappe simulierten MRT-Gerät mithilfe einer Bildschirmpräsentation die Studienteilnehmer auf die genaue Abfolge des Versuchs vor. Zudem wurden zu beachtende Hinweise für die MRT-Untersuchung erläutert. Jeweils vor und nach dieser Übung gaben die Studienteilnehmer Einschätzungen über folgende Parameter der applizierten Flüssigkeiten an: Intensität (Skala: 0–10), Süße (Skala: 0–10) und Hedonik (Skala: -5 bis +5).

Die Eignungsprüfung und die Übung des Versuchsablaufs wurden innerhalb von vier Wochen im Oktober und November 2015 durchgeführt. Direkt im Anschluss erfolgte das MRT-Scanning aller 24 Probanden an zwei aufeinander folgenden Tagen Ende November, sodass der zeitliche Abstand zwischen der Eignungsprüfung beziehungsweise der Übung des Versuchsablaufs und der MRT-Untersuchung maximal 24 Tage betrug.

3.2 Ethische Aspekte

Die in der Erklärung von Helsinki verankerten ethischen Prinzipien wurden eingehalten und die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden (Bearbeitungsnummer: EK 179062012) positiv beurteilt. Jeder Proband wurde vor dem Beginn der Studie ausführlich über das Studiendesign und den genauen Ablauf aufgeklärt. Die Teilnahme aller Probanden war freiwillig und alle Studienteilnehmer waren mit der wissenschaftlichen Auswertung der Daten einverstanden. Es wurde über die jederzeitige Möglichkeit, die Teilnahme ohne die Angabe von Gründen zu beenden, aufgeklärt. Der Zeitaufwand pro Studienteilnehmer betrug insgesamt etwa 130 Minuten und als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 30,- Euro.

3.3 Probanden

Vor dem Beginn der Studie wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert. Eingeschlossen wurden Probanden zwischen 18 bis 35 Jahren, Rechtshänder, Nichtraucher und Personen, die ein normales Riech- und Schmeckvermögen aufwiesen. Als Einschlusskriterium galt ein BMI (Body Mass Index) kleiner als 25 und ein Bauchumfang bei Frauen unter 88 cm und bei Männern unter 102 cm. Ausschlusskriterien waren wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Morbus Parkinson oder Niereninsuffizienz, die mit Störungen der gustatorischen Funktion einhergehen können. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Personen mit akuten oder chronischen Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen und Personen mit relevanten Vor- beziehungsweise Begleiterkrankungen im HNO-Bereich. Herzschrittmacher, Insulinpumpen, Endoprothesen und andere MRT-spezifische Kontraindikationen führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Schwangerschaft und Platzangst waren weitere Ausschlusskriterien. Das Tragen einer Zahnspange oder eines sogenannten Retainers nach einer kieferorthopädischen Behandlung führte ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie, da diese nicht herausnehmbaren metallischen Teile im Magnetresonanztomographen zu Artefakten führen können. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge an der TU Dresden.

3.4 Verwendete Schmeckstoffe

Zur Applikation der Stimuli auf die Zungen der Probanden wurden die in Tabelle 3 dargestellten drei Untersuchungsbedingungen in gelöster Form verwendet: Saccharose ($C_{12}H_{22}O_{11}$), Saccharin (Sigma Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) und Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad injectabilia. B. Braun, Braun AG, Melsungen, Deutschland).

Geschmack	c (mM)
Saccharose	269,87
Saccharin	3,60

Tabelle 3: Verwendete Konzentrationen von Saccharose und Saccharin.

3.5 Das Gustometer

Das Gustometer, welches schematisch in der Abbildung 5 dargestellt wird, beinhaltete drei Gefäße, in denen sich die Saccharoselösung, die Saccharinlösung und das Wasser zur Applikation auf der Zunge befanden. Jeder Behälter war mit einem Schlauch verbunden, so dass anhand eines Dreiwegehahns eine Spritze mit der jeweiligen Flüssigkeit aufgezogen wurde. Die Enden der drei Schläuche waren aneinander fixiert und befanden sich auf einer Zungenhälfte des Probanden. Durch das Verstellen des Dreiwegehahns und das Betätigen der Spritze konnte die genaue Menge der jeweiligen Flüssigkeit auf die Zunge appliziert werden, während sich der Proband liegend im Magnetresonanztomographen befand. Es wurde jeweils 1 ml Zucker- bzw. Süßstofflösung appliziert und anschließend mit 2 ml Wasser gespült. Das genaue Schema der Blockwiederholungen ist in der Abbildung 7 im Kapitel 3.7.2 „MRT-Scanning“ beschrieben.

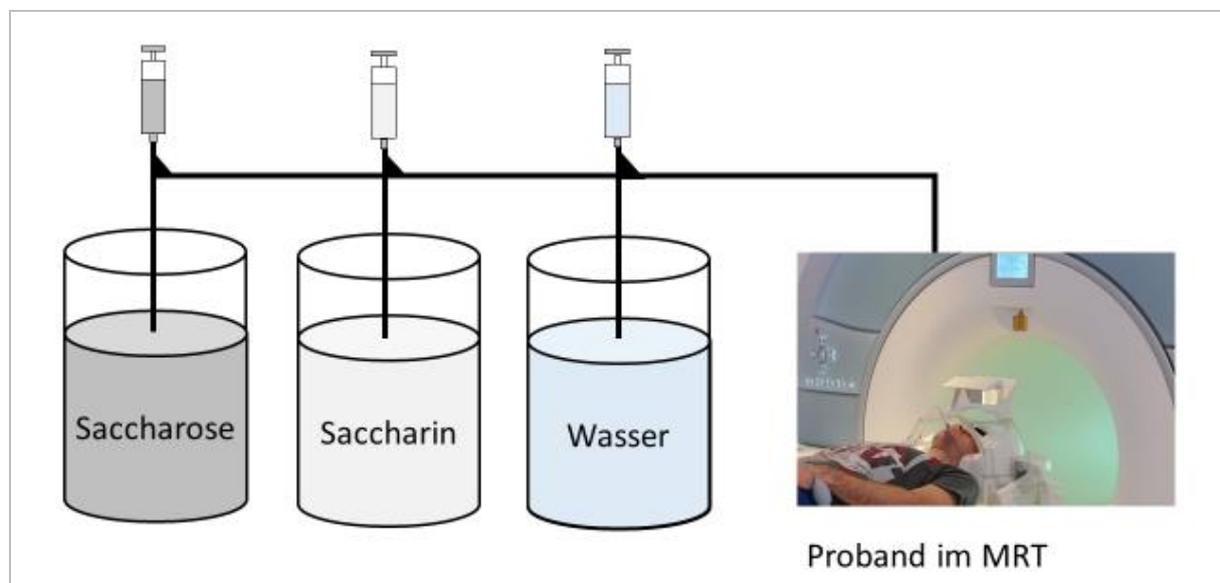


Abbildung 5: Schematische Darstellung des verwendeten Gustometers (eigene Darstellung).

3.6 Screening und Training

3.6.1 Anamnese

Eine standardisierte Anamnese über Alter, Körpergröße, Gewicht, bestimmte Krankheitsbilder, Voroperationen im Kopfbereich, Alkoholkonsum, Rauchgewohnheiten und Exposition gegenüber Chemikalien wurde zu Beginn der Eignungsprüfung durchgeführt. Bereits bei der Auswahl der Probanden wurde die subjektive Einschätzung des Schmeckvermögens abgefragt. Anschließend gaben die Probanden eine Einschätzung ihres Riechvermögens und ihrer Nasenatmung auf der linken und rechten Seite ab.

3.6.2 Händigkeitstest

In dieser Studie galt die Rechtshändigkeit als Einschlusskriterium, die durch einen standardisierten Fragebogen mit zwölf Fragen festgestellt wurde. Der Test fragte ab, mit welcher der beiden Hände bestimmte Tätigkeiten wie zum Beispiel das Schreiben eines Briefes oder das Werfen eines Balles ausgeführt werden. Für jede der zwölf Fragen wurde eine der in Tabelle 4 ersichtlichen Möglichkeiten angekreuzt und die Ergebnisse wurden auf der Basis dieses Punktesystems ausgewertet. Die Summe der Punkte sollte für Rechtshänder >1 sein. Alle 24 Probanden waren Rechtshänder.

Immer links	Meistens links	Weder noch	Meistens rechts	Immer rechts
-2	-1	0	+1	+2

Tabelle 4: Punktesystem des Händigkeitstests.

3.6.3 Testung des Schmeckvermögens

Ein normales Schmeckvermögen war ein Einschlusskriterium für die Studie. Um dies sicherzustellen, wurde als Teil des Eignungstests mit jedem Probanden eine psychophysische Testung durchgeführt. Als Schmecktests kamen Schmecksprays und der lateralisierte Schmeckstreifentest zum Einsatz (Mueller et al., 2003). Die vier Schmecksprays (süß, salzig, sauer, bitter) wurden von allen 24 Probanden zu 100 Prozent richtig identifiziert und auch beim lateralisierten Schmeckstreifentest wurden pro Zungenseite mindestens acht Schmeckstreifen und für beide Seiten mindestens 16 Schmeckstreifen richtig identifiziert. Wenn ein Proband bei der Testung des Schmeckvermögens diese Ergebnisse nicht erzielt hätte, wäre er von der Studie ausgeschlossen worden.

3.6.4 Testung des Riechvermögens

Die psychophysische Testung des olfaktorischen Systems durch die in Abbildung 6 abgebildeten Sniffin´Sticks stellte sicher, dass das Riechvermögen aller Probanden im Normalbereich lag. In der vorliegenden Studie wurde lediglich der Identifikationstest angewandt. Alle

Studienteilnehmer identifizierten mindestens zwölf von 16 Düften korrekt, sodass ihr Riechvermögen als normal angenommen werden konnte.



Abbildung 6: "Sniffin´Sticks": 16 Identifikationsstifte und das Heft mit jeweils vier Auswahlmöglichkeiten pro Riechstift.

3.6.5 Training

Der Versuchsablauf wurde in einem aus Pappe simulierten MRT-Gerät anhand einer Bildschirmpräsentation, welche die Aufgabenstellungen anzeigt, mit den Probanden geübt. Die Versuchsteilnehmer hielten den mit dem Gustometer verbundenen Schlauch im Mund und konnten die Bildschirmpräsentation durch einen im MRT-Gerät befestigten Spiegel verfolgen. Währenddessen wurde der Ton eines Magnetresonanztomographen lautstark abgespielt. Bei dieser Übung war die richtige Position des Schlauches auf der Zunge besonders wichtig, da nur auf jeweils einer Zungenhälfte die Flüssigkeit appliziert werden sollte. Diese Übung galt zum einen der Vorbereitung auf den Ablauf des MRT-Scans als auch dazu, einen ersten Eindruck von der Größe und der Lautstärke eines MRT-Gerätes zu bekommen. Es wurde die Notwendigkeit beschrieben alle metallischen Gegenstände vor der Untersuchung abzulegen und eine Stunde vor dem Termin nichts zu essen und außer stillem Wasser nichts zu trinken. Die Probanden wurden darauf hingewiesen sich während des Scans möglichst bewegungslos zu positionieren. Jeweils vor und nach dieser Übung gaben die Probanden Einschätzungen über die Zuckerlösung, die Süßstofflösung und das Wasser ab. Den Versuchsteilnehmern war der Inhalt der in Bechern offerierten Flüssigkeiten unbekannt. Es wurden folgende Parameter bewertet: Intensität (Skala: 0–10), Süße (Skala: 0–10) und Hedonik (Skala: -5 bis +5).

3.7 MRT-Scanning

3.7.1 Vorbereitung des MRT-Scannings

Am Tag des MRT-Scans versicherten alle Probanden vor der korrekten Lagerung im MRT-Gerät alle metallischen Gegenstände abgelegt zu haben. Der Kopf wurde mit zwei Platzhalterkissen positioniert und die Notfallklingel in die rechte Hand des Versuchsteilnehmers gelegt. Das Schlauchende wurde auf der einen Zungenhälfte des Probanden positioniert und der Schlauch am Gerät fixiert. Dieser war durch ein Schlauchsystem mit dem außerhalb des Scan-Raums befindlichen Gustometer verbunden. Vor und nach den beiden fMRT-Durchläufen wurde die gleiche Einschätzung über die drei Untersuchungsbedingungen abgefragt wie im Training, wobei die Flüssigkeiten durch den bereits auf einer Zungenhälfte positionierten Schlauch appliziert wurden. Es wurden folgende Parameter bewertet: Intensität (Skala: 0–10), Süße (Skala: 0–10) und Hedonik (Skala: -5 bis +5).

3.7.2 MRT-Scanning

Das MRT-Scanning bestand aus zwei 13-minütigen fMRT-Scans und einem elf-minütigen strukturellen MRT-Scan. Während der beiden fMRT-Scans wurden dem Probanden anhand eines Gustometers die folgenden drei Untersuchungsbedingungen durch einen Schlauch in gelöster Form auf einer Zungenhälfte appliziert: Zucker (Saccharose), Süßstoff (Saccharin) und Wasser. Um die aktive Mitarbeit der Probanden zu gewährleisten, wurde während der Reizdarbietung eine Präsentation gezeigt, deren Inhalt in der Abbildung 7 grün markiert ist und die den Teilnehmern genaue Anweisungen über den zeitlichen Ablauf der Stimulusapplikation vermittelte.

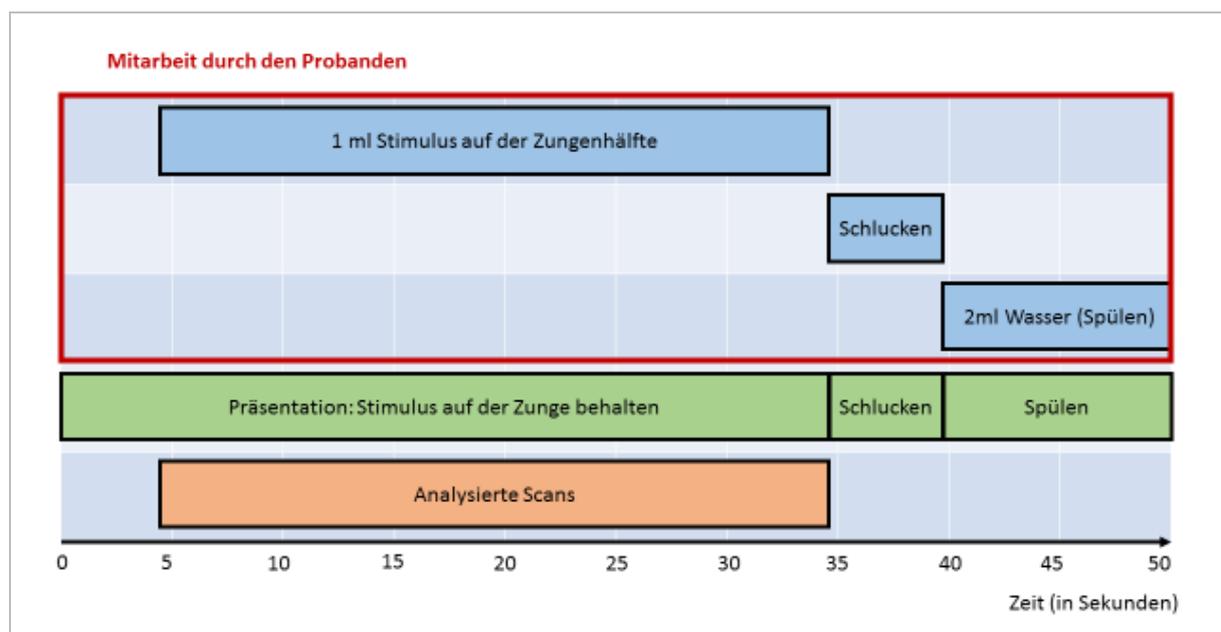


Abbildung 7: Schema einer Blockwiederholung während der Applikation der Stimuli.

Ein Durchgang umfasste jeweils sechs der in Abbildung 7 dargestellten Blockwiederholungen pro Geschmacksstoff. Nachdem für alle drei Geschmacksstoffe jeweils sechs Blockwiederholungen durchgeführt wurden, konnte das Schlauchende eigenständig durch den Versuchsteilnehmer auf die andere Zungenseite bewegt werden. Die gleiche Systematik der Blockwiederholungen wurde für die andere Zungenhälfte angewandt. Die Reihenfolge der Geschmacksstoffe und der Zungenseiten war zufällig.

Die Untersuchung wurde mit einem 1,5 Tesla-Magnetresonanzscanner (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Eine Shim-Sequenz, die anfangs eingestellt wurde, diente dazu das Magnetfeld exakt auf den Probanden auszurichten, damit besonders detailgenaue Bilder erzeugt werden konnten. Die beiden funktionellen Messungen wurden während gustatorischer Reizdarbietung durchgeführt. Die funktionellen Aufnahmen bestanden aus je 38 Schichten mit einer 64*64 Matrix und einer Voxelgröße von 3*3*3 mm³. Die Scan-Parameter waren: Repetitionszeit 2500 ms, Echozeit 35 ms und Anregungswinkel 90°.

3.8 Auswertung

3.8.1 Bewertung der Zucker- und Süßstofflösung

Die statistische Auswertung der Bewertung der Zucker- und Süßstofflösungen und die graphische Darstellung der erzielten Ergebnisse erfolgte anhand der IBM SPSS Statistik V.23 und Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmont, USA). Um die Mittelwerte der Intensität, Süße und Hedonik zu verschiedenen Zeitpunkten zu vergleichen, wurden t-Tests für die Stichproben errechnet. Um den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielgröße zu untersuchen, wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Der Signifikanzwert p wurde auf 0,05 festgelegt.

3.8.2 Statistische Auswertung der fMRT Daten

Die statistische Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit Hilfe des Softwarepaketes SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Version v4667, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London). Einen Überblick über die Stufen der statistischen Analyse gibt Abbildung 8.

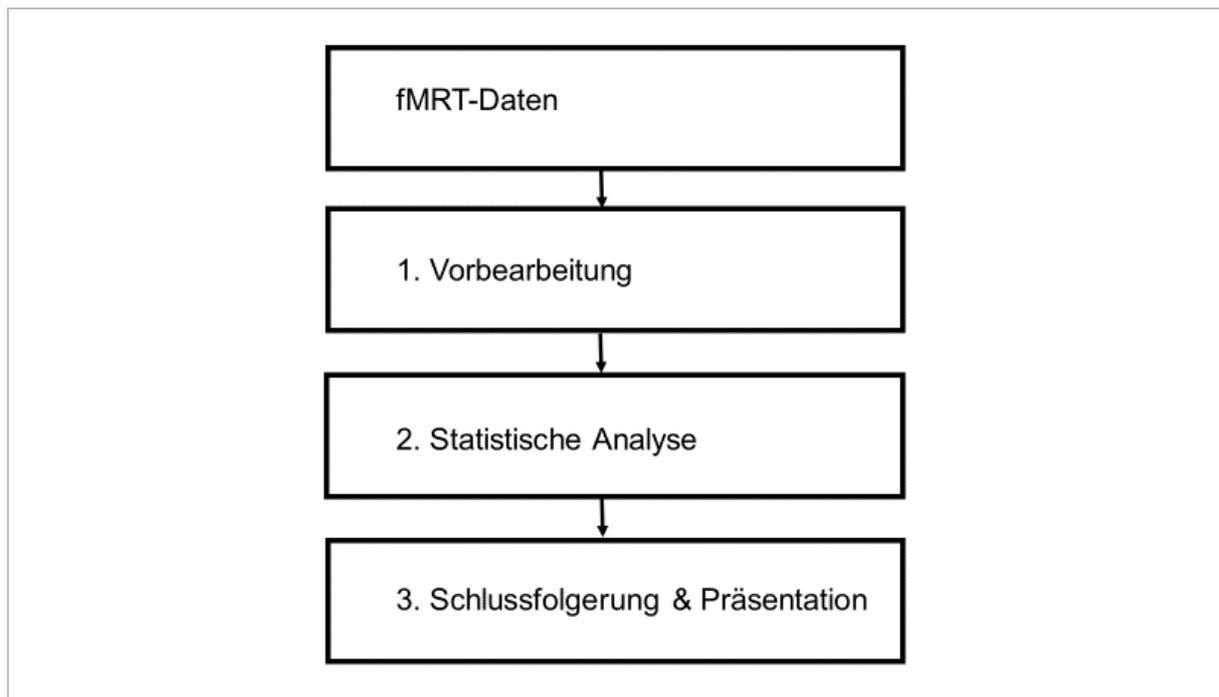


Abbildung 8: Die drei Stufen der statistischen Analyse von fMRT-Daten.

Die Analyse der MRT Daten beinhaltet drei Stufen: Zunächst wird der Schritt der räumlichen Vorbereitung angewandt, welcher die Grundlage für eine fehlerfreie und akkurate statistische Analyse bietet. Dies umfasst das Ausbessern von Bewegungen während des Experiments und die Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Ziel ist es, dass am Ende des Prozesses alle Daten in dem gleichen standardisierten anatomischen Raum orientiert sind. Der erste Schritt umfasst auch das Anwenden von räumlichen Filtern wie das sogenannte „Smoothing“. Dies gewährleistet die Präzision und die mathematische Korrektheit der Daten für die statistische Analyse. Als nächstes folgt die Analyse, die das statistische Modell berechnet und auf diese Weise Bilder der Verteilungen produziert. Für jeden einzelnen Voxel wird in den Modellen ein statistischer Wert berechnet, der als Grundlage für die statistischen Bilder dient. Die Modelle auf Cluster Ebene fassen mehrere Voxel zusammen. Bestimmte Schwellenwerte werden festgelegt und räumlich verbundene Voxel, die oberhalb der Grenze liegen, werden zu Clustern zusammengefasst. Aus diesen Clustern werden statistische Werte berechnet, auf denen die Berechnung der statistischen Karten basiert. Im dritten Schritt wird die Signifikanz der statistischen Bilder berechnet. Als Ergebnis der Analyse erhält man Karten, die statistisch signifikante Areale in einem standardisierten Gehirn darstellen.

4 Ergebnisse

4.1 Probandenkollektiv

Es haben 24 junge gesunde Freiwillige (Durchschnittsalter \pm SD= 25,5 \pm 4,4) an der Studie teilgenommen. Das Gewicht aller Studienteilnehmer lag im Normalbereich mit einem BMI für Frauen von 20,6 (SD 1,6) kg/m² und für Männer von 23,5 (SD 1,4) kg/m². Die genauen Daten über die Anzahl, das Alter, den Bauchumfang und den BMI der Probanden sind in Abbildung 9 und Tabelle 5 dargestellt. Das Schmeckvermögen der Probanden wurde durch die Schmecksprays und den lateralisierten Schmeckstreifentest erfasst. Alle Probanden identifizierten die vier Schmecksprays zu 100 Prozent und erkannten bei mehr als acht Schmeckstreifen pro Zungenseite die korrekte Geschmacksrichtung. Um eine Riechstörung auszuschließen, wurden die „Sniffin´Sticks“ als Test bei allen Probanden angewandt. Alle Teilnehmer identifizierten mehr als zwölf Riechstifte korrekt, was auf ein normales Riechvermögen schließen lässt.

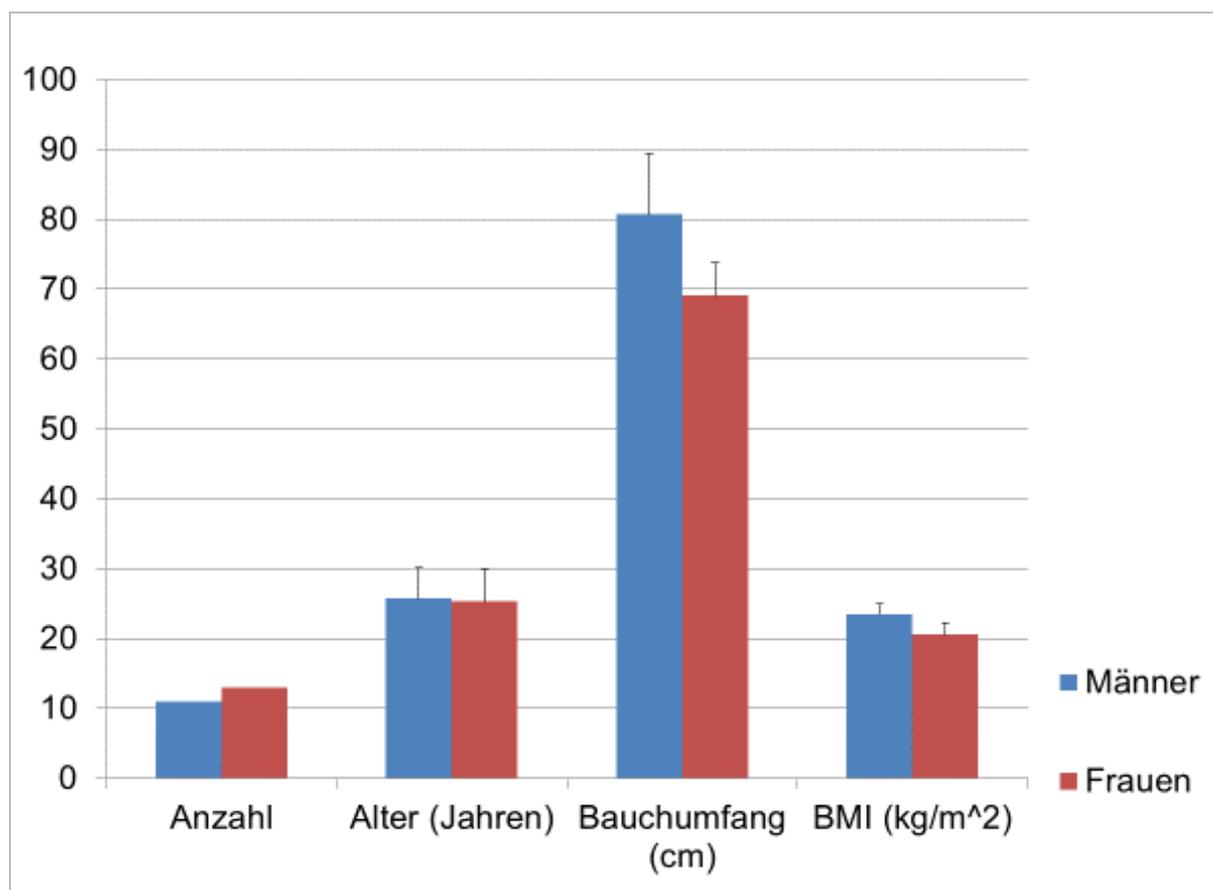


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Mittelwerte (farbig) und der SD (schwarz): Die Anzahl, das Alter, der Bauchumfang und der BMI der Probanden.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Männer (N=11)				
Alter (in Jahren)	20	33	25,73	4,38
Bauchumfang (in cm)	58	88	80,73	8,78
BMI (kg/m ²)	20,5	25	23,52	1,40
Frauen (N=13)				
Alter (in Jahren)	20	33	25,31	4,55
Bauchumfang (in cm)	64	81	69,08	4,68
BMI (kg/m ²)	17,9	24,4	20,59	1,64

Tabelle 5: Angaben über die Anzahl, das Alter, den Bauchumfang und den BMI der Probanden.

4.2 Bewertung der Stimuli

Die Studienteilnehmer wurden gebeten, die drei Stimuli Saccharose, Saccharin und Wasser in gelöster Form jeweils vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning zu bewerten. Die Probanden hatten keinerlei Kenntnis darüber, welche Flüssigkeiten und in welcher Reihenfolge ihnen angeboten wurden. Die Flüssigkeiten wurden vor und nach dem Training in Bechern offeriert. Vor und nach dem fMRT-Scanning wurden die Flüssigkeiten durch den auf der Zunge positionierten Schlauch im Magnetresonanztomographen liegend appliziert. Es wurden Einschätzungen über folgende Parameter abgefragt: Die Intensität wurde auf einer Skala von null (keine Wahrnehmung) bis zehn (sehr intensiv) bewertet. Die Süße wurde ebenfalls anhand dieser Skala von null bis zehn bewertet. Wie angenehm oder unangenehm die verschiedenen Lösungen empfunden wurden, wurde auf einer Skala von minus fünf (sehr unangenehm) über null (neutral) bis plus fünf (sehr angenehm) angegeben.

4.3 Ergebnisse der Geschmacksdarbietung

4.3.1 Intensität

Es wurde eine Drei-Wege ANOVA Analyse durchgeführt, um die Ergebnisse der Intensitätsbewertung der drei Stimuli auszuwerten. Es gab einen signifikanten Effekt für die Qualität mit $F(2,22)=404,21$ und $p<0,0005$. Der Mehrfachvergleichstest mit Bonferroni Korrektur hat einen statistisch signifikanten Unterschied des Intensitätsratings zwischen Zucker und Wasser sowie Süßstoff und Wasser gezeigt. Die Mittelwerte und die SD sind in Abbildung 10 und in Tabelle 6 dargestellt.

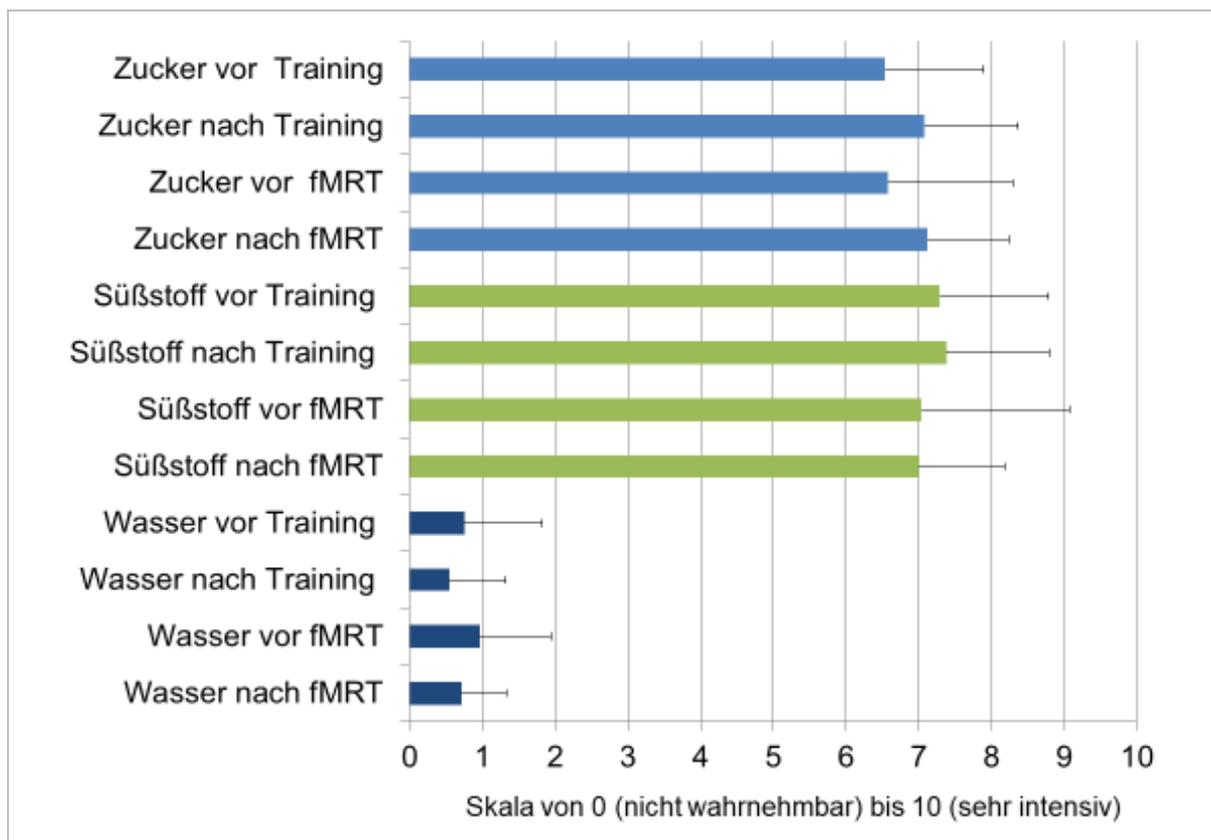


Abbildung 10: Intensitätsbewertung: Graphische Darstellung der Mittelwerte und der SD der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning auf einer Skala von 0 (nicht wahrnehmbar) bis 10 (sehr intensiv).

	Intensität vor dem Training		Intensität nach dem Training	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Zucker	6,54	1,35	7,08	1,28
Süßstoff	7,29	1,49	7,38	1,41
Wasser	0,75	1,07	0,54	0,78
	Intensität vor dem fMRT		Intensität nach dem fMRT	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Zucker	6,58	1,72	7,12	1,12
Süßstoff	7,04	2,03	7,00	1,18
Wasser	0,96	0,99	0,71	0,62

Tabelle 6: Die Mittelwerte und SD für die Bewertung der Intensität der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning.

4.3.2 Süße

Es wurden anhand einer Drei-Wege ANOVA Analyse die Ergebnisse der Bewertung der Süße der drei Stimuli ausgewertet. Es gab einen signifikanten Effekt für die Qualität mit $F(2,22)=358,04$ und $p<0,0005$. Der Mehrfachvergleichstest mit Bonferroni Korrektur hat einen statistisch signifikanten Unterschied in der Bewertung der Süße zwischen Zucker und Süßstoff gezeigt, wobei Süßstoff als süßer empfunden wurde als Zucker. Es hat sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Zucker und Wasser gezeigt, wobei Zucker als süßer empfunden wurde als Wasser, und zwischen Süßstoff und Wasser, da Süßstoff als süßer bewertet wurde als Wasser. Die Mittelwerte und die SD sind in Abbildung 11 und in Tabelle 7 zu finden.

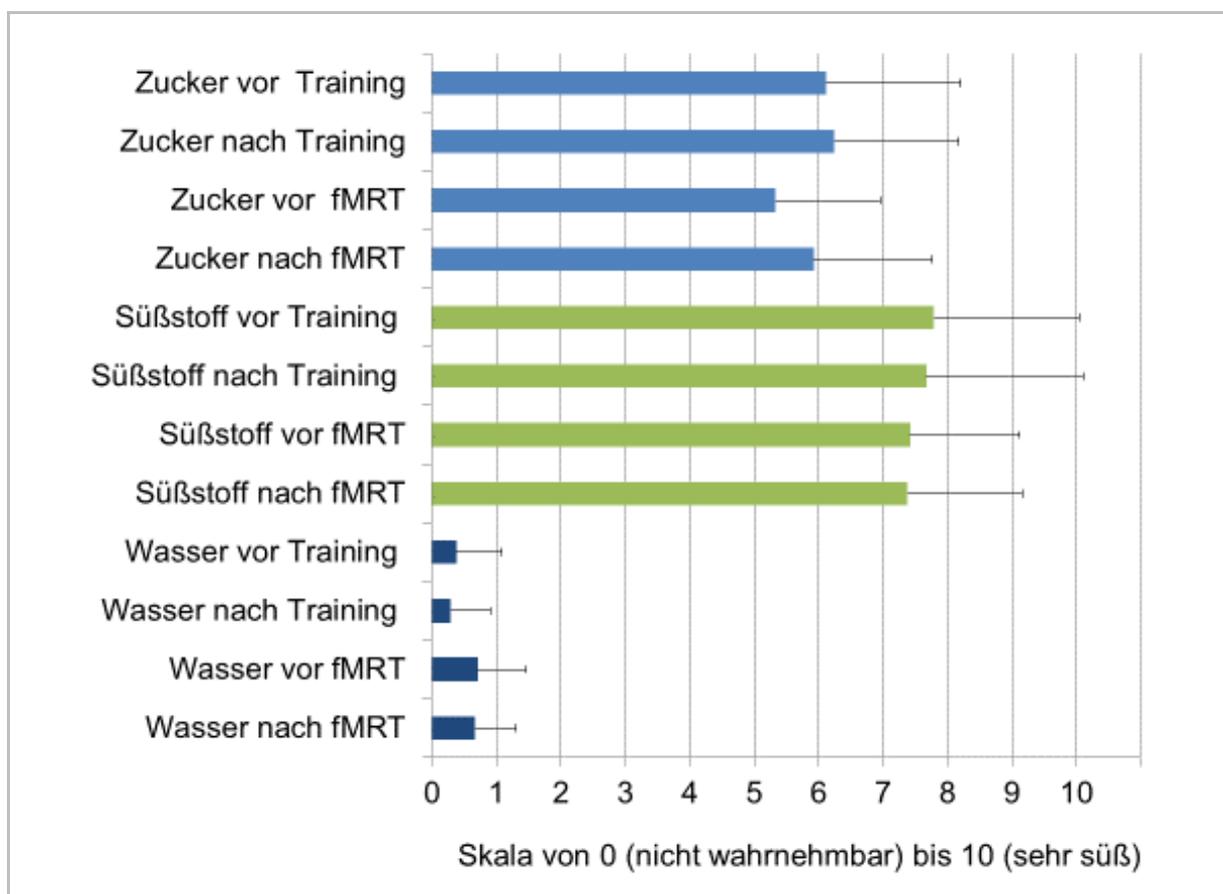


Abbildung 11: Bewertung der Süße: Graphische Darstellung der Mittelwerte und der SD der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning auf einer Skala von 0 (nicht wahrnehmbar) bis 10 (sehr süß).

	Süße vor dem Training		Süße nach dem Training	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Zucker	6,12	2,09	6,25	1,92
Süßstoff	7,79	2,25	7,67	2,44
Wasser	0,38	0,71	0,29	0,62
	Süße vor dem fMRT		Süße nach dem fMRT	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Zucker	5,33	1,63	5,92	1,84
Süßstoff	7,42	1,69	7,38	1,79
Wasser	0,71	0,75	0,67	0,64

Tabelle 7: Die Mittelwerte und SD für die Bewertung der Süße der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning.

4.3.3 Hedonik

Es wurde eine Drei-Wege ANOVA Analyse durchgeführt, um die Ergebnisse der Hedonik der drei Geschmacksqualitäten Zucker, Süßstoff und Wasser zu vergleichen. Es gab einen signifikanten Effekt für die Qualität mit $F(2,22)=85,33$ und $p<0,0005$ und einen signifikanten Effekt für den Test mit $F(2,22)=7,14$ und $p=0,014$. Der Mehrfachvergleichstest mit Bonferroni Korrektur hat einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Zucker und Süßstoff gezeigt, wobei Zucker als angenehmer empfunden wurde als Süßstoff. Es hat sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Süßstoff und Wasser gezeigt, wobei Wasser als angenehmer empfunden wurde als Süßstoff. Zusätzlich gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der ersten Bewertung des Süßstoffs im Training und der zweiten Abfragung im Magnetresonanztomographen. Die Mittelwerte und die SD sind in Abbildung 12 und in Tabelle 8 dargestellt.

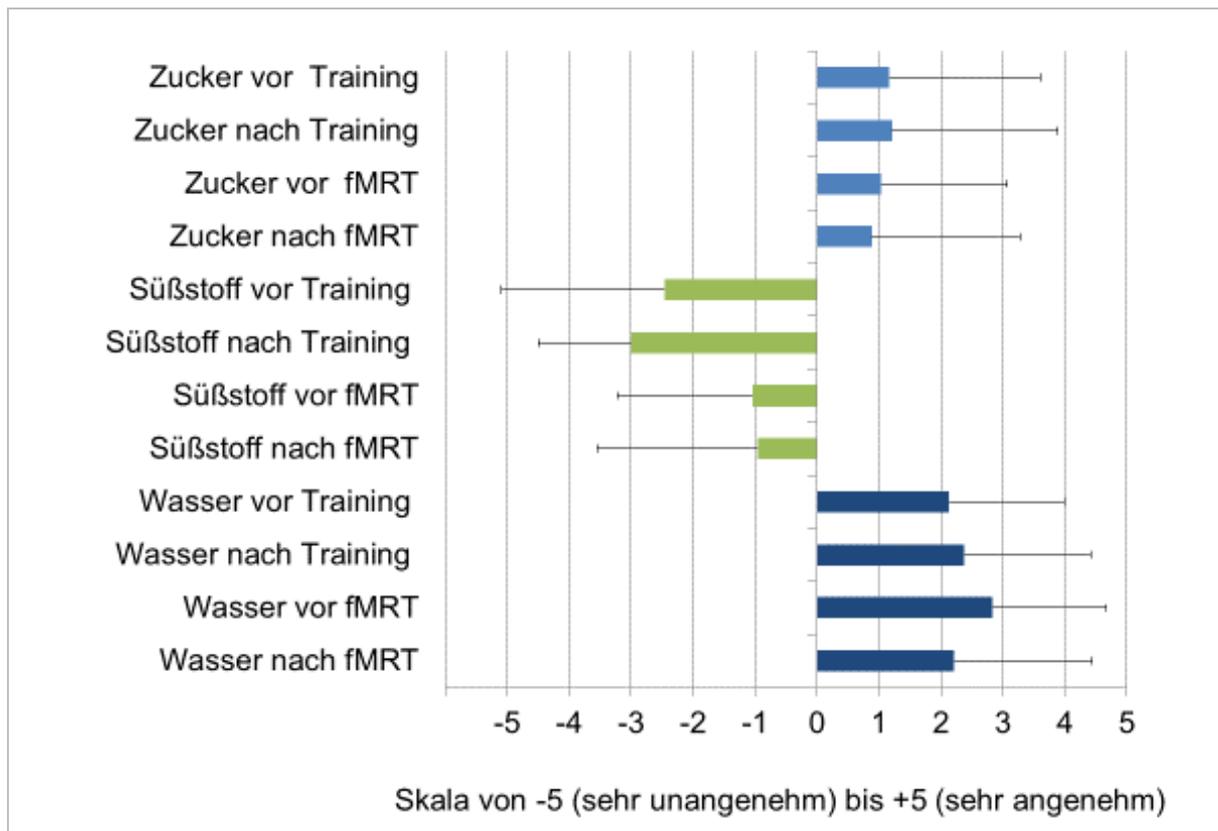


Abbildung 12: Hedonik: Graphische Darstellung der Mittelwerte und der SD der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning auf einer Skala von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm).

	Hedonik vor dem Training		Hedonik nach dem Training	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Zucker	1,17	2,43	1,21	2,67
Süßstoff	-2,46	1,64	-3,00	1,50
Wasser	2,13	1,87	2,38	2,04
	Hedonik vor dem fMRT		Hedonik nach dem fMRT	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Zucker	1,04	2,03	0,88	2,40
Süßstoff	-1,04	2,18	-0,96	2,58
Wasser	2,83	1,83	2,21	2,23

Tabelle 8: Die Mittelwerte und SD für die Bewertung der Hedonik der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning.

4.4 Ergebnisse der fMRT Daten

In diesem Abschnitt werden die Hirnbereiche durch einen On-Off-Vergleich identifiziert, die durch die orale Applikation von Zucker und Süßstofflösung aktiviert werden. Die Aktivitäten werden in einem in Abbildung 13 und 14 dargestellten Glashirn veranschaulicht, welches eine transparente 3-D-Darstellung des Gehirns präsentiert und die aktivierten Bereiche im Gehirn sichtbar macht. Die durch SPM (Statistical parametric mapping) analysierten fMRT-Daten wurden auf den p-Wert mit Bonferroni-Korrektur festgelegt ($p(\text{FWE}) < 0,05$). Das Minimum der Voxel pro Cluster ist zehn ($k=10$).

Zuckerlösung

Bei der Applikation der Zuckerlösung auf die Zunge wurden Voxelcluster in typisch gustatorisch aktivierten Hirnarealen gefunden. Bei einem Schwellenwert von ($p(\text{FWE}) < 0,05$) wird nach oraler Applikation der Zuckerlösung vor allem der bilaterale Thalamus (Abbildung 15), die bilaterale Insula/frontale Operculum (Abbildung 15 & 16), der bilaterale posteriore/mediale Gyrus cinguli sowie der bilaterale Gyrus praecentralis (Abbildung 16) und das Kleinhirn (Abbildung 17) aktiviert.

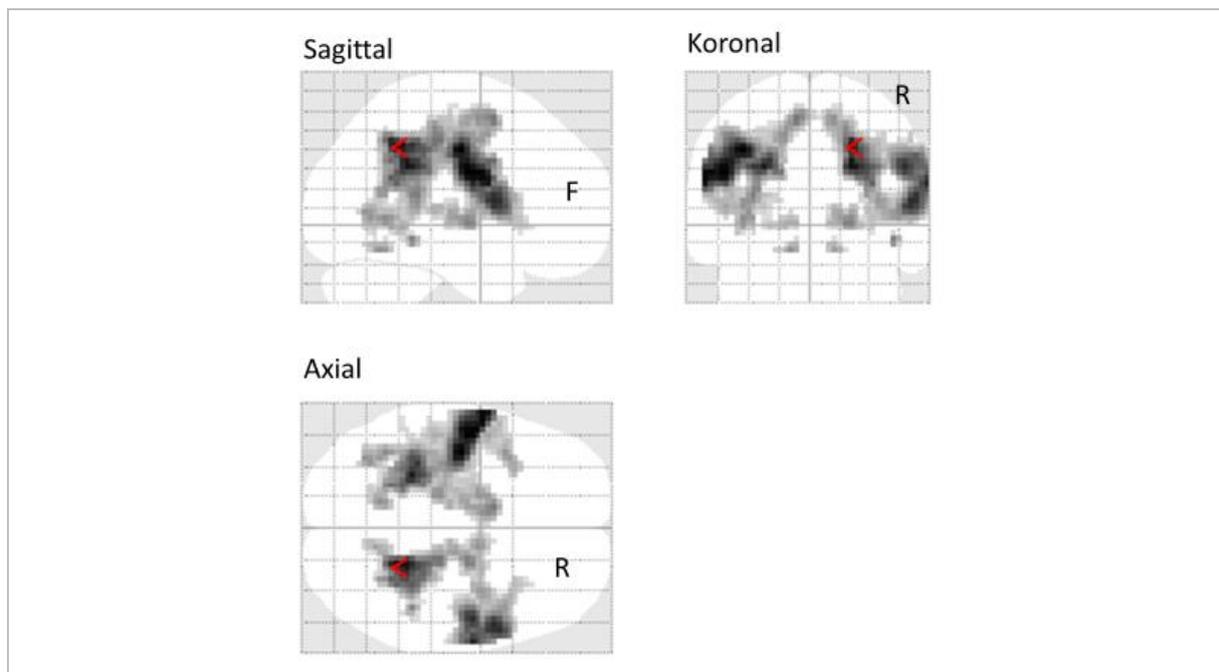


Abbildung 13: Die Aktivierungen durch die Zuckerlösung: Das „gläserne Gehirn“ zeigt die Aktivierungen nach der oralen Applikation der Zuckerlösung in einem standardisierten Koordinatensystem. Dabei wurde der Zustand ON (Zuckerlösung) mit dem Zustand OFF (Wasser) verglichen. R=rechts, F=frontal; ($p(\text{FWE}) < 0,05$); $k=10$.

k	p(FWE)	T	X Y Z	Lobus		BA
2513	0,000	8,67	21, -49, 41	Lobus parietalis	Precuneus	BA 7
	0,000	8,59	-48, -10, 26	Lobus frontalis	Gyrus postcentralis	
	0,000	8,57	-39, -13, 38	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis	
835	0,000	7,82	63, -7, 20	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis	BA 4
	0,000	7,77	54, 5, 11	Lobus frontalis	Frontales inferiores Operculum	BA 44
	0,000	7,68	51, -7, 29	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis	BA 6
14	0,000	6,17	45, -40, -10	Lobus frontalis	Gyrus fusiformis	
28	0,000	5,94	-12, -58, -16	Lobus posterior	Declive	
26	0,001	5,66	12, -61, -16	Lobus posterior	Declive	
73	0,002	5,44	-9, -19, -1	Thalamus	(Auch rechter Thalamus in 21,-10,-1)	
	0,002	5,43	-15, -10, -1	Thalamus		
	0,007	5,06	-27, -19, 8	Putamen		
25	0,002	5,35	24, -1, 29	Lobus frontalis		
12	0,006	5,08	48, -40, 11	Lobus temporalis	Gyrus temporalis superior	BA 41
	0,045	4,55	39, -40, 11	Lobus temporalis	Gyrus temporalis superior	BA 41

Tabelle 9: Aktivierungen durch die Zuckerlösung: K entspricht der Anzahl der Voxel für die Cluster bei einem Schwellenwert von $(p(FWE) < 0,05)$. Die Spalte T beschreibt den statistischen Wert des t-Tests und X, Y, Z geben die Koordinaten des Aktivitätsmaximums im Standardgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) an. BA beschreibt die dazugehörige Brodmann Area.

Süßstofflösung

Bei der oralen Applikation der Süßstofflösung auf die Zunge wurden Voxelcluster bei einem Schwellenwert von $(p(FWE) < 0,05)$ in folgenden Bereichen beobachtet: Aktivitäten im bilateralen Thalamus (Abbildung 15), der bilateralen Insula/frontalen Operculum (Abbildung 15 & 16), dem rechten Gyrus frontalis inferior (Abbildung 16), dem linken Putamen (Abbildung 16) und im linken Kleinhirn (Abbildung 17).

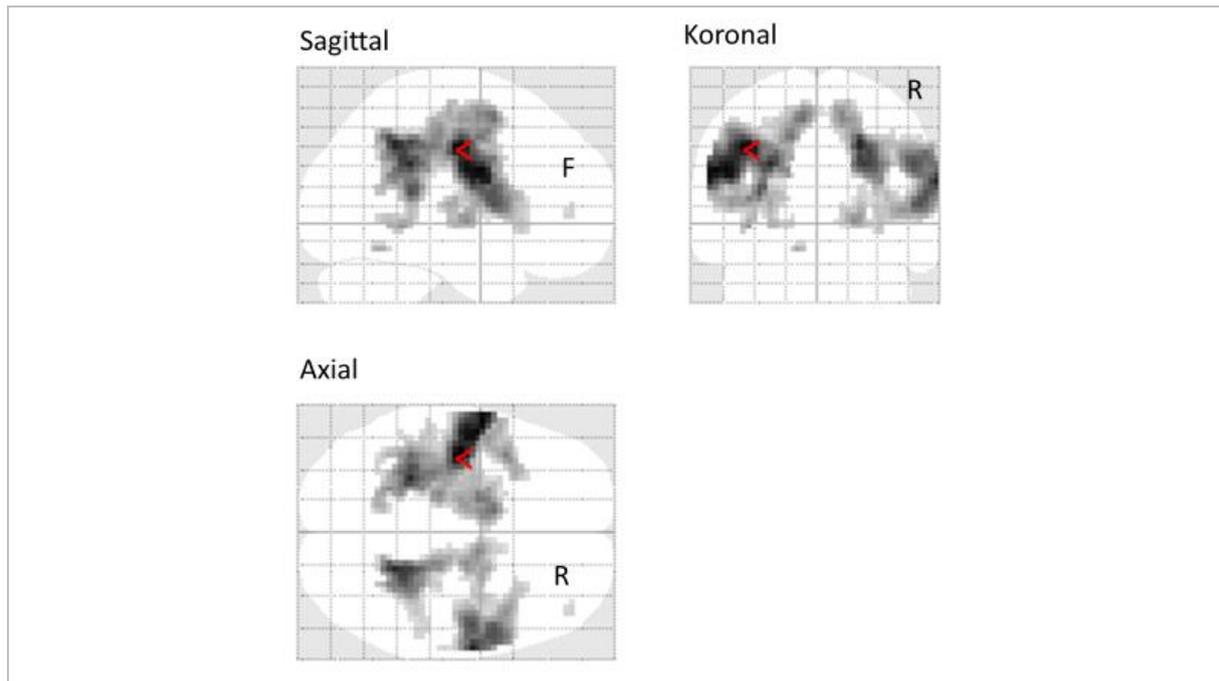


Abbildung 14: Die Aktivierungen durch die Süßstofflösung: Das „gläserne Gehirn“ zeigt die Aktivierungen nach der oralen Applikation der Süßstofflösung in einem standardisierten Koordinatensystem. Dabei wurde der Zustand ON (Süßstofflösung) mit dem Zustand OFF (Wasser) verglichen. R=rechts, F=frontal; ($p(\text{FWE}) < 0,05$); $k=10$.

k	p(FWE)	T	X Y Z	Lobus		BA	
2786	0,000	9,00	-39, -13, 38	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis		Motorkortex
	0,000	8,72	-51, -4, 26				
	0,000	8,13	21, -49, 38	Lobus parietalis	Precuneus	BA 7	Assoziations-/Kognitiver Kortex
847	0,000	8,06	63, -7, 20	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis	BA 4	Motorkortex
	0,000	7,34	51, -7, 29	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis	BA 6	
	0,000	7,29	54, 5, 8	Lobus frontalis	Frontales inferiores Operculum	BA 4	
15	0,001	5,50	-12, -58, -16	Kleinhirn (Lobus posterior)	Declive		
10	0,020	4,77	42, 47, 2	Lobus frontalis	Gyrus frontalis inferioris	BA 1	

Tabelle 10: Aktivierungen durch die Süßstofflösung: Durch k wird die Anzahl der Voxel für die Cluster bei einem Schwellenwert von ($p(\text{FWE}) < 0,05$) beschrieben. Der statistische Wert des t-Tests entspricht in der nachfolgenden Tabelle der Spalte T und X, Y, Z geben die Koordinaten des Aktivitätsmaximums im Standardgehirn des MNI an. BA beschreibt die dazugehörige Brodmann Area des Gehirns.

Vergleich Zucker vs. Süßstoff

Um die Reaktionen des Gehirns auf Zucker und Süßstoff möglichst anschaulich darzustellen, sind im Folgenden die Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI gegenübergestellt. Die Farbe der Voxel entspricht dem t-Wert in der farbcodierten Leiste.

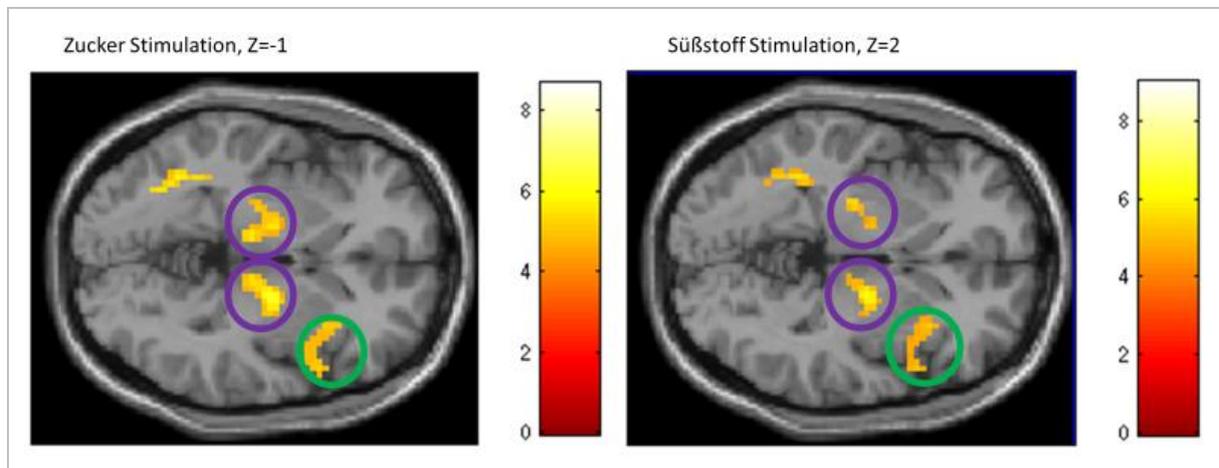


Abbildung 15: Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (1): Die linke Abbildung zeigt die Aktivität des bilateralen Thalamus (violett) und der rechten Insula/frontalen Operculums (grün) nach der Applikation von Zuckerlösung. Die rechte Abbildung zeigt die Aktivität der gleichen Bereiche nach Süßstoffapplikation. ($p(\text{FWE}) < 0,05$; $k=10$).

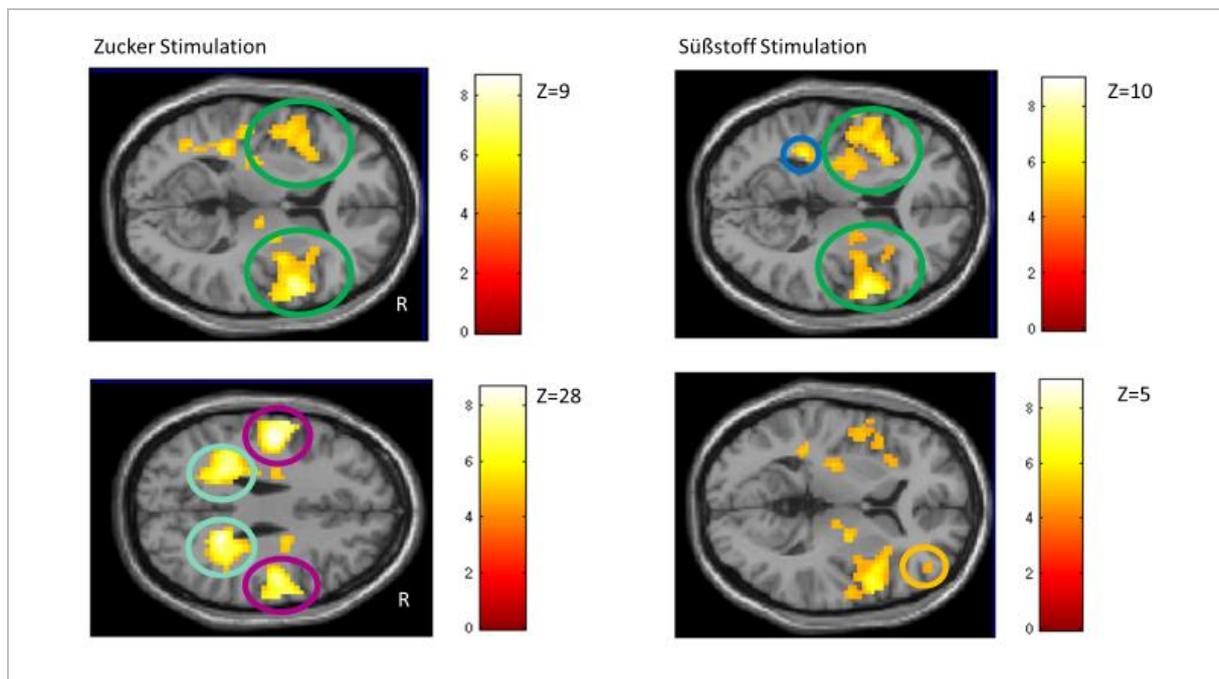


Abbildung 16: Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (2): Die orale Applikation von Zucker und Süßstoff führen beide zur Aktivierung der bilateralen Insula/frontalen Operculums (grün). Zucker aktiviert zusätzlich den bilateralen Gyrus cinguli (türkis) sowie den bilateralen Gyrus praecentralis (pink). Es ist bei der Gabe des gelösten Süßstoffs zusätzlich Aktivität im linken Putamen (blau) und im rechten Gyrus frontalis inferior (orange), der in der BA 10 lokalisiert ist, zu erkennen. Dieses stellt einen der Hauptunterschiede zwischen den beiden Stimuli dar. ($p(\text{FWE}) < 0,05$; $k=10$).

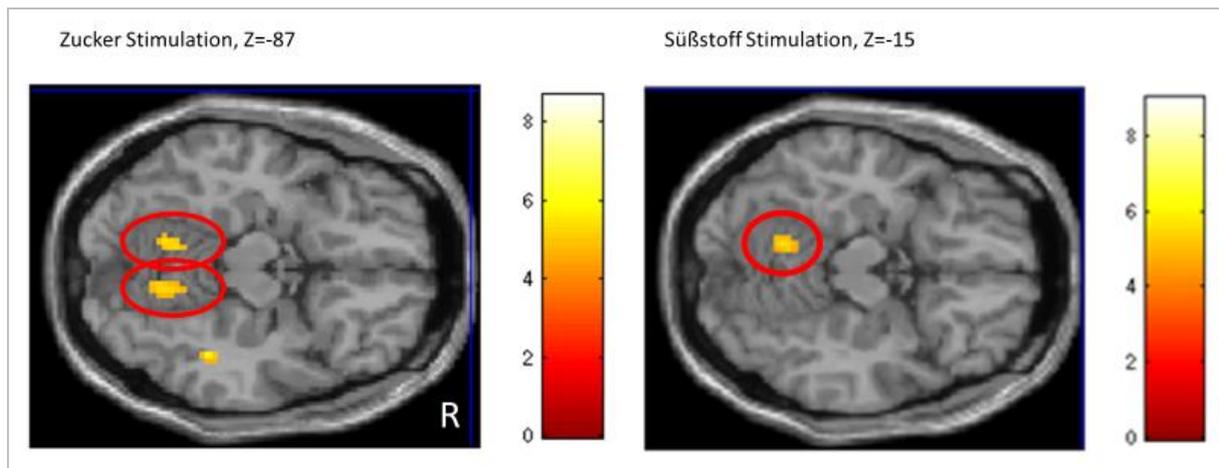


Abbildung 17: Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (3): Die linke Abbildung zeigt die Aktivität im Kleinhirn (rot) nach der oralen Applikation der Zuckerlösung während das rechte Bild die Situation nach Süßstoffapplikation abbildet, welche die Aktivität lediglich im linken Kleinhirnteil demonstriert. ($p(\text{FWE}) < 0,05$; $k=10$).

Positiver Effekt von Zucker im Vergleich zu Süßstoff

Mit dem Kontrast Zucker>Süßstoff konnten wir Hirnareale identifizieren, die ausschließlich durch die orale Applikation von Zucker aktiviert wurden. Die aktivierten Bereiche befinden sich im Thalamus, der rechten Insula und dem Mittelhirn (Abbildung 18 & Tabelle 11).

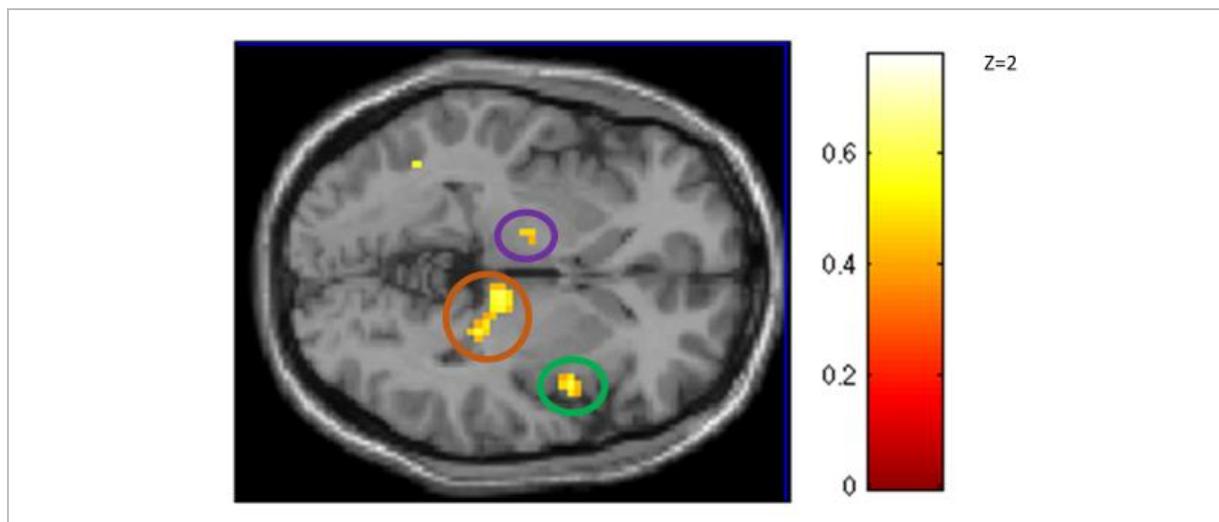


Abbildung 18: Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (4) : Positiver Effekt von Zucker im Vergleich zu Süßstoff im Thalamus (violett) und der rechten Insula (grün) und dem Mittelhirn (braun). ($p < 0,03$; $k=10$).

k	P(unc)	T	X	Y	Z	Region	
139	0,0215	0,7	12	-22	2	Thalamus	Corpora mammillaria
42	0,0233	0,63	45	5	-4	Insula	BA 22
17	0,0264	0,51	-12	-13	-7	Mittelhirn	Nucleus subthalamicus

Tabelle 11: Positiver Effekt von Zucker im Vergleich zu Süßstoff : In der Tabelle beschreibt k die Anzahl der Voxel für die Cluster bei einem Schwellenwert von ($p < 0,03$). T entspricht dem statistischen Wert des t-Tests und X, Y, Z geben die Koordinaten des Aktivitätsmaximums im Standardgehirn des MNI an. BA beschreibt die dazugehörige Brodmann Area des Gehirns.

Positiver Effekt von Süßstoff im Vergleich zu Zucker

Der umgedrehte Kontrast Süßstoff>Zucker, zeigt Aktivität im Lobus frontalis (orbitofrontaler Kortex und anteriorer präfrontaler Kortex) und im anterioren Cingulum (BA 32) (Abbildung 19 & Tabelle 12).

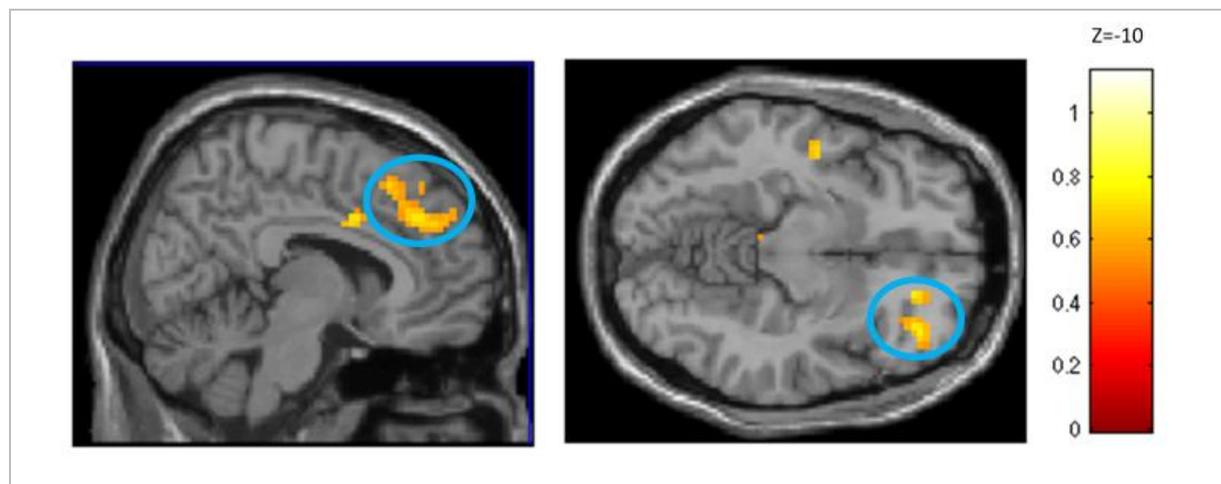


Abbildung 19: Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (5): Positiver Effekt von Süßstoff im Vergleich zu Zucker im Frontallappen (hellblau). Das Bild auf der linken Seite zeigt das anteriore Cingulum (BA32) und das Bild auf der rechten Seite bildet den frontalen/orbitofrontalen Kortex ab. ($p < 0,03$); $k=10$.

k	P(unc)	T	X	Y	Z	Region	BA
23	0,0207	0,74	39	41	-10	Lobus frontalis	BA 10/11
38	0,021	0,72	21	38	-10	Lobus frontalis	BA 10/11
38	0,0215	0,7	9	35	35	Lobus frontalis	BA 32

Tabelle 12: Positiver Effekt von Süßstoff im Vergleich zu Zucker: K bezeichnet die Anzahl der Voxel für die Cluster bei einem Schwellenwert von ($p < 0,03$). Die Spalte T entspricht dem statistischen Wert des t-Tests und X, Y, Z geben die Koordinaten des Aktivitätsmaximums im Standardgehirn des MNI an. BA beschreibt die dazugehörige Brodmann Area des Gehirns.

5 Diskussion

5.1 Psychophysische Ergebnisse

Die Analyse der psychophysischen Ergebnisse zeigt folgende Resultate:

- Es hat sich kein signifikanter Unterschied in der Bewertung der Intensität zwischen der Zucker- und der Süßstofflösung gezeigt.
- Die Saccharinlösung wurde von den Probanden als signifikant süßer wahrgenommen als die Zuckerlösung während die Zuckerlösung als signifikant angenehmer empfunden wurde.

Die Studie von Sclafani bestätigt diese Ergebnisse, indem sie berichtet, dass Ratten von dem süßen Geschmack des Zuckers angezogen werden. Ein Zwei-Flaschen-Test zeigt, dass die Ratten die Zuckerlösung dem reinen Wasser vorziehen und ein Ein-Flaschen-Test bestätigt, dass die Tiere mehr Zuckerlösung mit verschiedenen Konzentrationen als reines Wasser konsumieren. Auch der Süßstoff Saccharin wird von den Ratten gegenüber Wasser bevorzugt, wobei diese Eigenschaft bei hohen Konzentrationen verschwindet (Sclafani, 1987).

Saccharin besitzt neben dem süßen Geschmack jedoch auch eine bittere Komponente. Der bittere Nachgeschmack ist bei hohen Konzentration verstärkt vorhanden und der süße Geschmack flacht hingegen ab, sodass ab einer gewissen Konzentration der Geschmack von Saccharin als unangenehm empfunden wird (Horne et al., 2002). Es wird berichtet, dass Saccharin neben der Fähigkeit, spezielle Rezeptoren für die süße Geschmacksempfindung zu stimulieren, auch an Rezeptoren wirkt, die gegenüber bitteren Verbindungen empfindlich sind (Bartoshuk et al., 1975). Diese Annahme wird durch eine Studie bestätigt, in der eine Maus, welche keinen Rezeptor für die süße Geschmackswahrnehmung besitzt, Saccharin trotzdem meidet (Damak et al., 2003). Eine Möglichkeit warum einige Probanden Saccharin als unangenehm empfanden als andere liefert die Studie von Bartoshuk. Sie beschreibt den Zusammenhang zwischen dem bitteren Geschmack von Saccharin und der genetisch festgelegten Fähigkeit die bittere Substanz 6-n-Propylthiouracil zu schmecken, wobei zwischen „Schmecker“ und „Nicht-Schmecker“ unterschieden wird. Ihre Ergebnisse zeigen, dass die „Nicht-Schmecker“ Saccharin in Getränken üblichen Konzentrationen als weniger bitter wahrnehmen als die „Schmecker“ (Bartoshuk, 1979).

5.2 Identifikation der von Zucker und Süßstoff aktivierten Hirnareale

Die Identifikation der Hirnbereiche, die von Zucker und Süßstoff aktiviert werden, hat zu folgenden wesentlichen Ergebnissen geführt:

- Die beiden süßen Stimuli erzeugen Aktivitäten im bilateralen Thalamus und der Insula/frontalen Operculum.
- Die orale Applikation der Zuckerlösung führt im Vergleich zu Wasser sowohl zur Aktivität im typischen primären und sekundären gustatorischen Kortex als auch zur Aktivität im bilateralen Kleinhirn, dem bilateralen posterioren/medialen Cingulum und dem bilateralen Gyrus praecentralis.
- Die applizierte Süßstofflösung aktiviert im Vergleich zu Wasser neben den für Geschmack relevanten Bereichen ebenfalls das linke Putamen, den rechten Gyrus frontalis inferior und das linke Kleinhirn.

In der Literatur der letzten zwei Jahrzehnte haben anatomische Studien und Neuroimaging-Methoden eine Vielzahl von Hirnregionen identifiziert, die durch süßen Geschmack Aktivitäten hervorrufen. Die vorliegende Arbeit ist die erste, die die durch Zucker und Süßstoff angeregten Bereiche direkt gegenüberstellt und auf die Unterschiede bei der Verarbeitung der beiden süßen Stimuli und den Zusammenhang mit dem Belohnungssystem eingeht.

Zum Verständnis der Hirnareale, die in der vorliegenden Studie Aktivitäten zeigen, wird folgender Zusammenhang beschrieben: Ausgehend vom Thalamus, der einen Bestandteil der gustatorischen Assoziationsbahn darstellt, gibt es zwei Hauptprojektionen. Die ausgeprägte erste Projektion ist in der anterioren Region der Insula und dem darüberliegenden frontalen Operculum lokalisiert und besitzt eine laterale Ausdehnung bis in den orbitofrontalen Kortex (Mufson & Mesulam, 1984; Ogawa et al., 1985; Pritchard et al., 1986). Die zweite schwächere thalamische Projektion endet im ventralen Teil des Gyrus praecentralis (Ogawa, 1994; Pritchard, et al., 1986). Dieser beschriebene Zusammenhang könnte die Aktivität des bilateralen Thalamus und der Insula/frontalen Operculums erklären, welche in der vorliegenden Studie sowohl durch Zucker als auch durch Süßstoff ausgelöst wird.

Da in der Literatur jedoch Uneinigkeit über die genaue Geschmacksaktivierung der Unterbereiche der Insula/frontalen Operculums besteht, haben Veldhuizen und seine Kollegen eine Meta-Analyse über 14 Neuroimaging-Studien erarbeitet. Durch ihre Arbeit konnte eine „Geschmackskarte“ der Bereiche erstellt werden, die durch die Geschmackswahrnehmung aktiviert werden. Es wurden Aktivitäten in der bilateralen anterioren Insula und darüber liegenden frontalen Operculum, in der bilateralen dorsalen Insula und dem darüber liegenden „Rolandic operculum“, der bilateralen posterioren Insula/parietalen Operculum/Gyrus postcentralis, dem linken lateralen orbitofrontalen Kortex, dem rechten medialen orbitofrontalen Kortex, dem anterioren Cingulum und dem rechten mediodorsalen Thalamus beobachtet (Veldhuizen et al., 2011). Außerdem berichten Gautier und seine Kollegen von einer PET-Studie, bei der neben anderen Hirnbereichen auch das Kleinhirn durch die Geschmackswahrnehmung aktiviert wird (Gautier et al., 1999). Es lässt sich eine bedeutsame Ähnlichkeit zwischen den

identifizierten Hirnbereichen der vorliegenden Studie und der „Geschmackskarte“ von Veldhuizen erkennen. Im Folgenden ist jedoch näher zu analysieren, welche Hirnareale durch Zucker und Süßstoff hervorgerufene Aktivität zeigen, da die Meta-Analyse von Veldhuizen sich nicht nur auf den süßen Geschmack bezieht, sondern allgemein die Reaktion im Gehirn auf Geschmack untersucht.

Frank und seine Kollegen (Frank et al., 2008) gehen davon aus, dass sich die Hirnaktivität bei Zuckerkonsum von der bei Süßstoffaufnahme unterscheidet. Ihre Ergebnisse zeigen, dass durch kalorienhaltige Saccharose das bilaterale frontale Operculum, die anteriore Insula, das linke ventrale Striatum, das anteriore Cingulum, und das bilaterale Mittelhirn aktiviert werden. Der Süßstoff Sucralose aktiviert hingegen das bilaterale frontale Operculum und die anteriore Insula zu einem ähnlichen Ausmaß wie Saccharose, aber keine anderen Bereiche. Sowohl in der Studie von Frank und seinen Kollegen als auch in der vorliegenden Studie wird durch Zucker und Süßstoff Aktivität im bilateralen frontalen Operculum und der Insula hervorgerufen. Zusätzlich wird in der vorliegenden Studie durch beide Stimuli hervorgerufene Aktivität im Thalamus beobachtet. Während in der Studie von Frank und seinen Kollegen durch Süßstoff jedoch keine Aktivität in weiteren als den eben genannten Hirnbereichen festgestellt wurde, wurden in der vorliegenden Studie weitere aktivierte Hirnareale beobachtet. Zusammenfassend stellen Frank und seine Kollegen dar, dass Saccharose und Sucralose die gleiche Schmeckbahn aktivieren, aber Saccharose den primären Geschmackskortex stärker als Süßstoff anspricht.

In einer anderen Studie berichten Chambers und seine Kollegen von durch kalorische Glukose hervorgerufene Aktivität im primären Geschmackskortex (frontales Operculum und Insula), im dorsolateralen präfrontalen Kortex, Striatum und im anterioren Cingulum. Der Süßstoff Saccharin hingegen bewirkt nur im primären Geschmackskortex und im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex eine Aktivität. Das Striatum wird nicht durch Süßstoff aktiviert (Chambers et al., 2009). Auch diese Ergebnisse bestätigen einerseits die durch beide Stimuli in der vorliegenden Studie gemessene Aktivität im frontalen Operculum und der Insula, aber stellen andererseits auch einige Unterschiede fest.

Ein Grund für den Unterschied in der Hirnaktivität könnte sein, dass Saccharose nicht nur an dem T1R3-Geschmacksrezeptor wirkt (Damak et al., 2003). Eine andere Erklärung könnte ein Lerneffekt sein. Gewisse Nahrungspräferenzen werden genetisch und von der Umwelt beeinflusst, und da Kinder öfter Zucker als Süßstoff verzehren, könnte das der Grund sein, warum das Gehirn stärker auf Zucker als auf Süßstoff reagiert (Sclafani, 2006). Ein weiterer Grund könnte sein, dass das Gehirn einen Sensor für den Blutzuckerspiegel besitzt und daher stärker auf Saccharose anspricht (Levin, 2006).

5.3 Unterschiede der Verarbeitung zwischen Zucker und Süßstoff

Die vorliegende Studie zeigt folgende Aktivierungsmuster der beiden süßen Stimuli:

- Es zeigt sich ein positiver Effekt des Kontrasts Zucker>Süßstoff im Thalamus, der rechten Insula und dem Mittelhirn (Nucleus subthalamicus und Substantia nigra).
- Der umgedrehte Kontrast Süßstoff>Zucker zeigt Aktivität im Lobus frontalis (Orbitofrontaler Kortex und anteriorer präfrontaler Kortex) und im anterioren Cingulum (BA 32).
- Die Gegenüberstellung der durch Zucker und Süßstoff aktivierten Hirnbereiche zeigt, dass Zucker im Vergleich einen stärkeren Einfluss auf die Hirnaktivität hat und vor allem der Thalamus durch eine hohe Voxelzahl hervorsteicht.

Um die Folgen dieser Unterschiede in der Aktivierung der Hirnareale zu verstehen, ist es wichtig die neuronalen Grundlagen des Belohnungssystems zu kennen, wobei die Verschaltung zwischen dem Kortex und den Basalganglien eine wichtige Rolle einnimmt. Zentrale Strukturen in diesem Netzwerk sind das Striatum, der Globus pallidus, die Substantia nigra, der Thalamus, das Cingulum, der orbitofrontale Kortex, die Insula, der Nucleus accumbens und das Putamen. Die Verbindungen zwischen diesen Hirnstrukturen bilden ein komplexes neuronales Netzwerk, welches an der Verarbeitung verschiedener Stimuli beteiligt ist, die auf das Belohnungssystem wirken (Kirsch et al., 2003).

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich erkennen, dass verschiedene Hirnareale des Belohnungskreislaufs in unterschiedlichem Maß durch die beiden Stimuli Zucker und Süßstoff aktiviert werden. Der Thalamus, der eine regulierende Funktion einnimmt und in der vorliegenden Studie durch beide Stimuli aktiviert wird, zeigt bei Zuckerstimulation jedoch stärkere Aktivität als bei Süßstoff. Auch in der bilateralen Insula wird sowohl durch Zucker als auch durch Süßstoff Aktivität hervorgerufen, wobei der Kontrast Zucker>Süßstoff ausschließlich in der rechten Insula Aktivität zeigt. Der gleiche Kontrast zeigt die durch Zucker hervorgerufene Aktivität im Mittelhirn. Der Süßstoff allein führt zu einer Aktivität im linken Putamen. Der Kontrast Süßstoff>Zucker stellt Aktivität im anterioren Cingulum und im orbitofrontalen und präfrontalen Kortex dar.

In der Literatur wird in fMRT-Studien viel darüber berichtet welche Hirnstrukturen als Teil des Belohnungssystems Aktivität zeigen, aber es herrscht noch wenig Klarheit darüber, welche genaue Rolle die einzelnen Strukturen in dem Belohnungskreislauf einnehmen. Im Folgenden werden einige aktivierte Hirnbereiche der vorliegenden Studie, die mit dem Belohnungssystem zusammenhängen, im Hinblick auf ihre möglichen Funktionen diskutiert.

Der sekundäre gustatorische Kortex befindet sich im orbitofrontalen Kortex, welcher eng mit dem Belohnungssystem für Geschmack verbunden ist. Verschiedene Studien haben her-

ausgefunden, dass der orbitofrontale Kortex unter anderem durch angenehmen und unangenehmen Geschmack und durch Geruch aktiviert wird (Rolls, 2000). Dies könnte darauf hindeuten, dass in der vorliegenden Studie der Süßstoff Saccharin bei den Probanden eine angenehme oder unangenehme Wahrnehmung des Geschmacks ausgelöst hat. Untermauert wird diese Vermutung von Kringelbach und seine Kollegen, die in einer fMRT-Studie von einer signifikanten Korrelation zwischen der Aktivität im orbitofrontalen Kortex und dem abnehmenden Genuss beim Verzehr von Flüssignahrung bis zur Sättigungsgrenze berichten. Eine Gruppe von Voxeln im orbitofrontalen Kortex zeigt eine Abnahme der Aktivität während der Nahrungsaufnahme, was die neuronale Korrelation zwischen Hirnaktivität und dem subjektiven Sättigungsempfinden bestätigt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Stellung des orbitofrontalen Kortex, der bei der Verarbeitung von Emotionen, Motivation und subjektivem Empfinden eine besondere Rolle einnimmt (Kringelbach et al., 2003).

In der vorliegenden Studie zeigt der Kontrast Zucker>Süßstoff Aktivität im Mittelhirn. Schulz berichtet in seiner Studie, dass sich in der Substantia nigra des Mittelhirns die meisten Zellkörper der dopaminergen Neuronen befinden. Wenn das Belohnungssystem durch einen Stimulus aktiviert wird, führt dies in der Substantia nigra zur Freisetzung des Neurotransmitters Dopamin (Schulz, 1998). Man könnte daraus schließen, dass in der vorliegenden Studie die Aktivierung des Mittelhirns und gegebenenfalls die Freisetzung des Dopamins durch Zucker, aber nicht durch Süßstoff hervorgerufen wird. Dies wird ebenfalls durch die Studie von Frank und seinen Kollegen untermauert, die feststellen, dass Saccharose, aber nicht der Süßstoff Sucralose Aktivität in dopaminergen Bereichen des Mittelhirns auslöst (Frank et al., 2008).

Sowohl der Thalamus als auch die Insula werden durch beide Stimuli aktiviert, jedoch durch Zucker stärker als durch Süßstoff. Frank und seine Kollegen berichten ebenfalls über eine stärkere Aktivität der anterioren Insula und des frontalen Operculums als Folge der Zuckerapplikation im Vergleich zur Süßstoffapplikation (Frank et al., 2008). Dem Thalamus, der einen Teil der zentralen Schmeckbahn darstellt, wird eine regulierende Funktion zugesprochen (Benninghoff et al., 2008).

Über die Rolle des präfrontalen Kortex wird Verschiedenes berichtet: Eine fMRT-Studie von Koechlin et al. zeigt, dass bilaterale Regionen des präfrontalen Kortex selektiv aktiviert werden, wenn Probanden ein Ziel im Gedächtnis behalten, während sie ein sekundäres Ziel ausführen. Dieser Prozess ist vor allem beim Planen und Argumentieren von Bedeutung. Aber auch im menschlichen Alltag spielen diese Prozesse häufig eine Rolle: Beispielsweise wird eine lesende Person durch eine Frage unterbrochen oder führt zwei Aufgaben gleichzeitig aus (zuhören und lesen). Durch den präfrontalen Kortex ist es möglich, die gelesene Information zu speichern und nach dem Beantworten der Frage zum Gelesenen zurück zu keh-

ren. Das Hirnareal des präfrontalen Kortex ist also bei der Ausrichtung der Aufmerksamkeit zwischen aufeinanderfolgenden wechselnden Aufgaben oder Stimuli involviert (Koechlin et al., 1999). Eine andere Studie von Rao et al. berichtet von der Integration der Gestalt und der räumlichen Lokalisation bei der visuellen Verarbeitung im präfrontalen Kortex. Es wurde die Aktivität von 195 Neuronen im präfrontalen Kortex gemessen und die Ergebnisse zeigen, dass einige Neuronen nur für die Gestalt („Was“) und andere nur für die Lokalisation („Wo“) Aktivität zeigen. Über die Hälfte der Neuronen zeigte jedoch sowohl für das „Was“ als auch für das „Wo“ Aktivität. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass, wenn Informationen über die Gestalt und die Lokalisation zusammen verwendet werden (wie es typischerweise in der realen Welt der Fall ist), Informationen über diese Attribute im präfrontalen Kortex zusammengeführt werden. Es kann also sein, dass der präfrontale Kortex, der bei der Verhaltensbildung eine zentrale Rolle spielt, auf diese Weise modifizierbar ist (Rao et al., 1997).

In der vorliegenden Studie wird deutlich, dass es einen klaren Unterschied zwischen den aktivierten Bereichen der beiden Stimuli Zucker und Süßstoff gibt und sie als Folge einen unterschiedlichen Einfluss auf das Belohnungssystem haben könnten. Da die Belohnung eine zentrale Komponente für das anreizbasierte Lernen und die Entwicklung von zielgerichteten Verhaltensweisen darstellt, könnte dies Auswirkungen auf die Nahrungsaufnahme und mögliche Essstörungen haben.

5.4 Konsequenzen für das Essverhalten und mögliche Essstörungen in Folge unterschiedlicher neuronaler Aktivitätsmuster

Das Ziel dieser Studie ist neben der Identifikation der durch Zucker und Süßstoff aktivierten Hirnareale auch die Analyse des Effekts der beiden süßen Stimuli auf das Belohnungssystem und der Zusammenhang zum Essverhalten und möglichen Essstörungen.

In der Literatur wird der Verzehr von Süßstoff häufig mit Übergewicht in Verbindung gebracht. Es gibt die Hypothese, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Süßstoff und einer Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels gibt. Green and Murphy haben in einer fMRT-Studie nach zwölf Stunden Fasten die Reaktionen auf kalorischen Zucker und kalorienloses Saccharin bei Diät-Soda Trinkern und Nicht-Diät-Soda-Trinkern getestet. Die Diät-Soda Trinker zeigen höhere Aktivität im dopaminergen Mittelhirn und der rechten Amygdala als Reaktion auf den süßen Geschmack. Relativ zu Saccharose ruft Saccharin eine stärkere Reaktion im rechten orbitofrontalen Kortex (BA 47) bei Nicht-Diät-Soda-Trinkern hervor. Probanden, die eine höhere Anzahl von Diät-Sodas konsumierten, zeigten verminderte Aktivität im Nucleus caudatus. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass regelmäßiger Konsum von Diät-Soda, abhängig von der jeweiligen Menge des Verzehrs, Verän-

derungen bei der Verarbeitung des süßen Geschmacks im Belohnungssystem bewirken (Green & Murphy, 2012).

Anknüpfend an diese Ergebnisse behauptet Swithers in seiner Studie, dass der regelmäßige Konsum von künstlichem Süßstoff zu schwächeren Reaktionen auf süßen Geschmack von kalorischen Süßungsmitteln führt (Swithers, 2013).

Es gibt allerdings auch Studien, die von abweichenden Ergebnissen berichten. Beispielsweise liegt der Fokus der Studie von Griffioen-Roose und Kollegen auf der Untersuchung des Einflusses auf das Belohnungssystem, wenn bei wiederholtem Verzehr Zucker durch kalorienlosen Süßstoff in einem kalorienfreien Getränk (Soft Drink) versus einem kalorienreichen Getränk (zum Beispiel Joghurt-Getränk) ersetzt wird. Ihre Ergebnisse zeigen, dass der wiederholte Konsum von einem kalorienfrei gesüßten Getränk im Vergleich zu der mit kalorischem Zucker gesüßten Version keinen Einfluss auf das Belohnungssystem aufweist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die erlernten Assoziationen zwischen dem Geschmack und dem Sättigungsgefühl, was sich Menschen während des Lebens durch Konditionierung aneignen, den Stellungswert der Getränke bezüglich des Belohnungssystems beeinflussen (Griffioen-Roose et al., 2013).

Dass die in der vorliegenden Studie aufgezeigten Unterschiede der neuronalen Aktivitäten einen Einfluss auf das Essverhalten haben können, lässt vermuten, dass auch Essstörungen mit veränderten Hirnaktivitäten zusammenhängen.

Yokum und Kollegen untersuchten in einer fMRT-Studie, ob die Vorliebe für bestimmte Nahrungsmittel zu einer zukünftigen Gewichtszunahme führt. Sie haben 35 erwachsene schlanke bis übergewichtige Mädchen untersucht, denen sowohl Stimuli mit Geschmack als auch neutrale Stimuli verabreicht wurden. Der BMI korrelierte positiv mit der erzeugten Aktivität in Hirnarealen, die mit dem Belohnungssystem für Nahrung in Verbindung steht. Dazu gehört die anteriore Insula/frontale Operculum, der laterale orbitofrontale Kortex, der ventrolaterale präfrontale Kortex und der superiore Parietallappen. Die Ergebnisse zeigen, dass Jugendliche, die erhöhte Reaktionen auf den Belohnungskreislauf während der Nahrungszunahme zeigen, ein höheres Risiko einer Gewichtszunahme aufweisen könnten (Yokum et al., 2011).

Die fMRT-Studie von Wagner und ihren Kollegen hat untersucht, ob im Vergleich bei 16 ehemaligen Anorexia Nervosa Patientinnen zu 16 gesunden Probandinnen eine Störung bei der neuronalen Geschmacksverarbeitung von Zucker- und Wasserlösungen vorliegt. Als Reaktion auf die Zucker- und die Wasserlösung zeigen die ehemaligen Anorexia Nervosa Patientinnen eine signifikant geringere neuronale Aktivität der Insula, einschließlich des primären Geschmackskortex und dem ventralen und dorsalen Striatum. Des Weiteren korrelierte bei der Kontrollgruppe die neuronale Aktivität der Insula mit der Bewertung wie angenehm

ein Geschmack empfunden wurde, was bei den Anorexia Nervosa Patientinnen nicht der Fall war. Diese Ergebnisse liefern Hinweise, dass Patientinnen mit Anorexia Nervosa über eine veränderte neuronale Geschmacksverarbeitung im Vergleich zu gesunden Probanden verfügen (Wagner et al., 2008).

Frank und seine Kollegen beurteilen den Geschmackssinn und das Belohnungssystem in Bezug auf Veränderungen der Hirnstrukturen, welche oft im Zusammenhang mit Essstörungen stehen. Die Autoren haben in ihrer MRT-Studie aktuell erkrankte Anorexia Nervosa Patientinnen, ehemalige Patientinnen mit Anorexia Nervosa, Frauen mit Bulimia Nervosa und gesunde Probandinnen untersucht. Die Gehirnstrukturen im medialen orbitofrontalen Kortex, der Insula und dem Striatum zeigen bei Essstörungen Veränderungen. Die Ergebnisse der drei essgestörten Gruppen deuten auf eine Zunahme der grauen Hirnmasse des medialen orbitofrontalen Kortex (Gyrus rectus) hin. Sowohl bei den aktuell erkrankten als auch bei den ehemaligen Anorexia Nervosa Patientinnen zeigen sich im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe eine Zunahme der grauen Hirnmasse der anterioren Insula auf der rechten Seite. Das gleiche haben Frank und seine Kollegen bei den Patientinnen mit Bulimia Nervosa auf der linken Seite beobachtet. Die Hirnmasse des dorsalen Striatums war bei dem ehemaligen Anorexia Nervosa Patientinnen und den Patientinnen mit Bulimia nervosa vermindert. Die Veränderungen der Strukturen im Gehirn stehen in Verbindung damit, wie angenehm ein Geschmack empfunden wird und könnten somit Einfluss auf das Belohnungssystem haben (Frank et al., 2013).

5.5 Ausblick

In folgenden Studien könnte es das Ziel sein herauszufinden, inwieweit sich die Hirnaktivität bei der Stimulation von Zucker und Süßstoff bei normalgewichtigen Probanden von der Hirnaktivität bei Probanden mit einem BMI größer als 25 unterscheidet. Auf diese Weise könnten wichtige Erkenntnisse über die Verbindung zwischen der neuronalen Aktivität bei Zucker- und Süßstoffapplikation, dem Belohnungssystem bei Nahrungsaufnahme, Übergewicht und Stoffwechselkrankheiten gesammelt werden.

Des Weiteren gibt es Anhaltspunkte, dass dopaminerge Hirnreaktionen mit dem Belohnungssystem für Nahrung in Verbindung stehen (Volkow et al., 2013). In einer Studie mit gesunden, normalgewichtigen Probanden wurde beobachtet, dass der Verzehr von schmackhafter Nahrung die Ausschüttung von Dopamin im Striatum auslöst und diese proportional zum empfundenen Genuss der Nahrung ist (Small et al, 2003). Der Geschmack von Nahrung aktiviert bestimmte Areale im Gehirn, die Teil des Belohnungssystems sind (Volkow et al, 2008). Es wurde außerdem davon berichtet, dass gesunde Probanden nach dem Verzehr eines Milchshakes starke striatale Aktivität zeigen, wobei der regelmäßige Ver-

zehr von Eiscreme die Striatumaktivität dämpft (Burger & Stice, 2012). Die durch schmackhafte Nahrungsmittel induzierte Dopaminfreisetzung scheint die Belohnungsverarbeitung im Gehirn zu beeinflussen (Taha & Fields, 2005). Die Annahme, dass Dopamin mit dem Belohnungssystem und somit mit dem Essverhalten zusammenhängt, deutet darauf hin, dass Anomalien zu Veränderungen der Ernährung führen können. Die Untersuchung dieses Zusammenhangs könnte ein Bestandteil einer weiteren Studie sein.

Zusammenfassung/Summary

Deutsch

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Studie war die Identifikation der Hirnareale, die von Zucker und Süßstoff aktiviert werden, und die Untersuchung der Unterschiede der neuronalen Verarbeitung der beiden süßen Stimuli. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde das Belohnungssystem und das damit zusammenhängende Essverhalten diskutiert.

Methode: Die Probanden der fMRT-Studie waren 24 junge gesunde Rechtshänder, denen anhand eines Gustometers eine Zuckerlösung, eine Süßstofflösung (Saccharin) und eine neutrale Flüssigkeit (Wasser) angeboten wurde. Alle Probanden durchliefen vor dem fMRT-Scanning ein Screening und ein Training, um sicher zu stellen, dass alle Probanden für die Untersuchung geeignet waren. Dem fMRT-Scanning ging eine psychophysische Bewertung der Süße, der Intensität und der Hedonik der drei Stimuli voraus. Die Bildanalyse der fMRT-Daten wurde auf den p-Wert mit Bonferroni-Korrektur festgelegt ($p(\text{FWE}) < 0,05$).

Ergebnisse: Die psychophysische Analyse zeigte eine gleich intensive Bewertung der zwei süßen Stimuli während die Süßstofflösung als süßer empfunden wurde als die Zuckerlösung. Die kalorische Zuckerlösung wurde im Gegensatz zur kalorienlosen Saccharinlösung als angenehmer empfunden. Die orale Applikation von Zucker zeigte Aktivität im typischen primären und sekundären Geschmackskortex, aber auch im bilateralen Kleinhirn, im bilateralen posterioren/medialen Cingulum und im bilateralen Gyrus praecentralis. Die Applikation von Süßstoff zeigte neben den für den Geschmack relevanten Arealen ebenfalls Aktivität im linken Putamen, im rechten Gyrus frontalis inferior sowie im linken Kleinhirn. Der direkte t-Kontrast, Zucker versus Süßstoff, hob Bereiche im Thalamus, der rechten Insula, im Nucleus Subthalamicus/Substantia Nigra im Mittelhirn hervor. Der umgedrehte Kontrast, Süßstoff versus Zucker, zeigte vor allem im Frontallappen (orbitofrontaler Kortex und anteriorer präfrontaler Kortex) und im anterioren Cingulum (BA 32) stärkere Aktivität.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie hob neben den durch Zucker und Süßstoff aktivierten Hirnarealen die Unterschiede der neuronalen Aktivitätsmuster der beiden süßen Stimuli hervor. Der direkte Vergleich des kalorischen Zuckers gegenüber dem kalorienlosen Süßstoff zeigte eine Aktivierung der Basalganglien-Thalamus-Kortex-Bahn, welche ein Teil des Belohnungsnetzwerkes darstellt. Der umgedrehte Kontrast, Süßstoff versus Zucker, stellte Aktivität im Frontallappen und im orbitofrontalen Kortex dar, welcher integrative Funktionen besitzt.

English

Aim. Aim of the study was to investigate how the human brain processes artificial non-caloric sweeteners (saccharin) in comparison to caloric sugar. This topic touches issues related to weight control, eating behavior and metabolic diseases.

Methods. Liquid stimuli of sucrose, saccharine and a tasteless solution were presented independently to 24 young healthy subjects who participated in a block-design functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. In all participants a screening and a training session with a mock fMRI was administered before the acquisition session. The psychophysical evaluation of sweetness, intensity and pleasantness of the taste stimuli was also collected. Imaging analysis was carried out using a corrected threshold with p-level of 0.05.

Results. The psychophysical analysis showed an iso-intense evaluation of the two sweet conditions during the fMRI acquisition. Oral application of sugar showed brain activity inside the primary and secondary gustatory cortex but also in the bilateral cerebellum, bilateral posterior/medial cingulate cortex and the bilateral precentral gyrus. Following the stimulation with artificial sweetener, together with gustatory relevant areas we also noticed activation in left putamen and the right inferior frontal gyrus and left cerebellum. The direct t-contrast, sugar vs. artificial sweetener highlighted brain areas in thalamus (Th), right insula (I) and subthalamic nucleus(sTh)/substantia nigra (sn) inside the midbrain. The reverse contrast, artificial sweetener vs. sugar revealed activations inside the frontal lobe, including the superior frontal gyrus (SFG), the inferior frontal gyrus orbital part (SFGOr) and the intermedial orbital gyrus (IOrG).

Conclusion. The present study highlighted differences in brain network activated by the two sweet conditions. When directly compared to the non-nutrient sweet condition the nutrient-sweet condition highlighted areas inside the basal ganglia-thalamic-cortical pathway which is recognized as part of the reward network. On the contrary contrasting the non-nutrient sweet condition vs the caloric sugar we found areas inside the frontal/orbitofrontal cortex, which has integrative functions.

Literaturverzeichnis

- Aggleton, J. P., Burton, M. J., & Passingham, R. E. (1980). Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain research*, 190: 347–368.
- Aumüller, G., Aust, G., Doll, A. (2010). *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag.
- Bartoshuk, L. M., Jacobs, H. L., Nichols, T. L., Hoff, L. A., & Ryckman, J. J. (1975). Taste rejection of nonnutritive sweeteners in cats. *Journal of comparative and physiological psychology*, 89: 971.
- Bartoshuk, L. M. (1979). Bitter taste of saccharin related to the genetic ability to taste the bitter substance 6-n-propylthiouracil. *Science*, 205: 934–935.
- Bartoshuk, L. M. (1991). Sweetness: history, preference, and genetic variability. *Food technology (USA)*.
- Behrens, M., Meyerhof, W., Hellfritsch, C., & Hofmann, T. (2011). Sweet and umami taste: natural products, their chemosensory targets, and beyond. *Angewandte Chemie International Edition*, 50: 2220–2242.
- Benninghoff, A., Drenckhahn, D., & Waschke, J. (2008). *Taschenbuch anatomie*. Elsevier, Urban & Fischer.
- Blundell, J. E., Rogers, P. J., & Hill, A. J. (1988). Artificial sweeteners and appetite in man. *Low-calorie products/edited by GG Birch and MG Lindley*.
- Blundell, J. E., & Rogers, P. J. (1994). Sweet carbohydrate substitutes (intense sweeteners) and the control of appetite: scientific issues. *Appetite and Body Weight Regulation: Sugar, Fat and Macronutrient Substitutes*. Boca Raton, FL.
- Breslin, P. A., & Huang, L. (2006). Human Taste: Peripheral Anatomy, Taste Transduction, and Coding. In *Taste and Smell (Vol. 63, pp. 152–190)*. Karger Publishers.
- Burger, K. S., & Stice, E. (2012). Frequent ice cream consumption is associated with reduced striatal response to receipt of an ice cream-based milkshake. *The American journal of clinical nutrition*, 95: 810–817.
- Buxton, R. B. (2009). *Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques*. Cambridge university press.
- Chambers, E. S., Bridge, M. W., & Jones, D. A. (2009). Carbohydrate sensing in the human mouth: effects on exercise performance and brain activity. *The Journal of physiology*, 587: 1779–1794.
- Chandrashekar, J., Hoon, M. A., Ryba, N. J., & Zuker, C. S. (2006). The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, 444: 288.
- Damak, S., Rong, M., Yasumatsu, K., Kokrashvili, Z., Varadarajan, V., Zou, S., ... & Margolskee, R. F. (2003). Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science*, 301: 850–853.
- Davidson, T. L., & Swithers, S. E. (2004). A Pavlovian approach to the problem of obesity. *International journal of obesity*, 28: 933.

- Delank, K. W. (1998). Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. *HNO*, 46: 182–190.
- Fenwick, G. R., Curl, C. L., Griffiths, N. M., Heaney, R. K., & Price, K. R. (1990). Bitter principles in food plants. *Developments in food science*.
- Fowler, S. P., Williams, K., & Hazuda, H. P. (2015). Diet soda intake is associated with long-term increases in waist circumference in a biethnic cohort of older adults: The San Antonio longitudinal study of aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63: 708–715.
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews. Neuroscience*, 8: 700.
- Frank, G. K., Oberndorfer, T. A., Simmons, A. N., Paulus, M. P., Fudge, J. L., Yang, T. T., & Kaye, W. H. (2008). Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage*, 39: 1559–1569.
- Frank, G. K., Shott, M. E., Hagan, J. O., & Mittal, V. A. (2013). Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 170: 1152–1160.
- Gautier, J. F., Chen, K., Uecker, A., Bandy, D., Frost, J., Salbe, A. D., ... & Tataranni, P. A. (1999). Regions of the human brain affected during a liquid-meal taste perception in the fasting state: a positron emission tomography study. *The American journal of clinical nutrition*, 70: 806–810.
- Gesamtrechnungen, V. (2014). Statistisches Bundesamt.
- Green, E., & Murphy, C. (2012). Altered processing of sweet taste in the brain of diet soda drinkers. *Physiology & behavior*, 107: 560–567.
- Griffioen-Roose, S., Smeets, P. A., Weijzen, P. L., van Rijn, I., van den Bosch, I., & de Graaf, C. (2013). Effect of replacing sugar with non-caloric sweeteners in beverages on the reward value after repeated exposure. *PLoS One*, 8: e81924.
- Heckmann, J. G., Heckmann, S. M., Lang, C. J., & Hummel, T. (2003). Neurological aspects of taste disorders. *Archives of neurology*, 60: 667–671.
- Hirata, S. I., Nakamura, T., Ifuku, H., & Ogawa, H. (2005). Gustatory coding in the precentral extension of area 3 in Japanese macaque monkeys; comparison with area G. *Experimental brain research*, 165: 435–446.
- Horne, J., Lawless, H. T., Speirs, W., & Sposato, D. (2002). Bitter taste of saccharin and acesulfame-K. *Chemical senses*, 27: 31–38.
- Horowitz, S. (2013). Sugar alternatives and their effects on health. *Alternative and Complementary Therapies*, 19: 33–39.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, 22: 39–52.
- Hummel, T., Klimek, L., Welge-Lüssen, A., Wolfensberger, G., Gudziol, H., Renner, B., & Kobal, G. (2000). Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO*, 48: 481–485.

- Hummel, T., & Hüttenbrink, K. B. (2005). Sinunasal bedingte Riechstörungen. *HNO*, 53: 26–32.
- Hummel, T., Hähner, A., Witt, M., & Landis, B. N. (2007). Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO*, 55: 827–838.
- Iannilli, E., Singh, P. B., Schuster, B., Gerber, J., & Hummel, T. (2012). Taste laterality studied by means of umami and salt stimuli: an fMRI study. *Neuroimage*, 60: 426–435.
- Iannilli, E., Noennig, N., Hummel, T., & Schoenfeld, A. M. (2014). Spatio-temporal correlates of taste processing in the human primary gustatory cortex. *Neuroscience*, 273: 92–99.
- Kadohisa, M., Rolls, E. T., & Verhagen, J. V. (2005). Neuronal representations of stimuli in the mouth: the primate insular taste cortex, orbitofrontal cortex and amygdala. *Chemical senses*, 30: 401–419.
- Kirsch, P., Schienle, A., Stark, R., Sammer, G., Blecker, C., Walter, B., ... & Vaitl, D. (2003). Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 20: 1086–1095.
- Kitagawa, M., Kusakabe, Y., Miura, H., Ninomiya, Y., & Hino, A. (2001). Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. *Biochemical and biophysical research communications*, 283: 236–242.
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., & Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 399: 148.
- Kornak, J., Hall, D. A., & Haggard, M. P. (2011). Spatially extended fMRI signal response to stimulus in non-functionally relevant regions of the human brain: preliminary results. *The open neuroimaging journal*, 5: 24.
- Kringelbach, M. L., O'Doherty, J., Rolls, E. T., & Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral cortex*, 13: 1064–1071.
- Landis, B. N., Welge-Luessen, A., Brämerson, A., Bende, M., Mueller, C. A., Nordin, S., & Hummel, T. (2009). "Taste Strips" – a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *Journal of neurology*, 256: 242.
- Landis, B. N., & Just, T. (2010). Schmeckstörungen. *HNO*, 58: 650–655.
- Lasserre, A., & Blohm, L. (2003). *Radiologie: Kurzlehrbuch zu GK 2 und 3; [neuer GK]*. Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- Lee, B. C., Hwang, S. H., Rison, R., & Chang, G. Y. (1998). Central pathway of taste: clinical and MRI study. *European neurology*, 39: 200–203.
- Levin, B. E. (2006). Metabolic sensing neurons and the control of energy homeostasis. *Physiology & behavior*, 89: 486–489.
- Liao, J., & Schultz, P. G. (2003). Three sweet receptor genes are clustered in human chromosome 1. *Mammalian genome*, 14: 291–301.
- Manzini I, Czesnik D. (2008). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Schmeckens. In: *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 27–42.

- Mattes, R. D. (1994). Influences on acceptance of bitter foods and beverages. *Physiology & Behavior*, 56: 1229–1236.
- Mueller, C., Kallert, S., Renner, B., Stiassny, K., Temmel, A. F. P., Hummel, T., & Kobal, G. (2003). Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated taste strips. *Rhinology*, 41: 2–6.
- Mufson, E. J., & Mesulam, M. (1984). Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, 227: 109–120.
- Murphy, C., Cain, W. S., & Bartoshuk, L. M. (1977). Mutual action of taste and olfaction. Sensory processes.
- Murphy, C., & Cain, W. S. (1980). Taste and olfaction: independence vs interaction. *Physiology & Behavior*, 24: 601–605.
- Nelson, G., Chandrashekar, J., Hoon, M. A., & Feng, L. (2002). An amino-acid taste receptor. *Nature*, 416: 199.
- Novelline, R. A., Squire, L. F., & Heuck, A. (2007). *Squire's Radiologie: Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis*. Schattauer Verlag.
- Ogawa, H., Ito, S. I., & Nomura, T. (1985). Two distinct projection areas from tongue nerves in the frontal operculum of macaque monkeys as revealed with evoked potential mapping. *Neuroscience research*, 2: 447–459.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87: 9868–9872.
- Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M., & Ugurbil, K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical journal*, 64: 803–812.
- Ogawa, H. (1994). Gustatory cortex of primates: anatomy and physiology. *Neuroscience research*, 20: 1–13.
- Onoda, K., Ikeda, M., Sekine, H., & Ogawa, H. (2012). Clinical study of central taste disorders and discussion of the central gustatory pathway. *Journal of neurology*, 259: 261–266.
- Pritchard, T. C., Hamilton, R. B., Morse, J. R., & Norgren, R. (1986). Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis*. *Journal of Comparative Neurology*, 244: 213–228.
- Pritchard, T. C., Hamilton, R. B., & Norgren, R. (1989). Neural coding of gustatory information in the thalamus of *Macaca mulatta*. *Journal of Neurophysiology*, 61: 1–14.
- Rao, S. C., Rainer, G., & Miller, E. K. (1997). Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science*, 276: 821–824.
- Reiser, M., Kuhn, F.-P., Debus, J. (2011). *Duale Reihe Radiologie*. Georg Thieme Verlag.
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral cortex*, 10: 284–294.

- Rozin, P. (1982). "Taste-smell confusions" and the duality of the olfactory sense. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 31: 397–401.
- Rudenga, K. J., & Small, D. M. (2012). Amygdala response to sucrose consumption is inversely related to artificial sweetener use. *Appetite*, 58: 504–507.
- Schneider, F., & Fink, G. R. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin: Springer.
- Schoenfeld, M. A., Neuer, G., Tempelmann, C., Schüßler, K., Noesselt, T., Hopf, J. M., & Heinze, H. J. (2004). Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in the human primary taste cortex. *Neuroscience*, 127: 347–353.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of neurophysiology*, 80: 1–27.
- Schuster, B., Iannilli, E., Gudziol, V., & Landis, B. N. (2009). Gustatory testing for clinicians. *Acta oto-rhino-laryngologica belgica*, 8: 109.
- Sclafani, A. (1987). Carbohydrate taste, appetite, and obesity: an overview. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 11: 131–153.
- Sclafani, A. (2006). Oral, post-oral and genetic interactions in sweet appetite. *Physiology & behavior*, 89: 525–530.
- Scott, T. R., & Mark, G. P. (1987). The taste system encodes stimulus toxicity. *Brain research*, 414: 197–203.
- Shepherd, G. M. (2007). Perspectives on olfactory processing, conscious perception, and orbitofrontal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121: 87–101.
- Shikama, Y., Kato, T., Nagaoka, U., Hosoya, T., Katagiri, T., Yamaguchi, K., & Sasaki, H. (1996). Localization of the gustatory pathway in the human midbrain. *Neuroscience letters*, 218: 198–200.
- Singh, P. B., Iannilli, E., & Hummel, T. (2011). Segregation of gustatory cortex in response to salt and umami taste studied through event-related potentials. *Neuroreport*, 22: 299–303.
- Small, D. M., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19: 1709–1715.
- Smith-Swintosky, V. L., Plata-Salaman, C. R., & Scott, T. R. (1991). Gustatory neural coding in the monkey cortex: stimulus quality. *Journal of Neurophysiology*, 66: 1156–1165.
- Steiner, J. E. (1973). The gustofacial response: observation on normal and anencephalic newborn infants.
- Steiner, J. E. (1974). Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 237: 229–233.
- Swithers, S. E. (2013). Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 24: 431–441.

- Szczesniak, A. S. (2002). Texture is a sensory property. *Food quality and preference*, 13: 215–225.
- Taha, S. A., & Fields, H. L. (2005). Encoding of palatability and appetitive behaviors by distinct neuronal populations in the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 25: 1193–1202.
- Tordoff, M. G. (1988). How do non-nutritive sweeteners increase food intake?. *Appetite*, 11: 5–11.
- Veldhuizen, M. G., Albrecht, J., Zelano, C., Boesveldt, S., Breslin, P., & Lundström, J. N. (2011). Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Human brain mapping*, 32: 2256–2266.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Telang, F. (2008). Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 363: 3191–3200.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Tomasi, D., & Baler, R. D. (2013). Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obesity reviews*, 14: 2–18.
- Wagner, A., Aizenstein, H., Mazurkewicz, L., Fudge, J., Frank, G. K., Putnam, K., ... & Kaye, W. H. (2008). Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*, 33: 513.
- Welsch U, Deller T. (2010). *Sobotta Lehrbuch Histologie: Unter Mitarbeit von Thomas Deller*. 3. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Yamamoto, T., Yuyama, N., Kato, T., & Kawamura, Y. (1985). Gustatory responses of cortical neurons in rats. II. Information processing of taste quality. *Journal of neurophysiology*, 53: 1356–1369.
- Yarmolinsky, D. A., Zuker, C. S., & Ryba, N. J. (2009). Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell*, 139: 234–244.
- Yokum, S., Ng, J., & Stice, E. (2011). Attentional bias to food images associated with elevated weight and future weight gain: an fMRI study. *Obesity*, 19: 1775–1783.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lokalisation der Papillen und Schmeckknospen auf der Zunge.....	5
Abbildung 2:	Periphere Schmeckbahn.....	6
Abbildung 3:	Zentrale Schmeckbahn	8
Abbildung 4:	Bold-Effekt	13
Abbildung 5:	Schematische Darstellung des verwendeten Gustometers.....	16
Abbildung 6:	"Sniffin´Sticks".....	18
Abbildung 7:	Schema einer Blockwiederholung während der Applikation der Stimuli.....	19
Abbildung 8:	Die drei Stufen der statistischen Analyse von fMRT-Daten.	21
Abbildung 9:	Graphische Darstellung der Mittelwerte und der SD: Anzahl, Alter, Bauchumfang und BMI der Probanden.	22
Abbildung 10:	Intensitätsbewertung: Graphische Darstellung der Mittelwerte und der SD der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning	24
Abbildung 11:	Bewertung der Süße: Graphische Darstellung der Mittelwerte und der SD der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning	25
Abbildung 12:	Hedonik: Graphische Darstellung der Mittelwerte und der SD der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT-Scanning.....	27
Abbildung 13:	Die Aktivierungen durch die Zuckerlösung	28
Abbildung 14:	Die Aktivierungen durch die Süßstofflösung.....	30
Abbildung 15:	Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (1)	31
Abbildung 16:	Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (2)	31
Abbildung 17:	Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (3)	32
Abbildung 18:	Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (4)	32
Abbildung 19:	Aktivitäten anhand eines farbigen Standardgehirns des MNI (5)	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kontraindikationen für MRT Untersuchungen.....	11
Tabelle 2:	Vor- und Nachteile der fMRT.	12
Tabelle 3:	Verwendete Konzentrationen von Saccharose und Saccharin.	16
Tabelle 4:	Punktesystem des Händigkeitstests.....	17
Tabelle 5:	Angaben über Anzahl, Alter, Bauchumfang und BMI der Probanden.	23
Tabelle 6:	Die Mittelwerte und SD für die Bewertung der Intensität der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT.....	24
Tabelle 7:	Die Mittelwerte und SD für die Bewertung der Süße der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT.....	26
Tabelle 8:	Die Mittelwerte und SD für die Bewertung der Hedonik der drei Stimuli Zucker, Süßstoff und Wasser vor und nach dem Training und vor und nach dem fMRT.....	27
Tabelle 9:	Aktivierungen durch die Zuckerlösung	29
Tabelle 10:	Aktivierungen durch die Süßstofflösung.....	30
Tabelle 11:	Positiver Effekt von Zucker im Vergleich zu Süßstoff	33
Tabelle 12:	Positiver Effekt von Süßstoff im Vergleich zu Zucker	33

Anhang

Anhang 2: Anamnesebogen

Anamnesebogen

Schmecken
&
Riechen

Datum: Probandennummer:

Untersucher:

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

Allgemeine Angaben

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

Geschlecht männlich weiblich

Vorgeschichte

Bestehen oder bestanden folgende **Krankheitsbilder** ?

nein

ja, folgende

<input type="checkbox"/> Unfall mit Kopfbeteiligung ?	<input type="checkbox"/> häufige Erkältungen / Grippe / Schnupfen ?
<input type="checkbox"/> häufige Nasennebenhöhlenentzündungen ?	<input type="checkbox"/> Nasenpolypen ?
<input type="checkbox"/> derzeit Heuschnupfen ?	<input type="checkbox"/> behinderte Nasenatmung ?
<input type="checkbox"/> Nerven-/Hirnerkrankung ?	<input type="checkbox"/> Gelbsucht/Leberentzündung (Hepatitis) ?
<input type="checkbox"/> Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) ?	<input type="checkbox"/> Nierenerkrankung ?
<input type="checkbox"/> Schilddrüsen über funktion (Hyperthyreose) ?	<input type="checkbox"/> Schilddrüsen unter funktion (Hypothyreose)?

Andere (welche)

.....

.....

Anhang 3: Auswahlmöglichkeiten der „Sniffin‘ Sticks“

Die korrekte Antwort ist jeweils dick gedruckt.

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

Anhang 4: Schmeckspray

Schmecktest Süß im Saft

Datum: ___/___/___ Uhrzeit: ___:___ Untersucher: _____

Name: _____ Vorname: _____

Geb.-Dat.: ___/___/___ Geschlecht: m w

SCHMECKTEST

Grün	<input type="checkbox"/>	Süß	<input type="checkbox"/>	Salzig	<input type="checkbox"/>	Sauer	<input type="checkbox"/>	Bitter
Weiß	<input type="checkbox"/>	Süß	<input type="checkbox"/>	Salzig	<input type="checkbox"/>	Sauer	<input type="checkbox"/>	Bitter
Blau	<input type="checkbox"/>	Süß	<input type="checkbox"/>	Salzig	<input type="checkbox"/>	Sauer	<input type="checkbox"/>	Bitter
Rot	<input type="checkbox"/>	Süß	<input type="checkbox"/>	Salzig	<input type="checkbox"/>	Sauer	<input type="checkbox"/>	Bitter

Berechnung

Körpergewicht: _____ kg

Größe: _____ cm

Anhang 5: Schmeckstreifentest

Schmeckstreifentest

Datum: ___/___/___ Uhrzeit: ___:___ Untersucher: _____

Name: _____ Vorname: _____

Geb.-Dat.: ___/___/___ Geschlecht: m w

Anleitung:

Bei diesem Test wird Ihre Fähigkeit, die Geschmacksqualitäten süß/ salzig/ sauer/ bitter zu erkennen untersucht. Ich werde Ihnen dazu sogenannte Schmeckstreifen (in Geschmacksstoff getränkte Filterpapierstreifen) entweder auf die rechte oder linke Zungenhälfte legen. Sie dürfen den Mund dabei nicht schließen. Ihre Aufgabe ist es, aus den vier verschiedenen Möglichkeiten auf dieser Vorlage die empfundene Geschmacksqualität auszuwählen. Danach werde ich den Schmeckstreifen wieder von Ihrer Zunge entfernen und Sie spülen bitte den Mund gründlich mit Wasser.

Entscheiden Sie sich bitte immer für einen der vier Begriffe – auch, wenn Sie nicht sicher sind oder gar nichts wahrgenommen haben.

Nr.	Seite	süß	sauer	bitter	salzig
4	L				
8	R				
12	L				
16	R				
16	L				
12	R				
8	L				
4	R				
7	L				
15	R				
3	L				
11	R				
11	L				
3	R				
15	L				
7	R				
14	L				
10	R				
6	L				
2	R				
2	L				
6	R				
5	L				
14	R				
13	L				
1	R				
10	L				
5	R				
9	L				
13	R				
1	L				
9	R				Gesamt
Erg	L				
Erg	R				
Erg					

	R	L	Bds
Ergebnis			